

中心动脉压关键指标与慢性肾脏病进展至透析的关系探讨

张悦¹, 金晨², 何吉², 朱斌², 李一文², 李一乔², 邵丽娜², 金娟³

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院)肾脏病科, 浙江 杭州

³浙江中医药大学第一附属医院(浙江省中医院)肾脏病科, 浙江 杭州

收稿日期: 2024年5月17日; 录用日期: 2024年6月11日; 发布日期: 2024年6月17日

摘要

目的: 探讨中心动脉压关键指标是否与慢性肾脏病进展至透析有关。方法: 本研究为回顾性队列研究, 选取2017年2月至2019年10月在浙江省人民医院肾脏病科接受无创中心动脉压测量, 且符合研究纳入及排除标准的306例慢性肾脏病住院患者为研究对象, 研究终点为接受透析治疗, 随访时间截止至2022年2月。从电子病历系统中检索患者的一般信息、实验室指标、中心动脉血压各个参数, 其中中心动脉收缩压(CSBP)和中心动脉脉压(CPP)作为关键指标。根据基线CSBP和CPP水平四分位数, 分别将研究对象分为Q1, Q2, Q3和Q4组, 分别绘制CSBP和CPP的Kaplan-Meier曲线, 建立Cox比例风险回归模型以探索CSBP和CPP是否为慢性肾脏病进展至透析的独立危险因素。结果: 共纳入306例患者, 随访时间为1061 (911, 1458)天。截止至随访结束, 共有50例进入透析。在CSBP分组中, Q1至Q4组进展至透析的发生率依次为5.5%、13.6%、16.7%、29.7%; 在CPP分组中, Q1至Q4组进展至透析的发生率分别为3.7%、17.1%、14.3%、33.8%, 组间比较差异有统计学意义($p < 0.001$)。Cox回归分析结果显示, 与低水平的Q1组相比, CSBP高水平Q4组进入透析的风险比(HR)在模型1 (未校正模型)、模型2和模型3中分别为6.65 (2.29~19.35), 5.46 (1.83~16.26), 3.30 (1.01~10.75)。Kaplan-Meier曲线分析显示, CSBP四组间的肾脏累积生存率差异有统计学意义($p < 0.001$)。类似的, 与低水平的Q1组相比, CPP高水平Q4组在进入透析的风险比(HR)在模型1 (未校正模型)、模型2和模型3中分别为11.22 (3.35~37.62), 10.47 (2.91~37.67), 3.75 (1.07~13.12)。Kaplan-Meier曲线分析显示, CPP四组间的肾脏累积生存率差异有统计学意义($p < 0.001$)。结论: 高水平的中心动脉收缩压(CSBP)和中心动脉脉压(CPP)与慢性肾脏病进展至透析风险增加独立相关, 可能是早期识别慢性肾脏病进展至透析的无创标记物。

关键词

中心动脉压, 慢性肾脏病, 透析

On the Relationship between Key Indexes of Central Arterial Pressure and Progression of Chronic Kidney Disease to Dialysis

Yue Zhang¹, Chen Jin², Ji He², Bin Zhu², Yiwen Li², Yiqiao Li², Lina Shao², Juan Jin³

¹Qingdao University Medical College, Qingdao Shandong

²Department of Nephrology, Zhejiang Provincial People's Hospital (People's Hospital of Hangzhou Medical College), Hangzhou Zhejiang

³Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University (Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine), Hangzhou Zhejiang

Received: May 17th, 2024; accepted: Jun. 11th, 2024; published: Jun. 17th, 2024

Abstract

Objective: To investigate whether the key index of central arterial pressure is related to the progression of chronic kidney disease to dialysis. **Methods:** This study was a retrospective cohort study. 306 inpatients with chronic kidney disease who received noninvasive central arterial pressure measurement at the Department of Nephrology, Zhejiang Provincial People's Hospital from February 2017 to October 2019 and met the inclusion and exclusion criteria were selected as the study subjects. The study endpoint was dialysis treatment, and the follow-up period ended in February 2022. The general information, laboratory indicators and central arterial blood pressure parameters were retrieved from the electronic medical record system, among which the central arterial systolic blood pressure (CSBP) and central arterial blood pressure (CPP) were the key indicators. According to the baseline quartile of CSBP and CPP levels, the subjects were divided into Q1, Q2, Q3 and Q4 groups, respectively. Kaplan-Meier curves of CSBP and CPP were plotted respectively, and Cox proportional risk regression model was established to explore whether CSBP and CPP were independent risk factors for progression to dialysis. **Results:** A total of 306 patients were included and followed up for 1061 (911, 1458) days. Up to the end of follow-up, a total of 50 patients entered dialysis. In the CSBP group, the incidence of progression to dialysis in groups Q1 to Q4 was 5.5%, 13.6%, 16.7% and 29.7%, respectively. In the CPP group, the incidence of progression to dialysis in groups Q1 to Q4 was 3.7%, 17.1%, 14.3% and 33.8%, respectively, with statistical significance ($p < 0.001$). Cox regression analysis showed that compared with the low Q1 group, the risk ratio (HR) of patients with high CSBP Q4 group entering dialysis was 6.65 (2.29~19.35) in model 1 (uncorrected model), 5.46 (1.83~16.26) and 3.30 (1.01~10.75) in model 2 and model 3, respectively. Kaplan-Meier curve analysis showed that there was a statistically significant difference in renal cumulative survival among the four CSBP groups ($p < 0.001$). Similarly, compared with the low Q1 group, the risk ratio (HR) for entering dialysis in the high CPP Q4 group was 11.22 (3.35~37.62), 10.47 (2.91~37.67), and 3.75 (1.07~13.12) in model 1 (uncorrected model), model 2, and model 3, respectively. Kaplan-Meier curve analysis showed that the difference in renal cumulative survival among the four CPP groups was statistically significant ($p < 0.001$). **Conclusion:** High levels of central arterial systolic blood pressure (CSBP) and central pulse pressure (CPP) were independently associated with an increased risk of progression of chronic kidney disease to dialysis and may be noninvasive markers for early identification of progression of chronic kidney disease to dialysis.

