

慢性心衰患者报告结局恶化与最小显著差异之 TUDD 纵向分析*

赵一瑾¹ 田晶² 闫晶晶¹ 韩琳艾² 冯佳雨¹ 韩港飞² 丁凤琴¹ 韩清华^{2Δ} 张岩波^{1,3,4Δ}

【摘要】目的 依据最小临床重要差异值,估计慢性心衰患者报告结局恶化事件的预警阈值及与死亡无关的病情恶化时间,预判患者发生不良事件的关键时点,提前干预,以减少不良事件发生。**方法** 使用慢性心力衰竭患者报告结局量表,将患者报告结局评分从基线到 18 个月的变化按性别分组,进行 Cox 分析,并设置评分的降低值超过最小临床重要差异值为结局事件,观察各组患者分别出现生命质量下降的时间。本文主要关注量表的社会及治疗领域。**结果** 共纳入 173 例患者,其中男性 98 例,女性 75 例。社会领域中男性病情恶化时间的中位数为 18 个月($P=0.043$);治疗领域中,男性病情恶化时间的中位数为 18 个月($P<0.001$),女性为 12 个月(95% CI:9.898~14.011, $P<0.001$)。对治疗领域做 Cox 回归分析,结果显示支持利用度维度是患者生命质量下降的危险因素($HR=1.018$,95% CI:1.010~1.026, $P<0.001$)。**结论** 慢性心衰患者生命质量的下降存在性别差异,需更早关注女性患者的生命质量,同时应鼓励患者主动向外界倾诉及寻求帮助。

【关键词】 心力衰竭 患者报告结局 最小临床重要差异 确定病情恶化时间

【中图分类号】 R195.1 **【文献标识码】** A **DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.02.017

心力衰竭(heart failure, HF)是一种复杂的临床综合征,其主要表现为心室充盈或射血的结构或功能障碍^[1]。《中国心血管健康与疾病报告 2020》指出,中国心血管病患病率呈逐年上升趋势,现患人数达到 890 万^[2]。可见,心力衰竭对我国人民的生存质量造成了很大的影响。近年来已有许多研究者引入最小临床重要差异(minimal clinically important differences, MCID)值,探讨心衰患者健康生活方式对疾病预后的影响^[3-4]。为了纵向比较生活质量,我们根据 MCID 临界值,探讨了生活质量评分最终恶化的不同定义^[5]。

与死亡无关的确定病情恶化时间(time until definitive deterioration, TUDD)方法已被提出作为一种对癌症随机临床试验中患者报告的结果进行纵向分析的方式^[6],但目前对 TUDD 的研究主要集中在癌症领域^[7-9],研究证明 TUDD 方法能提供有意义的纵向健康相关生命质量(health related quality of life, HRQoL)结果。本文将 TUDD 方法应用于心力衰竭研究中,以便能更合理地体现患者的健康恶化情况。

在临床试验中,患者报告结局(patient-reported outcomes, PRO)可用于测量干预对患者健康状况的一个或多个方面的影响^[10]。针对慢性心衰(chronic heart failure, CHF)患者的特定 PRO 量表已被视为重要的评估工具,研究表明,CHF-PRO 量表具有良好的

信度、效度和可行性,可作为评价慢性心力衰竭临床治疗和临床试验的有效工具^[11]。

因此,本文依据 MCID,估计 PRO 恶化事件的预警阈值及与死亡无关的 TUDD,并应用 Cox 回归模型分析导致结局发生的影响因素,助力实现心衰患者更好的临床实践与慢病管理。

患者和方法

1. 患者

本文患者来源于 2019 年 1 月 1 日-2020 年 8 月 1 日山西医科大学第一附属医院、山西省心血管病医院、山西省白求恩医院确诊为慢性心力衰竭的患者共 173 例,其中死亡患者 39 例。严格按照纳入、排除标准筛选研究对象并签署知情同意书。

纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②有典型的慢性心力衰竭症状(如劳力性或阵发性呼吸困难、乏力、食欲不振)或体征(如双下肢水肿、肺部湿啰音、肝颈静脉回流征阳性);③纽约心脏病协会(New York heart association, NYHA)心功能分级 II~IV 级;④接受心力衰竭药物及其他治疗措施的患者。

