

## 腹膜透析的新进展

张瑞青 庄守纲 严海东

中图分类号: R459.5 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2012.04.011

近 10 年来,腹膜透析作为一种治疗终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)患者的方法,由于其操作简便、减少血源性疾病传播、保护残存肾功能等特殊优点,近年来已得到广泛的应用。但超滤衰竭、腹膜炎、透析充分性等不断挑战着腹膜透析的进一步发展。本文主要阐述对上述情况的新认识和新进展。

### 1 腹膜透析后腹膜超滤衰竭和防护

#### 1.1 概念和临床评判方法

腹膜透析失超滤是指由于各种原因导致的腹膜本身失去超滤功能,也就是腹膜本身失去了从血管内向腹腔超滤水的功能。它可分为 3 型: I 型,最常见,也就是我们狭义上讲的腹膜透析失超滤,其原因为透析液内葡萄糖吸收过快,从而导致跨膜渗透压梯度迅速消失,致使跨膜毛细血管超滤减少,超滤能力丧失; II 型,少见,由于腹膜通透性面积值较低,跨毛细血管超滤减少,也会导致超滤能力丧失; III 型,它则是由于跨毛细血管超滤能力处于平均水平,但从腹腔的反超滤率较高,也同样会导致超滤能力丧失,此型的发生率介于前二者之间<sup>[1]</sup>。临床评判腹膜透析失超滤的方法为使用客观评判标准用 4.25% 葡萄糖代替标准 PET 中的 2.5% 葡萄糖的透析液进行改良腹膜平衡试验(改良 PET)对临床检测超滤衰竭更为敏感,所以国际腹膜透析学会超滤衰竭协作组推荐采用改良 PET 来评估腹膜溶质和水分转运特性<sup>[2]</sup>。最近国际腹膜透析协会 1 次会议建议使用腹膜透析失超滤的临床评判方法为:第 1 步:收集腹膜透析失超滤的临床资料和血管外容量过多的证据,但是由于缺乏能广泛应用的评判血管外容量过多的方法,故第 1 步仍需用严格临床评判。第 2 步:消除容易引起表面上是超滤丧失而实际是治疗本身所引起的问题,这些问题包括患者的因素(如饮食失控)、医生因素(如不合适的透析处方)、机械问题(如透析管移位、腹膜外渗漏)等。经过上述 2 步排除了腹膜外的因素才能诊断为腹膜透析失超滤。

#### 1.2 病理学机制

从动力学机制上讲腹膜超滤是渗透压拉液体进入腹腔、静水压推动液体进入腹腔、腹膜间质和淋巴管重吸收三者之间的合力总效应。渗透压推动腹膜转运物质的模式为理论上“三孔”模型:大孔(孔径 100~200)是小静脉内皮细胞间空隙,数量较少,大分子溶质如白蛋白和 Ig 等在此孔转运;小孔(孔径 40~60)可能是毛细血管内皮细胞间裂隙,数量较多,小分子溶质如肌酐、尿素氮、葡萄糖经此孔转运;超小孔(孔径 4~6)数量也很多,为腹膜上静脉和毛细血管和腹膜间皮细胞上水通道蛋白 1,仅允许水分子通过,经超小孔转运的水量可多达腹膜超滤量的 50%。其中超小孔水从血浆转运进入透析液的速率要大于钠离子,即存在腹膜对钠和水转运分离的现象,就好像钠离子被“筛”了出去<sup>[3]</sup>。由于钠离子可以自由地通过小孔,显然这种“钠筛”现象的存在是由于腹膜上有超小孔允许水自由转运的缘故。决定小孔转运效率的主要因素是血管表面积,从理论上可以推测腹膜血管的增加,可以导致葡萄糖迅速转运到血管中,渗透压梯度就会迅速消失,失超滤就会发生<sup>[4]</sup>。这个推论已临床证实:腹膜透析失超滤的患者在拔管后被发现其腹膜血管明显增多<sup>[5]</sup>。总结以上我们认为腹膜透析失超滤发生由 3 个病理学因素造成:腹膜血管表面积的不断增加它是腹膜透析失超滤发生的主要机制;腹膜间质淋巴系统吸收增加,吸收增加在腹膜失超滤发病机制作用已得到公认。

