长期高通量血液透析对终末期肾脏病血透患者肺通气功能指标的影响及分析

李瑾, 韩小虎, 钱光荣, 汪凤英, 唐晓飞

(马鞍山市人民医院, 安徽 马鞍山 243000)

摘要:目的 研究长期高通量血液透析患者肺通气功能的变化。方法 选取终末期肾脏病普通血透患者 87 例, 给予高通量血液透析治疗, 并观察普通血液透析时、高通量血液透析 1、3、6、12 个月时血红蛋白、心功能、血气指标、白蛋白、电解质(钙、磷)、血清铁蛋白(SF)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、血 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、用力肺活量(FVC%)、第 1 秒用力肺活量(FEV1%)、用力呼气 1 s 率(FEV1/FVC%)、用力呼气中期流速(FEF25%~75%)等指标的变化, 并进行相关性分析。结果 随着高通量血液透析及时间的延长, SF、hs-CRP、 β_2 -MG 水平逐渐降低($P < 0.05$); FVC%、FEV1%、FEV1/FVC%、FEF25%~75% 逐渐升高, 随着透析时间的延长(>3 个月), 肺通气功能明显改善($P < 0.05$)。单因素及多因素线性综合回归表明: SF、hs-CRP、 β_2 -MG 水平与肺通气功能多个指标呈显著负相关($P < 0.05$)。结论 长期高通量血液透析患者(>3 个月)因 SF、hs-CRP、 β_2 -MG 等物质的清除, 从而使肺通气功能得以改善。

关键词: 高通量血液透析; 终末期肾脏病; 肺通气功能障碍; 血液铁蛋白; 超敏 C-反应蛋白; 血 β_2 微球蛋白

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.09.023

Therapy via long-term high-flux hemodialysis could improve pulmonary ventilation dysfunction in ESRD hemodialysis patients

LI Jin, HAN Xiaohu, QIAN Guangrong, WANG Fengying, TANG Xiaofei

(Department of Nephrology, Ma' anshan People's Hospital, Ma' anshan, Anhui 243000, China)

Abstract: Objective To investigate pulmonary ventilation change after long-term high-flux hemodialysis in end stage renal disease (ESRD) hemodialysis patients. **Methods** We chose 87 cases of low flux hemodialysis ESRD patients, changed their therapy into high flux hemodialysis, observed the changes of hemoglobin, cardiac function, blood gases parameters, albumin, electrolytes (calcium, phosphorus), SF, hs-CRP, β_2 -MG, FVC%, FEV1%, FEV1/FVC%, FEF25%-75% and other parameters 1, 3, 6 and 12 months after the therapy and analyzed their correlations. **Results** SF, hs-CRP, β_2 -MG concentration decreased and FVC%, FEV1%, FEV1/FVC%, FEF25%-75% increased after long-term high-flux hemodialysis. With the extension of the high-flux hemodialysis time (>3 months), lung ventilation dysfunction improved significantly ($P < 0.05$). Single factor and multifactor linear regression analysis indicated that SF, hs-CRP, β_2 -MG concentration levels and lung ventilation function were negatively correlated ($P < 0.05$). **Conclusions** Long-term (>3 months) high-flux hemodialysis patients significantly improve their pulmonary ventilation function due to the clearance of SF, hs-CRP, and β_2 -MG.

Key words: High-flux hemodialysis; End stage renal disease; Pulmonary ventilation function; Serum ferritin; High sensitivity C-reactive protein; β_2 -microglobulin

慢性肾衰竭(CRF)尤其是终末期肾脏病(ESRD)可导致一系列代谢、内环境的紊乱以及各系统、器官功能的障碍。肺通气是整个呼吸过程(包括内呼吸)的起点,而呼吸系统及器官也是维持内环境稳定的重要器官。在终末期肾脏病尿毒症患者中发现有明显呼吸功能障碍^[1],但影响呼吸功能的因素很多,如肺循环的淤血、贫血、pH 值改变、炎症因子的增多与蓄积等^[2], Nascimento^[3]、苏海华^[4]等的研究发现,循环血液中炎症因子的蓄积可导致肺泡的纤维化,从而导致肺通气功能的障碍。

