

· 老年人共病专栏 ·

健康人群衰老相关心血管亚临床指标与肾功能的相关性

韩璐璐¹, 白小涓^{2*}, 于 凯¹, 任 飞¹, 陈香美³

(¹中国医科大学附属第一医院老年病科, 沈阳 110001; ²中国医科大学附属盛京医院老年病干诊科, 沈阳 110004; ³解放军总医院肾脏内科, 北京 100853)

【摘要】目的 评价沈阳地区健康人群衰老相关心血管亚临床状态改变及其与肾小球滤过率(GFR)的相关性。**方法** 在横断面研究中, 将沈阳地区505例健康人群按照年龄分为 ≤ 60 岁组($n=274$)和 >60 岁组($n=231$)。进行基本身体状况、血压、血液生化和心血管超声检查。采用左室射血分数(LVEF)评价心脏收缩功能, 二尖瓣E峰与A峰的比值(E/A)、二尖瓣减速时间(MV-DT)、左房容积指数(LAVI)评价心脏舒张功能, 颈动脉内中膜厚度(IMT)、臂踝指数(ABI)和脉搏波速度(PWV)评价血管结构和僵硬程度。采用Cockcroft-Gault公式(GFR_{CG})、中国改良MDRD公式(GFR_{MDRD})和CKD-EPI($GFR_{CKD-EPI}$)公式计算的GFR评价肾脏功能。**结果** 在 ≤ 60 岁组, GFR_{CG} 与IMT($r=-0.238, P<0.01$)和PWV($r=-0.281, P<0.01$)呈显著负相关。 GFR_{MDRD} 与LVEF呈显著负相关($r=-0.221, P<0.01$)。 $GFR_{CKD-EPI}$ 与IMT($r=-0.360, P<0.01$)和PWV($r=-0.327, P<0.01$)呈显著负相关。利用偏相关分析调整年龄、体质指数、腰臀比、收缩压、舒张压、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇等混杂变量后, GFR_{CG} 与LAVI呈显著正相关($r=0.168, P<0.05$)。 GFR_{MDRD} 与LVEF呈显著负相关($r=-0.212, P<0.01$)。 $GFR_{CKD-EPI}$ 与LAVI呈显著正相关($r=0.195, P<0.01$), 与EA呈显著负相关($r=-0.137, P<0.05$)。在 >60 岁组, GFR_{MDRD} 与ABI呈显著正相关($r=-0.167, P<0.05$), 且在调整混杂变量后, 该相关依然显著($r=0.175, P<0.05$)。**结论** 衰老与肾功能下降、大动脉僵硬及心脏舒张功能下降密切相关。在健康人群, 心血管系统和肾脏存在年龄特异的交互作用。

【关键词】 健康人群; 心血管亚临床指标; 肾小球滤过率

【中图分类号】 R592; R692; R541

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00083

Relationship between aging-related cardiovascular subclinical biomarkers and glomerular filtration rate in healthy population