排除标准:①近两个月发生急性心血管事件的患者;②并发精神疾病的患者;③由于言语、智力障碍等原因不能理解或完成问卷的患者;④并发其他危及生命的疾病,预期生存时间 <1 年的患者;⑤拒绝参加本项目的患者。

患者随访:在患者住院时进行生存质量评定,并在患者出院后 1 个月、3 个月、6 个月、之后每 6 个月一次持续进行电话随访,包括患者症状(胸憋、气紧、食欲不振),体征(体重、血压、心率、水肿情况),生活方式(饮食、运动、戒烟酒),药物治疗情况,预后(好转、恶

* 基金项目:国家自然科学基金(81872714;82173631)

1.山西医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室(030001)

2.山西医科大学附属第一医院心内科

3.山西中医药大学

4.重大疾病风险评估山西省重点实验室

Δ通信作者:张岩波, E-mail: sxmuzyb@126.com; 韩清华, E-mail: syhqh@sohu.com

化、再住院、死亡)。

2. CHF-PRO 量表

本文采用 CHF-PRO 量表,包括 4 个领域、12 个维度,共 57 个条目。其中社会领域(SOD)包括 2 个维度:社会支持(SUP)和支持利用度(UTI);治疗领域(TRE)包括 3 个维度:依从性(COM)、满意度(SAT)、药物副作用(EOD)。内容采用 Likert 5 级评分法进行量表评分^[11]。

3. 方法

本文收集患者的基线及随访 PRO 评分,将患者的 PRO 降低值超过 MCID 定义为恶化事件,并将此事件作为结局指标,将这一事件发生的时间定义为 TUDD。将 PRO 评分从基线到 18 个月的变化按性别分为男性和女性两组进行生存分析。

(1) MCID

在本研究中,我们引入 MCID 来分析其临床意义,根据当前 CHF-PRO 数据的特征,采用分布法的 ES 法计算 MCID。ES 公式如下:

$$ES = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_0}{\sqrt{\sum (X_0 - \bar{X}_0)^2 / (n-1)}}$$

在上式中, X_0 表示患者的基线得分。 \bar{X}_0 为个体的平均基线得分, \bar{X}_1 为个体的平均随访得分。根据 Cohen 提出的标准,0.2、0.5 和 0.8 的效应尺度值分别对应于弱效应、中等效应和强效应^[12]。本文中使用的 0.2 的效应尺度作为差异统计量来估计 MCID。

(2) TUDD

TUDD 被提出作为一种对 PRO 进行纵向分析的方式。把 TUDD 设定为结局事件,这样更合理,是健康恶化的具体体现。本文使用 Kaplan Meier 方法对产生 MCID 变化的 TUDD 进行分析,并用 log-rank 方法进行组间比较。用中位数及其 95% 的置信区间描述 TUDD,得到中位 TUDD(即 50% 的慢性心衰患者出现病情恶化的时间)以描述患者的疾病进展趋势。采用多变量 Cox 回归模型计算具有 95% CI 的风险比(HR)。

结 果

1. 基本情况

本文纳入 2019 年 1 月 1 日-2020 年 8 月 1 日随访时间满足 1 个月~18 个月的 CHF 患者共 173 例,其中死亡患者 39 例,男性 98 例,女性 75 例。患者平均年龄为(70.09±13.06)岁,已婚患者占比最多为 145 例(83.82%)。有 105 例(60.69%)患者存在吸烟史,128 例(74.00%)患者存在饮酒史,均超过总人数的一半。85 例患者的 NYHA 分级为 III 级,占 49.13%;65 例患者的 NYHA 分级为 IV 级,占

37.57%。绝大多数患者(95.38%)的医保类型为社会医保。具体情况见表 1。

表 1 患者的基线特征[n(%)]

变量	n=173
年龄(岁)	70.09±13.06
性别	
男	98(56.65)
女	75(43.35)
BMI(kg/m ²)	24.14±3.97
血型	
O 型	32(18.50)
A 型	17(9.83)
B 型	22(12.72)
AB 型	9(5.20)
不知	93(53.76)
心率	78.07±17.89
舒张压(mmHg)	74.17±13.47
收缩压(mmHg)	129.35±22.61
婚姻状况	
未婚	5(2.89)
已婚	145(83.82)
离异	1(0.58)
丧偶	22(12.72)
文化程度	
小学及以下	68(39.31)
初中	53(30.64)
高中(含中专)及以上	52(30.06)
职业	
农民	70(40.46)
非农民	103(59.54)
收入	
低	95(54.91)
中	76(43.93)
高	2(1.16)
医保种类	
社会医保	165(95.38)
非社会医保	8(4.62)
家族史	
有	127(73.41)
无	46(26.59)
既往史	
有	69(39.88)
无	104(60.12)
吸烟史	
有	105(60.69)
无	68(39.31)
饮酒史	
有	128(74.00)
无	45(26.00)
NYHA	
II 级	23(13.29)
III 级	85(49.13)
IV 级	65(37.57)

