



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

透析前血尿酸水平与腹膜透析患者全因死亡的相关性分析

邱珊芳, 滕杰, 沈波, 裴娟, 蔡青青, 张燕林

引用本文:

邱珊芳, 滕杰, 沈波, 等. 透析前血尿酸水平与腹膜透析患者全因死亡的相关性分析[J]. 中国临床医学, 2020, 27(5): 815–821.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192078>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

老年慢性肾脏病3~5期非透析患者心脏瓣膜钙化特点及其与血清骨代谢标志物的相关性

Cardiac valve calcification and its relationship with serum bone turnover markers in elderly patients with stage 3–5 non-dialysis chronic kidney disease

中国临床医学. 2020, 27(4): 639–644 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200580>

托伐普坦对左室射血分数降低心衰患者预后的影响

Effects of tolvaptan treatment on prognosis of heart failure patients with reduced left ventricular ejection fraction

中国临床医学. 2018, 25(6): 872–878 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180895>

冠状动脉慢血流现象与血液生化指标的相关性分析

Correlation analysis between coronary slow flow phenomenon and blood biochemical indexes

中国临床医学. 2017, 24(6): 916–919 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170228>

阿司匹林对维持性血透合并糖尿病患者心脑血管事件发生风险的影响

Clinical efficacy of aspirin in reducing cardiovascular and cerebrovascular events in maintenance hemodialysis patients with diabetes

中国临床医学. 2017, 24(5): 762–766 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170431>

术前血尿酸水平对心脏手术术后急性肾损伤发生的影响

Effect of preoperative serum uric acid on the risk of the acute kidney injury after cardiac surgery

中国临床医学. 2019, 26(3): 450–455 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190104>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192078

透析前血尿酸水平与腹膜透析患者全因死亡的相关性分析

邱珊芳^{1,2}, 滕杰^{1,3}, 沈波³, 裴娟², 蔡青青⁴, 张燕林^{2*}

1. 复旦大学附属中山医院厦门医院肾病科, 厦门 361006

2. 厦门大学附属第一医院肾内科, 厦门 361000

3. 复旦大学附属中山医院肾病科, 上海 200032

4. 格罗宁根大学医学中心, 格罗宁根 9713KC

[摘要] **目的:**探讨透析前尿酸(uric acid, UA)水平与慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)患者全因死亡的相关性。**方法:**回顾性分析 2001 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日厦门大学附属第一医院收治的以 PD 作为首选肾脏替代治疗的 140 例终末期肾病阶段(end stage renal disease, ESRD)患者的病例资料。根据 UA 水平的三分位间距将所有患者分为 3 组:低 UA 组($<387 \mu\text{mol/L}$, $n=46$)、中 UA 组($387\sim519 \mu\text{mol/L}$, $n=44$)和高 UA 组($\geq 519 \mu\text{mol/L}$, $n=50$)。比较 3 组全因死亡的风险比并采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。**结果:**UA 每增加 $20 \mu\text{mol/L}$, 全因死亡风险增加 0.3% ($\text{HR}=1.003$, $95\%\text{CI } 1.00\sim1.005$, $P=0.019$)。高 UA 组较低 UA 组的全因死亡率高, HR 为 2.3 ($95\%\text{CI } 1.06\sim5.01$, $P=0.035$), 且透析 3 年内 UA 对死亡风险预测价值更高。**结论:**UA 水平与 PD 患者全因死亡率正相关, 透析前 UA 升高是全因死亡的独立危险因素, 提示控制 UA 水平有助于延长 PD 患者生存时限。

[关键词] 慢性肾衰竭; 腹膜透析; 尿酸; 全因死亡率**[中图分类号]** R 692.5 **[文献标志码]** A

Correlation of serum uric acid before dialysis and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients

QIU Shan-fang^{1,2}, TENG Jie^{1,3}, SHEN Bo³, PEI Juan², CAI Qing-qing⁴, ZHANG Yan-lin^{2*}