Razeghi 等^[5]的研究发现,终末期肾脏病患者包括 C-反应蛋白(CRP)在内的多种炎症因子水平的增高与肺功能呈明显负相关。但未进一步阐述尿毒症患者随着炎症因子的清除,对呼吸功能,尤其是肺通气功能产生何种影响。本研究旨在讨论终末期肾脏病患者随着高通量血液透析的进行,血液中炎症因子水平的改变,以及对肺通气功能产生的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 6 月—2015 年 6 月马鞍山市人民医院肾内科血液净化中心接受高通

量血液透析治疗,并在接受高通量血液透析治疗前接受至少3个月普通血液透析治疗的终末期肾脏病患者87例。其中男性41例,女性46例。年龄26~66岁,平均年龄(44.3±16.2)岁。透析龄12~60个月,平均透析龄(26.6±13.5)个月。原发病为慢性肾小球肾炎30例,高血压肾损害12例,糖尿病肾病37例,梗阻性肾病5例,多囊肾3例。所有受试者均无吸烟嗜好,排除慢性支气管炎、支气管哮喘和其他胸腔疾病及其他慢性肺部疾病;肺功能检测前2周内无急性呼吸道感染史,且对普通透析器及高通量透析器耐受良好,无不适反应及过敏反应。所有血透患者均得到长期(≥3个月)药物治疗,包括给予降低心脏前后负荷、改善贫血、维持电解质、酸碱平衡稳定等对症治疗。本研究经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 透析方法 (1)高通量血液透析的透析方法(每周3次,每次4h):高通量血液透析器使用意大利贝尔克公司生产的BLS814高通量血液透析器,有效膜面积为1.4 m²,超滤系数为61 mL·h⁻¹·mmHg⁻¹,每周3次。(2)普通透析的透析方法:采用日本东丽公司生产的B1-1.6H血液透析器,有效膜面积为1.6 m²,每周3次,每次4h。血液透析器均为一次性医疗器械,均使用德国费森尤斯4008S透析机,使用动静脉内瘘及碳酸氢盐行血液透析,普通肝素抗凝,血流量为每分钟200~250 mL,透析液流量为500 mL·min⁻¹。

1.3 检测方法 分别在给予高通量透析前(即普通透析至少3个月)、高通量透析1、3、6、12个月行以下相关检测。(1)肺功能检测:使用德国耶格公司Master Screen Piffusion型肺功能仪测定尿毒症患者的肺通气功能,肺通气功能测定包括:用力肺活量(FVC%)、第1秒用力肺活量(FEV1%)、用力呼气1 s率(FEV1/FVC%)、用力呼气中期流速(FEF25%~75%)。为排除受试者性别、年龄、身高、体质量的影响,测定结果以实测值占预计值的百分比表示。受检者每次检测重复3次,取最高值。血液透析患者于透析结束后24 h内进行肺功能检测。(2)血生化检测:使用德国罗氏公司DPP800生化仪检测血红蛋白(Hb)、白蛋白(Alb)、血电解质[钙(Ca)、磷(P)]、血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、血清铁蛋白(SF)、血β₂微球蛋白(β₂-MG)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平。患者均在透析前空腹取血。所有患者入院后使用日本AloKA2-10仪器行心脏彩超检测,美国GEM-300血气分析仪行血气分析,日本XE-2100全血细胞自动分析仪

