

腹膜透析患者残余肾功能与生存率相关性研究

孙明霞¹, 侯晓艳^{2*}

(1. 呼和浩特市第一医院 肾内风湿免疫科, 内蒙古 呼和浩特 010020;

2. 内蒙古医科大学附属医院 肾内科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】目的 腹膜透析(PD)治疗开始时的残余肾功能(RRF)可以预测稳定期ESRD患者的生存率。本研究目的是分析PD患者基线RRF对患者生存率的影响。**方法** 收集204例PD患者,根据其初期的尿量分为两组,无尿组(尿量 \leq 100 mL/d)和有尿组(尿量 $>$ 100 mL/d),分析其人口统计学特征、基线数据、实验室参数和生存率。**结果** 无尿患者59例,平均随访时间为(41.1 \pm 27.9)个月;有尿患者145例,平均随访期(38.8 \pm 25.9)个月。23名患者之前接受过血液透析(HD)治疗。治疗开始时,无尿组的收缩压和舒张压低于有尿组($P<0.001$),但C反应蛋白($P=0.002$)和铁蛋白($P<0.001$)水平较高。无尿组和有尿组腹膜炎发生率分别为1次/28.5月和1次/30.8月,差异无统计学意义($P>0.05$)。Kaplan-Meier生存分析显示,有尿组患者的1年、3年和5年生存率分别为94.9%、83.4%和84.5%,而无尿组患者的生存率分别为86.4%、78.5%和51.9%,其中5年生存率差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PD患者PD治疗开始时的RRF对患者生存率有重要的积极影响。有尿组和无尿组的腹膜炎发生率差异无统计学意义。

【关键词】患者生存;腹膜透析;残余肾功能;ESRD

中图分类号: R692

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2023)04-0374-04

许多肾脏病学专家认为,保护残余肾功能(residual renal function, RRF)对于终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)患者大有裨益。相关已发表的研究指出,与血液透析(hemodialysis, HD)相比,腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)可以更加起到保护RRF的作用^[1]。因腹膜透析液具有很好的生物相容性,在持续24 h的PD过程中,与正常的肾脏功能有着极其相似的特点,因此专家们推测PD可以更好地保护RRF。

PD充分性和机体容量负荷是影响患者生存的两个主要因素。相关研究显示,RRF的保留不仅改善了容量负荷,而且还改善了血磷水平、营养参数、瓣膜钙化评分和心肌肥厚^[2]。对比以往的研究,本研究旨在评估PD患者尿量与患者生存率之间的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2014年1月至2022年1月在内蒙古医科大学附属医院和呼和浩特市第一医院进行PD治疗的患者220名,16名患者因在前3个月内停止PD治疗而被排除在研究之外。最后,对204例患者的资

料进行回顾性评估。获得所有参与者的知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 收集数据 回顾人口统计学特征和基线数据,包括年龄、性别、ESRD病因、体质量指数(BMI)、糖尿病、乙型和丙型肝炎状态、HD病史及其持续时间、透析充分性、腹膜转运状态、生化检验结果、血压、腹膜炎发作的次数、死亡、转移到HD和肾移植等参数。根据患者有无尿量将患者分为两组,无尿组(尿量 \leq 100 mL/d)和有尿组(尿量 $>$ 100 mL/d)。无尿组59例,有尿组145例。比较两组的人口统计学特征、临床和实验室参数:包括血清白蛋白、C反应蛋白(CRP)、血红蛋白(Hb)、甲状旁腺激素(iPTH)、铁蛋白、总Kt/V、腹膜炎发生率、患者生存率。由于腹膜炎、超滤失败、透析不足、出口部位和/或隧道感染以及机械问题等患者转移到HD,退出本研究。

1.2.2 实验室检查 上午更换腹膜透析液前空腹抽取血样。通过自动分析仪测量血清钙、磷、肌酐和白蛋白。采用免疫散射比浊法进行检测血清CRP(报告的CRP值限值为8 mg/L)。所有入选患者均进行腹膜平衡试验。使用2 L 2.5%和1.5%葡萄糖浓度的腹膜透析液,存腹4 h。

