

1242 例糖尿病肾脏疾病住院患者 初诊时情况及危险因素分析

黄佑群 刘芳 苟蓉 吴敏 臧丽 付平

【摘要】 目的 调查 2 型糖尿病肾脏疾病(DKD)患者初次诊断时的临床情况,分析 DKD 预后危险因素,为临床实践提供参考。方法 采用回顾性病例对照研究。收集 2003 年 1 月至 2008 年 12 月住院期间首次诊断为 DKD 的 1242 例患者的临床资料,并随访其预后情况。总结我院 DKD 患者初诊时的情况,多因素回归分析死亡相关危险因素。结果 1242 例初诊时处于 Mogensen 分期 IV 期或 V 期的患者占 77.2%, 并发心脑血管疾病者占 24.8%, 其中, 36.6% 患者 Scr >176.8 $\mu\text{mol/L}$ 。对初诊时为 III、IV 或 V 期的病例进行单因素方差分析发现,3 组间糖尿病病程、血红蛋白、白蛋白、Scr、伴随疾病指数(Charlson 指数)差异有统计学意义。Logistic 回归分析显示,年龄、白蛋白、Scr、并发心脑血管疾病、Charlson 指数均为 DKD 死亡危险因素(OR 值分别为 1.057、0.908、1.002、2.006、1.371),而与性别、糖尿病病程、血红蛋白等无相关。上述危险因素在 416 例未行肾脏替代治疗的随访患者中得到了进一步的验证。多元线性回归分析发现,初诊时的血白蛋白水平与未透析 DKD 患者存活时间相关($P = 0.003$)。162 例未行肾脏替代治疗的患者总体预后差,平均存活时间(距首次住院诊断为 DKD)短,为 1.2145 年。结论 我院 DKD 患者初诊时机较晚,大部分已处于 IV 期或 V 期,且病情重、多并发其他疾病。年龄、白蛋白、Scr、心脑血管疾病、Charlson 指数为死亡危险因素,而性别、糖尿病病程、血红蛋白等未显示出统计学意义上的相关性。初诊时白蛋白水平与患者存活时间相关。早期诊断并积极干预 DKD 相关危险因素对改善患者预后极其重要。

【关键词】 糖尿病; 肾疾病; 危险因素; 预后

Clinical status at first hospitalization and analysis of risk factors in 1242 patients with diabetic kidney diseases HUANG You-qun, LIU Fang, GOU Rong, WU Min, ZANG Li, FU Ping. Department of Nephrology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: FU Ping, Email: fupinghx@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical status of 1242 patients with diabetic kidney diseases (DKD) during their first hospitalization, and to analyze the risk factors of prognosis, so as to provide reference for clinical practice. **Methods** Retrospective case-control study was performed. Clinical data of 1242 patients diagnosed as DKD in first hospitalization from January 2003 to December 2008 were reviewed, and patients were followed up to realize the prognosis. Multiple regression analysis was carried out to screen the risk factors. **Results** Most of the patients were Mogensen stage IV or V in their first hospitalization, accounting for 77.2%. 24.8% of cases was complicated with cardiocerebrovascular diseases. Scr of 36.6% patients was higher than 176.8 $\mu\text{mol/L}$. One way ANOVA indicated that diabetes course, hemoglobin, serum albumin, Scr and Charlson index were significantly different among Mogensen stage III, IV, V patients. Logistic regression showed that age, albumin, Scr, cardiocerebrovascular diseases and

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.01.008

基金项目:国家自然科学基金(30871165)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院肾脏内科

通信作者:付平,Email: fupinghx@163.com

Chalson index were risk factors for death in DKD patients ($OR=1.057, 0.908, 1.002, 2.006, 1.371$), but sex, diabetes course and hemoglobin were not risk factors, which was in accord with the result from 416 non-dialysis patients. Multiple linear regression analysis revealed serum albumin level was positively correlated with survival in non-dialysis DKD patients ($P=0.003$). The mean survival time was only 1.2145 year in 162 non-dialysis dead patients. **Conclusions** DKD patients in our hospital refer quite late, usually with poor conditions and complications. Most of DKD patients are Mogensen stage IV or V in the first hospitalization. Age, serum albumin, Scr, cardiocerebrovascular diseases and Charlson index are risk factors of death, while gender, diabetes course and hemoglobin are not significantly correlated with death. In addition, serum albumin is positively correlated with survival time. Early diagnosis and management of risk factors are crucial for improving the prognosis of DKD patients.