#### 1.3 分子学机制

水通道蛋白失功,PRESTON 等将相对分子质量为 28 000 的疏水性跨膜蛋白构建于蛋白磷脂体内,通过对其活化能及渗透系数的测定以及后来的抑制剂敏感度等试验,证实了通道形成整合膜蛋白 28 为水的通道蛋白,确认了细胞膜上存在转运水的通道蛋白,并称之为水通道蛋白<sup>[6]</sup>。AKIBA 等用逆转录 PCR 的方法发现腹膜组织表达水通道蛋白 1、水通道蛋白 3 和水通道蛋白 4,其中以水通道蛋白 1 的表达水平最

作者单位: 200120 上海,同济大学附属东方医院肾脏科

高,水通道蛋白4的表达水平最低。而进一步的研究证实水通道蛋白3的水转运功能相对较低,似乎不足以担当腹膜跨细胞水转运的功能。另外,许多研究证实,在动物和人的腹膜组织中均有水通道蛋白1表达,其表达部位主要在毛细血管和小静脉的内皮细胞而这正是腹膜最重要的滤过屏障。有人研究发现在某些严重腹膜透析失超滤患者身上,有正常小分子物质转运率和较低淋巴管吸收率,推测水通道蛋白失功可能是其发生的机制,3.86%浓度的高糖透析液不能提高其超滤量。然而目前用3.86%高糖透析进行PET来评判水通道蛋白功能本身就成问题。用免疫组化发现这些患者腹膜水通道蛋白的表达能力正常。故用水通道蛋白失功可解释这一现象,然而具体机制有待于进一步研究来阐明。

**转化生长因子** 在腹膜透析中腹膜透析液中的高糖,低pH值、急性慢性腹膜感染,葡萄糖降解产物(GDPs),晚期糖基化终末产物(AGEs)以及尿毒症毒素的刺激下,腹膜间皮细胞、成纤维细胞及巨噬细胞开始分泌转化生长因子(transforming growth factor, TGF<sup>β</sup>)<sup>[7]</sup>。TGF<sup>β</sup>开始时是以非活化的潜在状态存在于组织中,TGF<sup>β</sup>是被肽链包裹而失活的,当遇到酸性腹膜透析液时包裹的肽链被降解后GF<sup>β</sup>即活化。TGF<sup>β</sup>被认为是腹膜纤维化发生发展整个过程中的核心因子,在许多腹膜损伤愈合过程的启动和发展中起着核心作用。

**血管内皮生长因子**与腹膜新生血管的形成将导致腹膜超滤功能衰竭、腹膜通透性增加以及腹膜纤维化<sup>[8]</sup>。YokoYoshio等用一种抗血管形成药物TNP-470,通过抑制实验大鼠血管及纤维母细胞的增生来延缓其腹膜纤维化<sup>[9]</sup>,说明腹膜新生血管的形成在腹膜纤维化中起一定的作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor-rVEGF)是重要的血管形成因子,是血管内皮细胞的有丝分裂原。在葡萄糖降解产物(GDPs),晚期糖基化终末产物(AGEs),TGF<sup>β</sup>以及腹膜透析液等的多种刺激下腹膜间皮细胞合成VEGF。同时在腹膜血管内皮细胞中也有VEGF的表达<sup>[10]</sup>。Williams JD等研究显示腹膜透析病人腹膜间质血管的数量与腹膜透析液中VEGF的量成正相关<sup>[11]</sup>。

**结缔组织生长因子** 结缔组织生长因子(connective tissue growth factorCTGF)最早是在脐静脉内皮细胞中发现的。CTGF同样存在于间叶细胞中,如:纤维母细胞、平滑肌细胞。CTGF能促进纤维母细胞的分化、迁移、粘附,并促进其合成细胞

