

中文摘要

维持性血液透析患者动静脉内瘘失功的影响因素分析

研究背景:

动静脉内瘘 (Arteriovenous Fistula, AVF) 是我国维持性血液透析 (Maintenance Hemodialysis, MHD) 患者的主要血管通路类型, 血管通路作为血液透析的介质, 堪称血透患者的“生命线”。但研究表明, AVF 的 1 年自然通畅率仅为 60%, AVF 功能障碍会导致透析不充分, 也是二次介入和复发住院的最常见原因, 威胁患者的生命健康和增加患者的经济负担。有研究报道动静脉内瘘失功与多种因素相关, 一些研究已经证实炎症指标与 AVF 失功的发生具有相关性, 血细胞比值, 如血小板与淋巴细胞的比值 (Platelet-to-Lymphocyte Ratio, PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞的比值 (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR)、单核细胞与淋巴细胞的比值 (Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, MLR) 作为新颖、易于获取、可重复的炎症标志物, 已被报道与心、脑血管疾病及静脉血栓形成的发生、严重程度及预后相关, 反映机体的微炎症状态, 在预测 AVF 失功方面可能发挥一定的作用。本研究重点探讨血细胞比值与 AVF 失功发生的相关性, 为 AVF 失功采取预防措施提供依据。

研究方法:

通过电子病历回顾性收集 2020 年 9 月至 2022 年 9 月于吉林大学白求恩第一医院乐群院区肾病科住院行 AVF 手术, 且术后规律行血液透析的患者共 761 例, 依据动静脉内瘘是否失功分为 AVF 通畅组 (639 例) 及 AVF 失功组 (122 例)。通过卡方检验、t 检验或秩和检验分析两组患者在年龄、性别、吸烟史、饮酒史、合并症、原发病之间的差异。通过单因素和多因素 COX 回归分析验证糖尿病肾病对 AVF 失功发生的影响。利用多个回归方程验证血细胞计数及其比值预测 MHD 患者发生 AVF 失功的能力。在建立回归方程之前, 对所有的协变量进行了共线性筛查, 结果提示所有协变量的方差膨胀系数均未超过 5。为了充分调整混杂因素, 建立了 3 个回归模型, 模型 1 未做任何调整, 模型 2 调整了人口学信息, 包括性别和年龄。在模型 3 中, 挑选了所有对失功

造成风险的危险因素，包括年龄、高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史、糖尿病肾病、AST、GLU、HB 和 HCT。为了进一步比较和验证血细胞比值对 AVF 失功发生的预测能力，绘制了受试者工作特征（Receiver Operating Characteristic, ROC）曲线图以计算 ROC 曲线下的面积（Area Under Curve, AUC），并根据 AUC 计算最佳阈值。再次通过多因素 COX 回归方程验证最佳阈值对 AVF 失功发生的预测能力。本研究应用 R 语言(<http://www.r-project.org>; version 3.4.3)和易侬软件(<http://www.empowerstats.com>)对资料进行分析， $P < 0.05$ 表示结果具有统计学意义。

研究结果：

1. 以原发病是慢性肾小球肾炎的患者作为基线对照，单因素 COX 回归的结果提示糖尿病肾病会增加 AVF 失功发生的风险（HR=2.23, 95%CI: 1.48-3.36, $P=0.0001$ ），其他类型的原发病与慢性肾小球肾炎相比，AVF 失功发生的风险没有差异（ $P > 0.05$ ）。

2. 对比原发病是非糖尿病肾病的患者，糖尿病肾病会增加 MHD 患者发生 AVF 失功的风险（HR=2.17, 95%CI: 1.52-3.09, $P < 0.0001$ ）。多因素 COX 回归分析提示糖尿病肾病是 MHD 患者发生 AVF 失功的独立危险因素（HR=1.93, 95%CI: 1.33-2.79, $P=0.0005$ ）。

