·临床研究·

蛋白尿对老年人群心脑血管事件及全因死亡的影响

周靖[1],王剑利[2],李俊娟[1],黄金杰[1],陆春红[1],杨颖慧[2],吴寿岭[3]*
(河北省唐山市开滦总医院:[1]肾内科,[2]康复科,[3]心内科,唐山 063000)

【摘 要】 **目的** 探讨蛋白尿对老年人群心脑血管事件及全因死亡的影响。**方法** 本研究为回顾性队列研究,选择参加2006~2007年开滦集团健康体检中年龄≥60岁、无心脑血管等病史、蛋白尿测定资料完整的20 427例职工为观察对象。采用尿常规试纸法检测晨尿,以蛋白尿水平分3组:蛋白尿阴性组(-)17 740例、微量蛋白尿组(±/+)1607例、大量蛋白尿组(≥2+)1080例,随访至2013年12月31日。采用SAS软件对资料进行统计分析。连续性变量组间比较采用方差分析(组间两两比较用SNK法),分类变量组间比较采用χ^2检验。Kaplan-Meier法计算事件发生率。应用Cox比例风险模型评估蛋白尿对心脑血管事件及全因死亡的影响。**结果** 随访期间共发生心脑血管事件1621例,其中蛋白尿阴性组1326例,微量蛋白尿组162例,大量蛋白尿组133例;共发生全因死亡事件2824例,3组分别为2239例、293例和292例。Cox多因素分析显示,与蛋白尿阴性人群相比,微量蛋白尿组与大量蛋白尿组发生心脑血管事件的风险增加,*OR*值分别为1.16(95% *CI* 0.97~1.39)、1.30(95% *CI* 1.07~1.58),发生全因死亡的风险明显增加,*OR*值分别为1.32(95% *CI* 1.16~1.50)、2.02(95% *CI* 1.77~2.30)。**结论** 大量蛋白尿是老年人群心脑血管事件和全因死亡的危险因素。

【关键词】 老年人;蛋白尿;心脑血管事件;全因死亡
【中图分类号】 R592;R696.2 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.07.118

Impact of proteinuria on the risk of cerebrocardiovascular diseases and all-cause mortality in the elderly

ZHOU Jing[1], WANG Jian-Li[2], LI Jun-Juan[1], HUANG Jin-Jie[1], LU Chun-Hong[1], YANG Ying-Hui[2], WU Shou-Ling[3]*
([1]Department of Nephrology, [2]Rehabilitation Department, [3]Department of Cardiology, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China)

【**Abstract**】 **Objective** The aim of this study was to evaluate the relationship between proteinuria and cerebrocardiovascular diseases and all-cause mortality among the elderly. **Methods** This retrospective cohort study enrolled 20 427 employers of Kailuan Group who received the 2006 – 2007 physical examination, the baseline being over 60 years old and no history of stroke and myocardial infarction, and with information for proteinuria test. Proteinuria was measured by urine dipstick test. The subjects were divided into three groups by their proteinuria levels: negative group (–, n = 17 740), microproteinuria group (±/+, n = 1607), and macroproteinuria group (≥2+, n = 1080). Follow-up continued till December 31, 2013. SAS software was used to analyze the data. Variance was used for comparing continuous variables among groups (SNK for the comparison between groups), and chi-square test for comparing categorical variables among groups. The Kaplan-Meier analysis was used to obtain the incidence of events. Cox proportional hazard regression model was used to evaluate the association between exposures and outcomes. **Results** Altogether, 20 427 people were included for the analysis, with 1621 cerebrocardiovascular events and 2824 deaths occurring during the follow-up period. Multivariate analysis adjusted for major traditional cardiovascular risk factors showed a higher risk of cerebrocardiovascular events in microproteinuria group (OR = 1.16, 95% CI 0.97 – 1.39) and macroproteinuria group (OR = 1.30, 95% CI 1.07 – 1.58) than negative group. An increased risk of all-cause mortality was also observed in microproteinuria group (OR = 1.13, 95% CI 1.16 – 1.50) and macroproteinuria group (OR = 2.02, 95% CI 1.77 – 2.30). **Conclusion** Macroproteinuria is a risk factor for cerebrocardiovascular events and all-cause mortality in the elderly.

