

腹膜透析患者容量超负荷与内皮功能障碍密切相关

高彦利^{1,2}, 程李涛¹, 陈伯钧², 秦超^{1,3}, 顾玥¹, 汪涛¹

(1. 北京大学第三医院肾内科, 北京市 100083; 2. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东省广州市 510120;

3. 山东大学齐鲁医院肾内科, 山东省济南市 250012)

[关键词] 内科学; 容量超负荷; 内皮功能; 血流介导的扩张反应; 腹膜透析

[摘要] **目的** 探讨腹膜透析患者容量超负荷是否通过对血管内皮的损害导致患者心血管疾病的高死亡率。**方法** 采用横断面研究, 选取 81 例持续非卧床腹膜透析患者为研究对象, 容量指标用多频生物电阻抗分析仪测定, 采用身高标化的细胞外液作为容量指标, 用血流介导的扩张反应反映内皮功能, 血流介导的扩张反应为反应性充血后内径变化与静息内径比值。**结果** 有 37 例男性患者及 44 例女性患者入选本研究, 平均年龄和透析龄分别是 61±12 岁和 20±23 个月。女性患者血流介导的扩张反应明显高于男性患者(9.17%±6.23% 和 6.31%±5.01%, $P < 0.05$)。血流介导的扩张反应与体重($r = -0.308$, $P < 0.01$)、体质指数($r = -0.242$, $P < 0.05$)、收缩压($r = -0.228$, $P < 0.05$)、细胞外液($r = -0.404$, $P < 0.001$)和身高标化的细胞外液($r = -0.418$, $P < 0.001$)均存在负相关性。多元回归分析结果显示, 身高标化的细胞外液($\beta = -0.343$)、钙磷乘积($\beta = 0.442$)及透析龄($\beta = -0.237$)是影响血流介导的扩张反应的独立决定因素(校正 $R^2 = 0.327$)。**结论** 身高标化的细胞外液较高的患者血管内皮功能较差, 此结果有助于理解容量超负荷可增加腹膜透析患者心血管疾病的发生率和死亡率。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Volume Overload is Related to Endothelial Dysfunction in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients

GAO YarrLi^{1,2}, CHENG LiTao¹, CHEN BorJun^{1,2}, QIN Chao^{1,3}, GU Yue¹, and WANG Tao¹

(1. Division of Nephrology, the Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China; 2. Division of Cardiology, the Second Clinical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 3. Division of Nephrology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

[KEY WORDS] Volume Status; Endothelial Function; Flow-Mediated Dilatation; Peritoneal Dialysis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate whether volume overload poses its detrimental effect on cardiovascular mortality through endothelial dysfunction. **Methods** In this cross-sectional study, 81 stable patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) in a single center were recruited. Volume status was evaluated with extracellular water normalized by individual height (NECW), which was assessed by bioimpedance analysis. Endothelial function was estimated by endothelial-dependent flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery, which was expressed as the percentage change relative to the baseline diameter. **Results** There were 37 male and 44 female patients. Their mean age and dialysis duration were 61±12 years and 20±23 months, respectively. The FMD in female patients were significantly higher than that in male patients (9.17%±6.23% vs 6.31%±5.01%, $P < 0.05$). FMD was negatively correlated with weight ($r = -0.308$, $P < 0.01$), body mass index ($r = -0.242$, $P < 0.05$), systolic blood pressure ($r = -0.228$, $P < 0.05$), ECW ($r = -0.404$, $P < 0.001$) and NECW ($r = -0.418$, $P < 0.001$). No correlation was found between FMD and other variables. In multiple stepwise regression analysis, calcium x phosphate (Ca x P) product ($\beta = 0.422$, $P < 0.001$), NECW ($\beta = -0.343$, $P < 0.01$) and dialysis duration ($\beta = -0.237$, $P < 0.05$) were independent determinants of FMD (adjusted $R^2 = 0.327$ for this model). **Conclusion** Higher NECW was related to worse endothelial function. The results in this study may help us to understand the underlying mechanism of volume overload leading to increased cardiovascular morbidity and mortality in dialysis patients.

