

非透析慢性肾脏病患者大动脉僵硬度的临床研究

何 莲 曾 静 田顺利 汪 涛

【摘要】目的 评估非透析慢性肾脏病(CKD)患者大动脉僵硬度并进行相关因素分析,探讨其意义。**方法** 选取2006年4月~2007年10月在北京大学第三医院肾内科门诊随访的非透析CKD患者378例,测量颈股动脉脉搏波速度(CF-PWV),生化指标并记录一般情况,进行相关分析。**结果** 378例CKD患者的CF-PWV与年龄($r=0.494, P < 0.001$)、收缩压($r=0.419, P < 0.001$)、脉压($r=0.471, P < 0.001$)、血糖($r=0.220, P < 0.001$)、24h尿蛋白($r=0.245, P=0.003$)、代谢综合征($r=0.220, P=0.001$)正相关,与肌酐清除率($r=-0.261, P < 0.001$)血HDL-C($r=-0.136, P=0.018$)负相关,没有发现CKD患者CF-PWV与性别($r = 0.100, P=0.052$)、体重指数($r=-0.082, P=0.156$)、血TG($r=0.004, P=0.951$)、血钙磷乘积($r = -0.005, P = 0.932$)相关。回归分析时PWV的独立正相关因素是年龄($B=0.063, P < 0.001$),脉压($B = 0.047, P=0.004$),24h尿蛋白量($B=0.6, P=0.001$)。**结论** 非透析CKD患者的CF-PWV与传统心血管危险因素及尿蛋白,肌酐清除率相关,可成为早期预测CKD患者CVD发生的检查方法,动脉硬化可能在CKD患者CVD发生中起重要作用。

【关键词】慢性肾脏病, 脉搏波速度, 心血管疾病, 大动脉僵硬度, 蛋白尿

中图分类号: R692.5 文献标识码: A

Clinical study on arterial stiffness in chronic kidney disease patients without dialysis HE Lian, ZENG Jing, TIAN Shunli, WANG Tao. Department of Nephrology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China Corresponding author: He Lian; E-mail: ducklinghe@sina.com

【Abstract】 Objective To assess arterial stiffness, its related risk factors and the roles of these factors in chronic kidney disease (CKD) patients without dialysis. **Methods** We recruited 378 outpatients with CKD treated in the Renal Clinic of Peking University Third Hospital from March, 2006 to Oct., 2007. Arterial stiffness was evaluated by measuring carotid-femoral artery pulse wave velocity (CF-PWV). Clinical information and biochemical data were collected. The correlation of these data was then analyzed. **Results** Among the 378 CKD patients, CF-PWV was positively correlated with age ($r=0.494, P < 0.001$), systolic blood pressure ($r=0.419, P < 0.001$), pulse pressure ($r=0.471, P < 0.001$), blood glucose ($r=0.220, P < 0.001$), amount of 24 hours urine protein ($r = 0.245, P=0.003$), and metabolic syndrome ($r=0.220, P=0.001$), and was negatively correlated with creatinine clearance ($r=-0.261, P < 0.001$) and HDL-C ($r=-0.136, P = 0.018$). CF-PWV was unrelated with sex ($r = 0.100, P = 0.052$), body mass index ($r=-0.082, P=0.156$), triglycerides ($r=0.004, P=0.951$), and product of calcium and phosphorus ($r=-0.005, P=0.932$). Multiple regression analysis found that CF-PWV was positively and independently associated with age ($B=0.063, P < 0.001$), pulse pressure ($B=0.047, P=0.004$) and amount of 24 hours urine protein ($B=0.6, P=0.001$). **Conclusion** In CKD patients without dialysis, CF-PWV correlates with a number of traditional risk factors to cardiovascular disease, urine protein amount, and creatinine clearance. Therefore, CF-PWV may be a useful method to early predict the risk of cardiovascular disease in CKD patients. Arterial stiffness may also play an important role in cardiovascular disease in CKD patients.