3. AVF 失功组的年龄明显较 AVF 通畅组偏高，两组之间的差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），AVF 失功组较 AVF 通畅组患者的 AST、GLU、HB、HCT 表现出更高的水平，这些差异在统计学上具有显著性（ $P < 0.05$ ）。

4. 通过 COX 回归分析发现血细胞比值能够较好地预测 AVF 失功的发生。在充分调整了混杂因素之后，多因素 COX 回归分析的结果提示 PLR（HR=1.002, 95%CI: 1.001-1.003, $P=0.00040$ ）、NLR（HR=1.060, 95%CI: 1.032- 1.088, $P=0.00002$ ）、MLR（HR=2.634, 95%CI: 1.741-3.983, $P=<0.00001$ ）是 MHD 患者发生 AVF 失功的独立危险因素，其中以 MLR 表现出了更为稳定的阳性结果，MLR 每增加 1 个单位，MHD 患者发生 AVF 失功的风险就增加 1.634 倍。

5. 通过 ROC 曲线计算出 AUC，并进一步找到 MLR 预测 MHD 患者发生 AVF 失功的最佳阈值，最后通过多因素 COX 回归分析验证了最佳阈值的可靠性。在充分调整了混杂因素之后，多因素 COX 回归分析的结果提示，对比 MLR 小于 0.595 的患者，MLR

大于 0.595 的 MHD 患者发生 AVF 失功的风险更高 (HR=1.923, 95%CI: 1.301-2.843, $P=0.00105$)。

研究结论:

1. 糖尿病肾病作为原发病是 MHD 患者发生 AVF 失功的独立危险因素。
2. 随着年龄、AST、GLU、HB、HCT 不断升高, MHD 患者发生 AVF 失功的风险不断增加。
3. PLR、NLR、MLR 是 MHD 患者发生 AVF 失功的独立危险因素, 其中以 MLR 的特异性和准确性最高。

关键词:

维持性血液透析, 动静脉内瘘失功, 血小板与淋巴细胞的比值, 中性粒细胞与淋巴细胞的比值, 单核细胞与淋巴细胞的比值

Abstract

Analysis of influencing factors for arteriovenous fistula dysfunction in maintenance hemodialysis patients

Research Background:

Arteriovenous fistula (AVF) is the primary vascular access type for maintenance hemodialysis (MHD) patients in China. As the lifeline for hemodialysis patients, the vascular access serves as the medium for blood purification. However, research has shown that the one-year natural patency rate of AVF is only 60%. Dysfunction of AVF can lead to inadequate dialysis and is the most common reason for secondary interventions and readmissions, posing a threat to patients' health and increasing their economic burden. Loss of work in arteriovenous fistula has been reported to be associated with a variety of factors, several studies have demonstrated a correlation between inflammatory markers and AVF dysfunction. Blood cell ratios, such as the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), have been reported as novel, easily obtainable, and reproducible inflammatory markers. They have been associated with the occurrence, severity, and prognosis of cardiovascular and cerebrovascular diseases, as well as venous thrombosis formation, reflecting the degree of systemic low-grade inflammation. These ratios may play a role in predicting AVF dysfunction. This study focuses on the correlation between blood cell ratios and the occurrence of AVF dysfunction, providing a basis for implementing preventive measures against AVF dysfunction.

Research Method:

A total of 761 patients who underwent AVF surgery and received regular hemodialysis at the Nephrology Department of Lequn Campus, Jilin University First Hospital, from September 2020 to September 2022 were retrospectively collected through electronic