腹膜透析患者中, 容量超负荷现象很常见, 尤其在残肾功能完全丧失的患者中^[1]。高血压及左心

室肥厚的发生均与容量超负荷有关^[2], 而高血压及左心室肥厚都会增加心血管疾病的死亡率^[3]。有研究发现, 高血压早期虽无明显动脉硬化, 但已存在血管内皮功能的损伤^[4]。但是关于容量超负荷对心血管系统在血管水平的损害机制仍然不明确。如果容量超负荷可以直接作用于血管水平, 那么可以在早期控制容量以防止心血管疾病的发生。理论上, 大部分心血管疾病的发生都可以认为源自于血管内皮

[收稿日期] 2008-02-26 [修回日期] 2008-06-05

[基金项目] 教育部长江学者奖励计划; 教育部教育振兴行动计划专项基金(985工程)

[作者简介] 高彦利, 硕士, 研究方向为心血管, E-mail 为 gaoyanli521@163.com。程李涛, 博士, 助理研究员, 研究方向为肾脏病患者高血压和心血管疾病的发病机制。通讯作者汪涛, 长江学者特聘教授, 博士研究生导师, 研究方向为肾功能衰竭及其透析疗法, E-mail 为 wangt@bjmu.edu.cn。

功能紊乱,因此血管内皮功能紊乱被视为心血管系统损伤的一个早期标志^[5]。对于容量超负荷如何作用于血管内皮功能是我们研究的要点。

目前,由彩色多普勒超声仪测定血流介导的扩张反应(flow-mediated dilation of brachial artery, FMD)为反映血管内皮功能的指标^[6]。本研究旨在探讨腹膜透析患者中容量超负荷与内皮功能的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

持续非卧床腹膜透析患者 81 例,排除标准:透析龄短于 3 个月者;④充血性心力衰竭患者(心功能 III~IV);④未签署知情同意书者。该研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 多频生物电阻抗分析仪测定容量指标

容量指标用多频生物电阻抗分析仪(Xitron Technologies, San Diego, CA)测定。先测定患者的身高、体重(不包括衣服及腹腔内腹透液的重量),在安静舒适环境下进行容量测定,室温为 25℃,患者平卧休息 15 min,四片电极片分别贴于患者同侧手掌背面,手腕背面,足背部,然后输入患者性别、身高和体重,分析仪经分析得出细胞外液(extracellular water, ECW)、细胞内液(intracellular water, ICW)、总体液量(total-body water, TBW)等数据。采用身高标化的细胞外液(NECW)^[1]来反映容量状况。

1.3 血流介导的扩张反应的测量

患者暴露右侧上臂,如果右侧上臂有动静脉瘘,则采用左侧上臂,将血压计袖带绑在肘窝上约 5 cm,测量血压,用 7 MHz 线阵探头纵扫肱动脉,测量肱动脉基础内径,将袖带充气加至收缩压以上约 50 mmHg,阻断肱动脉血流 5 min,快速放气,约 45~60 s 后再次测量肱动脉内径。FMD=(充血后管腔内径-管腔基础内径)÷充血前管腔内径×100%。以 10%作为分组 FMD 的界值,因为有研究显示以 10%作为界值在预测冠心病方面有 91.5%的敏感性和 95%的特异性^[7]。因此,FMD<10%被分入异常 FMD 组,FMD≥10%被分入正常 FMD 组。

1.4 血压的测定

肾内科指定的护士经培训,负责所有的血压测量,严格控制测量方法。患者按常规服用降压药。在安静、舒适、室温为 25℃左右的房间静坐休息 10 min 后,使用经校正的汞柱式血压计进行血压测量,最终血压值取两次右侧肱动脉血压测量值的均值,两次测量时间间隔 2 min。

1.5 降压药使用情况

降压药分为六种:利尿剂、β受体阻断剂、钙拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂和 α受体阻断剂。降压药用药剂量采用世界卫生组织规定的限定日剂量(defined daily dose, DDD)计算标准计算。

1.6 生物化学指标检测和透析充分性评估

用溴甲酚紫法测定血清白蛋白,用超敏法测定高敏 C 反应蛋白(hypersensitive serum C-reactive protein, hs-CRP)。其它的生化指标,如血尿素氮、血肌酐、血钙及血磷由标准方法测得。透析充分性评估采用小分子溶质的清除状况通过平均总尿素清除指数 Kt/V 评估,总 Kt/V(tKt/V)的计算为腹膜透析 Kt/V(pKt/V)及残肾 Kt/V(rKt/V)两部分之和,尿素分布容积用 Watson's 公式计算。

1.7 统计学分析

使用 SPSS11.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用百分数表示,两组间计量数据比较用独立样本 *t* 检验,率或构成比的比较用 χ^2 检验,多元回归分析用于确定 FMD 与其它变量之间的关系,所有分析都采用双尾法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

