

# 肾小球滤过率与肾脏替代治疗启动的相关性研究

刘伟俊<sup>1,2</sup>, 吴锡信<sup>1,2</sup>1. 广东医科大学研究生院, 广东 湛江 524023;  
2. 广东省第二人民医院肾内科, 广东 广州 510317

**【摘要】** 目的 探讨慢性肾脏病(CKD) 3~4期患者的初始实测肾小球滤过率(mGFR)与2年内进展至肾脏替代治疗(RRT)的相关性。方法 收集153例2012年1月至2018年1月期间在广东省第二人民医院肾内科就诊并检测<sup>99m</sup>Tc-DTPA清除率评估肾小球滤过率(GFR)为CKD 3~4期患者的临床资料。通过多元回归调整原发肾脏病、高血压病、糖尿病、尿蛋白、血红蛋白、肌酐、尿素氮、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ M)、胱抑素C、白蛋白等混杂因素,评估初始mGFR与2年RRT启动的独立相关性。结果 初始mGFR与2年RRT启动风险呈显著负相关(HR=0.71, 95%CI为0.52~0.98,  $P=0.039$ ),即在调整其他混杂因素后,初始mGFR每下降5 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>),CKD患者2年RRT启动风险将增加29%。结论 初始mGFR能为CKD 3~4期患者2年RRT启动风险提供重要信息。

**【关键词】** 慢性肾脏病;肾小球滤过率;肾脏替代治疗;相关性;进展;风险评估;多重插补

**【中图分类号】** R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)15-1930-06

**Correlation between glomerular filtration rate and initiation of renal replacement therapy.** LIU Wei-jun<sup>1,2</sup>, WU Xi-xin<sup>1,2</sup>. 1. Graduate School, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong, CHINA; 2. Department of Nephrology, the Second People's Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510317, Guangdong, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation between the initial measured glomerular filtration rate (mGFR) and the progression to renal replacement therapy (RRT) within two years in patients with chronic kidney disease (CKD) at 3-4 stages. **Methods** The clinical data of 153 patients, who admitted to Department of Nephrology, the Second People's Hospital of Guangdong Province from January 2012 to January 2018, were collected. The glomerular filtration rate (GFR) of these patients as CKD 3-4 were evaluated by detecting <sup>99m</sup>Tc DTPA clearance rate. Multiple regression was used to adjust the confounding factors of primary kidney disease, hypertension, diabetes mellitus, urinary protein, hemoglobin, creatinine, urea nitrogen,  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ M), Cystatin C and albumin, to evaluate the independent correlation between initial mGFR and 2-year RRT initiation. **Results** There was a significant negative correlation between initial mGFR and 2-year RRT initiation (HR=0.71, 95%CI=0.52 to 0.98,  $P=0.039$ ). After adjusting for other confounding factors, for every 5 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>) decrease in initial mGFR, the risk of RRT initiation in CKD patients will increase by 29% in two years. **Conclusion** The initial mGFR can provide important information for the risk of RRT initiation in CKD 3-4 patients.

**【Key words】** Chronic kidney disease (CKD); Glomerular filtration rate (GFR); Renal replacement therapy (RRT); Correlation; Progress; Risk assessment; Multiple imputation

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已经发展成为一个全球性的公共卫生问题,影响着10%~15%的成年人<sup>[1]</sup>。而据过去十年中发表的几项流行病学研究表明,CKD在普通人群中的患病率仍在上升<sup>[2-3]</sup>。与一般人群相比,CKD患者具有更高的死亡风险。若进展至终末期阶段,其死亡风险将大大提高。据报道,终末期肾脏病血液透析患者的死亡率(主要与心血管并发症和感染有关)高于许多癌症或心力衰竭患者。在透析治疗启动后的第1年,其死亡率高达19.2%<sup>[4]</sup>。更值得重视的是,许多CKD患者在透析启动前没有明确的计划,导致因迫切需要而进入透析,这些患者的死亡风险将进一步升高。大量研究已表明,基础肾小球滤过率(GFR)及其年下降率与心血管并发症、全因死亡及肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)启动等CKD不良结局的发生风险独立相关<sup>[5-7]</sup>。然而,这些研究均基于

估算肾小球滤过率(eGFR)进行探讨。鲜有研究探讨初始实测肾小球滤过率(mGFR)与RRT启动的相关性。故可假设初始mGFR与CKD 3~4期患者在2年内进展至RRT相关,能为CKD 3~4期患者的RRT启动风险提供重要信息。本文旨在探讨CKD 3~4期患者的初始mGFR与2年RRT启动的相关性,以期指导临床实践工作,有计划地做好透析前准备。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究人群

