

·临床研究·

白蛋白尿对中老年人群总死亡及心血管病死亡的预测研究

王增武 陈祚 王芳 郑润平 朱曼路 王淑玉 王益新
陆菊明 王海燕 刘力生

【摘要】目的 了解中老年人群白蛋白尿与总死亡及心血管病死亡之间是否有独立关系。**方法** 在北京市首钢社区整群随机选取40岁以上人群2500人，实际调查2315人。收集清晨首次尿标本，测量尿白蛋白和肌酐，计算尿白蛋白/肌酐比(ACR)。以 $ACR < 30$ 、 $30 \sim 299$ 、 $\geq 300 \text{ mg/g}$ 分为正常、微量、显性白蛋白尿3组。微量、显性组合称白蛋白尿组。同时调查心血管病危险因素。4年后对该人群进行随访，共获得1725人的结局事件。使用Cox回归模型调整混杂因素，分析白蛋白尿与死亡的关系。**结果** 研究人群中微量、显性白蛋白尿的患病率分别为7.6%和1.4%。4年后随访结果显示，正常、微量、显性组心血管病死亡事件发生率分别为 $2.7/1000$ 人年、 $19.9/1000$ 人年和 $11.5/1000$ 人年，总死亡发生率分别为 $6.6/1000$ 人年、 $25.9/1000$ 人年和 $57.5/1000$ 人年。调整混杂因素后，与正常组相比，白蛋白尿组发生心血管病死亡的风险(hazard ratio, HR)为5.26(95%CI 2.26~12.24)，发生总死亡的HR为3.34(95%CI 1.82~6.15)。在无心血管病史的人群中，白蛋白尿患者发生心血管病死亡和总死亡的风险分别为6.92(95%CI 1.80~26.58)和2.85(95%CI 1.22~6.65)。**结论** 首钢社区中老年人群中，白蛋白尿是心血管病死亡和总死亡发生的独立预测因素。

【关键词】 白蛋白尿； 总死亡； 心血管死亡

Prediction of all-cause mortality and cardiovascular mortality by albuminuria in middle-to-old-aged Chinese population WANG Zeng-wu*, CHEN Zuo, WANG Fang, ZHENG Run-ping, ZHU Man-lu, WANG Shu-yu, WANG Yi-xin, LU Ju-ming, WANG Hai-yan, LIU Li-sheng. *The National Center of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100037, China

WANG Zeng-wu and CHEN Zuo are the first authors who contributed equally to the article

[Abstract] **Objectives** To investigate the relationship between albuminuria and all-cause mortality and cardiovascular mortality in middle-to-old-aged Chinese population. **Methods** A total of 2500 residents aged more than 40 years old were selected using random cluster sampling in Shougang community, Beijing, and 2315 of them took part in the survey finally. Morning urinary samples were collected. Urinary albumin and creatinine were measured. Albumin to creatinine ratio (ACR) was calculated and used as an index of albuminuria. The subjects were grouped according to ACR: normoalbuminuria (NO, $ACR < 30 \text{ mg/g}$), microalbuminuria (MI, $ACR 30 \sim 299 \text{ mg/g}$), and macroalbuminuria (MA, $ACR \geq 300 \text{ mg/g}$). Albuminuria (AL) group consisted of MI group and MA group. Cardiovascular risk factors were also investigated. Then all-cause mortality and cardiovascular mortality were collected after 4 years. The Cox model was used to analyze the relationship between

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2010.10.006

作者单位：100037 北京，中国医学科学院阜外心血管病医院卫生部心血管病防治研究中心防治网络部(王增武、陈祚、朱曼路、刘力生)；北京大学第一医院肾内科(王芳、王海燕)；首都钢铁公司职工医院内科(郑润平)；北京市高血压研究所(王淑玉、王益新)；解放军三零一医院肾内科(陆菊明)

