

血液灌流联合低钙透析对尿毒症难治性高血压疗效的观察

许传文, 徐艳梅

(武汉市普爱医院肾内科, 湖北 武汉 430030)

【摘要】 目的 观察低钙血液透析(HD)联合血液灌流(HP)对尿毒症合并难治性高血压及致高血压物质的影响。方法 将 80 例并发难治性高血压的尿毒症患者按随机原则均分为 HP 联合低钙 HD 组(HD+ HP 组)和单纯 HD 组(HD 组), 两组均连续治疗 12 周。观察治疗前后血压、降压药物的使用及内皮素(ET)、血管紧张素 II(AT II)、血浆肾素(PRA)、甲状旁腺素(PTH)等致高血压物质的变化。结果 与治疗前比较, HD+ HP 组治疗后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)及降压药物使用的种类均明显降低(均 $P < 0.05$); 血清 ET、AT II、PTH 含量明显下降(均 $P < 0.05$); 且 HD+ HP 组在降低血压及 ET、AT II、PTH 方面均明显优于 HD 组 [SBP (mm Hg): 140.22 ± 4.10 比 180.15 ± 3.21 , DBP (mm Hg): 80.32 ± 5.32 比 100.10 ± 5.65 , MAP (mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa): 96.87 ± 24.54 比 116.21 ± 6.41 , 降压药种类 (种): 3.00 比 4.93, ET (ng/L): 167.22 ± 10.10 比 200.05 ± 20.21 , AT II (ng/L): 40.32 ± 5.32 比 64.61 ± 8.65 , PTH ($\mu\text{g/L}$): 226.87 ± 24.54 比 656.21 ± 21.41 , 均 $P < 0.05$]; 两组 PRA 均无明显变化(均 $P > 0.05$)。结论 低钙 HD 联合 HP 能显著降低 ET、AT II、PTH, 有明显降低血压的作用, 可减少患者降压药物的使用。

【关键词】 尿毒症; 血液灌流; 低钙血液透析; 难治性高血压

中图分类号: R459; R544.1 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.06.015

A clinical observation of hemoperfusion combined with low calcium hemodialysis for treatment of patients with uremic refractory hypertension XU Chuan-wen, XU Yan-mei. Department of Nephrology, Puai Hospital of Wuhan City, Wuhan 430030, Hubei, China

Corresponding author: XU Yan-mei, Email: xxyymm2004@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of hemoperfusion (HP) combined with low calcium hemodialysis (HD) for treatment of patients with uremic refractory hypertension and its effect on the substances causing hypertension. Methods Eighty patients with refractory hypertension complicated by uremia were randomly divided into HP combined with low calcium HD group (HD+ HP group) and pure HD group (HD group). The treatment was applied consecutively for 12 weeks in both groups. After treatment, the blood pressure, antihypertensive drug used and endothelin (ET), angiotensin II (AT II), plasma renin (PRA), parathyroid hormone (PTH) and other substances causing hypertension were examined. Results Compared with the data before the treatment, after treatment in the HD+ HP group, the systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP) and the type of antihypertensive drug used were significantly lower (all $P < 0.05$); serum ET, AT II, PTH levels were decreased significantly (all $P < 0.05$); and HD+ HP group in reducing the above indexes was superior to that in the HD group [SBP (mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa): 140.22 ± 4.10 vs. 180.15 ± 3.21 , DBP (mm Hg): 80.32 ± 5.32 vs. 100.10 ± 5.65 , MAP (mmHg): 96.87 ± 24.54 vs. 116.21 ± 6.41 , type of antihypertensive drugs (type): 3.00 vs. 4.93, ET (ng/L): 167.22 ± 10.10 vs. 200.05 ± 20.21 , AT II (ng/L): 40.32 ± 5.32 vs. 64.61 ± 8.65 , PTH ($\mu\text{g/L}$): 226.87 ± 24.54 vs. 656.21 ± 21.41 , all $P < 0.05$]; in the two groups, PRA did not change significantly (both $P > 0.05$). Conclusion Low calcium HD combined with HP can significantly reduce ET, AT II and PTH, obviously lower the blood pressure and can decrease the use of antihypertensive drugs in patients with uremic refractory hypertension.

