

北京市某社区中老年人群肾功能下降与心血管事件的关联研究

王增武 陈祚 王芳 郑润平 朱曼璐 王淑玉 王益新 陆菊明
王海燕 刘力生

【摘要】 目的 了解肾功能下降与心血管事件是否有独立的关联关系。方法 2004年在北京市首钢社区随机抽取40岁及以上人群2500人,实际调查2315人。收集清晨首次尿标本,测量尿白蛋白和肌酐;采静脉血标本,测量血肌酐;使用简化的MDRD公式估计肾小球滤过率(eGFR),同时调查心血管病危险因素。随后对上述调查人群随访4年,记录心血管事件。根据eGFR值[$\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$]将人群分为3组, <60 、 $60\sim 90$ 、 >90 。使用Cox回归模型调整混杂因素,分析慢性肾脏病与心血管事件及总事件的关联。结果 2315人中,肾功能下降(eGFR <60)的患病率为3.3%。三组人群心血管事件发生率分别为43.9/1000人年、21.8/1000人年和11.5/1000人年,总事件发生率分别为53.7/1000人年、28.8/1000人年和14.6/1000人年。调整混杂因素后,与eGFR >90 组相比,60 \leq eGFR <90 组和eGFR <60 组心血管事件发生的风险(95%CI)分别为1.29(0.85~1.96)和2.14(1.02~4.50);总事件发生的风险分别为1.25(0.86~1.81)和1.95(1.00~3.80)。结论 肾功能下降与心血管事件及总事件独立相关。

【关键词】 肾功能;心血管事件;中老年人群

Association between chronic kidney disease and cardiovascular events in middle-to-old-aged Chinese population WANG Zeng-wu¹, CHEN Zuo¹, WANG Fang², ZHENG Run-ping³, ZHU Man-lu¹, WANG Shu-yu⁴, WANG Yi-xin⁴, LU Ju-ming⁵, WANG Hai-yan², LIU Li-sheng¹. 1 The National Center of Cardiovascular Disease and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100037, China; 2 Peking University First Hospital; 3 Capital Iron and Steel Company Hospital; 4 Beijing Hypertension Institute; 5 301 Hospital, People's Liberation Army

Corresponding author: LIU Li-sheng, Email: llshypt@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective This study aimed to determine the relationships between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and cardiovascular events. Methods 2500 residents aged more than 40 years old were selected from Shougang community, Shijingshan district, in Beijing. 2315 of them took part in the survey. First morning urinary sample was collected for all the participants. Albumin and creatinine were measured and eGFR was calculated using simplified MDAD formula. Cardiovascular risk factors were also investigated. The participants were followed up for 4 years, and all-cause mortality and cardiovascular events were collected. The subjects were divided into three groups according to eGFR [$\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$]: <60 , $60\sim 90$, >90 . Cox regression model was used to analyze the relationships between eGFR, all events, and cardiovascular events after adjusting for confounders. Results The prevalence of eGFR <60 was 3.3%. The incidence rates of cardiovascular events were 43.9, 21.8 and 11.5/1000 person-years among three groups, and the incidence rates of all events (all-cause mortality and cardiovascular events) were 53.7, 28.8 and 14.6/1000 person-years, respectively. After adjusting for age, gender, smoking, body mass index, serum lipids, diabetes mellitus, cardiovascular disease, the hazard risk (HR) for cardiovascular events was 1.29 (95% CI: 0.85-1.96) in eGFR <60 group and 2.14 (95% CI: 1.02-4.50) in $60\leq$ eGFR <90 group, when compared with the eGFR >90 group; the HR for all events were 1.25 (95% CI: 0.86-1.81) and 1.95 (95% CI: 1.00-3.80), respectively. Conclusion In the population studied, eGFR <60 seemed an independent predictor for cardiovascular events and all-cause events.

