

·临床研究·

透出液免疫球蛋白G与腹膜透析相关性腹膜炎的关系

唐杏明, 郑 玮, 胡洁萍, 唐俪文, 邓惠钊

(中山大学附属东莞东华医院肾病风湿免疫科, 广东 东莞 523000)

摘要:【目的】分析规律腹膜透析的终末期肾脏病患者透出液免疫球蛋白G(IgG)水平与腹膜透析相关性腹膜炎(PDAP)之间的关系。【方法】采取回顾性队列研究分析方法,纳入2015年3月至2015年10月在我院规律腹膜透析的终末期肾脏病患者,收集患者基线水平临床资料、血生化资料,以及腹水蛋白定量。按照是否发生PDAP分为腹膜炎组和非腹膜炎组,比较两组患者之间的基线资料,采用Cox生存分析方法分析影响PDAP的危险因素。【结果】最终纳入61例规律腹膜透析患者,随访中位时间为43个月,发生腹膜炎患者占24.5%。两组比较发现,腹膜炎组的基线腹水中总蛋白、IgG、免疫球蛋白A(IgA)、转铁蛋白(TRF)均高于非腹膜炎组,而血清甘油三酯和血清胆固醇低于非腹膜炎组($P < 0.1$);基线透出液IgG越高,发生PDAP的风险越大;基线高透出液IgG(IgG >0.089 g/L)是腹膜炎发生的独立危险因素[HR = 1.046, 95%CI 为(0.696, 1.571), $P = 0.018$]。【结论】基线高透出液IgG有助于预测PDAP的发生。

关键词:腹膜透析;腹膜炎;透出液;免疫球蛋白G

中图分类号:R5 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2021)05-0796-05

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2021.0520

Relationship between Dialysate IgG and Peritoneal Dialysis Associated Peritonitis

TANG Xing-ming, ZHENG Wei, HU Jie-ping, TANG Li-wen, DENG Hui-zhao

(Department of Nephropathy and Rheumatism, Tungwah Hospital of Sun Yat-sen University, Dongguan 523000, China)

Correspondence to: TANG Xing-ming, E-mail: txingm@mail3.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】To investigate the relationship between dialysate immunoglobulin G (IgG) and peritoneal dialysis-associated peritonitis (PDAP) in patients with end stage renal disease (ESRD).【Methods】In this retrospective cohort study we enrolled 61 patients regularly followed up with ESRD between March 2015 and October 2015 in the Sun Yat-sen University affiliated Tungwah Hospital and collected their clinical data at baseline. During the follow-up, the patients were divided into two groups according to whether they were diagnosed as PDAP. Characteristics at baseline were compared between the two groups. Cox survival analysis was used to find risk factors predicting the incidence of PDAP.【Results】Subjects were followed up for a mean period of 43 months, among whom 24.5% experienced PDAP. At baseline, the levels of dialysate total protein, IgG, immunoglobulin A (IgA) and Transferrin (TRF) in PDAP group were significantly higher than those of the non-PDAP group. But serum triglyceride and cholesterol were the opposite ($P < 0.1$). An increased level of IgG was associated with a reduced risk of PDAP. Increased dialysate IgG was predictive of the incidence of PDAP [hazard ratio (HR) = 1.046, 95%CI (0.696, 1.517), $P = 0.018$].【Conclusion】High IgG baseline level is associated with higher risk of PDAP and IgG could be a potential predictor for PDAP.

Key words: peritoneal dialysis; peritonitis; dialysate; immunoglobulin G

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(5): 796-800]

收稿日期:2021-04-13

基金项目:东莞市科技局2019年社会科技发展(重点)项目(201950715046061)。

作者简介:唐杏明,通信作者,硕士,副主任医师,研究方向:慢性肾脏病并发症的防治,E-mail:txingm@mail3.sysu.edu.cn.

腹膜透析相关性腹膜炎(peritoneal dialysis-associated peritonitis, PDAP)是长期腹膜透析的严重并发症^[1]。据统计,PDAP的死亡率约5%,在维持性腹膜透析死亡患者中,约16%与感染相关^[2]。维持性腹膜透析患者PDAP的发生与其体内的体液及细胞免疫防御功能紊乱相关,包括IgG抗体及其相关的调理活性及吞噬作用^[3]。有学者发现,规律腹膜透析患者血清中IgG水平较低,可能与PDAP相关^[4],然而关于透出液IgG水平与PDAP之间的关系尚不明确,本研究进一步探讨透出液IgG水平与PDAP之间的相关性,以指导临床诊治。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