Keywords

Central Arterial Pressure, Chronic Kidney Disease, Dialysis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已经成为影响全球人类健康的一类重大疾病,其致残致死率的增幅均排在所有慢性疾病的前列[1]。全球人群中 CKD 的患病率约为 9.1% [2],我国 CKD 的患病率为 8.2% [3]。全球人群中需要接受透析的终末期肾脏病(end-stage kidney disease, ESRD)患者约有 490.2 万~708.3 万[4],我国需要接受透析的 ESRD 患者有 150 多万[5],造成严重的疾病负担。高血压是 CKD 发生发展公认的核心危险因素[6],目前临床上广泛使用外周血压代替中心动脉压[7],外周血压较中心动脉压有明显的放大现象[8],并不能完全反映和代表真实的中心动脉压水平, Karamanoglu 等[9]发现外周动脉血压与中心动脉压相差高达 20.4 ± 2.6 mmHg。有研究认为中心动脉压与肾脏损害密切相关[10],但是否与 CKD 进展至透析有关,尚无明确结论。因此,我们在本研究中探讨中心动脉压的关键指标是否是慢性肾脏病进展至透析的独立危险因素,以实现 CKD 患者危险因素的早期无创识别。

2. 研究对象及方法

2.1. 研究对象

选取 2017 年 02 月至 2019 年 10 月在浙江省人民医院肾脏病科就诊的 484 例慢性肾脏病住院患者为研究对象,同时入院时接受无创动脉压的检测。

2.1.1. 纳入标准

1) 符合 CKD 诊断标准[11]; 2) 从未行肾脏替代治疗; 3) 具有完整的中心动脉血压关键参数(中心动脉收缩压(CSBP)和中心动脉脉压(CPP))、测量时间点 28 天内完整的实验室指标和临床资料; 4) 年龄 18~75 岁。

2.1.2. 排除标准

1) Sphygmo Cor 无创主动脉脉波分析仪系统操作指数 ≤ 80 ; 2) 入院 28 天内接受透析治疗。

2.1.3. 分组

根据基线 CSBP 和 CPP 水平四分位数,分别将研究对象分为 Q1, Q2, Q3 和 Q4 组,将 Q1 组设为对照组。

截止至 2022 年 02 月随访结束,失访 62 例,入院 28 天内接受透析治疗的患者 13 例,89 例 SphygmoCor 系统操作指数 ≤ 80 , 14 例年龄 > 75 岁,最终纳入分析 306 例。病人筛选和分组如图 1 所示。

2.2. 研究方法

从电子病历系统中检索患者信息。1) 人口学资料(年龄、性别、身高、体重)、行为习惯(吸烟史、饮酒史)、既往史(高血压史、糖尿病史、心血管疾病史、脑血管疾病史、服用降压药物史); 2) 实验室指标:

空腹血糖、白蛋白、尿素氮、血肌酐、eGFR、血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、血钾、血磷；3) 中心动脉血压关键参数：CSBP 和 CPP。

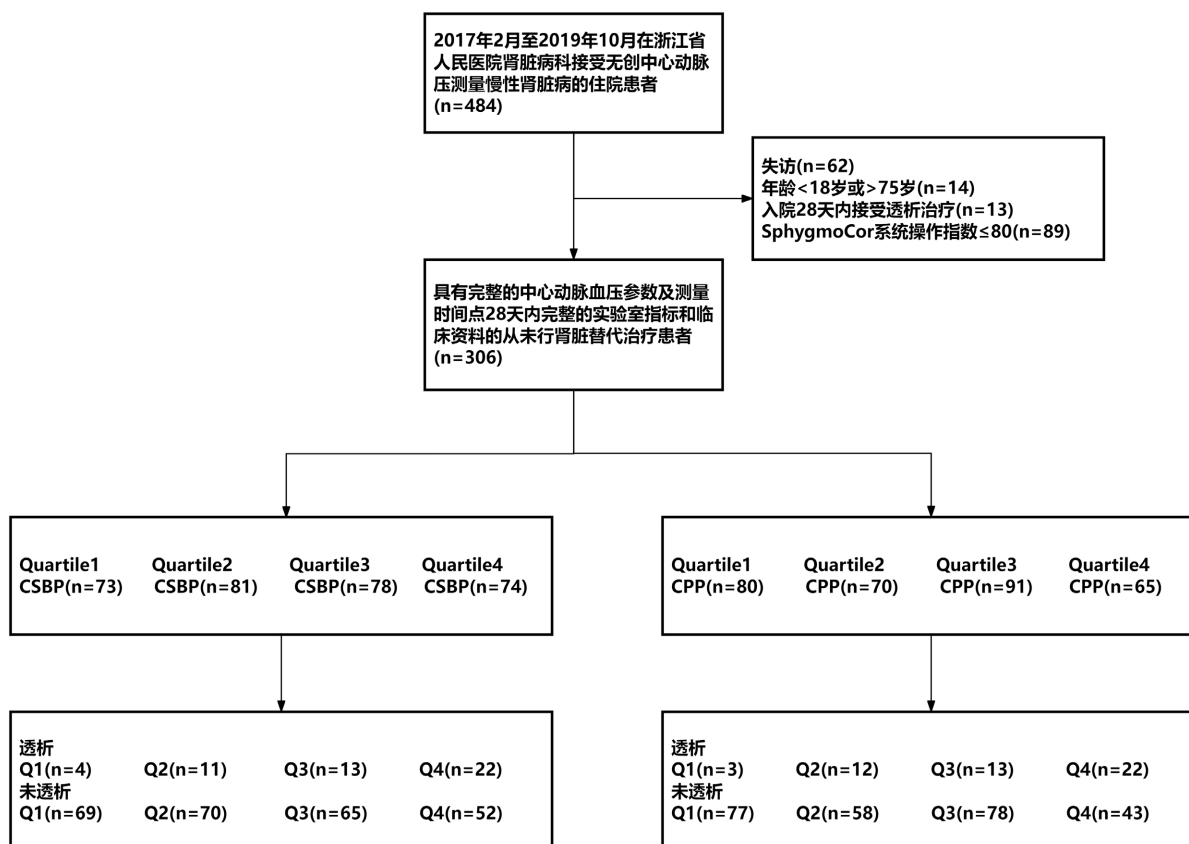


Figure 1. Flowchart

图 1. 流程图

2.3. 统计学方法

服从正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 满足正态分布和方差齐性检验的计量资料, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析; 不服从正态分布的计量资料用中位数(四分位数间距) [M (P25, P75)] 表示, 两组间比较采用两独立样本秩和检验, 多组间比较采用多样本秩和检验; 计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。分别绘制 CSBP 和 CPP 各组的 Kaplan-Meier 曲线, 并通过对数秩 (Log-Rank) 检验评估差异的显著性。建立 Cox 比例风险回归模型以探索 CSBP 和 CPP 是否为慢性肾脏病进展至透析的独立危险因素, 并做趋势性检验。 p 值为双侧, $p < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。所有数据使用 SPSS 26.0 进行分析。

