

不同血液透析模式对尿毒症维持性血液透析患者生长因子-15 水平及左心功能的影响

邓晓凤 唐玲 万莉 代青 周莹 唐贵文

贵阳市第二人民医院肾病风湿科, 贵州贵阳 550081

通信作者: 万莉, Email: 18302575701@163.com

【摘要】 目的 观察不同血液透析模式对尿毒症维持性血液透析(MHD)患者体内生长因子-15(GDF15)及左心功能的影响。**方法** 选择 2017 年 6 月至 2018 年 6 月在贵阳市第二人民医院就诊的 MHD>3 个月的慢性肾衰竭尿毒症患者 120 例。将患者按透析方式不同分为血液透析(HD)+血液滤过(HDF)+血液灌流(HP)组(每个月进行 8 次 HD、每个月进行 4 次 HDF、每个月进行 1 次 HP)、HD+HDF 组(每个月进行 8 次 HD、每个月进行 1 次 HDF)和 HD 组(每个月进行 8 次 HD),每组 40 例。治疗前和治疗后 6 个月、1 年采集患者静脉血,检测 3 组患者血清 GDF-15 水平;采用超声心动图检测 3 组患者左心室舒张期末内径(LVDD)、左心室收缩期末内径(LVDS)、左心室舒张期末容积(LVVD)、左心室收缩期末容积(LVVS)、左心室后壁厚度(LVPWT)、室间隔厚度(LVST)、舒张早期及晚期最大血流比(E/A)、左室射血分数(LVEF)。**结果** 治疗后,3 组患者 GDF-15 水平及 LVDD、LVDS、LVVD、LVVS、LVPWT、LVST、E/A 均较治疗前明显降低,LVEF 较治疗前明显升高(均 $P<0.05$);且 HD+HDF+HP 组治疗 1 年后的变化较 HD+HDF 组和 HD 组更显著[GDF-15(ng): 853.78 ± 78.80 比 921.73 ± 72.54 、 971.07 ± 72.05 , LVDD(mm): 48.25 ± 1.25 比 50.67 ± 1.26 、 51.69 ± 1.33 , LVDS(mm): 35.21 ± 1.01 比 37.84 ± 0.90 、 38.91 ± 0.83 , LVVD(mL): 101.44 ± 4.40 比 109.27 ± 6.47 、 115.11 ± 5.46 , LVVS(mL): 35.75 ± 1.52 比 37.75 ± 1.70 、 39.48 ± 1.48 , LVPWT(mm): 8.26 ± 0.77 比 10.24 ± 0.98 、 11.22 ± 0.91 , LVST(mm): 9.07 ± 0.48 比 10.47 ± 0.61 、 11.60 ± 0.58 , E/A: 1.03 ± 0.05 比 1.07 ± 0.06 、 1.15 ± 0.08 , LVEF: 0.64 ± 0.03 比 0.59 ± 0.03 、 0.51 ± 0.04 , 均 $P<0.05$]。**结论** 不同透析模式组合能有效降低患者体内 GDF-15 水平,改善 MHD 患者左心功能,从而能减少心血管事件发生率。

【关键词】 不同透析模式组合透析; 生长因子-15; 左心功能

基金项目: 贵阳市科技计划项目, 筑科合同[2017]01 号

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.007

Effects of different hemodialysis modes on level of growth factor-15 and left heart function in uremia patients undergoing maintenance hemodialysis Deng Xiaofeng, Tang Ling, Wan Li, Dai Qing, Zhou Ying, Tang Guiwen
Department of Nephropathy and Rheumatism, the Second People's Hospital of Guiyang, Guiyang 550081, Guizhou, China
Corresponding author: Wan Li, Email: 18302575701@163.com