收稿日期:2022-05-11;修回日期:2022-11-09

第一作者:孙明霞(1981—),女,硕士,副主任医师。研究方向:肾脏病学。E-mail:39072005@qq.com

*通信作者:侯晓艳,女,硕士,主任医师,副教授。研究方向:肾内科临床及教学。E-mail:jingzhbin2005@sina.com

1.3 统计学方法

选用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析。非参数变量比较采用 χ^2 检验,无尿组和有尿组的临床和生化参数比较采用独立样本 *t* 检验。使用 Kaplan-Meier 模型进行生存率分析,结果比较采用对数秩检验,通过 Cox 回归模型确定影响患者生存率因素。检验水准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2. 收集 204 例患者,平均年龄为 (43.7 ± 12.1) 岁,其中女性 106 例,男性 98 例,平均随访时间 (38.8 ± 26.7) 月;根据 ESRD 的患病原因不同,分为慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病、高血压等;根据共病条件不同分为糖尿病、冠状动脉疾病、充血性心力衰竭等;根据腹膜透析的方式不同分为:APD 和 CAPD;患者总 Kt/V 值为 (2.2 ± 0.5) ;残余尿量为 (422 ± 460) (mL/d)(见表 1)。

表1 患者的基线人口统计特征

患者(n)	204
平均年龄(岁)	43.7 ± 12.1
性别(女/男)	106/98
平均随访期(月)	38.8 ± 26.7
ESRD 原因 n(%)	
慢性肾小球肾炎	28 (13.7)
糖尿病肾病	29 (14.2)
高血压	15 (7.4)
其他的	40 (19.6)
未知的	92 (45.1)
共病条件 n(%)	
糖尿病	29(14.2)
冠状动脉疾病	8(3.9)
充血性心力衰竭	3(1.5)
乙型和/或丙型肝炎	8(3.9)
腹膜透析方式 n(%)	
APD	59(28.9)
CAPD	145(71.1)
基线 PD 充足率和尿量	
总 Kt/V	2.2 ± 0.5
残余尿量(mL/d)	460 ± 422

APD:自动腹膜透析;CAPD:持续非卧床腹膜透析;ESRD:终末期肾病。

2.2 无尿组和有尿组患者情况的比较

通过对比分析,两组的性别分布在统计学上存在差异($P < 0.05$)。无尿患者在 PD 前接受更长时间的 HD 治疗。无尿患者的 CRP 和铁蛋白水平在统计

学上高于有尿患者,而收缩压和舒张压在统计学上低于有尿患者,两组腹膜炎发生率相似(见表 2)。

表2 无尿组与有尿组患者情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

	无尿组患者 (n=59)	有尿组患者 (n=145)	P
年龄(年)	42.80 ± 14.90	43.70 ± 14.40	0.987
性别(女性/男性)	38/21	68/77	0.018
糖尿病的存在	7	22	0.992
体质量指数(kg/m ²)	24.40 ± 6.90	23.50 ± 4.26	0.872
平均随访期(月)	41.10 ± 27.90	38.80 ± 25.90	0.768
HD 持续时间(月)	19.90 ± 42.00	1.30 ± 18.60	<0.001
超滤量(mL/d)	1087.00 ± 421.00	1089.00 ± 435.00	0.973
白蛋白(g/dl)	3.69 ± 0.59	3.67 ± 0.63	0.785
CRP(mg/L)	22.50 ± 31.00	18.70 ± 30.20	0.002
血红蛋白(g/dl)	12.40 ± 1.50	10.90 ± 1.40	0.869
iPTH(pg/mL)	373.00 ± 323.00	407.00 ± 420.00	0.968
铁蛋白(ng/mL)	590.10 ± 569.00	298.00 ± 40.16	<0.001
收缩压(mmHg)	103.70 ± 26.30	259.00 ± 40.96	<0.001
舒张压(mmHg)	61.60 ± 15.20	70.50 ± 11.90	<0.001
腹膜炎发生率 (月发作次数)	1/28.5	1/30.8	0.898

2.3 使用 Kaplan-Meier 模型进行生存率分析

有尿组的平均生存时间为 (106.6 ± 3.1) 个月,无尿组的平均生存时间为 (95.8 ± 8.3) 个月(对数秩 $P = 0.002$)。有尿组的 1 年、3 年和 5 年生存率分别为 94.9%、83.4% 和 84.5%,而无尿组的生存率分别为 86.4%、78.5% 和 51.9%。

