

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.08.0967

• 专题报道 •

夜间血液透析降低维持性血液透析患者死亡风险

汤晓静, 叶朝阳, 戴兵, 梅长林, 郁胜强*

第二军医大学长征医院肾内科, 解放军肾脏病研究所, 上海 200003

[摘要] **目的** 比较夜间血液透析(NHD)与传统血液透析(CHD)患者之间死亡风险的差异并探讨其影响因素。

方法 选择2009年2月至2017年2月第二军医大学长征医院收治的111例NHD及722例CHD患者,从血液透析数据管理系统获取患者的人口学资料、临床特征、生存状态、死亡原因及实验室检查数据,比较分析两组的尿素清除指数(Kt/V)、血红蛋白、血磷、死亡率等指标,采用多因素校正后的Cox模型比较两组患者死亡风险的差异。**结果** NHD组男性患者比例更高($P<0.01$),基线年龄低于CHD组($P<0.01$),基线透析龄高于CHD组($P<0.01$),原发病、合并症及实验室检查方面差异无统计学意义。NHD组的Kt/V、血红蛋白水平高于CHD组($P<0.01$),血磷浓度低于CHD组($P<0.05$)。NHD组死亡率为3.5/100人年,CHD组死亡率为6.2/100人年。经过年龄、透析龄、性别、合并症等多因素校正后,Cox模型显示NHD组患者的死亡风险低于CHD组($HR=0.67, 95\%CI: 0.39\sim 1.00, P=0.05$)。亚组分析显示NHD在男性($P<0.05$)、不伴有糖尿病($P=0.05$)以及常规透析3年以上($P<0.05$)的患者中生存优势更为明显。**结论** NHD比CHD更能有效清除溶质,改善贫血和钙磷代谢,降低维持性血透患者的死亡风险。

[关键词] 肾透析;夜间血液透析;存活率分析;死亡率;死亡原因

[中图分类号] R 459.52 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)08-0967-06

Nocturnal hemodialysis reducing mortality risk of maintenance hemodialysis patients

TANG Xiao-jing, YE Chao-yang, DAI Bing, MEI Chang-lin, YU Sheng-qiang*

Department of Nephrology, Kidney Institute of PLA, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To compare the difference of mortality risk between patients undergoing nocturnal hemodialysis (NHD) and conventional hemodialysis (CHD) and to explore the related factors of mortality. **Methods** The study cohort comprised the maintenance hemodialysis patients receiving either NHD ($n=111$) or CHD ($n=722$) in Changzheng Hospital of Second Military Medical University from Feb. 2009 to Feb. 2017. The demographic information, clinical characteristics, survival status, causes of death and laboratory examination indexes were obtained from hemodialysis management system. The urea clearance index (Kt/V), hemoglobin, blood phosphorus concentration and mortality were compared between NHD and CHD patients. The multivariate-adjusted Cox model was used to analyze the mortality risk of all patients. **Results** Compared with the patients receiving CHD, the proportion of male was more in the NHD group, and the baseline age was younger ($P<0.01$) and baseline dialysis vintage was longer ($P<0.01$). There was no significant difference in incidences of primary disease and comorbidities, or laboratory examination results. Compared with the CHD group, the levels of Kt/V and hemoglobin in the NHD group were significantly higher ($P<0.01$), and the blood phosphorus concentration was significantly lower ($P<0.05$). Mortality in the NHD and CHD groups was 3.5 per 100 patients-years and 6.2 per 100 patients-years, respectively. After the adjustment by baseline age, dialysis vintage, gender, and comorbidities, Cox model analysis showed that the mortality risk in the NHD group was lower than in the CHD group ($HR=0.67, 95\%CI: 0.39-1.00, P=0.05$). Subgroup analysis showed NHD was of more survival benefit for male ($P<0.05$), non-diabetic patients ($P=0.05$) and patients with conventional dialysis vintage >3 years ($P<0.05$). **Conclusion** NHD can effectively increase the solute clearance, improve anemia and calcium and phosphate metabolism, and thus reduce the mortality risk of maintenance hemodialysis patients.

