

腹膜透析心血管疾病影响因素研究进展

陈娜 陈孟华

中图分类号: R318.16 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2014.07.010

近年来,慢性肾脏病已经成为全球最严重的公共健康问题之一,据报道,慢性肾脏病的患者在逐年增长,相应的每年需要透析治疗的人群也在不断的增长。腹膜透析(PD)已经是成功的肾脏替代治疗方式之一,与血液透析相比,具有其独特的优越性,如具有操作简便和不依赖透析机、能很好的保护残余肾功能、避免屡次穿刺的痛苦、便捷的居家式透析方式等优点。尽管如此,PD患者的死亡率仍然很高,心血管事件是腹膜透析患者的主要死亡原因,据统计,每年死于心血管事件的腹膜透析患者接近50%。然而慢性肾脏病患者的心血管疾病的发病机制不同于非慢性肾脏病患者,尤其对于透析患者更是如此。已有大量的研究表明,有很多危险因素导致透析人群心血管疾病的发生、发展。对于腹膜透析患者而言,其心血管疾病的发生、发展所涉及的危险因素,包括传统危险因素,如高血压、糖尿病、脂代谢异常、吸烟、肥胖等;还有与尿毒症相关的危险因素,如炎症、营养不良、内皮功能障碍、氧化应激、血管钙化、胰岛素抵抗、高同型半胱氨酸血症、贫血等;以及与腹膜透析相关的因素:如容量超负荷、残余肾功能的丢失、晚期糖基化终产物的形成。随着科学技术的发展、进步以及学者对疾病的不断研究发现,近年,关于腹膜透析患者心血管疾病危险因素有了一些新的认识,因此,本文对相关危险因素进行阐述。

1 腹膜透析本身对心血管疾病的影响

关于腹膜透析方式本身对心血管疾病的影响,有1项研究表明接受维持性透析治疗的儿童存在着有较高心血管疾病相关的死亡率,并且证明了接受持续循环腹膜透析治疗的儿童患者心脏钙化的发病率较低,这说明了其存在着较低的心血管风险^[1]。最新有学者在1项关于葡萄牙腹膜透析患者心血管疾病危险因素的研究中发现持续不卧床腹膜透析也是其危险因素^[2]。国内也有学者发现腹膜透析对尿毒症患者的室间隔及左室后壁厚度有明显改善^[3]。

2 与透析液相关的因素

众所周知,左心室肥厚是心血管并发症的危险因素,左室重量指数增加在腹膜透析患者中很常见。在腹膜透析中,以葡萄糖作为渗透剂的透析液因其安全、价廉的特性在临床中广泛使用,而研究表明,高水平的腹膜葡萄糖负荷指数与较差的血糖控制有关,并且会增加左心室重量指数^[4]。也有学者研究表明,低钙透析液治疗与降低的血清胎球蛋白A和钙磷乘积有关,并且与患者颈动脉内膜中层厚度降低和新发的心血管事件有关^[5]。在实际的临床工作中,对于一些超滤量不理想、容量负荷过重需要加强超滤时,为了达到理想的超滤量,通常使用高浓度(2.5%或4.25%葡萄糖)腹膜透析液。但是有研究表明高浓度的腹膜透析液与腹膜透析患者的高全因死亡率和心血管死亡率相关^[6]。艾考糊精是以葡萄糖聚合物为渗透剂的新型腹膜透析液,有研究表明艾考糊精可以保护残余肾功能,改善左心室肥厚。Oba等研究表明,对于开始腹膜透析治疗1年的终末期肾脏病患者,使用艾考糊精可以有效的改善左室重量指数,保持射血分数^[7]。也有一些研究表明在临床上使用艾考糊精除了有益于容量控制外,也有助于改善血糖和代谢控制。对于合并糖尿病的腹膜透析患者,使用艾考糊精可能是控制心血管疾病的策略^[8]。艾考糊精通过增加超滤量改善腹膜透析患者的容量控制,Sav等研究表明,每天两次的艾考糊精可以降低血压,预防左心室肥厚的进展,且不降低透析充分性,也没有其他副作用。

3 炎症与脂肪分布

很多研究表明,尿毒症环境是一种慢性炎症状态,即使在透析后,患者仍处于一种炎症状态,这与血清炎症因子如白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子(IL-6)、TNF- α 等在透析人群中是升高的有关。据报道,炎症和氧化应激与血液透析患者和腹膜透析患者心血管事件的高发生率有关。C反应蛋白