【**Key words**】 aged; proteinuria; cerebrocardiovascular events; all-cause mortality

Corresponding author: *WU Shou-Ling*, *E-mail*: *drwusl@163.com*

收稿日期:2018-02-08;**修回日期**:2018-03-08
通信作者:吴寿岭,E-mail:drwusl@163.com

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)[1]指肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)降低,即GFR <60 ml/(min·1.73 m^2),或肾损害[(通常指标为蛋白尿/肌酐比(urinary albumin to creatinine ratio,ACR)≥30 mg/g]病史超过3个月的肾脏疾病。蛋白尿是CKD的早期标志。大量研究[2,3]发现,蛋白尿是心脑血管事件及全因死亡的危险因素,且肾损害指标已经用于心血管风险临床指南分层[4]。流行病学研究显示老年人CKD的发病率更高[5],但关于中国老年人CKD与全因死亡的大样本回顾性研究鲜有报道。为此,我们依据开滦研究队列(ChiCTR-TNC-11001489),分析了蛋白尿对开滦研究老年人群心脑血管事件和全因死亡的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2006~2007年(简称2006)由开滦总医院及其下属10家医院对开滦集团在职及离退休职工进行了第1次健康体检,收集相关资料。入选标准:(1)参加2006~2007年度开滦职工健康体检的个体;(2)同意参加开滦研究并签署知情同意书;(3)年龄≥60岁。排除标准:(1)基线数据中与本研究相关的资料缺失;(2)既往有心肌梗死、脑卒中、脑出血及恶性肿瘤病史;(3)估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR) <15 ml/(min·1.73 m^2)。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 流行病学调查及人体测量方法及实验室指标检测见本课题组已发表的文献[6]。

1.2.2 肾脏损伤指标的检测 尿常规检测方法:所有受试者均留取晨尿,DIRUI N-600尿液分析仪检测,干化学法试剂盒为H12-MA尿液分析试纸,厂家为长春迪瑞医疗科技股份有限公司;尿常规中蛋白尿测定采用半定量法[7]:阴性代表尿蛋白<15 mg/dl,±代表尿蛋白15~29 mg/dl,1+代表尿蛋白30~299 mg/dl,2+代表尿蛋白300~1000 mg/dl,3+代表蛋白尿>1000 mg/dl。H12-MA试纸蛋白检测限0.2,仪测范围neg-3.0,目测范围neg-20.0。蛋白尿分组定义:蛋白尿阴性组为(-),微量蛋白尿组为(±/+),大量蛋白尿组为(2+~4+)[8]。

采用两种族CKD-EPI法计算eGFR[9]。

1.3 终点事件

以完成2006年度健康体检时为随访起点,末次随访时间为2013年12月31日。心脑血管事件包括脑出血、脑梗死、蛛网膜下腔出血、心肌梗死事件;全因死亡指随访期间任何原因导致的死亡。由经过统一培训的医师到观察对象就诊的医院对终点事件进行随访。

1.4 统计学处理

体检资料由统一培训的专人录入,并经过网络上传至开滦医院计算机室服务器Oracle 10.2 g数据库,统计分析采用SAS软件9.2版本。连续性变量用$\bar{x}\pm s$表示,已进行方差齐性检验,组间比较用方差分析(组间两两比较用SNK法)。分类变量用n(%)表示,组间比较用χ^2检验。采用Kaplan-Meier法计算事件发生率,Cox比例风险模型分析蛋白尿对心脑血管事件及全因死亡的影响。$P<0.05$为差异有统计学意义(双侧检验)。

2 结 果

2.1 研究人群基线资料

共有101 510名职工参加了2006~2007年度开滦职工健康体检,其中年龄≥60岁者23 847人,排除基线数据中相关资料缺失者1392人,既往有心肌梗死、脑卒中、脑出血病史者1825人,肿瘤患者112人,eGFR <15 ml/(min·1.73 m^2)15人,最终纳入统计分析的例数20 427例。其中男性17 824例,女性2603例;蛋白尿阴性组17 740例、微量蛋白尿组1607例、大量蛋白尿组1080例。年龄、收缩压(systolic blood pressure,SBP)、舒张压(diastolic blood pressure,DBP)、体质量指数(body mass index,BMI)、甘油三脂(triglycerides,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、血尿酸(blood uric acid,BUA)、喜盐饮食、高脂血症病史者的比例在大量蛋白尿组最高;高血压病史、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、血肌酐(serum creatinine,SCr)、体育锻炼、吸烟史、饮酒史在大量蛋白尿组最低,差异具有统计学意义(表1)。

