

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170628.011

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170628.0934.022.html>

血液透析联合血液灌流对尿毒症患者毒素清除率及颈动脉内膜的影响

王润蕾, 齐永灵, 杨 眉

(四川崇州市人民医院肾内科, 四川 崇州 611230)

[摘要] 目的:探讨血液透析(HD)联合血液灌流(HP)对尿毒症患者体内毒素清除率及颈动脉内膜的影响。方法:选取我院收治的尿毒症患者40例,随机分为对照组($n=20$)和研究组($n=20$),2组均进行常规HD治疗,研究组同时联合HP治疗,连续治疗3个月。检测并比较治疗前后2组毒素含量及清除率、血清炎症因子水平;采用超声诊断仪检测治疗前后2组颈动脉内膜中层厚度(IMT)变化。结果:治疗后2组Scr、BUN及研究组PTH、 β_2 -MG含量较治疗前明显降低($P<0.01$),且研究组PTH、 β_2 -MG含量明显低于对照组,PTH、 β_2 -MG清除率明显高于对照组($P<0.01$)。治疗后2组血清MDA、hs-CRP、IL-6、TNF- α 含量均较治疗前明显降低($P<0.05$),且研究组血清hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后对照组IMT及斑块面积均较治疗前明显增大($P<0.05$),研究组IMT及斑块面积无明显变化($P>0.05$);治疗后研究组斑块面积明显小于对照组($P<0.01$)。结论:HD联合HP可明显提高尿毒症患者中大分子毒素清除率,减轻患者机体炎症反应,同时可有效延缓动脉粥样硬化等心血管并发症的发生。

[关键词] 尿毒症;血液透析;血液灌流;毒素清除率;颈动脉内膜中层厚度

[中图分类号] R692.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)12-1630-03

Effect of hemodialysis combined with hemoperfusion on toxin clearance rate and the intima of carotid artery in uremic patients

WANG Run-lei, QI Yong-ling, YANG Mei

(Department of Nephrology, The People's Hospital of Chongzhou, Chongzhou City, Sichuan Province, 611230)

[Foundation Project]: This study is supported by Science and Technology People-Benefit Project of Chengdu. (grant No. 2014-22).

[Author]: WANG Run-lei (1973-), Male, Sichuan Chongzhou, M.B., Associate Chief Physician, Tel: 18180625118, E-mail: czwangrun200@126.com.

Received: 2017-06-12 Revised: 2017-06-20

JHMC, 2017; 23(12): 1630-1632

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the effect of hemodialysis (HD) combined with hemoperfusion (HP) on increasing the clearance rate of uremic toxins and improving the intima of carotid artery. **Methods:** A total of 40 patients with uremia who were treated in our hospital from May 2015 to Feb 2017 were selected and divided into control group ($n=20$) and the study group ($n=20$), and routine HD treatment was performed in the two groups; the study group was treated with HP at the same time, and two groups were treated for 3 months. The levels of toxins and clearance, serum levels of inflammatory factors were measured before and after treatment, and the intima media thickness (IMT) of the two groups was detected by ultrasonic diagnostic apparatus before and after treatment. **Results:** After treatment, the levels of PTH, BUN in the two groups and PTH, β_2 -MG in the study group were significantly lower than those before treatment ($P<0.01$), and the content of PTH and β_2 -MG in the study group was significantly lower than that in the control group, and the clearance rate of PTH and β_2 -MG was significantly higher than that of the control group ($P<0.01$). The serum levels of MDA, hs-CRP, IL-6 and TNF- α in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the serum levels of hs-CRP, IL-6 and TNF- α in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with before treatment, the

[基金项目] 成都市科技惠民项目(2014-22)

[作者简介] 王润蕾(1973-),男,四川崇州人,本科,副主任医师,电话:18180625118, E-mail: czwangrun200@126.com。

[收稿日期] 2017-06-12 **[修回日期]** 2017-06-20 **网络出版时间:** 2017-6-28 09:34

IMT and plaque area of the control group significantly increased after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and there was no significant change in IMT and patch area in the study group ($P > 0.05$); the plaque area of the study group was significantly smaller than that of the control group ($P < 0.01$). Conclusion: HD combined with HP can significantly increase the clearance rate of large molecule toxins in uremic patients, reduce the inflammatory reaction of patients, and effectively delay the occurrence of cardiovascular complications such as atherosclerosis.