【Key words】 Chronic kidney diseases; Pulse wave velocity; Cardiovascular disease; Arterial stiffness; Proteinuria

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的高危人群,心血管疾病是CKD患者的主要死亡原因^[1]。而脉搏波速度(pulse wave velocity, PWV)是评估大动脉僵硬度的一个指标,近年研究表明它

是心血管疾病危险及预后的重要预测因子^[2]。文献报道CKD患者的PWV明显升高,高于普通人群^[3,4]。对于CKD这个特殊人群有哪些因素影响PWV,进而导致CVD发生?PWV能否成为早期发现CKD患者CVD危险的检查方法?目前,国内在非透析CKD人群中类似

作者单位: 100191 北京,北京大学第三医院肾内科

通信作者: 何莲 100191 北京,北京大学第三医院肾内科 E-mail: ducklinghe@sina.com

的研究还很少。本研究通过横断面研究欲发现其中可能的联系,为其发病机制找到线索,也为临床上对CKD患者CVD的早期发现寻找一个方便易行的无创检查手段。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2006年4月~2007年10月在北京大学第三医院肾内科门诊随访的非透析CKD患者378例,平均年龄(62.6 ± 14.7)岁,年龄范围20~88岁;其中男性198例,占52.4%,年龄(63.8 ± 15.3)岁;女性180例,占47.6%,年龄(61.2 ± 13.9)岁。纳入标准是按照K/DOQI对于CKD的定义进行的,采用Cockcroft公式计算肌酐清除率。具体情况见表1和表2。

表1 原发病构成表

原发病	例数(占总例数百分比)%
慢性肾小球肾炎	114 (30.1)
高血压及缺血性肾病	121 (32)
慢性间质性肾炎	40 (10.6)
糖尿病	38 (10.1)
其它原因	24 (6.3)
原因不明者	41 (10.8)

表2 慢性肾脏病各期基本情况表

慢性肾脏病分期	例数(占总例数百分比)%	女/男(例/例)	年龄[中位数(最小-最大),岁]
1	18(4.76)	9/9	41.5(25-67)
2	55(14.55)	26/29	53(20-76)
3	170(44.97)	61/109	69(21-88)
4	100(26.46)	64/36	70(20-85)
5	35(9.26)	20/15	70(37-82)

1.2 方法

1.2.1 脉搏波速度(PWV)测定方法 颈动脉脉搏波速度,用Complior(Colson, Garges les Gonesses, France)仪测定。受检者测试前休息15min,取仰卧位,将压力感受器置于右侧颈动脉和股动脉搏动最明显的部位,测量这两点间体表距离(D)输入计算机,再通过Complior分析仪测出两点之间脉搏波传导时间(t),PWV=D/t。具体测时仪器每次选取连续10个脉搏波波形(变异系数在5%以下)测量并输出一个PWV值,取如此3个PWV值的平均值为最终PWV测定值。

1.2.2 血生化指标测定方法 研究对象均取清晨空腹上肢静脉血,各项生化指标用日立7170A自动分析仪OLMPUS AU5400测定,检测结果为测量PWV近期测定值。

1.2.3 代谢综合征标准^[5] 中华医学会糖尿病学会(CDS)建议MS诊断标准具备以下4项组成成分

中的3项或全部:超重和(或)肥胖:体重指数(body mass index,BMI) 25(kg/m²);高血糖:空腹血糖 6.1mmol/L(110mg/dl)及/或餐后2小时血糖 7.8mmol/L(140mg/dl),及/或已确诊为糖尿病并治疗者;高血压:收缩压/舒张压 140/90mmHg,及/或已确认为高血压并治疗者;血脂紊乱:空腹血总甘油三脂(TG) 1.7mmol/L(150mg/dl),及/或空腹血高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 0.9mmol/L(35mg/dl)(男)或 < 1.0mmol/L(39mg/dl)(女)。本研究按照符合上述条件的个数定代谢因子分值0、1、2、3、4分。

1.3 统计学分析

计量资料用均数 ± 标准差或中位数描述。组间比较用t检验,秩和检验或卡方检验。简单相关分析时用pearson系数或spearman系数(非连续数值变量)表示,寻找危险因素时用多元线性逐步回归。所有统计用spss11.5软件包完成,P < 0.05为有统计学差异。

