

文章编号 1006-8147(2018)06-0509-04

论 著

96例维持性血液透析患者长期中心静脉导管生存及其影响因素分析

王 博,孙桂江,于海波,贾 岚,姜埃利

(天津医科大学第二医院肾脏病血液净化科,天津 300211)

摘要 目的:探讨维持性血液透析患者长期中心静脉导管(CVC)生存时间及其影响因素。方法:选取2012年1月-2013年12月于我院初次行颈内静脉长期导管置入术的96例患者,从数字化管理系统中获取患者CVC自建立之初至4年末的临床资料,采用Kaplan-Meier方法绘制患者CVC的生存曲线,并用COX模型进一步分析影响CVC的生存因素。结果:CVC1年生存率95.8%,2年生存率86.46%,3年生存率71.86%,4年生存率53.13%;导管感染组、糖尿病组CVC生存率低,尿激酶间断封管是CVC生存的保护因素,差异具有统计学意义。糖尿病(HR:2.263;95%CI:1.210-4.230)、导管感染(HR:2.040;95%CI:1.056-3.942)、低白蛋白(HR:0.878;95%CI:0.795-0.969)是CVC生存危险因素。结论:糖尿病、导管相关感染(CRI)、低白蛋白是降低CVC使用寿命的危险因素。

关键词 肾透析;中心静脉;导管插入;生存分析;危险因素

中图分类号 R692.5

文献标志码 A

Survival and its influencing factors of central venous catheter in 96 patients with maintenance hemodialysis

WANG Bo, SUN Gui-jiang YU Hai-bo, JIA Lan, JIANG Ai-li

(Department of Kidney Disease and Blood Purification, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To explore the survival time and its risk factors for central venous catheter (CVC) of patients with maintenance hemodialysis. **Methods:** A cohort study regarding 96 cases that inserted CVCs in our center for the first time from January 2012 to December 2013 was retrospectively performed. The clinical data of these patients from the CVC created four years later was obtained from digital management system. Kaplan-Meier survival curves and Cox proportional hazard models were used to determine the service life and related factors. **Results:** The survival rates for 1, 2, 3, 4 years were 95.8%, 86.46%, 71.86% or 53.13%. The diabetes group, catheter infections group have lower CVC survival rate, rokinase intermittently instead of heparin as a locking solution group had higher CVC survival rate, the difference had statistically significance. The risk factors for CVC survival were diabetes (HR: 2.263; 95%CI: 1.210-4.230), catheter infections (HR: 2.040; 95%CI: 1.056-3.942), and lower albumin (HR: 0.878; 95%CI: 0.795-0.969). **Conclusion:** Diabetes, CRI and lower serum albumin may be the main risk factors for CVC survival.

Key words renal dialysis; central vein, catheterization; survival analysis; Risk factors

良好的血管通路是维持性血液透析患者的生命线,尽管NKF-KDOQI指南建议自体动静脉内瘘作为患者的首选血管通路^[1],但是由于患者血管条件差、心功能较差等种种原因,中心静脉导管(central venous catheter, CVC)仍然广泛应用于血液透析患者。而CVC一旦丧失功能会严重影响透析效果,增加患者经济负担,甚至威胁患者的生命^[2]。目前多数研究关注于CVC置入初期的影响因素,而对CVC长期通畅的影响因素研究较少。本研究通过CVC的长期生存分析,得出可能影响CVC生存的因素,以便通过控制这些危险因素,延长CVC的使

用寿命。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取2012年1月-2013年12月,于我院初次行CVC植入术的患者96例。纳入标准:(1)术后导管功能良好并且能够作为血管通路进行血液透析治疗大于3个月。(2)年龄大于18周岁。(3)术后长期于我中心接受血液透析治疗。排除标准:(1)术后3个月内CVC丧失功能。(2)患者死于其他疾病或进行肾移植。其中女性51(53.13%)例,平均年龄(54.97±10.73)岁,原发病:糖尿病肾病29例,慢性肾小球肾炎26例,成人型多囊肾13例,高血压肾病12例,梗阻性肾病7例,痛风性肾病3例,病因未明6例。患者每周透析2~3次,每次4h。

1.2 观察指标 从我中心数字化血液透析数据管

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81600591)

