



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

探讨血液透析患者刚进入透析时及透析后一年血尿酸水平与全因死亡率的关系

段瑞秋 赵伟 赵海丹

100144 北京, 北京大学首钢医院肾内科

【摘要】 目的 研究单中心的维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者刚进入透析时及透析后1年的平均血尿酸水平与全因死亡率的关系。**方法** 回顾性的队列研究, 观察122例终末期肾脏病患者, 观察期5年, 收集其刚进入透析时生生化资料以及透析后3个月、6个月、9个月及1年的平均血尿酸、白蛋白、血钙、血磷、血红蛋白等资料, 分析其血尿酸变化趋势, 根据不同时期血尿酸水平, 分别将患者分为高尿酸组(男性 $>420 \mu\text{mol/L}$, 女性 $>360 \mu\text{mol/L}$)、正常尿酸组(男性 $\leq 420 \mu\text{mol/L}$, 女性 $\leq 360 \mu\text{mol/L}$), 使用Kaplan-Meier分析不同时期的高、低尿酸组间全因死亡率的差异, 使用多因素COX回归分析高、低尿酸是否为全因死亡的独立危险因素。**结果** 5年观察期间122例患者死亡35例, 病死率为28.7%, 刚进入透析时的血尿酸水平为 $(456 \pm 121) \mu\text{mol/L}$, 透析后1年内为 $(409 \pm 76) \mu\text{mol/L}$, 较前显著下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。以刚进入透析时血尿酸水平分组, 高尿酸组与低尿酸组比较, 全因死亡率差异无统计学意义($P = 0.125$); 以透析后1年的平均血尿酸分组, 高尿酸组较低尿酸组全因死亡率降低($P = 0.004$)。多因素COX回归分析提示校正了年龄、性别、白蛋白、血肌酐及Kt/V等因素后, 高尿酸是全因死亡的保护因素, 其风险比例是正常尿酸的0.320倍, 同时高尿酸组较低尿酸组患者年龄小、血肌酐水平高, 差异有统计学意义。**结论** 终末期肾病的患者刚进入血液透析时血尿酸水平高, 透析后1年内可达到稳定, 以刚进入透析时的尿酸分组, 高、低尿酸组病死率之间差异无统计学意义, 以透析后1年内的平均血尿酸分组, 高尿酸组有更高的生存率, 可能与其营养状态较好有关。

【关键词】 血尿酸; 血液透析; 全因死亡率

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2020.08.008

The research of the relationship between serum uric acid level and all-cause mortality at the beginning of maintenance hemodialysis and one year after diagnosis in hemodialysis patients DUAN Rui-qiu, ZHAO Wei, ZHAO Hai-dan. Department of nephrology, Shougang Hospital of Peking University, Beijing 100144, China

Corresponding author: ZHAO Wei, E-mail: zhaowei8317@163.com

【Abstract】 Objective To study the relationship between average serum uric acid level and all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients at a single center at the beginning of dialysis and 1 year after dialysis. **Methods** A retrospective cohort study was conducted to observe 122 patients with end-stage kidney disease. The observation period was 5 years. The data of average serum uric acid, albumin, serum calcium, serum phosphorus, hemoglobin and so on were collected at the beginning of dialysis and 3 months, 6 months, 9 months and 1 year after dialysis. The change trend of serum uric acid was analyzed. According to the levels of uric acid in different periods, the patients were divided into hyperuricemia group (male $> 420 \mu\text{mol/L}$, female $> 360 \mu\text{mol/L}$) and normal uric acid group (male $\leq 420 \mu\text{mol/L}$, female $\leq 360 \mu\text{mol/L}$). Kaplan-Meier was used

