

# 维持性血液透析患者透析过程中发生血压变异的机制

宋轻雷,张蓓茹,赵自霞,李德天

(中国医科大学附属盛京医院肾内科,沈阳 110004)

**[摘要]** 维持性血液透析(MHD)患者在血液透析(HD)治疗过程中发生血压变化即血压变异性(BPV)的概率很高。血压变异性对MHD患者中枢神经系统及心血管系统均存在不良影响,可增加MHD患者心脑血管并发症的发生率、非导管相关性住院率及死亡率。由于在HD过程中出现的血压大幅度波动会直接影响HD的正常进行,甚至迫使治疗提前结束,从而导致透析充分性不足、治疗效果差,严重者可危及生命,因此,有效控制透析过程中BPV至关重要。该研究对MHD患者于HD过程中出现BPV的定义、发病率、发病机制等做一综述。

**[关键词]** 血液透析滤过/副作用;血压;危险因素;综述

中图分类号:R459.52 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2017.05.037

**Research progress of blood pressure variability during maintenance hemodialysis** Song Qinlei, Zhang Beiru, Zhao Zixia, Li Detian (Department of Nephrology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China)

**[Abstract]** The incidence of blood pressure variability among patients with maintenance hemodialysis during the process of hemodialysis therapy is high, a large number of studies have confirmed that BPV had bad influence central nervous and cardiovascular system of patients with MHD and makes adverse effects, it can increase the incidence of cardiovascular complications in MHD patients, non catheter-related hospitalization rate and mortality rate. Because of the blood pressure fluctuations in the HD process will directly affect the normal running of HD, and even forced treatment ended early, resulting in inadequate dialysis adequacy, poor treatment effect, life-threatening in severe cases, therefore, effective control BPV during dialysis is crucial. This paper will reviewed its definition, incidence and pathogenesis.

**[Key words]** Hemodiafiltration/adverse effects; Blood pressure; Risk factors; Review

血压变异性(BPV)在维持性血液透析(MHD)患者进行血液透析(HD)过程中发生概率很高,其对MHD患者中枢神经系统及心血管系统均存在不良影响,使MHD患者心脑血管并发症的发生率、非导管相关性住院率及死亡率增加。由于在HD过程中出现的血压大幅度波动会直接影响HD的正常进行,甚至迫使治疗提前结束,从而导致透析充分性不足、治疗效果差,严重者可危及患者生命,因此,有效控制透析过程中BPV至关重要。基于国内外研究者关于HD过程中出现BPV发病机制的研究,本文对其定义、发病率、发病机制等做一综述,为临床诊治工作提供参考。

## 1 定义、发病率与预后

维持性血液透析(MHD)患者于血液透析(HD)

治疗过程中发生血压改变可分为三种情况,即血压正常波动、血压降低和血压升高。

### 1.1 血液透析中高血压

1.1.1 定义 是MHD患者高血压的特殊类型,国际上暂时没有确切定义,下列为几种在临床研究中常用的定义方法:① $\Delta\text{MAP} \geq 15 \text{ mm Hg}^{[1]}$ ;② $\Delta\text{SBP} \geq 10 \text{ mm Hg}^{[2]}$ ;③超滤抵抗相关的血压升高<sup>[3]</sup>;④发生于透析超滤后第2个小时及以后出现的血压升高<sup>[4]</sup>。

1.1.2 发病率 按照不同定义实施的研究结果差异较大:有12%~13.2%的MHD患者在血液透析结束后即刻测得的SBP较血液透析治疗前升高 $\geq 10 \text{ mm Hg}^{[2]}$ ;有5%至15%之间的MHD患者血液透析过程出现了高血压<sup>[5]</sup>;有8%的MHD患者在血

基金项目:卫生公益性行业科研专项合作项目(201002010)

作者简介:宋轻雷,医师,Email:sqlangela@163.com

液透析治疗过程中或透析开始后很快便出现 MAP 明显升高<sup>[6]</sup>。发生血液透析中高血压的患者多具有高龄、体质量指数偏低、血肌酐及血清白蛋白较低、需要联合使用多种降压药物控制血压等特点<sup>[2,7]</sup>。