1.1.1 纳入标准 选择2012年1月至2018年1月期间在广东省第二人民医院肾内科就诊并检测<sup>99m</sup>钼-二亚乙基三胺五乙酸(<sup>99m</sup>Tc-DTPA)清除率评估GFR为CKD 3~4期的患者。

1.1.2 排除标准 18岁以下;患有重度血液系统、肝脏和心脏疾病或恶性肿瘤患者;mGFR资料缺失;因意外事故导致死亡者;失访患者。

基金项目:广东省佛山市医学科技计划项目(编号:2015AB000642)

通讯作者:吴锡信, E-mail: wu13676277713@qq.com

## 1.2 研究方法

### 1.2.1 研究设计 单中心回顾性研究。

1.2.2 终点事件 血液透析治疗、腹膜透析治疗、肾移植及因拒绝 RRT 而导致死亡的患者,后者以拒绝 RRT 的时间点作为随访终点。

1.2.3 随访 自首次 mGFR 检查结果回报日期起,通过翻阅电子病历资料或电话随访,获取 2 年内患者是否出现终点事件。

1.2.4 临床资料 完成首次 mGFR 检查患者入院时的年龄、性别、吸烟史、BMI、收缩压、舒张压、高血压病史、糖尿病病史、心脑血管病病史、肾脏疾病的病因(良性小动脉性肾硬化症、糖尿病肾病、原发性肾脏病、其他)、是否并发充血性心力衰竭等临床资料。完成首次 mGFR 检查的最近 1 次实验室检测资料(尿蛋白定性、血红蛋白、二氧化碳结合力(carbon dioxide combining power, CO<sub>2</sub>-CP)、尿酸、肌酐、尿素氮、β<sub>2</sub>微球蛋白(β<sub>2</sub>-microglobulin, β<sub>2</sub>M)、胱抑素 C、白蛋白、铁、钾、钙、磷、同型半胱氨酸、总胆固醇(cholesterol, CHO)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、甘油三酯(triglyceride, TG)、NT-proBNP、proBNP 等)。

1.2.5 定义 (1)高血压病:收缩压≥140 mmHg 和(或)舒张压≥90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),或需使用降压药物治疗。(2)糖尿病:入院后检查符合糖尿病诊断,或需口服降糖药和/或胰岛素。心脑血管病史:有心绞痛、急性心肌梗死、血管成形术或心肌血运重建史的患者被认为是冠状动脉缺血;有脑卒中史、短暂性脑缺血发作史或行颈动脉内膜切除术者均为脑血管病;有肢体缺血导致跛行、溃疡或截肢史的患者或接受周围血管重建的患者被诊断为周围动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)。(3)充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF):患者有呼吸困难、水

肿、颈静脉淤血、肝肿大、体力活动受限,体检或胸透检查发现肺充血,或使用抗心衰药物时被诊断为 CHF。

1.3 统计学方法 采用 SPSS25.0 及 Empower-Stats 软件包进行统计分析。通过 Shapiro-Wilk 进行正态性检验。正态分布资料以均值±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用独立 *t* 检验比较发生终点事件组和未发生终点事件组之间的差异,非正态分布计量资料以中位数(25 和 75 百分位数)[M (P25, P75)]表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验进行组间比较。分类变量以例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验进行差异性分析。利用单因素 Cox 回归对各个单变量与 2 年 RRT 启动的关系进行单因素分析,得出各自效应值,将有统计学意义的变量( $P<0.05$ )纳入多元回归分析。剔除数据缺失大于 50% 的指标<sup>[6]</sup>,采用多重插补法进行缺失数据插补,并通过敏感性分析评估插补后的完整数据集是否与原始数据分布一致。若差异无统计学意义( $P\geq 0.05$ ),则利用插补后数据集进行多元 Cox 回归分析得出各个数据集在调整混杂因素后的 mGFR 效应值,进而通过罗宾法则合并 5 组插补后数据集的效应值。与 2 年 RRT 启动相关的风险根据 mGFR 每下降 5 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)来报告,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者的临床及实验室资料分析结果 本研究最终共纳入 153 例符合纳排标准的 CKD 3~4 期 [ $15\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)\leq\text{mGFR}<60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ ] 患者,患者的临床及实验室资料特征见表 1。其中,CKD 3 期患者 60 例(39.2%),CKD 4 期患者 93 例(60.8%)。随访 2 年后,72 例患者发生终点事件(47.1%),有 60 例患者行血液透析治疗(39.2%),5 例患者死亡(3.3%),2 例患者接受了肾移植(1.3%),5 例患者(3.3%)行腹膜透析治疗,平均随访时间 510 d。

表 1 153 例患者基本临床及实验室资料[例(%), $\bar{x}\pm s$ , M (P25, P75)]

