

## 论著·临床研究

## 慢性心力衰竭患者躯体化症状、焦虑、抑郁对临床结局的影响

卢启帆, 刘启明, 周红梅, 柴烨子, 姜 萌<sup>#</sup>, 卜 军<sup>#</sup>

上海交通大学医学院附属仁济医院心内科, 上海 200127

**[摘要]** **目的**·探讨慢性心力衰竭(心衰)患者躯体化症状、焦虑、抑郁与临床结局的关系。**方法**·纳入2018年1月—2021年12月上海交通大学医学院附属仁济医院心内科门诊就诊的心衰患者。收集患者人口学资料及临床特征,采用躯体化症状评估量表(Self-reported Somatic Symptom Scale of China, SSS-CN)、9项患者健康问卷(The Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)及7项广泛性焦虑障碍量表(Generalized Anxiety Disorder-7, GAD-7)对患者进行评估。在初次就诊后的第12个月进行电话随访,收集患者终点事件具体信息(包括是否死亡、是否再住院、死亡原因及再住院原因)。采用生存曲线及Cox回归分析评价患者的临床预后。**结果**·共纳入患者195例。慢性心衰患者SSS-CN得分在不同性别、心率分组、美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级,以及是否焦虑、抑郁人群间的差异具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。生存曲线分析显示,中-重度躯体化症状组患者的总体生存率低于正常-轻度组(Log rank  $P=0.020$ )。Cox回归分析显示,与正常-轻度组相比,中-重度躯体化症状组患者的全因死亡风险更高[风险比(HR)=2.797, 95%CI 1.135~6.890];存在抑郁症状的心衰患者全因死亡风险更高(HR=2.883, 95%CI 1.150~6.984);与正常-轻度组相比,中-重度躯体化症状组患者心血管死亡风险更高(HR=2.784, 95%CI 1.073~7.226);存在抑郁症状的心衰患者心血管死亡的风险更高(HR=2.823, 95%CI 1.087~7.330)。心衰患者有无焦虑、抑郁,有无躯体化症状及其不同严重程度在全因住院和因心衰住院中的差异无统计学意义。**结论**·中-重度的躯体化症状及抑郁状态是慢性心衰患者全因死亡及心血管死亡的危险因素。

**[关键词]** 慢性心力衰竭; 躯体化症状; 抑郁; 焦虑

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.09.009 **[中图分类号]** R546.1<sup>+</sup>1 **[文献标志码]** A

## Effect of somatic symptoms, anxiety and depression on clinical prognosis in patients with chronic heart failure

LU Qifan, LIU Qiming, ZHOU Hongmei, CHAI Yezi, JIANG Meng<sup>#</sup>, PU Jun<sup>#</sup>

Department of Cardiology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

**[Abstract]** **Objective**·To explore the association of somatizatic symptoms, anxiety and depression with clinical prognosis in the patients with chronic heart failure (CHF). **Methods**·The patients with CHF who visited the Department of Cardiology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2018 to December 2021 were included. Demographic data and clinical features of the patients were collected. The Self-reported Somatic Symptom Scale of China (SSS-CN), the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), and the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) were used to evaluate the patients' conditions. Telephone follow-up was conducted at the 12th month after the first visit, and the specific information of the patients' end-point events (including death, re-hospitalization, causes of death and re-hospitalization) was collected. Survival curve and Cox regression analysis were used to evaluate the clinical prognosis of the patients. **Results**·A total of 195 patients were included. The SSS-CN scores in CHF patients were different between the two genders, among the different heart rate groups and the different cardiac function grades of New York Heart Association (NYHA), also between the patients with anxiety/depression or not (all  $P<0.05$ ).

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81971570, U21A20341); 中华心血管病发展专项基金“心脏健康科研基金”项目(Z-2019-42-1908-2); 上海申康医院发展中心临床三年行动计划项目(SHDC2020CR2025B); 上海市科学技术委员会优秀技术带头人计划(21XD143210); 上海市科学技术委员会医学创新研究专项(20Y11910500); 上海市浦东新区卫生和计划生育委员会联合攻关项目(PW2018D-03); 上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金(YG2019ZDA13); 上海交通大学医学院“双百人”项目(20172014)。

**[作者简介]** 卢启帆(1997—),女,博士生;电子信箱:czzx\_2012\_505@126.com。

**[通信作者]** 姜 萌,电子信箱:jiangmeng0919@163.com。卜 军,电子信箱:pujun310@hotmail.com。<sup>#</sup>为共同通信作者。

**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (81971570, U21A20341); China International Medical Foundation (Z-2019-42-1908-2); Three-year Clinical Research Plan of Shanghai Hospital Development Center (SHDC2020CR2025B); Advanced Technology Leader of Shanghai Science and Technology Committee (21XD143210); Innovation Research Project of Shanghai Science and Technology Commission (20Y11910500); Shanghai Pudong New Area Health Commission Joint Research Project (PW2018D-03); Medical-Engineering Cross Research of Shanghai Jiao Tong University (YG2019ZDA13); “Two-hundred Talents” Program of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (20172014)。

**[Corresponding Author]** JIANG Meng, E-mail: jiangmeng0919@163.com. PU Jun, E-mail: pujun310@hotmail.com. <sup>#</sup>Co-corresponding authors.



