

老年维持性血液透析患者感染与衰弱相关性研究

陈琰, 叶菡洋, 李占园, 金领微, 周志宏, 郑育*

【摘要】 背景 衰弱是一种重要的老年综合征,严重影响着老年透析患者的生活质量和生存时间。感染也被认为是影响老年透析患者预后的重要因素。目的 探讨老年维持性血液透析(MHD)患者感染发生情况及其与衰弱的相关性。方法 选取2015年1月—2016年1月在温州医科大学附属第二医院血液净化中心行MHD治疗的老年患者115例,随访1年,记录感染发生情况。收集入选患者的临床资料和实验室检查指标,采用衰弱症状学量表评定衰弱评分,分析感染与衰弱的相关性采用Spearman秩相关分析及多因素Logistic回归分析。结果 随访1年,发生感染41例(35.7%),感染组与无感染组患者C反应蛋白(CRP)、清蛋白、前清蛋白、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)水平、衰弱情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Spearman秩相关分析显示:老年MHD患者发生感染与CRP、MCP-1水平、衰弱评分均呈正相关($r_s=0.187, P=0.045; r_s=0.269, P=0.004; r_s=0.239, P=0.010$);与清蛋白、前清蛋白水平均呈负相关($r_s=-0.216, P=0.021; r_s=-0.192, P=0.041$)。多因素Logistic回归分析结果显示,CRP [$OR=1.008, 95\%CI(1.007, 1.095)$]、MCP-1水平 [$OR=1.008, 95\%CI(1.001, 1.014)$]、衰弱评分 [$OR=1.997, 95\%CI(1.156, 3.450)$]与感染发生独立相关($P<0.05$)。结论 老年MHD患者感染发生率较高,感染的发生与CRP、MCP-1水平、衰弱评分相关。

【关键词】 血液透析;感染;衰弱;老年人;相关性;影响因素分析

【中图分类号】 R 459.52 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.118

陈琰, 叶菡洋, 李占园, 等. 老年维持性血液透析患者感染与衰弱相关性研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(26): 3175-3178. [www.chinagp.net]

CHEN Y, YE H Y, LI Z Y, et al. Relationship between infection and frailty in elderly patients on maintenance hemodialysis [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(26): 3175-3178.

Relationship between Infection and Frailty in Elderly Patients on Maintenance Hemodialysis CHEN Yan, YE Hanyang, LI Zhanyuan, JIN Lingwei, ZHOU Zhihong, ZHENG Yu*

Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China

*Corresponding author: ZHENG Yu, Associate chief physician; E-mail: wzzhengyu74@126.com

【Abstract】 **Background** As one of the most important geriatric syndromes, frailty seriously affects the quality of life and the survival time of the elderly patients undergoing chronic hemodialysis. Infection is also considered to be an important factor affecting the prognosis of elderly dialysis patients. **Objective** To investigate the incidence of infection and its relationship with frailty in elderly patients on maintenance hemodialysis (MHD). **Methods** A total of 115 elderly patients on MHD admitted in the Blood Purification Center of the Second Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University were recruited into our study from January 2015 and January 2016. Infection was recorded and clinical data and blood biochemical data of enrolled patients were collected in the one-year follow-up. Frailty was assessed by Fried's Frailty Phenotype, and the correlation of infection and frailty was analyzed by Spearman's rank correlation coefficient analysis and multivariate Logistic regression analysis. **Results** After one-year follow-up, 41 cases (35.7%) had infection. There were significant differences between the infection group and the non-infection group in C-reactive protein (CRP), plasma albumin, pre albumin, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) and frailty ($P<0.05$). Spearman's rank correlation coefficient analysis showed that infection was positively correlated with CRP, MCP-1 and frailty ($r_s=0.187, 0.269, 0.239, P=0.045, 0.004, 0.010$, respectively), while it was negatively correlated with plasma albumin, pre albumin levels ($r_s=-0.216, -0.192, P=0.021, 0.041$). Multivariate Logistic regression analysis showed that CRP [$OR=1.008, 95\%CI(1.007, 1.095)$], MCP-1 [$OR=1.008, 95\%CI(1.001, 1.014)$] and frailty [$OR=1.997, 95\%CI(1.156, 3.450)$] were the independent risk factors for the

progression of infection in elderly patients on MHD. **Conclusion** A high prevalence of infection occurred in elderly patients on MHD. CRP, MCP-1 levels and frailty are the risk factors for aggravation of infection in such population.

