

· 临床研究 ·

维持性血液透析患者营养不良-炎性反应状态与其住院及死亡风险的临床研究

王文龙 柳茂森 王会玲 李云生 程勇军 柯颖杰 林华志 吴光华

【摘要】目的 探讨维持性血液透析(MHD)患者营养和炎性反应状态与其住院和死亡情况的关系,并寻找能够反映MHD患者住院和死亡风险的营养及炎性反应指标。**方法** 随访观察1年我院血透中心MHD患者的营养和炎性反应状况,比较住院和非住院患者的营养及炎性反应状态的差别;并通过Cox比例风险模型寻找能够反映患者1年内首次住院及死亡风险的营养及炎性反应指标。**结果** 入组患者118例,轻、中、重度营养不良的住院率分别为32.93%、56.67%和83.33%;病死率分别为3.66%、6.67%和80.00%;存在微炎性反应状态和不存在微炎性反应状态患者的住院率分别为56.45%和46.43%,病死率分别为14.29%和1.61%。住院患者营养不良-炎性反应评分(8.36比5.86, $P < 0.05$)和改良主观营养评价得分(14.49比12.88, $P < 0.05$)均高于未住院患者,差异有统计学意义。与非住院患者比较,住院患者Scr(886.83 μmol/L比991.76 μmol/L, $P < 0.05$)、白蛋白(38.57g/L比40.27g/L, $P < 0.05$)较低,差异有统计学意义。住院患者TNF-α高于非住院患者(65.41 μg/L比59.76 μg/L, $P < 0.05$),差异有统计学意义。Cox比例风险模型显示营养不良炎性反应评分(MIS)和TNF-α与患者首次住院的危险性有关,其值越大,1年内首次住院的危险性越大。**结论** MHD患者营养不良与炎性反应状态的程度越重,其住院和死亡的风险越大。营养不良-炎性反应评分和TNF-α水平越高,1年内首次住院的危险性越大。

【关键词】 肾透析; 营养不良; 炎症; 营养不良-炎性反应评分

Impact of malnutrition and inflammation status on hospitalization and mortality in maintenance hemodialysis patients WANG Wen-long, LIU Mao-sen, WANG Hui-ling, LI Yun-sheng, CHENG Yong-Jun, KE Ying-jie, LIN Hua-zhi, WU Guang-hua. Division of Nephrology, the First People's Hospital of Wenling, Zhejiang Wenling 317500, China

【Abstract】 Objective To investigate the impact and the associated parameters of malnutrition and inflammation status on hospitalization and mortality of maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Method** A total of 118 MHD patients were included in the study with 1 year's follow-up. The malnutrition and inflammation parameters were compared between the hospitalized patients and out-patients. Cox's proportional hazard regression model was used to explore the malnutrition and inflammation parameters which could forecast the risk of hospitalization and mortality. **Result** The hospitalization rate of MHD patients with mild, moderate and severe malnutrition was 32.93%, 56.67% and 83.33% respectively, and the mortality was 3.66%, 6.67% and 80.00% respectively. The hospitalization rate of MHD patients with or without micro-inflammation status was 56.45% and 46.43%, and the mortality was 14.29% and 1.61%. Inpatients had a higher malnutrition-inflammation score(MIS, 8.36 vs 5.86, $P < 0.05$) and subjective global assessment of nutrition (MQSGA, 14.49 vs 12.88, $P < 0.05$), a lower creatinine level (886.83

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.05.007

基金项目:温岭市科技计划项目基金(2009WLCB0085)

作者单位:317500 浙江温岭市第一人民医院 温州医学院附属温岭医院肾内科(王文龙、李云生、程勇军、柯颖杰、林华志、吴光华);台州市中心医院消化科(柳茂森);解放军第四五五医院 南京军区肾脏病中心肾脏科(王会玲)

$\mu\text{mol/L}$ vs $991.76 \mu\text{mol/L}$, $P<0.05$) and a lower albumin level (38.57 g/L vs 40.27 g/L , $P<0.05$) than out-patients. Inpatients also had a higher level of TNF- α ($65.41 \mu\text{g/L}$ vs $59.76 \mu\text{g/L}$, $P<0.05$) than out-patients. Cox proportional hazard model analysis showed that MIS and TNF- α were associated with patient's first hospitalization risk. **Conclusions** For the MHD patients, the more severe the malnutrition and micro-inflammation status is, the worse the clinical outcome is. The higher levels of MIS and TNF- α result in greater risk of hospitalization.