本研究采取回顾性队列研究。纳入自2015年3月至2015年10月在中山大学附属东华医院规律随访的维持性腹膜透析患者,入选标准:年龄>18岁;诊断为终末期肾病;规律腹膜透析治疗3个月以上。排除标准:曾有任何类型腹膜炎或严重感染病史;近半年内有严重胃肠道疾病史(消化道穿孔出血或肠梗阻、恶性肿瘤,以及消化道手术等);需要住院的严重营养不良及心脑血管疾病。所有患者均在我院行腹膜透析置管术,并统一采用百特公司的乳酸盐腹膜透析液,透析模式均为持续非卧床腹膜透析。本研究已通过中山大学附属东莞东华医院临床医学研究伦理委员会审批并取得患者知情同意。

1.2 终点事件

所有患者随访至发生PDAP或者维持透析至2020年3月30日。PDAP诊断标准:至少有以下两项①腹膜炎临床特征如腹痛、腹水浑浊或发热;②透析流出液中白细胞计数 $>100/\mu\text{L}$ 或 $0.1\times 10^9/\text{L}$ (留腹时间大于2h),中性粒细胞 $>50\%$;③透析流出液微生物涂片或培养阳性^[1]。

1.3 数据收集

收集患者入组时人口学资料(年龄、性别),临床资料(基础肾脏病、腹透龄、主观综合性营养评估),生化资料包括:血红蛋白、血清白蛋白、血清前白蛋白、血钙、血磷、血镁、血清胆固醇、血清甘油三酯;采取患者过夜腹水(留腹4h以上),对本标进行离心后(转速为 $1\ 600\times g$,温度 $4\ ^\circ\text{C}$),利用蛋白电泳方法测量腹水中蛋白浓度。

1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0版本统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,非正态分布计量资料以中位数和四分位数,即 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,正态分布且方差齐性的两组计量资料之间比较采用 t 检验,非正态分布、方差不齐资料之间比较采用非参数秩和检验,计数资料之间的比较采用卡方检验。根据ROC曲线计算得出的腹水IgG截断值,据此将患者分为高低水平腹水IgG两组,采用单因素K-M法和Cox回归分析评估各个因素对腹膜炎事件发生的影响。

2 结 果

2.1 一般资料

研究期间共纳入72例患者,排除未规律随访7例,消化道溃疡伴出血者1例,心脏手术者1例,重症肺部感染者2例,最终纳入61例患者。入组患者中男性患者37例,女性患者24例,年龄(44.5 ± 12.2)岁。中位随访时间为43(13,57)个月,其中死亡患者11例(18%),PDAP患者15例(24.5%),肾移植9例(14.7%),转血透1例(1.6%),失访4例(6.5%),在透21例(34.4%)。

2.2 腹膜炎及非腹膜炎两组基线资料

根据是否在随访期间发生了PDAP将患者分为腹膜炎组和非腹膜炎组。基线资料如表1所示。腹膜炎组患者的基线透出液中总蛋白、IgG、IgA以及TRF均高于非腹膜炎组患者,而血清甘油三酯和血清胆固醇低于非腹膜炎组患者($P<0.1$),差异具有统计学意义。

2.3 透出液IgG与PADP之间的关系

采用ROC曲线分析,以透出液IgG为 $0.089\ \text{g/L}$ 作为截断值(敏感度0.667,特异度0.761),曲线下面积(AUC)=0.701,95%CI为(0.548,0.855), $P=0.02$;借此将患者按照透出液IgG $\geq 0.089\ \text{g/L}$ 、透出液IgG $< 0.089\ \text{g/L}$ 分为低透出液IgG组(65.6%)和高透出液IgG组(34.4%),两组之间性别及年龄差异无统计学意义。高透出液IgG组患者中PDAP占47.6%,低透出液IgG组患者中PDAP占12.5%。

以透出液IgG作为自变量做Cox比例风险回归模型单因素分析,结果发现基线透出液IgG越高,发生PDAP风险越大(model 1),透出液IgG每升高 $0.01\ \text{g/L}$,发生PDAP的风险增加12.9%。