【Key words】 Uremia; Hemoperfusion; Low calcium hemodialysis; Refractory hypertension

高血压是维持性血液透析(HD)患者中常见的并发症,同时仅 30%的患者血压得到控制^[1]。心脑血管疾病是危及维持性 HD 患者生命的首位原因,占 40%~50%,而高血压是预测心血管病的重要危险因素^[2]。部分尿毒症患者经充分透析达到干体重后,联合 3 种以上的降压药物治疗持续 3 个月血压仍未控制到 140/90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 以下,称为难治性高血压,而此类高血压被认为与多种因素有关。本研究中观察了 80 例维持性 HD 合并难治性

高血压患者进行低钙 HD 联合血液灌流(HP)治疗效果,并探讨其可能机制,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2009 年 10 月至 2011 年 5 月在本院血液净化中心进行常规 HD 的慢性肾衰竭患者,透析时间在 3 个月以上;排除感染、肿瘤及其他活动性疾病者;愿意接受此项研究者。共纳入符合条件患者 80 例,其中男 45 例,女 35 例;年龄 25~65 岁,平均 (44.82 ± 15.22) 岁;血尿素氮(BUN)平均 (32.55 ± 11.52) mmol/L,血肌酐(SCr)平均 (768 ± 278) $\mu\text{mol/L}$;原发病为糖尿病肾病 20 例,高血压肾

通信作者:徐艳梅,Email: xxyymm2004@126.com

作者简介:许传文(1966-),男(汉族),湖北省人,副主任医师。

病 20 例,慢性肾小球肾炎 30 例,多囊肾 2 例,肾结石 5 例,原因不明 3 例。将患者按随机原则分为 HD+HP 组和 HD 组,每组 40 例。两组患者年龄、性别、病因、透析时间等比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者及家属知情同意。

1.2 治疗方法: 所有患者采用自体动静脉内瘘或中心深静脉置管(单针双腔)作为血管通路(颈内静脉置管或股静脉置管),接受单次 HD 联合 HP 或单纯 HD 治疗。选用金宝 AK95s、AK200 血液透析机,碳酸盐透析液, Ca^{2+} 浓度 1.75 mmol/L 或 1.5 mmol/L,血仿膜或聚酰胺膜面积 1.2 ~ 1.5 m^2 。单纯 HD 组常规 HD 4 h,每周 3 次, Ca^{2+} 浓度 1.75 mmol/L。HD+HP 组在单纯 HD 组治疗的基础上每周行 HD 联合 HP 治疗 1 次,连续 12 周, Ca^{2+} 浓度 1.50 mmol/L。采用 lops-15 透析器串联珠海健帆生物科技股份有限公司 HA130 型大孔树脂灌流器,灌流器串联于透析器之前。

1.3 观察指标及方法: 两组分别于治疗前和治疗 12 周末空腹采血用于检测指标。用放射免疫法测定内皮素 (ET)、血管紧张素 II (AT II)、甲状旁腺素 (PTH)、血浆肾素 (PRA);治疗期间动态血压监测并记录降压药使用种类、剂量。降压药物包括:缬沙坦 80 mg/d 或厄贝沙坦 150 mg/d 或洛丁新 10 mg/d;非洛地平 10 mg/d 或苯磺酸氨氯地平 10 mg/d;倍他乐克 50 mg/d、哌唑嗪 6 mg/d、吲达帕胺 5 mg/d。

1.4 统计学方法: 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用方差分析和 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后血压及降压药物种类变化比较(表 1): 与治疗前比较,HD+HP 组治疗后收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、平均动脉压 (MAP) 均明显降低,降压药物使用种类明显减少(均 $P < 0.05$);HD 组各指标有所降低。HD+HP 组在降低上述指标方面明显优于 HD 组(均 $P < 0.05$)。

2.2 两组治疗后 ET、AT II、PTH、PRA 的变化比较(表 1): 与治疗前比较,HD+HP 组 ET、AT II、PTH 均明显下降(均 $P < 0.05$),但 HD 组 ET、AT II、PTH 变化不明显(均 $P > 0.05$);两组治疗后上述指标比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),两组 PRA 均无明显变化(均 $P > 0.05$)。