[收稿日期] 2017-04-20 **[接受日期]** 2017-06-01

[基金项目] 国家自然科学基金(81500533). Supported by National Natural Science Foundation of China (81500533).

[作者简介] 汤晓静, 硕士, 主治医师. E-mail: samitang@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885399, E-mail: ysqdd1@126.com

[Key words] renal dialysis; nocturnal hemodialysis; survival analysis; mortality; cause of death

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(8): 967-972]

维持性血液透析是终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)患者的肾脏替代治疗方法之一。尽管透析技术不断改进,但每周3次、每次4 h的传统血液透析(conventional hemodialysis, CHD)并未显著改善患者的死亡风险^[1-3]。夜间血液透析(nocturnal hemodialysis, NHD)作为一种新型血液透析方式,是指在夜间进行血液透析,每次7~8 h、每周3~7次。NHD可以有效延长患者透析时间,而不影响患者的日间活动。第二军医大学长征医院于2009年2月开始在国内率先开展NHD治疗至今,前期观察发现其在改善透析并发症、提高患者营养状态及生活质量方面具有明显优势^[4-6],本研究拟进一步探讨NHD治疗对患者死亡风险的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象 2009年2月至2017年2月在本院进行维持性血液透析的尿毒症患者共3 878例。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;透析治疗时间 ≥ 3 个月。排除标准:年龄 ≥ 75 岁;间断透析患者。夜间长时透析治疗时间在3个月以上者纳入NHD组,维持性CHD患者纳入CHD组。最终纳入NHD患者111例,CHD患者722例。

1.2 透析方法 CHD患者每次透析时间4.0 h,每周采取2次血液透析+1次血液透析滤过或每周3次血液透析,血流量200~360 mL/min,透析液流量500 mL/min,血液透析时使用日本旭化成 APS-15L透析器(聚砜膜,1.5 m²),血液透析滤过时使用日本旭化成 APS-15U透析器(聚砜膜,1.5 m²)。NHD患者每次透析时间7.0~7.5 h,每周透析3次,血流量200~260 mL/min,透析液流量300 mL/min,使用日本旭化成 APS-15U透析器(聚砜膜,1.5 m²)。从本院血液透析数据管理系统导出患者所有电子医疗信息,包括一般资料、原发病、合并症、透析史、目前状态(存活、死亡、移植、转院、腹膜透析)、死亡信息、实验室检查数据等。透析前的实验室检查项目(包括血常规、肝肾功能、电解质、甲状旁腺素等)于我院检验科采取标准自动分析方法进行检测。

1.3 统计学处理 应用SPSS 20.0软件进行统计

分析。计数资料采用 χ^2 检验进行比较。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验比较组间差异。死亡率以每100人年表示,其中总观察人年为所有研究对象观察人年的总和。对于研究结局为死亡的研究对象,其观察人年为死亡时间与入组时间的间隔,随访结束时间为研究终点;对于研究结束时尚存活的研究对象,其观察人年为随访结束时间与入组时间的间隔。患者转为肾移植、腹膜透析、转至外院等数据作为删失数据被纳入分析。采用Kaplan-Meier生存曲线分析比较两组死亡风险。采用Cox回归模型计算NHD患者与CHD患者的死亡风险比(HR),包括年龄、透析龄、性别、合并症校正后的HR。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 患者一般资料 NHD组:共111例,男性85例、女性26例;年龄23~74(47.2 \pm 11.6)岁,中位年龄48岁;基线透析龄0~284个月,中位透析龄33个月,其中夜间透析龄4~95个月,平均夜间透析龄(47.1 \pm 24.7)个月。CHD组:共722例,男性393例、女性329例;年龄18~74(52.4 \pm 13.3)岁,中位年龄54岁;基线透析龄0~301个月,中位透析龄0个月。NHD组患者基线年龄低于CHD患者,基线透析龄及男性患者的比例均高于CHD组患者($P < 0.01$),两组患者在慢性肾衰竭原发病、合并症及实验室检查等方面的差异均无统计学意义。见表1。

