

维持性血液透析患者 25(OH)维生素 D 水平与病死率相关性分析*

吴姝焜,李贵森,蒲 蕾,洪大情,王君茹,王 莉[△]
(四川省医学科学院/四川省人民医院肾内科,成都 610072)

摘要:目的 分析维持性血液透析(MHD)患者 25(OH)维生素 D[25(OH)D]水平与病死率的关系。方法 收集 2010 年 7 月该院血液净化中心 MHD 患者 156 例,检测患者血 25(OH)D 水平,根据患者血 25(OH)D 水平分为 3 组,分别为缺乏组 49 例、不足组 69 例和正常组 38 例。随访时间为 40 个月,终点事件为全因死亡和心血管疾病死亡。结果 随访 40 个月,156 例中死亡 26 例(16.7%),因心血管疾病死亡 13 例。缺乏组死亡 15 例(30.6%),其中心血管疾病死亡 9 例;不足组死亡 8 例(11.6%),其中心血管疾病死亡 3 例;正常组死亡 3 例(7.9%),其中心血管疾病死亡 1 例。缺乏组全因病死率及心血管疾病病死率分别与不足组和正常组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 曲线分析显示,25(OH)D ≤ 15 ng/mL 是全因和心血管疾病病死率的危险因素($P < 0.05$)。Cox 回归分析未校正($RR = 4.43, 95\%CI: 1.28 \sim 15.32, P < 0.05$)和校正($RR = 4.92, 95\%CI: 1.23 \sim 19.66, P < 0.05$)年龄、性别等因素后结果均显示 25(OH)D ≤ 15 ng/mL 是全因病死率的危险因素,未校正时 25(OH)D ≤ 15 ng/mL 是心血管疾病死亡率的危险因素($RR = 8.12, 95\%CI: 1.04 \sim 64.15, P = 0.047$)。结论 MHD 患者 25(OH)D 水平普遍偏低,25(OH)D ≤ 15 ng/mL 为 MHD 患者全因和心血管疾病病死率的危险因素。

关键词:维持性血液透析;25(OH)维生素 D;全因死亡;心血管疾病死亡

中图分类号:R55

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)05-0641-03

Low level of 25(OH)D predict mortality in maintenance hemodialysis patients*

Wu Shukun, Li Guisen, Pu Lei, Hong Daqing, Wang Junru, Wang Li[△]
(Department of Nephrology, Sichuan Academy of Medical Science/Sichuan People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between the level of 25(OH)D and mortality in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** This study was a prospective cohort study. We enrolled 156 MHD patients of Sichuan people's hospital dialysis center in July of 2010. The patients were divided into three groups according to the level of 25(OH)D. The three groups were normal(25(OH)D > 30 ng/mL), insufficient(15 ng/mL $< 25(OH)D \leq 30$ ng/mL) and deficient(25(OH)D ≤ 15 ng/mL) respectively. All the patients were follow-up 40 months; the end point was all-cause and cardiovascular death. **Results** After follow-up 40 months, there were 26 deaths (16.7%) and 13 cardiovascular deaths among the 156 cases. There were 15 deaths (30.6%) in insufficient group, among which there were nine cardiovascular deaths; there were eight deaths (11.6%) in deficient group, among which there were three cardiovascular deaths; there were three deaths (7.9%) in normal group, among which there was one cardiovascular death. There was statistically significance either between all-cause and cardiovascular mortality of deficient and normal group or between deficient and insufficient group ($P < 0.05$). The Kaplan-Meier curve analysis showed 25(OH)D ≤ 15 ng/mL was the independent risk factor of the all-cause and cardiovascular mortality($P < 0.05$). Cox regression showed 25(OH)D ≤ 15 ng/mL was the independent risk factor of the all-cause mortality in crude analysis ($RR = 4.43, 95\%CI: 1.28 - 15.32, P < 0.05$) and adjusted analysis ($RR = 4.92, 95\%CI 1.23 - 19.66, P < 0.05$). Cox regression showed 25(OH)D ≤ 15 ng/mL was the risk factor of the cardiovascular mortality in crude analysis($RR = 8.12, 95\%CI: 1.04 - 64.15, P = 0.047$). **Conclusion** 25(OH)D ≤ 15 ng/mL was the risk factor and predictor of the all-cause and cardiovascular mortality in MHD patients.

