

中长期血液透析联合血液灌流对维持性血液透析患者血管内皮功能的影响

黎晓磊 孔耀中 肖观清 申伟 陈圉元 李导 侯爱珍 黄雪芳 李燕

【摘要】 目的 前瞻性观察中长期应用血液透析(HD)联合血液灌流(HP)对维持性血液透析患者的血管内皮功能的保护作用。方法 选取我院 60 例维持性血液透析患者共 60 例,随机分为两组:HD 组和 HP 联合 HD(HP+HD)组。所有患者每周血液透析 3 次,其中,HP+HD 组每周 1 次血液透析联合血液灌流,共治疗 6 个月。比较治疗前、治疗 3 个月及治疗 6 个月的 C 反应蛋白(CRP)、血红蛋白(HB)、白蛋白(ALB)、胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、血清晚期糖基化终产物(AGEs)、同型半胱氨酸(Hcy)、细胞黏附因子(ICAM)浓度。结果 治疗 6 个月后,HP+HD 组的 CRP、AGEs、Hcy 和 ICAM 水平均较本组治疗前和 HD 组治疗后降低($P < 0.05$),HB 和 ALB 均较本组治疗前和 HD 组增高($P < 0.05$)。两组治疗前后的 CHOL 及 TG 差异无统计学意义。结论 中长期应用 HD 联合 HP 治疗可有效清除 AGEs、Hcy 及 ICAM,并改善营养状态,为减少维持性血液透析患者心血管疾病的发生率,降低死亡率,提高生活质量,提供了安全、简便、有效的治疗途径。

【关键词】 血液灌流; 血管内皮; 血清晚期糖基化终产物; 同型半胱氨酸

Observation of medium and long term efficacy of hemodialysis combined with hemoperfusion on the endothelial function in patients with maintenance hemodialysis LI Xiaolei, KONG Yaozhong, XIAO Guanqing, SHEN Wei, CHEN Youyuan, LI Dao, HOU Aizhen, HUANG Xuefang, LI Yan. Department of Nephrology, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, China
Corresponding author: KONG Yaozhong E-mail: kyzhong@fsyyy.com

【Abstract】 Objective To assess the medium and long term efficacy of hemodialysis combined with hemoperfusion on the endothelial function in patients with maintenance hemodialysis (MHD). **Methods** 60 stable MHD patients were enrolled in the research and randomly divided into 2 group. The observation group received hemodialysis combined blood perfusion, and the control group received pure hemodialysis therapy. Blood was collected before and after treatment for 6 months for detection of serum C-reactive protein (CRP), hemoglobin (HB), albumin (ALB), advanced glycation end products (AGEs), homocysteine (Hcy) and intercellular cell adhesion molecule (ICAM). **Results** Plasma hs-CRP, AGEs, Hcy and ICAM decreased gradually after the treatment for 6 months. Compared with the indexes before treatment, serum HGB and ALB increased significantly after the treatment for 6 months ($P < 0.05$). **Conclusions** Hemodialysis combined with hemoperfusion with an appropriate frequency and in a medium or long period is a safe, convenient, and effective approach for MHD patients to protect the endothelial function.

【Key words】 hemoperfusion; endothelial cell; advanced glycation end products; homocysteine

血液透析(hemodialysis, HD)是终末期肾脏疾病(end stage renal disease, ESRD)的主要替代疗法之一,但 5 年生存率仅 62.51%,死亡的最主要原因是心血管疾病(cerebrovascular disease, CVD)^[1]。慢性微炎症状态和氧化应激是影响 ESRD 患者心血管死亡相对危险性的重要因素^[2],但目前临床

上尚无明确可清除相关代谢产物的药物,肾脏替代治疗是目前公认的唯一有效方法^[3-4]。常规 HD 的清除作用不理想,可能与其结合的蛋白质分子量比较大,难以被 HD 所清除有关。血液灌流(hemoperfusion, HP)是一种新的血液净化技术。血液经过灌流器时受到吸附剂或其他生物材料的作用而得到净化或生化处理,可有效清除大分子毒素。

