

不同通量血液透析方式对维持性血液透析患者血中钙磷及全段甲状旁腺激素的影响

苗鹏伟¹ 默秀婷² 田津生¹ 张勉之¹

¹天津市中医药研究院附属医院肾病科, 天津 300131; ²天津中医药大学第一附属医院妇科, 天津 300380

通信作者: 张勉之, Email: zhangmianzhi@vip.sina.com

【摘要】 目的 探讨高通量血液透析(HFHD)与低通量血液透析(LFHD)对维持性血液透析(MHD)患者血钙、血磷及全段甲状旁腺激素(iPTH)的影响。方法 选择天津市中医药研究院附属医院行MHD的患者47例,按患者病情分为LFHD组(24例)和HFHD组(23例)。HFHD组采用费森尤斯F600聚砜膜高通量透析器透析;LFHD组采用费森尤斯F8膜透析器透析。两组均每周透析3次,每次4h,连续治疗24周。观察两组治疗前后血钙、血磷及血iPTH水平,并比较血钙、血磷、血iPTH达标率。结果 治疗24周后,HFHD组血钙、血磷和血iPTH水平均较治疗前有所下降,但差异无统计学意义[血钙(mmol/L): 2.18 ± 0.16 比 2.20 ± 0.16 ,血磷(mmol/L): 2.28 ± 0.76 比 2.39 ± 0.57 ,血iPTH(ng/L): 571.96 ± 447.83 比 607.00 ± 343.52 ,均 $P > 0.05$];而LFHD组除血iPTH略有下降外[ng/L: 419.51 ± 408.22 比 425.28 ± 379.73],血钙、血磷水平反而较治疗前有所升高[血钙(mmol/L): 2.18 ± 0.22 比 2.18 ± 0.17 ,血磷(mmol/L): 2.11 ± 0.79 比 2.08 ± 0.49],但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组治疗前后血钙、血磷、血iPTH达标率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),但HFHD组治疗后血磷达标率及血iPTH达标率略高于治疗前[血磷达标率:26.09%(6/23)比13.04%(3/23),血iPTH达标率:60.87%(14/23)比56.52%(13/23),均 $P > 0.05$]。结论 HFHD有可能改善MHD患者骨与矿物质代谢紊乱情况。

【关键词】 高通量透析; 低通量透析; 维持血液透析; 骨与矿物质代谢

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.015

Effects of different blood hemodialysis methods on serum calcium, phosphorus and intact parathyroid hormone in maintenance hemodialysis patients

Miao Pengwei¹, Mo Xiuting², Tian Jinsheng¹, Zhang Mianzhi¹

¹Department of Nephrology, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300131, China;

²Department of Gynecology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300380, China

Corresponding author: Zhang Mianzhi, Email: zhangmianzhi@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of high flow hemodialysis (HFHD) and low flow hemodialysis (LFHD) on serum calcium, phosphorus and intact parathyroid hormone (iPTH) in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** Forty-seven hemodialysis patients in Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital were divided into a LFHD group (24 cases) and a HFHD group (23 cases) according to conditions. The HFHD group was hemodialyzed with Fresenius Fx600 polysulfone membrane high flux dialyzer; the LFHD group was hemodialyzed with Fresenius Fx8 membrane dialyzer; both groups received hemodialysis 3 times a week, once 4 hours for consecutive 24 weeks. The levels of serum calcium, phosphorus and iPTH were observed before and after treatment, and the compliance rates of serum calcium, phosphorus and iPTH were compared between the two groups. **Results** After 24 weeks of treatment, the levels of serum calcium, phosphorus and iPTH in HFHD group were decreased compared with those before treatment, but the differences were not statistically significant [serum calcium (mmol/L): 2.18 ± 0.16 vs. 2.20 ± 0.16 , serum phosphorus (mmol/L): 2.28 ± 0.76 vs. 2.39 ± 0.57 , serum iPTH (ng/L): 571.96 ± 447.83 vs. 607.00 ± 343.52 , all $P > 0.05$]. However, in LFHD group, except serum iPTH decreased slightly [ng/L: 419.51 ± 408.22 vs. 425.28 ± 379.73], the levels of serum calcium and phosphorus were higher than those before treatment [serum calcium (mmol/L): 2.18 ± 0.22 vs. 2.18 ± 0.17 , serum phosphorus (mmol/L): 2.11 ± 0.79 vs. 2.08 ± 0.49], but the differences were not statistically significant (all $P > 0.05$). There were no significant differences in the reaching standard rates of serum calcium, phosphorus and iPTH between the two groups before and after treatment, but the compliance rates of serum phosphorus [26.09% (6/23) vs. 13.04% (3/23)] and iPTH [60.87% (14/23) vs. 56.52% (13/23)] in HFHD group after treatment were slightly higher than those before treatment (all $P > 0.05$). **Conclusion** HFHD may possibly improve the disorder of bone and mineral metabolism in MHD patients.

