

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.04.014

不同分期非透析慢性肾脏病患者自主神经功能变化及其影响因素分析

杨正婷¹, 贾乐文^{2△}

1. 四川大学华西医院全程管理中心, 四川成都 610041; 2. 大连医科大学附属第一医院肾内科, 辽宁大连 116000

摘要:目的 探讨不同分期非透析慢性肾脏病(CKD)患者自主神经功能变化及其影响因素。方法 选取 2014—2019 年于大连医科大学附属第一医院住院治疗并行动态心电图检查的非透析 CKD 患者 236 例为研究对象,根据 CKD 分期将研究对象分为 CKD1~5 期组(各 49、51、58、40、38 例)。比较不同分期患者心率变异性(HRV)时域分析指标[24 h 正常 R-R 间期的标准差(SDNN)、24 h 内每 5 min R-R 间期平均值的标准差(SDANN)、24 h 全程相邻 R-R 间期之差的均方根]、频域分析指标[低频功率(LF)、高频功率(HF)、LF/HF]水平及 HRV 下降情况;分析各临床指标与 HRV 的相关性;分析引起非透析 CKD 患者 HRV 下降的独立危险因素。结果 CKD5 期组患者 SDNN 水平明显低于 CKD1~3 期组患者,CKD1 期组患者 SDNN 水平明显高于 CKD3~4 期组患者,CKD5 期组患者 SDANN 水平明显低于 CKD1~2 期组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CKD5 期组患者 LF 水平明显低于 CKD1~2 期组患者,LF/HF 明显低于 CKD1~4 期组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CKD1~5 期 HRV 下降患者所占比例分别为 14.3%、37.3%、39.7%、60.0%、71.1%,差异有统计学意义($P < 0.001$)。SDNN 与年龄、收缩压、24 h 尿蛋白定量、甲状腺激素、磷、钾、同型半胱氨酸水平呈负相关($P < 0.05$),与预估肾小球滤过率(eGFR)、清蛋白、血红蛋白、钙、高密度脂蛋白胆固醇水平呈正相关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄增长、合并糖尿病、eGFR 下降是非透析 CKD 患者 HRV 下降的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 非透析 CKD 患者自主神经功能紊乱以交感神经活性增强为主,且随着疾病进展,自主神经功能紊乱发生率逐渐升高;临床应根据危险因素积极采取干预措施,以预防因自主神经功能紊乱导致的不良心血管事件。

关键词:慢性肾脏病; 自主神经功能; 心率变异性; 肾小球滤过率; 非透析

中图法分类号:R692

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)04-0491-08

Changes of autonomic nervous function and its influencing factors in patients with non-dialysis chronic kidney disease at different stages

YANG Zhengting¹, JIA Lewen^{2△}

1. Integrated Care Management Center, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China

Abstract: **Objective** To explore the changes of autonomic nervous function and its influencing factors in patients with non-dialysis chronic kidney disease (CKD) at different stages. **Methods** A total of 236 non-dialysis CKD patients who were hospitalized at the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University from 2014 to 2019 and underwent dynamic electrocardiogram examinations were selected as the study subjects. The study subjects were divided into CKD1–5 stage groups based on CKD staging (49, 51, 58, 40, 38 cases respectively). Compared the levels of time-domain [standard deviation of normal R-R interval at 24 h (SDNN), standard deviation of the mean R-R interval every 5 min in 24 h (SDANN), root mean square of the difference between adjacent R-R intervals throughout 24 h] and frequency-domain [low frequency power (LF), high frequency power (HF), LF/HF] analysis indicators of heart rate variability (HRV) and HRV decline situation in patients with different stages. The correlation between clinical indicators and HRV indicators was analyzed. The independent risk factors for HRV decline in non-dialysis CKD patients were analyzed. **Results** The SDNN level of patients in CKD5 stage group was significantly lower than that of patients in CKD1–3 stage group, and the SDNN level of patients in CKD1 stage group was significantly higher than that of patients in CKD3–4 stage group, the SDANN level of patients in CKD5 stage group was significantly lower than that of patients in CKD1–2 stage group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The LF level of

patients in the CKD5 stage group was significantly lower than that of patients in the CKD1—2 stage group, and LF/HF level was significantly lower than that of patients in the CKD1—4 stage group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The proportion of patients with decreased HRV in CKD1 to stage 5 were 14.3%, 37.3%, 39.7%, 60.0% and 71.1% respectively, the differences between the groups were statistically significant ($P < 0.001$). SDNN correlated negatively with age, systolic blood pressure, 24-hour urine protein quantification, parathyroid hormone, phosphorus, potassium, homocysteine levels ($P < 0.05$), and correlated positively with estimated glomerular filtration rate (eGFR), albumin, hemoglobin, calcium and high-density lipoprotein cholesterol levels ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age, diabetes and decreased eGFR were independent risk factors for HRV decline in non-dialysis CKD patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The main autonomic dysfunction in non-dialysis CKD patients is the enhancement of sympathetic nerve activity, and the incidence of autonomic dysfunction increases gradually with the progression of the disease. Clinical intervention measures should be actively taken based on risk factors to prevent adverse cardiovascular events caused by autonomic dysfunction.