2. MCID

由表 2 可知, CHF-PRO 量表社会领域的 MCID 值为 1.17, 两个维度社会支持和支持利用度的值分别为 0.85 和 0.61; 治疗领域的 MCID 值为 1.13, 三个维度依从性、满意度和药物副作用的值分别为 0.26、0.99 和 0.19。这表明社会、治疗领域的 PRO 得分至少下降 1.17 分、1.13 分, 才被认为患者情况发生了恶化。

表 2 CHF-PRO 各领域及维度的 MCID 值

领域/维度	MCID 值
SOD	1.17
SUP	0.85
UTI	0.61
TRE	1.13
COM	0.26
SAT	0.99
EOD	0.19

3. TUDD 分析

社会领域中男性的中位 TUDD 为 18 个月 ($P = 0.043$)。在社会支持维度, 男性的中位 TUDD 为 3 个月 ($95\% CI: 2.353 \sim 3.647, P = 0.419$), 女性的中位 TUDD 为 6 ($95\% CI: 5.145 \sim 6.855, P = 0.419$) 个月, 早于其他各维度; 支持利用度维度中男性的中位 TUDD 同样为 18 个月 ($P = 0.214$) (见图 1、表 3)。

治疗领域中男性的中位 TUDD 为 18 个月 ($P < 0.001$), 女性的中位 TUDD 为 12 个月 ($95\% CI: 9.898 \sim 14.011, P < 0.001$) 个月。依从性维度男性的中位 TUDD 为 12 个月 ($95\% CI: 9.794 \sim 14.206, P = 0.784$) 个月, 女性的中位 TUDD 也为 12 个月 ($95\% CI: 9.277 \sim 14.723, P = 0.784$) 个月; 满意度维度男性的中位

TUDD 为 18 ($95\% CI: 16.004 \sim 19.996$) 个月, 女性的中位 TUDD 为 12 个月 ($95\% CI: 9.863 \sim 14.137, P < 0.001$) 个月; 药物副作用维度对数秩检验的 $P = 0.029$ (见图 2、表 3)。