【Key words】 Diabetes mellitus; Kidney disease; Risk factors; Prognosis

据最新的糖尿病流行病学调查显示,我国 20 岁以上人群糖尿病的患病率已达 9.7%, 同期糖尿病前期的患病率高达 15.5%; 估计目前我国约有 92 000 000 糖尿病患者, 148 000 000 糖尿病前期患者; 在 60 岁以上人群中, 糖尿病患病率更高达 20.4%^[1]。糖尿病肾脏疾病(DKD)作为糖尿病最常见的并发症之一, 已受到关注。如何防止 DKD 的发生、发展及降低 DKD 患者的死亡风险, 已成为临床工作的重点。本研究通过回顾性分析我院 DKD 住院患者的临床资料, 分析死亡相关危险因素, 以期临床实践提供参考。

对象与方法

1. 对象: 2003 年 1 月至 2008 年 12 月在我院住院期间首次诊断为 DKD 的患者, 共 1242 例, 男性 671 例, 女性 571 例。

2. 方法: 收集所有患者的临床资料, 包括一般情况、糖尿病病程、高血压病史、血红蛋白(Hb)、白蛋白(Alb)、蛋白尿、肾功能、糖化血红蛋白、并发症等。根据患者住院期间首次诊断为 DKD 时多次尿蛋白定性或定量结果及肾功能情况, 参照 Mogensen DKD 分期方法^[2], 将患者分为 Mogensen III、IV、V 期, 并进行各指标间的比较。根据文献^[3], 对患者的并发症, 包括心肌梗死、充血性心力衰竭、外周血管疾病、脑血管疾病、慢性肺部疾病、肝脏疾病、肿瘤等 19 种并发症进行评分。随访至 2010 年 3 月, 分析所有 DKD 患者死亡危险因素。为排除透析相关因素的影响, 对未行肾脏替代治疗的随访患者进一步分析其死亡危险因素。探讨可能影响非透析患者生存时间的相关因素。

3. 统计方法: 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间均数比较采用单因素方差分析; 多组间两两比较采用 LSD 法或 Tamhane 法; 不符合正态分布的计量资料采用非参数秩和检验。计数资料采用卡方检验。采用二分类 Logistic 回归分析死亡危险因素; 多元线性回归分析影响生存时间的因素。

结 果

1. 临床资料: 共纳入 1242 例, 年龄(64.0±15.0)岁, 糖尿病病程(10.5±7.9)年, 平均 Hb、Alb、Scr 分别为 106.3 g/L、34.7 g/L、209.8 μmol/L, Charlson 指数平均 2.7 分, 总心脑血管疾病患病率为 24.8%, 包括冠心病(心绞痛、心肌梗死)、充血性心力衰竭、扩张型心肌病、肥厚型心肌病、脑梗死、脑出血等。初次诊断 DKD 时 Mogensen III、IV、V 期的患者分别占 22.8%、40.6%、36.6%。3 组间各指标见表 1。

2. 533 例随访 DKD 患者死亡危险因素的 Logistic 回归分析: 随访死亡患者 239 例, 纳入年龄、性别、首诊分期、糖尿病病程、Hb、Alb、Scr、伴随疾病指数、并发心脑血管疾病等指标作为自变量进行分析。结果显示年龄、Alb、Scr、Charlson 指数、心脑血管疾病是 DKD 患者的独立危险因素, 见表 2。