1. Department of Nephrology, Xiamen Branch, Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen 361006, Fujian, China

2. Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian, China

3. Department of Nephrology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

4. Medical Center of Groningen University, Groningen 9713KC, Netherlands

[Abstract] **Objective:** To explore the correlation of serum uric acid (UA) level before dialysis and mortality in patients undergoing peritoneal dialysis. **Methods:** The clinical data of 140 patients with end-stage renal disease (ESRD) treated with PD as the first choice of renal replacement therapy in the First Affiliated Hospital of Xiamen University from January 1, 2001 to December 31, 2017 were retrospectively analyzed. The patients were divided into three groups based on the tertile of uric acid level: low UA group ($<387 \mu\text{mol/L}$, $n=46$), middle UA group ($387\sim519 \mu\text{mol/L}$, $n=44$) and high UA group ($\geq 519 \mu\text{mol/L}$, $n=50$). The risk ratio of all-cause death was compared among the three groups, and the survival curve was drawn by the Kaplan-Meier method. **Results:** For every $20 \mu\text{mol/L}$ increased in UA, the risk of all-cause death increased by 0.3% ($\text{HR}=1.003$, $95\%\text{CI } 1.00\sim1.005$, $P=0.019$). The all-cause mortality in the high UA group was higher than that in the low UA group, HR was 2.3 ($95\%\text{CI } 1.06\sim5.01$, $P=0.035$), and the value of UA in predicting death risk within 3 years after dialysis was higher. **Conclusions:** UA may be positively correlated with all-cause mortality in patients undergoing maintenance peritoneal dialysis. The increase of baseline UA may be an independent risk factor for all-cause mortality in those patients indicating that control of the UA level may be helpful to prolong the survival time of patients undergoing peritoneal dialysis.

[Key Words] chronic renal failure; peritoneal dialysis; uric acid; all-cause mortality**[收稿日期]** 2019-11-15**[接受日期]** 2020-05-07**[基金项目]** 上海市“科技创新行动计划”技术标准项目(19DZ2205600), 上海市“科技创新行动计划”科普项目(19DZ2321400). Supported by Shanghai “Science and Technology Innovation Plan” Technical Standard Project (19DZ2205600) and Popular Science Project (19DZ2321400).**[作者简介]** 邱珊芳, 硕士, 住院医师. E-mail: 15359907692@139.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0592-5262108, E-mail: zyl59@139.com

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是影响人类健康的重大疾病。我国 CKD 患者高达 1.2 亿,对医疗和社会造成巨大压力。CKD 进展至终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD;尿毒症)阶段需透析或肾移植。随着腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)技术的不断成熟,目前越来越多的患者选择 PD 作为肾脏替代治疗的首选方案。尿酸(uric acid, UA)是人体内源性和外源性摄入嘌呤代谢的终产物,肾脏是主要排泄器官。CKD 和 ESRD 患者经常出现高尿酸血症。研究^[1-2]表明,高尿酸血症与高血压、冠状动脉疾病、代谢综合征及 CKD 发生有关。但国内外关于 UA 与 PD 患者心血管死亡及全因死亡关系的研究存在相互矛盾的情况^[3-5]。本研究通过对单中心 140 例 PD 患者进行回顾性分析,收集基线 UA 数据及其他可能影响 PD 患者生存预后的危险因素数据进行分析,探讨 PD 患者中 UA 水平与全因死亡率之间的关系,为如何更好地控制 PD 患者 UA 水平,降低死亡风险、改善预后提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2001 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日厦门大学附属第一医院以 PD 作为首选肾脏替代治疗的 140 例 ESRD 患者的病例资料。患者平均年龄为 57(44~65)岁,45%为男性($n=63$)。患者原发病包括肾小球肾炎 57 例,糖尿病肾病 45 例,高血压肾病 16 例, IgA 肾病 8 例,狼疮肾炎 3 例,药物引起的肾损害 2 例,抗中性粒细胞质抗体(ANCA)相关性肾损害 3 例,痛风性肾病 3 例,病因不明 3 例。PD 开始时患者伴发疾病包括糖尿病($n=53$, 37.9%)、高血压($n=132$, 94.3%)和心血管疾病($n=74$, 52.9%)。本研究经过厦门大学附属第一医院批准,所有患者均知情并签署知情同意书。