作者简介 王博(1986-),男,医师,硕士,研究方向:肾脏病血液净化治疗;通信作者:姜埃利, E-mail: aili_j@163.com。

理库中获取患者性别、年龄、原发病、合并症,以及血红蛋白、血小板、白蛋白、甘油三脂、总胆固醇、血钙、血磷等化验,上述化验我中心透析患者每月复查1次,甲状旁腺激素,每3个月复查1次。上述化验值取自CVC置入时至出现终点事件CVC由于导管内血栓形成或者纤维鞘形成丧失功能拔管或者至研究终点时间4年末为止的平均值。导管相关感染(catheter related infections, CRI)的定义为:导管出口、隧道皮肤红肿热痛,炎性分泌物或伴发热,血白细胞增高,分泌物或血培养病原菌阳性,具有上述情况之一者^[3]。

1.3 导管留置及封管方法 留置导管为美国Quinton公司Permcath带涤纶套(CUFF)双腔导管或者美国巴德公司的Hemosplit带涤纶套双腔导管。经右颈内静脉,应用Seldinger技术,并采用撕脱型扩张导管置管法。置管后用5 mL注射器反复抽吸动脉端和静脉端,调整管尖至回血通畅为止,纯肝素封管。术后患者取站立位拍胸片,确定导管末端位置。所有患者每周透析2~3次,每次3~4 h,每次血透结束后予纯肝素(6 125 U/mL)按导管所标刻度封管。部分患者每2周予尿激酶(10 000 U/mL)按导管所示刻度封管1次。观察终点为CVC丧失功能拔管或通畅至4年末。

1.4 统计学方法 采用SPASS20.0软件进行统计学分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;分类变量组间率的比较采用 χ^2 检验;采用Kaplan-Meier方法绘制患者CVC生存曲线,组间生存率的比较采用log-rank检

验;采用COX模型进一步分析影响CVC生存因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CVC的使用情况 CVC1年生存率95.8%,2年生存率86.46%,3年生存率71.86%,5年生存率53.13%,CVC的Kaplan-Meier生存曲线见图1。

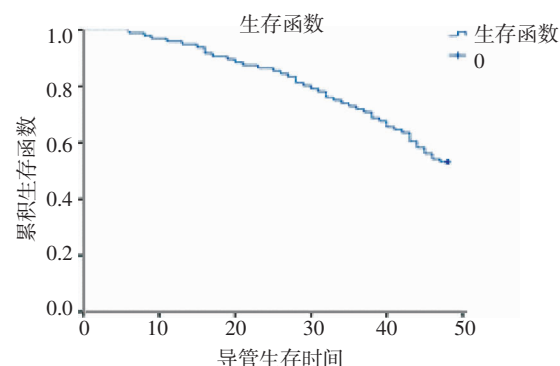


图1 中心静脉导管生存曲线

Fig 1 Kaplan Meier analysis for CVC patency

2.2 两组患者一般资料比较 截止研究终点,CVC拔管组与CVC生存组之间的数据比较。两组之间导管感染比例、糖尿病患者比例、间断尿激酶封管比例,白蛋白值差异有统计学意义($P<0.05$),具体数值见表1。

2.3 对CVC的寿命行Kaplan-Meier分析 根据患者是否间断尿激酶封管,是否患有糖尿病,是否发生导管相关感染来分组对CVC的寿命行Kaplan-Meier分析。结果分别见图2($\chi^2=5.099, P=0.024$),图3($\chi^2=6.174, P=0.013$),图4($\chi^2=9.660, P=0.002$)。

表1 两组患者临床资料比较

Tab 1 Comparison of clinical data between twogroups of patients

组别	<i>n</i>	女性/例(%)	年龄/岁	尿激酶封管/例(%)	导管相关感染/例(%)	糖尿病/例(%)
CVC 生存组	51	23(45.1%)	54.73±10.18	19(37.3%)	14(27.5%)	9(17.6%)
CVC 拔管组	45	28(62.2%)	55.24±11.44	7(15.6%)	23(51.1%)	20(44.4%)
<i>t</i> 或 χ^2		0.080	0.235	5.700*	5.649*	8.142**

