

血液透析提早干预糖尿病肾病的临床研究

闭 闵, 唐 盛, 曾 春, 龚智峰, 彭小梅

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅科研课题(编号:Z2007138)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院泌尿内科

作者简介: 闭 闵(1968-), 男, 大学本科, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 血液净化。E-mail: dibao4977@sina.com

[摘要] **目的** 探讨性将糖尿病肾病患者提早进入治疗血液透析, 观察对心脑血管事件发生及生存质量产生的影响。**方法** 选 2005-03~2009-03 在广西血液净化中心治疗的糖尿病肾病患者 68 例(肌酐清除率(Ccr) ≤ 30 ml/min, 但 ≥ 15 ml/min, 出现水肿, 血压、血糖控制良好), 随机分为观察组 33 例, 入组后, 立即进入血液透析治疗, 每周 3 次, 每次治疗时间 4.5 h, 维持 2 年; 对照组 35 例, 入选后给按肾衰一体化予保守治疗, 等待至 Ccr 下降达到 ≤ 15 ml/min 才开始进入血液透析治疗, 每周 3 次, 每次治疗时间 4.5 h, 维持 2 年。观察并记录两组患者从入组至血液透析 2 年后, 心脑血管事件即: 心力衰竭、心绞痛、心肌梗死、心脏猝死、恶性心律失常、脑血管病变及高血压的发生发展情况。**结果** 观察组心脑血管事件及高血压的发生率显著低于对照组($P < 0.01$), 两组同一患者在发生 2 种以上的心脑血管事件及先后累计发生 4 例次以上心脑血管事件的比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 主要的心脑血管事件为心力衰竭, 其次为缺血性心脏病; 两组病死率差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组入组与研究结束时的肾功能、血清白蛋白(ALB)差异有统计学意义($P < 0.01$), 血糖差异则无统计学意义($P > 0.05$), 而对照组中, 进入透析时的 ALB 与刚入组时及透析 2 年后相比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 两组研究结束时的肾功能、ALB、血糖差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 对于出现水肿的糖尿病肾病患者, 一旦 $Ccr \leq 30$ ml/min, 主动地提前干预性进入规律血液透析, 能够有效降低糖尿病肾病的心脑血管事件的发生率, 提高生存质量; 提早进入血液透析, 虽然不能延缓肾功能损害的进展, 但能显著改善低蛋白血症的状况。

[关键词] 血液透析; 提早干预; 糖尿病肾病

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2010)10-0941-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.10.06

Clinical research of early hemodialysis intervention in the patients with diabetic nephropathy BI Min, TANG Sheng, ZENG Chun, et al. Department of Nephrology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the impact of early hemodialysis on cardio-cerebral vascular events, the quality of life in the patients with diabetic nephropathy. **Methods** Sixty-eight patients with diabetic nephropathy treated in the center of blood purification of Guangxi in the period of March 2005 to March 2009, with edema, blood pressure and blood glucose under good control, creatinine clearance rate (Ccr) with a range of 15ml/min to 30ml/min, were randomly divided into 2 groups, thirty-three patients of the observation group were treated immediately by hemodialysis for 4.5 hours each time, three times a week, maintained for 2 years; thirty-five patients of the control group treated with conservative treatment begin to enter hemodialysis until the Ccr decline to below 15ml/min. Hemodialysis were performed for 4.5 hours each time, three times a week, maintained for 2 years. The cardiovascular and cerebrovascular events of two groups were observed from beginning of entering group to the end of 2 years of hemodialysis, included the occurrence and development of heart failure, angina, myocardial infarction, sudden cardiac death, malignant arrhythmia, cerebral vascular disease and hypertension. **Results** The cardio-cerebral vascular events and the occurrence of hypertension in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). There were a significant difference in the incidence of more than two kinds of cardio-cerebral vascular events and accumulated more than 4 times in the same patient of the two groups($P < 0.05$); Heart failure is the major cardi-

ovascular events, followed by ischemic heart disease; There was no significant difference in mortality in the two groups ($P > 0.05$); There were a significant difference in renal function and serum albumin (ALB) in the two groups before and after treatment ($P < 0.01$), but blood glucose had no significant difference ($P > 0.05$). While in the control group, the ALB at the beginning of entering into hemodialysis was significantly lower than both of at the time that patients entaned into the group and 2 years after hemodialysis ($P < 0.01$); There were no significant difference in renal function, ALB and blood glucose in the two groups at the end of the study ($P > 0.05$). **Conclusion** For the diabetic nephropathy patients with edema complication, as soon as $Ccr \leq 30$ ml/min, they should be intervened in advance by the maintenance of hemodialysis which can effectively reduce the incidence of cardio-cerebral vascular e-vents and improve quality of life of diabetic nephropathy patients; Although early hemodialysis could not delay the progress of renal damage, but it can significantly improve the situation of hypoproteinemia.

