

低钠透析对血液透析患者大动脉僵硬度的影响

孙芳¹ 周亦伦¹ 刘婧¹ 马丽洁¹ 沈洋¹ 黄静¹ 崔太根¹ 刘淼冰²

【摘要】目的 大动脉僵硬度的金标准——腹主动脉脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)是终末期肾脏病患者全因死亡和心血管死亡的独立危险因素。在非透析人群, 饮食钠摄入增多可升高PWV; 反之, 限盐可降低PWV。本研究旨在观察应用低钠透析液增加透析钠清除对血液透析患者大动脉僵硬度的影响。**方法** 选择处于干体质量的稳定血液透析患者16名。先应用标准透析液(钠浓度138mmol/L)透析1个月, 再将透析液钠浓度降为136mmol/L透析4个月(低钠透析)。研究期间未对饮食钠进行限制和干预, 并且每个月应用生物电阻抗仪对干体质量进行调节, 以保持透析后容量状态稳定。同时测量PWV、44h动态血压, 记录透析间期体质量增长、每月透析中低血压和肌肉痉挛的发生率。**结果** 随着低钠透析, 腹主动脉PWV显著下降(12.61 ± 2.30 比 11.74 ± 2.65 m/s, $P=0.005$); 44h动态收缩压和舒张压分别较基线水平下降10 mmHg和6 mmHg(1mmHg=0.133kpa), 而透析后容量状态无明显变化; 透析间期体重增长轻度下降(2.89 ± 0.66 比 2.67 ± 0.63 kg, $P=0.051$)。低血压和肌肉痉挛的发生率无明显变化。**结论** 降低透析液钠浓度可显著改善透析患者的大动脉僵硬度。

【关键词】 大动脉僵硬; 透析液钠; 血液透析

中图分类号: R318.16 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2012.08.006

The effect of lower sodium concentration in dialysate on arterial stiffness in hemodialysis patients

SUN Fang¹, ZHOU Yi-lun¹, LIU Jing¹, MA Li-jie¹, SHEN Yang¹, HUANG Jing¹, CUI Tai-gen¹, Liu Miao-bing²

¹Department of Nephrology and ²Department of Geriatric, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China. contributed equally to the work

Corresponding author: Liu Miao-bing; e-mail: liumiaobing@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective Aortic stiffness, as evaluated by pulse wave velocity (PWV), is an independent predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in hemodialysis (HD) patients. In general population, dietary salt loading increases PWV significantly, and lower sodium intake decreases PWV. In this study, we investigated whether the increase of sodium removal during dialysis by lower sodium concentration in dialysate could improve arterial stiffness in HD patients. **Methods** A total of 16 stable HD patients without chronic volume overload were enrolled. After one month period of dialysis using routine dialysate (138 mmol/L sodium), patients were treated with dialysate of lower sodium concentration (136 mmol/L sodium) in HD for 4 months, without change of instructions about dietary sodium control. During the study period, dry weight was adjusted monthly with the help of bioimpedance spectroscopy to maintain post-dialysis volume status in a steady state. PWV and 44-hour ambulatory blood pressure were measured. **Results** After the treatment for 4 months, PWV significantly decreased from 12.61 ± 2.30 to 11.74 ± 2.65 m/s ($P=0.005$). The 44-hour systolic and diastolic blood pressures were significantly lower than those at baseline (-10 mmHg and -6 mmHg, respectively), without change of post-dialysis volume parameters. Interdialytic weight gain decreased slightly from 2.89 ± 0.66 kg to 2.67 ± 0.63 kg ($P=0.051$). **Conclusion** Lower sodium concentration in dialysate improves arterial stiffness and blood pressure in HD patients.