medical records. These patients were divided into two groups based on the patency of the AVF: the AVF patent group (639 cases) and the AVF dysfunction group (122 cases). Differences between the two groups in terms of age, gender, smoking history, alcohol consumption history, comorbidities, and primary diseases were analyzed using chi-square tests, t-tests, or rank sum tests. Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed to verify the impact of diabetic nephropathy on the occurrence of AVF dysfunction. Multiple regression equations were used to assess the predictive ability of blood cell counts and ratios for predicting AVF dysfunction in patients undergoing MHD. Collinearity screening was conducted on all covariates before establishing the regression equations, and the variance inflation factor for all covariates was found to be less than 5. To adjust for confounding factors, three regression models were established. Model 1 was unadjusted, while model 2 adjusted for demographic information, including gender and age. In model 3, all risk factors contributing to dysfunction were selected, including age, history of hypertension, history of diabetes, history of coronary heart disease, diabetic nephropathy, AST, GLU, HB, and HCT. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted, and the area under the curve (AUC) was calculated to evaluate the predictive ability of blood cell ratios for AVF dysfunction. The optimal threshold was determined based on the AUC. The predictive ability of the optimal threshold for AVF dysfunction was further validated using a multivariate Cox regression equation. Data analysis was performed using R software (<http://www.r-project.org>; version 3.4.3) and EmpowerStats software (<http://www.empowerstats.com>). Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Research Results:

1. Compared to patients with the primary disease of chronic glomerulonephritis as the baseline control, the results of univariate Cox regression analysis indicated that diabetic nephropathy increases the risk of AVF dysfunction occurrence (HR=2.23, 95%CI: 1.48-3.36, $P=0.0001$). There was no difference in the risk of AVF dysfunction occurrence when comparing other types of primary diseases with chronic glomerulonephritis ($P>0.05$).

2. Compared to patients with non-diabetic nephropathy as the primary disease, diabetic nephropathy increases the risk of AVF dysfunction occurrence in MHD patients (HR=2.17, 95%CI: 1.52-3.09, $P<0.0001$). Multivariate Cox regression analysis suggested that diabetic nephropathy is an independent risk factor for AVF dysfunction occurrence in MHD patients (HR=1.93, 95%CI: 1.33-2.79, $P=0.0005$).

3. The age of the AVF dysfunction group was significantly higher than that of the AVF patent group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Patients in the AVF dysfunction group exhibited higher levels of AST, GLU, HB, and HCT compared to the AVF patent group, and these differences were statistically significant ($P < 0.05$).

4. Cox regression analysis revealed that blood cell ratios can predict the occurrence of AVF dysfunction in MHD patients. After adjusting for confounding factors, the results of multivariate Cox regression analysis indicated that PLR (HR=1.002, 95%CI: 1.001-1.003, $P=0.00040$), NLR (HR=1.060, 95%CI: 1.032-1.088, $P=0.00002$), and MLR (HR=2.634, 95%CI: 1.741-3.983, $P=<0.00001$) are independent risk factors for AVF dysfunction occurrence in MHD patients. Among them, MLR exhibited more consistent positive results, with a 1-unit increase in MLR associated with a 1.634-fold increased risk of AVF dysfunction occurrence in MHD patients.

5. The AUC was calculated using ROC curves, and the optimal threshold for MLR to predict AVF dysfunction occurrence in MHD patients was determined. The reliability of the optimal threshold was further validated through multivariate Cox regression analysis. After adjusting for confounding factors, the results of multivariate Cox regression analysis indicated that MHD patients with MLR greater than 0.595 have a higher risk of AVF dysfunction occurrence compared to patients with MLR less than 0.595 (HR=1.923, 95%CI: 1.301-2.843, $P=0.00105$).

Conclusions:

1. Diabetic nephropathy, as the primary disease, is an independent risk factor for AVF dysfunction occurrence in MHD patients.
2. The risk of AVF dysfunction in MHD patients increases continuously with age, as well as elevated levels of AST, GLU, HB, and HCT.
3. PLR, NLR, and MLR are independent risk factors for AVF dysfunction occurrence in MHD patients, with MLR demonstrating the highest specificity and accuracy.

