

· 综述 ·

衰弱对老年慢性肾脏病患者预后的影响

石小天, 马清*

(首都医科大学附属北京友谊医院医保内科·老年医学科, 北京 100050)

【摘要】 老年人是慢性肾脏病(CKD)的高危人群,老年 CKD 患者的预后受多种因素影响。衰弱是一种重要的老年综合征,老年 CKD 患者的衰弱患病率高于普通老年人群,衰弱可增加老年 CKD 患者心血管事件、全因死亡风险、急性肾损伤发生风险及加速肾功能进展,衰弱是不良健康结局的预测因子,早期有效识别衰弱并及时干预对改善老年 CKD 患者的预后有重要意义。

【关键词】 老年人;衰弱;慢性肾脏病;预后

【中图分类号】 R692

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.04.067

Impact of frailty on prognosis of chronic kidney disease in the elderly

SHI Xiao-Tian, MA Qing*

(Department of Geriatrics, Medical and Health Care Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Chronic kidney disease (CKD) is an important health problem in the elderly, whose prognosis is affected by multiple factors. Frailty is an important geriatric syndrome prevalent in patients with CKD. Frailty is associated with an increased risk for all-cause death and cardiovascular disease, acute kidney injury and CKD progression. Frailty is a significant predictor of adverse health outcomes, and its early detection and timely interventions are of great significance in improving the prognosis of the elderly CKD patients.

【Key words】 aged; frailty; chronic kidney disease; prognosis

This work was supported by the Project of Beijing Municipal Health Care Commission (Beijing19-7).

Corresponding author: MA Qing, E-mail: maqing3@163.com

随着人口老龄化的进展,老年人群的健康越来越受到关注。慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是重大的慢性疾病之一,《中国肾脏病 2015 年年度数据报告》显示近一半的 CKD 患者年龄 ≥ 60 岁,CKD 的进展与不良结局如心血管事件、终末期肾脏病及死亡等密切相关^[1,2]。衰弱是老年人群常见的临床综合征,其核心特征是年龄相关的多器官系统的生理储备能力下降,导致机体抗应激能力下降,从而增加死亡、住院、失能等临床结局风险^[3,4]。CKD 结局受多种因素影响,包括病因、肾功能分期、蛋白尿及其他危险因素,而老年 CKD 的预后更与衰弱、肌少症等多种因素相关,其中衰弱对老年 CKD 预后的影响已越来越受到关注,本文检索相关文献旨在阐述衰弱对老年 CKD 患者预后的影响。

1 老年 CKD 患者衰弱的流行病学

衰弱的患病率因不同研究而不尽相同,可能与衰弱的评估方法、研究对象不同等因素有关。研究显示社区老年衰弱的患病率为 4.0%~59.1%,且随着年龄的增高而增加^[5]。Roshanravan 等^[6]纳入 336 例 CKD 2~4 期患者,年龄(59 ± 13)岁,其中 CKD 2 期及 3a 期衰弱的患病率均为 8.1%,CKD 3b 期高达 21.6%,随着肾功能的不断降低,衰弱的患病率明显增加。针对透析患者的研究显示衰弱的患病率高达 14%~73%,且血液透析比腹膜透析更容易出现衰弱^[7,8],原因可能与透析过程中营养物质丢失、分解代谢增加等多种因素相关^[9]。研究发现不论是普通老年人群还是 CKD 患者,衰弱患病率的总体趋势随增龄而增加,且女性高于男性^[10]。一项研

收稿日期: 2020-12-29; 接受日期: 2021-02-25

基金项目: 北京市保健委员会课题(京 19-7 号)

通信作者: 马清, E-mail: maqing3@163.com

究将老年透析患者根据年龄分层,发现 ≥ 75 岁的高龄老人衰弱的患病率明显高于年龄较低的老年人^[11]。老年CKD患者是衰弱的高危人群,而欧洲肾脏最佳实践指南(European Renal Best Practice, ERBP)建议估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) <45 ml/(min $\cdot$ 1.73 m²)的老年患者,应定期进行老年综合评估^[12]。

