

高通量血液透析联合组合型人工肾治疗 对成纤维细胞生长因子-23 的影响

张军力 陆春来

(解放军第八五医院肾脏科, 上海 200006)

【摘要】 目的 观察高通量血液透析(HFHD)联合不同组合型人工肾治疗方法对维持性血液透析(MHD)患者成纤维细胞生长因子-23(FGF-23)的影响。**方法** 选择上海第八五医院肾脏科血液净化中心长期规律行 HFHD 的患者 80 例,所有患者首先接受 1 个月的单纯 HFHD,再按随机原则接受 HFHD 后血液灌流(HP)治疗(HFHD+HP 方案)或 HP 后 HFHD 治疗(HP+HFHD 方案),两种方式各治疗 3 个月后进行交换,交换间隔为 1 个月(1 个月内两组都进行单纯 HFHD 治疗),治疗两个周期共 8 个月。单纯 HFHD 时第 1 个月血液净化前后留取血清标本,HFHD+HP 方案和 HP+HFHD 方案最后 1 个月血液净化前后留取血清标本,检测血肌酐(SCr)、钙、磷、甲状旁腺素(iPTH)和 FGF-23 水平。**结果** HP+HFHD 方案治疗前 SCr 水平较单纯 HFHD 时明显降低($\mu\text{mol/L}$: 773.45 ± 212.23 比 803.27 ± 192.47 , $P < 0.05$), HFHD+HP 方案和 HP+HFHD 方案治疗前血钙、血磷比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。HFHD+HP 方案和 HP+HFHD 方案患者治疗后血 iPTH、FGF-23 均较单纯 HFHD 时显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); HFHD+HP 方案和 HP+HFHD 方案治疗后 SCr、血钙变化差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); HFHD+HP 方案患者治疗后血磷、iPTH、FGF-23 均较 HP+HFHD 方案明显下降[血磷(mmol/L): 1.47 ± 0.22 比 1.60 ± 0.23 , iPTH($\mu\text{g/L}$): 490.12 ± 145.23 比 516.34 ± 165.75 , FGF-23($\mu\text{g/L}$): 802.11 ± 92.58 比 822.39 ± 107.23 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$]。**结论** 组合型人工肾较单纯 HFHD 在清除中大分子物质方面有较显著的效果;不同组合型人工肾治疗方案对毒素的清除率不同, HFHD+HP 方案较 HP+HFHD 方案对 iPTH、FGF-23 等中大分子毒素的清除效果更显著。

【关键词】 高通量血液透析; 血液灌流; 组合型人工肾; 甲状旁腺素; 成纤维细胞生长因子-23

Effect of high flux hemodialysis combined with artificial kidney on fibroblast growth factor-23 Zhang Junli, Lu Chunlai. Department of Nephrology, NO.85 Hospital of PLA, Shanghai 200006, China
Corresponding author: Zhang Junli, Email: laozhang85@aliyun.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of high flux hemodialysis (HFHD) combined with artificial kidney on fibroblast growth factor-23 (FGF-23) in patients with maintenance hemodialysis (MHD). **Methods** Eighty cases who regularly carried out long-term HFHD in nephrology blood purification center of NO.85 Hospital of PLA were enrolled. All the patients firstly received HFHD alone for 1 month, and then according to random principle, they could receive HFHD followed by hemoperfusion (HP) for treatment (HFHD + HP group) or HP followed by HFHD for treatment (HP + HFHD group). These two types of treatment were respectively carried out for 3 months, and then exchanged to proceed the procedure, the interval of exchange being 1 month (in this month, the two groups of patients all underwent simple HFHD treatment). The therapeutic course was 8 months including 2 cycles. The serum samples were taken from patients undergoing simple HFHD before and after the first month of blood purification, and patients in HFHD + HP group and HP + HFHD group before and after the last month for determination of serum creatinine (SCr), calcium, phosphorus, parathyroid hormone (iPTH), FGF-23 levels. **Results** The SCr level in HFHD + HP group before hemodialysis was significantly lower than that in simple HFHD group ($\mu\text{mol/L}$: 773.45 ± 212.23 vs. 803.27 ± 192.47 , $P < 0.05$), there were no significant differences in blood calcium and phosphorus before hemodialysis between HFHD + HP group and HP + HFHD group (all $P > 0.05$). After hemodialysis, the serum iPTH, FGF-23 were dropped significantly in HFHD + HP and HP + HFHD groups compared with those in simple HFHD group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After hemodialysis, there were no statistically significant differences in SCr and calcium levels between the above two groups (both $P > 0.05$). But the levels of serum phosphorus, iPTH, and FGF-23 in HFHD + HP group were significantly lower than those of HP+HFHD group [serum phosphorus (mmol/L): 1.47 ± 0.22 vs. 1.60 ± 0.23 , iPTH ($\mu\text{g/L}$): 490.12 ± 145.23 vs. 516.34 ± 165.75 , FGF-23 ($\mu\text{g/L}$): 802.11 ± 92.58 vs. 822.39 ± 107.23 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. **Conclusions** In the aspect of elimination of large and medium sized molecules, the effect of combined artificial kidney is much better than that of simple HFHD. The rates of toxin elimination in different types of combined artificial kidney treatment are different, and the HFHD + HP type has greater effect than HP+HFHD type on elimination of toxins with large or medium sized molecules such as iPTH, FGF-23, etc.