3. 结果

3.1. 研究人群的基线特征

在 306 例患者中, CSBP 分组, Q1 (<111 mmHg) 组 73 人, Q2 (111 to 124 mmHg) 组 81 人, Q3 (124 to 138 mmHg) 组 78 人, Q4 (≥ 138 mmHg) 组 74 人。四组在年龄、体质指数 (BMI)、CKD 分期、高血压史、服用高血压药物史、糖尿病史、脑血管疾病史、空腹血糖、白蛋白、尿素氮、估算的肾小球滤过率 (eGFR)、

总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白等特征的差异有统计学意义($p < 0.05$); 在性别、吸烟史、饮酒史、心血管病史、血红蛋白、血钾、血磷等特征的差异无统计学意义($p > 0.05$)。随着 CSBP 升高, 患者年龄增大, BMI、空腹血糖、尿素氮、血肌酐、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平升高, Q4 组较 Q1 组明显升高, 白蛋白、eGFR 水平下降, Q4 组较 Q1 组明显降低, CKD3 至 5 期、高血压、服用高血压药物、糖尿病、脑血管疾病的患者比例增高, Q4 组较 Q1 组明显增高。如表 1 所示。

Table 1. Group baselines based on CSBP quartile
表 1. 根据 CSBP 四分位分组基线情况

特征	All (n = 306)	Q1 (n = 73)	Q2 (n = 81)	Q3 (n = 78)	Q4 (n = 74)	<i>p</i> 值
CSBP, mmHg	124 (111, 138)	<111	111 to <124	124 to <138	≥138	/
随访时间, 天	1061 (911, 1458)	1263 (937, 1532)	1069 (904, 1509)	1032 (895, 1440)	1018 (913, 1350)	/
年龄, 岁	54 (42, 64)	45 (28, 59)	54 (43, 63)	54 (49, 66)	58 (48, 68)	<0.001
女性, 例(%)	113 (36.9%)	29 (39.7%)	27 (33.3%)	31 (39.74%)	26 (35.14%)	0.786
BMI, kg/m ²	23.65 (21.34, 25.94)	22.23 (19.98, 24.66)	24.03 (22.27, 25.58)	24.44 (21.60, 26.57)	23.57 (21.83, 26.04) ^b	0.004
CKD 分期, 例(%)						
1	88 (28.8%)	36 (49.3%)	26 (32.1%)	15 (19.23%)	11 (14.86%)	0.001
2	60 (19.6%)	12 (16.4%)	19 (23.5%)	16 (20.51%)	13 (17.57%)	
3	80 (26.1%)	17 (23.3%)	19 (23.5%)	21 (26.92%)	23 (31.08%)	
4	42 (13.7%)	6 (8.2%)	8 (9.9%)	13 (16.67%)	15 (20.27%)	
5	36 (11.8%)	2 (2.7%)	9 (11.1%)	13 (16.67%)	12 (16.22%)	
吸烟, 例(%)	79 (25.8%)	19 (26%)	23 (28.4%)	20 (25.64%)	17 (22.97%)	0.897
饮酒, 例(%)	42 (13.7%)	8 (11%)	13 (16%)	11 (14.10%)	10 (13.51%)	0.837
高血压, 例(%)	169 (55.2%)	19 (26%)	45 (55.6%)	46 (58.97%)	59 (79.73%)	<0.001
服用高血压药物, 例(%)	200 (65.4%)	34 (46.58%)	47 (58.02%)	55 (70.51%)	64 (86.49%)	<0.001
糖尿病, 例(%)	73 (23.9%)	9 (12.3%)	18 (22.2%)	24 (30.80%)	22 (29.73%)	0.03
心血管疾病, 例(%)	35 (11.4%)	8 (11%)	11 (13.6%)	10 (12.82%)	6 (8.11%)	0.719
脑血管疾病, 例(%)	23 (7.5%)	6 (8.2%)	3 (3.70%)	3 (3.85%)	11 (14.86%)	0.029
FBG, mmol/L	4.93 (4.43, 5.54)	4.68 (4.42, 5.17)	4.93 (4.39, 5.48)	4.99 (4.38, 5.72)	5.04 (4.47, 6.06)	0.02
Alb, g/L	35.95 (28.00, 40.13)	38.70 (34.70, 41.65)	36.30 (27.20, 40.30)	34.90 (26.53, 39.58)	33.25 (25.25, 39.03)	0.002
BUN, mmol/L	7.63 (5.33, 12.62)	5, 74 (4.15, 8.78)	7.70 (5.15, 12.29) ^a	7.71 (5.91, 14.29) ^a	9.08 (6.23, 15.91) ^a	<0.001

续表

Cr, $\mu\text{mol/L}$	117.80 (79.10, 186.45)	85.80 (66.35, 147.75)	112.90 (80.90, 184.05) ^a	138.35 (86.25, 250.10) ^a	151.35 (98.48, 272.13) ^a	<0.001
eGFR, ml/min/1.73m^2	56.39 (29.79, 94.84)	89.29 (41.80, 112.18)	61.48 (35.15, 94.51) ^a	47.17 (20.68, 74.05) ^a	37.36 (20.09, 73.25) ^a	<0.001
Hb, g/L	122.69 $\pm$ 25.99	129 (116, 143)	125 (104, 141)	123.5 (99, 142.25)	120 (94, 138.5)	0.164
TC, mmol/L	4.78 (3.91, 6.18)	4.37 (3.72, 5.30)	4.61 (3.68, 6.43)	4.96 (4.00, 6.11)	5.14 (4.33, 6.33)	0.014
TG, mmol/L	1.56 (1.10, 2.27)	1.33 (0.93, 1.93)	1.77 (1.25, 2.52)	1.56 (1.21, 2.26)	1.56 (1.20, 2.38)	0.015
LDL-C, mmol/L	2.69 (2.11, 3.72)	2.53 (2.01, 3.12)	2.42 (1.90, 3.82)	2.95 (2.21, 3.71)	3.06 (2.28, 3.92)	0.041
K, mmol/L	4.00 (3.70, 4.37)	3.95 (3.72, 4.23)	4.00 (3.67, 4.45)	4.05 (3.73, 4.39)	4.04 (3.62, 4.39)	0.634
P, mmol/L	1.23 (1.06, 1.41)	1.18 (1.065, 1.335)	1.22 (1.06, 1.44)	1.28 (1.07, 1.39)	1.285 (1.0675, 1.4575)	0.463