2 老年CKD衰弱的危险因素

既往研究发现,社区老年人年龄、女性、共病、多重用药、文化程度、抑郁等因素均增加衰弱的风险^[13]。一项纳入564名社区生活可自理老年人(平均年龄76岁)的研究,采用Fried衰弱表型进行衰弱评估,发现高龄、女性、跌倒恐惧、贫血、近1年跌倒史、多重用药、独居是衰弱的危险因素,该研究还发现女性和年龄 ≥ 75 岁是衰弱的预测因子^[14]。Takeuchi等^[11]针对388例血液透析患者的研究,发现年龄、女性、种族、社会经济状况、吸烟、肥胖、共病、痴呆等均是衰弱的危险因素,同时年龄(尤其是 ≥ 75 岁)、女性、服药次数、营养不良与衰弱独立相关,该研究还发现危险因素的累计明显增加了衰弱的发生风险。Chang等^[15]对303例CKD 3~5期非透析患者(平均年龄84岁)进行日常生活能力受限研究,单因素分析发现年龄、体质量指数、Charlson共病指数、血红蛋白、血清白蛋白、血脂等因素与其相关;多因素回归分析发现年龄、Charlson共病指数及血清白蛋白是日常生活能力受损的独立危险因素,虽然该项研究并未直接进行衰弱的评估,但日常生活能力受损的老年人更容易衰弱。目前研究发现,老年CKD患者衰弱的危险因素较一般老年人群无明显特殊性,但因CKD患者营养、体内毒素的累积等导致衰弱更容易发生。老年CKD是衰弱的高危人群,认识衰弱的危险因素,从而进行针对性干预对患者预后具有重要意义。

3 衰弱对老年CKD患者预后的影响

目前研究证实,eGFR、蛋白尿、病因、年龄、肥胖、高血压、药物使用等多种因素影响CKD患者的预后,而老年CKD患者的共病、多重用药、衰弱比例更高^[16]。一项纳入18项队列研究的meta分析($n=22\,788$)显示,衰弱增加了老年CKD患者死亡、再住院、跌倒、骨折及失能等不良结局的风险^[17]。

3.1 衰弱增加老年CKD患者心血管事件的风险

心血管事件是CKD患者的主要并发症之一,远高于一般人群,且随着肾功能的下降,心血管事件发

生风险也随之增加,研究显示CKD 3期和CKD 4期患者死于心血管事件的风险分别是肾功能正常人群的2倍和3倍^[18,19]。一项meta分析发现,老年CKD患者发生心血管事件及心血管疾病导致死亡风险明显升高,可能与老年患者的衰弱、共病、认知功能下降等因素相关^[20]。Lee等^[21]对亚洲老年透析患者(平均年龄72岁)进行前瞻性研究,随访12个月,调整年龄、性别、共病等因素后,衰弱组发生死亡和心血管事件的综合结局是非衰弱组的23.58倍,且衰弱评分每增加1分,死亡和心血管事件的风险增加1.63倍。Kuki等^[22]对173例血液透析患者(平均年龄69岁)进行研究,随访2年发现步速缓慢和低握力组患者心血管事件发生率显著高于步速和握力高于临界值者,低握力和缓慢步速是老年血液透析患者心血管事件的独立预测因子,该研究还发现老年血液透析患者步速和握力临界值,男性步速值为0.82 m/s,女性为0.81 m/s;男性握力值为29.0 kg,女性为19.7 kg。尽管该研究并未直接进行衰弱评估,但握力和步速是目前常用的衰弱表型评估中的两项,因此衰弱可能是老年CKD患者心血管事件的危险因素,但该研究并未明确握力和步速临界值改善是否可以减少心血管事件的发生,未来尚需进一步研究。尽管目前衰弱对CKD患者心血管事件影响的研究较少,但已有的研究显示衰弱与老年CKD患者心血管事件发生密切相关。

3.2 衰弱可能是老年CKD患者全因死亡的危险因素

一项纳入12项研究127 037例CKD患者的meta分析显示,衰弱使全因死亡风险增加2.28倍;在调整共病等因素后,衰弱仍使其全因死亡风险增加1.95倍,同时还发现随访3年内的死亡率($HR=2.18, 95\%CI\ 1.76\sim 2.70$)显著高于随访时间大于3年($HR=1.71, 95\%CI\ 1.20\sim 2.44$)的死亡率,显示衰弱主要增加CKD患者的短期死亡风险,可能诊断衰弱的同时也是CKD的快速进展期,当患者能够耐受并度过快速进展阶段后,衰弱对其影响减弱^[23]。McAdams-Demarco等^[24]对老年血液透析患者随访3年的前瞻性研究发现,衰弱患者3年内死亡率为40.2%($P=0.02$),在调整性别、年龄、共病等因素后,衰弱组与非衰弱组相比,死亡风险仍高2.60倍($P=0.041$),且这种相关性不受透析时间和年龄的影响,该研究还发现在血液透析患者中,衰弱是死亡率较可靠的独立预测因素。Alfaadhel等^[25]对透析患者衰弱严重程度和死亡率间相关性的研究发现,390例开始血液透析患者使用临床衰弱量表(clinical

frailty score, CFS)对衰弱严重程度进行分级,调整年龄、性别、白蛋白、透析方式等因素后,CFS 每增加1分,死亡风险增加1.22倍(95% CI 1.04~1.43, $P=0.02$),且这种相关性不受共病、透析方式、透析开始时年龄的影响。因此,衰弱可能是老年CKD全因死亡的危险因素,但目前的研究随访时间有限,衰弱对老年CKD患者远期预后的影响尚不能评估,需要多中心、大样本研究及长期随访进一步评估。