外基质,如:胶原I和纤维连接素<sup>[12]</sup>。CTGF在体内还表现出一些其他的生物学功能,如:促进血管平滑肌细胞的迁移,促进血管生成和细胞凋亡<sup>[13]</sup>。将从腹膜透析患者的腹膜透析流出液中分离出的腹膜间皮细胞进行培养,结果发现这些间皮细胞中有CTGFmRNA的表达。这些腹膜间皮细胞的CTGFmRNA及其蛋白产物的上调受控于TGF<sup>β</sup>及腹膜炎的反复发作,而与血小板衍生生长因子(PDGF)、上皮生长因子(EGF)及肿瘤坏死因子TNF<sup>α</sup>无关<sup>[14]</sup>。CTGF是TGF<sup>β</sup>的后续效应因子,介导TGF<sup>β</sup>在各种间叶源性细胞的促纤维化作用<sup>[15]</sup>。TGF<sup>β</sup>的许多纤维化功能是由CTGF介导的。CTGF的这些特性,使得CTGF阻断剂成为干预腹膜纤维化治疗的手段<sup>[16]</sup>。

**血管紧张素II与腹膜纤维化** 血管紧张素II(AngiotensinII,Ang II)是RAS系统的最主要成员。近来的研究证实了局部RAS系统存在于多种组织中,如肾脏、脑、血管壁、脂肪、性腺、胰腺和胎盘<sup>[17]</sup>。HyunjinNoh等<sup>[18]</sup>的研究证实:腹膜间皮细胞能表达所有的RAS系统的成员;腹膜透析液中的高糖能增加Ang II的生成、分泌,同时能上调AT1mRNA及蛋白的表达,显著地导致Ang II信号的扩增;间皮细胞合成的Ang II介导TGF<sup>β</sup>1和纤维连接素的表达上调,这种上调作用是由活性氧(reactive oxygen species ROS)通过NADPH氧化酶的活化来调节的,且这种上调作用是可以被氯沙坦及卡托普利所阻断。这些研究提示Ang II和ROS可能成为治疗腹膜纤维化的重要靶点。

**内皮素-1(endothelin-1,ET-1)**与腹膜纤维化 内皮素-1(endothelin-1,ET-1)除了是迄今为止人体内已知最强的缩血管活性肽外,还是种强效的促有丝分裂物,研究发现它能刺激多种细胞增生,如内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞增殖。ET-1具有显著促胶原合成作用<sup>[19]</sup>,能促进成纤维细胞胶原蛋白的表达,促进胶原蛋白的沉积。ET-1还可与血小板源性生长因子、表皮生长因子、碱性纤维细胞生长因子、转化生长因子等协同作用,促进细胞的转化和DNA的复制<sup>[20]</sup>。另外,ET-1可以作为前炎症因子,激活各种活性细胞分泌细胞因子,促进细胞外基质的合成。ET-1的效应主要由ETA和ETB两类受体介导。Rockey等报道应用ETAR/ETBR非选择性受体拮抗剂-Bosentan后能显著降低肝ECM的沉积,提示ET-1受体拮抗剂可能具有防治纤维化的作用<sup>[21]</sup>。Morgera等人研究发现高容量高糖腹膜透析液诱导腹膜透析液中ET-1释放增加,提示腹膜透析过程中腹膜

局部内皮素的释放。不同组织器官纤维化的具体发生机制虽然有些差别,但具有许多共同的特性。

其他细胞因子血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor PDGF)、纤维母细胞生长因子(fibroblast-growth factor FGF)等的促进腹膜纤维化作用已被证实。综上所述,在腹膜透析失超滤机制的研究中参与因素较多,其中分子学机制越来越受到重视,更好地揭示细胞因子在腹膜纤维化中的作用,将有利于找到更多的干预腹膜纤维化治疗的靶点。