检测血红蛋白(Hb)。

1.4 统计学方法 应用SPSS 17.0统计软件包进行数据处理。观测资料均为计量资料,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多时点观测资料采用单因素重复测量方差分析。FVC%、FEV1%、FEV1/FVC%、FEF25%~75%对各血清指标的关联影响关系,采用单指标及多指标线性综合回归分析。统计推断的检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 高通量血液透析前后比较 择重点指标来看:(1)高通量透析方法的时间影响分析:高通量血液透析对SF、hs-CRP、β₂-MG等较大分子清除能力随高通量血液透析时间的延长进一步增强,组内比较(3、6、12个月与1个月相比较)差异有统计学意义($P < 0.05$);(2)两种方法比较:高通量血液透析治疗1个月时FVC%、FEV1%、FEV1/FVC%、FEF25%~75%与普通透析比较差异无统计学意义,但3、6、12个月时与普通透析比较明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),Hb、心脏射血分数(EF)、血气指标[氧分压 $p(O_2)$ 、二氧化碳分压 $p(CO_2)$ 、pH]、Alb、电解质(Ca、P)组间比较差异无统计学意义。SCr、BUN比较也差异无统计学意义,但数据显示有降低趋势,提示高通量血液透析对小分子代谢产物清除可能优于普通血液透析。此外高通量血液透析对SF、hs-CRP、β₂-MG等较大分子清除能力明显优于普通透析,差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据见表1。

2.2 SF、hs-CRP、β₂-MG等指标与FVC%、FEV1%、FEV1/FVC%、FEF25%~75%的单因素相关分析 将高通量血液透析患者SF、hs-CRP、β₂-MG与FVC%、FEV1%、FEV1/FVC%、FEF25%~75%做相关回归性分析,结果显示患者者SF、hs-CRP、β₂-MG与FVC%、FEV1%、FEV1/FVC%、FEF25%~75%均成负相关,差异有统计学意义($P < 0.05$),具体数据见表2。

2.3 多元线性综合回归分析 分别以87例高通量血液透析患者的SF、hs-CRP、β₂-MG等3个指标作为应变量,纳入表2中的FVC%、FEV1%、FEV1/FVC%、FEF25%~75%等4个指标作为自变量(单因素分析中均显示 $P < 0.05$),进行多元线性综合回归。分析过程中,穷举所有子集并回归,再参照SAS的“ $R^2/P_{\text{均}}$ ”极大模型,选出最优子集,具体数据见表3。4个自变量中,FVC%的作用(即其和SF、hs-CRP、β₂-MG等3个指标的相关关系)均被“忽略”。而FEV1%和FEF25%~75%,则是最终地被

表1 各种指标多时点观测值比较/ ($\bar{x} \pm s, n = 87$)