Key words: chronic kidney disease; autonomic nervous function; heart rate variability; glomerular filtration rate; non-dialysis

慢性肾脏病(CKD)是非传染性疾病中导致患者死亡的重要疾病之一,已经成为全球性的公共卫生问题。全球疾病负担研究(GBD)慢性肾脏病协作组相关研究数据显示,1990—2017 年全球 CKD 患者全年龄病死率增加了 41.5%,而 2017 年 CKD 患病率为 9.1%,相较于 1990 年增加了 29.3%^[1]。在我国,CKD 面临的现状更加严峻,我国 CKD 患病人数居全球首位^[1],国内最新研究数据显示,我国 CKD 患病率为 8.2%,疾病现状可用“三高—低”来概括,包括高发病率、高病死率、高医疗消费和低认知^[2]。心血管疾病是 CKD 患者最常见的并发症,也是终末期肾脏病患者最主要的死亡原因。导致 CKD 患者心血管疾病发生率升高的因素包括氧化应激、自主神经功能紊乱、慢性炎症反应,以及脂蛋白、同型半胱氨酸和纤维蛋白原水平升高等。其中自主神经功能紊乱主要通过影响心率变化来导致心血管疾病。心率变异性(HRV)是目前临床评估自主神经功能和压力反射的敏感性指标,其反映的是连续心跳间隔之间的逐搏变化,HRV 下降提示自主神经功能紊乱,交感神经与副交感神经处于不平衡状态。目前,有多种疾病已被证实存在 HRV 改变,例如在心脏器质性病变、糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病、甲状腺功能亢进、严重脑血管疾病患者中均观察到 HRV 下降^[3-5]。在肾脏疾病中的研究发现终末期肾脏病患者 HRV 下降可能与其发生不良心血管事件相关^[6];同时 HRV 检测也是预测血液透析患者远期病死率的一个有效方法^[7];血液透析前后 HRV 的动态变化相较于血液透析之前的静息 HRV 更能准确反映患者自主神经功能损伤情况,血液透析前后 HRV 变化值是患者心血管疾病病死率和总体病死率升高的独立影响因素^[8]。目前,关于肾脏病患者自主神经功能的相关研究多集中于血

液透析或终末期肾脏病患者,对非透析 CKD 患者的研究较少,基于此,本研究选取非透析 CKD 患者作为研究对象,分析不同分期患者的自主神经功能变化及其影响因素,以期降低 CKD 患者心血管疾病发生风险提供干预指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过医院电子病历系统选取 2014—2019 年于大连医科大学附属第一医院住院治疗并行动态心电图检查的 CKD 患者 236 例为研究对象,其中男 137 例,女 99 例;年龄 21~89 岁,中位年龄 58.8 岁;肾脏原发病类型:慢性肾小球肾炎 69 例,高血压肾病 58 例,糖尿病肾病 50 例,肾病综合征 19 例,常染色体显性多囊肾、慢性间质性肾炎各 9 例,痛风性肾病、缺血性肾病各 4 例,慢性肾盂肾炎、梗阻性肾病各 3 例,IgA 肾病、狼疮性肾炎各 2 例,肝肾综合征、血管炎肾损害、干燥综合征肾损害、肾错构瘤各 1 例。纳入标准:诊断明确,进行 24 h 动态心电图检查的非透析 CKD 患者。排除标准:合并心脏器质性病变患者,如冠心病、心肌梗死、心力衰竭、各种原发性心肌病等;植入心脏起搏器患者;基础心率为非窦性心律(如房扑、心房颤动等)患者;Ⅱ度以上房室传导阻滞患者;慢性阻塞性肺疾病患者;严重急性感染患者;甲状腺功能异常患者;恶性肿瘤患者;严重脑血管疾病患者;1 周内服用过影响自主神经功能及心律的抗心律失常药物患者。

CKD 诊断及分期标准参考《KDIGO 慢性肾脏病评价及管理临床实践指南(2012 版)》,并根据 CKD 分期将研究对象分为 CKD1~5 期组,其中 CKD1 期组 49 例,CKD2 期组 51 例,CKD3 期组 58 例,CKD4 期组 40 例,CKD5 期组 38 例。各组年龄、性别、吸烟史、饮酒史,以及糖尿病、高血压患者所占比例比较,差异

无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究为横断面研究,研究过程遵从保密原则。

1.2 方法

1.2.1 24 h 动态心电图检查 (1)检查方法:24 h 动态心电图分析系统购自中国康泰集团有限公司,检查时间为 8:00 至次日 8:00。要求患者检查前 24 h 及检查期间避免剧烈运动及饮用咖啡、浓茶及含酒精类饮料等。对 24 h 动态心电图进行常规分析及 HRV 时域分析和频域分析。排除检查时基本心律为非窦