【Key words】 High flux hemodialysis; Low flux hemodialysis; Maintenance hemodialysis; Bone and mineral metabolism

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.015

随着社会发展及生活水平的提高,我国慢性肾脏疾病(CKD)发病率也逐渐升高。据统计,我国成人 CKD 发病率为 10.8%^[1]。随着 CKD 进展至 3 期以上,患者开始出现水钠潴留、电解质及酸碱平衡紊乱、氮质血症、肾性贫血、高磷、低钙等并发症,最终走向透析。而几乎所有维持性血液透析(MHD)患者在透析之前都已经存在钙磷代谢紊乱,日久则可引起矿物质和骨代谢异常(MBD)、继发性甲状旁腺功能亢进及血管钙化,严重影响患者生存质量,增加住院率和死亡风险^[2]。

目前,治疗 CKD-MBD 的手段包括控制血磷、血钙,使用活性维生素 D 及充分血液透析,高通量血液透析(HFHD)对于血磷、全段甲状旁腺激素(iPTH)的清除优于低通量血液透析(LFHD)。本研究纳入天津市中医药研究院附属医院行 MHD 的患者作为研究对象,旨在探讨 HFHD 与 LFHD 对 MHD 患者 CKD-MBD 相关指标的影响,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2020 年 12 月在天津市中医药研究院附属医院行 MHD 且透龄>6 个月的 47 例患者作为研究对象,排除存在恶性肿瘤、严重感染、原发性甲状旁腺功能亢进、骨骼血液系统等可影响骨及矿物质代谢的原发疾病患者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经天津市中医药研究院附属医院伦理委员会批准(审批号:20180719),所有治疗和检测均获得患者或家属知情同意。

1.3 研究分组:根据患者病情分为 LFHD 组(24 例)和 HFHD 组(23 例)。

1.4 干预方法:所有患者均予低盐低磷饮食、常规降压、纠正贫血等。HFHD 组采用费森尤斯 Fx600 聚砜膜高通量透析器,膜面积为 1.5 m²,超滤系数(kuf)为 52.0 mL·h⁻¹·mmHg⁻¹(1 mmHg≈0.133 kPa);LFHD 组采用费森尤斯 Fx8 膜透析器,膜面积为 1.3 m²,kuf 为 15.3 mL·h⁻¹·mmHg⁻¹。两组均每周透析 3 次,每次 4 h,连续治疗 24 周。

1.5 观察指标:比较两组治疗前及治疗 24 周后血清钙、磷、iPTH 水平(均为透析前),根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南^[3]中血钙、血磷及血 iPTH 的参考范围计算血钙、血磷、血 iPTH 达标率。

1.6 统计学方法:使用 SPSS 21.0 统计软件分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用

t 检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同血液净化方式两组 MHD 患者的一般资料比较(表 1):47 例患者中,男性 32 例,女性 15 例;年龄 31~79 岁,平均(54.15±12.22)岁;透龄 8~94 个月,平均(39.51±18.48)个月;糖尿病 14 例,高血压 24 例,慢性肾炎 7 例,多囊肾 2 例。两组 MHD 患者的性别、年龄、透龄、原发病等一般资料比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。

表 1 不同血液净化方式两组 MHD 患者的一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	透龄(月, $\bar{x}\pm s$)
		男性	女性		
LFHD 组	24	13	11	58.50±12.17	32.83±17.87
HFHD 组	23	19	4	49.61±10.69	46.48±16.41