纳入标准:患者年龄 ≥ 18 岁;规律透析 ≥ 3 个月;坚持每 1~3 个月入院行腹膜平衡试验(PET)评估或腹透门诊随访检查;使用的透析液为 Baxter 公司的 PD-2 双联系统 PD 液,每日透析剂量 6~8 L。排除标准:PD 持续时间较短(短于 3 个月);患有明确的恶性肿瘤或化疗;临床资料缺失;中途退出腹膜透析改肾移植、血透或转入其他医疗机构继续治疗。

1.2 分组方案 根据进入 PD 时基线 UA 的三分位数间距将所有患者分为 3 组:低 UA 组($< 387 \mu\text{mol/L}$, $n=46$)、中 UA 组($387 \sim 519 \mu\text{mol/L}$, $n=44$)和高 UA 组($\geq 519 \mu\text{mol/L}$, $n=50$)。

1.3 观察指标 从医院的电子数据库中获得 PD 开始时的人口学特征和临床资料,包括性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、透析时长、高血压、糖尿病、心血管疾病病史,血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、降尿酸药物(别嘌呤醇、非布司他)、促红细胞生成素(erythropoiesis stimulating agents, ESA)、利尿剂(呋塞米)、钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)和他汀类药物应用与否,白细胞计数(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血钾(kalium, K)、血钙(calcium, Ca)、血磷(phosphorous, P)、血清白蛋白(albumin, Alb)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、UA、三酰甘油(triglyceride, TG)、胆固醇(cholesterol, CHO)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、甲状旁腺激素(immunoreactive parathyroid hormone, iPTH)。

1.4 随访方式及起点、终点事件 通过检索医院的电子病历系统及电话回访的方式获得患者结局指标。生存时间:开始 PD 治疗至研究截止(2017 年 12 月 31 日)或发生终点事件时间。起点事件:患者行 PD 导管置入术。患者至研究截止日期仍在 PD 治疗为存活;心脑血管事件、感染和不明原因死亡为终点事件。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 进行统计分析。正态分布的连续性变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量以 $n(\%)$ 表示。对于数据缺失小于 10%的变量,通过取其他所有对象的均值或中位数来补齐缺失值;缺失数据超过 10%的数据则不予纳入分析。呈正态分布、方差齐的资料采用单因素方差分析,非正态、方差不齐的用非参数检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。当样本数 $N < 40$ 或理论频数 $1 < T < 5$ 时,采用 Fisher 确切概率法。

对基线 UA 与全因死亡的相关性分析采用生存分析。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间

比较采用 log-rank 检验。以患者死亡作为研究事件终点,将患者的临床基线资料、合并症、用药情况及相关实验室指标分别纳入 Cox 回归分析,推导血清 UA 和全因死亡率分层的 HR 值和相应的 95% CI。将 $P<0.05$ 及有重要临床意义的因素纳入多因素 Cox 回归分析,并校正性别、年龄、高血压、糖尿病、心血管疾病、BMI、残余肾功能(residual renal function, RRF)等因素。所有统计检验均为双侧,检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 一般资料比较 结果(表 1)显示:3 组利尿剂的使用、高血压肾损害比例差异有统计学意义($P<0.05$);高 UA 组利尿剂使用率、高血压肾损害比例明显高于其他组。组间性别、年龄、BMI,透析时长、RRF,高血压、糖尿病、心血管疾病、糖尿病肾病、原发性肾小球肾炎比例,ACEI/ARB、CCB、降尿酸药物、他汀类药物使用差异无统计学意义。