to analyze the difference of all-cause mortality between the high and normal uric acid groups in different periods, and COX regression analysis was used to analyze whether uric acid level is an independent risk factor for all-cause death. **Results** During the 5-year observation 35 of 122 patients died, with a mortality rate of 28.7%. The average serum uric acid level at the beginning of hemodialysis was $(456 \pm 121) \mu\text{mol/L}$, and the average serum uric acid level one year after dialysis was $(409 \pm 76) \mu\text{mol/L}$, with statistically significant difference ($P < 0.05$). According to the level of uric acid at the beginning of dialysis, there was no difference in all-cause mortality between high uric acid group and normal uric acid group ($P = 0.125$). According to the mean uric acid level one year after hemodialysis, the all-cause mortality of the high uric acid level group was lower than the normal uric acid level group ($P = 0.004$). Multivariate COX regression analysis suggested that after rectifying for age, sex, albumin, creatinine and Kt/V, hyperuricemia was an independent protective factor for all-cause death, and its odd ratio was 0.320 times the normal uric acid. At the same time, the patients in the high uric acid group are younger and the serum creatinine level is higher than that in normal uric acid group, with rectifying differences. **Conclusions** Patients with end-stage renal disease usually have a high level of uric acid at the beginning of hemodialysis and can reach a stable level one year after hemodialysis. Patients with high and normal uric acid levels have no difference in mortality at the beginning of dialysis. Patients with high uric acid have a higher survival rate when they are grouped by uric acid levels one year after hemodialysis.

【Key words】 Serum uric acid; Hemodialysis; All-cause mortality

近年来研究证实,在普通人群中血尿酸水平与发生心血管事件风险呈正相关。尿酸主要由肾脏排泄,随着肾小球滤过功能的下降,不同分期的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者高尿酸血症发生率逐渐升高,CKD 3 期后的高尿酸血症患病率超过 60%,透析前高尿酸的发生率高达 74.00%~81.82%^[1-2]。在 1989 至 1993 年进行的肾脏病饮食改良(MDRD)研究显示 CKD 3~4 期患者合并高尿酸血症是其全因死亡率及心血管病死率的独立危险因素^[3]。透析可清除部分尿酸,透析后血尿酸水平较前有所下降,有报道在维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者中,高尿酸水平与患者病死率呈正相关^[4-5]。近年来,亦有研究报道增高的血尿酸水平与其全因死亡率及心血管病死率呈负相关^[6]。在 MHD 患者中高尿酸水平与全因死亡率的关系,尤其不同时期的血尿酸水平与全因死亡率的关系,目前存在一定分歧。因此,本研究拟探讨血液透析患者不同时期血尿酸水平与其他的死亡风险之间的关系。

资料与方法

一、研究对象

选取北京大学首钢医院自 2010 年 10 月至 2014 年 10 月新进入血液透析的患者 122 例,其中男性 77 例,女性 45 例,年龄范围 26~83 岁,平均年龄 60 岁。原发病为慢性肾炎 22 例,糖尿病肾病 46

例,高血压肾损害 38 例,血管炎 1 例,淀粉样变肾病 1 例,梗阻性肾病 1 例,慢性间质性肾炎 5 例,泌尿系肿瘤 2 例,还有 6 例病因不祥。所有患者均未服用降尿酸药物,随访至 2015 年 10 月。

二、研究方法

收集患者刚进入透析时(基线)、透析后 3 个月、6 个月、9 个月、1 年稳定时期且间隔两日的透析前的血尿酸、肌酐、尿素氮、血红蛋白、白蛋白、C 反应蛋白等资料,由医院检验科统一采用全自动生化分析仪测得,并计算 Kt/V。

所有患者在随访期均为标准碳酸盐透析,费森尤斯 FX80 透析器,使用费森尤斯 4008S 透析机,透析时间 240 min 左右,血流速 250~300 mL/min,透析液流速 500 mL/min。透析液成分:钠 135 mmol/L、钾 2.0~2.5 mmol/L、钙 1.25~1.5 mmol/L、镁 0.5 mmol/L。

