- [7] WEE N, KANDIAH N, ACHARYYA S, et al. Depression and anxiety are co-morbid but dissociable in mild Parkinson's disease: a prospective longitudinal study of patterns and predictors [J].Parkinsonism Relat Disord, 2016,23:50-56.
- [8] 张楼凤,孔晓明,郜见亮,等.抑郁症患者客观睡眠与临床特征的相关性[J].安徽医药,2018,22(8):1514-1516.
- [9] FIORILLO A, CARPINIELLO B, DE GIORGI S, et al. Assessment and management of cognitive and psychosocial dysfunctions in patients with major depressive disorder: a clinical review [J]. Front Psychiatry, 2018, 9:493.
- [10] BURGESS PW, QUAYLE A, FRITH CD. Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography[J]. Neuropsychologia, 2001, 39(6):545-555.
- [11] LI YR, WEINBORN M, LOFT S, et al. Patterns of prospective memory impairment among individuals with depression; the influence of cue type and delay interval [J]. J Int Neuropsychol Soc, 2013,19(6):718-722.
- [12] CHEN S, ZHOU R, CUI H, et al. Deficits in cue detection underlie event-based prospective memory impairment in major depression: an eye tracking study [J]. Psychiatry Research, 2013, 209 (3): 453-458.
- [13] 朱道民,储召学,李慧,等.抑郁症患者睡眠信念与前瞻性记忆的相关性.[J]中国健康心理学杂志,2017,25(4):497-500.
- [14] 王利娟, 刘志芬, 曹晓华, 等. 伴睡眠障碍首发抑郁症患者静

- 息态功能磁共振研究[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10 (22): 3324-3329. DOI: 10.3877/cma. j. issn. 1674-0785.2016.22.003.
- [15] 高微,吴伟,周凯丽,等.IGF-1对睡眠剥夺模型小鼠认知功能的影响及海马IGF-1/PI3K/Akt信号通路的调节作用[J].中华行为医学与脑科学杂志,2020,29(5):419-425.
- [16] GÉNIER MARCHAND D, MONTPLAISIR J, POSTUMA RB, et al.Detecting the cognitive prodrome of dementia with lewy bodies: aprospective study of REM sleep behavior disorder [J]. Sleep, 2017,40(1): 014.DOI: 10.1093/sleep/zsw014.
- [17] CLARKE NA, WILLIAMS AJ, KOPELMAN MD.Rapid eye movement sleep behaviour disorder, depression and cognitive impairment.Case study[J].Br J Psychiatry, 2000, 176; 189-192.
- [18] TRIVEDI MH, GREER TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment [J]. J Affect Disord, 2014, 152/154:19-27.
- [19] 王苹莉,潘才钰,王永盛,等.慢性失眠患者睡眠结构与记忆受损特点的研究[J].新医学,2019,50(9):704-707.
- [20] JOSHUA K, LESLIE C, DANIEL J. GABA(B) receptors, schizophrenia and sleep dysfunction: a review of the relationship and its potential clinical and therapeutic implications [J]. CNS Drugs, 2009,23(8):681-691.

(收稿日期:2021-06-23,修回日期:2021-08-10)

引用本文: 邬政付, 李正胜, 谢娟, 等. 维持性血液透析病人尿毒症脑病发病危险因素分析[J]. 安徽医药, 2022, 26 (12); 2493-2496. **DOI**: **10.3969/j.issn.1009-6469.2022.12.035.**

◇临床医学◇



维持性血液透析病人尿毒症脑病发病危险因素分析

邬政付,李正胜,谢娟,张雄峰,王叶,黄海平,李颖

作者单位:贵州中医药大学第二附属医院肾内科,贵州 贵阳 550001 通信作者:李正胜,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为中西医结合防治肾脏病,Email:1043766986@qq.com

