

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.08.0982

## 夜间血液透析的研究进展

林 鹭, 汤晓静, 申媛文, 孙 博, 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]** 血液透析是治疗终末期肾脏病(ESRD)患者的主要方法之一, 其中以传统血液透析(CHD)应用最为广泛。随着透析技术的发展, 透析患者的生存时间显著延长, 但死亡率仍居高不下。1963年首次提出的夜间血液透析(NHD)是一种新型的血液透析方式, NHD相对于CHD大大延长了透析时间, 在控制血压及心血管功能、纠正贫血、改善钙磷代谢及营养状态、提高患者生活质量方面具有一定优势。

**[关键词]** 终末期肾脏病; 肾透析; 夜间血液透析; 心血管疾病; 贫血; 钙磷代谢

**[中图分类号]** R 459.52 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)08-0982-05

### Research progress of nocturnal hemodialysis

LIN Lu, TANG Xiao-jing, SHEN Ai-wen, SUN Bo, YU Sheng-qiang\*

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

**[Abstract]** Hemodialysis is one of the main treatment methods for patients with end stage renal disease (ESRD), and conventional hemodialysis (CHD) is the most widely used one. With the development of dialysis technology, the survival time of hemodialysis patients is significantly prolonged, but the mortality remains high. Nocturnal hemodialysis (NHD) was proposed in 1963 as a new type of dialysis, and it has greatly extended time of dialysis as compared with CHD. NHD has advantages in controlling blood pressure and cardiovascular function, correcting anemia, improving calcium and phosphorus metabolism and nutritional status, and enhancing quality of life of hemodialysis patients.

**[Key words]** end stage renal disease; renal dialysis; nocturnal hemodialysis; cardiovascular diseases; anemia; calcium and phosphorus metabolism

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(8): 982-986]

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是目前较为严峻的公共卫生问题, 严重者可发展至终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)。ESRD年死亡率接近20%<sup>[1]</sup>, 给家庭及整个社会带来沉重的经济和心理负担。血液透析是治疗ESRD最广泛的肾脏替代方式, 其中传统血液透析(conventional hemodialysis, CHD)模式最为普遍, 即每周3次、每次4h的血液透析。但有证据表明, 选择高频率、长时间血液透析——夜间血液透析(nocturnal hemodialysis, NHD)的患者获益更多。NHD包括中心夜间透析(每周3次, 每次6~8h)以及家庭夜间透析(每周5~6次, 每次6~8h)。研究表明,

NHD在一定程度上能改善患者血压及左心室质量, 纠正贫血, 调节钙磷代谢, 改善营养状况, 提高生活质量<sup>[2]</sup>, 从而降低全因死亡率。本文对NHD的发展史、优势、劣势进行综述。

### 1 NHD的发展史

20世纪60年代, 华盛顿大学的Belding Scribner、Wayne Quinton和David Dillard首次建立了动静脉分流术, 实现长时血液透析, 延长了尿毒症患者的生存时间<sup>[3]</sup>。通过该技术, 英国患者Sheldon率先尝试了家庭透析模式<sup>[4]</sup>。患者主要在家中进行治疗, 每周透析时间可达40h。随着连续不卧床腹

**[收稿日期]** 2017-04-20 **[接受日期]** 2017-06-15

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81370784)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81370784)。

**[作者简介]** 林 鹭, 硕士, 住院医师。E-mail: linlu0127@126.com

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

膜透析、肾移植的广泛开展,以及透析中心增多、透析器质量改善等原因,家庭夜间透析规模锐减,逐渐被CHD取代。CHD广泛应用后,又出现了患者并发症多、死亡率高等问题。同时,随着教学方法改进、空气栓塞及导管感染预防的完善、动静脉瘘和移植物的使用等有利因素的出现,NHD在20世纪90年代重新进入肾脏病学家们的视野<sup>[4]</sup>。

法国的Tassin透析中心坚持开展NHD长达30余年,患者每周透析3次、每次8h。该中心的研究显示,NHD患者5年生存率为87%,10年生存率为75%,明显高于同期的CHD患者<sup>[5]</sup>。第二军医大学长征医院血液透析中心自2009年起开展NHD,是中国首家开展NHD的医院,每周透析3次、每次8h(22:00至次日6:00)。前期对该院血液透析患者进行的研究发现,NHD组患者血压较基线下降,尿素清除指数(Kt/V)明显高于CHD组,钙磷代谢及心肌纤维化等指标均有所改善<sup>[6]</sup>。