【Key words】 Hemodialysis; Infection; Frailty; Aged; Relationship; Root cause analysis

近年来,随着人均寿命的延长和透析质量持续改进,我国维持性血液透析(MHD)老年患者日益增多。感染和衰弱均是老年MHD患者常见的并发症,并且均直接影响患者的生存质量和预后^[1-2]。目前国内关于老年MHD患者感染与衰弱相关性研究尚未见报道。故本研究观察老年MHD患者感染发生情况,分析感染与衰弱间的相关性及其影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2015年1月—2016年1月在温州医科大学附属第二医院血液净化中心行MHD治疗的老年患者115例。其中男64例,女51例;年龄60~89岁,平均年龄(72.1±8.0)岁。入选患者透析龄均>1年,透析方案:血液透析3次/周,4h/次,均采用金宝透析机(Polyflux 14L)进行碳酸氢盐血液透析,血管通路为自体动静脉内瘘或颈内静脉长期管,血流量为250~300 ml/min,透析液流量为500 ml/min。排除标准:

(1)急性肾衰竭;(2)严重感染;(3)严重贫血:血红蛋白<60 g/L;(4)肿瘤证据:已经查出有某种肿瘤或者临床表现和肿瘤标志物等提示有肿瘤可能;(5)不愿加入此次研究者。本研究经本院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 一般资料收集 记录患者性别、年龄、体质指数(BMI)、透析龄、是否伴发高血压、糖尿病等,入选患者随访1年,观察并记录整个病程中发生感染的情况。

1.3 诊断标准 患者血液透析前均无明显潜伏期,来院血液透析后引发感染,感染诊断均按照2001年原卫生部《医院感染诊断标准(试行)》^[3]要求执行,并根据患者的临床表现、血常规、细菌培养及实验室检查等确定诊断。

1.4 血标本收集及实验室检查 患者禁食8h,于血液透析前留取血标本,送医院生化室采用罗氏MODULAR全自动分析仪测定透析前白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、C反应蛋白(CRP)、钙、磷、甲状旁腺激素(PTH)、铁蛋白、清蛋白、前清蛋白、总胆固醇、三酰甘油水平等。另取上清液放入-70℃冰箱冻存,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)水平,ELISA试剂盒购自CUSABIO公司,检测步骤按说明书操作。尿素清除指数(Kt/V)=-ln(R-0.008×t)+(4-3.5×R)×UF/W, R为血液透析后尿素氮与血液透析前尿素氮比值, t为血液透析时间, UF为超滤量, W为血液透析后干体质量。

1.5 衰弱评估 采用衰弱症状学量表进行衰弱评分^[4],

本研究背景:

随着我国社会人口的老齡化,社会保障体系的不完善和血液透析技术的提高,依赖维持性血液透析(MHD)生存的老年慢性肾衰竭患者人数也在逐年增加。衰弱是一种重要的老年综合征,目前国内学者已认识到衰弱会影响老年人的功能和生命质量,却未能重视到老年MHD患者衰弱的发生率并不低,并且对患者的生存质量和预期寿命构成严重威胁。本研究通过观察老年MHD患者感染发生情况及其与衰弱的相关性,证实衰弱与感染是两个紧密关联的因素,共同影响老年MHD患者的不良结局。在临床工作中,老年MHD患者衰弱及感染的发生是不容忽视的健康议题。

包括5项评估指标:(1)非自主性体质量减轻;(2)握力差:手握力检测方法为血液透析患者(非内瘘侧手)于透析日血液透析前30 min,持电子握力计(型号:香山EH101),掌心向内,表盘朝外,身体直立,上臂及前臂采取90°角,前臂与地面平行,根据患者手型进行适当调整握距,握力计勿与身体和衣物接触,测量3次,取平均值^[5];(3)自述疲乏;(4)步速减慢;(5)低体能。每个评估指标否为0分,是为1分,累计各指标得分为总分。计分范围0~5分,分值越高表明衰弱程度越重,0分为无衰弱;1~2分为衰弱前期;≥3分为衰弱。