1.1.3 预后 既往研究发现透析中高血压与临床预后成负相关。一项为期 2 年的 USRDS 研究发现<sup>[7]</sup>,透析过程中收缩压每升高 10 mm Hg,死亡风险增加 6%。同样,Inrig 等<sup>[2]</sup>的一项前瞻性研究中发现血液透析过程中血流动力学的改变对临床预后有着重要影响,从而提出血液透析前、后血压变化的差值更能够反映患者的预后,透析治疗开始和结束时 SBP 的差,每上升 10 mm Hg,患者的非导管相关性住院率或死亡率便会上升 20%。

## 1.2 血液透析中低血压

1.2.1 定义 发作性低血压和慢性持续性低血压为 HD 过程中的常见类型。发作性低血压指的是患者在 HD 治疗前基础血压为正常值或高于正常值,而在 HD 过程中 SBP < 90 mm Hg 或  $\Delta$ MAP < -30 mm Hg,发生率为 30% ~ 40%;慢性持续性低血压多发生于已行 HD 治疗数年的患者,其 SBP 在 HD 过程中普遍 < 100 mm Hg,发生率为 5% ~ 10%。血液透析过程中低血压可无明显症状,部分患者可出现出汗、头晕、胸闷、恶心呕吐、声音嘶哑、抽搐,甚至出现昏迷、心律失常、心肌梗死等,是 MHD 患者死亡的重要原因。

1.2.2 发病率 HD 中低血压是 HD 治疗中最常见的并发症,其发生率为 20% ~ 30%<sup>[8]</sup>。

1.2.3 预后 Shoji 等<sup>[9]</sup>通过对 1244 例 MHD 患者的研究发现,透析中低血压是 MHD 死亡的独立危险因素,在血液透析治疗过程中出现  $\Delta$ SBP < -40 mm Hg 的患者,两年死亡率明显升高,进一步分析发现,透析前 SBP  $\leq$  140 mm Hg 并在透析中  $\Delta$ SBP < -40 mm Hg 的患者,其相对死亡率增加 60%。

## 2 发病机制

2.1 容量负荷增加 容量负荷增加是导致 MHD 患者发生高血压的重要原因之一<sup>[10]</sup>,水、钠潴留可通过造成过多的、超过血管张力有限调节能力范围的细胞外液,使得心输出量及外周血管阻力增加,引起高血压<sup>[11]</sup>。有学者<sup>[12]</sup>通过实验证明,增加透析时间(8 小时/次,3 次/周)有助于控制细胞外液量,经过足够程度的透析治疗、干体质量已达到理想数

值者,85% 至 90% 可以无需服用降压药物调控血压,血压亦可波动于理想范围。跟踪调查 1 年后发现,这部分患者中约有 75% 至 80% 已达到正常血压,这表明,容量负荷是导致 MHD 患者血压变化的重要原因。进一步研究发现,对于整体的容量负荷状态来说,透析间期的容量状态对 MHD 患者在血液透析过程中的 BPV 影响更为显著<sup>[13-16]</sup>。Leypoldt 等<sup>[17]</sup>通过一项研究透析过程中液体的移除与透析过程中血压变化关系的实验,发现随着液体移除的增加,患者透析前、后血压都有一定的降低,由此推断,增加脱水量可减少透析中高血压的发生。Cirit 等<sup>[3]</sup>通过研究证实,透析过程中易出现血压升高的患者,在非透析时间血压也为高值,对这些患者提高透析超滤量、增加透析时间,其血压能够达到正常,在透析中出现高血压的概率也显著降低。正确估计有无过多的容量负荷非常重要,但因在临床实践中,判断容量负荷是否过多是通过透析后是否达到干体质量为标准的,而干体质量的计算,主要通过患者感受、临床医生的经验,主观性较强,准确性较差,所以有部分 MHD 患者因存在高估干体质量而致使容量负荷较多的情况。但细胞外液确有增长但却小于体质量的 5% 时,MHD 患者可能无临床水肿表现,也不能除外容量过多。