## 2 NHD的优势

**2.1 控制血压及心血管功能** 高血压是ESRD患者的特征性表现之一。引起高血压的主要因素包括持续血容量过多及外周阻力增加。ESRD患者因尿毒症、高血压、儿茶酚胺水平升高、肾素-血管紧张素系统(RAS)激活以及血管舒张功能受损等原因,引起左心室肥大及左心室收缩功能降低,最终导致心血管事件的发生,是ESRD患者死亡的主要原因。

透析预后与实践模式研究(Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, DOPPS)发现血液透析患者的透析前平均收缩压(systolic blood pressure, SBP)为148 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),多数患者需要服用降压药物控制血压,其中 $\beta$ 受体阻滞剂、钙离子通道阻滞剂、RAS抑制剂分别占68%、51%、38%。透析前SBP与患者的死亡率呈U型相关,而透析间期的动态血压与死亡风险的关系更加密切。Chan等<sup>[7]</sup>发现,患者的透析模式从CHD转为NHD2个月后的24h平均动脉压从(102±3) mmHg降至(90±2) mmHg,总外周阻力从(196.7±23.5) kPa·s·L<sup>-1</sup>降至(149.9±19.1) kPa·s·L<sup>-1</sup>。目前已有多项随机对照研究显示,强化透析可以改善血压,减少口服降压药的使用量,降压药的平均种类从2.0种减少至1.5

种<sup>[8-9]</sup>。此外,NHD对恢复血管及左心室的收缩功能、改善左心室质量、稳定冠状动脉斑块有重要作用<sup>[7,10-13]</sup>。Culleton等<sup>[12]</sup>的研究发现,与每周3次的CHD相比,每周6次的NHD能明显降低左心室质量,NHD组患者的左心室质量平均减少13.8g,而CHD组则增加了1.5g。此外,NHD能进一步逆转心脏重塑,降低患者的死亡风险<sup>[14]</sup>。

**2.2 纠正贫血** 肾性贫血与ESRD患者的死亡率密切相关,其主要病因分别是促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)相对缺乏、骨髓造血供血低下以及红细胞存活时间缩短<sup>[15-17]</sup>。既往研究显示,患者从CHD转为NHD后,患者的毒素清除率增加3~4倍<sup>[18]</sup>,血红蛋白水平升高,EPO的需要量降低<sup>[19]</sup>。Chan等<sup>[20]</sup>报道,NHD患者2个月后贫血明显改善,血红蛋白水平由(113±3) g/L升至(125±4) g/L( $P=0.03$ )。此外,该研究发现长时血液透析能够清除更多的小分子和较大分子毒素,尤其是体内各间隙的溶质,从而改善炎症状态,因而白细胞含量较低,贫血更容易控制,EPO的用量减少,进而促进造血干细胞的生长。

**2.3 改善钙磷代谢** 高磷血症是ESRD患者的常见并发症,它能刺激甲状旁腺增生,引起继发性甲状旁腺功能亢进,导致骨病的发生率增高。有文献报道,ESRD患者股骨骨折的风险是正常人的3~4倍,死亡率也会成倍增加<sup>[21-22]</sup>。血磷水平与透析患者的生存率密切相关,NHD可以有效降低血磷,其机制可能与改善慢性肾脏病-矿物质和骨异常(CKD-MBD)有关。Auguste等<sup>[23]</sup>对血液透析患者骨质疏松的回顾性研究发现,透析1年后NHD组患者的血磷水平明显降低,从(1.58±0.59) mmol/L降至(1.15±0.37) mmol/L,而CHD组患者的血磷水平持续升高或维持不变。进一步行骨密度(bone mineral density, BMD)检查发现,CHD组患者的BMD下降显著,而NHD组患者骨质疏松情况较CHD组明显减少,并且可能进一步降低骨折风险,考虑是与降低血磷、减少磷酸钙产物以及增加毒素清除率有关<sup>[24-26]</sup>。此外,NHD对患者肌酐、尿素氮以及 $\beta_2$ 微球蛋白的清除效果也较CHD更佳<sup>[27]</sup>。

