

· 临床研究 ·

维持性血液透析患者并发脑出血的预后分析

李楠, 刘思秀, 赵敏, 王恒进, 蒋春明*

南京大学医学院附属鼓楼医院肾内科, 江苏 南京 210008

[摘要] 目的: 讨论维持性血液透析患者发生脑出血的情况及影响预后的相关因素。方法: 本研究为回顾性分析, 纳入2016年1月—2020年12月在南京大学医学院附属南京鼓楼医院治疗的维持性血液透析并发脑出血患者, 根据发病后90 d的改良Rankin量表评分, 分为预后良好组(<3分)和预后不良组(≥ 3 分), 收集两组患者性别、年龄、透析龄等基本资料, 影像学检查, 血红蛋白、血清钙、白蛋白、血尿素氮等辅助检验结果及血液净化抗凝治疗方式。分析患者脑出血的预后情况, 探讨预后不良的危险因素。结果: 共纳入85例患者, 预后良好50例, 预后不良35例。单因素分析显示血红蛋白水平、格拉昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS) ≤ 8 分、血肿量 ≥ 50 mL、脑室出血、高钙血症与患者预后密切相关。多因素Logistic回归分析显示GCS评分、血肿量、血钙水平是患者预后不良的独立危险因素。结论: 低GCS评分、血肿量巨大、血钙异常往往提示患者预后不良, 临床上应该予以重视, 以期减少并发症和改善预后。

[关键词] 血液透析; 脑出血; 危险因素; 预后

[中图分类号] R743.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)03-393-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20220314

终末期肾病是指因各种原发或继发因素导致的肾功能不可逆的损伤, 从而使肾功能部分或全部丧失, 并引起一系列代谢紊乱的综合征, 目前最主要的治疗方法为规律性血液透析治疗^[1-2]。血液透析通过建立体外血液净化装置将体内代谢废物及多余的水分排出体外, 纠正患者的水、电解质及酸碱平衡紊乱, 为了预防透析过程中体外循环管路内血栓形成造成透析终止或血栓脱落进入体内, 通常会使用抗凝剂进行抗凝治疗^[1,3]。此外由于患者常伴有难治性高血压、血压波动大、凝血功能障碍、脑血管钙化、抗血小板药物使用等问题, 导致脑出血的发生率较高, 血肿量大, 病情进展迅速, 术后难以管理等, 预后往往较差^[1,4]。因此脑血管意外, 主要包括脑出血、脑梗死及蛛网膜下腔出血等, 是透析患者最主要的死亡原因之一^[4-5]。此类患者的脑出血治疗具有很大的挑战性。本文分析了影响透析并发脑出血患者预后的危险因素, 以指导规律透析患者的管理, 降低不良预后的发生率。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2016年1月—2020年12月于南京

[基金项目] 国家自然科学基金(81900667)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: guloujiang@sina.com

鼓楼医院就诊的血液透析合并脑出血患者的临床资料。纳入标准: ①患者因脑出血入院前接受规律透析治疗; ②入院后经CT及MRI诊断为脑出血; ③年龄18~75岁; ④入院后家属同意积极治疗。排除标准: ①合并心、肺、血液等其他系统的严重疾病; ②脑出血为脑外伤所致; ③合并颅内动脉瘤、脑动静脉畸形、烟雾病等脑血管病。本研究经医院伦理委员会批准, 所有患者知情同意。

1.2 方法

患者入院后完善血常规、肾功能、电解质、血脂、凝血功能、甲状旁腺激素等检查, 完善头颅CT及CT血管造影检查, 入院后采用无肝素透析或枸橼酸抗凝, 综合评估患者头颅CT及神经专科查体, 判断手术指征, 对存在以下手术指征的患者行颅内血肿清除术、去骨瓣减压术或脑室外引流术。手术指征: 幕上脑出血 > 40 mL、幕下出血 > 10 mL、脑中线结构移位 > 1 cm、脑室出血伴急性梗阻性脑积水、意识状态进行性变差。手术禁忌证: 生命体征不稳、双瞳散大固定。

通过患者发病后90 d的改良Rankin评分(modified Rankin scale, MRS)将患者分为预后良好组(MRS < 3 分)及预后不良组(MRS ≥ 3 分), 收集患者性别、年龄、透析龄、既往卒中史、抗血小板治疗、是否接受手术、入院格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma

scale, GCS)及检验检查等数据,分析影响患者预后的危险因素。

1.3 统计学方法

统计学软件 SPSS17.0 对可能影响维持性血液透析并发脑出血的因素进行处理,单因素采用描述性方法检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验和 Fisher 精确概率法。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。多因素采用 Logistic 多元线性回归分析方法检验。*P* < 0.05 则将 OR>1 记为危险因素;OR>0 且<1 记为保护性因素。