作者单位: 750004 银川,宁夏医科大学总医院肾脏内科

通信作者: 陈孟华 750004 银川,宁夏医科大学总医院肾脏内科 Email:nxchenmh@163.com

(CRP)是检测慢性肾衰竭患者微炎症状态的最好指标,有研究发现,30~50%的腹膜透析患者CRP的水平是升高的。已有研究报道CRP的水平与腹膜透析患者的心血管事件和死亡率有正相关的作用,且最新有研究报道在中国腹膜透析患者中,CRP基因的遗传多态性对心血管疾病的风险与血浆胆固醇存在显著的交互作用^[9]。有研究表明腹膜透析患者炎症因子和左室舒张功能障碍密切相关,并且有学者研究发现,TNF- α 、IL-6对于腹膜透析患者形成左室舒张功能障碍有协同效应。另外,很多腹膜透析患者因使用以葡萄糖为渗透剂的透析液存在着异常的脂肪分布,有研究发现,对于腹膜透析患者,高炎症状态和异常的脂肪分布是左心室舒张功能障碍发展的重要因素^[10]。近来有学者新发现了腹膜透析患者大量的脂肪组织与高水平的前炎症因子有关,这可能与左心室舒张功能障碍的发展有关^[11]。因此有学者提出改善腹膜透析患者的炎症反应可能是管理左心室舒张功能障碍有效的治疗策略。另外,中性粒细胞/淋巴细胞比值作为炎性标志物被广泛使用,并且是冠状动脉疾病心血管结局的预测因素。研究发现,中性粒细胞/淋巴细胞比值是腹膜透析患者总体死亡率和心血管死亡率的强有力的预测因素^[12]。晚期糖基化终产物是腹膜透析患者所特有的心血管疾病危险因素,有研究表明,晚期糖基化终产物可溶性受体通过抑制晚期糖基化终产物介导的炎症反应,在动脉粥样硬化血管并发症的发展中起着保护作用。而新发现的晚期糖基化终产物结合蛋白作为其促炎性反应配体,可导致加速动脉粥样硬化。研究表明,腹膜透析患者中,血浆晚期糖基化终产物结合蛋白水平的升高和晚期糖基化终产物可溶性受体的水平的降低在全身性炎症反应和颈动脉粥样硬化中起着至关重要的作用^[13]。

4 血管内皮功能障碍

心血管疾病如动脉硬化、外周和冠状动脉疾病、慢性心力衰竭都可由内皮功能障碍导致或加剧。在慢性肾脏病患者中,内皮功能障碍可能会导致肾脏疾病和心血管并发症的进展。血尿酸与不对称性二甲基精氨酸(Asymmetric Dimethylarginine,ADMA)均是血管内皮损伤的指标,且血清尿酸影响着ADMA的水平。在普通人群,已有大量研究表明,尿酸与高血压、冠心病和慢性肾脏病密切相关。也有研究表明,高尿酸血症是慢性肾脏病的心血管事件和死亡的独立预测因素。有研究表明,在腹膜透析患者中,高的尿酸水平会增加患者的死亡率,是全因死亡率的独立危险因素^[14]。但是目前关于血尿酸与腹膜透

析患者心血管疾病的关系存在一定的争议。有报道称血尿酸加重腹膜透析患者的脂质代谢紊乱,从而加重心血管疾病的发生,在临床中,应该重视腹膜透析患者血尿酸的水平,减少血尿酸对炎症、血脂及动脉粥样硬化疾病的影响,减少尿毒症腹膜透析患者的心血管并发症发生,提高生活质量,降低死亡率。也有研究表明,高尿酸血症与腹膜透析患者心血管和全因死亡率的关系较弱^[15]。不对称性二甲基精氨酸是NO合成酶的内源性抑制剂,是新型的内皮细胞损伤标志物和心血管病危险因素,是冠状动脉疾病公认的危险因素,可能导致血管内皮功能障碍和血管痉挛。研究发现,ADMA与腹膜透析患者体重指数、性别,高血压,左心房内径,左室收缩末期内径和左室舒张末期内径有关,推测ADMA可能有助于推测腹膜透析患者的心血管风险^[16]。