王增武和陈祚对本文有同等贡献，均为第一作者

albuminuria and all-cause mortality after adjusting for confounders. **Results** The prevalence of microalbuminuria and macroalbuminuria was 7.6% and 1.4% respectively. After 4 years follow-up, the cardiovascular mortality was 2.7/1000 person-years in NO group, 19.9/1000 person-years in MI group, and 11.5/1000 person-years in MA group and the all-cause mortality was 6.6/1000, 25.9/1000 and 57.5/1000 person-years respectively. After adjusting for age, gender, smoking, body mass index, serum lipids, hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular disease at baseline and serum creatinine, the hazard ratio (HR) of cardiovascular mortality in AL group was 5.26 [95% confidence intervals (CI) 2.26-12.24] compared with NO group; the HR of all-cause mortality was 3.34 (95% CI 1.82-6.15). Among patients without cardiovascular disease at baseline, the corresponding HRs were 6.92 (95% CI 1.80-26.58) and 2.85 (95% CI 1.22-6.65) respectively.

Conclusion In the population studied, albuminuria is an independent risk factor for all-cause mortality and cardiovascular mortality.

【Key words】 Albuminuria; All-cause mortality; Cardiovascular mortality

尿微量白蛋白不仅是高血压和糖尿病肾脏损害的早期表现,而且是心血管事件和总死亡的危险因素^[1-3]。不少研究均发现,白蛋白尿是全因死亡和心血管病死亡的独立预测因素^[4-9]。国内尚缺乏有关的前瞻性研究。本研究在北京首钢社区人群中调查了白蛋白尿的流行情况,并进行随访,现将该人群中白蛋白尿与总死亡及心血管病死亡的关系报告如下。

对象与方法

一、研究对象

2004 年在首钢社区选取 40 岁以上人群进行了心血管病危险因素及白蛋白尿流行情况调查。合格对象为 2500 人,其中有 185 人因外出或拒绝配合未能参与,有 2315 人参加了调查,而其中 6 人因为尿白蛋白或尿肌酐数据缺失未参与分析,进入分析的为 2309 人,男性 1139 人,女性 1170 人,年龄 40~84 岁。所有调查对象都签署了知情同意书。4 年后对该人群进行随访,调查死亡事件结局,同时调查心血管病危险因素、实验室检查(未检测尿白蛋白)、精神状态等内容。共计随访到 1725 人,其中 5 人因无尿白蛋白或肌酐资料未参与分析,进入分析的共 1720 人,男性 840 人,女性 880 人。其余人群失访。

二、危险因素调查

参与调查的人员均接受过培训且考核合格。人口学资料(性别、年龄等)、既往病史(慢性肾脏病、高血压、糖尿病等)、行为习惯及家族史等内容采用调查问卷获得,体格指标通过测量获得,

部分生化指标经实验室检查获得。

1. 尿标本收集及检测: 收集检查当日首次晨尿,应用免疫比浊法检测尿微量白蛋白(爱尔兰 Audit),并应用碱性苦味酸法检测尿肌酐(德国 Roche)。微量白蛋白尿定义为尿白蛋白/肌酐比值(ACR)为 30~299 mg/g; 显性白蛋白尿定义为 ACR ≥ 300 mg/g; 正常尿为 ACR < 30 mg/g。微量白蛋白尿和显性白蛋白尿总称为白蛋白尿。

2. 血压测量: 采用汞柱式袖带血压计,坐位休息 5 min 后测量右臂血压。收缩压(SBP)和舒张压(DBP)分别取 Korotkof 第 1 音和第 5 音,连续测量 3 次,每次间隔 > 30 s, 取平均值。高血压定义 SBP ≥ 140 mm Hg 和(或)DBP ≥ 90 mm Hg, 或近两周内服用降压药者。

3. 血生化指标测定: 研究对象空腹 12 h 后取血,放置 30 min,于 3 h 内离心分离血清,进行各种生化指标测定。血糖和总胆固醇测定用氧化酶法(GOD-PAP, CHOD-PAP)测定。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-Chol)用硫酸葡聚糖镁(DS-Mg)沉淀法测定。

4. 吸烟: 现吸烟者定义为至少吸过 500 g 烟叶且目前仍在吸烟者,或至少吸过 20 包香烟或者每日至少吸 1 支且连续吸至少 1 年且目前仍在吸烟者。戒烟者定义为目前不吸烟叶和香烟,但是以前曾吸烟叶或香烟,且最低吸烟量相当于现吸烟者的最低吸烟量者。不符合上述二者则定义为从不吸烟者。

