

贫血及慢性肾脏病对糖尿病人群心脑血管事件发生与死亡的影响

杨 超¹, 王晋伟¹, 杨尧政¹, 白坤昊¹, 高碧霞¹, 赵明辉¹, 张路霞^{1,2}, 吴寿岭³, 王 芳^{1△}

(1. 北京大学第一医院肾内科, 北京大学肾脏病研究所, 北京 100034; 2. 北京大学健康医疗大数据研究中心, 北京 100191; 3. 河北联合大学附属开滦医院心内科, 河北唐山 063000)

[摘 要] **目的:**探讨糖尿病人群中贫血与心脑血管事件发生和死亡风险的关系, 并评价其关联是否受慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的影响。**方法:**基于开滦研究的前瞻性队列数据, 收集 2010—2011 年符合纳入和排除标准的 8 563 例糖尿病患者的体检资料。末次随访时间为 2015 年 12 月 31 日, 终点事件包括全因死亡和发生心脑血管疾病。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 构建 Cox 比例风险回归模型, 评估调整混杂因素后贫血及 CKD 与心脑血管事件发生和全因死亡的关联强度。**结果:**研究对象的平均年龄为 (57.3 ± 10.3) 岁, 其中贫血患者占 5.2%。贫血患者合并 CKD 的比例高于非贫血患者 (27.2% vs. 20.8%, $P=0.001$)。研究对象的中位随访时间为 4.9 年 (四分位数间距 4.6 ~ 5.2 年), 随访期间死亡 559 人, 发生心脑血管事件 434 人。贫血患者的全因死亡率高于非贫血患者 (3 220.3/10 万人年 vs. 1 257.9/10 万人年, $P<0.001$), 而贫血与非贫血两组的心脑血管疾病发病率差异无统计学意义 (999.8/10 万人年 vs. 1081.2/10 万人年, $P>0.05$)。CKD 患者的全因死亡率和心脑血管疾病的发病率都要高于非 CKD 患者 (2 558.3/10 万人年 vs. 1 044.0/10 万人年, $P<0.001$; 1 605.9/10 万人年 vs. 941.6/10 万人年, $P<0.001$)。Cox 回归模型结果显示, 调整混杂因素后, 贫血使糖尿病患者的死亡风险增加 95% ($HR=1.95$, 95% $CI:1.50 \sim 2.54$), 贫血合并 CKD 则会显著增加死亡风险 ($HR=3.61$, 95% $CI:2.48 \sim 5.26$), 非贫血但合并 CKD 会使糖尿病患者发生心脑血管疾病的风险增加 ($HR=1.41$, 95% $CI:1.13 \sim 1.74$)。**结论:**中国糖尿病人群中, 贫血会增加患者的死亡风险, CKD 会增加患者心脑血管疾病发生和死亡的风险, 贫血合并 CKD 则会使死亡风险显著增加, 应重点加强对贫血合并 CKD 的糖尿病患者的防治。

[关键词] 贫血; 糖尿病; 慢性肾脏病; 心脑血管疾病; 死亡

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2018)03-0495-06

doi:10.3969/j.issn.1671-167X.2018.03.017

Impact of anemia and chronic kidney disease on the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among diabetic patients

YANG Chao¹, WANG Jin-wei¹, YANG Yao-zheng¹, BAI Kun-hao¹, GAO Bi-xia¹, ZHAO Ming-hui¹, ZHANG Lu-xia^{1,2}, WU Shou-ling³, WANG Fang^{1△}

(1. Renal Division, Department of Medicine, Peking University First Hospital, Peking University Institute of Nephrology, Beijing 100034, China; 2. Peking University, Center for Data Science in Health and Medicine, Beijing 100191, China; 3. Department of Cardiology, Kailuan Hospital Affiliated to Hebei United University, Tangshan 063000, Hebei, China)

