

维持性血液透析患者心血管疾病死亡的危险因素分析

顾 峰

(上海市浦东新区人民医院, 上海 201200)

摘要: **目的** 探讨维持性血液透析 (MHD) 患者心血管疾病 (CVD) 死亡的危险因素。**方法** 选取 MHD 患者 452 例, 测定患者透析前的总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、载脂蛋白 A1 (apo A1)、载脂蛋白 B (apo B)、脂蛋白 a [Lp (a)]、同型半胱氨酸 (Hcy)、氨基末端 B 型钠尿肽原 (NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 和高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平。依据 MHD 患者是否合并 CVD 死亡事件分为 CVD 死亡组和未死亡组, 分析 MHD 患者 CVD 死亡的危险因素。**结果** 在 MHD 患者中 CVD 死亡组 NT-proBNP、hs-CRP 水平高于未死亡组 ($P < 0.05$), TC、LDL-C 水平低于未死亡组 ($P < 0.05$), 其他指标 2 个组之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。Logistic 回归分析显示, NT-proBNP 及 hs-CRP 是 MHD 患者 CVD 死亡的独立危险因素 [比值比 (OR) = 5.698, 95% 可信区间 (CI) 1.908 ~ 17.014, $P = 0.002$; OR = 3.653, 95% CI 1.249 ~ 10.165, $P = 0.018$]。**结论** MHD 患者相关 CVD 死亡危险因素与普通人群不同。NT-proBNP 和 hs-CRP 可能是 MHD 患者 CVD 死亡的独立危险因素。

关键词: 危险因素; 血液透析; 心血管疾病

Risk factors of cardiovascular disease mortality in maintenance hemodialysis patients GU Feng. (Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201200, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors of cardiovascular disease (CVD) mortality in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** A total of 452 patients with MHD were enrolled. Total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein A1 (apo A1), apolipoprotein B (apo B), lipoprotein a [Lp (a)], homocysteine (Hcy), N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin I (cTnI) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were determined before dialysis. According to CVD mortality, MHD patients were classified into mortality group and non-mortality group, and the risk factors of CVD mortality were analyzed. **Results** The levels of NT-proBNP and hs-CRP in mortality group were higher than those in non-mortality group ($P < 0.05$), and the levels of TC and LDL-C were lower ($P < 0.05$). There was no statistical significance for the other parameters between the 2 groups ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that NT-proBNP and hs-CRP were risk factors for CVD mortality in MHD patients [odds ratio (OR) = 5.698, 95% confidence interval (CI) 1.908-17.014, $P = 0.002$; OR = 3.653, 95% CI 1.249-10.165, $P = 0.018$]. **Conclusions** There are some differences for the risk factors of CVD mortality between MHD patients and general population. NT-proBNP and hs-CRP may be independent risk factors for CVD mortality in MHD patients.

Key words: Risk factor; Hemodialysis; Cardiovascular disease

终末期肾脏疾病 (end-stage renal disease, ESRD) 已经成为全球主要的健康问题之一。预测到 2020 年, ESRD 患者数将增加 60%^[1]。维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MHD)

是 ESRD 患者最重要的肾脏替代治疗方法之一。有研究发现, 有 2/3 的血液透析患者在开始透析的 5 年内死亡, 其 5 年存活率比许多癌症患者更差, 在血液透析患者的死亡原因中, 接近一

半的透析患者死于心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) [2-3]。我国MHD患者的CVD总发病率为57%[4]。因此, CVD是MHD患者死亡的首要原因[5-6]。MHD患者CVD死亡率是普通人群的20余倍[7], 进行MHD的患者是CVD的高危人群。我们以MHD患者为研究人群, 观察CVD死亡的发生情况, 分析该特殊人群可能的CVD死亡危险因素。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取2013年1月1日—2014年12月31日在上海市浦东新区人民医院血液净化中心行MHD的患者452例, 其中男278例、女174例, 年龄(60.1±14.8)岁。排除标准: (1) 在慢性肾脏疾病基础上发生急性肾损伤的非ERSD患者; (2) 透析<3个月的患者; (3) 患先天性心脏病、原发性心肌病、风湿性心脏病、恶性肿瘤、严重感染等; (4) 近3个月内使用过降脂药物; (5) 非CVD死亡病例。