5. 体质量指数(BMI): BMI=体质量(kg)/身高²(m²)。

6. 糖尿病定义: 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 者,

或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 或自述有糖尿病史且近 1 个月内使用胰岛素或口服降糖药, 或严格控制饮食者。

7. 基线心血管病: 包括心肌梗死、脑卒中、外周血管病, 均以患者自述在医院诊断结果为准。

三、终点事件

收集基线数据后, 于 4 年后对所有研究对象进行随访, 终点事件是全因死亡和心血管病死亡, 由调查员经电话或入户随访获得, 并调查相关医疗记录。

四、统计分析

连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 明显偏态分布的数据使用 $M(Q25\%, Q75\%)$ 表示。连续变量多组间比较用方差分析或 Kruskal-Wallis 检验。分类变量组间差异分析使用 χ^2 检验或趋势 χ^2 检验。白蛋白尿与终点事件的关系用 Cox 回归模型分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 方程和 Log-rank 检验。所有统计分析使用 SAS 8.2 软件进行。

结 果

1. 对象基本特征: 微量白蛋白尿和显性白蛋白尿人群的年龄、血压、三酰甘油较高, 高密度脂蛋白胆固醇较低。糖尿病患病率随 ACR 增大而升高 ($P < 0.01$), 见表 1。

2. 不同尿白蛋白水平终点事件的发生率: 随访期间, 研究人群共有 59 例死亡, 其中心血管病死亡 28 例, 癌症死亡 18 例, 其它死亡 13 例。正常、微量、显性白蛋白尿组在 4 年期间总死亡发生率分别为 6.6/1000、25.9/1000 和 57.5/1000 人年; 正常和微量白蛋白尿组心血管病死亡发生率分别为 2.7/1000 和 19.9/1000 人年, 见表 2。在

表 1 各组人群的基本资料

项目	正常尿	微量白蛋白尿	显性白蛋白尿	P 值
例数(%)	1565(91.0)	131(7.6)	24(1.4)	
年龄(岁)	60.3±9.5	62.1±10.5	64.4±10.3	0.016
SBP(mm Hg)	125.8±18.0	135.2±20.1	140.9±19.8	<0.001
DBP(mm Hg)	77.0±10.2	80.5±11.4	81.2±12.9	0.0002
BMI(kg/m ²)	25.3±3.4	25.3±3.0	25.8±1.8	0.739
TC(mmol/L)	5.31±1.06	5.28±0.98	5.71±1.66	0.167
HDL-C(mmol/L)	1.41±0.36	1.33±0.31	1.29±0.31	0.018
LDL-C(mmol/L)	3.05±0.82	3.02±0.83	3.02±0.79	0.931
TG(mmol/L)	1.65(1.10~2.36)	1.80(1.24~2.81)	1.79(1.38~4.22)	0.014
现吸烟(%)	361(23.1)	28(21.4)	5(20.8)	0.880
糖尿病(%)	394(25.2)	73(55.7)	18(75.0)	<0.001
血肌酐(μmol/L)	73.5±17.3	76.8±31.5	79.8±21.8	0.044
CVD	315(20.1)	34(26.0)	7(29.2)	0.168

注: 表中数据为 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q25\%-75\%)$

去除基线有心血管病史者后, 各组总死亡的发生率分别为 5.4/1000、13.2/1000 和 48.4/1000 人年, 正常、微量白蛋白尿组心血管病死亡的发生率分别为 1.4/1000、10.6/1000 人年, 见表 3。

3. 不同白蛋白尿组与终点事件的关联分析: Kaplan-Meier 分析表明, 正常、微量、显性白蛋白尿组总死亡的生存曲线显著分离, 累积生存率依次降低; 心血管病死亡的生存曲线也显著分离, 见图 1。

Cox 回归分析显示, 调整年龄、性别、BMI、胆固醇、吸烟、高血压、糖尿病、基线心血管病史后, 微量和显性白蛋白尿组发生总死亡的 HR 分别为 2.85 (95%CI 1.46~5.60) 和 6.17 (95%CI 2.33~16.36); 发生心血管病死亡的 HR 分别为 5.62 (95%CI 2.39~13.19) 和 2.95 (95%CI 0.37~23.70) 见表 2。即使在去除基线有心血管病史者后, 亚组分析仍显示白蛋白尿与总死亡 (HR 2.85, 95%CI 1.22~6.65) 和心血管病死亡 (HR 6.92, 95%CI 1.80~26.58) 相关, 见表 3。