3. 416 例随访 DKD 非透析患者死亡危险因素的 Logistic 回归分析: 上述所有随访患者中, 包括透析和非透析患者。为排除透析时机、透析充分性等因素可能带来的影响, 将其中的非透析的 DKD 患者进一步行多因素回归分析。结果显示上述 5 个因素仍为死亡独立危险因素, 见表 3。

4. 162 例 DKD 非透析死亡患者多元线性回

表 1 1242 例 DKD 不同分期患者的临床资料($\bar{x} \pm s$)

项目	Ⅲ期 (n=283)	Ⅳ期 (n=504)	Ⅴ期 (n=455)	P 值
男:女	140:143	266:238	265:190	0.051
年龄(岁)	63.6±11.8	63.4±11.6	64.9±10.2	0.072
糖尿病病程(年)	9.2±7.6	10.3±7.8	11.6±8.1 ^a	0.000
Hb(g/L)	122.2±22.0	111.7±22.0 ^a	90.9±22.7 ^{ab}	0.000
Hct	0.38±0.06	0.35±0.07 ^a	0.29±0.08 ^{ab}	0.000
Alb(g/L)	39.7±4.8	34.1±7.0 ^a	32.2±6.4 ^{ab}	0.000
BUN(mmol/L)	6.8±2.9	9.2±4.4 ^a	19.6±10.3 ^{ab}	0.000
Scr(μmol/L)	92.6±29.3	107.0±44.0 ^a	396.4±249.1 ^{ab}	0.000
TG(mmol/L)	2.2±2.0	2.0±1.7	1.9±1.5	0.059
TC(mmol/L)	4.6±1.2	4.8±1.7	4.6±1.7	0.045
LDL-C(mmol/L)	2.7±0.5	2.8±0.5	2.7±0.5	0.453
HDL-C(mmol/L)	1.3±1.0	1.4±1.2	1.4±1.3	0.045
糖化血红蛋白(%)	9.1±2.6	9.0±2.6	8.1±2.7 ^{ab}	0.004
Charlson 指数	2.2±1.4	2.2±1.4	3.6±1.4 ^{ab}	0.000
心脑血管疾病(%)	22.3	23.6	27.7	0.570

注:与Ⅲ期比较,^aP < 0.05;与Ⅳ期比较,^bP < 0.05

表 2 533 例随访 DKD 患者死亡危险因素的 Logistic 回归分析

自变量	偏回归系数(B)	危险比值比(OR)	P 值
年龄	0.055	1.057	0.000
Alb	-0.097	0.908	0.000
Scr	0.002	1.002	0.006
Charlson 指数	0.316	1.371	0.000
并发心脑血管疾病	0.696	2.006	0.009

表 3 416 例随访 DKD 非透析患者死亡危险因素的 Logistic 回归分析

自变量	偏回归系数(B)	危险比值比(OR)	P 值
年龄	0.066	1.068	0.000
Alb	-0.129	0.879	0.000
Scr	0.003	1.003	0.012
Charlson 指数	0.484	1.622	0.000
并发心脑血管疾病	0.638	1.892	0.044

归分析:在所有随访死亡 DKD 患者中,有 162 例为非透析者,男性 92 例,女性 70 例,平均生存时间(距首次诊断为 DKD)1.21 年,首诊分期为 Mogensen V 期的占 46.3%,糖尿病病程(12.6±8.8)年,Scr(247.1±169.1) μmol/L,Hb(94.6±15.4)g/L。进一步分析发现,此组患者年龄较大,

平均年龄(70.4±10.2)岁,年龄≥65 岁者占 71%,且平均 Alb 为 29.2 g/L,仅 6.4%患者 Alb≥35 g/L,Charlson 指数平均 4.2 分,58.3%患者并发心脑血管疾病。进一步对此 162 例 DKD 非透析患者死亡风险及较短生存时间作多元线性回归分析,结果显示只有 Alb 为有统计学意义因素,见表 4。

表 4 162 例 DKD 非透析死亡患者多元线性回归分析

自变量	偏回归系数(B)	P 值
年龄	-0.007	0.584
糖尿病病程	-0.010	0.436
Hb	0.005	0.569
Alb	0.083	0.003
Scr	-0.001	0.437
Charlson 指数	-0.096	0.123
并发心脑血管疾病	0.302	0.229