2.2 不同蛋白尿人群的心脑血管事件、全因死亡事件发生情况

以完成2006年度健康体检时点为随访起点,平均随访(6.82±1.15)年。随访期间共发生心脑血管事件1621例,累积发病率为11.64/千人年;全因死亡事件2824例,累积发病率为20.43/千人年。应用Kaplan-Meier法计算终点事件发生率,结果显示,随蛋白尿数量的增加,心脑血管事件、全因死亡率逐渐上升。3组心脑血管事件累积发病率分别为10.93/千人年、14.95/千人年和18.76/千人年,差异有统计学意义($\chi^2=43.63$, $P<0.01$;图1)。全因死亡率分别为18.54/千人年、27.52/千人年及

42.80/千人年，差异具有统计学意义（$\chi^2=206.03$，$P<0.01$；图2）。

2.3 Cox比例风险回归模型结果

以是否发生心脑血管事件、全因死亡为因变量，以不同蛋白尿分组为自变量进行Cox回归分析。与蛋白尿阴性组相比，微量蛋白尿组、大量蛋白尿组发生心脑血管事件的*HR*值分别为1.16（95% *CI* 0.97～1.39）和1.30（95% *CI* 1.07～1.58），全因死亡的*HR*值及95% *CI*分别为1.32（95% *CI* 1.16～1.50）和2.02（95% *CI* 1.77～2.30），详见表2。

3 讨 论

在对20 427例开滦研究老年人群平均随访6.8年后，发现尿常规试纸法测得的蛋白尿是全因死亡的危险因素。在校正传统危险因素后，与蛋白尿阴性人群相比，微量蛋白尿人群与大量蛋白尿人群发生全因死亡的*HR*分别为1.32及2.02。老年人群在出现微量蛋白尿时，发生心脑血管事件的风

表1 不同蛋白尿组受试者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data in different proteinuria groups

Group	*n*	Female [*n*(%)]	Age (years, $\bar{x}\pm s$)	SBP (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	DBP (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	BMI (kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	TG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)
Negative proteinuria	17 740	2350(13.25)	68.59±6.36	139.49±21.19	83.62±11.06	24.81±3.53	1.54±1.13
Microproteinuria	1607	137(8.53)	68.81±6.31	144.50±22.39	86.35±11.77	25.22±3.67	1.75±1.32
Macroproteinuria	1080	116(10.74)	69.31±6.51	149.68±23.69	88.39±13.16	25.50±3.8	1.93±1.47
F/χ^2		33.66	1540.19	140.41	927.95	1060.60	995.88
P value		<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

Group	*n*	LDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	TC (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	FBG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	UA (μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	SCr (μmol/L, $\bar{x}\pm s$)
Negative proteinuria	17 740	2.29±1.03	1.62±0.45	4.95±1.15	5.47±1.74	306.06±88.05	72.82±25.14
Microproteinuria	1607	2.23±1.11	1.61±0.48	4.79±1.31	6.03±2.38	288.76±89.8	72.57±21.22
Macroproteinuria	1080	2.27±1.14	1.59±0.47	5.00±1.4	6.67±3.08	311.13±103.78	67.76±28.36
F/χ^2		192.38	313.71	506.22	598.34	415.74	488.17
P value		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

Group	*n*	Drinking [*n*(%)]	Smoking [*n*(%)]	Halophilic diet [*n*(%)]	Physical exercise [*n*(%)]	Hypertension [*n*(%)]	Hyperlipidemia [*n*(%)]
Negative proteinuria	17 740	2836(17.02)	3945(23.69)	1604(10.31)	4563(28.29)	6572(38.62)	5881(33.17)
Microproteinuria	1607	228(15.43)	334(22.63)	138(9.52)	334(23.03)	446(28.77)	574(35.72)
Macroproteinuria	1080	127(12.82)	199(20.08)	103(10.70)	271(28.11)	219(20.84)	485(44.91)
F/χ^2		26.84	12.90	2.16	8.63	182.06	64.85
P value		<0.01	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; BMI: body mass index; TG: triglycerides; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; TC: total cholesterol; FBG: fasting blood glucose; UA: uric acid; SCr: serum creatinine. 1 mmHg=0.133 kPa