变量	未发生终点事件( $n=81$ )	发生终点事件( $n=72$ )	$\chi^2/t/U$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)			3.496	0.174
<45	24 (29.6)	21 (29.2)		
45≤年龄<65	37 (45.7)	24 (33.3)		
≥65	20 (24.7)	27 (37.5)		
性别(男性)	50 (61.7)	41 (56.9)	0.362	0.547
收缩压(mmHg)	138.10±25.86	152.22±27.38	3.280	0.001
舒张压(mmHg)	80.33±18.77	81.89±15.51	0.555	0.580
吸烟	17 (21.0)	13 (18.1)	0.208	0.648
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )			3.065	0.212
<18.5	3 (3.9)	4 (7.1)		
18.5≤BMI<24.0	42 (55.3)	37 (66.1)		
≥24.0	31 (40.8)	15 (26.8)		
高血压	58 (71.6)	62 (86.1)	4.742	0.029
糖尿病	16 (19.8)	32 (44.4)	10.794	0.001
心脑血管病史	16 (19.8)	28 (38.9)	6.813	0.009
充血性心力衰竭	1 (1.2)	13 (18.1)	12.974	0.001
原发肾脏病			17.914	0.001
原发性肾脏病	52 (64.2)	36 (50.0)		
糖尿病肾病	7 (8.6)	26 (36.1)		
原发性小动脉性肾硬化症	8 (9.9)	4 (5.6)		
其他	14 (17.3)	6 (8.3)		

续表 1

变量	未发生终点事件(n=81)	发生终点事件(n=72)	$\chi^2/t/U$ 值	P值
蛋白尿			18.400	0.001
-	22 (28.6)	4 (6.0)		
+	26 (33.8)	17 (25.4)		
++	19 (24.7)	26 (38.8)		
+++	9 (11.7)	19 (28.4)		
++++	1 (1.3)	1 (1.5)		
血红蛋白(g/L)	107.58±24.37	88.12±15.54	5.938	0.001
CO <sub>2</sub> -CP (mmol/L)	23.00 (21.00, 24.50)	21.50 (19.00, 24.00)	2 230.500	0.045
$\beta_2$ M (mg/L)	6.18 (4.44, 7.56)	10.21 (6.96, 13.23)	346.500	0.001
胱抑素 C (mg/L)	3.11 (2.45, 4.01)	3.96 (3.18, 5.21)	435.500	0.001
尿酸( $\mu$ mol/L)	490.85±112.67	492.57±134.92	0.086	0.932
肌酐( $\mu$ mol/L)	263.00 (185.50, 359.50)	447.00 (292.75, 647.25)	1 443.000	0.001
尿素氮(mmol/L)	11.91 (9.83, 17.62)	19.05 (13.48, 25.71)	1 558.000	0.001
血钙(mmol/L)	2.27 (2.14, 2.38)	2.12±0.20	1 610.500	0.001
血磷(mmol/L)	1.51 (1.35, 1.76)	1.68 (1.44, 1.91)	2 172.500	0.024
血钾(mmol/L)	4.24±0.68	4.61±0.76	3.201	0.002
铁(mmol/L)	12.20 (8.05, 16.00)	10.00 (7.00, 15.00)	1 955.500	0.054
血清白蛋白(g/L)	36.15±6.18	32.25±6.56	3.767	0.001
C反应蛋白(mg/L)	2.97 (0.10, 14.13)	2.60 (0.20, 7.50)	2 047.000	0.898
同型半胱氨酸( $\mu$ mol/L)	19.30 (18.53, 20.95)	20.20 (18.20, 37.30)	100.000	0.446
CHO (mmol/L)	4.64 (3.93, 5.67)	4.67 (3.78, 5.66)	1 891.000	0.692
LDL (mmol/L)	2.57 (1.94, 2.57)	2.43 (1.86, 3.29)	1 418.000	0.711
HDL (mmol/L)	1.03 (0.89, 1.21)	1.02 (0.86, 1.40)	1 659.000	0.630
TG (mmol/L)	1.61 (1.15, 2.70)	1.48 (1.03, 2.19)	1 844.5000	0.351
NT-proBNP (pg/mL)	208.00 (127.00, 997.00)	3 330.00 (800.50, 15 500.00)	9.000	0.008
proBNP (pg/mL)	389.00 (174.00, 753.00)	1 794.50 (467.00, 9 000.00)	85.500	0.001
GFR (mL/min)	32.35±10.98	25.04±9.43	4.389	0.001

