

· 综 述 ·

慢性肾脏病流行病学调查现状

蒋丽娜 综述, 张 玲 审校

(重庆医科大学附属第二医院肾内科 400010)

关键词:肾脏病学; 流行病学; 调查

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.11.034

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)11-1115-03

1 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)流行病学调查现状

美国肾脏数据登记系统(United States renal data system, USRDS)的数据显示,从 1995~2004 年美国开始肾脏替代治疗(RRT)患者的年发生率由 279.5/百万人口上升至 339.4/百万人口^[1]。美国终末期肾病(ESRD)的年发生率在逐渐上升。最近有人运用马尔可夫模型预测美国 2015 年进入 ESRD 的患者将可能达到 712 290 人^[2]。这对于现有的卫生资源无疑是个极大挑战。中国 1999 年全国透析移植登记报告的数据显示当年新进入透析的患者占透析患者总数的 41.7%,间接提示了中国 ESRD 发病率的上升趋势。美国第 3 次全国健康与营养调查(NHANES III)的数据显示,在各个阶段的 CKD 患者中,ESRD 患者仅占 0.6%^[3],可见在不断增加的 ESRD 患者背后,还隐藏着更多相对早期的 CKD 患者。在中国无疑也存在类似的现象。加之中国卫生系统目前缺乏 CKD 的流行病学数据,部分医生缺少肾脏病学知识,致使相当一部分缺乏临床症状的早期 CKD 患者漏诊,多数是直至出现临床表现、肾功能受损或发展到终末期肾病时才被发现,以至于这部分患者错过了最佳治疗时机。因此,对不同人群进行 CKD 患病率及相关危险因素调查是十分必要的。基于此背景,近年来全球开展了多个大样本量的、关于 CKD 的流行病学研究。这些研究提供了大量关于 CKD 的防治证据,也为中国的相关研究设计提供了经验。

发达国家和地区在 CKD 方面的流行病学调查起步较早。1973 年便有了美国的多种危险因素干预实验(MRFIT),其结果显示血压控制水平及社会经济地位的差别可能与患病率的不同有关。但该研究并未涉及早期的 CKD 患者。从 1989 年开始美国 USRDS,每年均以数据报告的形式对 ESRD 的各种流行病学资料进行详尽地描述和分析。而对早期 CKD 的流行病学研究也较少,但目前已经引起重视。1988 至 1994 年间,美国在全国范围内开展了 NHANES III,参照 K/DOQI 指南 CKD 的诊断标准,CKD 的患病率高达 11.0%;进一步分析提示高血压、糖尿病及年龄与 CKD 患病相关。但 NHANES III 未对肾损害的其他指标如尿沉渣异常、影像学异常等加以肯定,这可能导致低估了肾损害的发生率^[3]。从 2000 年开始,美国启动了肾脏早期评价计划(KEEP2.0),目的在于通过在高危人群中进行早期筛查来提高 CKD 的知晓率、改善临床预后^[4]。该研究是通过通过对高血压、糖尿病患者或高血压、糖尿病及原发肾脏病患者的一级亲属,应用公共传媒宣传,召集符合条件者到指定的地点接受 CKD 相关的筛查项目,包括尿常规、尿微量清蛋白及血肌酐,并应用简化 MDRD 公式计算 eGFR^[5]。2003 年发表的结果显示在 6 071 例被调查对象中,eGFR 下降、微量清蛋白尿及血尿的检出率分别为 15.6%、29.3%及 18.1%,其中 89.1%~96.3%的患者经由本次筛查

发现存在肾脏损伤^[5]。截至 2003 年 8 月,KEEP 的参与者已经超过 22 000 人。在已经启动的 KEEP3.0 中,将进一步召集有 CKD 危险因素的患者进行干预性研究,以评价给参与者提供各种疾病防治措施的知识是否有利于改善其预后。

