

高通量血液透析对尿毒症病人心脏舒缩功能及内皮素-1的影响

卢进涛^a, 肖玉芬^b, 郑孝龙^c

作者单位: 江陵县人民医院, ^a 肾内科, ^b 超声科, ^c 心内科, 湖北 荆州 434100

通信作者: 郑孝龙, 副主任医师, 研究方向为心内科, E-mail: sxs_lm@163.com

摘要: **目的** 研究高通量血液透析对尿毒症病人心脏舒缩功能及内皮素-1(ET-1)的影响。**方法** 选取2015年1月至2017年3月在江陵县人民医院肾内科行维持性血液透析的病人68例,采用随机数字表法分为高通量血液透析(HFHD)组和普通血液透析(HD)组,每组34例,HFHD组男性15例,HD组男性18例。HFHD组行高通量血液透析,普通HD组行普通血液透析,每周3次,治疗6个月,比较两组病人治疗后血清ET-1和彩色多普勒心动图数据,包括左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张期末容积(LVEDV)、左室收缩期末容积(LVESV)、左心室后壁厚度(LVPWT)、室间隔厚度(IVST)、舒张早期及晚期最大血流比(E/A)、等容舒张时间(IRT)、左心室射血分数(EF)以及左心室心肌重量指数(LVMI)。**结果** 经过6个月的治疗后,HFHD组的ET-1水平下降至 (53.2 ± 12.4) ng/L,而普通HD组的ET-1水平略有上升,为 (87.3 ± 23.2) ng/L,两组相比差异有统计学意义($t = 7.559, P = 0.000$)。HFHD组的LVEDD, LVESD, LVEDV, LVESV明显小于普通HD组(均 $P < 0.05$)。HFHD组的E/A和IRT也较普通HD组明显改善(均 $P < 0.05$)。**结论** HFHD组能更好的保护尿毒症病人的心脏功能,降低ET-1水平。

关键词: 肾透析; 尿毒症; 心脏功能试验; 每搏输出量; 内皮素-1

Effects of high flow hemodialysis on cardiac diastolic and systolic function and endothelin-1 (ET-1) in patients with uremia

LU Jintao^a, XIAO Yufen^b, ZHENG Xiaolong^c

Author Affiliation: ^a Department of Nephrology, ^b Department of Ultrasound, ^c Department of Cardiology, Jiangling County People's Hospital, Jingzhou, Hubei 434100, China

Abstract: **Objective** To study the effects of high flow hemodialysis (HFHD) on cardiac diastolic and systolic function and endothelin-1 (ET-1) in patients with uremia. **Methods** Sixty-eight patients who underwent maintenance hemodialysis (MHD) in Department of Nephrology, Jiangling County People's Hospital from January 2015 to March 2017 were selected and randomly assigned into high-flux hemodialysis (HFHD) group and general hemodialysis (HD) group, and 34 cases in each group, according to the random number table method. There were 15 males in HFHD group and 18 males in HD group. HFHD group received high flow hemodialysis while HD group underwent the routine hemodialysis, 3 times a week, 6 months of treatment. Serum ET-1 and color Doppler echocardiography data, including left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular end diastolic volume (LVEDV), left ventricular end systolic volume (LVESV), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), interventricular septal thickness (IVST), early diastolic and late diastolic peak ratio (E/A), isovolumic relaxation time (IRT), left ventricular ejection fraction (EF) and the left ventricular mass index (LVMI) were compared between two groups after treatment. **Results** After 6 months, The level of ET-1 in HFHD group decreased to (53.2 ± 12.4) ng/L, while that in HD group increased slightly to (87.3 ± 23.2) ng/L. There was a significant difference between the two groups ($t = 7.559, P = 0.000$). The LVEDD, LVESD, LVEDV, and LVESV in HFHD group were significantly lower than those in normal HD group (all $P < 0.05$). E/A and IRT in HFHD group were also significantly improved compared with those in HD group (all $P < 0.05$). **Conclusion** HFHD can better improve cardiac function and reduce the level of ET-1 of patients with uremia.

