

## 论著·临床研究

## 血液透析联合血液灌流治疗维持性血透患者的效果观察

龙 泉<sup>1</sup>, 秦纪平<sup>2</sup>, 李 蓉<sup>2</sup>, 常 娟<sup>2</sup>, 蒋更如<sup>3</sup>, 朱 淳<sup>2,3</sup>

1. 上海国际医学中心肾脏内科, 上海 201318; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院肾脏内科, 上海 202150; 3. 上海交通大学医学院附属新华医院肾脏内科, 上海 200092

**[摘要]** **目的**·观察血液透析(hemodialysis, HD)联合血液灌流(hemoperfusion, HP)对维持性血透(maintenance hemodialysis, MHD)患者的治疗效果,探讨组合型血液净化治疗在MHD患者中的有效性和安全性。**方法**·2017年7月—2018年7月,选取在上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院血透中心进行MHD的80例患者,采用随机数字表法将患者分为2组,即HD+HP组( $n=40$ )和HD组( $n=40$ )。每3个月随访一次,共随访1年。比较2组患者的实验室指标、透析充分性指标和肾脏疾病生活质量简表(Kidney Disease Quality of Life-Short Form, KDQOL-SF)评分的变化情况,并记录患者的转归、死因和不良事件。**结果**·1年治疗结束时,HD+HP组患者的甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -MG)、高敏C反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )以及左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)水平均显著低于HD组(均 $P<0.05$ ),而血红蛋白水平和KDQOL-SF评分均显著高于HD组(均 $P<0.05$ )。2组患者的铁代谢指标、血钙、血磷、血清白蛋白和尿素清除指数( $Kt/V$ )的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。HD+HP组和单纯HD组患者的全因死亡率分别为12.5%和32.5%。2组均未发现严重的不良事件。**结论**·HD联合HP治疗在清除MHD患者体内中大分子毒素、减轻体内微炎症状态、改善贫血和左心室肥厚方面的效果明显优于单纯HD治疗,同时在提高患者生活质量方面可能具有潜在优势。

**[关键词]** 血液透析;血液灌流;甲状旁腺激素; $\beta_2$ 微球蛋白;微炎症;贫血;生活质量

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.08.013 **[中图分类号]** R459.5 **[文献标志码]** A

## Effects of hemodialysis and hemoperfusion combination treatment on maintenance hemodialysis patients

LONG Quan<sup>1</sup>, QIN Ji-ping<sup>2</sup>, LI Rong<sup>2</sup>, CHANG Juan<sup>2</sup>, JIANG Geng-ru<sup>3</sup>, ZHU Chun<sup>2,3</sup>

1. Department of Nephrology, Shanghai International Medical Center, Shanghai 201318, China; 2. Department of Nephrology, Chongming Branch of Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 202150, China; 3. Department of Nephrology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**[Abstract]** **Objective**·To investigate the effects of hemodialysis (HD) and hemoperfusion (HP) combination treatment on maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods**·A total of 80 MHD patients in Chongming Branch of Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from July 2017 to July 2018 were randomly divided into two groups, i.e., HD+HP group ( $n=40$ ) and HD group ( $n=40$ ). The patients were followed up every 3 months for 1 year. The changes of laboratory indexes, dialysis adequacy indicators and quality of life scores of Kidney Disease Quality of Life-Short Form (KDQOL-SF) were compared between the two groups, and the prognosis, causes of death and adverse events were recorded. **Results**·At the end of one-year treatment, levels of parathyroid hormone (PTH),  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG), high sensitive C-reactive protein (hsCRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and left ventricular mass index (LVMI) were significantly lower in HD+HP group than those in HD group ( $P<0.05$ ), while the level of hemoglobin and the KDQOL-SF score were significantly higher in HD+HP group than those in HD group ( $P<0.05$ ). There were no significant differences in the indexes of iron metabolism, calcium, phosphorus, albumin and urea clearance index ( $Kt/V$ ) between the two groups ( $P>0.05$ ). The overall mortality rates of HD+HP group and HD group were 12.5% and 32.5%, respectively. No significant adverse events were observed during the follow-up. **Conclusion**·The effects of HD combined with HP on clearing middle and large molecular toxins, reducing microinflammation status, and improving renal anemia and left ventricular hypertrophy are better than those of only HD. There may be potential advantages of HD and HP combination in improving quality of life in MHD patients as well.