澳大利亚于 1999~2000 年完成了糖尿病、肥胖和生活方式研究(AusDiab),其中包括了 CKD 的流行病学研究^[6]。研究应用随机抽样的方法从全国选取了大于 25 岁的居民作为研究对象,最终有 10 949 人接受了肾脏病相关问卷及筛查。除血肌酐及尿蛋白/肌酐比值外,还进行了尿沉渣的检测。结果显示 eGFR 下降(<60 mL/min/1.73 min)的患病率为 11.2%,蛋白尿的患病率为 2.3%,血尿的患病率为 2.3%^[6]。根据 K/DOQI 指南 CKD 的诊断标准,则 CKD 的患病率为 16.2%。结果显示,高血压、糖尿病、年龄及性别仍然是 CKD 患病的重要危险因素^[6]。

荷兰也于 2001 年报道了防止肾脏及血管终末期疾病(PREVENDE)研究的结果。该研究对于荷兰格罗宁根市所有 28~75 岁的居民进行了调查,最终 40 856 人(占被调查者的 47.8%)完成了问卷及其调查。结果提示微量清蛋白尿的患病率为 7.2%,年龄、性别、高血压、糖尿病及吸烟是其独立危险因素;在非糖尿病非高血压人群中,微量清蛋白尿的患病率仍高达 6.6%^[7]。

发展中国家对 CKD 流行病学方面的研究相对比较薄弱。其中 2005 年墨西哥曾对 3 564 名 18 岁以上城市公民进行了 CKD 患病率的横断面调查^[8],结果显示 CKD 2、3 期的患病率分别为 289 181 每百万人口(per million population, PMP)和 80 788 PMP。进一步分析提示,肌酐清除率下降与吸烟、喝酒、性别、年龄、经济水平等密切相关^[8]。同为发展中国家的古巴,2004 年的调查发现 CKD 患病率为 149 PMP,透析发生率为 111 PMP,而到了 2006 年 CKD 患病率上升为 275 PMP,透析发生率为 194 PMP,透析发生率以每年 10.6% 的速度上升^[9]。

在亚洲,早期关于 CKD 的筛查,大多数数据来源于体检,且描述并不十分详细。多数采取尿常规,并未包括肾功能及尿微量清蛋白检测。近年,随着对慢性肾脏病认识的深入,流行病学调查得到了较大发展。其中以日本的 CKD 流行病学调查开始时间最早、调查体系最为完善。其中开始较早、随访时间最长的是其 Okinawa 保健协会关于 CKD 的筛查计划。随后在 2000~2004 年日本对 7 个管辖区的成人 CKD 进行了流行病学调查^[10],并依此结果预测全国 CKD 3~5 期的患病率高达 20%。且调查显示在糖尿病和高血压患者中 CKD 的患病率显著高于普通人群。2008 年日本一项 2 012 例人群的回顾性队列研究^[11],调查蛋白尿、血压、血脂、血糖等对 CKD 进展的影响,多因素分析结果表明,年龄、吸烟、高血压、低 HDL-C 是 CKD 的独立危险因素。

韩国在包括首尔、仁川等在内的 7 个主要城市,利用网络和传媒招募志愿者,最终 2 356 名年龄大于 35 岁的居民入选,完成了健康问卷以及 CKD 相关筛查项目,包括血肌酐、血糖、血脂、ACR 等^[12]。2008 年发布的结果显示 eGFR 下降 [$< 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 的患病率为 5.0%,蛋白尿的患病率为 10.2%。根据 K/DOQI 指南 CKD 的诊断标准,则 CKD 的患病率为 1.7%。结果显示,BMI、高血压、糖尿病是 CKD 患病的重要危险因素^[12]。

