

终末期肾病患者死亡原因及危险因素分析

周康康 张均玉 周红卫

【摘要】 目的 分析终末期肾病患者的死亡原因,探讨其危险因素。方法 回顾性分析 2012 年 1 月至 2017 年 1 月广西医科大学第一附属医院血液净化中心行透析治疗的患者共 268 例,将存活的 202 例作为对照组,死亡的 66 例作为观察组,进行相关临床指标对比分析。结果 观察组中死因为心血管疾病 21 例(31.8%)、脑血管疾病 16 例(24.2%)、感染 15 例(22.7%)、消化道出血 5 例(7.6%)、高血钾 2 例(3%)、原因不明 7 例(10.6%)。观察组的透析时间、白蛋白(Alb)、血红蛋白(Hb)、红细胞比容(Hct)、镁(Mg)、尿酸(UA)、血肌酐(SCr)均显著低于对照组,而透析开始时年龄、中性粒细胞百分比(NEU%)、中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)、心胸比率(CTR)均显著高于对照组,2 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析提示透析开始时年龄大、营养不良、贫血、炎症状态、低 Mg、低 UA、低 SCr 及 NLR、CTR 比值高是维持性血液透析患者死亡的危险因素。结论 终末期肾病患者的死亡原因主要包括心脑血管疾病、感染等;透析开始时年龄大、营养不良、贫血、炎症状态、低 Mg、低 UA、低 SCr 及 NLR、CTR 比值高是其死亡的危险因素。

【关键词】 终末期肾病;死亡;危险因素

Causes and risk factors of deaths in maintenance hemodialysis patients with end-stage renal disease

ZHOU Kang-kang, ZHANG Jun-yu, ZHOU Hong-wei. Department of Blood Purification, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: ZHOU Hong-wei, E-mail: gxzhw9@sina.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the causes of deaths in maintenance hemodialysis patients and to explore the risk factors associated with deaths. **Methods** A retrospective analysis was performed on 268 maintenance hemodialysis cases admitted at the Blood Purification Center of the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from Jan. 2012 to Jan. 2017. 202 survivors served as control group, and 66 deaths as case group. The clinical indicators were compared. **Results** In the case group, there were 21 cases (31.8%) of cardiovascular diseases, 16 cases (24.2%) of cerebrovascular diseases, 15 cases (22.7%) of infection, 5 cases (7.6%) of gastrointestinal bleeding, 2 cases (3%) of hyperkalemia, 7 cases (10.6%) of unknown causes. The dialysis time was significantly shorter, and albumin, hemoglobin, hematocrit, magnesium, uric acid and serum creatinine were significantly lower in the case group than those in the control group. The dialysis starting age was significantly older, and the percentage of neutrophils, neutrophil to lymphocyte ratio, cardiothoracic ratio were significantly higher in the case group than those in the control group ($P < 0.05$). Binary logistic regression analysis showed that the advanced age, malnutrition, anemia, inflammation, low magnesium, low uric acid, low creatinine, and high neutrophil to lymphocyte ratio and high cardiothoracic ratio were the risk factors for deaths. **Conclusions** The causes of deaths in maintenance hemodialysis patients mainly include cardiovascular and cerebrovascular diseases, infections, etc. The advanced age, malnutrition, a-

niaemia, inflammation, low magnesium, low uric acid, low creatinine, high neutrophil to lymphocyte ratio and high cardiothoracic ratio were the risk factors for deaths in maintenance hemodialysis patients.

【Key words】 End-stage renal disease; Death; Risk factor

目前在我国大部分地区,维持性血液透析(MHD)是治疗慢性肾脏病(CKD)患者最主要的手段。据报道,我国 CKD 的整体患病率为 10.8%,患病人数预计达到了 1.195 亿^[1]。尽管目前血液净化技术不断改善,但 MHD 患者的病死率仍较高^[2-3]。本文通过对广西医科大学第一附属医院近 5 年 MHD 患者的死亡原因进行回顾性分析,探讨影响 MHD 患者死亡的相关危险因素,旨在为临床有效防治其并发症及提高患者生存率提供相关依据。

