·综　　述·

血透患者残余肾功能的重要性及保护措施

张家铭　赵湘

尿毒症是各种慢性肾脏疾病的最终发展结局，严重威胁健康甚至生命。尿毒症患者可以选择血液透析、腹膜透析或者肾移植作为肾脏替代治疗，但目前使用最为广泛的还是血液透析治疗。大部分尿毒症患者在进入血液透析时尚存在小部分肾功能，即残余肾功能（residual renal function，RRF）。RRF是指肾组织受损后健存肾单位残存的功能，包括清除体内毒素、调节电解质平衡及内分泌功能。近年来，RRF的重要性日益受到关注，但目前对于血液透析患者的RRF研究相对较少，本次研究就血液透析患者RRF的重要性及保护措施加以综述。

1　血透患者RRF的重要性

1.1　RRF与死亡风险　尿毒症患者开始进行血液透析后，RRF会逐渐下降，但仍可维持在较低的水平，一旦RRF完全丧失，血透治疗的透析效能会大大降低，增加远期死亡风险。有研究显示，即使维持低水平的RRF也会降低血液透析患者的死亡率[1,2]，积极保护RRF可使血液透析患者获得较高的生存率及更高的生活质量[3]。NECOSAD研究发现，残余肾尿素清除指数每增高1/W的患者在未来的1.7年中的死亡率会下降56%[4]。王蕾[5]在对86例血液透析患者的研究发现，24 h尿量小于200 ml患者死亡率明显高于24 h尿量大于200 ml患者。在另一项前瞻性研究中，对患者进行为期（26.42±14.4）个月的随访后发现RRF下降速率快者较RRF下降速率慢者肾脏存活率更低[6]。李银辉等[7]的研究结果也证实，RRF组平均住院率及住院日均优于无RRF组，而住院患者往往因为急性心力衰竭、感染等原因而预后不佳，增加了死亡风险。

1.2　RRF与心脑血管疾病　心血管疾病是血液透析患者主要的死亡原因之一。已有研究证实，血透患者RRF降低是左心室肥厚的危险因素，同时RRF的逐渐丢失会导致血管内膜钙化[8]，引发心血管不良事件。RRF逐渐降低的患者，水钠清除率下降，体内容量负荷过大，导致高血压、左心室肥厚，最终引起心血管死亡事件的发生。在一项纳入了100例维持性血透患者的研究结果显示，将内生肌酐清除率<2.0 ml/min纳入RRF（-）组，内生肌酐清除率≥2.0 ml/min纳入RRF（+）组，治疗1年后RRF（+）组的左室射血分数及左室短轴缩短率水平均高于RRF（-）组[9]，证实了RRF能改善心功能。芮金兵等[10]的一项研究表明，脑出血组的RRF明显低于对照组，提示RRF的降低会增加远期脑血管事件发生风险，其中的机制可能与低RRF患者水钠潴留、某些血管活性物质代谢异常导致难以控制的血压增高有关。但RRF与脑出血关系更深层次的机制有待进一步研究。

1.3　RRF与营养不良　营养不良是维持性血液透析病人常见的一种病理状态。导致营养不良的因素较多，包括各种蛋白及能量代谢失衡、激素分泌紊乱及长期厌食导致食物摄入过少等，而RRF有利于改善营养不良。钟波等[11]对透析时间超过2年的血液透析患者进行随访，结果显示有RRF的血液透析患者平均血清白蛋白浓度和平均标准化蛋白分解率明显高于无RRF的血液透析患者，而两组病人残余肾尿素清除指数基本持平。张永等[12]的研究结果也显示，RRF（+）组的平均标准化蛋白分解率明显高于RRF（-）组；规律透析1年后RRF（+）组的平均标准化蛋白分解率进一步升高，从而证实RRF有利于增加血透患者的营养摄入，并促进蛋白质的利用。回顾文献[13]，RRF有利于改善营养状况的机

DOI：10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.02.018

作者单位：310053　浙江杭州，浙江中医药大学第二临床医学院（张家铭）；浙江省人民医院肾内科（赵湘）

通讯作者：赵湘，Email：zhaoxiang7-7@163.com

制主要包括以下几点：①有助于纠正酸中毒：RRF存在时通过尿液增加了酸性物质的排泄，减少了蛋白质的分解；②有助于清除血浆内全段甲状旁腺素：甲状旁腺素的减少则可减少氨基酸的分解代谢；③有助于红细胞生成素的合成及维生素D的转化：RRF的存在使机体能够继续合成部分红细胞生成素，并使25(OH)D转变为有活性的1,25$(OH)_2D_3$，从而使贫血状态及骨代谢状态得到改善，营养状态得到提高。因此，在血液透析过程中维持一定的RRF在一定程度上可以改善营养状况及微炎症状态，减少相关并发症。