ABSTRACT Objective: To explore the association between anemia and cardiovascular disease and all-cause mortality among diabetic patients, and whether the association is modified by the presence of chronic kidney disease (CKD). **Methods:** Physical examination data of 8 563 patients with diabetes who met the inclusion and exclusion criteria between 2010 and 2011 were collected, based on the prospective cohort data of Kailuan study. The deadline of the follow-up was December 31, 2015, and the endpoints comprised all-cause mortality and cardiovascular disease. Survival analysis was performed by Kaplan-Meier method. Cox proportional hazards regression model was used to assess the association between anemia with or without CKD, and cardiovascular events and all-cause mortality after adjustment for confounding factors. **Results:** The average age of the subjects was (57.3 ± 10.3) years, of whom the patients with anemia accounted for 5.2%. The proportion of the patients with anemia combined with CKD was higher than that of the patients without anemia (27.2% vs. 20.8%, $P=0.001$). The median follow-up time was 4.9 years (interquartile range: 4.6 – 5.2 years). During the follow-up period, 559 patients

基金项目:“十三五”国家重点研发计划(2016YFC1305400)、中国贫血临床诊疗青年医师科研基金资助 Supported by the National Key Research and Development Program of China during the 13th Five-Year Plan (2016YFC1305400) and Fund for Young Physicians in Clinical Diagnosis and Treatment of Anemia in China

△ Corresponding author's e-mail, wangfang@bjmu.edu.cn

网络出版时间:2018-5-2 10:08:10 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20180502.1008.006.html>

died, and 434 patients had cardiovascular disease. Compared with the patients without anemia, the all-cause mortality rate of the patients with anemia was higher (3 220.3/100 000 person-years vs. 1 257.9/100 000 person-years, $P < 0.001$). There was no statistically significant difference in the incidence of cardiovascular disease between the above two groups (999.8/100 000 person-years vs. 1 081.2/100 000 person-years, $P > 0.05$). The mortality and incidence of cardiovascular disease among the patients with CKD were higher than those of the patients without CKD (2 558.3/100 000 person-years vs. 1 044.0/100 000 person-years, $P < 0.001$; 1 605.9/100 000 person-years vs. 941.6/100 000 person-years, $P < 0.001$). Results of Cox regression model showed that, after adjustment for confounding factors, the all-cause mortality risk increased by 95% in the diabetic patients with anemia ($HR = 1.95$, 95% CI : 1.50 - 2.54). Anemia and CKD significantly increased the mortality risk among diabetic patients ($HR = 3.61$, 95% CI : 2.48 - 5.26). The CKD patients without anemia had an increased risk of cardiovascular disease ($HR = 1.41$, 95% CI : 1.13 - 1.74). **Conclusion:** Anemia is associated with an increased mortality risk in Chinese diabetic patients. Patients with CKD have an increased risk of cardiovascular disease and mortality. The all-cause mortality risk increases significantly in anemia patients with the presence of CKD, which indicates that we should focus on the prevention and treatment of diabetic patients with anemia and CKD.

KEY WORDS Anemia; Diabetes mellitus; Chronic kidney disease; Cardiovascular diseases; Mortality

贫血是全球范围内重要的公共卫生问题,与糖尿病患者心血管事件和微血管并发症的发生、发展密切相关^[1]。《中国居民营养与健康状况调查(2002年)》结果显示,我国人群的贫血患病率为20.1%,贫血人口数超过2.6亿^[2];而糖尿病患者合并贫血的患病率(20%~45%)呈逐年增加趋势,日益受到临床医师的重视^[3-4]。糖尿病合并慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是糖尿病患者发生贫血的主要原因^[5]。当肾功能受到损伤时,肾细胞产生促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)不足,继而出现肾性贫血。随着社会生活水平的提高和人们生活方式的改变,糖尿病肾病的流行日趋严重^[6],这也导致了糖尿病患者中贫血的发生率越来越高。