81 例入选患者中,年龄 61±12 岁,身高 159±8 cm,体质指数 24±3 kg/m²,透析龄为 20±23 月。其中慢性肾小球肾炎占 20%,糖尿病占 26%,高血压占 16%,间质性肾炎占 16%,原因不明占 21%;有 67.9%患者服用了降压药,其中血管紧张素药物占 38.3%,β受体阻滞剂占 28.4%,钙拮抗剂占 46.9%,其它占 2.5%(表 1)。

2.2 血流介导的扩张反应与不同变量之间的比较

81 例入选患者中,有 20 例(25%)为 FMD 正常者,61 例(75%)为 FMD 异常者,两组之间没有年龄差异。异常 FMD 组男性较多,糖尿病患者较多,且 hs-CRP 和 NECW 均明显高于 FMD 正常组,血磷浓度及钙磷乘积明显低于 FMD 正常组。两组间血钠浓度、肌酐及腹膜功能、残肾功能、DDD 及总 Kt/V 均没有明显差异(表 1)。

2.3 相关和回归分析

FMD 与体重、体质指数、收缩压及 NECW 之间均有相关性,FMD 与年龄、hs-CRP、血钙、血磷、肾小球率过滤、残肾功能及总 Kt/V 之间均无相关性(表

2)。FMD 与其它变量之间的相关性进一步用多变量回归模型进行分析。模型中,凡认为可能对 FMD 产生影响的变量均入选,如性别(赋值女性=1,男性=0)、年龄、体质指数、糖尿病情况(赋值是=1,否=0)、透析龄(取 log 值)、降压药的使用情况(赋值是=1,否=0)、钙磷乘积、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、hs-CRP(取 log 值)、rKt/V、pKt/V 和 tKt/V 作为变量进行统计分析。结果发现只有钙磷乘积($\beta=0.442, P<0.001$)、NECW($\beta=-0.343, P<0.01$)及透析龄($\beta=-0.237, P<0.05$)与 FMD 相关(模型中矫正后 $R^2=0.327$;表 3)。

表 1. 临床资料

指 标	正常 FMD 组 (n=20)	异常 FMD 组 (n=61)
年龄(岁)	63±11	60±12
男性	20%	54.1% ^b
糖尿病	15%	37.7%
hsCRP(mg/L)	3.5±5.5	11.0±35.6 ^a
NECW(L/m)	8.08±1.15	9.86±2.01 ^b
钙磷乘积(mmol ² /L ²)	3.95±1.10	3.29±0.89 ^b
血磷浓度(mmol/L)	1.75±0.38	1.53±0.36 ^a
血钙浓度(mmol/L)	2.23±0.25	2.16±0.33
血钠浓度(mmol/L)	140.3±3.0	138.1±3.5
肾小球率过滤(ml/min)	2.17±1.89	2.15±1.43
收缩压(mmHg)	138±19	143±27
舒张压(mmHg)	79±12	83±12
脉压(mmHg)	59±22	60±22
DDD	1.88±1.32	2.46±1.64
肌酐	0.71±0.10	0.75±0.15
rKt/V	0.54±0.47	0.63±0.81
pKt/V	1.31±0.75	1.36±0.49
tKt/V	1.88±0.49	1.99±0.68

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与正常 FMD 组比较。

3 讨论

本研究中, FMD 与 NECW 存在相关性。在矫正一些混杂变量后, NECW、钙磷乘积、透析龄均与 FMD 相关。这个结果首次发现透析患者中容量指标与 FMD 之间的相关性。近年来对容量超负荷的关注越来越多,但对容量超负荷如何作用于心血管系统的研究还不是很多。FMD 为无创评价内皮功能的重要方法,且有反映一氧化氮水平的优点^[8],因此 FMD 越来越多地被用于评价内皮功能。

表 2. 多元回归分析

变量	相关系数	P 值
年龄(岁)	0.123	NS
hs-CRP(mg/L)	-0.036	NS
透析龄(月)	-0.136	NS
身高(cm)	-0.201	NS
体重(kg)	-0.308	<0.01
体质指数(kg/m ²)	-0.242	<0.05
收缩压(mmHg)	-0.228	<0.05
舒张压(mmHg)	-0.139	NS
脉压(mmHg)	-0.17	0.129
DDD	-0.183	NS
ECW(L)	-0.404	<0.001
NECW(L/m)	-0.418	<0.001
血钙浓度(mmol/L)	0.136	NS
血磷浓度(mmol/L)	0.12	NS
钙磷乘积	0.192	NS
血钠浓度(mmol/L)	0.152	NS
肾小球率过滤(ml/min)	-0.095	NS