表 2 单因素回归分析结果

变量	HR(95%CI)	P值	变量	HR (95%CI)	P值
年龄(岁)			原发肾脏病		
<45	1		原发性肾脏病	1	
45≤年龄<65	0.82 (0.46, 1.47)	0.503	糖尿病肾病	2.98 (1.79, 4.95)	0.001
≥65	1.42 (0.80, 2.51)	0.229	良性小动脉性肾硬化症	0.79 (0.28, 2.23)	0.663
性别			其他	0.68 (0.29, 1.61)	0.376
女性	1		蛋白尿定性		
男性	0.97 (0.61, 1.54)	0.888	-	1	
收缩压(mmHg)	1.01 (1.01, 1.02)	0.001	+	2.94 (0.99, 8.75)	0.052
舒张压(mmHg)	1.00 (0.99, 1.02)	0.588	++	5.24 (1.83, 15.02)	0.001
吸烟			+++	6.40 (2.17, 18.82)	0.001
无	1		++++	3.46 (0.39, 30.95)	0.267
有	0.93 (0.51, 1.69)	0.811	$\beta_2$ M (mg/L)	1.11 (1.06, 1.17)	0.001
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )			胱抑素 C (mg/L)	1.43 (1.24, 1.66)	0.001
18.5≤BMI<24.0	1		尿酸( $\mu$ mol/L)	1.00 (1.00, 1.00)	0.767
<18.5	1.21 (0.43, 3.40)	0.716	肌酐( $\mu$ mol/L)	1.00 (1.00, 1.00)	0.001
≥24.0	0.64 (0.35, 1.16)	0.142	尿素氮(mmol/L)	1.08 (1.05, 1.11)	0.001
高血压			血钙(mmol/L)	0.04 (0.01, 0.12)	0.001
无	1		血磷(mmol/L)	2.25 (1.32, 3.85)	0.003
有	1.97 (1.01, 3.83)	0.047	血钾(mmol/L)	1.76 (1.31, 2.38)	0.001
糖尿病			铁(mmol/L)	0.95 (0.91, 0.99)	0.029
无	1		血清白蛋白(g/L)	0.94 (0.91, 0.97)	0.001
有	2.39 (1.50, 3.82)	0.001	CRP (mg/L)	0.99 (0.98, 1.01)	0.411
心脑血管病史			同型半胱氨酸( $\mu$ mol/L)	1.06 (1.02, 1.11)	0.008
无	1		CHO (mmol/L)	1.06 (0.92, 1.22)	0.420
有	1.99 (1.24, 3.20)	0.005	LDL (mmol/L)	1.02 (0.79, 1.30)	0.894
充血性心力衰竭			HDL (mmol/L)	1.64 (0.90, 3.00)	0.107
无	1		TG (mmol/L)	0.90 (0.76, 1.07)	0.232
有	5.12 (2.77, 9.49)	0.001	NT-proBNP (pg/mL)	1.00 (1.00, 1.00)	0.001
血红蛋白(g/L)	0.97 (0.96, 0.98)	0.001	proBNP (pg/mL)	1.00 (1.00, 1.00)	0.004
CO <sub>2</sub> -CP (mmol/L)	0.94 (0.88, 0.99)	0.027	mGFR* [5 mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	0.75 (0.66, 0.86)	0.001

注:mGFR\*为mGFR/5。

2.2 单因素回归分析结果 在未调整其他变量的情况下,初始mGFR与2年RRT启动风险显著相关,风险比(HR)为0.75 (0.66, 0.86),  $P < 0.001$ 。收缩压、充血性心力衰竭、高血压病病史、糖尿病病病史、心脑血管病病史、糖尿病肾病、蛋白尿定性、血红蛋白、 $CO_2$ -CP、 $\beta_2$ M、胱抑素C、钾、钙、铁、磷、白蛋白、同型半胱氨酸也与2年RRT启动风险显著相关,见表2。

2.3 缺失数据的多重插补 原始数据集数据缺失情况见表3。其中,同型半胱氨酸、NT-proBNP、proBNP数据缺失超过50%,故予以剔除。采用多重插补补齐余下各变量缺失数据,对插补前后的共6套数据(1组原始数据和5组插补后的完整数据集)进行敏感性分析,结果表明插补后的5组数据集与原始数据集分布基本一致,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表4、表5。

2.4 多元回归分析结果 利用插补后数据集,纳入收缩压、高血压病病史、糖尿病病病史、心脑血管病病史、原发肾脏病、蛋白尿定性、血红蛋白、 $\beta_2$ M、胱抑素C、血

表3 各变量数据缺失情况[例(%)]

变量	缺失	变量	缺失
BMI	21 (13.7)	血磷	4 (2.6)
蛋白尿定性	9 (5.9)	铁	14 (9.2)
血红蛋白	1 (0.7)	血清白蛋白	1 (0.7)
$CO_2$ -CP	4 (2.6)	CRP	24 (15.7)
$\beta_2$ M	74 (48.4)	同型半胱氨酸	122 (79.7)
胱抑素C	70 (45.8)	CHO	27 (17.6)
HDL	34 (22.2)	LDL	44 (28.8)
NT-proBNP	132 (86.3)	TG	25 (16.3)
钙	1 (0.7)	proBNP	112 (73.2)