组别	例数(例)	原发病(例)			
		糖尿病	高血压	慢性肾炎	多囊肾
LFHD 组	24	8	11	4	1
HFHD 组	23	6	13	3	1

注: MHD 为维持性血液透析, LFHD 为低通量血液透析, HFHD 为高通量血液透析

2.2 不同血液净化方式两组 MHD 患者的血钙、血磷和血 iPTH 水平比较(表 2):治疗前,两组血钙、血磷及血 iPTH 水平比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。治疗 24 周后, HFHD 组血钙、血磷和血 iPTH 水平均较治疗前有所下降,但差异无统计学意义(均 *P*>0.05);而 LFHD 组除血 iPTH 略有下降外,血钙、血磷水平反而有所升高,但差异无统计学意义(均 *P*>0.05)。

表 2 不同血液净化方式两组 MHD 患者治疗前后血钙、血磷和血 iPTH 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数(例)	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	血 iPTH(ng/L)
LFHD 组	治疗前	24	2.18±0.17	2.08±0.49	425.28±379.73
	治疗后	24	2.18±0.22	2.11±0.79	419.51±408.22
HFHD 组	治疗前	23	2.20±0.16	2.39±0.57	607.00±343.52
	治疗后	23	2.18±0.16	2.28±0.76	571.96±447.83

注: MHD 为维持性血液透析, LFHD 为低通量血液透析, HFHD 为高通量血液透析, iPTH 为全段甲状旁腺激素

2.3 不同血液净化方式两组 MHD 患者的血钙、血磷和血 iPTH 达标率比较(表 3):两组患者治疗前后血钙、血磷、血 iPTH 达标率比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),但 HFHD 组治疗后血磷及血 iPTH 达标率略高于治疗前。

表 3 不同血液净化方式两组 MHD 患者治疗前后血钙、血磷、血 iPTH 达标率比较

组别	时间	例数 (例)	血钙达标率 [% (例)]	血磷达标率 [% (例)]	血 iPTH 达标率 [% (例)]
LFHD 组	治疗前	24	62.50 (15)	41.67 (10)	58.33 (14)
	治疗后	24	62.50 (15)	41.67 (10)	58.33 (14)
HFHD 组	治疗前	23	69.57 (16)	13.04 (3)	56.52 (13)
	治疗后	23	60.87 (14)	26.09 (6)	60.87 (14)

注: MHD 为维持性血液透析, LFHD 为低通量血液透析, HFHD 为高通量血液透析, iPTH 为全段甲状旁腺激素

3 讨论

2009 年, KDIGO 发布了适用于全球 CKD-MBD 诊断、评估、预防和治疗的临床实践指南^[3], 指南中定义 CKD-MBD 为具备以下 1 项或多项者, 即: ① 钙、磷、甲状旁腺激素 (PTH) 或维生素 D 代谢异常; ② 骨转化、矿化、骨容量、骨骼线性生长或骨强度异常; ③ 血管或其他软组织钙化^[3]。其中, 最突出的是钙、磷和维生素 D 代谢紊乱, 可导致甲状旁腺功能的改变和各种类型的肾性骨病, 且与软组织、血管钙化和心血管事件的发生发展密切相关^[4]。因此, 钙磷代谢紊乱的控制与管理对 CKD 患者的长期预后至关重要。在循证医学基础上, 提出了不同的血钙、血磷和 iPTH 靶目标, 从此 CKD-MBD 进一步受到重视。

血磷作为继发性甲状旁腺功能亢进症的始发因素, 在我国血液透析患者中平均水平可达 62 mg/L, 明显高于发达国家。且随着 CKD 患者疾病的进展, 当肾小球滤过率从 60 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻² 下降至 20 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻² 时, 高磷血症比例由 1% 增加至 30%^[5]。

由于 MHD 患者残余肾功能进一步下降, 磷排出减少, 成纤维细胞生长因子 (FGF23) 水平增加, 加之肾脏生成活性维生素 D 的减少, 导致了患者低钙、高磷血症, 从而刺激甲状旁腺增加 PTH 分泌, PTH 通过核转录因子-κB 受体活化因子/核转录因子-κB 受体活化因子配体 (RANKL/RANK) 系统增加破骨细胞活性, 加速骨转化, 表现出不同程度的骨量减少和骨质疏松、纤维性骨炎等, 同时加速骨盐溶解释放钙、磷, 加重高磷血症, 由此形成恶性循环。高磷会增加血管钙化的风险, 研究表明, 血磷每升高 1 g/L, 冠状动脉钙化风险增加 21%, 胸主动脉钙化风险增加 33%, 主动脉瓣钙化风险增加 25%, 二尖瓣钙化风险增加 62%^[6], 并且随着透龄的增加, 矿物质及骨代谢紊乱情况进一步加重, 普通的血液透析已无

