

# 外周血 1-磷酸鞘氨醇水平联合 6 分钟步行试验 对慢性心力衰竭患者预后的预测价值\*

陈文韬 徐广 杜坤 冯秀元 柯碧 湛疆

(鄂州市中心医院心内科, 湖北 鄂州 436000)

**【摘要】** 目的 探讨 1-磷酸鞘氨醇(S1P)与 6 分钟步行试验距离(6MWD)对慢性心力衰竭(CHF)患者预后的临床预测价值。方法 选取 2022 年 1 月—12 月我院收治的 165 例 CHF 患者为 CHF 组,并选取同期本院 165 名体检健康者为对照组。检测所有受试者外周血 S1P、完成 6MWD、左心室射血分数(LVEF)。Person 法分析 CHF 患者外周血 S1P 表达、6MWD 与 LVEF 的相关性。比较不同预后的两组 CHF 患者(预后良好组 121 例,预后不良组 44 例)临床资料、LVEF、6MWD 及外周血 S1P。对 CHF 患者预后的影响因素进行 Logistics 分析,采用受试者工作特征曲线(ROC)评价外周血 S1P、6MWD 对 CHF 患者预后的预测价值。结果 CHF 组患者外周血 S1P 表达、6MWD、LVEF 明显低于对照组( $P < 0.05$ )。CHF 患者外周血 S1P 表达、6MWD 均与 LVEF 呈正相关( $P < 0.05$ )。CHF 预后良好组患者冠心病比例明显低于预后不良组,S1P、6MWD、LVEF 显著高于预后不良组( $P < 0.05$ )。Logistics 回归分析显示,S1P、6MWD 为 CHF 患者预后的预测因素( $P < 0.05$ )。S1P、6MWD 预测 CHF 预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.897、0.793,截断值分别为 0.459、0.634,此时对应灵敏度分别为 68.6%、79.3%,特异度分别为 52.7%、46.9%。两者联合预测 CHF 预后的 AUC 为 0.941,其灵敏度、特异度分别为 85.1%、71.4%。结论 S1P 联合 6MWD 能很好预测 CHF 患者的预后。

**【关键词】** 1-磷酸鞘氨醇;6 分钟步行试验距离;慢性心力衰竭;预后;预测价值

**【中图分类号】** R541.6 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.03.019

## ROC curve analysis of sphingosine 1-phosphate in peripheral blood combined with 6-minute walk test for the prognosis of patients with chronic heart failure

CHEN Wentao, XU Guang, DU Kun, FENG Xiuyuan, KE Bi, ZHAN Jiang

(Department of Cardiology, Ezhou Central Hospital, Ezhou 436000, Hubei, China)

**【Abstract】** **Objective** To detect the expression of sphingosine 1-phosphate (S1P) in peripheral blood of patients with chronic heart failure (CHF), and explore the clinical predictive value of S1P and 6 MWD for the prognosis of CHF patients combined with 6-minute walk test distance (6MWD). **Methods** 165 patients with CHF from January 2022 to December 2022 were enrolled as CHF group, and 165 healthy subjects were selected as control group. Peripheral blood S1P was measured and 6MWD, LVEF was completed in all subjects. Person related was used to analyze the correlation between S1P expression, 6MWD and LVEF in peripheral blood of CHF patients. The clinical data, LVEF, 6MWD and S1P of peripheral blood were compared between the two groups of different prognosis. Logistics analysis was performed to analyze the influencing factors of the prognosis of CHF patients, and receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the predictive value of 6MWD and S1P for the prognosis of CHF patients. **Results** The expression of S1P and 6MWD, LVEF in peripheral blood of CHF group were significantly lower than those of control group ( $P < 0.05$ ). S1P expression in peripheral blood of CHF patients was positively correlated with LVEF ( $P < 0.05$ ), and 6MWD was positively correlated with LVEF ( $P < 0.05$ ). The proportion of coronary heart disease in CHF patients with good prognosis was significantly lower than that in patients with poor prognosis, and S1P, 6 MWD and LVEF were signifi-

基金项目:鄂州市科技局计划项目(EZ01-007-20230031)

