

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230280

· 短篇论著 ·

基于美国国家健康与营养检查调查数据库（1999—2018年）的成年慢性肾脏病患者高磷血症患病率分析

李 杨*, 潘妙霞, 王玉川, 蔡兴莉

中南大学湘雅医学院附属海口医院肾病风湿科, 海口 570208

[摘要] **目的** 统计美国成年慢性肾脏病（CKD）患者高磷血症的患病率，分析CKD患者临床特征与高磷血症的关联。**方法** 基于美国国家健康与营养检查调查（NHANES）数据库1999—2018年的数据，统计描述不同年份、不同CKD分期成年CKD患者高磷血症患病率。使用多因素logistic回归模型分析CKD患者临床特征与高磷血症的关联。**结果** 共9311例CKD 1~5期的成年患者纳入分析，高磷血症的加权患病率为9.8%。1999—2004年间，高磷血症的加权患病率随着时间的推移呈增长趋势，此后至2012年保持相对稳定，2013—2014年加权患病率最高，此后随着时间的推移逐渐下降。高磷血症的加权患病率随着CKD分期的进展而增加，1~2期、3a期、3b期、4期、5期CKD患者分别为7.99%、8.64%、11.90%、21.57%、54.66%。CKD患者中男性（ $OR=0.53$ ）、老年人（65~74岁者 $OR=0.67$ ， ≥ 75 岁者 $OR=0.53$ ）、肥胖者（ $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ， $OR=0.79$ ）的高磷血症患病率较低（ P 均 <0.05 ）。**结论** CKD患者在肾功能受损的早期（CKD 3a期）高磷血症患病率即升高，男性、老年人、肥胖者倾向于较低的高磷血症患病率。

[关键词] 慢性肾脏病；磷；患病率；抽样调查研究

[引用本文] 李杨, 潘妙霞, 王玉川, 等. 基于美国国家健康与营养检查调查数据库（1999—2018年）的成年慢性肾脏病患者高磷血症患病率分析[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(9): 1134-1138. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230280.

Prevalence of hyperphosphatemia in adult patients with chronic kidney disease based on the 1999-2018 National Health and Nutrition Examination Survey of USA

LI Yang*, PAN Miaoxia, WANG Yuchuan, CAI Xingli

Department of Nephropathy and Rheumatology, Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College, Central South University, Haikou 570208, Hainan, China

[Abstract] **Objective** To investigate the prevalence of hyperphosphatemia in adult patients with chronic kidney disease (CKD) in the United States, and to analyze the association between clinical features of CKD patients and hyperphosphatemia. **Methods** Based on the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data from 1999 to 2018, the prevalence of hyperphosphatemia in adult patients with CKD stratified by survey years and CKD stages was statistically described. Multivariate logistic regression was used to analyze the association between clinical features of CKD patients and hyperphosphatemia. **Results** Totally 9311 adult patients with CKD staged 1-5 were included. The weighted prevalence of hyperphosphatemia was 9.8%. From 1999 to 2004, the weighted prevalence of hyperphosphatemia showed an increasing trend over time, and remained relatively stable from then on to 2012. The weighted prevalence was the highest from 2013 to 2014, and then gradually decreased over time. The weighted prevalence of hyperphosphatemia increased with the progression of CKD stages, which were 7.99%, 8.64%, 11.90%, 21.57%, and 54.66% in the patients with CKD stages 1-2, 3a, 3b, 4, and 5, respectively. Men (odds ratio [OR] = 0.53), the elder ($OR=0.67$ for those 65-74 years old and 0.53 for ≥ 75 years old), and patients with obesity (body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $OR=0.79$) tended to have a lower prevalence of hyperphosphatemia (all $P < 0.05$). **Conclusion** The prevalence of hyperphosphatemia in CKD patients is increased at the early stage of renal impairment (i.e., CKD 3a). Male, elderly and obese CKD patients tend to have a lower prevalence of hyperphosphatemia.

