

脂糖代谢疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001891

糖尿病肾病非透析患者动脉僵硬度及其对预后的影响

隋 准, 张 昕, 王 宓

(北京大学人民医院肾内科, 北京 100044)

【摘要】目的:评价糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)非透析病人的动脉僵硬度,并探讨其对病人心血管死亡及全因死亡的影响。**方法:**收集北京大学人民医院 2006 年 4 月至 2010 年 11 月收治的 DKD 非透析病人 54 例,于入院后测患者颈动脉-股动脉脉搏波速度(carotid-femoral pulse wave velocity, CFPWV)。据 CFPWV 水平,将患者分为 CFPWV 异常组($\text{CFPWV} \geq 12 \text{ m/s}$)和正常组($\text{CFPWV} < 12 \text{ m/s}$),随访入选患者的心血管死亡及全因死亡情况。采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 比例风险模型对影响患者预后的因素进行多因素分析。**结果:**2 组平均随访(79.7 ± 41.3)个月。CFPWV 升高组全因死亡发生率明显高于正常组(76.9% vs. 33.3%, $P < 0.01$)。CFPWV 升高组心血管死亡发生率明显高于正常组(58.7% vs. 13.3%, $P < 0.01$)。死亡组 CFPWV 值明显高于存活组($P < 0.01$)。CFPWV 升高组和正常组患者心血管死亡及全因死亡的 Kaplan-Meier 曲线有显著分离,CFPWV 升高组心血管死亡及全因死亡率明显高于 CFPWV 正常组。多因素 COX 回归分析显示,高 PWV 水平、C 反应蛋白升高及校正钙降低是心血管死亡及全因死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论:**CFPWV 升高的糖尿病肾病非透析患者心血管死亡率及全因死亡率高于 CFPWV 正常者,且 CFPWV 升高是 CKD3-5 期非透析的糖尿病肾病患者发生心血管死亡及全因死亡的独立危险因素。

【关键词】糖尿病肾病;慢性肾脏病;动脉僵硬度;预后**【中图分类号】**R587.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-10-09

Arterial stiffness in non-dialysis patients with diabetic kidney disease and its influence on prognosis

Sui Zhun, Zhang Xin, Wang Mi

(Department of Nephrology, People's Hospital of Peking University)

【Abstract】Objective: To investigate arterial stiffness in non-dialysis patients with diabetic kidney disease(DKD) and its influence on cardiovascular death and all-cause death. **Methods:** A total of 54 non-dialysis DKD patients who were admitted to People's Hospital, Peking University, from April 2006 to November 2010 were enrolled, and carotid-femoral pulse wave velocity(CFPWV) was measured after admission. According to CFPWV, these patients were divided into increased CFPWV group($\text{CFPWV} \geq 12 \text{ m/s}$) and normal group($\text{CFPWV} < 12 \text{ m/s}$) and were followed up to observe cardiovascular death and all-cause death. The Kaplan-Meier method and the Cox proportional hazards model were used for the multivariate analysis of influencing factors for prognosis. **Results:** The mean follow-up time was 79.7 ± 41.3 months for all patients. Compared with the normal group, the increased CFPWV group had significantly higher rates of all-cause death (76.9% vs 33.3%, $P < 0.01$) and cardiovascular death (58.7% vs 13.3%, $P < 0.01$). The death group had a significantly higher CFPWV value than the survival group($P < 0.01$). The Kaplan-Meier curves of cardiovascular death and all-cause death in the increased CFPWV group were well separated from those in the normal group, and the increased CFPWV group had significantly higher rates of cardiovascular death and all-cause death than the normal group. The multivariate Cox regression analysis revealed that

作者介绍:隋 准, 北京大学人民医院肾内科副主任医师, 北京大学人民医院内科教研室副主任。北京市医学会内科分会青委会副主委;北京市医学会内科分会委员;中华医学会内科学会血栓学组委员;《北京医学》审稿专家。从事慢性肾脏病研究多年,对慢性肾脏病的慢性肾小球疾病、肾脏血管疾病、高血压、糖尿病肾损害有一定研究,特别是在慢性肾脏病的综合管理方面有着较为丰富的经验。Email: suizhun@bjmu.edu.cn。

