

血液透析患者发生心脏性猝死的易患因素

张琼月¹ 甘华^{1,2}

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第一医院肾内科, 重庆 400010)

【摘要】心脏性猝死是血液透析患者最主要的死亡原因。由于这些患者长期处于血流动力学压力和代谢紊乱的状态下, 他们较普通人群更易出现心肌病、动脉粥样硬化和心力衰竭等疾病, 甚至发生心脏性猝死。现通过对血液透析患者发生心脏性猝死的易患因素进行分析, 为及早预防和治疗提供参考依据。

【关键词】血液透析; 心脏性猝死; 易患因素

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.07.016

Risk Factors for Sudden Cardiac Death in Hemodialysis Patients

ZHANG Qiongyue¹, GAN Hua^{1,2}

(1. Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400010, China; 2. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

【Abstract】 Sudden cardiac death is the leading cause of death in hemodialysis patients. Because these patients are in a state of long-term hemodynamic stress and metabolic disorder, they are more prone to cardiomyopathy, atherosclerosis, heart failure and other diseases than the general population, or even sudden cardiac death. In this paper, the risk factors of sudden cardiac death in hemodialysis patients were analyzed to provide a reference for early prevention and treatment.

【Key words】 Hemodialysis; Sudden cardiac death; Risk factor

慢性肾病患者的肾小球滤过率估算值($eGFR$) < 15 mL/(min · 1.73 m²)即可诊断为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)。ESRD患者出现尿毒症症状和体征、不能控制的高血压病和水钠潴留、进行性营养不良时,应及时进行透析治疗。血液透析是目前最常用的血液净化方法之一。在血液透析患者中,约67%的心脏死亡和26.9%的全因死亡率是由心脏性猝死(sudden cardiac death, SCD)引起^[1]。现对血液透析患者心脏性猝死的易患因素进行分析,为及早预防和治疗提供参考依据。

1 SCD 的概述

SCD通常是指急性症状发生后1 h内突发的意外死亡,或是在过去的24 h内基本生命体征尚佳的患者,在无明显的非心源性原因情况下,发生未被目击的意外死亡。尽管随着透析技术和肾病管理的不断进步,ESRD患者的生存质量不断提高,自2003年以来,血透患者的死亡率下降了约28%^[1]。但无论选择何种透析模式,5年生存率约40%^[2]。ESRD患者大

多合并器质性心脏病变,透析作为一个应激事件,使得患者仍面临着潜在的SCD风险^[3]。

2 透析有关因素可能导致血液透析患者发生SCD

2.1 透析液成分与恶性心律失常

在病理生理学上,脆弱的心肌和急性恶性心律失常共同参与了SCD的过程。心室颤动是SCD中最常见的致死性心律失常^[4]。血液透析患者SCD的发生与血液透析在时间上有一定的相关性,对于绝大多数ESRD患者,每周规律的血液透析通常安排在周一、周三、周五,或周二、周四、周六进行,每次透析持续3~4 h。因此产生了两个44 h和一个68 h的透析间期。每周第一次透析的前12 h和后12 h更易出现严重的心律失常和猝死事件^[4]。Bleyer等^[3]通过对80例ESRD患者进行连续的监测发现,在透析治疗开始后的12 h内,猝死的风险增加了1.7倍。其潜在机制之一可能是,透析过程中电解质浓度的快速波动介导的电生理传导异常。

