

慢性肾脏病合并慢性阻塞性肺病的预后研究*

杨 邛, 吴福成(广东省深圳市人民医院内科 518000)

【摘要】 目的 调查住院患者中慢性肾脏病(CKD)合并慢性阻塞性肺病(COPD)的临床特点及预后情况。方法 将 98 例 CKD 3~4 期的患者,按是否合并 COPD 分为合并 COPD 组和不合并 COPD 组,比较两组患者年龄、体质指数(BMI)、吸烟史、血压、C 反应蛋白(CRP)、肌酐等方面的变化和两组患者进入终末期肾病(ESRD)及病死率。结果 与不合并 COPD 组患者比较,合并 COPD 组吸烟患者比例、CRP、肌酐、蛋白尿水平更高($P < 0.05$)。随访结果显示 CKD 合并 COPD 的患者进入 ESRD 及病死率高($P < 0.05$)。结论 CKD 和 COPD 常常合并存在,合并 COPD 可影响 CKD 患者的治疗及预后。

【关键词】 慢性肾脏病; 慢性阻塞性肺病; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.10.034 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)10-1379-02

流行病学研究显示,我国普通人群中慢性肾脏病(CKD)的患病率约为 9%~13%^[1]。随着人口老龄化发展,合并多器官及系统疾病的发生率越来越高。除贫血、高血压、冠心病、糖尿病等慢性肾脏病常见并发症,合并 COPD 患者逐渐引起临床医生关注。现将 CKD 患者合并 COPD 的临床特点及预后情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用病例对照研究方法,分析深圳市人民医院 2007 年 4 月至 2009 年 3 月出院的 98 例 CKD 3~4 期患者。CKD 分期标准按《慢性肾脏病及透析的临床实验指南》^[2],根据患者是否合并 COPD 分为合并 COPD 组(58 例)和不合并 COPD 组(40 例)。COPD 诊断标准根据 2007 年中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[3];辅助检查(肺功能仪:德国耶格 MS-Scope),吸入支气管舒张剂后肺功能检查第 1 秒用力呼气容积 FEV1<80%预计值,且第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比 FEV1/FVC<70%。

1.2 观察指标和随访 在本院第 1 次就诊时记录患者的性

别、年龄、吸烟史、血压、原发肾脏病情况,检查肌酐、尿蛋白、C 反应蛋白(CRP)等指标,电话随访或半年 1 次门诊随访。终点事件包括肾功能下降至终末期肾病(ESRD)及死亡。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用配对 t 检验。采用 Cox 模型单因素及多因素分析性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟史、血压、CRP、肌酐、COPD 与终点事件的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访资料 随访资料统计,合并 COPD 组随访(20±8)个月,16 例进入 ESRD(27.6%),5 例死亡(8.6%),共发生 21 例终点事件(36.2%)。不合并 COPD 组随访(21±10)个月,其中 8 例进入 ESRD(20.0%),2 例死亡(5.0%),共发生 10 个终点事件(25.0%)。随访时间比较,两组差异无统计学意义($P > 0.05$),合并 COPD 组终点事件发生率高于不合并 COPD 组($P < 0.05$)。

表 1 CKD 合并 COPD 组和不合并 COPD 组比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性比例 (%)	吸烟史 (%)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	肌酐 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	蛋白尿 >1 g/g (%)	ESRD 病死率 (%)	(%)
合并 COPD 组	58	67.7±12.5	65.5	51.3	21.5±4.5	137±20	72±13	290±102	5.4±2.3	46.1	27.6	8.6
不合并 COPD 组	40	65.1±8.4	55.0	33.7	22.2±4.8	136±18	71±11	273±98	4.3±2.6	33.5	20.0	5.0
P		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组指标比较 合并 COPD 组中有吸烟史、男性比例高于不合并 COPD 组($P < 0.05$)。合并 COPD 组肌酐、尿蛋白、CRP 水平更高($P < 0.05$)。两组患者体质指数、血压、年龄分布比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 2 各项因素对 CKD 预后的影响[HR(95%CI)]

变量	单因素分析	多因素分析
男性	0.68(0.53~0.75)	0.67(0.51~0.72)
年龄	1.02(1.00~1.05)	1.02(1.01~1.04)
吸烟史	1.32(1.27~1.51)	1.22(1.17~1.40)
BMI	1.22(1.17~1.25)	1.16(1.08~1.17)

续表 2 各项因素对 CKD 预后的影响[HR(95%CI)]

