

高血压伴 DN 的肾脏保护作用是独立于其降压作用之外的,然而积极降压治疗对改善患者心血管及肾脏后果的有益效应是毋庸置疑的。因而在患者应用 ACEI 及 ARB 后血压未能降至目标水平时,应当加用其他降压药使血压下降并达标。

参考文献

- 1 Ruddy MC. Angiotensin II receptor blockade in diabetic nephropathy. (editorial). Am J Hypertens, 2002, 15: 468-471.
- 2 American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes Care, 2003, 25(Suppl 1): S94-S98.
- 3 United Kingdom Prospective Diabetes Study. A multicenter study. III. Prevalence of hypertension and hypotension therapy in patients with newly diagnosed diabetes. Hypertension, 1985, 7(Suppl 2): II 8-II 13.
- 4 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med, 1993, 329: 1456-1462.
- 5 Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. Ann Intern Med, 1993, 118: 577-581.
- 6 Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy. Lancet, 2000, 355: 253-259.
- 7 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med, 2001, 345: 861-869.
- 8 Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. For the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med, 2001, 345: 861-869.
- 9 Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. For the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, 2001, 345: 870-878.
- 10 Viberti G, Wheeldon NM. For the MARVAL Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: blood pressure independent effect. Circulation, 2002, 106: 672-678.
- 11 Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. Am J Cardiol, 2002, 89 (Suppl): 3A-10A.
- 12 Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril Microalbuminuria (CALM) Study. Br Med J, 2000, 321: 1440-1444.
- 13 Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies; challenges in improving prognosis. Am J Cardiol, 2002, 89(Suppl): 18A-26A.
- 14 Lewis EJ. The role of angiotensin II receptor blockers in preventing the progression of renal disease in patients with type 2 diabetes. Am J Hypertens, 2002, 15: S123-S128.
- 15 Weir MR. Diabetes and hypertension: How low should you go and with which drugs? Am J Hypertens, 2001, 14: 17S-26S.
- 16 American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care, 2002, 25(Suppl 1): S71-S73.

(收稿日期: 2003-01-16)

(本文编辑 李棉生)

糖尿病终末期肾病肾脏替代疗法

王质刚

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 发展

到终末期的过程是可以延缓但是不可逆的^[1], 近年国内外报道, 肾脏替代治疗人群原发于糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 者逐年增多, 美国 ESRDDN 统计占 35%, 日本 (1998) 为 35.7%。中华肾脏病学会统计 (1999), 血液透析 (hemodi-

作者单位: 100050 北京, 首都医科大学附属北京友谊医院肾内科

作者简介: 王质刚, 男, 医学本科, 教授, 博士生导师

通讯作者: 王质刚, 电话: 010-63014411-368

alysis, HD) 患者 DN 占 13.5%, 腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD) 患者占 12%。北京市 1999 年统计, 当年新进入替代治疗的患者中糖尿病患者占 10.8%, 北京友谊医院为 9%。

表 1 介绍终末期 DN 肾脏替代治疗的选择。

1 终末期糖尿病肾病(end-stage diabetic nephropathy, ESDN)开始透析的指标

ESDN 透析时机要提前, 通常肌酐清除率 $20\text{ml}/\text{min}$ 开始做瘘, 肌酐清除率 $15\text{ml}/\text{min}$ 开始透析, 如果患者有明显的尿毒症症状、心力衰竭、难以控制的高血压、视网膜病变应更早透析^[2]。日本作者 Kubo 根据肾功能、临床症状和生活质量提出透析评分新标准, 对 261 例 ESDN [12 例 1 型 DN, 249 例 2 型 DN, 平均年龄 (59 ± 12) 岁] 进行研究, $98.5\% > 60$ 分开始透析, $1.5\% < 60$ 分开始透析, 结果高分透析生存率明显低于低分透析者。

笔者经验, ESDN 患者尽管肌酐清除率 $> 15\text{ml}/\text{min}$, 如果发生与水潴留相关、而药物难以控制的心力衰竭和高血压, 应该立即透析, 特别是 PD (不影响残余肾功能, 根据病情掌握剂量, 甚至病情缓解可以停透), 少数病例经验表明, 及时透析是挽救患者生命的有效措施。

