

慢性肾病患者多维症状群研究的范围：从现象到机制的整合综述

苏钰婷 郝蕊 李晓菲 王丹^(通讯作者)

(陕西省人民医院 710068)

【摘要】慢性肾病(CKD)患者常经历多种共存症状,这些症状以“症状群”形式相互关联,显著影响生活质量与预后。本文系统综述CKD症状群研究范围。研究聚焦于识别横断面与纵向研究中稳定的核心症状群(如疲乏-情绪-睡眠障碍群),并探索其共同的病理生理基础,包括慢性炎症、尿毒症毒素及神经内分泌紊乱。证据表明,症状群对临床结局的协同负面影响远超单一症状。然而,针对症状群的靶向干预研究仍显不足。未来需整合机制探索与数字医疗,发展精准症状管理策略。

【关键词】慢性肾病; 症状群; 症状管理; 病理生理机制; 生活质量; 综述

Scope of Research on Multidimensional Symptom Complexes in Chronic Kidney Disease Patients: An Integrative Review from Phenomenon to Mechanism

Su Yuting Hao Rui Li Xiaofei Wang Dan^(Corresponding Authors)

(Shaanxi Provincial People's Hospital 710068)

[Abstract] Patients with chronic kidney disease (CKD) often experience multiple coexisting symptoms that are interconnected in the form of "symptom complexes," significantly impacting quality of life and prognosis. This article systematically reviews the scope of CKD symptom complex research. The study focuses on identifying stable core symptom complexes (e.g., fatigue-emotional disturbances-sleep disorders) across cross-sectional and longitudinal studies, and explores their shared pathophysiological bases, including chronic inflammation, uremic toxins, and neuroendocrine dysregulation. Evidence suggests that symptom complexes exert synergistic negative effects on clinical outcomes that far exceed those of individual symptoms. However, targeted interventions targeting symptom complexes remain insufficient. Future research should integrate mechanistic exploration with digital healthcare to develop precision symptom management strategies.

[Key words] Chronic kidney disease; Symptom cluster; Symptom management; Pathophysiological mechanisms; Quality of life; Review

1. 引言

慢性肾病(CKD)是全球性的健康挑战。患者普遍承受沉重且复杂的症状负担,如重度疲乏、抑郁、睡眠障碍、疼痛及瘙痒等。这些症状并非独立存在,而是以“症状群”的形式稳定共存、相互影响,形成复杂的症状网络。传统单一症状管理模式对此效率低下。从“症状群”视角出发,理解其内在结构与共同机制,是推动CKD管理范式向“以患者为中心”转变、实现高效整体干预的关键。本文旨在系统性阐述CKD症状群研究的核心范围,涵盖概念、识别、机制、影响及未来方向。

2. 症状群的概念与研究范式

症状群指由两个及以上相互关联、稳定共存,并可能共享共同病因的症状构成的集合。其核心在于强调症状间的关联性与整体性。CKD症状群研究遵循从现象识别到机制探索,再到干预验证的路径。

研究方法学主要包括:

· 研究设计: 横断面研究用于识别症状群(如通过因子

分析、聚类分析); 纵向研究则揭示其在疾病进程中的动态演变。

· 评估工具: 常用标准化量表,如肾脏病症状量表、匹兹堡睡眠质量指数、医院焦虑抑郁量表等。

· 分析手段: 除传统统计方法外,网络分析日益受到重视,可可视化症状间的动态交互关系,识别核心症状靶点。

3. CKD患者核心症状群的识别与特征

横断面与纵向研究一致识别出多个跨CKD阶段的稳定症状群,其构成与严重程度随疾病分期与治疗方式(如血液透析/腹膜透析)而异。

1. 疲乏-情绪-睡眠障碍群: 最常见的核心群。包括严重疲乏、失眠/日间嗜睡、抑郁与焦虑。这些症状互为因果,形成“疲乏致活动减少→睡眠质量差→情绪低落→疲乏加重”的恶性循环,尤其在透析患者中突出。

2. 神经精神-认知障碍群: 包括抑郁、焦虑、认知功能下降(记忆力、注意力减退)及不安腿综合征。尿毒症毒素对中枢神经系统的直接损伤是主要基础,症状间相互加剧,严重影响社会功能。