通信作者:徐广,主任医师,E-mail:13607236327@163.com

引用本文:陈文韬,徐广,杜坤,等.外周血 1-磷酸鞘氨醇水平联合 6 分钟步行试验对慢性心力衰竭患者预后的预测价值[J].西部医学,2025,37

(3):413-418. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.03.019

cantly higher than those in patients with poor prognosis ( $P < 0.05$ ). Logistics regression analysis showed that S1P and 6 MWD were prognostic factors in CHF patients ( $P < 0.05$ ). The area under the curve of S1P and 6 MWD for predicting the prognosis of CHF was 0.897 and 0.793, respectively, and the cutoff values were 0.459 and 0.634, respectively, corresponding to sensitivities of 68.6% and 79.3%, and specificities of 52.7% and 46.9%. The area under the curve of the combination of the two for predicting the prognosis of CHF was 0.941, and its sensitivity and specificity were 85.1% and 71.4%, respectively. **Conclusion** S1P combined with 6MWD can well predict the prognosis of CHF patients.

**【Key words】** Sphingosine-1-phosphate; 6 MWD; Chronic heart failure; Prognosis; ROC

慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)是各种心血管疾病的终末阶段,具有发病率高的特点,严重影响患者的生活质量,增加患者家庭和社会的医疗负担<sup>[1]</sup>。近年来由于社会结构的变化,人口老龄化进程的加快,我国的 CHF 发病率呈现逐年增高趋势<sup>[2]</sup>,虽然 CHF 的药物治疗和器械治疗在进步,CHF 患者的院内救治成功率在提高,可是作为一个慢性疾病,CHF 患者仍存在再住院率高、死亡率高的特点,预后不理想<sup>[3]</sup>。对于一个慢性终末期疾病,临床期待寻找一种方法能对疾病的预后进行识别,从而为高危患者提高更有针对性的及时干预。左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)作为评估心脏功能的影像学手段,通过测量患者舒张末期左室容量和收缩末期左室容量,计算患者的左心室泵血功能,在评估患者心脏功能状态方面具有一定的价值。脑钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)又称 B 型利钠肽,可促进排钠、排尿,可对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone System, RASS)的不良心血管作用,当心室功能障碍,心室负荷过重或扩张时分泌增加。但是 LVEF 和 BNP 均代表的是 CHF 患者的静息血流动力学指标,不能显示患者日常活动时的运动耗氧量<sup>[4-5]</sup>。6 分钟步行试验(6 minute walking test, 6MWT)作为一种直接的评估心脏功能检测手段,通过测量规定时间内行走距离评定患者机体功能状态及储量,平时更多的用于 CHF 患者的康复治疗,具有实施简单,结果直接可靠的特点<sup>[6-7]</sup>。1-磷酸鞘氨醇(Sphingosine 1-phosphate, S1P)是一种由鞘氨醇激酶合成的生物信号脂质,参与多种心血管病理生理过程,如心肌细胞的凋亡,血管内皮功能障碍,动脉粥样硬化,一定数量的 S1P 通过 SAT3、MAPK 和 Akt 通路参与高密度脂蛋白(HDL)为载体的氧化还原和验证平衡过程。多项研究证明了 S1P 在肥厚性、纤维性心脏病,心肌梗死、高血压和心力衰竭发病中的意义<sup>[8]</sup>。而且 S1P 广泛分布于人体组织中,其形成的交联信号通路影响着细胞的迁移、粘附、活化和增殖,对糖尿病、肺部疾病及非特异性炎症性疾病的发生发展均有影响<sup>[9]</sup>。本研究拟将 S1P 这一人体重要活性物质检测和 6MWT 相结合,分析其在 CHF