Survival curve analysis showed that overall survival rate of patients in the moderate-severe somatic symptoms group was lower than that of the patients in the normal-mild group (Log rank  $P=0.020$ ). Cox regression analysis showed that compared with the normal-mild group, the patients in the moderate-severe somatic symptoms group had a higher risk of all-cause death [hazard ratio ( $HR$ )=2.797, 95% $CI$  1.135–6.890]; the CHF patients with depressive symptoms had a higher risk of all-cause death ( $HR=2.883$ , 95% $CI$  1.150–6.984). Compared with the normal-mild group, the patients with moderate-severe somatic symptoms had a higher risk of cardiovascular death ( $HR=2.784$ , 95% $CI$  1.073–7.226). The CHF patients with depressive symptoms had a higher risk of cardiovascular death ( $HR=2.823$ , 95% $CI$  1.087–7.330). There were no statistically differences in anxiety, depression, somatization symptoms and their severity between all-cause hospitalization and hospitalization due to CHF. **Conclusion** The moderate-severe somatic symptoms and depression are the risk factors of all-cause death and cardiovascular death in the patients with CHF.

**[Key words]** chronic heart failure; somatic symptom; depression; anxiety

慢性心力衰竭(心衰)是心脏疾病发展的终末阶段,死亡率和再住院率居高不下<sup>[1]</sup>。住院心衰患者1年内全因死亡率为17%,1年内再住院率为44%<sup>[2]</sup>。慢性心衰病程长且存在躯体症状反复加重的特点,患者易出现抑郁、焦虑等心理障碍<sup>[3]</sup>。在《精神疾病诊断和统计手册》第5版(*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5*)中,以前称为躯体形式障碍的诊断名称已更改为躯体症状和相关障碍(somatic symptom disorder, SSD)<sup>[4]</sup>。DSM-5中指出,一般人群SSD患病率为5%至7%<sup>[5]</sup>,这一比例在亚洲人中可能更高<sup>[6]</sup>。基于DSM-5结构化访谈的心衰人群中,有13.8%诊断为SSD<sup>[7]</sup>。同时,SSD与焦虑、抑郁共病增加了躯体化症状的严重性和复杂性<sup>[5]</sup>。因此,针对心衰患者SSD及焦虑、抑郁的评估和监测具有重要的临床价值。

精神心理疾病在心衰患者中普遍存在。有研究<sup>[8]</sup>表明,精神疾病可导致患者的健康状况和心血管结局不佳。心衰患者的不适症状与精神心理状况相互作用,与患者的功能障碍及生活质量受损相关<sup>[9-10]</sup>。此前研究<sup>[11]</sup>表明,心衰患者合并焦虑、抑郁,会增加SSD的患病风险,SSD可能作为中介效应介导抑郁、焦虑与心衰患者的功能障碍。已有研究<sup>[12]</sup>表明,抑郁障碍导致心衰患者死亡或心脏事件发生的风险增加了1倍。抑郁的躯体症状可能是充血性心衰全因死亡率的预测指标<sup>[13]</sup>,但独立于抑郁、焦虑的躯体化症状对临床结局的影响尚不明确。因此,心衰患者躯体化症状及焦虑、抑郁对于临床结局的影响仍有待进一步研究。

本研究拟通过评估心衰患者躯体化症状及焦虑、抑郁状况,同时通过随访,结合人口学及临床特征探讨心衰患者躯体化症状、焦虑、抑郁与临床预后的关系,旨在为临床医师评估心衰患者精神心理状况及疾病预后提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究为前瞻性观察性研究。纳入2018年1月—2021年12月在上海交通大学医学院附属仁济医院心内科门诊就诊,存在躯体化症状的心衰患者。入组标准:①年龄18~90岁。②符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》<sup>[1]</sup>中慢性心衰的诊断标准或既往明确诊断为慢性心衰者。③存在无法由明确疾病解释的躯体化症状。④认知功能正常,能够理解医护人员对相关量表的表述。⑤患者及家属了解参加此次研究的利弊,愿意配合研究各项工作,愿意参与随访。排除标准:①合并其他身心类疾病,如慢性消化道疾病、皮肤病、类风湿性关节炎等。②经确诊患有精神障碍、智力低下或痴呆。③正在服用抗焦虑药或抗抑郁药。④丧失自我评估能力。⑤聋哑或由于其他原因导致语言沟通障碍者。⑥存在其他研究人员认为不适宜参与的情况。

### 1.2 临床资料收集

收集患者的人口学信息,包括性别、年龄、职业、婚姻状况、受教育水平。记录就诊时患者的身高、体质量、心率、收缩压、舒张压、美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级(心功能I级,患者有心脏疾病但日常活动不受限;心功能II级,患者体力活动轻度受限;心功能III级,患者体力活动明显受限;心功能IV级,静息时出现心衰的症状)。记录患者就诊前后1周内的肌钙蛋白I(troponin I, TNI)、脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)及左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),评估患者的心衰分类。当LVEF $\leq 40\%$ 时,为射血分数降低型心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF);

当 $40\% < \text{LVEF} < 50\%$ 时,为射血分数轻度降低型心衰(heart failure with mild reduced ejection fraction, HFmrEF);当 $\text{LVEF} \geq 50\%$ 时,为射血分数保留型心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)。