## 2 腹膜透析充分性的新概念

### 2.1 腹膜透析充分性的含义

一般认为,腹膜透析充分性包括以下含义:透析剂量足够或透析效果满意。一定透析量时患者的病死率不会升高,如低于此透析量则死亡率增高。

透析后身心安泰、食欲良好、体质量增加、体力恢复、慢性并发症减少或消失,以及尿毒症毒素清除充分。

### 2.2 腹膜透析充分性评估的传统临床指标

临床症状和体征:无尿毒症临床症状(失眠、恶心、呕吐、乏力等);血压控制良好,无明显水肿。小分子溶质清除率 尿素和肌酐属于尿毒症的小分子毒素,且其清除率与病死率相关,可用这 2 种溶质的清除率来反映腹膜透析的充分性。NKF-DOQI 主张,其充分透析的目标值,高转运和高平均转运患者的总肌酐清除率至少达到  $60 \text{ L}/1.73\text{m}^2$ ,低转运和低平均转运患者的总肌酐清除率至少达  $50 \text{ L}/1.73\text{m}^2$ 。值得注意的是,低转运及低平均转运与高转运及高平均转运相比具有较高的患者和技术存活率。)腹膜透析对中大分子的清除 甲状旁腺激素(PTH)是尿毒症最重要的中分子毒素之一。PTH 水平增高,可导致周围神经病变、心脏指数降低、胰岛素分泌减少及皮肤瘙痒、骨质吸收增强等多个系统损伤。研究发现 CAPD 患者,在限磷饮食、补钙基础上加用小剂量  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  治疗,可有效降低 PTH 水平,抑制高 PTH 血症,进而延缓其 SHPT 的发展<sup>[22]</sup>。

### 2.3 水平衡状态

容量超负荷可引起血压升高、心脏扩大、心力衰竭等。近年来越来越多的文献报道,腹膜透析患者存在容量超负荷问题可能比血液透析者更为严重。原因之一是由于过分强调腹膜透析患者可以相对自由饮水;另一原因是随着透析时间的延长,患者的残余肾功能逐渐下降,对水及毒素的清除能力减退,此时多数患者腹膜的通透性又有一定程度的增

高,使超滤功能下降,从而导致水和毒素清除能力进一步下降,必然造成容量负荷随残余肾功能下降而逐渐增加,影响患者生存质量。

### 2.4 营养不良及其影响因素

CAPD 患者营养不良是多种并发症发生及预后不良的独立危险因素,严重影响着患者的生存质量。为正确评价腹膜透析患者的营养状态,国外已进行了大量研究,SGA 被认为是最有效的营养评价方法<sup>[23]</sup>。综上所述,透析的充分性应是指一定透析剂量和方法使患者达到一种稳态,在这种稳态下患者可以长期存活并维持较高的生活质量。一定的透析剂量是必要的,但盲目地追求高透析剂量并不一定能带来好的临床结果。

## 3 腹膜炎的防治进展

腹膜透析相关性腹膜炎(peritoneal dialysis related peritonitis)是腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)最常见的并发症,严重影响腹膜超滤和透析效能,妨碍长期腹膜透析的进行。随着认识的提高、消毒措施和无菌操作技术的改进以及双联系统等的广泛应用,腹膜炎的发生率已大幅度下降,但仍然是导致患者退出腹膜透析、住院甚至死亡的重要原因<sup>[24]</sup>。所以正确科学的辨别、评估和处置腹膜炎极为重要。腹膜透析相关性腹膜炎的治疗以前主要注重抗生素的使用,近年的研究发现,其防治应该采取从腹膜透析置管开始的整体策略,包括预防性抗生素的使用、患者的强化培训、腹膜感染的早期快速诊断、病原体的确定、给药途径与疗程,以及拔管的指征等,临床医师应综合分析,寻求最佳诊治方案。本文结合最新的治疗指南及研究进展,从以上几方面予以综述。

### 3.1 腹膜炎的预防

预防性抗生素的使用 有研究发现<sup>[25]</sup>腹膜透析置管术前静脉注射抗生素可减少早期腹膜炎的发生率,而患者鼻部携带金黄色葡萄球菌与发生腹膜透析相关性出口感染、隧道炎及腹膜炎危险增加有关。国际腹膜透析学会(International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD)的指南<sup>[26]</sup>及 2004 年澳大利亚指南(The CARL Guidelines-Caring for Australians with Renal Impairment)<sup>[27]</sup>均推荐在腹膜透析导管插入前预防性的使用第一代头孢菌素,以减少腹膜炎的发病率。

患者的强化培训 接触性污染仍然是腹膜透析相关性腹膜炎发生的主要原因<sup>[28]</sup>。对患者进行正确的教育培训、严密的随访监督以及再培训再教育

是预防腹膜透析患者发生腹膜透析相关感染的关键措施之一。国内学者的研究证实,针对每一次腹膜炎寻找原因并采取针对性再培训后,腹膜炎发生率可降为 60 个患者月 1 次,明显低于目前国际水平,表明再培训有重要作用。