在 20 世纪 80 年代初期,中国曾在学校、军队及工厂进行过尿常规的筛查,但其中多数在样本选择上存在偏倚或者研究方法过于粗糙。近 10 余年来随着流行病学知识与方法的迅猛发展,中国也掀起了一股 CKD 的流行病学研究的热潮。2003 年香港也启动了 SHARE 计划。该研究对于 1 811 名大于 20 岁的志愿者进行了 CKD 及其危险因素的相关调查。除问卷外,还进行了尿常规及血压的测量。结果显示蛋白尿的患病率为 3.2%,血尿的患病率为 12.5%。但该研究尚未涉及到肾功能。

随后在肾脏病学的提倡下,内地也开始了 CKD 的流行病学调查,研究方法上包括了肾功能,有的甚至包括肾脏形态学检查方面的内容。2006 年北医大就北京市石景山地区中老年人中进行了一项慢性肾脏病的流行病学研究^[13],旨在探讨中国城市中老年人人群中 CKD 的患病率及危险因素。该研究对北京市石景山地区 4 个社区中 2 353 名 40 岁以上的常住居民进行问卷调查、肾脏损伤指标及相关危险因素的检测^[13]。在 2 310 份资料完整的居民中,清蛋白尿的患病率为 6.2%,肾功能下降的患病率为 3.0%,血尿或非感染性白细胞尿的患病率为 0.87%^[13]。根据 K/DOQI 指南 CKD 的定义,该人群中 CKD 的患病率为 9.4%。CKD 相关危险因素分析,提示糖尿病、血压及年龄与 CKD 患病率相关^[13]。与发达国家类似。随后在 2008 年北京一项针对 13 925 名成年人 CKD 流行病学调查显示 CKD 患病率为 13.0%,比 2006 年有所增加。相关危险因素分析示年龄、肾毒性药物、经济状况、心血管疾病史、低高密度脂蛋白水平 ($< 40 \text{ mg}/\text{dL}$)、高血压与 CKD 患病率相关^[14]。

2008 年上海市启动了社区成年人群 CKD 流行病学研究。采用多阶段整群随机抽样法对上海市长宁区江苏街道的 2 596 名 18 岁以上常住居民进行问卷调查并检测肾脏损伤指标及相关危险因素。结果显示,在上海城市社区人群中,CKD 患病率为 11.8%。研究提示除了肾结石、贫血、糖尿病、腹型肥胖、高血压、年龄为 CKD 的危险因素外,高尿酸血症也为 CKD 的危险因素之一^[15]。中国其他地区的 CKD 流行病学调查中也发现高尿酸血症增加 CKD 的危险性^[16-17],但在欧美国家 CKD 流行病学研究中未见类似报道。高尿酸血症不但是高血压及心血管疾病的独立危险因素,也是肾功能下降的危险因素^[18],但目前尚无高尿酸血症是否直接导致肾脏损害的定论,尚有待进一步探索。

中国其他地区包括城市、农村和少数民族地区,也进行了 CKD 流行病学调查,从而获知了当地的患病率。广州成人 10.1%;郑州成人 13.6%;浙江某农村成人 13.5%;云南西双版纳少数民族成人 12.5%;内蒙古自治区呼伦贝尔地区为 12.95%;乌鲁木齐市成人 9.99%^[19]。这些地区 CKD 危险因素与北京、上海及西方发达国家类似。这些研究为了解 CKD 的流行病学现状、危险因素及防治措施提供了大量的信息。

