

• 综述 •

高迁移率族蛋白-1 与脓毒症

唐道林(综述) 肖献忠(审校)

【关键词】 高迁移率族蛋白-1; 细胞因子; 脓毒症; 炎症

中图分类号:R631 文献标识码:A 文章编号:1003-0603(2004)02-0113-04

脓毒症(sepsis)指由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),是各种严重创伤、烧伤、缺氧、再灌注损伤及外科手术后常见的并发症。目前,SIRS的抢救成功率仍未达到满意水平,已成为临床危重患者的重要死因之一^[1,2]。肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素-1(IL-1)等被认为是在脓毒症发病中的重要促炎介质。但是,过去15年临床采取TNF和IL-1拮抗剂并未取得满意结果。研究发现,TNF和IL-1通常在病因作用后的几分钟至2h内释放;TNF和IL-1拮抗剂治疗只是在菌血症早期有效;脓毒症后期,虽然患者病情持续加重直至死亡,但是TNF和IL-1水平往往已恢复至正常。因此提示人们,可能存在某些晚期炎症介质参与了脓毒症后期的病理生理过程^[3]。1999年,Wang等^[4]首次报道高迁移率族蛋白-1(HMGB1)作为新的潜在的晚期炎症介质参与了脓毒症的发病过程,是内毒素致死效应的晚期重要炎症介质。这个新的发现势必为临床上病死率很高的脓毒症、败血症休克、多器官功能障碍综合征(MODS)和SIRS提供新的理论根据和有效的防治措施。

1 HMGB1的一般特征

1.1 命名和分类:HMGB于1973年首次在牛胸腺中被提取和鉴定,它是一族含量丰富的非组蛋白核蛋白,因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中迁移率快的特性而被命名为高迁移率族蛋白(HMGB)。HMGB富含电荷,分子质量低(30 ku左右)。通常根据HMGB分子质量、序列相似性和DNA的结合比率将哺乳动物HMGB分为3类^[5]:HMGB1(先前称HMG1或

amphoterin)、HMGB2(先前称HMG2)和HMGB3(先前称HMG4或HMG2b)。HMGB1是含量最丰富的HMG蛋白,平均10~15个核小体即含有1个HMGB1分子。HMGB1和HMGB2非常相关(80%同源性)。非哺乳动物如鲑鱼HMG-T1、HMG-T2,非洲蟾蜍HMG-X,果蝇HMG-D,Z及酵母Nhp6p, Nhp6bp。HMGB1高度保守,人与啮齿动物氨基酸序列同源性高达98%以上,而小鼠与大鼠氨基酸序列同源性高达100%。

1.2 结构^[4-6]:人HMGB1含219个氨基酸,N末端富含带正电荷的赖氨酸,C末端又称酸性尾巴(acidic tail),富含带负电荷的天门冬氨酸和谷氨酸,其中酸性尾巴高度保守。HMGB1具有两个同源(30%同源性)的DNA结合区域(称为HMG boxes),即A和B结构域,并且每个结构域大约由80个氨基酸组成且形成3个 α 螺旋。HMG boxes结构参与了多种基本的生物学过程。N末端对促进小鼠红白血病(MEL)的细胞分化、MC3T3-E成骨细胞增殖、与肝素和组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)/纤溶酶原的结合发挥重要作用。C末端是HMGB1与晚期糖基化终末产物受体(RAGE)的结合部位,并可影响肿瘤细胞的移位以及p53基因的功能。

1.3 分布和基本功能:HMGB1分布十分广泛,多种器官细胞(如淋巴组织、脑、肝、肺、心、脾、肾等)中均有表达,位于大多数细胞的胞核和胞浆中,而分布在神经元细胞的细胞膜上和轴突丝状假足的浆膜上。HMGB1能够与细胞表面多种膜分子相结合,如肝素、蛋白多糖、磷脂和硫糖脂等。HMGB2、HMGB3分布局限,HMGB2仅分布在睾丸和淋巴组织中,HMGB3仅在胚胎中被发现,二者与胚胎发育有关。