**[Key words]** hemodialysis (HD); hemoperfusion (HP); parathyroid hormone (PTH);  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG); microinflammation; anemia; quality of life

血液透析(hemodialysis, HD)主要通过弥散作用清除尿素氮、肌酐等小分子水溶性毒素,从而保持维持性血透(maintenance hemodialysis, MHD)患者内环境的稳

定。但HD对中大分子毒素、与蛋白结合率高的毒素以及脂溶性毒素的清除效果较差,由此造成各种HD长期并发症,极大地降低了患者的生活质量,增加了死亡风险。血

**[基金项目]** 上海市卫生和计划生育委员会科研课题(201540095)(Scientific Research Foundation of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, 201540095)。

**[作者简介]** 龙 泉(1981—),女,主治医师,博士;电子信箱:louisa0920@163.com。

**[通信作者]** 朱 淳,电子邮箱:zhuchun26@sina.cn。



液灌流 (hemoperfusion, HP) 是一种新型的血液净化方式, 通过灌流器中的吸附剂吸附毒物、药物及其代谢产物等, 达到清除这些物质的目的。HP 适用于常规 HD 不能或极少被清除的中大分子毒素, 但是对水溶性毒素的清除效果较差, 也不能纠正水、电解质和酸碱紊乱<sup>[1]</sup>。本研究将 HD 与 HP 2 种血液净化技术串联起来进行优势互补, 观察联合治疗对 MHD 患者实验室指标的影响以及对临床症状的改善情况, 从而探讨这种组合式血液净化疗法在 MHD 患者中的安全性和有效性。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2016 年 6 月在上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院血液净化中心, 筛选接受 MHD 治疗的尿毒症患者作为研究对象。受试者的入选标准: ①年龄 18 ~ 75 周岁, 性别不限。②透析龄  $\geq 2$  年的稳定 MHD 患者, 透析模式相对固定。③每周 2 ~ 3 次血液净化治疗, 每次 4 ~ 5 h; ④入选前 8 周尿素清除指数 ( $Kt/V$ )  $\geq 1.2$ 。排除标准: ①预期寿命  $< 1$  年者。②白细胞计数  $< 4 \times 10^9/L$  和/或血小板计数  $< 100 \times 10^9/L$  者。③近 8 周内曾发生脑血管意外、不稳定心绞痛、心肌梗死、心律失常、心包炎、心肌炎、心脏手术或外周血管手术史者。④慢性充血性心力衰竭, 心功能 IV 级者 [纽约心脏协会 (New York Heart Association, NYHA) 分级]。⑤存在活动性或慢性消化道出血, 或有明确凝血功能障碍者。⑥恶性肿瘤患者。⑦活动性感染患者。⑧妊娠或哺乳期患者。本研究经上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院伦理委员会批准。所有对象均签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 患者分组及治疗方法** 按随机数字表法把 80 例患者随机分为 2 组, 每组 40 例。HD+HP 组: 采取每周 2 ~ 3 次常规 HD 联合每 2 周 1 次 HP 治疗; 灌流器采用中性大孔吸附树脂 (HA130, 珠海健帆公司), 串联于透析器之前; 先采用 HD 联合 HP 治疗 2 h, 当 HP 系统趋于饱和时移除灌流设备, 设定血流量为 150 ~ 200 mL/min, 然后继续行单纯 HD 治疗 2 h。HD 组: 每周 2 ~ 3 次常规 HD。2 组患者 HD 治疗均采用聚砜膜空心纤维透析器 (F15, 山东威高公司), 血液流速为 200 ~ 250 mL/min。均采用碳酸氢盐透析液, 透析液流速均为 500 mL/min; 常规低分子肝素抗凝, 根据管路凝血及患者出血情况调整低分子肝素剂量。

**1.2.2 生活质量评估** 肾脏疾病生活质量简表 (Kidney Disease Quality of Life-Short Form, KDQOL-SF) 包含肾脏病和透析相关生存质量 (Kidney Disease Targeted Areas, KDTA) 量表和健康调查简表 (The MOS 36-Item Short-Form Health Survey, SF-36) 两部分, 是专门评估透析和肾脏病患者生活质量的量表, 在衡量 MHD 患者的生活质量方面具有良好的信度和效度<sup>[2]</sup>。KDTA 量表包括症状与不适 12 项、肾病对生活的影响 8 项、肾病给生活带来的负担 4 项、工作状况 2 项、认知功能 3 项、社交质量 3 项、性功能 2 项、睡眠状况 4 项、社会支持 2 项、透析工作人员的鼓励与支持 2 项、患者满意度 1 项。SF-36 量表包括生理功能 10 项、生理职能 4 项、躯体疼痛 2 项、总体健康 5 项、活力 4 项、社会功能 2 项、情感职能 3 项、精神健康 5 项, 健康变化 1 项。根据 KDQOL-SF 量表进行生活质量评分, 得分越高表示生活质量越好<sup>[3]</sup>。患者在研究人员指导下填写表格, 如患者因疾病或文化方面的原因不能独立完成, 则由研究人员协助完成。

