

内皮活化和应激指数预测值 与心力衰竭患者死亡风险的关联

刘文钊¹,张远²,马湘萍³,魏峰涛¹,卜培莉³

(1.山东大学齐鲁第二医院重症医学科,山东 济南 250033; 2.山东大学齐鲁第二医院心血管特检科,山东 济南 250033;
3.山东大学齐鲁医院心血管内科,山东 济南 250012)

摘要:目的 探讨内皮活化和应激指数预测值(pre-endothelial activation and stress index, pre-EASIX)与心力衰竭(heart failure, HF)患者死亡风险之间的关联,为临床评估HF预后提供新的参考指标。方法 从开放数据库MIMIC-IV v3.1中提取7 146例HF患者的数据,计算每个患者的内皮活化和应激指数(endothelial activation and stress index, EASIX),将其转换为log₂值(pre-EASIX),并根据pre-EASIX的三分位数进行分组。采用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)分析、Kaplan-Meier生存曲线和Cox回归模型评估pre-EASIX与HF患者死亡风险的相关性。结果 RCS分析结果显示,pre-EASIX与HF患者死亡风险呈“J”型曲线趋势,对HF患者死亡风险的预测能力有统计学意义($P<0.05$);Kaplan-Meier生存曲线显示,随着pre-EASIX的升高,HF患者的生存率呈下降趋势,其对HF患者生存率的预测能力有统计学意义($P<0.001$);多因素Cox回归分析显示,高pre-EASIX水平是HF患者30、90、180及365 d死亡的独立危险因素,具有统计学意义($P<0.01$);根据左室射血分数对HF亚组患者进行Cox回归分析后,pre-EASIX是HF亚组患者死亡的独立危险因素,具有统计学意义($P<0.001$)。结论 pre-EASIX与HF患者的死亡风险密切相关,有助于早期识别高风险患者,可作为评估HF患者及不同亚组预后的重要指标之一。

关键词:内皮活化和应激指数预测值;心力衰竭;死亡风险;内皮功能障碍;预后

中图分类号:R541.6

文献标志码:A

Correlation between the pre-endothelial activation and stress index and the mortality risk of patients with heart failure

LIU Wenzhao¹, ZHANG Yuan², MA Xiangping³, WEI Fengtao¹, BU Peili³

(1. Department of Intensive Care Unit, The Second Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250033, Shandong, China;
2. Department of Cardiovascular Special Examination, The Second Qilu Hospital of Shandong University,
Jinan 250033, Shandong, China; 3. Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University,
Jinan 250012, Shandong, China)

Abstract: Objective To provide a novel reference indicator for the clinical assessment of heart failure (HF) prognosis by exploring the correlation between the pre-endothelial activation and stress index (pre-EASIX) and mortality risk in HF patients. **Methods** Data from 7,146 HF patients in the open-source database MIMIC-IV v3.1 were used. The endothelial activation and stress index (EASIX) was calculated for each patient and converted into a log₂ value (pre-EASIX). Patients were categorized based on the tertiles of pre-EASIX. The correlation between pre-EASIX and mortality risk in HF patients was evaluated using restricted cubic spline (RCS) analysis, Kaplan-Meier survival curve, and Cox regression model. **Results** RCS analysis revealed a J-shaped curve relationship between pre-EASIX and mortality risk in HF patients, suggesting that the predictive capacity of pre-EASIX for HF patient mortality risk was statistically significant ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival curve demonstrated that with increasing pre-EASIX, the

survival rate of HF patients declined, and its predictive capacity for the survival rate of HF patients was statistically significant ($P < 0.001$). Multivariate Cox regression analysis confirmed that pre-EASIX was an independent risk factor for 30-, 90-, 180-, and 365-day mortality in HF patients, with statistical significance ($P < 0.01$). Following a subgroup analysis of Cox regression in HF patients stratified by left ventricular ejection fraction, pre-EASIX remained an independent risk factor for mortality in HF subgroup patients, with statistical significance ($P < 0.001$). **Conclusion** Pre-EASIX is closely associated with the risk of mortality in HF patients. It aids in the early identification of high-risk patients and can serve as an important indicator for evaluating the prognosis of HF patients and different subgroups.

Key words: Pre-endothelial activation and stress index; Heart failure; Mortality risk; Endothelial dysfunction; Prognosis

心力衰竭(heart failure, HF)是一种因心脏结构或功能异常所致复杂临床综合征,其背后病因多样,病理生理机制高度异质^[1]。截至2022年,我国HF患者约为890万^[2]。该病预后较差,确诊后1年及5年内死亡率分别为29%和50%,给社会与患者家庭带来了沉重的经济与照护压力^[3]。目前,氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)是临床上应用最广泛的HF诊断与预后评估生物标志物。然而,其水平易受肾功能不全、心肌炎、肺栓塞等多种心外及合并症因素的干扰,导致特异性受限^[4]。因此,发掘并验证新型、稳定且独立的预后预测指标,对于优化HF的风险分层与管理策略至关重要。

