

改善腹膜透析的心血管预后研究进展

张爱平 李震

中国人民解放军济南军区总医院肾内科, 山东 250031

摘要 近年来越来越多的证据表明心血管疾病是腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)患者的重要死亡原因, 心血管并发症是影响 PD 患者远期预后的重要因素。探讨影响 PD 患者心血管疾病的危险因素, 重视对 PD 患者心血管系统的保护, 是提高 PD 患者远期生存率的重要保证。

关键词 腹膜透析 心血管预后 检测指标 改善预后

中图分类号 R692.5 文献标志码 A 文章编号 1672-4208(2012)01-0005-04

PD 是终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)的主要治疗方法之一, 近年来随着我国 PD 技术的不断改进, 越来越多的 ESRD 患者选择 PD 治疗。大量的证据表明心血管疾病是 PD 患者的重要死亡原因, 在中国或白种人中约占 PD 患者死亡率的 40%~50%^[1]。

缺血性心脏病、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化性心血管病统称为动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD), 是影响透析患者远期生存率的重要因素之一。传统观念认为 PD 患者无动静脉造瘘所致的体循环压力增高, 体内容量变化缓慢持续进行, 因而较少发生 ASCVD。但是, 临床实践中发现 PD 患者对高血压的控制并不理想。因此, 心血管并发症是影响 PD 患者远期预后的重要因素。探讨影响 PD 患者心血管疾病的危险因素、相关检测指标及改善 PD 心血管预后, 重视对 PD 患者心血管系统的保护, 是提高 PD 患者远期生存率的重要措施。

1 PD 患者传统危险因素

1.1 高血压 高血压在慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)患者中发病率较高, 与心血管事件的死亡率相关。PD 患者高血压发病率高, 大多与容量负荷过高有关。来自意大利的一项多中心研究显示 504 例 PD 患者中 88%存在高血压, 其中 362 例接受降压药

物治疗^[2]。在 2008 年英国肾脏登记的报告中, 血液透析患者血压达标率高于 PD 患者(45%vs33%)。

透析患者高血压可能增加心血管事件的死亡率。英国的一项临床研究发现: 较高的收缩压和舒张压与 PD 1 年以上患者的死亡率相关^[3]。另外, 2009 年一项随机对照 meta 分析显示维持性透析患者抗高血压治疗能够减少心血管事件的发生率和死亡率^[4]。高血压与左心室肥厚(LVH)显著相关, 有研究报告连续性非卧床腹膜透析(CAPD)患者 LVH 较血液透析患者更为严重, 可能与容量控制不充分有关。一项针对 PD 患者的大型队列研究发现, 炎症[以 C 反应蛋白(CRP)水平判断]和 LVH 协同增加了全因死亡和心血管死亡的风险。

1.2 吸烟 吸烟不仅是心血管疾病的危险因素, 也与 CKD 风险关系密切。一向来自挪威的大型、横断面研究发现^[5] 吸烟大于 25 包/年发生 CKD 的风险升高 1.52 倍, 肥胖发生 CKD 的相对风险为 1.77 倍。吸烟也促进各种肾脏疾病进展。另一项研究显示吸烟及吸烟史是全因死亡的危险因素^[6]。

1.3 血脂 PD 患者以总胆固醇、载脂蛋白 B 和甘油三酯升高为特征。PD 蛋白质的丢失(白蛋白、脂蛋白载体等)刺激肝脏合成脂蛋白增加, 促进脂质代谢异常, 发生高甘油三酯血症; 腹膜吸收过多糖可以作为底物增加脂蛋白的合成及含甘油三酯的脂蛋白代谢缺陷; PD 患者肝脏甘油酸脂肪酶、脂蛋白脂肪酶等参与脂质代谢的酶活性降低, 导致脂质分解障碍。目前尚无他汀类药物对 PD 患者心血管死亡风险的相关数据。

1.4 肥胖 肥胖在普通人群中是心血管疾病的危险因素, 可使 CKD 发病率升高。而一项对血液透析肥胖患者的研究发现肥胖患者存在生存优势, 这种意外通

作者简介 张爱平, 中国人民解放军济南军区总医院肾内科主任, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师。历任中华医学会肾脏病学分会第五、六、七届全国委员, 山东省医学会肾脏病学分会主任委员、副主任委员, 现任济南军区肾脏病学专业委员会主任委员, 为济南军区专业技术拔尖人才, 获山东省科技进步二等奖三项, 全军科技进步、医疗成果奖五项, 发表论文 80 余篇。