注：CSBP，中心动脉收缩压；BMI，体质指数；CKD，慢性肾脏病；FBG，空腹血糖；Alb，白蛋白；BUN，尿素；Cr，肌酐；eGFR，估算的肾小球滤过率；Hb，血红蛋白；TC，总胆固醇；TG，甘油三酯；LDL-C，低密度脂蛋白；K，血钾；P，血磷；与 Q1 组比较，^a $p < 0.05$ ；与 Q2 组比较，^b $p < 0.05$ 。

在 306 例患者中，CPP 分组如下，Q1 (<33 mmHg)组 80 人，Q2 (33 to 40 mmHg)组 70 人，Q3 (40 to 52 mmHg)组 91 人，Q4 (≥ 52 mmHg)组 65 人。四组在年龄、性别、CKD 分期、高血压史、服用高血压药物史、糖尿病史、空腹血糖、尿素氮、血肌酐、eGFR、血红蛋白等方面的差异有统计学意义($p < 0.05$)；各组在 BMI、吸烟史、饮酒史、心脑血管疾病史、白蛋白、血钾、血磷等方面的差异无统计学意义($p > 0.05$)。随着 CPP 升高，患者年龄增大，空腹血糖、尿素氮、血肌酐水平升高，Q4 组较 Q1 组明显升高，eGFR、血红蛋白水平下降，Q4 组较 Q1 组明显降低，女性、CKD3 至 5 期、高血压、服用高血压药物、糖尿病的患者比例增高，Q4 组较 Q1 组明显增高。如表 2 所示。

Table 2. Group baselines based on CPP quartile

表 2. 根据 CPP 四分位分组基线情况

特征	All (n = 306)	Q1 (n = 80)	Q2 (n = 70)	Q3 (n = 91)	Q4 (n = 65)	p 值
CPP, mmHg	40 (32, 52)	<33	33 to <40	40 to <52	≥ 52	/
随访时间, 天	1061 (911, 1458)	1166 (909, 1518)	1006 (891, 1430)	1081 (921, 1488)	1010 (904, 1375)	/
年龄, 岁	54 (42, 64)	43.5 (30, 53.8)	52 (40, 60) ^a	56 (47, 65) ^a	63 (54.5, 70) ^{abc}	<0.001
女性, 例(%)	113 (36.9%)	20 (25%)	30 (42.9%)	32 (35.2%)	31 (47.7%)	0.026
BMI, kg/m^2	23.7 (21.3, 25.9)	23.2 (20.6, 26.0)	24.1 (21.5, 26.1)	24.3 (22.3, 26.0)	23.3 (21.3, 25.4)	0.164

续表

CKD 分期						
1	88 (28.8%)	37 (46.25%)	19 (27.1%)	25 (27.5%)	7 (10.8)	
2	60 (19.6%)	17 (21.25%)	14 (20%)	21 (23.1%)	8 (12.3%)	
3	80 (26.1%)	16 (20%)	19 (27.1%)	21 (23.1%)	24 (36.9%)	0.001
4	42 (13.7%)	6 (7.5%)	8 (11.4%)	13 (14.3%)	15 (23.1%)	
5	36 (11.8%)	4 (2.5%)	10 (14.3%)	11 (12.1%)	11 (16.9%)	
吸烟, 例(%)	79 (25.8%)	25 (31.25%)	13 (18.6%)	26 (28.6%)	15 (23.1%)	0.288
饮酒, 例(%)	42 (13.7%)	14 (17.5%)	6 (8.6%)	13 (14.3%)	9 (13.8%)	0.465
高血压, 例(%)	169 (55.2%)	27 (33.75%)	37 (52.9%)	51 (56%)	54 (83.1%)	<0.001
服用高血压药物, 例(%)	200 (65.4%)	40 (50%)	44 (62.86%)	60 (65.93%)	56 (86.15)	<0.001
糖尿病, 例(%)	73 (23.9%)	12 (15%)	15 (21.4%)	22 (24.2%)	24 (36.9%)	0.02
心血管疾病, 例(%)	35 (11.4%)	8 (10%)	8 (11.4%)	10 (11%)	9 (13.8%)	0.907
脑血管疾病, 例(%)	23 (7.5%)	4 (5%)	6 (8.6%)	4 (4.4%)	9 (13.8%)	0.119
FBG, mmol/L	4.93 (4.43, 5.54)	4.73 (4.41, 5.26)	4.65 (4.30, 5.19)	5.03 (4.60, 5.84)	5.16 (4.60, 6.07)	0.001
Alb, g/L	36.0 (28.0, 40.1)	37.6 (32.1, 40.8)	36.1 (28.2, 40.9)	35.3 (27.1, 39.9)	33.3 (25.9, 38.4)	0.079
BUN, mmol/L	7.6 (5.3, 12.6)	6.0 (4.5, 8.8)	7.4 (4.9, 12.5)	7.7 (5.5, 13.1)	9.2 (7.2, 16.2) ^a	<0.001
SCr, μ mol/L	117.8 (79.1, 186.4)	89.8 (69.2, 151.6)	123.6 (84.4, 187.6)	114.1 (77.9, 216.6)	159.3 (114.4, 305.4) ^a	<0.001
eGFR, ml/min/1.73m ²	56.39 (29.79, 94.84)	88.63 (44.71, 110.76)	56.10 (29.66, 97.05)	60.75 (29.36, 94.68)	34.83 (17.74, 57.34) ^a	<0.001
Hb, g/L	122.69 $\pm$ 25.99	137.5 (118.3, 147.8)	121.5 (104.25, 138)	127 (102, 144)	107 (91.5, 127.5) ^a	<0.001
TC, mmol/L	4.78 (3.91, 6.18)	4.51 (3.77, 6.11)	4.76 (3.71, 6.26)	5.07 (4.08, 6.39)	4.68 (4.15, 6.01)	0.288
TG, mmol/L	1.56 (1.10, 2.27)	1.45 (0.98, 1.95)	1.66 (1.08, 2.54)	1.70 (1.24, 2.46)	1.43 (1.09, 2.09)	0.096
LDL-C, mmol/L	2.69 (2.11, 3.72)	2.60 (2.08, 3.64)	2.50 (1.85, 3.70)	2.94 (2.14, 4.01)	2.74 (2.16, 3.68)	0.417
K, mmol/L	4.00 (3.70, 4.37)	3.92 (3.65, 4.24)	3.99 (3.75, 4.35)	4.04 (3.73, 4.37)	4.09 (3.76, 4.46)	0.252
P, mmol/L	1.23 (1.06, 1.41)	1.16 (1.04, 1.39)	1.26 (1.07, 1.47)	1.25 (1.06, 1.38)	1.29 (1.08, 1.44)	0.304