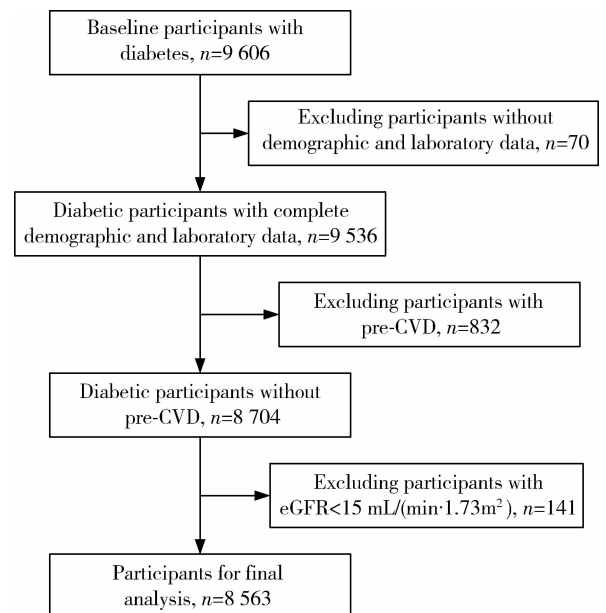
国外多项研究表明,贫血会直接影响患者的生活质量,增加心脑血管疾病发生和全因死亡的风险,而且合并CKD可能会使上述不良预后风险的效应更加明显^[7-10],但是目前我国贫血与心血管疾病和死亡风险的大样本人群研究较少,未见针对糖尿病人群的相关报道。本研究利用开滦研究的前瞻性队列数据(注册号:ChiCTR-TNC-11001489),评估糖尿病人群中贫血与心脑血管事件和全因死亡的关系,并评价其关联是否受到CKD的影响,进而从公共卫生和临床实践角度为贫血的防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象来自于开滦研究,开滦研究是一项在中国华北地区基于开滦集团职工体检资料建立起来的大型前瞻性队列研究。2006—2007年共有101 510名开滦集团在职和离退休员工参加健康体检,此后每2年进行一次体检^[11]。以2010—2011

年第3次体检作为基线,纳入标准:(1)基线时诊断为糖尿病的患者;(2)一般人口学指标、实验室检测指标完整者。排除标准:(1)既往已有心肌梗塞和脑卒中病史者;(2)估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 者。2010—2011年基线时糖尿病患者总共9 606人,最终有8 563人符合标准,纳入本次分析(图1)。本研究经北京大学第一医院生物医学研究伦理委员会和开滦(集团)有限责任公司医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署知情同意书。



CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

图1 研究对象的纳入和排除流程图

Figure 1 Flow chart of inclusion and exclusion for subjects

1.2 资料收集

流行病学调查表:包括性别、年龄、文化程度(未

上学、小学、初中、高中、大学本、专科或以上)等一般情况,是否有高血压、糖尿病、心肌梗塞、脑卒中等个人疾病史,吸烟(从不吸、曾吸但已戒、偶尔吸、每天吸)、饮酒(从不饮、曾经饮但已戒、偶尔饮、每天饮)等生活习惯,以及用药史、家族史等。

人体测量:包括身高、体重、血压等。采用经校正的RGZ-120型体重秤测量身高和体重,采用经校正的台式水银血压计测量右侧肱动脉血压,均由经过培训的医护人员严格按照相关标准进行测量。体重指数(body mass index, BMI)由体重(单位:kg)除以身高(单位:m)的平方计算得到。

实验室检测:采用血常规检测试剂盒检测血红蛋白。生化指标检测包括空腹血糖、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和血肌酐等。受检者空腹8 h后,于体检当日晨起抽取肘静脉血5 mL,24 °C室温下经过3 000 × g离心10 min,取上层血清于4 h内进行测量。血肌酐测定采用酶法,试剂由上海名典生物工程有限公司提供,批内变异系数<10%,批间相对极差<10%,线性范围为44~106 μmol/L,测定在日立7600型全自动生化仪上进行。尿标本为晨尿,尿常规采用干化学试剂法化验。所有操作严格按照试剂说明书进行,由专业检验师进行操作。

终点事件:末次随访时间为2015年12月31日,终点事件包括全因死亡和新发心脑血管事件。全因死亡的确认依据医院开具的死亡证明、唐山市医疗保险数据以及企业相关记录。心脑血管事件的确认依据开滦集团11家医院和唐山市其他医院的住院病历记录,包括发生心肌梗死、脑出血、脑梗死或蛛网膜下腔出血,发生2次及以上心脑血管事件者以最先发生的时间和事件为结局。