比较透析前后患者血尿酸及其他生化资料的差别。根据血尿酸水平,分别将患者分为高尿酸组(男性 $> 420 \mu\text{mol/L}$, 女性 $> 360 \mu\text{mol/L}$)、正常尿酸组(男性 $\leq 420 \mu\text{mol/L}$, 女性 $\leq 360 \mu\text{mol/L}$),分别比较刚进入透析时及透析后 1 年内平均的高、低尿酸组间全因死亡率的差异,并分析血尿酸水平是否为全因死亡的独立危险因素。

三、统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件包,所有计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料的比较采用配对 t 检验,计数

资料的比较采用 χ^2 检验,使用 Kaplan-Meier 分析高、低尿酸组全因死亡率的差异,使用多因素 COX 回归分析血尿酸水平是否为全因死亡的独立危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

观察期间,122 例血液透析患者死亡 35 例,病死率为 28.7%,平均年住院 21 人次。在比较透析前及透析后 1 年内的血尿酸及其他生化资料的差异,发现刚进入透析时的血尿酸水平为 $(456 \pm 121) \mu\text{mol/L}$,透析后 1 年内嵌的水平为 $(409 \pm 76) \mu\text{mol/L}$,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),且透析后 1 年内的白蛋白、血红蛋白较前明显提高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。(表 1、表 2)

分析不同时期高、低尿酸组间病死率的差异,以刚进入透析时血尿酸水平分组,高尿酸组与低尿酸组比较,全因死亡率差异无统计学意义 ($P = 0.125$);以透析后 1 年内稳定时期(3、6、9、12 个月)的平均血尿酸分组,高尿酸组较低尿酸组全因死亡率降低 ($P = 0.004$)。(图 1)

多因素 COX 回归分析提示透析稳定后高尿酸是全因死亡的独立保护因素,高尿酸组的死亡风险是正常尿酸的 0.32 倍。(表 3)

讨 论

尿酸是人体内嘌呤代谢终末产物,高尿酸血症是由尿酸合成增多或排出减少导致。高尿酸是独立于高血压、糖尿病、高脂血症、肥胖等因素外引起心血管疾病的重要危险因素,并与患者预后关系密切。既往多项针对普通人群或慢性肾脏病研究均证明高尿酸水平是与心血管事件及全因死亡率呈正相关。在 CKD 3 期后,随着肾小球滤过率减少、尿酸排泄障碍血尿酸水平增高,其发生率可高达 50% 以上,这与肾小球和肾小管的功能障碍有关,也与利尿剂使用、肾

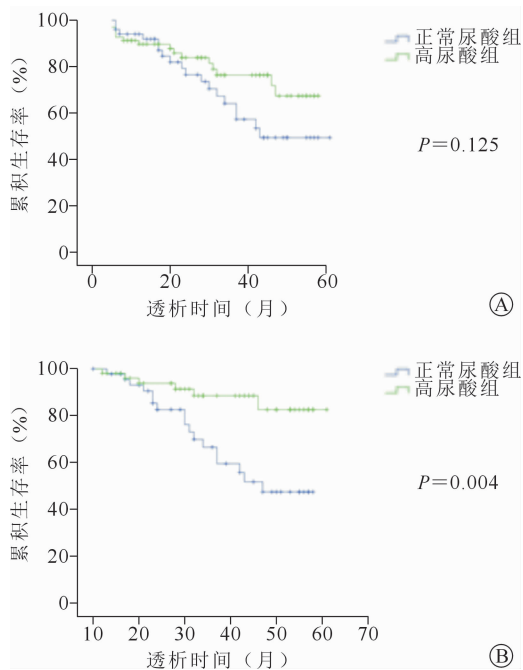


图 1 不同时期血尿酸分组与全因死亡率的关系 A. 基线尿酸分组;B. 透析后 1 年内稳定期尿酸水平分组

脏缺血、缺氧导致尿酸产生过多等有关^[2]。MHD 患者高尿酸水平与患者心血管事件及全因死亡率关系,目前存在分歧,尽管在 2017 年出版了《中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的诊治指南》,但文中同时指出在 MHD 患者中,高尿酸与病死率的关系各家报道差异较大,故需要进一步的研究。本研究就 MHD 患者不同时期血尿酸水平与全因死亡率的关系做分析。