在24小时动态心电图监测下,与透析前、后相比,

透析时的室性期前收缩(PVC)出现的次数增加了3倍^[5]。这可能与使用低钾浓度的透析液(dialysate potassium, K_D)有关。与恒定钾浓度的透析液(acetate free biofiltration, AFB)相比, AFB的 K_D 一般为0~2.5 mmol/L, 使用降低钾分布的透析液(potassium profiled acetate free biofiltration, AFBK)是一种更温和的清除钾方式。在透析中, AFBK的钾浓度呈指数减少, 初始 K_D 设为比患者血清钾浓度低0.5 mmol/L的水平, 最终 K_D 设为低1.5 mmol/L的水平。在对使用这两种方法的患者进行透析当天的24小时动态心电图分析后, Santoro等^[5]发现 AFB更易诱发心律不齐事件。在透析结束时或结束后1 h, AFB组和 AFBK组的PVC次数均达到峰值。在结束后14 h, AFB组的PVC比 AFBK组高出3.9倍($P<0.05$)。Redaelli等^[6]发现, 如果降低透析开始时的血浆-透析液钾浓度梯度, 可减少在透析的前2 h内出现PVC和成对PVC的数量。

肾脏病预后质量倡议(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI)工作组建议, 选择钙浓度较低的透析液以维持体内中性或负性钙平衡, 从而避免血管钙化^[7]。低钙透析液可促使QT间期延长和QT变异增多, 可能对心律失常的诱发有一定影响。在一项纳入4 300例血液透析患者的观察性研究中, 经过参数和基线差异的调整后提示, 低钙透析液(<1.25 mmol/L)和血清-透析液钙浓度梯度的增加, 均与心脏骤停风险的增加有关^[8]。但近来也有研究不支持这一结论。在对盐酸西那卡塞治疗降低心血管事件的3 883例血液透析患者的二次分析中, 结果提示在调整参数和基线差异后, 钙梯度较高与低钙透析液的SCD风险均无统计学意义^[9]。未来需更有说服力的随机对照试验来明确低钙透析液的利弊。

2.2 透析频率与心室肥厚

左心室肥厚是心律失常、猝死、心力衰竭和心肌缺血的独立危险因素, 也是ESRD患者的常见并发症。FHN试验组发现, 频繁血液透析组(每周至少5次)的左心室质量减少了(16.4 ± 2.9) g, 而常规血液透析组(每周3次)只减少了(2.6 ± 3.2) g($P<0.001$)^[10], 这说明透析频率与心室肥厚密切相关。Chertow等^[11]也发现, 与常规方案相比, 每周进行6次透析的患者其左心室质量、自觉健康状态(self-reported physical health)评分等方面表现更好。但频繁透析会伴随着较多的血管穿刺操作, 从而增加自体动-静脉内瘘或人工血管相关并发症的风险, 这提示患者个体化的获益程度评估需临床医师更仔细的判断。KDOQI建议, 对于残余肾功能低(<2 mL/min)的患者, 每星期应至少进行

3次、每次至少3 h的血液透析(证据级别:1D), 并且控制饮食中的钠摄入量, 以此延缓高血压和左心室肥厚的病程进展^[12]。

2.3 透析器及透析管路相关的材料

20世纪80年代, 人们认识到纤维素基薄膜会引起急性炎症, 于是开始使用合成膜透析器。目前使用的大多数透析器是由合成共混聚合物制成。Tereshchenko等^[13]从透析器、塑料管和透析导管中发现释放的邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯, 在体外研究中可损害心肌细胞的电传导, 从而提出塑料中释放的物质与SCD之间存在联系的假设。然而到目前为止, 尚无研究表明这些物质水平与透析患者的死亡率或心血管死亡有关。