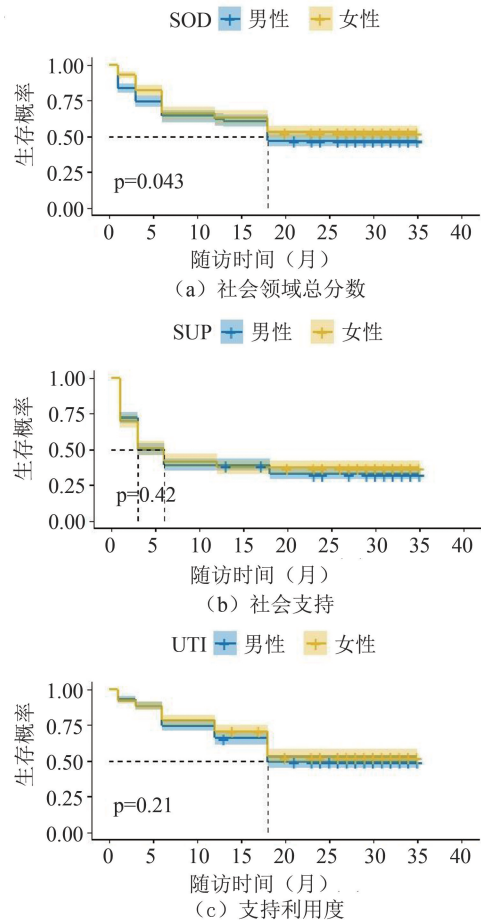


图 1 CHF-PRO 中社会领域及各维度的 Kaplan Meier 曲线

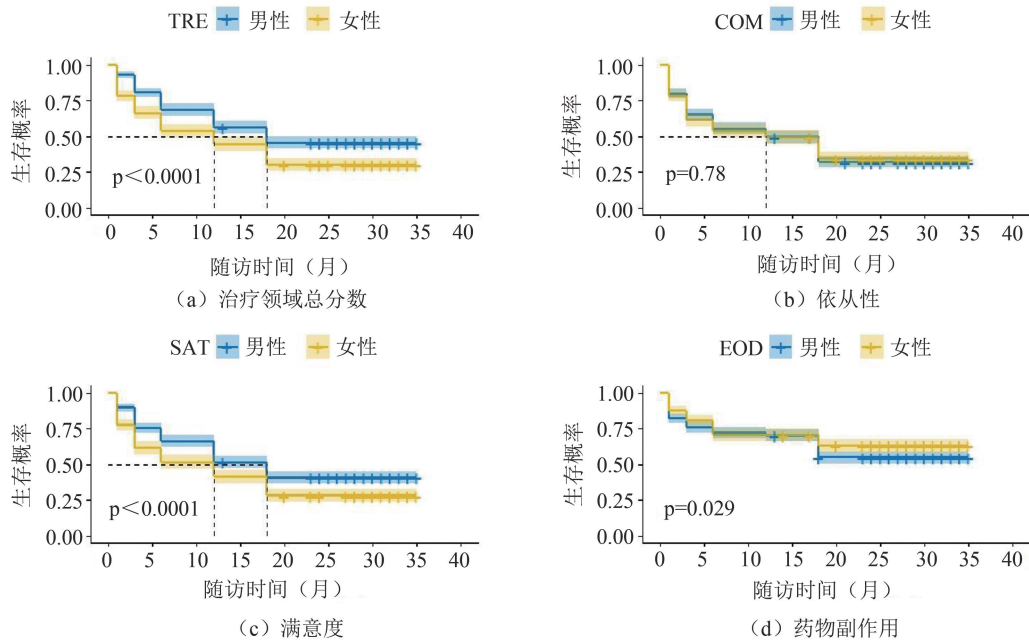


图 2 CHF-PRO 治疗领域及各维度的 Kaplan Meier 曲线

对社会领域做 Cox 回归分析, 结果显示: 社会支持 ($HR = 0.944, 95\% CI: 0.935 \sim 0.953, P < 0.001$)、支持

利用度 ($HR = 0.950, 95\% CI: 0.941 \sim 0.958, P < 0.001$) 和满意度 ($HR = 0.970, 95\% CI: 0.962 \sim 0.978, P <$

0.001)与社会领域 TUDD 相关。依从性($P = 0.356$)和药物副作用($P = 0.407$)对社会领域 TUDD 没有显著差异。

对治疗领域做 Cox 回归分析,结果显示社会支持维度($P = 0.417$),对治疗领域 TUDD 没有显著差异。其他四个维度支持利用度($HR = 1.018, 95\% CI: 1.010 \sim 1.026, P < 0.001$)、依从性($HR = 0.970, 95\% CI: 0.962 \sim 0.979, P < 0.001$)、满意度($HR = 0.899, 95\% CI: 0.890 \sim 0.908, P < 0.001$)和药物副作用均与治疗领域 TUDD ($HR = 0.988, 95\% CI: 0.981 \sim 0.995, P = 0.001$)相关,结果见表 4。

表 3 对各领域及维度的 KM 分析结果

		样本数	恶化数	中位数	95%CI	log-rank P value
SOD	男	522	277	18	-	0.043
	女	407	192	-	-	
SUP	男	522	349	3	2.535~3.647	0.419
	女	407	255	6	5.145~6.855	
UTI	男	522	263	18	-	0.214
	女	407	190	-	-	
TRE	男	522	283	18	-	<0.001
	女	407	285	12	9.989~14.011	
COM	男	522	353	12	9.794~14.206	0.784
	女	407	266	12	9.277~14.723	
SAT	男	522	307	18	16.004~19.996	<0.001
	女	407	293	12	9.863~14.137	
EOD	男	522	234	-	-	0.029
	女	407	150	-	-	