指标	普通透析	高通量血液透析				球校正 <i>HF</i>	校正后 <i>F</i> 值	<i>P</i> 值
		1个月	3个月	6个月	12个月			
Hb/g · L ⁻¹	101.3 ± 15.2	97 ± 18.9	104 ± 13.1	109 ± 15.6	104 ± 13.5	0.932 1	6.878	0.000
EF/%	59.8 ± 4.7	56.3 ± 4.9	60.1 ± 7.5	58.4 ± 7.9	57.8 ± 5.4	0.765 8	5.174	0.000
<i>p</i> (O ₂)/mmHg	72.4 ± 12.7	78.5 ± 19.6	78.3 ± 15.1	75.4 ± 21.1	73.5 ± 16.7	0.858 3	2.373	0.052
<i>p</i> (CO ₂)/mmHg	23.0 ± 9.4	21.5 ± 10.2	30.8 ± 18.6	27.7 ± 10.0	23.6 ± 9.3	0.795 3	8.800	0.000
pH	7.42 ± 0.09	7.41 ± 0.13	7.42 ± 0.12	7.39 ± 0.04	7.37 ± 0.03	0.772 9	5.460	0.000
Alb/g · L ⁻¹	36.8 ± 5.4	34.9 ± 2.3	37.2 ± 6.9	35.1 ± 4.5	35.5 ± 2.4	0.858 2	4.199	0.002
SCr /mmol · L ⁻¹	318.3 ± 59.2	289.3 ± 84.3	304.0 ± 47.5	264.4 ± 67.0	259.3 ± 87.8	0.901 6	11.045	0.000
BUN/mmol · L ⁻¹	8.2 ± 3.9	9.6 ± 6.4	8.3 ± 4.9	8.8 ± 2.7	8.1 ± 6.5	0.678 2	1.690	0.151
Ca/mmol · L ⁻¹	2.45 ± 0.21	2.67 ± 0.52	2.53 ± 0.44	2.41 ± 0.41	2.58 ± 0.49	0.783 1	5.097	0.001
P/mmol · L ⁻¹	1.51 ± 0.67	1.23 ± 0.70	1.34 ± 0.82	1.55 ± 0.86	1.40 ± 0.82	0.889 2	2.417	0.048
SF/μg · L ⁻¹	128.3 ± 47.5	92.3 ± 31.2 ^a	72.3 ± 21.4 ^{ab}	61.5 ± 22.5 ^{ab}	50.7 ± 26.4 ^{ab}	0.659 2	82.875	0.000
hs-CRP/mg · L ⁻¹	11.5 ± 4.2	7.6 ± 3.1 ^a	6.4 ± 2.8 ^{ab}	4.4 ± 1.1 ^{ab}	3.5 ± 1.4 ^{ab}	0.662 7	111.627	0.000
β ₂ -MG/mg · L ⁻¹	28.9 ± 8.2	20.1 ± 7.1 ^a	16.8 ± 7.7 ^{ab}	15.9 ± 5.1 ^{ab}	14.4 ± 5.3 ^{ab}	0.910 3	63.207	0.000
(FVC%)/%	70.3 ± 10.2	68.8 ± 15.7	78.3 ± 8.4 ^{ab}	83.3 ± 9.6 ^{ab}	85.5 ± 11.9 ^{ab}	0.845 9	37.332	0.000
(FEV1%)/%	68.8 ± 10.5	69.2 ± 12.8	84.4 ± 10.9 ^{ab}	87.1 ± 11.1 ^{ab}	89.3 ± 7.6 ^{ab}	0.837 4	75.769	0.000
(FEV1/FVC%)/%	62.2 ± 7.1	64.0 ± 13.3	75.7 ± 9.6 ^{ab}	77.4 ± 8.3 ^{ab}	78.6 ± 6.9 ^{ab}	0.772 7	61.944	0.000
(FEF25% ~ 75%)/%	55.7 ± 6.0	59.3 ± 7.8	70.5 ± 5.9 ^{ab}	72.6 ± 9.2 ^{ab}	71.8 ± 7.0 ^{ab}	0.664 2	105.764	0.000

注:(1)与普通透析(高通量血液透析前)比较,^a*P* < 0.01;高通量血液透析治疗组间比较(与1个月组),^b*P* < 0.01;(2)时点间多次比较共有7次,参考 Bonferroni 校正法原则,调整检验水准为 0.01。

表2 各种指标的相关分析结果

指标	FVC%	FEV1%	FEV1/FVC%	FEF25% ~ 75%
SF/μg · L ⁻¹	$y = -0.214x + 94.603$ $R^2 = 0.761$	$y = -0.297x + 103.820$ $R^2 = 0.828$	$y = -0.238x + 90.895$ $R^2 = 0.865$	$y = -0.242x + 85.623$ $R^2 = 0.885$
hs-CRP/mg · L ⁻¹	$y = -2.067x + 91.050$ $R^2 = 0.748$	$y = -2.810x + 98.532$ $R^2 = 0.783$	$y = -2.253x + 86.632$ $R^2 = 0.816$	$y = -2.294x + 81.308$ $R^2 = 0.837$
β ₂ -MG/mg · L ⁻¹	$y = -1.0187x + 96.819$ $R^2 = 0.619$	$y = -1.4635x + 107.89$ $R^2 = 0.724$	$y = -1.1933x + 94.514$ $R^2 = 0.780$	$y = -1.2361x + 89.737$ $R^2 = 0.828$