### 1.3 评估工具

**1.3.1 躯体化症状自评量表** 躯体化症状自评量表(Self-Reported Somatic Symptom Scale of China, SSS-CN)由上海交通大学医学院附属仁济医院心内科团队<sup>[14]</sup>编制,共20个题项。SSS-CN结合了躯体化症状和精神障碍方面的问题,作为“一站式”工具被推荐用于评估患者的躯体化症状,此前该量表的信度和效度已在综合医院的一般人群中得到验证<sup>[11]</sup>。SSS-CN采用1~4分评定每个症状发生的频率:1=不存在,2=偶有几日存在或尚能忍受,3=一半天数存在或自感有希望缓解,4=几乎每日存在或较难忍受。总分20~80分。根据既往研究<sup>[14]</sup>结果,SSS-CN得分20~29、30~39、40~59和 $\geq 60$ 分,分别对应正常、轻度、中度和重度躯体化症状。本研究中,将SSS-CN得分 $>39$ 分和 $\leq 39$ 分分别定义为躯体化症状中-重度和正常-轻度;将SSS-CN得分 $>29$ 分和 $\leq 29$ 分分别定义为SSD和躯体化症状正常。本研究中,SSS-CN的Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.89。

**1.3.2 9项患者健康问卷** 9项患者健康问卷(Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)被美国心脏协会(American Heart Association, AHA)推荐用于评估患者的抑郁症状<sup>[15]</sup>。PHQ-9包含9个条目,用于抑郁症状的自我评估,并可衡量其严重程度。总分0~27分,分别代表抑郁症状的严重程度:无(0~4分)、轻度(5~9分)、中度(10~14分)、中重度(15~19分)和重度(20~27分)。本研究中,将PHQ-9得分 $>4$ 分和 $\leq 4$ 分分别定义为抑郁和正常。本研究中,PHQ-9的Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.82。

**1.3.3 7项广泛性焦虑障碍量表** 7项广泛性焦虑障碍量表(Generalized Anxiety Disorder-7, GAD-7)被推荐用于评估患者的焦虑症状<sup>[16-17]</sup>。GAD-7是一个基于PHQ问卷的7项量表,受试者被要求对过去2周内出现广泛性焦虑症状的频率进行评价。总分0~21分,代表焦虑症状的严重程度:无(0~4分)、轻度(5~9分)、中度(10~13分)、中重度(14~18分)和重度(19~21分)。本研究中,将GAD-7得分 $>4$ 分和 $\leq 4$ 分分别定义为焦虑和正常。本研究中,GAD-7的Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.87。

### 1.4 随访计划及终点指标

入组时采集患者的基线数据,完成评估。随访截止时间为2023年2月。研究终点定义为:①主要结局指标为随访期间的全因死亡。②次要结局指标为随访期间的心血管死亡、全因住院和心衰再住院。在第12个月和随访截止时由医师对患者进行电话随访,并收集患者终点事件具体信息(包括是否死亡、是否再住院、死亡原因及再住院原因)。终点事件的诊断标准参照中华医学会诊治指南及AHA等相关指南<sup>[1,18]</sup>。研究方案在临床研究平台www.clinicaltrials.gov中完成注册,注册编号NCT03513185。

### 1.5 样本量计算

本研究统计预设需纳入年龄、性别等15个变量,SSS-CN题项数20项。根据因子分析变量估算原则及量表信度评估原则,为获取足够的统计学把握度,样本量至少为因子变量的10倍,为量表题项数的10倍,约需要200例样本。

### 1.6 统计学分析

采用SPSS 26.0软件及R 4.1.1软件进行统计学分析。定量资料通过Kolmogorov-Smirnov正态检验(K-S检验),符合正态分布者采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,不符合正态分布者采用 $M(Q_1, Q_3)$ 描述;定性资料采用频数(百分比)描述。正态分布的定量资料采用独立样本 $t$ 检验和单因素方差分析(经Levene方差齐性检验为方差齐性者)进行比较;不满足上述条件者采用Mann-Whitney  $U$ 检验和Kruskal-Wallis  $H$ 检验。定性资料组间比较采用Pearson  $\chi^2$ 、Fisher精确概率法或连续校正卡方检验。采用多元Cox回归和Kaplan-Meier生存曲线(K-M曲线)对患者的预后危险因素进行分析。数据缺失值采用随机森林法进行插补。所有假设检验使用双尾检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 心衰患者人口学及临床基线特征

本研究共入选254例患者,排除SSS-CN未完成者17例,未收集到终点指标者42例,最终共纳入195例。患者平均年龄( $57.92 \pm 14.61$ )岁,平均心率( $75.82 \pm 12.04$ )次/min,平均收缩压( $126.5 \pm 18.5$ ) mmHg

(1 mmHg=0.133 kPa), 平均舒张压 (79.3±13.0) mmHg, (50.50, 509.75) pg/mL, 中位 LVEF 41.00% 平均身高 (168.56±8.10) cm, 平均体质量 (71.51±16.06) kg, 平均体质量指数 (BMI) (25.86±4.56) kg/m<sup>2</sup>。 (31.75%, 51.25%)。HFrEF、HFmrEF 及 HFpEF 分别 占比 43.08%、26.67%、30.25%。具体情况如表 1 中位 TNI 0.01 (0, 0.04) ng/mL, 中位 BNP 225.50 所示。

表 1 心衰患者人口学、临床基线特征及 SSS-CN 得分情况 (n=195)

Tab 1 Sociodemographic and clinical characteristics and SSS-CN scores of the CHF population (n=195)