摘要: 目的 分析维持性血液透析病人尿毒症脑病发病的危险因素。方法 收集 2013年1月至2021年9月贵州中医药大学第二附属医院血液净化中心维持性血液透析合并尿毒症脑病病人,作为脑病组(共44例);采用单纯随机抽样法选取每例脑病病人发病同时期该中心维持性血液透析的非脑病病人1例,作为对照组(共44例)。对比两组病人临床资料,包括性别、年龄、感染合并率、糖尿病合并率、每周透析10 h以上比率、血尿素氮、血肌酐、血清 β 2 微球蛋白(β 2-MG)、血清全段甲状旁腺激素 (iPTH)、血红蛋白浓度(HGB)、血清白蛋白(ALB)、尿素清除指数(K_I/V) \geqslant 1.2 比率等,以二元 logistic 回归分析确立尿毒症脑病的独立危险因素。结果 两组性别、年龄、糖尿病合并率、血尿素氮、血肌酐、 β 2-MG、iPTH差异无统计学意义(P>0.05);脑病组病人感染合并率显著高于对照组[36例(β 1.81%)比6例(β 1.63%)(β 2.05);脑病组病人每周透析10 h以上比率、HGB、ALB、 β 3.15。比率均显著低于对照组[29例(β 5.9%)比39例(β 8.63%)、(β 3.10.57±18.43) β 4.15。15) β 5.15。 β 7.15。15。 β 8.16。46。46.16。46.

关键词: 肾透析; 维持性血液透析; 尿毒症脑病; 回顾性分析; 危险因素

Analysis of risk factors for the development of uremic encephalopathy in maintenance hemodialysis patients

WU Zhengfu,LI Zhengsheng,XIE Juan,ZHANG Xiongfeng,WANG Ye,HUANG Haiping,LI Ying

Author Affiliation:Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese

Medicine, Guiyang, Guizhou 550001, China

Abstract: Objective To analyze the risk factors for the development of uremic encephalopathy in maintenance hemodialysis patients. Method Patients with uremic encephalopathy combined with maintenance hemodialysis in the blood purification center of the Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine were enrolled from January 2013 to September 2021 into the encephalopathy group (44 cases in total). One nonuremic encephalopathy patient on maintenance hemodialysis in the center during the same period of the onset of each encephalopathy case was selected by a simple random sampling method as the control group (44 cases in total). The clinical data of patients in the two groups were compared, including sex, age, infection coinfection rate, diabetes coinfection rate, rate of dialysis more than 10 hours/week, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), serum β2-microglobulin (β2-MG), serum whole segment parathyroid hormone (iPTH), hemoglobin concentration (HGB), serum albumin (ALB), ratio of urea clearance index (Kt/V)≥1.2, etc. Binary logistic regression analysis was used to determine the independent risk factors for uremic encephalopathy. Results There was no significant difference in in gender, age, diabetes merger rate, BUN, Scr, β2-MG, and iPTH between the two groups (P>0.05); the rate of coinfection was significantly higher than that of in the control group [36 cases (81.81%) vs. 6 cases (13.36%), P<0.05]; the rate of dialysis more than 10 hours/week, HGB, ALB and the ratio of Kt/V≥1.2 in the encephalopathy group were significantly lower than those in the control group [29 cases (65.9%) vs. 39 cases (88.63%), (102.57±18.43)g/L vs. (113.93±15.15) g/L, (37.60± 4.67) g/L vs. (41.69±4.07) g/L, 9 cases (20.45%) vs. 36 cases (81.81%), P<0.05]; Binary logistic regression analysis showed that the rate of coinfection [OR=11.96, 95%CI:(3.13, 45.74)] and ratio of $Kt/V \ge 1.2$ [OR=0.23, 95%CI:(0.06, 0.89)] were independent risk factors for the development of uremic encephalopathy in maintenance hemodialysis patients (P<0.05). Conclusion Coinfection and inadequate dialysis (Kt/V<1.2) are independent risk factors for the development of uremic encephalopathy in maintenance hemodialysis patients.