3 讨论

高血压是尿毒症患者的常见并发症,高血压对神经系统和心血管系统的影响直接关系到患者的预后,心血管事件是维持性 HD 患者最主要的死亡原因^[3]。如何有效控制尿毒症患者的血压是重要的问题。研究表明, Ca^{2+} 在血压调节中发挥一定作用。人体内血清 Ca^{2+} 能改变血管张力和调节心脏收缩功能而影响血压,改变血清 Ca^{2+} 的水平可能影响到 HD 患者的血压^[4]。研究显示,低钙 HD 后患者 DBP、SBP 和 MAP 均显著下降,并且能够减少降压药物的种类及数量^[5]。本研究中将 HP 联合 HD 中的 Ca^{2+} 浓度由 1.75 mmol/L 改为 1.50 mmol/L,连续透析 12 周,每周 1 次,透析后发现患者的 SBP、DBP 及 MAP 下降,考虑与以下机制有关: ①使用高钙透析液使细胞外液 Ca^{2+} 浓度升高, Ca^{2+} 进入细胞内,继而细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,使血管平滑肌收缩,周围阻力增加;使心肌收缩力提高,增加每搏量;两者均导致血压升高。降低透析液 Ca^{2+} 浓度可使血管平滑肌和心肌收缩趋于正常,从而使血压趋于正常。②高钙透析过程中机体的钙负荷加重,钙异位沉淀导致动脉管壁钙化的风险性增加,可能也是导致高血压的原因之一^[6]。

此外,尿毒症患者的难治性高血压被认为与肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活和多种活性物质失衡等因素有关^[7-8]。尿毒症患者脱水后,血容量减少、肾素分泌增加、血流加速、内皮细胞损伤,致 ET 分泌增加。ET 是强烈的缩血管物质,可使肾脏缺血缺氧、AT II、PRA 分泌增加,而 AT II、PRA 作为刺激因素,反过来使 ET 释放增加,形成恶性循环,导致顽固性高血压^[9-10]。最近的一项报道表明,选择性 ET 受体拮抗剂不仅可以降低心血管疾病的风险,还可以

表 1 两组患者治疗前后 SBP、DBP、MAP、降压药物种类及血清 ET、AT II、PTH、PRA 的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	MAP(mm Hg)	降压药种类(种)	ET(ng/L)	AT II(ng/L)	PTH(μ g/L)	PRA(μ g/L)
HD+HP 组	治疗前	40	185.21 \pm 8.33	100.23 \pm 6.36	120.68 \pm 6.65	4.35	210.23 \pm 22.33	70.23 \pm 13.36	698.68 \pm 26.65	5.35 \pm 4.54
	治疗后	40	140.22 \pm 4.10 ^{ab}	80.32 \pm 5.32 ^{ab}	96.87 \pm 24.54 ^{ab}	3.00 ^{ab}	167.22 \pm 10.10 ^{ab}	40.32 \pm 5.32 ^{ab}	226.87 \pm 24.54 ^{ab}	4.53 \pm 3.33
HD 组	治疗前	40	183.01 \pm 5.10	101.22 \pm 6.32	119.64 \pm 5.47	4.50	208.01 \pm 20.10	65.22 \pm 11.32	697.64 \pm 25.47	5.96 \pm 5.42
	治疗后	40	180.15 \pm 3.21	100.10 \pm 5.65	116.21 \pm 6.41	4.93	200.05 \pm 20.21	64.61 \pm 8.65	656.21 \pm 21.41	5.31 \pm 4.21

注:与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$;与 HD 组治疗后比较, ^b $P < 0.05$; 1 mm Hg = 0.133 kPa

