

# 慢性肾功能不全患者抗生素相关性脑病血液透析的疗效

王丽媛<sup>1</sup>, 张艳平<sup>2</sup>

1. 衡水市哈励逊国际和平医院肾内科, 河北 衡水 053000

2. 河北医科大学第二医院泌尿科, 河北 石家庄 050000

**摘要:** **目的** 探讨慢性肾功能不全(CRF)患者抗生素相关性脑病的临床特征及应用血液透析治疗的效果。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 5 月收治的 44 例 CRF 应用头孢他啶后并发抗生素脑病的患者为研究对象,随机分为实验组及对照组,各 22 例。所有患者均及时停用头孢他啶,并予以积极对症处理,实验组在此基础上利用血液透析设备予以连续性肾脏替代治疗(CRRT)。观察患者临床症状和体征的变化,检测肾功能、血清  $\beta_2$ -微球蛋白、血甲状旁腺素(PTH)及血清钙(Ca)、磷(P)水平。**结果** 治疗后,实验组疗效优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );实验组血肌酐、尿素氮、 $\beta_2$ -微球蛋白水平均低于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。治疗后两组 PTH、P 水平均下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),但实验组 PTH、P 水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。治疗后两组 Ca 水平均有所上升( $P$  均  $< 0.05$ ),但两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 血液透析治疗肾功能不全患者抗生素相关性脑病疗效确切。

**关键词:** 慢性肾功能不全; 血液透析; 抗生素相关性脑病; 尿毒症脑病; 肾脏替代治疗

**中图分类号:** R 692.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)02-0182-03

## Clinical characteristics of antibiotic associated encephalopathy and curative effect of hemodialysis in patients with chronic renal failure

WANG Li-yuan\*, ZHANG Yan-ping

\* Department of Nephrology, Hengshui Harrison International Peace Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China

Corresponding author: ZHANG Yan-ping, E-mail: 17075149439@sina.cn

**Abstract: Objective** To investigate the clinical characteristics of antibiotic associated encephalopathy (AAE) and curative effect of hemodialysis in patients with chronic renal failure (CRF). **Methods** Forty-four patients with CRF complicated with AAE after using ceftazidime received and treated between January 2015 and May 2016 were selected as research objects. The patients were randomly divided into experiment group ( $n = 22$ ) and control group ( $n = 22$ ). In all patients, the use of ceftazidime was timely stopped, and actively symptomatic treatment was given. On this basis, continuous renal replacement treatment (CRRT) with hemodialysis equipment was given in experiment group. Changes of clinical symptoms and signs were observed, and renal functions, serum beta-2 microglobulin ( $\beta_2$ -MG), blood parathyroid hormone (PTH), serum calcium (Ca), serum phosphorus (P) were detected. **Results** The clinical efficacy in experiment group were obviously better than those in control group (all  $P < 0.01$ ). Serum creatinine (cr), blood urea nitrogen (BUN), serum  $\beta_2$ -MG after treatment decreased significantly in two groups (all  $P < 0.05$ ), while they in experiment group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Levels of PTH and P after treatment decreased significantly in two groups ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), while they in experiment group were significantly lower than those in control group (all  $P < 0.05$ ). Levels of Ca ascended after treatment in two groups, but there was no significant difference in them between two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Hemodialysis has definite curative effects for the treatment of AAE in CRF patients.