肌酐、尿素氮、钾、钙、铁、磷、白蛋白等一系列混杂因素得出调整后模型。结果提示初始mGFR与2年RRT启动风险呈显著负相关(HR=0.71, 95%CI为0.52~0.98,  $P = 0.039$ )。即初始mGFR每下降5 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>),CKD患者2年RRT启动风险将增加29%。而且,该结果与单因素回归分析的未调整模型(HR=0.75, 95%CI为0.66~0.86,  $P < 0.001$ )较一致。

表4 插补前后各数据集连续性变量的数据分布情况[ $\bar{x} \pm s, M (P25, P75)$ ]

变量	原始(n=153)	插补1 (n=153)	插补2 (n=153)	插补3 (n=153)	插补4 (n=153)	插补5 (n=153)	F/H值	P值
血红蛋白(g/L)	98.49±22.84	98.46±22.76	98.48±22.76	98.52±22.76	98.71±22.92	98.52±22.76	0.002	1.000
$CO_2$ -CP (mmol/L)	22.00 (20.50, 24.00)	22.00 (20.00, 24.00)	22.00 (20.00, 24.00)	22.00 (20.50, 24.00)	22.00 (20.07, 24.00)	22.00 (20.00, 24.00)	0.129	1.000
$\beta_2$ M (mg/L)	7.02 (5.34, 10.87)	6.18 (3.35, 8.70)	5.65 (3.31, 9.57)	5.68 (3.18, 8.70)	5.76 (3.13, 9.38)	5.76 (3.22, 9.24)	10.660	0.059
胱抑素C (mg/L)	3.41 (2.69, 4.42)	3.87 (2.86, 4.98)	3.82 (2.81, 5.18)	3.92 (2.74, 5.23)	3.87 (2.89, 5.52)	3.96 (2.97, 5.43)	8.092	0.151
血钙(mmol/L)	2.19 (2.08, 2.36)	2.19 (2.08, 2.36)	2.19 (2.08, 2.36)	2.19 (2.08, 2.36)	2.19 (2.08, 2.36)	2.19 (2.08, 2.36)	0.074	1.000
血磷(mmol/L)	1.58 (1.38, 1.87)	1.58 (1.38, 1.87)	1.58 (1.38, 1.88)	1.61 (1.38, 1.88)	1.58 (1.38, 1.87)	1.58 (1.38, 1.87)	0.019	1.000
铁(mmol/L)	11.20 (8.00, 15.30)	11.20 (8.00, 16.00)	11.00 (7.67, 16.00)	11.50 (8.00, 16.00)	11.20 (8.00, 16.00)	11.20 (8.00, 15.25)	0.841	0.974
白蛋白(g/L)	34.30±6.64	34.23±6.67	34.28±6.62	34.32±6.62	34.21±6.72	34.19±6.77	0.100	1.000
CRP (mg/L)	2.80 (0.10, 12.50)	2.30 (0.05, 9.70)	2.37 (0.09, 11.25)	2.30 (0.04, 9.70)	2.80 (0.10, 12.50)	2.60 (0.09, 13.85)	0.776	0.979
CHO (mmol/L)	4.67 (3.93, 5.63)	4.59 (3.86, 5.60)	4.61 (3.74, 5.80)	4.53 (3.74, 5.66)	4.59 (3.74, 5.73)	4.61 (3.77, 5.73)	0.219	0.999
LDL (mmol/L)	2.47 (1.88, 3.30)	2.45 (1.80, 3.34)	2.43 (1.72, 3.32)	2.47 (1.76, 3.30)	2.38 (1.69, 3.30)	2.38 (1.69, 3.29)	1.418	0.922
HDL (mmol/L)	1.02 (0.88, 1.32)	1.02 (0.86, 1.32)	1.00 (0.80, 1.27)	1.00 (0.80, 1.23)	1.00 (0.82, 1.24)	1.02 (0.83, 1.31)	2.483	0.779
TG (mmol/L)	1.56 (1.11, 2.58)	1.60 (1.10, 2.69)	1.60 (1.08, 2.70)	1.60 (1.08, 2.70)	1.62 (1.11, 2.70)	1.65 (1.17, 2.79)	1.433	0.921

表5 插补前后各数据集分类变量的数据分布情况[例(%)]

