临床研究 DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.12.021

高通量透析对糖尿病性肾衰竭患者炎症介质、胰岛素抵抗及血脂的影响

张 雷

（广西梧州市工人医院肾内科，梧州 543001）

【摘 要】目的：分析高通量血液透析对糖尿病性肾衰竭患者炎症介质、胰岛素抵抗及血脂等方面的影响，探讨其临床应用前景。方法：40 例糖尿病性肾衰竭患者，20 例行高通量血液透析，20 例行常规低通量血液透析，治疗 6 个月后比较两组炎症介质指标、胰岛素抵抗指数及血脂水平的变化。结果：2 组治疗后血肌酐水平均明显下降（$P<0.01$）；高通量透析组治疗后炎症介质水平、胰岛素抵抗指数及血脂水平均较治疗前明显下降（$P<0.05$，$P<0.01$），而常规透析组除总胆固醇、载脂蛋白 B 等部分血脂水平较治疗前下降（$P<0.05$）外，余指标变化不明显（$P>0.05$）。结论：高通量血液透析应用于糖尿病性肾衰竭患者可有效清除中大分子炎症介质，减轻微炎症状态，改善胰岛素抵抗及纠正脂质代谢异常，从而控制糖尿病肾病的发展，减少心脑血管并发症发生，改善预后，值得临床推广应用。

【关键词】高通量；血液透析；糖尿病肾病；炎症介质；胰岛素抵抗；血脂

【中国图书分类法分类号】R587.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-09-02

High-flux dialysis on inflammatory mediators in diabetic patients with renal failure, insulin resistance and blood lipid

ZHANG Lei

(*Department of Nephrology Wuzhou Workers Hospital of Guangxi Wuzhou*)

【Abstract】*Objective*: To analyze the high-flux hemodialysis in diabetic renal failure patients with inflammatory mediators, insulin resistance and blood lipids, etc., and to explore its clinical application. *Methods*: 40 cases of diabetic renal failure patients, 20 cases of high-flux hemodialysis, 20 cases of conventional low-flux hemodialysis, 6 months after treatment were compared indicators of inflammatory mediators, insulin resistance index and serum lipid level changes. *Results*: After treatment, serum creatinine levels were significantly decreased ($P<0.01$); high-flux dialysis group after treatment, levels of inflammatory mediators, insulin resistance index and serum lipid levels decreased significantly compared with before treatment ($P<0.05$, $P<0.01$), In addition to the conventional dialysis group total cholesterol, apolipoprotein B and some other blood lipid levels than before treatment ($P<0.05$), the remaining indicators did not change significantly ($P>0.05$). *Conclusion*: applied to high-flux hemodialysis in patients with diabetic kidney failure, which can effectively remove the large molecules of inflammatory mediators, reduce the micro-inflammatory state, insulin resistance and to correct abnormal lipid metabolism, thus controlling the development of diabetic nephropathy and reduce cardiovascular complications occurred, to improve the prognosis, is worthy of clinical application.

【Key words】high flux; hemodialysis; diabetic; inflammatory mediators; insulin resistance; blood lipid

糖尿病肾病血液透析患者预期寿命普遍低于其他维持性血液透析病人，心脑血管疾病是其主要并发症及死亡原因[1]，这与糖尿病性肾衰竭患者普遍存在微炎症状态[2]、胰岛素抵抗[3,4]及脂质代谢异常[5]密切相关。高通量血液透析具有更大的超滤系数和吸附功能，能更好地清除多种炎症介质及改善胰岛素抵抗[6]，减少心脑血管并发症的发生。我们回顾性分析自 2008 年起应用高通量血液透析治疗的 2 型糖尿病性肾衰竭患者，取得良好疗效，现报告如下。

作者介绍：张 雷（1976-），男，主治医师，讲师，研究方向：肾脏病学、血液净化学。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2008 年 1 月至 2010 年 7 月在广西梧州市工人医院先后收治的 2 型糖尿病肾病，维持性血液透析 6 个月以上