常被称为“反向流行病学”,但这种差异可能部分由于随访周期不同导致。通常普通人群随访多>10 年,而血液透析患者随访时间明显缩短。目前研究认为肥胖可能是血液透析患者远期死亡率的危险因素。

对于 PD 的研究结果并不一致。部分研究提示肥胖患者存在生存优势,一项 688 例 PD 患者参与的前瞻、事件依赖性、纵向分析显示仅 BMI<18.5 kg/m² 的患者死亡风险反而增加^[7]。但高 BMI 并无保护作用。

2 PD 患者相关危险因素

2.1 超滤衰竭和容量超负荷 约 1/3 PD 患者出现超滤衰竭,导致高血压及容量超负荷。容量超负荷促进 LVH 及利钠肽浓度升高。一项研究报告 CAPD 患者 LVH 较血液透析患者更为严重,可能与容量负荷过高有关^[8]。PD 患者血浆高心房肽(ANP)和脑利钠肽(BNP)死亡率较低浓度组升高 8 倍。一项 2007 年的研究显示 PD 患者血清 N-BNP 浓度高于普通人群 10 倍^[9]。PD 患者可能由于钠清除有限从而加重容量超负荷。超滤衰竭患者可能发生容量超负荷,增加心血管事件发生率。

2.2 残余肾功能(RRF) RRF 与 PD 及血液透析患者全因死亡及心血管死亡相关。RRF 对 PD 患者生存率的作用在许多大规模、回顾性研究如 CANUSA、ADEMEX 研究中被证实。CANUSA 研究为一项 601 例 PD 患者参与的前瞻性研究,证实了患者的生存率与 RRF 及尿量有关^[10]。965 名 RRF 患者参与的 ADEMEX 研究显示,RRF 每升高 10/w.1.73 m²,相对死亡率下降 11%^[11]。

2.3 透析液和晚期糖基化终末产物(Advanced glycation endproducts, AGEs) 高糖透析液导致腹膜组织 AGEs 生成。AGEs 可能促进动脉僵硬,尤其葡萄糖被腹膜吸收可能导致高糖血症。与健康个体相比,血液透析和 PD 患者血浆 AGEs 浓度升高,但在两种透析方式患者中浓度并无差异。在治疗 1 年后,PD 患者脉搏波速度(PWV)较血液透析患者缓慢,提示透析液糖浓度并无导致动脉僵硬发展的作用。因此可推测腹膜组织产生的 AGEs 不能导致全身血管改变。目前一项大规模的临床研究也报告应用生物相容性透析液患者生存率高于应用常规透析液患者^[12]。可能生物相容性透析液的使用不能直接降低心血管危险因素,但能够减少腹膜血管新生,从而减少超滤衰竭,抑制腹膜硬化。

3 PD 患者心血管并发症相关检测指标

PD 患者心血管并发症传统是影像学检查、X 光片心胸比例、心脏超声检查等。近年来有关新检测指标如下。

3.1 生物阻抗测定(BIA) BIA 能准确反映体内的容量状态,并通过分析不同组织及细胞的生物阻抗判断体内的容量状态,不仅敏感而且无创伤,有很好的应用前景。

3.2 CRP CRP 能够敏感的反映 ESRD 患者心血管系统变化,预测 PD 患者心血管死亡率。一项前瞻性研究表明高 CRP 水平(>57 nmol/l)是 PD 患者心肌梗死的独立预测指标。

3.3 心肌钙蛋白 T(cTnT) cTnT 常常作为心肌细胞坏死或梗死时特异性指标,透析患者虽然血液中肌钙蛋白升高,明显升高时要警惕心肌缺血坏死的可能。Duman 等研究显示, cTnT 不仅能准确反映心肌病变,还能预测 CAPD 患者总体及心血管事件死亡率^[13]。

3.4 BNP 研究表明,检测 BNP 有利于预测体内容量负荷变化及心脏变化。

3.5 纤维蛋白原 高凝状态与心血管系统疾病有密切关系,无论是正常人群还是肾病患者纤维蛋白原水平均与心血管事件成正相关。因此纤维蛋白原可以作为反映心脏受损的指标^[14]。

4 改善 PD 患者心血管预后

4.1 抑制炎症及代谢异常 迄今为止,仍没有足够的安慰剂对照的临床试验来证实 PD 人群药物干预炎症或代谢异常是否有益,是否能够提高生存率。应用过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)调节物治疗 PD 患者值得期待。另外,多变量回归分析显示,单独接受罗格列酮治疗是预测治疗后 CRP 水平的一个独立预测因子。这更进一步证实了罗格列酮能显著改善炎症反应,且具有独立于胆固醇及他汀类药物之外的作用。