表1 临床基线资料的情况
Table 1 Baseline characteristics of study population

	Peritonitis group(n=15)	Non-peritonitis group(n=46)	t/Z/ χ^2	P
Kidney diseases				
Primary glomerulonephritis	10	34		
Hypertensive nephropathy	3	8		
Diabetic nephropathy	1	3	0.077	0.689
Others	1	1		
Function of peritoneal transport				
Low and low-average transporters	40.00%	52.17%		
High and high-average transporters	60.00%	47.83%	0.671	0.413
Male	66.67%	58.70%	0.301	0.583
Age	42.00(37.00,46.50)	44.50(35.25,52.00)	-0.377	0.706
Dialysis month	14.00(12.00,41.00)	18.00(7.00,45.75)	-0.117	0.907
SGA	8(8,9)	8(7,10)	-0.760	0.448
Serum albumin/(g/L)	37.62±3.62	38.23±4.09	-0.586	0.558
Serum pre-albumin/(g/L)	32.70(30.00,36.60)	33.85(28.73,38.48)	-0.193	0.847
Hemoglobumin/(g/L)	111.93±21.15	117.65±18.11	-0.746	0.456
Serum calcium/(mmol/L)	2.37±0.18	2.33±0.21	-0.804	0.421
Serum phosphate/(mmol/L)	1.51(1.28,1.61)	1.43(1.12,1.82)	-0.419	0.675
Serum magnesium/(mmol/L)	0.84(0.74,0.93)	0.86(0.78,0.92)	-0.151	0.880
Serum triglyceride/(mmol/L)	1.06(0.72,1.72)	1.52(1.11,2.49)	-1.708	0.088 ¹⁾
Serum cholesterol/(mmol/L)	4.10±1.30	4.89±0.95	-2.127	0.033 ¹⁾
Dialysate total protein/(g/L)	4.62(3.78,6.96)	3.94(3.09,5.10)	-2.060	0.039 ¹⁾
Dialysate albumin/(g/L)	0.38(0.31,0.45)	0.33(0.29,0.41)	-1.105	0.269
DialysateTRF/($\times 10^2$ g/L)	4.55(3.62,6.48)	3.5(2.07,6.05)	-1.708	0.088 ¹⁾
Dialysate IgG/($\times 10^2$ g/L)	9.44(6.38,12.05)	6.06(4.28,8.79)	-2.328	0.020 ¹⁾
Dialysate IgA/($\times 10^2$ g/L)	3.39(2.39,6.84)	2.25(1.62,3.94)	-2.010	0.044 ¹⁾
Dialysate HAP/($\times 10^2$ g/L)	0.50(0,4.37)	0(0,1.25)	-1.634	0.102

HAP: haptoglobin; TRF: transferrin; SGA: subjective global assessment; ¹⁾ P<0.1

采用Cox比例风险回归模型做多因素分析,分别将透出液IgG作为定量变量(model 2)和分类变量(model 3)与其他因素一起进行多因素分析,发现经过多因素矫正后,高透出液IgG(作为定量变量)以及低血清胆固醇是患者发生PDAP的危险因素(model 2);透出液IgG \geq 0.089 g/L(作为分类变量)患者的PDAP发生率明显增高[HR =7.632, 95%CI为(1.422, 40.963), P =0.018],另外低血清胆固醇亦是发生腹膜炎的危险因素(Model 3,表2)。

以高低组透出液IgG为自变量做单因素生存分析时发现基线高透出液IgG组患者发生PDAP概

率明显高于低透出液IgG组的PDAP发生率[HR=5.466, 95%CI为(1.709, 17.477), P=0.004,图1]。

3 讨论

PDAP与维持性腹膜透析患者全因死亡率相关,在长透析龄患者中则更加显著^[5]。既往研究认为PDAP的常见危险因素有年龄大、女性、经济差、营养状态差、合并糖尿病、合并心血管疾病以及不规范操作等^[6]。近年来,机体体液免疫功能的改变对PDAP的影响逐渐受到重视,而IgG参与体液免

表2 腹透相关性腹膜炎影响因素的分析
Table 2 Analysis of impact factors for PDAP

Variables		<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	RR	RR95%CI
Model 1	Dialysate IgG/($\times 10^2$ g/L)	0.122	0.054	5.066	0.024	1.129	(1.016, 1.256)
Model 2	Dialysate IgG/($\times 10^2$ g/L)	0.216	0.124	3.052	0.081	1.241	(0.974, 1.582)
	Serum cholesterol/(mmol/L)	-1.053	0.358	8.670	0.003	0.349	(0.173, 0.703)
Model 3	High-level dialysate IgG group	2.032	0.857	5.620	0.018	7.632	(1.422, 40.963)
	Serum cholesterol/(mmol/L)	-0.878	0.312	7.925	0.005	0.416	(0.226, 0.766)

Model 1 did not correct other criteria. Model 2 corrected age, sex, serum triglyceride, total dialysate protein, dialysate TRF and dialysate IgA criteria. Model 3 divided the data into 2 groups according to the dialysate IgG level, and corrected the criteria in Model 2.