Key words: Renal dialysis; Maintenance hemodialysis; Uremic encephalopathy; Retrospective analysis; Risk factor

尿毒症脑病(UE)是终末期肾脏病(ESRD)病人严重的并发症之一[1],随着病情进展可出现寡言、淡漠、意识障碍,而重症病人可出现谵妄状态、昏迷、扑翼样震颤,甚至出现癫痫局限性发作或全身大发作^[2]。UE多发生在进入透析治疗之前的尿毒症期病人,国外报道其发病率高达60%^[3],积极血液净化治疗可显著降低其发病率及改善预后^[4],但临床上仍有部分长期维持性血液透析(MHD)病人可观察到UE的发生^[5],且大部分UE早期诊断及早期治疗可最大限度减少病人的脑损伤^[6]。鉴于此,本研究通过对44例MHD并发UE的病人进行回顾性分析,总结发病独立危险因素,为预防MHD病人UE的发生提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 依据病例纳入标准,收集2013年1 月至2021年9月贵州中医药大学第二附属医院血液 净化中心MHD病人,符合UE诊断标准者纳入脑病 组(共44例);采用单纯随机抽样法抽取每例UE病 人发病同时期(按季度划分)的非脑病病人1例,纳 人对照组(共44例)。病人或其近亲属知情同意,本 研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

纳入标准:①进入MHD治疗前诊断为慢性肾衰竭尿毒症期者;②透析龄≥3个月者;③病例收集期

间有包括血常规、血生化、全段甲状旁腺激素等检 验结果者;④既往否认神经精神疾病史者。UE诊断 标准:目前UE尚无统一的诊断标准,本研究中UE 的诊断标准参照王质刚主编的第4版《血液净化 学》[7]拟定:①符合慢性肾衰竭尿毒症期诊断:②出 现进行性全脑功能障碍(早期主要表现为疲乏、失 眠、注意力不集中、性格改变、抑郁、记忆力减退和 判断失误等,晚期可出现肌痉挛、抽搐、昏迷等,伴 或不伴扑翼样震颤);③影像学检查排除脑血管意 外性疾病及阿尔茨海默病等其他表现为认知功能 障碍的疾病。排除标准:①UE发病前1周内服用抗 生素类药物者;②有长期饮酒史者;③其他系统相 关的代谢性脑病如肺性脑病、肝性脑病、糖尿病酮 症酸中毒、药物性脑病等;④其他透析相关的神经 系统疾病如透析失衡综合征、透析性痴呆、wernicke's 脑病等。

1.2 方法 比较两组病人性别、年龄、感染合并率、糖尿病合并率、每周透析 10 h 以上比率、血尿素氮、血肌酐、血清 $\beta2$ 微球蛋白($\beta2\text{-MG}$)、血清全段甲状旁腺激素(iPTH)、血红蛋白浓度(HGB)、血清白蛋白(ALB)、尿素清除指数(Kt/V) $\geqslant1.2$ 比率等临床资料,将两组间差异有统计学意义的因素作为自变量,纳入二元 logistic 回归分析,确立 UE 的独立危险

因素。Kt/V值计算应用 Daugirdas 第二代对数公式: $Kt/V = -In(R - 0.008t) + (4 - 3.5R) \times UF/W$,其中 In 是自然对数;R = 透析后 BUN/透析前 BUN;t 为透析时间(h);UF 是超滤量(L);W 是透析后体质量(kg)。

1.3 统计学方法 运用 SPSS 26.0 系统, 计数资料 采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验(不服从正态分布, 采用非参数检验), 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不服从正态分布, 采用中位数(下、上四分位数)表示,即 M (P_{25} , P_{75})。 P<0.05, 认为差异有统计学意义。将两组间具有统计学差异的变量纳入二元 logistic 回归模型, 分析独立相关因素。

2 结果

计数资料分析结果显示:两组病人性别、糖尿病合并率之间差异无统计学意义(P>0.05),两组间感染合并率、每周透析 10 h 以上比率及 $Kt/V \ge 1.2$ 比率之间比较,差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