2.2 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RASS)功能活跃 很多研究报道,一些 MHD 患者虽已接受充分的透析治疗,并且已在透析后达到干体质量,但其透析过程中 BPV 仍没有被控制在理想范围之内,这表明,除容量负荷外,仍存在其他因素能够引起血压变化。其中,RASS 功能活跃是被大多数学者接受的理论之一。MHD 患者的肾脏实质虽已被损坏,但因肾动脉灌注压受到透析超滤的影响而降低,激发球旁细胞产生更多的肾素,致使 RASS 功能增强。血管紧张素 II 能够使血管收缩,并且能够通过兴奋交感神经,造成外周血管阻力上升,也能促进醛固酮生成,使肾小管重吸收钠的功能增强,导致钠潴留,引起容量扩张、心搏出量增加,最终使血压上升<sup>[4,18-19]</sup>。超滤对不同患者 RASS 的影响有着显著不同,研究发现,原本基础肾素高的 MHD 患者其 RASS 会更容易被激活<sup>[20]</sup>。一般状态下,水钠潴留是导致 RASS 活性降低的影响因素,但 John 等<sup>[21]</sup>研究证实,部分 MHD 患者有容量 - 肾素失衡,即在水钠潴留状态下 RAAS 反而活性增强。有研究发现,间质性肾炎及双肾切除的患者发生透析相关高血压

的概率较低,这可能由这部分患者的 RASS 活性降低引起<sup>[4]</sup>。在 Bazzato 等<sup>[22]</sup>实施的一项干预性研究中,工作人员在透析开始时给予 MHD 患者血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物口服,结果发现,血液透析过程中血压升高的概率显著降低,由此间接证明了 RASS 功能活跃是造成透析相关高血压的影响因素之一。

**2.3 心输出量增加** 有研究对 6 例发生透析相关高血压的 MHD 患者进行超声心动图监测显示,当超滤量达到 2.5 kg 时,患者的平均动脉压上升 11 mm Hg,心输出量增加 1.0 L/min。据此,有些研究人员考虑心输出量的上升也是引起透析相关高血压的原因。但 Gunal 等<sup>[23]</sup>的实验发现,当超滤量超过 2.5 kg 时,患者的血压和心输出量却逐步降低,这个现象亟待更多的实验证实。

**2.4 血管内皮功能下降** 血管内皮细胞能够通过释放多种血管活性物质而对血管舒缩进行调整,其功能下降可使血管的舒张和收缩功能紊乱,造成血压上升。同时,升高的血压又通过血流动力学因素对血管壁产生更多的损伤,进一步降低了内皮细胞功能,导致血压升高。研究表明,NO 有很强的使血管扩张和抑制细胞增生及移行作用,并能起到预防血栓形成和动脉硬化的作用。Inrig 等<sup>[2]</sup>在一项纳入 50 名 MHD 患者的研究中证实,透析中高血压与内皮功能减低密切相关,研究者通过测定血液中乳酸脱氢酶活性和细胞表面标志物表达,推测血液透析中高血压组的患者外周血内皮祖细胞数量较血压控制良好组低。另外,有研究发现<sup>[24]</sup>MHD 患者肾脏的排泄功能下降,造成了体内内源性非对称二甲基精氨酸(ADMA)水平上升至健康人群的 6~10 倍,ADMA 可通过抑制 NO 的合成与释放,引起血管舒张功能不良,导致透析过程中血压升高。Csiky 等<sup>[25]</sup>对 31 名 MHD 患者进行的研究结果显示,透析过程中低血压患者的透析前、后血 ADMA 浓度显著高于透析过程中血压平稳的患者,进一步对两组患者 ADMA 与透析中血压变化相关性的研究,发现血清 ADMA 浓度与血液透析过程中出现的最低 SBP、DBP 有着明显的反比关系。Csiky 等考虑,低血压组 ADMA 浓度水平较血压稳定组患者高的原因可能是透析过程中 NO 合成酶表达上调,导致大量 NO 生成,其引发二甲基精氨酸二甲基氨基水解酶(DDAH)活性位点去硝基化导致 DDAH 活性下降引起了 ADMA 的蓄积,但 ADMA 的增多因可抑制 NO