HAN Lu-Lu¹, BAI Xiao-Juan^{2*}, YU Kai¹, REN Fei¹, CHEN Xiang-Mei³

(¹Department of Gerontology and Geriatrics, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China; ²Department of Gerontology and Geriatrics, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China; ³Department of Kidney, Chinese PLA General Hospital Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the relationship between aging-related cardiovascular subclinical state and estimated glomerular filtration rate (GFR) in healthy population in Shenyang. **Methods** In the cross-sectional study, 505 healthy people in Shenyang area were divided into ≤ 60 years and >60 years group. The physical condition, blood pressure, blood biochemical examination and cardiovascular ultrasound were performed. GFR was evaluated by Cockcroft-Gault equation (GFR_{CG}), Chinese modified MDRD formula (GFR_{MDRD}), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation ($GFR_{CKD-EPI}$). Cardiac systolic function was assessed by the left ventricular ejection fraction (LVEF). Cardiac diastolic function was assessed by the ratio between mitral E/A ratio, deceleration time of the early mitral velocity (MV-DT), left atrial volume index (LAVI). Vascular structure and stiffness were assessed by carotid intima-media thickness (IMT), ankle brachial index (ABI) and pulse wave velocity (PWV). **Results** In ≤ 60 years group, GFR_{CG} was significantly negative correlated with IMT ($r=-0.238, P<0.01$) and PWV ($r=-0.281, P<0.01$). There was significant negative correlation between GFR_{MDRD} and LVEF ($r=-0.221, P<0.01$). $GFR_{CKD-EPI}$ was significantly negatively correlated with IMT ($r=-0.360, P<0.01$) and PWV ($r=-0.327, P<0.01$). After adjusting for age, body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), blood pressure, blood lipid, and GFR_{CG} was significantly positively correlated with LAVI ($r=0.168, P<0.05$). There was significant negative correlation between GFR_{MDRD} and LVEF ($r=-0.212, P<0.01$). A significant positive

收稿日期: 2013-04-03; 修回日期: 2013-05-02

基金项目: 国家重点基础研究发展计划基金(2007CB507405, 2013CB530804); 辽宁省科学技术厅课题基金(No.2007225004)

通信作者: 白小涓, Tel: 024-83282776, E-mail: xjuanbai@hotmail.com

correlation of $GFR_{CKD-EPI}$ with LAVI ($r = 0.195, P < 0.01$), and negative correlation with EA ($r = -0.137, P < 0.05$) were observed. In > 60 years group, GFR_{MDRD} was positively correlated with ABI ($r = -0.167, P < 0.05$), which remained significant ($r = 0.175, P < 0.05$) even after adjusting for confounding variables. **Conclusion** In aging process, there is decline in renal function, arterial stiffness and cardiac diastolic function. Our results confirm that there is interaction of cardiovascular system and renal function even in healthy people.

【Key words】 healthy population; cardiovascular subclinical markers; glomerular filtration rate

This work was supported by National Major Basic Research Development Program of China (2007CB507405, 2013CB530804), and Liaoning Province Science and Technology Department Research Program (No. 2007225004).

随着我国进入老龄化社会以及人民生活方式的改变,影响人类健康的疾病谱近年来发生了重大变化,心血管疾病已经成为人类健康的“头号杀手”。慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心血管疾病的主要终末阶段,其患病率随年龄的增加而上升,并呈现出快速增长趋势。我国对35~74岁城乡居民共15518人随机抽样调查的结果显示约有400万CHF患者(患病率约为0.9%)^[1]。

在临床中,CHF患者常并发肾功能不全^[2-4]。Smith等^[5]对16个研究进行荟萃分析显示,在80000例CHF患者中63%合并不同程度的肾功能损伤,且肾功能不全的严重程度与病死率增加呈正相关,血肌酐每递增10mg/L,死亡风险增加33%,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)每递增10ml/min,死亡风险上升7%。病理状态下心血管系统和肾脏的交互作用日益受到研究者重视。2007年ESC/ESH高血压指南^[6]提出, $GFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 和肌酐清除率(clearance of creatine, Ccr) $< 60 \text{ ml}/\text{min}$ 是心血管疾病高危和极高危的重要标志^[3]。即使在肾功能障碍的早期亚临床阶段,心血管系统与肾脏的交互作用仍然存在^[7,8]。有研究显示,在没有慢性肾脏疾病的老年个体,胱蛋白酶抑制剂C(cystatin C, CYSC)的升高与心血管疾病发病和死亡危险增加有关^[9]。

目前,多数心肾交互作用的人群研究均集中在临床阶段的CHF患者,尚缺乏对健康人群心血管亚临床状态与肾脏功能相关性的调查研究。本研究于2007年10月到2008年6月对辽宁省沈阳市505名健康个体进行基本身体状况、血压、血液生化和心血管超声检查,以探讨沈阳地区健康人群心血管亚临床标志与肾脏功能的相关性,为心肾综合征干预的重心前移提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为横断面研究,2007-09至2008-06沈阳各社区的1500名35岁以上、具有初中以上文化、自我评价健康、签署知情同意书的个体进入研究。登