法充分纠正。随着科技的发展, 临床 HFHD 的运用已逐渐成熟, 与传统透析相比, HFHD 的高通量透析器面积较大, 血流量、透析液流量较高, 采用对流弥散相结合的方式可以更好地清除中大分子毒素^[7]。中大分子毒素的清除虽不能作为评价透析充分性的指标, 但其与透析患者的病死率相关。HFHD 与 LFHD 相比具有更好地清除中大分子毒素的优势, 故可以降低 MHD 患者的病死率^[8]。β₂-微球蛋白 (β₂-MG) 作为中大分子毒素的代表之一, 在体内长期积蓄会导致淀粉样变, 表现为关节疼痛或运动障碍, 严重影响透析患者的生活质量和生命安全。LFHD 对 β₂-MG 的清除作用非常弱, 在长期进行 LFHD 的 MHD 患者中, 透析相关淀粉样变的患病率随着透龄的增加不断升高。有研究表明, 长期进行 LFHD 且透龄 > 15 年的患者, 淀粉样变的发生率为 100%, 而 HFHD 可以更好地清除 β₂-MG, 从而降低淀粉样变的风险^[9]。一项 Meta 分析显示, HFHD 改善 β₂-MG 的能力优于 LFHD, 可在一定程度上降低患者的死亡风险^[10]。

血脂异常是动脉粥样硬化、冠心病的危险因素之一, 心血管事件是 MHD 患者最常见的死亡原因^[11]。研究表明, 与 LFHD 相比, HFHD 能明显改善患者的血脂代谢异常, 降低患者心血管事件的发生风险^[12], 并能够更好地清除 iPTH 等大分子毒素, 改善炎症状态^[13]。此外, 与 LFHD 相比, HFHD 还能够减轻炎症反应, 改善动脉粥样硬化, 有学者按透析方法的不同将患者分为 HFHD 组和普通血液透析组, 每组各 30 例。所有患者治疗前及治疗后 6 个月均进行静脉采血, 正常对照组体检时采血, 检测单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 结果显示, HFHD 可有效清除 MHD 患者体内的 MCP-1 和 IL-6, 对减轻炎症反应、改善动脉粥样硬化有积极作用^[14]。

本研究以 MHD 患者为对象, 以 LFHD 与 HFHD 为干预措施, 治疗 24 周后, HFHD 组血钙、血磷及血 iPTH 水平均较治疗前下降, 但差异均无统计学意义; 而 LFHD 组除血 iPTH 水平外, 血钙、血磷水平均无明显变化, 甚至在治疗后略升高; HFHD 组血磷、血 iPTH 达标率在治疗后均有所升高, 但治疗前后比较差异均无统计学意义。本研究的不足之处在于纳入样本量较少, 因此各指标治疗前后均无明显差异, 结论还需大样本的研究进行进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Du X, Fan L. Prevalence of chronic kidney disease in China [J]. Lancet, 2012, 380 (9838): 213-216. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61208-2.

[2] Suki WN, Moore LW. Phosphorus regulation in chronic kidney disease [J]. Methodist Debakey Cardiovasc J, 2016, 12 (4 Suppl): 6-9. DOI: 10.14797/mdcj-12-4s1-6.

[3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) [J]. Kidney Int Suppl, 2009 (113): S1-S130. DOI: 10.1038/ki.2009.188.

[4] Fukagawa M, Kido R, Komaba H, et al. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63 (6): 979-987. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.08.011.

[5] 路小燕, 刘颖, 李笑, 等. 监测血磷对维持性血液透析患者重要性的认识及治疗思考 [J]. 实用检验医师杂志, 2019, 11 (2): 125-126. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.02.019.

[6] Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20 (2): 381-387. DOI: 10.1681/ASN.2008040349.

[7] 吴鹏霞, 黄文辉, 张娅. 不同血液净化方式对维持性血液透析患者骨及矿物质的影响 [J]. 甘肃科技, 2017, 33 (19): 122-124. DOI: CNKI:SUN:GSKJ.0.2017-19-044.