胞核HMGB1(nuclear HMGB1)的主要生物学功能是DNA结合(DNA-

binding)功能^[4-6]。作为特异性DNA结合蛋白,核HMGB1能广泛识别和结合单链或双链DNA,而结合无需识别特异序列,也能结合受损的DNA结构。核HMGB1与特定结构的染色质DNA(如F-WJ DNA(four-way junctions DNA)、十字形DNA(cruciform DNA)、超螺旋DNA(supercoiled DNA)等)结合,影响靶序列的结构状态,从而参与细胞复制分化成熟、DNA修复、DNA重组、类固醇激素调控及基因转录调控等重大生命活动。因此有学者称其为“DNA伴侣(DNA chaperone)”^[7]。

这些功能与HMG boxes结构密切相关。新近研究发现,核HMGB1能被坏死的细胞释放出来而不被凋亡的细胞释放^[8]。在凋亡过程中HMGB1与染色质的结合能避免凋亡细胞产生炎症反应。

因此有学者认为HMGB1是决定某些细胞选择凋亡或坏死的一个关键信号。HMGB1还具有抗凋亡作用。

膜相关HMGB1是RAGE的高亲和力配体。膜相关HMGB1参与了神经元的生长和发育、轴突的延长、肿瘤的生长和转移、纤溶酶原的活化、细胞分化、细胞重建和细胞移位等生命活动。新近研究发现,分泌到细胞外的HMGB1作为晚期炎症介质参与了脓毒症的发病过程^[4]。HMGB1也是产生并储存在人腺样体腺(adenoid gland)中的一种抗菌因子,有助于上呼吸道抗菌屏障的形成^[9]。

1.4 HMGB1受体和信号通路:RAGE是目前惟一已知的HMGB1的高亲和力受体。RAGE为一种跨膜蛋白,最初在牛肺内皮细胞中发现,属于免疫球蛋白超家族,并能结合多种配体^[10]。RAGE也存在于其它组织细胞中,如血管平滑肌细胞、神经元细胞和单核巨噬细胞。此外还见于一些病理过程,如糖尿病、淀粉样变性和动脉粥样硬化。RAGE结合的配体包括^[10]:晚期糖基化终末产物(AGE)、calgranulin(一种促炎肽,来自

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30330280)

作者单位:410078 长沙,中南大学湘雅医学院病理生理学教研室和休克研究室

作者简介:唐道林(1976-),男(汉族),湖南省人,硕士研究生,助教,研究方向为败血症休克(Email:tdl1976@sina.com.cn)。

胞浆蛋白 S100 的水解过程)HMGB1 和淀粉 β 肽,其中,RAGE 与 HMGB1 的亲合力最高。

有关 HMGB1 的信号通路机制仍然不很清楚。HMGB1 与 RAGE 结合能促进内皮细胞、单核巨噬细胞的氧化应激。目前 HMGB1 与 RAGE 结合诱导细胞内的信号转导主要涉及两条通路。一条涉及 Rac 和 Cdc42 途径,导致细胞骨架重建;另一条涉及 Ras - MAPK 途径和随后核因子- κ B(NF- κ B)移位介导的炎症反应^[11]。另有实验显示抑制 HMGB1 与 RAGE 的相互作用能阻断 p44/p42、p38、SAP/JNK MAPK 和 NF- κ B 活化。HMGB1 介导的平滑肌移位能使 MAPK 途径激活且使磷酸化的 ERK1 和 ERK2 以及 Gi/o 蛋白移位到细胞核。

1.5 HMGB1 翻译后的修饰:主要包括乙酰化、磷酸化、甲基化、ADP-核糖基化以及糖基化。HMG boxes 乙酰化能够调整 DNA 结合的亲和力,并且能使细胞复制过程中组蛋白的装配更加便利。磷酸化有助于增强构象的稳定性和一致性以及增强 DNA 结合的亲和力。