3 冠状动脉或心脏结构与生理改变是发生恶性心律失常的基础

3.1 心肌钙化与恶性心律失常

当心肌钙含量升高后, ESRD患者更易出现左心室射血分数减少和左心室舒张功能障碍。Salamon等^[14]报道的一个案例中, 患者因错过两次透析而发生严重的电解质紊乱入院, 入院后查电解质, 钙浓度约为2.50 mmol/L, 磷浓度约为3.87 mmol/L。住院当天的CT结果未提示心肌钙化, 第9天的CT结果显示整个左心室心肌和乳头肌存在弥漫性无定形的钙化。这提示ESRD患者面临进展较快的心血管异位钙化危险。对肾功能不全患者而言, 发生在心脏传导系统区域的心肌钙化可能会导致心律失常。Okada等^[15]对一位猝死的肾移植患者尸检时发现, 其房室结、房室束周围以及分叉束的起源处均有心肌钙化和纤维化。Zhao等^[16]也观察到, 与正常小鼠相比, 慢性肾病小鼠的心肌和心内膜中出现较大的钙化区域, 并破坏了传导系统。在该实验中, 6只慢性肾病小鼠均猝死, 心电图记录显示猝死前出现过窦性心动过缓和高度房室传导阻滞, 数据分析后提示, 皮下神经活动(用以估计交感系统兴奋程度)[(3.22 ± 2.86) mV/s, $P<0.01$]和窦性心动过缓[(243 ± 55) 次/min, $P<0.01$]都较对照组明显降低, 这提示心肌钙化与SCD之间可能存在相关性。遗憾的是, 目前尚无更多的临床研究佐证, 未来进一步明确其危险性还有待更多的证据支持。

3.2 心室肥厚与SCD

左心室肥厚是常见的心律失常独立危险因素。当开始透析治疗时, 超过75%的患者被发现伴有左心室肥厚^[17]。在ESRD患者中, 伴有左心室肥厚的患者预计5年生存率约为20%, 而不伴有左心室肥厚的患者生存率约为50%^[18]。此外, 前者比后者更容易在

透析时出现 PVC^[19]。左心室肥厚是以微血管病变和心肌纤维化为特征,导致冠状动脉血流储备降低,心肌耗氧增加。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)复合物可能在其中起了重要作用。Shi 等^[20]在研究细胞模型和小鼠模型后发现,PTEN/Akt/mTOR 通路的激活可部分抑制心肌细胞的自吞噬现象以及促进心脏肥大。在临床中, mTOR 抑制剂是一种常规的肾移植后的免疫抑制剂。Paoletti 等^[21]发现,在肾移植后的患者使用雷帕霉素后,左心室质量指数下降了 $8.5 \text{ g/m}^{2.7}$ ($P=0.002$)。因此, mTOR 抑制剂的应用前景可观。此外,沙库巴曲/缬沙坦作为能逆转心室重塑的新型心力衰竭治疗药物,表现出较好的抗室性心律失常作用,未来其在血液透析患者中的应用也值得期待^[22]。

3.3 冠状动脉血管病变与 SCD

ESRD 患者多伴有冠状动脉血管的钙化,且钙化程度会不断进展。慢性肾病患者发生心肌梗死后,再发 SCD 的危险比约为 1.66^[23]。Schwarz 等^[24]对 27 例 ESRD 患者进行尸检时发现,尿毒症患者的冠状动脉中膜厚度明显增加 [$(187 \pm 53) \text{ mm}$ vs $(135 \pm 29) \text{ mm}$, $P<0.05$],内膜厚度趋于更高。Kono 等^[25]通过虚拟组织学-血管内超声技术发现,与对照组相比,ESRD 患者的冠状动脉斑块有更多的致密钙组分。临床中对尿毒症内环境的积极干预,可能有利于减缓中膜钙化的发展。

3.4 瓣膜病变与 SCD

与普通人群相比,ESRD 患者的瓣膜钙化发生时间提前了 10~20 年,并且后者进展的速度可能有 10 倍^[26]。Choi 等^[27]发现,与无瓣膜钙化的患者相比,瓣膜钙化患者的心肌细胞缺血(总差异评分 ≥ 3 分)患病率明显升高(53.7% vs 29.8% , $P<0.001$)。在刚开始透析时,无心肌缺血症状的高危患者,其心肌灌注结果提示中度至重度心肌缺血总差异评分 ≥ 8 分,且与瓣膜钙化独立相关($OR 2.86$, $P=0.028$)。因此,瓣膜钙化导致 ESRD 患者心肌缺血状态进一步复杂化。

