

腹膜透析 并发症还能更少吗

中山大学附属第一医院肾内科教授 余学清

腹透相关腹膜炎病因研究渐入佳境

腹膜透析(简称腹透,CAPD)是终末期肾病(ESRD)的主要治疗方法之一。因其具有安全、简便和有效等优点,尤其适用于远离中心城市地区及边远地区患者,在中国具有更好的适用性。

CAPD应用30多年来,随着腹透连接系统和腹透液生物相容性显著改进,以及患者培训的不断规范化,腹膜炎的发生率已显著下降。但不可否认的是,腹膜炎仍然是腹透常见的并发症,并成为制约腹透发展的重要障碍。因此,针对病原菌与宿主相互作用,研究腹透相关腹膜炎的易感因素和综合防治措施,对于防止腹膜炎发生、提高腹透质量具有重要的临床意义和科学价值。

根据临床工作中发现的实际问题,结合多学科前沿基础研究的手段和方法,我们近期正在进行深入研究,期望能解决腹透相关的临床科学问题。该研究将从细菌的基因、血清、毒力分型以及腹腔局部免疫防御机制等方面揭示腹膜透析相关大肠杆菌腹膜炎发生发展的机制,并据此制定相应的防治策略,推动和提高腹膜透析相关腹膜炎的防治水平。

点评:美国EGP项目是国际上有关肾脏病研究的著名科学基金,每年资助4个项目,主要支持“终末期肾脏病替代治疗及相关并发症防治”的研究。2010年共有来自全球63个项目参与竞争,经严格评审,我们的研究项目成为年度4个中标课题之一。这标志着我们腹膜透析中心不仅在病人数量和医疗质量上居于国际先进行列,腹膜透析的科学研究也跻身于国际研究的前列。

腹透置管 并发症可有效防范

腹膜透析是肾脏替代治疗的主要方法之一。做好腹膜透析治疗的首要前提是提高腹膜透析置管的成功率,减少导管相关的并发症。成功的腹膜透析置管术可保证患者在治疗过程中长期保持腹膜透析液进出腹腔顺畅,减少由导管所致的相关并发症,从而提高病人的生活质量、减少相关治疗费用、提高患者生存率。

然而,到目前为止,腹膜透析置管的成功率还不尽如人意,导管相关并发症的发生率还比较高。目前国际腹膜透析协会采用的评价手术成功与否及并发症的标准主要为:手术伤及内脏器官(如肠道、膀胱等)出现明显血性透出液、手术伤口处透析液渗漏、两周内发生的导管出口处感染或腹膜炎等。上述几项也称为手术早期并发症,总的发生率应低于3%;手术后1年内,由于导管引流透析液不畅需要重新手术及因此退出腹膜透析治疗者,总发生率应低于20%。据新近发表的欧美、东南亚等国的相关文献显示,术后早期并发症的发生率普遍高达15%~30%,1年内因导管问题退出腹膜透析的患者也高达20%左右。

我们团队精心钻研手术相关技术,并通过与国内外专家学者广泛而深入的交流,取长补短,精益求精,创立了自己的腹膜透析置管手术及术后护理的规范操作流程,使我科腹膜透析手术的成功率极大提高,手术并发症也明显下降。近4年来,我科每年手术250~300例,腹膜透析置管术后发生早期并发症仅为1.5%,且没有发生1例严重并发症(如器官损伤等);1年内因导管问题需退出腹膜透析治疗的患者仅为4.6%;因导管进出腹透液不畅而需要再次手术治疗者,2010年仅为0.8%。

点评:上述指标低于国内外同行的相关报道及国际腹膜透析协会所指定的标准,因而得到了国内、国际同行的赞许和认可,也派出很多专家来我院学习和切磋。近3年就有近80位来自全国各地的肾科医生在我科接受腹膜透析置管术的培训,并受邀在全国各地授课、示范腹膜透析置管术近50场次。

狼疮性肾炎 FK506 治疗有优势

系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种侵犯全身多系统、多器官且预后不良的自身免疫性疾病。在我国, SLE 的发病率一般为 70~120/10 万, 男女比例为 17~9, 好发于 20~30 岁的育龄女性。

狼疮性肾炎 (LN) 作为 SLE 最常见的并发症, 是导致 SLE 病情加重和死亡的主要原因之一。目前国内外普遍采用美国国立卫生院推荐的 CTX 联合皮质激素冲击治疗诱导缓解。但是, 约 25% 的患者对该治疗方案不敏感, 5 年复发率高达 25%, 而且副作用大, 尤其对育龄妇女的性腺有损害作用, 甚至导致女性绝经, 无法生育。