1.6 HMGB1 与疾病:目前已知 HMGB1 与下列疾病有关,如脓毒症、肺动脉高压、肺炎损伤、关节炎、滑膜炎、厌食、肿瘤、肝炎、自身免疫性疾病等。

2 HMGB1 与脓毒症

2.1 早期促炎介质与脓毒症:脓毒症早期,机体产生的多种炎症介质所形成的炎症瀑布效应(inflammatory cascade)可使炎症反应扩大甚至失去控制,最终导致以细胞自身破坏为特征的全身性炎症反应。动物实验表明,内毒素、外毒素、细菌、病毒及寄生虫感染等可诱发脓毒症的发生,可刺激细胞释放炎症介质如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、白血病抑制因子(LIF)、巨噬细胞炎症蛋白(MIP)、巨噬细胞游走抑制因子(MIF)、血小板活化因子(PAF)及一氧化氮(NO)等。TNF- α 、IL-1 这些早期炎症介质曾被普遍认为是引起机体损害和死亡的“核心因子”。然而,针对这些炎症介质的拮抗剂临床应用并未取得明显效果。其原因是多方面的,其中重要一点可能与脓毒症初期致炎介质的迅速合成释放,临床治疗难以做到早期或预防性干预有关。另有资料证实^[4],以致死剂量的内毒素攻击小鼠,部分动物 5 d 后才死亡,而此时 TNF- α 、IL-1 的水平早

已恢复至正常范围。此外,给 TNF 缺陷小鼠注入内毒素数天后亦可导致死亡,提示还可能存在 TNF- α 以外的重要细胞因子介导了内毒素的致死效应。

2.2 HMGB1 的诱生机制:体外实验显示,脂多糖(LPS)刺激小鼠巨噬细胞样 RAW264.7 细胞后,并用 SDS-PAGE 法分析此条件培养基,6~8 h 培养上清液中出现一种 30 ku 大小的蛋白,16 h 达峰值,并持续增高至 24 h,经鉴定该蛋白为 HMGB1。LPS 攻击小鼠 16~32 h 后,血清 HMGB1 水平明显增高,并且产生晚于 TNF- α 、IL-1^[4]。有实验显示活化的单核细胞通过溶酶体途径以囊泡方式将核 HMGB1 分泌至细胞外^[12]。严重烫伤早期 HMGB1 基因表达改变不明显,伤后 24 h 则明显增多,且一直持续至伤后 72 h,给予具有中和内毒素效应的重组/杀菌通透性增加蛋白(rBPI21)治疗可有效降低组织内毒素水平,并显著抑制肝和肺组织 HMGB1 mRNA 的表达,表明烫伤后组织 HMGB1 基因表达上调与肠源性内毒素的直接诱导作用有关^[13]。盲肠结扎穿孔所致腹腔严重感染初期,引起肝、肺及肾组织内毒素含量迅速升高,此时相关分析显示,组织内毒素水平与 HMGB1 基因表达呈显著正相关,并且发现 JAK-STAT 通路介导了 HMGB1 mRNA 的表达^[14]。近年的研究发现,LPS 结合蛋白(LBP)和 LPS 受体 CD14 能明显提高多种细胞对内毒素的敏感性,与脓毒症的发病机制有着密切的内在联系。临床观察显示,创伤、烧伤及脓症患者血中 LBP 和 CD14 水平显著增高。动物实验显示 HMGB1 与 LBP/CD14 的基因表达呈显著正相关,初步提示 LBP/CD14 对机体 HMGB1 的基因表达具有重要影响。

2.3 HMGB1 在脓毒症中的病理机制:目前对 HMGB1 在脓毒症中的作用机制还不十分清楚,现认为 HMGB1 作为晚期炎症介质在脓毒症中的可能机制有:

2.3.1 HMGB1 的自身毒性作用:当 HMGB1 血清浓度达 100~300 ng/ml 即可产生毒性,动物实验显示,给受试小鼠纯化重组 HMGB1 (10~50 μ g/只),2 h 内即出现内毒素血症的症状,包括嗜睡、腹泻等。大剂量给予(如 500 μ g/只),5 只受试鼠中有 3 只分别在 18、30 和 36 h 死亡,用带有缺陷 HMGB1cDNA 转化来的大肠杆菌中提纯出来的蛋白质片