Key words: maintenance hemodialysis; 25(OH)D; all-cause mortality; cardiovascular mortality

维生素 D,特别是其活性代谢产物-活性维生素 D3 是调节体内钙磷代谢平衡的重要激素。维持性血液透析(MHD)患者由于 1 α 羟化酶缺乏,体内活性维生素 D3 水平降低,出现持续的高甲状旁腺激素血症,这与骨病、心血管疾病、免疫抑制和 MHD 患者的高病死率有着密切的关系。Wolf 等^[1]检测 825 例血液透析患者 25(OH)维生素 D[25(OH)D]水平发现,78% 存在维生素 D 不足,18% 存在重度维生素 D 缺乏。同样, Bansal 等^[2]检测 45 例血液透析患者的血 25(OH)D 水平发现维生素 D 缺乏在血液透析患者普遍存在,且其中有 2/3 为重度缺乏。由此可见,维生素 D 不足和缺乏在 MHD 患者中普遍存

在,近年来多个研究也发现维生素 D 缺乏与终末期肾病(ESRD)患者病死率等方面密切相关。本研究通过分析 MHD 患者 25(OH)D 水平与病死率的关系以明确低 25(OH)D 水平是否为死亡的独立危险因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 7 月本院血液净化中心 MHD 患者 156 例,其中男 80 例,女 76 例,平均年龄(59 \pm 15)岁,平均 25(OH)D 水平(22.3 \pm 11.6) ng/mL,共有糖尿病患者 42 例。其中 118 例(75.6%)存在 25(OH)D 水平的不足和缺乏,25(OH)D 缺乏率的比例为 31.4%(49/156)。纳入标准:(1)患

表 1 3 组患者病死率及相关指标比较情况

项目	正常组(n=38)	不足组(n=69)	缺乏组(n=49)
全因死亡[n(%)]	3(7.9)	8(11.6)	15(30.6)*#
心血管疾病死亡[n(%)]	1(2.6)	3(4.3)	9(18.4)*#
糖尿病[n(%)]	6(15.8)	18(26.1)	18(36.7)*
活性维生素 D 治疗[n(%)]	34(89.5)	48(69.6)*	26(53.1)*
平均 25(OH)D($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	38.00 \pm 8.80	22.10 \pm 4.30*	10.30 \pm 2.00*#
血色素($\bar{x}\pm s$, g/L)	104.80 \pm 21.30	103.40 \pm 18.20	103.90 \pm 20.20
ALB($\bar{x}\pm s$, g/L)	40.90 \pm 3.60	39.90 \pm 4.90	39.30 \pm 4.60
胆固醇(mmol/L)	4.80 \pm 1.20	5.00 \pm 1.10	4.70 \pm 1.20
血钙(mmol/L)	2.21 \pm 0.17	2.18 \pm 0.32	2.25 \pm 0.27
血磷(mmol/L)	1.66 \pm 0.62	1.77 \pm 0.48	1.80 \pm 0.43
血 iPTH(pg/mL)	227.00 \pm 217.16	400.77 \pm 319.53*	455.18 \pm 428.05*

*: $P < 0.05$, 与正常组比较; #: $P < 0.05$, 与不足组比较。

表 2 25(OH)D 水平与全因病死率和心血管病死率 Cox 回归分析[RR(95%CI)]

时间	全因死亡			心血管死亡		
	正常组	不足组	缺乏组	正常组	不足组	缺乏组
未矫正	1(REF)	1.51(0.40-5.70)	4.43(1.28-15.32)*	1(REF)	1.70(0.18-16.32)	8.12(1.04-64.15)*
矫正后	1(REF)	1.30(0.32-5.25)	4.92(1.23-19.66)*	1(REF)	1.74(0.18-17.02)	7.46(0.90-61.57)