资料与方法

一、研究对象

选择广西医科大学第一附属医院 2012 年 1 月至 2017 年 1 月在血液净化中心已确诊为终末期肾病(ESRD)且透析治疗时间大于 3 个月的患者,共 268 例。其中死亡的 66 例患者作为观察组,存活的 202 例患者作为对照组。纳入标准:临床诊断为 CKD 5 期;患者年龄 18~85 岁。排除标准:慢性肾脏病基础上发生急性肾损伤的非 ESRD 患者;透析时间不足 3 个月的患者;透析期间转为腹膜透析或肾移植的患者;相关资料不完整的患者。

二、方法

回顾性整理观察组患者的性别、透析开始时年龄、透析时间、死亡原因以及死亡前 3 个月血红蛋白(Hb)、红细胞比容(Hct)、白蛋白(Alb)、中性粒细胞比值(NEU%)、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、血钾(K)、血钠(Na)、血钙(Ca)、血磷(P)、血镁(Mg)、全段甲状旁腺素(iPTH)、中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)、心胸比率(CTR)等临床相关指标,将上述指标与同期对照组患者比较并做统计分析。观察组根据患者死亡时临床表现和心电图、胸部 X 平片、头颅 CT 等检查及相应记录结果确定死亡原因;在家中或来院途中死亡、无上述记录者为死因未明。

所有患者均使用德国贝朗 dialog+ 血液透析机,采用常规碳酸盐透析液,聚砜膜透析器,血流量在 200~300 ml/min 之间,每周透析 1~3 次,每次

透析时长 4 h;血管通路为动静脉内瘘、长期导管以及临时导管;采用肝素或低分子肝素抗凝。

三、统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差或中位数表示,2 组间比较采用 *t* 检验,偏态分布资料比较采用秩和检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用卡方检验;相关危险因素的分析采用二分类 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

66 例观察组与 202 例对照组的原发病都以慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病及高血压肾病为主,2 组间的原发病构成比无统计学差异($P > 0.05$)。(表 1)

表 1 2 组患者原发病比较 [例(%)]

原发病	观察组	对照组	合计
慢性肾小球肾炎	30(45.45)	98(48.51)	128(47.76)
糖尿病肾病	18(27.27)	40(19.80)	58(21.64)
高血压肾病	9(13.63)	32(15.84)	41(15.30)
梗阻性肾病	7(10.60)	14(6.90)	21(7.84)
狼疮肾炎	1(1.52)	3(1.49)	4(1.49)
其他	1(1.52)	15(7.43)	16(5.97)
合计	66	202	268

二、MHD 患者死亡原因分析

观察组患者中,死亡原因为心血管疾病 21 例(占 31.8%)、脑血管疾病 16 例(占 24.2%)、感染 15 例(占 22.7%)、消化道出血 5 例(占 7.6%)、高血钾 2 例(占 3%)、原因不明患者 7 例(占 10.6%)。死于心血管疾病的患者中 12 例为心力衰竭,5 例为猝死,3 例为心梗,1 例为腹主动脉瘤破裂。死于脑血管疾病的患者中 13 例为脑出血,3 例为脑梗塞。死于感染患者中肺部感染 12 例,尿路感染 1 例,导管感染 1 例,胆囊炎 1 例。透析时间在 1 年内的死亡人数为 18 人,1~3 年的为 28 人,3~5 年的为 11 人,5~10 年的为 6 人,10 年以上的为 3 人,结果显示透析时间在 3 年内的死亡人数为 46 人,占有死亡人数的 69.69%。(表 2~3)

表 2 观察组死亡原因构成

死亡原因	例数	构成比(%)
心血管疾病	21	31.8
心力衰竭	12	18.2
猝死	5	7.6
心肌梗死	3	4.5
腹主动脉瘤破裂	1	1.5
脑血管意外	16	24.2
脑出血	13	19.7
脑梗塞	3	4.5
感染	15	22.7
肺部感染	12	18.2
尿路感染	1	1.5
导管感染	1	1.5
胆囊炎	1	1.5
消化道出血	5	7.6
高血钾	2	3.0
原因不明	7	10.6

表 3 死亡患者人数与透析时间的关系

透析时间(年)	死亡人数	比例(%)
<1	18	27.27
1~3	28	42.42
3~5	11	16.67
5~10	6	9.09
>10	3	4.55

三、2 组患者临床指标比较

观察组的透析时间、Alb、Hb、Hct、Mg、UA、SCr 均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而透析开始时年龄、NEU%、NLR、CTR 均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组中性别比例、钠、钾、钙、磷、BUN、iPTH 与对照