段给予对照组小鼠,则未出现内毒素血症情况,证明观察到的毒性反应是 HMGB1 所特有的^[4]。用纯化重组 HMGB1 注射 C3H/HeJ (对 LPS 有耐受性)、C3H/HeN (对 LPS 敏感)小鼠,16 h 内小鼠均死亡,表明 HMGB1 介导的致死性与内毒素无关。给予抗 HMGB1 抗体,可明显降低小鼠死亡率,且在内毒素攻击 2 h 后注射 HMGB1 抗体,仍对致死量内毒素攻击小鼠产生显著的保护作用。实验显示注射重组 A box 蛋白能明显降低死亡率^[15],提示 HMGB1 结构中的 A box 结构域与抗炎作用有关。

气管内给予 HMGB1 可以导致肺的急性炎症损伤^[16]:中性粒细胞聚集,肺水肿,肺中 TNF- α 、IL-1 β 及 MIP-2 增加。应用抗 HMGB1 抗体明显减轻了气管内给予 LPS 后中性粒细胞移位和水肿的发生,但是不能明显抑制肺组织中 TNF- α 、IL-1 β 及 MIP-2 增加。提示抗 HMGB1 抗体作用的特异性。

2.3.2 HMGB1 与促炎细胞因子的相互作用:多种细胞因子能刺激 HMGB1 的释放。除了 LPS、TNF、IL-1 β 能刺激巨噬细胞、单核细胞和垂体后叶细胞(不能刺激原始 T 细胞、肾上腺细胞、肾细胞)以一种时间-剂量依赖方式释放 HMGB1 外, γ -干扰素(IFN- γ)也能协同其它细胞因子刺激 HMGB1 的合成。单独 IFN- γ 不能刺激 HMGB1 的释放,但 IFN- γ 与 TNF 或 IL-1 共同刺激则可使 HMGB1 的产生增加 3~5 倍^[4]。

HMGB1 刺激促炎细胞因子的合成。象其它细胞因子介导的内毒素血症一样,HMGB1 在人类外周血单核细胞中能刺激促炎因子的合成,用纯化的 HMGB1 加入单核细胞培养物中,可以明显刺激 TNF、IL-1、IL-6、IL-8、MIP-1 的产生,但不产生 IL-10 和 IL-12^[17]。最近发现,HMGB1 也能刺激人中性粒细胞表达多种促炎细胞因子并可引起 NF- κ B 的核移位^[18]。HMGB1 刺激炎症因子的合成是在基因转录水平进行的,因为 HMGB1 刺激后细胞因子的 mRNA 增加。HMGB1 不能刺激淋巴细胞释放细胞因子,表明细胞刺激作用的特异性。HMGB1 刺激细胞因子合成的方式不同于 LPS。HMGB1 刺激细胞因子的释放迟于 LPS 刺激后产生的细胞因子释放的时间,且在基因表达、信号转导方面也存在差异^[4,17,18]。实验显示

HMGB1 给予小鼠后体内血清 TNF 水平明显提高,且呈双峰,第一峰在 3 h,第二峰在 8~10 h^[4,17]。HMGB1 刺激促炎细胞因子合成与 B box 结构域有关^[19]。

因此, HMGB1 不但在促炎因子作用下由单核-巨噬细胞、中性粒细胞释放,且本身又可引起延迟反应,维持和延长了炎症。HMGB1 与促炎细胞因子的相互作用归为两条途径:一条是坏死细胞或其它受损细胞释放核 HMGB1,并结合未活化的单核-巨噬细胞,导致 NF- κ B 移位,使得促炎介质释放;另一途径是由活化的单核-巨噬细胞释放核 HMGB1 并结合 RAGE 刺激 NF- κ B 活化,使得促炎介质释放。释放的促炎介质又可使活化的单核-巨噬细胞释放核 HMGB1,从而形成正反馈。

