

· 研究报告 ·

高通量血液透析对尿毒症患者甲状旁腺激素和微炎症状态的影响

涂晓文 刘晓莉 许倬 霍红 张秋红

慢性肾衰竭(CRF)患者体内甲状旁腺激素(PTH)滞留是导致皮肤瘙痒、肾性骨病、血管钙化及心肌损害等并发症的重要原因^[1]。透析患者的微炎症状态亦是导致患者发生心血管事件和病死率增高的重要原因。血液透析(HD)对清除小分子毒素如尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)等的效果较好,而对中大分子毒素如 PTH、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)等清除效果差。如何增加尿毒症患者体内 PTH 等的清除,改善体内微炎症状态?本研究采用前瞻性自身对照研究方法,观察高通量血液透析(HFHD)治疗后尿毒症患者体内超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)及 PTH 浓度的变化。

1 资料与方法

1.1 研究对象及一般资料:选择 2010 年 8 月至 2011 年 8 月本院血液净化中心进行 HD 治疗的尿毒症患者。入选标准:①年龄 29~78 岁。②行 HD 治疗 12 个月以上,每周行 HD 治疗 3 次,每次 4 h;部分患者还接受每 2 周 1 次的血液透析滤过治疗。③稳定的血管通路,血流量 ≥ 250 mL/min。排除标准:合并原发性甲状旁腺功能异常、糖尿病、肿瘤、结缔组织病和急性感染者。最终入选 40 例患者,其中男性 22 例,女性 18 例;年龄 29~78 岁,平均(63.5 ± 12.3)岁。HD 时采用碳酸氢盐透析液,普通肝素或低分子肝素抗凝,少数患者采用阿加曲班抗凝,血流量 200~300 mL/min,透析液流量 500 mL/min。所有透析器均为聚酰胺膜,普通透析器选用德国费森尤斯 F7 透析器,超滤系数为 $16 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$,表面积为 1.6 m^2 ;高通量透析器选用费森尤斯 FX80 透析器,超滤系数为 $44 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$,表面积为 1.8 m^2 。所有患者的基本情况见表 1。

1.2 观察指标及检测方法:患者行 HD 治疗 12 个月以上,收集 HFHD 前血液标本送检验科,测定常规生化指标如血肌酐(SCr)、BUN、 Ca^{2+} 、 P^{3-} 、全段甲状旁腺激素(iPTH)、hs-CRP、血常

表 1 40 例尿毒症患者的基本情况

指标	结果数据	原发疾病	结果数据[例(%)]
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.5 ± 12.3	糖尿病肾病	17(42.5)
性别 男性[例(%)]	22(55.0)	高血压肾病	7(17.5)
女性[例(%)]	18(45.0)	慢性肾小球肾炎	5(12.5)
透析龄(年, $\bar{x} \pm s$)	4.6 ± 3.2	其他	11(27.5)

规等。所有患者停止 HD 治疗,开始接受 HFHD 治疗共 12 个月,分别于治疗 3、6、9、12 个月时采集最后一次透析前血液标本送检。SCr、BUN、 Ca^{2+} 、 P^{3-} 测定采用罗氏全自动生化分析仪;hs-CRP 测定采用高灵敏度免疫比浊法,试剂盒由芬兰 ORION 公司提供,仪器为罗氏全自动生化分析仪;iPTH 采用电化学发光免疫分析法检测,按照试剂盒(由美国罗氏公司提供)说明书要求操作。

1.3 统计学方法:采用 SAS 9.0 软件进行统计学处理,计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用重复方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 结果(表 2):HFHD 治疗前后血 BUN、SCr、 Ca^{2+} 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),而 HFHD 治疗后 P^{3-} 、iPTH、hs-CRP 明显低于 HFHD 治疗前(均 $P < 0.05$)。

2 讨论

iPTH 是导致尿毒症患者心脏纤维化的重要因素之一^[2],iPTH 是由 84 个氨基酸组成的直链多肽,相对分子质量为 9 225,受血钙、血磷和 $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 等因素共同调节,以血钙的调节作用最为重要。尿毒症患者血清 PTH 增高的原因主要有:①肾脏作为 iPTH 的主要降解和排泄器官,在 CRF 时,除了由于低钙、高磷血症可刺激 iPTH 分泌增加外,肾脏降解 PTH 障碍也是血液中 PTH 增高的主要原因;② CRF 患者内分泌失调, $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 生成减少,钙磷代谢调节紊乱,血磷