组比较无明显差异($P > 0.05$)。(表 4)

四、MHD 患者死亡危险因素分析

UA 与 Alb ($r = 0.282, P < 0.01$)、BUN ($r = 0.433, P < 0.01$)、SCr ($r = 0.455, P < 0.01$)呈正相关。SCr 与 Alb ($r = 0.433, P < 0.01$)、BUN ($r = 0.520, P < 0.01$)呈正相关。以患者死亡与否为因变量赋值,以透析开始时年龄、Alb、Hb、Hct、NEU%、NLR、Mg、UA、SCr、CTR 为自变量赋值后进行二分类 Logistic 回归分析,结果提示透析开始时年龄大、营养不良、贫血、炎症状态、低 Mg、低 UA、低 SCr 以及 NLR、CTR 比值高是其死亡的危险因素。(表 5)

讨 论

本研究结果显示,在 ESRD 各种原发病因中,以慢性肾小球肾炎最为常见,在所有病因中排首位,其他依次为糖尿病肾病、高血压肾病、梗阻性肾病等,这与张勉之等^[4]所报道我国大陆地区 ESRD 原发病因相一致,糖尿病和高血压所导致的 ESRD 占有一定的比例,可能与我国经济水平提升,国民生活条件改善、饮食结构的改变以及社会进入老年化导致糖尿病、高血压发病率逐年增高有关^[5-6]。

MHD 患者死亡原因中,排在首位的是心血管疾病,主要包括心力衰竭、心肌梗死及猝死,占有所有死因的 31.8%,这与 Yamaguchi 等^[7]于 2013 年报道的心血管疾病占全因病死率的 38.6% 相近。心血

表 4 2 组患者临床指标比较

项目	观察组 (n = 66)	对照组 (n = 202)	P 值
性别(男/女)	46/20	127/75	0.374
透析开始时年龄(岁)	58.9 ± 15.6	51.2 ± 15.5	0.001
透析时间(月)	20.67(10.00, 39.75)	36.00(23.00, 63.80)	0.000
Alb(g/L)	35.10 ± 6.00	40.64 ± 4.30	0.000
Hb(g/L)	93.84 ± 24.91	109.17 ± 19.50	0.000
Hct(%)	28.50 ± 7.87	33.52 ± 5.85	0.000
NEU(%)	77.74 ± 12.87	68.79 ± 9.35	0.000
NLR	7.65 ± 5.54	4.61 ± 2.74	0.000
血钾(mmol/L)	4.86 ± 0.95	4.80 ± 0.75	0.633
血钠(mmol/L)	137.53 ± 4.34	137.75 ± 4.13	0.715
血镁(mmol/L)	0.94 ± 0.18	1.09 ± 0.20	0.000
血钙(mg/dl)	2.20 ± 0.21	2.18 ± 0.25	0.640
血磷(mg/dl)	1.76 ± 0.73	1.81 ± 0.54	0.598
UA(μmol/L)	364.44 ± 146.17	433.83 ± 113.68	0.000
BUN(mmol/L)	23.06 ± 8.90	23.23 ± 7.68	0.881
SCr(μmol/L)	754.48 ± 361.10	1 023.77 ± 280.41	0.000
iPTH(ng/L)	214.50(108.13, 540.30)	240.93(123.92, 413.43)	0.615
CTR	0.62 ± 0.07	0.54 ± 0.06	0.000

表 5 死亡危险因素 Logistic 回归分析

影响因素	赋值	P 值	OR 值	95.0%CI
透析开始时年龄	<60 = 1, ≥60 = 2	0.001	0.365	0.206~0.647
Alb	<35 g/L = 1, ≥35 g/L = 2	0.000	5.759	3.088~10.738
Hb	<100 g/L = 1, ≥100 g/L = 2	0.000	3.590	2.012~6.405
Hct	<0.3 = 1, ≥0.3 = 2	0.000	4.132	2.289~7.458
NEU%	<0.7 = 1, ≥0.7 = 2	0.000	0.228	0.117~0.446
NLR	<5.0 = 1, ≥5.0 = 2	0.000	0.336	0.190~0.596
Mg	<1.0 mmol/L = 1, ≥1.0 mmol/L = 2	0.000	4.600	2.513~8.421
UA	<400 μmol/L = 1, ≥400 μmol/L = 2	0.000	3.970	2.185~7.211
SCr	<900 μmol/L = 1, ≥900 μmol/L = 2	0.000	6.748	3.529~12.904
CTR	<0.6 = 1, ≥0.6 = 2	0.000	0.144	0.073~0.285