表 2 各组死亡率和相对风险

组别	例数	人年数	全因死亡		心血管病死亡	
			死亡事件/1000 人年	HR(95%CI)	死亡事件/1000 人年	HR(95%CI)
正常尿	1565	6193	41(6.6)	1	17(2.7)	1
微量白蛋白尿	131	502	13(25.9)	2.85(1.46~5.60)	10(19.9)	5.62(2.39~13.19)
显性白蛋白尿	24	87	5(57.5)	6.17(2.33~16.36)	1(—)	2.95(0.37~23.70)
白蛋白尿	155	589	18(30.6)	3.34(1.82~6.15)	11(18.7)	5.26(2.26~12.24)

表 3 各组基线无心血管病者的死亡率及相对风险

组别	例数	人年数	全因死亡		心血管病死亡	
			死亡事件/1000 人年	HR(95% CI)	死亡事件/1000 人年	HR(95% CI)
正常尿	1250	4955	27(5.4)	1	7(1.4)	1
微量白蛋白尿	97	379	5(13.2)	2.16(0.79~5.91)	4(10.6)	-
显性白蛋白尿	17	62	3(48.4)	5.89(1.71~20.28)	0(-)	-
白蛋白尿	114	441	8(18.1)	2.85(1.22~6.65)	4(9.1)	6.92(1.80~26.58)

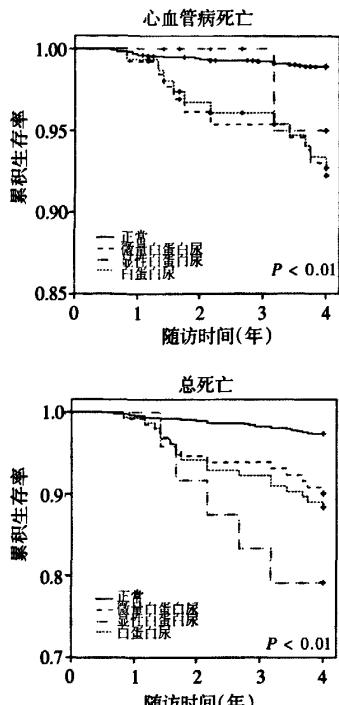


图 1 各组总死亡和心血管病死亡的生存曲线

讨 论

微量白蛋白尿可增加糖尿病患者、高血压患者以及老年人肾脏病、心血管病死亡和全因死亡的危险^[4-6,10]。尽管国外有关于一般人群的研究^[7-9],但我国在这方面的研究不多。尿白蛋白对于预测高血压、糖尿病以及其他原因引起的早期肾损伤具有重要的临床价值。我国高血压、糖尿病人群庞大,慢性肾脏病(CKD)的患病率也较高^[11,12]。因而了解白蛋白尿的患病情况以及与心血管病死亡的关系非常重要。本研究发现,首钢社区 40 岁以上人群中,白蛋白尿患病率为 9.0%,其中微量白蛋白尿、显性白蛋白尿患病率分别为 7.6%、1.4%。Cox 回归分析发现,与正常尿组相比,白蛋白尿是总死亡和心血管病死亡的独立危险因素,

结果与国内流行病学结果类似^[13,14]。

Yuyun 等^[7,8]经随访 6 年发现,英国没有冠心病的人群中,微量白蛋白尿和显性白蛋白尿者发生冠心病的年龄调整后发生率分别为 7.1/1000 和 12.2/1000 人年,与正常尿者相比,冠心病发病危险分别增加了 36% 和 59%;冠心病伴微量白蛋白尿者总死亡的危险增加了 61%;还发现微量白蛋白尿和显性白蛋白尿者总死亡发生率分别为 8.7/1000 和 18.4/1000 人年;微量白蛋白尿者总死亡的危险增加了 48%,心血管病死亡的危险增加了 103%,非心血管病死亡的危险仅在男性中显著增加。Hillege 等^[9]发现,在荷兰一般人群中,尿白蛋白量每增加 1 倍,心血管病死亡的危险增加 29%,非心血管病死亡的危险增加 12%。即使在正常的白蛋白尿水平,这种关系依然存在。