性心律、合格心搏数少于 85%及记录时间少于 24 h 患者的资料。(2)收集 HRV 时域分析及频域分析指标:时域分析指标包括 24 h 正常 R-R 间期的标准差(SDNN)、24 h 内每 5 min R-R 间期平均值的标准差(SDANN)、24 h 全程相邻 R-R 间期之差的均方根(rMSSD),频域分析指标包括低频功率(LF)、高频功率(HF)、LF/HF,其参考值及意义见表 2、3。HRV 下降的判断标准:SDNN<100 ms^[9]。

表 1 不同分期非透析 CKD 患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男性[<i>n</i> (%)]	吸烟史[<i>n</i> (%)]	饮酒史[<i>n</i> (%)]	糖尿病[<i>n</i> (%)]	高血压[<i>n</i> (%)]
CKD1 期组	49	55.4±11.3	22(44.9)	9(18.4)	1(2.0)	17(34.7)	39(79.6)
CKD2 期组	51	57.3±15.7	29(56.9)	14(27.5)	10(19.6)	19(37.3)	43(84.3)
CKD3 期组	58	61.8±14.6	38(65.5)	17(29.3)	7(12.1)	21(36.2)	54(93.1)
CKD4 期组	40	60.1±16.3	29(72.5)	17(42.5)	5(12.5)	17(42.5)	38(95.0)
CKD5 期组	38	59.5±15.1	19(50.0)	7(18.4)	4(10.5)	9(23.7)	36(94.7)
<i>F</i> / χ^2		1.523	9.279	8.285	7.729	3.271	—
<i>P</i>		0.196	0.054	0.082	0.102	0.514	0.070

注:—表示使用 Fisher 确切概率法,故无 χ^2 值。

表 2 时域分析指标及其意义

指标	参考值($\bar{x}\pm s$,ms)	异常值(ms)	临床意义
SDNN	141±39	<100	评估整体 HRV,异常提示交感神经活性增强
SDANN	127±35	<50	评估 HRV 的长时程变化,即周期为 5 min 的心率变化,异常提示交感神经活性增强
rMSSD	27±12	<25	评估 HRV 短期的变化,异常提示副交感神经活性减弱

表 3 频域分析指标及其意义

指标	参考值($\bar{x}\pm s$)	频率范围(Hz)	临床意义
LF	1 170±416 ms ²	0.04~0.15	反映交感神经的张力变化
HF	975±203 ms ²	0.15~0.40	反映副交感神经的张力变化
LF/HF	1.5~2.0	—	反映自主神经功能的平衡

注:—表示无数据。

1.2.2 临床指标采集 通过医院电子病历系统采集并记录患者血压水平及实验室指标[包括血肌酐(Scr)、尿酸(UA)、24 h 尿蛋白定量、血清清蛋白(ALB)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甲状旁腺激素(PTH)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血红蛋白(Hb)、同型半胱氨酸(Hcy)、血钙(Ca)、磷(P)、钾(K)],并计算预估肾小球滤过率(eGFR)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,两组间比

较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,进一步两两比较采用 Nemenyi 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;相关性分析采用 Spearman 相关;采用多因素 Logistic 回归对非透析 CKD 患者 HRV 下降的影响因素进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同分期非透析 CKD 患者 HRV 时域分析指标比较 CKD1~5 期组患者 SDNN、SDANN 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 CKD5 期组患者 SDNN 水平明显低于 CKD1~3 期组患者,CKD1 期组患者 SDNN 水平明显高于 CKD3~4 期组患者,差异有统计学意义($P<0.05$);CKD5 期组患者 SDANN 水平明显低于 CKD1~2 期组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。CKD1~5 期组患者 rMSSD 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.2 不同分期非透析 CKD 患者 HRV 频域分析指标比较 CKD1~5 期组患者 LF、LF/HF 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 CKD5 期组患者 LF

水平明显低于 CKD1~2 期组患者,LF/HF 明显低于 CKD1~5 期组患者 HF 水平比较,差异无统计学意义($P<0.05$); ($P>0.05$)。见表 5。

表 4 不同分期非透析 CKD 患者 HRV 时域分析指标比较[$M(P_{25},P_{75}),ms$]				
组别	<i>n</i>	SDNN	SDANN	rMSSD
CKD1 期组	49	127.2(109.2,149.2)	123.2(104.7,145.6)	36.0(27.4,55.0)
CKD2 期组	51	113.0(93.0,150.0)	113.5(87.0,159.2)	36.0(22.0,60.6)
CKD3 期组	58	104.1(91.8,123.4) ^a	105.1(88.0,134.8)	35.3(23.8,61.8)
CKD4 期组	40	92.0(70.2,121.3) ^a	95.4(66.8,147.0)	25.6(17.0,51.6)
CKD5 期组	38	83.2(64.0,101.5) ^{abc}	86.2(58.5,121.2) ^{ab}	38.7(21.9,65.8)
<i>H</i>		42.958	20.331	6.207
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.184

