

• 论 著 •

基于 CHARLS 数据库肌酐水平与心脏病患者死亡的相关性分析

郭卫华^{1,2}, 杨 滨¹, 雷永兰², 李 靖^{2△}

1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 攀枝花市中心医院检验科, 四川攀枝花 617067

摘要:目的 基于中国健康与养老追踪调查(CHARLS)大型社区研究数据库,探究中国中老年人群肌酐水平预期心脏病发生死亡的相关性。方法 收集 CHARLS 数据库中心脏病患者的 2011 年血液学检查结果及 2018 年生存情况数据,将患者按 2018 年生存情况分为死亡组和存活组,共纳入死亡组 133 例,存活组 982 例。比较两组一般人口学、血液学检查结果、疾病史的差异,并通过线性回归方法分析与心脏病死亡有关的因素。结果 与存活组相比,死亡组的平均年龄更高、男性比例更多,差异有统计学意义($P < 0.05$);与存活组相比,死亡组心脏病有关的风险指标(如慢性肺部疾病、胃部疾病或消化系统疾病)患者比例更高($P < 0.05$),死亡组有哮喘、吸烟史的比例更高($P < 0.05$)。两组在有无高血压、血脂异常、糖尿病或血糖升高、肝脏疾病、卒中、情感及精神方面问题、与记忆相关的疾病、关节炎或风湿病方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。血液学检查结果显示,两组肌酐、血小板计数、尿素氮、血糖、C 反应蛋白、尿酸、血红蛋白水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);而白细胞计数、平均红细胞体积、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白、红细胞比容比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。多因素 Logistic 线性回归分析结果显示,除胃部疾病或消化系统疾病、哮喘、吸烟史、血糖、C 反应蛋白、年龄是心脏病患者死亡的高风险因素外,2011 年心脏病患者的肌酐水平和长期死亡风险增加有关[比值比(OR)=3.068,95%CI:1.193~7.894, $P=0.020$]。结论 高肌酐水平可能预示着心脏病患者死亡风险增加,胃部疾病或消化系统疾病、哮喘、吸烟史、血糖、肌酐、C 反应蛋白、年龄可能是中老年心脏病患者长期死亡风险的危险因素。

关键词:肌酐; 心脏病; 死亡; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.07.018

中图法分类号:R541

文章编号:1673-4130(2024)07-0853-05

文献标志码:A

Empirical analysis of the correlation between creatinine and death in patients with heart disease based on CHARLS databaseGUO Weihua^{1,2}, YANG Bin¹, LEI Yonglan², LI Jing^{2△}

1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua, Sichuan 617067, China

Abstract: Objective To explore the association of creatinine levels with expected death from heart disease in middle-aged and elderly Chinese population based on a large community study database of CHARLS. **Methods** Hematological examination results of heart disease patients in 2011 and survival data in 2018 were collected in the database, and the patients were divided into death group and survival group according to their survival in 2018. A total of 133 patients were included in the death group and 982 in the survival group. Differences in general demographics, hematological findings, and disease history were compared between the two groups, and factors associated with death from heart disease were analyzed by linear regression. **Results** Compared with the survival group, the average age of the death group was higher and the proportion of males was more ($P < 0.05$). Compared with the survival group, the death group had more patients with risk indicators related to heart disease, such as chronic lung disease, stomach disease, or digestive disease ($P < 0.05$), and the death group had a higher proportion of asthma and smoking history ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in hypertension, dyslipidemia, diabetes or elevated blood glucose, liver disease, stroke, emotional and mental problems, memory related diseases, arthritis or rheumatism ($P > 0.05$). The results of hematology examination showed that the levels of creatinine, platelet count, urea nitrogen,

作者简介:郭卫华,男,主管技师,主要从事自身免疫性疾病相关研究。△ 通信作者,E-mail:45403330@qq.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240219.1623.004.html\(2024-02-20\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240219.1623.004.html(2024-02-20))

blood glucose, C-reactive protein, uric acid and hemoglobin were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in white blood cell count, mean red blood cell volume, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein, low density lipoprotein, glycated hemoglobin and hematocrit ($P > 0.05$). The results of multivariate logistic linear regression analysis showed that in addition to stomach or digestive diseases, asthma, smoking history, blood glucose, C-reactive protein, and age as risk factors for death in patients with heart disease, creatinine levels in patients with heart disease in 2011 were associated with an increased risk of long-term death [odds ratio (OR) = 3.068, 95% CI: 1.193–7.894, $P = 0.020$]. **Conclusion** High creatinine levels may predict an increased risk of death in patients with heart disease, and stomach or digestive disorders, asthma, smoking history, blood sugar, creatinine, C-reactive protein, and age may be risk factors for long-term death risk in middle-aged and older patients with heart disease.