1.4　RRF与钙磷代谢及毒素清除　钙磷代谢异常是维持性血透患者常见的并发症[14]，影响着血液透析患者的长期预后。高磷血症及高甲状旁腺激素血症患者的心血管事件发生及死亡率明显增加；严重的钙磷代谢紊乱会导致血管钙化及心脏肥大[15]；高磷血症会促使血管组织向成骨细胞分化，成骨细胞转录因子表达增加，加速血管内膜的矿化[16]。拉丁美洲一项针对维持性血透患者的研究结果显示，过高或过低的血磷及血钙浓度会增加血液透析患者的全因死亡率[17]。亦有学者研究证实，有RRF的腹膜透析患者血磷、钙磷乘积水平及钙磷乘积明显低于无RRF患者，其心血管及瓣膜钙化的风险也明显降低[18]。另一项研究也证实，有RRF患者其血钙水平高于无RRF患者，而血磷、血甲状旁腺素低于无RRF患者；并且较低水平RRF也能有效清除血磷及PTH等中大分子毒素[5]。

甲状旁腺激素、β2微球蛋白等大分子毒素与蛋白的结合力较高，其在体内积累易导致外周神经病变、心血管疾病、肾性骨病及营养不良等并发症的发生[19,20]。RRF的滤过功能是保证维持性血透患者水分、溶质及大分子毒素得以清除的关键。石超等[21]研究结果显示，RRF较高血透患者的β2微球蛋白、全段甲状旁腺激素、甘油三酯、总胆固醇和血磷水平显著低于RRF较低血液透析患者。

2　血透患者RRF的保护措施

2.1　调整透析频率　有报道指出，虽然45%的患者在初始透析时残余肾的估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)还有1 $ml \cdot min^{-1} \cdot 1.73\ m^{-2}$，但在传统的每周3次血液透析中第1年死亡率仍相当高[22]。台湾的一项为期7年的观察性研究结果显示：与每周3次的血液透析相比，每周2次的血液透析患者有更慢的RRF降低率，更多的尿量，更高的内生肌酐清除率，更低的β2-微球蛋白，更少的透析中低血压发生率及更低的住院率[23]。程立新等[24]研究亦发现，透析频度影响维持性血液透析患者RRF下降速度，血液透析频率较低(每两周透析2次)的患者RRF下降速度低于每周透析3次患者。因此，应该定期动态监测患者在透析过程中营养学指标及炎症指标的变化，适当降低透析频率，达到保护RRF的目的。

2.2　使用血管紧张素转换酶抑制(angiotensin converting enzyme inhibitor,ACEI)，血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)类药物在腹膜透析患者中，ACEI及ARB类药物的使用可以延缓RRF的进展，并与RRF的保护及较低的死亡率相关[25]。在一项纳入了42例血液透析患者为期1年的随机对照研究中显示，依那普利治疗组较对照组有明显保护RRF的作用[26]。另一项随机对照试验将60例腹膜透析患者随机分成雷米普利治疗组和对照组，经过12个月的治疗，前一组患者的肾小球滤过率下降2.07 $ml \cdot min^{-1} \cdot 1.73\ m^{-2}$，且在治疗中14例出现无尿，而后一组肾小球滤过率下降3.00 $ml \cdot min^{-1} \cdot 1.73\ m^{-2}$，在治疗中22例出现无尿，表明ACEI可以延缓腹透患者RRF的进行性下降，延缓发展至完全无尿的时间[27]。有学者将血透患者分为缬沙坦组和对照组，2个月后测定eGFR、残余肾尿素清除指数、24 h尿量，结果表明两组24 h尿量均减少，但对照组较缬沙坦组减少更明显，两组的eGFR都明显下降，但缬沙坦组下降缓慢，因此使用缬沙坦可以延缓血透患者RRF的丢失[28]。肾素-血管紧张素系统阻断剂能保护透析患者RRF与其减少肾素-血管紧张素系统的终产物醛固酮有关，因为醛固酮能增加炎症趋化因子的表达水平，从而加速RRF的丢失。