目前,国内外已有短期应用 HD 联合 HP 对血管内皮功能影响的研究报道^[5-6],但尚无中长期应用 HP 联合 HD 对内皮功能保护作用的相关报道。本研究在国内率先探索中长期应用 HD 联合 HP 对

doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.20.027

基金项目:佛山市医学类科技攻关项目(编号:2014AB00277)

作者单位:528000 广东省佛山市第一人民医院,中山大学附属佛山医院肾内科

通信作者:孔耀中 E-mail: kyzhong@fsyyy.com

血管内皮功能的影响,旨在寻找安全、简便、有效、稳定的质量途径,减少维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者的 CVD 发生率,降低死亡率,提高生活质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2016 年 6 月在佛山市第一人民医院血液净化中心 MHD 患者 60 例。本研究已取得患者同意,并经医院伦理委员会通过。纳入标准:(1)年龄 18 ~ 75 岁(包括 18 和 75 岁)性别不限的门诊患者;(2)确诊慢性肾脏病 5 期,维持血液透析龄 ≥ 3 个月,每周血液透析至少 3 次(每次 4 h),维持 $Kt/V \geq 1.2$,血流量稳定;(3)近 1 个月无严重急慢性感染、心力衰竭、活动性肝炎、不稳定性心绞痛及手术史;(4)体质量 ≤ 70 kg。排除标准:(1)血小板计数 $< 60 \times 10^9/L$;(2)有凝血障碍者,有严重出血倾向者,有活动性出血的患者;(3)血压过低者、严重心肺功能不全者;(4)目前或近期(30 d 内)在进行其他药物研究者;(5)急性感染、急性左心衰竭、严重脑血管病后遗症等急、危重症的患者;(6)严重心、肺、肝、神经系统疾病以及恶性肿瘤患者;(7)已知对透析器、灌流器的膜有过敏反应、禁忌证或不能耐受者。60 例患者随机分为两组:HD 组和 HP 联合 HD(HP+HD)组。

1.2 研究方法 所有患者均为每周 HD 3 次,每次治疗时间 4 d,使用高通量 FX60 透析器(聚砜膜,膜面积 1.4 m^2 ,费森尤斯医药用品有限公司)。HP + HD 组:每周 1 次 HD 联合 HP。灌流器采用 MG150(佛山市博新生物科技有限公司)。灌流器与透析器串联,每次血液灌流器连接动脉端,血液透析器连接静脉端,治疗 2 h 后取下灌流器,继续透析 2 h。透析机均采用费森尤斯 4008S,透析期间血液流速为 $200 \sim 250 \text{ mL/min}$,透析液流速为 500 mL/min ,均采用碳酸氢盐透析液。

1.3 血液生化指标的留取与检测方法 所有患者观察治疗时间为 6 个月。留取所有患者治疗前、治疗 3 个月和 6 个月的全血,分离获取血浆和血清标本后分装保存于 $-60 \text{ }^\circ\text{C}$ 低温冰箱中。检测 C 反应蛋白(CRP)、血红蛋白(HB)、白蛋白(ALB)、胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、血清晚期糖基化终产物(AGEs)、同型半胱氨酸(Hcy)、细胞黏附因子(ICAM)浓度。AGEs 和 ICAM 检测采用竞争性 ELISA 法,Hcy 检测采用免疫荧光偏振法。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,三组间的比较采用 One-Way Anova,两组间比较采用 t 检验,自身前后变化比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 60 例 MHD 患者,HD 组 30 例,其中男 17 例,女 13 例,HP + HD 组 30 例,其中男 19 例,女 11 例。HD 组平均(62.37 ± 11.72)岁,HP + HD 组平均(60.13 ± 12.58)岁。HD 组原发疾病为慢性肾小球肾炎 16 例、糖尿病肾病 5 例、梗阻性肾病 4 例、良性小动脉性肾硬化症 4 例、慢性移植肾肾病 1 例;HP + HD 组原发疾病为慢性肾小球肾炎 17 例、糖尿病肾病 5 例、梗阻性肾病 3 例、良性小动脉性肾硬化症 3 例、多囊肾 1 例、慢性间质性肾炎 1 例。所有患者均完成 6 个月的研究。两组的基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 治疗前后血管内皮功能指标的比较 治疗前的 HD 组与 HP + HD 组相比,CRP、AGEs、Hcy 和 ICAM 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 6 个月后,HP + HD 组的 CRP、AGEs、Hcy 和 ICAM,随着治疗时间的持续均出现明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);且 HP+HD 组的 CRP、AGEs、Hcy 和 ICAM 水平均较 HD 组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后血管内皮功能指标的比较

