

糖尿病维持性血液透析患者血磷变异性对预后的影响

张英姿,夏文楷,姚霞娟,刘金洪,胡 宏*

(东南大学医学院附属江阴医院肾脏科,江苏 江阴 214400)

[摘要] 目的:探讨糖尿病维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者血磷变异性与全因死亡、心血管疾病死亡的关系。方法:收集2011年3月—2015年8月在江阴市人民医院血液净化中心MHD患者临床资料、生化指标及转归情况。根据血磷变异系数(CV)中位数,将患者分为血磷高变异组($CV \geq 20.3\%$)和血磷低变异组($CV < 20.3\%$),分析患者血磷 CV 与全因死亡、心血管疾病死亡之间的关系。结果:入选174例患者,平均年龄(65.3 ± 13.6)岁,全因死亡患者51例(29.3%),其中心血管疾病死亡19例(10.9%)。血磷高变异组糖尿病MHD患者全因死亡率及心血管疾病死亡率均高于血磷低变异组(分别为61.3% vs. 33.35%, $P=0.034$; 25.8% vs. 3.7%, $P=0.029$)。COX回归分析显示低血白蛋白($HR=0.386$, 95%CI:0.174~0.858, $P=0.019$)和血磷高CV($HR=1.625$, 95%CI:1.178~2.848, $P=0.018$)是糖尿病MHD患者全因死亡的独立危险因素;血磷高CV($HR=1.365$, 95%CI:0.419~2.749, $P=0.023$)是糖尿病MHD患者心血管疾病死亡的独立危险因素。糖尿病MHD血磷达标组全因死亡、心血管疾病死亡患者与未达标组患者的累积生存率差异无统计学意义(P 值分别为0.687和0.596)。Kaplan-Meier生存分析显示血磷高变异组全因死亡、心血管疾病死亡的糖尿病MHD患者累积生存率均低于血磷低变异组(P 值分别为0.021和0.014)。结论:糖尿病MHD患者血磷变异性大的患者全因死亡和心血管疾病死亡风险更高。血磷稳定达标有助于提高糖尿病MHD患者生存率。

[关键词] 血液透析;糖尿病;血磷;变异性;预后

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)10-1302-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20171016

血管钙化是维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者心血管事件发生和死亡的独立危险因素,而高磷血症是血管钙化的重要影响因素之一^[1-2]。随着我国生活水平提高,导致慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的原发病中,糖尿病所占比例逐渐提升。糖尿病MHD患者易合并多种代谢紊乱,其钙磷代谢改变较为复杂,有研究指出矿物质代谢紊乱是糖尿病肾脏疾病患者心血管疾病独立危险因素之一,由于饮食、内分泌功能、透析模式等因素影响,糖尿病MHD患者的钙磷代谢较其他肾脏病相比有其自身临床特点,其高糖状态导致钙磷重吸收障碍,抑制甲状旁腺激素分泌,发生矿物质代谢紊乱的概率更高^[3-5]。迄今为止,血磷变化对糖尿病MHD患者的影响鲜有报道。本研究探讨糖尿病MHD患者血磷变异性的影响因素,分析其与心血管疾病死亡、全因死亡相关性,为优化慢性肾脏病矿物质代谢紊乱治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2011年3月—2015年8月在江阴市人民医院血液净化中心行血液透析的慢性肾衰竭患者共198例,入选标准:①年龄 ≥ 18 岁;②血液透析时间 ≥ 3 个月。排除标准:①血磷检测年频率 < 2 次;②同时行腹膜透析患者;③合并各种急慢性疾病,如心力衰竭、恶性肿瘤、重症呼吸系统疾病。最终入选174例患者。所有患者均采用碳酸氢盐透析液,血流量200~300 mL/min,透析液流量500 mL/min,血管通路为长期导管或自体动静脉内瘘。

根据MHD患者原发病分为糖尿病组和非糖尿病组;174例患者每次透析治疗前抽取血样送检,血磷检测次数范围为6~30次,研究影响糖尿病MHD血磷变异性影响因素时,以标准差(s)、变异系数(CV)表示血磷变异性, $CV=s/\text{平均值} \times 100\%$,根据血磷CV中位数为界值分为2组:血磷高变异组($CV \geq 20.3\%$)和血磷低变异组($CV < 20.3\%$)。根据K/DOQI指南^[6]推荐目标范围定义血磷达标标准,将糖尿病MHD患者平均血磷 ≤ 1.78 mmol/L定义为血磷达标组,血磷 > 1.78 mmol/L定义为血磷未达标组。