3. 胃肠道-营养耗竭群：表现为厌食、早饱、恶心、味觉异常。该群是导致蛋白质能量消耗与营养不良的直接前驱，其背后机制（如炎症）与疲乏-情绪群紧密相连。

4. 皮肤瘙痒-睡眠障碍群：在终末期肾病中常见。剧烈瘙痒，尤其是夜间加重，导致严重睡眠中断，进而加剧日间疲乏与情绪障碍，形成显著交叉。

5. 疼痛-不适群：涵盖骨骼肌肉痛、头痛及透析相关不适。常与疲乏、抑郁症状共存，构成“疼痛-疲乏-抑郁”三联征，严重影响功能状态。

4. 症状群的潜在共同病理生理机制探索

识别症状群只是第一步，探寻其共同生物学基础是连接现象与靶向治疗的关键桥梁。现有研究主要指向以下几个核心机制：

4.1 全身性慢性炎症

CKD 被视为一种典型的慢性低度炎症状态^[7]。肾脏清除功能下降导致炎症细胞因子（如 IL-1 β , IL-6, TNF- α ）蓄积，同时氧化应激增强、肠道菌群失调（肠源性毒素易位）和合并症（如心血管疾病）共同维持炎症状态。

·与症状群的关联：促炎细胞因子，特别是 IL-6 和 TNF- α ，已被多项研究证实与“疲乏-抑郁-厌食”群的严重程度显著正相关^[8]。这些细胞因子可直接作用于中枢神经系统，引起“疾病行为”，包括嗜睡、厌食、快感缺失和社交退缩，完美解释了该症状群的多个核心表现。炎症也是导致肌肉消耗（与疲乏相关）和瘙痒的潜在机制之一。

4.2 尿毒症毒素蓄积

尿毒症环境是症状产生的直接温床。除小分子毒素（如尿素）外，中大分子和蛋白结合类毒素备受关注。

·与症状群的关联：硫酸吡啶酚和硫酸对甲酚等毒素不仅与心血管风险相关，还能穿透血脑屏障，对神经元产生直接毒性，与认知障碍、抑郁和不安腿综合征的发生密切相关^[9]。它们也可能通过刺激周围神经末梢或与阿片系统相互作用，参与瘙痒的发生。

4.3 神经内分泌与自主神经功能紊乱

CKD 常伴有下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调、血清素代谢异常和自主神经功能不全。

·与症状群的关联：HPA 轴紊乱和自主神经失衡与情绪障碍、睡眠结构异常（如快动眼睡眠减少）和疲乏感直接相关。交感神经过度兴奋还与不安腿综合征、睡眠中周期性肢体运动相关，并可能加剧心血管负担，形成身心交互的恶性循环。

4.4 昼夜节律紊乱

尤其是对于血液透析患者，其治疗日程、饮食限制、夜间多尿/瘙痒等因素严重干扰正常的睡眠-觉醒周期。

·与症状群的关联：褪黑素分泌节律紊乱是常见现象。

昼夜节律的破坏不仅是睡眠障碍的直接原因，还会进一步影响血压节律、激素分泌和免疫功能，从而与疲乏、情绪障碍和认知功能下降广泛关联。

这些机制并非独立运作，而是相互交织、相互强化。例如，炎症可加剧尿毒症毒素的产生和毒性，同时扰乱神经内分泌功能；而神经内分泌紊乱又可能反过来促进炎症反应。这种机制的复杂性正是症状群“成群”出现的根本原因。

5. 症状群对患者结局的协同影响

研究表明，症状群对患者预后的负面影响具有“1+1>2”的协同效应。

5.1 对患者报告结局的影响

·健康相关生活质量：症状群是预测 CKD 患者 HRQoL 下降的最强因素，其解释力远大于单一的实验室指标或并发症数量^[10]。疲乏-情绪群和疼痛群对 HRQoL 的生理和心理领域均有广泛负面影响。

·治疗依从性与自我管理能力：沉重的症状负担会削弱患者进行饮食控制、规律服药、坚持透析和运动的意愿与能力，形成“症状加重-管理不善-疾病进展-症状更重”的恶性循环。

5.2 对临床结局的影响

·疾病进展：高负荷的症状群，特别是“营养不良-炎症-疲乏”复合体，是肾功能快速下降的独立危险因素。

·住院与死亡风险：研究表明，在控制传统危险因素后，存在严重“疲乏-抑郁-厌食”群或“疼痛-疲乏-抑郁”群的患者，其全因住院率和全因死亡率显著升高^[11]。这提示症状群不仅是痛苦的主观体验，更是反映机体严重病理生理紊乱、预后不良的重要客观临床标志。