表 1 3 组患者入院时一般资料比较

指标	低 UA 组(N=46)	中 UA 组(N=44)	高 UA 组(N=50)	P 值
男性 n(%)	21(45.7)	17(38.6)	25(50.0)	0.540
年龄(岁)	57.5(43.0,65.0)	53.5(45.0,65.0)	59.5(43.0,65.0)	0.053
BMI(kg/m ²)	22(19.0,24.3)	22.9(20.8,26.2)	22.9(20.7,25.0)	0.195
透析时长(月)	33.8(21.5,62.2)	31.9(19.0,73.3)	28.4(16.8,65.6)	0.663
药物使用 n(%)				
ACEI/ARB	10(21.7)	8(18.2)	10(20.0)	0.915
CCB	40(93.2)	41(80.0)	41(87.1)	0.271
别嘌醇	1(2.2)	3(6.8)	6(12.0)	0.174
他汀	16(34.8)	15(34.1)	13(26.0)	0.598
利尿剂	1(2.2)	5(11.4)	17(22.0)	0.009
ESA	28(60.0)	29(65.0)	27(54.0)	0.495
合并症 n(%)				
肾小球肾炎	22(47.8)	20(45.5)	15(30.0)	0.153
糖尿病肾病	15(32.6)	14(31.8)	16(32.0)	0.996
高血压肾病	4(8.7)	1(2.3)	11(22.0)	0.010
其他*	5(10.9)	9(20.5)	8(16.0)	0.457
高血压	42(91.0)	43(97.7)	47(94.0)	0.420
糖尿病	17(37.0)	18(40.0)	18(36.0)	0.632
心血管疾病	23(50.0)	20(45.0)	31(62.0)	0.247
RRF(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	6.5(5.2,8.0)	6.2(4.8,8.2)	5.7(4.5,7.0)	0.053
Hb(g/dL)	76(69,91)	80(71,87)	79(69,93)	0.692
Alb(g/L)	34.8±4.5	35.7±3.6	36.3±4.4	0.228
UA(μmol/L)	286.2±81.5	460.5±35.7	591.8±87.2	<0.001
BUN(mmol/L)	19.2(14.7,25.7)	22.5(16.3,29.5)	24.6(19.7,30.1)	0.007
Scr(μmol/L)	733.1±277.0	778.4±252.5	882.4±272.9	0.022
K(mmol/L)	3.8(3.4,4.2)	4.2(3.7,4.7)	4.0(3.7,5.1)	0.013
校正 Ca(mmol/L)	2.2(2.0,2.3)	2.2(2.0,2.3)	2.1(1.9,2.2)	0.059
P(mmol/L)	1.5±0.6	1.8±0.5	1.9±0.6	0.001
LDL(mmol/L)	2.4(1.7,3.0)	2.6(1.9,3.2)	2.6(2.0,3.3)	0.332
CHO(mmol/L)	4.3(3.3,4.9)	4.6(3.8,5.3)	4.5(3.6,5.7)	0.265
TG(mmol/L)	1.29(0.8,1.5)	1.4(1.1,1.9)	1.4(1.0,1.7)	0.092
iPTH(pg/mL)	161.8(82.9,296.0)	247.6(125.2,373.0)	273.1(190.0,350.2)	0.119

*继发性肾脏病、系统性红斑狼疮、抗中性粒细胞胞质抗体相关肾损害等

2.2 总人群的死亡危险因素单因素 Cox 回归分析 结果(表 2)显示:年龄($HR=1.05, 95\%CI 1.02\sim1.07, P<0.001$),心血管疾病($HR=3.40, 95\%CI 1.69\sim6.84, P=0.001$),K($HR=1.04, 95\%CI 1.69\sim6.84, P=0.012$)均是 PD 患者死亡的危险因素,而使用 ESA 则是 PD 患者的保护性因素($HR=0.46, 95\%CI 0.25\sim0.83, P=0.01$)。

2.3 总人群的死亡危险因素多因素 Cox 回归分析 结果(表 3)显示:UA 作为连续性变量、其他条件相同时,血尿酸水平每升高 $20\ \mu\text{mol/L}$,PD 患者

全因死亡风险增加 $0.3\%(HR=1.003, 95\%CI 1.000\sim1.005, P=0.019)$,年龄越大死亡风险越高($HR=1.043, 95\%CI 1.014\sim1.073, P=0.003$),血钾越高死亡风险也越高($HR=0.304, 95\%CI 1.400\sim1.036, P=0.028$)。年龄、K、UA 均为 PD 患者死亡的独立危险因素。

结果(表 4)显示:UA 作为分类变量时,高 UA 组较低 UA 组死亡风险升高($HR=2.308, 95\%CI 1.062\sim5.017, P=0.035$),即高 UA 组的死亡风险是低 UA 组的 2.3 倍。