4 血液透析患者发生 SCD 的其他因素

4.1 交感神经兴奋与 SCD

交感神经通路和血浆儿茶酚胺的增加易诱发多种心血管并发症。Cice 等^[28]将 114 例 ESRD 患者随机分到卡维地洛组和安慰剂组,结果提示卡维地洛组的心血管疾病死亡率降低 68% ($P<0.0001$),猝死趋势有所降低($HR 0.76$, $P=0.12$)。Pun 等^[29]也发现,在发生 SCD 后,与死亡的 ESRD 患者相比,幸存的 ESRD 患者更频繁地服用了 β 受体阻滞剂 (53% vs 40% , $P=0.0007$),并且在 SCD 发生后的 24 h 内和 6

个月内, β 受体阻滞剂可明显降低患者的死亡风险。但考虑到其副作用,对于伴有心动过缓和透析时低血压的 ESRD 患者,应避免使用 β 受体阻滞剂。

4.2 遗传因素与 SCD

遗传因素可能在血液透析患者对心律失常触发因素的易感性方面起作用。血液透析患者相关 SCD 风险的特定遗传位点目前还不清楚,但可能涉及编码心肌离子通道的常见变异。进一步的研究还有待于明确新的 SCD 通路,从而有助于更好地识别 SCD 风险。

5 小结

正如前文所述,与一般人群相比,ESRD 患者的心血管疾病发病率和死亡率较高,其 SCD 的易患因素多且复杂多变,为了使 ESRD 患者的生存预期和质量水平更高,肾脏内科医师对此应有更好和更细的疾病管理与预防策略。

参考文献

- [1] Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(1 suppl): A7.
- [2] Chirakarnjanakorn S, Navaneethan SD, Francis GS, et al. Cardiovascular impact in patients undergoing maintenance hemodialysis: clinical management considerations[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 232: 12-23.
- [3] Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(12): 2268-2273.
- [4] Lafrance JP, Nolin L, Sénécal L, et al. Predictors and outcome of cardiopulmonary resuscitation (CPR) calls in a large haemodialysis unit over a seven-year period[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(4): 1006-1012.
- [5] Santoro A, Mancini E, London G, et al. Patients with complex arrhythmias during and after haemodialysis suffer from different regimens of potassium removal[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(4): 1415-1421.
- [6] Redaelli B, Locatelli F, Limido D, et al. Effect of a new model of hemodialysis potassium removal on the control of ventricular arrhythmias[J]. *Kidney Int*, 1996, 50(2): 609-617.
- [7] Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(5): 773-799.
- [8] Pun PH, Horton JR, Middleton JP. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(5): 797-803.
- [9] Pun PH, Abdalla S, Block GA, et al. Cinacalcet, dialysate calcium concentration, and cardiovascular events in the EVOLVE trial[J]. *Hemodial Int*, 2016, 20(3): 421-431.
- [10] Group FT, Chertow GM, Levin NW, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(24): 2287-2300.
- [11] Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. Long-term effects of frequent in-center hemodialysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(6): 1830-1836.
- [12] Foundation NK. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(5): 884-930.

(下转第 758 页)