2.3　使用生物相容性膜及超纯水　在传统的血液透析中，非生物相容性膜可激活补体及炎症介质，最终导致营养不良、炎症状态、心血管事件的发生，而使用生物相容性膜后，这些促炎症效应则明显下降。一项研究结果显示，使用聚砜膜组较使用铜铵膜组的第6个月残余肾尿素清除指数下降分别为1.9 ml/min和3.6 ml/min[29]，可见聚砜膜组保护RRF的作用更明显。

透析用水的质量对RRF的保护也非常重要。徐华庆等[30]的研究指出维持性血液透析患者在使用超纯水8个月后，其血清肿瘤坏死因子α，C反应蛋

白,白细胞介素6等指标均明显降低,且明显改善了维持性血透患者的贫血及营养状况。由此可见超纯水的使用可以减少炎症反应及炎症刺激,从而保护RRF。

2.4 保持血流动力学的稳定 对于维持性血液透析患者来说,血流动力学的急剧变化与残余肾功能的下降有着密切的关系。若血液透析过程中大量脱水,将造成肾小球低灌注状态,从而会导致RRF的减少。韦洮等[6]研究根据RRF下降率将患者分为RRF下降率高和下降率低两组,在透析开始时,两组的尿量、肌酐及eGFR差异无统计学意义,随着透析时间的延长,多元线性回归分析显示脱水量大、收缩压增高是RRF独立的影响因素。有研究通过对74例血液透析患者进行液体平衡管理,随访12个月后,结果显示透析前血压过高,以及透析过程中超滤量过大,会导致保护RRF失败[31]。因此,维持血流动力学的稳定对RRF的保护有着重要意义,通过控制血压、减少透析期间体质量增长、避免透析过程中过大的超滤量等都可以减少血流动力学的波动,从而起到保护RRF的作用。

2.5 其他 血管造影剂及氨基糖苷类抗生素的使用均是加速血透患者RRF下降的危险因素[32],应尽量避免,如确实需要使用这些药物时,可采取预防措施,如适当水化或使用最小药物剂量。有报道显示,血液透析患者在使用具有肾毒性的对比剂时,可以通过口服N-乙酰半胱氨酸来保护RRF[33]。至于利尿剂的使用是否有助于保护RRF尚未有明确定论,尚需进一步研究。另外,虽然维生素D在大多数透析患者中的应用能促进骨代谢平衡,提高慢性肾脏病患者的生存率,但其是否有助于延缓RRF的下降目前也尚无广泛研究及结论,也有待进一步探讨论证。

综上所述,RRF在血液透析患者中有着极其重要的作用,其与死亡风险、心脑血管疾病、营养不良及钙磷代谢等方面都有着密切联系,通过调整血透患者的透析频率、保持血流动力学稳定,同时使用ACEI及ARB类药物,使用生物相容性膜及超纯水均有助于延缓RRF的下降速度,并对保护RRF起着重要意义。同时,目前关于利尿剂及维生素D的使用能否起到保护RRF的作用有待进一步研究。

参考文献

1 Brener ZZ, Thijssen S, Kotanko P, et al. The impact of residual renal function on hospitalization and mortality in incident hemodialysis patients [J].Blood Purification, 2011,31(4):243-251.

2 Kim SG, Kim NH. The effect of residual renal function at the initiation of dialysis on patient survival [J].Korean J Int Med,2009,24(1):55-62.

3 Liu X, Dai C. Advances in understanding and management of residual renal Function in patients with chronic kidney disease[J].Kidney Diseases, 2017, 2(4): 187-196.

4 Termorshuizen F, Dekker FW, Van Manen JG, et al. Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy survival in hemodialysis patients: an analysis of the netherlands cooperative study on the adequacy of dialysis (NECOSAD)-2 [J].J Am Soc Nephrol,2004,15(4):1061-1070.

5 王蕾.残余肾功能对血液透析患者钙磷代谢影响及死亡率的影响[J].泰山医学院学报,2013,34(2):98-100.

6 韦洮,王梅,燕宇,等.血液透析患者残余肾功能的变化及其影响因素[J].北京医学,2012,34(4):283-286.

7 李银辉,刘水仙,王晶,等.残余肾功能对维持性血液透析患者的影响[J].中国实验诊断学,2016,20(3):456-458.

8 Chen HC, Chou CY, Jheng JS, et al. Loss of residual renal function is associated with vascular calcification in hemodialysis patients[J]. Ther Apher Dial, 2016, 20(1): 27-30.