Item	Participant/n(%)	SSS-CN	
		Score/point	P value
<b>Gender</b>			0.017
Male	132 (67.69)	32.0 (27.0, 39.0)	
Female	63 (32.31)	34.0 (30.0, 42.0)	
<b>Age</b>			0.141
<60 years	88 (45.13)	31.0 (26.0, 39.0)	
≥60 years	107 (54.87)	34.0 (28.8, 41.1)	
<b>Marriage status</b>			0.992
Married	189 (96.92)	32.5 (28.5, 46.0)	
Not married	4 (2.05)	33.0 (28.5, 40.0)	
Divorced	2 (1.03)	36.5 (33.0, 37.5)	
<b>Job</b>			0.401
Retired or unemployment	121 (62.05)	34.0 (29.0, 41.0)	
In service	74 (37.95)	32.5 (27.5, 38.5)	
<b>Education</b>			0.881
Middle school and below	68 (34.87)	33.5 (28.4, 40.1)	
High school	63 (32.31)	33.5 (29.0, 40.2)	
College	59 (30.26)	29.5 (25.6, 36.2)	
Master and above	5 (2.56)	33.0 (28.0, 40.0)	
<b>PHQ-9</b>			0.000
>4 points	51 (26.15)	41.0 (36.0, 49.0)	
≤4 points	144 (83.75)	30.0 (26.0, 36.0)	
<b>GAD-7</b>			0.000
>4 points	34 (17.43)	41.0 (37.9, 41.5)	
≤4 points	161 (82.57)	31.0 (27.0, 37.0)	
<b>NYHA classification</b>			0.013
I — II	144 (73.85)	30.0 (26.0, 37.0)	
III — IV	51 (26.15)	37.0 (30.5, 45.5)	
<b>Heart rate</b>			0.016
<68 bpm	51 (26.15)	36.0 (30.0, 45.3)	
≥68 and <75 bpm	42 (21.54)	28.0 (26.0, 32.8)	
≥75 and <81 bpm	53 (27.18)	31.0 (27.0, 37.0)	
≥81 bpm	49 (25.13)	33.0 (29.0, 42.0)	
<b>Blood pressure</b>			0.710
SBP>140 mmHg or DBP>90 mmHg	44 (22.56)	32.5 (28.0, 40.0)	
SBP≤140 mmHg and DBP≤90 mmHg	151 (77.44)	33.0 (28.2, 40.8)	
<b>BMI</b>			0.902
≥25 kg·m <sup>-2</sup>	57 (29.23)	31.5 (27.2, 38.8)	
<25 kg·m <sup>-2</sup>	138 (70.77)	32.0 (27.0, 41.0)	
<b>LVEF</b>			0.674
≤40%	84 (43.08)	31.0 (28.0, 38.0)	
40%<LVEF<50%	52 (26.67)	33.0 (29.0, 41.8)	
≥50%	59 (30.25)	34.0 (26.0, 40.0)	

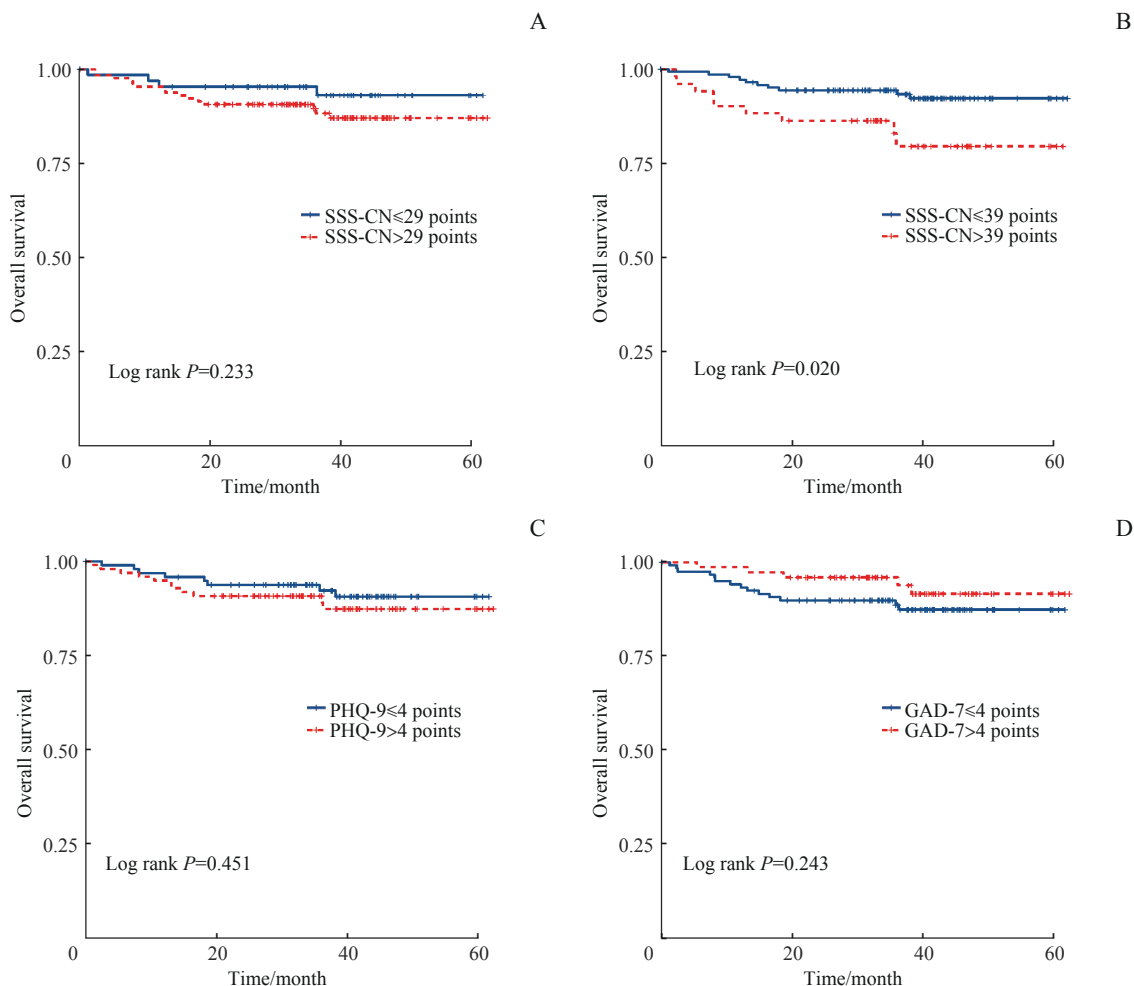
Note: CHF—chronic heart failure; bpm—beat per minute; SBP—systolic blood pressure; DBP—diastolic blood pressure.