2.2 两组患者生存分析和死亡原因比较 随访期间,NHD组患者死亡15例,死亡率3.5/100人年;CHD组患者死亡169例,死亡率6.2/100人年。两组患者的首要死亡原因均为心源性疾病,分别占40.0%(NHD组)和41.9%(CHD组),其他死亡原因依次均为感染、脑血管疾病、肿瘤及出血性疾病;两组患者的死亡原因分布差异无统计学意义(图1)。Kaplan-Meier生存曲线(图2)分析显示,NHD组患者较CHD组的死亡风险更低,HR为0.57(95% CI:0.34~0.97, $P < 0.05$)。经过年龄、透析龄、性别、合并症(包括糖尿病、高血压、肝炎)等多因

素校正后, NHD 组患者的 *HR* 为 0.67 (95% *CI*: 0.39~1.00, *P*=0.05); 亚组分析显示, NHD 组中男性、不伴有糖尿病以及常规透析 3 年以上患者较 CHD 组中同类患者的生存优势明显(表 2)。

表 1 透析患者一般资料

Tab 1 Characteristics of patients undergoing hemodialysis

Item	NHD <i>N</i> =111	CHD <i>N</i> =722	<i>P</i> value
Gender <i>n</i> (%)			<0.01
Male	85(76.6)	393(54.4)	
Female	26(23.4)	329(45.6)	
Age (year), $\bar{x}\pm s$	47.2±11.6	52.4±13.3	<0.01
Dialysis vintage <i>t</i> /month, $\bar{x}\pm s$	54.5±61.2	28.2±54.3	<0.01
Primary kidney diseases <i>n</i> (%)			0.51
Glomerulonephritis	72(64.9)	412(57.1)	
Hypertensive nephropathy	8(7.2)	87(12.0)	
Diabetic nephropathy	10(9.0)	90(12.5)	
ADPKD	10(9.0)	71(9.8)	
Others	8(7.2)	44(6.1)	
Unknown	3(2.7)	18(2.5)	
Comorbid condition <i>n</i> (%)			
Diabetes	13(11.7)	103(14.3)	0.87
Hypertension	87(78.4)	538(74.5)	0.35
Hepatitis	36(32.4)	192(26.6)	0.20
Laboratory index ^a			
Hemoglobin $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$, $\bar{x}\pm s$	97.9±27.6	96.2±23.2	0.50
Albumin $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$, $\bar{x}\pm s$	39.4±6.3	38.8±6.5	0.39
Calcium $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$, $\bar{x}\pm s$	2.27±0.35	2.29±0.37	0.41
Phosphate $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$, $\bar{x}\pm s$	1.83±0.62	1.90±0.64	0.26
iPTH $\rho_B/(pg \cdot mL^{-1})$, $\bar{x}\pm s$	422.1±580.5	396.2±560.7	0.65

^a: 14 cases missing information for hemoglobin, 27 for albumin, 19 for calcium and phosphate, 37 for iPTH. NHD; Nocturnal hemodialysis; CHD; Conventional hemodialysis; ADPKD; Autosomal dominant polycystic kidney disease; iPTH; Intact parathyroid hormone

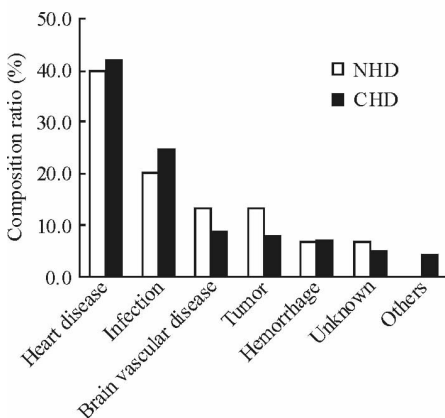


图 1 NHD 和 CHD 患者死亡原因分布
Fig 1 Distribution of death causes in NHD and CHD patients

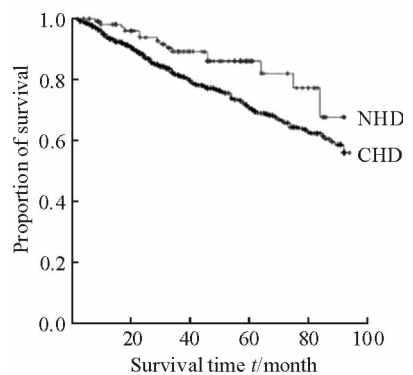


图 2 NHD 和 CHD 患者生存曲线比较
Fig 2 Kaplan-Meier estimates of survival in NHD and CHD patients