表1 两组维持性血液透析(MHD)病人计数资料比较/例数(%)

组别	例数	男性	糖尿病	感染	每周透析 >10 h	<i>Kt/V</i> ≥1.2
对照组	44	27(61.36)	23(52.27)	6(13.63)	39(88.63)	36(81.81)
脑病组	44	24(54.54)	25(56.81)	36(81.81)	29(65.9)	9(20.45)
χ^2 值		0.42	0.18	40.99	27.61	33.15
P值		0.517	0.669	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:Kt/V为尿素清除指数

计量资料分析结果显示:两组病人年龄、血尿素氮、血肌酐、 β 2-MG、iPTH等比较,差异无统计学意义(P>0.05);两组间 HGB、ALB 比较,差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

脑病组与对照组病人在感染合并率、每周透析 10 h 以上比率、HGB、ALB、Kt/V > 1.2 比率等方面组 间比较差异有统计学意义,故将上述因素作为自变量,UE 发病情况作为因变量,纳入二元 logistic 回归分析,结果显示:感染合并率 OR > 1,说明合并感染是 UE 发病的促使因素;Kt/V > 1.2 比率,OR < 1,说明 Kt/V > 1.2 是 UE 发病的抑制因素。详见表 3。

3 讨论

由于血液净化是目前UE最主要的治疗方式^[8], 进入维持性血液透析治疗后,UE的发病率明显降

表3 尿毒症脑病(UE)发病独立危险因素 logistic 回归分析结果

危险因素	回归 系数	标准 误	P值	OR值	95%CI
感染情况	2.481	0.685	< 0.001	11.957	(3.126, 45.742)
$Kt/V \ge 1.2$	-1.459	0.684	0.033	0.232	(0.061, 0.888)
HGB	0.030	0.021	0.153	1.030	(0.989, 1.073)
ALB	0.142	0.092	0.122	1.153	(0.963, 1.380)
每周透析>10 h	-0.812	0.845	0.337	0.444	(0.085, 2.328)

注:Kt/V为尿素清除指数,HGB为血红蛋白浓度,ALB为血清白蛋白。

低,故而临床往往忽略UE在MHD病人中的发病情况;作为MHD严重的并发症之一,UE增加死亡风险,严重降低病人生存质量^[9]。因此,积极预防MHD病人并发UE至关重要,行之有效的方法就是寻找并阻断其可能的发病诱因。

炎症状态下,维持血脑屏障的星形胶质细胞受损^[10],尿毒症毒素及炎性物质更容易通过血脑屏障流入大脑^[2],进一步损伤脑细胞,造成神经功能异常。大量的研究已证实,MHD病人较正常人群易感^[11-13],主要与高龄、严重贫血、低蛋白血症、合并糖尿病、透析不充分等因素有关^[14-15]。本研究中44例脑病组病人合并感染36例(合并率81.81%),显著高于对照组感染合并率6例(13.63%),(P<0.05)。此外,本研究结果还提示脑病组病人HGB、ALB及Kt/V≥1.2比率均明显低于对照组(P<0.05),结合既往研究^[14-15]推测:低蛋白血症、低血红蛋白血症及透析不充分既与MHD病人并发感染相关,同时又与UE的发病相关。因此,预防MHD人群并发UE,应积极预防感染,具体当从纠正贫血、纠正低蛋白血症、提高透析充分性等方面着手。

感染类型及部位方面,本研究中脑病组所有感染病例均为细菌感染,其中呼吸系统感染22例,泌尿系感染5例,通路相关感染5例,消化系统感染4例,由于住院病例中病原微生物检查结果不全,故本研究未能完成尿毒症脑病合并感染的病原微生物种类及药物敏感特点分析。