记标准:(1)既往无呼吸、循环、消化、神经、内分泌、泌尿系统疾病,无肿瘤及慢性感染疾病史,自我评价健康,有一定视听功能,无精神障碍,性格健康,情绪稳定,具有一定的学习记忆能力、社会交往能力及适应能力;(2)血压(blood pressure, BP) $< 140/90 \text{ mmHg}$,意识、心理无障碍,头颈部、胸部、腹部及四肢、神经系统无明显异常。因既往病史或体格检查异常排除831名个体。余669名对象在中国医科大学附属第一医院进一步行血、尿常规、血液生化检测及心电图、胸片检查,排除检查结果异常的164名个体,最终505名个体作为健康人进入研究。

1.2 基础数据收集

基线时测量研究对象的年龄、性别、身高、体质量、腰围、臀围,并计算体质量指数[body mass index, BMI = 体质量(kg)/身高²(m²)]和腰臀比值[waist-to-hip ratio, WHR = 腰围(cm)/臀围(cm)]。以许文生氏公式计算体表面积[body surface area, BSA = (0.0061 × 身高 + 0.0128 × 体质量) - 0.1529]^[10]。研究对象静坐休息5~10min后应用汞柱式血压计测量收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。根据年龄将人群分为 ≤ 60 岁组($n = 274$)和 > 60 岁组($n = 231$)。

1.3 血液生化检测及肾小球滤过率的估测

研究对象空腹12h后采静脉血,在中国医科大学附属第一医院检验科应用HITACHI 7600-110大型自动生化分析仪检测白蛋白(albumin, ALB)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(serum creatine, Scr)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

肾功能评价应用Cockcroft-Gault公式^[11]、中国改良MDRD公式^[12]及CKD-EPI公式^[13],并分别表示为 GFR_{CG} , GFR_{MDRD} 及 $GFR_{CKD-EPI}$ 。(1) GFR_{CG} ^[11]。男性: $Ccr(\text{ml}/\text{min}) = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量}(\text{kg})] /$

$[72 \times \text{Scr}(\text{mg/dl})]^{[5]}$; 女性: $\text{Ccr}(\text{ml/min}) = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量}(\text{kg}) \times 0.85] / [72 \times \text{Scr}(\text{mg/dl})]^{[5]}$ 。 $\text{GFR}_{\text{CG}}[\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)] = \text{Ccr}(\text{ml/min}) \times 1.73/\text{BSA}(\text{m}^2)$ 。(2) $\text{GFR}_{\text{MDRD}}^{[12]}$ 。该公式在简化MDRD公式的基础上, 针对中国人进行了种族系数的校正。男性: $\text{GFR}_{\text{MDRD}}[\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)] = 186 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 1.233$; 女性: $\text{GFR}_{\text{MDRD}}[\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)] = 186 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 0.742 \times 1.233$ 。(3) $\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}}^{[13]}$ 。女性: $\text{Scr} \leq 62\mu\text{mol/L} (\leq 0.7\text{mg/dl})$, $\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{年龄}}$; $\text{Scr} > 62\mu\text{mol/L} (> 0.7\text{mg/dl})$, $\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{年龄}}$ 。男性: $\text{Scr} \leq 80\mu\text{mol/L} (\leq 0.9\text{mg/dl})$, $\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{年龄}}$; $\text{Scr} > 80\mu\text{mol/L} (> 0.9\text{mg/dl})$, $\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{年龄}}$ 。

1.4 心脏及颈动脉超声检测^[14]