2 结果

2.1 CKD患者CF-PWV正常和异常组间(10米/秒为界值)传统心血管危险因素、代谢因子及某些CKD特有因素的比较(见表3)

由表3中可以看出CKD患者中脉搏波速度异常组比正常组年龄大,平均年龄在60岁以上;合并高血压的患者更多,在检查时实际测量的收缩压、脉

表3 颈动脉脉搏波速度正常(< 10m/s)和异常(≥ 10m/s)组间某些因素的比较

	CF-PWV正常组(172例)	CF-PWV异常组(206例)	t ¹ /Z ² 值	P值
年龄(岁)	55.2 ± 15.5	68.8 ± 10.7	-9.700	0.000 ³⁾
性别(男/女)	81/91	117/89	3.538 ¹⁾	0.06
高血压(有/无)	78/94	137/69	17.110 ¹⁾	0.000 ³⁾
收缩压(mmHg)	127.3 ± 16.4	139.6 ± 17.3	-5.529	0.000 ³⁾
舒张压(mmHg)	77.7 ± 11.7	77.0 ± 11.0	0.441	0.660
脉压(mmHg)	49.6 ± 13.4	62.6 ± 18.3	-6.255	0.000 ³⁾
血糖(mmol/l)	5.6 ± 1.2	6.1 ± 1.7	-2.990	0.003 ³⁾
血甘油三脂(mmol/l)	1.74(0.69~9.35)	1.78(0.52~7.6)	-0.498 ²⁾	0.619
血高密度脂蛋白胆固醇(mmol/l)	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.4	1.846	0.066
体重指数(kg/m ²)	24.6 ± 3.6	24.3 ± 3.5	0.664	0.507
代谢因子分数(个)	1.63(0-4)	2.04(0-4)	-2.872 ²⁾	0.004 ³⁾
代谢综合征(有/无)	30/142	76/130	17.581 ¹⁾	0.000 ³⁾
24小时尿蛋白(克)	0.44(0.05~7.65)	0.88(0.13~6.35)	-2.709 ²⁾	0.007 ³⁾
肌酐清除率(ml/min)	43.5(6.7~132.1)	32.3(5.7~119.0)	-5.968 ²⁾	0.000 ³⁾
血钙磷乘积(mmol ² /L ²)	2.9 ± 0.6	2.9 ± 0.6	0.371	0.711
血甲状旁腺激素(pg/ml)	63.6(11.8~812.3)	83.8(19.8~732.2)	1.706 ²⁾	0.088

注: ¹⁾χ²; ²⁾Z; ³⁾P < 0.01

压都明显较高,收缩压平均值约在 140mmHg;空腹血糖较高,均值约 6.1mmol/L;合并代谢综合征的患者较多,代谢因子评分也较高,平均伴有 2 个以上代谢因子异常;24h 尿蛋白较多,均值约在 0.9g;血肌酐清除率较低,均值约 32ml/min。两组间未发现性别、舒张压、BMI、血 TG、血 HDL-C、血钙磷乘积及血甲状旁腺激素水平间的差异 尽管性别、血 HDL-C、血甲状旁腺激素水平比较的 P 值都接近 0.05。另外,进一步计算合并代谢综合征的 CKD 患者大动脉僵硬度异常的 OR 值为 2.59;肌酐清除率低于 60ml/min 的 CKD 患者大动脉僵硬度异常的 OR 值为 4.504;24h 尿蛋白超过 1 克的 CKD 患者大动脉僵硬度异常的 OR 值为 2.418。

2.2 慢性肾脏病患者颈动脉脉搏波速度(CF-PWV)与各因素的简单相关分析(见表4)。

表 4 慢性肾脏病患者颈动脉脉搏波速度与各因素的简单相关分析(r/P)

	CF-PWV
收缩压	0.419/0.000 ²⁾
舒张压	-0.059/0.374
脉压	0.471/0.000 ²⁾
体重指数	-0.082/0.156
年龄	0.494/0.000 ²⁾
性别	0.100/0.052
病因	0.205/0.000 ²⁾
肌酐清除率 ⁽³⁾	-0.261/0.000 ²⁾
慢性肾脏病分期 ⁽³⁾	0.329/0.000 ²⁾
血红蛋白	-0.124/0.046 ¹⁾
血白蛋白	-0.019/0.745
血肌酐	0.111/0.031 ¹⁾
血总甘油三脂	0.004/0.951
血总胆固醇	-0.121/0.034 ¹⁾
血高密度脂蛋白胆固醇	-0.136/0.018 ¹⁾
血低密度脂蛋白胆固醇	-0.095/0.099
血钙磷乘积	-0.005/0.932
血碳酸氢根	-0.135/0.034 ¹⁾
血甲状旁腺激素	0.037/0.674
24小时尿蛋白	0.245/0.003 ²⁾
代谢因子评分	0.178/0.005 ²⁾
代谢综合征	0.220/0.001 ²⁾
尿酸	0.087/0.101
血糖	0.220/0.000 ²⁾

注:病因以原发或继发肾小球肾炎为 1,慢性间质肾炎为 2,高血压肾损伤或缺血肾病为 3,其它为 4,原因不明为 5;性别分别以 1 和 2 表示男和女。¹⁾: P < 0.05 ;²⁾: P < 0.01。³⁾: Cockcroft Gault 公式计算肌酐清除率,并分期。代谢综合征以 0,1 代表有和无。代谢因子评分 0-4 分。