他克莫司 (FK506) 是一种钙调神经磷酸酶抑制剂 (CNI), 作用机制与环孢素 A (CsA) 类似, 强度是 CsA 的 10 倍。但是关于 FK506 治疗活动性 LN 的报道甚少, 且均为小样本或非前瞻性随机对照试验, 我们团队为此开展了 FK506 治疗活动性 LN 的前瞻性多中心随机对照研究。

在全国 9 个肾脏病中心纳入 81 名 / 期 LN 患者, 比较 FK506 和静脉注射 CTX 的疗效。结果发现, FK506 降低患者蛋白尿更迅速, 随访 6 个月后两组完全缓解率分别为 FK506 组 52.4%、CTX 组 38.5%, 且 FK506 治疗组的狼疮活动度减低 (C3 升高更加明显)。而在副作用方面, 包括白细胞减少和胃肠道不适等, FK506 组比 CTX 组明显减少。

这项研究提示, FK506 联合激素治疗是控制活动性 LN 的一种有效、安全的治疗方法。FK506 与 CTX 治疗 LN 的完全缓解率虽无统计学差异, 但 FK506 治疗 LN 能更快降低患者蛋白尿水平, 缩短患者蛋白尿缓解时间。该研究的部分成果已被《美国肾病期刊》杂志接收, 近期将发表。

点评: 该研究是国内外率先对比 FK506 和 CTX 治疗活动性 LN 的前瞻性随机对照多中心临床试验。研究结果表明, FK506 不仅能缩短蛋白尿缓解时间, 而且副作用小, 从而为临床有效地控制 LN 提供了循证医学证据, 最终造福于 LN 患者。

国外同行的研究

膜性肾病 免疫机制研究获突破

特发性膜性肾病 (IMN) 是一种抗体介导的自身免疫性肾小球疾病。尽管 50 年前 Heymann 利用肾组织匀浆制作出膜性肾病动物模型开启发病机制的研究, 但是由于致病靶抗原的不明确, 使血清学的诊断难以进行。

新近波士顿大学医学中心 David J. Salant 率领的研究团队在《新英格兰医学杂志》上报导了膜性肾病发病机制的新发现。

他们利用蛋白印迹和质谱分析的方法发现, 26 名 (70%) IMN 患者血循环中存在抗正常足细胞表面膜蛋白, 即 M 型磷脂酶 A2 受体 (PLA2R)。进一步分析发现该抗体属 IgG4 型, 这是肾小球沉积物中的主要免疫球蛋白亚类。PLA2R 在正常肾小球的足细胞中表达, 其与 IgG4 共定位于膜性肾病患者肾小球的免疫沉淀物中, 血循环抗 PLA2R 滴度与患者蛋白尿的消长之间有一定的相关性。狼疮性肾炎和 IgA 肾病患者血抗 PLA2R 抗体阴性, 提示 PLA2R 是 IMN 的主要致病抗原。

点评: 尽管 PLA2R 导致蛋白尿的机制仍有待阐明, 但是, 抗足细胞抗原自身抗体的发现不仅阐明了 IMN 的发病机制, 而且有助于其诊断、疾病活动性判断和疗效评估。更重要的是, 该新机制的发现将是开辟临床靶向治疗的基石。

伤肾基因 演化初衷本为防锥虫

局灶节段硬化性肾小球肾炎 (FSGS) 是难治性肾病综合征的主要病理类型之一, 临床上表现为大量蛋白尿, 对激素和细胞毒药物疗效差, 多数病人最终进展为终末期肾功能衰竭。根据流行病学的调查, 非洲裔美国人 FSGS 发病率高, 是欧洲人的 4~5 倍, 但导致这一发病率差异的原因目前尚未完全明了。

去年 8 月, 哈佛大学医学院 Giulio Genovese 等研究人员利用基因组学技术, 将肾脏病理证实而没有家族史的 205 名 FSGS 患者与 180 名非洲裔美国人健康志愿者的基因表达情况进行比较。结果发现, 第 22 号染色体上编码 APOL1 基因中携带特别基因序列变异体的非洲裔美国人, 其发生 FSGS 和高血压性终末期肾病的风险明显增加。此外, 30% 以上非洲裔美国人的染色体携带该

危险基因突变体，而欧洲人及其他种族则缺如。

点评：APOL1 蛋白具有削弱和杀灭布鲁斯锥虫的生物学作用。有趣的是，非洲裔美国人携带的危险等位基因 APOL1 可杀灭引起非洲人昏睡病的锥虫，提示携带这些危险等位基因的染色体区域还显示了正向选择的迹象，因此，在非洲人中一种关键性存活因子的演化可能促成了非洲裔美国人肾脏病的高发生率。这一机制的发现为开辟针对非洲裔美国人 FSGS 的基因治疗提供了科学依据，进而有望避免临床上激素和细胞毒药物的过度治疗。