2 结果

2.1 患者基本资料

共有 85 例患者入选,其中男 52 例,女 33 例,年

龄 23~75 岁。规律透析治疗的原发病为慢性肾小球肾炎 42 例,糖尿病肾病 17 例,多囊肾 10 例,慢性肾盂肾炎 10 例,梗阻性肾病 6 例。

脑出血部位:基底节区出血 36 例,硬膜下出血 32 例,蛛网膜下腔出血 25 例,脑干出血 7 例,其他部位出血 6 例,29 例患者脑出血破入脑室。单因素分析显示贫血、GCS≤8 分、血肿量≥50 mL、脑室出血、高钙血症往往提示患者预后不良(表 1)。多因素 Logistic 回归分析显示 GCS、血肿量、血钙是患者预后不良的独立危险因素(表 2)。

2.2 典型病例

患者,男性 65 岁,长期在南京大学医学院附属南京鼓楼医院肾内科透析 5 年,因突发意识不清 5 h 入院,查体:神志嗜睡,GCS 评分 12 分(E3V4M5),双

表 1 血液透析患者并发脑出血预后影响因素的单因素分析结果

因素	预后良好组(n=50)	预后不良组(n=35)	P 值
性别[n(%)]			0.651 6
男	32(64.00)	20(57.14)	
女	18(36.00)	15(42.86)	
年龄(岁)	55.67 ± 7.42	58.32 ± 6.49	0.103 4
透析龄(月)	56.34 ± 6.52	57.89 ± 8.50	0.344 4
平均动脉压(mmHg)	123.22 ± 10.50	125.62 ± 9.85	0.290 6
是否糖尿病[n(%)]			0.825 2
是	22(44.00)	17(48.57)	
否	28(56.00)	18(51.43)	
尿素氮(mmol/L)	18.77 ± 5.44	17.64 ± 6.25	0.378 1
肌酐(μmol/L)	784.55 ± 72.34	765.46 ± 66.81	0.220 3
甲状旁腺激素(pmol/L)	25.67 ± 7.86	26.78 ± 8.62	0.539 8
血磷(mmol/L)	2.08 ± 0.98	2.45 ± 1.25	0.130 3
血钙(mmol/L)	2.21 ± 0.52	2.64 ± 0.65	0.001 0
白蛋白(g/L)	32.83 ± 10.78	30.78 ± 9.45	0.367 1
血红蛋白(g/L)	95.43 ± 18.02	80.98 ± 15.58	0.000 2
脑卒中病史[n(%)]			0.357 9
是	20(40.00)	10(28.57)	
否	30(60.00)	25(71.43)	
抗血小板治疗[n(%)]			0.121 2
是	18(36.00)	19(54.29)	
否	32(64.00)	16(45.71)	
GCS 评分[n(%)]			0.001 8
> 8 分	35(70.00)	12(34.29)	
≤8 分	15(30.00)	23(65.71)	
血肿量[n(%)]			0.002 1
>50 mL	20(40.00)	26(74.29)	
≤50 mL	30(60.00)	9(25.71)	
脑室出血[n(%)]			0.014 5
是	17(34.00)	22(62.86)	
否	33(66.00)	13(37.14)	
手术[n(%)]			0.659 2
是	25(50.00)	20(57.14)	
否	25(50.00)	15(42.86)	

表2 血液透析并发脑出血患者预后不良影响因素的多因素Logistic回归分析

指标	OR值	95%CI	P值
血钙	1.82	1.52~3.36	0.001 2
血红蛋白	1.05	0.86~1.34	0.325 2
GCS评分	1.45	1.04~2.46	0.021 2
血肿量	1.91	1.77~4.52	0.000 1
脑室出血	1.07	0.93~1.45	0.562 1

侧瞳孔等大等圆,直径3.0 mm,直接间接对光反射良好。入院查头颅CT提示右侧外囊出血,量约15 mL(图1A、B)。发病后24 h,患者意识变差,转为昏迷, GCS评分6分(E1V2M3),复查CT提示血肿量明显增大,量约65 mL(图1C、D)。手术指征明显,立即