的合成,从而保证了血压不会进一步下降。

**2.5 交感神经系统功能亢进** 近年来,多项研究表明,交感神经功能亢进也是透析相关高血压的病因之一。实验证明<sup>[26]</sup>,在受到缺血性代谢产物及尿毒症毒素的刺激时,肾脏的机械性及化学性传入神经兴奋,使得传出交感神经的活性升高,引发儿茶酚胺大量释放,致使外周血管收缩、心输出量升高,血压上升。但有研究<sup>[27-28]</sup>还发现,发生透析相关性高血压的患者其血浆去甲肾上腺素浓度和肾素活性水平透析前后差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而未发生透析相关性高血压的患者,透析后上述数值较透析前显著升高( $P < 0.05$ ),其原因有待进一步研究,或许与发生透析相关高血压患者的机体自我保护功能有关,当血压上升后,因存在压力感受器的负反馈机制,中枢交感神经活性被抑制,而使儿茶酚胺类物质合成和释放明显减少。

**2.6 降血压药物经透析清除率** 在导致透析相关高血压的原因中,还有一个重要因素,即血液透析治疗对患者体内降压药物的清除,各种降压药物的透析清除率因药物本身的分子量以及其与蛋白结合率不同而有区别<sup>[29]</sup>。目前临床常用的降压药物中,ARB 类几乎不被清除,CCB 类透析清除率较低, $\beta$ 受体阻滞剂中除阿替洛尔、美托洛尔、纳多洛尔外,药物清除率均较低。ACEI 类中,只有福辛普利的药物清除率较低<sup>[30]</sup>。

**2.7 血清电解质浓度受到透析液成分的影响** 已有大量研究表明,血清中钙离子的浓度与心肌收缩力、心输出量和外周血管阻力有密切联系。监测应用不同浓度含钙透析液的 MHD 患者血压的改变发现,应用 1.75 mmol/L 钙离子浓度透析液的患者与应用 1.25 mmol/L 钙离子浓度者相比,前者透析后血清中钙离子浓度明显上升,血压也显著升高<sup>[31]</sup>。这表明,透析液中的钙离子浓度对血压有着重要影响。但也存在不同观点,认为血清钙离子浓度变化只可能使心肌收缩力和心输出量受到影响,而非血压<sup>[32]</sup>,其机制有待更多的研究证实。Jimenez 等<sup>[33]</sup>研究发现,应用 1.75 mmol/L 钙离子浓度透析液的患者与应用 1.25 mmol/L 钙离子浓度者相比,前者产生了更多的交感神经刺激,具有更好的血流动力学耐受性。

**2.8 超滤过多过快** 单位时间内超滤量过大,快速降低体内有效循环血量而导致低血压<sup>[34]</sup>。因 MHD 患者有一定的自主神经损伤,导致当血容量下降时,

交感神经不能正常地使外周血管产生反应<sup>[35]</sup>。另外,正常情况下,血管外的组织间液会快速充盈到血管内以补充透析从血循环清除的体液,但是,超滤率大于其代偿能力时,便会引起患者血压的降低。研究表明,营养不良(低蛋白血症<sup>[36]</sup>、贫血)及高龄(>75岁)患者在血容量减少后,因机体不能提高有效循环血量而更容易出现低血压<sup>[37]</sup>。

2.9 血浆晶体渗透压的快速下降 血液透析过程中,因溶质被快速清除,血浆晶体渗透压短时间内明显降低,造成血管内外渗透梯度差形成,水分向细胞间质或细胞内转移,造成血压降低。