【Key words】 Kidney function; Cardiovascular events; Middle-to-old-aged population

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.08.001

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院阜外心血管病医院卫生部心血管病防治研究中心防治网络部(王增武、陈祚、朱曼璐、刘力生); 北京大学第一医院(王芳、王海燕); 首都钢铁公司职工医院(郑润平); 北京市高血压研究所(王淑玉、王益新); 解放军第三〇一医院(陆菊明)
通信作者: 刘力生, Email: llshypt@yahoo.com.cn

国外研究表明,在中老年人群中^[1-3],慢性肾脏病(CKD)是总死亡和心血管病的独立危险因素。因而,CKD的早期检测和预防受到日益关注。国内近年也开展了多项关于CKD的流行病学研究^[4,5]。目前还鲜有关于CKD与终点事件关联的研究报道。本研究在北京市首都钢铁公司(首钢)社区人群中,对肾功能下降的患病情况以及肾功能下降与心血管事件及总事件的关系进行了调查。

对象与方法

1. 研究对象:2004年按照整群随机抽样的方法在北京市石景山区首钢社区选取40岁及以上人群进行心血管病危险因素及尿蛋白情况调查。合格对象为2500人,其中有185人因外出或拒绝配合未能参与,实际有2315人参加调查,男性1147人,女性1168人,年龄40~85岁。所有调查对象都签署知情同意书。随后对该人群进行4年随访,记录终点事件。截止2008年共随访到1725人(其中5人因无尿蛋白或肌酐未参与分析),其中男性840人,女性880人。

2. 调查内容:参与调查的人员均接受过培训并考核合格。问卷内容为人口学资料(性别、年龄等)、既往病史(CKD、高血压、糖尿病等)、行为习惯及家族史等;体格指标通过测量获得,部分生化指标通过实验室检查获得。

(1)肾功能:所有研究对象均留取空腹血样本。应用碱性苦味酸法检测血肌酐(德国Roche Diagnostics产品),并以简化MDRD公式的中国改良版计算估计eGFR^[6]: $eGFR = 175 \times \text{血肌酐}(\text{mg/dl})^{-1.234} \times \text{年龄}(\text{岁})^{-0.179} \times (\text{女性} \times 0.79)$ 。根据eGFR值 $[\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ 将人群分为三组:<60、60~90、>90。eGFR<60定义为肾功能下降。

(2)血压测量:采用汞柱式袖带血压计,坐位休息5 min后测量右臂血压。SBP和DBP分别取Korotkof's第一音和第五音。连续测量3次,每次间隔>30 s,取平均值用于分析。高血压定义:SBP≥140 mm Hg和/或DBP≥90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),或者近2周内服用降压药者。

(3)生生化指标测定:研究对象空腹12 h取血,放置30 min后于3 h内离心分离血清备用。血糖的测定用葡萄糖氧化酶法(GOD-PAP);TC测定用胆固醇氧化酶法(CHOD-PAP);HDL-C测定用硫酸葡聚糖镁(DS-Mg)沉淀法。

(4)吸烟定义:现吸烟者:至少吸过500 g烟叶且

目前仍在吸烟者,或至少吸过20包香烟或者每日至少吸1支且连续吸烟至少1年且目前仍在吸烟者。戒烟:目前不吸烟叶和香烟,但是以前曾吸烟叶或香烟,且最低吸烟量相当于现吸烟者的最低吸烟量者。不符合上述二者则定义为从不吸烟者。

(5)体重指数(BMI): $BMI = \text{体重}(\text{kg})/\text{身高}(\text{m})^2$ 。

(6)糖尿病:空腹血糖≥7.0 mmol/L者,或餐后2 h血糖≥11.1 mmol/L,或者自述有糖尿病史且近1个月内使用胰岛素或口服降糖药或严格控制饮食者定义为糖尿病。

(7)基线心血管病:包括心肌梗死、脑卒中、外周血管病,均以患者自述在医院诊断结果为准。

3. 终点事件:收集基线数据后,对所有研究对象进行随访。终点事件由调查员电话或入户随访获得,并调查相关医疗记录。总事件包括全死因死亡、心肌梗死、脑卒中、冠状动脉旁路搭桥术(CABG)、经皮冠状动脉成形术(PTCA)、心衰;心血管事件包括心源性死亡、脑卒中死亡、心肌梗死、脑卒中、CABG、PTCA、心衰。