注: CPP, 中心动脉脉压; BMI, 身体质量指数; CKD, 慢性肾脏病; FBG, 空腹血糖; Alb, 白蛋白; BUN, 尿素; SCr, 血清肌酐; eGFR, 估算的肾小球滤过率; Hb, 血红蛋白; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; LDL-C, 低密度脂蛋白; K, 血钾; P, 血磷。与 Q1 组比较, ^a $p < 0.05$; 与 Q2 组比较, ^b $p < 0.05$; 与 Q3 组比较, ^c $p < 0.05$ 。

3.2. CPP 和 CSBP 对 CKD 进展至透析的影响

随访至 2022 年 2 月,按照 CPP 水平分组的四组 CKD 患者进展至透析的发生率依次为 3.7%、17.1%、14.3%、33.8%。采用 Kaplan-Meier 生存分析评估各组患者的肾脏累积生存率,随着 CPP 水平升高,肾脏累积生存率下降,进入透析越快,Log-Rank 检验结果显示,差异有统计学意义($\chi^2 = 19.777, p < 0.001$)。如图 2 所示。

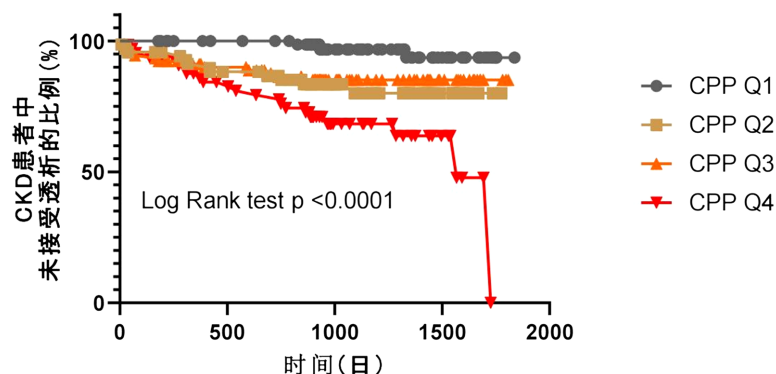


Figure 2. Kaplan-Meier survival curve for progression to dialysis in the CPP quartile group

图 2. CPP 四分位分组下进展至透析的 Kaplan-Meier 生存曲线

随访至 2022 年 2 月,按照 CSBP 水平分组的四组 CKD 患者进展至透析的发生率依次为 5.5%、13.6%、16.7%、29.7%。采用 Kaplan-Meier 生存分析评估各组患者的肾脏累积生存率,随着 CSBP 水平升高,肾脏累积生存率下降,进入透析越快,Log-Rank 检验结果显示,差异有统计学意义($\chi^2 = 16.738, p < 0.001$)。如图 3 所示。

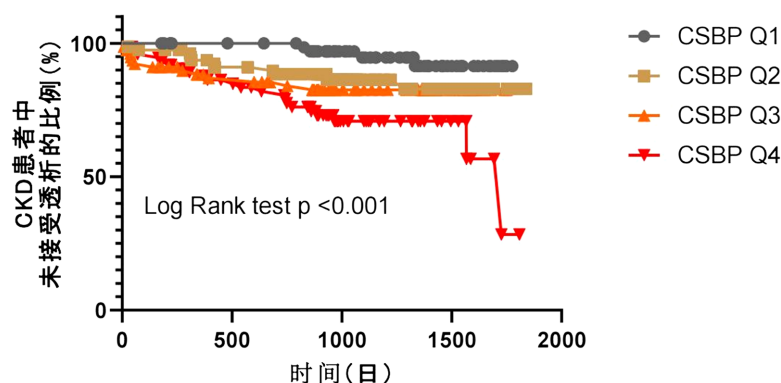


Figure 3. Kaplan-Meier survival curve for progression to dialysis in the CSBP quartile group

图 3. CSBP 四分位分组下进展至透析的 Kaplan-Meier 生存曲线

3.3. CSBP 和 CPP 与 CKD 患者进展至透析的关系

以 CKD 患者进展至透析为结局事件,观察时间从首次测量中心动脉压至患者进入透析或至 2022 年 2 月观察结束日,将中心动脉压关键参数 CSBP 和 CPP 按照四分位法分为 Q1, Q2, Q3 和 Q4 组,并以 Q1 组为参照,使用 Cox 回归模型进行分析。

按照 CSBP 水平分组的四组(Q1 至 Q4) CKD 患者进展至透析的发病密度依次为 18.26/千人年、45.27/千人年、55.56/千人年、99.10/千人年。模型一进行单因素 Cox 分析,结果显示,与 Q1 组相比,Q3、Q4 组进展至透析的风险是 Q1 组的 3.69 倍(HR: 3.69, 95%CI: 1.20~11.34)和 6.65 倍(HR: 6.65, 95%CI: 2.29~19.35),差异有统计学意义($p < 0.05$)。模型二在校正性别和年龄后,结果显示,与 Q1 组相比,Q3、Q4 组进展至透析的风险是 Q1 组的 3.12 倍(HR: 3.12, 95%CI: 1.00~9.73)和 5.46 倍(HR: 5.46, 95%CI: 1.83~16.26),差异有统计学意义($p \leq 0.05$)。模型三在模型二的基础上进一步调整其他常见危险因素后(包括 BMI、CKD 分期、血脂、血钾、血磷、白蛋白、血红蛋白、疾病史、用药史),结果显示,与 Q1 组相比,Q4 组进展至透析的风险是 Q1 组的 3.30 倍(HR: 3.30, 95%CI: 1.01~10.75),差异有统计学意义($p < 0.05$)。从 CSBP 分组与 CKD 患者进入透析的变化趋势来看,随着 CSBP 水平的不断增加,CKD 患者进入透析的风险逐渐增加(p for trend, $p < 0.001$);校正年龄和性别混杂因素后,在模型 2 (p for trend, $p = 0.001$)中,该结论仍然成立。但是在校正了更多混杂因素的模型 3 中,趋势变得不明显(p for trend, $p = 0.067$)。如表 3 所示。