1.6 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据处理。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组t检验;偏态分布的计量资料以M(P₂₅, P₇₅)表示,两组间比较采用Mann Whitney U检验;计数资料比较采用χ²检验;等级资料比较采用秩和检验;患者是否发生感染与各指标间的相关性采用Spearman秩相关分析;发生感染的影响因素采用多因素Logistic回归分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年MHD患者发生感染情况 随访1年,发生感染41例(35.7%),感染例次43次。其中血管通路相关感染15例次(34.9%),肺部感染12例次(27.9%),消化道感染6例次(14.0%),泌尿系感染4例次(9.3%),其他部位感染6例次(14.0%)。根据是否发生感染分为感染组41例与无感染组74例。

2.2 感染组与无感染组患者临床及实验室指标比较 感染组与无感染组患者性别、年龄、BMI、透析龄、高

血压、糖尿病病史、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、钙、磷、PTH、铁蛋白、总胆固醇、三酰甘油水平、Kt/V 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 两组患者 CRP、清蛋白、前清蛋白、MCP-1 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 1)。

2.3 衰弱评估结果 115 例老年 MHD 患者根据衰弱评分分为无衰弱 40 例 (34.8%)、衰弱前期 36 例 (31.3%) 和衰弱 39 例 (33.9%)。感染组与无感染组患者衰弱情况比较, 差异有统计学意义 ($Z=-2.655, P=0.008$, 见表 2)。

2.4 是否发生感染与临床指标相关性分析 Spearman 秩相关分析结果显示: 老年 MHD 患者发生感染与 CRP、MCP-1 水平、衰弱评分均呈正相关 ($r_s=0.187, P=0.045$; $r_s=0.269, P=0.004$; $r_s=0.239, P=0.010$); 与清蛋白、前清蛋白水平均呈负相关 ($r_s=-0.216, P=0.021$; $r_s=-0.192, P=0.041$)。

2.5 发生感染影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以随访期间是否发生感染为因变量 (赋值: 是=1, 否=0), 以单因素分析差异有统计学意义的变量 CRP、清蛋白、前清蛋白、MCP-1 水平、衰弱评分为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, CRP、MCP-1 水平、衰弱评分与感染发生独立相关 ($P<0.05$, 见表 3)。

3 讨论

随着人口老龄化和预期寿命的延长, 老年终末期肾脏病患者显著增加, 而该人群接受肾脏替代治疗的比例也逐年升高^[6], 如何提高老年 MHD 患者的生存率及生存质量是面临的重要课题。感染是老年 MHD 患者常见的并发症, 感染可加重心脏负担诱发心力衰竭, 降低患者对血液透析的耐受性^[7]。因此探讨 MHD 患者, 尤其是老年 MHD 患者并发感染的危险因素, 采取相应的防治措施, 对改善老年 MHD 患者的预后具有积极的意义。

本研究发现, 随访 1 年老年 MHD 患者感染发生率为 35.7%, 其中以血管通路相关感染最常见, 尤其带 Cuff 中心静脉导管相关性感染。老年 MHD 患者血管条件差, 故部分患者以 Cuff 中心静脉导管作为血管通路。由于护理不当、频繁操作及容易栓塞等因素, 常容易并发感染。其次, 肺部感染也是老年 MHD 患者常见并发症。由于老年 MHD 患者常合并心功能不全, 在容量、血压控制欠佳的情况下, 常导致肺淤血, 加之贫血、营养不良等情况, 在老年 MHD 患者中, 极易并发肺部感染^[8]。其他如消化道感染、泌尿系感染、皮肤软组织感染等均占一定比例。

2001 年美国约翰霍普金斯大学医学院 FRIED 等^[4]提出, 衰弱是一种临床综合征, 其特征是生理储备功能减弱、多系统功能失调, 使机体对应激和保持内环境稳定的能力下降, 对应激事件的易感性增加。衰弱目前已

表 2 感染组与无感染组患者衰弱情况比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of frailty status between the infection and non-infection groups

组别	例数	无衰弱	衰弱前期	衰弱
无感染组	74	31 (41.89)	24 (32.43)	19 (25.68)
感染组	41	9 (21.95)	12 (29.27)	20 (48.78)

表 3 发生感染影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of the factors for infection

因素	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
CRP	0.088	0.042	4.479	0.034	1.008	(1.007, 1.095)
清蛋白	-0.047	0.073	0.414	0.520	0.954	(0.826, 1.102)
前清蛋白	-0.006	0.004	2.583	0.108	0.994	(0.986, 1.001)
MCP-1	0.008	0.003	5.364	0.021	1.008	(1.001, 1.014)
衰弱评分	0.692	0.279	6.149	0.013	1.997	(1.156, 3.450)