患者预后评估中的价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月—12 月我院心内科收治的经治疗好转出院的 CHF 患者 165 例作为 CHF 组。所有患者的 CHF 诊断参照人民卫生出版社第 9 版内科学教材对于 CHF 的定义,有明确的基础心脏病证据及循环淤血的临床表现,左心衰竭表现为不同程度呼吸困难、肺部啰音,右心衰竭有肝大、水肿、颈静脉征等表现<sup>[10]</sup>。纳入标准:①所有患者均符合 CHF 的有关诊断标准,均结合患者病史、症状、体征、辅助检查等资料确诊。②年龄 18~80 岁。③患者无理解障碍,能配合完成沟通。④无四肢功能障碍,无肢体残疾,能配合完成 6MWT。⑤病例资料齐全。⑥无严重脏器功能障碍。⑦住院和随访期间,未行心脏器械治疗或心脏电生理治疗。排除标准:①合并急、慢性感染。②合并风湿性疾病、结缔组织疾病的患者。③合并自身免疫性疾病的患者。④合并恶性肿瘤的患者。⑤合并肝肾功能不全的患者。⑥各种不适合 6MWT 的情形。⑦孕妇。⑧近 1 年内有过大手术。⑨精神疾病不能配合患者。⑩随访期间死于 CHF 相关并发症以外的疾病,或由于其它器官病情,或外伤意外住院患者。另选取同期本院体检健康者 165 例作为对照组。所有患者随访 12 个月,12 个月内无 CHF 发作归为预后良好组,共 121 例。其余 44 例患者归为预后不良组,其中有 3 例死于 CHF 相关并发症,余下 41 例患者在随访期间有至少 1 次 CHF 复发,这些患者均归为预后不良组。本研究符合《赫尔辛基宣言》经过我院伦理委员会批准实施,所有患者及家属均对研究知情同意,并签署知情同意书。

## 1.2 方法

1.2.1 临床基线资料收集 收集患者的临床基线资料,如性别、年龄、SBP、DBP,实验室检查指标 FPG、HbA1c、HDL、LDL、CY、BNP,特殊检查指标 LVEF、S1P、6MWD、合并疾病及并发症(冠心病、心包积液)。

1.2.2 外周血 S1P 检测 收集所有受试者早晨空腹状态外周静脉血,置入含有肝素的抗凝管中,采用密度梯度离心法分离各样本单个核细胞。以 qRT-PCR 法检测单个核细胞中的 S1P,用 TRIzol 裂解液(上海

联硕生物科技有限公司)从单个核细胞样本中提取总 RNA。采用紫外分光光度计测定抽提 RNA 样本吸光度,以抽提 RNA 样本 A260/A280 比值在 1.8~2.1 之间为合格检测样本。抽取 2  $\mu$ L 总 RNA 为模版,按照 PrimeScriptRTMasterMix(广州威佳科技有限公司)说明书进行反转录得 cDNA,将 cDNA 扩增、检测,以  $2^{-\Delta\Delta CT}$  计算 S1P 相对表达。

1.2.3 6MWT 操作和结果判定 实验前排除有禁忌症的患者,具体如下:①急性心肌梗死 1 周以内,或超过 1 周但合并严重并发症。②不稳定型心绞痛且经过治疗后仍有静息心绞痛发作。③恶性心律失常,包括快速恶性心律失常或传导阻滞、严重心动过缓等。④急性心肌炎。⑤急性心包炎。⑥重度主动脉狭窄,主动脉夹层。⑦急性肺栓塞。⑧下肢静脉血栓形成。⑨未控制的支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病。选择 1 处平直硬路面,长度 30 m,宽 2.2 m,间隔 3 m 设置标识,折返处放置交通锥作为标志。每隔 3 m 设置距离提醒患者试验前需休息 15 min。实验开始前患者首先站在出发线,开始后以自身最快步行速度进行试验,过程中研究人员站在出发线附近每隔 1 min 向患者报时 1 次,剩余 15 s 时做倒计时提醒,满 6 min 嘱咐患者停留在原地,由研究人员根据步道距离、折返次数、剩余距离,计算 6 分钟步行距离(6 minute walking distance, 6MWD)。出现以下情况应终止 6MWT:①心绞痛发作。②严重的呼吸困难。③指脉氧低于 85%。④收缩压  $>180$  mmHg 或舒张压  $>110$  mmHg。⑤收缩压下降  $\geq 20$  mmHg 或心率  $\leq 110$  bpm 超过 30 s。⑥患者无法耐受试验。

1.3 LVEF 的测量 所有试验者均接受心脏彩超检查,由两名主治以上心脏超声科医生,采用双尖 Simpson 法测量 LVEF,取其平均值。

1.4 统计学分析 利用 EXCEL 建立数据库,将试验数据用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。本研究计量资料经检验符合正态分布,以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料以百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以 Pearson 相关性分析法分析 CHF 患者外周血中 S1P 表达和 6MWD 与 LVEF 的相关性。以 Logistic 回归分析法对影响 CHF 患者预后的单因素进行分析。采用受试者工作特征曲线(ROC),评估 CHF 患者外周血 S1P 表达和 6MWD 对 CHF 患者预后的预测价值及诊断效能。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组一般资料比较 CHF 组中男 98 例,女 67 例;年龄( $61.83 \pm 11.29$ )岁;对照组中男 92 例,女 73