### 3.2 腹膜炎的诊断

**早期快速诊断** ISPD 的腹膜透析相关性腹膜炎诊断标准是:a患者出现腹膜炎的症状和体征,如腹痛、发热、恶心、呕吐等症状,腹膜透析液出现浑浊;b腹膜透析液常规检查发现白细胞计数大于 $100/\text{mm}^3$ ,且多核细胞占 50%以上;c培养可以发现病原体的腹膜透析相关性腹膜炎诊治的临床决策存在。在这 3 条标准中若符合 2 条即可以明确诊断,具有任何 1 条者为疑诊。如果发现腹膜透析患者出现透出液的浑浊,应高度怀疑腹膜炎的可能,但也应注意鉴别一些非感染性因素导致腹膜透析液浑浊的情况,如过敏等因素导致的嗜酸性粒细胞增多,化学性因素对腹膜的刺激,各种原因导致的腹腔内出血,胸导管阻塞产生的乳糜性腹水,以及腹腔内肿瘤等因素。另外应注意在患者干腹一段时间后首次引流出的腹膜透析液也可呈浑浊状态,并不一定代表感染的出现。

**病原体的确定** 病原体的培养在腹膜炎的诊断中具有举足轻重的作用。病原体的确定不仅可以据药敏的结果指导抗生素的选用,除此之外,生物的种类还可以提示可能的感染源。一旦疑诊有腹腔感染,应及早行微生物培养,特别是在使用抗生素之前进行,有助于提高培养的阳性率,但不能因等待结果而耽搁最初的治疗。透出液标本行革兰氏染色可以简单而快速地找到病原体,阳性率仅为 9%~40%,但对诊断真菌方面则非常敏感。首先应强调将第一袋浑浊的腹膜透析液送检,一旦患者使用过抗生素后,培养的阳性率将大幅度下降。标准的腹膜透析液标本处理流程<sup>[31]</sup>应包括:将 50ml 的腹膜透析液在 3 000G 下离心 15min,将沉淀物用 3ml~5ml 的生理盐水悬浮后,接种在标准的血培养瓶中,行需氧、微氧和厌氧 3 种条件下的培养。

### 3.3 腹膜炎的治疗

**透析方式的调整** 在过去一旦发生腹膜炎,医师倾向于立刻将腹膜透析的方式由 CAPD 改为 IPD。近期研究发现,透析液保留时间愈短,腹膜局部防御能力愈受损害,因为巨噬细胞是由血中单核细胞不断进入腹腔分化成熟而成,随着透析液留腹时间延长,巨噬细胞过氧化酶阴性型增多,此型巨噬细胞更具有吞噬活性。每 h 换透析液可以改变透析膜的免疫

功能、并且降低腹膜透析效能,使得尿毒症毒素的消除率下降,同时还减少了药物在体内停留的时间,降低药效。因此,CAPD 患者发生腹膜炎时不应改为 IPD。Raaijmakers 等<sup>[29]</sup>认为,一旦怀疑是腹膜炎后立即用透析液冲洗腹腔至细菌及纤维素消除,时继续行 CAPD。这样一方面可以持续消除尿毒症毒素及水分,另一方面保持腹腔内 24h 均有药物存在达到持续杀菌的效果,从而提高疗效,大大地缩短了腹膜炎治愈时间。由于其疗效高、副作用少,治愈时间短、明显地缩短住院天数,同时患者可继续行 CAPD,避免了中断透析治疗或改为血液透析后可能出现的问题,进一步提高了腹膜透析的效能。