1.3 疾病定义和诊断标准

糖尿病定义为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L、既往有糖尿病病史或降糖药服用史^[12];贫血按照世界卫生组织诊断标准,定义为成年男性血红蛋白水平<130 g/L,成年女性<120 g/L^[13];CKD根据《改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南》,定义为白蛋白尿(尿蛋白/肌酐的比值 ≥ 30 mg/g或尿蛋白 \geq 微量)和/或eGFR<60 mL/(min·1.73m²)^[14]。eGFR采用慢性肾脏病学流行病学合作研究(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI)公式计算。

1.4 统计学分析

采用SAS 9.4软件对数据进行统计分析。连续变量符合正态分布时用均数和标准差表示,组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布时用中位数和四分位数表示。分类变量用频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,绘制生存曲线,采用Log-rank检验比较有无贫血及CKD组间的终点事件发生率。构建多因素Cox比例风险回归模型,评估调整混杂因素后贫血及贫血合并CKD与心脑血管事件发生和全因死亡的关联强度,自变量效应大小以风险比(hazard ratio, HR)和95%置信区间(confidence interval, CI)表示。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义,所有统计检验均为双侧检验。

2 结果

2.1 基本情况

研究对象的平均年龄为(57.3 ± 10.3)岁,其中男性7 007人(81.8%),合并CKD患者1 806人(21.1%)。贫血患者共442人,占5.2%。与非贫血组相比,贫血患者的年龄、合并CKD的比例较高,男性比例、当前吸烟和饮酒率、BMI、舒张压、eGFR和LDL较低,差异具有统计学意义($P < 0.01$,表1)。

2.2 终点事件情况

所有研究对象的中位随访时间为4.9年(四分位数间距4.6~5.2年),随访期间死亡559人,发生心脑血管事件434人。贫血患者的全因死亡比例高于非贫血患者(14.9% vs. 6.1%, $P < 0.001$,表2);按照是否贫血和CKD分为4组,贫血合并CKD患者的全因死亡和发生心脑血管事件的比例高于非贫血、非CKD患者(26.7% vs. 4.8%, $P < 0.001$; 5.8% vs. 4.5%, $P < 0.001$,表2)。

贫血患者的全因死亡率高于非贫血患者(3 220.3/10万人年 vs. 1 257.9/10万人年, $P < 0.001$,图2),而贫血与非贫血两组的心脑血管疾病发病率差异无统计学意义(999.8/10万人年 vs. 1 081.2/10万人年, $P > 0.05$)。按照是否贫血和CKD分为4组,贫血合并CKD组的全因死亡率最高($P < 0.001$,图3);非贫血但合并CKD组的心脑血管疾病发病率最高,其次为贫血合并CKD组($P < 0.001$,图4),而单纯CKD患者组的全因死亡率和心脑血管疾病的发病率都要高于非CKD组(2 558.3/10万人年 vs. 1 044.0/10万人年, $P < 0.001$; 1 605.9/10万人年 vs. 941.6/10万人年, $P < 0.001$)。

表 1 贫血和非贫血患者的基本特征

Table 1 Characteristics of subjects according to anemia

Characteristics	Anemia (n = 442)	No anemia (n = 8 121)	Test value (t/χ ²)	P
Demographics				
Age/years	60.3 ± 11.9	57.2 ± 10.2	-6.33	<0.001 ^a
Male, n (%)	332 (75.1)	6 675 (82.2)	14.14	<0.001 ^a
High school and above, n (%)	75 (17.0)	1 572 (19.4)	1.54	0.215
Lifestyle				
Current smoker, n (%)	99 (22.4)	2 840 (35.0)	29.40	<0.001 ^a
Current drinker, n (%)	84 (19.0)	2 841 (35.0)	47.59	<0.001 ^a
Anthropometry				
BMI/(kg/m ²)	25.8 ± 3.9	26.3 ± 3.4	2.67	0.008 ^a
Systolic blood pressure/mmHg	139.2 ± 20.3	139.2 ± 20.1	-0.07	0.943
Diastolic blood pressure/mmHg	84.0 ± 11.2	87.0 ± 11.1	5.56	<0.001 ^a
Laboratory results				
Creatinine/(mg/L)	9.3 ± 3.3	9.1 ± 2.4	-1.23	0.219
eGFR/[mL/(min · 1.73 m ²)]	85.4 ± 21.7	88.1 ± 20.0	2.75	0.006 ^a
Total cholesterol/(mmol/L)	5.2 ± 3.4	5.3 ± 1.3	1.15	0.250
HDL-C/(mmol/L)	1.5 ± 0.5	1.5 ± 0.6	-0.66	0.510
LDL-C/(mmol/L)	2.5 ± 1.0	2.8 ± 1.0	5.41	<0.001 ^a
Uric acid/(μmol/L)	291.7 ± 92.5	288.6 ± 85.4	-0.68	0.494
Comorbidity				
CKD, n (%)	120 (27.2)	1 686 (20.8)	10.28	0.001 ^a
Hypertension, n (%)	273 (61.8)	5 133 (63.2)	0.37	0.541