6. 针对症状群的管理与干预策略：现状与挑战

目前，针对症状群的靶向干预研究尚处于起步阶段，但已展现出有希望的方向。

6.1 非药物综合干预（主流方向）

·运动康复：是证据最充分、可同时改善多个症状的干预措施。规律的有氧和抗阻运动已被证实能有效减轻疲乏、改善睡眠质量、缓解抑郁焦虑情绪、并增强肌肉力量和功能状态。其机制可能与抗炎、改善线粒体功能、调节神经递质有关。

·心理社会干预：认知行为疗法和正念减压疗法等，能帮助患者打破“负性思维-情绪低落-症状关注”的恶性循环，对管理抑郁-焦虑-失眠群有明确效果。

·结构化症状管理项目：由多学科团队（肾科医生、护士、营养师、药师、心理师、康复师）协作，对患者进行系统性的症状群评估，并制定个体化的综合管理计划，包括药

物调整、营养支持、运动处方和心理疏导。

6.2 针对共同机制的药物治疗（探索阶段）

· 抗炎治疗：例如，己酮可可碱（一种非特异性磷酸二酯酶抑制剂，具有抗炎特性）在一些研究中显示出改善 CKD 患者疲乏和生活质量的潜力。但长期安全性和有效性需更多证据。

· 毒素清除优化：通过优化透析方案（如增加高通量透析、血液灌流）或使用新型吸附剂（如 AST-120），更有效地清除蛋白结合毒素，可能对改善神经精神症状群和瘙痒有益。

· 针对特定通路的药物：例如，使用加巴喷丁或普瑞巴林治疗尿毒症瘙痒和不安腿综合征，可能因其对神经递质的调节作用而间接改善相关睡眠障碍。

当前干预研究的主要挑战在于：大多数研究仍针对单一症状；以症状群为预设靶点、以改善整个症状群负担为终点的随机对照试验非常有限；干预措施缺乏标准化，可复制性差。

7. 结论与未来展望

慢性肾病患者多维症状群的研究范围，已从最初的临床现象描述，扩展为一个集流行病学、生物机制、临床预后和干预科学于一体的综合性前沿领域。现有证据清晰地表明，症状是“成群”发生的，其背后是炎症、毒素、神经内分泌紊乱等共同病理生理机制的驱动。症状群对患者生活质量、功能状态和生存预后的协同负面影响，使其成为 CKD 管理中不可忽视的核心治疗靶点。

参考文献：

- [1]GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733.
 - [2]Murtagh FE, Addington–Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end–stage renal disease: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007;14(1):82–99.
 - [3]Park HC, Kim DH. Symptom clusters in patients with chronic kidney disease: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(2):e0247056.
 - [4]Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM. Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2001;28(3):465–470.
 - [5]Borsboom D, et al. Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:91–121.
 - [6]Jhamb M, et al. Fatigue in patients receiving maintenance dialysis: a review of definitions, measures, and contributing factors. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(4):689–698.
 - [7]Cobo G, et al. Chronic inflammation in end–stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl_3):iii35–iii40.
- 课题名称：陕西省人民医院科技发展孵化基金项目；
课题编号：2023HL-04。

然而，该领域仍面临诸多挑战与空白，这也为未来研究指明了方向：

1.从关联到因果：亟需更多大规模、长期的前瞻性队列研究，结合重复测量和先进统计模型（如交叉滞后模型），以明确症状群与疾病进展、不良结局之间的因果关系及时间顺序。

2.机制研究的深化与整合：未来研究需整合多组学技术（基因组学、蛋白质组学、代谢组学）、神经影像学和高级生物信息学，在多系统水平上阐明驱动特定症状群的精确分子和神经环路机制，发现可预测症状群发生和发展的生物标志物。

3.发展精准症状管理：利用机器学习和人工智能算法，整合临床数据、生物标志物、患者报告结局和可穿戴设备数据，构建个体化的症状群风险预测模型，实现早期识别和预警。

4.设计与验证靶向干预方案：优先开展以特定症状群（如“疲乏–抑郁–失眠”群）为靶点、基于其潜在机制（如抗炎、调节昼夜节律）的、结构化的多模式干预 RCT。干预包可结合药物、运动、认知行为疗法和营养支持。

5.拥抱数字健康技术：开发移动医疗应用程序，用于远程、实时监测症状群动态，提供个性化管理建议，并进行数字化心理和行为干预，提高干预的可达性和依从性。

总之，对 CKD 患者多维症状群的深入研究，是实现从“以疾病为中心”到“以患者为中心”医疗模式转变的必由之路。通过跨学科协作，深入探索症状群的本质，并发展出高效、精准的管理策略，我们有望显著减轻这一庞大患者群体的痛苦，真正改善他们的生活质量和长期预后。