[基金项目] 江阴市卫计委面上科研项目(M201604)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: huhong1523@163.com

1.2 方法

收集所有患者血红蛋白(Hb)、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、白蛋白(Alb)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、钙(Ca)、磷(P)、全段甲状旁腺激素(iPTH)、C反应蛋白(CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)等实验室检测指标。以心血管疾病死亡或全因死亡为重点事件。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件对数据进行处理及统计分析^[7],符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布计量资料采用中位数 *M* (P_{25}, P_{75}) 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,定性资料的组间比较采用 χ^2 检验或者 Fisher 确切概率法。用 COX 回归分析糖尿病 MHD 患者发生全因死亡和心血管疾病死亡的危险因素。Kaplan-Meier 生存曲线分析患者血磷变异、血磷达标与生存率之间的关系。 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料结果比较

入选 174 例患者,其中糖尿病患者 58 例(33.3%),男性 94 例(54.0%),平均年龄(65.3±13.6)岁,全因死亡患者 51 例,占入选患者 29.31%,心血管疾病死亡 19 例,占入选患者 10.92%。与非糖尿病组患者比较,糖尿病组患者 Scr、BUN、血磷、iPTH、Alb 降低,TG、LDL-C 升高(P 均 <0.05)。MHD 糖尿病患者全因死亡率显著高于非糖尿病组 ($P<0.05$);其心血管疾病病死率高于非糖尿病组,但差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

2.2 MHD 糖尿病患者全因死亡和心血管疾病死亡的危险因素分析

将 58 例 MHD 糖尿病患者作为研究对象,多因素分析结果显示 Alb(HR=0.386, $P=0.019$)、血磷 CV(HR=2.625, $P=0.018$)与 MHD 糖尿病患者全因死亡相关;血磷 CV(HR=1.365, $P=0.023$)与 MHD 糖尿病患者心血管疾病死亡相关。血磷 CV $>20.3\%$ 患者全因死亡和心血管疾病死亡风险分别增加 62.5%和 36.5%(表 2)。

2.3 MHD 糖尿病患者血磷达标与预后的关系

MHD 糖尿病患者分为血磷达标组($n=38$)与未达标组($n=20$ 例),心血管疾病死亡率分别为 13.16%和 20.00%,两组差异无统计学意义 ($P>$

表 1 MHD 糖尿病组和非糖尿病组患者一般资料的比较
($n=174$)

项目	糖尿病组 ($n=58$)	非糖尿病组 ($n=116$)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	67.53±12.50	64.16±14.04	0.124
性别(男)	29	65	0.451
超滤量(L)	3.48±0.87	3.51±0.89	0.813
BMI(kg/m ²)	20.53±4.19	21.39±4.21	0.197
Hb(g/L)	95.54±18.95	94.86±19.79	0.832
BUN(mmol/L)	19.49±3.77	21.14±4.08	0.011
Scr(μmol/L)	784.46±186.80	966.08±207.38	<0.001
Ca(mmol/L)	2.19±0.20	2.23±0.17	0.150
P(mmol/L)	1.70±0.36	1.86±0.39	0.010
iPTH(pmol/L)	20.67 (10.21,31.97)	32.32 (18.49,58.84)	0.002
Alb(g/L)	36.31±3.70	38.99±3.34	<0.001
TG(mmol/L)	4.68±2.06	4.04±0.91	0.005
TC(mmol/L)	1.65±0.81	1.42±0.92	0.102
HDL-C(mmol/L)	1.26±0.48	1.17±0.35	0.190
LDL-C(mmol/L)	2.05±0.96	1.70±0.58	0.003
CRP(mg/L)	5.49 (3.10,17.23)	3.83 (3.00,8.77)	0.064
ALP(U/L)	84.70 (68.55,113.25)	91.30 (67.78,115.15)	0.942
HbA1c(%)	7.90±0.48	5.20±0.51	<0.001
药物应用 [$n(\%)$]			
降磷药物	33(56.90)	58(50.00)	0.391
维生素 D	33(56.90)	96(82.76)	<0.001
预后 [$n(\%)$]			
全因死亡	28(48.28)	23(19.83)	<0.001
心血管死亡	9(15.52)	10(8.62)	0.169

0.05);两组全因死亡率分别为 44.74%和 55.00%,差异无统计学意义($P>0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析显示,MHD 糖尿病患者血磷达标组全因死亡和心血管疾病死亡累积生存率与未达标组比较差异无统计学意义(分别为 $P=0.687, P=0.596$,图 1)。