1.2 方法

1.2.1 样本采集及检测 采用真空采血管采集所有对象透析前外周静脉血2管, 每管各3 mL, 并于采血后2 h内送检。检测指标包括总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白A1 (apolipoprotein A1, apo A1)、载脂蛋白B (apolipoprotein B, apo B)、脂蛋白a [lipoprotein (a), Lp (a)]、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、氨基末端B型利钠肽原 (N-terminal B-type natriuretic peptide, NT-

proBNP)、心肌肌钙蛋白I (cardiac troponin I, cTnI)、高敏C反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)。NT-proBNP和cTnI检测采用Vitros V5600全自动生化分析仪及配套试剂、校准品 (美国强生公司); 其余检测项目采用cobas8000全自动生化分析仪及配套试剂、校准品 (瑞士罗氏公司)。以上所有项目的检测均在室内质控在控的情况下进行, 严格按照仪器和试剂说明书进行操作。

1.2.2 分组 依据MHD患者是否合并CVD死亡事件分为CVD死亡组[19例, 年龄(66.1±14.7)岁]和未死亡组[433例, 年龄(59.4±14.3)岁]。血液透析患者CVD的诊断参照美国肾脏病与透析患者生存质量指导指南 (the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative, KDOQI) [8]进行。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。正态分布、方差齐性数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本t检验。偏态数据用中位数 (M) [四分位数 ($P_{25} \sim P_{75}$)]表示, 组间比较采用非参数Kolmogorov-Smirnov检验。采用Logistic回归分析评估MHD患者的CVD死亡危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MHD患者CVD死亡组和未死亡组各项指标的比较

CVD死亡组NT-proBNP、hs-CRP水平高于未死亡组 ($P < 0.05$), TC、LDL-C水平低于未死亡组 ($P < 0.05$), 其他指标2个组之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表1。

表1 MHD患者CVD死亡组和未死亡组各项指标的比较

组别	例数	年龄 (岁)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	apo A1 (g/L)
CVD死亡组	19	66.1±14.7	3.84±0.76*	0.98±0.25	1.97±0.67*	1.19±0.19
未死亡组	433	59.4±14.3	4.41±1.16	1.08±0.32	2.63±1.03	1.24±0.27
组别	apo B (g/L)	Lp (a) (mg/L)	Hcy (μmol/L)	hs-CRP (mg/L)	cTnI (ng/mL)	NT-proBNP (pg/mL)
CVD死亡组	0.73±0.17	155.0 (103.2 ~ 239.7)	28.9 (19.8 ~ 35.9)	9.9 (5.5 ~ 25.4)*	0.067 (0.035 ~ 0.151)	18 091.5 (10 959.5 ~ 35 000.0)*
未死亡组	0.85±0.25	199.0 (101.0 ~ 370.9)	32.7 (23.4 ~ 51.6)	3.0 (1.1 ~ 6.8)	0.049 (0.034 ~ 0.080)	3 496.2 (1 857.0 ~ 7 908.5)

注: 与未死亡组比较, * $P < 0.05$

2.2 MHD患者CVD死亡因素分析

以有无CVD死亡为因变量, 年龄、TC、HDL-C、LDL-C、apo A1、apo B、Lp(a)、Hcy、NT-proBNP、cTnI、hs-CRP为自变量, 进

行二项分类Logistic回归分析。结果显示仅NT-proBNP及hs-CRP是MHD患者CVD死亡的独立危险因素。见表2。

表2 MHD患者CVD死亡危险因素的Logistic回归分析

相关因素	B值	标准误	Wald值	P值	OR值	95%CI
NT-proBNP	1.740	0.558	9.720	0.002	5.698	1.908 ~ 17.014
hs-CRP	1.271	0.535	5.643	0.018	3.653	1.249 ~ 10.165
常量	-11.478	2.465	21.685	0.000	0.000	

注: OR为比值比(odds ratio); CI为可信区间(confidence interval)