3.3 衰弱对老年CKD患者肾功能进展的影响

研究显示,eGFR的快速下降和多种因素(如认知功能、衰弱、共病等)相关,但具体机制尚不完全清楚^[26]。Guerville等^[27]一项纳入833例年龄>70岁社区老年人的研究,基线eGFR的中位数为73 ml/(min·1.73 m²),分别在研究开始、随访6、12、24、48、60个月采用衰弱表型(Fried表型)进行衰弱评估,并基于肌酐估算eGFR,以eGFR每年下降>4.1 ml/(min·1.73 m²)定义为快速下降,结果显示,21%的患者在随访24个月内出现eGFR快速下降,在调整人口统计学、心血管疾病、C-反应蛋白、基线肾功能等变量后,eGFR的快速下降和衰弱独立相关($HR=1.67$,95% CI 1.03~2.71),且这种相关性不受死亡、基线肾功能的影响,并发现肾功能下降比基线肾功能更能预测衰弱的发生,该研究还发现基线肾功能相对较好但出现eGFR快速下降的患者,衰弱发生风险也会增加。目前对于肾功能快速下降和衰弱之间的因果关系尚未明确,衰弱可能加速肾功能进展,同时肾功能快速下降的非衰弱老年人,发生衰弱的风险可能会增加。因此对于合并衰弱的老年CKD患者,应重视监测肾功能,同时对肾功能快速下降的老年CKD患者,也应进行衰弱的评估。

3.4 衰弱可能是老年CKD患者急性肾损伤的预测因素

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)在老年人中发病率较高,中国一项纳入7 604例住院患者的多中心研究显示,AKI患者中≥60岁的老年人占比为57.7%,高于年轻组(42.3%),同时老年人的肾功能恢复率更低,且因AKI导致的死亡率更高,调整其他混杂因素后,显示AKI的发生与老年人共病、肾脏储备功能下降、多重用药等因素相关^[28,29]。Nash等^[30]发现15~39岁患者发生医院AKI的风险为3.7%,40~59岁患者为5.6%,60~70岁患者为8.6%,80岁以上高达10.6%,年龄是AKI的独立危险因素。随着年龄的增长,衰弱的发生风险也增加,衰弱是否也是老年人群AKI的危险因素值得探讨。

Baek等^[31]纳入533例老年住院患者(年龄≥65岁),根据老年综合评估将其分为3组:1~2分为轻度衰弱组($n=183$),3~4分为中度衰弱组($n=199$),5~8分归入重度衰弱组($n=151$),共有54例(10.1%)患者发生AKI,其中重度衰弱组有27例,经多元Cox回归分析,重度衰弱组发生AKI风险更高($P=0.002$),重度衰弱组使AKI的发生风险增加3.54倍,衰弱增加了AKI的发病率,衰弱可能是老年住院患者AKI的预测因素。Morton等^[32]一项纳入164例老年患者(平均年龄81岁)的研究,用CFS评估衰弱,1~4为“无明显衰弱”,5~6分为“轻度到中度衰弱”,7~9分代表“严重衰弱”,研究显示严重衰弱与AKI相关($RR=2.25$,95% CI 1.21~4.18),并导致死亡率增高,因此评估衰弱对预测老年人发生AKI有重要作用。以上研究提示衰弱可能是老年患者发生AKI的危险因素,且随着衰弱程度的加重,AKI的发生风险也随之增加。

综上,老年CKD患者是衰弱的高危人群,衰弱增加了老年CKD患者心血管事件、全因死亡、肾功能快速下降及AKI的发生风险。在老年CKD的管理中,既要关注基础疾病,又要关注老年人群的特殊性。衰弱的评估对老年CKD患者的预后有重要意义,在老年CKD患者的随访中应进行衰弱评估筛查,早期发现并及时干预,以改善预后,提高患者生存质量。

【参考文献】

- [1] Wang F, Yang C, Long J, et al. Executive summary for the 2015 Annual Data Report of the China Kidney Disease Network (CK-NET)[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(3): 501-505. DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.011.
- [2] Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review[J]. *JAMA*, 2019, 322(13): 1294-1304. DOI: 10.1001/jama.2019.14745.
- [3] Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview[J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 433-441. DOI: 10.2147/CIA.S45300.
- [4] Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14(6): 392-397. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.03.022.
- [5] Collard RM, Boter H, Schoevers RA, et al. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(8): 1487-1492. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
- [6] Roshanravan B, Khatri M, Robinson-Cohen C, et al. A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(6): 912-921. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.05.017.