不同人口学及临床特征的心衰患者 SSS-CN 得分如表 1 所示。SSS-CN 得分在不同性别 ( $P=0.017$ )、心率分组 ( $P=0.016$ )、NYHA 心功能分级 ( $P=0.013$ )，以及是否焦虑 ( $P=0.000$ )、抑郁 ( $P=0.000$ ) 人群中差异具有统计学意义。

## 2.2 心衰患者总体生存期生存曲线分析

至随访终点，有 19 人全因死亡。K-M 曲线结果 (图 1) 显示，SSS-CN 的得分为中-重度组的总体生存率低于正常-轻度组 (Log rank  $P=0.020$ )。焦虑 (GAD-7>4 分)、抑郁 (PHQ-9>4 分) 对心衰患者 1 年的整体生存概率无影响。



**Note:** A. Survival curves for SSS-CN>29 points and ≤29 points. B. Survival curves for SSS-CN>39 points and ≤39 points. C. Survival curves for PHQ-9>4 points and ≤4 points. D. Survival curves for GAD-7>4 points and ≤4 points.

**图 1** 患者基线时躯体化症状、焦虑、抑郁对总体生存率的影响

**Fig 1** Effects of somatization symptoms, anxiety and depression at baseline on the patients' overall survival rates

## 2.3 心衰患者躯体化症状、焦虑、抑郁对临床结局的影响

**2.3.1 心衰患者 1 年内全因死亡的影响因素** 如表 2 所示，将心衰患者的临床特征进行单因素 Cox 回归分析后，将差异有统计学意义的指标 (SSS-CN 分组、NYHA 心功能分级、LVEF、年龄、BNP、是否抑郁) 纳入多因素 Cox 回归发现：与正常-轻度组相比，躯体化症状中-重度组患者 1 年内的死亡风险更高 ( $HR=2.797$ ,  $95\%CI$  1.135~6.890)；与非抑郁患者相比，存

在抑郁症状的心衰患者 1 年内死亡风险更高 ( $HR=2.883$ ,  $95\%CI$  1.150~6.984)。焦虑对心衰患者 1 年内全因死亡尚无影响。

**2.3.2 心衰患者 1 年内心血管死亡的影响因素** 至随访终点，因心血管事件死亡 17 人。如表 3 所示，将心衰患者的临床特征进行单因素 Cox 回归分析后，将差异有统计学意义的指标 (SSS-CN 分组、NYHA 心功能分级、LVEF、年龄、BNP、是否抑郁) 纳入多因素 Cox 回归发现：与正常-轻度组相比，躯体化症状

表2 心衰患者1年内全因死亡临床特征的单因素及多因素Cox回归分析

Tab 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis of clinical characteristics affecting all-cause mortality in the CHF patients within 1 year

Covariate	Univariate		Multivariate	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
Gender	0.895 (0.352–2.277)	0.815	—	—
Age	1.079 (1.036–1.123)	0.000	1.023 (0.983–1.065)	0.255
SSS-CN>29 points	1.933 (0.642–5.825)	0.242	—	—
SSS-CN>39 points	2.123 (0.810–5.559)	0.020	2.797 (1.135–6.890)	0.035
PHQ-9>4 points	2.992 (1.214–7.375)	0.017	2.883 (1.150–6.984)	0.024
GAD-7>4 points	1.633 (0.587–4.546)	0.347	—	—
NYHA III – IV	5.081 (1.997–12.925)	0.001	3.035 (1.046–8.809)	0.001
Heart rate	0.981 (0.938–1.026)	0.392	—	—
SBP	1.005 (0.979–1.031)	0.725	—	—
DBP	0.978 (0.943–1.015)	0.236	—	—
BMI	0.856 (0.703–1.043)	0.122	—	—
TNI	0.617 (0.062–6.168)	0.681	—	—
BNP	1.001 (1.000–1.001)	0.001	1.001 (1.000–1.002)	0.001
LVEF	0.954 (0.920–0.990)	0.013	0.403 (0.120–1.356)	0.142