**最初抗生素的选择** ISPD 腹膜透析相关性腹膜炎治疗指南(2005 年修订版)提出,腹膜炎的经验用药不应以革兰染色的结果为依据,而必须同时覆盖绝大多数革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌。在确定抗生素的初始治疗方案中,目前的研究还强调所谓“个体化”的思想,即各个腹膜透析中心应根据病原体对抗生素的敏感情况来确定初始治疗方案。有学者认为,抗生素使用应采取“倒阶梯”的治疗方式。即首先使用广谱强效的抗生素,并要求可以覆盖绝大多数的革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌,可选用第一代头孢+抗革兰氏阴性细菌的抗生素(如氨基糖苷类、头孢他啶、头孢吡肟)联合用药,其中经典的处方是头孢唑啉和头孢他啶的联合配伍。亦可单独用药,有文献报道<sup>[30]</sup>,对于 CAPD 的患者,亚胺培南/西司他丁钠连续给药,即先予 500mg/L 加入第 1 袋透析液中,在腹腔内作用 6h,然后 100mg/2L 加入透析液中腹腔给药与头孢唑啉和头孢他啶两者合用的效果一样。另有研究者发现<sup>[31]</sup>,对于 CAPD 相关性腹膜炎的患者,头孢吡肟(2g,腹腔给药,停留 > 6h,然后 1g/d 腹腔给药连续 9 天)与万古霉素和奈替米星两者合用的效果一样。

**抗生素方案及拔管的指征** 通常在 48h~72h 后可以得到细菌培养和药物敏感实验的结果,此时应根据这一结果并充分考虑临床工作的实际情况经验性调整抗生素的种类和用法。ISPD 在 2005 年制定的《腹膜透析相关性感染的建议》中详细介绍了各种病原体的抗生素使用方法。需要强调的是,腹膜炎的治疗原则是保护腹膜,以便将来有机会重新开始腹膜透析,而不是仅仅保护腹膜透析管,某些情况下应考虑拔除腹膜透析管。根据国际腹膜透析学会在 2005 年制定的《腹膜透析相关性感染的建议》,将拔管指征总结如下: 难治性腹膜炎:经过合适的抗生素治疗

5 天后,腹膜炎的病情仍不能控制者; 复发性腹膜炎:治愈后4周内再次出现与前次致病菌相同的感染; 真菌性腹膜炎; 与外口感染相同致病菌的腹膜炎; 严重的金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌感染; 分歧杆菌腹膜炎,多种肠道微生物,对治疗无反应; 表皮葡萄球菌和大肠杆菌等感染,腹膜透析管表面可以形成所谓的“生物膜”(biofilm),并往往由此导致腹膜炎的反复发作。