的病例 40 例，糖尿病诊断符合 1999 年 WTO 制定的糖尿病诊断和分型标准，糖尿病性肾衰竭诊断须符合：(1)糖尿病史 5 年或以上；(2)出现蛋白尿、肾功能衰竭，血肌酐>500 μmol/L，需行维持性血液透析治疗；(3)眼底检查提示糖尿病Ⅳ期眼底血管改变。20 例行高通量血液透析治疗为高通量透析组（HFD 组），20 例行常规血液透析治疗为常规透析组（HD 组），排除近 1 个月来存在感染、手术、创伤、肿瘤、活动性自身免疫性疾病及 2 周内曾应用肾上腺皮质激素和免疫抑制剂的患者；2 组均签署知情同意书；对两组病例的性别、年龄、体重、病程、透析龄及透析频次等一般资料进行均衡性比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），两组资料具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均常规予控制血糖、血压、改善微循环等相对固定的内科治疗；高通量透析组采用德国费森尤斯公司产聚砜膜中空纤维透析器 F60 型[膜面积 1.3 cm^2，超滤系数 40 ml/(mmHg·h·m^2)]，常规透析组采用德国费森尤斯公司产聚砜膜中空纤维透析器 F6 型[膜面积 1.3 cm^2，超滤系数 5.5 ml/(mmHg·h·m^2)]。透析机为德国费森尤斯公司产 4008B 型号，透析液为碳酸氢盐透析液，血流量 200 ml/min，透析液流量 500 ml/min，血液透析 4 h，肝素用量首剂 1 mg/kg，此后 8~12 mg/h。

1.2.2 评价方法 治疗前及治疗 6 个月后所有病例均检验肾功能指标、炎症介质指标、糖代谢指标及血脂指标等的水平，计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及比较各指标差异。其中肾功能指标：血肌酐(SCr)；炎症介质指标：C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)；糖代谢指标：空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbAlc)、空腹胰岛素(FINS)；血脂指标：三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 B(APOB)。

1.2.3 检测方法 SCr、FPG、HbAlc、TG、TC、LDL、APOB 用全自动生化仪，FINS 用放射免疫法，CRP 用速率散射比浊法，IL-6、TNF-α 用 ELISA 法，HOMA-IR 采用公式法计算(HOMA-IR=FINS×FPG/22.5[7])。

1.2.4 统计方法 计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验，治疗前后采用配对 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验，$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组病例治疗前、后肾功能及炎症介质指标比较

见表 1，2 组透析后血肌酐水平均较透析前明显下降，两组内治疗前后比较差异均有统计学意义（$P<0.01$），2 组下降幅度差异无统计学意义（$P>0.05$）；高通量透析组治疗后 CRP、IL-6、TNF-α 等炎症介质水平较治疗前明显下降，其差异有统计学意义（$P<0.05$，$P<0.01$），而常规透析组治疗前后炎症介质水平变化不明显，其差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.2 2 组治疗前、后糖代谢指标比较

见表 2，高通量透析组治疗后 FINS、HOMA-IR 较治疗前明显下降，其差异有统计学意义（$P<0.05$、$P<0.01$），而常规透析组治疗前后糖代谢指标变化不明显，其差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.3 2 组治疗前、后脂代谢指标比较

见表 3，高通量透析组治疗后 TG、TC、LDL、APOB 等各脂代谢指标均较治疗前明显下降，其差异均有统计学意义

表 1 两组治疗前、后肾功能及炎症介质指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	SCr（μmol/L）	CRP（mg/L）	IL-6（pg/ml）	TNFα（pg/ml）
HFD组（n=20）	治疗前	587.25 ± 100.73	10.91 ± 3.87	123.87 ± 30.25	90.81 ± 24.65
	治疗后①	280.62 ± 67.43②	8.47 ± 2.74①③	101.99 ± 17.51②④	72.39 ± 16.83②④
HD 组（n=20）	治疗前	596.13 ± 120.44	10.77 ± 3.65	121.25 ± 32.71	91.57 ± 26.62
	治疗后①	301.41 ± 69.83②	10.75 ± 3.47	123.16 ± 28.93	91.16 ± 25.33