2 CKD 流行病学调查中筛查 CKD 方法的比较

2.1 肾小球滤过率的评估 肾小球滤过率准确反映了肾小球的滤过功能。菊粉清除率是检测肾小球滤过率的金标准,但是检测操作繁琐,临床已不使用。血肌酐检测虽简便易行,但其受其他独立于 GFR 以外因素(如性别、年龄、种族、饮食及实验室检测方法等)的影响,不能真实反映肾小球滤过率的下降,特别是在肾损伤早期。在 NHANES III 研究中,应用简化 MDRD 公式估计 eGFR 并按照 CKD 分期将患者分组,发现各组血肌酐水平有重叠,也证明了血肌酐在评价肾功能方面的局限性。临床上使用较多的放射性核素如 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 肾小球滤过率测定结果较准确,但价格昂贵,不适宜普查使用。K/DOQI 推荐使用 MDRD 公式计算 eGFR。MDRD 公式是 Levey 等通过大量的人群统计得出的以个体血肌酐、身高、体质量、性别、年龄等为变量计算得出的 GFR 预测公式。由于其是从大样本、多种肾脏疾病的人群中推导出来的,同时经大样本验证适用于美国白人与黑人,因此,K/DOQI 推荐在成人应用 MDRD 公式计算 eGFR。但它是否适合中国进行大规模人群的肾小球滤过率的评估尚有争议。左力等研究发现,MDRD 公式在 CKD 1、2 期过低估计 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-GFR,在 CKD 4、5 期则过高估计。基于此,有学者通过大量的人群统计得出 CKD-EPI 在评估肾小球滤过率方面,精确性优于 MDRD 公式,尤其在 CKD 4、5 期^[20-22]。国外已经有国家或地区开始根据其实际情况将其进行改良^[23]。但它是否适合中国进行大规模人群的肾小球滤过率的评估也有待进一步循证医学的证据。早先北京大学第一院肾内科联合多家医院,在国内开发了适合基于中国 CKD 人群特点的改良的简化 MDRD 方程^[24]。但是由于该公式中血清肌酐(SCr)检测是采用比色法进行,而中国目前临床上大多采用酶法检测 SCr;因此,限制了该公式在临床上的推广和应用。建立能利用酶法检测 SCr 数值、适合于中国人的 MDRD 公式是当前亟待解决的问题,也是有效开展 CKD 流行病学调查的基础。

2.2 尿清蛋白的筛查 作为早期肾损伤的标志,清蛋白尿的检测是筛查 CKD 患者快速有效的方法。K/DOQI 指南将微量清蛋白尿定义为 24 h 尿清蛋白 30~300 mg/g,随机尿清蛋白/肌酐比值在 30~300 mg/g;将清蛋白尿定义为 24 h 尿清蛋白大于 300 mg/g,随机尿清蛋白/肌酐比值大于 300 mg/d;而将临床蛋白尿定义为 24 h 尿总蛋白大于 300 mg/d,随机尿清蛋白/肌酐比值大于 200 mg/g。目前,大样本人群筛查使用的是尿试纸条法和尿清蛋白/肌酐比值(ACR)法。香港的 SHARE 计划使用的是尿试纸条法进行的血尿、蛋白尿的定性筛查。而包括 NHANES III、AUSDIAB、北京、上海及广州地区的调查等,均选择了 ACR 法。挪威的 HUNT(The Nord-Trøndelag Health Study)计划,更是采用收集 3 次晨尿标本测定 ACR,再计算平均值的方法,结果更准确。根据 K/DOQI 的指导意见,CKD 应以 3 个月后二次尿蛋白测定阳性为准;中国肾脏病学界也是提倡在 3 个月后对 ACR 检查异常者进行复查,排除干扰因素,提高肾脏损伤指标的可信度。

2.3 尿常规及尿沉渣 尿常规检查是肾脏疾病常规检查方法,既简单易行,又价格低廉,是 CKD 流行病学中常用筛查方法。临床上留取晨尿沉渣检查,以在光学显微镜下 400 倍视野中大于 3 个红细胞定义为血尿;每高倍镜大于 5 个白细胞定义为白细胞尿。现阶段中国 CKD 最主要的原因是肾小球肾炎,所以,血尿的筛查也很重要。畸形红细胞更提示肾实质的损伤,能进行尿红细胞形态学的检查更有助于 CKD 的诊断。