Key words:

Maintenance hemodialysis, Arteriovenous fistula dysfunction , Platelet-to-lymphocyte ratio, Neutrophil-to-lymphocyte ratio, Monocyte-to-lymphocyte ratio

目 录

第 1 章 前言	1
第 2 章 综述	2
2.1 肾脏替代治疗	2
2.1.1 肾移植	2
2.1.2 腹膜透析	3
2.1.3 HD 及 HD 的血管通路	3
2.2 AVF 失功	4
2.2.1 AVF 失功定义及诊断标准	4
2.2.2 AVF 失功发生机制	4
2.3 AVF 失功发生的影响因素	5
2.3.1 一般情况对 AVF 失功发生的影响	5
2.3.2 合并症对 AVF 失功发生的影响	6
2.3.3 血管情况对 AVF 失功发生的影响	7
2.3.4 实验室指标对 AVF 失功发生的影响	8
2.4 血细胞及血细胞比值对 AVF 的失功发生的影响	9
2.4.1 血红蛋白、红细胞分布宽度、血小板	9
2.4.2 血细胞比值	9
2.5 AVF 失功的治疗	10
第 3 章 资料与方法	11
3.1 一般资料	11
3.1.1 数据来源	11
3.1.2 纳入标准	11
3.1.3 排除标准	11

3.1.4 研究人群	11
3.2 AVF 失功的判断标准	12
3.3 统计学方法	12
第 4 章 结果	13
4.1 研究人群的病史资料分析	13
4.2 原发病对 AVF 失功的影响	14
4.3 研究人群的生化资料分析	17
4.4 血细胞及血细胞比值与 AVF 失功发生的风险分析	18
4.4.1 血细胞及血细胞比值与 AVF 失功发生的关系	18
4.4.2 血细胞及血细胞比值与 AVF 失功发生的 COX 回归分析	19
4.4.3 血细胞及血细胞比值预测 AVF 失功发生的 ROC 曲线图	19
4.4.4 血细胞及血细胞比值预测 AVF 失功发生的最佳阈值	20
第 5 章 讨论	23
第 6 章 结论	27
参考文献	28
作者简介及在学期间所取得的科研成果	36
致 谢	37

中英文缩略词对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
ALC	Absolute Lymphocyte Count	淋巴细胞绝对值
AMC	Absolute Monocytes Count	单核细胞绝对值
ANC	Absolute Neutrophil Count	中性粒细胞绝对值
AUC	Area Under Curve	曲线下的面积
AVF	Arteriovenous Fistula	动静脉内瘘
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性肾脏病
CRP	C-Reactive Protein	C 反应蛋白
ESRD	End Stage Renal Disease	终末期肾病
HD	Hemodialysis	血液透析
M	Mean	平均值
MHD	Maintenance Hemodialysis	维持性血液透析
MLR	Monocyte-to-Lymphocyte Ratio	单核细胞与淋巴细胞的比值
NLR	Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio	中性粒细胞与淋巴细胞的比值
PLR	Platelet-to-Lymphocyte Ratio	血小板与淋巴细胞的比值
PLT	Platelet Count	血小板计数
ROC	Receiver Operating Characteristic	受试者工作特征
SD	Standard Deviation	标准差
VA	Vascular Access	血管通路
VIF	Variance Inflation Factor	方差膨胀系数
WBC	White Blood Cell Count	白细胞计数