注：组内治疗前、后比较①，$P<0.05$；②，$P<0.01$；组间治疗后比较③，$P<0.05$；④，$P<0.01$

表 2 两组治疗前、后糖代谢指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	FPG（mmol/L）	HbAlc（%）	FINS（μU/ml）	HOMA-IR
HFD 组（n=20）	治疗前	11.24 ± 5.41	8.42 ± 1.43	12.31 ± 4.72	6.41 ± 3.17
	治疗后①	10.81 ± 4.82	8.55 ± 1.23	8.71 ± 3.15②④	4.85 ± 1.25①③
HD 组（n=20）	治疗前	10.84 ± 4.93	9.17 ± 1.56	13.51 ± 5.24	6.56 ± 3.24
	治疗后①	11.05 ± 4.26	9.34 ± 1.36	14.17 ± 4.92	6.58 ± 3.57

注：组内治疗前、后比较①，$P<0.05$；②，$P<0.01$；组间治疗后比较；③，$P<0.05$；④，$P<0.01$

表 3 两组治疗前、后脂代谢指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	TG（mmol/L）	TC（mmol/L）	LDL（mmol/L）	APOB（g/L）
HFD 组（n=20）	治疗前	3.21 ± 0.67	6.44 ± 0.82	3.17 ± 0.44	1.73 ± 0.54
	治疗后①	2.13 ± 0.43②④	5.74 ± 0.78②	2.51 ± 0.35②③	0.85 ± 0.43②④
HD 组（n=20）	治疗前	3.14 ± 0.55	6.53 ± 0.76	3.06 ± 0.47	1.78 ± 0.56
	治疗后①	3.02 ± 0.68	6.07 ± 0.65①	2.89 ± 0.65	1.43 ± 0.53①

注：组内治疗前、后比较①，$P<0.05$；②，$P<0.01$；组间治疗后比较；③，$P<0.05$；④，$P<0.01$

（$P<0.01$），而常规透析组治疗后仅 TC、APOB 等部分指标较治疗前下降（$P<0.05$），且下降幅度较高通量透析组小，两组治疗后比较 TG、LDL、APOB 等指标差异有统计学意义（$P<0.05$，$P<0.01$），常规透析组 TG、LDL 等指标治疗前后变化不明显，其差异无统计学意义（$P>0.05$）。

3 讨 论

糖尿病肾病为糖尿病最主要、最严重的并发症之一，相当部分病例最终发展至慢性肾功能衰竭，尿毒症阶段，我们在临床中发现糖尿病性肾功能衰竭患者预后普遍较其他原发病所致的肾功能衰竭患者为差，相当多病例死于心脑血管并发症，其发病率及病死率是一般人群的 10~20 倍[1]。糖尿病肾病病因和发病机制涉及许多方面，近年来微炎症状态、胰岛素抵抗及脂质代谢异常在促进肾小球硬化进展及导致心脑血管并发症方面的研究已日益受到重视。微炎症状态是指尿毒症维持性血液透析治疗患者没有全身或局部明显的临床感染征象，但是存在低水平、持续的炎症状态，表现为炎症介质水平升高[8]。其主要标志物为 CRP、IL-6、TNF-α 等急性时相反应蛋白。炎症介质升高的原因有肾功能减退对促炎因子的清除减弱、细菌与病毒的持续感染、透析膜的生物不相容性、透析液的污染、血管通路感染以及透析对炎症介质的清除不充分等各方面。约 35%~65%规律性血液透析的终末期肾病患者表现出慢性持续性炎症状态[9]。研究[2]已证实炎症状态与心脑血管疾病密切相关，其可通过破坏内皮细胞稳定及氧化应激导致血管损伤，从而加速心脑血管的动脉粥样硬化性病变。胰岛素抵抗在 2 型糖尿病肾病的发生、发展中亦起着重要作用，其往往在糖耐量减低出现以前就已存在，它不仅是导致糖尿病的直接原因，而且还是糖尿病心脑血管并发症形成的基础[3,4]。在胰岛素抵抗状态时：(1)肝脏合成和分泌 LDL 和 TG 增多、清除减少，血中 TG 浓度明显升高[10]，从而促进肾小球的硬化；(2)胰岛素介导的扩张血管作用减弱，肾小球出球小动脉过度收缩，导致肾小球血流量增加，肾小球处于高灌注状态；(3)胰岛素选择性增加肾小球滤过膜的通透性，使肾小球处于高滤过状态；(4)胰岛素可降低肾近曲小管对白蛋白重吸收的饱和域值，使白蛋白重吸收减少，尿蛋白排出增多[11]；(5)胰岛素作用于肝脏急性时相蛋白的生理功能受到影响，导致 CRP 合成增加，IL-6、TNF-α 高表达[12]。因此胰岛素抵抗作为心脑血管并发症的独立危险因素与糖尿病肾病的预后密切相关[13]。另外亦有研究[14]显示脂质代谢异常为 2 型糖尿病及其并发症的原发性病理生理过程，升高的脂类可沉积在肾小球基底膜，引起肾小球损伤[15]，富含 TG 的 LDL 水平高低与动脉粥样硬化程度相关，是独立的致动脉粥样硬化高危因素。