2.3.3 对凝血、纤溶系统功能的影响: HMGB1 在胞外能使纤溶酶原与组织型纤溶酶原激活物(t-PA)结合,促进纤维蛋白溶酶的产生,从而在细胞受损和组织重建中起到重要作用。HMGB1 还能够活化金属蛋白激酶 MMP-2 和 MMP-9,它们是纤溶酶活化反应的下游靶分子。人血小板活化时,作为血小板内源性蛋白,胞浆中的 HMGB1 被分泌至血小板表面并可引起血小板变形。提示脓毒症时, HMGB1 对凝血纤溶活性以及血小板功能的影响可促发弥散性血管内凝血(DIC),导致微循环障碍。

2.3.4 对血管内皮细胞功能的影响: 血管内皮细胞是一种多功能细胞,除屏障、物质转运、抗血栓、促血栓作用外,还可与白细胞相互作用参与炎症的调控。实验显示^[20],重组人 HMGB1 与微血管内皮细胞共同孵育, HMGB1 能以时间剂量依赖方式增加 ICAM-1、VCAM-1 和 RAGE 的表达;促使 TNF、MCP-1、IL-8、PAI-1 和 t-PA 分泌;使得 MAP 激酶、ERK 激酶、JNK 激酶磷酸化,并使核转录因子 NF- κ B 和 Sp1 发生核移位。提示 HMGB1 在脓毒症和内毒素休克时能影响血管内皮细胞的正常功能。

2.3.5 对肠黏膜屏障功能的影响^[21]: 正常时肠黏膜通过屏障功能保护机体免受各种病原体的入侵。HMGB1 能影响肠黏膜生物屏障功能。HMGB1 B box 可使培养的 Caco-2 肠细胞的通透性增高,并可损害小鼠肠黏膜,导致细菌移位,这与 HMGB1 促使一氧化氮(NO)或

ONOO⁻生成有关。提示 HMGB1 损害了肠黏膜细菌屏障功能,使细菌通过肠的机械屏障而侵入体循环的血液中,引起细菌移位,加重了脓毒症病情。

2.4 临床 HMGB1 水平的检测: 正常人血清 HMGB1 含量为阴性,脓毒症和出血性休克患者的血清 HMGB1 水平显著增高,且死亡组 HMGB1 水平高于存活组^[4]。失血性休克患者,在休克后 24 h 内 HMGB1 增高,72 h 达到峰值,96 h 开始下降;而患者血压恢复和临床症状改善后,血清 HMGB1 水平也恢复正常^[4]。说明 HMGB1 参与脓毒症所致多器官损害的发病过程。此外, HMGB1 还是多种自身免疫疾病的重要免疫原。临床上已在下列疾病中检测到了抗 HMGB1 抗体:肺动脉高压,青少年风湿性关节炎,药物诱导的自身免疫病,自身免疫性肝炎,系统性红斑狼疮及系统性硬化病等。

3 展望

由于 TNF 和 IL-1 等细胞因子通常在病因作用后的几分钟至几小时内释放,临床上还不能采取积极的措施去干预。因此成功治疗脓毒症必须寄希望于针对那些已知的晚期、下游致死性炎症介质进行防治^[22]。由于 HMGB1 出现较晚且持续时间长,在脓毒症的发病中具有重要作用,我们推测它可能成为反映脓毒症病理过程更为方便、实用的监测指标,为脓毒症和 SIRS 防止提供了新的目标,为药物开发提供了新的线索。最近有学者发现应用丙酮酸乙脂(ethyl pyruvate)能有效减少脓毒症小鼠血液中 HMGB1 浓度,并可明显抑制 NF- κ B 和 p38MAPK 的活化^[23]。

目前,有关 HMGB1 作为新的晚期炎症介质的研究尚处于初级阶段,许多问题还需深入研究。比如, HMGB1 的合成、释放调节机制是什么? HMGB1 介导炎症细胞活化的详细信号转导和分子机制是什么?除了 RAGE 是否还存在其它 HMGB1 特异性受体?抗 HMGB1 抗体对动物感染模型有保护作用,临床能否利用抗 HMGB1 抗体治疗脓毒症患者?是否还存在其它类似的重要晚期炎症介质?可以预言,随着以上问题的解决,势必为临床上病死率很高的脓毒症、败血症休克、MODS 和 SIRS 提供新的理论根据和有效的防治措施。

参考文献:

1 郭爱华,姜勇.从全身炎症反应综合征到

脓毒性休克[J].中国危重病急救医学,2002,14(8):500-503.