变量	单因素分析	多因素分析
收缩压	1.14(0.96~1.21)	1.15(0.97~1.21)
舒张压	1.06(0.92~1.13)	1.02(0.87~1.10)
肌酐	1.12(1.06~1.17)	1.11(1.06~1.16)
CRP	0.92(0.88~1.05)	0.82(0.78~1.00)
蛋白尿大于 1 g/g	0.58(0.43~0.75)	0.68(0.53~0.84)
合并 COPD	1.47(1.17~1.81)	1.37(1.06~1.75)

* 基金项目:广东省深圳市科技计划项目(200703054)。

2.3 CKD 的独立危险因素 采用 COX 模型单因素及多因素分析对 CKD 患者发生终点事件的影响:患者性别、年龄、吸烟史、CRP、肌酐、尿蛋白、是否合并 COPD 等因素结果见表 2。COX 分析提示患者吸烟史、CRP、血肌酐、尿蛋白水平、合并 COPD 是 CKD 患者发生 ESRD 及死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。

3 讨 论

COPD 是一种具有气流受限特征的可以预防和治疗的疾病,气流受限不完全可逆,呈进行性发展,与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关。COPD 主要累及肺脏,但也可引起全身(或称肺外)的不良反^[3]。本研究显示,与以往公认的影响因素一致,吸烟、肌酐水平、尿蛋白可促进 CKD 患者病情恶化。在本研究中,合并 COPD 的男性患者比例较高,可能与吸烟在男性患者中占多数有关,吸烟作为 COPD 的危险因素,可引起支气管痉挛,导致气道阻塞及气流受限;影响支气管上皮纤毛排列及长度,从而影响纤毛运动功能;减弱肺泡吞噬细胞的功能,降低气道的局部防御力。吸烟能诱导炎症反应并直接损害肺脏,从而促进 COPD 的发生及发展。在吸烟对冠心病患者的较多研究中证实吸烟也是导致动脉粥样硬化的独立因素,可加重肾功能恶化^[4]。Noborisaka 等^[5]证实吸烟使蛋白尿风险增加,与 CKD 3~4 期死亡相关,戒烟能减少相关风险。

目前 COPD 的确切病因尚不清楚,发病机制已有多种学说,其中炎症反应是 COPD 发生、发展的机制已成为共识^[6]。有害气体或颗粒等多种致病因素通过淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞等炎症细胞释放如白细胞介素(IL)-4、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、干扰素、白三烯等生物活性物质,参与 COPD 炎症反应,造成小气道、肺泡实质及血管损伤,使肺的通气功能和换气功能发生障碍,引起低氧血症和高碳酸血症。CRP 是由 IL-6、TNF- α 诱导肝脏和上皮细胞合成的急性炎症时相反应蛋白,是十分敏感和可靠的炎症反应标志物,反映 COPD 气道炎症加重程度^[7-8]。

大量研究证明,CKD 自始至终都伴随着炎症因子的异常表达及炎症反应的发生,低度的系统性炎症反应在 CKD 患者可早期并持续发生^[9]。因此,系统性炎症反应的共同作用可能是两种疾病之间联系的原因之一。内皮功能障碍是肾血管硬化的早期表现,CKD 患者内皮细胞合成如 IL-6、TNF- α 等多种炎症因子介导炎症反应。CRP 可能是 CKD 患者内皮增厚、功能异常与肾功能下降之间的中间物,是预测 CKD 肾功能下降及病死率的独立因子^[10]。本研究证实,合并 COPD 的 CKD 患者血浆 CRP 浓度明显升高,与疾病的预后显著相关。CRP 水平可能为 CKD 患者并发 COPD 病死率的预测因子。炎症反应作为 COPD 和 CKD 共同的病理机制,抑制炎症反应可成为降低 COPD 及 CKD 患者病死率的新途径。

有研究显示,COPD 及肾功能是影响冠心病患者预后的重要因素,血管病变影响 COPD 患者肾功能不全进展^[11-12]。随着 COPD 的进展,外周气道阻塞、肺实质破坏及肺血管的异常等减少了肺气体交换能力,产生低氧血症,以后可出现高碳酸血症。长期慢性缺氧可导致肺血管广泛收缩,常伴有血管内膜增生,血管纤维化和闭塞,造成肺循环的结构重塑,出现肺动脉

高压。COPD 患者肺动脉高压加重水钠潴留,减少了肾血流量及肾小球滤过率,促进肾功能恶化。因此,炎症反应及低氧血症等造成的血管病变可能共同影响 COPD 和 CKD 疾病的发展。但大规模地针对 COPD 合并 CKD 的临床研究及前瞻性试验暂少见报道,导致 COPD 及 CKD 共同进展的机制暂不明确。