*:加粗的为领域,未加粗的为维度;“-”表示受样本量限制,未得到相应的中位 TUDD 值及 95%CI 值。

表 4 各领域的 Cox 回归分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	P	HR	HR 95%CI
SOD						
SUP	-0.058	0.005	133.721	<0.001	0.944	0.935~0.953
UTI	-0.052	0.005	128.011	<0.001	0.950	0.941~0.958
COM	-	-	-	0.356	-	-
SAT	-0.031	0.004	52.110	<0.001	0.970	0.962~0.978
EOD	-	-	-	0.407	-	-
TRE						
SUP	-	-	-	0.417	-	-
UTI	0.018	0.004	20.050	<0.001	1.018	1.010~1.026
COM	-0.030	0.004	48.405	<0.001	0.970	0.962~0.979
SAT	-0.107	0.005	430.835	<0.001	0.899	0.890~0.908
EOD	-0.012	0.004	10.682	0.001	0.988	0.981~0.995

*:加粗的为领域,未加粗的为维度;“-”表示该维度不会对所在领域产生显著影响。

讨论

本研究将 PRO 引进心脑血管慢病管理,依据 MCID,估计 PRO 恶化事件的预警阈值及与死亡无关的 TUDD,并应用 Cox 回归模型分析导致结局事件发生的影响因素,分别在社会领域和治疗领域比较了不同性别对患者健康相关生活质量的影响。结果显示,社会领域中男性的中位 TUDD 为 18 个月;治疗领域中,男性的中位 TUDD 为 18 个月,女性的中位 TUDD

为 12 个月,但存在一个特殊情况是,在社会支持维度,男性的中位 TUDD 为 3 个月,女性的中位 TUDD 为 6 个月。Cox 回归分析显示,社会支持、支持利用度和满意度是社会领域 PRO 值下降的保护因素;支持利用度是治疗领域 PRO 值下降的危险因素。

女性出现生命质量恶化的时间普遍早于男性,表明慢性心衰患者生命质量的下降存在性别差异,需更早关注女性患者的生命质量。党彩静^[13]和褚松筠^[14]等人的研究结果也证明慢性心衰预后的危险因素存在性别差异,与本次研究得到的结果相符。由于慢性心衰会给患者带来巨大的心理压力和压力,所以在社会支持维度,患者生命质量发生恶化的时间有所提前。因此我们提倡患者家属及朋友可以增加对患者病情的关注度,并鼓励患者积极参与心衰疾病危险因素的控制,这有助于改善心衰患者的预后,延长其生存期。

支持利用度是治疗领域 PRO 值下降的危险因素,即随着评分的增加,病情的恶化也会加剧。张盼盼等^[15]的研究也证实 PRO 量表的治疗领域对于患者的预后是否良好有极强的影响。通过对 CHF-PRO 量表条目的分析可见,在“您遇到烦恼时会主动向别人倾诉”和“您遇到困难时会主动向别人寻求帮助”,选择“从来没有”和“偶尔有”的比例接近 60%。由此可推断,大多数患者不愿与他人讨论病情或寻求帮助,这会极大地影响其治疗的效果。张青等^[16]也发现患者的支持利用度差可导致不良预后,与本研究的结果一致。因此,患者家属及朋友应鼓励患者积极主动地向外界倾诉,这有助于改善患者的生命质量和治疗效果。

本研究存在局限性。其一是研究设计中未考虑反应转移现象,随访研究过程中,面临的挑战之一是疾病发展进程中因患者的认知与状态改变,致使测量发生反应转移,导致偏倚发生,评估失效,疗效解释能力变弱。其二是我们仅做了以 TUDD 为结局的生存分析,并未将 TUDD 和死亡两种结局进行对比,且仅从社会领域和治疗领域进行了分析。因而未来做进一步分析时,可使用结构方程模型、项目反应理论等对反应转移现象进行识别,并加入死亡结局,从生理、心理等领域进行综合分析,从而为临床提供更为精确、有效的资料。

结论

本文根据 MCID 值,观察了病人发生 TUDD 的时间。我们估计,男性和女性患者在离开医院 18、12 个月,将会出现生活质量恶化的趋势。该结果可以帮助临床医生确定生活质量恶化的时间范围,然后调整治疗策略,指导病人的自我管理,提高病人的生活质量。并为其他慢性病和恶性肿瘤患者的追踪治疗提供