[KEY WORDS] Uremia; Hemodialysis; Hemoperfusion; Toxin clearance rate; Intima media thickness

血液透析(HD)是进展至慢性肾衰即尿毒症患者的主要治疗方法,可改善尿毒症患者长期水钠潴留、酸碱失衡、维生素代谢紊乱等病理生理现象,提高患者生存率,然而长期HD导致顽固性高血压、透析相关性淀粉样变、肾性骨病及心血管并发症的发生率升高^[1,2]。研究表明^[3],尿毒症患者各种并发症的发生与HD无法有效清除中、大分子毒素具有一定的相关性。血液灌流(HP)通过将血液引入固态吸附剂以吸附的方式清除内外源性毒素,可有效清除中、大分子毒素,并减轻患者微炎症状态^[4]。本研究主要探讨HD联合HP治疗尿毒症的临床效果,并对其对患者毒素清除率及改善颈动脉内膜的作用进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年5月~2017年2月我院收治的尿毒症患者40例,符合改善肾脏疾病预后组织(KDIGO,2012年)制定的尿毒症标准^[5]。纳入标准:病情稳定者且HD透析3个月以上;年龄35~80岁;每日尿量 < 400 mL者;所有患者及家属均签署知情同意书。排除标准:合并肝功能损害、急慢性感染病史、恶性肿瘤、活动性风湿性疾病者。所有患者随机分为对照组($n = 20$)和研究组($n = 20$)。对照组男性14例,女性6例;平均年龄(44.4 ± 3.6)岁;平均病程(6.8 ± 3.4)年;原发病:慢性肾小球性肾炎7例,肾小球动脉硬化5例,糖尿病肾病3例,慢性间质性肾炎3例,慢性肾盂肾炎2例;研究组男性13例,女性7例;平均年龄(43.9 ± 3.5)岁;平均病程(6.7 ± 2.6)年;原发病:慢性肾小球性肾炎7例,肾小球动脉硬化6例,糖尿病肾病4例,慢性间质性肾炎2例,慢性肾盂肾炎1例。2组患者性别、年龄、病程、原发病等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性。

1.2 方法

对2组患者进行常规HD治疗,采用山外山SWS4000A血液透析机,德朗B16P聚砜膜透析器,3次/周,4~5 h/次,

血流量240 mL/min,碳酸氢盐透析液,流量约为500 mL/min,温度为 $36.5 \sim 37.5^\circ\text{C}$,血泵流量约为220~280 mL/min。研究组采用HD和HP进行治疗,每周进行2次常规HD和1次HP治疗,HP治疗采用博新MG150树脂血液灌流器,首先HP治疗2 h,然后去吸附柱,继续HD治疗2 h。2组均连续治疗3个月,治疗期间均接受基础治疗,抗凝治疗采用低分子肝素钠或低分子肝素钙,羟苯磺酸钙0.5 g/次,tid,口服,骨化三醇 $0.25 \mu\text{g}$ /次,qh,口服,同时注意饮食控制等。

1.3 观察指标

治疗前后分别抽取患者清晨空腹静脉血4 mL,3 000 r/min离心15 min,将上清分装后于 -80°C 冻存待测。采用全自动生化分析仪检测血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、甲状旁腺素(PTH)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)等毒素含量,并采用尿素清除分数(Kt/V)检测透析充分度,按 $Kt/V = -\ln(R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times R) \times UF/W$ 进行计算。采用分光光度法检测血浆丙二醛(MDA)水平,采用免疫比浊法检测血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,采用ELISA法检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。采用二维及彩色多普勒超声诊断仪检测颈动脉内膜中层厚度(IMT),并测量斑块面积。

1.4 统计学处理

采用SPSS22.0软件对数据进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,方差齐时采用 t 检验,方差不齐时采用非参数检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后毒素清除情况比较

治疗前2组Scr、PTH、BUN、 β_2 -MG水平无明显差异($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗后2组Scr、BUN及研究组PTH、 β_2 -MG含量明显降低($P < 0.01$),且研究组PTH、 β_2 -MG含量明显低于对照组,PTH、 β_2 -MG清除率明显高于对照组,组间差异显著($P < 0.01$)。见表1。

表1 两组治疗前后毒素清除情况比较($n = 20, \bar{x} \pm s$)