5 容量负荷

容量超负荷是引起透析患者高血压和心血管并发症的重要因素。有研究表明,在腹膜透析患者中,容量超负荷与心功能不全有关,而正常的血容量预示了患者很好的结局。而腹膜透析患者被认为比血液透析患者更容易出现容量超负荷和高血压。Oz-kahya等早前已报道过长期的容量负荷与高血压、左心室肥厚有关。而左心室肥厚是心血管死亡强有力的预测因子,水负荷可能导致腹膜透析患者的心血管风险增加。有研究发现,容量超负荷在中国腹膜透析患者中很常见,而容量超负荷与高血压、动脉硬化有关,这可能加剧患者合并心血管疾病的风险^[17]。最新有研究表明,容量负荷与腹膜透析患者的营养不良、炎症、动脉粥样硬化显著相关^[18],而营养不良、炎症反应可进一步加重容量负荷。因此,有效的容量超负荷控制可能降低左心室肥厚,从而降低患者的心血管死亡率。

6 残余肾功能

已有很多研究报道,残余肾功能与腹膜透析透析患者左室重量、左室重量指数等有关,并且其还可以通过对炎症、容量负荷、钙磷代谢等因素的影响而进一步对心血管疾病产生影响。Wang等1项有关腹膜透析的前瞻性研究表明,与残余肾小球滤过率 $\geq 1\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 的腹膜透析患者相比,无尿的腹膜透析患者有着更多的心血管不良事件、更高的炎症状态、营养不良更严重、总体死亡率更高。最新有学者研究发现,无尿是腹膜透析患者心血管疾病最相关的危险因素之一^[2]。因此保护残肾功能对于腹透患者很重要。

7 血管钙化

血管钙化普遍存在于透析人群中,据调查,超过80%的腹膜透析患者合并血管钙化,并且超过1/3的患者有着心脏瓣膜钙化,已有很多蛋白质被证明与尿毒症心血管钙化有关,如骨保护素(OPG),骨桥蛋白(OPN),骨形态发生蛋白-7(BMP-7),碱性磷酸酶,胎球蛋白-A,基质-GLA蛋白(MGP),甲状旁腺激素,C反应蛋白,并且一些因素也与透析患者的发病率和死亡率有关^[19,20,21]。研究表明,OPG和胎球蛋白-A可能是透析人群的全因死亡和心血管死亡率的危险因素,但不提高风险预测^[20]。营养不良-炎症-动脉粥样硬化(MIA)综合征广泛存在于透析人群中。研究发现,骨保护蛋白与全身性炎症、营养不良密切相关,是腹膜透析患者心血管事件的重要预测因子,并且骨保护蛋白可能是腹膜透析患者中MIA综合征存在的预测因子^[21]。也有研究表明,在刚开始腹膜透析治疗的患者,较高水平的碱性磷酸酶与腹膜透析患者的全因死亡和心血管死亡率独立相关^[22]。腹主动脉钙化是正常人群和血液透析患者心血管事件的预测因素。也有研究表明,腹主动脉钙化评分是腹膜透析患者心血管事件的独立预测因素^[23]。因此,在临床工作中,应重视腹膜透析患者血管钙化的问题。

8 缺血修饰白蛋白(ischemia-modified albumin IMA)

缺血修饰蛋白是近年来心肌损害的1项新型血清学指标,其特异度、灵敏度均较高,国外有学者报道腹透患者体内缺血修饰蛋白明显升高^[24]。国内也有学者研究发现,缺血修饰蛋白是腹透患者发生主要心血管不良事件的独立危险因素,是主要心血管不良事件的良好预测因素,有很好的临床应用价值^[25]。

本文着重阐述了与尿毒症相关和与腹膜透析相关的一些危险因素的最近研究进展,当然,关于腹膜透析心血管疾病的影响因素还有很多,如钙磷代谢异常、成纤维细胞生长因子-23、脂代谢异常、贫血等,也已有很多文献报道它们与心血管疾病的关系。考虑对于腹膜透析患者来讲,其心血管疾病的发生、发展受多重因素的影响,且许多因素间可以相互影响、相互作用,这可能使得腹透患者心血管疾病有着较高的发病率和死亡率。因此,在实际的临床工作中,临床医生应定期评估腹膜透析患者是否存在心血管疾病的危险因素,尽可能的做到早期发现、早期诊断心血管疾病,从而及时采取有效干预措施,从而提高腹透患者的生存质量和预后。