糖尿病性肾衰竭患者主要依赖维持性血液透析治疗以维持生命，规律、充分的血液透析能有效清除体内过多的水分及毒素，但相当部分患者疗效欠佳，预期寿命较短。常规血液透析仅能清除分子量小于 500 Da 的小分子毒素，对于 CRP、IL-6、TNF-α 等中、大分子量的炎症介质则清除效果欠佳。高通量血液透析是近年来在血液净化领域新兴的一种透析方法，不少研究表明应用 HFD 可以改善透析患者的微炎症状态[16,17]。本研究结果显示，两组透析后血肌酐均明显下降，提示两种透析方法对小分子物质的清除效果相当，而高通量透析组对 CRP、IL-6、TNF-α 等中、大分子的炎症介质清除明显，胰岛素抵抗指数及血脂水平均较治疗前明显下降，常规透析组炎症介质、糖代谢、脂代谢等各指标变化不明显，考虑与高通量滤器具有的高通透性及溶质扩散性能有关，其可通过对流及吸附作用清除炎症介质，从而能更有效地清除体内毒素和改善微炎症状态[18]，从而减轻了对胰岛 β 细胞及胰岛素受体的刺激，减少了 FINS 的释放；同时，高通量滤器增加了对血浆胰岛素的清除，降低了 FINS 水平，最终导致高通量透析组患者的 HOMA-IR 水平较治疗前明显下降，因此改善了胰岛素抵抗状态。当然，由于本研究样本含量较少、观察时间较短、微炎症状态的影响因素较多等原因，高通量滤器确切的清除效果还需多中心、大样本、长疗程的临床研究进一步明确。

综上所述，高通量透析较常规透析，其具有能有效清除中、大分子量的炎症介质，减轻微炎症状态，改善胰岛素抵抗状态及调节脂代谢紊乱等优势，可作为糖尿病性肾衰竭患者的长期透析方法，其可延缓糖尿病肾病的发展，减少心脑血管并发症的发生。

参 考 文 献

[1] Foley R N, Parfrey P S, Sarnak M J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease[J]. Am J Kidney Dis, 1998, 32:S112-119.

[2] Kaysen G A. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences[J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12(4):1549-1557.

[3] Ginsberg H N. Insulin resistance and cardiovascular disease[J]. J Clin Invest, 2000, 106(4):453.

[4] Landsberg L. Insulin resistance and hypertension[J]. Clin Exp Hypertension, 1999, 21(3):885.

[5] 冯 萍，王 超，金慧英. 2 型糖尿病肾病与血脂及胰岛素抵抗的关系[J]. 临床医学，2002，22(11)：11.

[6] 刘晓斌，王 凉，刘 斌，等. 高通量血液透析对糖尿病肾病维持性血液透析患者胰岛素抵抗的影响[J]. 中国血液净化，2011，10(1)：22-24.

[7] Diez J J, Iglesias P, Fernandez-Reyes M J, et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease[J]. Clin Endocrinol (oxf), 2005, 62(7):242-249.

[8] Schomig M, Eisenhardt A, Ritz E. The Microinflammatory state of uremia[J]. Blood Purif, 2000, 18(3):327-332.

[9] Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient[J]. Blood Purif, 2001, 19(4):53-61.