**Key words:** Chronic renal failure; Hemodialysis; Antibiotic associated encephalopathy; Uremic encephalopathy; Renal replacement treatment

我国现今约有慢性肾功能不全 (chronic renal failure, CRF) 患者 1.2 亿, 占成年人数量的 10.8%<sup>[1]</sup>。CRF 患者由于免疫力下降, 呼吸道、泌尿道及皮肤等部位感染风险增高, 感染是 CRF 患者住院治疗的首位原因<sup>[2-3]</sup>。三代头孢类抗生素由于肝肾毒性较小、抗菌谱广, 常用于 CRF 患者的抗感染治疗, 但部分患者应用头孢后会产生神经、精神系统的异常, 即抗生素相关的尿毒症脑病 (uremic encephalopathy, UE)。本次研究中, 笔者探讨 CRF 患者抗生素相关性 UE 的临床特征以及应用血液透析治疗的效果。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 5 月我院收治的 44 例 CRF 应用头孢他啶后并发抗生素脑病的患者为研究对象, 两组患者随机分为实验组及对照组, 各 22 例。实验组男性 14 例, 女性 8 例; 年龄 (47.8 ± 8.7) 岁; 病程 1 ~ 17 (8.9 ± 3.7) 年; 头孢他啶服用时间 (15.73 ± 2.07) d, 头孢他啶累计用量 (19.63 ± 4.27) g。对照组男性 13 例, 女性 9 例; 年龄 (49.2 ± 7.9) 岁; 病程 0.5 ~ 16 (7.8 ± 3.2) 年; 头孢他啶服用时间 (16.12 ± 2.45) d, 头孢他啶累计用量 (18.55 ± 3.97) g。两组患者性别、年龄、病程及头孢他啶使用情况等基线资料比较差异无统计学意义 ( $P$  均 > 0.05)。

1.2 纳入和排除标准<sup>[4-5]</sup> 纳入标准: (1) CFR 患者; (2) 应用头孢他啶治疗期间, 早期患者出现头晕、头痛等症状, 若未及时救治, 则出现精神异常、昏迷、失语等神经、精神症状, 上述症状停药后可自行缓解; (3) 头部 CT 检查示存在脑白质变性等病变, 脑电图检查显示广泛性大脑半球慢波。排除标准: (1) 应用除头孢他啶外的其他抗生素; (2) 患者有颅内器质性病变或代谢、高血压、中枢系统感染等引起的脑病。

1.3 治疗方法 所有患者均及时停用头孢他啶, 改用其他抗生素, 并予以积极对症处理: 补充维生素, 使用营养神经药物, 抽搐或者癫痫样发作时防止舌咬伤, 保持呼吸道通畅, 并静脉注射地西洋 (10 ~ 20 mg)、葡萄糖酸钙 (2.0 g), 烦躁或谵妄状态的患者予以氟哌啶。实验组患者在此基础上利用血液透析设备予以连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT), 其中 16 例患者应用前臂动静脉内瘘, 6 例患者于颈内静脉置双腔导管。所有患者均应用 AQUARIUS 连续血液净化系统 (美国百特公司), Baxter5M3123/hf1200 透析器, 用碳酸氢盐置换液及透析液 ( Gambro AK200 血透机生产)。依

据患者病情及凝血功能选择肝素, 均采用连续性静脉血液滤过 (CVVH) 模式, 每次治疗时间约 16 h, 血流量约 130 ml/min。

1.4 观察指标 观察患者临床症状和体征的变化, 检测肾功能, 抽取静脉血查  $\beta_2$ -微球蛋白, 甲状旁腺素 (PTH) 及钙 (Ca)、磷 (P) 水平。疗效判定标准<sup>[6]</sup>: (1) 完全缓解, 头孢他啶脑病临床症状完全缓解; (2) 部分缓解, 头孢他啶脑病的精神神经症状部分缓解; (3) 无效, 头孢他啶脑病临床症状无缓解。

1.5 统计学方法 所有数据均应用 SPSS 19.0 软件进行分析处理, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较应用  $t$  检验; 计数资料用 % 表示, 应用  $\chi^2$  检验, 等级资料采用秩和检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组临床疗效比较 实验组患者疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

2.2 两组患者毒素清除情况比较 治疗后, 实验组及对照组血肌酐、尿素氮及  $\beta_2$ -微球蛋白均明显下降, 治疗组血肌酐、尿素氮及  $\beta_2$ -微球蛋白水平明显优于治疗组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表 2。