Data were shown as $\bar{x} \pm s$ for continuous variables, or $n (%)$ for categorical variables. ^a, P was considered as statistically significant. BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; CKD, chronic kidney disease; 1 mmHg = 0.133 kPa.

表 2 糖尿病患者的终点事件发生情况

Table 2 Endpoints of diabetic patients according to anemia and CKD

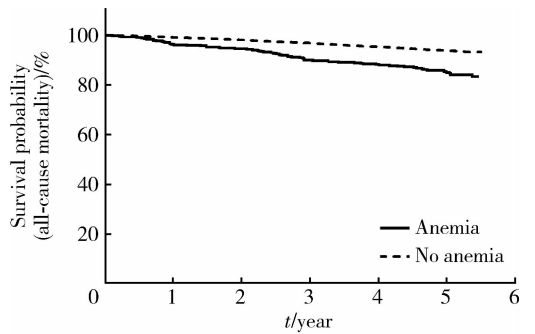
Groups	All-cause mortality	CVD
According to anemia		
Anemia (n = 442)	66 (14.9%)	20 (4.5%)
No anemia (n = 8 121)	493 (6.1%)	414 (5.1%)
According to anemia and CKD		
Anemia + / CKD + (n = 120)	32 (26.7%)	7 (5.8%)
Anemia + / CKD - (n = 322)	34 (10.6%)	13 (4.0%)
Anemia - / CKD + (n = 1 686)	185 (11.0%)	125 (7.4%)
Anemia - / CKD - (n = 6 435)	308 (4.8%)	289 (4.5%)
Total (n = 8 563)	559 (6.5%)	434 (5.1%)

CVD, cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease.

2.3 多因素 Cox 回归模型结果

Cox 比例风险回归模型结果显示,调整了人口学特征、生活方式、人体测量、实验室检测指标和合并疾病等变量后,与非贫血组相比,贫血会使糖尿病患者的死亡风险增加 95% ($HR = 1.95, 95\% CI: 1.50 \sim 2.54, P < 0.001$), 但贫血与心脑血管事件发生风险的关联差异无统计学意义 ($HR = 0.86, 95\% CI: 0.54 \sim 1.36, P = 0.420$)。以非贫血、非

CKD 患者为对照组构建模型,贫血合并 CKD 会显著增加糖尿病患者的死亡风险 ($HR = 3.61, 95\% CI: 2.48 \sim 5.26, P < 0.001$), 贫血合并非 CKD 组和非贫血合并 CKD 组也与高死亡风险相关联 ($HR = 1.86, 95\% CI: 1.30 \sim 2.66, P < 0.001; HR = 1.75, 95\% CI: 1.45 \sim 2.12, P < 0.001$); 只有非贫血合并 CKD 组发生心脑血管疾病的风险增加 ($HR = 1.41, 95\% CI: 1.13 \sim 1.74, P = 0.002$, 表 3)。

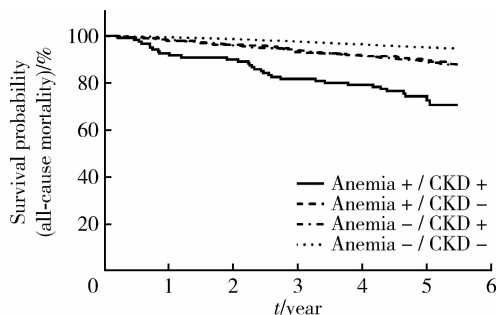


Number at risk:

Anemia	427	419	399	391	210
No anemia	8 056	7 968	7 866	7 751	3 775

图 2 糖尿病患者全因死亡的生存曲线图(按照是否贫血分组)

Figure 2 Survival curves for all-cause mortality of diabetic patients according to anemia



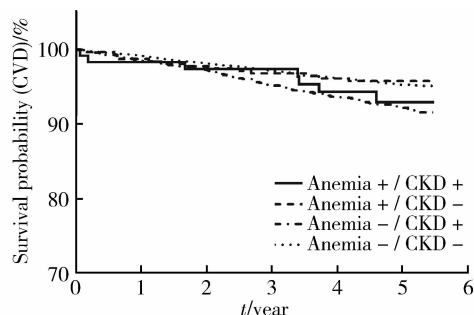
Number at risk:

Anemia + / CKD +	112	109	99	96	41
Anemia + / CKD -	316	311	301	266	170
Anemia - / CKD +	1 658	1 619	1 586	1 544	797
Anemia - / CKD -	6 399	6 350	6 281	6 208	2 979

CKD, chronic kidney disease.

图3 糖尿病患者全因死亡的生存曲线图 (按照是否贫血和CKD分组)

Figure 3 Survival curves for all-cause mortality of diabetic patients according to anemia and CKD



Number at risk:

Anemia + / CKD +	110	107	97	92	39
Anemia + / CKD -	321	305	292	285	162
Anemia - / CKD +	1 635	1 579	1 519	1 462	756
Anemia - / CKD -	6 349	6 240	6 117	5 996	2 867

CVD, cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease.

图4 糖尿病患者心脑血管事件发生的生存曲线图 (按照是否贫血和CKD分组)

Figure 4 Survival curves for CVD of diabetic patients according to anemia and CKD

表3 贫血及合并CKD对心脑血管疾病发生和全因死亡风险的影响

Table 3 The effect of anemia and CKD on the risk of CVD and all-cause mortality

Group	All-cause mortality		CVD	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Model 1				
Anemia	1.95 (1.50 - 2.54)	<0.001	0.86 (0.54 - 1.36)	0.420
No anemia	1 (Reference)		1 (Reference)	
Model 2				
Anemia + / CKD +	3.61 (2.48 - 5.26)	<0.001	1.04 (0.47 - 2.33)	0.915
Anemia + / CKD -	1.86 (1.30 - 2.66)	<0.001	0.92 (0.53 - 1.61)	0.775
Anemia - / CKD +	1.75 (1.45 - 2.12)	<0.001	1.41 (1.13 - 1.74)	0.002
Anemia - / CKD -	1 (Reference)		1 (Reference)	

Model 1, adjusted for age, gender (male vs. female), education (high school and above vs. below high school), smoking (current smoker vs. non-current smoker), alcohol use (current drinker vs. non-current drinker), BMI, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, uric acid, presence of hypertension (yes vs. no) and CKD (yes vs. no). Model 2, adjusted for age, gender (male vs. female), education (high school and above vs. below high school), smoking (current smoker vs. non-current smoker), alcohol use (current drinker vs. non-current drinker), BMI, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, uric acid, presence of hypertension (yes vs. no). CVD, cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; BMI, body mass index; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

3 讨论

本研究利用我国大样本人群队列调查数据,发现在调整人口学特征、生活方式、体检指标和合并疾病的影响后,贫血与糖尿病人群中较高的全因死亡风险有关,而且贫血合并CKD会使死亡风险显著增加。目前国内有关贫血与心脑血管疾病和死亡风险的研究较少,而且多为局限于CKD、终末期肾脏病或慢性心衰等患者的小样本横断面研究^[15-17],未见针对糖尿病人群的大规模队列研究。本研究结果评估了糖尿病患者中贫血及CKD所带来的危害,不仅为了解CKD对贫血不良预后的影响提供了依据,而且对公共卫生和临床实践中贫血的诊疗及防治具有重要参考价值。