Key words: creatinine; heart disease; death; risk factor

心脏病是一类涉及心脏或血管的疾病,如心肌梗死、冠心病、心绞痛、充血性心力衰竭等,由心脏结构、功能出现异常引起,是心脏疾病的总称,其原因与胎儿期发育异常、慢性疾病状态、环境、心理等多种因素有关^[1]。据报道,我国每年因心脏病猝死人数超过 54 万,平均每分钟约有 1 人死于心脏病^[2]。全国死因监测数据亦显示,2019 年中国居民心脏病死亡率为 160.26/10 万,死亡顺位仅次于恶性肿瘤(162.46/10 万),位居第二^[3],是重要的公共健康问题^[4]。近年来,随着人口、膳食结构及环境的变化,我国心脏病发病率持续增高,其高病死率、高致残率的特点给个人乃至社会带来了沉重的经济负担。早期识别和筛查有潜在不良预后的高危患者,可能改善患者的不良结局,提高患者生存质量。然而,利用现有的预后因素难以识别出所有死亡和不良预后高风险患者,因此有必要去探索新的预测指标来早期识别高危患者。目前关于肌酐与心脏病预后的研究较少。本研究基于一项国内大型社区人群调查,初步探究肌酐水平与中国社区人群的心脏病患者长期死亡风险的相关性,并分析可能的影响因素,以期能够早期识别和筛查具有高死亡风险的患者。

1 资料与方法

1.1 资料来源 本研究依托于中国健康与养老追踪调查(CHARLS)数据库^[5]。CHARLS 调查已经过北京大学生物医学伦理审查委员会批准(伦理号:IRB00001052-11015)。收集我国 45 岁以上中老年人的健康、经济、社会、体格检查、血液学检查等数据,每隔 2 年随访 1 次,数据动态更新补充。本研究的基线数据采集于 2011 年,血液标本收集时间为 2011 年,患者的随访数据(包括死亡和生存的情况)来自 2018 年的随访调查。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:2011 年在 CHARLS 研究中诊断为心脏病(包括心肌梗死、冠心病、心绞痛、充血性心力衰竭和其他心脏疾病)的患者。排除标准:(1)缺少年龄、性别和疾病史等基本数

据;(2)缺少 2011 年血液学检测的肌酐数据;(3)缺少 2018 年随访数据;(4)合并肾脏疾病。

1.3 研究方法 纳入的基线数据包括年龄、性别、血压;已报道的心脏疾病危险因素包括糖尿病或血糖升高、高血压、血脂异常、慢性肺部疾病;其他疾病,包括脑卒中、消化系统疾病、肝脏疾病、情感及精神方面问题、与记忆相关的疾病、关节炎或风湿病史。同时,收集饮酒和吸烟史;血液学检查结果,包括肌酐、白细胞计数、平均红细胞体积、血小板计数、尿素氮、血红蛋白、红细胞比容、肌酐、糖化血红蛋白、血糖、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、总胆固醇、C 反应蛋白、尿酸。结局指标为 2018 年随访的死亡事件。依据患者的结局指标分为死亡组和存活组。2 093 例心脏病患者中,排除缺少必要信息,包括基本数据(年龄、性别和病史等)、2011 年血液学检测的肌酐数据、2018 年随访数据和患有肾脏疾病的患者,最终纳入 1 115 例患者,其中,存活组 982 例,死亡组 133 例。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。正态分布的连续性变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的连续性变量用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验或 Wilcoxon 符号秩检验;分类变量用例数和(或)百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 逐步回归分析计算比值比(OR)及 95% CI,探讨肌酐水平与心脏病患者死亡风险的相关性。双侧检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线特征比较 存活组和死亡组在有无高血压、血脂异常、糖尿病或血糖升高、肝脏疾病、脑卒中、情感及精神方面问题、与记忆相关的疾病、关节炎或风湿病、饮酒史、白细胞计数、平均红细胞体积、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白、红细胞比容水平方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者在年龄、性别,有无慢性肺部疾病、消化系统疾病、哮喘、吸烟史,以及肌酐、血