通信作者:王 宓, Email: miqueen@163.com。**基金项目:**中华医学会临床医学科研专项资金资助项目(编号:09010 050160)**优先出版:**<http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181102.1828.010.html>
(2018-11-06)

high CFPWV, increase in C-reactive protein, and reduction in corrected calcium were the independent risk factors for cardiovascular death and all-cause death($P < 0.05$). **Conclusion:** Non-dialysis DKD patients with increased CFPWV have higher rates of cardiovascular death and all-cause death than those with normal CFPWV, and increased CFPWV is an independent risk factor for cardiovascular death and all-cause death in non-dialysis DKD patients with stage 3-5 chronic kidney disease.

【Key words】diabetic kidney disease; chronic kidney disease; arterial stiffness; prognosis

流行病学及临床研究表明血管僵硬增加是糖尿病患者心血管疾病发病率和病死率的独立预测因子之一,也是终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)患者心血管事件、心血管死亡率和总死亡率的一个强有力的独立预测因子。在评价动脉僵硬度的多种方法中,大动脉脉搏波速度(pulse wave velocity, PWV)是目前检测动脉僵硬度的最经典的指标,大动脉 PWV 每增加 1 m/s,则全因死亡率增加 39%^[1]。目前已有透析人群 PWV 及预后的研究,但尚无动脉僵硬度和糖尿病肾病非透析患者预后的分析资料。本研究评价慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)3~5 期非透析的糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)患者的动脉僵硬度,并探讨其对患者心血管死亡及全因死亡的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

2006 年 4 月至 2010 年 11 月在北京大学人民医院肾内科住院的 CKD 3~5 期非透析的 DKD 患者,除外感染、恶性肿瘤及急性心脑血管疾病患者。

1.2 研究方法

临床资料:记录年龄、性别、原发病等人口学资料。空腹抽取静脉血,使用 HITACHI 7600-110 自动生化分析仪检测血白蛋白(albumin, Alb)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、血钙(calcium, Ca)、血磷(phosphorus, P),放射免疫法(美国 DiaSorin)测定全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)、速率比浊法测定 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。

CFPWV:采用自动 PWV 测定仪(法国 Complior SP),由专人测定。检查前受检者休息 15 min,取仰卧位,确定其右侧颈部和腹股沟动脉搏动最明显部位,测量上述两部位搏动明显处体表距离(D)并输入计算机。将压力感受器分别置于上述搏动最明显处,微调探头使波形显示清晰,仪器自动测量两点间脉搏波传导时间(T),计算颈动脉-股动脉脉搏波速率(carotid-femoral pulse wave velocity, CFPWV)。CFPWV=D/T。连续记录 10 个 PWV 值,取平均值。

随访入选患者心血管事件及死亡情况:心血管死亡指由心肌梗死、心力衰竭、心律失常造成的死亡或心源性猝死。患者测定 CFPWV 之日起为随访起点,通过定期门诊和电话随访收集数据。根据 CFPWV 水平,分为 CFPWV 升高组(CFPWV $\geq$ 12 m/s)和正常组(CFPWV<12 m/s)。

1.3 统计学方法

用 SPSS 20.0 统计软件处理数据,计量资料用均数 $\pm$ 标

准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用构成比表示。计量资料的比较采用独立样本 *t* 检验或单因素方差分析;计数资料的比较采用卡方检验。CKD3、4、5 期间数值的比较采用单因素方差分析;两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验。发生率的统计方法使用卡方检验。生存曲线采用 Kaplan-Meier 法,并用 log Rank 检验和 Breslow 检验比较 CFPWV 升高组和正常组无心脑血管事件患者的 Kaplan-Meier 曲线。Cox 回归模型进行生存分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

54 例 CKD 3~5 期非透析的 DKD 患者进入本研究,CKD 3 期 12 例、4 期 15 例、5 期 27 例,其中男性 29 例,女性 25 例;平均年龄(62.7 ± 12.9)岁。患者的临床资料见表 1。