Table 3. Risk of chronic kidney disease entering dialysis in the CSBP quartile group
表 3. CSBP 四分位分组下慢性肾脏病进入透析的风险

项目	Q1	Q2	Q3	Q4	p for trend
CSBP, mmHg	<111	111 to <124	124 to <136	≥ 136	/
各组人数	73	81	78	74	/
CKD 进展					
肾脏替代治疗人数	4	11	13	22	/
发病密度, 1/千人年	18.26	45.27	55.56	99.10	/
HR (95%CI)					
模型一 ^a	1 (对照)	2.79 (0.89~8.76)	3.69 (1.20~11.34)	6.65 (2.29~19.35)	<0.001
p 值		0.079	0.023	0.001	
模型二 ^b	1 (对照)	2.46 (0.78~7.78)	3.12 (1.00~9.73)	5.46 (1.83~16.26)	0.001
p 值		0.126	0.050	0.002	
模型三 ^c	1 (对照)	1.88 (0.56~6.31)	1.50 (0.47~4.81)	3.30 (1.01~10.75)	0.067
p 值		0.308	0.499	0.048	

注: CSBP, 中心动脉收缩压。^a模型一未校正; ^b模型二校正年龄、性别; ^c模型三校正年龄、性别、BMI、CKD 分期、血脂、血钾、血磷、白蛋白、血红蛋白、疾病史、用药史。

按照 CPP 水平分组的四组(Q1 至 Q4)组 CKD 患者进展至透析的发病密度依次为 8.33/千人年、57.14/千人年、47.62/千人年、112.82/千人年。模型一进行单因素 COX 分析,结果显示,与 Q1 组相比,Q2、Q3、Q4 组进展至透析的风险是 Q1 组的 5.28 倍(HR: 5.28, 95%CI: 1.49~18.72)、4.29 倍(HR: 4.29, 95%CI: 1.22~15.07)和 11.22 倍(HR: 11.22, 95%CI: 3.35~37.62),差异有统计学意义($p < 0.05$)。模型二在校正性别和年龄后,结果显示,与 Q1 组相比,Q2、Q3、Q4 组进展至透析的风险是 Q1 组的 5.30 倍(HR: 5.30, 95%CI: 1.48~18.99)、4.00 倍(HR: 4.00, 95%CI: 1.10~14.49)和 10.47 倍(HR: 10.47, 95%CI: 2.91~37.67),差异有统计

学意义($p < 0.05$)。模型三在模型二的基础上进一步调整其他常见危险因素后(包括 BMI、CKD 分期、血脂、血钾、血磷、白蛋白、血红蛋白、疾病史、用药史), 结果显示, 与 Q1 组相比, Q4 组进展至透析的风险是 Q1 组的 3.75 倍(HR: 3.75, 95%CI: 1.07~13.12), 差异有统计学意义($p < 0.05$)。

从 CPP 分组与 CKD 患者进入透析的变化趋势来看, 随着 CPP 水平的不断增加, CKD 患者进入透析的风险逐渐增加(p for trend, $p < 0.001$); 校正年龄、性别等其他混杂因素后, 在模型 2 (p for trend, $p < 0.001$) 和模型 3 (p for trend, $p = 0.038$)中, 该结论仍然成立。如表 4 所示。

Table 4. Risk of chronic kidney disease entering dialysis in the CPP quartile group
表 4. CPP 四分位分组下慢性肾脏病进入透析的风险

项目	Q1	Q2	Q3	Q4	p for trend
CPP, mmHg	<33	33 to <40	40 to <52	≥ 52	/
各组人数	80	70	91	65	/
CKD 进展					
肾脏替代治疗人数	2	12	13	22	/
发病密度, 1/千人年	8.33	57.14	47.62	112.82	/
HR (95%CI)					
模型一 ^a	1 (对照)	5.28 (1.49~18.72)	4.29 (1.22~15.07)	11.22 (3.35~37.62)	<0.001
p 值		0.010	0.023	<0.001	
模型二 ^b	1 (对照)	5.30 (1.48~18.99)	4.00 (1.10~14.49)	10.47 (2.91~37.67)	<0.001
p 值		0.010	0.035	<0.001	
模型三 ^c	1 (对照)	3.08 (0.85~11.20)	2.56 (0.72~9.20)	3.75 (1.07~13.12)	0.038
p 值		0.088	0.149	0.039	

注: CPP, 中心动脉脉压。^a 模型一未校正; ^b 模型二校正年龄、性别; ^c 模型三校正年龄、性别、BMI、CKD 分期、血脂、血钾、血磷、白蛋白、血红蛋白、疾病史、用药史。

4. 讨论

以往研究发现中心动脉压较外周动脉压与全身靶器官损害更密切相关, 即便仅存在部分危险因素(如高血压、糖尿病等)而尚未出现靶器官损害者, 这种相关性已存在, 并且能更好预测各人群终点事件(心血管疾病、全因死亡等)的发生风险[12]-[17]。目前罕有研究探讨中心动脉压与未行肾脏替代治疗的 CKD 人群疾病进展至透析的关系, 且现有的研究并未有统一的结论。

本研究通过无创测量患者中心动脉血压的关键数值 CSBP 和 CPP, 探讨了其与 CKD 患者疾病进展透析的关系, 结果发现, CSBP 和 CPP 不仅是 CKD 患者进入透析的独立危险因素, 并且 CKD 患者合并高水平的 CSBP 和 CPP, 进入透析的风险显著高于 CSBP 和 CPP 低水平。这表明, 在 CKD 患者中检测无创动脉压的关键指标 CSBP 和 CPP, 可能帮助早期识别 CKD 患者进入透析的高风险人群, 进而实现早期干预。

在前瞻性慢性肾功能不全队列(CRIC)中研究发现[18], CPP、CSBP 是肾功能快速减退和死亡的独立危险因素, 当 CPP > 50 mmHg、CSBP > 125 mmHg 时, 患者进展至 ESRD 和 eGFR 较基线下降 50%的风