例,年龄为( $63.36 \pm 10.85$ )岁。两组性别比例、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.2 两组受试者 S1P 水平、6MWD、LVEF 比较 与对照组比较,CHF 组患者外周血中 S1P 表达明显降低,6MWD 明显较短,LVEF 明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组受试者 S1P 水平、6MWD、LVEF 比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of S1P level, 6 MWT and LVEF between the two groups

组别	<i>n</i>	S1P( $\mu$ m)	6MWD(m)	LVEF(%)
CHF 组	165	0.55 $\pm$ 0.23	336.68 $\pm$ 17.59	46.27 $\pm$ 7.23
对照组	165	1.05 $\pm$ 0.36	471.57 $\pm$ 12.36	58.73 $\pm$ 5.39
<i>t</i>		15.034	80.597	17.748
<i>P</i>		$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

2.3 不同预后的两组 CHF 患者临床资料及外周血中 S1P、6MWD 比较 与预后不良组患者比较,预后良好组患者年龄较小,冠心病发病率较低,LVEF 较高,S1P 水平较高,6MWD 也明显较高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 不同预后的两组 CHF 患者临床资料及外周血中 S1P、6MWD 比较 [ $n(\times 10^{-2})$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 2 Comparison of clinical data of S1P and 6 MWD in peripheral blood of CHF patients with different prognosis between the two groups

因素	预后良好组 ( <i>n</i> =121)	预后不良组 ( <i>n</i> =44)	$\chi^2/t$	<i>P</i>
年龄(岁)	60.85 $\pm$ 9.73 <sup>①</sup>	64.52 $\pm$ 5.88	2.348	0.020
男性	66(54.55)	25(56.82)	0.067	0.795
SBP(mmHg)	133.32 $\pm$ 11.91	137.13 $\pm$ 9.07	1.927	0.056
DBP(mmHg)	81.36 $\pm$ 11.06	84.42 $\pm$ 8.18	1.675	0.096
FPG(mmol/L)	5.69 $\pm$ 2.01	6.29 $\pm$ 2.13	1.113	0.268
HbA1c(%)	6.02 $\pm$ 0.72	5.81 $\pm$ 0.63	1.821	0.070
HDL(mmol/L)	1.21 $\pm$ 0.38	1.19 $\pm$ 0.28	0.367	0.714
LDL(mmol/L)	2.67 $\pm$ 0.42	2.79 $\pm$ 0.79	1.256	0.211
Cr( $\mu$ mol/L)	103.17 $\pm$ 14.54	99.27 $\pm$ 10.18	1.928	0.056
BNP(pg/mL)	98.44 $\pm$ 14.25	94.57 $\pm$ 9.95	1.955	0.052
LVEF(%)	53.26 $\pm$ 11.19 <sup>①</sup>	48.98 $\pm$ 9.37	2.280	0.024
冠心病	18(14.88) <sup>①</sup>	15(34.1)	7.446	0.006
心包积液	8(6.61)	3(6.82)	0.0935	0.759
S1P( $\mu$ M)	0.72 $\pm$ 0.28 <sup>①</sup>	0.37 $\pm$ 0.18	7.7233	$< 0.001$
6MWD(m)	346.84 $\pm$ 19.57 <sup>①</sup>	308.74 $\pm$ 12.36	12.056	$< 0.001$

注:与预后不良组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 CHF 组患者 S1P 和 6MWD 与 LVEF 的相关性分析 相关性分析结果显示,CHF 患者外周血中 S1P 水平与 LVEF 呈正相关( $r = 0.677, P < 0.01$ ),6MWD 水平与 LVEF 呈正相关( $r = 0.224, P < 0.01$ )。见图 1。