【Key words】 Renal dialysis; Malnutrition; Inflammation; Malnutrition-inflammation score

维持性血液透析(MHD)患者营养不良并非传统意义的蛋白-能量营养不良(PEM),而是突出表现为以肌肉群消耗为特征的瘦体质量丢失、体质量下降,同时伴随不同程度的微炎性反应状态^[1]。近年来研究显示MHD患者的营养不良和持续性微炎性反应状态常同时并存,即营养不良-炎性反应复合体综合征(MICS),或营养不良-炎性反应-动脉粥样硬化综合征(MIAS)^[2]。本研究探讨MHD患者营养和微炎性反应状态与其住院或死亡情况的关系,并寻找能够反映患者住院或死亡风险的评价营养和微炎性反应状态的指标。

对象与方法

一、研究对象

1. 一般资料:所有病例均来自我院门诊MHD患者,2007年11月1日至11月30日入组,追踪随访至2008年11月30日。共入组129例,失访11例,共118例纳入研究。本研究患者均签署知情同意并已经通过伦理委员会审查批准。

2. 纳入与剔除标准^[1-3]:纳入标准:(1)透析前Scr> $707 \mu\text{mol/L}$ 或GFR< 10 ml/min ;肾小球滤过率(GFR)按照MDRD公式计算;(2)维持性血液透析3个月以上,透析充分,Kt/V>1.2。剔除标准:(1)近2周内有临床炎性反应:如咳嗽、发热、腹痛、腹泻及手术、创伤等;(2)有严重肝病、心衰、水肿、胸腔积液、结核或消化性溃疡史;(3)并发自身免疫疾病或使用免疫抑制剂治疗;(4)并发肿瘤及糖尿病者;(5)资料不全者。

二、研究方法

1. 透析方式:透析机为德国费森尤斯4008B型;透析用水采用反渗水;透析液均为碳酸氢盐,所有患者均使用日本旭化成合成膜透析器,面积 1.3 m^2 以上,透析液流量 500 ml/min ,血流量

$200\sim220 \text{ ml/min}$,血管通路为动静脉内瘘。低分子肝素(克赛,法国塞诺菲)抗凝,70 U/kg一次性注入,透析期间不追加剂量,每周透析3次,每次4 h,每周透析12 h。

2. 改良MQSGA评分^[4]:主要包括7个方面:体质量改变、饮食改变、胃肠道症状、生理功能改变、并发症、皮下脂肪和肌肉消耗。每部分的分值均为1分(正常)到5分(严重)。总分7~10分为营养正常,11~25分为中度营养不良,26~35分为重度营养不良。

3. MIS评分^[5]:由病史、体检、体质量指数(BMI)和实验室检查等4个方面组成。病史包括体质量改变、饮食摄入、胃肠道症状、身体机能,增加了体质量指数、血浆白蛋白、血浆总铁结合力等检查项目。共计10项指标,每项按程度分为4个层次,评分从0分(正常)至3分(营养不良),总分0~8分为正常到轻度营养不良,9~18分为中度营养不良,18~30分为重度营养不良。

4. 人体测量学指标^[6]:包括体质量、身高、体质量指数(BMI)、肱三头肌皮褶厚度(TSF)、中臂围(MAC)、中臂肌围(AMC)。身高和体质量在患者只穿单衣、去鞋、透后15 min内使用同一电子称测量。MAC测量方法:上臂自然下垂,取上臂中点,皮卷尺测量该处周径3次,取平均值。MAC主要反映肌肉贮存和消耗程度。TSF测量方法:在肩峰与尺骨鹰嘴中点上约2 cm处,以左手拇指食指将皮肤连同皮下组织捏起,同一部位连测3次,取平均值。TSF主要反应脂肪储备情况。BMI和AMC通过计算获得: $BMI(\text{kg}/\text{m}^2)=\text{体质量}(\text{kg})/\text{身高}^2(\text{m}^2)$; $AMC(\text{cm})=MAC-3.14\times TSF(\text{cm})$ 。