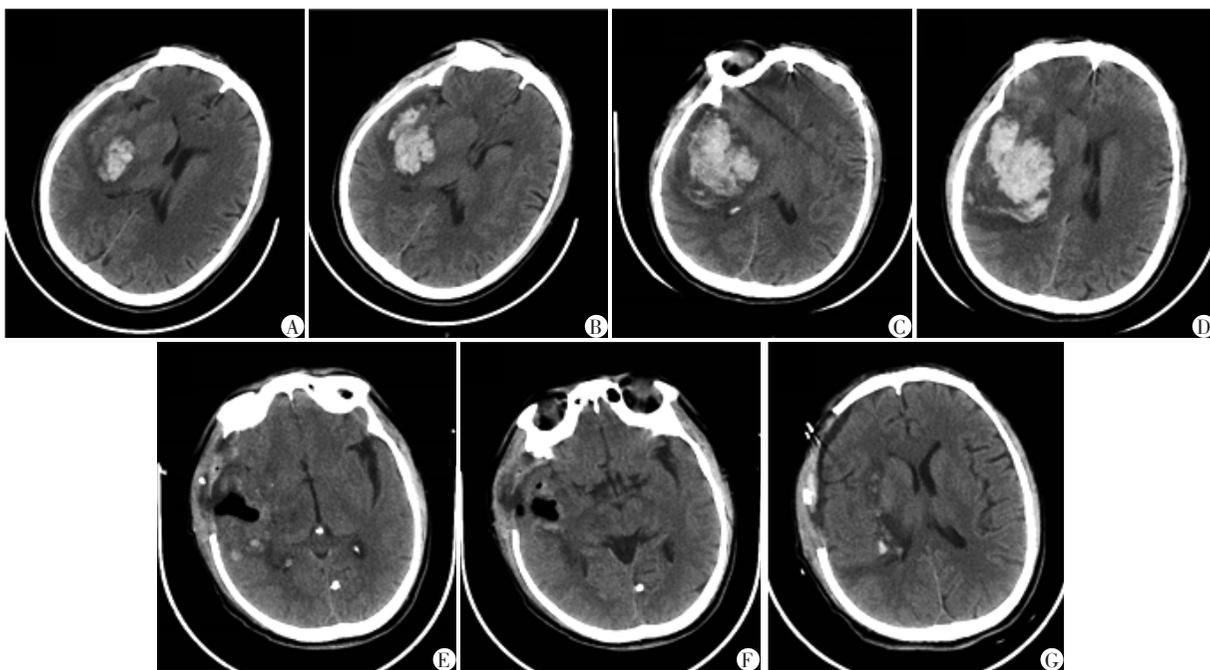
行颅内血肿清除、去骨瓣减压术。术后CT提示血肿清除完全,减压充分(图1E~G)。患者恢复良好,术后90 d MRS评分1分。

2.3 术后再出血临床分析

本组病例中45例患者符合手术指征,并接受手术治疗,术后5例患者颅内原发部位再次出血,再出血率为11.11%,经过综合治疗,4例患者恢复良好,1例死亡(表3)。分析发现再出血的患者均长期服用抗血小板药物,因此在临床实际工作中应该严格把握服用抗血小板药物的指征。

3 讨论

随着我国经济、生活及医疗水平的逐步提高,



A、B:术前头颅CT提示右侧外囊出血;C、D:发病后24 h复查头颅CT提示脑出血明显增大;E~G:术后3 d头颅CT提示血肿清除完全。

图1 透析合并脑出血患者的手术治疗

表3 颅脑术后再出血的临床分析

患者	卒中病史	口服抗血小板药物	凝血检查异常	糖尿病	高脂血症
1	是	是	是	否	是
2	否	是	是	是	否
3	是	是	否	是	否
4	否	是	否	否	是
5	否	是	否	是	否

维持性血液透析患者越来越多,可以预见合并脑出血的透析患者人数也将会随之增加。终末期肾病患者需要肾脏替代治疗,包括肾移植、血液透析、腹膜透析等,其中规律性血液透析是最主要的治疗方

法^[1]。透析患者最常见的死因是心脑血管疾病,其中脑血管疾病起病急、花费高、预后差。脑出血发病率高的主要原因有:①血液透析过程中体外循环的建立,对高龄、心功能差的患者,极易造成血压波动;②患者在透析治疗过程中血液接触体外循环管路,需使用抗凝剂保证透析顺利完成;③患者部分基础疾病治疗需使用抗血小板或抗凝药物;④患者合并矿物质及骨代谢紊乱造成血管钙化等^[4,6]。透析患者脑出血治疗过程也是问题重重:患者需继续进行血液净化治疗,抗凝方法选择不当可能引起二次出血或管路凝血;脑出血后血压难控制,容易导致止血困难及二次出血;因患者容量负荷过重,脑水