2.5 Logistic 回归分析 CHF 患者预后的预测因素 以 CHF 患者预后是否良好为因变量,以年龄、冠心

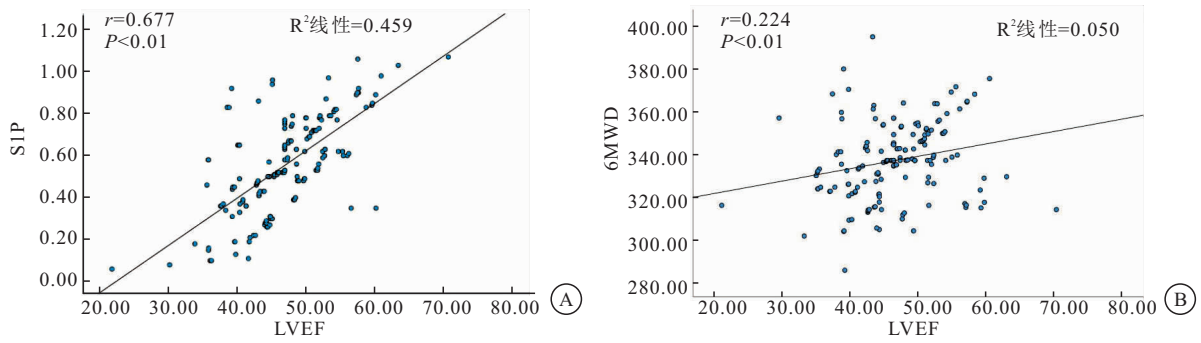


图 1 S1P、6MWD 与 LVEF 的相关性

Figure 1 Correlation of S1P, 6 MWD with LVEF

注：A. S1P 与 LVEF 的相关性；B. 6MWD 与 LVEF 相关性。

病、LVEF、S1P、6MWD 为自变量。其中冠心病为非连续型变量，做二分类赋值，分别赋值 0 和 1。其余均用检测值作为变量值。进行 Logistics 回归分析结果显示，S1P、6MWD 为 CHF 患者预后的预测因素，年龄、冠心病、LVEF 不是 CHF 患者预后的影响因素，见表 3。

表 3 影响 CHF 患者预后的 Logistics 回归分析

Table 3 Logistics regression analysis affecting the prognosis of CHF patients

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
年龄	0.022	0.017	1.572	0.210	0.978	0.946~1.012
冠心病	0.613	0.442	1.928	0.165	0.541	0.228~1.287
LVEF	0.004	0.028	0.017	0.897	0.996	0.943~1.053
6MWD	0.027	0.011	5.788	0.016	0.974	0.953~0.995
S1P	2.403	0.856	7.879	0.005	11.051	2.065~59.152

### 2.6 CHF 患者 S1P、6MWD 对预后的评估价值

ROC 分析结果显示，CHF 患者 S1P、6MWD 预测不良预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.897, 0.793, 两者联合预测 CHF 不良预后的 AUC 为 0.941, 其灵敏度、特异度分别为 85.1%, 71.4%, 见表 4、图 2。

表 4 各项指标对 CHF 患者预后的诊断效能

Table 4 Diagnostic efficacy of various indicators for the prognosis of CHF patients

因素	AUC	95%CI	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
S1P	0.897	0.842~0.951	0.459	0.686	0.527
6MWD	0.793	0.718~0.868	0.634	0.793	0.469
S1P 联合 6MWD	0.941	0.906~0.976	0.737	0.851	0.714

### 3 讨论

CHF 是在原有慢性心脏病基础上，逐渐出现心脏泵血功能降低，心搏出量不足以满足机体代谢需要，是一种综合因素引起的复杂临床综合征，包含多种病理生理过程，以呼吸困难和活动耐力明显下降为临床表现<sup>[9]</sup>，作为一种慢性疾病，其预后越来越受到重视。

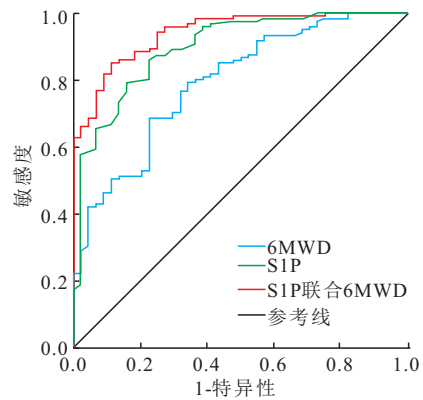


图 2 S1P、6MWD 单独及联合预测 CHF 患者预后的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve of S1P, 6MWD alone and combination for predicting the prognosis of CHF patients