5. 血液生化指标和血常规:包括血浆白蛋白、总蛋白、肌酐、尿酸、胆固醇、转铁蛋白、铁蛋白、未饱和铁、血红蛋白、红细胞。透析当日空腹采血3 ml,透析将结束时,血泵停止5 min后采

血 3 ml。透析前后采血以了解透析本身对炎性反应因子的影响。血液生化指标采用全自动生化仪(德国罗氏 7600)检测。血常规采用全自动五分类血细胞分析仪(日立 i2000)检测。总铁结合力(TIBC)=血清铁+未饱和铁。 $eGFR=186 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性})$

6. 炎性反应指标:采用 ELISA 法检测血清超敏 C 反应蛋白(CRP)、白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)。试剂盒由美国 RapidBio 公司生产(批号:3320546),方法按说明书进行。参照 Arici 等^[7]将透析前 CRP 超过正常水平高限为存在微炎性反应状态。本课题所用试剂盒的检测正常范围为 0~5 mg/L,故将 CRP>5 mg/L 定义为存在微炎性反应状态。

三、统计分析方法

采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据处理。计量资料服从正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,非正态分布数据采用秩和检验。计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以患者确诊为营养不良为起点事件,以随访 1 年中第 1 次住院为终点事件,建立 Cox 比例风险模型,模型纳入变量和剔除变量的检验水准分别定为 0.05 和 0.1。用对数似然比检验、Wald 检验和计分检验 3 种方法检验 Cox 模型有无统计学意义。

结 果

1. 轻、中、重度营养不良患者住院或死亡情况:轻度营养不良者 82 例,1 年内曾经住院者 27 例,占 32.93%,1 年内死亡 3 例,占 3.66%;中度营养不良者 30 例,1 年内曾经住院者 17 例,占 56.67%,死亡 2 例,占 6.67%。重度营养不良者 6 例,1 年内曾经住院者 5 例,占 83.33%,死亡 4 例,占 80%。3 组住院率($\chi^2 = 9.468, P = 0.008$)及病死率($\chi^2 = 31.557, P < 0.01$)比较,差异有统计学意义。表明营养不良越严重,患者的住院率和病死率越高。

2. 存在微炎性反应状态者和不存在微炎性反应状态者住院或死亡情况:存在微炎性反应状态者 62 例,其中住院 35 例,占 56.45%,死亡 8 例,占 12.9%;不存在微炎性反应状态者 56 例,其中住院 26 例,占 46.43%,死亡 1 例,占 1.79%。两组住院率($\chi^2 = 1.184, P = 0.027$)及病死率($\chi^2 = 5.162, P = 0.023$)比较,差异有统计学意义。表明

存在微炎性反应状态的患者具有更高的住院率和病死率。

3. 住院和未住院患者营养和炎性反应指标的比较:住院患者 MIS 和 MQSGA 均显著高于未住院患者,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。住院患者 Scr、血浆白蛋白均低于非住院患者,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。住院患者转铁蛋白、尿酸、TIBC、血清铁、胆固醇及血红蛋白等虽然略低于未住院组,但两组差异无统计学意义。住院患者 TNF- α 显著高于非住院组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。住院组 CRP 和 IL-6 高于非住院组,但差异无统计学意义。见表 1。

4. Cox 比例风险模型的建立:我们以患者纳入试验时为起点事件,以 1 年中第 1 次住院为终点事件,建立 Cox 比例风险模型,采用逐步回归法进行 Cox 模型分析,进入模型和从模型中剔除变量的水准分别定为 0.05 和 0.10。筛选后的最佳模型只包含 1 个协变量,为 MIS。对数似然比检验、Wald 检验和计分检验 3 种方法检验 Cox 模型有无统计学意义,3 种方法最后的 P 值均为 0.000,表明配合的 Cox 模型具有统计学意义,见表 2。MIS 和 TNF- α 进入模型,且它们的 RR 值均大于 1,表明 MIS 和 TNF- α 越大,MHD 患者首次住院危险越大。表明以 MIS 为代表的营养状态和以 TNF- α 代表的炎性反应状态可能预示患者的首次住院风险,它们分别是能预测患者首次住院风险的营养指标和炎性反应指标。