控制炎症及代谢异常更新的治疗方法是使用一种新的生物相容性 PD 液,其具有中性 pH 值及较低的葡萄糖降解产物。最近通过一项随机对照试验得出,生物相容性 PD 液比传统 PD 液更有优势。50 例新接受 PD 的患者被随机纳入传统乳酸盐缓冲液组和低葡萄糖降解产物、中性 pH 值 PD 液组,随访观察 12 个月,后者除对腹膜本身有益外,也具有全身炎症反应较轻、CRP 水平较低等优势。

应用过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR γ)调节物治疗 PD 患者有较好的应用前景。PD 患者接受罗格列酮治疗后与对照组相比 CRP 水平降低。罗格列酮能显著改善炎症反应,且具有独立于胆固醇及他汀类药物之外的作用。

4.2 RRF RRF 指肾组织毁损后健存肾组织的滤过功能和内分泌功能。能产生促红细胞生成素、Ca²⁺、磷

与 VD; 促进总体溶质清除($1 \text{ ml/min CrCl} = 10 \text{ liter CrCl/week}$); 有利于 β_2 -微球蛋白和中分子物质的清除; 利于体液控制; 允许更自由的进食与饮水; 改善营养状态; 提高生活质量; 降低死亡率。PD 患者的 RRF 不仅对机体的容量平衡而且对透析充分性都会产生极为重要的影响。因此, PD 过程中除注意要保持容量状态稳定外, 应避免血压的骤然变化及脱水。利尿剂的应用虽对增加尿量及钠的排泄产生一定影响, 但对保护 RRF 并不能发挥作用。近期有文献认为使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素受体阻断剂有助于保护 PD 患者 RRF, 但缺乏大样本临床验证。RRF 在 RRF 中的作用: 纠正酸中毒; 清除血浆内代谢产物; 促进 EPO 合成和 VD 转化; 维持肾脏对氨基酸的代谢; 有助于排除更多水分; 保护 RRF 的对策: 适时透析; 选择合适的透析方式; 提高透析系统的生物相容性; 积极治疗原发病; 有效控制血压、血脂; 避免使用肾毒性药物; 避免高钙血症。

4.3 调整透析处方 当 PD 患者 RRF 丧失或对利尿剂反应较差时, 应及时行腹膜平衡试验(PET)并调整透析处方及留腹时间。若调整后透析液超滤量(HF) $< 1250 \text{ ml/24 h}$ 或 $\text{HF} < 400 \text{ ml/4 h}$ 时, 可使用高渗透析液增加透析液 HF 以减少体内容量负荷。大量的临床应用均证明艾考糊精透析液不仅能有效地减少细胞外液容量, 而且还能明显地减轻左心负荷, 减少左心室体积指数。此外, 联合应用低钠透析液亦能明显地增加机体钠排泄。低钠透析液尚未在临床普遍运用, 确切的效果还有待进一步证实。

PD 患者发生心血管疾病风险明显增加, 体内容量负荷过重在其发病机制中起着极为重要的作用, RRF 下降, 尤其少尿、无尿患者容量超负荷的风险明显增加; AGEs 可能是影响腹膜功能如腹膜纤维化的重要因子, 但它并不是心血管事件的主要危险因素; 另外, 与 ESRD 相关的危险因素如炎症、营养不良、钙化等对 PD 同样适用; 其他危险因素如高血压可能也促进 PD 患者心血管死亡率, 但相对影响较小。因此, 对 PD 患者, 随时根据机体的容量平衡状况适当应用利尿剂或艾考糊精透析液增加超滤, 纠正体内容量负荷过重是非常必要的。此外, 应用生物相容性 PD 液、保护 RRF、预防及纠正钙化、营养不良、控制血压等综合治疗对于改善 PD 患者心血管预后具有重要意义。

4.4 纠正贫血 2007 年 2 月中华医学会肾脏病学分会提出重组人促红细胞生成素(rHuEPO)在肾性贫血中合理应用专家共识。靶目标值: Hb 水平应 $\geq 110 \text{ g/L}$

($\text{HCT} > 33\%$), 目标值应在开始治疗后 4 个月内达到。初始治疗 Hb 增长速度应控制在每月 $10 \sim 20 \text{ g/L}$ 范围内。伴有缺血性心脏病、充血性心力衰竭等心血管疾病的患者不推荐 $> 12 \text{ g/L}$ 。铁剂: rHuEPO 治疗期间, 应该补充足够的铁剂使血清铁蛋白 $> 100 \text{ ng/ml}$, 且血清转铁蛋白饱和度(TSAT) $> 20\%$ 。