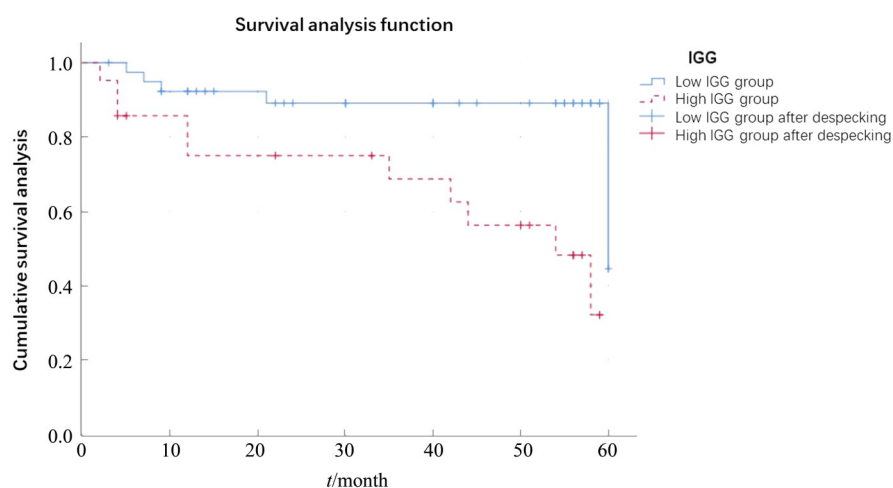


图1 高低水平两组腹水 IgG 与腹透相关性腹膜炎之间关系的生存分析图

Fig.1 Survival analysis of the relationship between dialysate IgG and PDAP

疫中的许多重要环节。

维持性腹膜透析患者的透出液中每天蛋白质流失量约 6 ~ 15 g, 主要为成分白蛋白, 其次为 IgG, 每日经腹透丢失的 IgG 约占体内总 IgG 含量的 0.7%, 相当于每日生理合成 IgG 的 20%^[7]。而腹膜透析、血液透析以及健康成人体内的 IgG 合成率无显著差异, 因此, 可以认为, 腹膜透析患者更容易出现由于透析液丢失 IgG 导致免疫功能下降。我们的前期研究也证实, 腹透液中蛋白丢失以白蛋白为主, 其次为 IgG、IgA 等, IgG 约占腹透液总蛋白的 12.5%^[8]。本研究更进一步发现, 透出液 IgG 水平对腹腔内免疫功能、炎症状态具有重要作用, 透出液中基线高水平 IgG 是患者腹膜炎发生的预测因素, 透出液 IgG 水平每升高 0.01 g/L, 发生腹膜炎的概率增加 12.9% (95%CI: 1.106-1.256, $P=0.024$)。

有研究表明, 腹膜的吞噬调理能力与腹膜炎的发生相关^[3], 而 IgG 是腹膜调理活性和吞噬作用的

重要调节点。调理吞噬是大多数病原体进入机体后的必经过程, 既依赖于免疫球蛋白, 又依赖于补体; 后者既涉及经典的补体途径, 也涉及替代的补体途径。Lamperi 等^[9]对 40 名腹膜透析患者进行 30 月随访发现, 机体对细菌的调理能力与透出液中的 IgG 浓度之间显著相关, 与腹膜炎的发作次数相关^[10]。而我们对 61 例 CAPD 患者进行了中位随访时间为 43 个月的随访发现, 高水平腹水 IgG 组患者腹膜炎发生的概率显著高于低水平腹水 IgG 组患者, 也证实了这个结论。而且, Davies 等^[11]发现静脉输注免疫球蛋白的治疗并不能降低腹膜炎的发生率, 进一步证实腹水 IgG 水平对于预测腹膜炎事件的发生更有价值。

IgG 由 B 淋巴细胞产生, 由于应激反应, B 淋巴细胞代偿性合成的 IgG 能在一定程度上弥补因腹膜透析所丢失的 IgG^[12]。但是, 维持腹膜透析患者体内 T 淋巴细胞活化程度相对较低, 调节 B 细胞分