1.4.1 心脏超声 选用PHILIPS iE33彩色多普勒超声显像仪, 探头型号: S5-1, 频率2.5~3.5MHz。患者取左侧卧位, 采用经胸左心室长轴切面, 测量舒张末期左心室内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVDd), 收缩末期左心室内径(left ventricular end-systolic diameter, LVDs), 左心房前后径(left atrial anterior-posterior diameter, LA-AP-D)、左心房上下径(left atrial long diameter, LV-L-D)和左心房左右径(left atrial medial-lateral diameter, LA-ML-D), 根据椭圆体模型, 通过 $4\pi/3 \times (\text{LA-LD}/2) \times (\text{LA-AP-D}/2) \times (\text{LA-ML-D}/2)$ 公式计算左房容积(left atrial volume, LAV)。左房容积指数(left atrial volume index, LAVI) = LAV/BSA。取心尖四腔和二腔平面, 采用双平面改良Simpson's法测量左室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LV-EDV)、左室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LV-ESV)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。使用脉冲式多普勒, 于心尖四腔切面二尖瓣瓣尖水平检测二尖瓣减速时间(deceleration time of the early mitral velocity, MV-DT), 以及心室充盈早期血流速度(二尖瓣E峰值, mitral E wave, MVE)和心室充盈晚期血流速度(二尖瓣A峰值, mitral A wave, MVA), 并计算E/A比值。

1.4.2 颈动脉超声 研究对象处仰卧位, 颈部垫枕。选取颈总动脉开始膨大处近心端10~15mm处的远侧壁, 测量内膜内表面到中层与外膜交界面的垂直距离作为颈动脉内中膜厚度(inner-media thickness,

IMT); 从内膜内表面至对侧内表面的垂直距离作为颈动脉内径(diameter, D)。开启彩色频谱多普勒模式, 嘱研究对象屏气, 获取血流频谱, 测量舒张末期血流速度(end diastolic velocity, EDV)。

1.5 PWV和ABI测定

采用全自动动脉硬化测量仪(日本科林公司生产VP-1000), 要求研究对象仰卧, 用高精度的双层袖带测量双侧肱动脉和胫前动脉血压(收缩压、平均动脉压、舒张压和脉压差), 通过自动波形分析仪记录肱动脉和胫前动脉的波形。连接心电I导联电极, 进行心电监护, 评估心率及节律。将心音收集器放置在胸骨左缘第四肋间, 检测心音S1和S2。

双侧肱动脉和胫前动脉血压采样点之间的距离根据研究对象身高(H, 单位cm)自动计算所得, 从胸骨上切迹到肘部的路径长度(ΔDa)用下列公式计算: $\Delta\text{Da} = 0.2195 \times H - 2.0734$; 从胸骨上切迹到脚踝的路径长度(ΔDb)用下列公式计算: $\Delta\text{Db} = 0.8129 \times H + 12.328$ 。两个不同部位的压力波形被同时测量, 以确定肱动脉和胫前动脉波形的上升段起始点之间的时间间隔(Ta), 用下列公式计算脉搏波速度(pulse wave velocity, PWV) = $(\Delta\text{Db} - \Delta\text{Da})/\text{Ta}$; 踝臂指数(ankle brachial index, ABI) = 胫前动脉收缩压/肱动脉收缩压, 以上计算由仪器自动完成。整个研究过程中, 检测指标均在研究对象至少休息10min后测量。

1.6 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用Kolmogorov-Smirnov方法进行正态性检验, 组间比较采用独立样本t检验; Pearson相关分析各指标间的相互关系; 多因素分析采用偏相关分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间差异采用Fisher精确概率法进行检验。所有数据分析均使用SPSS16.0软件包进行。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者的一般情况、血压、血脂和肾脏功能指标及两组间比较见表1。研究共入组505名健康个体, 年龄34~91岁, 其中 ≤ 60 岁组274名(52.26%), 年龄 (48.09 ± 7.61) 岁, 男性111例(40.51%); > 60 岁组231名(47.74%), 年龄 (71.79 ± 6.71) 岁, 男性117例(50.65%)。两组性别比例差异有统计学意义($P < 0.05$)。和 ≤ 60 岁组比较, > 60 岁组的SBP、DBP、TC、LDL-C、BUN和Scr显著增高($P < 0.001$),