2 李春盛.关于脓毒症的几个问题[J].中国危重病急救医学,2002,14(6):323-328.

3 姚咏明,盛志勇.脓毒症研究的若干新动态[J].中国危重病急救医学,2000,12(6):323-325.

4 Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice [J]. Science, 1999, 285 (5425):248-251.

5 Bustin M. Revised nomenclature for high mobility group (HMG) chromosomal proteins [J]. Trends Biochem Sci, 2001, 26 (3):152-153.

6 Thomas J O. HMG1 and 2: architectural DNA-binding proteins [J]. Biochem Soc Trans, 2001, 29(4):395-401.

7 Bonaldi T, Langst G, Strohn R, et al. The DNA chaperone HMGB1 facilitates ACF/CHRAC-dependent nucleosome sliding [J]. EMBO J, 2002, 21(24):6865-6873.

8 Scaffidi P, Misteli T, Bianchi M E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation [J]. Nature, 2002, 418(6894):191-195.

9 Zetterstrom C K, Bergman T, Rynnel-Dagoo B, et al. High mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB1) is an antibacterial factor produced by the human adenoid [J]. Pediatr Res, 2002, 52 (2):148-154.

10 Stern D, Yan S D, Yan S F, et al. Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2002, 54(12):1615-1625.

11 Huttunen H J, Fages C, Rauvala H. Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated neurite outgrowth and activation of NF-kappaB require the cytoplasmic domain of the receptor but different downstream signaling pathways [J]. J Biol Chem, 1999, 274(28):19919-19924.

12 Gardella S, Andrei C, Ferrera D, et al. The nuclear protein HMGB1 is secreted by monocytes via a non-classical, vesicle-mediated secretory pathway [J]. EMBO Rep, 2002, 3(10):995-1001.

13 Fang W H, Yao Y M, Shi Z G, et al. The significance of changes in high mobility group-1 protein mRNA expression in rats after thermal injury [J]. Shock, 2002, 17(4):329-333.

14 王松柏,姚咏明,董宁,等. JAK/STAT 通

- 路介导脓毒症大鼠肝组织高迁移率族蛋白 B1 mRNA 表达的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(3): 147-149.
- 15 Yang H, Wang H, Czura C J, *et al.* HMGB1 as a cytokine and therapeutic target[J]. J Endotoxin Res, 2002, 8(6): 469-472.
- 16 Abraham E, Arcaroli J, Carmody A, *et al.* HMG-1 as a mediator of acute lung inflammation[J]. J Immunol, 2000, 165(6): 2950-2954.
- 17 Andersson U, Wang H, Palmblad K, *et al.* High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes [J]. J Exp Med, 2000, 192(4): 565-570.
- 18 Park J S, Arcaroli J, Yum H K, *et al.* Activation of gene expression in human neutrophils by high mobility group box 1 protein [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2003, 284(4): C870-C879.
- 19 Li J, Kokkola R, Tabibzadeh S, *et al.* Structural basis for the proinflammatory cytokine activity of high mobility group box 1 [J]. Mol Med, 2003, 9(1-2): 37-45.
- 20 Fiuza C, Bustin M, Talwar S, *et al.* Inflammation-promoting activity of HMGB1 on human microvascular endothelial cells [J]. Blood, 2003, 101(7): 2652-2660.
- 21 Sappington P L, Yang R, Yang H, *et al.* HMGB1 B box increases the permeability of Caco-2 enterocytic monolayers and impairs intestinal barrier function in mice [J]. Gastroenterology, 2002, 123(3): 790-802.
- 22 Riedemann N C, Guo R F, Ward P A. Novel strategies for the treatment of sepsis [J]. Nat Med, 2003, 9(5): 517-524.
- 23 Ulloa L, Ochani M, Yang H, *et al.* Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(19): 12351-12356.