讨 论

DKD 作为糖尿病最常见的微血管并发症之一,其患病率逐年上升。我国 2001 年在 30 个省市糖尿病住院患者慢性并发症的调查中发现,1/3 患者并发肾脏损害^[4]。泰国的流行病学资料显示,2 型糖尿病患者的 DKD 比例为 37.2%^[5]。亚洲人群 2 型糖尿病患者微量白蛋白尿发生率高达 55%^[6]。在美国,糖尿病是导致终末期肾脏疾病(ESRD)的首位病因,占透析例数的 54%^[7]。DKD 微量白蛋白尿期的患者年平均死亡风险为 3.0%,大量蛋白尿期为 4.6%,而进入肾功能不全阶段,其风险迅速上升到 19.2%^[8]。因此,如何积极控制 DKD 进展的危险因素是治疗的核心。

DKD 的发生是多因素相互作用的结果,而长期高血糖是最关键原因^[9]。然而,DKD 的家族聚集现象提示遗传因素在 DKD 的发生中起到了重要的作用。所以,DKD 的发生是遗传与环境因素综合作用的结果。

年龄为 DKD 进展的独立危险因素。研究发现,即使在肾小球滤过率大于 60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 的 CKD 人群中,年龄每增加 10 岁,死亡风险可上升 2.15~8.57 倍^[10]。在排除其他因素影响下,年龄每增加 1 岁,全因死亡及心血管事件死亡风险分别上升 4%和 5%^[11]。我们的研究人群平均年龄 64 岁,70 岁以上的患者占 32.4%,多因素

回归分析发现,年龄每增加 1 岁,死亡风险增加 5.7%,与报道基本一致。这可能与老年患者并发症多,尤其是心血管疾病患病率较高有关。

血糖及血压的管理在 DKD 的治疗中占主要地位。目前,将糖化血红蛋白(HbA1C)控制在 7% 以下作为防止糖尿病微血管并发症的措施,但是,针对不同分期的 DKD 患者,其目标值可能有所不同。对于 DKD Mogensen V 期患者,其肾脏本身对于胰岛素的代谢减慢,导致胰岛素蓄积,若过于严格的控制血糖反而容易导致临床上反复低血糖的发生,危及患者生命。尤其进入 ESRD 阶段,血糖控制水平与 DKD 病死率无明显相关性^[12]。在本研究中,随着 DKD 病情的发展,HbA1C 逐渐降低,在 DKD V 期最低。多因素回归分析并未发现 HbA1C 与预后明显相关,可能是由于本研究人群 HbA1C 平均水平较高,血糖控制不佳,导致整体预后较差所致。

低白蛋白血症不仅反映机体整体营养状况,还与体内较高的炎症反应水平有关,而这种急性时相反应所导致的白蛋白合成受抑可能是产生低白蛋白血症的重要原因^[13-14]。研究发现,低白蛋白血症无论是在促进 DKD 肾功能恶化还是在增加心脑血管事件发生风险等方面,均起着重要作用^[15-16]。DKD 患者低蛋白血症的主要原因为蛋白尿所致丢失,而蛋白尿本身也强烈预示着心血管事件的发生,是 2 型糖尿病患者死亡的高危因素^[15]。本研究中,低白蛋白血症在 DKD 中常见,46.8% 患者血浆白蛋白低于 35 g/L,而其中 21.2% 患者低于 25 g/L。多因素回归分析显示,白蛋白是预测患者死亡的独立危险因素,每升高 1 g/L,其死亡风险平均约下降 10%。即使在非透析人群中,低白蛋白血症仍与患者预后密切相关,白蛋白值每升高 1 g/L,其死亡风险平均下降 12%。而在 162 例非透析死亡患者的多元线性回归分析中,血浆白蛋白仍然与生存时间显著相关。此外,贫血也可影响 DKD 的病情进展及预后。本研究 DKD 患者贫血比例较高,约 55%,且中度及以上程度贫血的患者比例高达 51%。然而,多因素回归分析结果并未显示出血红蛋白与死亡显著相关,这可能存在样本的选择性偏倚、部分数据缺失等情况,具体原因有待进一步探讨。