表3 多元线性回归结果

应变量 <i>Y</i>	自变量 <i>X</i>	偏回归系数 <i>B</i>	标准误	统计量	<i>P</i> 值	<i>B</i> 的 95% <i>CI</i>
SF	FEV1%	-0.152	0.0314	4.841	0.000	-0.214 ~ -0.090
	FEV1/FVC%	-0.115	0.0531	2.166	0.033	-0.219 ~ -0.011
	FEF25% ~ 75%	-0.062	0.0275	2.255	0.027	-0.116 ~ -0.008
hs-CRP	FEV1%	-1.631	0.5638	2.893	0.005	-2.736 ~ -0.526
	FEF25% ~ 75%	-1.422	0.4329	3.285	0.001	-2.270 ~ -0.574
β ₂ -MG	FEV1%	-1.825	0.7467	2.444	0.017	-3.289 ~ -0.361
	FEF25% ~ 75%	-1.307	0.5973	2.188	0.031	-2.478 ~ -0.136

注:各最优子集的常数项均未列入本表。

保留在综合回归方程的最优子集中,说明该2个指标确和 SF、hs-CRP、β₂-MG 等3个指标有着较稳健的相关关系(均为负相关)。

3 讨论

终末期肾脏病或尿毒症是各种肾脏疾病发展至终末期的一组临床综合征,对全身各系统均有影

响,肺脏是尿毒症最常受累的脏器之一^[1,6]。然而,尿毒症对肺功能的影响是多方面的,常见的原因有水钠潴留及毒性物质的蓄积、电解质、酸碱平衡紊乱、肾性贫血、营养不良及微炎症状态等^[2]。其中 SF、hs-CRP、β₂-MG 等中大分子在体内的聚集致使患者出现微炎症状态^[7],上述炎症因子使肺毛细血

管通透性增高、肺纤维化及钙化、透明膜形成等,以上病理改变均可造成肺活量下降和弥散功能减退^[8-9]。研究表明,高通量血液透析在对小分子透析效果来说与普通透析效果相似,但 SF、hs-CRP、 β_2 -MG 等中大分子的清除、改善贫血及微炎症等方面优于普通透析^[10-12]。另有研究表明,包括 hs-CRP 在内的炎症因子与肺通气功能的损害紧密相关^[13]。从而可以推测,高通量血液透析通过对 SF、hs-CRP、 β_2 -MG 等中大分子的清除可以改善尿毒症患者的肺功能。

随着社会经济水平的不断提高,高通量血液透析得以在基层医疗系统普及,由于自身的优势,使得越来越多的普通血透患者转向高通量血液透析。本研究即在此背景下展开,通过对相同患者的不同透析方法的前后比较,了解高通量血液透析较之普通透析对肺功能的影响及机制,通过对尿毒症患者使用不同透析方式,发现高通量血液透析后,患者 SF、hs-CRP、 β_2 -MG 较之普通透析明显下降。普通血液透析中这些中大分子物质增高,除了随肾功能衰竭导致蓄积、普通透析方式无法有效清除外,在病理状态下某些基因水平表达的增加也促进了该类物质的增多^[14],从而导致“慢性非炎症状态”的持续存在。进而导致多脏器淀粉样变、动脉硬化、纤维化的产生^[15-17]。本研究发现,高通量血液透析对 SF、hs-CRP、 β_2 -MG 等中大分子物质有明显的清除作用,而代表肺功能的 FVC%、FEV1%、FEV1/FVC%、FEF25%~75% 等指标明显升高,上述中大分子物质与肺功能存在着显著的负相关。进而证实高通量血液透析通过对 SF、hs-CRP、 β_2 -MG 等中大分子的清除,从而改善尿毒症患者的肺功能。然而这种对肺功能的改善,在高通量血液透析短时间内(1个月)尚未见效,在3个月后始见成效,以上证据可推测 SF、hs-CRP、 β_2 -MG 等中大分子物质对肺功能的影响是缓慢而持续的,可能存在某种机制的慢性肺间质纤维化的过程,导致肺活量的下降、肺功能的受损以及气体弥散功能的障碍(如慢性炎症下某些基因表达水平的增加等^[14,18-19])。同时研究也表明该过程也是部分可逆的,即长期高通量血液透析患者通过对 SF、hs-CRP、 β_2 -MG 等中大分子物质的清除,可改善肺通气功能障碍。