表 2 总人群的死亡危险因素单因素 Cox 回归分析

变量	HR(95%CI)	P 值	变量	HR(95%CI)	P 值
UA(每升高 $20\ \mu\text{mol/L}$)	1.04(1.00~1.08)	0.048	BUN	0.99(0.96~1.02)	0.722
低 UA	-	-	RRF	1.04(0.95~1.13)	0.377
中 UA	0.81(0.36~1.80)	0.614	K	1.44(1.08~1.91)	0.012
高 UA	1.60(0.82~3.19)	0.167	校正 Ca	0.95(0.70~1.29)	0.76
男性	0.87(0.49~1.53)	0.632	P	1.12(0.74~1.70)	0.573
年龄	1.05(1.02~1.07)	<0.001	CHO	1.14(0.91~1.42)	0.226
BMI	1.03(0.96~1.09)	0.349	TG	1.17(0.82~1.66)	0.367
高血压	1.18(0.36~3.85)	0.780	LDL	1.19(0.91~1.55)	0.189
糖尿病	1.70(0.98~2.94)	0.055	iPTH	1.00(0.99~1.01)	0.677
心血管疾病	3.40(1.69~6.84)	0.001	ACEI/ARB	1.16(0.57~2.34)	0.666
WBC	1.07(0.94~1.22)	0.272	CCB	0.97(0.43~2.86)	0.955
Hb	1.01(0.99~1.02)	0.190	别嘌醇	1.04(0.37~2.92)	0.928
Alb	1.00(0.94~1.06)	0.906	他汀类药物	1.63(0.88~3.01)	0.120
ALP	1.00(0.99~1.00)	0.769	利尿剂	0.61(0.22~1.72)	0.355
LDH	0.99(0.99~1.02)	0.179	ESA	0.46(0.25~0.83)	0.010
Scr	0.99(0.99~1.00)	0.229	Ca	0.81(0.37~1.79)	0.616

表 3 模型 1:UA 作为连续性变量的多因素 Cox 回归分析结果

变量	b 值	Sb	Wald χ^2	P 值	HR	95%CI(RR)
UA(每升高 $20\ \mu\text{mol/L}$)	0.003	0.001	5.462	0.019	1.003	1.000~1.005
年龄	0.042	0.014	8.665	0.003	1.043	1.014~1.073
糖尿病	0.202	0.344	0.346	0.557	1.224	0.624~2.402
高血压	-0.092	0.677	0.018	0.892	0.912	0.242~3.441
心血管疾病	0.688	0.427	2.597	0.107	1.989	0.862~4.590
K	0.336	0.153	4.805	0.028	0.304	1.400~1.036
RRF	0.058	0.560	1.058	0.304	1.060	0.949~1.183
降尿酸药	0.058	0.582	0.010	0.921	1.059	0.339~3.312
利尿剂	-0.733	0.595	1.514	0.219	0.481	0.150~1.544
ESA	-0.532	0.340	2.455	0.117	0.587	0.302~1.143
BMI	-0.023	0.042	0.311	0.577	0.977	0.900~1.060

表 4 模型 2:UA 作为分类变量的多因素 Cox 回归分析结果

变量	<i>b</i> 值	<i>Se</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	HR	95%CI(RR)
低 UA 组	-	-	-	-	-	-
中 UA 组	-0.042	0.417	0.010	0.921	0.959	0.423~2.174
高 UA 组	0.836	0.396	4.457	0.035	2.308	1.062~5.017
年龄	0.045	0.015	9.198	0.002	1.046	1.016~1.078
糖尿病	0.063	0.342	0.034	0.853	1.065	0.545~2.082
高血压	-0.031	0.667	0.002	0.963	0.970	0.263~3.582
心血管疾病	0.670	0.425	2.491	0.114	1.954	0.850~4.491
K	0.375	0.152	6.049	0.014	1.455	1.079~1.962
RRF	0.065	0.056	1.364	0.243	1.067	0.957~1.190
降尿酸药	0.011	0.588	<0.001	0.985	1.011	0.319~3.204
利尿剂	-0.735	0.597	1.517	0.218	0.480	0.149~1.544
ESA	-0.435	0.339	1.646	0.199	0.647	0.333~1.258
BMI	-0.025	0.041	0.377	0.539	0.957	0.900~1.056