组别	Scr($\mu\text{mol/L}$)			PTH(pg/mL)			BUN(mmol/L)			β_2 -MG(ng/L)		
	治疗前	治疗后	清除率(%)	治疗前	治疗后	清除率(%)	治疗前	治疗后	清除率(%)	治疗前	治疗后	清除率(%)
研究组	952.9 \pm 105.6	469.6 \pm 90.7**	50.4 \pm 10.6	721.5 \pm 135.7	354.6 \pm 95.8**##	50.8 \pm 11.5##	25.9 \pm 5.6	10.7 \pm 3.9**	58.6 \pm 5.2	40.6 \pm 8.5	17.5 \pm 6.3**##	56.7 \pm 6.4##
对照组	922.5 \pm 103.8	491.3 \pm 96.1**	46.7 \pm 9.8	706.9 \pm 145.2	689.6 \pm 136.7	2.4 \pm 5.1	24.8 \pm 5.2	11.0 \pm 3.4**	55.8 \pm 5.1	39.4 \pm 8.2	38.7 \pm 7.6	1.7 \pm 3.2

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较,## $P < 0.01$ 。

2.2 两组治疗前后血清炎症指标比较

治疗前2组血清炎症指标无明显差异($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗后2组血清MDA、hs-CRP、IL-6、TNF- α 含量

均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且研究组血清hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平明显低于对照组,组间差异显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表2。

表2 两组治疗前后血清炎症指标比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	MDA($\mu\text{mol/L}$)		hs-CRP(ng/L)		IL-6(ng/L)		TNF- α (ng/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
研究组	5.7 \pm 2.5	3.6 \pm 2.2**	9.3 \pm 1.2	6.1 \pm 1.2**	168.5 \pm 25.3	122.2 \pm 17.5***#	12.2 \pm 6.2	6.9 \pm 2.1*#
对照组	5.5 \pm 2.2	4.1 \pm 2.1*	9.3 \pm 1.2	8.5 \pm 1.1*	172.7 \pm 23.2	157.2 \pm 20.5*	12.3 \pm 6.1	8.8 \pm 2.9**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组比较,# $P<0.05$,#* $P<0.01$ 。

2.3 两组治疗前后 IMT 及斑块面积变化比较

治疗前 2 组 IMT 及斑块面积无明显差异($P>0.05$);与治疗前比较,治疗后对照组 IMT 及斑块面积均明显增大($P<0.05$ 或 $P<0.01$),研究组 IMT 及斑块面积无明显变化($P>0.05$);治疗后研究组斑块面积明显小于对照组,2 组间差异显著($P<0.01$)。见表 3。

表3 两组治疗前后 IMT 及斑块面积变化比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	IMT(mm)		斑块面积(mm^2)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	0.95 \pm 0.23	0.93 \pm 0.24	24.16 \pm 9.58	24.33 \pm 9.66*#
对照组	0.90 \pm 0.25	1.07 \pm 0.26*	21.52 \pm 10.23	36.24 \pm 16.02**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组比较,# $P<0.05$,#* $P<0.01$ 。

3 讨论

维持性 HD 是尿毒症患者主要治疗方法,可模仿肾脏部分功能,通过清除体内毒素,纠正电解质紊乱达到改善患者临床症状,延长生存期的目的。但 HD 可有效清除尿毒症患者体内的分子量小于 500 KD 的 BUN、Scr 等小分子毒素,而对 PTH、 β 2-MG 等中、大分子毒素的清除力极为有限,长期在体内蓄积也造成了尿毒症患者神经、循环系统异常,并导致各种严重并发症的发生及高死亡率^[6]。高通量血液透析在上世纪 80 年代于临床广泛应用,其分子截留量高达 60 000 KD,然而其虽然能够清除部分中、大分子毒素,但其清除量仍低于这些中、大分子毒素在体内的蓄积量,患者仍会出现各种并发症^[7]。HP 作为一种独特的血液净化法,通过将尿毒症患者的血液引出体外,在活性炭或树脂等灌流器中固定吸附剂的吸附作用下,依据吸附亲和和层析原理,有效清除某些外源性毒物及内源性代谢产物,最终达到血液净化的目的。研究显示^[8],HP 可以清除 PTH、 β 2-MG 等中、大分子毒素及酚、胍、吲哚等中分子物质,但对水、电解质及 BUN 等的清除效率较低,因此 HP 不能单独用于尿毒症患者的透析治疗,临床常将其与 HD 联合使用,以达到有效清除毒素,并缓解患者临床症状的目的。