表 1 141 例 CKD 3~5 期非透析的糖尿病肾病患者的基本情况

项目	临床数据
年龄(岁)	58.29 $\pm$ 14.99
男/女(<i>n</i>)	29/25
死亡(<i>n</i> ,%)	35(64.8)
体质指数(kg/m ²)	24.16 $\pm$ 4.16
收缩压(mmHg)	145.9 $\pm$ 23.1
舒张压(mmHg)	76.9 $\pm$ 11.5
脉压(mmHg)	69.0 $\pm$ 18.8
估计肾小球滤过率[mL/(min $\cdot$ 1.73 m ²)]	20.2 $\pm$ 14.1
血白蛋白(g/L)	35.9 $\pm$ 16.1
TG(mmol/L)	1.65 $\pm$ 0.90
TC(mmol/L)	5.52 $\pm$ 1.77
HDL(mmol/L)	1.22 $\pm$ 0.89
LDL(mmol/L)	2.90 $\pm$ 1.04
ALP(U/L)	290.4 $\pm$ 179.0
校正血钙(mmol/L)	2.14 $\pm$ 0.23
P(mmol/L)	1.54 $\pm$ 0.39
iPTH(pg/mL)	161.7 $\pm$ 148.7
CRP(mg/L)	9.74 $\pm$ 17.20
24 h 尿蛋白(g/24 h)	4.29 $\pm$ 3.63

2.2 CFPWV 结果

DKD 3、4、5 期患者 CFPWV 值分别为(14.1 ± 3.69)、(15.2 ± 4.17)、(15.6 ± 3.91) m/s,各组间差别无统计学意义($F=2.231$, $P=0.731$)。54 名患者中,CFPWV $\geq$ 12 m/s 的患者为 39 例,CFPWV<12 m/s 的患者为 15 例。

2.3 随访情况

患者随访 1~144 个月,平均(79.7 ± 41.3)个月,失访 4 例。

2.4 心血管事件发生情况及死亡情况

随访期内死亡 35 例(其中心源性死亡 25 例)。CFPWV

升高组死亡发生率明显高于正常组[76.9%(30) vs. 33.3%(5), $\chi^2=9.077, P=0.013$]。CFPWV 升高组心血管死亡发生率明显高于正常组[58.7%(23) vs. 13.3%(2), $\chi^2=9.007, P<0.01$]。死亡组 CFPWV 值高于存活组, 分别为 (16.30 ± 3.84) m/s 和 (12.2 ± 2.82) m/s, 差异具有统计学意义 ($t=1.033, P=0.041$)。CFPWV 升高组和正常组患者全因死亡及心血管死亡的 Kaplan-Meier 曲线均有显著分离(log Rank 检验和 Breslow 检验 P 值均小于 0.05), CFPWV 升高组心血管死亡及全因死亡率明显高于 CFPWV 正常组(图 1、图 2)。选取年龄、GFR、TC、LDL、P、ALP、CRP 以及 CFPWV 与死亡以及心血管死亡进行单因素相关分析, 结果见表 2、表 3, 进一步的多因素 COX 回归分析显示 CFPWV 升高、CRP 升高及校正血钙降低是患者全因死亡及心血管死亡的独立危险因素($P<0.05$)。