【Abstract】 Objective To study the effects of different hemodialysis modes on growth factor-15 (GDF-15) and left ventricular function in uremic patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD). **Methods** One hundred and twenty uremic patients with chronic renal failure whose MHD > 3 months admitted to Guiyang Second People's Hospital from June 2017 to June 2018 were enrolled, and they were divided into a hemodialysis (HD)+ hemofiltration (HDF)+ hemoperfusion (HP) group (HD 8 times per month, HDF 4 times per month, HP 1 time per month), a HD+HDF group (HD 8 times per month, HDF 1 time per month) and a HD group (HD 8 times a month) according to different dialysis modes, each group 40 cases. The patients' venous blood was collected before treatment and 6 months and 1 year after treatment, serum was separated, and the GDF-15 levels in the three groups were detected; the left ventricular end-diastolic dimension (LVDD), left ventricular end-systolic dimension (LVDS), left ventricular end-diastolic volume (LVVD), left ventricular end-systolic volume (LVVS), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), ventricular septal thickness (LVST), maximum blood flow ratio (E/A) of early to late diastole and left ventricular ejection fraction (LVEF) in three groups were detected by echocardiography. **Results** After treatment, the GDF-15 levels and LVDD, LVDS, LVVD, LVVS, LVPWT, LVST and E/A in the three groups were significantly lower than those before treatment, while LVEF was significantly higher than that before treatment (all $P<0.05$); the changes after treatment in the HD+HDF+HP group were more significant than those in the HD+HDF group and HD group [GDF-15 (ng): 853.78 ± 78.80 vs. 921.73 ± 72.54 , 971.07 ± 72.05 , LVDD (mm): 48.25 ± 1.25 vs. 50.67 ± 1.26 , 51.69 ± 1.33 , LVDS (mm): 35.21 ± 1.01 vs. 37.84 ± 0.90 , 38.91 ± 0.83 , LVVD (mL): 101.44 ± 4.40 vs. 109.27 ± 6.47 , 115.11 ± 5.46 , LVVS (mL): 35.75 ± 1.52 vs. 37.75 ± 1.70 , 39.48 ± 1.48 , LVPWT (mm): 8.26 ± 0.77 vs. 10.24 ± 0.98 , 11.22 ± 0.91 , LVST (mm): 9.07 ± 0.48 vs. 10.47 ± 0.61 , 11.60 ± 0.58 , E/A: 1.03 ± 0.05 vs. 1.07 ± 0.06 , 1.15 ± 0.08 , LVEF: 0.64 ± 0.03 vs. 0.59 ± 0.03 , 0.51 ± 0.04 , all $P<0.05$]. **Conclusion** The combined hemo-dialysis with different hemodialysis modes can effectively reduce the level of GDF-15 in uremic patients with chronic renal failure and MHD and improve their left ventricular function, thus the incidence of cardiovascular events and mortality in such patients can be decreased.

【Key words】 Combined hemodialysis with different hemodialysis modes; Growth factor-15; Left cardiac function

Fund program: Guiyang Science and Technology Plan Project, Construction Technology Contract [2017] NO.01

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.007

预计到 2020 年我国每百万人口中,终末期肾脏疾病(ESRD)患者将达到 207 例;每年新增 ESRD 患者约 26 万例^[1]。因此,慢性肾衰竭已成为仅次于高血压、糖尿病的第三大常见病^[2]。同时,慢性肾衰竭终末期(尿毒症)发病率也呈逐年上升趋势,维持性血液透析(MHD)是治疗 ESRD 的主要方式之一。在 ESRD 治疗中,如何改善患者生存质量、延长生命显得尤为重要。心血管疾病(CVD)是 MHD 患者重要的死亡原因^[3]。左心室肥大(LVH)在 ESRD-MHD 患者中发病率较高,是导致 ESRD-MHD 患者发生心律失常、心力衰竭(心衰)及心源性猝死的独立危险因素^[4]。生长因子-15(GDF-15)是诊断 MHD 左心功能不全及血容量负荷增高的一个灵敏指标^[5]。本研究观察多模式组合透析〔血液透析(HD)+血液透析滤过(HDF)+血液灌流(HP)〕对尿毒症患者 GDF-15 及左心功能的影响,为 MHD 患者选择合理的治疗方式提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象:选择本院 2017 年 6 月至 2018 年 6 月确诊为慢性肾衰竭尿毒症采用 MHD 治疗(>3 个月)的患者 120 例。

1.1.1 纳入标准:无急性心衰、急慢性感染、呼吸衰竭(呼衰)及肝功能损害。

1.1.2 排除标准:1 年内出现急性心衰、呼衰者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准(审批号:2016-10-17),对患者采用的治疗和检测均得到过患者或家属的知情同意。

1.2 研究分组:将患者按透析方式不同分为 HD+HDF+HP 组(每个月进行 8 次 HD,4 次 HDF,1 次 HP)、HD+HDF 组(每个月进行 8 次 HD,1 次 HDF)和 HD 组(每个月进行 8 次 HD),每组 40 例。透析设备分别使用德国费森尤斯 4008 s 透析机,5008s 血滤机及 FX80 聚砜膜透析器(超滤系数 $44 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$,膜面积 1.8 m^2),FX800 聚砜膜透析器(超滤系数 $63 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$,膜面积