2 终末期糖尿病肾病透析的特点和常见并发症

ESDN 患者无论 PD 或者 HD, 必须充分透析。据报告, ESDN 透析患者若尿素清除指数 (Kt/V) < 1.0 , 死亡危险指数为 1.06, 如果 $\text{Kt}/V = 1.4$, 则死亡指数降至 0.59。控制血压非常重要, 约 50% ESDN 患者 HD 时需要服用降压药 (非糖尿病仅 27.7%), 而腹膜透析血压控制优于 HD^[3]。ESDN 有胰岛素增加的因素 (如胰岛素抵抗、胰高血糖素增加等), 也有胰岛素减少的因素 (如透析恢复对胰岛素的敏感性、残余肾功能进一步减损等), 所以要调整胰岛素剂量, 而且要个体化, 达到最佳的控制血糖水平。ESDN 透析后营养不良发生率高, 由于糖尿病胃瘫和胃肠功能不好, 限制糖和蛋白质的摄入, 特别 PD 丢失蛋白均使营养不良加重。由于低蛋白血症和微炎症反应、氧化应激使血脂进一步升高, 还有透析相关因素如 PD 高糖血症, 血液透析长期应用醋酸盐和肝素也是导致血脂代谢异常的因素, 直接导致动脉粥样硬化和心血管疾病, 是糖尿病透析患者首要的死亡原因。另外, ESDN 透析患者也易并发外周血管病变、外周神经与植物神经病变、胃瘫与糖尿病胃肠病变以及视网膜病变。糖

尿病患者易感因素增多, 与高血糖、免疫功能低下和导管相关感染发生率高有关。

3 终末期糖尿病肾病透析疗法的问题与对策

3.1 腹膜透析 多数人认为腹膜透析适合于 ESDN 患者^[4,5], 因为腹膜透析有很多优点, 如血流动力学稳定、血浆溶质浓度相对稳定、无需血管通路、残余肾功能减损慢、容易控制高血压、心血管并发症少、容易纠正贫血、不需要复杂透析设备、清除中分子物质和 β_2 -MG 多、不用肝素, 减少肝素相关并发症、可以腹腔注入胰岛素, 具有生理性。但据美国肾脏资料系统 (USRDS) 的统计资料表明, 老年 ESDN 患者 PD 后远期生存率低于 HD 患者, 突出表现在心血管系统疾病 (如心肌梗死) 的死亡率明显高于 HD 患者, 使人对 PD 的评价提出质疑。众所周知, 腹膜透析的缺点是糖负荷过多, 易出现高脂血症、腹膜炎等感染并发症, 蛋白质和氨基酸丢失多、容易导致营养不良, 导管并发症多, 容易造成腹膜硬化失去功能。也有人提出腹膜透析容易产生水负荷过多, 容易导致心血管并发症。此外, 腹膜透析液为非生理性, PD 液含糖量高, 易引起胰高血糖素、高脂血症和肥胖; 高血糖使糖基化终末产物 (advanced glycosylated end products, AGEs) 增多, 引起相关病变; AGEs 还会导致腹膜和血管基膜增厚, 使透析效率下降; PD 液 pH 值低, 容易损伤细胞功能。腹膜透析液 (渗透剂、缓冲剂、渗透压) 也是非生物相容性, 研究表明, 4.25% 葡萄糖损害腹膜间质细胞, 细胞下基质裸露, 导致腹膜纤维化。乳酸盐作为缓冲剂, pH 值低损害细胞功能, 增加细胞内 H_2O_2 , 影响细胞功能, 抑制腹膜间皮细胞增殖, 抑制细胞吞噬、杀菌能力。PD 液包装掺入增塑剂, 证明增塑剂可能是导致腹膜硬化的原因之一。增塑剂也可能有对腹膜间皮细胞和成纤维细胞的直接毒性作用和间接影响腹膜免疫细胞功能。

3.2 血液透析 据美国 1994 年统计, 血液透析 1 年死亡率 11% ~ 30%, 经年龄矫正后比例有所下降。主要死因为心脏病 (冠心病、心力衰竭占 23% ~ 54%, 心肌梗死和心力衰竭年发生率 19.2%)、猝死、感染、终止治疗。诱发因素有高血压、高血糖、高血脂、动脉转移性钙化和透析相关因素。血液透析中常见并发症较多, 合理的预防并发症可以提高患者生活质量, 延长生存期。

3.2.1 透析中低血压 发生率约占 20%, 其原因与冠心病、心肌病、血管功能差、低蛋白血症、植物神经功能紊乱、严重贫血、心包积液等有关。处理包括:

碳酸氢盐或高钠(140~145mmol/L)透析液;低超滤率<500ml/min,或序贯透析、序贯滤过;低温透析;低血浆蛋白者,静脉点滴白蛋白或血浆;用促红细胞生成素纠正贫血使 Hct>30%;药物降压治疗者,透析前停药;透析中不进食,活动下肢;使用生物相容性好的透析膜。