NHD; Nocturnal hemodialysis; CHD; Conventional hemodialysis. Log-rank=5.808, *P*=0.016

表2 多因素校正后 NHD 对于死亡率影响的亚组分析

Tab 2 Fully adjusted effects of NHD on mortality in interaction and secondary analysis

Characteristic	Mortality (per 100 patients-years)		HR(95%CI) ^a	P value
	NHD	CHD		
Gender				
Male	2.7	6.9	0.49(0.24,0.99)	<0.05
Female	6.4	5.5	1.11(0.47,2.65)	0.81
Diabetic nephropathy				
No	2.8	5.7	0.56(0.30,1.00)	0.05
Yes	12.2	10.1	2.35(0.69,7.09)	0.18
Dialysis vintage before NHD				
≤36 months	2.3	4.1	0.97(0.50,1.86)	0.92
>36 months	2.2	6.2	0.39(0.16,0.97)	<0.05
Total	3.5	6.2	0.67(0.39,1.00)	0.05

^a: Hazard ratio (HR) for all-cause mortality comparing NHD to CHD, adjusted for age, sex, dialysis vintage, diabetes, hepatitis and hypertension. NHD: Nocturnal hemodialysis; CHD: Conventional hemodialysis; CI: Confidence interval

2.3 两组患者实验室指标变化 NHD 组患者的尿素清除指数(Kt/V)优于 CHD 组($P < 0.01$),血红蛋白水平高于 CHD 组($P < 0.01$),血磷浓度低于 CHD 组($P < 0.05$)。NHD 组患者的白蛋白水平较 CHD 组呈升高趋势,但差异尚无统计学意义($P = 0.09$)。两组患者血钙和全段甲状旁腺素(iPTH)差异无统计学意义。见表 3。

表3 随访结束时 NHD 和 CHD 患者生化指标比较

Tab 3 Comparison of biochemical parameters between NHD and CHD patients at the end of follow-up

Parameter	NHD $n=111$	CHD $n=722$	P value
Hemoglobin $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	117.3±19.2	105.5±19.9	<0.01
Albumin $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	40.3±5.7	39.2±6.5	0.09
Calcium $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$	2.44±0.27	2.42±0.30	0.43
Phosphate $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$	1.67±0.68	1.81±0.66	0.03
iPTH $\rho_B/(pg \cdot mL^{-1})$	386.6±406.0	409.4±559.3	0.68
Kt/V	2.1±0.8	1.4±0.8	<0.01

NHD: Nocturnal hemodialysis; CHD: Conventional hemodialysis; iPTH: Intact parathyroid hormone; Kt/V: Urea clearance index

3 讨论

CHD 并非 ESRD 患者最佳的肾脏替代治疗方式,存在并发症多、生存质量低、医疗成本高和存活时间较短等问题。据统计,维持性血液透析患者年龄标准化的死亡率约为健康人的 10~1 000 倍^[1]。多项大型临床研究发现:每周 3 次、每次 4 h 的 CHD 常合并高血压、容量超负荷、电解质紊乱、心血管疾病等并发症,并不能有效改善 ESRD 患者预后^[2-3]。因此,制定更加强化的透析方案可能是改善 ESRD 患者预后的方法之一。本研究发现,NHD 较 CHD

更能有效地降低 ESRD 患者的死亡风险,改善长期预后。

本研究将自 2009 年 2 月起在本院开始实施 CHD 或 NHD 的患者全部纳入队列,但由于选择 NHD 的患者是自愿选择的,因此两组队列在起始年龄和性别上存在差异,这与欧美国家的 NHD 患者特点类似。采用美国和澳洲透析登记数据库进行的全国性大型队列研究均显示,选择 NHD 的患者均较 CHD 患者平均年龄更小、男性比例更高^[7-8],这可能与这些患者对 NHD 的耐受性更好、NHD 对于日间工作生活影响较少有关^[9]。