管疾病的发生考虑与患者高龄、透析不充分或同时合并心血管基础疾病、高血压、糖尿病及脂质代谢紊乱有关。死因排第二位的是脑血管疾病(占24.2%),主要包括脑出血及脑梗塞,Power等^[8]的研究提示MHD患者脑血管疾病的发生率较普通人群高10倍,且存活率更低,1年的病死率为24%。感染是MHD患者的第三位死因(占22.7%),尤以肺部感染为主,占有所有死因的18.2%,Samak等^[9]研究报道MHD患者肺部感染的病死率较普通人群高15倍,较肾移植患者高2倍。这可能是因为MHD患者存在微炎症状态,参与了低蛋白血症及贫血的发展,而这些又会增加感染的风险,形成恶性循环,导致感染发生率增高。上述三者死因占全因病死率的78.7%,这说明心脑血管疾病及感染是目前MHD患者最主要的死亡原因。从患者死亡时间来看,进入MHD治疗后的前3年死亡人数为46人,占有所有死亡人数的69.7%,是MHD患者死亡的高峰时期,来自上海及山西省的数据也均证实了此时段是MHD患者死亡的高峰时期^[10-11]。

目前,我国人口老龄化日趋严重,高龄的MHD患者数量日益增多^[12],观察组的透析开始时年龄显著高于对照组,Logistic回归分析显示年龄大于60岁患者的死亡风险是60岁以下患者的2.759倍,说明高龄是影响MHD患者死亡的重要因素。这可能与老年患者多存在不同程度多器官功能下降、并发症较多以及进入透析治疗前尿毒症病程长有关。

流行病学资料显示,ESRD中约有近半的患者表现出不同程度的蛋白质-营养不良,营养不良能导致细胞免疫和体液免疫功能缺失,增加MHD患者的感染机率,目前有充分的研究证据证实营养不良对MHD患者的预后具有决定性影响^[13-14]。营养不良、炎症、动脉粥样硬化往往同时存在,称之为营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征,另外,低Mg血症

也可引起或加重患者动脉粥样硬化^[15],这使得心血管疾病的发生率进一步增加。Alb是反映机体营养状况的常用指标。此外,UA和SCr可能是反映营养状态指标之一,受其他营养指标影响。Latif等^[16]研究发现MHD患者的UA水平升高与全因死亡和CVD死亡风险降低有关,低UA意味着营养不良,而Beberashvili等^[17]也同样认为UA是一个很好的营养标记,与身体组成、肌肉功能、炎症和健康相关。在MHD患者中,SCr与营养状况和病死率密切相关,低SCr水平呈现更高的死亡风险^[18-19],这些发现表明,低SCr水平作为低肌肉质量和低蛋白质能量消耗的代表可能与MHD患者的不良结局相关。本资料中观察组UA、SCr、Hb以及Hct均显著低于对照组,UA与Alb、BUN、SCr呈正相关关系,SCr与Alb、BUN呈正相关关系均提示UA、SCr间接反映了患者的营养状态,Logistic回归分析也提示低UA、低SCr是MHD患者死亡的危险因素。

NLR是近年来研究发现的可作为评价炎症的指标,已经成为一个反映心血管疾病发生率和预测心源性病死率的指标^[20]。Reddan等^[21]曾报道增高的中性粒细胞数和减少的淋巴细胞数是MHD患者死亡的独立预测因子。本研究中,观察组NLR和NEU%均显著高于对照组,Logistic回归分析发现增高的NLR、NEU%是MHD患者死亡的相关因素。所以,NLR可作为一个有效、价廉、易测的炎症指标并结合其他相关指标来评估MHD患者的炎症状态,但同时需要多中心大样本的研究结果来确定其参考范围,使临床工作者及早干预,改善患者生存预后。

本研究中的另一项比值结果显示CTR大于0.6患者的死亡风险是CTR小于0.6患者的6.924倍。高血压、高容量负荷以及严重贫血都是导致

CTR 增大的重要因素, Yotsueda 等^[22] 进行为期 4 年的多中心大样本的前瞻性队列研究也表明 CTR 值高是 MHD 患者死亡的独立危险因素, 且会增加心血管疾病发生的风险。