2.4 MHD 糖尿病患者血磷变异与预后的关系

MHD 糖尿病患者血磷高变异组全因死亡率和心血管疾病死亡率分别为 61.29%和 25.81%,均显著高于低变异组全因死亡率(33.33%)和心血管疾病死亡率 3.70%,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析显示,MHD 糖尿病患者血磷高变异组全因死亡和心血管疾病死亡累积生存率均低于低变异组,差异有统计学意义(分别为 $P=0.021$ 和 $P=0.014$),提示血磷变异性越大,MHD 患者生存率越低(图 2)。

表 2 影响 MHD 糖尿病患者全因死亡和心血管疾病死亡的危险因素 (COX 回归分析)

因素	全因死亡				心血管疾病死亡			
	单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
性别(男)	1.309(0.623~2.752)	0.477	1.041(0.445~2.435)	0.926	1.384(0.372~3.159)	0.628	0.680(0.161~2.873)	0.600
年龄	1.003(0.968~1.039)	0.876	1.004(0.970~1.038)	0.836	1.069(0.983~1.162)	0.119	1.088(0.999~1.184)	0.052
Hb	0.941(0.448~1.979)				1.201(0.321~3.485)	0.786		
BUN	0.944(0.449~1.983)	0.879			1.928(0.481~3.722)	0.354		
Scr	0.559(0.261~1.196)	0.134			0.716(0.191~2.676)	0.619		
Alb	0.409(0.184~0.907)	0.028	0.386(0.174~0.858)	0.019	0.258(0.053~1.251)	0.093		
TG	0.609(0.285~1.302)	0.201			0.778(0.209~1.903)	0.709		
TC	0.629(0.296~1.334)	0.227			0.705(0.188~2.639)	0.603		
HDL-C	0.803(0.382~1.689)	0.563			1.165(0.312~2.343)	0.820		
LDL-C	0.645(0.305~1.366)	0.252			1.123(0.301~2.189)	0.863		
ALP	0.825(0.392~1.733)	0.611			0.474(0.119~1.896)	0.291		
CRP	2.418(1.110~5.264)	0.026	1.693(0.737~3.891)	0.215	2.513(0.623~4.142)	0.196		
HbA1c	1.342(0.796~2.872)	0.563			1.136(1.336~3.235)	0.138		
血磷	1.366(0.646~2.890)	0.014	1.642(0.420~2.424)	0.476	2.004(0.501~4.002)	0.326		
血磷 SD	2.602(1.928~4.987)	0.061			2.866(0.987~4.983)	0.052		
血磷 CV	2.477(1.114~5.509)	0.026	1.625(1.178~2.848)	0.018	2.788(0.091~4.799)	0.041	1.365(0.419~2.749)	0.023
血钙	0.523(0.247~1.107)	0.090			1.452(0.362~3.829)	0.599		
血钙 SD	0.936(0.446~1.964)	0.861			1.878(0.469~3.514)	0.373		
血钙 CV	0.947(0.448~2.003)	0.887			1.419(0.355~2.680)	0.621		
iPTH	0.984(0.468~2.069)	0.965			0.690(0.185~2.574)	0.581		
iPTH SD	1.032(0.490~2.173)	0.993			1.128(0.302~2.210)	0.858		
iPTH CV	0.786(0.374~1.653)	0.525			1.127(0.302~2.201)	0.858		

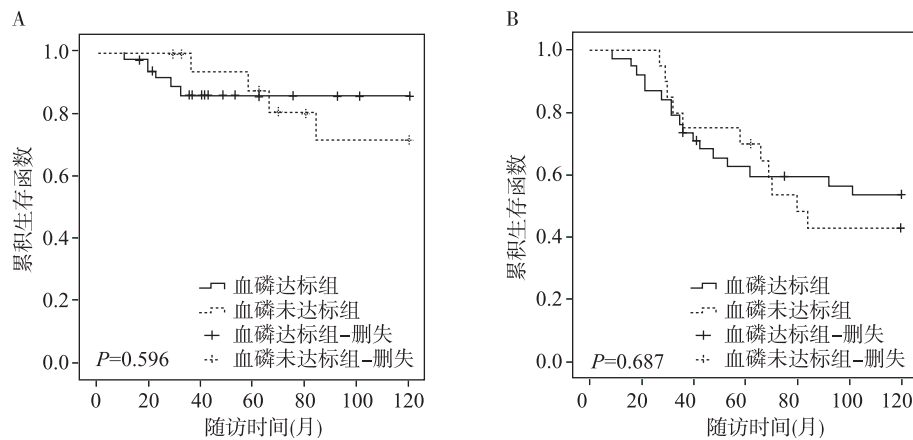


图 1 血磷达标情况与心血管疾病死亡(A)和全因死亡(B)的关系(Kaplan-Meier 生存曲线)