2.10 透析过程中进食 进食可刺激迷走神经,使其兴奋,引起消化液大量分泌,并且进食后血液在消化系统中重新分布,从而减少有效循环血量,因此,透析过程中进食,可引起患者血压降低。

2.11 透析液温度及室温 无论何种原因引起患者透析过程中血液温度升高,都会导致患者的血管受刺激而强烈舒张,致使大量血液聚集在静脉内,而减少了有效循环血量,引起血压降低。有实验证明,因人体在低温状态下外周阻力会有所增加,且NO合成会减少,所以采用低温透析可改善MHD患者于HD过程中的心血管稳定性,降低对血压的影响。

综上所述,MHD患者于血液透析中BPV的发生机制包括容量负荷、肾素-血管紧张素-醛固酮系统活跃、心输出量增加、血管内皮功能下降、交感神经系统功能亢进、透析对降压药物的清除、透析液成分对血清电解质的影响、透析中进食、透析液温度及室温等。因BPV与心血管事件密切相关,也是MHD患者全因死亡的独立危险因素<sup>[38-39]</sup>。因此,良好地控制HD过程中的BPV,对改善MHD患者预后有着十分重要的临床意义。

参考文献

[1] AMERLING RCG, DUBROW A, LEVIN N, et al. Complications during hemodialysis [M]//Nissenson A, Gentile D. Clinical Dialysis Stamford, CT: Appleton & Lange, 1995;236-267.

[2] INRIG JK, ODDONE EZ, HASSELBLAD V, et al. Association of intradialytic blood pressure changes with hospitalization and mortality rates in prevalent ESRD patients [J]. Kidney Int, 2007, 71(5):454-461.

[3] CIRIT M, AKCICEK F, TERZIOGLU E, et al. "Paradoxical" rise in blood pressure during ultrafiltration in dialysis patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 1995, 10(8):1417-1420.

[4] FELLNER S. Intradialytic hypertension II [J]. Semin Dial, 1993, 6(6):371-373.

[5] DORHOUT MEES EJ. Rise in blood pressure during hemodialysis-ultrafiltration; a "Paradoxical" phenomenon? [J]. Int J Artif Organs, 1996, 19(10):569-570.

[6] INRIG JK. Intradialytic hypertension: a less-recognized cardiovascular complication of hemodialysis [J]. Am J Kidney Dis, 2010, 55(3):580-589.

[7] INRIG JK, PATEL UD, TOTO RD, et al. Association of blood pressure increases during hemodialysis with 2-year mortality in incident hemodialysis patients: a secondary analysis of the dialysis morbidity and mortality wave2 study [J]. Am J Kidney Dis, 2009, 54(5):881-890.

[8] DAUGIRDAS JT, BLAKE PG, TODD S. 3<sup>rd</sup>. Handbook of dialysis [M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;231-262.

[9] SHOJI T, TSUBAKIHARA Y, FUJII M, et al. Hemodialysis associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients [J]. Kidney Int, 2004, 66(3):1212-1220.

[10] RAHMAN M, SMITH MC. Hypertension in hemodialysis patients [J]. Curr Hypertens Rep, 2001, 3(6):496-502.

[11] HORL MP, HORL WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2):227-244.

[12] CHARRA B. From adequate to optimal dialysis Long 3x8 hr dialysis: a reasonable compromise [J]. Nefrologia, 2005, 25 Suppl 2:19-24.

[13] LOPEZ-GOMEZ JM, VILLAVERDE M, JOFRE R, et al. Interdialytic weight gain as a marker of blood pressure, nutrition, and survival in hemodialysis patients [J]. Kidney Int, 2005, 93 Suppl:63-68.

[14] RAHMAN M, FU P, SEHGAL AR, et al. Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients [J]. Am J Kidney Dis, 2000, 35(2):257-265.

[15] RAHMAN M, DIXIT A, DONLEY V, et al. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients [J]. Am J Kidney Dis, 1999, 33(3):498-506.

[16] DIONISIO P, VALENTI M, BERGIA R, et al. Influence of the hydration state on blood pressure values in a group of patients on regular maintenance hemodialysis [J]. Blood Purif, 1997, 15(1):25-33.