4. 统计学分析:连续变量使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,明显偏态分布的数据使用 $M(Q_{25\%} - 75\%)$ 表示。连续变量多组间比较使用方差分析或Kruskal-Wallis检验。分类变量组间差异分析使用 χ^2 检验。肾功能下降与心血管事件及总事件的关联使用Cox回归模型分析。生存分析采用Kaplan-Meier方程和Log-rank检验。所有统计分析使用SAS 8.2软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 研究对象基本特征:表1显示,eGFR<60组占总人群比例为3.3%,该组年龄、SBP、LDL-C、基线心脑血管病患病率较高;吸烟率、HDL-C较低。eGFR>90组男性比例和DBP水平较低。

2. 不同肾功能水平的终点事件:表2显示,eGFR三组心血管事件发生率分别为43.9/1000人年、21.8/1000人年、11.5/1000人年;总事件发生率分别为53.7/1000人年、28.8/1000人年、14.6/1000人年。在去除基线有心脑血管病史者后,各组心血管病事件的发生率分别为23.3/1000人年、13.2/1000人年和8.0/1000人年;总事件的发生率分别为31.0/1000人年、20.7/1000人年和10.9/1000人年(表3)。

Cox回归分析表明,调整年龄、性别、BMI、总胆固醇、现吸烟、高血压、糖尿病、基线心血管病史后,

表1 首钢社区不同肾功能水平人群基本特征

肾功能分级 (eGFR)	例数*	男性*	年龄 (岁)	$\bar{x} \pm s$						TG (mmol/L) $M (Q_{25\%} - 75\%)$	现吸烟* (%)	糖尿病* (%)	CVD*
				SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	BMI (kg/m ²)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)				
<60	56(3.3)	33(58.9)	68.3±6.9	134.2±21.1	77.8±13.5	25.6±3.1	5.35±1.24	1.38±0.40	3.17±0.92	1.73(1.21 ~ 2.53)	5(8.9)	18(32.1)	22(39.3)
60~90	601(34.8)	357(59.4)	64.0±8.8	128.5±18.4	77.7±10.4	25.5±3.5	5.36±1.05	1.37±0.35	3.11±0.82	1.70(1.15 ~ 2.46)	145(24.1)	148(24.6)	151(25.1)
>90	1068(61.9)	452(42.3)	58.1±9.4	125.4±18.2	77.1±10.1	25.2±3.3	5.28±1.06	1.42±0.36	3.00±0.81	1.62(1.08 ~ 2.35)	245(22.9)	320(30.0)	183(17.1)
P值	-	-	<0.0001	<0.0001	0.316	0.135	0.181	0.018	0.005	0.264	0.035	0.053	<0.0001

注: *括号外数据为人数, 括号内数据为百分比(%)

表2 首钢社区人群不同肾功能水平的终点事件发生率(/1000人年)

肾功能分级 (eGFR)	例数	人年	心血管事件		总事件	
			事件数*	HR(95%CI) ^b	事件数*	HR(95%CI) ^b
<60	56	205	9(43.9)	2.14(1.02 ~ 4.50)	11(53.7)	1.95(1.00 ~ 3.80)
60~90	601	2292	50(21.8)	1.29(0.85 ~ 1.96)	66(28.8)	1.25(0.86 ~ 1.81)
>90	1068	4167	48(11.5)	1	61(14.6)	1

注: *括号外数据为事件发生次数, 括号内数据为事件发生率; ^b调整年龄、性别、BMI、TC、现吸烟、高血压、糖尿病、基线心血管病史

表3 首钢社区人群基线无心血管病者不同肾功能水平的终点事件发生率(/1000人年)

肾功能分级 (eGFR)	例数	人年	心血管事件		总事件	
			事件数*	HR(95%CI) ^b	事件数*	HR(95%CI) ^b
<60	34	129	3(23.3)	2.09(0.61 ~ 7.14)	4(31.0)	1.71(0.60 ~ 4.92)
60~90	450	1742	23(13.2)	1.13(0.63 ~ 2.03)	36(20.7)	1.16(0.72 ~ 1.88)
>90	885	3483	28(8.0)	1	38(10.9)	1