险显著增加。Briet 等[19]研究发现, CPP 与 CKD 患者疾病进展至 ESRD 独立相关,在校正各种混杂因素后,多因素 Cox 回归分析结果显示,患者进展至 ESRD 的风险随着 CPP 升高而增加, CPP 每增加 10 mmHg, 疾病进展至 ESRD 相对风险增加 24% (HR: 1.24; 95%CI: 1.03~1.49; $p = 0.02$)。上述研究结果均提示, CSBP、CPP 可以作为不同的肾脏事件的独立预测因子, 其水平越高, 疾病进展至 ESRD 的风险越大。且在各种中心动脉压测量值中, CPP 的预测能力似乎最佳。我们的研究结果对上述的研究结论做了很好的补充, 肯定了 CSBP 和 CPP 这两个关键指标在 CKD 患者中表现出来的独立危险因素。

理论上中心动脉压反映机体血压变化情况的敏感性强于外周动脉压, 能更直接、准确的反映肾脏的血流灌注情况[20]。有研究发现中心动脉压与 eGFR 水平相关[21]。本研究发现, 高 CPP、CSBP 的患者肾功能较差; CKD 3~5 期患者的 CPP、CSBP 较 CKD1 期患者明显增高。这与之前的研究一致, Townsend 等[22]研究发现, 在未接受透析治疗的 2~4 期 CKD 患者中, CPP ≥ 50 mmHg 的患者比例依次为 19%、26%、36%、44%。一项基于血压正常和未治疗的高血压人群中进行的横断面研究表明[15], CSBP、CPP 与 eGFR 显著相关($r = -0.179$ 、 -0.187 ; $p < 0.05$), 尽管外周血压也与 eGFR 相关($r = -0.170$ 、 -0.131 ; $p < 0.05$), 但校正其他混杂因素后显示, 只有 CSBP 仍与 eGFR 显著负相关。一项基于无 CKD 的北京社区人群的大规模前瞻性研究发现[23], CSBP、PSBP 均是远期肾功能下降的独立预测因素(HR: 2.10; 95%CI: 1.48~2.97; $p < 0.001$ 、HR: 1.20; 95%CI: 1.11~1.30; $p < 0.001$), 在多因素回归校正常见危险因素后, PSBP 的预测作用不再显著。同时, 中心动脉压与心、脑疾病密切关联。心血管疾病患者的中心动脉血压显著增高, CPP > 50 mmHg 的患者未来 5 年发生心血管事件的概率正常人的 2 倍多[24]。高中心动脉压(尤其是 CPP)增加脑血管事件风险[25]。现有的观点认为中心动脉压可能是评价降压药物疗效的决定因素[26], 这为血压管理提供了新的新方向, 可以优化抗高血压治疗方案。由此可见, 中心动脉压可能有着外周动脉压无法替代的临床价值。

中心动脉压是指升主动脉根部血管所承受的侧压力。临床上测量中心动脉压最准确的方法是心导管插入升主动脉后连接压力传感器直接测量, 但由于其为有创性操作, 且设备昂贵、对操作者技术要求高, 限制了其在临床上应用。为了弥补导管法的不足, 无创测量中心动脉压的方法不断被提出, 目前常用的是传递函数法[27], 先通过计算机确定中心动脉压与桡动脉压的函数关系, 再计算出中心动脉压, 本研究使用的 Sphygmo Cor 无创主动脉脉波分析仪就是基于这种方法。Gotzmann 等[28]发现 SphygmoCor 设备测得的中心动脉压与导管法测得的中心动脉压高度相关(CSBP: $R^2 = 0.864$, $p < 0.001$; CDBP: $R^2 = 0.772$, $p < 0.001$), 且测量结果误差为 -5.0 ± 7.7 mmHg。Karamanoglu 等[9]发现 SphygmoCor 设备测得的中心动脉血压和有创测得的中心动脉血压相差 2.4 ± 2.6 mmHg, 而外周动脉血压与中心动脉压相差高达 20.4 ± 2.6 mmHg。无创法测得的中心动脉压与有创中心动脉压有较高的一致性[29], 目前无创中心动脉压仍处于研究阶段, 未得到广泛应用, 未来可在临床上进一步推广。

本研究尚存在一定的局限性。首先, 选取 CKD 患者为研究对象, 无法确定其他人群中心动脉压与肾功能快速下降至透析的关系。其次, 部分研究对象接受降压治疗, 测量值不能反映真实中心动脉血压水平, 可能会低估或高估其与 CKD 进展至透析的关系。最后, 本研究为单中心回顾性研究, 样本量偏少, 未考虑随访期间中心动脉血压的动态变化, 未来仍需要多中心、大样本前瞻性研究进一步验证, 并确定需进行干预的 CSBP、CPP 具体值。

综上所述, 在未行肾脏替代治疗的 CKD 人群中, 中心动脉压的 CSBP 和 CPP 升高是患者进入透析的独立危险因素。另外, 无创中心动脉压测量具有操作简单、高效、重复性好、低成本等优点, 可以大规模使用, 方便病人动态监测, 有助于早期识别预后不佳的高危人群, 达到及时干预、延缓疾病进展的目的。