[收稿日期] 2023-05-19 [接受日期] 2023-09-04

[基金项目] 海南省自然科学基金(819QN384, 820QN422), 海南省卫生健康行业科研项目(19A200125, 20A200321). Supported by Natural Science Foundation of Hainan Province (819QN384, 820QN422) and Hainan Provincial Health Industry Research Project (19A200125, 20A200321).

[作者简介] 李 杨, 博士, 副主任医师.

*通信作者 (Corresponding author). E-mail: leeyoungmm@163.com

[**Key words**] chronic kidney disease; phosphorus; prevalence; sampling survey

[**Citation**] LI Y, PAN M, WANG Y, et al. Prevalence of hyperphosphatemia in adult patients with chronic kidney disease based on the 1999-2018 National Health and Nutrition Examination Survey of USA [J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(9): 1134-1138. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230280.

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是一个全球性的健康问题,患病率为 8%~16%,是导致心脑血管疾病及死亡风险增加的重要因素^[1]。正常情况下机体代谢产生的磷绝大部分通过肾脏排泄,随着肾功能恶化,CKD 患者磷的排泄逐渐减少,从而导致血磷升高^[2]。高磷血症可以引起继发性甲状旁腺功能亢进、骨形成异常、软组织钙化、心血管疾病等一系列并发症,与心血管死亡密切相关^[3-4]。国外有研究表明估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 从 60 mL/(min·1.73 m²) 下降至 20 mL/(min·1.73 m²) 时,高磷血症发生率由 1% 增加至 30%^[5]。目前我国仅有单中心或多中心针对终末期肾脏疾病 (血液透析/腹膜透析) 患者高磷血症患病率的调查报告,尚无具有全国代表性的 CKD 全周期高磷血症流行病学调查数据。本研究利用美国国家健康与营养检查调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 数据库 1999—2018 年的数据描述了美国成年 CKD 患者血磷水平及高磷血症的患病率,旨在了解不同年份、不同分期 CKD 患者高磷血症患病率的变化趋势,以及 CKD 患者临床特征与高磷血症的关系,为 CKD 患者高磷血症的防治提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象 NHANES 是由美国疾病控制与预防中心下属的国家卫生统计中心开展的一项大规模、多阶段、持续、具有全国代表性的研究,抽样方法和数据收集的细节已经公布,研究方案获得美国国家卫生统计中心伦理审查委员会批准,所有研究参与者在调查时均签署知情同意书^[6]。NHANES 数据库是一个临床公共数据库,本研究使用了 1999—2018 年 10 个周期的 NHANES 数据。纳入标准: (1) 年龄≥18 岁; (2) 诊断为 CKD, 诊断标准为 eGFR<60 mL/(min·1.73 m²) 或尿白蛋白肌酐比值 (urine albumin-to-creatinine ratio, UACR) ≥30 mg/g; (3) 有血磷检测结果。

1.2 资料收集 患者的年龄、性别、种族/民族、

合并症等信息通过标准化问卷从家庭访谈中收集,体重、身高和血压从移动体检中心获得。种族/民族分为白种人、黑种人、墨西哥裔美国人或其他。参与者在入组时提供血液和尿液样本,检测基线时血磷、血肌酐、白蛋白、尿白蛋白和尿肌酐等指标。UACR 由尿白蛋白除以尿肌酐计算。eGFR 采用慢性肾脏疾病流行病学协作组织开发的方程^[7]计算。根据改善全球肾脏病预后组织推荐标准对 CKD 进行分期, eGFR≥90 mL/(min·1.73 m²) 为 1 期, 60~89 mL/(min·1.73 m²) 为 2 期, 45~59 mL/(min·1.73 m²) 为 3a 期, 30~44 mL/(min·1.73 m²) 为 3b 期, 15~29 mL/(min·1.73 m²) 为 4 期, <15 mL/(min·1.73 m²) 为 5 期^[8]。肥胖定义为 BMI≥30 kg/m²。高磷血症定义为血磷>1.45 mmol/L。糖尿病定义为自我报告的经医师诊断的糖尿病,或使用胰岛素或口服降糖药,或空腹血糖≥7.0 mmol/L,或随机血糖≥11.1 mmol/L,或糖化血红蛋白≥6.5%。高血压定义为自我报告的经医师诊断的高血压疾病,或收缩压≥140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),或舒张压≥90 mmHg。基于本队列人群平均血白蛋白水平 (41 g/L) 及血白蛋白正常参考值下限 (40 g/L), 将血白蛋白<40 g/L 定义为低水平白蛋白。