**2.4 改善营养状况** 营养不良是血液透析患者的常见表现。导致营养不良的原因较多,如蛋白质和能量的需求增加、食欲下降、慢性炎症导致的蛋白-

能量消耗,以及身体活动减少等。此外,营养不良也会进一步增加患者的死亡风险。Pierratos 等<sup>[27]</sup>对转为 NHD 的 160 例患者进行的 3 年随访研究发现:前 6 个月患者的蛋白摄入量从  $(1.0 \pm 0.3) \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  增加至  $(1.44 \pm 0.2) \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  ( $P=0.009$ );第 1 年患者体质量差异虽无统计学意义,但总体呈增加的趋势,平均增加了  $(1.0 \pm 3.0) \text{ kg}$ ,且部分患者多达 5.5 kg。Ipema 等<sup>[28]</sup>对 13 项研究(共有 282 例患者从 CHD 转为 NHD)进行了荟萃分析,结果显示 4~6 个月或 8~12 个月后患者的血清白蛋白、标准化蛋白分解代谢率、蛋白摄入、能量摄入均较基线明显增加,差异有统计学意义。这可能是由于 NHD 能够更加有效地清除体内废物及液体,因此对患者的日常饮食及液体摄入控制相对宽松。第二军医大学长征医院曾对 32 例中心 NHD(每周 3 次,每次 7.5 h)及 35 例 CHD(每周 3 次,每次 4 h)维持性血液透析患者进行对照研究,发现中心 NHD 组患者在 6 个月时体质量、肱三头肌皮褶厚度、握力均有不同程度增加,上臂周径由  $(27.1 \pm 4.2) \text{ cm}$  增加至  $(30.5 \pm 6.1) \text{ cm}$  ( $P < 0.05$ ),提示中心 NHD 能提高维持性血液透析患者的食欲及膳食摄入量,进而改善患者的营养状态<sup>[29]</sup>。

**2.5 提高生活质量** 患者生活质量是评价血液透析模式优劣的重要指标。研究发现,透析相关的不良症状包括疲劳、睡眠障碍、疼痛、抑郁等<sup>[30-32]</sup>。许多出现上述症状的透析患者不能继续正常工作,生活质量低下<sup>[33]</sup>。其中,睡眠呼吸暂停是慢性肾衰竭患者的普遍症状,CHD 或腹膜透析并不能改善其症状,而当患者转为 NHD 模式后,呼吸暂停或低通气的频率从  $(25 \pm 25)$  次/h 降至  $(8 \pm 8)$  次/h,睡眠质量明显改善<sup>[34]</sup>。

家庭 NHD 可以为患者提供更加灵活的维持透析方式。目前,英国共有 1 113 例(4.7%)患者正在进行家庭 NHD<sup>[2]</sup>。当然,该模式受制于医师和患者相关因素,如缺乏专业知识和技能,对远离医疗护理的忧虑,认为增加照顾者的负担以及一些对自我插管的恐惧等。相较之下,中心 NHD 可以为患者提供较大的便利,最主要的一项是能够改善睡眠质量。Graham-Brown 等<sup>[2]</sup>进行的一项为期 4 个月的研究显示,患者从 CHD 转为 NHD 后, EQ-5D 视觉模拟

评分从  $48 \pm 16.89$  增加至  $72 \pm 13.2$  ( $P=0.003$ ), HADS 焦虑评分从  $9 \pm 5.83$  降低至  $3.57 \pm 3.04$  ( $P=0.029$ ),患者的生活质量明显提高。

### 3 NHD 的劣势

NHD 从多方面改善患者的一般状况和降低死亡风险,但延长透析时间同时也带来其他问题:(1) NHD 透析时间长,剂量高于 CHD,因此患者更多暴露于透析器和接触更大容量的透析液,可能增加患者炎症的发生概率。(2) 肝素使用量增多,可能使患者的出血风险增加。(3) 因患者每周需多次往返医院,容易产生治疗倦怠,因此 NHD 模式要求患者有较高的依从性。(4) 对于大部分患者而言,家庭或中心 NHD 对其睡眠质量会造成一定程度的影响。(5) 透析频率和(或)透析时间较 CHD 明显增加,会造成内瘘使用寿命缩短。(6) 虽然既往有多项研究支持 NHD 模式能从多方面降低患者的死亡率,但近期亦有一项多中心研究报道称,频繁透析患者的死亡率明显高于 CHD 患者 ( $HR=3.88$ ,  $95\% CI: 1.71 \sim 20.92$ ,  $P=0.002$ ),患者并没有从中获益<sup>[35]</sup>。此外,Daugirdas 等<sup>[36]</sup>证实频繁透析使血液透析患者的残肾功能丢失更快。该研究观察了频繁透析组(每周 6 次)和 CHD 组(每周 3 次)的尿量发现,前者在入组后第 4、第 8 个月时分别有 52%、67% 的患者尿量为零,而对照组分别为 18%、36%。