国外关于贫血与心血管事件发生和死亡风险的研究较为多见。Gauci等^[18]发现2型糖尿病会使患者贫血的风险加倍,同时贫血也会增加糖尿病患者

的死亡风险。Vlagopoulos等^[9]集合了4项在西方人群中进行的大型队列研究,发现在糖尿病患者中,贫血本身并不增加心血管事件和全因死亡的风险,但在合并CKD的人群中,贫血会使全因死亡的风险增加88%,冠心病和脑卒中的发生风险分别增加64%和81%,提示CKD对于贫血的危害可能具有效应修饰作用。有研究者对美国医保参保者进行5%的抽样调查并随访2年,研究结果显示在67岁以上老年CKD患者中,贫血是高住院率、心血管疾病和终末期肾病发生、以及全因死亡的危险因素^[8]。国内郭正勇等^[19]基于医院收集的病例资料,发现糖尿病肾病CKD3~5期患者的贫血发病率高、发生早,是心血管疾病的重要危险因素。本研究中糖尿病患者合并贫血比例(5.2%)低于既往研究结果,可能与纳入病例的来源、人群范围及疾病严重程度的不同有关。本研究虽未发现贫血与糖尿病患者的心脑血管事件发生相关联,但是贫血合并CKD可以显著增

加其死亡风险的结果 ($HR = 3.61, 95\% CI: 2.48 \sim 5.26$), 与国外报道相一致^[8-9], 提示对于贫血的管理是糖尿病或 CKD 患者治疗的重要环节。

贫血是 CKD 和糖尿病患者常见的并发症。随着肾功能的下降, 贫血的患病率逐渐升高, 同时贫血也会加快 CKD 的进展^[1,20]。对于糖尿病患者, 胰岛素抵抗、慢性炎症和糖基化、内源性 EPO 不足、溶血等是导致糖尿病患者发生贫血的主要原因^[1]。糖尿病肾病作为糖尿病常见的微血管并发症, 也是糖尿病患者发生贫血的重要原因。除肾功能的影响外, 糖尿病肾病患者的贫血还与低蛋白血症、糖尿病肾外因素及铁代谢异常密不可分^[19]。越来越多的研究还发现, 糖尿病肾病患者的贫血往往出现得更早, 多数患者在 eGFR 下降前即可发生贫血, 可能与糖尿病肾小管间质病变相关^[1]。此外, 年龄是影响贫血发生的重要因素, 随着年龄的增加, 贫血的患病率增加^[21], 本研究也发现贫血患者的年龄高于非贫血患者。

糖尿病人群的贫血和 CKD 患病率较一般人群相对增高, 而且贫血、CKD 和心血管疾病被称为“死亡三角”^[10]。贫血导致心血管疾病发生的机制可能为: 随着血红蛋白水平的下降, 心脏输出量会代偿增加, 以弥补血液中氧的输送, 这就可能造成左心室容量负荷增加和心肌负担加重, 导致疾病的发生^[22]。在 CKD 患者中, 国外大型队列研究已证实贫血与左心室结构异常、心血管疾病发生和全因死亡相关^[7], 而采用 EPO 和铁剂对贫血进行治疗, 可以改善部分患者的心脏功能和生活质量, 降低死亡率^[10], 因此, 在糖尿病人群中, 贫血和 CKD 相互作用, 增加心血管疾病的发生和死亡风险。

本研究同样存在一些局限性。首先, 研究对象来源于开滦集团参加体检的职工, 且以男性群体为主, 可能会存在一定的人群选择偏倚; 而且对糖尿病的定义可能会带来糖尿病人群的筛选偏差, 影响关联分析结果, 但是, 本研究样本量大, 队列相对稳定, 结果具有较大的可靠性。其次, 糖尿病患者的膳食和治疗情况等数据相对缺乏, 无法深入探究糖尿病患者贫血的原因以及贫血与 CKD 的交互作用机制。最后, 多因素回归分析中只发现未贫血但合并 CKD 与心脑血管疾病的发生有关, 未能观察到糖尿病人群中贫血与心脑血管疾病发生的阳性关联, 可能因为由于其他因素导致患者死亡而未能观察到心脑血管疾病的发生, 因此, 研究结果尚需要在其他多中心、具有代表性的人群中进行验证, 并采用竞争风险模型等统计方法进行深入分析。