肿不易控制,甚至诱发恶性颅内高压;颅内出血血管硬化,止血困难等等。

有文献报道,维持性血液透析的慢性肾衰竭患者一旦并发脑出血,病死率为41%~47%^[4],本组病例随访90 d,50例患者预后较好,35例患者预后不佳,其中18例患者死亡,为21.18%。研究结果显示:贫血、GCS评分、血肿量、脑室出血、血钙与患者预后密切相关。

GCS评分低、血肿量大、脑室出血通常都提示患者病情危重,预后较差。预后不佳多由于神经功能受损较重,常常伴随着严重的脑水肿,且常规治疗方案如甘露醇效果不佳,在治疗过程中需通过透析缓解脑水肿。临床上应该充分意识到甘露醇的肾毒性,使用时需要充分评估。脑室出血可以阻断脑脊液的正常循环,使脑脊液吸收困难,导致急性脑积水,加剧脑水肿。在治疗期间维持正常颅内压较为困难,需要根据患者的病情选择去骨瓣减压、脑室外引流、药物脱水等治疗措施。

肾性贫血是长期透析患者的常见并发症之一,主要是由于营养不良、合成不足、促红细胞生成素缺乏等^[7]。脑出血的量和血红蛋白存在一定负相关性,脑出血会不同程度地降低血红蛋白。此外也应该意识到,术中的大出血和输液造成的血液稀释也会不同程度地加剧贫血。低血红蛋白血症可导致局部脑供氧不足,发生细胞毒性反应,引起继发性脑损伤,使其进入“缺氧—水肿—缺氧”的恶性循环。血小板与血管壁的接触聚集受到血红蛋白的影响,当血液稀释、黏稠度下降时,患者会出现凝血功能障碍,加重出血倾向,加剧损伤^[7]。贫血程度越重,其临床表现越重,预后越差,死亡风险越高。

研究发现血钙水平与患者的预后密切相关,是预后不良的独立危险因素^[8]。血清钙浓度高、磷代谢紊乱容易引起脑血管硬化、弹性下降,导致血管钙化、血管张力增加等。血-脑屏障主要由星形细胞、血管内皮细胞、紧密连接蛋白等组成,精确控制神经系统和血液系统之间的物质传输,对于维持神经系统稳定至关重要。钙离子可以通过多种分子机制与连接蛋白的直接作用改变血脑屏障的完整性,加剧脑水肿,影响神经功能恢复^[9-10]。钙离子通过CaMK II蛋白调节神经炎症反应、神经元凋亡、神经再生等^[10]。其次,血钙的变化也会影响患者的心脏功能,加重心脏负担,引起心律失常,影响脑部的正常血供。血钙对于脑出血患者的影响是多方面的,必须严格控制血钙水平,加强监测,避

免血钙不稳对于心、脑血管产生影响。

再出血是颅脑术后严重的并发症之一,严重影响患者的预后,增加患者的住院费用,延长住院时间^[11]。临床工作中应该充分意识到哪些患者容易再出血,尽量避免术后再出血。本研究显示术后再出血的患者均长期口服抗血小板药物,在临床工作中应该严格把握服用抗血小板药物的指征。对于长期口服抗血小板药物的患者,应该格外关注再出血的可能,完善相关凝血功能、血小板功能的检查,必要时输注血小板、去氨加压素等^[12-13]。

为预防患者再出血,并达到充分透析的目的,在脑出血患者的血液净化治疗中,应慎重选择抗凝方式,在治疗过程中采用枸橼酸抗凝或绝对无肝素。采用枸橼酸局部抗凝可有效提高血液净化治疗效果,整个抗凝过程发生在血滤器及血滤管路中,对于患者的凝血功能无影响,此外枸橼酸盐还可以有效减少氧化应激反应^[14]。但部分患者合并肝功能不全、不可逆性低血压及低氧血症,为枸橼酸抗凝的相对禁忌,可选择绝对无肝素透析。无论使用何种抗凝方式,在血液净化过程中应密切关注患者电解质、酸碱平衡、静脉压及跨膜压的变化,维持患者电解质及酸碱平衡,尽量避免发生体外循环管路凝血,若发生凝血,且脑组织肿胀明显,必要时更换管路继续行血液净化治疗。患者生命体征平稳的情况下,尽量减少细胞外水负荷,减轻脑水肿,有利于患者恢复。

综上所述,低GCS评分、较高的出血量、脑室出血、贫血及高钙血症与患者预后不良密切相关。临床上应在透析治疗的过程中及早评估,针对并发症,采取及时有效的预防及治疗措施。

[参考文献]