【Key words】 High flux hemodialysis; Hemoperfusion; Combined artificial kidney; parathyroid hormone; Fibroblast growth factor-23

维持性透析(MHD)患者的骨及矿物质代谢异常(MBD)是目前比较突出的治疗难题之一,特别是随着透析时间增加,MBD 的发生率越大。近年来研究发现,成纤维细胞生长因子-23(FGF-23)与骨及矿物质代谢病理生理改变有关,它不但能直接调节钙磷代谢,而且可间接调节甲状旁腺素(iPTH)、维生素 D 的代谢,是透析患者死亡的独立危险因素,也是诱发透析患者心脑血管并发症的重要毒素之一^[1-2]。2009 年肾脏疾病患者生存质量(K/DOQI)骨和矿物质代谢指南中提出:FGF-23 是血磷的主要调节激素,可作为慢性肾脏病(CKD)进展和 CKD 透析患者死亡的主要标志,并可能成为指导骨和矿物质代谢调控的工具^[3],如何有效清除这类物质已成为人们努力的方向^[4]。

近年来,高通量血液透析(HFHD)在国内外的应用日渐广泛,而血液灌流(HP)也在清除体内中大分子物质如 iPTH、FGF-23 中有一定的疗效^[5-7]。血液透析(HD)串联 HP(组合型人工肾)对尿毒症患者毒素的清除比单一的 HD 治疗对毒素的清除效果更好^[8-10],同时可显著降低超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子水平,纠正 MHD 患者的微炎症状态,改善患者的营养情况^[11-12]。在临床工作中发现,有些患者 HP 的放置是在整个治疗过程的前 2 h 进行,有些患者 HP 的放置则是在整个治疗过程的后 2 h 进行。到底 HP 放置的先后对毒素清除有无差别,特别是对中大分子毒素的清除效果有无差别,国内外对此的相关研究报道比较少。因此本研究通过对 HFHD 串联不同人工肾治疗方案疗效的观察对这一临床现象进行证实,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择及纳入和排除标准:采用前瞻性自身对照研究方法,选择本血透中心规律行 HFHD 且透析时间大于 1 年的 MHD 患者 80 例,其中男性 62 例,女性 18 例;平均年龄(45.33 ± 7.12)岁。患者一般情况良好,日常生活能自理,自愿配合进行本研究并签署知情同意书,且无 HP 治疗禁忌证。排除感染、手术、外伤、肿瘤、心脑血管疾病急性期的患者。

1.2 血液净化方法及分组:所有患者接受不同的组合型人工肾治疗方案 8 个月。80 例患者均先行 1 个月的单纯 HFHD 治疗;然后用随机方法选择其中 40 例患者给予 HFHD+HP 治疗方案:每 2 周行 5 次 HFHD,每次 4 h,1 次 HFHD+HP 治疗(HFHD

4 h,后 2 h 在 HFHD 透析器前串联 HP 灌流器);另 40 例患者给予 HP+HFHD 治疗方案:每 2 周行 5 次 HFHD、每次 4 h,1 次 HP+HFHD 治疗(HFHD 4 h,前 2 h 在透析器前串联 HP 灌流器)。两种方案均连续治疗 3 个月后,所有患者再给予单纯 HFHD 治疗 1 个月,然后交换治疗方案,再进行 3 个月治疗。

单纯 HFHD 治疗前后的临床资料归为单纯 HFHD 组;HFHD+HP 和 HP+HFHD 治疗方案的最后 1 个月治疗前后的临床资料分别为 HFHD+HP 组和 HP+HFHD 组。