了可借鉴的经验。

参 考 文 献

- [1] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2022, 145(18): e1-e138.
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组. 《中国心血管健康与疾病报告 2020》要点解读. *中国心血管杂志*, 2021, 26(3): 209-218.
- [3] de Tejada GS, Bilbao A, Ansola L, et al. Responsiveness and minimal clinically important difference of the Minnesota living with heart failure questionnaire. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2019, 17(1): 17-36.
- [4] Tian J, Zhao JH, Zhang Q, et al. Assessment of chronic disease self-management in Patients with chronic heart failure based on the MCID of Patient-reported outcomes by the multilevel model. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2021, 21(1): 21-58.
- [5] Bonnetain F, Dahan L, Maillard E, et al. Time until definitive quality of life score deterioration as a means of longitudinal analysis for treatment trials in Patients with metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Eur J Cancer*, 2010, 46(15): 2753-2762.
- [6] Charton E, Cuer B, Cottone F, et al. Time to deterioration in cancer randomized clinical trials for patient-reported outcomes data: a systematic review. *Quality of Life Research*, 2020, 29(4): 867-878.
- [7] Hamidou Z, Dabakuyo TS, Mercier M, et al. Time to deterioration in quality of life score as a modality of longitudinal analysis in Patients with breast cancer. *The Oncologist*, 2011, 16(10): 1458-1468.
- [8] Zeinab H, Benoist C, Mohamed H, et al. Time to Definitive Health-Related Quality of Life Score Deterioration in Patients with Resectable Metastatic Colorectal Cancer Treated with FOLFOX4 versus Se-

quential Dose-Dense FOLFOX7 followed by FOLFIRI: The MIROX Randomized Phase III Trial. *PLoS ONE*, 2017, 11(6): 1-14.

- [9] Anota A, Boulin M, Dabakuyo-Yonli S, et al. An explorative study to assess the association between health-related quality of life and the recommended Phase II dose in a Phase I trial: idarubicin-loaded beads for chemoembolisation of hepatocellular carcinoma. *BMJ Open*, 2016, 6(6): 1-10.
- [10] U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for drug evaluation and research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for biologics evaluation and research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for devices and radiological health. Guidance for industry: Patient-reported outcome measures; use in medical Product development to support labeling claims; draft guidance. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2006, 4(79): e1-e20.
- [11] Tian J, Xue JP, Hu XJ, et al. CHF-PROM: validation of a Patient-reported outcome measure for Patients with chronic heart failure. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2018, 16(51): 1-14.
- [12] Wright A, Hannon J, Hegedus EJ, et al. Clinimetrics corner: a closer look at the minimal clinically important difference (MCID). *The Journal of Manual & Manipulative Therapy*, 2012, 20(3): 160-166.
- [13] 党彩静, 张婧, 韩蒙蒙, 等. 不同性别重症心力衰竭患者的临床特点及预后影响因素的分析. *中国循环杂志*, 2021, 36(11): 1089-1095.
- [14] 褚松筠, 彭芬, 赵静, 等. 慢性心力衰竭患者性别差异对预后的影响因素研究. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(10): 1028-1031.
- [15] 张盼盼, 田晶, 杨弘, 等. 基于随机森林的慢性心力衰竭患者报告结局量表的预后评估价值. *郑州大学学报*, 2020, 55(6): 786-790.
- [16] 张青, 田晶, 杨弘, 等. 慢性心力衰竭患者报告结局评估与结构方程模型分析. *中国医院统计*, 2020, 27(3): 193-201.

(责任编辑: 邓妍)

(上接第 238 页)

- [7] 林谦. 面板数据的模型建立和检验分析. *统计与信息论坛*, 2006, 21(5): 36-37.
- [8] Longford NT, Bryk AS, Raudenbush SW. Hierarchical linear models: applications and data analysis methods. *Contemp Sociol*, 1993, 22(2): 293.
- [9] Liu C, Liu Z, Nicholas S, et al. Trends and determinants of catastrophic health expenditure in China 2010-2018: a national panel data analysis. *BMC Health Services Research*, 2021, 21(21): 1-12.

- [10] 中国心血管健康与疾病报告(2019)节选一: 心血管病社区防治. *心脑血管病防治*, 2020, 20(6): 541-543+552.
- [11] 李志芳, 段培芬, 刘新太, 等. 农村心血管疾病高危患者规范化管理效果的评价. *中国循环杂志*, 2018, 33(8): 792-796.
- [12] 王宪沛, 高传玉, 李牧蔚, 等. 心脑血管病共同危险因素评估、检测及干预的专家共识. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(6): 541-551.

(责任编辑: 郭海强)