组别	<i>n</i>	Hb/(g/L)	Plt/(10 ⁹ /L)	BMI/(kg/m ²)	Alb/(g/L)	PTH/($\bar{x}\pm s$, pg/L)	KT/V
CVC 生存组	51	98.69±15.35	176.2±78.6	23.60±2.74	37.52±2.96	28.97±10.38	1.41±0.28
CVC 拔管组	45	96.96±14.81	179.4±48.8	23.48±3.43	35.98±3.91	29.78±11.23	1.34±0.24
<i>t</i> 或 χ^2		0.561	0.168	0.190	2.190*	0.365	1.486

组别	<i>n</i>	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDL/(mmol/L)	Ca/(mmol/L)	P/(mmol/L)	BUN/(mmol/L)	Scr/(μmol/L)
CVC 生存组	51	3.76±1.00	1.82±0.77	2.57±0.69	2.30±0.33	2.04±0.68	23.66±4.37	599.96±96.45
CVC 拔管组	45	3.79±1.07	2.07±1.02	2.32±0.76	2.25±0.31	2.08±0.66	22.86±3.85	633.72±93.53
<i>t</i> 或 χ^2		0.132	1.365	1.690	0.742	0.284	0.952	1.739

** $P<0.01$, * $P<0.05$

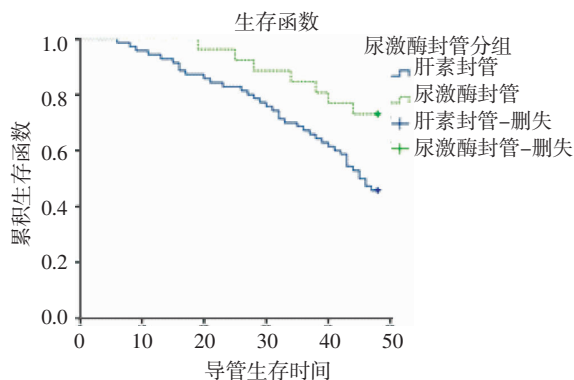


图2 依据是否用尿激酶间断封管来分组行中心静脉导管生存曲线比较

Fig 2 Kaplan-Meier analysis for AVF patency: Data based on rokinase intermittently instead of heparin as a locking solution versus non-rokinase

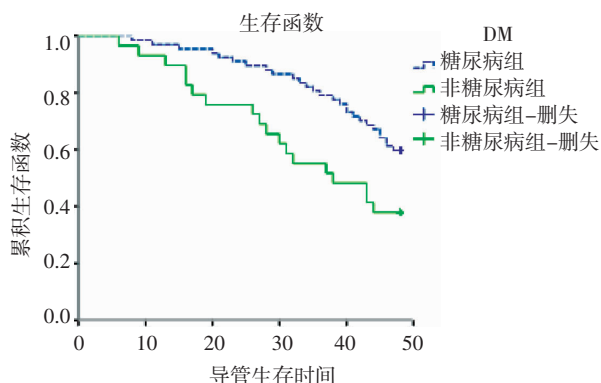


图3 依据是否具有糖尿病来分组行中心静脉导管生存曲线比较

Fig 3 Kaplan Meier analysis for CVC patency: Data based on DM versus non-DM

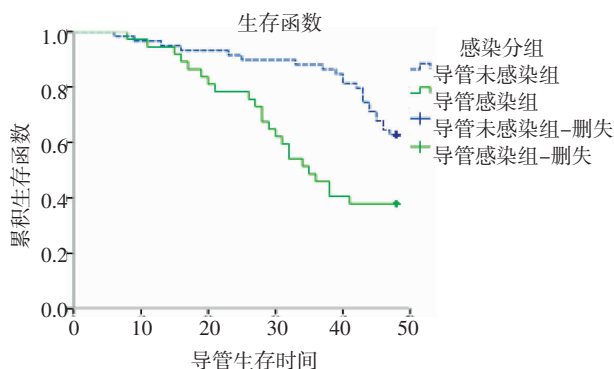


图4 依据是否具发生导管相关感染来分组行中心静脉导管生存曲线比较

Fig 4 Kaplan Meier analysis for CVC patency: Data based on CRI versus non-CRI

2.4 CVC使用寿命多因素COX回归分析 见表2。

表2 影响中心静脉导管寿命的多因素COX回归分析

Tab 2 Multivariate cox regression analysis for influencing factors of

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
白蛋白	-0.130	0.050	6.670	0.010	0.878	(0.795,0.969)
尿激酶封管	-0.766	0.424	3.262	0.071	0.465	(0.202,1.067)
导管感染	0.713	0.336	4.505	0.034	2.040	(1.056,3.942)
糖尿病	0.817	0.319	6.541	0.011	2.263	(1.210,4.230)