Key words: Renal dialysis; Uremia; Heart function tests; Stroke volume; Endothelin-1

维持性血液透析(MHD)是肾功能衰竭病人的主要治疗手段,有助于维持机体内液体平衡,排出体内代谢产物。心血管并发症是MHD病人的主要死亡原因之一,有研究表明MHD病人均有左心室扩大、左心室

重量增加、左室舒张末期直径增大、左心收缩功能和舒张功能均有一定程度的受损等特点^[1]。其发生机制可能与毒素蓄积、炎症反应、氧化应激、免疫力低下等有关。普通的血液透析以清除小分子物质为主,高

通量血液透析(high flow hemodialysis, HFHD)系指采用对溶质和水等物质具有很高通透性能的透析器进行血液透析的方法,可以清除中大分子毒素,明显减少血膜反应、氧化应激和炎症反应^[2]。内皮素-1(ET-1)是一种血管收缩剂,ET-1水平升高会导致心肌细胞肥大增生,对中分子 ET-1 的有效清除有利于维护心脏功能^[3],本研究旨在观察 HFHD 对 MHD 病人心脏舒缩功能以及 ET-1 水平的影响,为 MHD 病人选择适合的治疗方式提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2017 年 3 月在江陵县人民医院肾内科行 MHD 的病人 68 例,其中男性 37 例,女性 31 例。入选标准:①行规律透析 3 个月以上,3 次/周。每次 4 h。②既往未接受过 HFHD 治疗。③有稳定的血管通路,血流量 ≥ 250 mL/min。排除标准:①急性感染期。②急性心衰期。③急性血栓性疾病期。④合并恶性肿瘤、精神疾病或妊娠期。68 例病人根据随机数字表法分为两组,HFHD 组和普通血液透析(HD)组,每组 34 例,两组病人的基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组维持性血液透析病人基线资料比较

项目	普通 HD 组 (n=34)	HFHD 组 (n=34)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	45.3 $\pm$ 13.6	46.5 $\pm$ 15.3	0.342	0.734
性别(男)/例(%)	18(52.94)	15(44.12)	(0.530)	0.467
体质量/(kg, $\bar{x} \pm s$)	65.2 $\pm$ 10.7	63.5 $\pm$ 9.5	0.693	0.491
WBC/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	6.38 $\pm$ 1.72	6.22 $\pm$ 1.51	0.408	0.685
RBC/($\times 10^{12}/L$, $\bar{x} \pm s$)	4.30 $\pm$ 0.47	4.35 $\pm$ 0.51	0.420	0.676
ALT/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	32.5 $\pm$ 5.3	31.6 $\pm$ 6.4	0.629	0.531
AST/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	32.1 $\pm$ 7.7	35.2 $\pm$ 8.3	0.113	1.606
SCr/($\mu\text{mol}/L$, $\bar{x} \pm s$)	553.7 $\pm$ 95.6	532.2 $\pm$ 87.2	0.969	0.336
BUN/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	28.8 $\pm$ 8.6	26.3 $\pm$ 5.3	1.435	0.156
ET-1/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	75.3 $\pm$ 16.4	78.3 $\pm$ 15.5	0.775	0.441

注:WBC 为白细胞;RBC 为红细胞;ALT 为谷丙转氨酶;AST 为谷草转氨酶;SCr 为血肌酐;BUN 为尿素氮;ET-1 为内皮素-1

1.2 研究方法 两组病人均使用德国费森尤斯 4008s 透析机, HFHD 组使用 FX80 聚砜膜透析器,膜面积 1.8 m²,透析液流速 800 mL/h,血流量参数为 250~300 mL/min,每周 3 次,每次 4 h;普通 HD 组使用 FX8 聚砜膜透析器,膜面积 1.0 m²,透析液流速 500 mL/h,血流量参数为 200~300 mL/min,每周 3 次,每次 4 h。共治疗 6 个月。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人或其近亲属对研究方案签署知情同意书。

1.3 观察指标

1.3.1 彩色多普勒心动图指标及检测方法 对比两组病人治疗前后彩色多普勒超声心动图指标(超声仪器型号为 GE Vivid-i),病人取平卧位或左侧卧位,经胸骨旁左心室长轴切面,测量指标包括:左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张期末容积(LVEDV)、左室收缩期末容积(LVESV)、左心室后壁厚度(LVPWT)、室间隔厚度(IVST)、测定舒张早期及晚期最大血流比(E/A)及等容舒张时间(IRT),左心室射血分数(EF),根据 De-veraux 和 Reichek 公式计算左心室心肌重量指数(LVMI, LVMI = 左心室重量/体表面积)。