3 讨论

从1987年弗雷明汉研究报告指出胆固醇与心血管疾病的关系^[9]至今, 以胆固醇水平为主用以衡量心血管危险因素的结论已成为共识。然而, 过去20多年针对以胆固醇为主的危险因素进行干预治疗并没有使血液透析患者的生存率有所改善。近几年的研究发现MHD患者CVD的危险因素与一般人群相比有很多不同^[10-11]。

本研究结果显示MHD患者CVD死亡组TC低于未死亡组($P<0.05$), 这与段绍霞等^[12]的研究结果相似: TC每增加1 mmol/L, 透析患者全因病死亡率降低23.7%, CVD死亡率降低25.8%^[13]。本研究结果还显示, MHD患者CVD死亡组LDL-C低于未死亡组($P<0.05$), 这与COLLADO等^[14]的研究结果一致: 在MHD患者中, 血浆LDL-C水平与心血管事件发病率呈负相关。但与魏娜等^[15]的研究结论相反: 在MHD患者中, 高血浆低密度脂蛋白胆固醇增加了CVD的发病率和死亡率。有学者进一步研究了作为心血管疾病“保护因子”的高密度脂蛋白与血液透析患者发生CVD之间的关系。SILBERNAGEL等^[16]纳入1 255例血液透析患者, 结果显示血HDL-C、apo A1与CVD之间缺少相关性。这一结论与本研究结果吻合, 即CVD死亡组与未死亡组之间血HDL-C和apo A1水平差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic回归分析显示仅NT-proBNP和hs-CRP是MHD患者CVD死亡的独立危险因素。在普通人群中预示CVD不良预后的血脂等相关指标在MHD患者中可能不能作为CVD死亡的预测指标。其可能原因是: 首先, 约80%的MHD患者存在脂代谢紊乱, 50%的ESRD患者存在至少2种不同的脂代谢紊乱^[17]; 其次, MHD患者CVD死亡事件的发生

是多种因素共同作用的结果, 一般可分为传统因素、非传统因素和透析相关的危险因素^[11]。对于普通人群而言, CVD的发病危险因素可能是吸烟、饮酒、高血压以及脂类代谢紊乱等; 而对于血液透析患者来说, 透析低血压、血管通路感染、透析后营养不良以及透析不充分等可能是CVD发生的危险因素^[18]。再次, MHD患者存在“逆流流行病学”现象^[19], 表现为高体重指数、高血压、高胆固醇血症等的患者反而具有更好的生存优势。

C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)由肝脏产生, 是反映体内炎症状态的急性时相反应蛋白, 参与血管壁粥样硬化过程。MHD患者体内CRP水平升高是导致其发生CVD及死亡的危险因素。本研究结果显示MHD患者CVD死亡组hs-CRP水平明显高于未死亡组($P<0.05$), 与文献报道^[20]一致。NT-proBNP由心肌细胞分泌与合成, 肾脏是其主要的清除器官。NT-proBNP具有抑制内皮细胞增殖、交感神经兴奋以及扩张血管、利钠、利尿等作用^[21]。有研究将NT-proBNP水平作为CVD死亡事件的重要预测指标^[22-23]。本研究结果显示MHD患者CVD死亡组NT-proBNP水平高于未死亡组($P<0.05$), 与文献报道^[24]一致。

综上所述, MHD患者CVD死亡的危险因素与普通人群不同, 血脂等相关指标与普通人群有较大差异。NT-proBNP和hs-CRP可能是MHD患者CVD死亡的独立危险因素。因此, 从普通人群推导出的CVD治疗标准和检测指标似乎应有所改变, 以便能更符合MHD患者的特点, 从而进一步改善MHD患者的生活质量, 提高其生存率。