第1章 前言

随着人口老龄化、糖尿病及高血压等基础疾病的不断增多，慢性肾脏病（Chronic Kidney Disease, CKD）的患病率也逐年上升。在全球范围内，CKD 的总体患病率为 14.3%，从玻利维亚的 5.5%到中国的 29.9%不等^[1]。CKD 发病隐匿，且作为一种不可逆转的慢性疾病，最终都会进展到终末期肾病（End Stage Renal Disease, ESRD）。ESRD 的定义是估算肾小球滤过率小于 $15\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ ，导致肾脏功能不可逆性衰退，使患者必须依靠肾脏替代治疗（如血液透析、腹膜透析或肾移植）来维持正常的生理功能。血液透析是世界范围内 ESRD 患者的主要肾脏替代疗法。据数据显示，全球约有 150 万 ESRD 患者使用血液透析进行肾脏替代治疗^[2]。血管通路（Vascular Access, VA）是血液透析的前提，VA 的通畅性直接影响到维持性血液透析（Maintenance Hemodialysis, MHD）患者的透析充分性和生活质量。MHD 常用的三种 VA 是动静脉内瘘（Arteriovenous Fistula, AVF）、动静脉移植物和中心静脉导管。因为 AVF 其狭窄和血栓形成发生率较低，感染发生率较低，总体维护成本较低，是美国肾脏病基金会指南推荐的首选血管通路^[3, 4]。但遗憾的是 AVF 的成熟率和通畅率仍不尽如人意。研究表明，AVF 的 1 年自然通畅率仅为 55%至 78%^[5]。AVF 功能障碍会导致透析不充分，同时也是二次介入和复发住院的最常见原因，危及病人的生命健康并增加他们的经济压力。AVF 失功已被证实与多种因素相关，其中包括炎症指标。最近几年，血小板与淋巴细胞的比值（Platelet-to-Lymphocyte Ratio, PLR）、中性粒细胞与淋巴细胞的比值（Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR）及单核细胞与淋巴细胞的比值（Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, MLR）作为一种新颖、简单、廉价的炎症评估指标，常被用来预测心、脑血管疾病或静脉栓塞的发生及预后，反映机体的微炎症状态，其在预测 AVF 失功方面可能有一定作用。本文重点探讨 PLR、NLR、MLR 与 MHD 患者 AVF 失功的相关性，为以 AVF 为 VA 的 MHD 患者实现早期干预、降低 AVF 功能障碍发生率，减轻经济负担提供依据。

第2章 综 述

由于慢性肾脏病（Chronic Kidney Disease, CKD）的不断恶化，一些患者将不可避免地进入终末期肾病（End Stage Renal Disease, ESRD），这时需要肾脏替代治疗。肾脏替代治疗包括肾移植、腹膜透析、血液透析（Hemodialysis, HD）3种方式，其中HD是世界范围内ESRD患者主要采用的肾脏替代治疗方法。血管通路（Vascular Access, VA）作为HD的介质，堪称维持性血液透析（Maintenance Hemodialysis, MHD）患者的“生命线”。通畅的VA是有效透析的保证。相较于动静脉移植物和中心静脉导管，动静脉内瘘（Arteriovenous Fistula, AVF）的并发症更少，通畅度高，生存期长，是肾脏病患者生存质量指南推荐的首选血管通路，但AVF的成熟率和通畅率均不尽如人意。所以研究AVF失功的影响因素，加强对其的干预，对于提高透析治疗的成功率，减少患者痛苦和降低医疗费用具有重要意义。AVF失功已被证实与多种因素相关，其中包括炎症指标。血细胞及血细胞比值例如血小板与淋巴细胞的比值（Platelet-to-Lymphocyte Ratio, PLR）、中性粒细胞与淋巴细胞的比值（Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR）及单核细胞与淋巴细胞的比值（Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, MLR）水平常被用来预测心、脑血管疾病或静脉栓塞的发生及预后，反映机体的微炎症状态。国外关于PLR、NLR、MLR与AVF失功的相关性也有报道，但国内关于这方面的研究较少。

2.1 肾脏替代治疗

2.1.1 肾移植

肾移植是ESRD患者恢复健康的最理想的替代治疗方法，成功的肾移植能迅速纠正或改善尿毒症的症状及其并发症。现在较好的配型技术、成熟的手术以及新型免疫抑制剂的使用，使肾移植1年和5年的肾存活率在90%和70%以上^[6]。且患者的生活质量和回返工作的比例均优于腹膜透析患者和HD患者，具有更好的成本-效果比^[7]。但肾移植仍受器官来源短缺、移植术后并发症、移植后长期并发症、合并感染等一系列问题的限制^[8]。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/295341234212011123>