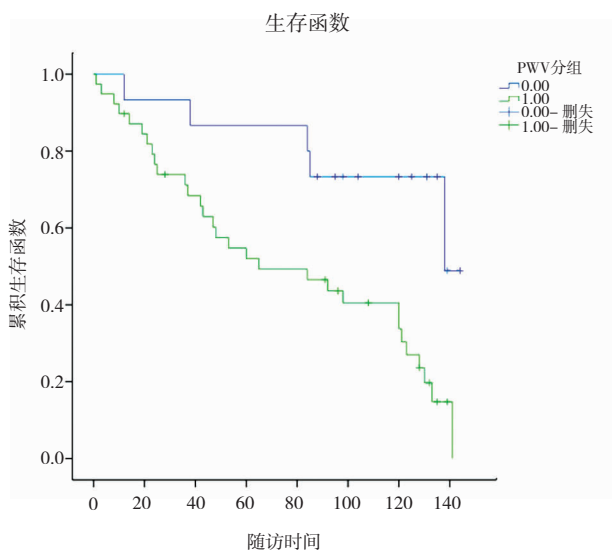


图 1 2 组患者全因死亡的 Kaplan-Meier 曲线

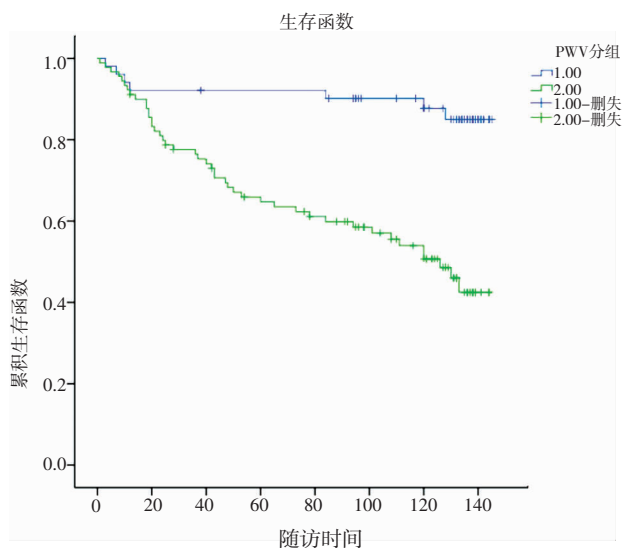


图 2 2 组患者心血管死亡的 Kaplan-Meier 曲线

表 2 死亡危险因素的单因素分析

危险因素	相关系数	P 值
年龄	-0.178	0.399
GFR ^a	0.095	0.495
TC	0.564	0.080
LDL	0.277	0.113
校正血钙	-0.254	0.033
P	0.131	0.346
ALP	-0.165	0.235
CRP	0.149	0.011
CFPWV	0.321	0.018

a: 肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)

表 3 心血管死亡危险因素的单因素分析

危险因素	相关系数	P 值
年龄	0.238	0.083
GFR ^a	-0.265	0.053
TC	-0.012	0.930
LDL	-0.203	0.313
校正血钙	-0.215	0.113
P	0.109	0.231
ALP	0.193	0.362
CRP	0.264	0.054
CFPWV	0.375	0.005

a: 肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)

3 讨论

伴随着全球范围内糖尿病患者的增加, 糖尿病肾病已经成为肾内科医生面临的巨大挑战。在中国, 糖尿病患者发病年龄低于欧美国家, 使得糖尿病肾病的问题更加突出。糖尿病既是 ESRD 的主要病因, 也是心血管疾病的主要危险因素之一。心血管疾病是糖尿病与 ESRD 患者的共同主要并发症及死亡原因, 约占总死亡的 50%^[2]。由于多个研究证实糖尿病是 ESRD 患者死亡率增加的重要危险因素, 糖尿病对 ESRD 患者预后的影响引起了人们的广泛关注。

近来的研究结果提示, 在肾功能下降的早期已存在促进心血管疾病发生发展的危险因素, 心血管疾病的发生可能比以往认识的更早。支持这一观点的强有力证据是近期国外 1 项样本超过 6 000 例、随访长达 16 年的社区调查。其结果显示, 肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) <70 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²) 与 GFR ≥ 90 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²) 人群相比, 心血管疾病死亡和各种原因死亡的危险性均明显

增加^[3]。现有研究发现,CKD 患者随着肾功能下降,PWV 逐渐增加。透析患者的大动脉 PWV 明显高于健康人及非 CKD 的高血压患者,同时与年龄、血压、血管钙化等因素相关^[4-6]。包括既往研究在内的多个研究发现在肾功能正常、肾功能不全及 ESRD 患者中,糖尿病患者的的大动脉 PWV 水平均明显高于非糖尿病患者^[7-9]。然而,在我国,目前尚没有关于糖尿病肾病非透析患者动脉僵硬度与预后关系的研究。