注:与 CKD1 期组比较,^a $P<0.05$;与 CKD2 期组比较,^b $P<0.05$;与 CKD3 期组比较,^c $P<0.05$ 。

表 5 不同分期非透析 CKD 患者 HRV 频域分析指标比较[$M(P_{25},P_{75})$]				
组别	<i>n</i>	LF(ms^2)	HF(ms^2)	LF/HF
CKD1 期组	49	266.6(149.2,369.4)	147.1(77.0,387.6)	1.5(0.8,2.0)
CKD2 期组	51	264.4(152.2,571.4)	172.6(104.0,416.9)	1.2(0.8,1.9)
CKD3 期组	58	234.5(131.5,418.1)	177.1(94.6,403.5)	1.2(0.7,2.4)
CKD4 期组	40	156.2(93.7,241.4)	103.9(46.3,264.6)	1.3(0.8,2.4)
CKD5 期组	38	127.9(64.2,253.9) ^{ab}	162.4(64.3,396.1)	0.7(0.7,0.9) ^{abcd}
<i>H</i>		17.287	6.784	17.643
<i>P</i>		0.020	0.148	0.001

注:与 CKD1 期组比较,^a $P<0.05$;与 CKD2 期组比较,^b $P<0.05$;与 CKD3 期组比较,^c $P<0.05$;与 CKD4 期组比较,^d $P<0.05$ 。

2.3 不同分期非透析 CKD 患者 HRV 下降情况分布 根据 HRV 下降的判断标准,纳入的 236 例患者中有 100 例(42.4%)患者存在 HRV 下降,CKD1~5 期分别有 7、19、23、24、27 例,占各期总人数的构成比分别为 14.3%、37.3%、39.7%、60.0%、71.1%,各组间构成比比较,差异有统计学意义($\chi^2=34.443,P<0.001$)。

2.4 非透析 CKD 患者 HRV 时域、频域分析指标与各临床指标的相关性分析 相关性分析结果显示,SDNN 与年龄、收缩压、24 h 尿蛋白定量、PTH、P、K、Hcy 水平呈负相关($r=-0.203,-0.138,-0.293,-0.405,-0.230,-0.158,-0.339,P<0.05$),与 eGFR、ALB、Hb、Ca、HDL-C 水平呈正相关($r=0.428,0.137,0.336,0.254,0.181,P<0.05$)。SDANN 与 24 h 尿蛋白定量、PTH、P、Hcy 水平呈负相关($r=-0.308,-0.288,-0.151,-0.195,P<0.05$),与 eGFR、ALB、Hb、Ca 水平呈正相关($r=0.283,0.191,0.238,0.200,P<0.05$)。rMSSD 与收缩压、舒张压水平呈负相关($r=-0.244,-0.132,P<0.05$)。

LF 与年龄、PTH、P、Hcy 水平呈负相关($r=-0.261,-0.252,-0.138,-0.143,P<0.05$),与

eGFR、ALB、Hb、Ca 水平呈正相关($r=0.265,0.140,0.250,0.158,P<0.05$)。HF 与收缩压、TC 水平呈负相关($r=-0.151,-0.150,P<0.05$)。LF/HF 与年龄、PTH、P 水平呈负相关($r=-0.323,-0.231,-0.200,P<0.05$),与 eGFR、Hb、收缩压、舒张压、Ca、HDL-C 水平呈正相关($r=0.203,0.398,0.175,0.258,0.130,0.145,P<0.05$)。

2.5 引起非透析 CKD 患者 HRV 下降的单因素分析 单因素分析结果显示,HRV 下降患者年龄大于 HRV 未下降患者,糖尿病患者所占比例、收缩压、24 h 尿蛋白定量、HbA1c、Hcy、PTH、P 水平高于 HRV 未下降患者,eGFR、Hb、HDL-C 水平低于 HRV 未下降患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

2.6 引起非透析 CKD 患者 HRV 下降的多因素 Logistic 回归分析 以 HRV 是否下降作为因变量(赋值:HRV 下降=1;HRV 未下降=0),单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量(赋值:有糖尿病=1,无糖尿病=0;其他指标使用原始数据进行分析)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄增长、合并糖尿病、eGFR 下降是非透析 CKD 患者 HRV 下降的独立危险因素($P<0.05$)。见表 7。