【Key words】 Arterial stiffness; Dialysate sodium; Hemodialysis

基金资助: 首都医科大学基础与临床科研合作课题资助项目(编号: 11JL36);

作者单位: 100020 北京, ¹首都医科大学附属北京朝阳医院 ¹ 肾内科, ² 综合科

孙芳、周亦伦为共同第一作者,

通信作者: 刘淼冰 100020 北京, 首都医科大学附属北京朝阳医院综合科 E-mail: liumiaobing@yahoo.com.cn

近年研究表明,终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)患者大动脉僵硬度显著增高^[1],反映大动脉僵硬度的金标准—腹主动脉脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)是ESRD患者全因死亡和心血管死亡的独立危险因素^[2,3]。干预性治疗显示,降低血液透析(hemodialysis, HD)患者的大动脉僵硬度可改善其临床预后^[4],因此HD患者腹主动脉PWV可能成为干预的靶目标。

加速ESRD患者大动脉僵硬的确切机制仍未完全阐明。在非透析人群,饮食钠摄入对主动脉PWV有显著影响,限制钠摄入可以使主动脉PWV显著下降^[5]。由于ESRD患者的尿钠排泄能力丧失或严重受损,因此他们对钠尤为敏感^[6]。在HD人群,钠平衡主要靠饮食钠摄入和透析钠清除^[7]。相对低的透析液钠浓度可改善容量状况、改善血压控制、减少透析间期体质量增长^[8,9]。然而低钠透析对于ESRD患者大动脉僵硬度的影响未见报道。此外,容量负荷本身通过诱发机械力的改变可导致血管壁结构和成分的改变^[10],而低钠透析是否有独立于容量的对大动脉僵硬度的影响更不得而知。

本研究旨在探讨降低透析液钠浓度从而增加透析中钠的弥散清除对容量负荷正常的HD患者腹主动脉PWV的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

北京朝阳医院肾内科血液净化中心维持性HD患者16名。透析龄均大于12个月,24h尿量均<100ml/d,透析间期44小时动态血压均>135/85mmHg(1mmHg=0.133kpa)。入选患者经临床和生物电阻抗法判断处于干体质量至少达3个月。入选患者无糖尿病、无低血压倾向、无恶性肿瘤、无活动性感染、入选前3个月无心血管疾病、左室射血分数>40%、血清白蛋白>30g/L。

所有患者均使用碳酸氢盐透析液,钠138mmol/L,钾2.5mmol/L,钙1.5mmol/L,镁0.5mmol/L,碳酸氢根32mmol/L。用聚砜膜透析器F7(Fresenius Medical Care AG)。透析液温度36.5℃,透析液流量500ml/min,血流量250~300ml/min,透析时间4h/次,透析频率3次/周。本研究经过医院伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 应用钠浓度为138mmol/L的标准透析液透析1个月作为基线,再用钠浓度为136mmol/L的低钠透析液透析4个月。研究期间未对饮食钠进行限

制和干预。

1.2.2 在研究的第1个月末(钠浓度为138mmol/L,标准透析)及低钠透析(钠浓度为136mmol/L)的第4个月末分别检测腹主动脉PWV和44h动态血压。

1.2.3 应用生物电阻抗仪Body Composition Monitor (BCM, Fresenius Medical Care)分别在标准透析、低钠透析的每个月末及必要时对患者进行透析后容量状态评估;并根据评估结果调整患者干体质量,以维持透析后容量状态稳定。

1.2.4 研究期间如患者连续2次透析前收缩压<130 mmHg时,则监测居家血压,若连续3天收缩压<130 mmHg,则应用BCM评估容量状态除外容量不足,如容量正常则降压药物减量或停用。

1.2.5 记录标准透析1个月及低钠透析4个月中,各月透析中低血压和肌肉痉挛的发生率。透析中低血压定义为:收缩压下降20 mmHg或平均动脉压下降10 mmHg,同时伴有临床症状^[11];肌肉痉挛定义为:有临床症状需要处理,但不伴有血压下降。

1.2.6 腹主动脉PWV测定:应用法国自动测量脉搏波传导速度PWV的装置Complior测定腹主动脉僵硬度,其原理是采用压力感受器法,将压力感受器置于非动静脉内痿侧颈动脉和股动脉搏动最明显处,记录16个速度测值,去除3个最大值和3个最小值,留取10个测值取其平均值即为PWV的最后测值。PWV测定分别由2位固定医师在透析结束后1h进行^[12],以避免透析前容量超负荷和透析刚结束时血流动力学的急性改变对检测的影响。