- [1] HSU C Y, YANG W, PARIKH R V, et al. Race, genetic ancestry, and estimating kidney function in CKD [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(19):1750-1760
- [2] EIKELBOOM J, FLOEGE J, THADHANI R, et al. Anti-coagulation in patients with kidney failure on dialysis: factor XI as a therapeutic target [J]. *Kidney Int*, 2021, 100(6):1199-1207
- [3] ECKARDT K U, AGARWAL R, ASWAD A, et al. Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(17):1601-1612
- [4] WYLD M, WEBSTER A C. Chronic kidney disease is a risk factor for stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021,

(下转第442页)

[29] DROMI S A, WALSH M P, HERBY S, et al. Radiofrequency ablation induces antigen-presenting cell infiltration and amplification of weak tumor-induced immunity [J]. *Radiology*, 2009, 251(1): 58-66

[30] SHI L, CHEN L, WU C, et al. PD-1 blockade boosts radiofrequency ablation-elicited adaptive immune responses against tumor [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(5): 1173-1184

[31] SCHEFFER H J, STAM A G M, GEBOERS B, et al. Irreversible electroporation of locally advanced pancreatic cancer transiently alleviates immune suppression and creates a window for antitumor T cell activation [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(11): 1652532

[32] LIN M, LIANG S, WANG X, et al. Short-term clinical efficacy of percutaneous irreversible electroporation combined with allogeneic natural killer cell for treating metastatic pancreatic cancer [J]. *Immunol Lett*, 2017, 186: 20-27

[33] CHEN J, QIAN W, MU F, et al. The future of cryoablation: an abscopal effect [J]. *Cryobiology*, 2020, 97: 1-4

[34] 姚飞, 陈继冰, 袁远英, 等. 冷冻消融联合 DC-CIK 治疗伴转移的胰腺癌 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2013(5): 335-337

[35] WANG H W, LI X J, LI S J, et al. Biliary stent combined with iodine-125 seed strand implantation in malignant obstructive jaundice [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(4): 801-811

[36] 仝昊, 李晓勇, 陈艳军, 等. 不可逆电穿孔消融术中联合 ¹²⁵I 粒子植入在局部进展期胰腺癌的临床疗效 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(3): 323-328

[37] 李娜, 张青, 刘声, 等. 调肝理脾化积方联合高强度聚焦超声治疗局部晚期胰腺癌临床研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2017, 24(7): 23-27

[38] WALMA M S, ROMBOUTS S J, BRADA L J H, et al. Radiofrequency ablation and chemotherapy versus chemotherapy alone for locally advanced pancreatic cancer (PELICAN): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2021, 22(1): 313

[收稿日期] 2021-07-20
(本文编辑: 陈汐敏)



(上接第 396 页)

30(9):105730

[5] VIO R, PROIETTI R, RIGATO M, et al. Clinical evidence for the choice of the direct oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation according to creatinine clearance [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(3): 279

[6] KELLY D M, ADEMI Z, DOEHNER W, et al. Chronic kidney disease and cerebrovascular disease: consensus and guidance from a KDIGO controversies conference [J]. *Stroke*, 2021, 52(7): e328-e346

[7] PRAMOD S, GOLDFARB D S. Challenging patient phenotypes in the management of anaemia of chronic kidney disease [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(11): e14681

[8] KITAMURA M, TATEISHI Y, SATO S, et al. Association between serum calcium levels and prognosis, hematoma volume, and onset of cerebral hemorrhage in patients undergoing hemodialysis [J]. *BMC nephrology*, 2019, 20(1): 210

[9] HUANG Q, WANG X, LIN X, et al. The role of transient receptor potential channels in blood-brain barrier dysfunction after ischemic stroke [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110647

[10] ZHANG X, CONNELLY J, LEVITAN E S, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase ii in cerebrovascular diseases [J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(4): 513-529

[11] LIU Y B, KUO L T, CHEN C H, et al. Surgery for coagulopathy-related intracerebral hemorrhage: craniotomy vs. minimally invasive neurosurgery [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(6): 564

[12] FOREMAN P M, ILYAS A, MOONEY J, et al. Antiplatelet medication reversal strategies in operative intracranial hemorrhage: a survey of practicing neurosurgeons [J]. *World Neurosurg*, 2018, 116: e649-e654

[13] LEVI M. Emergency reversal strategies for anticoagulation and platelet disorders [J]. *Front Neurol Neurosci*, 2015, 37: 51-61

[14] YAGIL Y, FADEM S Z, KANT K S, et al. Managing hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease on dialysis with ferric citrate: latest evidence and clinical usefulness [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2015, 6(5): 252-263

[收稿日期] 2021-11-15
(本文编辑: 陈汐敏)