*: $P < 0.05$, 与正常组比较。

者知情同意;(2)本院透析中心长期 MHD 患者,并可以减少失访;(3)透析频率 1 周 3 次。(4)患者有正常饮食和正常的日常生活活动。(5)正规服用降压药物、注射促红素等治疗,并定期监测血清学指标,如血常规、血生化、iPTH、FER 等。(6)年龄大于 18 岁。排除标准:(1)高龄(≥ 80 岁)。(2)合并慢性感染性疾病。(3)既往半年内曾有心血管事件发生者。根据患者血 25(OH)D 水平将患者分为 3 组,分别为缺乏组[25(OH)D \leq 15 ng/mL]49 例、不足组[15 ng/mL $<$ 25(OH)D \leq 30 ng/mL]69 例和正常组[25(OH)D $>$ 30 ng/mL]38 例。随访时间为 40 个月,终点事件为全因死亡和心血管疾病死亡。维生素 D 不足和缺乏的标准参照 2003 年 KDOQI 指南^[3]:维生素 D 不足为血 25(OH)D 水平 16~30 ng/mL,维生素 D 缺乏为血 25(OH)D 水平小于 15 ng/mL。3 组年龄、性别、透析龄、体质量指数(BMI)、血压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 检测纳入患者血 25(OH)D 水平,并记录患者性别、年龄、透析龄、BMI、有无糖尿病、血压、有无使用活性维生素 D 治疗,血钙、血磷、血 iPTH、血色素、血清蛋白、血胆固醇水平等指标。

1.2.2 指标的检测 清晨采集所有研究对象空腹血,离心留取血清。血钙、血磷、血色素、血清蛋白、血胆固醇、血三酰甘油于本院检验中心进行检测。iPTH 检测采用美国 DPC 公司化学发光分析仪 Immulite1000 型及配套试剂,于本院核医学科完成。25(OH)D 检测采用自动放射免疫分析法,试剂购自天津协和医药科技有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以率表示,采用比较 χ^2 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者病死率及相关指标比较 正常组使用活性维生素 D 治疗的患者数明显多于不足组和缺乏组($P < 0.05$)。缺乏组糖尿病患者比例较正常组升高($P < 0.05$),但与不足组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。3 组血色素、血清蛋白、血胆

固醇、血钙、血磷水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。不足组和缺乏组 iPTH 水平均较正常组升高($P < 0.05$)。随访 40 个月后,156 例中共死亡 26 例(16.7%),其中心血管疾病死亡 13 例,占总死亡人数的 50.0%。缺乏组死亡 15 例(30.6%),其中心血管疾病死亡 9 例;不足组死亡 8 例(11.6%),其中心血管疾病死亡 3 例;正常组死亡 3 例(7.9%),其中心血管疾病死亡 1 例。缺乏组全因病死率及心血管疾病病死率分别与不足组和正常组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 生存分析

2.2.1 全因死亡 Kaplan-Meier 曲线分析显示 25(OH)D \leq 15 ng/mL 是全因死亡的危险因素($P < 0.05$)。Cox 回归分析显示未矫正年龄、性别等因素时 25(OH)D \leq 15 ng/mL 是全因病死率的因素($RR = 4.43, 95\% CI: 1.28 \sim 15.32, P < 0.05$),而矫正了年龄、性别、种族、糖尿病、活性维生素 D 治疗等因素后 25(OH)D \leq 15 ng/mL 仍是全因病死率的独立危险因素($RR = 4.92, 95\% CI: 1.23 \sim 19.66, P < 0.05$),见图 1、表 2。