参考文献

- [1] Abstracts of the 4th Annual International Conference

- of the Saudi Society of Nephrology[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2009, 20 (5) : 891-939.
- [2] KALANTAR-ZADEH K, ABBOTT K C, KRONENBERG F, et al. Epidemiology of dialysis patients and heart failure patients[J]. Semin Nephrol, 2006, 26 (2) : 118-133.
- [3] COLLINS A J, KASISKE B, HERZOG C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 45 (1 Suppl 1) : A5-A7, S1-S230.
- [4] HOU F, JIANG J, CHEN J, et al. China collaborative study on dialysis: a multi-centers cohort study on cardiovascular diseases in patients on maintenance dialysis[J]. BMC Nephrol, 2012, 13: 94.
- [5] WATTANAKIT K, CUSHMAN M, STEHMAN-BREEN C, et al. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19 (1) : 135-140.
- [6] MOODY W E, EDWARDS N C, MADHANI M, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage chronic kidney disease: cause or association?[J]. Atherosclerosis, 2012, 223 (1) : 86-94.
- [7] SARNAK M J, LEVEY A S, SCHOOLWERTH A C, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention[J]. Circulation, 2003, 108 (17) : 2154-2169.
- [8] 贾凤玉, 孟建中. 慢性肾脏病(透析)患者的心血管疾病诊疗指南解读[J]. 中国血液净化, 2011, 10 (10) : 570-575.
- [9] ANDERSON K M, CASTELLI W P, LEVY D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study[J]. JAMA, 1987, 257 (16) : 2176-2180.
- [10] 沈晓洁, 吴灏, 余日臻, 等. 血液透析患者营养状况与逆流行病学现象的探讨[J]. 第二军医大学学报, 2015, 36 (1) : 14-18.
- [11] 李芹. 维持性血液透析患者死亡原因及危险因素分析[D]. 泸州: 泸州医学院, 2014.
- [12] 段绍霞, 蔡宏, 张伟明, 等. 维持性血液透析患者营养不良-炎症复合体综合征与预后的关系研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35 (12) : 1851-1857.
- [13] LIU Y, CORESH J, EUSTACE J A, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patient: role of inflammation and malnutrition[J]. JAMA, 2004, 291 (4) : 451-459.
- [14] COLLADO S, COLL E, DEULOFEU R, et al. Prevalence of cardiovascular disease in uraemia and relevance of cardiovascular risk factors[J]. Nefrologia, 2010, 30 (3) : 342-348.
- [15] 魏娜, 刘秀娟, 尹秀英, 等. 维持性血液透析心血管事件与脂质代谢紊乱的关系[J]. 南昌大学学报(医学版), 2015, 60 (1) : 59-61.
- [16] SILBERNAGEL G, GENSER B, DRECHSLER C, et al. HDL cholesterol, apolipoproteins, and cardiovascular risk in hemodialysis patients[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 26 (2) : 484-492.
- [17] ELMACHTANI IDRIS S, DAMI A, BOUHSAIN S, et al. Lipid profile of patients on chronic hemodialysis (Morocco) [J]. Sante, 2011, 21 (1) : 27-31.
- [18] 王宁宁. 尿毒症患者血管钙化的组织学研究及相关分子机制的探讨[D]. 南京: 南京医科大学, 2006.
- [19] 吕玉凤, 刘必成. 透析患者心血管疾病危险因素的逆流行病学现象[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22 (3) : 183-186.
- [20] BARADARI A G, EMAMI ZEYDI A, ESPAHBODI F, et al. Evaluation of serum C-reactive protein level and its related factors in hemodialysis patients in Sari, Iran[J]. Pak J Biol Sci, 2011, 14 (10) : 595-599.
- [21] YE X, WEI L, PEI X, et al. Application of creatinine- and/or cystatin C-based glomerular filtration rate estimation equations in elderly Chinese[J]. Clin Interv Aging, 2014, 9: 1539-1549.
- [22] 莫惠芳, 吴炯, 宋斌斌, 等. NT-proBNP在心血管疾病高危人群中长期预后的作用[J]. 检验医学, 2014, 29 (10) : 1013-1018.
- [23] 朱笑频, 王成刚. NT-proBNP和cTnI联合检测在急诊心力衰竭患者诊治中的应用[J]. 检验医学, 2013, 28 (1) : 30-32.
- [24] CODOGNOTTO M, PICCOLI A, ZANINOTTO M, et al. Effect of a dialysis session on the prognostic values of NT-proBNP, troponins, endothelial damage and inflammation biomarkers[J]. J Nephrol, 2010, 23 (4) : 465-471.

(收稿日期: 2016-11-29)

(本文编辑: 龚晓霖)