中-重度心衰患者1年内心血管死亡的风险更高 ( $HR=2.784$ ,  $95\%CI$  1.073~7.226); 与非抑郁人群相比, 存在抑郁症状的心衰患者1年内心血管死亡风险更高 ( $HR=2.823$ ,  $95\%CI$  1.087~7.330)。焦虑对心衰患者1年内心血管死亡尚无影响。

表3 心衰患者1年内心血管死亡临床特征的单因素及多因素Cox回归分析

Tab 3 Univariate and multivariate Cox regression analysis of clinical characteristics affecting cardiovascular mortality in the CHF patients within 1 year

Covariate	Univariate		Multivariate	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
Gender	0.741 (0.281–1.951)	0.544	—	—
Age	1.082 (1.037–1.130)	0.000	2.784 (0.984–1.070)	0.244
SSS-CN>29 points	0.680 (0.548–5.154)	0.364	—	—
SSS-CN>39 points	2.582 (0.753–6.034)	0.022	2.784 (1.073–7.226)	0.035
PHQ-9>4 points	2.903 (1.119–7.535)	0.029	2.823 (1.087–7.330)	0.033
GAD-7>4 points	1.876 (0.659–5.338)	0.239	—	—
NYHA III – IV	5.333 (1.970–14.440)	0.001	5.036 (1.184–13.981)	0.002
Heart rate	0.980 (0.936–1.026)	0.395	—	—
SBP	1.003 (0.977–1.030)	0.817	—	—
DBP	0.977 (0.941–1.015)	0.233	—	—
BMI	0.856 (0.703–1.043)	0.122	—	—
TNI	0.633 (0.065–6.193)	0.695	—	—
BNP	1.001 (1.000–1.001)	0.001	1.001 (1.000–1.002)	0.001
LVEF	0.954 (0.919–0.991)	0.015	0.989 (0.927–1.055)	0.071

**2.3.3 心衰患者1年内全因再住院及心衰再住院的单因素分析** 1年内全因再住院21人, 因心衰再住院8人。单因素分析结果(表4)显示: 与未住院患者相比, 全因再住院患者的年龄更大 ( $P=0.000$ ), NYHA心功能分级更高 ( $P=0.037$ ), 而性别、抑郁、焦虑、血压、心率、身高、体质量、BMI、TNI、BNP、

LVEF, 以及有无躯体化症状及其不同严重程度差异无统计学意义; 与未住院患者相比, 因心衰再住院患者的年龄更大 ( $P=0.043$ ), NYHA心功能分级更高 ( $P=0.039$ ), 而性别、焦虑、抑郁、血压、心率、身高、体质量、BMI、TNI、BNP、LVEF, 以及有无躯体化症状及其不同严重程度差异无统计学意义。

表4 心衰患者1年内全因住院和因心衰再住院的单因素分析

Tab 4 Univariate analysis of all-cause hospitalization and heart failure-induced hospitalization within 1 year in the CHF patients

Item	All-cause hospitalization			Heart failure induced hospitalization		
	None (n=174)	Yes (n=21)	P value	None (n=187)	Yes (n=8)	P value
Gender/n(%)			0.915			0.139
Female	56 (32.18)	7 (33.33)		58 (31.02)	5 (62.50)	
Male	118 (67.82)	14 (66.67)		129 (68.98)	3 (37.50)	
Age/year	57.0±14.4	65.8±14.6	0.000	57.5±14.4	68.1±16.5	0.043
SSS-CN/n(%)			0.589			0.874
≤29 points	60 (34.48)	6 (28.57)		64 (34.22)	2 (25.00)	
>29 points	114 (65.52)	15 (71.43)		123 (65.78)	6 (75.00)	
SSS-CN/n(%)			0.428			0.738
≤39 points	130 (74.71)	14 (66.67)		139 (74.33)	5 (62.50)	
>39 points	44 (25.29)	7 (33.33)		48 (25.67)	3 (37.50)	
PHQ-9/n(%)			0.240			0.247
>4 points	131 (75.29)	13 (61.90)		140 (74.87)	4 (50.00)	
≤4 points	43 (24.71)	8 (38.10)		47 (25.13)	4 (50.00)	
GAD-7/n(%)			0.965			0.957
>4 points	139 (79.89)	18 (85.71)		150 (80.21)	7 (87.50)	
≤4 points	35 (20.11)	3 (14.29)		37 (19.79)	1 (12.50)	
NYHA classification/n(%)			0.037			0.039
I – II	133 (76.4)	11 (52.63)		141 (75.41)	3 (37.50)	
III – IV	41 (23.5)	10 (47.37)		46 (24.59)	5 (62.50)	
Heart rate/bpm	76.1±12.0	76.4±12.4	0.562	76.4±12.1	72.4±10.2	0.365
SBP/mmHg	127.06±19.11	127.39±19.81	0.606	127.23±19.47	124.25±12.19	0.670
DBP/mmHg	79.38±13.23	80.18±13.17	0.073	79.89±13.13	71.00±12.80	0.065
Height/cm	168.62±8.09	168.19±8.42	0.843	168.63±7.97	167.57±10.61	0.740
Weight/kg	72.38±16.61	66.31±11.35	0.163	72.17±16.21	61.71±9.88	0.096
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	25.36±4.99	23.31±2.63	0.112	25.28±4.83	21.86±1.80	0.066
TNI/(ng·mL <sup>-1</sup> )	0.03 (0.01, 0.16)	0.01 (0.01, 0.03)	0.174	0.04 (0, 0.07)	0.04 (0, 0.07)	0.750
BNP/(pg·mL <sup>-1</sup> )	214.0 (100.0, 573.5)	225.5 (49.0, 510.7)	0.736	205.0 (49.0, 491.0)	508.0 (241.0, 980.0)	0.467
LVEF/n(%)			0.531			0.195
≤40%	71 (40.80)	13 (61.90)		79 (42.25)	5 (62.50)	
40%<LVEF<50%	47 (27.01)	5 (23.81)		50 (26.73)	2 (25.00)	
≥50%	56 (32.19)	3 (14.29)		58 (31.02)	1 (12.50)	