2.4 肾脏形态学检查 K/DOQI 指南中,肾脏影像学异常时肾脏损伤的指标之一,目前除了上海地区的 CKD 流行病学首次将肾脏 B 超检查列为检查项,其他流行病学调查尚未见有影像学检查的报道。在 2008 年的上海城市社区成年人 CKD 流行病学研究结果提示肾结石是 CKD 的危险因素,与相关研究结果一致^[25-26]。肾脏 B 超检查提示肾囊肿患病率高,但目前没有统一标准,是否为 CKD 的危险因素,尚有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(20): 2644-2646.
- [2] Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, et al. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(12): 1373-1375.
- [3] Coresh J, Astor BC, Green T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(1): 8-12.
- [4] Ohmit SE, Flack JM, Peters RM, et al. Longitudinal study of the National Kidney Foundation's (NKF) kidney early evaluation program (KEEP) [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(1): 117-121.
- [5] Brown WW, Peters RM, Ohmit SE, et al. Early detection of kidney disease in community settings: the kidney early evaluation program (KEEP)[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(1): 22-25.
- [6] Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(2): 113-138.
- [7] Hillege HL, Janssen WMT, Bak AAA, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity [J]. *J Intern Med*, 2001, 249(4): 519-520.
- [8] Amato D, Cleto AA, Rutila CL, et al. Prevalence of chronic kidney diseases in an urban Mexican population[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(1): 11-17.
- [9] Pérez-Oliva JF. Current status of renal replacement therapy in Cuba[J]. *Ethn Dis*, 2009, 19(1): 1-4.
- [10] Imai E, Horio M, Iseki K, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2007, 11(2): 156-163.
- [11] Yoshida T, Takei T, Shirota S, et al. Risk factors for progression in patients with early stage chronic kidney disease in the Japanese population[J]. *Intern Med*, 2008, 47(21): 1859-1864.
- [12] Kim S, Lim CS, Han DC, et al. The prevalence of chronic kidney disease (CKD) and the associated factors to CKD in urban Korea: a population-based cross-sectional epidemiologic study[J]. *J Korean Med Sci*, 2009, 24(1): 11-13.
- [13] Zhang LX, Zou L, Xu GB, et al. Community-based screening for chronic renal disease among populations older than 40 years in Beijing[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(9): 1093-1099.
- [14] Zhang L, Zhang P, Wang F, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(3): 373-374.
- [15] Chen N, Wang W, Huang Y. Community-based study on CKD subjects and the associated risk factors[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(16): 2117-2119.
- [16] 谌贻璞. 要认真地重视慢性肾脏病防治[J]. *中华临床医师杂志*, 2009, 3(6): 780-782.
- [17] 徐潇漪, 多景华, 罗洋, 等. 内蒙古呼伦贝尔地区成人慢性肾脏病流行病学调查[J]. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26(6): 768-770.
- [18] Edwards NL. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease [J]. *Cleve Clin J Med*, 2008, 75(1): 13-16.
- [19] 赵红娟, 陆晨, 岳华, 等. 乌鲁木齐市天山区 35 岁以上成人慢性肾脏病流行病学调查及相关因素分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26(6): 780-782.
- [20] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 5(9): 604-606.
- [21] Matsushita K, Selvin E, Bash LD, et al. Risk implications of the new CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD study equation for estimated GFR: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(4): 648-650.
- [22] López-Suárez A, Beltrán-Robles M, Elvira-González J, et al. Comparison of the MDRD and the CKD-EPI equations to estimate the glomerular filtration rate in the general population[J]. *Med Clin*, 2010, 134(14): 617-618.
- [23] Horio M, Imai E, Yasuda Y. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(1): 32-34.
- [24] 全国 eGFR 课题协助组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(10): 1354-1356.
- [25] Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ, et al. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(6): 804-806.
- [26] Saucier NA, Sinha MK, Liang KV, et al. Risk factors for CKD in persons with kidney stones: a case-control study in Olmsted County, Minnesota [J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(1): 61-63.