本研究发现刚进入血液透析的患者,其高尿酸发生率高,接近 2/3 的患者血尿酸高于正常值,且与透析后 1 年内血尿酸的平均值比较,基线血尿酸水平明显升高,差异有统计学意义,同时发现刚进入透析时,患者的白蛋白及血红蛋白均较透析后 1 年低,差异有统计学意义。以上提示患者刚进入透析时往往一般情况较差,以此时的尿酸水平分组,高尿酸组与正常尿酸组间病死率无差异。这与在普通人

表 1 透析前及透析后 1 年生化资料的比较

时间	例数	尿酸/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	肌酐/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	白蛋白/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	血钙/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	血磷/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	血红蛋白/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	C 反应蛋白/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
透析前(基线值)	120	456 ± 121	788 ± 465	34 ± 5	2.01 ± 0.28	2.0 ± 0.7	86 ± 21	14 ± 22
透析后 1 年	104	409 ± 76	852 ± 288	39 ± 4	2.42 ± 0.21	2.0 ± 0.6	106 ± 18	12 ± 27
t 值		3.751	-1.681	-9.538	-1.800	0.488	-8.383	0.607
P 值		<0.01	0.096	<0.01	0.075	0.626	<0.01	0.545

表 2 透析后 1 年正常尿酸与高尿酸组一般情况及生化资料的比较

组别	年龄/岁	肌酐/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	白蛋白/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	血钙/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	血磷/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	血红蛋白/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	C-反应蛋白/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	Kt/V
正常尿酸组	62 ± 11	748 ± 261	39.5 ± 4.3	2.61 ± 0.82	1.8 ± 0.6	107 ± 16	13.0 ± 29.3	1.2 ± 0.2
高尿酸组	58 ± 12	939 ± 291	39.5 ± 3.8	2.20 ± 0.16	2.1 ± 0.5	105 ± 20	9.3 ± 23.8	1.3 ± 0.4
t 值	2.004	-3.563	0.097	-0.982	-3.287	0.502	0.653	0.096
P 值	0.048	0.001	0.923	0.328	0.001	0.617	0.515	0.925

表 3 COX 回归分析影响全因病死率的因素

因素	B	SE	Wald	P 值	Exp(B)
尿酸分组	-1.140	0.511	4.972	0.026	0.320
年龄	-	-	0.704	0.402	-
血肌酐	-	-	0.471	0.493	-
血磷	-	-	0.224	0.636	-

群及 CKD 患者中,高尿酸是心脑血管事件及全因病死率的独立危险因素不同,提示刚进入透析时患者的混杂因素多,既存在高尿酸、高血脂等传统死亡危险因素,又存在贫血、低蛋白血症等营养不良这一尿毒症特殊的死亡危险因素,而既往研究已经证实营养不良为尿毒症患者病死率独立危险因素,故以此时的血尿酸水平判断预后,其意义有限,是否根据该尿酸水平进行药物治疗,本研究结论认为获益不足,不支持刚进入透析的患者降尿酸治疗,这与近期的 1 篇研究结论相同^[7]。MHD 治疗 3 个月后,患者的血尿酸逐渐趋于稳定,透析后半年和透析后 1 年的血尿酸平均值差异无统计学意义,都较基线水平有显著下降,这可能与血液透析能够清除尿酸有关,血白蛋白及血红蛋白较前明显升高,后者提示营养状态较前改善,患者水肿、喘憋等尿毒症急性并发症及食欲下降、纳差等慢性并发症均得到改善,以透析 3 个月、6 个月、9 个月及 1 年的血尿酸平均值作为透析患者稳定的血尿酸水平,以该尿酸水平将患者分为高尿酸组和正常尿酸组,分析两组患者的全因死亡率有无差异。本研究发现高尿酸组的病死率更低,这与普通人群及 CKD 人群的研究结果相反,并且既往关于在 MHD 患者中,血尿酸水平对预后判断意义的一些研究结果存在分歧^[6-11]。本研究支持高尿酸预示低病死率的结论,并第一次证实即使透析后 1 年,在未使用降尿酸药物的情况下,高尿酸水平仍预示着较低的病死率。进一步分析发现高尿酸组患者年龄小、血肌酐及血磷高,与正常尿酸组差异有统计学意义,而血红蛋白、白蛋白、C 反应蛋白及 Kt/V 两组间差异无统计学意义,提示高尿酸组患者一般情况更好。为进一步分析高尿酸是否为全因死亡的保护因素,使用多因素 COX 回归分析,将年龄、血肌酐及血磷、血尿酸分组均作为变量纳入回归方程,结果提示该组患者的死亡风险是正常尿酸组的 0.32 倍。众所周知,MHD 患者这一特殊群体,影响全因死亡率的因素不仅包括血糖、血脂这些传统因素,也包括营养不良、钙磷紊乱、透析方式等特殊因素,这两方面因素混杂在一起,且相互影响,使得肾病专科医师在做降脂、降尿酸等临床决策时,