1.3.2 ET-1 的测定 治疗前后取外周静脉血 2 mL 加入含有 10% EDTA 30 μL 的试管中,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 以 2 000 r/min 离心 5 min,将分离的血浆密封储存于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 备用,采用酶联免疫吸附法检测 ET-1(试剂盒由上海晶抗生物工程有限公司提供,严格按说明书操作)。

1.4 统计学方法 通过 SPSS 19.0 对数据进行分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,正态分布且方差齐的两独立样本均数的比较采用成组 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后两组病人的 ET-1 比较 经过 6 个月的治疗, HFHD 组的 ET-1 水平下降至(53.2 $\pm$ 12.4) ng/L,而普通 HD 组的 ET-1 水平略有上升,为(87.3 $\pm$ 23.2) ng/L,两组相比差异有统计学意义($t = 7.559$, $P = 0.000$)。

2.2 治疗前后两组病人的彩色多普勒超声心动图指标比较 治疗前,两组病人的彩色多普勒超声心动图各指标,包括 LVEDD、LVESD、LVEDV、LVESV、LVPWT、IVST、E/A、IRT、EF 以及 LVMI,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前两组维持性血液透析病人的彩色多普勒超声心动图指标比较/ $\bar{x} \pm s$

指标	普通 HD 组 (n=34)	HFHD 组 (n=34)	t 值	P 值
LVEDD/mm	55.2 $\pm$ 8.2	54.3 $\pm$ 7.5	0.472	0.638
LVESD/mm	38.1 $\pm$ 5.0	37.5 $\pm$ 4.6	0.515	0.608
LVEDV/mL	128.5 $\pm$ 14.3	130.3 $\pm$ 16.4	0.482	0.631
LVESV/mL	39.1 $\pm$ 4.3	40.2 $\pm$ 5.1	0.962	0.340
LVPWT/mm	10.4 $\pm$ 1.5	10.1 $\pm$ 1.7	0.772	0.443
IVST/mm	11.2 $\pm$ 1.4	11.5 $\pm$ 1.6	0.823	0.414
E/A	0.8 $\pm$ 0.3	0.8 $\pm$ 0.2	0.000	1.000
IRT/ms	118.3 $\pm$ 15.3	116.4 $\pm$ 17.6	0.475	0.636
EF/%	51.1 $\pm$ 7.3	50.8 $\pm$ 8.5	0.156	0.876
LVMI/(g/m ²)	158.4 $\pm$ 21.1	155.5 $\pm$ 18.7	0.600	0.551

经过 6 个月的治疗后, HFHD 组的 LVEDD、LVESD、LVEDV、LVESV 明显小于普通 HD 组 ($P < 0.05$)。HFHD 组的 E/A 和 IRT 也较普通 HD 组明显改善 ($P < 0.05$)。两组病人 LVPWT、IVST、EF、LVMI 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 治疗 6 个月后两组维持性血液透析病人的彩色多普勒超声心动图指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	普通 HD 组 ($n = 34$)	HFHD 组 ($n = 34$)	t 值	P 值
LVEDD/mm	58.3 ± 10.3	50.7 ± 8.6	3.303	0.002
LVESD/mm	37.1 ± 4.8	34.6 ± 4.1	2.309	0.024
LVEDV/mL	132.4 ± 19.5	120.4 ± 13.7	2.936	0.005
LVESV/mL	40.2 ± 5.5	35.6 ± 4.3	3.842	0.000
LVPWT/mm	10.1 ± 1.6	9.9 ± 1.4	0.549	0.585
IVST/mm	11.3 ± 1.7	10.8 ± 1.5	1.286	0.203
E/A	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.2	2.062	0.043
IRT/ms	119.2 ± 16.4	107.5 ± 13.5	3.212	0.002
EF/%	51.1 ± 7.3	50.8 ± 8.5	0.156	0.876
LVMI/(g/m ²)	158.4 ± 21.1	155.5 ± 18.7	0.600	0.551