2.4 PD 患者 3 年生存情况 结果(图 1)显示:随访期间,共有 48 例死于心脑血管事件、感染或不明原因。低 UA 组 1 年生存率为 83.5%、3 年生存率为 41.8%,中 UA 组 1 年生存率为 77.6%、3 年生存率为 33.3%,而高 UA 组 1 年生存率为 70.8%、3 年生存率为 11.8%。高 UA 组 3 年内生存率低于低 UA 组($\chi^2=7.36,P=0.007$);高 UA 组 3 年内生存率低于中 UA 组($\chi^2=4.26,P=0.039$);低 UA 组与中 UA 组 3 年内生存率无统计学差异($\chi^2=0.45,P=0.502$)。

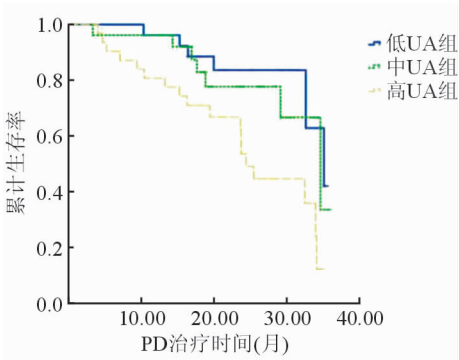


图 1 3 组 PD 患者 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

3.1 本研究结果 UA 是人体嘌呤代谢的最终产物,66%~80%的 UA 经肾排泄,CKD 患者常合并高尿酸血症。UA 介导的生物学效应依赖于机体内环境。在生理状态下,血清 UA 作为抗氧化剂可保护机体,但当内环境发生改变时,临床中可观察到不同的效应。UA 是否促 CKD 的进展或仅是肾功

能损伤的一个标志,目前尚无定论。本研究调整了年龄、性别、心血管疾病、糖尿病、K、ESA、利尿剂、降尿酸药物使用等混杂因素后,发现较高的 UA 水平是 PD 患者全因死亡的独立危险因素;患者 UA 每升高 20 $\mu\text{mol/L}$,死亡风险增加 0.3%, $\text{UA}>519 \mu\text{mol/L}$ 患者较 $\text{UA}<387 \mu\text{mol/L}$ 患者死亡风险升高了 2.3 倍,且这一现象在透析 3 年内更为显著。

3.2 UA 对 PD 患者死亡的影响不确定 目前关于 PD 患者早期的生存状况、UA 对 PD 患者死亡率影响的研究存在相互矛盾的结果。Feng 等^[6]一项 156 例受试者接受 PD 治疗的回顾性研究发现,UA 水平升高与死亡率升高有关,是全因死亡的独立危险因素。近期向世龙等^[7]的一项大型多中心观察性研究也得出了相同的结论。越来越多的实验和临床研究表明,UA 是一种内皮毒素,在内皮功能障碍中起作用。UA 可诱导血管平滑肌细胞增殖,减少血管一氧化氮的产生,激活肾素-血管紧张素系统,引起内皮细胞功能障碍^[8-11]、增加动脉硬化程度^[12]。此外,UA 可通过影响血小板的聚集和黏附功能,引起血液流变学变化^[13]。Bae 等^[14]一项随访 6 年共纳入 1 738 例 PD 患者的回顾性分析发现,UA 低($<55 \text{ mg/L}$)是慢性透析患者全因死亡的预测因子。Chang 等^[15]对 309 例 PD 患者的随访发现,UA 水平降低提示死亡风险增加。这种矛盾的结果可能与回顾性设计导致统计差异有关。此外,UA 的一个重要来源是膳食中嘌呤和核苷酸的摄入,血清 UA 水平一定程度上可反映机体营养状况。营养不良和蛋白质消耗往往伴随着炎症和氧

化应激。而 Bae 等的研究^[14]中,平均 UA 水平较低的患者具有较低的 BMI、磷、血清白蛋白水平,较高的糖尿病比例和营养不良比例。因此研究结果可能存在一定的偏倚。Chang 等^[15]研究也同样是存活组具有较高的 UA 及血清白蛋白水平,但该研究仅分析了未使用降 UA 药物状态下患者的生存情况。