血小板计数、尿素氮、血糖、C 反应蛋白、尿酸、血红蛋白 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组基线特征比较[$\bar{x} \pm s$ 或 n/n 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

指标	存活组($n=982$)	死亡组($n=133$)	$t/\chi^2/U$	P
年龄(岁)	61.08±9.08	69.30±9.96	9.683	<0.001
性别(男/女)	360/622	68/65	10.367	0.001
高血压(无/有)	474/508	64/69	0.001	0.974
血脂异常(无/有)	746/236	111/22	3.696	0.055
糖尿病或血糖升高(无/有)	865/117	117/17	0.083	0.773
慢性肺部疾病(无/有)	809/173	94/39	10.424	0.001
肝脏疾病(无/有)	926/56	125/8	0.021	0.884
脑卒中(无/有)	934/48	125/8	0.312	0.577
消化系统疾病(无/有)	663/319	106/27	8.125	0.004
情感及精神方面问题(无/有)	959/23	131/2	0.091	0.764
与记忆相关的疾病(无/有)	957/25	126/7	2.205	0.138
关节炎或风湿病(无/有)	529/453	75/58	0.300	0.584
哮喘(无/有)	918/64	110/23	18.908	<0.001
吸烟史(无/有)	647/335	69/64	10.000	0.002
饮酒史(无/有)	753/299	103/30	0.038	0.845
实验室检查				
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.11±1.84	6.34±1.96	1.345	0.179
平均红细胞体积(fL)	90.90±8.76	91.22±9.16	1.377	0.169
血小板计数($\times 10^9/L$)	212.79±71.09	198.98±88.83	2.035	0.042
尿素氮(mg/dL)	15.04(12.60,18.19)	14.82(12.67,20.17)	2.132	0.035
血糖(mg/dL)	104.04(95.58,116.28)	109.08(96.84,109.08)	2.515	0.013
总胆固醇(mg/dL)	194.16±38.71	194.80±38.05	0.179	0.858
甘油三酯(mg/dL)	145.08±92.99	139.80±89.22	0.617	0.537
高密度脂蛋白(mg/dL)	48.66±14.58	49.84±15.52	0.865	0.387
低密度脂蛋白(mg/dL)	117.85±35.18	117.52±33.87	0.102	0.918
C 反应蛋白(mg/dL)	1.18(0.62,2.35)	2.36(0.94,5.75)	2.424	0.017
糖化血红蛋白(%)	5.36±0.90	5.48±1.12	1.418	0.156
尿酸(mg/dL)	4.26(3.53,5.13)	4.75(3.81,5.73)	3.836	<0.001
红细胞比容(%)	41.81±5.75	41.04±6.44	1.421	0.156
血红蛋白(g/dL)	14.55±2.14	14.14±2.13	2.094	0.036

2.2 两组肌酐水平比较 死亡组 2011 年肌酐水平为 0.82(0.70,0.99)mg/dL,存活组 2011 年肌酐水平为 0.76(0.66,0.88)mg/dL,组间比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。

2.3 肌酐和心脏病死亡风险的多因素 Logistic 回归分析 分别以 2018 年是否发生死亡为因变量,采用多因素二分类 Logistic 回归分析探讨各因素对心脏

病死亡风险的影响。变量赋值情况见表 2。多因素 Logistic 逐步回归分析结果显示,有消化系统疾病、哮喘、吸烟史、高血糖、肌酐、C 反应蛋白、年龄均是心脏病患者死亡的高风险因素。2011 年心脏病患者的肌酐水平和长期死亡风险增加有关[比值比(OR) = 3.068,95% CI :1.193~7.894, $P=0.020$]。见表 3。

表 2 变量赋值表

变量	赋值	变量	赋值
因变量		饮酒史	0=无;1=有
死亡	0=否;1=是	白细胞计数($\times 10^9/L$)	实测值
自变量		平均红细胞体积(fL)	实测值