美国肾脏病基金会肾脏病质量预后组织推荐 Kt/V为评估透析充分性的重要指标,且美国透析研究协作组推荐长期透析病人Kt/V值应>1.2。本研究

表2 两组维持性血液透析(MHD)病人计量资料比较

组别	例数	年龄[岁, M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	BUN/(mmol/ L, $\bar{x} \pm s$)	Scr/(umol/L, $\bar{x} \pm s$)	$\begin{array}{c} \text{HGB/(g/L,} \\ \bar{x} \pm s) \end{array}$	ALB/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	$\beta 2\text{-MG/}[\text{mg/L}, M(P_{25}, P_{75})]$	$iPTH/[ng/L, M(P_{25}, P_{75})]$
对照组	44	61.5(53.5,71.5)	17.74±6.79	687.21±220.38	113.93±15.15	41.69±4.07	21.62(19.03,26.86)	295.44(171.94,494.80)
脑病组	44	73.5(59,84.5)	15.78±7.39	619.68±240.55	102.57±18.43	37.60±4.67	20.99(18.13,24.54)	292.5(178.4,509.15)
t(Z)值		(-1.95)	-1.29	-1.37	-3.16	-4.39	(-1.12)	(-0.25)
P值		0.051	0.200	0.173	0.002	< 0.001	0.263	0.802

注:BUN为血尿素氮,Ser为血肌酐,HGB为血红蛋白浓度,ALB为血清白蛋白,β2-MG为血清β2微球蛋白,iPTH为血清全段甲状旁腺激素。

结果中,Kt/V≥1.2比率是UE发病抑制因素,即Kt/V<1.2是UE发病的危险因素,脑病组病人Kt/V≥1.2比率显著低于对照组(P<0.05),提示保证透析过程中Kt/V水平高于1.2,可预防MHD病人UE的发生。研究发现[16],UE的发病与体内尿毒症毒素蓄积关系密切,部分病人因经济、透析耐受度及透析通路等原因长期透析不充分,导致体内尿毒症毒素的蓄积,尤其以中、大分子毒素为主,而这些毒素的蓄积,尤其以中、大分子毒素为主,而这些毒素的蓄积增加了UE的发病风险[17]。因此,增加MHD病人的透析充分性能减少其体内尿毒症毒素的蓄积,降低UE发病风险。临床上提升透析充分性的措施主要包括:使用高通量透析器、延长透析时间、使用动静脉内瘘作为透析通路、提高泵控血流量、透析中充分抗凝、控制透析间期体重增长等[18-19]。

查阅既往研究显示尿素氮、血肌酐在体内蓄积 是UE发病的重要因素^[20];β2-MG及iPTH作为中、大 分子量毒素,在高通透性及高生物兼容性透析模式 才能获得较高的清除效率[21],由于透析充分性不 足,中、大分子毒素在体内的蓄积也作为UE的重要 因素[22];而本研究结果中,两组病人尿素氮、血肌 酐、β2-MG、iPTH等组间比较,均差异无统计学意 义,与既往研究结果不符,笔者总结原因如下:本研 究中脑病组44例病人均于发病期间住院治疗,入院 后尿素氮、血肌酐、β2-MG、iPTH等检验项目血液标 本多在血液透析/血液灌流治疗后抽取,因此上述指 标可能因透析清除而低于其真实水平。而44例对 照组病人检验指标均来源于MHD病人每季度一次 定期体检查血项目,采血时间为透析治疗开始前。 因此对照组病人尿素氮、血肌酐、β2-MG、iPTH等检 验结果较脑病组更接近真实水平。同样基于考虑 脑病组血液净化治疗对检验结果的影响,本研究未 将电解质(钾、钠、氯、钙、磷、二氧化碳结合力等)纳 入研究分析,因此本研究尚不能说明尿素氮、血肌 酐、β2-MG、iPTH及电解质等指标与MHD病人UE 发病的相关性。