参考文献

- [1] Srivaths P, Krishnamurthy R, Brunner L, et al. Cardiac calcifications are more prevalent in children receiving hemodialysis than peritoneal dialysis[J]. Clin Nephrol, 2014, 81:231-237.
- [2] Neves M, Machado S, Rodrigues L, et al. Cardiovascular risk in peritoneal dialysis - A Portuguese multicenter study[J]. Nefrologia, 2014, 34:205-211.
- [3] 张桂红, 任野平, 纪天蓉, 等. 腹膜透析对尿毒症患者心脏结构与功能改变的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12 : 252-253.
- [4] Hassan K, Hassan F, Hassan D, et al. The impact of glucose load on left ventricular mass in peritoneal dialysis patients[J]. Clin Nephrol, 2014, 81:159-165.
- [5] Liang J, Wang Z, Liu G, et al. Association of dialysate calcium concentration with fetuin A level and carotid intima-media thickness in peritoneal dialysis patients[J]. Ren Fail, 2014, 36:65-68.
- [6] Wen Y, Guo Q, Yang X, et al. HIGH GLUCOSE CONCENTRATIONS IN PERITONEAL DIALYSATE ARE ASSOCIATED WITH ALL-CAUSE AND CARDIOVASCULAR DISEASE MORTALITY IN CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS. Perit Dial Int, 2013, Dec 1.
- [7] Oba I, Shinozaki M, Harada K, et al. Icodextrin-based continuous ambulatory peritoneal dialysis therapy effectively reduces left ventricular mass index and protects cardiac function in patients with end-stage renal disease[J]. Adv Perit Dial, 2013, 29:14-18.
- [8] Hiramatsu T, Hayasaki T, Hobo A, et al. Icodextrin eliminates phosphate and ameliorates cardiac hypertrophy and valvular calcification in patients with end-stage renal disease and diabetes mellitus undergoing peritoneal dialysis, 2013, 29:9-13.
- [9] Poon PY, Szeto CC, Kwan BC, et al. Relationship between CRP polymorphism and cardiovascular events in Chinese peritoneal dialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7 :304-309.
- [10] Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the vesnarinone trial (vest)[J]. Circulation, 2011, 103:2055-2059.
- [11] Wu CK, Huang YT, Lin HH, et al. Dissecting the mechanisms of left ventricular diastolic dysfunction and inflammation in peritoneal dialysis patients[J]. PLoS One, 2013, 13, 8:e62722.
- [12] An X, Mao HP, Wei X, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts overall and cardiovascular mortality in maintenance peritoneal dialysis patients[J]. Int Urol Nephrol, 2012, 44:1521-1528.
- [13] Kim JK, Park S, Lee MJ, et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and proinflammatory ligand for RAGE (EN-RAGE) are associated with carotid atherosclerosis in patients with peritoneal dialysis[J]. Atherosclerosis, 2012, 220:208-214.
- [14] Feng S, Jiang L, Shi Y, et al. Uric acid levels and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients[J]. Kidney Blood Press Res, 2013, 37:181-189.
- [15] Dong J, Han QF, Zhu TY, et al. The associations of uric acid, cardiovascular and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients[J]. PLoS One, 2014, 8, 9:e82342.
- [16] Ozturk S, Karadag S, Yegen M, et al. The relationship of plasma ADMA levels with cardiac functions and metabol-

(下转第530页)

S, Maruyama T, Kyotani S, Eguchi N, Urade Y, Takahashi-Yanaga F, Morimoto S, Sasaguri T. Association of serum lipocalin-type prostaglandin D synthase levels with subclinical atherosclerosis in untreated asymptomatic subjects[J]. *Hypertens Res*, 2008, 31:1931-1939.

[10] Negoro H, Soo Shin W, Hakamada-Taguchi R, Eguchi N, Urade Y, Goto A, Toyo-Oka T, Fujita T, Omata M, Uehara Y. Endogenous prostaglandin D2 synthesis reduces an increase in plasminogen activator inhibitor-1 following interleukin stimulation in bovine endothelial cells [J]. *J Hypertens*, 2002, 20:1347-1354.

[11] Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease[J]. *Kidney Int*, 1990, 38: 167-184,

[12] Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR Estimation: From Physiology to Public Health[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 28. pii: S0272-6386,01634-X.

[13] Astor BC, Shafi T, Hoogeveen RC, Matsushita K, Ballantyne CM, Inker LA, Coresh J. Novel markers of kidney function as predictors of ESRD, cardiovascular disease, and mortality in the general population[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59: 653-662.

[14] Spanaus KS, Kollerits B, Ritz E, Hersberger M, Kronenberg F, von Eckardstein A; Mild and Moderate Kidney Disease (MMKD) StudyGroup. Serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease[J]. *Clin Chem*, 2010, 56: 740-749.