三个公式计算的GFR均显著降低 ($P < 0.001$)。BMI、WHR、ALB、TG、HDL-C两组差异没有统计学意义 ($P > 0.05$)。

表1 不同年龄组一般情况、血液生化、及肾功能指标的比较
Table 1 Comparison of general data, blood biochemical and renal function indices between two groups ($\bar{x} \pm s$)

指 标	≤60岁组($n=274$)	>60岁组($n=231$)
年龄(岁)	48.09 ± 7.61	71.79 ± 6.71***
BMI(kg/m ²)	23.67 ± 3.11	23.81 ± 3.05
WHR	0.85 ± 0.37	0.85 ± 0.07
SBP(mmHg)	120.69 ± 13.10	135.21 ± 13.07***
DBP(mmHg)	75.05 ± 9.71	78.04 ± 8.03***
ALB(g/L)	48.32 ± 25.01	45.49 ± 3.19
TG(mmol/L)	1.36 ± 1.17	1.43 ± 0.85
TC(mmol/L)	5.09 ± 1.05	5.46 ± 1.07***
HDL-C(mmol/L)	1.63 ± 0.42	1.64 ± 0.42
LDL-C(mmol/L)	2.80 ± 0.75	3.08 ± 0.77***
BUN(mmol/L)	5.09 ± 1.34	5.83 ± 1.41***
Scr(μmol/L)	60.93 ± 12.23	68.87 ± 16.98***
GFR _{CG} [ml/(min · 1.73m ²)]	114.71 ± 20.92	78.20 ± 20.46***
GFR _{MDRD} [ml/(min · 1.73m ²)]	167.55 ± 17.88	157.96 ± 21.74***
GFR _{CKD-EPI} [ml/(min · 1.73m ²)]	106.40 ± 10.25	84.93 ± 13.32***

注: BMI: 体质量指数; WHR: 腰臀比; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; ALB: 白蛋白; TG: 甘油三酯; TC: 血清总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; BUN: 血尿素; Scr: 肌酐; GFR_{CG}: CG公式计算的肾小球滤过率; GFR_{MDRD}: 根据中国人进行了种族系数校正的MDRD公式计算的肾小球滤过率; GFR_{CKD-EPI}: CKD-EPI公式计算的肾小球滤过率。与≤60岁组比较, *** $P < 0.001$

2.2 心血管亚临床指标

和≤60岁组比较, >60岁组的MV-DT、LAVI、IMT、D、ABI显著增加 ($P < 0.05$); LV-EDV、MVE、E/A、EDV显著下降 ($P < 0.05$)。LV-ESV和LVEF在两组差异没有统计学意义 ($P > 0.05$; 表2)。

2.3 心血管亚临床指标与GFR的相关性

如表3所示。在≤60岁组, Pearson相关分析显示GFR_{CG}与IMT ($r = -0.238$, $P < 0.01$)和PWV ($r = -0.281$, $P < 0.01$)呈显著负相关。GFR_{MDRD}与LVEF呈显著负相关 ($r = -0.221$, $P < 0.01$)。GFR_{CKD-EPI}与IMT ($r = -0.360$, $P < 0.01$)和PWV ($r = -0.327$, $P < 0.01$)呈显著负相关。利用偏相关分析调整年龄、BMI、WHR、SBP、DBP、TG、TC、HDL-C、LDL-C等混杂变量后, GFR_{CG}与LAVI呈显著正相关 ($r = 0.168$, $P < 0.05$)。GFR_{MDRD}与LVEF呈显著负相关 ($r = -0.212$, $P < 0.01$)。GFR_{CKD-EPI}与LAVI呈显著正相关 ($r = 0.195$, $P < 0.01$), 与