续表 2 变量赋值表

变量	赋值	变量	赋值
年龄(岁)	实测值	血小板计数($\times 10^9/L$)	实测值
性别	0=男;1=女	尿素氮(mg/dL)	实测值
高血压	0=无;1=有	肌酐(mg/dL)	实测值
血脂异常	0=无;1=有	血糖(mg/dL)	实测值
糖尿病或血糖升高	0=无;1=有	总胆固醇(mg/dL)	实测值
慢性肺部疾病	0=无;1=有	甘油三酯(mg/dL)	实测值
肝脏疾病	0=无;1=有	高密度脂蛋白(mg/dL)	实测值
脑卒中	0=无;1=有	低密度脂蛋白(mg/dL)	实测值
消化系统疾病	0=无;1=有	C 反应蛋白(mg/L)	实测值
情感及精神方面问题	0=无;1=有	糖化血红蛋白(%)	实测值
与记忆相关的疾病	0=无;1=有	尿酸(mg/dL)	实测值
关节炎或风湿病	0=无;1=有	红细胞比容(%)	实测值
哮喘	0=无;1=有	血红蛋白(g/dL)	实测值
吸烟史	0=无;1=有		

表 3 心脏病患者死亡原因的 Logistic 回归分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	OR	P	95%CI	
						下限	上限
消化系统疾病	0.515	0.244	4.442	1.674	0.035	1.037	2.702
哮喘	0.890	0.295	9.079	0.411	0.003	0.230	0.733
吸烟	0.407	0.205	3.944	0.666	0.047	0.445	0.995
血糖	0.006	0.002	8.992	1.006	0.003	1.002	1.010
肌酐	1.121	0.482	5.407	3.068	0.020	1.193	7.894
C 反应蛋白	0.020	0.008	6.575	1.021	0.010	1.005	1.037
年龄	0.089	0.011	60.542	1.093	<0.001	1.068	1.117

3 讨论

随着对心脏病发病机制的深入研究,人们越来越认识到心脏和肾脏相互影响、相互作用共同维持机体内环境的稳定,其中心脏和肾脏中任何一器官受损都使另一器官功能受到不同程度的损伤,如果一个器官对另一个器官的功能损害不能进行代偿互为因果形成恶性循环最终导致二者功能的共同损害和衰竭。既往研究也提示心脏病和肾脏疾病密切相关^[6-7]。

心脏病在临床表现上复杂多变,其临床及病理生理特征很难被具体的某一个生化指标全面地反映出来,随着人类寿命的延长,心血管疾病诊治水平的提高,心脏病的患病率呈逐年上升的趋势。众所周知,肌酐是最常用的肾功能血清学指标。近年来国内外许多学者致力于探讨肾功能与心脏疾病严重程度的关系,其核心就是探讨肌酐水平与疾病严重程度的关系。李阳等^[8]研究发现,肌酐与非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者冠脉病变程度呈正相关,并且肌酐是非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者冠脉病变程度的独立

危险因素。李颖等^[9]研究发现,肾功能不全越严重冠心病程度也越重。GO 等^[10]研究结果表明肾功能减退可作为发生急性心肌梗死与稳定型心绞痛的独立预测因子。还有研究表明,肌酐水平升高与缺血性心脏病的风险增加有关^[11]。由此可见,肾功能与不同心脏病类型严重程度之间存在着密切的关系。

本研究发现,2011 年确诊为心脏病患者的肌酐水平和长期死亡风险增加有关($OR = 3.068$),高肌酐水平可能预示着心脏病患者死亡风险增加,肌酐水平对心脏病患者的远期死亡风险有较好的预测作用。虽然本研究结果尚需要更多大样本、前瞻性队列研究来证实,但其为靶向心脏病的治疗提供了思路。在本研究中,肌酐水平高的心脏病患者死亡风险较肌酐水平低及维持稳定者明显增高,进一步提示我们即使在肾功能正常的心脏病患者中肌酐水平亦与心脏病患者预后明显相关。肌酐和心脏病的具体病理生理机制尚不清楚,可能由以下几点原因。肌酐水平升高可引起左心室肥厚,心肌发生纤维化,心律失常风险