表3 采用多变量 Cox 回归模型判断影响患者生存的独立预后因素

	RR	95% CI	P
年龄	1.091	1.051~1.139	< 0.01
血清白蛋白	0.072	0.024~0.178	< 0.01
C-反应蛋白	1.028	1.006~1.022	0.001
血红蛋白	1.704	1.189~2.401	0.002
残余尿量	0.329	0.102~0.951	0.029

2.4 生存率相关的因素

在一个由年龄、性别、残余尿量、PD 前 HD、糖尿病、预处理血清白蛋白水平、CRP 水平和 Hb 水平组成的模型中进行 Cox 回归分析。研究发现,CRP 水平、Hb 水平、年龄、血清白蛋白水平和残余尿量是生存率的独立决定因素(见表 3)。

3 讨论

本研究表明,RRF 对 PD 患者生存率有很大影响。RRF 被认为是 PD 和 HD 患者生存率的预测指标。接受肾脏替代治疗的 ESRD 患者的 RRF 被定义为肾脏清除水和尿毒症毒素的能力。保留 RRF 可

改善PD治疗的成年ESRD患者的生存和生活质量。方慧苹等^[3]认为RRF有利于改善ESRD患者营养状况,促进容量控制及钠、氢、钾离子的排泄,对防止PD并发症起重要作用,有效提高ESRD患者的生存质量,降低其病死率。RRF能有效清除尿毒症毒素和中、大分子物质。Kang等^[4]表明,钠摄入与大鼠RRF下降呈正相关。在大鼠慢性肾功能衰竭,高盐摄入促进肾RAAS系统的激活,升高血压,加速肾纤维化,加速RRF的下降。RRF快速下降与死亡风险增加有关,无尿发生率增加了一倍多,在PD治疗3~5年后,RRF通常会降低^[2]。张鲁等^[5]研究指出,适量的BMI和良好的透析充分性对PD患者的RRF具有一定的保护作用,血磷水平过高及超滤量过多,则RRF下降越显著。Li等^[6]对PD患者进行的一项研究表明,体液滞留是终末期肾病患者高血压和充血性心力衰竭的主要原因。与HD相比,PD利用腹膜作为半透膜,成为“天然”肾脏提供连续治疗,且血流动力学相对稳定。PD治疗的一个主要挑战是确定干体重,特别是考虑到小溶质和液体通过腹膜的速度因人而异;在溶质运输和超滤能力方面,预计患者之间存在相当大的差异。保留RRF,可以直接影响患者的容量负荷。影响RRF更好保护的因素包括较高的基线RRF、较高的收缩压、生物相容性好的PD溶液、较低的腹膜超滤和较低的透析液葡萄糖浓度^[7]。我们透析人群的死亡原因与其他报道的系列相似^[8-10],最常见的死亡原因是腹膜炎和心血管疾病。RRF的提高对于改善其生存率影响深远。杨丽等^[11]报告RRF降低是腹膜炎的一个独立风险因素。尽管根本原因尚不清楚,但营养不良和ESRD导致的免疫力下降可能是原因之一,而患者的透龄、Hb含量及血钾、血糖、血清白蛋白水平也是影响患者预后的相关因素。此外,在减少RRF后,越来越多的人需要进行更多的交换以获得PD的充分性,这可能会增加感染的风险^[12]。在体型较大的患者中,当RRF降低时,溶质清除不足是主要问题。与其他研究类似,我们发现无尿患者的生存率优于无尿伴ESRD患者。影响生存率因素包括年龄、白蛋白、CRP和Hb水平。

本研究结果提示,两组的腹膜炎发生率相似,但在类似的已发表研究中并非如此。糖尿病和低血清白蛋白水平是增加感染率的常见因素。相似的感染率可能是由于两组之间相似的糖尿病和血清白蛋白水平。透析患者动脉粥样硬化加速的主要原因是炎症。一项研究^[13]以血清CRP作为炎症标志物,血清CRP与白蛋白比值最近被认为是不同人

群中预后较差的标志物,在接受PD的患者中,血清CRP与白蛋白比值的增加与全因病死率的增加独立相关。赫琪等^[14]研究指出,部分可溶性的血清尿酸(SUA)会进入平滑肌细胞,刺激单核细胞趋化因子发生作用,引起机体炎症因子水平提高。无尿患者的血清CRP和铁蛋白水平较高,这被认为是该组炎症增加的结果。