内皮活化和应激指数(endothelial activation and stress index, EASIX)是由乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酐(creatinine, CR)及血小板计数(platelets count, PLT)3项常规检验指标构成的复合指标,最初被用于预测异基因造血干细胞移植后移植相关血栓性微血管病(transplant-associated thrombotic microangiopathy, TAM)等内皮并发症的风险^[5]。近年来,EASIX的预后价值已在恶性血液病、脓毒症、严重肝病、新冠肺炎疾病及高血压等多种疾病中得到证实,展现出作为便捷生存预测指标的潜力^[6-9]。

EASIX的3个组成要素LDH、CR和PLT均为临床常规检测项目,且各自独立地被认为是心血管事件的预测因子,为EASIX在HF领域的应用提供了理论基础^[10-12]。然而,EASIX对HF患者预后的预测价值尚待阐明。既往文献中将EASIX进行对数转换(以2为底)以改善其分布特性,转换后的指标为内皮活化和应激指数预测值(pre-endothelial activation and stress index, pre-EASIX)^[13]。本研究旨在探讨pre-EASIX与HF患者全因死亡风险的相关性,以期为临床提供一种更稳定、便捷的HF预后评估新工具。

1 资料与方法

1.1 资料

研究数据来源于公开可用的MIMIC-IV v3.1数据库。该数据库由麻省理工学院计算生理学实验室创建并维护,收录了2008—2022年在贝斯以色列女执事医疗中心重症监护病房(intensive care unit, ICU)的危重患者信息。纳入标准:①根据国际疾病分类(the international classification of diseases, ICD)-9编码(428.xx)或-10编码(I50.xx)标准诊断为HF的患者;②年龄18~90岁。排除标准:①非首次入住ICU的患者;②ICU停留时间(length of stay, Los)不足24h;③入住ICU后24h内的LDH、CR、PLT数据缺失者。最终纳入7146例HF患者。本研究数据均来自公开数据库,已包含各自机构的伦理批准及患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 数据提取

采用Navicat Premium软件(版本17.0.8)提取HF患者在ICU入住首日的数据,包括:①年龄、性别和种族3项人口学信息;②心率(heart rate, HR)和平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)2项基础生命体征信息;③血糖、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, HB)、LDH、CR、PLT、肌钙蛋白T(troponin T, TnT)、高敏C反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, hs-CRP)、NT-proBNP和左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)10项实验室参数信息;④简化急性生理评分II(simplified acute physiology score II, SAPS II)和序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment score, SOFA)2项疾病评分信息;⑤高脂血症(hyperlipidemia, HLP)、高血压(hypertension, HTN)、糖尿病(diabetes, DM)、心肌梗死(myocardial infarction, MI)、慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)和慢性肺部疾病(chronic

pulmonary disease, CPD)6项合并症信息;⑥血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、袢/噻嗪类利尿剂、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)和钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter protein-2, SGLT-2)6项用药信息。为确保数据的一致性与代表性,本研究制定了以下数据处理规则:①若患者在入住ICU 24 h内接受了多次实验室检查,仅采纳首次结果;②鉴于在ICU入住首日接受心脏超声检查的患者比例较低,且在整個住院期间的检查次数有限,本研究未将LVEF的获取时间限定在入ICU后24 h内,而是采用了住院期间任何一次可用的LVEF测量值。

1.2.2 数据处理及分组

pre-EASIX计算公式为

$$\text{pre-EASIX} = \log_2(A \times B / C)$$

其中A表示CR,B表示LDH,C表示PLT;pre-EASIX是由三者经过运算后取 \log_2 得到的值。采用SPSS 29.0.1软件进行缺失值分析,并采用多重插补法对缺失值进行处理,以最大限度地利用现有信息并减少潜在偏倚。根据pre-EASIX的三分位数,将HF患者分为三个水平组:1组(-3.15~0.62)、2组(0.63~1.97)和3组(1.98~9.96)。为进一步分析pre-EASIX与不同HF亚组患者预后的相关性,本研究参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南(2024)》^[14],根据LVEF对HF患者进行分组:①LVEF \leq 40%的患者归为射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)组(A组);②40%<LVEF<50%的患者归为射血分数轻度降低的心衰(heart failure with mildly reduced ejection fraction,

HFmrEF)组(B组);③LVEF \geq 50%的患者归为射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)组(C组)。

1.2.3 观察指标

观察终点:HF患者在入组第30、90、180及365天的临床结局(状态为死亡或存活)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 29.0.1统计学软件。符合正态分布的连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析进行比较;不符合正态分布的连续变量采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Kruskal-Wallis H 检验进行比较;计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验进行比较;采用RStudio 2024.12.0软件“rms”包中的限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)方法分析HF患者死亡风险随pre-EASIX水平连续变化的趋势;采用“survival”包绘制与pre-EASIX相关的Kaplan-Meier生存曲线,分析观察1组、2组、3组在各时间点生存差异;采用单因素Cox回归和多因素Cox回归(调整潜在影响因素后)观察1组、2组、3组在各时间点的死亡风险差异,以及A组、B组、C组三个不同亚组患者pre-EASIX与各时间点的死亡风险的关系,结果以森林图的方式呈现。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