本研究中,CKD 3~4 期患者的总体预后较差。提示 CKD 3 期以上,即丧失肾功能达 50%以上,随着肾间质纤维化、肾小球硬化等病变迁延,病变常不可逆,残存肾单位的代偿功能呈进行性恶化,较快进入 ESRD。合并 COPD、吸烟、肌酐、尿蛋白、CRP 是 CKD 患者发生肾功能恶化甚至死亡的独立危险因素,尽早针对性地干预这些危险因素,有可能提高 CKD 患者生存率,改善 CKD 患者的预后。本研究为评估 CKD 患者预后提供更广思路,应重视 CKD 并发症,尤其是对合并 COPD 患者的治疗。但本研究包含标本量较小,因此需要更大标本,包含更广肾功能范围、细化 COPD 严重程度的研究来进一步证实,更深入地研究 COPD 和 CKD 之间联系的基本原理。

参考文献

- [1] 蔡广研,陈香美.慢性肾脏病并发症治疗现状及思考[J].中国实用内科杂志,2010,30(2):102-103.
- [2] KDOQI. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease;2007 update of hemoglobin target[J]. Am J Kidney Dis,2007,50(3):471-530.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华内科杂志,2007,30(3):254-261.
- [4] Noborisaka Y. Smoking and chronic kidney disease in healthy populations[J]. Nephrourol Mon,2013,5(1):655-667.
- [5] Noborisaka Y, Ishizaki M, Yamada Y, et al. The effects of continuing and discontinuing smoking on the development of chronic kidney disease (CKD) in the healthy middle-aged working population in Japan[J]. Environ Health Prev Med,2013,18(1):24-32.
- [6] Eagan TM, Ueland T, Wagner PD, et al. Systemic inflammatory markers in COPD; results from the Bergen COPD Cohort Study[J]. Eur Respir J,2010,35(3):540-548.
- [7] Tbahriti HF, Meknassi D, Moussaoui R, et al. Inflammatory status in chronic renal failure; The role of homocysteinemia and pro-inflammatory cytokines[J]. World J Nephrol,2013,2(2):31-37.
- [8] Funakoshi Y, Omori H, Mihara S, et al. C-reactive protein levels, airflow obstruction, and chronic kidney disease[J]. Environ Health Prev Med,2012,17(1):18-26.
- [9] Mulay SR, Evan A, Anders HJ. Molecular mechanisms of crystal-related kidney inflammation and injury. Implications for cholesterol embolism, crystalline nephropathies and kidney stone disease[J]. Nephrol Dial Transplant,2014,29(3):507-514.

对 90 例患者进行持续心律监测。目前,无论主张采取哪种分类法判定室性早搏意义都必须与临床实际密切结合后作出评价,即使偶发的室性早搏对于属器质性心脏病及心力衰竭的患者也可能造成严重后果。因此,临床上在判定室性早搏的临床意义时,任何分类方法首先都应判定有无器质性心脏病存在及电解质、药物等因素的影响,而在这个影响下的室性早搏,不管其数量与形态如何,均具有病理性意义,尤其发生在 AMI 时。Lown 分级有助于区分室性早搏是病理性还是功能性,一般认为病理性在Ⅲ级以上^[6-7]。因此,Ⅲ级以上的室性早搏被称之为“警报心律”。但也有学者提出动态心电图评估病理性室性早搏的指标为Ⅱ级^[8]。本研究中根据 Lown 分级标准,0 级 47 例,Ⅰ级 6 例,Ⅱ级 10 例,Ⅲ级 7 例,Ⅳ级 14 例,Ⅴ级 6 例。仍有部分 Lown 分级Ⅰ、Ⅱ级 AMI 患者中起源于左室前壁、后壁等部位室性早搏,说明在 AMI 患者中,Lown 分类低级别中的室性早搏也具有病理意义的。