从表 4 中可以看出,慢性肾脏病患者的颈动脉脉搏波速度与年龄、收缩压、脉压、血肌酐水平、CKD 分期、血糖、24h 尿蛋白、代谢因子评分、代谢综合征正相关,与血红蛋白、肌酐清除率、血 TC、HDL-

C、碳酸氢根水平负相关,病因为肾间质小管血管疾病的患者 CF-PWV 比肾小球疾病患者有更高的趋势,没有发现 CKD 患者 CF-PWV 与性别、BMI、舒张压、血白蛋白、血 TG、血尿酸、血钙磷乘积、血甲状旁腺激素水平相关。

2.3 回归分析

我们用多元线性逐步回归的方法来筛选对 CKD 患者 CF-PWV 的独立影响因素,把年龄、性别、BMI、病因、脉压、血红蛋白、血糖、血 TG、HDL-C、血碳酸氢根、血钙磷乘积,血甲状旁腺激素,代谢因子评分、血肌酐、24h 尿蛋白定量等因素放入回归分析的自变量当中,CF-PWV 作应变量,得到回归模型,见表 5。

表 5 慢性肾脏病患者的颈动脉脉搏波速度多元线性逐步回归模型

应变量 (y)	入选自变量 (x)	回归系数 (B)	标化B	标准误 (S)	t 值	P 值
颈动脉脉搏波速度	常数项	3.034		1.255	2.417	0.02
	年龄	0.063	0.46	0.016	3.845	0.000
	脉压	0.047	0.341	0.016	3.046	0.004
	24h尿蛋白	0.6	0.419	0.168	3.574	0.001

3 讨论

慢性肾脏病患者心脑血管疾病的发生率和死亡率都远高于普通人群,这与 CKD 患者具有传统的和本身特有的一些危险因素有关。本研究发非透析 CKD 患者的颈动脉脉搏波速度与其中多个因素相关,可能是预测 CVD 发生有用指标。

首先,我们发现非透析 CKD 患者 CF-PWV 与年龄正相关,异常组年龄较大,这与普通人群中及透析患者中的研究结果相同^[6,7],随着年龄增大,血管也老化、硬化。他们的 CF-PWV 与收缩压、脉压正相关,与普通人群和其它 CKD 人群的研究结果类似^[6-8],高血压会影响血管平滑肌的张力,刺激胶原合成增加,促进动脉硬化^[9]。PWV 异常组合并高血压病史者较多,其收缩压均值接近 140mmHg,恰为 WHO 定义高血压的界值,而 PWV 正常组收缩压为 125 和 130mmHg 间,接近 CKD 血压控制目标值,说明目前采用的高血压诊断及控制标准值对于 CKD 人群适用,能够预防动脉硬化的发生。研究中 CF-PWV 与与血 HDL-C 负相关,血糖正相关,这和普通人群中研究结果相同^[6],可能与非酶糖基化终末产物(AGEs)增加,影响内皮功能有关^[10]。PWV 异常组血糖均值约 6.1mmol/L,与国内外制定的空腹血糖受损标准一致,说明此标准适用于 CKD 人群,能及时发现动脉硬化危险。CKD 患者的 CF-PWV 与代谢因子评分分值正相关,合并代谢综合征患 CVD 的风险为无代谢综合征的 2.59 倍(OR 值),与普通人群研究结果类似^[6],可能与胰岛素抵抗激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)有

关^[11]。PWV 正常、异常两组间舒张压、血 TG、BMI 无差别,相关分析时也未发现 PWV 与之相关性,说明 CKD 患者的舒张压、血 TG、BMI 可能对动脉僵硬度影响不大,这与台湾对 102 个 CKD 患者的研究结果相同^[12]。若采用腰围或更科学的指标来判断肥胖,或采用更大的样本量可能有不同的发现。研究未发现 PWV 与性别相关,这与普通人和 CKD 人群中的研究结果不同^[12,13],但其 P 值接近 0.05,或许更大样本量就会有差别,也可能性别对 CKD 患者 PWV 的影响相比其它因素较小。