表 6 引起非透析 CKD 患者 HRV 下降的单因素分析结果

项目	HRV 下降(<i>n</i> = 100)	HRV 未下降(<i>n</i> = 136)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	58/42	79/57	<0.001	0.989
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.0 $\pm$ 14.7	56.5 $\pm$ 14.3	2.900	0.004
吸烟史[<i>n</i> (%)]	28(28.0)	36(26.5)	0.068	0.794
饮酒史[<i>n</i> (%)]	12(12.0)	15(11.0)	0.054	0.817
糖尿病[<i>n</i> (%)]	46(46.0)	37(27.2)	8.927	0.004
高血压[<i>n</i> (%)]	92(92.0)	118(86.8)	1.611	0.217
收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	146.8 $\pm$ 20.3	141.2 $\pm$ 18.9	2.172	0.031
舒张压[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mm Hg]	82.0(76.0, 90.0)	80.0(78.0, 90.0)	0.022	0.883
eGFR[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mL/(min · 1.73 m ²)]	31.5(15.4, 60.3)	64.6(39.5, 101.2)	33.062	<0.001
UA($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	432.0 $\pm$ 114.6	426.1 $\pm$ 110.2	0.236	0.838
24 h 尿蛋白定量[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg]	2 053.0(564.4, 4 329.5)	982.5(182.1, 2 266.3)	12.214	<0.001
Hcy[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μmol/L]	22.2(17.6, 29.8)	19.1(14.6, 24.2)	3.795	<0.001
Hb[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), g/L]	111.5(91.0, 131.8)	126.5(111.3, 141.0)	18.995	<0.001
HbA1c[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), %]	5.9(5.4, 6.7)	5.6(5.2, 6.2)	2.232	0.026
ALB[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), g/L]	38.3(34.6, 41.4)	38.3(34.8, 42.8)	0.216	0.642
TC[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	4.7(4.0, 5.7)	4.9(4.1, 5.6)	0.812	0.368
TG[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	1.6(1.1, 2.2)	1.6(1.0, 2.5)	0.006	0.937
LDL-C[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	2.7(2.2, 3.2)	2.8(2.3, 3.3)	0.914	0.339
HDL-C[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	1.0(0.8, 1.3)	1.1(1.0, 1.3)	7.818	0.005
PTH[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), pg/mL]	111.7(52.7, 222.9)	47.3(31.7, 120.7)	23.079	<0.001
Ca[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	2.2(2.1, 2.3)	2.3(2.1, 2.3)	3.105	0.078
P[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	1.3(1.2, 1.5)	1.2(1.1, 1.3)	13.072	<0.001
K[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	4.2(3.7, 4.6)	4.0(3.7, 4.4)	3.325	0.068

表 7 多因素 Logistic 回归分析结果

项目	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
年龄	0.038	0.017	5.283	0.022	1.039	1.006~1.073
糖尿病	1.389	0.575	5.832	0.016	4.011	1.299~12.374
收缩压	0.010	0.011	0.699	0.403	1.010	0.987~1.032
24 h 尿蛋白定量	<0.001	<0.001	0.025	0.874	1.000	1.000~1.000
HDL-C	−0.087	0.627	0.019	0.890	0.917	0.268~3.132
Hcy	0.039	0.023	2.852	0.091	1.039	0.994~1.087
HbA1c	−0.048	0.165	0.083	0.773	0.954	0.690~1.317
Hb	0.004	0.012	0.104	0.747	1.004	0.981~1.028
PTH	0.002	0.003	0.479	0.489	1.002	0.997~1.007
eGFR	−0.021	0.009	5.679	0.017	0.979	0.962~0.996
P	−0.050	0.651	0.006	0.938	0.951	0.266~3.405

3 讨 论

自主神经系统在控制心率、血压和呼吸功能方面发挥着重要作用。临床上最常用的 HRV 测量方法是时域分析法和频域分析法。时域分析法是通过评估个体 RR 间期的分布特征来判断 RR 间期的变异度，常用参数为 SDNN、SDANN、rMSSD，其中 SDNN 主

要反映交感神经和副交感神经的综合活性，可用于从总体上对心脏自主神经系统的损伤和恢复情况进行评价。频域分析法是通过快速傅立叶变换将心率的周期性变化转换为频谱表示，常用参数为 LF、HF 和 LF/HF，其中 LF/HF 反映交感神经与副交感神经的相互作用，异常代表交感与副交感神经处于不平衡状