1.2.7 44h动态血压测定:应用SpaceLabs 90207型动态血压测量仪于透析后即刻开始直至下次透析前共44h,每30min测量并记录血压。

1.2.8 居家血压测定^[13]:非透析日早、中、晚静坐5min后测量血压,记录此3次结果,取平均值作为当天的血压记录。

1.2.9 BCM评估容量:患者透析结束后平卧30min,分别测量总体水(total body water, TBW)、细胞外液(extra-cellular water, ECW)、细胞内液(intracellular water, ICW)。容量状态(overhydration, OH)通过ICW、ECW及体重计算得出。OH是新近发现的评估容量状况的指标,它剔除了年龄及营养状况对它的影响,并已被证实能更好地反映透析患者的容量状况。正常透后OH范围为1.1至+1.1 L^[14],OH > +1.1 L为容量过多,OH < -1.1 L为容量不足。

1.2.10 透析液钠浓度及血钠浓度测定:均应用

Beckman Synchron LX20 全自动生化分析仪间接离子法测定。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理。计量资料呈正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示；使用配对 t 检验；率的比较使用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料

16 名患者(男性 8 名, 女性 8 名), 平均年龄 51 ± 12 岁, 透析龄中位数 57 个月(28 个月, 110 个月), 原发病慢性肾小球肾炎 8 例, 间质性肾炎 3 例, 高血压肾损害 3 例, 不明原因者 2 例。

2.2 患者降压药物使用情况

所有患者在基线水平平均服用降压药, 平均 2.44 ± 0.81 种, 1 名患者使用 4 种降压药, 7 名患者使用 3 种降压药, 6 名患者使用 2 种降压药, 2 名患者使用 1 种降压药。研究过程中 2 名患者停用降压药, 其余患者用药不变。

2.3 患者血压及体质量增长情况

随着低钠透析, 腹主动脉 PWV 显著下降(12.61 ± 2.30 比 11.74 ± 2.65 m/s, $P=0.005$)。44h 动态收缩压和舒张压分别较基线水平下降 10 mmHg and 6 mmHg。TBW、ECW、ICW、ECW/TBW、ECW/ICW 在干预前后无变化。透析间期体质量增长轻度下降(2.89 ± 0.66 比 2.67 ± 0.63 kg, $P=0.051$)。(见表 1)。

2.4 整个研究过程中, 每月的透析中低血压及肌肉痉挛发生率无显著变化。

3 讨论

饮食钠摄入过多在世界范围内普遍存在^[15]。几项针对非透析人群的研究发现, 减少饮食钠摄入可以使 PWV 下降^[16,17]。较非透析人群, ESRD 患者由于味觉功能减退往往摄入同样、甚至更多的钠盐^[18]。然而严格的低钠饮食依从性差, 且可能导致 ESRD 患者营养不良^[19]。因此, 优化透析液钠处方是保持 HD 患者钠平衡的重要措施^[20]。

急性容量负荷过重(透析间期体质量增长)及慢性容量负荷过重(由于干体质量高估所致)均可影响大动脉的结构和功能^[12]。本研究中, PWV 测定在透析结束后 1h 进行, 避免了急性容量负荷过重的影响; 另外, 在整个研究过程中, 我们在 BCM 指导下调节患者干体质量, 使透析后容量状态保持在正常范围并维持稳定, 避免了慢性容量负荷的影响^[21]。因此, 本

表 1 研究前后 PWV、血压、生物电阻抗参数及透析间期体质量增长等变化($\bar{x} \pm s$)