β 2-MG 是相对分子质量为 11 800 的单链多肽低分子蛋白,在体内主要由血小板、多形核白细胞及外周血淋巴细胞生成, β 2-MG 可自由通过肾小球毛细血管壁,绝大部分经肾脏吸收并分解,尿毒症患者体内 β 2-MG 含量可高达 20~50 mg/L,远远高于正常值。研究表明^[9],透析模式、尿毒症患者体内微炎

症环境等可加速 β 2-MG 的生成,并在各脏器及骨骼等处蓄积并形成淀粉样纤维,造成器官及组织受损,也是尿毒症患者常见并发症,因此 β 2-MG 在体内的含量也用于判断透析是否充分。研究表明^[10], β 2-MG 含量与尿毒症患者死亡率密切相关, β 2-MG 小于 27.5 mg/L 时患者可获得较高的生存率。PTH 是分子量 9400 的由甲状旁腺细胞分泌的多肽,尿毒症患者通常合并甲状旁腺功能亢进,造成 PTH 含量升高,进而出现骨代谢紊乱,同时 PTH 可破坏红细胞的完整性,并作用于白细胞,抑制机体免疫反应及心肌细胞能量代谢,造成免疫功能降低及心肌肥大、心衰的出现,危及全身多个系统。本研究中治疗后 2 组 Scr、BUN 及研究组 PTH、 β 2-MG 含量均较治疗前明显降低,且研究组 PTH、 β 2-MG 含量明显低于对照组,PTH、 β 2-MG 清除率明显高于对照组,2 组间差异显著。充分表明了 HD 联合 HP 可较好地清除体内小、中、大分子毒素,改善尿毒症患者电解质紊乱及酸碱失衡状态,缓解患者的临床症状,与李祥宝^[11]研究结果一致。

HD 联合 HP 可排除机体毒素和多余水分,减轻对机体的不良影响,但由于机体蛋白与透析液中葡萄糖降解产物形成的糖基化终产物及肠道屏障作用减弱,导致内毒素吸收增加等诸多因素,长期透析会使患者处于微炎症状态,而由于机体微炎症状态导致的心血管疾病及营养不良是尿毒症患者高病死率的主要危险因素^[12]。研究表明^[13],尿毒症患者心肌细胞及血管内皮细胞处于严重病理变化状态,随着疾病进展,心血管事件的危险因素增加。本研究通过考察患者治疗前后的血清 MDA、hs-CRP、IL-6、TNF- α 等炎症因子的含量,并通过二维及彩色多普勒超声诊断仪检测 IMT 进而判断患者机体炎症状态及动脉粥样硬化程度,结果显示,治疗后 2 组血清 MDA、hs-CRP、IL-6、TNF- α 含量均较治疗前明显降低,且研究组血清 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平明显低于对照组。治疗后对照组 IMT 及斑块面积均较治疗前明显增大,而研究组 IMT 及斑块面积无明显变化,且治疗后研究组斑块面积明显小于对照组。表明了 HD 联合 HP 可较好的抑制机体炎症反应程度,并延缓患者动脉粥样硬化的进程,对防止心血管发生症的发生具有明显的优势。

综上所述,HD 联合 HP 不仅可清除尿毒症患者体内水分及小分子物质,还可明显提高中大分子

(下转第 1636 页)