需要全面考虑,也需要医师科学严谨地广泛参与及开展关于这些传统因素与预后的临床试验,以期指导临床工作,改善患者预后,减轻国家及社会的医疗负担。就本研究的结论看,在 MHD 患者中,稳定期的高尿酸组患者预后更好,即高尿酸预示着更高的生存率。

本研究认为对于稳定期的 MHD 患者,高尿酸预示着更高的生存率,这与一般人群的研究结果相反。那么该类人群是否需要降尿酸治疗以及制定血尿酸的目标值,需要更多的临床证据,也是我们现在正在进行的试验。当然本研究的不足是样本量较少、随访时间较短、单中心研究,其结果有待于更大样本、更长期的研究来证实。

参 考 文 献

- [1] 张浩,潘斌斌,范丽,等.慢性肾脏病非透析患者高尿酸血症特点分析[J].临床肾脏病杂志,2018,18(10):620-623,634. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2018.10.007.
- [2] 张静.慢性肾脏病 3~5 期患者血尿酸水平及影响因素分析[J].临床肾脏病杂志,2018,18(9):521-525. DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.20.18.09.002.
- [3] Madero M, Sarnak MJ, Wang XL, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53(5): 796-803. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.12.021.
- [4] Hsu SP. Serum uric acid levels show a 'J-shaped' association with all-cause mortality in haemodialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(2): 457-462. DOI: 10.1093/ndt/gfg563.
- [5] Suliman ME, Johnson RJ, García-López E, et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD [J]. Am J Kidney Dis, 2006, 48(5): 761-771. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.08.019.
- [6] Kim CS, Jin DC, Yun YC, et al. Relationship between serum uric acid and mortality among hemodialysis patients: Retrospective analysis of Korean end-stage renal disease registry data [J]. Kidney Res Clin Pract, 2017, 36(4): 368-376. DOI: 10.23876/j.krcp.2017.36.4.368.
- [7] 李明,李灿明,叶增纯,等.维持性血液透析患者血清尿酸水平对预后的影响[J].中华肾脏病杂志,2019,35(10):728-735. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.10.002.
- [8] 叶玲,祝胜郎,陈结慧,等.维持性血液透析患者血尿酸水平与死亡率的关系[J].广州医学院学报,2013,41(3):68-70,94. DOI:10.3969/j.issn.1008-1836.2013.03.020.
- [9] 王敏茹,张东亮,郑力仁,等.维持性血液透析患者血尿酸水平及变异性与死亡的关系[J].临床和实验医学杂志,2012,11(2):89-91,94. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2012.02.004.
- [10] 安娜.维持性血液透析患者血尿酸水平及其相关分析[J].临床肾脏病杂志,2016,16(10):602-606. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2016.10.005.
- [11] 张虹,童俊容,罗正茂,等.维持性血液透析患者血清尿酸水平与心血管死亡风险的分析[J].浙江临床医学,2015,17(1):1-2.

(收稿日期:2019-11-28)