9 黄宇静,伍锦泉,黄力.残余肾功能对透析患者心功能影响的临床分析[J].热带医学杂志,2013,13(6):783-785.

10 芮金兵,潘超,苏红,等.维持性血液透析并发脑出血及其相关因素探讨[J].中国实用内科杂志,2006,26(3):208-209.

11 钟波,韦美加,那宇.残余肾功能对维持性血液透析病人营养状态的影响评估[J].中国中西医结合肾病杂志,2016,17(3):224-227.

12 张永,张建鄂,张庆红,等.维持性血透患者残余肾功能对营养状况的影响[J].郧阳医学院学报,2002,21(1):22-24.

13 赵明,李向东.残余肾功能对维持性血液透析患者营养状况及左心功能的影响[J].临床肾脏病杂志,2011,11(4):170-172.

14 Taniguchi MM. chronic kidney Disease- mineral and bone disorder the impact of CKD-MBD on mortality[J]. Clin Calcium,2010,20(7):1078-1087.

15 Pontoriero G, Cozzolino M, Locatelli F, et al. CKD patients: the dilemma of serum PTH levels [J]. Nephron Clin Pract,2010,116(4):c263-c268.

16 Mathew S, Tustition KS, Sugatani T, et al. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD [J].J Am Soc Nephrol,2008,19(6):1092-1105.

17 Naves-Diaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a larger sample dialysis patients from Latin American. The CORES study [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(5): 304-314.

18 王彬,何永成.维持性血液透析患者钙磷代谢紊乱与RRF的关系[J].中国医药指南,2011,9(17):47-49.

19 晨曦,臧丛生,于大川.高通量血液透析对尿毒症患者β_2微球蛋白清除效果的临床疗效[J].中国老年学杂志,2015,35(4):2237-2238.

20 Ramakrishna P, Reddy EP, Suchitra MM, et al. Effect of reuse of polysulfone membrane on oxidative stress during hemodialysis[J]. India J Nephrol, 2012, 22(2): 200-205.

21 石超,朱富祥.不同透析模式对维持性血液透析患者残余肾功能及毒素的影响[J].中国现代医生,2016,54(18):12-15.

22 Molnar MZ, Ojo AO, Bunnapratist S, et al. Timing of dialysis initiation in transplant-naive and failed transplant patients [J]. Nat Rev Nephrol, 2012, 8(5): 284-292.

23 Lin YF, Huang JW, Wu MS, et al. Comparison of residual renal function in patients undergoing twice-weekly versus three-times-weekly haemodialysis [J].Nephrology (Carlton), 2009, 14(1): 59-64.

24 程立新,吕洁,郭玉强,等.不同透析频率对维持性血液透析患者残余肾功能的影响[J].国际移植与血液净化杂志,2009,7(4):30-33.

25 Perl J, Bargman JM. The importance of residual kidney function for patients on dialysis: a critical review [J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53(6): 1068-1081.

26 Xydakis D, Papadogiannakis A, Sfakianaki M, et al. Residual renal function in hemodialysis patients: the role of Angoitensin-converting enzyme inhibitor in its preservation [J]. ISRN Nephrol, 2013, 2013: 184527.

27 Li PK, Chow KM, Wong TY, et al. Effects of an angiotensin - converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study [J]. Ann Inter Med, 2003, 139(2): 105-112.

28 孙丽霞.缬沙坦对血液透析患者残存肾功能的保护作用[J].内蒙古医学杂志,2009,41(9):1120-1121.

29 Lang SM, Bergner A, Topfer M, et al. Preservation of residual renal function in dialysis patients: effects of dialysis-technique-related factors [J]. Perit Dial Int, 2001, 21(1): 52-57.

30 徐华庆,李小青,何易.超纯水对于维持性血液透析患者透析效果及生活质量影响[J].中国农村卫生事业管理,2016,36(3):392-393.

31 张素馨,张志云.体液平衡管理对新进入维持性血液透析患者残余肾功能保护的作用[J].中国煤炭工业医学杂志,2017,20(5):513-516.

32 姜娜,姚强,钱家麒. 透析患者中残肾功能保护的重要性及其策略[J].中国中西医结合肾病杂志,2008,9(11):1008-1009.

33 Feldman L, Shani M, Sinuani I, et al. N-acetylcysteine may improve residual renal function in hemodialysis patients: a pilot study[J]. Home Hemodial Int, 2012, 16(4): 512-516.

（收稿日期　2017-10-12）
（本文编辑　蔡华波）

欢迎投稿　　欢迎征订