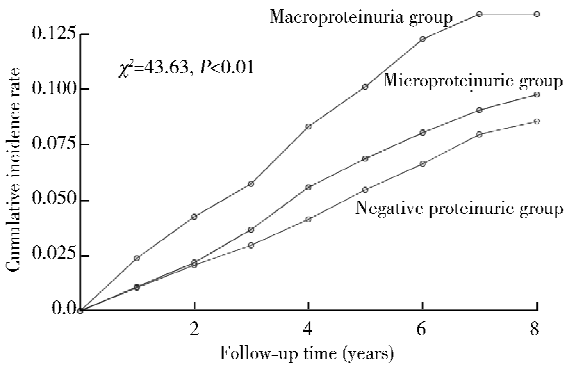


图1 不同蛋白尿组心脑血管事件累积发病率

Figure 1 Cumulative incidence of cardio-cerebral vascular events in different proteinuria groups

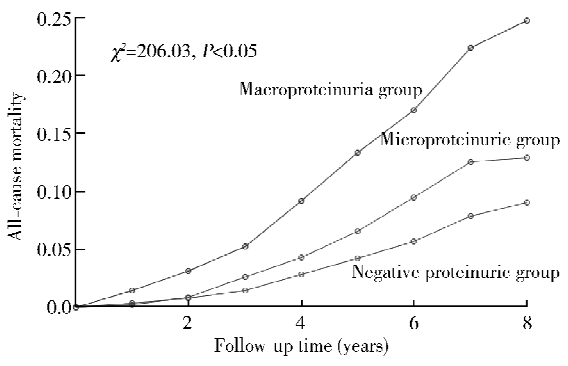


图2 不同蛋白尿组全因死亡发生率

Figure 2 Incidence of all-cause mortality in different proteinuria groups

表2 不同蛋白尿水平与终点事件的Cox回归分析

Table 2 Cox regression analysis of different proteinuria levels and endpoint event

	Model 1		Model 2		Model 3	
	P value	*OR*(95% *CI*)	*P* value	*OR*(95% *CI*)	*P* value	*OR*(95% *CI*)
Cardiocerebral vascular event						
Negative proteinuria		1.00		1.00		1.00
Microproteinuria	>0.05	1.37(1.17 – 1.62)	<0.01	1.35(1.14 – 1.59)	0.09	1.16(0.97 – 1.39)
Macroproteinuria	<0.01	1.72(1.44 – 2.06)	<0.01	1.69(1.42 – 2.02)	<0.01	1.30(1.07 – 1.58)
All-cause mortality						
Negative proteinuria		1.00		1.00		1.00
Microproteinuria	<0.01	1.50(1.33 – 1.69)	<0.01	1.45(1.28 – 1.64)	<0.01	1.32(1.16 – 1.50)
Macroproteinuria	<0.01	2.39(2.11 – 2.70)	<0.01	2.25(1.99 – 2.54)	<0.01	2.02(1.77 – 2.30)

Model 1: single factor analysis; Model 2: gender and age adjustment; Model 3: adjusted gender, age, smoking history, drinking history, physical exercise, salt intake, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, fasting blood glucose and eGFR

险未见明显升高,而大量蛋白尿时发生心脑血管事件的风险是蛋白尿阴性人群的1.3倍。

多数研究[10,11]认为蛋白尿是老年人群全因死亡的独立危险因素。REGARD研究[11]显示,在60~69岁年龄组人群,与ACR<10.0 mg/g组比较,ACR 10.0~29.9 mg/g、ACR 30.0~299.9 mg/g与ACR≥300.0 mg/g组的全因死亡风险分别为1.4(95% *CI* 1.2~1.7)、1.5(95% *CI* 1.2~1.9)和2.3(95% *CI* 1.6~3.6)。慢性肾脏病预后联盟(Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, CKD-PC)的一项荟萃分析[13]发现,在18~54岁组、55~64岁组、65~74岁组及≥75岁组中,ACR≥300 mg/g较ACR<10 mg/g组发生全因死亡的HR分别为2.53(95% *CI* 2.13~3.03)、2.30(95% *CI* 1.84~2.88)、2.10(95% *CI* 1.83~2.44)和1.73(95% *CI* 1.45~2.05)。在本研究中,尿常规试纸法测定的蛋白尿同样是老年人群全因死亡的危险因素。

也有研究[14]发现,尿常规试纸法测定的蛋白尿增加老年人群全因死亡的风险达1.29倍(95% *CI* 1.11~1.49),但并未增加心脑血管死亡的风险。在本研究中,微量蛋白尿并未增加老年人群的心脑血管事件风险,但大量蛋白尿时风险明显增加。该结果与蛋白尿对一般人群的心脑血管事件的影响不尽相同,考虑老年人群中风险相对较低的原因可能与老年人的高血压病、高胆固醇血症及肥胖等发病率更高有关。