3 讨论

终末期肾脏病 MHD 患者普遍存在心血管系统钙化现象,合并糖尿病会增加其心血管事件发生率和全因死亡率^[7]。临床工作中如何有效治疗糖尿病 MHD 患者钙磷代谢紊乱和甲状旁腺功能亢进,防治血管钙化加重,对于提高糖尿病 MHD 患者远期预

后具有十分重要的意义。

临床研究表明,血磷升高会显著增加 MHD 患者心血管死亡和全因死亡风险,血磷每上升 1 mg/dL,患者心血管死亡风险增加 10%,全因死亡率上升 18%^[8]。血磷增高促进血管钙化,其机制可能是其促进血管平滑肌细胞向成骨样细胞分化,刺激内皮炎症和活性氧的产生,持续损伤心血管系统^[9-10]。另外

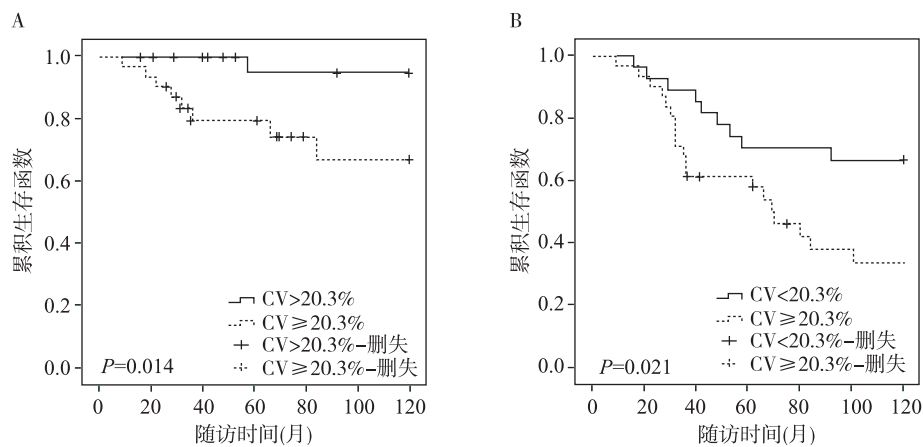


图 2 血磷变异情况与心血管疾病死亡(A)和全因死亡(B)的关系(Kaplan-Meier 生存曲线)

有学者认为高磷血症可以导致内皮功能失调,引起动脉硬化,增加心血管死亡风险^[11]。本研究单因素分析显示血磷水平与全因死亡相关,但多因素分析显示血磷与糖尿病 MHD 患者预后无相关性,同时进一步分析血磷、血钙、iPTH 的变异性指标与预后的关系,结果提示血磷 CV 与糖尿病 MHD 患者心血管疾病和全因死亡相关。因此,血磷水平固然是影响糖尿病 MHD 患者预后的重要因素,但其受限于糖尿病 MHD 患者存在无机磷代谢失衡^[12],并不能有效反映这类特殊患者骨矿物质代谢情况,但其变异性可以更加准确地预测这类特殊患者的预后。

糖尿病的发病机制仍然未达成共识,本研究中糖尿病组血磷平均水平低于非糖尿病组,两者差异有统计学意义($P < 0.05$),其原因可能有:①低磷饮食导致摄入减少,少数患者并发植物神经功能紊乱,胃肠道吸收减少;②维生素 D 摄入减少,非糖尿病组维生素 D 使用率较高且相对大剂量可能是血磷增高的原因之一;③非糖尿病组 iPTH 水平较高,可以促进骨骼释放磷入血,同时有研究指出血磷升高又可以促进 iPTH 的转录和合成^[13]。我们进一步根据 KDOQI 指南将糖尿病 MHD 患者血磷水平分为达标组和未达标组,两组全因死亡和心血管疾病死亡率无明显差异,生存曲线亦无提示两者生存率有显著差异。其原因可能由于血磷水平较低,未能有效刺激血管平滑肌细胞表型变化从而向成骨细胞方向转化^[14-15]。有研究指出,糖尿病患者磷代谢紊乱一方面阻碍胰岛素与细胞膜结合引起胰岛素抵抗加剧糖尿病进展^[16-17],另一方面引起 ATP 合成减少,线粒体功能障碍,进而引起内皮功能失调,最终导致心血管疾病发生^[12]。这提示应用血磷变异系数可能更好地反映糖尿病 MHD 患者磷代谢平衡。本研究根据糖尿病 MHD 患者血磷变异系数中位数分为高