CRP 是一种主要由白细胞介素-6(IL-6)诱导肝脏合成的糖蛋白,是一种敏感的急性时相反应蛋白,当机体出现组织损伤、炎症反应时其血循环浓度可在 6~8 h 内迅速,至 48~72 h 达到峰值^[9];具有较高的灵敏度,作为炎症指标在临床上应用广泛,也可作为机体细胞因子激活的标志。CRP 水平与冠状动脉炎症、损伤及心血管危险程度相关,对患者的生存与预后具有独立的预测价值^[10-11]。近年来,越来越多的研究表明,24 h 平均脉压(PP)可作为反映冠状动脉病变严重程度的指标^[12]。Madhavan 等^[13]在一项针对原发性高血压患者研究中发现,治疗前 PP≥63 mm Hg 的患者 5 年内发生心脑血管意外的危险性显著增加。PP 随着血压的变化可能有一定的波动,而 PPI 则克服了 PP 的可变性,可以更好地反映冠心病患者病变程度,并且其变异程度明显小于 PP,因此具有更加稳定的优点^[14]。本研究以 Lown 分级作为 AMI 患者的分组依据,B 组患者 CRP 水平为(15.9±3.6)mg/L 及 PPI 为 0.46±0.05,其水平明显高于 A 组的(13.5±3.1)mg/L 与 0.41±0.06,而 C 组 CRP 水平为(18.4±4.1)mg/L 及 PPI 为 0.53±0.07 均明显高于 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),即随着级数升高患者 CRP、PPI 水平均明显升高,而相关性分析显示 AMI 患者 Lown 分级与 CRP、PPI 均显著相关(r 分别为 0.326、0.341, $P<0.05$)。

综上所述,Lown 分级与 CRP、PPI 呈正相关性,表明其可在一定程度上反映 AMI 患者的病变程度,值得临床进一步推广应用。

参考文献

[1] Gorczyca-Michta I, Wozakowska-Kapłon B, Tomasiak E. Prevalence and predisposing conditions for atrial fibrilla-

tion in hospitalised patients with hypertension[J]. Kardiologia Pol, 2013, 71(4):352-358.

[2] 吴杰. 急性心肌梗死心电图诊断标准的变化及面临的问题[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2012, 26(3):270-271.

[3] 杨秀娟, 罗裕广. 心脏病患者室性心律失常 Lown 分级及室早指数分析[J]. 岭南急诊医学杂志, 2012, 17(3):169-170.

[4] 刘铸, 张云新, 杨小琴. 106 例冠心病患者血脂检测分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(12):1631-1632.

[5] He XZ, Zhou SH, Wan XH, et al. The effect of early and intensive statin therapy on ventricular premature beat or non-sustained ventricular tachycardia in patients with acute coronary syndrome[J]. Clin Cardiol, 2010, 17(4):381-385.

[6] 左晋, 刘静, 刘瑾红, 等. 心脏病患者室性期前收缩 Lown 分级分析[J]. 人民军医, 2011, 54(5):404-405.

[7] 虞建飞, 王锐. QT 离散度与高血压病患者室性心律失常 Lown 分级的关系[J]. 东南国防医药, 2012, 14(5):456-457.

[8] 王鼎铁. 急性心肌梗死室性早搏 Lown 分级的临床分析[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2010, 4(9):1733-1734.

[9] 黄旭映. 超敏 C 反应蛋白检测在急性心肌梗死诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(8):1014-1015.

[10] Rahimi K, Secknus MA, Adam M, et al. Correlation of exercise capacity with high-sensitive C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease[J]. Am Heart J, 2005, 150(6):1282-1289.

[11] 杨泉峰. C-反应蛋白对急性心肌梗死致心律失常机制影响的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(4):465-467.

[12] 唐永江, 赵颖. 脉搏波传导速度、动态脉压与冠心病冠状动脉病变严重程度的相关性分析[J]. 四川医学, 2013, 34(1):55-57.

[13] Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, et al. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction[J]. Hypertension, 1994, 23(3):395-401.

[14] 张海洋, 庞晓. 高血压患者的脉压、脉压指数与颈动脉结构的关系[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(2):395-396.

(收稿日期:2013-11-10 修回日期:2014-01-03)

(上接第 1380 页)

[10] Yilmaz MI, Stenvinkel P, Sonmez A, et al. Vascular health, systemic inflammation and progressive reduction in kidney function; clinical determinants and impact on cardiovascular outcomes[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(11):3537-3543.

[11] Stone IS, Barnes NC, Petersen SE. Chronic obstructive

pulmonary disease: a modifiable risk factor for cardiovascular disease[J]. Heart, 2012, 98(14):1055-1062.

[12] Baber U, Auguste U. Patients with chronic kidney disease/diabetes mellitus: the high-risk profile in acute coronary syndrome[J]. Curr Cardiol Rep, 2013, 15(8):386.

(收稿日期:2013-11-04 修回日期:2014-01-10)