变量	原始(n=153)	插补1 (n=153)	插补2 (n=153)	插补3 (n=153)	插补4 (n=153)	插补5 (n=153)	$\chi^2$ 值	P值
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )							1.238	1.000
18.5≤BMI<24.0	79 (59.85)	92 (60.13)	94 (61.44)	97 (63.40)	98 (64.05)	96 (62.75)		
<18.5	7 (5.30)	9 (5.88)	7 (4.58)	7 (4.58)	7 (4.58)	8 (5.23)		
≥24.0	46 (34.85)	52 (33.99)	52 (33.99)	49 (32.03)	48 (31.37)	49 (32.03)		
蛋白尿							0.960	1.000
-	26 (18.06)	29 (18.95)	27 (17.65)	31 (20.26)	30 (19.6)	30 (19.61)		
+	43 (29.86)	46 (30.07)	49 (32.03)	44 (28.76)	46 (30.07)	45 (29.41)		
++	45 (31.25)	46 (30.07)	47 (30.72)	48 (31.37)	46 (30.07)	46 (30.07)		
+++	28 (19.44)	30 (19.61)	28 (18.30)	28 (18.30)	29 (18.95)	30 (19.61)		
++++	2 (1.39)	2 (1.31)	2 (1.31)	2 (1.31)	2 (1.31)	2 (1.31)		

### 3 讨论

本研究通过调整一系列混杂因素后得出初始mGFR与CKD患者2年RRT启动风险呈显著负相关(HR=0.71, 95%CI为0.52~0.98,  $P = 0.039$ )。即初始mGFR每下降5 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>),CKD患者2年RRT启动风险将增加29%。同时,该结果与未调整模型的

HR值(0.75)大小相当,方向一致,表明无论是否考虑其他因素的影响,初始mGFR与CKD 3~4期患者2年RRT启动的相关关系都是稳定的。

事实上,GFR的下降将加重残余肾单位肾小球高滤过和高灌注,进而导致肾小球硬化及残余肾功能进一步丧失,加速CKD进展,这是得出本研究结果的重

要原因。而Cochrane数据库系统回顾分析了40项研究的结果,纳入63 887例患者,结果表明早期转诊至肾脏病专科可防止CKD患者进展为终末期肾脏病<sup>[9]</sup>。本研究的mGFR为CKD 3~4期患者首次评估值,故接受肾脏病专科治疗的时期可能为本研究结果的重要潜在原因。因此,本研究结果提示临床工作中应早期检测mGFR,尽早做好RRT前准备。

ELAINE等<sup>[10]</sup>研究表明CKD患者的GFR每2年下降5 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)将增加心血管事件及终末期肾脏病发生风险。故GFR每5 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)的变化量可能是一个与CKD进展相关的变化,本研究结果再次验证了这一点。KABASAWA等<sup>[5]</sup>研究发现,基础eGFR与社区人群的全因死亡率显著相关。CORESH等<sup>[11]</sup>研究表明eGFR在2年内下降超过30%可能预示着CKD的进展。多项研究发现,CKD患者eGFR年下降率与心血管并发症、全因死亡及RRT启动等CKD不良结局的发生风险独立相关。这些研究均为GFR与CKD进展的相关性提供有力证据<sup>[6-7,12-13]</sup>。这与本研究结果相一致。然而,既往研究更多地集中于eGFR。事实上,eGFR的波动在CKD患者中是常见的。近期研究讨论了超过70项研究,结果表明,eGFR与mGFR的差异通常在±30%或更多,eGFR值在30%~60%的患者中错误地分期CKD<sup>[14]</sup>。mGFR一直被认为是衡量肾脏功能的金标准。因此,为准确量化GFR的独立相关作用,本研究利用mGFR严格分期,探讨CKD 3~4期患者的初始GFR与2年RRT启动的相关性。显然,在准确性及可靠性上有明显优势。

本研究单因素回归分析结果提示收缩压、钾、磷、β<sub>2</sub>M、胱抑素C、尿素氮的升高,高血压病史、糖尿病病史、心脑血管病史、糖尿病肾病、充血性心力衰竭、高蛋白尿、CO<sub>2</sub>-CP、血红蛋白、钙、铁、白蛋白的降低与2年RRT启动显著相关。该结果与既往研究基本一致。高血压病、糖尿病是传统的CKD进展危险因素<sup>[1]</sup>。糖尿病肾病是导致的终末期肾脏病的主要原因<sup>[15]</sup>。蛋白尿能增加CKD患者全因死亡率及RRT发生率<sup>[16]</sup>。心血管疾病(CVD)是导致一般人群和CKD患者死亡的主要原因<sup>[17]</sup>。贫血增加CKD患者住院率、死亡率及心血管事件发生率,促进CKD进展<sup>[18]</sup>。钙磷代谢紊乱增加CKD患者的心血管事件发生率及死亡风险<sup>[19-20]</sup>。血钾与CKD患者全因死亡率相关<sup>[20]</sup>。CO<sub>2</sub>-CP水平与GFR呈显著正相关<sup>[21]</sup>。β<sub>2</sub>M、胱抑素C是较血清肌酐更好的CKD心血管事件风险预测因子<sup>[22]</sup>。白蛋白为营养指标,营养不良直接导致CKD患者死亡率和住院率的增加<sup>[23]</sup>。此外,血脂异常通过促进动脉粥样硬化性心血管疾病的发展而加速CKD进展<sup>[24]</sup>,年龄、吸烟亦为CKD进展危险因素<sup>[1]</sup>,但本研究中均与2年RRT启动无显著相关性,考虑可能与样本量不足相关或可能需更长的随访时间才有显著性意义。