1.8 m^2 ,爱尔 YTS100 活性炭灌流器)。3 组患者性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 1),说明两组资料均衡,有可比性。

表 1 不同治疗方法 3 组尿毒症患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性	
HD 组	40	21	19	44 ± 16
HD+HDF 组	40	19	21	46 ± 14
HD+HDF+HP 组	40	22	18	45 ± 16

1.3 观察指标及方法

1.3.1 心功能指标测定:用超声心动图检测 3 组患者左心室舒张期末内径(LVDD)、左心室收缩期末内径(LVDS)、左心室舒张末容积(LVVD)、左心室收缩期末容积(LVVS)、左心室后壁厚度(LVPWT)、室间隔厚度(LVST)、舒张早期及晚期最大血流比例(E/A)、左室射血分数(LVEF)。每 6 个月复检 1 次,共测定 1 年。

1.3.2 GDF15 测定:于治疗前后采集 3 组患者静脉血,分离血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 3 组患者 GDF-15 水平,每 6 个月复检 1 次。试剂盒购自赛尔生物科技(武汉)有限公司,操作严格按说明书进行。

1.4 统计学方法:使用 SPSS 13.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同治疗方法 3 组尿毒症患者心功能指标比较(表 2):治疗后 3 组 LVDD、LVDS、LVVD、LVVS、LVPWT、LVST、E/A 均较治疗前降低, LVEF 较治疗前升高,3 组间比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.2 不同治疗方法 3 组尿毒症患者 GDF-15 水平比较(表 3):随时间延长,3 组治疗后 GDF-15 水平均较治疗前明显降低;且以 HD+HDF+HP 组的降低程度较 HD+HDF 组和 HD 组更显著(均 $P < 0.05$)。

表 2 不同治疗方法 3 组尿毒症患者治疗前后心功能指标的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	LVDD (mm)	LVDS (mm)	LVVD (mL)	LVVS (mL)	LVPWT (mm)	LVST (mm)	E/A	LVEF
HD 组	治疗前	40	52.06 ± 1.39	39.42 ± 0.85	119.17 ± 6.00	39.85 ± 1.50	11.28 ± 0.89	11.68 ± 0.53	1.18 ± 0.07	0.51 ± 0.03
	治疗后	40	51.69 ± 1.33^a	38.91 ± 0.83^a	115.11 ± 5.46^a	39.48 ± 1.48^a	11.22 ± 0.91^a	11.60 ± 0.58^a	1.15 ± 0.08^a	0.51 ± 0.04^a
HD+HDF 组	治疗前	40	52.15 ± 1.45	39.37 ± 0.84	119.15 ± 6.14	39.84 ± 1.45	11.24 ± 0.86	11.66 ± 0.62	1.15 ± 0.09	0.50 ± 0.03
	治疗后	40	50.67 ± 1.26^{ab}	37.84 ± 0.90^{ab}	109.27 ± 6.47^{ab}	37.75 ± 1.70^{ab}	10.24 ± 0.98^{ab}	10.47 ± 0.61^{ab}	1.07 ± 0.06^{ab}	0.59 ± 0.03^{ab}
HD+HDF+HP 组	治疗前	40	52.16 ± 1.49	39.34 ± 0.77	119.11 ± 6.02	39.79 ± 1.41	11.19 ± 0.92	11.46 ± 0.66	1.17 ± 0.08	0.49 ± 0.04
	治疗后	40	48.25 ± 1.25^{abc}	35.21 ± 1.01^{abc}	101.44 ± 4.40^{abc}	35.75 ± 1.52^{abc}	8.26 ± 0.77^{abc}	9.07 ± 0.48^{abc}	1.03 ± 0.05^{abc}	0.64 ± 0.03^{abc}

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与 HD 组比较,^b $P < 0.05$;与 HD+HDF 组比较,^c $P < 0.05$

表 3 不同治疗方法 3 组尿毒症患者 GDF-15 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	GDF-15 (ng)		
		治疗前	6 个月后	1 年后
HD 组	40	1 005.68 ± 76.54	993.99 ± 77.16 ^a	971.07 ± 72.05 ^a
HD+HDF 组	40	1 005.59 ± 76.67	974.10 ± 76.58 ^{ab}	921.73 ± 72.54 ^{ab}
HD+HDF+HP 组	40	1 005.38 ± 76.63	954.22 ± 76.63 ^{abc}	853.78 ± 78.80 ^{abc}

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$;与 HD 组比较,^b $P < 0.05$;与 HD+HDF 组比较,^c $P < 0.05$