1.3 血液净化条件:所有入选患者使用同种型号、同批次的透析器和灌流器,血液透析机为德国费森尤斯 4008S 机型,透析器为德国费森尤斯 FX80,膜为纤维膜,面积为 1.8 m^2 ,灌流器采用珠海健帆生物科技股份有限公司生产的 HA130 型一次性树脂灌流器。采用碳酸氢钠透析液,组成成分、离子浓度、透析液流量统一;整个实验过程中的血流量控制在 $220 \sim 300 \text{ mL/min}$ 。两组除组合型人工肾方案不同外,其余治疗条件均基本相同。

1.4 观察指标及方法:单纯 HFHD 组于透析第 1 个月时每间隔 1 周采集 2 次 HFHD 前后血清标本,检测血肌酐(SCr)、钙、磷、iPTH、FGF-23 水平。HFHD+HP 组和 HP+HFHD 组患者在每个治疗方案实施的最后 1 个月于人工肾方案治疗前后均留取血清标本 2 次,置于 -20°C 冰箱保存。研究结束后检测 SCr、钙、磷、iPTH、FGF-23 水平,其中 iPTH 检测采用雅培化学免疫发光法,FGF-23 检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA),FGF-23 试剂盒购自厦门慧嘉生物科技有限公司。

1.5 统计学处理:使用 SPSS 14.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 结果显示,单纯 HFHD 组治疗后 SCr、钙、磷、iPTH、FGF-23 均较治疗前降低;HFHD+HP 组和 HP+HFHD 组治疗后 SCr、钙、磷、iPTH、FGF-23 较治疗前也明显降低,其中磷、iPTH、FGF-23 明显低于单纯 HFHD 组治疗后,且以 HFHD+HP 组磷、iPTH、FGF-23 降低更显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。研究期间无患者死亡、致残、住院等事件发生。

3 讨论

CKD 的发病率逐年升高,已成为全球重要的公共健康问题,占据了大量的医疗资源。我国拥有全球最多的终末期肾病(ESRD)患者。近年来,透析

表 1 各方案血液净化前后 SCr、钙、磷、iPTH、FGF-23 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	SCr($\mu\text{mol/L}$)	钙(mmol/L)	磷(mmol/L)	iPTH($\mu\text{g/L}$)	FGF-23($\mu\text{g/L}$)
单纯 HFHD 组	治疗前	80	803.27 $\pm$ 192.47	2.13 $\pm$ 0.42	1.74 $\pm$ 0.36	782.41 $\pm$ 163.52	923.56 $\pm$ 143.81
	治疗后	80	314.55 $\pm$ 70.49	2.01 $\pm$ 0.29	1.52 $\pm$ 0.31	603.72 $\pm$ 173.77	879.53 $\pm$ 101.89
HFHD+HP 组	治疗前	80	784.34 $\pm$ 209.67	2.09 $\pm$ 0.36	1.80 $\pm$ 0.20	612.34 $\pm$ 145.45 ^b	873.53 $\pm$ 137.17 ^b
	治疗后	80	290.87 $\pm$ 53.34	1.97 $\pm$ 0.33	1.47 $\pm$ 0.22	490.12 $\pm$ 145.23 ^b	802.11 $\pm$ 92.58 ^b
HP+HFHD 组	治疗前	80	773.45 $\pm$ 212.23 ^a	2.11 $\pm$ 0.29	1.79 $\pm$ 0.19	718.32 $\pm$ 123.32 ^a	867.52 $\pm$ 149.60 ^a
	治疗后	80	285.74 $\pm$ 76.23	2.02 $\pm$ 0.31	1.60 $\pm$ 0.23 ^b	516.34 $\pm$ 165.75 ^{ac}	822.39 $\pm$ 107.23 ^{ad}

注:与单纯 HFHD 组同期比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与 HFHD+HP 组同期比较,^c $P<0.05$;与本组血液净化前比较,^d $P<0.05$

人群在快速增加,截至 2012 年 12 月 31 日, CNRDS 登记透析患者共 285 958 例,其中血液透析患者 248 016 例,占 87.01%;尽管 ESRD 患者接受治疗率在增加,但目前的透析技术尚不能完全替代肾脏有效地清除代谢毒素,且因常规 HD 的非生理性等不足,透析患者的长期存活率仍不理想,HD 患者的年病死率为 15%~25%,是慢性疾病病死率最高的人群。随着透析时间的延长,一系列 HD 相关并发症越来越频繁出现,特别是长期的钙、磷代谢紊乱正日益受到大家的关注^[13-14]。