2.3 两组患者血 PTH 及 Ca、P 水平比较 经治疗后, 实验组及对照组 PTH、P 水平均下降 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 且实验组 PTH 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P$  均 < 0.05)。两组 Ca 水平均有所上升 ( $P$  均 < 0.05), 但两组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 1 两组患者疗效比较 例 (%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	无效
实验组	22	10 (45.45)	12 (54.55)	0
对照组	22	2 (9.09)	4 (18.18)	16 (72.73)
$P$ 值		< 0.01		

表 2 两组患者毒素清除情况比较 ( $n = 22, \bar{x} \pm s$ )

组别	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 ( $\mu$ mol/L)	$\beta_2$ -微球蛋白 (mg/L)
对照组			
治疗前	34.6 ± 3.4	822 ± 101	69.2 ± 11.1
治疗后	18.7 ± 2.6	440 ± 81	53.9 ± 10.3
实验组			
治疗前	35.2 ± 2.8	799 ± 98	65.3 ± 9.9
治疗后	10.3 ± 1.9	210 ± 69	26.7 ± 9.8
$t_1/P_1$	14.57/0.045	16.41/0.049	11.76/0.035
$t_2/P_2$	7.47/0.031	7.48/0.033	10.88/0.011
$t_3/P_3$	1.02/0.312	0.86/0.394	0.05/0.960
$t_4/P_4$	7.10/0.000	6.62/0.000	4.63/0.021

注: 1 为对照组治疗前后比较; 2 为实验组治疗前后比较; 3 为两组治疗前比较; 4 为两组治疗后比较。

表 3 两组患者血 PTH 及 Ca、P 水平比较 ( $n=22, \bar{x} \pm s$ )

组别	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	PTH (ng/L)
对照组			
治疗前	1.68 ± 0.61	3.65 ± 1.33	559.89 ± 288.91
治疗后	2.11 ± 0.57	2.31 ± 0.98	355.98 ± 209.78
实验组			
治疗前	1.71 ± 0.59	3.55 ± 1.24	566.72 ± 284.51
治疗后	2.21 ± 0.61	1.99 ± 0.66	269.37 ± 179.18
$t_1/P_1$	2.41/0.020	3.80/0.001	2.68/0.011
$t_2/P_2$	2.76/0.008	5.21/0.000	4.15/0.000
$t_3/P_3$	0.16/0.869	0.26/0.798	0.08/0.937
$t_4/P_4$	1.66/0.890	2.56/0.021	2.91/0.031

注:1 为对照组治疗前后比较;2 为实验组治疗前后比较;3 为两组治疗前比较;4 为两组治疗后比较。

### 3 讨论

头孢他啶通过肾脏代谢,CFR 患者肾脏排泄功能下降甚至丧失,应用一定时间药物后其可能在体内蓄积<sup>[7]</sup>。CFR 患者大多血浆蛋白含量低,游离状态的药物较多,且体内增多的氧自由及长期的微炎症状态使血脑屏障功能下降,游离的高浓度的药物可穿透血脑屏障,导致脑脊液内药物浓度高,影响脑细胞正常生理代谢,患者从而出现一系列精神异常的表现<sup>[8-9]</sup>。其次,CFR 患者多合并一定程度的肝功能不全,药物的非肾脏代谢也减弱,进一步加剧药物浓度升高。头孢他啶引起脑病的具体机制,目前尚未研究透彻,两种主要假说如下:(1)  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)是脑内最主要的抑制性神经递质,而头孢他啶竞争性抑制其活性,导致神经系统刺激阈下降而发生惊厥<sup>[10]</sup>;(2) 中枢神经系统内过高的抗生素抑制递质氨基酸的合成和转运,导致静息膜电位下降,从而引发精神异常<sup>[11]</sup>。