3 讨论

ESRD-MHD 患者常合并高血压,高血压患者心脏压力负荷增加,GDF-15 水平升高,长期严重的压力超负荷可导致 LVH,而 LVH 对室壁机械应力的增加及心室顺应性的降低可使左心室充盈受损,进一步刺激 GDF-15 的分泌^[6]。血浆 GDF-15 基因位于 19 号染色体 p12.1~13.1;成熟 GDF-15 含 112 个氨基酸,相对分子质量 25 000,在血浆中以二聚体形式存在,生理条件下,GDF-15 在多种组织细胞包括肾脏组织中表达水平降低^[7]。

在缺氧、炎症状态、组织损伤及肿瘤等因素刺激下,GDF-15 合成相应增加。GDF-15 作为一种应激反应性因子,其水平升高可预测心血管疾病、肾脏疾病、肺脏疾病的发生发展及 HD 患者的预后,是心室超负荷(如左室舒张期末压升高)时的敏感和特异性指标之一。高血压在慢性肾功能不全 MHD 患者发病率较高,其中 30% 为顽固性高血压,这部分患者的高血压治疗仍以药物为主,但疗效有时较差,将透析方式改变为 HDF 和 HP 也被认为是比较可行的办法。有研究显示,无论 HD+HP 还是 HDF,治疗后患者的血压均得到明显改善^[8]。研究表明,GDF-15 增高与左心室结构和功能指标异常密切相关,患者经多模式组合透析后,血浆 GDF-15 水平较单一模式透析组明显下降。CVD 是导致 ESRD 患者死亡的主要原因,MHD 患者 CVD 发病率明显升高^[9]。MHD 患者 LVH 的发生机制除了与高血压引起的压力负荷和贫血、水钠潴留引起的容量负荷有关外,尿毒症毒素、营养不良、甲状旁腺激素和慢性炎症反应等也参与其中。普通 HD 能清除相对分子质量 < 500 的物质,血液灌流器具有纵横交错的微孔结构,可通过物理吸附及疏水集团的相互作用清除大分子物质。而多模式组合透析能有效全面清除尿毒症毒素,改善患者心功能^[10]。

本研究显示,经 HD+HDF+HP 多模式组合透析治疗后,GDF-15 明显下降,左心室结构和功能也得到明显改善,LVDD、LVDS、LVVD、LVVS、LVPWT、

LVST 均降低,LVEF 升高,说明多模式组合透析能改善患者心血管结构及功能,降低心血管事件发生率。

参考文献

- [1] 卓琳,蔡卿卿,刘丁阳,等.慢性肾脏病的患病率及危险因素荟萃分析[J].中国老年学杂志,2018,38(9):2135-2138. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.09.036.
- [2] 宋韩明,蔡砾,吕继成,等.血液透析滤过和高通量透析对 β_2 -微球蛋白清除效果的比较[J].中国血液净化,2010,9(1):19-24. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2010.01.005.
- [3] 桑大华,王磊.血液透析滤过和高通量血液透析对 β_2 -微球蛋白清除效果的比较[J].吉林医学,2014,35(1):60-61.
- [4] 叶琼玉.定期高通量血液透析滤过治疗对血 β_2 -微球蛋白清除效果的观察[J].吉林医学,2013,34(19):3815-3816. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2013.19.034.
- [5] 程永衡.不同血液净化方法对维持性血液透析患者血清 β_2 -微球蛋白和甲状旁腺激素清除率的探讨[J].中国血液净化,2012,11(8):433-435. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2012.08.008.
- [6] 段晓星.高通量透析对维持性血液透析患者 β_2 -微球蛋白清除效果研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(10):909-910. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2011.10.023.
- [7] 庄乙君,覃学,高海娥.不同透析方式治疗尿毒症皮肤瘙痒的疗效比较及对血清甲状旁腺素、 β_2 -微球蛋白水平的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(4):934-936. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.04.035.
- [8] 张焱,高峰.血液透析滤过与血液透析联合血液灌流治疗尿毒症顽固性高血压的疗效比较[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(2):203-204. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.026.
- [9] 王健,曾文,李湘军,等.血液透析滤过与血液透析清除 β_2 -微球蛋白效果的比较:荟萃分析[J].中国医药指南,2009,7(17):10-12. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2009.17.003.
- [10] 代青,邓晓风,周莹,等.不同血液透析模式对尿毒症患者 BNP 水平及左心功能的影响[J].实用检验医师杂志,2017,9(2):114-117. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.02.017.

(收稿日期:2019-05-15)