1.3 统计学处理 使用 R 语言 4.2.0 版 survey 包进行统计学分析。所有分析均使用加权样本,并考虑分层和聚类设计,以得出适用于美国人口的估计值^[6]。创建 1 个 20 年的权重变量样本,对 1999—2002 年接受抽样的每个人的 4 年权重取 2/10,对 2003—2018 年接受抽样的每个人的 2 年权重取 1/10。计量资料以 $\bar{x} \pm s_x$ 或 \bar{x} (95% CI) 表示,计数资料以例数和百分数表示。通过多因素 logistic 回归模型分析血磷水平和高磷血症患病率与不同 CKD 分期及其他临床特征之间的关系。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 一般情况 共有 9 363 例成年参与者符合 CKD 诊断标准,排除 52 例缺失血磷检测值的参与

者, 最终有 9 311 例参与者纳入分析, 相当于美国估计有 3 001 万人患有 CKD。由表 1 可见, CKD 3~5 期的患者年龄较大、血白蛋白水平较低、甲状旁腺激素水平较高, 合并高血压、糖尿病的患者

比例较高; CKD 3~4 期患者具有更高的血 25 羟维生素 D 水平; CKD 4~5 期患者具有更高的血磷水平。

表 1 NHANES 数据库 1999—2018 年 9 311 例成年 CKD 患者的基本特征

变量	CKD 分期				
	1-2 期 N=4 772	3a 期 N=2 873	3b 期 N=1 132	4 期 N=329	5 期 N=205
年龄, n (%)					
18~64 岁	3 233 (73.9)	559 (26.9)	134 (11.9)	53 (15.7)	108 (57.2)
65~74 岁	832 (14.6)	802 (29.1)	270 (24.4)	86 (26.2)	52 (23.9)
≥75 岁	707 (11.5)	1 512 (44.0)	728 (63.8)	190 (58.1)	45 (18.8)
男性, n (%)	2 189 (43.7)	1 397 (42.7)	513 (35.8)	141 (37.6)	119 (53.2)
种族, n (%)					
白种人	1 752 (60.3)	1 840 (82.5)	721 (80.3)	174 (68.5)	52 (47.5)
黑种人	1 123 (13.9)	512 (8.2)	212 (10.0)	79 (15.5)	88 (33.0)
墨西哥裔美国人	1 040 (10.6)	224 (2.3)	94 (2.9)	38 (5.8)	40 (9.1)
其他	857 (15.2)	297 (6.9)	105 (6.8)	38 (10.3)	25 (10.4)
肥胖, n (%)	2 025 (45.0)	1 060 (39.1)	424 (41.4)	141 (46.9)	72 (37.4)
高血压, n (%)	2 825 (54.4)	2 223 (74.7)	965 (85.5)	295 (89.1)	184 (85.6)
糖尿病, n (%)	1 750 (31.4)	965 (29.1)	484 (39.1)	174 (53.7)	108 (46.2)
血磷/(mmol·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	1.2 ± 0.0	1.2 ± 0.0	1.2 ± 0.0	1.3 ± 0.0	1.6 ± 0.0
血白蛋白/(g·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	42.1 ± 0.1	41.6 ± 0.1	40.5 ± 0.2	39.8 ± 0.3	38.5 ± 0.4
甲状旁腺激素/(ng·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	45.8 ± 1.0	57.9 ± 1.8	73.2 ± 3.1	121.3 ± 12.8	216.7 ± 55.8
血 25 羟维生素 D/(nmol·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	63.2 ± 0.8	77.1 ± 1.0	77.2 ± 1.6	73.6 ± 2.4	64.1 ± 3.3