本研究为单中心回顾性研究,样本量有限,可能存在选择偏倚。当然,本研究尽量弥补不足,为扩大

样本量,避免直接排除缺失值带来的统计效能减少和偏性,使用了多重插补来估计缺失值。然而,仍有部分变量由于数据缺失巨大,未能纳入分析(如同型半胱氨酸、NT-BNP、24 h尿蛋白定量等),因此尚不能评估这些变量与RRT启动的相关程度。

本研究表明初始mGFR能为CKD 3~4期患者2年RRT启动风险提供重要信息,可用于指导临床实践工作,有计划地做好透析前准备。然而,这还需要进一步扩大样本量,进行多中心研究,以更深入地评估初始mGFR与RRT启动的相关程度。

#### 参考文献

- [1] STEVENS PE, LEVIN A, KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES CHRONIC KIDNEY DISEASE GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013,158(11): 825-830.
- [2] OKPARAVERO A, FOSTER MC, TIGHIOUART H, et al. Prevalence and complications of chronic kidney disease in a representative elderly population in Iceland [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(3): 439-447.
- [3] BRUCK K, STEL VS, GAMBARO G, et al. CKD prevalence varies across the European general population [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(7): 2135-2147.
- [4] DE JAGER DJ, GROOTENDORST DC, JAGER KJ, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis [J]. *JAMA*, 2009, 302(16): 1782-1789.
- [5] KABASAWA A, KONTA T, SUZUKI N, et al. The association between glomerular filtration rate estimated using different equations and mortality in the Japanese community-based population: The Yamagata (Takahata) Study [J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 1-7.
- [6] GUO Y, CUI L, YE P, et al. Change of kidney function is associated with all-cause mortality and cardiovascular diseases: results from the Kailuan Study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(21): e010596.
- [7] CHEN H, LIN H, HUANG C, et al. Maximum glomerular filtration decline rate is associated with mortality and poor renal outcome in chronic kidney disease patients [J]. *Blood Purif*, 2019, 48(2): 131-137.
- [8] 李琳, 杨红梅, 杨日东, 等. 基于临床数据集的缺失值处理方法比较 [J]. *中国数字医学*, 2018, 13(4): 8-10.
- [9] SMART NA, DIEBERG G, LADHANI M, et al. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (6): CD007333.
- [10] KU E, XIE D, SHLIPAK M, et al. Change in measured GFR versus eGFR and CKD outcomes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(7): 2196-2204.
- [11] CORESH J, TURIN TC, MATSUSHITA K, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality [J]. *JAMA*, 2014, 311(24): 2518-2531.
- [12] PERKINS RM, BUCALOIU ID, KIRCHNER HL, et al. GFR decline and mortality risk among patients with chronic kidney disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(8): 1879-1886.
- [13] TURIN TC, CORESH J, TONELLI M, et al. Change in the estimated glomerular filtration rate over time and risk of all-cause mortality [J]. *Kidney Int*, 2013, 83(4): 684-691.
- [14] PORRINI E, RUGGENENTI P, LUIS-LIMA S. Estimated GFR: time for a critical appraisal [J]. *Nat Rev NEPHROL*, 2019, 15(3): 177-190.
- [15] UMANATH K, LEWIS JB. Update on diabetic nephropathy: core

### 肾小球硬化与特发性膜性肾病患者肾脏预后的相关性

韦翠美<sup>1</sup>, 何永成<sup>2</sup>, 李彤<sup>2</sup>, 肖小华<sup>1</sup>, 程媛<sup>2</sup>, 陈嘉<sup>2</sup>, 齐东丽<sup>2</sup>, 关米洁<sup>2</sup>, 许日聪<sup>2</sup>

1. 深圳大学第一附属医院老年医学科, 广东 深圳 518000;