4.5 控制血压 2005 年 K/DOQI(Kidney Disease Outcome Quality Initiative)制定透析患者心血管疾病的临床实践指南中指出: 心绞痛首选 β -阻滞剂、钙拮抗剂(CCB); 心肌梗死后首选非 ISA、 β -阻滞剂; 肥厚性心肌病伴舒张功能不全首选 β -阻滞剂、地尔硫唑、维拉帕米; 心力衰竭(LV 射血分数降低)首选 ACEI、血管紧张素拮抗剂(ARB)、 β -阻滞剂; 糖尿病首选 ACEI、ARB; 环孢素诱导高血压首选 CCB、拉贝洛尔; 促红细胞生成素诱导高血压首选 CCB。

4.6 纠正钙磷代谢紊乱

4.6.1 血磷靶目标 2005 年 K/DOQI 与 2010 年中华医学会肾脏病学分会(CSN)腹透标准操作规程(SOP)均为 $3.5 \sim 5.5 \text{ mg/dl}$ ($1.13 \sim 1.78 \text{ mmol/L}$); 2009 年 K/DIGO(Kidney Disease Improving Global Outcomes) $2.5 \sim 4.5 \text{ mg/dl}$ ($0.81 \sim 1.45 \text{ mmol/L}$)。

4.6.2 血钙靶目标 K/DOQI $8.4 \sim 9.5 \text{ mg/dl}$ 或 $2.10 \sim 2.37 \text{ mmol/L}$; K/DIGO $8.5 \sim 10 \text{ mg/dl}$ 或 $2.1 \sim 2.5$ 或 2.63 mmol/L ; CSN 腹透 SOP $8.4 \sim 10.2 \text{ mg/dl}$ 或 $2.10 \sim 2.54 \text{ mmol/L}$ 。

4.6.3 甲状旁腺激素(iPTH)的靶目标 K/DOQI: CKD5 期为 iPTH $100 \sim 300 \text{ pg/ml}$; K/DIGO iPTH $100 \sim 600 \text{ pg/ml}$ 应维持在正常上限的 2~9 倍。CSN 腹透 SOP iPTH $150 \sim 300 \text{ pg/ml}$ 。

4.6.4 控制高磷血症 低磷饮食($< 1000 \text{ mg/d}$), 充分透析, 增加磷的清除。磷结合剂: 如碳酸钙、醋酸钙、葡萄糖酸钙等。

4.6.5 纠正低钙血症 常用钙剂: 如碳酸钙、醋酸钙、葡萄糖酸钙等。含钙的磷结合剂种类: 碳酸钙、醋酸钙、 α -酮酸钙等; 阴离子交换树脂型磷结合剂: 司维拉姆(不吸收、不含钙、不含金属离子); 不含钙的磷结合剂包括镧制剂: 主要有碳酸镧、氯化镧、氢氧化镧; 钙敏感受体激动剂如盐酸西那卡塞。调整透析液钙浓度。

4.6.6 控制血清 iPTH 在目标范围 纠正高磷血症和低钙血症骨化三醇治疗: 小剂量维持治疗 $0.25 \mu\text{g}$ 每日睡前口服。冲击治疗 iPTH $300 \sim 500 \text{ pg/ml}$ 每次 $1.0 \sim 2.0 \mu\text{g}$; iPTH $500 \sim 1000 \text{ pg/ml}$ 每次 $2.0 \sim 4.0 \mu\text{g}$; iPTH $> 1000 \text{ pg/ml}$, 每次 $4.0 \sim 6.0 \mu\text{g}$ 均每周 2 次口服^[15]。

4.7 纠正血脂紊乱 调整饮食, 减少糖的摄入, 限制

脂肪类食物的摄入和戒酒,使用降脂药物(根据 GFR 调整剂量,首选他汀类药物)。

4.8 改善心功能 PD 可通过缓慢地超滤作用,达到减轻体内的容量负荷和降低血压,控制心力衰竭症状;及时检测透析充分性指标,充分透析,维持心功能稳定;及时应用促红素纠正贫血从而减轻由于肾性贫血导致的心输出量及外周血管阻力增加,减轻左心负荷。

4.9 营养不良的防治原则 2005 年 7 月中华医学会肾脏病学分会在维持性 PD 专家共识中提出营养不良的防治原则:透析充分、预防腹膜炎发生、RRF 保护、抗感染治疗、营养治疗。