态。本研究中,各组时域分析指标比较结果显示,CKD1~5 期组患者 SDNN、SDANN 水平呈下降趋势,其中 CKD5 期组患者 SDNN 水平为 83.2(64.0, 101.5)ms,明显低于 CKD1~3 期组患者($P<0.05$),CKD1 期组患者 SDNN 水平明显高于 CKD3~4 期组患者($P<0.05$);CKD5 期组患者 SDANN 水平明显低于 CKD1~2 期组患者($P<0.05$),表明随着 CKD 的进展,患者自主神经功能逐渐变化,尤其以 CKD5 期患者自主神经功能异常最为显著,主要表现为交感神经活性增强。频域分析指标比较结果显示,CKD5 期组患者 LF 水平明显低于 CKD1~2 期组患者($P<0.05$),LF/HF 明显低于 CKD1~4 期组患者($P<0.05$),同样提示 CKD5 期患者存在自主神经功能的不平衡,主要表现为交感神经张力异常。进一步分析患者 HRV 下降情况,结果显示,纳入的 236 例非透析 CKD 患者中有 42.4% 存在 HRV 下降,且随着 CKD 进展,发生 HRV 下降的患者比例逐渐升高,提示非透析 CKD 患者自主神经功能的变化可能与疾病的严重程度有关。研究发现,CKD 患者存在自主神经功能改变,CKD 患者的 HRV 低于健康对照者^[10],尤其是终末期肾脏病患者存在明显的 HRV 下降^[6],该结果与本研究结果类似。同时,本研究中有一定比例的早期非透析 CKD 患者也存在自主神经功能紊乱,提示对早期 CKD 患者进行 HRV 检测是非常有必要的。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,eGFR 下降是非透析 CKD 患者 HRV 下降的独立危险因素($P<0.05$)。THIO 等^[11]开展的一项前瞻性研究发现,CKD 患者 SDNN 水平与 eGFR 存在显著正相关($P<0.05$),即随着 eGFR 的下降,SDNN 水平也逐渐下降,本研究相关性分析结果与其一致。非透析 CKD 患者自主神经功能紊乱的机制考虑与以下几方面相关:(1)肾脏缺血。一方面,缺血可引起肾脏组织内缺氧,导致腺苷聚积,肾脏传入神经信号的传导增加,从而引起中枢交感神经流出增加;另一方面,肾缺血可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),产生的血管紧张素 II(Ang II)可通过直接和间接作用激活交感神经系统,从而增强交感神经活性^[12]。(2)CKD 患者,尤其是终末期肾脏病患者体内累积的非对称性二甲基精氨酸(ADMA)是一种天然存在的一氧化氮(NO)合酶抑制剂,可导致 NO 合成减少,引起交感神经活性增强^[13]。(3)CKD 患者体内累积的神经毒素可通过抑制维持能量产生所需的神经纤维酶而直接损伤轴突,导致神经传导通路的损伤;其次,神经毒素进入末梢神经间隙可引起水、电解质变化,导致末梢神经间隙缩窄或扩张,从而损伤神经功能^[14]。同时,自主神经功能的损伤也会加速 CKD 的进展,如

CHOU 等^[15]研究发现,低 LF/HF 水平与 CKD 的快速进展相关。交感神经过度兴奋对 CKD 患者疾病进展的影响主要表现在:交感神经末梢连接肾血管、肾小管和肾小球旁颗粒细胞,交感神经活性增强可以增加肾素的释放、肾小管的重吸收,减少肾血流量,同时升高的 Ang II 可引起细胞因子如转型生长因子- β 和游离氧自由基释放,导致肾血管发生病理改变,从而引起进行性的蛋白尿和肾小球硬化^[16]。此外,交感神经活性增强可以直接损伤肾小球,有研究表明,肾小球足细胞上表达肾上腺素能受体,交感神经兴奋性增加可促使足细胞钙内流增多,足细胞皱缩,从而破坏肾小球的滤过屏障,最终产生蛋白尿,并逐渐导致肾小球硬化、血压升高及肾功能恶化^[17]。考虑如果对患者自主神经功能紊乱进行早期纠正可能可以延缓 CKD 的进展,但是目前需要更多的研究来证明这一猜想。

本研究中,年龄增长是非透析 CKD 患者 HRV 下降的独立危险因素($P<0.05$)。PAL 等^[18]研究发现,随着年龄的增长,HF、SDNN 水平明显降低($P<0.05$),LF 水平明显升高($P<0.05$)。但目前关于自主神经功能随年龄变化的机制尚不清楚,考虑可能与衰老的机制相关,SHIMAZU 等^[19]发现,衰老与自主神经系统结构和功能的变化直接相关;同时,随着年龄的增长,心血管老化所引起的最大心率下降,氧气摄取、携氧能力下降,动脉硬化,心脏储备功能受损等都有证据表明与 HRV 下降相关;此外,随着衰老所出现的端粒缩短、氧化应激和炎症反应也可能是自主神经功能随年龄变化的相关机制^[20]。在临床实践中,医生应加强对高龄 CKD 患者的关注,及早识别自主神经功能严重下降患者,提供有效干预指导。

HRV 最早被用于评估糖尿病患者的自主神经功能,糖尿病患者合并自主神经功能紊乱可能与其病死率,以及心血管疾病、慢性肾脏病的发生率升高相关^[21]。一项针对 755 例 2 型糖尿病患者历时 9.6 年的随访研究发现,自主神经功能紊乱是 CKD 发生的独立预测因子^[22]。本研究中,合并糖尿病的患者与未合并糖尿病的患者相比,HRV 下降的风险增加至 4.011 倍($P<0.05$)。合并糖尿病的非透析 CKD 患者自主神经功能紊乱可能与以下几点相关:首先,高血糖可引起线粒体功能障碍形成活性氧(ROS),氧化应激可以诱导 DNA 损伤,导致活化的 DNA 修复酶和甘油-3-磷酸脱氢酶被抑制,反馈性的激活多元醇途径、己糖胺途径而引起神经元损伤^[23]。此外,ROS 可抑制自主神经节突触传递,导致致命性心律失常风险增加^[24]。其次,与自身免疫相关,糖尿病患者自主神经节处存在针对烟碱乙酰胆碱受体的抗体,从而导致

严重的自主神经传导异常^[25]。最后,胰岛素抵抗和肥胖作为糖尿病的先决条件,也被证明与自主神经功能障碍有关^[26]。针对合并糖尿病的 CKD 患者,应加强健康知识宣教,让其了解血糖控制的重要性。