Charlson 指数对于全面评估慢性疾病患者的并发症情况有重要的指导意义^[3]。一项纳入 8733

例糖尿病患者的死亡危险因素分析报告显示,Charlson 指数每增加 1 分,全因死亡风险升高 1 倍以上^[10]。本研究中,患者慢性并发症较多,Charlson 指数平均为 2.7 分;在并发肾功能不全的 DKD 患者中,Charlson 指数为 3.6 分,远高于肾功能正常的 DKD 患者。死亡相关危险因素分析提示,Charlson 指数每增加 1 分,死亡风险上升 37%。在众多慢性并发症中,心脑血管疾病最为临床医生所重视。我们发现,即使在 DKD 早期,心脑血管疾病患病率就已较高,微量蛋白尿期已达 22.3%,且随着疾病的进展,患病率逐渐上升。这与患者年龄偏大、病情较重、就诊时机较晚有关。初次住院诊断为 DKD 时,77.2% 处于 Mogensen IV 期或 V 期,并发肾功能不全的患者约 37%,总的并发心脑血管疾病达 24.8%。而在非透析的 162 例患者中,并发心脑血管疾病的比例高达 50% 以上,这是导致其生存时间较短的一个重要因素。

综上所述,我院 DKD 患者初诊时机较晚,初诊时病情重,并发症常见,而年龄、白蛋白、Scr、心脑血管疾病、Charlson 指数为死亡危险因素,白蛋白水平与患者存活时间相关。因此,早期诊断及积极干预 DKD 相关危险因素对改善患者预后极其重要。此外,虽然本研究为回顾性研究,混杂因素较多,存在部分不足,包括选择性偏倚、采集信息不全、失访比例较大、随访时间过短等,但研究结果仍可为临床实践提供参考,而部分观点仍有待进一步的研究证实。

参考文献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1090-1101.
- [2] Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Eng J Med*, 1984, 310: 356-601.
- [3] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*, 1987, 20: 373-383.
- [4] 黄颂敏. 重视糖尿病慢性肾疾病的早期筛查. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2007, 16: 540-541.
- [5] Krairitichai U, Potisat S, Jongsareejit A, et al. Prevalence and risk factors of diabetic nephropathy among Thai patients with type 2 diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94

- Suppl 2: S1-S5.
- [6] Parving HH, Lewis JB, Ravid M, et al. DEMAND Investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int*, 2006, 69: 2057-2063.
- [7] The 2009 USRDS Annual Data Report. Sep. 22, 2009.
- [8] Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, 2003, 63: 225-232.
- [9] 林善铤. 糖尿病肾病. *中华内科杂志*, 2005, 44: 229-231.
- [10] O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 2758-2765.
- [11] McEwen LN, Lantz PM, Kim C, et al. Risk factors for mortality among patients with diabetes: the Translating Research into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care*, 2007, 30: 1736-1741.
- [12] Shurraw S, Majumdar SR. Glycemic control and the risk of death in 1484 patients receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55: 875-884.
- [13] Suliman ME, Qureshi AR, Barany P, et al. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2000, 57: 1727-1735.
- [14] Vischer UM, Giannelli SV, Weiss L, et al. The prevalence, characteristics and metabolic consequences of renal insufficiency in very old hospitalized diabetic patients. *Diabetes Met*, 2011, 37: 131-138.
- [15] So WY, Kong AP, Ma RC, et al. Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2006, 29: 2046-2052.
- [16] Hideki U, Naoki M, Eiji I, et al. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1530-1534.

(收稿日期:2011-09-12)

(本文编辑:李耀荣)

· 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)卡方检验用希腊小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希腊小写 ν ;(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布图,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。

本刊编辑部