综上所述,合并感染及透析充分性不足(Kt/V<1.2)是MHD病人发生UE的危险因素,临床上可通过降低感染发病率及提高透析充分性来预防MHD病人并发UE。

参考文献

- [1] 欧子明,谢富华,张振辉,等.尿毒症脑病患者临床特点与危险 因素分析[J].中华急诊医学杂志,2021,30(5):602-606.
- [2] 余雅,杨定平.尿毒症脑病发病机制的研究进展[J].医学综述, 2019,25(13):2552-2557.
- [3] SEIFTER JL, SAMUELS MA. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure [J]. Semin Neurol,

- 2011,31(2):139-143.
- [4] 陈玉灵,申鹏,孙丹丹.血液透析联合血液灌流治疗尿毒症脑病患者的效果及其对毒素清除水平、神经功能及血清神经因子的影响[J].国际移植与血液净化杂志,2021,19(3):19-22.
- [5] 张启蒙,黄玉,王玉柱,等.用血液透析滤过治疗维持性血液透析患者尿毒症脑病研究[J].中国血液净化,2002,1(6):48-49.
- [6] 孙迎香,张明,马雪英.尿毒症脑病磁共振诊断研究进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2019,28(1):58-62.
- [7] 王质刚.血液净化学[M].4版.北京:北京科学技术出版社, 2016:936-940.
- [8] SAN A, HIREMAGALUR B, MUIRCROFT W, et al. Screening of cognitive impairment in the dialysis population: a scoping review [J]. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2017, 44(3/4):182-195.
- [9] 龚广欣,杨坷,赵里曼.尿毒症性脑病的危险因素及相关炎症因子的预测价值[J].中国卫生检验杂志,2020,30(15):1905-1907,1913.
- [10] KAWAKAMI M, HATTORI M, OHASHI W, et al. Role of G protein -coupled receptor kinase 2 in oxidative and nitrosative stress-related neurohistopathological changes in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy[J]. J Neurochem, 2018, 145(6):474-488.
- [11] 李紫薇,梁晓晨,鲁鹏,等.早期血液透析患者合并感染的相关 影响因素及中医证型探讨[J].广州中医药大学学报,2021,38 (6):1085-1092.
- [12] CHANG CH, FAN PC, KUO G, et al. Infection in advanced chronic kidney disease and subsequent adverse outcomes after dialysis initiation; a nationwide cohort study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):2938.
- [13] GILBERTSON DT, WETMORE JB. Lagging improvements in infections trends in dialysis patients [J]. American Journal of Kidney Diseases, 2018, 71(4):540-541.
- [14] 于黔,李晓颖,吴欣,等.维持性血液透析患者并发感染的影响 因素及预后调查[J].临床肾脏病杂志,2019,19(3):170-175.
- [15] 陈肖蕾,余少斌,吴明亚.维持性血液透析患者肺部感染的临床分析[J].西南国防医药,2021,31(5):411-415.
- [16] 罗俊辉, 陈艳红. 奥氮平联合丙戊酸镁缓释片治疗尿毒症脑 病所致精神障碍的疗效观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19 (4).278-281
- [17] 张绎平,韩亚荣,刘云霞,等.血液透析联合血液灌流治疗尿毒症脑病效果及对患者血清脑源性神经营养因子和神经肽Y的影响[J].陕西医学杂志,2019,48(8):1028-1031.
- [18] 高艳,房艳辉,郜同心,等.血液透析充分性的影响因素分析 [J].临床肾脏病杂志,2020,20(7):567-572.
- [19] 马晓波,陈秋馨,陈晓农,等.Adimea系统对维持性血液透析患者透析充分性的评价[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2020,29 (5):438-442.
- [20] HAMED SA. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies[J]. Expert Revw of Clin Pharmacol, 2019, 12 (1):61-90.
- [21] 王娜. 血液透析滤过在治疗尿毒症脑病中的效果观察及有效率影响分析[J/CD]. 临床医药文献电子杂志,2020,7(32):7-8. DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2020.32.006.
- [22] 范丽华. 尿毒症性脑病患者危险因素的特点分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(26): 161-162.

(收稿日期:2021-10-01,修回日期:2022-10-15)