标准透析	钠浓度为 138mmol/L	低钠透析钠浓度为 136mmol/L	P 值
PWV (m/s)	12.61 ± 2.30	11.74 ± 2.65	0.005
44h-收缩压 (mmHg)	155.38 ± 11.80	145.25 ± 14.60	0.013
44h-舒张压 (mmHg)	92.63 ± 9.32	86.50 ± 7.54	0.012
白天收缩压 (mmHg)	154.56 ± 13.75	144.38 ± 14.90	<0.001
白天舒张压 (mmHg)	94.81 ± 9.61	88.00 ± 8.45	0.013
夜间收缩压 (mmHg)	151.19 ± 15.13	141.81 ± 14.17	0.022
夜间舒张压 (mmHg)	89.63 ± 10.08	83.25 ± 6.74	0.007
TBW (L)	31.58 ± 5.48	31.91 ± 5.98	0.169
ECW (L)	13.08 ± 2.15	13.31 ± 2.34	0.139
ICW (L)	18.53 ± 3.54	18.61 ± 3.80	0.312
ECW/ICW	0.71 ± 0.08	0.72 ± 0.07	0.214
ECW/TBW (%)	41.53 ± 2.72	41.85 ± 2.22	0.249
OH (L)	-0.79 ± 0.38	-0.69 ± 0.33	0.261
透析间期体质量 质量增长 (kg)	2.89 ± 0.66	2.67 ± 0.63	0.051
前血钠 (mmol/L)	139.66 ± 1.38	139.28 ± 1.36	0.327
透析中低血压发生率 (%)	4.0	4.8	0.707
透析中肌肉痉挛发生率 (%)	3.0	3.8	0.652

注: TBW: 总体水, ECW: 细胞外液, ICW: 细胞内液, OH: 容量状态 (overhydration) PWV: 脉搏波传导速度

研究中大动脉僵硬度的改善独立于容量效应。

研究表明增加透析液与血浆间的负钠梯度, 能够有效增加钠的弥散清除, 有助于减轻钠负荷。有证据显示, 人体内的钠分为两部分, 一部分钠与水结合, 被称之为渗透活性钠(与细胞外水滞留有关), 另一部分钠不与水结合, 称之为非渗透活性钠(即与水滞留无关)^[22]。非渗透活性钠是钠滞留的重要形式, 也称钠池, 它可在一定程度上与渗透活性钠相互转化, 起到维持血钠稳定的作用^[23]。本研究中, 应用低钠透析后, 透前血钠虽有下降趋势, 但未达到显著差异, 可能与低钠透析清除的钠被机体非渗透活性钠的释放补充有关, 因此低钠透析后虽然病人体内钠池中的钠清除增加, 但血钠变化不显著。此外, 患者血钠变化不明显也与低钠透析时间较短有关, 若长时间应用低钠透析导致钠池耗竭, 即会出现血钠下降。

本文中大动脉僵硬度的改善可能部分源于钠清除增加后血压的改善^[5], 因为高血压本身是加重大动脉僵硬度的重要因素。但不能除外另一种可能, 即大动脉僵硬度的改善促使血压的降低^[17]。另外, 一些临床和体外实验证实钠在血压无明显改变的情况下可诱导动脉壁增厚、僵硬, 限钠则可改善动脉顺应性^[24,25], 且钠是动脉壁增厚、僵硬的独立影响因素^[16,17]。因此, 钠可能独立于血压影响动脉壁的结构和功能。其机制可能与损伤血管内皮功

能、增加血管壁张力和血管壁内中膜厚度、增加血管壁胶原纤维、纤连蛋白、U型糖醛酸产生等相关^[26]。研究显示即使在对血压降低进行校对后,腹主动脉PWV仍是HD患者全因死亡和心血管死亡的独立危险因素^[2,3],腹主动脉PWV每增加1 m/s,全因死亡率增加39%。因此我们应用低钠透析,使HD患者腹主动脉PWV下降0.87m/s,可能获得降压之外的降低心血管风险的益处。

总之,我们的研究显示,对于容量状态稳定的高血压HD患者,小幅下调透析液钠浓度,即可使腹主动脉PWV明显改善。鉴于大动脉僵硬对ESRD患者心血管病发病率和死亡率有重要影响,改善钠平衡可能是治疗ESRD患者大动脉僵硬的有效方法,值得密切关注。