组别	例数	CRP(mg/L)		AGEs(mg/L)		Hcy($\mu\text{mol/L}$)		ICAM(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HP + HD 组	30	8.37 \pm 3.82	4.27 \pm 2.03*	348.47 \pm 108.91	157.64 \pm 88.27*	35.62 \pm 5.81	18.14 \pm 4.05*	587.41 \pm 162.37	381.03 \pm 127.17*
HD 组	30	8.06 \pm 4.16	7.89 \pm 3.16	350.19 \pm 112.48	307.84 \pm 90.72	38.15 \pm 4.72	36.08 \pm 5.62	568.15 \pm 149.03	543.60 \pm 115.75
t 值		2.241	5.826	5.279	6.179	1.246	6.899	5.364	3.362
P 值		0.812	0.015	0.962	0.003	0.716	< 0.001	0.691	0.005

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.3 治疗前后营养状态的变化 治疗前的 HD 组与 HP + HD 组相比,HB、ALB、CHOL 和 TG 差异无

统计学意义($P > 0.05$)。治疗 6 个月后,HP + HD 组的 HB 和 ALB,随着治疗时间的持续均出现明显

表 2 治疗前后营养状态的比较

Tab.2 Comparison of the indicators of nutrition between two groups before and after treatment

 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	HB(g/L)		ALB(g/L)		CHOL(g/L)		TG(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HP + HD 组	30	108.21 ± 13.06	125.76 ± 11.81*	35.15 ± 5.29	43.27 ± 5.03*	4.13 ± 1.08	4.22 ± 1.13	1.95 ± 0.33	1.96 ± 0.34
HD 组	30	109.74 ± 11.56	112.23 ± 8.25	36.07 ± 4.87	35.74 ± 6.02	4.21 ± 0.98	4.18 ± 1.03	1.85 ± 0.36	1.93 ± 0.26
t 值		3.472	5.968	4.211	2.887	6.787	5.982	4.863	6.236
P 值		0.632	0.013	0.365	0.009	0.581	0.621	0.546	0.782

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);且 HP + HD 组的 HB 和 ALB 水平高于 HD 组($P < 0.05$)。两组治疗前后的 CHOL 和 TG 差异无统计学意义。见表 2。

3 讨论

ESRD 患者 CVD 的病死率是一般人群的 16.6 ~ 17.7 倍,且发病年龄提前至 35 ~ 45 岁,被称之为“加速性动脉粥样硬化”^[7]。ESRD 患者动脉粥样硬化快速发生、发展的原因目前尚未阐明,但一般推测与以下两方面有关:(1)ESRD 往往合并高血压、高脂血症、糖尿病等已被证实是一般人群中促发心血管病的危险因素(传统危险因素)^[8];(2)ESRD 患者还合并一些与尿毒症有关的可能促发心血管病的因素,包括贫血、二价离子代谢紊乱、微炎症状态、氧化应激等(尿毒症相关的危险因素)^[9]。慢性微炎症状态和氧化应激是影响 ESRD 患者心血管死亡相对危险性的重要因素,是近年来研究的热点^[10-11]。其中,代谢紊乱是导致和加速慢性微炎症状态和氧化应激的最重要因素,特别是糖代谢异常、高同型半胱氨酸血症及脂质代谢紊乱,这些代谢紊乱的产物可对血管内皮产生直接的化学损伤,影响其正常功能,使血管舒张、收缩因子的表达失去平衡,加重高血压及其对血管内膜的损伤,同时促发了凝血功能的异常和黏附分子的高表达,引起炎症细胞的大量浸润,启动了粥样斑块的形成和血管的重塑^[12-15]。目前,公认的可能导致慢性微炎症状态和氧化应激的因素主要有:AGEs、Hcy、ICAM 等。