蛋白尿与全因死亡相关的机制尚不明确,目前普遍接受的观点是蛋白尿是全身血管内皮功能障碍在肾脏的一种表现[15],肾脏仅是系统性血管内皮损伤的一部分。尽管机制不清,但老年人死亡率随蛋白尿的水平升高而明显增长,这提示我们,CKD的管理策略不应把老年人排除在外,老年CKD患者的初级预防和干预同样具有重要意义。

本研究的局限性在于仅检测了1次尿常规,且对尿路感染等可能的干扰因素未能进行排除,因而可能对结果造成一定程度的偏倚。

【参考文献】

[1] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1 – S266.

[2] Gansevoorort RT, Matsushita K, van der Velde M, *et al*. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes in both general and high-risk populations. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts[J]. Kidney Int, 2011, 80(1): 93 – 104. DOI: 10.1038/ki.2010.531.

[3] Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, *et al*. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis[J]. Lancet, 2010, 375(9731): 2073 – 2081. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.

[4] Perk J, De Backer G, Gohlke H, *et al*. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)[J]. Eur Heart J, 2012, 3: 1 – 77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092.

[5] Fried LF, Palevsky PM. Decreasing prevalence of chronic kidney disease in the United States: a cause for optimism[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(7): 521 – 522. DOI: 10.7326/M16-1649.

[6] Wu S, Huang Z, Yang X, *et al*. Prevalence of ideal cardiovascular health and its relationship with the 4-year cardiovascular events in a northern Chinese industrial city[J]. Circ Cardiovasc Quality Outcomes, 2012, 5: 487 – 493. DOI: 10.1161/CIRCOUT-

COMES.111.963694.

[7] Li J, Huang Z, Hou J, *et al*. Sleep and CKD in Chinese adults: a cross-sectional study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(6): 885-892. DOI: 10.2215/CJN.09270816.

[8] 陈宾，谈春荣，赵旭宏，等. 国产尿液干化学试纸法检测尿微量清蛋白的可靠性评价[J]. 现代检验医学杂志，2011，5(26)：151-152. DOI：10.3969/J.issn.1671-7414.2011.03.005.
Chen B, Tan CR, Zhao XH, *et al*. Evaluation of the reliability of a native urine dry chemistry test paper method to detect urine microalbumin[J]. J Mod Lab Med, 2011, 5(26): 151-152. DOI: 10.3969/J.issn.1671-7414.2011.03.005.

[9] Kong X, Ma Y, Chen J, *et al*. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating glomerular filtration rate in the Chinese population[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(3): 641-651. DOI: 10.1093/ndt/gfs491.

[10] O'Hare AM, Hailpern SM, Pavkov ME, *et al*. Prognostic implications of the urinary albumin to creatinine ratio in veterans of different ages with diabetes[J]. Arch Intern Med, 2010, 170(11): 930-936. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.129.

[11] Muntner P, Bowling CB, Gao LY, *et al*. Age-specific association of reduced estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause mortality[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(9): 2200-2207. DOI: 10.2215/CJN.02030311.

[12] Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, *et al*. Incident ESRD and treatment-resistant hypertension: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(5): 781-788. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.11.016.

[13] Hallan SI, Matsushita K, Sang YY, *et al*. Age and the association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease[J]. JAMA, 2012, 308(22): 2349-2360. DOI: 10.1001/jama.2012.16817.

[14] Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, *et al*. CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53(6): 950-960. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.12.036.

[15] de Jong PE, Gansevoort RT. Albuminuria in non-primary renal disease: risk marker rather than risk factor[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(3): 656-658. DOI: 10.1093/ndt/gfp691.

（编辑：兆瑞臻）

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自2017年1月起，我刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式：(1)中文参考文献采用中英文双语著录，中文在前，英文在后；(2)参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码，应著录，列于末尾。

示例：

[1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al*. Intensive *vs* standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673-2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.

[2] 李葳，邓雅丽，卓琳，等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及meta分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志，2016，15(12)：896-901. DOI：10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al*. Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址：100853 北京市复兴路28号，《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话：010-66936756
网址：www.mode301.cn
E-mail：zhlndqg@mode301.cn