注: *括号外数据为事件发生次数, 括号内数据为事件发生率; ^b调整年龄、性别、BMI、TC、现吸烟、高血压、糖尿病

与 eGFR >90 组相比, eGFR 60~90、<60 组心血管病事件发生的 HR(95%CI) 分别为 1.29(0.85~1.96)、2.14(1.02~4.50); 总事件发生的 HR(95%CI) 分别为 1.25(0.86~1.81)、1.95(1.00~3.80)。见表2。即使在去除基线有心血管病史者后, 亚组分析仍显示, 与 eGFR 相比 >90, eGFR 60~90、<60 组心血管病事件 HR(95%CI) 分别为 1.13(0.63~2.03)、2.09(0.61~7.14), 总事件发生的 HR(95%CI) 分别为 1.16(0.72~1.88)、1.71(0.60~4.92)。见表3。

3. 不同肾功能水平与终点事件的关联分析: Kaplan-Meier 分析表明, eGFR 三组心血管事件的生

存曲线显著分离 ($P < 0.001$), 累积生存率依次降低, eGFR <60 组累积生存率显著低于其他组; 三组间总事件的生存曲线也显著分离 ($P < 0.001$), 同样 eGFR <60 组累积生存率显著低于其他组 (图1)。

讨论

本研究发现, 首钢社区人群中, 肾功能下降患病率为 3.3%。在 4 年的随访期间, eGFR <60、60~90 和 >90 组的人群中, 心血管事件的发生率分别为 43.9/1000、21.8/1000、11.5/1000 人年, 总事件的发生率分别为 53.7/1000 人年、28.8/1000 人年和 14.6/1000 人年。调整混杂因素后, 肾功能下降 (eGFR <60) 与心血管事件和总事件独立相关, HR(95%CI) 分别为 2.14(1.02~4.50)、1.95(1.00~3.80)。

尽管预防终末期肾病 (ESRD) 仍然是肾病患者的主要目标, 但国外研究证实, CKD 是总死亡及心血管病死亡的独立预测因素。挪威的一项大规模横断面调查随访 8 年的结果表明^[7], 65 604 名成年人中 3069 名 (4.7%) 患者具有肾功能下降, 随访结束时, 仅有 38 名患者发展为 ESRD; 与此相对比, 心血管病死亡率相当高, 在 eGFR 分别为 45~59、30~44 和 <30 [ml/(min·1.73 m²)] 时, 心血管病死亡率分别为 3.5/1000 人年、7.4/1000 人年和 10.1/1000 人年。美国

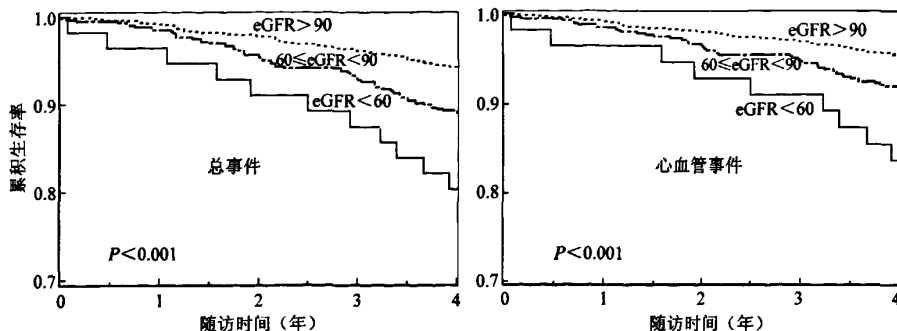


图1 不同eGFR水平心血管事件及总事件的生存曲线

一项大规模的社区人群研究结果表明^[2],调整其他危险因素后,当eGFR减小到60以下时,死亡的危险随着eGFR的减少而增加。心血管事件、住院的危险也显示了类似的关系。最近,英国一项在75岁及以上的高龄老年人中的研究证实^[3],肾功能下降与全死因死亡和心血管死亡独立相关,特别是在男性中,以及eGFR<45时。在前2年的随访中,与eGFR>60者相比,45~59、30~44和<30组中,男性总死亡的风险比分别为1.13、1.69和3.87,女性为1.14、1.33和2.44。比较而言,心血管病死亡的危险更高。