如何减少 ESRD 患者血循环中的 AGEs、Hcy 及 ICAM 的滞留是近年来的研究热点。目前临床上尚无明确可清除上述代谢产物的药物,大多数仍处于体外研究阶段^[16]。肾脏替代治疗是目前清除体内 AGEs、Hcy 及 ICAM 的唯一方法。大量研究发现,常规血液透析后,AGEs 水平较透析前差异无统计学意义;而每日 HD 可小部分清除 AGEs,但其清除率与透析膜的生物相容性密切相关^[17-19]。而 Hcy 和 ICAM 分子量较低,从理论上可利用透析

来清除,但临床观察发现常规 HD 的清除作用不理想,可能与其结合的蛋白质分子量比较大,难以被 HD 所清除有关。

近年来,HP 联合 HD 清除 AGEs、Hcy 及 ICAM 成为目前的研究热点,大量研究表明,其综合了 HD 和 HP 的优点,可通过弥散高效清除小分子物质和通过对流高效清除中分子物质^[20]。但由于上述代谢产物部分与蛋白质结合成为大分子毒素,HP 联合 HD 对这类毒素清除有限。HP 是一种新的血液净化技术。血液经过灌流器时受到吸附剂或其他生物材料的作用而得到净化或生化处理,可有效清除大分子毒素。

本研究采用新型一次性使用血液灌流器 MG150,该产品柱体选用苯乙烯-二乙烯苯大孔吸附树脂,选择特定孔径的树脂为载体,经医用处理、包膜等过程制得医用级吸附剂,灌流器内吸附剂是吸附性和筛选性相结合的分子分离材料,对毒素的吸附性是由于范德华力和氢键的作用,而筛选原理则由吸附剂孔径及结构决定。通过对吸附材料的科学设计,使其具备吸附 AGEs、Hcy 及 ICAM 的性能,从而发挥清除患者体内中大分子、蛋白结合类尿毒症毒素,而对白蛋白等其他物质的吸附率较低。

目前已有短期应用 HD 联合 HP 对血管内皮功能的临床观察的报道,但中长期治疗的疗效鲜有报道。本研究在国内率先对 MHD 患者进行 HD 联合 HP 治疗 6 个月,动态监测相关实验指标,发现联合治疗后患者的 AGEs、Hcy 及 ICAM 随着治疗时间的持续均出现明显下降,表明 HP 治疗可有效清除 AGEs、Hcy 及 ICAM,抑制或缓解 MHD 患者的微炎症状态,减轻氧化应激。此外,本研究还发现,治疗 6 个月后患者的血红蛋白、白蛋白较治疗前升高,提示 HP 改善微炎症状态,从而降低患者促红细胞生成素抵抗,可提高促红细胞生成素的疗效,改善 MHD 患者的营养状态。但本研究尚未观察到其对血脂代谢的影响,可能与入组例数有限及观察时间不够长相关。

综上所述,中长期应用 HP 联合 HD 治疗可有效清除 AGEs、Hcy 及 ICAM,并改善营养状态,为减少 MHD 患者 CVD 的发生率,降低死亡率,提高生活质量,提供了安全、简便、有效的治疗途径。