[17] LEYPOLDT JK, CHEUNG AK, DELMEZ JA, et al. Relationship between volume status and blood pressure during chronic hemodialysis [J]. Kidney Int, 2002, 61(1):266-

275.

- [18] CHEN J, GUL A, SARNAK MJ. Management of intradialytic hypertension: The ongoing challenge [J]. *Semin Dial*, 2006, 19(2):141-145.
- [19] CHOU KJ, LEE PT, CHEN CL, et al. Physiological changes during hemodialysis in patients with intradialysis hypertension [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(10):1833-1838.
- [20] ROSTAND SG, RUTSKY EA. Cardiac disease in dialysis patients [M] // Nissenson A, Gentile D. *Clinical Dialysis*. Stamford CT: Appleton & Lange, 1995:652-698.
- [21] JOHN TD, TODD SI. *Hypertension Handbook of Dialysis* [M]. Boston: Second edition, 1994:433-444.
- [22] BAZZATO G, COLI U, LANDINI S, et al. Prevention of intra- and postdialytic hypertensive crises by captopril [J]. *Contrib Nephrol*, 1984, 41:292-298.
- [23] GUNAL AI, KARACA I, CELIKER H, et al. Paradoxical rise in blood pressure during ultrafiltration is caused by increased cardiac output [J]. *Nephrol*, 2002, 15(1):42-47.
- [24] MORRIS ST, JARDINE AG. The vascular endothelium in chronic renal failure [J]. *Nephrol*, 2000, 13(2):96-105.
- [25] CSIKY B, SULYOK E, LAKATOS O, et al. Response of asymmetric dimethylarginine to hemodialysis-associated hypotension in end-stage renal disease patients [J]. *Nephron Clin Pract*, 2008, 108(2):127-134.
- [26] KATHOLI RE, WHITLOW PL, HAGEMAN GR, et al. Intrarenal adenosine produces hypertension by activating the sympathetic nervous system via the renal nerves in the dog [J]. *J Hypertens*, 1984, 2(4):349-359.
- [27] LOW PA. Autonomic nervous system function [J]. *J Clin Neurophysiol*, 1993, 10(1):14-27.
- [28] MAILLOUX LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes [J]. *Semin Nephrol*, 2001, 21(2):146-156.
- [29] DAUGIRDAS B, ING H. *Handbook of Dialysis* [M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:471.
- [30] NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(4 Suppl 3):1-153.
- [31] FELLNER SK, LANG RM, NEUMANN A, et al. Physiologic mechanisms for calcium-induced changes in systemic arterial pressure in stable dialysis patients [J]. *Hypertension*, 1989, 13(3):213-218.
- [32] HENRICH WL, HUNT JM, NIXON JV. Increased ionized calcium and left ventricular contractility during hemodialysis [J]. *N Engl J Med*, 1984, 310(1):19-23.
- [33] JIMENEZ ZN, SILVA BC, REIS LD, et al. High dialysate calcium concentration may cause more sympathetic stimulus during hemodialysis [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(6):978-985.
- [34] 蔡砺, 左力. 血液透析中低血压及其防治 [J]. *中国血液净化*, 2008, 7(1):3.
- [35] 梅长林, 叶朝阳, 赵学智. *实用透析手册* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003:149.
- [36] 林新伟, 董慧丽, 袁蕊. 血清清蛋白对血液透析低血压发生的影响 [J]. *实用医药杂志*, 2007, 24(2):146-147.
- [37] NICHOLAS MS, CHRISTOPHER W, MCINTYRE A. Systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(7):1883-1898.
- [38] ROTHWELL PM, HOWARD SC, DOLAN E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension [J]. *Lancet*, 2010, 375(9718):895-905.
- [39] 蔡宏, 张伟明, 严玉澄, 等. 维持性血液透析患者透析中血压变化与生存率的关系 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 30(4):241-246.

(收稿日期:2017-06-30)