对3组患者一般资料的比较结果显示,相较于低pre-EASIX组HF患者,高pre-EASIX组HF患者血糖、CR、LDH、TnT、hs-CRP、NTpro-BNP、SAPS II评分和SOFA评分相对较高,PLT较低,DM、MI、CKD发病率相对较高,Los更长,30、90、180及365 d死亡风险更高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 HF患者的一般资料比较/[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Table 1 Comparison of the HF patients' common data / [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	总 ($n=7146$)	组1 ($n=2382$)	组2 ($n=2382$)	组3 ($n=2382$)	$F/\chi^2/H$	P
年龄/岁	70.63 \pm 12.81	70.40 \pm 12.90	71.61 \pm 12.62	69.88 \pm 12.84	11.39	<0.001
性别					169.90	<0.001
女	2956(41.37)	1234(51.81)	913(38.33)	809(33.96)		
男	4190(58.63)	1148(48.19)	1469(61.67)	1573(66.04)		
种族					45.08	<0.001
白人	4610(64.51)	1619(67.97)	1558(65.41)	1433(60.16)		
黑人	727(10.17)	186(7.81)	237(9.95)	304(12.76)		
其他种族	1809(25.31)	577(24.22)	587(24.64)	645(27.08)		

续表

项目	总 (n=7 146)	组 1 (n=2 382)	组 2 (n=2 382)	组 3 (n=2 382)	$F/\chi^2/H$	P
实验室指标及评分						
HR/(次/min)	86.20±17.00	87.29±16.88	85.03±16.81	86.28±17.24	10.57	<0.001
MAP/(mmHg)*	77.43±10.95	78.68±11.15	77.11±10.50	76.49±11.08	25.47	<0.001
血糖/(mg/dL)	135.00 (108.00,179.00)	129.00 (104.00,165.00)	139.00 (112.00,181.00)	141.00 (109.00,192.25)	71.48	<0.001
WBC/(10 ⁹ /L)	11.00 (7.90,15.60)	11.00 (8.00,15.20)	11.00 (7.80,15.50)	11.20 (7.60,16.10)	0.441	0.802
HB/(g/dL)	10.49±2.37	10.75±2.24	10.58±2.38	10.14±2.44	41.61	<0.001
LDH/(IU/L)	298.00 (224.00,432.00)	232.00 (189.00,293.00)	303.50 (235.00,397.25)	439.50 (295.00,782.25)	1 828.39	<0.001
CR/(mg/dL)	1.30 (0.90,2.10)	0.90 (0.70,1.10)	1.30 (1.00,1.80)	2.30 (1.50,4.00)	2 743.04	<0.001
PLT/(10 ⁹ /L)	191.00 (137.00,259.00)	250.00 (195.00,321.00)	181.50 (140.00,236.00)	141.00 (92.00,199.00)	1 741.92	<0.001
pre-EASIX	1.26(0.29,2.39)	-0.09(-0.59,0.29)	1.26(0.94,1.59)	2.95(2.39,3.93)	6 351.11	<0.001
TnT/(ng/mL)	0.15(0.05,0.64)	0.10(0.04,0.33)	0.13(0.04,0.66)	0.22(0.07,0.99)	136.97	<0.001
hs-CRP/(mg/L)	84.50 (34.10,162.20)	72.90 (19.55,148.05)	90.00 (42.35,169.15)	97.95 (36.93,171.78)	7.23	0.027
NTpro-BNP/ (pg/mL)	5 032.50 (1 863.75,13 330.75)	3 160.00 (1 308.00,8 205.00)	4 902.00 (2 015.00,13 094.00)	9 133.50 (3 104.75,20 462.75)	117.93	<0.001
SAPS II 评分	41.02±13.92	35.91±11.80	40.30±12.41	46.85±15.09	716.44	<0.001
SOFA 评分	5.73±3.57	3.82±2.74	5.46±3.07	7.92±3.58	1 653.51	<0.001
合并症						
HLP	3 273(45.80)	1 046(43.91)	1 150(48.28)	1 077(45.21)	9.64	0.008
HTN	1 504(21.05)	705(29.60)	484(20.32)	315(13.22)	193.27	<0.001
DM	3 082(43.13)	882(37.03)	1 064(44.67)	1 136(47.69)	58.66	<0.001
MI	2 482(34.73)	673(28.25)	843(35.39)	966(40.55)	80.18	<0.001
CKD	2 854(39.94)	426(17.88)	1 025(43.03)	1 403(58.90)	849.52	<0.001
CPD	2 570(35.96)	942(39.55)	895(37.57)	733(30.77)	43.83	<0.001
治疗药物						
ACEI/ARB	1 600(22.39)	584(24.52)	577(24.22)	439(18.43)	32.31	<0.001
袪/噻嗪类利尿剂	5 991(83.84)	1 996(83.80)	2 094(87.91)	1 901(79.81)	57.71	<0.001
β受体阻滞剂	5 543(77.57)	1 858(78.00)	1 922(80.69)	1 763(74.01)	30.88	<0.001
MRA	1 133(15.86)	337(14.15)	441(18.51)	355(14.90)	19.44	<0.001
SGLT-2	57(0.79)	15(0.63)	25(1.05)	17(0.71)	2.97	0.226
结局						
30 d 死亡人数	1 454(20.35)	331(13.90)	406(17.04)	717(30.10)	217.02	<0.001
90 d 死亡人数	2 112(29.55)	525(22.04)	615(25.82)	972(40.81)	225.41	<0.001
180 d 死亡人数	2 455(34.35)	633(26.57)	726(30.48)	1 096(46.01)	223.33	<0.001
365 d 死亡人数	2 874(40.22)	765(32.12)	871(36.57)	1 238(51.97)	215.15	<0.001
Los/d	3.15(1.68,6.32)	2.79(1.50,5.33)	3.15(1.69,6.23)	3.75(1.89,7.39)	87.40	<0.001