所有百分数及计量资料的计算均使用加权样本, 并考虑分层和聚类设计. NHANES: 美国国家健康与营养检查调查; CKD: 慢性肾脏病。

2.2 不同调查年份 CKD 患者血磷水平和高磷血症患病率的变化情况 由图 1 可见, 1999—2006 年间, CKD 患者的平均血磷水平随着时间的推移而上升, 其中 1999—2000 年 CKD 患者的平均血磷水平最低, 为 1.11 (95% CI 1.09~1.14) mmol/L; 此后至 2012 年保持相对稳定; 2013—2014 年 CKD 患者的平均血磷水平最高, 为 1.26 (95% CI 1.23~1.28) mmol/L, 此后随着时间的推移血磷水平逐渐下降。所有 CKD 患者高磷血症的加权患病率为 9.8%, 相当于美国有 293 万 CKD 患者合并高磷血症。由图 2 可见, 1999—2004 年间, 高磷血症的加权患病率随着时间的推移呈增长趋势, 此后至 2012 年保持相对稳定, 2013—2014 年加权患病率最高, 此后随着时间的推移逐渐下降。

2.3 不同分期 CKD 患者血磷水平和高磷血症患病率的变化情况 由表 2 可见, 随着疾病分期的增加, CKD 患者的平均血磷水平和高磷血症的加权患病率逐渐增加, 调整性别、年龄、种族后的结果显

示, 与 CKD 1~2 期患者相比, CKD 3a 期、3b 期、4 期、5 期患者的血磷水平及高磷血症患病率均增高 (P 均 < 0.01)。

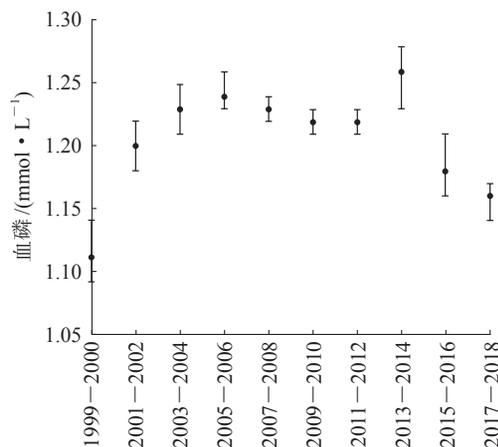


图 1 NHANES 数据库不同调查年份 CKD 患者血磷水平的变化

所有计量资料的计算均使用加权样本, 并考虑分层和聚类设计. \bar{x} (95% 置信区间). NHANES: 美国国家健康与营养检查调查; CKD: 慢性肾脏病。

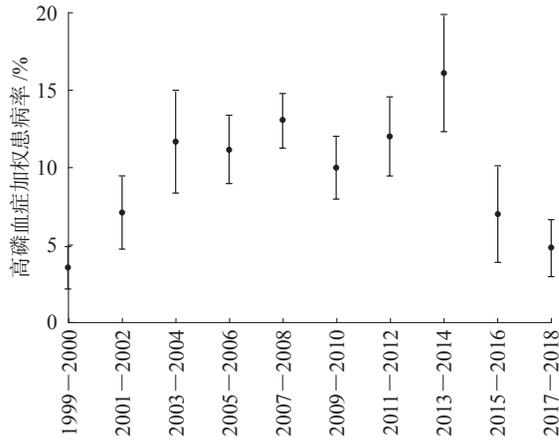


图2 NHANES数据库不同调查年份CKD患者高磷血症加权患病率的变化情况

所有患病率的计算均使用加权样本,并考虑分层和聚类设计,数据表示为加权患病率(95%置信区间)。NHANES:美国国家健康与营养检查调查;CKD:慢性肾脏病。

2.4 CKD患者患高磷血症的相关因素分析 多因素 logistic 回归分析结果显示,CKD患者中男性、

老年人、肥胖者更倾向于较低的高磷血症患病率 (P 均 <0.05),糖尿病、高血压、血白蛋白水平及血25羟维生素D水平与高磷血症无相关性 (P 均 >0.05 ,表3)。