CAPD 患者每天推荐营养成分摄入量:蛋白质 $1.2 \sim 1.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (50% 为高生物价)、能量 $35 \text{ kCal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (包括透析液中吸收的糖)、脂肪总能量的 35% (富含不饱和脂肪酸)、水与钠依液体平衡而定、钾 $40 \sim 80 \text{ mmol/L}$ 、钙 $800 \sim 1\,000 \text{ mg}$ (根据需要而定)、磷 $8 \sim 17 \text{ mg/kg}$ (常需磷结合剂)、镁 $200 \sim 300 \text{ mg}$ 、铁 $10 \sim 15 \text{ mg}$ (根据需要而定)、锌 15 mg (根据需要而定)、维生素:VB₆ 10 mg 、VB₁ 2 mg 、叶酸 1 mg 、VC 100 mg 、VD 个体化供给。

随着 PD 技术不断改进,ESRD 患者选择持续性不卧床 PD 的比率不断增加,而心血管疾病是 PD 患者的首位死亡原因。深入探讨 PD 患者心血管预后的影响因素,积极改善 PD 心血管预后,对于防治 PD 患者心血管疾病的发生及进展,提高 PD 患者的生存率具有重要意义。

参考文献

- [1] Szeto CC, Wong Teresa YH, Chow KM, et al. Are peritoneal dialysis patients with and without residual renal function equivalent for survival study Insight from a retrospective review of the cause of death[J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18: 977-982.
- [2] Cocchi R, Degli Esposti E, Fabbri A, et al. Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicentre study [J]. Nephrol, Dial[J]. Transplant, 1999, 14: 1536-1540.
- [3] Udayaraj UP, Steenkamp R, Caskey FJ, et al. Blood pressure and mortality

risk on peritoneal dialysis Am[J]. J Kidney Dis, 2009, 53: 70-78.

- [4] Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Lancet, 2009, 373: 1009-1015.
- [5] Hallan S, de Zeeuw D, Carlsen S, et al. Obesity, smoking, and physical inactivity as risk factors for CKD: are men more vulnerable Am[J]. J Kidney Dis, 2006, 47: 396-405.
- [6] Braatvedt GD, Rosie B, Bagg W, et al. Current and former smoking increases mortality in patients on peritoneal dialysis [J]. N Z Med J, 2006, 119: 1977.
- [7] De Zeeuw D, Grootendorst DC, Boeschoten E, et al. Is obesity associated with a survival advantage in patients starting peritoneal dialysis Contrib [J]. Nephrol, 2009, 163: 124-131.
- [8] Smit W, Schouten N, vanden Berg N, et al. Netherlands Ultrafiltration Failure Study Group. Analysis of the prevalence and causes of ultrafiltration failure during long-term peritoneal dialysis: a cross-sectional study [J]. Perit Dial Int, 2004, 24: 562-570.
- [9] Wang AY, Lam CW, Yu CM, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients [J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18: 321-330.
- [10] Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a re-analysis of the CANUSA study [J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12: 2158-2162.
- [11] Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial [J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13: 1307-1320.
- [12] Han SH, Ahn SV, Yun JY, et al. Mortality and technique failure in peritoneal dialysis patients using advanced peritoneal dialysis solutions [J]. Am J Kidney Dis, 2009, 54: 711-720.
- [13] Duman D, Tokay S, Toprak A, et al. Elevated cardiac troponin T is associated with increased left ventricular mass index and predicts mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20: 962-967.
- [14] Zocalli C, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients [J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12: 1508-1515.
- [15] 陈香美. 腹膜透析标准操作规程 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 79.

(收稿日期 2011-09-04 责任编辑 杨洁)

· 相关链接 ·

终末期肾病腹膜透析工作列入我国重大疾病医疗保障重点

我国终末期肾病患者约 100 万, 腹膜透析和血液透析等血液净化治疗是改善终末期肾脏病患者生存质量的有效手段, 与血液透析治疗相比, 腹膜透析同样安全、有效, 并且具有操作简单、易于管理、价格相对低廉的优势。积极推进腹膜透析, 提高医疗机构特别是基层医疗机构腹膜透析服务能力, 能够让更多患者受益。

按照深化医药卫生体制改革工作安排, 2011 年卫生部开展了终末期肾病等重大疾病医疗保障试点工作, 要求将其作为关注民生的重大惠民举措、深化医改的重要工作内容、提高重大疾病医疗保障水平的有益实践和合理使用医疗资源的有效手段抓实、抓细、抓好, 并对在推进腹膜透析工作中需要注意的几个关键环节提出了明确要求。(摘编自卫生部网站)