* 1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 pre-EASIX 与 HF 患者死亡风险关系的 RCS 分析

RCS 分析结果显示,pre-EASIX 与 HF 患者死亡风险之间存在非线性关系:当 pre-EASIX<1.24

时,HF 患者 30、90、180 及 365 d 的死亡风险总体呈下降趋势;但当 pre-EASIX>1.24 时,死亡风险均开始上升,呈现出一种“J 型”曲线特征,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。

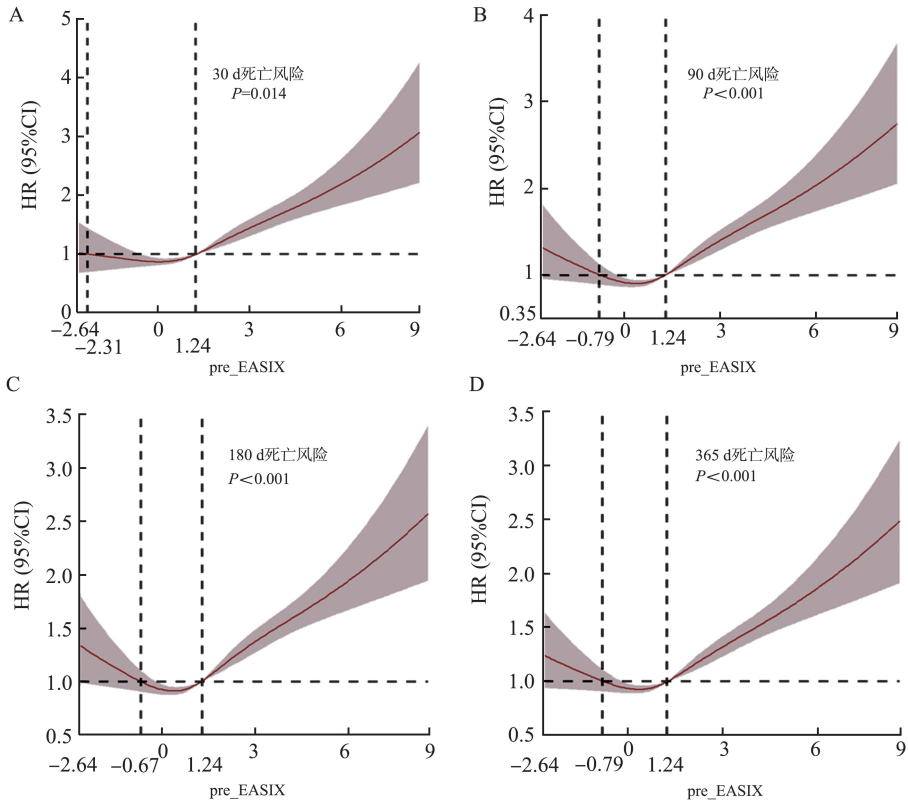


图1 pre-EASIX与HF患者30(A)、90(B)、180(C)、365 d(D)死亡风险关系的RCS曲线

Figure 1 RCS curves of the relationship between pre-EASIX and the mortality risk of HF patients during 30 (A), 90 (B), 180 (C), and 365 days (D)