### 3 讨论

本研究描述了综合性医院心衰患者的躯体化症状、焦虑、抑郁情况，探索了基线时躯体化症状、焦虑、抑郁与随访1年内患者临床结局的关联。本研究中，心衰人群SSS-CN得分在性别间的差异具有统计学意义，女性躯体化症状评分高于男性。此前的研究<sup>[19]</sup>也认为，女性终身抑郁（重度抑郁症和心境恶劣）的发生率高于男性。同时，女性在心衰发生发展过程中也与男性存在差异。女性缺血性心肌疾病较少且症状发作较晚，多表现为HFpEF<sup>[20]</sup>。因此，针对

女性心衰患者的躯体化症状、焦虑、抑郁评估需要得到临床医师的关注。

本研究中，躯体化症状得分分布在不同心率的人群间存在差异，心率过慢（<68 bpm）及心率过快（≥81 bpm）的患者SSS-CN得分较高。心率加快影响心衰患者的作用机制复杂：短期内心率升高会增加心搏出量，被认为是一种代偿机制，但长时间的神经内分泌激活导致儿茶酚胺的消耗，会对心血管系统产生负面影响，导致左心室重构<sup>[21]</sup>。心率升高此前已被确定为心衰患者的独立危险因素<sup>[22]</sup>。本研究提示合理控制心率不仅可改善心衰患者的临床预后，也可能

与改善患者的躯体化症状有关。

此前研究表明,慢性心衰患者的身体和心理症状负担与1年内不良临床事件发生率存在相关性:与总体症状负担较轻的心衰患者相比,中度症状负担的患者1年内发生不良事件的可能性高82%,而严重负担的患者发生不良事件的可能性高1倍以上<sup>[23]</sup>。慢性心衰患者的症状负担导致了巨额的医疗花费<sup>[24]</sup>。本研究采用SSS-CN评估患者躯体化症状,发现中-重度躯体化症状的心衰患者全因死亡风险是正常-轻度患者的2.797倍,心血管死亡风险是其2.784倍。K-M生存曲线分析显示,中-重度躯体化症状患者总体生存率低于正常-轻度组,表明SSS-CN得分>39分与心衰患者的临床结局相关,提示其作为临床预后指标的潜在价值。

既往研究<sup>[25]</sup>发现,抑郁症与病后7年(中位数)心衰发展的风险增加相关。RUTLEDGE等<sup>[12]</sup>发现抑郁障碍导致死亡或心血管事件的风险增加1倍。本研究采用PHQ-9评估为抑郁的患者全因死亡及心血管死亡风险更高,与既往研究结果一致。慢性心衰患者的焦虑与健康结局之间的关联尚不明确,研究间存在异质性。此前研究<sup>[26]</sup>表明,控制人口统计学和临床特征变量时,焦虑与死亡率之间没有显著关联。但焦虑与心脏健康状况不佳和冠状动脉粥样硬化性心脏病患者较高的死亡率有关<sup>[27]</sup>。在患有慢性心衰并伴抑郁症状的患者中,合并焦虑会增加心血管不良结局(包括再次住院和死亡)的风险<sup>[28]</sup>。在本研究中,采用GAD-7评估为焦虑的患者,经K-M曲线分析与非焦虑患者总体生存率无差异,在Cox回归中亦无影响;研究结果支持控制人口学变量后,慢性心衰患者的广泛焦虑症状对于其临床结局无影响。未来仍需进行更长时间的随访及大样本研究以进一步分析。

本研究仍然存在一定局限性:①研究仅纳入门诊心衰患者,并且需要患者能够配合随访,可能存在选择偏倚,排除了部分症状较重的慢性心衰患者。

②研究过程中存在一定程度的数据缺失,失访率较高,可能导致部分临床特征的影响在关联性分析中被低估。

综上所述,本研究报道了慢性心衰患者躯体化症状、焦虑、抑郁的情况,通过Cox回归及K-M曲线分析,阐明了中-重度躯体化症状对患者1年内全因死亡以及心血管死亡的影响。建议临床医师更积极关注慢性心衰患者的躯体化症状严重程度,以改善患者的临床预后。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究涉及的所有试验均已通过上海交通大学医学院附属仁济医院科学伦理委员会的审核批准(文件号2015016)。所有试验过程均遵照《赫尔辛基宣言》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

All experimental protocols in this study were reviewed and approved by the Scientific Ethics Committee of Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Approval Letter No. 2015016), and all experimental protocols were carried out by following the guidelines of *Declaration of Helsinki*. Consent letters have been signed by the research participants or their relatives.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

卢启帆、姜萌、卜军参与试验设计;卢启帆、刘启明、柴焱子、周红梅参与临床数据采集;卢启帆、刘启明、周红梅、姜萌、卜军参与论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed by LU Qifan, JIANG Meng and PU Jun. LU Qifan, LIU Qiming, CHAI Yezi and ZHOU Hongmei participated in the clinical data collection. The manuscript was drafted and revised by LU Qifan, LIU Qiming, ZHOU Hongmei, JIANG Meng and PU Jun. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-03-27
- Accepted: 2023-05-24
- Published online: 2023-09-28

#### 参·考·文·献

[1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789. Heart Failure Group of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Chinese Heart Failure Association of Chinese

Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2018, 46(10): 760-789.