**1.2.3 临床数据收集** 患者的常规临床数据从血透室每 3 个月 1 次的定期化验中获取。每半年检测一次血清高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hsCRP)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和  $\beta 2$  微球蛋白 ( $\beta 2$ -microglobulin,  $\beta 2$ -MG) 水平, 同时由同一经验丰富的超声医师对患者进行心脏彩色超声检查, 计算左心室质量指数 (left ventricular mass index, LVMI)。常规记录 2 组患者的不良事件, 记录失访患者的失访原因和患者的死亡原因。

### 1.3 统计学方法

用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 定性资料用频数和百分比表示; 定量资料 2 组间比较采用  $t$  检验, 定性资料的组间比较采用 Fisher 确切概率法。  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 入组患者的基本情况

总共纳入了 80 位 MHD 患者, 其中 HD+HP 组 40 位, HD 组 40 位。HD+HP 组患者的平均年龄 58.23 岁, 平均透析龄 6.25 年, 原发病包括慢性肾小球肾炎 18 例、糖尿病肾病 15 例、痛风性肾病 4 例、高血压良性肾小动脉硬化 2 例和成人显性遗传性多囊肾病 1 例。HD 组患者平均年龄 59.63 岁, 平均透析龄 6.23 年, 原发病构成依次为慢性肾小球肾炎 21 例、糖尿病肾病 9 例、高血压良性

肾小动脉硬化 7 例、成人显性遗传性多囊肾病 2 例和痛风性肾病 1 例。2 组患者的基线资料差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ ), 具有可比性 (表 1)。

表 1 2 组患者的基线资料  
Tab 1 Baseline clinical data of the patients in two groups

项目	HP+HD 组 (N=40)	HD 组 (N=40)	P 值
男 / 女 / n	31/9	15/25	0.729
年龄 / 岁	58.23 ± 11.40	59.63 ± 15.06	0.642
透析龄 / 年	6.25 ± 4.47	6.23 ± 3.30	0.981
白细胞计数 / (× 10 <sup>9</sup> /L)	6.55 ± 1.76	6.44 ± 1.79	0.772
血红蛋白 / (g/L)	105.13 ± 18.12	106.30 ± 15.87	0.761
血小板计数 (× 10 <sup>9</sup> /L)	154.27 ± 32.15	153.95 ± 39.17	0.918
白蛋白 / (mmol/L)	38.60 ± 3.89	38.20 ± 3.04	0.983
血钙 / (mmol/L)	2.34 ± 0.22	2.28 ± 0.22	0.226
血磷 / (mmol/L)	2.17 ± 0.47	2.07 ± 0.56	0.422
PTH <sup>®</sup> / (pg/L)	339.50 ± 175.18	349.14 ± 107.38	0.903
β2-MG / (mg/L)	24.64 ± 5.42	23.85 ± 5.13	0.859
血清铁 / (μmol/L)	9.78 ± 2.64	11.19 ± 3.36	0.817
总铁结合力 / (μmol/L)	46.08 ± 10.64	45.59 ± 8.36	0.821
铁蛋白 / (ng/mL)	162.22 ± 23.18	165.79 ± 17.91	0.893
hsCRP / (mg/L)	12.66 ± 3.52	13.71 ± 3.59	0.875
IL-6 / (pg/mL)	75.84 ± 11.65	79.27 ± 15.38	0.774
TNF-α / (pg/mL)	25.33 ± 17.25	26.45 ± 13.58	0.498
Kt/V	1.21 ± 0.23	1.33 ± 0.29	0.430
LVMI / (g/m <sup>2</sup> )	105.83 ± 17.29	103.99 ± 13.47	0.251

注: <sup>®</sup>PTH 为甲状旁腺激素 (parathyroid hormone)

表 2 2 组患者治疗期间的实验室指标比较  
Tab 2 Laboratory indexes of the patients in two groups during the treatment