2.3 pre-EASIX与HF患者死亡风险之间的生存曲线分析

Kaplan-Meier生存曲线显示,相较于低pre-EASIX

水平组,高pre-EASIX水平组HF患者的30、90、180及365 d生存率呈现下降趋势,差异有统计学意义($P < 0.001$),见图2。

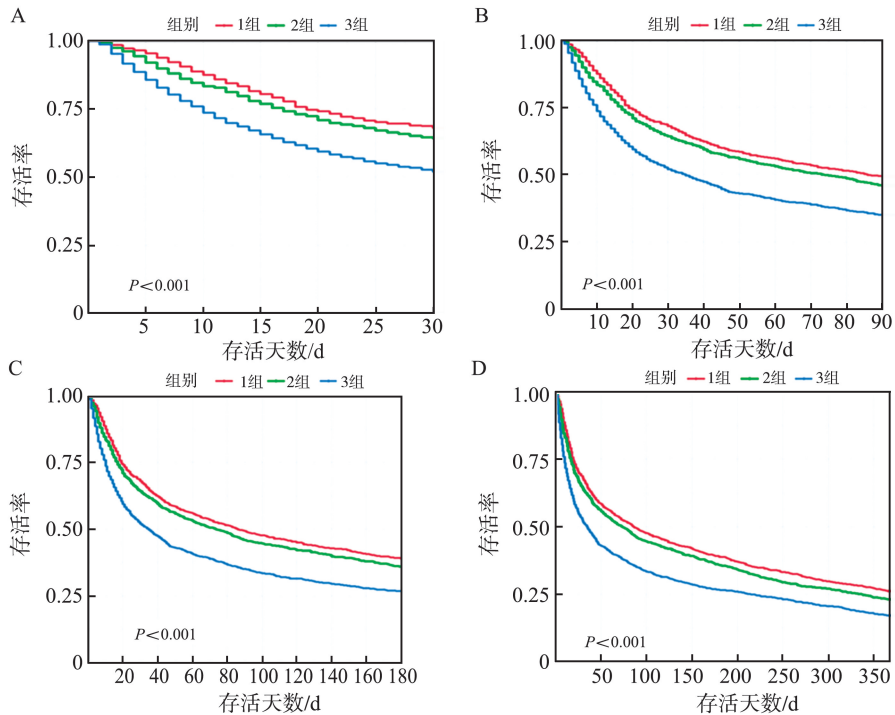


图2 pre-EASIX与HF患者30(A)、90(B)、180(C)、365 d(D)死亡风险关系的Kaplan-Meier生存曲线

Figure 2 Kaplan-Meier survival curve of the relationship between pre-EASIX and the mortality risk of HF patients during 30 (A), 90 (B), 180 (C), and 365 days (D)

2.4 pre-EASIX 与 HF 患者死亡风险的关系

单因素 Cox 回归分析的结果显示,2 组患者的 30 d 以及 3 组患者的 30、90、180 和 365 d 死亡风险均高于 1 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 3A。

在对潜在影响因素进行调整后的多因素 Cox 回归分析结果显示,2 组与 3 组患者的 30、90、180 及 365 d 死亡风险均高于 1 组,差异有统计学意义($P<0.01$),见图 3B。

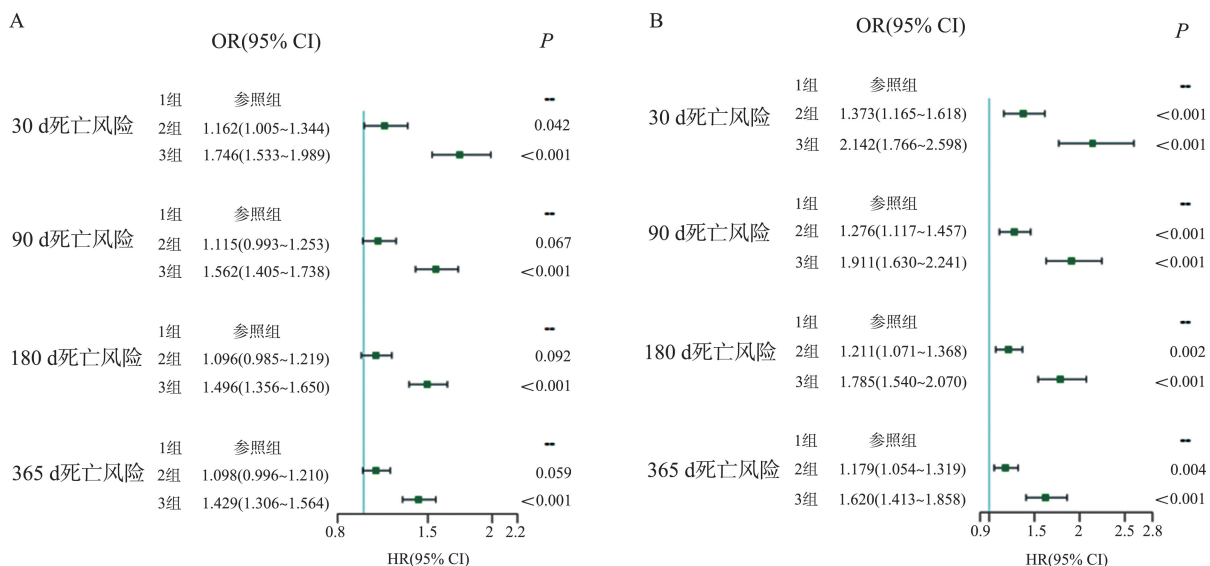


图 3 pre-EASIX 与 HF 患者死亡风险的单因素(A)和多因素(B)Cox 回归分析结果
Figure 3 Results of the univariate (A) and multivariate (B) Cox regression analysis of the relationship between pre-EASIX and the mortality risk of HF patients