3.2.2 高血压 约占 50%,原因包括容量依赖性、肾素依赖性;透析中血压升高,由于超滤使肾素血管紧张素活性增强。处理方法:缓慢超滤降至干体重;降压药物用血管紧张素转换酶抑制剂、钙拮抗剂,慎用 β 受体阻滞剂。

3.2.3 高血钾 胰岛素减少,组织抵抗胰岛素作用,醛固酮减少以及高血糖使细胞内钾外移导致高血钾。处理:控制含钾高饮食,控制血糖,忌用 β 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂。

3.2.4 调节胰岛素的剂量,稳定血糖 影响透析患者胰岛素用量的因素很多,胰岛素剂量要进行调整。进入透析治疗患者要减少胰岛素用量,透析前减量,透析后停用当次胰岛素;应用含糖(0.2%)透析液,以免发生透析后低血糖。患者食纳过多或伴有感染时,可酌情增加胰岛素剂量。

3.2.5 与血管通路有关问题

血管通路失败率 ESDN 血管通道 1 年存活 70%,2 年存活 67%,人工血管 1 年 69%。而非 ESDN 患者 1 年和 2 年存活率分别为 88%,77%。并发症以血栓、狭窄、感染、假性动脉瘤和高动力性心力衰竭多见。

桡动脉窃血综合征 ESDN 动静脉内瘘侧-侧吻合常发生窃血综合征,由于末梢缺血,表现手部水

肿、疼痛、麻木和变青紫色,甚至手指坏疽。动静脉端-侧吻合或结扎桡动脉远端可预防窃血综合征。

静脉压升高 ESDN 透析中,动静脉内瘘可以导致慢性水肿和拇指疼痛综合征,是由于远端静脉高压引起。静脉高压通常发生在血管通路静脉狭窄,或过去颈内静脉留置导管后导致近端静脉狭窄。处理方法是结扎内瘘或移植血管远端静脉支。

感染与血栓 3/4 ESDN 透析>3 年需要修整或取代移植血管,自体血管内瘘仅 20%需要手术干预,因而 ESDN 患者比非 DN 终末期肾病住院次数和住院时间都多。移植血管比自体血管更容易并发感染。瘘失败早期表现为静脉压>250mmHg(1mmHg=0.1333kPa),脉搏减弱。行血管造影或彩色多普勒可证实病变区,在狭窄段行血管成形术,或用移植血管搭桥重建。

缺血性单支神经病变 ESDN 做动静脉内瘘后,上肢常有多发远端单支神经病变,表现为突然前臂和手部肌肉疼痛、无力,这是血流突然转流到头臂静脉远端,使末梢神经缺血所致。阻断瘘血流,移除移植血管可使疼痛停止。

末梢血管病变 33% ESDN 透析患者无脉,6%患者截肢、肢体溃烂、坏疽。

神经病变 糖尿病性感觉、运动性神经病变经透析几乎无效,尿毒症和 ESDN 神经病变组织学改变相似,但肾移植后 ESDN 患者的神经病变很少进展。一组 1 型糖尿病患者透析 6 年后,53%有轻中度神经病变,15 例肾移植后无 1 例有相似的神经病变。用 CAPD 治疗,运动神经病变很少加重,这与连续不卧床腹膜透析有效地清除中分子物质有关。

表 1 终末期 DN 肾脏替代治疗的选择

项 目	腹膜透析	血液透析	肾移植
伴有肾外疾病	不受限	通常不受限	感染性、心血管疾病
>60 岁	不受限	不受限	根据病情决定
劳力恢复	很少	较少	肾功能正常者可恢复
死 亡 率	>N-DN 的 PD 和 HD	> N-DN 和 DN 肾移植	相当 N-DN 移植 2 年死亡率<血液透析
1 年存活率	大约 75%	大约 75%	>90%
10 年存活率	几乎无	<5%	约 20%
并发症	高血糖、血脂、截肢、失明	截肢、失明	缓慢氮质血症、高血压
优 点	自己操作,溶质浓度波动小	清除率、超滤率高	无症状,自由活动
缺 点	腹膜炎,胰高血糖素,高血糖,高血脂,住院日长	血管途径感染、堵塞、出血、低血压、铝中毒	药物副反应、肿瘤、HIV 费用高
患者承受能力	被动接受治疗,有并发症难于承受	常能耐受,但长期治疗心情压抑	肾功能正常,患者满意,慢性排斥,预后差
价 格	长期费用大于 HD	第 1 年<肾移植以后>肾移植	肾移植 1 年后费用低 胰腺+肾移植费用高