3 讨论

终末期肾病的主要死亡原因之一为心血管并发症,通常表现为心力衰竭,其中包括了舒张功能障碍和收缩功能障碍^[4]。在 MHD 病人中,舒张功能障碍和收缩功能障碍常同时存在,其原因与液体负荷过重、炎症反应、毒性代谢产物的蓄积、电解质紊乱、高血压、贫血等因素有关^[5]。此外,因长期透析需要而手术建立的动静脉瘘能增加每搏输出量、减少全身动脉阻力,进而增加左右心室负荷^[6]。慢性肾脏衰竭的病人常合并冠状动脉的加速粥样硬化,Stubbs 等^[7]的研究发现,这种加速的硬化可能与血浆中的氧化三甲胺水平升高有关。早期的发现并改善 MHD 病人心功能障碍对改善预后有着极其重要的意义。

ET-1 是由 21 个氨基酸组成的活性多肽,能激活交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS 系统),且具有缩血管效应^[8]。ET-1 的升高能增加体循环、肺循环及冠脉阻力,导致心输出量减少,心肌收缩力下降。ET-1 尚能促使心肌细胞和血管内皮细胞增生肥大,加重心肌重构。抑制心肌细胞膜的乳酸转运,导致细胞内乳酸水平增高,上调心肌细胞内脂肪细胞因子(Adiponectin)基因的表达,加重心衰^[9]。有研究表明,对 ET-1 的有效清除有利于改善 MHD 病人的心脏功能,黄鹤宁和谢小洪^[10]发现对 MHD 合并慢性心力衰竭的病人实施

HFHD 能有效地降低 ET-1 的水平。

彩色心脏多普勒超声是评价心脏功能的常用检查方法。LVEDD、LVEDV、E/A 和 IRT 是评价左心室舒张功能的指标, LVESD、LVESV、EF 是评价左心室收缩功能的指标, LVPWT 和 IVST、LVMI 是评价左室肥厚的常用指标。唐玲等^[11]的研究表明, HFHD 治疗后 6 个月后 MHD 病人的 LVPWT、IVST、LVMI 显著降低, LVEF 显著升高, 且 HFHD 治疗后的 LVPWT 下降较普通血液透析组更为显著 ($P < 0.05$)。在我们的研究中, 大部分心脏舒缩功能指标得到了改善, 但并未观察到 LVPWT 的明显变化。考虑可能的原因为实验设计存在一定的不同, 唐玲等^[11]实验组在 HFHD 和普通 HD 的基础上增加了血液灌流(HP)和血液滤过(HF)治疗。尿毒症病人左心室肥厚, 与长期的心脏超负荷以及尿毒症毒素的影响有关, 而逆转已经存在重构和肥厚的左心室心肌较为困难, 在王学森^[6]的研究中, 也未观察到 LVPWT 的改变。但总体来说, 在改善尿毒症病人心功能方面, HFHD 治疗较普通血液透析更有优势, 能更好地维护病人的心功能。

HFHD 系指采用对溶质和水等物质具有很高通透性能的透析器进行 HD 的方法, 是一种高效血液净化方法。美国国立卫生研究院(NIH HEMO)研究小组对高通量透析器的定义为: $K_{uf} > 14 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$, β_2 -微球蛋白($\beta_2\text{-M}$)清除率 $> 20 \text{ mL/min}$ ^[12]。HFHD 采用高分子聚合物膜, 具有很高的扩散性能和水力学通透性, 能以弥散、对流、吸附多种作用将更多的中分子、大分子量溶质从血液转移到透析液中, 通过提高血液及透析液流速, HFHD 透析效果会进一步提高^[13-14]。而普通的血液透析仅以清除小分子溶质为主。有研究表明, HFHD 通过对中大分子的清除可以显著改善 MHD 病人的微炎症状态、减轻对心血管的损伤, 改善心脏功能, 此外, 高生物相容性高通量膜透析器可以明显减少血膜反应和氧化应激反应, 减轻对心肌细胞的损伤^[15]。本研究结果显示, 和普通透析相比, HFHD 能显著降低 MHD 病人的血清 ET-1 水平, 改善心脏的舒缩功能, 优化 LVEDD、LVESD、LVEDV、LVESV、E/A 和 IRT, 其机制值得更深一步的研究。

本研究的不足之处在于缺乏更深入的病理生理学研究, 有研究表明, HFHD 可能具有减轻心肌重构等作用, 下一步我们将进行实验动物水平的研究, 从病理生理机制的水平上进一步阐明 HFHD 的优势。