2.5 pre-EASIX 与 HF 患者不同亚组死亡风险的关系

亚组基线数据比较显示,与低 LVEF 亚组相比,高 LVEF 亚组年龄更大,女性占比更高,pre-EASIX、MAP、HB、LDH、TnT、NTpro-BNP 更低,更少应用 ACEI/ARB、MRA 药物,更多合并 HTN,更少合并

MI,差异均有统计学意义($P<0.05$)。单因素 Cox 回归分析后,在对潜在影响因素进行调整后的多因素 Cox 回归分析结果显示,pre-EASIX 与不同亚组 HF 患者的死亡风险存在独立相关性($P<0.05$)。见图 4。

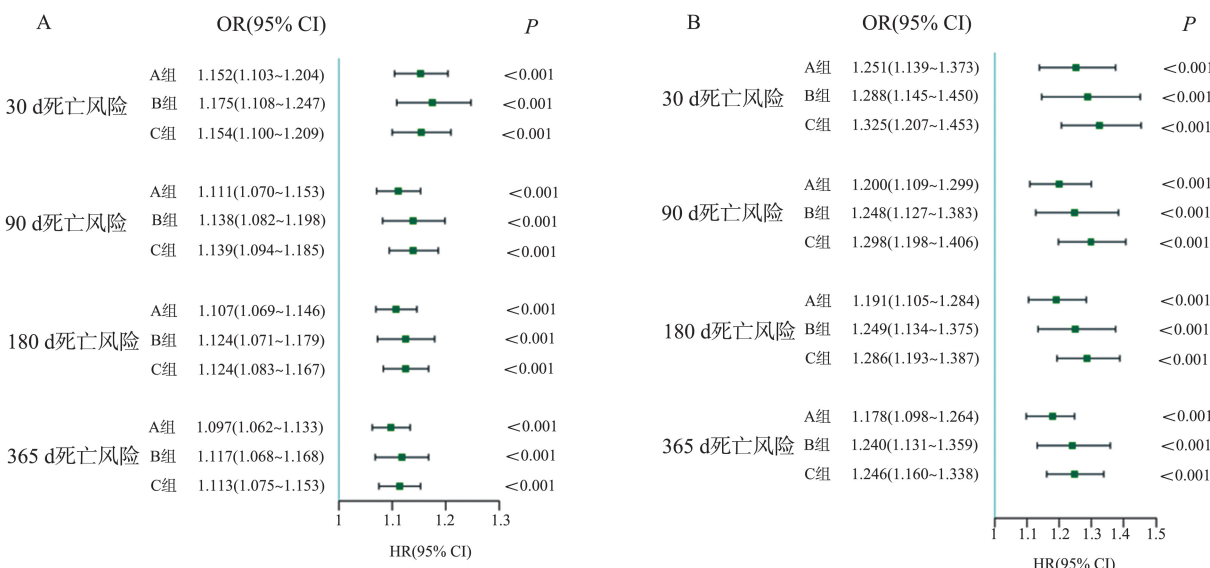


图 4 pre-EASIX 与 HF 患者不同亚组死亡风险的单因素(A)、多因素(B)Cox 回归分析
Figure 4 Results of the univariate (A) and multivariate (B) Cox regression analysis of pre-EASIX and mortality risk in different subgroups of HF patients

3 讨论

HF 是全球范围内导致心血管疾病和死亡的主要原因之一。在其发生与发展的复杂病理生理网络中,氧化应激、炎症反应及内皮功能障碍扮演着至关重要的角色。内皮功能障碍通过影响血管舒张、加剧氧化应激与慢性炎症、促进白细胞黏附等多种途径,深刻影响着心衰的进程^[15]。研究表明,部分内皮损伤相关生物标志物与 HF 的发生发展密切相关,并能够预测 HF 的进展与不良事件发生率^[16]。EASIX 是一项基于血清乳酸脱氢酶、肌酐和血小板计数的综合指标,其水平升高与内皮功能障碍相关标志物呈正相关,并在多种临床情境中展现出对内皮并发症及患者生存率的预测价值^[17-18]。既往研究证实,在淋巴瘤、高血压及冠状动脉疾病患者中,高 EASIX 水平均预示着更差的预后^[9,19-20]。上述研究结果表明,EASIX 水平与内皮功能障碍密切相关,而后者通过多重机制参与心衰的病理进程。本研究通过对大量 HF 患者数据的分析,证实了入院前 pre-EASIX 与 HF 患者的全因死亡风险存在显著相关性,为临床评估 HF 预后提供了一个稳定性高、易于获取的新型潜在参考指标。