综上所述, 中国糖尿病人群中, 贫血会增加患者的死亡风险, CKD 会增加患者心脑血管疾病发生和

死亡的风险, 贫血合并 CKD 则会使死亡风险显著增加, 因此, 应重点加强对贫血合并 CKD 的糖尿病患者的防治, 定期评价贫血情况, 进行及时有效的治疗, 以提高糖尿病患者的生存率。

参考文献

- [1] 传丰宁, 高幼垣, 田文青, 等. 糖尿病伴发贫血的原因分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 8(3): 181-183.
- [2] 李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 等. 中国居民 2002 年营养与健康状况调查[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(7): 478-484.
- [3] Chen CX, Li YC, Chan SL, et al. Anaemia and type 2 diabetes: implications from a retrospectively studied primary care case series[J]. Hong Kong Med J, 2013, 19(3): 214-221.
- [4] Almozino-Sarafian D, Shteinshnaider M, Tzur I, et al. Anemia in diabetic patients at an internal medicine ward: clinical correlates and prognostic significance[J]. Eur J Intern Med, 2010, 21(2): 91-96.
- [5] Villar E, Lièvre M, Kessler M, et al. Anemia normalization in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: results of the NEPHRODIAB2 randomized trial[J]. J Diabetes Complications, 2011, 25(4): 237-243.
- [6] Zhang LX, Long JY, Jiang WS, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906.
- [7] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention[J]. Hypertension, 2003, 42(5): 1050-1065.
- [8] Li S, Foley RN, Collins AJ. Anemia and cardiovascular disease, hospitalization, end stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease[J]. Int Urol Nephrol, 2005, 37(2): 395-402.
- [9] Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(11): 3403-3410.
- [10] McCullough PA, Lepor NE. The deadly triangle of anemia, renal insufficiency, and cardiovascular disease: implications for prognosis and treatment[J]. Rev Cardiovasc Med, 2005, 6(1): 1-10.
- [11] Wu Z, Cheng J, Vaidya A, et al. Longitudinal patterns of blood pressure, incident cardiovascular events and all-cause mortality in normotensive diabetic persons[J]. Hypertension, 2016, 68(1): 71-77.
- [12] 吴寿岭, 高竞生, 吴云涛, 等. 开滦研究人群中糖尿病发生率及其影响因素[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(6): 576-580.
- [13] World Health Organization. Iron deficiency anaemia; assessment prevention and control, a guide for programme managers [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2001. (2016-01-10) [2017-11-07]. http://www.who.int/iris/bitstream/10665/66914/1/WHO_NHD_01_3.pdf.
- [14] Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney Int Suppl, 2013, 3(1): 1-150.
- [15] 刘旭, 尹道馨, 徐睿, 等. 肾内科门诊慢性肾脏病患者贫血情况调查[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(20): 1574-1576.
- [16] 玄先法, 王玉新, 李清芹, 等. 终末期肾病血液透析患者心血管疾病危险因素分析[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9(13): 19-22.
- [17] 陈小玲, 吴新华, 陈章荣. 慢性心力衰竭与贫血的相关性及治疗进展[J]. 医药前沿, 2016, 6(10): 17-18.
- [18] Gauci R, Hunter M, Bruce DG, et al. Anemia complicating type 2 diabetes: Prevalence, risk factors and prognosis[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(7): 1169-1174.
- [19] 郭正勇, 许洪涛, 张苗. CKD III ~ V 期糖尿病肾病患者贫血特点分析[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(7): 1217-1219.
- [20] New JP, Aung T, Baker PG, et al. The high prevalence of unrecognized anaemia in patients with diabetes and chronic kidney disease: a population-based study[J]. Diabet Med, 2008, 25(5): 564-569.
- [21] Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: causes, diagnosis, treatment[J]. Cleve Clin J Med, 2006, 73(3): 289-297.
- [22] Wahr JA. Anemia and cardiovascular disease[J]. Transfus Altern Transfus Med, 1999, 1(2): 24-30.