- [7] Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM, *et al.* Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease[J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(14): 1071–1077. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.3020.
- [8] Kutner NG, Zhang R, Allman RM, *et al.* Correlates of ADL difficulty in a large hemodialysis cohort[J]. *Hemodial Int*, 2014, 18(1): 70–77. DOI: 10.1111/hdi.12098.
- [9] Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(3): 337–351. DOI: 10.1681/ASN.2012010047.
- [10] Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, *et al.* Frailty: implications for clinical practice and public health[J]. *Lancet*, 2019, 394(10206): 1365–1375. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31786-6.
- [11] Takeuchi H, Uchida HA, Kakio Y, *et al.* The prevalence of frailty and its associated factors in Japanese hemodialysis patients[J]. *Aging Dis*, 2018, 9(2): 192–207. DOI: 10.14336/AD.2017.0429.
- [12] Farrington K, Covic A, Nistor I, *et al.* Clinical practice guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²): a summary document from the European Renal Best Practice Group[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(1): 9–16. DOI: 10.1093/ndt/gfw411.
- [13] Zheng Z, Guan S, Ding H, *et al.* Prevalence and incidence of frailty in community-dwelling older people: Beijing Longitudinal Study of Aging II[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(6): 1281–1286. DOI: 10.1111/jgs.14135.
- [14] Pérez-Ros P, Vila-Candel R, López-Hernández L, *et al.* Nutritional status and risk factors for frailty in community-dwelling older people: a cross-sectional study[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1041. DOI: 10.3390/nu12041041.
- [15] Chang J, Hou WW, Wang YF, *et al.* Main risk factors related to activities of daily living in non-dialysis patients with chronic kidney disease stage 3–5: a case-control study[J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 609–618. DOI: 10.2147/CIA.S249137.
- [16] Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review[J]. *JAMA*, 2019, 322(13): 1294–1304. DOI: 10.1001/jama.2019.14745.
- [17] Mei F, Gao Q, Chen F, *et al.* Frailty as a predictor of negative health outcomes in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2021, 22(3): 535–543. e7. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.09.033.
- [18] Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention[J]. *Lancet*, 2013, 382(9889): 339–352. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
- [19] Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, *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.
- [20] Bowling CB, Muntner P. Epidemiology of chronic kidney disease among older adults: a focus on the oldest old[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67(12): 1379–1386. DOI: 10.1093/gerona/gls173.
- [21] Lee SW, Lee A, Yu MY, *et al.* Is frailty a modifiable risk factor of future adverse outcomes in elderly patients with incident end-stage renal disease? [J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(11): 1800–1806. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.11.1800.
- [22] Kuki A, Tanaka K, Kushiyaama A, *et al.* Association of gait speed and grip strength with risk of cardiovascular events in patients on haemodialysis: a prospective study[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 196. DOI: 10.1186/s12882-019-1370-6.
- [23] Zhang Q, Ma Y, Lin F, *et al.* Frailty and mortality among patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(2): 363–370. DOI: 10.1007/s11255-019-02369-x.
- [24] McAdams-Demarco MA, Law A, Salter ML, *et al.* Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(6): 896–901. DOI: 10.1111/jgs.12266.
- [25] Alfaadhel TA, Soroka SD, Kiberd BA, *et al.* Frailty and mortality in dialysis: evaluation of a clinical frailty scale[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(5): 832–840. DOI: 10.2215/CJN.07760814.
- [26] Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, *et al.* Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(20): 2212–2218. DOI: 10.1001/archinte.168.20.2212.
- [27] Guerville F, de Souto BP, Taton B, *et al.* Estimated glomerular filtration rate decline and incident frailty in older adults[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(11): 1597–1604. DOI: 10.2215/CJN.03750319.
- [28] Coca SG. Acute kidney injury in elderly persons[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(1): 122–131. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.12.034.
- [29] Yang L, Xing G, Wang L, *et al.* Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2015, 386(10002): 1465–1471. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00344-X.
- [30] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(5): 930–936. DOI: 10.1053/ajkd.2002.32766.
- [31] Baek SH, Lee SW, Kim SW, *et al.* Frailty as a predictor of acute kidney injury in hospitalized elderly patients: a single center, retrospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e156444. DOI: 10.1371/journal.pone.0156444.
- [32] Morton S, Isted A, Avery P, *et al.* Is frailty a predictor of outcomes in elderly inpatients with acute kidney injury? A prospective cohort study[J]. *Am J Med*, 2018, 131(10): 1251–1256. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.03.012.