多种炎症因子参与 CHF 的病理生理过程，如白细胞介素-1、白细胞介素-6、C 反应蛋白，肿瘤坏死因子等通过损害心肌和血管内皮功能、导致心肌重构，从而引起心脏的收缩和舒张功能障碍<sup>[10]</sup>。在心肌重构过程中，心脏微血管密度的稀疏化是 CHF 发生发展的重要机制，动物实验证实，主动脉缩窄术后的心力衰竭模型小鼠的心脏微血管密度明显下降，在大型动物成年羊羔的心衰压力超负荷模型中，在心肌细胞由肥大向心力衰竭进展的过程中，心脏毛细血管密度降低<sup>[11]</sup>。介导这一病例过程的主要是 VEGF-VEGFR-Akt 信号通路。之前评判 CHF 患者的预后，更多的关注 LVEF 和 BNP。本研究显示不同预后的两组患者 BNP 无明显差异，其原因可能为检测比较的 BNP 均为病情好转，康复期的 BNP，此时患者水钠潴留明显改善，而且 BNP 数值与年龄、血压、肾功能等状态有关<sup>[12]</sup>。LVEF 作为心脏收缩射血功能的定量测量指标，与心肌细胞数量和功能状态有关，一般情况下心肌纤维化程度越重，心室重构越重，LVEF 越低<sup>[13]</sup>。本研究显示预后不良患者的 LVEF 较预后良好患者低，且 LVEF 和反映心脏运动储备能力的 6MWD 之

间的相关性并不强。这和之前的研究一致,说明 LVEF 虽然能计算左心室做功能力,却不能很好的预测 CHF 患者的预后。可能因为 LVEF 所代表的是静息血流动力学,不能反映患者日常生活的血流动力学状态。而且影响 CHF 患者预后结局的是多个器官系统,多种因素综合作用的结果。

S1P 是一种具有多种生物学效应的脂质分子,由细胞膜鞘磷脂代谢形成,具有重要的心血管效应。Kurano 等<sup>[14]</sup>证实 S1P 通过激活特定 G 蛋白信号转导调节钙离子浓度,引起与心肌细胞缩短减少相关的负性肌力作用,此外 S1P 可通过激活 G 蛋白偶联的内向整流钾通道,触发心肌细胞膜超极化降低兴奋性,从而减慢心率。这可能通过减弱 CHF 患者过度激活的 RASS 系统,从而改善预后。心肌肥厚是心脏对环境变化的一种适应性机制,病理性肥大伴有心肌的收缩和舒张功能障碍,动物实验显示 S1P 可对抗主动脉缩窄后的心肌肥大和功能障碍<sup>[15]</sup>。Caturano 等<sup>[16]</sup>研究发现,CHF 患者心脏组织中微血管密度明显降低,心脏微血管数量减少是心力衰竭发生和进展的重要机制。Fang 等<sup>[17]</sup>研究显示通过促进心脏微血管增生可以改善患者心力衰竭。在动物实验已经证实,通过提高体内 S1P 水平,可以发挥调节 VEGF-VEGFR-Akt 信号通路的能力,VEGF 是最强的血管生成因子,起到促进心脏微血管增生的结果,从而改善心力衰竭预后<sup>[11]</sup>。而且 S1P 在人体多个器官系统均有表达,其病理生理过程是复杂多样的。

6MWT 是一种用于心血管疾病患者运动能力评估、疗效判断、预后评估的实用方法。美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)分级存在主观差异大的缺点。堪萨斯心脏病问卷通过对患者生活质量的评估来评估患者的治疗效果,其部分指标对心功能较差的患者的评估具有较高的敏感性<sup>[18]</sup>。但其更多来自于患者的主观回答,而且缺乏患者活动状态的心功能储备能力的判断。心肺功能试验作为评价心肺功能状态的金标准,能全面整体的从静态到动态检测心肺代谢功能,但是其对设备条件要求高,操作实施复杂,限制了其作为大规模筛查实用<sup>[19]</sup>。6MWT 作为亚极量运动试验,其结果 6MWD 与心肺功能试验中的指标峰值摄氧量( $VO_2$ )之间有很强的相关性。从而 6MWT 能很好的复制患者日常生活状态,可以提供有关身体活动中所有系统的综合有价值的信息,包括心血管系统、呼吸系统、神经肌肉单位、身体新陈代谢等<sup>[20]</sup>。与其他心脏功能评估方法比较,其具有简便易行,安全、能更实际反映患者心脏功能状态。多项研究显示,6MWD<300 m 是预测心力