临床研究 DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.12.022

呼吸机相关性肺炎继发肺真菌感染的危险因素分析

黄玉晖，谭　辉，朱大庆，李炽观，何炳文
（湖南省郴州市第一人民医院呼吸内科，郴州　423000）

【摘　要】目的：探讨呼吸机相关性肺炎（Ventilator associated pneumonia，VAP）继发真菌感染的有关危险因素，为临床早期诊断及治疗提供参考依据。方法：回顾性收集本院呼吸内科 2005 年 6 月-2010 年 6 月期间经临床确诊为 VAP 的 126 例患者的临床资料，根据是否继发肺真菌感染分为真菌感染组（56 例）和非真菌感染组（70 例），分别对性别、年龄、合并基础疾病、血糖、低蛋白血症、气管切开、深静脉置管、机械通气时间、放疗或化疗、抗生素使用时间、联合应用抗生素、激素（或免疫抑制剂）、APACHE Ⅱ评分等 13 项危险因素进行单因素分析，并对显著相关性危险因素进行 *Logistic* 回归分析。结果：单因素分析显示年龄、合并基础疾病、血糖、低蛋白血症、机械通气时间、放疗或化疗、抗生素使用时间、联合应用抗生素、激素（或免疫抑制剂）、APACHE Ⅱ评分呈显著相关性；*Logistic* 回归分析提示年龄、血糖、机械通气时间、放疗或化疗、抗生素使用时间、联合应用抗生素、激素（或免疫抑制剂）、APACHE Ⅱ评分与继发肺部真菌感染呈显著相关性。结论：VAP 真菌感染受多种因素影响，临床治疗时应具体分析，对于高龄、机械通气时间长、血糖控制差、联合使用抗生素及时间长、激素（或免疫抑制剂）、APACHE Ⅱ评分等提示存在继发真菌敏感危险因素的，应重视这些危险因素的预测价值。

【关键词】呼吸机相关性肺炎；真菌感染；危险因素
【中国图书分类法分类号】R563.1　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2011-08-25

Risk factors analysis of secondary pulmonary fungal infections related to ventilator associated pneumonia

HUANG Yu-hui, TAN Hui, ZHU Da-qing, LI Zhi-guan, HE Bing-wen
(*Department of Respiratory Internal Medicine, the First People's Hospital of Chenzhou in Hunan Province*)

【Abstract】*Objective*: To explore the risk factors for secondary pulmonary fungal infections related to ventilator associated pneumonia (VAP) in order to provide the reference for clinical diagnosis and treatment. *Methods*: The clinical data of 126 patients with pulmonary fungal infections related to VAP from June 2005 to June 2010 were retrospectively collected. The patients were divided into fungal infection group (56 patients) and non-fungal infection group (70 patients). The risk factors including gender, age, complicated basic diseases, blood sugar, hypoalbuminemia, trachea incision, deep venipuncture, mechanical ventilation time, radiation or chemotherapy, time of using antibiotics, combined use of antibiotics, glucocorticosteroid (immunodepressant), and APACHE Ⅱ score were

作者介绍：黄玉晖（1970-），男，副主任医师，
研究方向：呼吸系统疾病。

[10] 李秀均，钱荣立.胰岛素抵抗及其临床意义[J].中国糖尿病杂志，1999，3(2)：163.
[11] Niskanen L，Laakso M.Insulin resistance is related to albuminuria in patients with type Ⅱ diabetes[J].Metabolism，1993，42(6)：1541.
[12] Festa A D，Agostino R J，Howard G，et al.Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome：the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)[J].Circulation，2000，102：42-47.
[13] De Mutsert R，Snijder M B，van der Sman-de Beer F，et al.Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up[J].J Am Soc Nephrol，2007，18：967-974.
[14] Mc Garry J D.Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes[J].Diabetes，2001，50(S2)：6.
[15] Larkings R G，Dunlop M E.The link between hyperglycaemia and diabetic nephropathy[J].Diabetolohia，1992，35：499.
[16] Rocco M V，Dwyer J T，Larive B，et al.The effect of dialysis dose and membrane flux on nutritional parameters in hemodialysis patients：results of the HEMO Study[J].Kidney Int，2004，65(4)：2321-2334.
[17] 蔡　砺，刘惠兰，吴　华，等.高通量血液透析可以有效地清除β2 微球蛋白和改善维持性血液透析患者的慢性炎症状态[J].中国血液净化，2010，9(1)：25-28.
[18] 宋大伟，徐世文，程绪荣，等.高通量透析对糖尿病性肾衰竭患者血糖与血脂 IL-6 及 PTH 的影响[J].中国中西医结合肾病杂志，2009，10(4)：153-154.

（责任编辑：关蕴良）