基金项目

浙江省中医药管理局课题[2018ZA010]。

参考文献

- [1] Foreman, K.J., Marquez, N., Dolgert, A., Fukutaki, K., Fullman, N., McGaughey, M., *et al.* (2018) Forecasting Life Expectancy, Years of Life Lost, and All-Cause and Cause-Specific Mortality for 250 Causes of Death: Reference and Alternative Scenarios for 2016-40 for 195 Countries and Territories. *The Lancet*, **392**, 2052-2090. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31694-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31694-5)
- [2] Bikbov, B., Purcell, C.A., Levey, A.S., Smith, M., Abdoli, A., Abebe, M., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **395**, 709-733. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30045-3)
- [3] Wang, L., Xu, X., Zhang, M., Hu, C., Zhang, X., Li, C., *et al.* (2023) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China. *JAMA Internal Medicine*, **183**, 298-310. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6817>
- [4] Lv, J.-C. and Zhang, L.-X. (2019) Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1165**, 3-15.
- [5] Zhang, L., Wang, F., Wang, L., Wang, W., Liu, B., Liu, J., *et al.* (2012) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: A Cross-Sectional Survey. *The Lancet*, **379**, 815-822. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60033-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60033-6)
- [6] Pugh, D., Gallacher, P.J. and Dhaun, N. (2019) Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*, **79**, 365-379. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1064-1>
- [7] Whelton, P.K., Carey, R.M., Aronow, W.S., Casey Jr., D.E., Collins, K.J., Dennison Himmelfarb, C., *et al.* (2018) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, **71**, e13-e115.
- [8] McEniery, C.M., Cockcroft, J.R., Roman, M.J., Franklin, S.S. and Wilkinson, I.B. (2014) Central Blood Pressure: Current Evidence and Clinical Importance. *European Heart Journal*, **35**, 1719-1725. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq565>
- [9] Karamanoglu, M., O'rourke, M.F., Avolio, A.P. and Kelly, R.P. (1993) An Analysis of the Relationship between Central Aortic and Peripheral Upper Limb Pressure Waves in Man. *European Heart Journal*, **14**, 160-167. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/14.2.160>
- [10] Ohno, Y. (2016) Central Blood Pressure and Chronic Kidney Disease. *World Journal of Nephrology*, **5**, 90-100. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i1.90>
- [11] Cheung, A.K., Chang, T.I., Cushman, W.C., Furth, S.L., Hou, F.F., Ix, J.H., *et al.* (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **99**, S1-S87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
- [12] Roman, M.J. and Devereux, R.B. (2014) Association of Central and Peripheral Blood Pressures with Intermediate Cardiovascular Phenotypes. *Hypertension*, **63**, 1148-1153. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.03361>
- [13] Roman, M.J., Devereux, R.B., Kizer, J.R., Lee, E.T., Galloway, J.M., Ali, T., *et al.* (2007) Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome than Does Brachial Pressure. *Hypertension*, **50**, 197-203. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.107.089078>
- [14] Chirinos, J.A., Zambrano, J.P., Chakko, S., Veerani, A., Schob, A., Willens, H.J., *et al.* (2005) Aortic Pressure Augmentation Predicts Adverse Cardiovascular Events in Patients with Established Coronary Artery Disease. *Hypertension*, **45**, 980-985. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000165025.16381.44>
- [15] Wang, K., Cheng, H., Chuang, S., Spurgeon, H.A., Ting, C., Lakatta, E.G., *et al.* (2009) Central or Peripheral Systolic or Pulse Pressure: Which Best Relates to Target Organs and Future Mortality? *Journal of Hypertension*, **27**, 461-467. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283220ea4>
- [16] Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., O'Rourke, M.F., Safar, M.E., Baou, K. and Stefanadis, C. (2010) Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Central Haemodynamics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Heart Journal*, **31**, 1865-1871. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq024>
- [17] Safar, M.E., Blacher, J., Pannier, B., Guerin, A.P., Marchais, S.J., Guyonvarc'h, P., *et al.* (2002) Central Pulse Pressure and Mortality in End-Stage Renal Disease. *Hypertension*, **39**, 735-738. <https://doi.org/10.1161/hy0202.098325>
- [18] Cohen, D.L. and Townsend, R.R. (2011) Central Blood Pressure and Chronic Kidney Disease Progression. *International Journal of Nephrology*, **2011**, Article 407801. <https://doi.org/10.4061/2011/407801>

-
- [19] Briet, M., Collin, C., Karras, A., Laurent, S., Bozec, E., Jacquot, C., *et al.* (2011) Arterial Remodeling Associates with CKD Progression. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 967-974. <https://doi.org/10.1681/asn.2010080863>
- [20] The CAFE Investigators, Williams, B., Lacy, P.S., Thom, S.M., Cruickshank, K., Stanton, A., *et al.* (2006) Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. *Circulation*, **113**, 1213-1225. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.595496>
- [21] Fu, S., Guo, Y., Luo, L. and Ye, P. (2018) Association of Arterial Stiffness and Central Hemodynamics with Moderately Reduced Glomerular Filtration Rate in Chinese Middle-Aged and Elderly Community Residents: A Cross-Sectional Analysis. *BMC Nephrology*, **19**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0897-2>
- [22] Townsend, R.R. and Tomiyama, H. (2013) Arterial Stiffness, Kidney Function, and Chronic Kidney Disease Progression. *Pulse*, **1**, 123-130. <https://doi.org/10.1159/000354113>
- [23] Fan, F., Qi, L., Jia, J., Xu, X., Liu, Y., Yang, Y., *et al.* (2016) Noninvasive Central Systolic Blood Pressure Is More Strongly Related to Kidney Function Decline than Peripheral Systolic Blood Pressure in a Chinese Community-Based Population. *Hypertension*, **67**, 1166-1172. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.07019>
- [24] Roman, M.J., Devereux, R.B., Kizer, J.R., Okin, P.M., Lee, E.T., Wang, W., *et al.* (2009) High Central Pulse Pressure Is Independently Associated with Adverse Cardiovascular Outcome. *Journal of the American College of Cardiology*, **54**, 1730-1734. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.070>
- [25] Kim, J.Y., Bushnell, C.D., Park, J.H., Han, S.M., Im, J.H., Han, S.W., *et al.* (2014) Central Aortic Pressure and Pulsatility Index in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neuroimaging*, **25**, 438-442. <https://doi.org/10.1111/jon.12151>
- [26] Morgan, T. (2004) Effect of Different Antihypertensive Drug Classes on Central Aortic Pressure. *American Journal of Hypertension*, **17**, 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2003.09.012>
- [27] Chai, R., Li, S.-M., Xu, L.-S., Yao, Y. and Hao, L.-L. (2017) Regression Analysis and Transfer Function in Estimating the Parameters of Central Pulse Waves from Brachial Pulse Wave. 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Jeju, 11-15 July 2017, 1708-1711. <https://doi.org/10.1109/embc.2017.8037171>
- [28] Gotzmann, M., Hogeweg, M., Seibert, F.S., Rohn, B.J., Bergbauer, M., Babel, N., *et al.* (2020) Accuracy of Fully Automated Oscillometric Central Aortic Blood Pressure Measurement Techniques. *Journal of Hypertension*, **38**, 235-242. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002237>
- [29] Ott, C., Haetinger, S., Schneider, M.P., Pauschinger, M. and Schmieder, R.E. (2012) Comparison of Two Noninvasive Devices for Measurement of Central Systolic Blood Pressure with Invasive Measurement during Cardiac Catheterization. *The Journal of Clinical Hypertension*, **14**, 575-579. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00682.x>