表 2 40 例尿毒症患者 HFHD 治疗前后血 BUN、SCr、 Ca^{2+} 、 P^{3-} 、iPTH 和 hs-CRP 的变化($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 9 个月	治疗 12 个月	F 值	P 值
BUN(mmol/L)	24.32 ± 6.29	25.72 ± 6.20	24.23 ± 7.08	25.82 ± 6.82	31.03 ± 40.36	1.345	0.271
SCr($\mu\text{mol/L}$)	797.81 ± 244.20	806.55 ± 208.50	795.23 ± 218.46	819.50 ± 228.60	786.32 ± 225.15	1.821	0.382
Ca^{2+} (mmol/L)	2.20 ± 0.18	2.15 ± 0.14	2.17 ± 0.14	2.14 ± 0.20	2.15 ± 0.18	2.110	0.098
P^{3-} (mmol/L)	2.05 ± 0.50	1.74 ± 0.52^a	1.75 ± 0.56^a	1.74 ± 0.55^a	1.80 ± 0.61^a	7.187	0.004
iPTH(ng/L)	432.17 ± 312.25	267.38 ± 214.08^a	308.79 ± 255.30^a	341.38 ± 289.91^a	346.81 ± 329.72^a	7.172	0.001
hs-CRP(mg/L)	6.17 ± 4.67	4.68 ± 4.43^a	4.81 ± 6.61^a	5.36 ± 4.87	5.82 ± 4.30	1.680	0.094

注:HFHD 为高通量血液透析,BUN 为尿素氮,SCr 为血肌酐,iPTH 为全段甲状旁腺激素,hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白;与 HFHD 治疗前比较,^a $P < 0.05$

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.016

作者单位:100088 北京,解放军第二炮兵总医院肾脏内科

通信作者:涂晓文,Email: xiaowentu@sohu.com

升高,造成甲状旁腺分泌 PTH 水平异常升高,对机体产生毒性作用。最近的一项临床研究显示,FX60 高通量血液透析器对维持性 HD 患者有较好的临床疗效,能够更好地纠正肾性贫血,降低 PTH、血压及血磷等^[3]。一项历时 18 年的临床研究结果显示:HFHD 与血液透析滤过对于血清 PTH 和血钙、血磷有着相同的效果^[4]。本研究结果显示,HFHD 治疗 3 个月,尿毒症患者血中 iPTH 较治疗前明显下降,与李月红等^[5]报道的使用 FX60 高通量透析器能够有效清除中分子毒素一致。同时,本组资料显示,患者进行 HFHD 与常规 HD 后血 BUN 及 SCr 的变化不大,无统计学差异。

HFHD 被证明能够明显降低 CRF 患者心血管疾病的病死率^[6]。炎症、氧化应激和血管内皮改变为透析中不可预见的事件,这些都是导致透析患者心血管事件发生的重要病理因素。HFHD 能够有效改善脂质紊乱、胰岛素抵抗以及降低炎症因子^[7]。导致微炎症的因素很多,如患者透析不充分、水钠潴留、氧自由基产生增加、晚期糖基化终末产物(AGEs)等中大分子毒素大量积聚、肾功能减退时对促炎细胞因子的清除减少等均是促进炎症发生发展的危险因素^[8-9]。Zimmermann 等^[10]研究发现,氧化应激、AGEs 蓄积和 AGEs 前体羰基化合物不能被清除是导致机体炎症因子和 hs-CRP 增加的重要原因。hs-CRP 被证明是检测感染性疾病较白细胞计数和 C-反应蛋白(CRP)更为敏感的指标^[11]。当患者从常规低通量 HD 改为 HFHD 治疗后,体内的微炎症状态好转,此种作用机制可能与 HFHD 清除中大分子毒性物质有关。Akoglu 等^[12]选取 50 例维持性 HD 患者,观察时间为 6 周,结果显示低通量与高通量 HD 对于患者脂质代谢及炎症因子的影响类似,血液透析滤过则能有效降低前炎症因子水平。本研究结果表明,患者行 HD 治疗时,血 hs-CRP 水平较高,说明患者体内处于微炎症状态,当患者改行 HFHD 治疗 3 个月后,血中 hs-CRP 水平较前明显降低,长期 HFHD 治疗也不会使炎症恶化,此结果与徐丰博等^[13]报道的结果类似。文献报道,与 HD 相比,HFHD 并不会增加患者透析中细胞因子产生异常及内毒素污染的可能^[14]。Chauveau 等^[15]对 61 例 HD 患者进行了为期 2 年的前瞻性随访研究,发现升高的 CRP 与患者死亡密切相关,CRP>9.9 mg/L 是预测患者死亡的独立指标,特别是心血管疾病的死因。