[15] Yashiro M, Kamata T, Segawa H, Kadoya Y, Murakami T, Muso E. Comparisons of cystatin C with creatinine for evaluation of renal function in chronic kidney disease [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2009, 13:598-604.

[16] Ye Y, Gai X, Xie H, Jiao L, Zhang S. Impact of thyroid function on serum cystatin C and estimated glomerular filtration rate: a cross-sectional study[J]. *Endocr Pract*, 2013, 19:397-403.

[17] Poëge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Beta-trace protein-based equations for calculation of GFR in renal transplant recipients[J]. *Am J Transplan*, 2008, 8: 608-615.

[18] Kawashima M, Suzuki SO, Yamashita T, Fukui M, Iwaki T. Prostaglandin D synthase (beta-trace) in meningeal hemangiopericytoma[J]. *Mod Pathol*, 2001, 14:197-201.

[19] Vynckier LL, Flore KMJ, Delanghe SE, Delanghe JR. Urinary β -trace protein as a new renal tubular marker [J]. *Clin Chem*, 2009, 55: 1241-1243.

[20] Ogawa M, Hirawa N, Tsuchida T, Eguchi N, Kawabata Y, Numabe A, Negoro H, Hakamada-Taguchi R, Seiki K, Umemura S, Urade Y, Uehara Y. Urinary excretions of lipocalin-type prostaglandin D2 synthase predict the development of proteinuria and renal injury in OLETF rats [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21: 924-934,

[21] Uehara Y, Makino H, Seiki K, Urade Y. L-PGDS Clinical Research Group of Kidney: Urinary excretions of lipocalin-type prostaglandin D synthase predict renal injury in type-2 diabetes: A cross-sectional and prospective multicentre study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 475-482.

[22] Manzano-Fernández S, Januzzi JL Jr, Boronat-Garcia M, Bonaque-González JC, Truong QA, Pastor-Pérez FJ, Muñoz-Esparza C, Pastor P, Albaladejo-Otón MD, Casas T, Valde's M, Pascual-Figal DA. β -trace protein and cystatin C as predictors of long-term outcomes in patients with acute heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 849-858.

[23] Manzano-Fernández S, López-Cuenca A, Januzzi JL, Parral-Pallares S, Mateo-Martínez A, Sánchez-Martínez M, Pérez-Berbel P, Orenes-Piñero E, Romero-Aniorte AI, Avilés-Plaza F, Valde's-Chavarri M, Marín F. Usefulness of β -trace protein and cystatin C for the prediction of mortality in non ST segment elevation acute coronary syndromes[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110: 1240-1248.

(收稿日期:2014-02-25)
(本文编辑:韦洮)

~~~~~  
(上接第525页)

ic parameters in peritoneal dialysis patients. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17:431-436.

[17] Kwan BC, Szeto CC, Chow KM, et al. BIOIMPEDANCE SPECTROSCOPY FOR THE DETECTION OF FLUID OVERLOAD IN CHINESE PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS. *Perit Dial Int*, 2014, Jan 2.

[18] Karadag S, Ozturk S, Gursu M, et al. The relationship between apelin and cardiac parameters in patients on peritoneal dialysis: is there a new cardiac marker? *BMC Nephrol*, 2014, 16, 15:18.

[19] Brandenburg VM, Kramann R, Koos R, et al. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*, 2013, 10, 14:219.

[20] Scialla JJ, Kao WH, Crainiceanu C, et al. Biomarkers of vascular calcification and mortality in patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9:745-755.

[21] Koo HM, Do HM, Kim EJ, et al. Elevated osteoprotegerin is associated with inflammation, malnutrition and new onset cardiovascular events in peritoneal dialysis patients. *Atherosclerosis*, 2011, 219:925-930.

[22] L Liu X, Guo Q, Feng X, et al. Alkaline phosphatase and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9:771-778.

[23] Martino F, Di Loreto P, Giacomini D, et al. Abdominal aortic calcification is an independent predictor of cardiovascular events in peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial*, 2013, 17:448-453.

[24] Mehmetoglu I, Yerlikaya FH, Kurban S, et al. Oxidative stress markers in hemodialysis and peritoneal dialysis patients, including coenzyme Q10 and ischemia-modified albumin. *Int J Artif Organs*, 2012, 35:226-232.

[25] 苏晓燕, 黄辉, 关晓东, 等. 缺血修饰白蛋白对腹膜透析患者心血管事件预测的评估[J]. *中国血液净化*, 2013, 12:586-589.

(收稿日期:2014-02-16)  
(本文编辑:赵青艺)