注:N-DN:非糖尿病肾病

ESDN 神经病变临床表现有胃瘫、神经膀胱、直立性低血压、便秘和突发夜间腹泻,严重影响患者生活质量。

3.3 骨病 ESDN 透析患者骨病特点为低转化、无矿化的类骨质堆积,骨形成减少,使铝沉积在骨化带。发现透析几年后,铝即沉积在骨表面。骨痛和骨折与铝相关骨病有关,最早可发生在透析后 2 年。甲状旁腺次全切除后加速铝相关骨病。ESDN 患者不应服含铝的磷结合剂,有骨病症状应检查血铝水平,可用去铁胺驱铝。

3.4 营养不良 ESDN 透析患者营养不良常见,与并发症(感染等)、血糖升高、糖原异生、肌肉分解增加、胃瘫、糖尿病腹泻、透析不充分有关。众所周知,死亡率与透析尿素下降率、血浆蛋白水平直接相关。通过胃肠内或胃肠外加强营养支持,必要时营养透析,用含糖透析液。

4 终末期糖尿病肾病肾移植或胰-肾联合移植

成功的肾移植,使患者失明和神经病变明显好转,但心血管疾病仍是失败和死亡的主要原因。HLA 相匹配的亲属供体移植肾存活时间最长,但无论 1 型糖尿病抑或 2 型糖尿病患者,与其 HLA 相匹配的同胞移植后糖尿病复发的概率也明显增高。

ESDN 最宜接受胰-肾联合移植,不必应用胰岛素,延缓或预防 DN 的复发,稳定运动神经元的病变,减轻已形成的视网膜病变、心肌和外周血管病变。据报道,胰-肾联合移植与单独肾移植患者存活率相近。胰岛细胞移植虽然成功率高,但是不能停用胰岛素。

5 终末期糖尿病肾病肾脏替代疗法的选择

终末期 DN 肾脏替代治疗各有利弊^[6],见表 1。

ESDN 患者透析不充分是常见的,透析剂量通常 Kt/V 要达到 1.4。血管通路问题往往是治疗失败的主要原因,由于植物神经病变和心血管病变,透析超滤引起低血压、心律不齐、心肌缺血是常见的。不能耐受透析的患者肾移植或肾-胰腺联合移植也不失为一种合理的选择。

参考文献

- 1 Kikkawa R, Togawa M, Isono M, et al. Mechanism of the progression of diabetic nephropathy to renal failure. *Kidney Int*, 1997, 52(Suppl 62): S39-S40.
- 2 Khanna R. Dialysis considerations for diabetic patients. *Kidney Int*, 1993, 43(Suppl 40): S58-S60.
- 3 Eioembergen WE, Port FK, Mauger EA, et al. A comparison of mortality between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 1995, 6:177-179.
- 4 Vigneau C, Trollet P, Labeeuw M, et al. Which method of dialysis for the type 2 diabetic? *Nephrology*, 2000, 21:173-176.
- 5 Diaz-Buxo JA, Cruz C, Gotch FA. Advance in end-stage renal diseases 2000. Continuous-flow peritoneal dialysis. Preliminary results. *Blood Purif*, 2000, 18:361-363.
- 6 李广然,叶任高. 终末期 DN 血液透析与持续性不卧床腹膜透析治疗对比研究. *中华内科杂志*, 1998, 37:631-632.

(收稿日期:2002-10-09)

(本文编辑 周宇红)

· 启 事 ·

征 订 启 事

《中华老年多器官疾病杂志》是经国家新闻出版署正式批准的新创医学学术期刊,由解放军总医院主管、该院老年心血管病研究所主办,王士雯院士任总编辑、国内多学科知名专家组成编委会。本刊于 2002 年 6 月创刊发行。

本刊是针对老年群体特点而创办的,老年多器官疾病是指老年人同时患有两种或两种以上疾病,或两个及两个以上器官疾病。本刊设有以下栏目:述评、论著、论著摘要、临床经验交流、临床病例(理)讨论、新药与临床、专题笔谈、综述、讲座、技术与方法、病例报告、学术动态等。读者对象为从事医学特别是老年医学的临床医师、科研、教学工作、保健人员,以及有关学科工作者。欢迎医务工作者踊跃投稿。欢迎广大读者订阅。

本刊为季刊,大 16 开本,80 页,每册定价 12 元,全年 48 元。中国标准刊号为 ISSN 1671-5403 CN 11-4786/R。邮发代号:82-408(2003 年邮局发行)。欲订购者可去当地邮局订阅或直接汇款至本刊编辑部。地址:北京市复兴路 28 号《中华老年多器官疾病杂志》编辑部,邮编:100853。联系人:方爱军。电话/传真:010-88270497。E-mail:zhlnldqg@yahoo.com.cn