目前研究结果表明,MHD 患者钙磷代谢紊乱的调控是多环节的,在 MHD 患者中,严重的骨矿物质代谢紊乱、高 iPTH、高 FGF-23 对患者心脑血管的影响是显著的,且 MHD 患者存在微炎症状态、高同型半胱氨酸(Hcy)血症等情况^[12,15]。上述这些因素相互影响,可导致患者的死亡、残疾,严重影响患者的生存质量;还因该类物质特别是 iPTH、FGF-23 及 TNF- α 等炎症因子均为中大分子,普通透析手段对其清除有限。

近期国内外有关 HFHD 对这些物质的清除进行了较多的研究,结果显示有一定的效果,但相对于我国来说,由于普遍透析时间较短(每周 ≤ 12 h),因此 HFHD 的效果较有限。如何在较短的时间内获得较好效果是我们临床工作中努力的方向之一。

组合型人工肾是 2004 年由张明瑞教授提出的一种新的 HD 应用方法,即在进行 HD 时,在原有普通透析器(清除小分子)的前面串联一个一次性血液灌流器(清除中大分子),利用优势互补的两种不同血液净化方式(HD+HP)全面清除 ESED 的代谢废物和毒物,提高了患者的生存质量^[5-6]。近年来,国内外对这种模式进行了较多的临床观察研究,证实了其能有效清除磷、iPTH、FGF-23 等中大分子毒素^[7],但对组合型人工肾的具体治疗方案关注较少。

本研究的设计是基于我们前期的临床观察及

预实验,结果发现,同一个 MHD 患者透析过程中 HP 不同的介入时机(透析前后 2 h)对透析效果会产生一定的影响。因此我们选择了 80 例常规进行 HFHD 治疗的 MHD 患者,检测了他们单纯进行 HFHD 模式治疗时的各种指标,把透析前 2 h 进行 HP 定义为 HP+HFHD,透析后 2 h 进行 HP 定义为 HFHD+HP,将患者采用两种模式进行治疗后再相互交换治疗方案,同时采集两种方案时患者的各种指标。通过这种自身对照的方法,比较观察了入选患者在单纯 HFHD 模式下及结合两种不同组合型人工肾治疗方案的疗效。结果显示,无论采用何种组合型人工肾方法,均较单纯 HFHD 能更有效清除中大分子毒素,人工肾治疗后 MHD 患者 iPTH 和 FGF-23 水平较进行 HFHD 时有明显下降,这进一步证实了组合型人工肾治疗能更有效清除中大分子毒素。同时,本研究中也观察到,两组不同治疗方案间的治疗效果也有差异,结果可以得出 HFHD+HP 模式较 HP+HFHD 模式更能有效清除上述中大分子毒素的结论。

分析两种治疗方案效果差异的可能原因为:HP 治疗时,血液中高浓度的中低分子毒素导致了灌流器一部分的吸附面积被占用,从而相对降低了对中大分子的吸附效率,故临床实践中我们认为,组合型人工肾应以 HFHD+HP 模式为更优选择。由于这是一个单中心的观察,样本量有限,该结论还需要临床进一步的研究观察来证实。同时由于采用自身对照的研究方法,观察结果可能存在一定的偏差;对患者长期的心脑血管功能、心脏结构改变情况、可能出现的营养不良等问题^[16-17]也未在本研究中探讨。下一步我们将进一步扩大样本量,延长观察时间,分析不同人工肾方案对中大分子毒素的清除效果及并发症、生存率等终点事件的差异,为临床治疗提供进一步依据。