作为目前临床上广泛应用的 HF 诊断生物标志物,NT-proBNP 仍具有一定的局限性^[4]。相比之下,pre-EASIX 因其稳定性和易获得性而具有潜在优势。既往研究表明,高 EASIX 水平的患者预后较差,这一结论具有跨疾病的一致性^[9,19,21]。本研究发现,pre-EASIX 水平与心衰患者死亡风险之间存在一种非线性的 J 型曲线关系,与上述研究基本一致。这种关系可能源于其构成成分的双重影响:低 CR 可能反映肌肉减少或营养不良,低 LDH 可能与营养不良、甲状腺功能不全等相关,而 PLT 过多则会增加血液黏稠度与血栓风险^[21-22],这些因素可能导致部分营养状况不佳或合并特定基础疾病的低 pre-EASIX 患者死亡率偏高。然而,随着 CR、LDH 的升高和 PLT 的降低,pre-EASIX 水平随之上升,心衰患者的死亡率也逐渐升高。这种趋势的病理生理基础可能与以下机制有关:①在缺氧条件下催化丙酮酸转化为乳酸,其水平升高不仅是组织缺氧的标志,更反映了氧化应激、炎症水平以及细胞损伤与膜通透性增加的程度^[23-24],这些均是导致内皮功能下降、促进心衰发生发展的关键环节^[25];②HF 常合并

肾功能不全,升高的 CR 水平本身即是 HF 恶化的加剧因素,并与心血管不良事件密切相关^[11];③HF 时的血流动力学异常和血管结构改变可导致血流淤滞,进而激活肾素-血管紧张素系统和交感神经系统,引起 PLT 异常活化与消耗,最终加重冠状动脉缺血;中重度 PLT 减少症已被证实与心衰患者 1 年全因死亡率的增加显著相关^[12,25]。因此,对这三项指标的联合测量在预测 HF 预后方面可能具有协同效应。本研究的生存分析进一步显示,随着 pre-EASIX 分组的提高,患者生存率呈下降趋势,这与 RCS 分析的结果相互印证,共同揭示了 pre-EASIX 与 HF 预后的复杂关联。

EASIX 作为内皮功能状态的反映指标,其构成成分 LDH、CR 和 PLT 均与内皮功能密不可分,而内皮功能障碍通过多种机制参与心衰的病理生理过程^[17-18,26]。大量跨疾病研究已证实,高 EASIX 水平是患者不良预后的共同标志^[9,19,21]。本研究通过多因素 Cox 回归分析,在排除了其他潜在混杂因素的影响后,证实高 pre-EASIX 水平是 HF 患者全因死亡的独立危险因素,与上述研究结果一致。其内在机制可能在于,高 pre-EASIX 水平提示患者存在更严重的内皮功能障碍,从而更易发生内皮相关并发症,最终导致不良预后。然而,这一推论尚需前瞻性研究或基础实验进一步验证。

心衰根据射血分数可分为不同亚型,其病理生理机制各异:HF_{rEF} 以收缩功能障碍为主,常由容量负荷过重、心肌缺血等诱发;HF_{pEF} 则以舒张功能障碍为核心,与炎症和细胞外基质重构关系更为密切;HF_{mrEF} 介于两者之间,兼具部分病理生理特征^[27]。本研究发现,与 HF_{rEF} 组相比,HF_{pEF} 组患者年龄偏大,女性更多,更多合并高血压,较少合并心肌梗死,糖尿病及慢性肾病患病率相似,NTpro-BNP、pre-EASIX 水平更低,预后相对较好,与 Dewan 等^[28]的研究结果基本一致。本研究还发现,在调整了混杂因素后,pre-EASIX 水平与不同 HF 亚组患者的死亡风险均存在独立相关性。HF_{rEF}、HF_{mrEF} 和 HF_{pEF} 并非简单的疾病连续谱,其发病机制和疾病背景存在差异,但 pre-EASIX 能成为其共同的预后因素,可能是因为在所有类型的 HF 中,增强的氧化应激与 NO 生物利用度降低是导致内皮功能障碍的共同核心机制。内皮功能障碍反过来又会通过影响血管舒张、促进炎症与白细胞黏附等途径,引起血流动力学紊乱,直接或间接导致心肌缺血、神经内分泌系统过度激活,最终驱动心室重

塑——这正是 HF 发生发展的核心病理环节。由于 pre-EASIX 能够有效反映内皮功能障碍的严重程度,因此它在不同亚型 HF 的进程中均扮演着重要角色,从而成为一个普遍适用的不良预后预测指标。

本研究存在一定局限性:①结果来源于对 MIMIC-IV 数据库中提取数据的分析,未进行多中心外部验证,结果的普适性有待进一步确认;②pre-EASIX 并非特异性内皮损伤指标,可能通过多种机制参与 HF 的发生和发展,其与内皮功能的具体关系尚需前瞻性研究或基础实验进一步验证;③仅纳入了 HF 患者首次入住 ICU 24 h 内的 pre-EASIX 水平,未能动态追踪该指标对患者预后的影响;④亚组分析中,LVEF 与 pre-EASIX 数据并非在同一时间点获取,可能对分析结果造成一定偏倚。