3.3 性别差异 Lai 等^[3]发现,高 UA 是女性 PD 患者全因死亡、心血管和感染相关死亡的保护因素。Xia 等^[16]对中国华南地区 1 278 例 PD 患者进行了观察,只在男性患者中发现高 UA 是全因和心血管死亡的独立危险因素。关于 UA 性别差异影响的原因尚未明确,目前认为可能是由于研究人群的差异、随访时间、混杂因素及男女之间的血清 UA 水平差异所致;也可能是由于与男性相比女性 UA 水平更低,患痛风的可能性小。但在绝经后,性别差异减小^[17]。同时性激素也可能导致男性和女性之间 UA 水平的差异。有动物实验研究^[18-19]证实,雌二醇、孕酮和睾酮可影响 UA 转运体,绝经后小鼠血清 UA 水平高于绝经前小鼠。此外,与女性相比,男性更不容易受到 UA 相关的损伤,男性动脉硬化、静息性脑梗死与颈内动脉阻力指数风险更低^[20-21]。Lai 等^[3]的研究中未评估女性患者的绝经状态,且大多数女性糖尿病患者($n=125, 89.9\%$)年龄在 45 岁以上;此外,在 45 岁及以上的女性糖尿病患者中,血清 UA 浓度与全因和心血管死亡率之间无显著关联。由于年龄小于 45 岁的女性糖尿病患者较少,因此该结果可能存在一定偏倚。确切的原因尚待进一步研究。

3.4 PD 后期死亡危险因素 本研究发现,UA 水平与全因死亡正相关。在 ESRD 这种特殊人群中 UA 有害影响大于其有益方面,且这一现象在 3 年随访时间内很明显。UA 水平升高在 PD 早期对死亡的预测价值更高;PD 后期由于饮食过度限制及营养丢失,UA 可能更大程度上反映了患者的营养状态。其次,PD 治疗可降低和清除血清 UA,因此在随访期间,PD 患者血清 UA 水平是动态变化的。本研究分析了基线数据,未涵盖观察期内血清 UA 水平的详细纵向变化。另有研究^[22-23]表明,PD 比血液透析对 RRF 具有更好的保护作用,但随着透析时间延长,患者的 RRF 仍在逐年下降,在透析后期大多数患者进入无尿阶段。钱勇^[24]关于 PD 患者心血管钙化危险因素的研究表明,RRF 越差,患者对血磷及炎性因子清除越少,体内尿毒症毒素残留

越多,越易促进血管钙化。Haynes 等^[25]研究发现,不同的原发病导致的慢性肾脏病 RRF 下降速度不同,多囊肾、糖尿病肾病和肾小球肾炎患者的 RRF 年下降率分别为 (3.8 ± 0.5) 、 (2.5 ± 0.8) 、 (1.9 ± 0.6) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。本研究人群中位 RRF 为 $6.5(5.2, 8.0)$ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。由此估计,维持 PD 治疗 3 年左右患者基本丧失 RRF,此时 UA 与患者死亡的关系相对减弱。Dong 等^[26]研究也认为,调整传统的心血管危险因素后,一般 PD 患者的 UA 在心血管和全因死亡率方面的预后价值较低。后期 PD 患者的死亡主要危险因素为高龄和心脑血管疾病。

综上所述,基线 UA 水平与 PD 患者全因死亡率正相关。透析前 UA 升高是全因死亡的独立危险因素,控制 UA 水平可能有助于延长 PD 患者生存时限。但本研究为单中心回顾性研究,结果可能存在偏倚,今后需进一步开展多中心前瞻性研究得以证实。