[Key words] Hemodialysis; Early Intervention; Diabetic Nephropathy

糖尿病肾病在发达国家已成为终末期肾病的首要原因,在我国则是导致慢性肾功能衰竭的第3位病因,而在接受透析治疗的尿毒症患者中约有15%是糖尿病肾病^[1]。进入透析的糖尿病肾病患者心脑血管事件发生率、病死率显著高于非糖尿病肾病患者^[2~4],且在进入透析的时机上尚无严格标准。本研究尝试对糖尿病肾病患者在不同的时机进入血液透析,探讨对心脑血管事件发生及生存质量产生的影响,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 广西血液净化治疗中心2005-03~2009-03收治的68例临床诊断为2型糖尿病并发肾功能损害的患者。入组标准:确诊的糖尿病肾病患者,已出现肾功能损害,肌酐清除率(Ccr) ≤ 30 ml/min,但 ≥ 15 ml/min,出现水肿;血压控制于 $\leq 140/90$ mmHg,血糖控制在餐前 ≤ 7.8 mmol/L,餐后2 h ≤ 11.1 mmol/L。排除标准:合并心绞痛、冠心病、心肌损害、心包积液、心律失常、心力衰竭、血压 $\geq 140/90$ mmHg、血糖控制欠佳、曾发生脑血管病变者。

1.2 研究方法 68例患者随机分为观察组33例,男18例,女15例,年龄37~78(58.76 $\pm$ 10.39)岁;对照组35例,男21例,女14例,年龄38~76(59.83 $\pm$ 9.84)岁。入组时两组血糖控制情况、降压药物的使用方案相同,两组生化指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者入选后,立即进入血液透析治疗,每周3次,每次治疗时间4.5 h,维持2年;对照组入选后按肾衰一体化予保守治疗,等待至 Ccr 下降达到 ≤ 15 ml/min才开始进入血液透析

治疗,每周3次,每次治疗时间4.5 h,维持2年。观察并记录两组患者从入组至血液透析2年后,心脑血管事件即:心力衰竭、心绞痛、心肌梗死、心脏猝死、恶性心律失常、脑血管病变及高血压的发生发展情况,检测血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、血清白蛋白(ALB)、血糖、电解质、血细胞等各项指标的变化,并查心电图、心脏彩超等。

1.3 统计学方法 应用SPSS10.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同时段组间比较采用两因素方差分析,各均数间两两比较,采用 q 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组心脑血管事件及高血压发生情况比较 见表1。观察组15例患者于研究期间累计发生心脑血管事件45例次,依次分别为心力衰竭17例次,心绞痛14例次,恶性心律失常12例次,脑血管病变1例次,心肌梗死1例次;高血压20例。对照组27例患者于研究期间累计发生心脑血管事件107例次,依次分别为心力衰竭49例次,心绞痛31例次,恶性心律失常19例次,脑血管病变4例次,心肌梗死3例次,心脏猝死1例次;高血压31例。两组发生心脑血管事件的患者,均存在同一患者多次发生事件的情况,两组累计发生4例次及以上心脑血管事件的比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2;而同一患者,也可先后或同时发生2种或以上不同事件,两组患者发生2种以上心脑血管事件的比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表1 两组心脑血管事件及高血压发生情况比较[n(%)]

组别	例数	高血压	发生心脑血管事件例数	心力衰竭	心绞痛	心肌梗死	心脏猝死	心律失常	脑血管病变
观察组	33	20(60.6)	15(45.5)	5(15.2)	4(12.1)	1(3.0)	0(0.0)	4(12.1)	1(3.0)
对照组	35	31(88.6)	27(77.1)	14(40.0)	4(11.4)	3(8.6)	1(2.9)	2(5.7)	3(8.6)
χ^2	—	7.085	7.222	10.775	0.008	0.207	0.957	0.253	0.207
P	—	0.008	0.007	0.003	0.929	0.650	0.328	0.615	0.649

表 2 两组同一患者发生多次心脑血管事件的情况比较[次(例)]

组 别	例数	发生次数						
		≥4	6	5	4	3	2	1
观察组	15	4	0	1	3	6	5	0
治疗组	27	18	3	5	10	6	3	0
χ^2	-	6.185			6.461			
P	-	0.013			0.011			

表 3 两组同一患者发生不同心脑血管事件的情况比较[种(例)]

组 别	例数	发生种类				
		≥2	4	3	2	1
观察组	15	5	0	1	4	10
治疗组	27	19	2	4	13	8
χ^2	-	5.401			4.944	
P	-	0.002			0.026	