综上所述,影响尿毒症患者肺功能的因素是多方面的,而加强尿毒症患者肺功能的保护应为治疗重点之一,其意义在于,功能良好的肺脏是尿毒症患者维持酸碱平衡乃至整个内环境稳定的为数不多的有效器官之一。除通过纠正贫血、改善营养、

降低心脏前后负荷改善心功能等多种手段改善肺功能外,长期高通量血液透析,对 SF、hs-CRP、 β_2 -MG 等中大分子物质的清除,减轻该类物质介导的炎症反应对肺脏产生的持续损伤,可保护和改善肺功能,为日后的治疗提供了新的思路。

参考文献

- [1] PIERSON DJ. Respiratory considerations in the patient with renal failure[J]. *Respir Care*,2006,51(4):413-422.
- [2] SENATORE M,BUEMI M,DI SOMMA A,et al. Respiratory function abnormalities in uremic patients[J]. *G Ital Nefrol*,2004,21(1):29-33.
- [3] NASCIMENTO MM,QURESHI AR,STENVINKEL P,et al. Malnutrition and inflammation are associated with impaired pulmonary function in patients with chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2004,19(7):1823-1828.
- [4] 苏海华,姜埃利,魏芳,等. 血液透析、微炎症对慢性肾衰竭患者呼吸功能的影响[J]. *中国血液净化*,2006,5(4):189-192.
- [5] RAZEGHI E,PAZOKI M,AHMADI F,et al. Relation between pulmonary function and inflammatory biomarkers in hemodialysis patients[J]. *Ren Fail*,2012,34(1):24-27.
- [6] ABDALLA ME, ABDELGAWAD M, ALNAHAL A. Evaluation of pulmonary function in renal transplant recipients and chronic renal failure patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*,2013,62(1):145-150.
- [7] SUSANTITAPHONG P,RIELLA C,JABER BL. Effect of ultrapure dialysate on markers of inflammation,oxidative stress,nutrition and anemia parameters:a meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2013,28(2):438-446.
- [8] STENVINKEL P,HEIMBÜRGER O,PAULTRE F,et al. Strong association between malnutrition,inflammation,and atherosclerosis in chronic renal failure[J]. *Kidney Int*,1999,55(5):1899-1911.
- [9] HOU FF,MIYATA T,BOYCE J,et al. Beta(2)-microglobulin modified with advanced glycation end products delays monocyte apoptosis[J]. *Kidney Int*,2001,59(3):990-1002.
- [10] VAN DER WEERD NC,GROOTEMAN MP,BOTS ML,et al. Hcpidin-25 in chronic hemodialysis patients is related to residual kidney function and not to treatment with erythropoiesis stimulating agents[J]. *PLoS One*,2012,7(7):e39783.
- [11] AKOGLU H,DEDE F,PISKINPASA S,et al. Impact of low- or high-flux haemodialysis and online haemodiafiltration on inflammatory markers and lipid profile in chronic haemodialysis patients[J]. *Blood Purif*,2013,35(4):258-264.
- [12] MOVILLI E,CAMERINI C,GAGGIA P,et al. Total convection affects serum β_2 microglobulin and C-reactive protein but not erythropoietin requirement following post-dilutional hemodiafiltration[J]. *Am J Nephrol*,2015,41(6):494-501.
- [13] 吴丹,胡先纬,巩强进,等. 血液透析患者肺功能与炎性标志物的关系[J]. *临床肺科杂志*,2013,18(2):236-237.
- [14] 侯凡凡,任昊,郭志坚,等. 单核细胞 RAGE 表达上调:慢性肾功能衰竭微炎症的机制[J]. *中华医学杂志*,2004,84(19):1614-1619.