表 1 感染组与无感染组患者临床及实验室指标比较

Table 1 Comparison of clinical data and the laboratory indexes between the infection and non-infection groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	透析龄 [$M (P_{25}, P_{75})$, 月]	高血压 [n (%)]	糖尿病 [n (%)]	白细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)
无感染组	74	40/34	71.0 \pm 7.6	19.9 \pm 3.3	60.5 (45.0, 84.2)	28 (37.8)	21 (28.4)	6.0 \pm 1.5	101 \pm 10	207 \pm 70
感染组	41	24/17	73.9 \pm 8.3	20.0 \pm 3.0	62.0 (40.0, 89.0)	19 (46.3)	16 (39.0)	6.3 \pm 1.7	98 \pm 11	194 \pm 76
检验统计量值		0.215 ^a	1.910	0.235	0.403 ^b	0.789 ^a	1.370 ^a	0.889	-1.543	0.968
P 值		0.643	0.059	0.793	0.688	0.374	0.242	0.376	0.126	0.341

组别	CRP [$M (P_{25}, P_{75})$, mg/L]	钙 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	磷 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	PTH [$M (P_{25}, P_{75})$, ng/L]	铁蛋白 [$M (P_{25}, P_{75})$, μ mol/L]	清蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	前清蛋白 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	三酰甘油 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	MCP-1 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	Kt/V ($\bar{x} \pm s$)
无感染组	5.15 (2.97, 8.30)	2.20 \pm 0.20	1.47 \pm 0.48	244 (131, 549)	488 (324, 765)	38.66 \pm 3.29	328 \pm 61	4.25 \pm 0.90	2.43 \pm 1.40	502 \pm 69	1.73 \pm 0.14
感染组	6.50 (3.55, 12.15)	2.19 \pm 0.22	1.49 \pm 0.45	306 (105, 468)	355 (180, 515)	37.22 \pm 3.21	301 \pm 65	4.44 \pm 0.79	2.62 \pm 1.83	539 \pm 71	1.72 \pm 0.98
检验统计量值	1.175 ^b	-0.126	0.251	1.487 ^b	-1.668 ^b	-2.267	-2.226	1.016	0.655	2.712	-0.128
P 值	0.046	0.900	0.802	0.861	0.144	0.025	0.028	0.312	0.514	0.008	0.899

注: BMI= 体质指数, CRP=C 反应蛋白, PTH= 甲状旁腺激素, MCP-1= 单核细胞趋化蛋白 1, Kt/V= 尿素清除指数; ^a 为 χ^2 值, ^b 为 U 值, 余检验统计量值为 t 值

成为老年医学领域的研究热点,但尚未在血液透析患者中引起重视^[9]。目前在临床评估和研究中多采用 Fried 衰弱诊断标准和 Rockwood 衰弱指数。FRIED 首先提出通过临床表型(衰弱表型)定义衰弱,这一标准主要从生理层面界定衰弱,对衰弱症状的总结更为精准,能很好地预测患者的健康状态,在临床和研究中应用最为广泛^[10]。本研究结果显示,老年 MHD 患者中,衰弱前期发生率为 31.3%,衰弱发生率为 33.9%。在老年 MHD 患者中衰弱发生率较高,并且感染组患者衰弱情况更严重。发生感染与衰弱评分呈正相关,衰弱评分是老年 MHD 患者发生感染的独立危险因素。

本研究对感染组与无感染组数据分析显示,感染组患者清蛋白、前清蛋白水平均偏低,提示营养不良患者容易并发感染。加拿大学者 ROCKWOOD 等^[11]认为,衰弱是一种健康缺陷不断累积而导致的危险状态。高龄、营养不良等老年综合征均与衰弱相关。衰弱会导致营养不良,而营养不良会导致多系统功能减退,易并发感染,进一步加重衰弱^[12]。在老年患者中,尤其是老年 MHD 患者衰弱与感染相互关联。衰弱的发病机制目前并不十分明确,但可以肯定的是衰弱与慢性炎症密切相关^[13]。本研究发现,感染组患者 CRP、MCP-1 水平升高。CRP 是临床上常用的炎性指标,是反映炎症状态敏感且特异的指标。MCP-1 又称小诱导细胞因子 A,是重要的促炎细胞因子,在机体发生炎症时单核细胞、巨噬细胞、B 细胞等均能分泌产生,且 MCP-1 对单核/巨噬细胞具有特异性趋化激活作用^[14]。CRP、MCP-1 水平升高是机体发生感染的独立危险因素。故有理由认为衰弱、营养不良和感染之间共存且相互影响:衰弱和营养不良预测感染发生,感染可加重营养不良又可促使衰弱进展。