(收稿日期: 2003-09-30)

修回日期: 2003-10-30

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

可调钠透析对老年患者低血压发生率的影响

由希雷 张红燕 张贻娟 王馨 夏欣华 任新生

【关键词】 血液透析; 低血压; 并发症

中图分类号: R459.5 文献标识码: B 文章编号: 1003-0603(2004)02-0116-01

目前透析的危重病老年患者常伴有心血管并发症, 血流动力学不稳定, 因此, 血液透析时低血压是最常见的并发症之一。我院使用可调钠透析, 对预防低血压起到了良好的作用, 现报告如下。

1 病例与方法

1.1 病例: 5 例患者透析时发生低血压者中男 2 例, 女 3 例; 年龄 59~89 岁。原发病: 糖尿病肾病 1 例, 慢性肾炎 3 例, 高血压肾病 1 例, 均合并心血管并发症。透析时间 8 个月~5 年, 日尿量均 < 100 ml/d, 使用可调钠透析前共透析了 82 例次, 使用后透析 98 例次。

1.2 透析方法: 透析机使用 Grambro AK-95 机器。透析器 Nipro 双醋酸膜, 面积为 1.3 m²。透析时间为每次 4.0~4.5 h, 每周 2~3 次。可调钠透析时透析液的钠浓度在整个透析期从开始的 153 mmol/L 至结束前 20 min 降到了 138 mmol/L。透析期间患者均未使用过升压药或降压药, 未对透析超滤量进行有意干预, 血流量 200~230 ml/min。

1.3 评价方法: 比较标准透析与使用可

作者单位: 300050, 天津市天和医院急救医学科

作者简介: 由希雷 (1963-), 男 (汉族), 天津市人, 副主任医师。

调钠透析低血压的发生率。平均动脉压比透析前下降 30 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 或收缩压降至 90 mm Hg 以下认定为低血压。采用 χ^2 检验对发生率进行统计学处理。

2 结果

采用标准透析 82 例次中发生低血压 14 次, 发生率 17.07%; 采用可调钠透析 98 例次中发生低血压 3 次, 发生率 3.06%。 χ^2 检验两种方法透析时低血压发生率有显著性差异 ($P < 0.01$)。

3 讨论

低血压是血液透析的主要并发症, 其发生机制是多因素的, 一是脱水过多导致的血容量显著下降, 下降超过 15% 时易发生低血压, 而与总体液量下降或细胞内容量下降无关^[1]; 血浆渗透压的下降也是重要原因。标准透析可使血浆渗透压大幅度下降, 导致细胞内外的渗透性梯度差, 水分从血管内转移到组织间隙和细胞内, 引起血容量减少。老年患者尤其合并糖尿病时对血浆渗透压下降的应变能力差, 自主神经功能失调, 血管调节功能下降, 更容易出现低血压^[2]。

可调钠透析是指透析液钠浓度在透析期间根据治疗目的来加以调节。通过合理调整血钠, 能维持透析时血钠的高

水平, 透析后血钠浓度恢复透析前水平, 到达透析结束时达到血浆钠浓度平衡, 不增加患者的钠负荷, 避免高钠的不良作用。可调钠透析对透析过程中较高的血钠水平有如下作用: 提高血浆晶体渗透压, 改善血容量再充盈, 促进细胞内水分向细胞外转移, 补充细胞外液, 对透析脱水过程中维持血容量起到了积极作用, 并且减少透析时血流动力学的不稳定, 这对老年透析患者尤其有意义^[3,4]。

参考文献:

- Coil L, Bonomini M, La Manna G, *et al.* Clinical use of profiled hemodialysis [J]. Artif Organs, 1998, 22: 721.
- Mnuu H, Erust E, Gladziwa U, *et al.* Changes in blood volume during dialysis are dependent upon the rate and of ultrafiltrate [J]. Traus Am Soc Artif Organs, 1989, 35: 250.
- 姜探奇, 彭晖, 陈珠江. 可变钠与标准透析对血压及钠活性的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(1): 45-47.
- 牟富荣, 赵继红, 李辉. 保持血液透析中血容量稳定的治疗手段探讨 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(12): 766.

(收稿日期: 2003-06-27)

修回日期: 2004-01-19

(本文编辑: 李银平)