- [5] Lian X, Zhang J, Azarin SM, et al. Directed cardiomyocyte differentiation from human pluripotent stem cells by modulating Wnt/ β -catenin signaling under fully defined conditions[J]. *Nat Protoc*, 2013, 8(1):162-175.
- [6] Mummery CL, Zhang J, Ng ES, et al. Differentiation of human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells to cardiomyocytes; a methods overview [J]. *Circ Res*, 2012, 111(3):344-58.
- [7] Lian X, Hsiao C, Wilson G, et al. Robust cardiomyocyte differentiation from human pluripotent stem cells via temporal modulation of canonical Wnt signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(27):E1848-E1857.
- [8] Rowe RG, Daley GQ. Induced pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(7):377-388.
- [9] Sharma A, McKeithan WL, Serrano R, et al. Use of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes to assess drug cardiotoxicity[J]. *Nat Protoc*, 2018, 13(12):3018-3041.
- [10] Ross SB, Fraser ST, Semsarian C. Induced pluripotent stem cell technology and inherited arrhythmia syndromes[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(1):137-144.
- [11] Liu C, Oikonomopoulos A, Sayed N, et al. Modeling human diseases with induced pluripotent stem cells; from 2D to 3D and beyond[J]. *Development*, 2018, 145(5):dev156166.
- [12] Nugraha B, Buono MF, von Boehmer L, et al. Human cardiac organoids for disease modeling[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(1):79-85.
- [13] Soldner F, Jaenisch R. Stem cells, genome editing, and the path to translational medicine[J]. *Cell*, 2018, 175(3):615-632.
- [14] Protze SI, Liu J, Nussinovitch U, et al. Sinoatrial node cardiomyocytes derived from human pluripotent cells function as a biological pacemaker [J]. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(1):56-68.
- [15] Lee JH, Protze SI, Laksman Z, et al. Human pluripotent stem cell-derived atrial and ventricular cardiomyocytes develop from distinct mesoderm populations [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21(2):179-194, e4.
- [16] Tu C, Chao BS, Wu JC. Strategies for improving the maturity of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes [J]. *Circ Res*, 2018, 123(5):512-514.
- [17] Jiang Y, Park P, Hong SM, et al. Maturation of cardiomyocytes derived from human pluripotent stem cells; current strategies and limitations[J]. *Mol Cells*, 2018, 41(7):613-621.

收稿日期:2020-01-13

(上接第 740 页)

- [13] Tereshchenko LG, Posnack NG. Does plastic chemical exposure contribute to sudden death of patients on dialysis? [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(2):312-317.
- [14] Salamon JN, Garcia MJ, Gueffuat M, et al. A heart of stone: rapid metastatic cardiac calcification in an end-stage renal disease patient [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(22):2309.
- [15] Okada M, Kyakuno M, Imamura J, et al. An autopsy case of sudden death in renal transplant recipient [J]. *Clin Transplant*, 2002, 16 Suppl 8:58-61.
- [16] Zhao Y, Chen NX, Shirazi JT, et al. Subcutaneous nerve activity and mechanisms of sudden death in a rat model of chronic kidney disease [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(5):1105-1112.
- [17] Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11(7):1277-1285.
- [18] Franczyk-Skóra B, Gluba A, Banach M, et al. Prevention of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease [J]. *BMC Nephrol*, 2012, 13:162.
- [19] Shamseddin MK, Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(3):145-154.
- [20] Shi JY, Chen C, Xu X, et al. miR-29a promotes pathological cardiac hypertrophy by targeting the PTEN/AKT/mTOR signalling pathway and suppressing autophagy [J]. *Acta Physiol*, 2019, 227(2):e13323.
- [21] Paoletti E, Amidone M, Cassotana P, et al. Effect of sirolimus on left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients; a 1-year nonrandomized controlled trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(2):324-330.
- [22] 张耀庭, 李烽, 朱永翔, 等. 沙库巴曲/缬沙坦在室性心律失常中的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(7):982-984.
- [23] Feng JL. Incidence and predictors of sudden cardiac death after a major non-fatal cardiovascular event [J]. *Heart Lung Circ*, 2020, 29(5):679-686.
- [24] Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(2):218-223.
- [25] Kono K, Fujii H, Nakai K, et al. Composition and plaque patterns of coronary culprit lesions and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(3):344-351.
- [26] Ureña-Torres P, D' Marco L, Raggi P, et al. Valvular heart disease and calcification in CKD; more common than appreciated [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, Jul 21; gzf133.
- [27] Choi MJ, Kim JK, Kim SG, et al. Association between cardiac valvular calcification and myocardial ischemia in asymptomatic high-risk patients with end-stage renal disease [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2):369-373.
- [28] Cice G, Ferrara L, D' Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy; a prospective, placebo-controlled trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(9):1438-1444.
- [29] Pun PH, Leich RW, Smith SR, et al. Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(3):491-500.

收稿日期:2020-01-17