2.2 两组病死率比较 观察组死亡 1 例(3.0%),死因为心力衰竭;对照组死亡 5 例(14.3%),死因

分别为心力衰竭 2 例,心肌梗死 1 例,心脏猝死 1 例,严重感染 1 例,而其中 1 例是在尚未进入透析的保守治疗阶段死于急性心肌梗死。对照组病死率虽然高于观察组,但差异无统计学意义($\chi^2 = 1.369, P > 0.05$)。

2.3 两组入组时及治疗后的肾功能及血糖比较 两组在入组时的肾功能、ALB、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),在血液透析 2 年后,肾功能、ALB、空腹血糖差异亦无统计学意义($P > 0.05$);两组各自在入组时与治疗后的肾功能、ALB 差异有统计学意义($P < 0.01$),而空腹血糖、餐后 2 h 血糖比较差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组中,进入透析时的 ALB 与入组时相比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),而在与透析 2 年后比较,差异也有统计学意义($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 两组入组时及治疗后肾功能及生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	时段	BUN (mmol/L)	Scr (μmol/L)	Ccr (ml/min)	ALB (g/L)	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)
观察组	33	入组时	12.89 ± 2.48	244.63 ± 42.41	22.07 ± 3.16	34.38 ± 1.42	6.79 ± 0.39	9.54 ± 0.79
	32	治疗后	23.50 ± 3.48 *	834.18 ± 148 *	5.97 ± 1.25 *	36.39 ± 2.68 *	6.89 ± 0.37	9.44 ± 0.60
对照组	35	入组时	12.77 ± 2.26	248.14 ± 47.77	22.06 ± 3.55	34.17 ± 1.39	6.80 ± 0.38	9.56 ± 0.69
	34	进入透析时	17.88 ± 0.99 *	364.68 ± 49.51 *	13.59 ± 1.28 *	31.80 ± 1.16 *	6.69 ± 0.37	9.41 ± 0.57
	30	治疗后	23.86 ± 3.63 * [△]	840.69 ± 133.83 * [△]	5.84 ± 1.26 * [△]	35.45 ± 1.30 [△]	6.74 ± 0.34	9.50 ± 0.43
$F_{\text{时点}}$	-	-	386.436	717.528	658.371	13.131	2.182	0.398
$F_{\text{单位}}$	-	-	66.578	1941.501	69.985	33.591	2.095	0.576
$P_{\text{时点}}$	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05
$P_{\text{单位}}$	-	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05

注:与入组时比较,* $P < 0.01$;与进入透析时比较,[△] $P < 0.01$

3 讨论

3.1 如何降低终末期糖尿病肾病患者的心血管并发症,提高生存质量,降低病死率,一直备受临床关注。而一般认为糖尿病肾病患者应比非糖尿病患者更早进入透析,有助于心血管事件发生的减少及生存质量的改善^[5,6]。目前临床上共识的糖尿病肾病提早进入透析的指征为^[7]:(1)Scr > 440 ~ 528 μmol/L,当有严重并发症如存在严重代谢性酸中毒、水钠潴留、胃肠道反应、心力衰竭、高钾血症时,应于 Scr 440 μmol/L 左右即开始透析治疗,若一般情况尚可,无严重并发症,也应于 Scr 528 μmol/L 时即开始透析治疗。(2)Ccr < 15 ml/min,对老年及消瘦患者应以 Ccr 为准。在本研究中,对照组参考此标准,在 Ccr 为 (13.59 ± 1.28) ml/min、Scr 为

(364.68 ± 49.51) μmol/L 的水平上进入透析,结果显示,本组患者的心脑血管事件的发生率仍然很高,无论是病变的发生率还是累计的发生例次,均以心力衰竭和缺血性心脏病为前两位。我们探讨性地将观察组患者提早进入透析的指征更进一步的放宽,一旦 Ccr ≤ 30 ml/min,出现水肿,即主动提前干预性进入规律性血液透析。结果发现,其心脑血管事件的发生率较对照组显著降低($P < 0.01$),心力衰竭的发生率亦有显著降低($P < 0.01$);同时,在同一患者身上发生 2 种及以上心脑血管事件与累计发生 4 例次及以上心脑血管事件的比较中,观察组亦显著低于对照组($P < 0.05$)。