E/A呈显著负相关 ($r = 0.137$, $P < 0.05$)。

在>60岁组, Pearson相关分析显示GFR_{MDRD}与ABI呈显著正相关 ($r = -0.167$, $P < 0.05$), 且在调整混杂变量后, 该相关依然显著 ($r = 0.175$, $P < 0.05$)。未调整混杂变量前GFR_{CKD-EPI}与EA呈显著正相关 ($r = 0.177$, $P < 0.01$), 与PWV呈显著负相关 ($r = -0.155$, $P < 0.01$), 调整混杂变量后上述相关显著性消失。

表2 不同年龄组心血管亚临床指标的比较
Table 2 Comparison of subclinical cardiovascular indices between two groups ($\bar{x} \pm s$)

指 标	≤60岁($n=274$)	>60岁组($n=231$)
LV-EDV (ml)	87.70 ± 20.90	81.74 ± 22.23*
LV-ESV (ml)	32.79 ± 10.10	31.14 ± 9.87
LVEF(%)	62.76 ± 4.54	62.64 ± 5.07
MVE(cm/s)	81.43 ± 36.76	68.15 ± 15.52***
MVA(cm/s)	67.19 ± 45.25	86.56 ± 17.86***
E/A	1.32 ± 0.72	0.82 ± 0.25***
MV-DT(ms)	154.84 ± 28.09	168.96 ± 42.81***
LAVI(ml/m ²)	18.41 ± 4.41	21.35 ± 5.86***
IMT(mm)	0.51 ± 0.11	0.67 ± 0.13***
D(mm)	6.79 ± 0.77	7.58 ± 1.03***
EDV(mm/s)	23.05 ± 5.02	17.87 ± 5.33***
ABI	1.11 ± 0.075	1.12 ± 0.08*
PWV(cm/s)	1338.29 ± 201.43	1794.88 ± 301.38***

注: LV-EDV:左室舒张末期容积; LV-ESV: 左室收缩末期容积; LVEF: 左室射血分数; MVE: 二尖瓣环E峰; MVA: 二尖瓣环A峰; E/A: 二尖瓣环E峰与A峰比值; MV-DT: 二尖瓣环E峰减速时间; LAVI: 左房容积指数; IMT: 颈动脉内中膜厚度; D: 颈动脉内径; EDV:颈动脉舒张期前向血流速度; ABI: 臂踝指数; PWV: 脉搏波速度。与≤60岁组比较, * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$

3 讨 论

在临床中, CHF患者常并发肾功能不全。病理状态下心血管系统和肾脏的交互作用日益受到研究者重视。2007年ESC/ESH高血压指南提出^[6], 降低的GFR [$< 60\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]和Ccr ($< 60\text{ml}/\text{min}$)是心血管疾病高危和极高危的重要标志。即使在肾功能障碍的早期亚临床阶段, 心血管系统与肾脏的交互作用仍然存在^[7,8]。在进入心肾综合征临床阶段的CHF患者, 心肾交互作用的干预以及重要器官的保护仍是一个难题。因此, 将心肾综合征的干预重心前移对心肾功能保护的重要性更加突出。

本研究发现, 和≤60岁组相比, >60岁组的BUN和Scr显著增高, 且三个公式计算的GFR均显著低于≤60岁组。国外研究显示健康人群GFR与年龄呈显著负相关 ($P < 0.01$), 60岁以上的健康成人GFR较50岁以下者下降20%~30%^[15]。即使在GFR中度下降[GFR

表3 心功能亚临床指标与肾功能的相关分析
Table 3 Association of subclinical cardiac indices with renal function