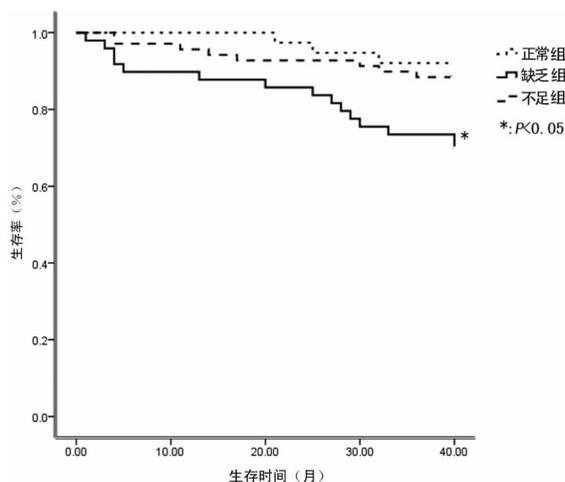


图 1 全因死亡 Kaplan-Meier 曲线

2.2.2 心血管疾病死亡 Kaplan-Meier 曲线分析显示 25(OH)D \leq 15 ng/mL 是心血管疾病病死率的因素($P <$

0.05)。Cox 回归未矫正年龄、性别等因素时结果显示 25(OH)D \leq 15 ng/mL 是心血管疾病病死率的危险因素(RR=8.12,95%CI:1.04~64.15, $P<0.05$),但矫正了年龄、性别、种族、糖尿病、活性维生素 D 治疗等因素后未得到阳性结果(RR=7.46,95%CI:0.90~61.57, $P>0.05$),见图 2、表 2。

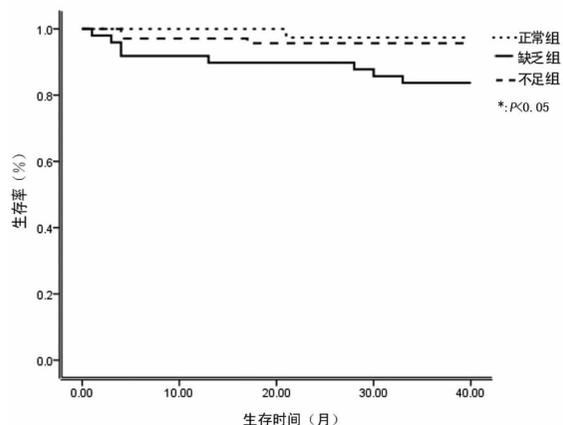


图 2 心血管死亡 Kaplan-Meier 曲线

3 讨论

维生素 D 在人类健康中扮演着很重要的角色,但近年来越来越多的研究表明,慢性肾脏病 (CKD) 患者普遍存在着维生素 D 水平的不足甚至缺乏,这一情况在早期的 CKD 患者中也存在,其程度随着 GFR 的下降而加重^[4]。我国 1 项对 358 例住院 CKD 患者临床资料的回顾性分析发现:358 例患者的 25(OH)D 平均水平为(18.58 \pm 11.7) μ g/L,显著低于正常值。维生素 D 不足及缺乏患病率高达 84.63%,且维生素 D 缺乏的患病率随着 CKD 分期逐级增加^[5]。国外研究也表明,CKD 晚期患者的维生素 D 不足患病率为 81.5%,其程度与肾功能进展呈正相关^[6-7]。上述已提到的研究发现,维生素 D 不足和缺乏在 MHD 患者中普遍存在,不足和缺乏的患病率为 78%^[1-2]。该研究结果显示,MHD 患者的 25(OH)D 水平不足和缺乏率为 75.6%,这与上述研究的结果相似。