衰竭患者死亡率和发病率的有效指标<sup>[21]</sup>。SOLVD 研究中显示,在 6MWD<300、300~374.9/375~449.9 和 $\geq 450$  m 之间,距离最短等级的患者与最长等级的患者相比,住院和心力衰竭再次在此住院几率均明显增加<sup>[22]</sup>。6MWD 对心血管疾病的病情变化,住院风险及死亡风险等都具有良好的预测价值<sup>[23]</sup>。

本研究显示 CHF 患者的预后与 S1P 和 6MWD 有关,其中 S1P 与反映心脏功能的影像指标 LVEF 之间呈正相关性,与反映患者 CHF 患者预后的实际指标 6MWD 也呈正相关性,这和 S1P 是 CHF 的保护性因素的研究一致。单因素分析中 S1P、6MWD、LVEF、年龄、冠心病均为影响 CHF 患者预后的因素,Logistics 回归分析显示,S1P 和 6MWD 为影响 CHF 患者预后的独立危险因素,LVEF 不是,这可能与 LVEF 只能测量心脏的机械功能状态,但是 CHF 患者的预后受到诸多因素的影响有关。外周血 S1P 浓度和 CHF 患者出院前 6MWD 结果对 CHF 患者的预后均有一定的评估价值,ROC 曲线下的面积分别为 0.897、0.793,两者联合预测 CHF 患者预后的 ROC 曲线下面积提高至 0.941,灵敏度提高至 85.1%,但特异度却不高只有 71.4%。这显示两种方法可以用来对 CHF 进行大规模的临床筛查,对筛查阳性患者需要进一步的甄别。本研究不足之处在于,未深入探讨 S1P 改善 CHF 预后的机制,同时 6MWD 诊断缺乏特异性,不能明确 CHF 患者运动耐量下降的原因和机制。今后需要进一步对这两种方法影响 CHF 患者预后的机制进行深入研究。

#### 4 结论

外周血 S1P 浓度升高,6MWD 较长往往预示 CHF 患者预后较好,而且两者联合检测能进一步提高预测的敏感度、特异度,可更好的评估 CHF 患者的预后。

#### 【参考文献】

- [1] 鞠春晓,张瑶,刘晓林,等.慢性心力衰竭防治指南和共识的方法学质量评价[J].中国循证医学杂志,2021,21(9):1091-1097.
- [2] 曾德菲,郑婉,魏俊萍,等.运动康复训练对老年冠心病慢性心力衰竭患者心功能的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(7):1543-1546.
- [3] 樊蓉,石永鹏,万小芬.326 例患者慢性心力衰竭流行病学特征及疾病负担分析[J].公共卫生与预防医学,2022,33(4):133-136.
- [4] 蔡朝庚,陈继实,程建民.不同病因心功能不全患者 NT-pro BNP 与射血分数的相关性研究[J].吉林医学,2021,42(8):1899-1900.
- [5] 张银玲.IL-6、IL-11、BNP、肌酐与慢性心衰患者预后相关性分析[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2019.

- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 6 分钟步行试验临床应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(5): 432-442.
- [7] 李翔, 杨旭. 6 分钟步行试验在心脏康复中的作用[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(5): 507-510.
- [8] JOZEF CZUK E, GUZIK T J, SIEDLINSKI M. Significance of sphingosine-1-phosphate in cardiovascular physiology and pathology[J]. Pharmacol Res, 2020, 156: 104793.
- [9] 张靖瑶, 刘卫东, 刘函晔, 等. 1-磷酸鞘氨醇与相关疾病研究进展[J]. 生理科学进展, 2019, 50(3): 200-204.
- [10] TARGHER G, BYRNE C D, TILG H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications[J]. Gut, 2020, 69(9): 1691-1705.
- [11] 杨星, 陈铿铨, 汪璐芸, 等. 1-磷酸鞘氨醇通过提高心脏微血管密度缓解压力负荷诱导的小鼠心力衰竭[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(2): 193-203.
- [12] 胡丙清, 陈森. 心衰患者脑钠肽与左室射血分数等参数的研究[J]. 中华全科医学, 2011, 9(11): 1686, 1748.
- [13] YAMAMOTO M, SEO Y, ISHIZU T, *et al.* Different impact of changes in left ventricular ejection fraction between heart failure classifications in patients with acute decompensated heart failure[J]. Circ J, 2019, 83(3): 584-594.
- [14] KURANO M, YATOMI Y. Sphingosine 1-phosphate and atherosclerosis[J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(1): 16-26.
- [15] GREIG F H, NATHER K, BALLANTYNE M D, *et al.* Requirement for sphingosine kinase 1 in mediating phase 1 of the hypotensive response to anandamide in the anaesthetised mouse [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 842: 1-9.
- [16] CATURANO A, VETRANO E, GALIERO R, *et al.* Cardiac Hypertrophy: From Pathophysiological Mechanisms to Heart Failure Development[J]. Rev Cardiovasc Med, 2022, 23(5): 165.
- [17] FANG J, ZHANG Y, CHEN D, *et al.* Exosomes and Exosomal Cargos: A Promising World for Ventricular Remodeling Following Myocardial Infarction[J]. Int J Nanomedicine, 2022, 17: 4699-4719.
- [18] MEINERTZ T, MÜNDEL T. Kansas city cardiomyopathy quality score indicates sustained health status improvement in patients after TMVr[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(17): 2107-2109.
- [19] 中华医学会老年医学分会. 老年患者 6 分钟步行试验临床应用中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(11): 1241-1250.
- [20] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 心肺运动试验临床应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(10): 973-986.
- [21] GOENKA L, GEORGE M, SELVARAJAN S. End points in heart failure are we doing it right? [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(6): 651-659.
- [22] OLEJNIKOV V E, AVERYANOVA E V, ORESHKINA A A, *et al.* A Multivariate Model to Predict Chronic Heart Failure after Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Preliminary Study[J]. Diagnostics(Basel), 2021, 11(10): 1925.
- [23] HALLIDAY S J, WANG L, YU C, *et al.* Six-minute walk distance in healthy young adults [J]. Respir Med, 2020, 165: 105933.

(收稿日期: 2023-11-30; 修回日期: 2025-01-14; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 412 页)

- [13] SINDONE A P, HAIKERWAL D, AUDEHM R G, *et al.* Clinical characteristics of people with heart failure in Australian general practice: results from a retrospective cohort study[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(6): 4497-4505.
- [14] PERI-OKONNY P A, MI X J, KHARITON Y, *et al.* Target doses of heart failure medical therapy and blood pressure: insights from the CHAMP-HF registry[J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(4): 350-358.
- [15] KOMAJDA M, BÖHM M, BORER J S, *et al.* Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure according to blood pressure level in SHIFT[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(7): 810-816.
- [16] VADER J M, GIVERTZ M M, STARLING R C, *et al.* Tolerability of sacubitril/valsartan in patients with advanced heart failure: analysis of the LIFE trial Run-In[J]. JACC Heart Fail, 2022, 10(7): 449-456.
- [17] CORRADO E, DATTILO G, COPPOLA G, *et al.* Low-vs high-dose ARNI effects on clinical status, exercise performance and cardiac function in real-life HFrEF patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2022, 78(1): 19-25.
- [18] FRÖHLICH H, FREY N, ESTLER B, *et al.* Haemodynamic effects of sacubitril/valsartan initiation in outpatients with chronic heart failure[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2022, 22(6): 695-704.
- [19] NASER N, KULIĆ M, JATIĆ Z. Our experience with sacubitril/valsartan in chronic heart failure management - HFrEF in the ambulatory setting[J]. Med Arch, 2022, 76(2): 101-107.
- [20] 戴树人, 苟文, 曾德利, 等. 沙库巴曲缬沙坦与培哌普利对慢性心力衰竭患者心功能指标及血清 sST2 和 Gal-3 水平的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2022, 47(8): 958-962.
- [21] 付治卿, 高文谦, 张方圆, 等. G 蛋白偶联受体激酶 2 与血清可溶性 ST2 对老年心肌梗死后心力衰竭预警的意义[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(8): 789-792.
- [22] 顾梅, 裴小锐, 常京豪, 等. 血清 sST2、sCD40L、GDF11 在慢性心力衰竭患者中的表达及与心功能的相关性[J]. 西部医学, 2021, 33(12): 1826-1830.
- [23] 李明远, 陆国玉, 韩雨晴, 等. 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白、半乳糖凝集素-3、B 型钠尿酸联合检测对预测慢性心力衰竭不良预后的临床价值[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(7): 508-512.

(收稿日期: 2023-08-20; 修回日期: 2024-12-17; 编辑: 刘灵敏)