本研究显示,在糖尿病肾病的非透析人群中,反应动脉僵硬度的重要指 PWV 与其预后密切相关。通过对 54 例 CKD3~5 期非透析的 DKD 患者进行研究发现,CFPWV 升高组和正常组患者的全因死亡和心血管死亡的 Kaplan-Meier 曲线有显著分离,且多因素 COX 回归分析显示 CFPWV 升高、C 反应蛋白升高及校正钙降低是患者全因死亡及心血管死亡的独立危险因素,说明 CFPWV 是糖尿病肾病非透析患者全因死亡及心血管死亡的独立危险预测因子,这与国外有关 CKD 非透析及透析患者的研究相符^[10-11]。而且在本实验设定的 COX 模型中,其与心血管死亡与全因死亡的关系甚至超过了传统的心血管危险因素血脂与尿酸^[12-13]。推测这可能是因为慢性肾脏病患者除传统的危险因素外,还有其特殊的血管硬化机制,即慢性肾脏病的骨与矿物质代谢紊乱。随着肾功能的恶化,患者的钙磷代谢紊乱,会导致血管的中膜发生钙化,而肾损伤程度相似的糖尿病患者较无糖尿病的肾病患者血管钙化发生率及程度明显增加^[14-15],从而影响患者的动脉僵硬度,进而影响患者的心血管死亡与全因死亡^[16]。

应当指出的是,本研究是单中心研究且样本量偏小,而且选取的患者主要是入院治疗的患者,患者的合并症状可能多于一部分的 DKD 肾病人群,故在后续的研究中应增加样本量,进一步进行随访。

综上所述,本研究在国内首次对 DKD 非透析患者进行 PWV 检测并长期随访,分析动脉僵硬度与预后的关系,结果提示 CFPWV 升高的 DKD 患者全因死亡率及心血管死亡率均明显高于 CFPWV 正常的患者,且 CFPWV 升高是慢性肾脏病 3~5 期非透析 DKD 患者心血管死亡及全因死亡的独立危险因素。

参 考 文 献

- [1] Blacher J, Asmar S, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients[J]. *Hypertension*, 1999, 33(5): 1111-1117.
- [2] Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32(5S3): 112-119.
- [3] Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, et al. Evaluation of DOQI guidelines: early start of dialysis treatment is not associated with better health-related quality of life. National kidney foundation-dialysis outcomes quality initiative[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(1): 108-115.
- [4] Covic A, Goldsmith DJ, Florea L, et al. The influence of dialytic modality on arterial stiffness, pulse wave reflections, and vasomotor function[J]. *Perit Dial Int*, 2004, 24(4): 365-372.
- [5] Stompór T, Rajzer M, Sulowicz W, et al. An association between aortic pulse wave velocity, blood pressure and chronic inflammation in ESRD patients on peritoneal dialysis[J]. *Int J Artif Organs*, 2003, 26(3): 188-195.
- [6] Haydar AA, Covic A, Colhoun H, et al. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(5): 1790-1794.
- [7] Aoun S, Blacher J, Safar M, et al. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness[J]. *J Hum Hypertens*, 2001, 15(10): 693-700.
- [8] 王 宓, 王 梅, 芦丽霞, 等. 慢性肾脏病 5 期非透析的糖尿病与非糖尿病患者动脉僵硬度的比较[J]. *北京医学*, 2009, 31(3): 155-158.
- [9] Shoji T, Emoto M, Shinohara K, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(10): 2117-2124.
- [10] Liabeuf S, Desjardins L, Diouf M, et al. The addition of vascular calcification scores to traditional risk factors improves cardiovascular risk assessment in patients with chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131707.
- [11] Suzuki H, Inoue T, Dogi M, et al. Role of pulse wave velocity in patients with chronic kidney disease stages 3-5 on long-term follow-up[J]. *Pulse (Basel)*, 2014, 2(1-4): 1-10.
- [12] Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, et al. Uric acid and cardiovascular events: a mendelian randomization study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(11): 2831-2838.
- [13] Hero C, Rawshani A, Svensson AM, et al. Association between use of lipid-lowering therapy and cardiovascular diseases and death in individuals with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(6): 996-1003.
- [14] Mehrotra R. Disordered mineral metabolism and vascular calcification in nondialyzed chronic kidney disease patients[J]. *J Ren Nutr*, 2006, 16(2): 100-118.
- [15] Wang M, Wang M, Gan LY, et al. Vascular calcification in maintenance hemodialysis patients[J]. *Blood Purification*, 2009, 28(1): 15-20.
- [16] Stompór T, Pasowicz M, Sulowicz W, et al. Trends in coronary artery calcification in peritoneal dialysis and transplant patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(12): 3205-3206.

(责任编辑:唐秋姗)