综上所述,pre-EASIX 能够反映 HF 患者的内皮功能障碍严重程度,其水平升高提示患者死亡风险可能显著增加,有望成为预测 HF 患者预后的生物标志物。

参考文献:

- [1] Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure; Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(3): 352-380.
- [2] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会心力衰竭专家工作组. 2020 中国心力衰竭医疗质量控制报告[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(3): 221-238. Working Group on Heart Failure, National Center for Cardiovascular Quality Improvement. 2020 clinical performance and quality measures for heart failure in China[J]. *Chinese Circulation Journal*, 2021, 36(3): 221-238.
- [3] Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics - 2021 update: a report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2021, 143(8): e254-e743.
- [4] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(37): 3627-3639.
- [5] Tolosa-Ridao C, Cascos E, Rodríguez-Lobato LG, et al. EASIX and cardiac adverse events after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2024, 59(7): 974-982.
- [6] Xu HB, Ye Y, Xue F, et al. Association between endothelial activation and stress index and 28-day mortality in septic ICU patients: a retrospective cohort study[J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(9): 1165-1173.
- [7] Schult D, Rasch S, Schmid RM, et al. EASIX is an accurate and easily available prognostic score in critically ill patients with advanced liver disease[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(7): 2553. doi: 10.3390/jcm12072553
- [8] Luft T, Wendtner CM, Kosely F, et al. EASIX for prediction of outcome in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 634416. doi: 10.3389/fimmu.2021.634416
- [9] 何娟. 内皮活化和应激指数与高血压患者死亡风险的相关性[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2024.
- [10] Wu LW, Kao TW, Lin CM, et al. Examining the association between serum lactic dehydrogenase and all-cause mortality in patients with metabolic syndrome: a retrospective observational study[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(5): e011186. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011186
- [11] Jose P, Skali H, Anavekar N, et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2886-2891.
- [12] Mojadidi MK, Galeas JN, Goodman-Meza D, et al. Thrombocytopenia as a prognostic indicator in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(6): 568-575.
- [13] Luft T, Benner A, Terzer T, et al. EASIX and mortality after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(3): 553-561.
- [14] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024[J]. *中华心血管病杂志*, 2024, 52(3): 235-275.
- [15] Tsigkou V, Oikonomou E, Anastasiou A, et al. Molecular mechanisms and therapeutic implications of endothelial dysfunction in patients with heart failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4321.
- [16] Kim YH, Kitai T, Morales R, et al. Usefulness of serum biomarkers of endothelial glycocalyx damage in prognosis of decompensated patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2022, 176: 73-78. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.04.036
- [17] Maiuolo J, Carresi C, Gliozzi M, et al. The contribution

- of gut microbiota and endothelial dysfunction in the development of arterial hypertension in animal models and in humans[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3698. doi: 10.3390/ijms23073698
- [18] Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 956: 511-540. doi: 10.1007/5584_2016_90
- [19] 陈惠敏, 马瑞雪, 张芊芊, 等. 内皮激活和应激指数 (EASIX) 对外周 T 细胞淋巴瘤患者预后的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(5): 1394-1400. CHEN Huimin, MA Ruixue, ZHANG Qianqian, et al. Effect of endothelial activation and stress index (EASIX) on prognosis of peripheral T-cell lymphoma patients [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2024, 32(5): 1394-1400.
- [20] Cui YJ, Li Y, Li X, et al. A simple UPLC/MS-MS method for simultaneous determination of lenvatinib and telmisartan in rat plasma, and its application to pharmacokinetic drug-drug interaction study [J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1291. doi: 10.3390/molecules27041291
- [21] Finke D, Hund H, Frey N, et al. EASIX (endothelial activation and stress index) predicts mortality in patients with coronary artery disease [J]. *Clin Res Cardiol*, 2025, 114(8): 1008-1018.
- [22] Thompson JJ, McGovern J, Roxburgh CSD, et al. The relationship between LDH and GLIM criteria for cancer Cachexia: systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 199: 104378.
- [23] Sun HL, Zhang HN, Li K, et al. ESM-1 promotes adhesion between monocytes and endothelial cells under intermittent hypoxia[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1512-1521.
- [24] Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, et al. Oxidative stress and hypertension[J]. *Circ Res*, 2021, 128(7): 993-1020.
- [25] Chung I, Lip GYH. Platelets and heart failure[J]. *European Heart Journal*, 2006, 27(22): 2623-2631.
- [26] Hu CX, Zhao LF, Wu DX, et al. Modulating autophagy in mesenchymal stem cells effectively protects against hypoxia- or ischemia-induced injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 120. doi: 10.1186/s13287-019-1225-x
- [27] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [28] Dewan P, Rørth R, Raparelli V, et al. Sex-related differences in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(12): e006539. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006539

(编辑:郑潇)