4 参考文献

- [1] ZHANG L, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- [2] CURSUN B, DURSUN E, SULEYMANLAR G, et al. Carotid artery intima-media thickness correlates with oxidative stress in chronic haemodialysis patients with accelerated atherosclerosis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(5): 1697-1703.
- [3] LI J, LI D, XU Y, et al. The optimal timing of hemoperfusion component in combined hemodialysis-hemoperfusion treatment for uremic toxins removal [J]. *Ren Fail*, 2015, 37(1): 103-107.
- [4] NAKAMURA T, KAWAGOE Y, UEDA Y, et al. Hemoperfusion treatment in a septic shock patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and increased HMGB1 protein levels [J]. *Blood Purif*, 2011, 32(2): 139-142.
- [5] YAN P, LI H, HAO C, et al. 2D-speckle tracking echocardiography contributes to early identification of impaired left ventricular myocardial function in patients with chronic kidney disease [J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 118(3): c232-240.
- [6] 梁韶峰,曲青山,邢利,等.血液灌流联合常规血液透析治疗维持性血液透析伴长期高血压[J].实用医学杂志,2016,32(10):1641-1643.
- [7] CARRERO J J, STENVINKEL P. Inflammation in end-stage renal disease-what have we learned in 10 years? [J]. *Semin Dial*, 2010, 23(5): 498-509.
- [8] GUNLUOGLU G L, SEYHAN E C, KAZANCI O G L, et al. Diagnosing latent tuberculosis in immunocompromised patients measuring blood IP-10 production capacity: An analysis of chronic renal failure patients [J]. *Blood Purif*, 2015, 54(S): 465-472.
- [9] 邹懿,王茜茜,程宗华,等.维持性血液透析联合血液灌流对伴有顽固性高血压的尿毒症患者心脏结构和功能的作用[J].实用医学杂志,2016,32(20):3321-3325.
- [10] 王凯,曲青山,邢利,等.血液灌流清除内皮素、瘦素对血液透析患者难治性高血压疗效分析[J].实用医学杂志,2014,30(4):597-598.
- [11] DAVID S, JOHN S G, JEFFERIES H J, et al. Angiotensin-2 levels predict mortality in CKD patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(5): 1897-1872.
- [12] CHARYTAN C, BERNARDO M V, KOCH T A, et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard medical care in the treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease: a randomized, active-controlled, multi-center study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(4): 953-964.
- [13] SURDACKI A, SULOWICZ W, WIECZOREK SURDACKA E, et al. Effect of a hemodialysis session on plasma levels of endothelin-1 in hypertensive and normotensive subjects with end-stage renal failure [J]. *Nephron*, 2009, 81(1): 31-36.
- [14] CHEN S J, JIANG C R, SHAN J P, et al. Combination of maintenance hemodialysis with hemoperfusion: a safe and effective model of artificial kidney [J]. *Int J Artif Organs*, 2011, 34(4): 339-347.
- [15] 余月明,侯凡凡,张训,等.慢性肾衰竭患者高同型半胱氨酸血症、氧化应激和微炎症反应间的关系及其在动脉粥样硬化中的作用[J].中华内科杂志,2004,43(4):292-295.
- [16] MACIAS NUNEZ J F, GHAI S, BUSTAMANTE J, et al. Evaluation of oxidant-antioxidant balance in patients on maintenance haemodialysis: a comparative study of dialyzers membranes [J]. *Nephron Clin Pract*, 2010, 114(1): c67-73.
- [17] 梁碧琴,陆绍强,马付坚,等.血液透析联合血液灌流对尿毒症透析患者同型半胱氨酸及炎症因子的影响[J].实用医学杂志,2010,26(17):3161-3163.
- [18] LEURS P, LINDHOLM B, STENVINKEL P. Effects of hemodiafiltration on uremic inflammation [J]. *Blood Purif*, 2013, 35(Suppl 1): 11-17.
- [19] COZZOLINO M, PASHO S, FALLABRINO G, et al. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism [J]. *Int J Artif Organs*, 2009, 32(2): 75-80.
- [20] BAZELEY J, BIEBER B, LI Y, et al. C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(10): 2452-2461.

(收稿:2017-07-01 编辑:林炯豪)

请作者自行补充图题、表题的英文翻译

为适应期刊国际化的要求,本刊自 2017 年第 13 期开始,要求文内所有图题和表题均给出中英文双语对照翻译,请各位作者对照着中文图题、表题补充对应的英文图题、表题。图注和表注部分则无需翻译成英文。谢谢配合!

本刊编辑部