本研究在 Kaplan-Meier 生存分析及 Cox 回归分析的基础上,采取年龄、透析龄、性别、合并症等多因素校正后的二期 Cox 回归分析显示,NHD 相较于 CHD 对于死亡率的影响具有优势,可以降低 33% 的死亡风险,与近年国外的研究报道一致。Ok 等^[10]对 247 例自愿进行间断 NHD 的患者与基线匹配的 247 例 CHD 患者进行比较,随访 10.9~11.5 个月,经过多元因素校正后,间断 NHD 组死亡风险降低 68%。另一项研究观察了 746 例患者转换为间断 NHD 治疗 2 年后的结果,与基线匹配的 2 062 例 CHD 患者相比,NHD 组死亡风险降低 25%^[11]。Marshall 等^[12]根据 ANZADATA 数据库进行的回顾性队列研究显示,高频/延长透析与 CHD 相比生存率无明显差异。该研究将每日短时透析与每周 3 次长时透析混为一组,并且 CHD 组的透析治疗时间为 258 min,较常规透析时间略长,这些影响因素可能削弱统计分析时延长治疗组的生存益处。Rivara 等^[7]分析了美国 2007—2011 年开始血液透析的所有患者,比较了 1 206 例每周 3 次长时透析和 111 707 例接受常规透析的患者,发现长时透析组相较于常规透析组的死亡风险降低 33%。有荟萃分析纳入 85 722 例行透析中心或家庭长时透析(透析时间大于 12 h/周)的患者,发现长时透析能够降低 28% 的死亡风险^[13]。Pauly 等^[14]报道高强度家庭血液透析的生存率与尸体供肾的肾移植患者相似。

NHD 最显著的特点是溶质清除率显著增加,患者的临床症状和实验室指标得到改善,从而提升患者的生存状态。已有研究指出,长时透析 6 个月即能有效改善高血压、贫血、钙磷代谢和脂质代谢紊乱,改善心功能和营养状态,提高生活质量^[5-6]。本研究的长期随访结果同样显示 NHD 组患者透析充分性较 CHD 组更好,血红蛋白水平升高,血磷浓度降低。Ok 等^[10]的研究也显示,间断 NHD 左心室质量指数显著降低,营养状态改善,血磷浓度控制更佳,对降压药物、磷结合剂以及促红细胞生成素的需求量减少,住院以及低血压发生率也降低。

NHD 存在耐受性和依从性相对较差的问题。研究表明,高频透析治疗 1 年以上的脱落率可达到 25%~55%^[15-16],脱落率高可能与高频内瘘穿刺、影响睡眠等有关。Ramkumar 等^[17]调查了 100 例维持性血液透析患者,发现 68% 的患者愿意接受每日

短时透析,但只有 20% 的患者愿意接受夜间长时透析。交通不便、个人时间减少是其不愿意接受长时透析的主要原因。因此,ESRD 患者进行 NHD 治疗应有相应指征。本研究显示,在男性、无糖尿病以及已经进行一段时间(3 年以上)常规透析的患者中,NHD 的治疗效果更佳。肾脏协会透析指南^[18]也指出,对于难治性体液负荷过重、无法控制的高血压、高磷血症、营养不良或心血管疾病者,建议采用高强度血液透析模式治疗。

本研究的不足之处:(1)本研究属单中心队列研究,存在入选患者的偏倚;(2)患者自愿选择透析方式,基线资料不够均衡和无法随机分组都会影响研究结果。

综上所述,本研究表明 NHD 较 CHD 可以增加溶质清除,改善贫血和钙磷代谢,延长生存时间。进一步的研究需要设计多中心、随机对照临床研究进一步证实延长透析时间对于患者临床预后的影响。临床预后不仅应包括死亡率和住院率,还应包括患者自理能力、护理负担、生活质量等预后指标。

[参考文献]