3 讨论

尽管动静脉内瘘是维持性血液透析患者的首选血管通路,但是由于种种原因,CVC仍广泛应用于临床,有研究表明CVC的使用率高达40%^[4],是动静脉内瘘之外的重要组成部分,而CVC一旦丧失功能会严重影响透析效果,增加患者经济负担,甚至威胁患者的生命^[2]。因此在临床中发现影响CVC使用寿命的因素,改变可以控制的因素进而延长CVC的使用寿命就显得尤为重要。

与前人研究一致,笔者研究发现以间断以尿激酶封管分组,CVC生存时间较长^[5-6]。机制可能如下,尿激酶直接作用于内源性纤维蛋白溶解系统,催化裂解纤溶酶原成纤溶酶,而后者能够降解纤维蛋白原凝块^[6]。此外,尿激酶还能够提高血管ADP酶活性,抑制ADP诱导的血小板聚集,预防血栓形成^[7]。虽然多因素分析并未显示尿激酶封管具有统计学意义,可能与本研究纳入的采用尿激酶封管的患者例数较少有关,尚需进一步大样本的实验进行研究。

既往研究表明糖尿病患者的CVC使用寿命较短^[8-9],笔者也得出同样的结论。糖尿病患者CVC使用寿命更短的原因可能是多方面的,首先糖尿病患者血管条件更差,容易形成斑块以及狭窄,促进血栓形成^[8];其次,研究表明糖尿病患者往往处于高凝状态,包括凝血因子增加及抗凝血酶Ⅲ减少及活性降低所致内源性凝血途径激活,血小板膜流动性降低,活性增高,纤溶活性降低^[10];糖尿病患者往往更加容易合并感染等并发症,造成体内炎症因子增加,促使血栓形成^[2]。

笔者研究发现以CRI分组,两组患者CVC寿命差异具有统计学意义。COX多因素分析也显示CRI是CVC生存的危险因素。导管感染发生后,细菌定植于导管局部,形成生物菌膜,影响CVC的功能,同时亦会促使体内多种炎症因子生成,形成局部微炎症状态,进一步打破纤溶凝血系统异常,促进血栓形成^[11-12]。

与前人研究一致^[13],笔者研究还发现较低的白蛋白是CVC生存的危险因素,机制如下:白蛋白反应患者的营养状态,低蛋白的患者营养状态较差,营养不良本身就会促进高凝状态和免疫抑制,患者处于高凝状态时容易促进导管血栓的形成^[13];患者处于免疫抑制状态时,较易并发感染,进一步造成患者处于微炎症状态,亦会促进血栓形成,影响CVC的生存时间^[7]。

总之,随着透析患者透析时间的逐渐延长以及高龄透析患者的增加,临床上使用CVC作为血管通

路的患者会越来越多,那么延长 CVC 的使用寿命就显得尤为重要。我们可以通过改善患者营养状态、控制患者血糖水平,避免导管感染,使用生物相容性较好的透析器可以降低患者微炎症状态,从而增加 CVC 的使用寿命。间断尿激酶封管也是一个可行的选择。本研究是基于单中心的数据得出的初步结论,尚需多中心大样本的前瞻性研究进一步证实。

参考文献:

- [1] NKF-KDOQI Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access[J]. Am J Kidney Dis, 2006, 48 (Suppl 1): S248
- [2] Valliant A M, Chaudhry M K, Yevzlin A S, et al. Tunneled Dialysis Catheter Exchange with Fibrin Sheath Disruption is not Associated with Increased Rate of Bacteremia[J]. J Vasc Access, 2015, 16(1): 52
- [3] Allon M, Brouwer-Maier D J, Abreo K A, et al. Recommended clinical trial end points for dialysis catheters[J]. Clin J Amer Soc Nephrol, 2018, 13(3):495
- [4] 王博,姜埃利,王立华,等.中心静脉导管作为透析通路的使用情况及其影响因素[J].天津医药,2013,41(10):1002
- [5] Hemmelgarn B R, Moist L M, Lok C E, et al. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator[J]. N Engl J Med, 2011, 364(4):303
- [6] 朱虹.长期中心静脉导管功能不良的影响因素及处理[D].大连:大连医科大学,2017
- [7] 王博,王立华,张瑞宁,等.血液透析长期中心静脉导管留置功能不良的影响因素分析[J].临床荟萃,2013,28(11):1216
- [8] Shi M, Cui T L, Ma L, et al. Catheter failure and mortality in hemodialysis patients with tunneled cuffed venous catheters in a single center[J]. Blood Purif, 2017, 43(4):321
- [9] 张晓娟,郭华,张沙丽.经皮下隧道留置的带涤纶套血液透析用长期导管使用的影响因素分析[J].中国血液净化,2014,13(1):41
- [10] 邱创业.颈内留置带涤纶套透析管功能不良发生率及其影响因素[D].广州:暨南大学,2016
- [11] Chan M R. Hemodialysis central venous catheter dysfunction[J]. Semin Dial, 2008, 21(6):516
- [12] 刘雪彬,刘奕深,林钊,等.带涤纶套中心静脉长期导管在 MHD 患者中的生存情况及其危险因素分析[J].临床医学工程,2017, 24(10):1465
- [13] 杜渊,杜浩昌,李春庆,等.带涤纶套中心静脉长期导管在血液透析患者中的生存状况及影响因素分析[J].中国现代医学杂志,2011, 21(27):3400

(2018-04-26 收稿)

(上接第 504 页)

- [3] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: Atlas, a randomised trial[J]. Lancet, 2013, 381(9869):805
- [4] Zhang Y J, Leonard M, Shu Y, et al. Overcoming tamoxifen resistance of human breast cancer by targeted gene silencing using multifunctional pRNA nanoparticles[J]. ACS Nano, 2017, 11(1):335
- [5] Johnston S R. Enhancing endocrine therapy for hormone Receptor-Positive advanced breast cancer: cotargeting signaling pathways[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(10):djv212
- [6] Neuhaus M L, Aragaki A K, Prentice R L, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(5):611
- [7] Rose D P, Kominou D, Stephenson G O. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer[J]. Obes Rev, 2004, 5(3):153
- [8] Yen M C, Kan J Y, Hsieh C J, et al. Association of long-chain acyl-coenzyme A synthetase 5 expression in human breast cancer by estrogen receptor status and its clinical significance[J]. Oncol Rep, 2017, 37(6):3253
- [9] Huang J F, Duran A, Reina-Campos M A, et al. Adipocyte p62/SQSTM1 suppresses tumorigenesis through opposite regulations of metabolism in adipose tissue and tumor[J]. Cancer Cell, 2018, 33(4): 770
- [10] Steelman L S, Martelli A M, Cocco L, et al. The therapeutic potential of mTOR inhibitors in breast cancer[J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 82(5):1189
- [11] Porta R, Blancafort A, Casoliva G, et al. Fatty acid synthase expression is strongly related to menopause in early-stage breast cancer patients[J]. Menopause, 2014, 21(2):188
- [12] Yang Y J, Kim K M, An J H, et al. Clinical significance of fatty liver disease induced by tamoxifen and toremifene in breast cancer patients[J]. Breast, 2016, 28(4):67
- [13] Bao J S, Zhu L P, Zhu Q, et al. SREBP-1 is an Independent prognostic marker and promotes invasion and migration in breast cancer[J]. Oncol Lett, 2016, 12(4):2409
- [14] Liu W, Furuta E, Shindo K, et al. Calalol, a natural sesquiterpene, induces apoptosis in breast cancer cells by modulating Akt-SREBP-FAS signaling pathway[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 128(1):57
- [15] Bullock M. FOXO factors and breast cancer: outfoxing endocrine resistance[J]. Endocr Relat Cancer, 2016, 23(2):R113
- [16] Lewis-Wambi J S, Jordan V C. Estrogen regulation of apoptosis: how can one hormone stimulate and inhibit[J]. Breast Cancer Research, 2009, 11(3):206
- [17] Guest S K, Ribas R, Pancholi S, et al. Src is a potential therapeutic target in Endocrine-Resistant breast cancer exhibiting low estrogen Receptor-Mediated transactivation[J]. PLoS One, 2016, 11(6):e0157397

(2018-04-17 收稿)