表2 NHANES数据库不同分期CKD患者血磷水平和高磷血症患病率的变化情况

CKD分期	血磷/(mmol·L ⁻¹), \bar{x} (95% CI)	高磷血症加权患病率/% (95% CI)
1~2期	1.19 (1.18, 1.20)	7.99 (6.92, 9.06)
3a期	1.20 (1.19, 1.21)**	8.64 (7.29, 9.99)**
3b期	1.23 (1.22, 1.24)**	11.90 (9.62, 14.19)**
4期	1.30 (1.27, 1.32)**	21.57 (16.30, 26.85)**
5期	1.60 (1.50, 1.69)**	54.66 (45.29, 64.03)**

所有计量资料和患病率的计算均使用加权样本,并考虑分层和聚类设计. ** $P<0.01$ 与CKD 1~2期患者比较. NHANES:美国国家健康与营养检查调查;CKD:慢性肾脏病;CI:置信区间。

表3 NHANES数据库CKD患者患高磷血症的多因素 logistic 回归分析

变量	高磷血症加权患病率/% (95% CI)	OR (95% CI)	P值
性别			
女	11.67 (10.46, 12.89)	1	
男	7.20 (6.17, 8.23)	0.53 (0.43, 0.65)	<0.001
年龄/岁			
18~64	10.77 (9.55, 11.98)	1	
65~74	9.20 (7.50, 10.91)	0.67 (0.50, 0.89)	0.007
≥75	8.47 (7.20, 9.73)	0.53 (0.41, 0.69)	<0.001
糖尿病			
无	9.45 (8.43, 10.47)	1	
有	10.45 (9.16, 11.74)	1.16 (0.94, 1.44)	0.166
高血压			
无	9.72 (8.12, 11.32)	1	
有	9.81 (8.85, 10.76)	0.95 (0.74, 1.22)	0.689
肥胖			
无	10.44 (9.30, 11.58)	1	
有	8.84 (7.64, 10.04)	0.79 (0.65, 0.97)	0.025
血白蛋白/(g·L ⁻¹)			
<40	10.36 (9.06, 11.65)	1	
≥40	9.57 (8.56, 10.59)	1.22 (1.00, 1.49)	0.053
血25羟维生素D/(nmol·L ⁻¹)			
<25.0	11.36 (7.81, 14.91)	1	
25.0~49.9	10.95 (9.47, 12.44)	0.96 (0.67, 1.37)	0.822
50.0~74.9	9.08 (7.57, 10.58)	0.83 (0.55, 1.25)	0.378
≥75.0	11.02 (9.53, 12.52)	0.92 (0.61, 1.38)	0.684

所有患病率的计算均使用加权样本,并考虑分层和聚类设计. NHANES:美国国家健康与营养检查调查;CKD:慢性肾脏病;OR:比值比;CI:置信区间。

3 讨论

本研究基于1999—2018年NHANES数据描述了美国全国CKD 1~5期患者血磷水平及高磷血症患病率,结果发现,美国CKD患者高磷血症加权患病率为9.8%(相当于293万人)。血磷水平及高磷

血症患病率随着CKD分期的进展而增加,与CKD 1~2期的患者(高磷血症加权患病率为7.99%)相比,患者在肾功能受损的早期(即CKD 3a期)高磷血症患病率即已经显著升高(高磷血症加权患病率为8.64%)。在CKD 4期或CKD 5期患者中,高磷血症加权患病率更是分别达到21.57%和54.66%。

成人血磷水平的正常参考值范围为 0.81~1.45 mmol/L, 而 CKD 患者由于尿液中磷排泄减少、肾性骨营养不良、透析不足和处方药的使用等, 都可能导致磷超载。血磷浓度是钙超载的直接指标, 但钙超载的阈值目前尚无定论。研究发现即使在正常参考值范围内, 较高的血磷浓度也与微血管功能恶化、冠状动脉钙化以及 CKD 发生率和死亡率独立相关^[5,9-11]。本研究多因素 logistic 回归分析结果显示, CKD 患者中男性、老年人 (≥ 65 岁)、肥胖 ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) 者更倾向于较低的高磷血症患病率。这些结果提示针对不同的人群, 磷超载的阈值可能不同。未来应开展更多血磷水平与临床预后相关性的研究, 以明确不同人群最合适的磷超载阈值。