2. 深圳市第二人民医院肾内科, 广东 深圳 518000

【摘要】 目的 探讨不同程度肾小球硬化[肾小球节段硬化(FSGS)和/或球性硬化]比例与特发性膜性肾病(IMN)患者肾脏预后的关系。方法 回顾性分析2008年1月至2017年12月在深圳大学第一附属医院经肾活检确诊为IMN患者200例,比较不同肾小球硬化比例患者临床病理及其与预后的差异。以eGFR下降20%、终末期肾病(ESRD)或全因死亡作为随访终点事件。结果 200例IMN患者中,伴有FSGS和/或球性硬化者共84例,占42%;与肾小球硬化比例<6.45%组比较,肾小球硬化比例≥6.45%组患者的血尿素氮、血清肌酐、甘油三脂偏高,而eGFR较低,差异均有统计学意义(P=0.023);与肾小球硬化比例<6.45%组比较,肾小球硬化比例≥6.45%组患者的肾脏病理损害更重,其肾间质炎症细胞浸润比例、肾小管萎缩比例以及肾小动脉增厚比例更高,差异均有统计学意义(P<0.05);与肾小球硬化比例<6.45%组比较,肾小球硬化比例≥6.45%组患者I期及I~II期膜性肾病的比例较高,肾小球硬化比例高的患者多集中在I期、I~II期,差异有统计学意义(P<0.05);肾小球硬化比例与eGFR呈负相关(r=-0.330, P<0.05);Logistic回归分析结果显示,肾小管萎缩[OR=4.05, 95%CI=(1.90, 8.63), P=0.000 3]、肾间质炎症细胞浸润[OR=2.45, 95%CI=(1.03, 5.80), P=0.042 2]是肾小球硬化形成的独立相关因素(P<0.05);K-M生存曲线显示,肾小球硬化比例≥6.45%的IMN患者的肾脏预后较差(P<0.05);COX回归分析校正混杂因素后提示,随着肾小球硬化比例增加,发生肾脏结局事件的风险也增加。结论 肾小球硬化形成是IMN患者肾功能进展及肾脏预后不良的危险因素,随着肾小球硬化比例增加,发生肾脏终点事件的风险呈逐渐增加趋势。

【关键词】 特发性膜性肾病;肾小球硬化;肾小球节段硬化;相关性;预后

【中图分类号】 R692 【文献标识码】 A 【文章编号】 1003-6350(2020)15-1935-06

#### Correlation between glomerulosclerosis and renal prognosis in patients with idiopathic membranous nephropathy.

WEI Cui-mei<sup>1</sup>, HE Yong-cheng<sup>1</sup>, LI Tong<sup>2</sup>, XIAO Xiao-hua<sup>1</sup>, CHENG Yuan<sup>2</sup>, CHEN Jia<sup>2</sup>, QI Dong-li<sup>2</sup>, GUAN Mi-jie<sup>2</sup>, XU Ri-cong<sup>2</sup>. 1. Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518000, Guangdong, CHINA; 2. Department of Nephrology, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the ratio of glomerulosclerosis (glomerular segmental sclerosis [FSGS] and/or glomerulosclerosis) and renal prognosis in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). Methods A total of 200 patients, who were diagnosed as IMN by renal biopsy from January 2008 to December 2017 in the First Affiliated Hospital of Shenzhen University, were enrolled. The clinical pathology and prognosis

基金项目:广东省深圳市科创委基础研究项目(编号:JCYJ20130329104904512);广东省深圳市科创委技术开发项目(编号: CXZZ20140421155346007);广东省深圳市科创委技术开发项目(编号: CXZZ20150601140615135);广东省深圳市科技计划项目(编号:JCY20180507184647636)

通讯作者:何永成, E-mail:heyongcheng001@163.com

\*\*\*\*\*

Curriculum 2018 [J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(6): 884-895.

[16] SARNAK MJ, ASTOR BC. Implications of proteinuria: CKD progression and cardiovascular outcomes [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2011, 18(4): 258-266.

[17] ROBINSON BM, ZHANG J, MORGENSTERN H, et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis [J]. Kidney Int, 2014, 85(1): 158-165.

[18] 中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2018 修订版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(11): 860-866.

[19] LINEFSKY JP, O'BRIEN KD, KATZ R, et al. Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(3): 291-297.

[20] KOVESDY CP, KUCHMAK O, LU JL, et al. Outcomes associated with serum calcium level in men with non-dialysis-dependent chronic kidney disease [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(3): 468-476.

[21] 刘迅, 王成, 唐骅, 等. 慢性肾脏病不同分期血二氧化碳结合力的变化及其影响因素分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(5): 419-421.

[22] BALLEW SH, MATSUSHITA K. Cardiovascular risk prediction in CKD [J]. Semin Nephrol, 2018, 38(3): 208-216.

[23] CARRERO JJ, STENVINKEL P. Inflammation in end-stage renal disease-what have we learned in 10 years? [J]. Semin Dial, 2010, 23(5): 498-509.

[24] HAGER MR, NARLA AD, TANNOCK LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(1): 29-40.

(收稿日期:2020-03-04)