我们发现无尿患者组的收缩压和舒张压低于有尿患者组。类似地,Liu等^[15]发现,尽管从保留血清CRP的患者中去除了更多的液体和钠,但细胞外液体的体积没有差异。RRF在终末期肾病患者中至关重要,其益处远远超过实现充分性指标。RRF与降低血压和左心室肥厚、增加钠去除和改善体液状态、降低血清 β_2 -微球蛋白、磷酸盐和尿酸水平、提高血清血红蛋白和碳酸氢盐水平、降低循环炎症标志物,降低腹膜炎风险,以及更好的营养状况、更有利的脂质谱密切相关。与常规HD相比,PD与RRF下降较慢相关。这突出了以保存RRF和腹膜长期生存能力为导向的策略的有效性。在不久的将来,肾保护药物和新的保留葡萄糖、生物相容性更好的PD方案可能证明是保存RRF和腹膜功能的有用工具。此外,他们的平均血压更高。我们认为,血压之间的显著差异可以解释为PD之前HD治疗的持续时间。本研究的局限性在于其回顾性设计,非多中心的经验反映。这些混杂因素可能影响了研究结果。

总之,研究表明与无尿患者相比,在PD开始时保留RRF对患者生存率具有有益影响。此外,进入PD时,较低RRF和病死率增加有关。这些结果强调了RRF对生存率的重要性。对进入ESRD的患者,充分评估全身状态,鼓励、推广、适时选择PD治疗,不仅可以最大程度保留患者的RRF、提高生存质量,而且可以更加方便于患者的治疗,有利于病情防控。

参考文献

- [1]Jansen MA, Hart AA, Korevaar JC, et al. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2002, **62**(3):1046-1053
- [2]Wang AY, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients[J]. *Kidney International*, 2006, **69**(10):1726-1732
- [3]方慧苹, 刘琼玲, 赵瑞, 等. 腹膜透析病人残余肾功能及其保护策略研究进展[J]. *护理研究*, 2012, **26**(2):102-104
- [4]Kang H, Wang Y, Zhong X, et al. Effect of salt intake on residual renal function in rats receiving peritoneal dialysis[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2021, **41**(2):264-271

- [5]张鲁,宋丽,范廷廷,等.影响腹膜透析患者残余肾功能的多因素分析[J].中国地方病防治杂志,2019,34(1):104-106
- [6]Li SY,Chuang CL,Lin CC,et al.Peritoneal-membrane characteristics and hypervolemia management in peritoneal dialysis: a randomized control trial[J].Membranes (Basel),2021,11(10):768
- [7]Htay H,Cho Y,Pascoe EM,et al.Predictors of residual renal function decline in peritoneal dialysis patients: The balANZ Trial[J].Perit Dial Int,2017,37(3):283-289
- [8]Kang T,Hu Y,Huang X,et al.Serum uric acid level and all-cause and cardiovascular mortality in peritoneal dialysis patients: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies[J].PLoS One,2022,17(2):e0264340
- [9]Cheetham MS,Cho Y,Krishnasamy R,et al.Incremental versus standard (Full-Dose) peritoneal dialysis[J].Kidney Int Rep,2021,7(2):165-176
- [10]Chen CH,Teitelbaum I.Peritoneal dialysis adequacy: a paradigm shift[J].Kidney Res Clin Pract,2022,41(2):150-155
- [11]杨丽,龚妮容,蒋建平.难治性腹透相关腹膜炎的致病菌及预后危险因素[J].实用医学杂志,2019,35(21):3300-3303
- [12]Qin A,Liu X,Yin X,et al.Normalized protein catabolic rate is a superior nutritional marker associated with dialysis adequacy in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients[J].Front Med,2020,7:e603725
- [13]Liu S,Qiu P,Luo L,et al.Serum C-reactive protein to albumin ratio and mortality associated with peritoneal dialysis[J].Ren Fail,2020,42(1):600-606
- [14]赫琪,刘佳谊,刘洋,等.老年2型糖尿病患者糖脂代谢,血尿酸水平与脂肪肝的关系[J].内蒙古医科大学学报,2021,43(6):5-7
- [15]Liu X,Dai C.Advances in understanding and management of residual renal function in patients with chronic kidney disease[J].Kidney Diseases,2017,2(4):187-196