本研究结果提示,在调整了其他因素后,白蛋白尿可使总死亡的风险增加 3 倍,心血管病的风险增加 5 倍;即使去除了基线有心血管病史者后,调整后的总死亡和心血管病死亡风险仍高达 3 倍和 6 倍。如能够有效减少白蛋白尿的发生,则可明显改善预后。糖尿病往往并发心血管病,然而,本研究发现,调整糖尿病史后,结果不变。

不同国家、不同人群的研究结果与本研究结果相似,提示白蛋白尿是心血管病死亡及全因死亡的预测因素。白蛋白尿与死亡间关系的机制还有待进一步研究。肾小球轻度受损时,尿白蛋白便可升高。尿微量白蛋白不仅反映肾小球功能,而更多地反映了全身血管的损害。24 h 尿白蛋白量是确定微量白蛋白尿的金标准,然而其检测较繁琐。Witte 等^[15]发现,首次晨尿样本确定的 ACR 与 24 h 尿白蛋白量有良好的相关性,可代替 24 h 尿白蛋白检测。因此,可采用首次尿检测 ACR,从而开展大规模筛查,有利于发现、预防和控制高血压、糖尿病等慢性病的进展。

虽然不同研究均提示微量白蛋白尿可以预

测总死亡率,但结果有差异。原因可能与如下因素有关:尿白蛋白和肌酐在不同族群、性别间有差异^[16];测量ACR的尿标本有差异;白蛋白尿定义差异;对危险因素定义的差异。

由于本研究随访期仅有4年,事件数有限,对结果有一定影响。虽然失访人数较多(25%),但与入选研究人群比较,失访人群除年龄略高外(61.7比60.5,P=0.015),其余性别构成、吸烟、饮酒、BMI、血肌酐、尿白蛋白水平、血压、血脂、糖尿病史、心血管病史等差异均无统计学意义。因此,由于人群失访对结果造成影响的可能性不大。

综上述,在本研究人群中,白蛋白尿可增加总死亡和心血管病死亡的风险;白蛋白尿是自然人群中总死亡和心血管病死亡的独立危险因素,应给予足够重视。

参 考 文 献

- [1] Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trondelag Health Study (HUNT), Norway. Am J Kidney Dis, 2003, 42: 466-473.
- [2] Romundstad S, Holmen J, Hallan H, et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals: does sex matter? The Nord-Trondelag Health Study (HUNT), Norway. Circulation, 2003, 108: 2783-2789.
- [3] Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA, 2001, 286:421-426.
- [4] Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19: 617-624.
- [5] Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. Arch Intern Med, 1997, 157: 1413-1418.
- [6] Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, et al. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. Br Med J, 1990, 300: 297-300.
- [7] Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al. A prospective study of microalbuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a British population: the EPIC-Norfolk study. Am J Epidemiol, 2004, 159: 284-293.
- [8] Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al. Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. Int J Epidemiol, 2004, 33: 189-198.
- [9] Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation, 2002, 106: 1777-1782.
- [10] Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19: 1992-1997.
- [11] 中国居民营养与健康状况调查报告之一 2002 综合报告. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 53-57.
- [12] Zhang L, Zhang P, Wang F, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. Am J Kidney Dis, 2008, 51: 373-384.
- [13] 黄燕萍, 王伟铭, 裴道灵, 等. 上海城市社区成年人群慢性肾脏病流行病学研究. 中华肾脏病杂志, 2008, 24: 872-877.
- [14] 罗洋, 谌贻璞, 李文歌, 等. 云南省西双版纳地区成人慢性肾脏病流行病学调查. 中华肾脏病杂志, 2008, 24: 609-613.
- [15] Witte EC, Lamberts Heerspink HJ, de Zeeuw D, et al. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. J Am Soc Nephrol, 2009, 20: 436-443.
- [16] Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, et al. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. J Am Soc Nephrol, 2002, 13: 1034-1039.

(收稿日期:2010-05-27)

(本文编辑:杨克魁)