变异组和低变异组,血磷高变异组心血管疾病死亡率和全因死亡率较较低变异组有明显升高,差异有统计学意义;进一步分析糖尿病 MHD 患者血磷达标与未达标患者心血管死亡和全因死亡累积生存率相仿。因此,本研究结果显示糖尿病 MHD 患者血磷稳定达标才能有效降低心血管疾病死亡和全因死亡率。本研究多因素分析亦提示,血磷变异性高的患者心血管疾病死亡和全因死亡风险比血磷变异性低的患者分别高 36.5%和 62.5%,进一步提示血磷变异性对糖尿病 MHD 患者预后的重要性。

综上所述,糖尿病 MHD 患者磷代谢平衡有其独特的临床变化,其血磷变异性与预后密切相关,血磷 CV 作为一种简单经济地评价血磷变异性的方法,可更好地帮助临床诊疗。但本研究为回顾性观察研究,入组患者例数有限,关于血磷 CV 预测糖尿病 MHD 患者预后影响仍需要进一步的研究和随访论证。

[参考文献]

- [1] Mathew S, Lund RJ, Strebeck F, et al. Reversal of the a-dynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(1): 122-130
- [2] Ramos AM, Albalade M, Vázquez S, et al. Hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in incident chronic kidney disease patients[J]. Kidney Int Suppl, 2008(111): S88-S93
- [3] Kitajima Y, Mikami N, Hyodo T, et al. Carbohydrate counting: a simple method of dietary management for glycemic control in Japanese diabetic hemodialysis patients[J]. Contrib Nephrol, 2017, 189: 262-269
- [4] Ibrahim MA, Sarhan II, Halawa MR, et al. Study of the effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetic prevalent hemodialysis patients [J].

- Hemodial Int, 2015, 19 (Suppl 3): S11-S19
- [5] Kalantar-Zadeh K, Tortorici AR, Chen JL, et al. Dietary restrictions in dialysis patients: is there anything left to eat?[J]. Semin Dial, 2015, 28 (2): 159-168
- [6] Wald R, Tentori F, Tighiouart H, et al. Impact of the kidney disease outcomes quality initiative (KDOQI) clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in a large dialysis network [J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49 (2): 257-266
- [7] Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(8): 2208-2218
- [8] Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and Calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2011, 305 (11): 1119-1127
- [9] Burger D, Levin A. 'Shedding' light on mechanisms of hyperphosphatemic vascular dysfunction [J]. Kidney Int, 2013, 83 (2): 187-189
- [10] Ciceri P, Elli F, Brenna I, et al. Lanthanum prevents high phosphate-induced vascular calcification by preserving vascular smooth muscle lineage markers[J]. Calcif Tissue Int, 2013, 92 (6): 521-530
- [11] Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20 (7): 1504-1512
- [12] Ditzel J, Lervang HH. Lifestyle diseases and cardiovascular risk factors are interrelated to deficiencies of major substrates in ATP synthesis[J]. Vasc Health Risk Manag, 2010, 6: 829-836
- [13] Nechama M, Ben-Dov IZ, Silver J, et al. Regulation of PTH mRNA stability by the calcimimetic R568 and the phosphorus binder Lanthanum carbonate in CKD[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 296 (4): F795-F800
- [14] Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, et al. The mechanism of Phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19 (6): 1092-1105
- [15] Son BK, Kozaki K, Iijima K, et al. Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway[J]. Circ Res, 2006, 98 (8): 1024-1031
- [16] Mccarty MF, Dinicolantonio JJ. Bioavailable dietary phosphate, a mediator of cardiovascular disease, may be decreased with plant-based diets, phosphate binders, niacin, and avoidance of phosphate additives [J]. Nutrition, 2014, 30(7/8): 739-747
- [17] Dreyfus L, Fischer Fumeaux CJ, Remontet L, et al. Low phosphatemia in extremely low birth weight neonates: A risk factor for hyperglycemia? [J]. Clin Nutr, 2016, 35 (5): 1059-1065

[收稿日期] 2017-03-16

《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获首届 江苏省新闻出版政府奖

由中共江苏省委宣传部、江苏省新闻出版(版权)局、江苏省财政厅、江苏省人力资源和社会保障厅共同主办的首届江苏省新闻出版政府奖评选表彰结果公布,经评审委员会评审和评选工作领导小组审定,并经过严格的指标评定,《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获江苏省新闻出版政府奖报刊提名奖。该奖项中报刊奖期刊类20种,报刊提名奖期刊类14种。江苏省共有441种期刊出版,此次仅有34种期刊获此殊荣。