综上所述,HFHD 较 HD 能够明显降低尿毒症患者的 PTH 和血磷,改善钙磷代谢异常,防止肾性骨病的发生,而且

短期 HFHD 能明显改善患者的微炎症状态,长期 HFHD 也不会使体内微炎症状态恶化。

参考文献

- [1] Makar SH, Sawires HK, Farid TM, et al. Effect of high-flux versus low-flux dialysis membranes on parathyroid hormone [J]. Iran J Kidney Dis, 2010, 4(4): 327-332.
- [2] Lorenzo Sellares V, Torregrosa V. Changes in mineral metabolism in stage 3, 4, and 5 chronic kidney disease (not on dialysis) [J]. Nefrologia, 2008, 28 Suppl 3: 67-78.
- [3] Li Y, Wang Y, Lv J, et al. Clinical outcomes for maintenance hemodialysis patients using a high-flux (FX60) dialyzer [J]. Ren Fail, 2013, 35(9): 1240-1245.
- [4] Vilar E, Fry AC, Wellsted D, et al. Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(12): 1944-1953.
- [5] 李月红, 晓明, 王茹, 等. 应用 FX60 透析器对维持性血液透析患者慢性并发症的影响 [J]. 中国血液净化, 2011, 10(3): 125-128.
- [6] Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC, et al. High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease [J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 9: CD005016.
- [7] Azak A, Huddam B, Öneç K, et al. Contribution of high flux membranes to the therapy of uremia-associated dyslipidemia [J]. Ther Apher Dial, 2012, 16(6): 595-599.
- [8] 余宏宏, 胡宏, 陈燕, 等. 高通量血液透析对尿毒症患者甲状旁腺素和微炎症状态的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(7): 637-638.
- [9] 涂晓文, 牛爱军, 张爱平, 等. 不同程度慢性肾功能不全患者体内氧化损伤状态的研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(2): 88-90.
- [10] Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients [J]. Kidney Int, 1999, 55(2): 648-658.
- [11] 孙萍, 王东强, 谢丽莉. 超敏 C-反应蛋白与白细胞计数联合检测在感染性疾病中的诊断价值 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(3): 189.
- [12] Akoglu H, Dede F, Piskinpasa S, et al. Impact of low- or high-flux haemodialysis and online haemodiafiltration on inflammatory markers and lipid profile in chronic haemodialysis patients [J]. Blood Purif, 2013, 35(4): 258-264.
- [13] 徐丰博, 孙懿, 刘惠兰. 高通量血液透析对维持性血液透析患者微炎症状态的影响 [J]. 中国血液净化, 2011, 10(3): 133-135.
- [14] 龚德华, 季大玺, 谢红浪, 等. 高低通量透析中患者血浆细胞因子及内毒素水平的研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(1): 23-26.
- [15] Chauveau P, Level C, Lasseur C, et al. C-reactive protein and procalcitonin as markers of mortality in hemodialysis patients: a 2-year prospective study [J]. J Ren Nutr, 2003, 13(2): 137-143.

(收稿日期: 2013-09-20) (本文编辑: 李银平)

·读者·作者·编者·

本刊关于临床试验和伦理的一般要求

临床试验注册号应是从 WHO 认证的一级临床试验注册中心获得的全球唯一的注册号。临床试验注册号排印在摘要结束处。以“临床试验注册”(Trial registration)为标题(字体、字号与摘要的其他小标题相同),写出注册机构名称和注册号。前瞻性临床试验研究的论著摘要应含有 CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trial; <http://www.consort-statement.org/home>)列出的基本要素。医学伦理问题及知情同意须遵循医学伦理基本原则。当论文的主体是以人为研究对象时,作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准。提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。