指 标	≤60岁组						>60岁组					
	GFR _{CG}		GFR _{MDRD}		GFR _{CKD-EPI}		GFR _{CG}		GFR _{MDRD}		GFR _{CKD-EPI}	
	未调整	调整后	未调整	调整后	未调整	调整后	未调整	调整后	未调整	调整后	未调整	调整后
LVEF	-0.011	0.012	-0.221**	-0.212**	-0.054	-0.045	0.105	0.039	-0.07	-0.109	0.114	0.016
E/A	0.05	-0.116	-0.04	-0.065	0.104	-0.137*	0.114	-0.126	0.069	0.047	0.177**	-0.056
MV-DT	-0.078	0.016	0.016	0.071	-0.115	0.026	0.032	0.146	0.054	0.06	-0.011	0.048
LAVI	-0.01	0.168*	-0.066	-0.058	-0.112	0.195**	0.07	0.032	0.023	0.04	0.003	0.005
IMT	-0.238**	0.057	-0.019	0.042	-0.360**	0.057	-0.071	0.111	0.107	0.136	-0.076	0.115
ABI	-0.104	0.01	-0.055	-0.008	-0.117	0.041	0.111	0.1	0.167*	0.175*	0.103	0.024
PWV	-0.281**	-0.04	0.093	0.083	-0.327**	0.022	-0.123	0.151	-0.061	0.014	-0.155*	0.103

注: GFR_{CG}: CG公式计算的肾小球滤过率; GFR_{MDRD}: 根据中国人进行了种族系数校正的MDRD公式计算的肾小球滤过率; GFR_{CKD-EPI}: CKD-EPI公式计算的肾小球滤过率。LVEF: 左室射血分数; E/A: 二尖瓣环E峰与A峰比值; MV-DT: 二尖瓣环E峰减速时间; LAVI: 左房容积指数; IMT: 颈动脉内中膜厚度; ABI: 臂踝指数; PWV: 脉搏波速度。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

45~59ml/(min·1.73m²)的慢性肾脏疾病患者,肾功能下降也可部分归因于正常衰老过程^[16]。此外,本研究还发现和≤60岁组相比,>60岁组的MV-DT、LAVI显著增加,而E/A显著下降,反映老年人心脏舒张功能降低,舒张期充盈方式改变,左室顺应性下降,左室容积增加,这可以解释老年人群舒张性心力衰竭及心房颤动(简称房颤)发生率增加^[17,18]。>60岁组的IMT、ABI、PWV显著增高,提示大动脉随增龄内膜中层增生,僵硬程度增加,顺应性下降,意味着左室肥厚、心力衰竭、冠心病、卒中的风险增加。这些均与以前的研究结果相一致。

本研究利用LVEF评价左室收缩功能,E/A、LAVI、MV-DT评价心室舒张功能,IMT作为血管结构指标,ABI和PWV评价血管僵硬程度,评价心血管亚临床指标与GFR的相关性,并分析了不同年龄组相关性的差异。由于目前GFR计算公式的适用范围及准确性尚存在争议,因此研究同时应用了CG公式^[11],中国人种族系数校正后的改良MDRD公式^[12]以及CKD-EPI公式^[13]。研究结果显示,在≤60岁组,GFR_{CG}和GFR_{CKD-EPI}与IMT以及PWV呈显著负相关,在调整混杂变量后该相关性消失,提示在中年健康人群,肾功能和血管僵硬度的相关性依赖于年龄、血压和血脂而存在。此外,我们还发现,GFR_{CG}与GFR_{CKD-EPI}和LAVI的显著正相关在调整混杂变量后仍然存在。左房容积反映了左室充盈压的变化、心肌重塑过程、以及神经激素的活动^[19]。在一项对1655例65岁及以上老年人群的回顾性研究中,Tsang等^[20]发现左房容积增大与老年房颤较高的发病危险有关。McManus等^[21]发现,在患有慢性心血管疾病患者,GFR降低与房颤的发病独立相关。我们研究结果提示,亚临床肾功能下降可能是通过影响LAVI,从而导致房颤患病风险增加。在调整混杂变量后,GFR_{MDRD}与LVEF的显著负相关仍然存在,提示肾