[8] Ascì G, Tz H, Ozkahya M, et al. The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes [J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24 (6): 1014-1023. DOI: 10.1681/ASN.2012090908.

[9] Vandenbroucke JM, Jadoul M, Maldague B, et al. Possible role of dialysis membrane characteristics in amyloid osteoarthropathy [J]. Lancet, 1986, 1 (8491): 1210-1211. DOI: 10.1016/S0140-6736(86)91188-8.

[10] 蒋宇豪, 王耀玲, 郭武栋, 等. 高通量血液透析对比低通量血液透析临床效果 Meta 分析 [J]. 中国血液净化, 2020, 19 (12): 824-828. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2020.12.008.

[11] 何志红, 易建伟, 袁峰, 等. 高通量血液透析和常规血液透析对尿毒症患者血脂代谢的影响 [J]. 实验与检验医学, 2016, 34 (6): 770-778. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2016.06.025.

[12] Li PK, Cheng YL, Leung CB, et al. Effect of membrane permeability on inflammation and arterial stiffness: a randomized trial [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5 (4): 652-658. DOI: 10.2215/CJN.05620809.

[13] 涂晓亮, 刘晓莉, 许倬, 等. 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 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (4): 275-276. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.016.

[14] 万莉, 邓晓风, 唐玲, 等. 高通量血液透析对维持性血液透析患者单核细胞趋化蛋白-1 和白细胞介素-6 的影响 [J]. 实用检验医师杂志, 2017, 9 (4): 214-216. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.04.006.

(收稿日期: 2021-02-05)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用不需要标注中文的缩略语

95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI)
 溶栓危险指数 (thrombolysis risk index, TRI)
 非 ST 段抬高型心肌梗死
 (non-ST segment elevation acute myocardial infarction, NSTEMI)
 经皮冠状动脉介入治疗
 (percutaneous coronary intervention, PCI)
 主要不良心血管事件
 (major adverse cardiovascular events, MACE)
 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI)
 血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF)
 酶联免疫吸附试验
 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)
 胸腔内血容量指数 (intrathoracic blood volume index, ITBVI)
 全心舒张期末容积指数
 (global end-diastolic volume index, GEDVI)
 血管外肺水指数 (extra-vascular lung water index, EVLWI)
 主动脉内球囊反搏 (intra aortic balloon counterpulsation, IABP)
 连续性肾脏替代治疗
 (continuous renal replacement therapy, CRRT)
 平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)
 N 末端脑钠肽前体
 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)
 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)
 中心静脉 - 动脉二氧化碳分压差
 (central venous-arterial carbon dioxide differential pressure, Pcv-aCO₂)
 急性主动脉综合征 (acute aortic syndrome, AAS)
 收缩压 (systolic blood pressure, SBP)
 游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT₃)
 游离甲状腺素 (free thyroxine, FT₄)
 总三碘甲状腺原氨酸 (total triiodothyronine, TT₃)
 总甲状腺素 (total thyroxine, TT₄)

促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)
 单核细胞计数 (monocyte count, MON)
 淋巴细胞与单核细胞比值 (lymphocyte to monocyte ratio, LMR)
 非生物人工肝 (non-biological artificial liver, NBAL)
 慢加急性肝功能衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF)
 凝血酶原活动度 (prothrombin activity, PTA)
 国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)
 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)
 天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST)
 总胆红素 (total bilirubin, TBil)
 血清球蛋白 (seroglobulin, GLB)
 γ-谷氨酰转氨酶 (γ-glutamyltransferase, GGT)
 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)
 血氨 (blood ammonia, BA)
 前白蛋白 (prealbumin, PA)
 高通量血液透析 (high flow hemodialysis, HFHD)
 低通量血液透析 (low flow hemodialysis, LFHD)
 维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MHD)
 全段甲状旁腺激素 (intact parathyroid hormone, iPTH)
 体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)
 血液灌流 (hemoperfusion, HP)
 血浆置换 (plasma exchange, PE)
 随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT)
 标准化均数差 (standardized mean difference, SMD)
 中性粒细胞比例 (percentage of neutrophils, NEU%)
 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)
 肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)
 超高效液相色谱法
 (ultra performance liquid chromatography, UPLC)
 相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD)
 基础生命支持 (basic life support, BLS)
 美国心脏病协会 (American Heart Association, AHA)