CRRT 是一种新的肾脏替代治疗技术,是近 30 年来血液净化领域最杰出的成就之一。可持续稳定的清除体内毒素,维持水盐代谢稳定,对循环系统影响较小<sup>[12]</sup>。本次研究中,采用 CRRT 治疗肾功能不全患者抗生素相关性脑病,疗效显著。实验组患者临床症状均得到缓解,说明 CRRT 治疗肾功能不全患者抗生素相关性脑病疗效确切。其机制可能为血透技术有效清除患者体内过多的药物,脑脊液中药物浓度下降,神经系统功能得以恢复。应用 CRRT 治疗的患者尿素氮及肌酐下降幅度大于对照组,说明 CRRT 有助于患者肾功能的恢复。肾功能的恢复有利于机体排泄在体内蓄积的药物,使脑病迅速缓解。 $\beta_2$ -微球蛋白是一种小分子球蛋白,由淋巴细胞、血小板、多形核白细胞产生,实验组  $\beta_2$ -微球蛋白清除率高于对照

组,说明 CRRT 技术在清除患者体内毒素方面具有突出优势。PTH 是公认的已明确有神经毒性的物质,临床上也作为是终末期肾脏病患者血液净化清除中分子毒物效果的评价指标<sup>[13]</sup>。本研究结果表明,CRRT 组患者 PTH 下降幅度优于实验组,有助于患者脑病缓解。在维持体内电解质稳定方面,CRRT 组也表现出其优势,P 水平的下降大于对照组,但两组 Ca 离子的变化无差异,其原因可能为两组患者均通过静脉注射葡萄糖酸钙。

综上所述,血液透析治疗肾功能不全患者抗生素相关性脑病疗效确切。

### 参考文献

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9818): 815-822.
- [2] 刘赛球. 骨化三醇治疗慢性肾功能不全患者肾性骨病疗效观察 [J]. *实用中西医结合临床*, 2014, 14(3): 21-22.
- [3] 刘妍, 成建钊, 郭自炎. 不同血液透析方式慢性肾功能衰竭患者微炎性状态比较 [J]. *疑难病杂志*, 2014, 13(12): 1251-1253.
- [4] 李娟, 郭志勇, 梅小斌, 等. 慢性肾脏病并发抗生素脑病的防治分析 [J]. *中国全科医学*, 2011, 14(11): 1237-1239.
- [5] Garces EO, Andrade de Anzambuja MF, da Silva D, et al. Renal failure is a risk factor for cefepime-induced encephalopathy [J]. *J Nephrol*, 2008, 21(4): 526-534.
- [6] 蔡文利, 苗书斋, 邢利, 等. 血液灌流联合血液透析在慢性肾衰竭患者药物性脑病中的应用 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(13): 2809-2811.
- [7] 潘明明, 刘剑华, 张宏, 等. 头孢菌素致肾衰竭患者脑病的临床分析 [J]. *中国血液净化*, 2009, 8(11): 612-614.
- [8] 高菊林, 辛霞, 张小宁, 等. 头孢菌素致尿毒症患者精神异常行血液灌流联合血液透析滤过治疗的护理 [J]. *护理学杂志*, 2008, 23(21): 29-30.
- [9] Hosoya K, Tachikawa M. Roles of organic anion/cation transporters at the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers involving uremic toxins [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(4): 478-485.
- [10] Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporin [J]. *Neuropharmacology*, 2003, 45(3): 304-314.
- [11] 向春红, 李群. 慢性肾功能衰竭患者使用头孢菌素致中枢神经系统不良反应病例分析 [J]. *中南药学*, 2014, 12(5): 493-496.
- [12] Cerdá J, Ronco C. Modalities of continuous renal replacement therapy: technical and clinical considerations [J]. *Semin Dial*, 2009, 22(2): 114-122.
- [13] 吴艳英, 卢雪红, 于宏宇, 等. CRRT 抢救头孢吡肟致尿毒症患者发生抗生素脑病 16 例 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(20): 4065-4066.

收稿日期: 2016-08-31 修回日期: 2016-10-11 编辑: 周永彬