功能下降可能与心脏收缩功能不全有关。在>60岁组,调整混杂变量后,GFR_{MDRD}与ABI呈显著正相关。这与2012年首都医科大学附属复兴医院吕卫华等人的研究结果相一致^[22],即GFR降低的老年患者ABI值下降,发生周围动脉疾病的风险增加。提示对老年肾功能降低个体,更应注意外周血管疾病的筛查。

需要说明的是,目前外源性标志物肾清除率测定方法仍被视为GFR评价的“金标准”,如菊粉清除试验、99m Tc-D TPA清除试验和51Cr-ED TA清除试验等。但上述方法存在费用昂贵、放射暴露等问题,限制了应用。目前临床上主要利用CG公式、中国改良MDRD公式计算GFR,但这两种GFR评估公式均来自非健康人群,对GFR估计的准确度有待商榷。因此为了保证一定的客观性,本研究除了采用CG公式和中国改良MDRD公式,还采用了CKD-EPI公式。但因为没有金标准,因此确实无法判断某些个别相关性是否受公式影响。未来需要采用“金标准”方法精确评估这些公式的适用性,并对研究结果进行进一步确认。

综上所述,衰老与肾功能下降、大动脉僵硬程度及心脏舒张功能下降密切相关。即使在健康人群,心血管和肾脏也存在年龄特异的交互作用,因此对于有心血管疾病和危险因素的人群,在关注其心血管系统的同时,也应关注其肾脏功能,反之亦然。以便做到早期发现心肾交互作用并及时干预,从而更好地保护心血管和肾脏功能。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会. 2007年中国慢性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1096.
- [2] Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the

- Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization ANCHOR Study[J]. *Circulation*, 2006, 113(23): 2713-2723.
- [3] Amsalem Y, Garty M, Schwartz R, *et al.* Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(8): 1029-1036.
- [4] Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, *et al.* Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure[J]. *Circulation*, 2006, 113(5): 671-678.
- [5] Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, *et al.* Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(10): 1987-1996.
- [6] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, *et al.* 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(12): 1462-1536.
- [7] Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, *et al.* Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency[J]. *Kidney Int*, 1999, 56(6): 2214-2219.
- [8] Go AS, Chertow GM, Fan D, *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(13): 1296-1305.
- [9] Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, *et al.* Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145(4): 237-246.
- [10] Stevenson PH. Height-Weight-Surface formula for the estimation of surface area in Chinese subjects[J]. *中国生理学杂志*, 1937, 3: 327-330.
- [11] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine[J]. *Nephron*, 1976, 16(1): 31-41.
- [12] Ma YC, Zuo L, Chen JH, *et al.* Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2937-2944.
- [13] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [14] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, *et al.* Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005, 18(12): 1440-1463.
- [15] Hoang K, Tan JC, Derby G, *et al.* Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans[J]. *Kidney Int*, 2003, 64(4): 1417-1424.
- [16] O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, *et al.* Age affects outcomes in chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(10): 2758-2765.
- [17] Lakkaa EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease[J]. *Circulation*, 2003, 107(2): 346-354.
- [18] 李虹, 白小涓, 陈香美. 血管衰老机理及检测指标的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(3): 212-215.
- [19] 廖凯, 杨成明. 左房容积指数与慢性心力衰竭病人的预后[J]. *心血管病学进展*, 2009, 30(2): 266-268.
- [20] Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, *et al.* Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women[J]. *Mayo Clin Proc*, 2001, 76(5): 467-475.
- [21] McManus DD, Corteveille DC, Shlipak MG, *et al.* Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study)[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(11): 1551-1555.
- [22] 吕卫华, 王青, 张洪波, 等. 住院老年患者估算的肾小球滤过率与外周动脉疾病相关性研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(13): 3545-3549.

(编辑: 王雪萍)