本研究也提示,肾功能下降不仅是心血管病的独立危险因素,同时也是总事件的危险因素。由此可见,有效预防和控制CKD不仅可以防止其发展为ESRD,而且可在很大程度上预防心血管病事件及总事件(HR分别为2.14、1.95)。多项研究表明我国CKD的患者日渐增多。Chen等^[5]的研究表明,中国35~74岁成年人人群中,eGFR为30~59和<30 [ml/(min·1.73 m²)] 的患病率分别为2.4%和0.14%。该研究与本研究人群的年龄及肾功能下降患病率接近。而另一项大样本的流行病学研究表明^[4],北京市成年人CKD患病率为13.0%,据此估计北京市大约有143万人患有CKD。面对这一现实情况,监测、预防和控制CKD显然对于预防心血管病疾病、提高全面健康意义重大。

国外研究经常使用简化肾脏病膳食改良试验(MDRD)公式估计eGFR来评估肾功能,然而简化MDRD公式是否适合于中国人,国内的多项研究结论并不一致。有研究认为MDRD公式具有一定的应用价值^[8]。然而,另有研究认为^[9-11],该方程并不适合中国人群。Ma等^[6]以中国人群为基础,开发了中国版的MDRD公式。本研究即以此公式计算北京市首钢社区中老年人群的估计eGFR。

本研究样本量较小,eGFR<60者人数较少,在4年的随访期间内,难以观察到足够数量的终点事件。因此具有一定局限性。总之,本研究发现在社区中老年人群中肾功能下降与心血管事件及总事件之间具有独立的关联关系。提示在社区人群中评估肾功能有利于预防心血管事件。

参 考 文 献

[1] Vanholder R, Massy Z, Argiles A, et al. Chronic kidney disease as

cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(6):1048-1056.

[2] Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 2004, 351(13):1296-1305.

[3] Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, et al. CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(6):950-960.

[4] Zhang L, Zhang P, Wang F, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(3):373-384.

[5] Chen J, Wildman RP, Gu D, et al. Prevalence of decreased kidney function in Chinese adults aged 35 to 74 years. *Kidney Int*, 2005, 68(6):2837-2845.

[6] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10):2937-2944.

[7] Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ*, 2006, 333(7577):1047.

[8] Tang Q, Shi H, Wang WM, et al. Evaluation on three kinds of glomerular filtration rate and comparison with 99mTc-DTPA clearance. *Chin J Nephrol*, 2005, 21(10):589-592. (in Chinese) 唐琦, 史浩, 王伟铭, 等. 三种肾小球滤过率检测方法与99mTc-DTPA清除率的比较与分析. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21(10):589-592.

[9] Shi H, Chen N, Zhang W, et al. Evaluating and refitting the simplified equation of MDRD to predict glomerular filtration rate in Chinese patients with chronic kidney disease. *Chin J Practical Internal Med*, 2006, 26(9):665-669. (in Chinese) 史浩, 陈楠, 张文, 等. 简化MDRD公式预测慢性肾病患者肾小球滤过率的应用评价及校正. *中国实用内科杂志*, 2006, 26(9):665-669.

[10] Ma YC, Zuo L, Wang M, et al. The application of glomerular filtration rate estimation equations in different stages of chronic kidney disease. *Chin J Internal Med*, 2005, 44(4):285-289. (in Chinese) 马迎春, 左力, 王梅, 等. 肾小球滤过率评估方程在慢性肾脏病不同分期中的适用性. *中华内科杂志*, 2005, 44(4):285-289.

[11] Zuo L, Ma YC, Zhou YH, et al. Application of GFR-estimating equations in Chinese patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(3):463-472.

(收稿日期:2010-04-18)

(本文编辑:尹廉)