### 4 小结与展望

关注患者生存率及生活质量是目前血液净化领域的研究热点。多种透析模式呈现出优于 CHD 的潜质,尤其是 NHD 模式具有良好的应用前景。NHD 患者的血流动力学相对稳定,对控制血压、调节液体平衡具有良好作用。NHD 有利于清除患者体内小分子和较大分子毒素,使 EPO 用量减少,改善贫血,提高了患者的生活质量及存活率,具有发展潜力。我国在该领域的研究相对落后,缺乏设计良好的大规模临床对照研究来证实 NHD 的利与弊。为此,需要进一步的深入研究,为广泛推行该模式提供证据支持。

### [参考文献]

[1] National Institutes of Health, National Institute of

- Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2014 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States [R/OL]. [2017-05-05]. <https://www.usrds.org/2014/view/Default.aspx>.
- [2] GRAHAM-BROWN M P, CHURCHWARD D R, SMITH A C, BAINES R J, BURTON J O. A 4-month programme of in-centre nocturnal haemodialysis was associated with improvements in patient outcomes[J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8: 789-795.
- [3] BLAGG C R. The 50<sup>th</sup> anniversary of long-term hemodialysis; University of Washington Hospital, March 9<sup>th</sup>, 1960[J]. *J Nephrol*, 2011, 24: S84-S88.
- [4] LOCKRIDGE R S Jr, SPENCER M, CRAFT V, PIPKIN M, CAMPBELL D, McPHATTER L, et al. Nocturnal home hemodialysis in North America[J]. *Adv Ren Replace Ther*, 2001, 8: 250-256.
- [5] LAURENT G, CHARRA B. The results of an 8 h thrice weekly haemodialysis schedule[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13: 125-131.
- [6] JIN X, RONG S, MEI C, YE C, CHEN J, CHEN X. Effects of thrice-weekly in-center nocturnal vs conventional hemodialysis on integrated backscatter of myocardial tissue [J]. *Hemodial Int*, 2011, 15: 200-210.
- [7] CHAN C T, HARVEY P J, PICTON P, PIERRATOS A, MILLER J A, FLORAS J S. Short-term blood pressure, noradrenergic, and vascular effects of nocturnal home hemodialysis [J]. *Hypertension*, 2003, 42: 925-931.
- [8] BUGEJA A, DACOURIS N, THOMAS A, MARTICORENA R, McFARIANE P, DONNELLY S, et al. In-center nocturnal hemodialysis: another option in the management of chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4: 778-783.
- [9] CHAN C T, FLORAS J S, MILLER J A, RICHARDSON R M, PIERRATOS A. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis [J]. *Kidney Int*, 2002, 61: 2235-2239.
- [10] CHAN C, FLORAS J S, MILLER J A, PIERRATOS A. Improvement in ejection fraction by nocturnal haemodialysis in end-stage renal failure patients with coexisting heart failure[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17: 1518-1521.
- [11] CHAN C T, JAIN V, PICTON P, PIERRATOS A, FLORAS J S. Nocturnal hemodialysis increases arterial baroreflex sensitivity and compliance and normalizes blood pressure of hypertensive patients with end-stage renal disease[J]. *Kidney Int*, 2005, 68: 338-344.
- [12] CULLETON B F, WALSH M, KLARENBACH S W, MORTIS G, SCOTT-DOUGLAS N, QUINN R R, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2007, 298: 1291-1299.
- [13] YUEN D, PIERRATOS A, RICHARDSON R M, CHAN C T. The natural history of coronary calcification progression in a cohort of nocturnal haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21: 1407-1412.
- [14] RIVAVRA 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.
- [15] NISSENSON A R, NIMER S D, WOLCOTT D L. Recombinant human erythropoietin and renal anemia: molecular biology, clinical efficacy, and nervous system effects[J]. *Ann Intern Med*, 1991, 114: 402-416.
- [16] RAO D S, SHIH M S, MOHINI R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328: 171-175.
- [17] LY J, MARTICORENA R, DONNELLY S. Red blood cell survival in chronic renal failure[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44: 715-719.
- [18] PIERRATOS A. New approaches to hemodialysis[J]. *Annu Rev Med*, 2004, 55: 179-189.
- [19] SCHWARTZ D I, PIERRATOS A, RICHARDSON R M, FENTON S S, CHAN C T. Impact of nocturnal home hemodialysis on anemia management in patients with end-stage renal disease[J]. *Clin Nephrol*, 2005, 63: 202-208.
- [20] CHAN C T, LIU P P, ARAB S, JAMAL N, MESSNER H A. Nocturnal hemodialysis improves erythropoietin responsiveness and growth of hematopoietic stem cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20: 665-671.
- [21] ALEM A M, SHERRARD D J, GILLEN D L, WEISS N S, BERESFORD S A, HECKBERT S R, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal

- disease[J]. *Kidney Int*, 2000, 58: 396-399.
- [22] MITTALHENKLE A, GILLEN D L, STEHMAN-BREEN C O. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44: 672-679.
- [23] AUGUSTE B L, YUEN D, CHAN C T. Conventional hemodialysis is associated with greater bone loss than nocturnal hemodialysis: a retrospective observational study of a convenience cohort[J/OL]. *Can J Kidney Health Dis*, 2016, 3: 27. doi: 10.1186/s40697-016-0118-5.
- [24] CHAN C T. Nocturnal hemodialysis: an attempt to correct the “unphysiology” of conventional intermittent renal replacement therapy[J]. *Clin Invest Med*, 2002, 25: 233-235.
- [25] DAUGIRDAS J T, CHERTOW G M, LARIVE B, PIERRATOS A, GREENE T, AYUS J C, et al; Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group. Effects of frequent hemodialysis on measures of CKD mineral and bone disorder[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23: 727-738.
- [26] WALSH M, MANNS B, KLARENBACH S, TONELLI M, HEMMELGARN B, CULLETON B. The effects of nocturnal compared with conventional hemodialysis on mineral metabolism: a randomized-controlled trial[J]. *Hemodial Int*, 2010, 14: 174-181.
- [27] PIERRATOS A, OUWENDYK M, FRANCOEUR R, VAS S, RAJ D S, ECCLESTONE A M, et al. Nocturnal hemodialysis: three-year experience[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9: 859-868.
- [28] IPEMA K J, STRUIJK S, van der VELDEN A, WESTERHUIS R, van der SCHANS C P, GAILLARD C A, et al. Nutritional status in nocturnal hemodialysis patients—a systematic review with meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11: e0157621. doi: 10.1371/journal.pone.0157621.
- [29] 孙丽君,梅长林,戎旻,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.
- [30] JHAMB M, ARGYROPOULOS C, STEEL J L, PLANTINGA L, WU A W, FINK N E, et al; Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. Correlates and outcomes of fatigue among incident dialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4: 1779-1786.
- [31] UNRUH M L, SANDERS M H, REDLINE S, PIRAINO B M, UMANS J G, CHAMI H, et al. Subjective and objective sleep quality in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: comparison with matched controls from the sleep heart health study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52: 305-313.
- [32] HEDAYATI S S, BOSWORTH H B, KUCHIBHATLA M, KIMMEL P L, SZCZECZ L A. The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2006, 69: 1662-1668.
- [33] CRUZ M C, ANDRADE C, URRUTIA M, DRAIBE S, NOGUEIRA-MARTINS L A, SESSO R D E C. Quality of life in patients with chronic kidney disease[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 66: 991-995.
- [34] HANLY P J, PIERRATOS A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344: 102-107.
- [35] ROCCO M V, DAUGIRDAS J T, GREEN T, LOCKRIDGE R S, CHAN C, PIERRATOS A, et al; FHN Trail Group. Long-term effects of frequent nocturnal hemodialysis on mortality: the Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66: 459-468.
- [36] DAUGIRDAS J T, GREENE T, ROCCO M V, KAYSEN G A, DEPNER T A, LEVIN N W, et al; FHN Trail Group. Effect of frequent hemodialysis on residual kidney function[J]. *Kidney Int*, 2013, 83: 949-958.