[2] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC



- Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [3] ZHANG Y, LV X Z, JIANG W, et al. Effectiveness of a telephone-delivered psycho-behavioural intervention on depression in elderly with chronic heart failure: rationale and design of a randomized controlled trial[J]. *BMC Psychiatry*, 2019, 19(1): 161.
- [4] DIMSDALE J E, CREED F, ESCOBAR J, et al. Somatic symptom disorder: an important change in DSM[J]. *J Psychosom Res*, 2013, 75(3): 223-228.
- [5] BATTLE D E. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM)[J]. *Codas*, 2013, 25(2): 191-192.
- [6] LIANG D, MAYS V M, HWANG W C. Integrated mental health services in China: challenges and planning for the future[J]. *Health Policy Plan*, 2018, 33(1): 107-122.
- [7] GUIDI J, RAFANELLI C, RONCUZZI R, et al. Assessing psychological factors affecting medical conditions: comparison between different proposals[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2013, 35(2): 141-146.
- [8] CELANO C M, VILLEGAS A C, ALBANESE A M, et al. Depression and anxiety in heart failure: a review[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2018, 26(4): 175-184.
- [9] HERR J K, SALYER J, FLATTERY M, et al. Heart failure symptom clusters and functional status: a cross-sectional study[J]. *J Adv Nurs*, 2015, 71(6): 1274-1287.
- [10] SALYER J, FLATTERY M, LYON D E. Heart failure symptom clusters and quality of life[J]. *Heart Lung*, 2019, 48(5): 366-372.
- [11] CAO L H, LUO G, CAO L F, et al. Somatization disorder mediates the association of depression and anxiety with functional impairment in patients with heart failure[J]. *Psychol Health Med*, 2021, 26(7): 911-916.
- [12] RUTLEDGE T, REIS V A, LINKE S E, et al. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(8): 1527-1537.
- [13] SCHIFFER A A, PELLE A J, SMITH O R, et al. Somatic *versus* cognitive symptoms of depression as predictors of all-cause mortality and health status in chronic heart failure[J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70(12): 1667-1673.
- [14] 庄琦, 毛家亮, 李春波, 等. 躯体化症状自评量表的初步编制及信度和效度研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2010, 19(9): 847-849.
- ZHUANG Q, MAO J L, LI C B, et al. Developing of Somatic Self-rating Scale and its reliability and validity[J]. *Chinese Journal of Behavioral Medical and Brain Science*, 2010, 19(9): 847-849.
- [15] KROENKE K, SPITZER R L, WILLIAMS J B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure[J]. *J Gen Intern Med*, 2001, 16(9): 606-613.
- [16] SPITZER R L, KROENKE K, WILLIAMS J B W, et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(10): 1092-1097.
- [17] 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组. 综合医院焦虑、抑郁与躯体化症状诊断治疗的专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(12): 908-917.
- Neuropsychology and Behavioral Neurology Group of Chinese Society of Neurology of Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of anxiety, depression and somatic symptoms in general hospitals[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2016, 49(12): 908-917.
- [18] HEIDENREICH P A, 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[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e876-e894.
- [19] PARKER G, BROTCHE H. Gender differences in depression[J]. *Int Rev Psychiatry*, 2010, 22(5): 429-436.
- [20] SCIOMER S, MOSCUCCI F, SALVIONI E, et al. Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(2\_suppl): 46-51.
- [21] FERRARI R. Ivabradine: heart rate and left ventricular function[J]. *Cardiology*, 2014, 128(2): 226-230.
- [22] SWEDBERG K, KOMAJDA M, BÖHM M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2010, 376(9744): 875-885.
- [23] LEE C S, GELOW J M, DENFELD Q E, et al. Physical and psychological symptom profiling and event-free survival in adults with moderate to advanced heart failure[J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2014, 29(4): 315-323.
- [24] PATEL H, SHAFAZAND M, SCHAUFELBERGER M, et al. Reasons for seeking acute care in chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(6/7): 702-708.
- [25] DASKALOPOULOU M, GEORGE J, WALTERS K, et al. Depression as a risk factor for the initial presentation of twelve cardiac, cerebrovascular, and peripheral arterial diseases: data linkage study of 1.9 million women and men[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153838.
- [26] FRIEDMANN E, THOMAS S A, LIU F, et al. Relationship of depression, anxiety, and social isolation to chronic heart failure outpatient mortality[J]. *Am Heart J*, 2006, 152(5): 940.e1-940.e8.
- [27] CELANO C M, MILLSTEIN R A, BEDOYA C A, et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: a meta-analysis[J]. *Am Heart J*, 2015, 170(6): 1105-1115.
- [28] CELANO C M, MASTROMAURO C A, LENIHAN E C, et al. Association of baseline anxiety with depression persistence at 6 months in patients with acute cardiac illness[J]. *Psychosom Med*, 2012, 74(1): 93-99.

[本文编辑] 瞿麟平