产生肾脏保护作用,如利尿、促进尿钠排泄及改善肾脏血流动力学等^[1],所以降低透析患者血浆中 ET 水平或者阻断其生物活性,可以延缓甚至改善心肾功能异常的进展。同时有研究表明,PTH 也是导致高血压的重要物质,PTH 通过升高细胞内 Ca^{2+} 浓度,影响血管内皮细胞的生长功能,提高血管的紧张度和僵硬,导致高血压^[2];减少透析患者 PTH 的分泌,可以降低血压,切除透析患者的甲状旁腺可以持久地降低血压。本研究中观察到,与治疗前相比,HD+HP 组 ET、AT II、PTH 明显下降;但 HD 组 ET、AT II、PTH 变化不明显;PRA 均无明显变化。考虑与上述毒素的相对分子质量有关,ET (5 400)、AT II (1 048)、PTH(9 000)、PRA(40 000)均属中、大分子,常规 HD 仅能清除相对分子质量 < 500 的小分子物质,而上述中、大分子物质不能被清除。而 HP 采用的 HA130 型血液灌流器的吸附剂是由苯乙烯/二乙烯苯聚合而成的中性大孔吸附树脂,其外包被火棉胶,以改善血液相容性,其主要吸附相对分子质量为 300~50 000 的物质,特别是对蛋白结合类毒素吸附力强。但 HP 不能维持机体的水、电解质及酸碱平衡,因此联合 HD 能弥补单一 HP 或 HD 的不足,最大程度地清除毒素,维持内环境的稳定^[3]。

综上所述,本研究表明,HD 联合 HP 治疗尿毒症可使血中 ET、AT II、PTH 等致高血压物质水平下降,最大程度地降低患者的血压水平,减少患者降压药物的使用,节约患者的治疗费用,有助于降低患者心脑血管疾病的风险,对提高尿毒症患者生活质量具有积极意义,在今后的临床工作中值得进一步的推广。

参考文献

- [1] Agarwal R, Nissenson AR, Baillet D, et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med*, 2003, 115(4): 291-297.
- [2] 王梅. 血液透析的慢性并发症及处理 // 王海燕. 肾脏病学. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 2033-2039.
- [3] Ohsawa M, Kato K, Itai K, et al. Cardiovascular risk factors in hemodialysis patients: results from baseline data of kaleidoscopic approaches to patients with end-stage renal disease study. *J Epidemiol*, 2005, 15(3): 96-105.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会. 2004 年中国高血压防治指南(实用本). *高血压杂志*, 2004, 12(6): 483-486.
- [5] 王威, 姜探奇, 陈珠江, 等. 长期应用不同钙离子浓度透析液对血液透析患者血压影响的对照研究. *中国危重病急救医学*, 2007, 17(4): 236-238.
- [6] 王成, 姜探奇, 陈珠江, 等. 长期应用不同钙离子浓度透析液对血液透析患者血压影响的对照研究. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(4): 236-238.
- [7] Rahman M, Smith MC. Hypertension in hemodialysis patients. *Curr Hypertens Rep*, 2001, 3(6): 496-502.
- [8] 夏运凤, 甘华. 尿毒症难治性高血压的发生机制. *山西医科大学学报*, 2002, 33(5): 479-481.
- [9] Hoffman A, Grossman E, Goldstein DS, et al. Urinary excretion rate of endothelin-1 in patients with essential hypertension and salt sensitivity. *Kidney Int*, 1994, 45(2): 556-560.
- [10] 张素荣, 陈志刚, 吕风华, 等. 冠心病和高血压血浆同型半胱氨酸及内皮素的变化. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(5): 309.
- [11] Ohkita M, Takaoka M, Matsumura Y. Drug discovery for overcoming chronic kidney disease (CKD): the endothelin ETB receptor/nitric oxide system functions as a protective factor in CKD. *J Pharmacol Sci*, 2009, 109(1): 7-13.
- [12] Velasquez MT, von Albertini B, Lew SQ, et al. Equal levels of blood pressure control in ESRD patients receiving high-efficiency hemodialysis and conventional hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 1998, 31(4): 618-623.
- [13] 王成, 姜探奇, 唐骅, 等. 不同血液净化方法对慢性肾功能衰竭维持性血液透析患者血清甲状旁腺素的影响. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(12): 753-755. (收稿日期: 2011-09-21)

(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国中西医结合急救杂志》对运用统计学方法的有关要求

- 1 统计学符号:按 GB 3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。
- 2 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。例如:调查设计分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等;临床试验设计应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等。主要做法应围绕重复、随机、对照、均衡 4 个基本原则概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。
- 3 资料的表达与描述:用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表达近似服从正态分布的定量资料,用中位数(四分位数间距) ($M(Q_R)$) 表达呈偏态分布的定量资料。用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚。用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。
- 4 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析。对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。
- 5 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 679$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$, $P < 0.05$ 和 < 0.01 3 种表达方式,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.000 1$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间。