(上接第360页)

丝裂原活化蛋白激酶14(MAPK14)是四种p38 MAPK中的一种,调节细胞的生长、分化,参与应激反应、炎症反应等多种病理生理过程^[14]。ROS的产生能够激活MAPK14,而MAPK14激活后又可以促进ROS的生成,二者通过影响肿瘤细胞的凋亡与周期等生物学特性,在肿瘤的发生、发展中发挥着重要的作用^[15]。现代研究表明MAPK信号通路作为一种重要的生物信号传递途径,不仅能够在肿瘤发生、发展中发挥重要作用,还能够参与调控肿瘤的耐药性过程^[16]。

综上所述,本研究以GC-MS结果为基础,通过网络药理学和分子对接技术预测分析嘎拉图呼挥发油抗胃癌的关键靶点基因。结果显示挥发油可能通过调节VEGFA、KDR、PTGS2和MAPK14等核心靶点,协同调控VEGF-KDR受体途径、PTGS2-PGE2途径、MAPK信号通路等,共同发挥抗胃癌作用。本研究为阐明复方蒙药嘎拉图呼和多成分、多靶点、多通路发挥治疗疾病的作用提供了研究基础,为更好地进一步开发利用该蒙药复方提供了参考依据,奠定了良好的数据基础。

参考文献

- [1]中国医学百科全书编辑委员会.中国医学百科全书·蒙医学[M].上海:上海科学技术出版社,1992:218
- [2]李昌峰,黄河.胃癌肿瘤微环境靶向治疗的研究进展[J].武警医学,2022,33(7):640-644
- [3]中国国务院.“健康中国2030”规划纲要[EB/OL]中国政府网,2016-10-25
- [4]鞠赫,赵远红,梁煜,等.基于五行相克浅谈药对黄连-干姜应用性研究[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(11):188-192
- [5]廖翠平,葛莎莎,阿拉坦朝鲁门,等.芫芨的研究进展及质量标志物的预测[J].中国中药杂志,2022,47(19):22-27
- [6]杨俊美,王彩霞,刁为英.Eya2及VEGFA在胃癌中的表达及与临床病理参数的关系及临床意义[J].微量元素与健康研究,2022,39(2):4-6
- [7]杨婷婷,李鹏运,郑志兵.VEGFR小分子抑制剂研究的新进展[J].军事医学,2021,45(5):390-396
- [8]Tang J,Zhu Y,Xie K,et al.Erratum to: the role of the AMOP domain in MUC4/Y-promoted tumour angiogenesis and metastasis in pancreatic cancer[J].J Exp Clin Cancer Res,2017,36(1):34
- [9]陈家川,胡宗强,陈刚,等.原发性肝癌中肿瘤相关巨噬细胞的作用和相关治疗应用[J].中国普外基础与临床杂志,2022,29(3):389-395
- [10]谢静怡,尹明明,刘永平,等.基于细胞焦亡探讨中草药抗肿瘤作用的研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2022,24(7):2521-2529
- [11]钟明.KDR-CAR修饰Jurkat细胞抗肺癌作用研究[D].广州:广东药科大学,2021
- [12]桂永燕,高社干.环氧合酶-2基因在食管上皮癌变中的表达及其临床意义的研究进展[J].实用癌症杂志,2020,35(4):693-694
- [13]刘莹,王真权,贺荔枝.基于网络药理学和分子对接分析白术-茯苓治疗克罗恩病的作用机制[J].中医临床研究,2023,15(14):1-9
- [14]杨羽晨,杨佩佩,黄碧莹,等.丝裂原活化蛋白激酶信号通路介导的自噬可调节破骨细胞的增殖分化和功能[J].中国组织工程研究,2021,25(26):4192-4197
- [15]杨甜,吴八路,江宏强,等.MAPK14与胃癌放疗抵抗机制实验研究[J].中华肿瘤防治杂志,2019,26(21):1599-1605
- [16]马瑞莲,王毅.MAPK信号通路在乳腺癌中的研究进展[J].内蒙古医科大学学报,2021,43(S1):162-165