采取有效的干预措施,改善非透析 CKD 患者的自主神经功能,对患者的远期生存有重要意义。研究发现,有氧训练可以增加健康人群和疾病患者的 HRV 水平,心理压力过大大会导致 HRV 下降^[27];健康青年人群中,吸烟者 rMSSD、SDNN、HF 明显下降,而戒烟后其各指标得到明显改善^[28]。上述研究提示通过改变生活方式可改善患者的自主神经功能。在临床上,除了从危险因素入手进行干预外,临床医生还可给予患者一定的康复指导,包括加强有氧锻炼、接受心理干预、保持充足睡眠、减少环境刺激(保持生活环境的安静、舒适)及戒烟限酒等,必要时还可建议患者接受中医针灸、推拿、气功调养等治疗。

高血压患者通常存在明显的自主神经功能紊乱,但本研究多因素 Logistic 回归分析未能得出高血压是非透析 CKD 患者 HRV 下降的独立危险因素这一结论,考虑可能与本研究纳入的患者多来源于高血压科就诊患者(高血压科就诊患者多进行 HRV 检测),几乎均合并高血压(89.0%),因此未能得出有差异性的结果,这也是本研究的不足之处,样本选择存在一定偏倚。

综上所述,非透析 CKD 患者自主神经功能紊乱以交感神经活性增强为主,且随着疾病进展,自主神经功能紊乱发生率逐渐升高;合并糖尿病、eGFR 下降及年龄增长是非透析 CKD 患者自主神经功能紊乱的独立危险因素,临床应加强关注,积极采取干预措施,以预防因自主神经功能紊乱导致的不良心血管事件的发生。

参考文献

- [1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and National burden of chronic kidney disease, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709-733.
- [2] WANG L M, XU X, ZHANG M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance[J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(4): 298-310.
- [3] SOUZA H C D, PHILBOIS S V, VEIGA A C, et al. Heart rate variability and cardiovascular fitness: what we know so far[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2021, 17: 701-711.
- [4] CERIELLO A, PRATTICCHIZZO F. Variability of risk factors and diabetes complications[J]. *Cardiovasc Diabe-*

- tol*, 2021, 20(1): 101.
- [5] BUITRAGO-RICAURTE N, CINTRA F, SILVA G S. Heart rate variability as an autonomic biomarker in ischemic stroke[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2020, 78(11): 724-732.
- [6] MIN J W, CHANG J Y, LEE H B, et al. Clinical significance of heart rate variability for the monitoring of cardiac autonomic neuropathy in end-stage renal disease patients[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(7): 2089-2098.
- [7] OSATAPHAN N, WONGCHAROEN W, PHROMMIN-TIKUL A, et al. Predictive value of heart rate variability on long-term mortality in end-stage kidney disease on hemodialysis[J]. *PLoS One*, 2023, 18(2): e0282344.
- [8] CHEN S C, HUANG J C, TSAI Y C, et al. Heart rate variability change before and after hemodialysis is associated with overall and cardiovascular mortality in hemodialysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20597.
- [9] 孙瑞龙, 吴宁, 杨世豪, 等. 心率变异性检测临床应用的建议[J]. *中华心血管病杂志*, 1998, 26(4): 12-15.
- [10] CHANDRA P, SANDS R L, GILLESPIE B W, et al. Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(2): 700-709.
- [11] THIO C H L, VAN ROON A M, LEFRANDT J D, et al. Heart rate variability and its relation to chronic kidney disease: results from the PREVEND study[J]. *Psychosom Med*, 2018, 80(3): 307-316.
- [12] ENDEMANN D H, WOLF K, BOEGER C A, et al. Adrenal aldosterone biosynthesis is elevated in a model of chronic renal failure: role of local adrenal renin-angiotensin system[J]. *Nephron Physiol*, 2004, 97(2): 37-44.
- [13] FISHER J P, YOUNG C N, FADEL P J. Central sympathetic overactivity: maladies and mechanisms[J]. *Auton Neurosci*, 2009, 148(1/2): 5-15.
- [14] KRISHNAN A V, KIERNAN M C. Neurological complications of chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5(10): 542-551.
- [15] CHOU Y H, HUANG W L, CHANG C H, et al. Heart rate variability as a predictor of rapid renal function deterioration in chronic kidney disease patients[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2019, 24(8): 806-813.
- [16] TOTO R, PALMER B F. Rationale for combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment and end-organ protection in patients with chronic kidney disease[J]. *Am J Nephrol*, 2008, 28(3): 372-380.
- [17] DING G H, REDDY K, KAPASI A A, et al. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283(1): F173-F180.
- [18] PAL R, SINGH S N, CHATTERJEE A, et al. Age-related changes in cardiovascular system, au-(下转第 502 页)

[9] 方翔宇,邱世光,吉贞料,等.补肺益肾定喘方对慢性阻塞性肺疾病缓解期(肺肾亏虚型)患儿 miR-145,TGF-β1,IL-33 及肺功能的影响[J].广州中医药大学学报,2022,39(5):1020-1026.