综上所述,本研究提示老年 MHD 患者中感染发生率高,感染的发生与衰弱、CRP、MCP-1 水平相关。但本研究入组患者例数较少,并且随访时间仅 1 年,此结论需加大样本量长期随访进一步研究证实。同时,感染及衰弱作为能影响老年 MHD 患者预后的常见并发症,临床上应该加以重视。

作者贡献:陈琰、郑育进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析;陈琰、叶菡洋、李占园进行数据收集;陈琰进行数据整理,统计学处理,撰写论文,负责文章的质量控制及审校;陈琰、金颖微进行结果的分析与解释;陈琰、周志宏进行论文的修订;郑育对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] LAFRANCE J P, RAHME E, IQBAL S, et al. Trends in infection-related hospital admissions and impact of length of time on

dialysis among patients on long-term dialysis: a retrospective cohort study [J]. *CMAJ Open*, 2014, 23 (2): E109-114. DOI: 10.9778/ema.20120027.

[2] CLEGG A, YOUNG J, ILIFFE S, et al. Frailty in elderly people [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9868): 752-762. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 62167-9.

[3] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81 (5): 314-320. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2001.05.027.

[4] FRIED L P, TANGEN C M, WALSTON J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56 (3): 146-156. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146.

[5] 李晗, 张昆, 王晓菁, 等. 维持性透析患者运动能力降低及其相关因素 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32 (6): 412-417. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-7097.2016.06.003.

[6] BERGER J R, HEDAYATI S S. Renal replacement therapy in the elderly population [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7 (6): 1039-1046. DOI: 10.2215/cjn.10411011.

[7] 杭宏东, 王可平, 于长青, 等. 老年冠心病患者血液透析并发症分析 [J]. *中国全科医学*, 2006, 9 (7): 557-558. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2006.07.015.

[8] DALRYMPLE L S, MOHAMMED S M, MU Y, et al. Risk of cardiovascular events after infection-related hospitalizations in older patients on dialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6 (7): 1708-1713. DOI: 10.2215/CJN.10151110.

[9] MEULENDIJKS F G, HAMAKER M E, BOEREBOOM F T, et al. Groningen frailty indicator in older patients with end-stage renal disease [J]. *Ren Fail*, 2015, 37 (9): 1419-1424. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1077315.

[10] LEE S Y, YANG D H, HWANG E, et al. The prevalence, association, and clinical outcomes of frailty in maintenance dialysis patients [J]. *J Ren Nutr*, 2017, 27 (2): 106-112. DOI: 10.1053/j.jrn.2016.11.003.

[11] ROCKWOOD K, SONG X, MACKNIGHT C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people [J]. *CMAJ*, 2005, 173 (5): 489-495. DOI: 10.1503/cmaj.050051.

[12] DORNER T E, LACKINGER C, HAIDER S, et al. Nutritional intervention and physical training in malnourished frail community-dwelling elderly persons carried out by trained lay "buddies": study protocol of a randomized controlled trial [J]. *BMC Public Health*, 2013, 13 (1): 1232. DOI: 10.1186/1471-2458-13-1232.

[13] HALIL M, CEMAL KIZILARSLANOGLU M, EMIN KUYUMCU M, et al. Cognitive aspects of frailty: mechanisms behind the link between frailty and cognitive impairment [J]. *J Nutr Health Aging*, 2015, 19 (3): 276-283. DOI: 10.1007/s12603-014-0535-z.

[14] LIU Z H, CHEN L L, DENG X L, et al. Methylation status of CpG sites in the MCP-1 promoter is correlated to serum MCP-1 in type 2 diabetes [J]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35 (6): 585-589. DOI: 10.3275/7981.

(收稿日期: 2018-01-30; 修回日期: 2018-06-25)

(本文编辑: 陈素芳)