讨 论

营养不良是 MHD 患者最常见、最难被纠正的并发症,是影响患者预后的重要因素^[8]。持续性的微炎性反应状态是 MHD 患者隐匿性存在的一种病理状态,是引起和加剧营养不良的重要原因。营养不良与微炎性反应状态可互为因果^[9],形成恶性循环而加重心脑血管等重要脏器损害。Chan 等^[10]指出 MHD 患者除去年龄、种族、原发病的因素后,营养不良者 1 年病死率明显增高 2~5 倍。本研究结果显示,营养不良的程度越重,MHD 患者住院或死亡的风险越高;存在微炎性反应状态患者具有更高的住院率和病死率。

为了进一步研究 MHD 患者营养和炎性反应状态对其住院情况的影响,我们对随访 1 年内曾经住院的患者和未曾住院的患者的 MIS 和

表1 住院患者和未住院患者营养和炎性反应指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	住院患者 (n=61)	未住院患者 (n=57)	t 值	P 值
MIS(分)	8.36±5.87	5.86±3.84	2.717	0.009
MQSGA(分)	14.49±5.17	12.88±4.18	1.852	0.049
白蛋白(g/L)	38.57±5.13	40.27±2.57	-2.251	0.028
血肌酐(μmol/L)	886.83±249.24	991.76±277.40	-2.164	0.035
尿酸(μmol/L)	432.49±124.47	461.06±101.05	-1.363	0.178
尿素氮(mmol/L)	27.28±9.08	28.22±10.39	-0.524	0.602
转铁蛋白(mmol/L)	2.21±0.61	2.36±0.45	-1.511	0.136
铁蛋白(μg/L)	2067.20±267.26	145.01±134.85	1.567	0.123
总铁结合力(mg/L)	2457.0±672.1	2641.1±510.0	-1.667	0.101
未饱和铁(μg/L)	1754.6±770.3	1876.8±564.9	-0.977	0.333
血清铁(μg/L)	702.0±309.1	764.3±349.7	-1.027	0.309
胆固醇(mmol/L)	3.78±1.04	4.01±0.81	-1.334	0.188
血红蛋白(g/L)	97.00±19.15	97.74±20.33	-0.204	0.839
红细胞(10 ¹² /L)	3.23±0.62	3.26±0.69	-0.249	0.804
红细胞比容	0.2945±0.0572	0.2924±0.0709	0.178	0.860
BMI(kg/m ²)	21.57±3.52	21.46±3.65	0.167	0.868
上臂围(cm)	26.34±3.60	26.42±3.50	-0.122	0.903
上臂肌围(cm)	22.97±3.00	22.96±2.71	0.018	0.984
TSF(mm)	10.73±7.10	11.02±7.28	-0.219	0.827
CRP(mg/L)	26.14±51.95	12.64±15.48	1.885	0.064
IL-6(ng/L)	49.07±115.92	24.93±40.10	1.491	0.142
TNF-α(μg/L)	65.41±13.75	59.76±11.88	2.381	0.019

表2 Cox 模型筛选的危险因素及参数估计

变量	回归系数	标准误	Wald 卡方值	P 值	RR 值	95%CI
MIS	0.155	0.061	6.531	0.011	1.168	1.106~1.473
TNF-α	0.032	0.010	10.713	0.001	1.032	1.004~1.046

MQSGA 进行比较,结果发现住院患者的 MIS 和 MQSGA 均显著高于未住院的患者,表明 MIS 和 MQSGA 越大,其住院的风险可能越大。这与 Kalantar 等^[5]报道 MIS 每增加 10 个单位,首次住院的相对危险度增加 3.83 倍相一致。住院的患者血肌酐、转铁蛋白均低于未住院患者,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。因为肾功能完全丧失者其透析前血肌酐浓度一定程度反映蛋白摄入,而转铁蛋白半衰期为 8~9 d,为营养不良的早期敏感指标,即血肌酐和转铁蛋白可以用来评价 MHD 患者的营养状况。住院患者和未住院患者存在明显差异,表明两者可作为反映患者住院风险的营养状况指标。住院患者血浆白蛋白、尿酸、TIBC、血清铁、胆固醇、血红蛋白等的水平虽然略低于