3.2 由于糖尿病肾病患者大多存在不同程度的低白蛋白血症,而近曲肾小管对水、钠及糖重吸收增

加,高胰岛素血症和外源性胰岛素也会增加远曲肾小管对水、钠的重吸收,故糖尿病肾病患者水肿比较严重,且由于肾小管的损害,利尿效果很差。故常处于肾病综合征阶段时,在肾功能损害并非很严重, $Ccr \geq 15 \text{ ml/min}$ 时仍可以出现难以控制的水钠潴留。水钠潴留则是糖尿病肾病心脑血管疾病的发生发展的独立危险因素^[8]。在本研究中,对照组发生心脑血管事件的患者,有 9 例是在 $Ccr \geq 15 \text{ ml/min}$ 的保守治疗阶段出现的。糖尿病肾病患者还常合并动脉粥样硬化和微血管病变,具有冠心病和糖尿病心肌病的基础;加上高容量负荷及与此相关的难以控制的高血压、慢性贫血等因素,均能促进糖尿病肾病患者出现左心室肥厚,并导致心脑血管事件(缺血性心脏病、心肌梗死、心力衰竭、猝死、脑卒中)的高发生率。

3.3 本研究结果提示,对于出现水肿的糖尿病肾病患者,可以更早地主动干预性透析,能及早地控制患者的水钠潴留,减轻高容量负荷,使得血压也更容易得到控制,加之有效纠正代谢性酸中毒及电解质失衡,能够有效降低糖尿病肾病的心脑血管事件的发生率,提高生活质量。

3.4 虽然有观点认为糖尿病患者提早进入血液透析能延缓糖尿病肾病进展^[9]。但本研究的结果显示,两组患者在 2 年的维持性透析后,其肾功能均显著衰退($P < 0.01$),且两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。考虑糖尿病肾病的自然进程是肾功能衰退的主要原因,而每周 3 次的血液透析,在 4.5 h 内进行的水分超滤,使得血容量和渗透压急剧变化,导致血流动力学的不稳定状态,影响有效肾血流量,加重肾脏的缺血损伤^[10]。

3.5 本研究还发现,糖尿病肾病患者提早进入血液透析,能显著改善低蛋白血症的状况。本资料中,两组在入选时均存在低蛋白血症,于透析 2 年后,均得以显著提高($P < 0.01$),但对照组在刚开始进入透

析阶段,却比入组时显著性的降低($P < 0.01$)。我们认为,因为及早进行的充分透析,使得患者不再过多强调除水分摄入外的饮食严格控制,尿毒症的胃肠道症状减轻,酸中毒的纠正,改善了食欲。而透析中的水分超滤,透析后往往尿量明显减少,蛋白从尿的排出减少,从而改善了低蛋白血症。反之,对照组处于等待进入透析的相当长的一段保守治疗中,由于较为严格的低蛋白饮食、水肿及尿毒症毒素对胃肠道功能的影响,导致蛋白质摄入不足,而持续不断的大量蛋白尿,更加重了低蛋白血症,这一情况在进入透析后才逐渐得以纠正。

参考文献

- 1 翁建平. 糖尿病肾病的诊断与治疗[J]. 临床内科杂志, 2005, 22 (3): 150 - 153.
- 2 卢叶明, 黎晓辉, 邵洁莹. 血液透析对终末期糖尿病肾病患者心血管系统的影响[J]. 中国基层医药, 2005, 12 (10): 1337 - 1338.
- 3 马祖福, 刘慎微. 终末期糖尿病肾病患者血液透析危险因素分析[J]. 内科急危重症杂志, 2002, 8 (1): 8 - 13.
- 4 陈玮玲, 杨永铭, 蔡 迅. 糖尿病肾病尿毒症患者危险因素分析[J]. 海南医学, 2003, 14 (2): 8 - 10.
- 5 张文欣, 彭小梅, 龚智峰, 等. 早期血液透析对糖尿病肾病患者生活质量和残余肾功能的影响[J]. 临床荟萃, 2005, 20 (23): 1345 - 1347.
- 6 王晶晶, 秦 岭, 陈江华. 终末期糖尿病肾病的透析治疗[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2006, 4 (1): 20 - 22.
- 7 汪 涛, 陈孟华. 糖尿病肾病的透析治疗[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003, 12 (4): 350 - 351.
- 8 Kimmel PL, Varela MP, Peterson RA, et al. Interdialytic weight gain and survival in hemodialysis patients: effects of duration of ESRD and diabetes mellitus[J]. Kidney Int, 2000, 57 (3): 1141 - 1151.
- 9 王质刚. 终末期糖尿病肾病血液透析并发症的防治[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27 (22): 1742 - 1744.
- 10 Santoro A, Mancini E, Paolini F, et al. Blood volume regulation during hemodialysis[J]. Am J Kidney Dis, 1998, 32 (5): 739 - 748.

[收稿日期 2010 - 04 - 27][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]

《中国临床新医学》杂志会员入会登记表

(复印填写后寄回本刊)

姓 名		性 别		出生年月		职 务	
职 称		学 位		专 业			
单 位			地 址				
电 话		E - mail				邮 编	