NHANES 数据库 2013—2014 年调查的 CKD 患者高磷血症加权患病率最高, 此后随着时间的推移逐渐下降, 这可能与指南的制定、饮食与药物干预有关。目前关于高磷血症患病率的研究主要集中在透析人群^[12]。本研究显示血磷水平随着 CKD 分期升高而升高, 血磷水平升高可以发生在 CKD 病程的早期 (3a 期), 因此在 CKD 早期即应该开始加强对血磷水平的关注^[13]。

NHANES 是一项美国全国代表性的抽样调查研究, 本研究基于 NHANES 数据并使用了加权统计, 结论可靠。此外, 既往研究主要关注 CKD 透析人群, 而本研究的数据涵盖了整个 CKD 分期的患者, 可以更好地观察血磷水平随病情进展的动态变化。本研究也存在局限性。首先, 本研究结果基于美国的患者数据库获得, 因此将这一发现推广到中国人群时应谨慎; 其次, 本研究对于 CKD 的诊断是基于 eGFR 或 UACR 的单一检测数据, 这可能会将健康个体错误地分类为 CKD 患者而引入偏倚。此外, 既往研究认为高磷血症会增加 CKD 患者不良临床结局的发生风险^[3-4], 但本研究未能收集到临床结局数据以进一步阐明这个问题。

总之, 对 1999—2018 年 NHANES 数据的分析显示, 美国 CKD 1~5 期患者高磷血症患病率估计为 9.8%。CKD 患者在肾功能受损的早期 (CKD 3a 期) 高磷血症患病率即显著升高, 女性、年龄 < 65 岁和 $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ 的 CKD 患者高磷血症患病率较高, 应引起重视。

[参 考 文 献]

[1] CHEN T K, KNICELY D H, GRAMS M E. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review[J]. JAMA, 2019, 322(13): 1294-1304. DOI: 10.1001/

jama.2019.14745.

- [2] VERVLOET M G, VAN BALLEGOIJEN A J. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(5): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.036.
- [3] BLOCK G A, KLASSEN P S, LAZARUS J M, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(8): 2208-2218. DOI: 10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2.
- [4] 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(1): 52-57. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2019.01.012.
- [5] MORANNE O, FROISSART M, ROSSERT J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(1): 164-171. DOI: 10.1681/asn.2008020159.
- [6] CDC. NHANES survey methods and analytic guidelines [EB/OL]. [2023-01-12]. <https://wwwn.cdc.gov/Nchs/Nhanes/AnalyticGuidelines.aspx>.
- [7] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- [8] Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO): KDIGO 2012 clinical practice guideline for glomerulonephritis[EB/OL]. [2023-01-12]. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2012-GN-Guideline-English.pdf>.
- [9] GINSBERG C, HOUBEN A J H M, MALHOTRA R, et al. Serum phosphate and microvascular function in a population-based cohort[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(11): 1626-1633. DOI: 10.2215/CJN.02610319.
- [10] FOLEY R N, COLLINS A J, HERZOG C A, et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2): 397-404. DOI: 10.1681/ASN.2008020141.
- [11] O'SEAGHDHA C M, HWANG S J, MUNTNER P, et al. Serum phosphorus predicts incident chronic kidney disease and end-stage renal disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(9): 2885-2890. DOI: 10.1093/ndt/gfq808.
- [12] JIN J J, ZHANG S L, XU J S, et al. Prevalence of chronic kidney disease-mineral bone disorder in hemodialysis patients in Hebei, China[J]. *Chin Med J*, 2018, 131(22): 2749-2751. DOI: 10.4103/0366-6999.245264.
- [13] KETTELER M, BLOCK G, EVENEPOEL P, et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2017 clinical practice guideline update[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(6): 422-430. DOI: 10.7326/M17-2640.