MHD 患者一直有着较高病死率,其中心血管疾病是最常见原因。而较多的研究结果也表明,低的 25(OH)D 水平有着更高的病死率。Krause 等^[8] 回顾性分析了德国 1997~2006 年 6 518 例血液透析患者资料,发现 25(OH)D $<$ 12.5 ng/mL 患者的全因病死率为 25(OH)D $<$ 20 ng/mL 的 2 倍,认为 ESRD 患者应维持一定的维生素 D 水平以降低病死率。Barreto 等^[9] 随访观察 56 例 CKD 5 期患者至少 1 年,结果发现血清 25(OH)D $<$ 16.7 ng/mL 者生存率明显低于 25(OH)D $>$ 16.7 ng/mL 者,多因素分析认为 25(OH)D 水平是全因病死率的一个独立预测因子。Wolf 等^[1] 对 825 例血液透析患者检测基线 25(OH)D 水平,并随访 90 d,发现低 25(OH)D $<$ 10 ng/mL 者有更高的病死率,认为维生素 D 缺乏与透析患者早期病死率有关。另外,Drechsler 等^[10] 对 1 108 例糖尿病患者随访 4 年发现,重度维生素 D 缺乏者的心源性猝死发生率 3 倍高于维生素 D 充足者,重度维生素 D 缺乏者的心血管事件发生率和全因病死率明显高于后者,认为维生素 D 缺乏与心源性猝死、心血管事件发生率和全因病死率密切相关。Naves-Díaz 等^[11] 对来自 6 个拉美国家的 MHD 患者随访观察 16 个月,发现接受口服活性维生素 D 患者在心血管事件发生率、病死率方面都明显低于未服用者,说明维持一定水平的维生素 D 水平有助于降低心血管事件发生率和病死率。

本研究结果发现,缺乏组病死率高于不足组和正常组($P<0.05$),矫正和非矫正 Cox 回归均提示 25(OH)D \leq 15 ng/

mL 是 MHD 患者全因病死率的独立危险因素,Kaplan-Meier 曲线分析也得到相同结果。未矫正 Cox 回归和 Kaplan-Meier 曲线分析显示,25(OH)D \leq 15 ng/mL 是 MHD 患者心血管病死率的危险因素,虽然矫正相关因素后未得到阳性结果,作者考虑这可能与样本量有关,这也反映了低的 25(OH)D 水平与高的心血管病死率相关。因为每个研究使用对缺乏、不足定义的 25(OH)D 范围不同,该研究采用的是 KDOQI 定义,所以与其他文献相比 25(OH)D 的值可能不同,但总的来说,本研究结果已提示低的 25(OH)D 水平的 MHD 患者有着高的全因和心血管病死率,可以作为 MHD 患者死亡的预测指标。

综上所述,MHD 患者 25(OH)D 水平普遍偏低,25(OH)D \leq 15 ng/mL 为 MHD 患者全因病死率和心血管疾病病死率的危险因素,25(OH)D 水平缺乏的患者有着更高的病死率,对该类患者应积极补充活性维生素 D。

参考文献:

- [1] Wolf M, Shah1 A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(8): 1004-1013.
- [2] Bansal B, Bansal S, Mithal A, et al. Vitamin D deficiency in hemodialysis patient[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16(2): 270-273.
- [3] National KF, K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(4 Suppl 3): S190-201.
- [4] Kidney Disease: Improving Global Outcome(KDIGO). Diagnosis of CKD-MBD: biochemical abnormalities[J]. *Kidney Int*, 2009, 76: 22-49.
- [5] 吕秩伦, 林颖, 史浩, 等. 慢性肾脏病患者维生素 D 不足与缺乏[J]. *中华肾脏病杂志*, 2009, 25(9): 668-672.
- [6] José L, Górriz1, Molina P, et al. Characteristics of bone mineral metabolism in patients with stage 3-5 chronic kidney disease not on dialysis: results of the OSERCE study [J]. *Nefrologia*, 2013, 33(1): 46-60.
- [7] Damasiewicz MJ, Magliano DJ, Daly RM, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and chronic kidney disease in the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) study[J]. *BMC Nephrology*, 2012, 13: 55-62.
- [8] Krause R, Schober-Halstenberg HJ, Edenharter G, et al. Vitamin D status and mortality of German hemodialysis patients[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(1): 391-395.
- [9] Barreto D, Barreto F, Liabeuf S, et al. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 49(6): 1128-1135.
- [10] Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(18): 2253-2261.
- [11] Naves-Díaz M, Alvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J, et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients [J]. *Kidney*, 2008, 74(8): 1070-1078.