另外, PWV 与 CKD 患者 24h 尿蛋白量独立正相关,目前在 CKD 人群中的类似研究报道很少,仅巴西有一项对 104 例非透析 CKD 患者的研究与本研究结果相似^[14]。而日本在普通人群中采用尿蛋白定性检测发现 PWV 与之相关^[13],在糖尿病/高血压患者中的研究发现 PWV 与白蛋白尿独立正相关^[15,16],目前认为微量白蛋白尿是全身血管内皮损伤的标志,蛋白尿可能也是一样。研究中 PWV 异常组 24h 尿蛋白均值 0.9g,接近治疗肾脏疾病初步目标值 1g,说明控制在目标值内对动脉硬化影响较小。尿蛋白超过 1 克的 CKD 患者大动脉僵硬度异常的危险为低于 1g 的 2.418 倍(OR 值)。本研究中 CKD 患者的 PWV 与血肌酐,CKD 分期正相关,与肌酐清除率负相关,而且肌酐清除率低于 60ml/min 的 CKD 患者大动脉僵硬度异常的危险为 60ml/min 以上的 4.504 倍(OR 值),与在普通人群和 CKD 患者中的研究结果类似^[12-14]。但我们没有发现肌酐清除率是独立的影响因素,这又与这些研究略有不同。我们认为肌酐清除率下降可能通过水钠潴留、炎症因子、贫血、钙磷代谢异常、血压升高、脂代谢紊乱等间接地影响 PWV。

多元线性回归分析显示年龄、脉压、尿蛋白量是影响慢性肾脏病患者大动脉僵硬度的独立因素。我们的研究是目前国内外在 CKD 人群中做 PWV 相关研究中样本量较大的研究,但可能还需要更多的样本,及纵向前瞻性研究来确定它们的因果关系。另外, PWV 异常的界定值为 10,与血糖、尿蛋白量、血压等因子异常的界定值或治疗目标值匹配,从侧面也说明此界定值在 CKD 人群中适用,能够预测 CVD 的风险。

总之,慢性肾脏病患者是心血管疾病的高发人群,此横断面研究发现慢性肾脏病患者的脉搏波速度与心血管疾病的传统危险因素相关,与 CKD 特有的蛋白尿、肌酐清除率下降等危险因素相关,说明大动脉僵硬度在 CKD 患者 CVD 发病过程中起着重要作用, PWV 可以成为临床上早期发现 CKD 患者心血管

疾病危险的一个方便易行的无创检查手段,应当在 CKD 患者中开展这项检查。

参考文献

- [1] McCullough PA, Jurkowitz CT, Pergola PE, et al. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: Result from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP)[J]. Arch Intern Med, 2007, 167:1122-1129.
- [2] Cohn JN, Dup rezDA, Grandits GA, et al. Arterial elasticity as part of a comprehensive assessment of cardiovascular risk and drug treatment[J]. Hypertension, 2005, 46:217-220.
- [3] Briet M, Bozec E, Laurent S, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2006, 69:350-357.
- [4] London GM, Marchais SJ, Safar ME, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure[J]. Kidney Int, 1990, 37:137-142.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12: 156-161.
- [6] Sipil? K, Koivisto T, Moilanen L, et al. Metabolic syndrome and arterial stiffness: the Health 2000 Survey [J]. Metabolism, 2007, 56:320-326.
- [7] 甘良英,王梅,杨镜华,等. 维持性血液透析患者脉压及相关因素分析[J]. 中国血液净化, 2008, 7:300-303.
- [8] Stancanelli B, Malatino LS, Malaponte G, et al. Pulse pressure is an independent predictor of aortic stiffness in patients with mild to moderate chronic kidney disease [J]. Kidney Blood Press Res, 2007, 30:283-288. Epub.
- [9] Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA, et al. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 24:27-34.
- [10] Kalousova M, Hodkova M, Kazderova M, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function[J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47:406-411.
- [11] Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, et al. Role of angiotensin in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 4:78-85.
- [12] Wang MC, Tsai WC, Chen JY, et al. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45:494-501.
- [13] Ohya Y, Iseki K, Iseki C, et al. Increased pulse wave velocity is associated with low creatinine clearance and proteinuria in a screened cohort[J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47:790-797.
- [14] Lemos MM, Jancikic AD, Sanches FM, et al. Pulse wave velocity--a useful tool for cardiovascular surveillance in pre-dialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22:3527-3532. Epub.
- [15] Yokoyama H, Hirasawa K, Aoki T, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity measured automatically by oscillometric method is elevated in diabetic patients with incipient nephropathy [J]. Diabet Med, 2003, 20:942-945.
- [16] Mulè G, Cottone S, Vadalà A, et al. Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients[J]. J Intern Med, 2004, 256:22-29.

(收稿日期: 2008-12-09)
(本文编辑: 赵青艺)