参考文献

- [1] MWASONGWE S E, FÜLÖP T, KATZ R, et al. Relation of uric acid level to rapid kidney function decline and development of kidney disease: the Jackson heart study[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2018, 20(4):775-783.
- [2] TSAI C W, LIN S Y, KUO C C, et al. Serum uric acid and progression of kidney disease: a longitudinal analysis and mini-review[J]. PLoS One, 2017, 12(1):e0170393.
- [3] LAI K J, KOR C T, HSIEH Y P. An inverse relationship between hyperuricemia and mortality in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. J Clin Med, 2018, 7(11). pii: E416.
- [4] CHANG W, ZHANG W, WANG X, et al. The association of longitudinal serum uric acid and all-cause mortality in incident peritoneal dialysis patients[J]. Blood Purif, 2019, 47(1-3):185-192.
- [5] HSU S P, PAI M F, PENG Y S, et al. Serum uric acid levels show a 'J-shaped' association with all-cause mortality in haemodialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 9(2):457-462.
- [6] FENG S, JIANG L S, SHI Y B, et al. Uric acid levels and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients[J]. Kidney Blood Press Res, 2013, 37(2-3):181-189.
- [7] XIANG S L, ZHANG X, XIE X, et al. High serum uric acid level is a mortality risk factor in peritoneal dialysis patients: a retrospective cohort study[J]. Nutr Metab (Lond), 2019, 16:52.
- [8] KANG D H, PARK S K, LEE I K, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation

- and nitric oxide production of human vascular cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(12):3553-3562.
- [9] KARBOWSKA A, BORATYNSKA M, KUSZTAL M, et al. Hyperuricemia is a mediator of endothelial dysfunction and inflammation in renal allograft recipients[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(8):3052-3055.
- [10] TANG Z, CHENG L T, LI H Y, et al. Serum uric acid and endothelial dysfunction in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients[J]. *Am J Nephrol*, 2009, 29(5):368-373.
- [11] YU M A, SÁNCHEZ-LOZADA L G, JOHNSON R J, et al. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(6):1234-1242.
- [12] AMARO S, URRÁ X, GÓMEZ-CHOCO M, et al. Uric acid levels are relevant in patients with stroke treated with thrombolysis[J]. *Stroke*, 2011, 42(1 Suppl):S28-S32.
- [13] VANNORSDALL T D, JINNAH H A, GORDON B, et al. Cerebral ischemia mediates the effect of serum uric acid on cognitive function[J]. *Stroke*, 2008, 39(12):3418-3420.
- [14] BAE E, CHO H J, SHIN N, et al. Lower serum uric acid level predicts mortality in dialysis patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24):e3701.
- [15] CHANG W, UCHIDA S, QI P, et al. Decline in serum uric acid predicts higher risk for mortality in peritoneal dialysis patients-a propensity score analysis[J]. *J Nephrol*, 2020, 33(3):591-599.
- [16] XIA X, ZHAO C, PENG F F, et al. Serum uric acid predicts cardiovascular mortality in male peritoneal dialysis patients with diabetes[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26(1):20-26.
- [17] SINGH J A. Racial and gender disparities among patients with gout[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2013, 15(2):307.
- [18] HOSOYAMADA M, TAKIUE Y, SHIBASAKI T, et al. The effect of testosterone upon the urate reabsorptive transport system in mouse kidney [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2010, 29(7):574-579.
- [19] TAKIUE Y, HOSOYAMADA M, KIMURA M, et al. The effect of female hormones upon urate transport systems in the mouse kidney [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2011, 30(2):113-119.
- [20] HEO S H, LEE S H. High levels of serum uric acid are associated with silent brain infarction [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 297(1-2):6-10.
- [21] CIPOLLI J A, FERREIRA-SAE M C, MARTINS R P, et al. Relationship between serum uric acid and internal carotid resistive index in hypertensive women: a cross-sectional study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2012, 12:52.
- [22] LANG S M, BERGNER A, TÖPFER M, et al. Preservation of residual renal function in dialysis patients: effects of dialysis-technique-related factors[J]. *Perit Dial Int*, 2001, 21(1):52-57.
- [23] SELBY N M, KAZMI I. Peritoneal dialysis has optimal intradialytic hemodynamics and preserves residual renal function: Why isn't it better than hemodialysis? [J]. *Semin Dial*, 2019, 32(1):3-8.
- [24] 钱 勇. 腹膜透析患者发生心血管钙化的影响因素[J]. *临床医学*, 2017, 37(4):14-16.
- [25] HAYNES R, STAPLIN N, EMBERSON J, et al. Evaluating the contribution of the cause of kidney disease to prognosis in CKD: results from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP)[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(1):40-48.
- [26] DONG J, HAN Q F, ZHU T Y, et al. The associations of uric acid, cardiovascular and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e82342.

[本文编辑] 翟铖铖, 贾泽军