实践中推广应用。

参考文献

- 1 区觉璋, 贾翔, 陈淑群. 桂哌齐特联合甲钴胺对糖尿病周围神经病变患者神经传导速度、震动感觉阈值及血清指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(3): 349-352.
- 2 Bailey A, Wingard D, Allison M, et al. Acupuncture Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy in an American Indian Community[J]. J Acupunct Meridian Stud, 2017, 10(2): 90-95.
- 3 史蕊, 孙佩, 王璐璐, 等. 鼠神经生长因子联合维生素 D、甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 山东大学学报(医学版), 2016, 54(4): 64-67.
- 4 刘云涛, 潘劲芳, 简磊. 糖尿病周围神经病变患者血清基质细胞衍生因子-1 α 水平改变及鼠神经生长因子对其影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(7): 612-615.
- 5 Li X, Zhang J, Zhao W, et al. Effect of Tongxinluo on nerve regeneration in mice with diabetic peripheral neuropathy [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2015, 61(5): 103-107.
- 6 周昊玲, 颜灿群. 糖尿病周围神经病变的研究进展[J]. 西南军医, 2017, 19(1): 81-84.
- 7 Yang X, Yao W, Liu H, et al. Tangluoning, a traditional Chinese medicine, attenuates in vivo and in vitro diabetic peripheral neuropathy through modulation of PERK/Nrf2 pathway [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1014.
- 8 Pang B, Zhao TY, Zhao LH, et al. Huangqi Guizhi Wuwu Decoction for treating diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials [J]. Neural Regen Res, 2016, 11(8): 1347-1358.
- 9 李亚南, 毛全高, 沈锦华. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠与鼠神经生长因子治疗糖尿病周围神经病变的疗效比较[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(19): 2377-2380.
- 10 Peng L, Liu W, Zhai F, et al. Microvessel permeability correlates with diabetic peripheral neuropathy in early stage of streptozotocin-induced diabetes rats[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(7): 865-871.
- 11 李玉, 齐玲, 李军. 高压氧联合 α -硫辛酸对糖尿病周围神经病变患者神经功能及血清指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(13): 1394-1397.
- 12 Chen T, Gong X, Chen H, Zhang Y, Qu H. Chromatographic elution process design space development for the purification of saponins in Panax notoginseng extract using a probability-based approach [J]. J Sep Sci, 2016, 39(2): 306-315.
- 13 Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study[J]. BMC Neurol, 2016, 16(1): 251.
- 14 Jin YP, Su XF, Li HQ, et al. The Therapeutic Effect of Pancreatic Kininogenase on Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2016, 124(10): 618-621.
- 15 魏剑芬, 吴乃君, 陈冬, 等. 糖尿病周围神经病变患者血清铁蛋白与氧化应激反应的相关性[J]. 广东医学, 2014, 35(18): 2887-2890.
- 16 刘杰, 孙冰, 班博, 等. 糖尿病周围神经病变氧化应激等相关机制探讨[J]. 北京医学, 2015, 37(1): 16-19.

(上接第 1632 页)

毒素清除率,减轻患者机体炎性反应,提高了透析质量,同时可有效延缓动脉粥样硬化等心血管并发症的发生,是一种提高患者远期生存率的有效治疗方案。

参考文献

- 1 Chang CT, Wang GJ, Kuo CC, et al. Electronegative Low-density Lipoprotein Increases Coronary Artery Disease Risk in Uremia Patients on Maintenance Hemodialysis[J]. Medicine, 2016, 95(2): 2265.
- 2 Nakhaee S, Nasiri A, Waghei Y, et al. Comparison of Avena sativa, vinegar, and hydroxyzine for uremic pruritus of hemodialysis patients: a crossover randomized clinical trial[J]. Iranian Journal of Kidney Diseases, 2015, 9(4): 316-322.
- 3 罗丹, 林彬, 张浩, 等. 高通量血液透析对尿毒症患者血清磷及 iPTH 清除的疗效观察[J]. 重庆医学, 2016, 45(22): 3137-3139.
- 4 蔡文利, 苗书斋, 王沛育, 等. 血液灌流联合血液透析改善尿毒症患者周围神经病变疗效观察及机制研究[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(17): 1319-1322.
- 5 王海燕. KDIGO 慢性肾脏病评价及管理临床实践指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- 6 侯爱珍, 陈围元, 肖观清, 等. 尿毒症维持性血液透析患者的死亡原因[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(2): 283-285.
- 7 杨颖, 刘峻, 李芊, 等. 不同超滤量对高通量血液透析尿毒症毒素清除的影响[J]. 国际泌尿系统杂志, 2014, 34(5): 669-673.
- 8 Noriyuki E, Masashi M, Yoshiyuki O, et al. Treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column improves survival[J]. BMC Pulmonary Medicine, 2015, 15(1): 1-11.
- 9 郝峻峰, 任凯明, 张晓玲, 等. 残余肾功能对高通量透析患者尿毒症毒素水平的影响[J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(12): 1388-1392.
- 10 孙亦兵, 刘月英, 温红梅. 组合型人工肾治疗尿毒症脑病的疗效观察[J]. 宁夏医科大学学报, 2014, 36(4): 456-458.
- 11 李祥宝. 血液灌流联合血液透析对中分子毒素的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2015, 15(5): 289-292.
- 12 黄艾晶, 毛楠, 汪力, 等. 血液灌流联合血液透析在尿毒症周围神经病变治疗中的应用研究[J]. 世界中医药, 2016, 11(B06): 1738-1739.
- 13 王莉华, 侯晶晶, 高永宁, 等. Treg/Th17 细胞失衡对尿毒症血液透析患者微炎症因子及血管钙化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(22): 5691-5693.