增加,致使心源性猝死的发生风险增加^[12]。肌酐水平升高引起的左心室肥厚可导致冠状动脉储备减少,使心血管病发病风险增加^[13]。肌酐水平升高可引起交感神经活性及肾素血管紧张素活性增加,血管紧张素可刺激超氧化物、白细胞介素(IL)-6 及其他细胞因子的产生,从而抑制血管平滑肌的收缩,抑制血小板聚集,导致血管内皮功能障碍^[14]。肌酐水平升高还可引起脂代谢异常,使冠状动脉壁脂质沉积加重,促进动脉粥样硬化的发生发展^[15]。肌酐水平升高也可能导致电解质紊乱,如高钾血症,这会干扰心脏的正常电信号传导。这些因素综合作用可以导致心脏功能下降,甚至心脏衰竭。需要注意的是,肌酐水平高对心脏的影响是相互关联的,心脏负荷增加可能引起心肌损伤,而心肌损伤又会进一步影响心脏功能。故肌酐可以成为这些危险因素导致不良结果的一个衡量指标^[16]。

综上所述,心脏病患者中肌酐水平与预后严重程度有关,在心脏病的防治方面有着潜在的指导意义。肌酐水平检测方便,在血清中水平稳定,检测结果也相对可靠,故临床可以通过肌酐的检测,并联合年龄、性别,有无慢性肺部疾病、消化系统疾病、吸烟史等传统心脏病危险因素^[17],对心脏病患者进行危险分层,采取具有针对性、个体化的治疗措施,以降低患者的病死率,改善预后。然而,由于数据限制,本研究无法明确肌酐水平与不同类型心脏病患者预后的相关性。未来需要更多的研究探讨肌酐水平在不同心脏病类型、不同治疗方案、不同康复方案的患者预后中的预测价值。低肌酐水平是否预示着患者良好结局也有待进一步研究,同时也应该探讨导致肌酐水平升高的基因是否与心脏病的风险增加有因果关系^[18]。

参考文献

- [1] VIRANI S S, ALONSO A, APARICIO H J, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2021, 143(8): e254-e743.
- [2] 中华医学会, 中华医学会临床药学会, 中华医学会杂志社, 等. 冠心病心脏康复基层合理用药指南[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(3): 311-320.
- [3] 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心, 国家卫生计生委统计信息中心. 中国死因监测数据集 2019[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2020: 10.
- [4] DEHGHAN M, MENTE A, ZHANG X, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2017, 390(10107): 2050-2062.
- [5] ZHAO Y, HU Y, SMITH J P, et al. Cohort profile: the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS)[J]. *Int J Epidemiol*, 2014, 43(1): 61-68.
- [6] 陈红, 黄海清, 曾强. 慢性肾衰患者血清肌钙蛋白 I 和肌酸激酶同工酶改变的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(13): 1784-1786.
- [7] LEES J S, WELSH C E, CELIS-MORALES C A, et al. Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease[J]. *Nat Med*, 2019, 25(11): 1753-1760.
- [8] 李阳, 左波, 李岫, 等. 血肌酐与非 ST 段抬高急性冠脉综合征冠脉病变程度及其预后[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(26): 5098-5102.
- [9] 李颖, 李雅洁, 赵洪涛. 老年冠心病患者不同程度肾功能不全对患者预后的影响[J]. *中外医疗*, 2015, 6(25): 52-53.
- [10] GO A S, BANSAL N, CHANDRA M, et al. Chronic kidney disease and risk of presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(15): 1600-1607.
- [11] CULLETON B F, LARSON M G, EVANS J C, et al. Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study[J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(15): 1785-1790.
- [12] DRECHSLER C, KRANE V, WINKLER K, et al. Changes in adiponectin and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and mortality in hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(5): 567.
- [13] PANNIER B, GUÉRIN A P, MARCHAIS S J, et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients[J]. *Hypertension*, 2005, 45(4): 592.
- [14] SCHIFFRIN E L, LIPMAN M L, MANN J F. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system[J]. *Circulation*, 2007, 116(1): 85.
- [15] KRANE V, WANNER C. Statins, inflammation and kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(7): 385.
- [16] 陈霞, 房振英. 轻度肾功能不全与冠脉病变程度的关系[J]. *内蒙古医学杂志*, 2009, 41(2): 136-138.
- [17] E H B, ANANDITA K, CHARLES G, et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors: 2022[J]. *Am J Prev Cardiol*, 2022, 10: 100342.
- [18] CHAMBERS J C, ZHANG W, LORD G M, et al. Genetic loci influencing kidney function and chronic kidney disease[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(5): 373-375.