总之,组合型人工肾是一种可以有效清除血磷、

iPTH、FGF-23 等中大分子毒素的血液净化模式,在方案选择上,可能 HFHD+HP 模式更为有效。

参考文献

- [1] Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis [J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15 (8): 2208-2218.
- [2] London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality [J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18 (9): 1731-1740.
- [3] Ramon I, Kleynen P, Body JJ, et al. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis [J]. Eur J Endocrinol, 2010, 162 (1): 1-10.
- [4] Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis [J]. N Engl J Med, 2008, 359 (6): 584-592.
- [5] 李柱宏,李开龙,杨聚荣,等.血液透析联合血液滤过清除尿毒症患者血清成纤维细胞生长因子 23 的效果观察[J].中华临床医师杂志(电子版),2012,6(4):897-900.
- [6] 邵素荣. FGF-23 在继发性甲状旁腺功能亢进症发病机制中的作用进展[J].中国血液净化,2012,11(7):392-395.
- [7] Attman PO, Samuelsson OG, Moberly J, et al. Apolipoprotein B-containing lipoproteins in renal failure: the relation to mode of dialysis [J]. Kidney Int, 1999, 55 (4): 1536-1542.
- [8] 刘红,常明,刘书馨,等.高通量透析对成纤维细胞生长因子-23 的影响及其临床意义[J].中华肾脏病杂志,2014,30 (1): 11-15.
- [9] 吴静,张鸿滨,张丽莉,等.血液灌流联合透析治疗维持性血液透析患者骨矿物质代谢紊乱[J].临床医学,2013,33(9):88-89.
- [10] 金丽娜,缪立英,何小舟,等.两种血液净化方法对维持性血液透析患者血清 FGF-23 的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2012,33(24):3327-3329.
- [11] 王新彦,吴虹霞,谢彩霞,等.血液透析联合血液灌流治疗银屑病的疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(4):248-249.
- [12] 徐艳梅,许传文.血液灌流联合血液透析对维持性血液透析患者体内微炎症和营养不良状态的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2014,21(1):42-45.
- [13] 江蕾,简桂花,汪年松,等.成纤维细胞生长因子-23 与慢性肾病患者钙磷代谢的相关性研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(5):411-414.
- [14] 范伟,朱维平,邵洁,等.长期血透患者甲状旁腺素测定的临床意义[J].东南国防医药,2003,5(3):177-179.
- [15] 常均,贾佳,臧彬.血液灌流对脓毒症患者血中白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 清除效果的分析[J].中华危重病急救医学,2014,26(9):676-678.
- [16] 王向弘.组合人工肾治疗尿毒症并发症的临床观察[J].中国实用医刊,2014,41(7):封4.
- [17] 许月季.血液透析中容易忽略的细节及改进措施[J].东南国防医药,2008,10(5):374-375.

(收稿日期:2014-12-12)

(本文编辑:李银平)

• 消息 •

欢迎订阅 欢迎投稿

国家级杂志《中国中西医结合急救杂志》

中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊 影响因子排第一

《中国中西医结合急救杂志》系中国中西医结合学会主办的全国性科技期刊(为中国中西医结合学会系列杂志之一,由《中西医结合实用临床急救》杂志更名),是我国中西医结合急救医学界权威性学术期刊,已进入国内外多家权威性检索系统。本刊为双月刊,112 页,国际通用 16 开大版本,80 克双胶纸印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理 2015 年的订阅手续,邮发代号:6-93,定价:每期 10 元,全年 60 元。订阅本刊的读者如果遇有本刊装订错误,请将刊物寄回编辑部调换,我们将负责免费邮寄新刊。2014 年以前的合订本和单行本请在杂志社发行部电话订阅:022-23197150。地址:天津市和平区睦南道 122 号;邮编:300050。

《中国中西医结合急救杂志》已经进入美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)、美国《乌利希期刊指南》(UPD)、中国期刊网、中国知网(CNKI)、万方数据网络系统(China Info)、万方医学网、em120.com 危重病急救在线以及国家中医药管理局中国传统医药信息网(<http://www.Medicine China.com>)。投本刊论文作者需对本刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者亲笔在版权转让协议和校稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清,不同意者论文可不投本刊。

《中国中西医结合急救杂志》开设有述评、专家论坛、标准与规范、论著、短篇论著、经验交流、中医治则、中医方剂、中医针灸、病例报告、循证医学、理论探讨、方法介绍、名医精粹、综述、科研新闻速递、讲座、人物介绍、临床病例(病理)讨论、消息、会议纪要、读者·作者·编者等栏目,欢迎广大作者踊跃投稿。同时,本刊倡导学术争鸣,对所投稿件将予以重视,优先考虑。

本刊已加入万方数据独家合作体系,本刊 2009 年以后的杂志在中国知网上无法查询,请登陆万方数据(<http://www.wanfangdata.com.cn>)或万方医学网(<http://med.wanfangdata.com.cn>)查询或下载。本刊有电子中文杂志,网址为 <http://www.cccm-em120.com>,可在线阅读本刊各年度的期刊文章,并可下载。

(本刊编辑部)