表 3. 多元线性回归分析

变量	β	95% 可信区间	P 值	校正指数 R^2
钙磷乘积	0.442	1.168~ 3.806	<0.001	0.193
NECW	-0.343	-1.637~ -0.321	<0.01	0.284
透析龄	-0.237	-0.113~ -0.001	<0.05	0.327

NECW 为什么会明显影响 FMD 的机制,目前仍然只有一些推测,可能涉及以下几个方面。首先,容量超负荷可以通过增加应切力来损害内皮。有文献报道,在高血压患者中 FMD 明显低于血压控制正常者,此结果归结为此人群中应切力逐渐增加的结果。容量超负荷引起的体内水分过多导致高血压间接引起内皮功能紊乱很容易理解。但本研究中,经多元回归分析,收缩压和舒张压与 FMD 无明显相关性,提示在容量超负荷和内皮功能紊乱之间可能有其它机制的存在。另外,容量超负荷可能通过它与炎症的密切关系来损害内皮功能。研究发现容量超负荷可以增加通过胃肠道弥散的细菌和内毒素,进而引起炎症的发生^[9]。同时,在腹膜透析患者中,炎症可以导致内皮功能紊乱^[10,11]。在本研究中,hs-CRP 与 FMD 之间存在相关性的结果似乎支持我们的假设。然而,回归分析结果中排除了其它混杂因素后,hs-CRP 和 FMD 之间没有独立相关性。因此,

关于炎症与 FMD 之间的关系,尚需要进一步的研究。本研究结果发现,在腹膜透析患者中钙磷乘积与 FMD 之间的相关性,这个结果与以往结果并不完全一致。在一个研究中,原发性甲状旁腺功能亢进患者与对照组相比,内皮功能是受损害的^[12]。然而在高钙血症患者中进行的研究并没有得出这样的结论^[13]。关于目前结果不一致的原因尚不清楚,我们认为需要进一步的研究以澄清这一问题。

本研究不可避免存在一些缺陷。首先,用横断面的研究来推导 NECW 和 FMD 之间的关系具有一定的局限性,因为横断面研究决定了我们不能得出任何明确的因果关系。其次,有研究发现血管内皮依赖性舒张与年龄、甘油三酯、血压、血糖、和体质指数呈负相关^[14]。本研究中虽然很多混杂因素,如性别、年龄、体质指数、糖尿病状态、血脂水平、降压药物使用以及透析充分性等都在多元回归分析中得到了矫正,但是仍然可能存在一些未知的混杂因素。但是这个研究中的发现应当在进一步的前瞻性研究中予以证实。

总之,本研究发现持续非卧床腹膜透析患者中 NECW 与 FMD 存在密切关系。提示在腹透患者中,心血管疾病的死亡率可能与容量超负荷导致的内皮功能紊乱有关系。

[参考文献]

- [1] Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, et al. Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from a longitudinal study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, **18**: 797-803.
- [2] Lin YP, Chen CH, Yu WC, et al. Left ventricular mass and hemodynamic overload in normotensive hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2002, **62**: 1828-838.
- [3] Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, et al. Fluid status, blood pressure, and cardiovascular abnormalities in patients on peritoneal dialysis [J]. *Perit Dial Int*, 2002, **22**: 477-487.
- [4] 桂鸣,黄峻,王海燕,等. 非侵入法对高血压早期血管内皮功能障碍的评价[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11**: 242-244.
- [5] Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans [J]. *Circulation*, 1989, **79**: 93-100.
- [6] Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2005, **20**: 547-551.
- [7] Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **38**: 1843-849.
- [8] Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo [J]. *Circulation*, 1995, **91**: 1314-319.
- [9] Aguilera A, Codoceo R, Selgas R, et al. Anorexigen (TNF-alpha, cholecystokinin) and orexigen (neuropeptide Y) plasma levels in peritoneal dialysis (PD) patients: their relationship with nutritional parameters [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**: 1476-483.
- [10] Dogra G, Irish A, Chan D, et al. Insulin resistance, inflammation, and blood pressure determine vascular dysfunction in CKD30 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, **48**: 926-934.
- [11] Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, et al. Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease1 [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, **23**: 959-965.
- [12] Kosch M, Hausberg M, Vombrock K, et al. Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism [J]. *Am J Hypertens*, 2000, **13**: 759-764.
- [13] Neunteufl T, Katzschlager R, Abela C, et al. Impairment of endothelium-independent vasodilation in patients with hypercalcemia [J]. *Cardiovasc Res*, 1998, **40**: 396-401.
- [14] 刘金来,郝宝顺,朱承明,等. 高分辨率超声检测代谢综合征患者血管内皮功能[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12**: 90-92.

(此文编辑 文玉珊)