未住院患者,但差异无统计学意义。可能由于这些指标受患者蛋白丢失、铁储备异常和血脂异常等多方面因素影响有关。住院患者血 TNF-α 显著高于未住院患者。我们正在进行的研究也显示,分别用 1 μg/L、10 μg/L 和 100 μg/L 的 TNF-α 干预大鼠成肌细胞,其蛋白降解率逐渐增加。因此,我们推测 TNF-α 与患者住院风险有关的原因可能是它能导致蛋白分解,引起营养不良^[11],而营养不良增加患者的住院风险或死亡风险。

为了更好地了解 MHD 患者营养和炎性反应状态与其住院风险间的关系,我们采用逐步回归法进行 Cox 模型分析,结果表明以 MIS 为代表的营养状态和以 TNF-α 为代表的炎性反应状态可以预示患者的住院风险。2001 年 Kalanta-Zadeh 等^[5]提出量化评估 MICS 的评分系统—MIS 是在透析营养不良评分(Dialysis malnutrition score, DMS)的基础上改良的,加入了体质质量指数、血清白蛋白水平和总铁结合力。Kalantar-Zadeh 等^[5]对 378 例 MHD 患者分析了包括 MIS、MQSGA、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白结合力、肌酐、总胆固醇、规范化蛋白氮表现(nPCR)等多项可预测营养不良的指标,结果显示只有 MIS 可持续地预测病死率和住院率,优于白蛋白。我们的数据和 Kalantar-Zadeh 等的结果相一致,表明 MIS 也是适合中国 MHD 患者,能够预测 MHD 患者住院风险的营养评价指标。作为一种较好的营养评价指标,MIS 应该得到更加广泛地应用,以发现和早期干预营养不良。

综上述,营养不良和炎性反应状态与 MHD 患者的住院和死亡风险有密切关系,MIS 和 TNF-α 分别是能够反映 MHD 患者住院风险的营养指标和炎性反应指标。但由于我们的病例数尚少,而且观察时间仅有 1 年,这个结论仍需大样本的长期观察加以确定。同时,营养不良作为能够影响 MHD 患者预后的并发症,应该加以重视。

参 考 文 献

- [1] Mitch WE. Malnutrition is an unusual cause of decreased muscle mass in chronic kidney disease. J Renal Nutr, 2007, 17: 66-69.

- [2] Stenvinkel P, Heimburger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*, 1999, 55: 63-72.
- [3] Ho LC, Wang HH, Peng YS, et al. Clinical utility of malnutrition-inflammation score in maintenance hemodialysis patients: focus on identifying the best cut-off point. *Am J Nephrol*, 2008, 28: 840-846.
- [4] Al Saran K, Elsayed S, Molhem A, et al. Nutritional assessment of patients on hemodialysis in a large dialysis center. *J Kidney Dis Transplant*, 2011, 22: 675-681.
- [5] Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, et al. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19: 1507-1519.
- [6] Noori N, Kopple JD, Kovesdy CP, et al. Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5: 2258-2268.
- [7] Arici M, Walls J. End-stage renal disease, antherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int*, 2001, 59: 407-414.
- [8] Pisetkul C, Chanchairujira K, Chotipanittayakul N, et al. Malnutrition-inflammation score associated with atherosclerosis, inflammation and short-term outcome in hemodialysis patients. *J Med Assoc Thai*, 2010, 93: S147-S156.
- [9] Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3: 1691-1701.
- [10] Chan JYW, Che, KI, Lam KAC, et al. Comprehensive malnutrition inflammation score as a marker of nutritional status in Chinese peritoneal dialysis patients. *Nephrology*, 2007, 12: 130-134.
- [11] Biruh TW, Helbert RB, Liping Z, et al. Development of a diagnostic method for detecting increased muscle protein degradation in patients with catabolic conditions. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 3233-3239.

(收稿日期: 2011-08-25)

(本文编辑: 王欣)

· 读者·作者·编者 ·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

针对当前来稿中统计学方法交待不明或选用不合理以及表述不规范等问题,特提醒注意以下方面:

1. 统计学符号: 按 GB 3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。常用:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数仍用 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 $S\bar{x}$;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希文小写 χ^2 ;(7) 相关系数用英文小写 r ;(8) 自由度用希文小写 v ;(9) 概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等)。

2. 研究设计: 应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(QR)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择: 对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$, $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。