参 考 文 献

- [1] Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients[J]. *Hypertension*, 2005, 45: 592-596.
- [2] Blacher J, Safar ME, Guerin AP, et al. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease [J]. *Kidney Int*, 2003, 63: 1852-1860.
- [3] Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease[J]. *Circulation*, 1999, 99: 2434-2439.
- [4] Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure[J]. *Circulation*, 2001, 103: 987-992.
- [5] He FJ, Marciniak M, Visagie E, et al. Effect of modest salt reduction on blood pressure, urinary albumin, and pulse wave velocity in white, black, and Asian mild hypertensives[J]. *Hypertension*, 2009, 54: 482-488.
- [6] Kooman JP, der Sande FM v, Leunissen KM. Sodium, blood pressure and cardiovascular pathology: is it all volaemia. *Nephrol Dial Transplant*[J]. 2004. 19: 1046-1049.
- [7] Penne EL, Sergeeva O. Sodium gradient: a tool to individualize dialysate sodium prescription in chronic hemodialysis patients[J]. *Blood Purif*, 2011, 31: 86-91.
- [8] Manlucu J, Gallo K, Heidenheim PA, et al. Lowering postdialysis plasma sodium (conductivity) to increase sodium removal in volume-expanded hemodialysis patients: a pilot study using a biofeedback software system[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56: 69-76.
- [9] de Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV, et al. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2004, 66: 1232-1238.
- [10] Lin YP, Yu WC, Chen CH. Acute vs chronic volume overload on arterial stiffness in haemodialysis patients[J]. *J Hum Hypertens*, 2005, 19: 425-427.
- [11] Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, et al. EBPG guideline on haemodynamic instability[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22 Suppl 2: ii22-44.
- [12] Lin YP, Yu WC, Chen CH. Acute vs chronic volume overload on arterial stiffness in haemodialysis patients[J]. *J Hum Hypertens*, 2005, 19: 425-427.
- [13] Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2: 1228-1234.
- [14] Passauer J, Petrov H, Schleser A, et al. Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: a cross-sectional study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25: 545-551.
- [15] Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, et al. Salt intakes around the world: implications for public health[J]. *Int J Epidemiol*, 2009, 38: 791-813.
- [16] He FJ, Marciniak M, Visagie E, et al. Effect of modest salt reduction on blood pressure, urinary albumin, and pulse wave velocity in white, black, and Asian mild hypertensives[J]. *Hypertension*, 2009, 54: 482-488.
- [17] Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, et al. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension[J]. *Hypertension*, 2004, 44: 35-41.
- [18] Kusaba T, Mori Y, Masami O, et al. Sodium restriction improves the gustatory threshold for salty taste in patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2009, 76: 638-643.
- [19] Dong J, Li Y, Yang Z, et al. Low dietary sodium intake increases the death risk in peritoneal dialysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5: 240-247.
- [20] Penne EL, Sergeeva O. Sodium gradient: a tool to individualize dialysate sodium prescription in chronic hemodialysis patients[J]. *Blood Purif*, 2011, 31: 86-91.
- [21] Thein H, Haloob I, Marshall MR. Associations of a facility level decrease in dialysate sodium concentration with blood pressure and interdialytic weight gain[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22: 2630-2639.
- [22] Kim GH. Dialysis unphysiology and sodium balance[J]. *Electrolyte Blood Press*, 2009, 7:31-37.
- [23] Lindley EJ. Reducing sodium intake in hemodialysis patients[J]. *Semin Dial*, 2009, 22: 260-263.
- [24] Tobian L, Hanlon S. High sodium chloride diets injure arteries and raise mortality without changing blood pressure[J]. *Hypertension*, 1990, 15(6 Pt 2): 900-903.
- [25] Gu JW, Anand V, Shek EW, et al. Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells[J]. *Hypertension*, 1998, 31: 1083-1087.
- [26] Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 932-943.

(收稿日期: 2012-03-20)

(本文编辑: 韦 洸)