- [1] McFARLANE P A. Nocturnal hemodialysis: effects on solute clearance, quality of life, and patient survival [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011, 20: 182-188.
- [2] EKNOYAN G, BECK G J, CHEUNG A K, DAUGIRDAS J T, GREENE T, KUSEK J W, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347: 2010-2019.
- [3] PANIAGUA R, AMATO D, VONESH E, CORREA-ROTTER R, RAMOS A, MORAN J, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 1307-1320.
- [4] 戎戈,许晶,戴兵,杨丽,陈静,张斌,等. 透析中心夜间血液透析治疗尿毒症患者的疗效及安全性 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26: 657-661.
- [5] 孙丽君,梅长林,戎戈,马熠熠,贺靓靓,胡小红,等. 夜间长时间血液透析对尿毒症患者营养状态的影响 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28: 16-20.
- [6] 康梅子,薛澄,付莉莉,叶小飞,陈静,叶朝阳,等. 中心

- 夜间透析和传统透析患者循环成纤维细胞生长因子 23 水平差异及影响因素[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38:27-33.
- KANG M Z, XUE C, FU L L, YE X F, CHEN J, YE C Y, et al. Difference of circulating fibroblast growth factor-23 levels between patients undergoing in-center nocturnal hemodialysis and conventional hemodialysis and the influencing factors[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38: 27-33.
- [7] RIVARA M B, ADAMS S V, KUTTYKRISHNAN S, KALANTAR-ZADEH K, ARAH O A, CHEUNG A K, et al. Extended-hours hemodialysis is associated with lower mortality risk in patients with end-stage renal disease[J]. Kidney Int, 2016, 90: 1312-1320.
- [8] MARSHALL M R, POLKINGHORNE K R, KERR P G, HAWLEY C M, AGAR J W, McDONALD S P. Intensive hemodialysis and mortality risk in Australian and New Zealand populations[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 67: 617-628.
- [9] MORFIN J A, FLUCK R J, WEINHANDL E D, KANSAL S, McCULLOUGH P A, KOMENDA P. Intensive hemodialysis and treatment complications and tolerability[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68: S43-S50.
- [10] OK E, DUMAN S, ASCI G, TUMUKLU M, ONEN SERTOZ O, KAYIKCIOGLU M, et al. Comparison of 4- and 8-h dialysis sessions in thrice-weekly in-centre haemodialysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26: 1287-1296.
- [11] LACSON E Jr, XU J, SURI R S, NESRALLAH G, LINDSAY R, GARG A X, et al. Survival with three times weekly in-center nocturnal versus conventional hemodialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23: 687-695.
- [12] MARSHALL M R, HAWLEY C M, KERR P G, POLKINGHORNE K R, MARSHALL R J, AGAR J W, et al. Home hemodialysis and mortality risk in Australian and New Zealand populations[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58: 782-793.
- [13] JIN H M, GUO L L, ZHAN X L, PAN Y. Effect of prolonged weekly hemodialysis on survival of maintenance hemodialysis patients; a meta-analysis of studies[J]. Nephron Clin Pract, 2013, 123: 220-228.
- [14] PAULY R P, GILL J S, ROSE C L, ASAD R A, CHERY A, PIERRATOS A, et al. Survival among nocturnal home haemodialysis patients compared to kidney transplant recipients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24: 2915-2919.
- [15] FINKELSTEIN F O, SCHILLER B, DAOUI R, GEHR T W, KRAUS M A, LEA J, et al. At-home short daily hemodialysis improves the long-term health-related quality of life[J]. Kidney Int, 2012, 82: 561-569.
- [16] SURI R S, LINDSAY R M, BIEBER B A, PISONI R L, GARG A X, AUSTIN P C, et al. A multinational cohort study of in-center daily hemodialysis and patient survival[J]. Kidney Int, 2013, 83: 300-307.
- [17] RAMKUMAR N, BEDDHU S, EGGERS P, PAPPAS L M, CHEUNG A K. Patient preferences for in-center intense hemodialysis[J]. Hemodial Int, 2005, 9: 281-295.
- [18] MACTIER R, HOENICH N, BREEN C. Renal association clinical practice guidelines: hemodialysis guideline 5th edition[EB/OL]. (2009-01-12)[2016-05-16]. <http://www.renal.org/docs/default-source/default-document-library/haemodialysis--5th-edition.pdf?sfvrsn=0>.

[本文编辑] 惠朝阳