总之, MHD 患者的死亡原因主要包括心脑血管疾病、感染等, 进入 MHD 治疗后的前 3 年是患者死亡的高峰时期, 透析开始时年龄大、营养不良、贫血、炎症状态、低 Mg、低 UA、低 SCr 及 NLR、CTR 比值高是其死亡的危险因素。所以, 对于 MHD 患者尤其是老年 MHD 患者, 积极改善营养状态, 纠正贫血及电解质紊乱, 有效防治心脑血管疾病和感染等并发症是降低患者病死率的有效措施和重要途径。

参 考 文 献

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- [2] Cheng X, Nayyar S, Wang M, et al. Mortality rates among prevalent hemodialysis patients in Beijing: a comparison with USRDS data[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(3): 724-732.
- [3] Yao Q, Zhang W, Qian J. Dialysis status in China: a report from the Shanghai Dialysis Registry (2000-2005)[J]. *Ethn Dis*, 2009, 19(1 Suppl 1): S1.
- [4] 张勉之, 张敏英, 沈伟梁, 等. 慢性肾衰竭原发病的流行病学研究[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2004, 12(2): 70-72.
- [5] Liu M, Wang Z, Sun X, et al. Rapid increase in the incidence of clinically diagnosed type 2 diabetes in Chinese in Harbin between 1999 and 2005[J]. *Prim Care Diabetes*, 2007, 1(3): 123-128.
- [6] Wang J, Zhang L, Wang F, 等. 中国高血压发病率、知晓率、治疗率和控制率的全国性调查结果[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(3): 298.
- [7] Yamaguchi S, Gohda T, Gotoh H, et al. Factors associated with cardiovascular death and events in patients with end stage renal disease[J]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 2013, 55(2): 159-166.
- [8] Power A, Chan K, Singh SK, et al. Appraising stroke risk in maintenance hemodialysis patients: a large single-center cohort study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(2): 249-257.
- [9] Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease[J]. *Chest*, 2001, 120(6): 1883-1887.
- [10] 李静, 王利华, 程丽娟, 等. 2010-2012 年山西省血液透析死亡患者流行病学调查[J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 30(2): 123-127.
- [11] 何永成, 廖履坦, 丁小强, 等. 慢性肾衰竭维持性血液透析患者死亡原因临床分析[J]. *中国临床医学*, 2004, 11(4): 507-510.
- [12] 邵旭霞, 张萍, 姚曦, 等. 2008-2013 年浙江省新增终末期肾脏病透析患者的人口统计学和原发病变迁[J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32(2): 106-109.
- [13] Kobayashi I, Ishimura E, Kato Y, et al. Geriatric nutritional risk index, a simplified nutritional screening index, is a significant predictor of mortality in chronic dialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(10): 3361-3365.
- [14] Pifer TB, Mccullough KP, Port FK, et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS[J]. *Kidney Int*, 2002, 62(6): 2238-2245.
- [15] 陈琰, 郑淑蓓, 金颌微, 等. 维持性血液透析患者镁代谢紊乱与冠状动脉钙化的相关性分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(2): 106-111.
- [16] Latif W, Karaboyas A, Tong L, et al. Uric acid levels and all-cause and cardiovascular mortality in the hemodialysis population[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(10): 2470-2477.
- [17] Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, et al. Serum uric acid as a clinically useful nutritional marker and predictor of outcome in maintenance hemodialysis patients[J]. *Nutrition*, 2015, 31(1): 138-147.
- [18] Walther CP, Carter CW, Low CL, et al. Interdialytic creatinine change versus predialysis creatinine as indicators of nutritional status in maintenance hemodialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(2): 771-776.
- [19] Kalantar-Zadeh K, Streja E, Kovesdy CP, et al. The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(11): 991-1001.
- [20] Solak Y, Yilmaz MI, Sonmez A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts cardiovascular events in patients with chronic kidney disease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(4): 532-540.
- [21] Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(6): 1167-1173.
- [22] Yotsueda R, Taniguchi M, Tanaka S, et al. Cardiothoracic ratio and all-cause mortality and cardiovascular disease events in hemodialysis patients: the Q-Cohort Study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(1): 84-92.

(收稿日期:2017-08-15 修回日期:2018-02-27)