### 参考文献

- [1] 刘伏友, 彭佑铭. 腹膜透析[M]. 北京: 人民卫生出版社, 第1版, 2000: 86-84.
- [2] Nolph K, Gokal R, Mujais S, et al. ISPD ultrafiltration management in peritoneal AdHoc dialysis[J]. Committee PeruDial2000, 4: 3-5.
- [3] Rippe B, Venturoli D, Smonseni O, et al. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model[J]. Perit Dial Int, 2004, 24: 10-27.
- [4] Krdeiet, Lindholm B, Rippe B. Pathophysiology of peritoneal membrane failure[J]. Perit Dial Int, 2007, 20: 22-42.
- [5] Williams JD, Craig KJ, Topley N, et al. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease[J]. Soc Nephro, 2008, 13: 470-479.
- [6] 郭昊, 李学军. 细胞膜上的水通道? 003年诺贝尔化学奖工作介绍[J]. 生理科学进展, 2007, 38: 283-288.
- [7] Liu YH, Liu FY, Zhang H. Effect of High Glucose on the Cell Proliferation, Damage and Cytokine in Human Peritoneal Mesothelial Cells[J]. Medical Journal Zhergnan University, 2008, 31: 575-579.
- [8] HaH, ChaMK, ChoiHN. Effects of peritoneal dialysis solutions on the secretion of growth factors and extracellular matrix proteins by human peritoneal mesothelial cells[J]. Peritoneal Dialysis Int, 2002, 22: 171-177.
- [9] Yoko Y, Masanobu M, Katsushige A, et al. TNP-470, an angiogenesis inhibitor, suppresses the progression of peritoneal fibrosis in mouse experimental model[J]. Kidney International, 2004, 66: 1677-1685.
- [10] Comb S, Miyata T, Moulin P. Vascular proliferation and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase in human peritoneum exposed to long-term peritoneal dialysis[J]. Soc Nephro, 2000, 11: 717-728.
- [11] Williams JD, Craig KJ, von Rhuland C, et al. The Natural Course of Peritoneal Membrane Biology During Peritoneal Dialysis[J]. Kidney Int, 2003, 64: 43-49.
- [12] Blom IE, van Dijk AJ, Wieten L, et al. In vitro evidence for differential involvement of CTGF, TGF $\beta$ , and PDGF-BB in mesangial response to injury[J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16: 1139-1148.
- [13] Fan WH, Pech M, Karnovsky MJ. Connective tissue growth factor (CTGF) stimulates vascular smooth muscle cell growth and migration in vitro[J]. Eur Cell Bio, 2000, 79: 915-923.
- [14] Zarrinkalam KH, Stanley JM, Gray J, et al. Connective tissue growth factor and its regulation in the peritoneal cavity of peritoneal dialysis patients[J]. Kidney Int, 2003, 64: 331-338.
- [15] Wang S, DeNichilo M, Brubaker C. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2001, 60: 96-105.
- [16] Yoko H, Sugawara A, Mukoyama M, et al. Role of connective tissue growth factor in profibrotic action of transforming growth factor-beta: A potential target for preventing renal fibrosis[J]. Am Kidney Dis, 2001, 38: 134-138.
- [17] Bader M, Peters J, Baltatu O, et al. Tissue renin-angiotensin systems: new insights from experimental animal models in hypertension research[J]. Mol Med, 2001, 79: 76-102.
- [18] Noh H, Ha H, Yu M R, et al. Angiotensin II mediates high glucose-induced TGF- $\beta$ 1 and fibronectin upregulation in HPMC through reactive oxygen species[J]. Peritonea, 2004, 54: 79-86.
- [19] Dobbie J W. Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndrome (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis[J]. Perit Dial Int, 1992, 12: 14-27.
- [20] Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1[J]. Invest Dermatol, 2001, 116: 417-425.
- [21] Dube J, Chakir J, Dube C, et al. Synergistic action of endothelin (ET)-1 on the activation of bronchial fibroblast isolated from normal and asthmatic subjects[J]. Int Exp Pathol, 2000, 81: 429-437.
- [22] Ivanova MI, Thompson MJ, Eisenberg D. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103: 4079-4082.
- [23] 郑智华, 马祖, 张涤华, 等. 血液透析患者营养状态与生存质量关系研究[J]. 中国血液净化, 2005, 4(4): 187-190.
- [24] 何建静, 廖蕴华. 腹膜透析相关性腹膜炎的病因与治疗进展[J]. 医学综述, 2009, 15: 116-117.
- [25] Strippoli G F, Tong A, Johnson D, et al. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2004: CD004679.
- [26] Piraino B, Bailie G R, Bernardini J. ISPD Guideline/Recommendations: Peritoneal dialysis - related infections recommendations: 2005 update[J]. Peritoneal Dialysis International, 2005, 25: 107-131.
- [27] The CARL guidelines. Evidence for peritonitis treatment and prophylaxis: prophylactic antibiotics for insertion of peritoneal dialysis catheter: Caring for Australians with Renal Impairment (CARL)[J]. Nephrology (Carlton), 2004, 9(Suppl 3): S72-S725.
- [28] Dasgupta M K. Strategies for intervention in and prevention of biofilm-related infection in peritoneal dialysis patients[J]. Adv Perit Dial, 2003, 19: 195-197.
- [29] Raaijmakers R, Schroder C, Monnens L. Fungal peritonitis in children on peritoneal dialysis[J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22: 288-293.
- [30] Leung C B, Szeto C C, Chow K M, et al. Cefazolin plus ceftazidime versus imipenem/cilastatin monotherapy for treatment of CAPD peritonitis: a randomized controlled trial[J]. Perit Dial Int, 2004, 24: 440-446.
- [31] Wong K M, Chan Y H, Cheung C Y, et al. Cefepime versus vancomycin plus netilmicin therapy for continuous ambulatory peritoneal dialysis associated peritonitis[J]. J Kidney Dis, 2001, 38: 127-131.

(收稿日期: 2011-10-20)

(本文编辑: 王丽萍)