泌功能也进一步下降,导致机体出现相对的IgG合成不足^[7],当维持性腹膜透析患者有较高浓度的IgG丢失时,更容易发生感染。

当然,也有研究指出透出液中IgG水平与腹膜炎之间并无明显关联^[7,13],Anwar等^[14]通过研究34例CAPD患者腹透液中IgG及C3水平与腹膜炎关系,随访18个月发现透出液中IgG及C3的水平对于预测腹膜炎的发生并无明显作用。Coles等^[15]对62例CAPD患者随访12个月发现过夜透出液IgG和C3均较高的患者腹膜炎发生率相对较低。笔者认为,研究结果不一致,可能与维持腹透的个体性差异、腹膜通透性不同有关,随访时间也是重要的影响因素。本研究纳入61例患者,将观察时间延

长至中位随访时间43个月,可以更好的减少偏差,结果更有说服力。

通常我们认为血清胆固醇是动脉粥样硬化的危险因素,会增加心脑血管事件风险,将其定义为一个不利因素。而我们结果显示低血清胆固醇是腹膜炎发生的独立危险因素。Liu等^[16]经过前瞻性研究发现在矫正炎症指标后血清总胆固醇与全因死亡呈负相关,并进一步推测可能是由于患者炎症反应导致分解代谢增加和食欲下降,进而导致营养不良,血清胆固醇水平下降,更容易发生腹膜炎。

当然,本研究仅基于单中心数据,关于透出液中IgG水平与腹膜炎之间的深层次关系和具体机制,还需要更多的研究以进一步阐明。

参考文献

- [1] Salzer WL. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2018, 11:173-186.
- [2] Albaker W. Successful treatment of bacillus licheniformis peritonitis in peritoneal dialysis patient with intraperitoneal Vancomycin: A case report [J]. *Int Med Case Rep J*, 2021, 14:215-218.
- [3] Bouts AH, Davin JC, Krediet RT, et al. Immunoglobulins in chronic renal failure of childhood: effects of dialysis modalities [J]. *Kidney Int*, 2000, 58(2):629-637.
- [4] Kalvelage C, Zacharowski K, Bauhofer A, et al. Personalized medicine with IgGAM compared with standard of care for treatment of peritonitis after infectious source control (the PEPPER trial): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2019, 20(1):156.
- [5] Tanratananon D, Deekae S, Raksasuk S, et al. Evaluation of different methods to improve culture-negative peritoneal dialysis-related peritonitis: A single-center study [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, 63:102139.
- [6] Gadola L, Poggi C, Dominguez P, et al. Risk factors and prevention of peritoneal dialysis-related peritonitis [J]. *Perit Dial Int*, 2019, 39(2):119-125.
- [7] Krediet RT, Koomen GC, Vlug A, et al. IgG subclasses in CAPD patients [J]. *Perit Dial Int*, 1996, 16(3):288-294.
- [8] 唐杏明, 胡洁萍, 邓惠钊, 等. 腹膜透析导致的蛋白质丢失及其影响因素分析 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2017, 17(10):594-597.
Tang XM, Hu JP, Deng HZ, et al. Protein losses caused by peritoneal dialysis and influencing factors [J]. *J Clin Nephrol*, 2017, 17(10):594-597.
- [9] Lamperi S, Carozzi S, Nasini MG. Intraperitoneal immunoglobulin (IG) treatment in prophylaxis of bacterial peritonitis in CAPD [J]. *Biomater Artif Cells Artif Organs*, 1987, 15(1):151-159.
- [10] Dursun B, Tuncer M, Felek R, et al. Benefits of low dose immunoglobulin in the treatment of refractory CAPD peritonitis and longevity of technical survival on CAPD [J]. *Int Urol Nephrol*, 2005, 37(3):565-569.
- [11] Davies SJ. Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(6):2437-2445.
- [12] Blumenkrantz MJ, Gahl GM, Kopple JD, et al. Protein losses during peritoneal dialysis [J]. *Kidney Int*, 1981, 19(4):593-602.
- [13] Zemel D, Struijk DG, Krediet RT, et al. No relationship between dialysate IgG and peritonitis incidence in CAPD [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1989, 4:501-502.
- [14] Anwar N, Hutchison AJ, Manos J, et al. Peritoneal dialysate IgG/C3 levels do not predict susceptibility to peritonitis [J]. *Perit Dial Int*, 1996, 16(2):154-157.
- [15] Coles GA, Alobaidi HM, Topley N, et al. Opsonic activity of dialysis effluent predicts those at risk of staphylococcus epidermidis peritonitis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1987, 2(5):359-365.
- [16] Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition [J]. *JAMA*, 2004, 291(4):451-459.

(编辑 孙慧兰)