[10] TSAI S,XIAN X. IL-33 in murine abdominal aortic aneurysm: a novel inflammatory mediator awaiting clinical translation[J]. J Thorac Dis,2019,11(6):2181-2182.

[11] SUN B B,MA L J,QI Y,et al. Correlation of IL-33 gene polymorphism with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(14):6277-6278.

[12] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.

[13] ABUL M H,PHIPATANAKUL W. Severe asthma in children: evaluation and management[J]. Allergol Int, 2019,68(2):150-157.

[14] AGHAPOUR M,UBAGS N D,BRUDER D,et al. Role of air pollutants in airway epithelial barrier dysfunction in asthma and COPD[J]. Eur Respir Rev,2022,163(31): 210-211.

[15] KALAYCI O,MILIGKOS M,POZO B C,et al. The role of environmental allergen control in the management of asthma[J]. World Allergy Organ J,2022,15(3):100634-100635.

[16] 高莹,宋迪,张云,等. 不同分期支气管哮喘患儿外周血 EOS、IL-25、IL-35 与肺功能 FEV1 的关系分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(12):1709-1716.

[17] 谢勇,郭丽丽. 支气管哮喘合并肺炎支原体感染患儿糖皮质激素受体 α、β-mRNA 表达检测及其与血清炎症因子、肺功能相关性分析[J]. 陕西医学杂志,2022,51(9):1142-1145.

[18] 林雪芹,林君飞,周巧敏,等. 支气管哮喘合并肺炎支原体感染患儿血清炎症因子及免疫功能变化[J]. 中国基层医药,2020,27(19):2361-2364.

[19] 贺晓红,顾星,黄仕琼,等. 哮喘合并肺炎支原体感染患儿外周血炎症因子的动态变化特点与预后的关系[J]. 贵阳医学院学报,2021,46(10):1169-1173.

[20] YAMAYA M,NOMURA K,ARAKAWA K,et al. Clarithromycin decreases rhinovirus replication and cytokine production in nasal epithelial cells from subjects with bronchial asthma: effects on IL-6, IL-8 and IL-33 [J]. Arch Pharm Res,2020,43(5):526-539.

[21] 张曙晴,张路军,周小林,等. 慢性阻塞性肺疾病患儿血清 IL-33,sST2,CRP 水平与病情严重程度的相关性研究[J]. 中国实验诊断学,2021,25(11):1610-1613.

[22] 王玲玲,牛玲娟,张莉,等. 小儿肺炎支原体肺炎血清 IL-25 和 IL-33 及嗜酸细胞趋化因子与肺功能的相关性[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(6):906-910.

[23] PETROVA T,PESIC J,PARDALI K,et al. p38 MAPK signalling regulates cytokine production in IL-33 stimulated Type 2 Innate Lymphoid cells[J]. Sci Rep,2020,10(1):1-15.

(收稿日期:2023-09-27 修回日期:2023-12-02)

(上接第 497 页)

tonomic functions, and levels of BDNF of healthy active males: role of yogic practice[J]. Age (Dordr),2014,36(4):9683.

[19] SHIMAZU T,TAMURA N,SHIMAZU K N. Aging of the autonomic nervous system[J]. Nihon Rinsho,2005,63(6):973-977.

[20] STRELTSOVA L I,PLOKHOVA E V,KRUGLIKOVA A S,et al. The age-related changes of the heart rate variability measurements: the role of the inflammation,oxidative stress and telomeres biology[J]. Adv Gerontol,2016,29(3):495-501.

[21] STABLES C L,GLASSER R L,FELDMAN E L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: insights from animal models[J]. Auton Neurosci,2013,177(2):74-80.

[22] YUN J S,AHN Y B,SONG K H,et al. The association between abnormal heart rate variability and new onset of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: a ten-year follow-up study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015,108(1):31-37.

[23] AGASHE S,PETAK S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus[J]. Methodist Deakey Cardiovasc J, 2018,14(4):251-256.

[24] SHAH M S,BROWNEE M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes[J]. Circ Res,2016,118(11):1808-1829.

[25] GIBBONS C H,CENTI J,VERNINO S,et al. Autoimmune autonomic ganglionopathy with reversible cognitive impairment[J]. Arch Neurol,2012,69(4):461-466.

[26] HILLEBRAND S,SWENNE C A,GAST K B,et al. The role of insulin resistance in the association between body fat and autonomic function[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis,2015,25(1):93-99.

[27] PRINSLOO G E,RAUCH H G L,DERMAN W E. A brief review and clinical application of heart rate variability biofeedback in sports,exercise, and rehabilitation medicine[J]. Phys Sportsmed,2014,42(2):88-99.

[28] HARTE C B,MESTON C M. Effects of smoking cessation on heart rate variability among long-term male smokers[J]. Int J Behav Med,2014,21(2):302-309.

(收稿日期:2023-03-10 修回日期:2023-11-03)