项目	HD+HP 组				HD 组			
	3 个月 (N=40)	6 个月 (N=37)	9 个月 (N=33)	12 个月 (N=30)	3 个月 (N=38)	6 个月 (N=32)	9 个月 (N=27)	12 个月 (N=23)
白细胞计数 / (× 10 <sup>9</sup> /L)	6.77 ± 2.31	6.79 ± 2.14	6.83 ± 1.90	6.81 ± 1.81	7.29 ± 2.27	6.88 ± 1.98	7.01 ± 2.02	6.25 ± 1.80
血红蛋白 / (g/L)	107.84 ± 20.03	109.25 ± 17.17	112.37 ± 19.08	115.02 ± 12.63 <sup>®</sup>	107.26 ± 17.18	104.35 ± 16.83	105.58 ± 14.44	105.05 ± 13.55
血小板计数 (× 10 <sup>9</sup> /L)	158.88 ± 35.57	156.36 ± 29.91	155.04 ± 37.22	154.73 ± 43.24	155.19 ± 42.26	151.20 ± 35.27	152.87 ± 40.56	148.28 ± 44.38
白蛋白 / (mmol/L)	39.03 ± 4.28	38.79 ± 5.02	39.51 ± 4.77	38.43 ± 3.68	39.02 ± 3.54	40.16 ± 3.82	38.55 ± 4.07	38.38 ± 2.98
血钙 / (mmol/L)	2.42 ± 0.36	2.38 ± 0.28	2.35 ± 0.16	2.34 ± 0.19	2.42 ± 0.26	2.38 ± 0.18	2.30 ± 0.21	2.33 ± 0.19
血磷 / (mmol/L)	2.22 ± 0.35	2.18 ± 0.39	2.15 ± 0.21	2.10 ± 0.60	2.02 ± 0.66	2.14 ± 0.50	2.08 ± 0.48	2.11 ± 0.53
PTH / (pg/L)	306.66 ± 150.43	283.27 ± 120.32	235.49 ± 78.18	201.68 ± 59.32 <sup>®</sup>	351.24 ± 99.03	355.10 ± 88.25	330.37 ± 63.77	312.82 ± 50.25
β2-MG / (mg/L)	—	17.11 ± 6.18	—	13.37 ± 3.61 <sup>®</sup>	—	24.60 ± 4.39	—	22.92 ± 2.29
血清铁 / (μmol/L)	—	14.87 ± 10.57	—	12.91 ± 8.25	—	15.61 ± 11.89	—	13.13 ± 9.21
总铁结合力 / (μmol/L)	—	45.68 ± 9.11	—	42.51 ± 6.95	—	45.19 ± 10.74	—	46.33 ± 8.56
铁蛋白 / (ng/ml)	—	168.26 ± 99.18	—	171.08 ± 100.83	—	167.20 ± 102.53	—	165.69 ± 101.43
hsCRP / (mg/L)	—	10.52 ± 4.67	—	6.73 ± 2.95 <sup>®</sup>	—	12.99 ± 4.06	—	11.27 ± 3.31

2.2 治疗过程中临床指标的变化情况

在治疗过程中观察到: HP+HD 组患者的血红蛋白水平有逐渐升高趋势, 而炎症指标 hsCRP、IL-6 和 TNF-α 的水平、中大分子毒素 PTH 和 β2-MG 水平以及左心室肥厚指标 LVMI 则有逐渐降低的趋势; 其他指标无明显的变化趋势。HD 组患者所有的实验室指标在治疗的所有时间点都无明显的变化趋势。

在 1 年治疗期结束时, 与基线相比, HD+HP 组患者的 hsCRP [(12.66 ± 3.52) mg/L vs (6.73 ± 2.95) mg/L,  $P=0.027$ ]、IL-6 [(75.84 ± 11.65) pg/L vs (35.19 ± 9.03) pg/L,  $P=0.033$ ]、TNF-α [(25.33 ± 17.25) pg/mL vs (12.07 ± 6.47) pg/mL,  $P=0.030$ ]、PTH [(339.50 ± 175.18) pg/L vs (201.68 ± 59.32) pg/L,  $P=0.042$ ]、β2-MG [(24.64 ± 5.42) mg/L vs (13.37 ± 3.61) mg/L,  $P=0.036$ ]、LVMI [(105.83 ± 17.29) g/m<sup>2</sup> vs (87.21 ± 14.12) g/m<sup>2</sup>,  $P=0.039$ ] 水平均显著降低, 血红蛋白水平显著升高 [(105.13 ± 18.12) g/L vs (115.02 ± 12.63) g/L,  $P=0.045$ ]。HD+HP 组与 HD 组患者相比, 上述指标差异也存在统计学意义 (均  $P<0.05$ ) (表 2)。铁代谢相关指标、血钙、血磷、白蛋白、白细胞和血小板计数以及 Kt/V 水平组间差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。HD 组与基线时相比, 各项指标的变化亦无统计学意义 (均  $P>0.05$ ) (表 2)。这些结果提示 HD 联合 HP 治疗较单纯 HD 治疗改善了 MHD 患者的贫血、微炎症状态和左心室肥厚, 对中大分子毒素的清除效果更好, 但是对透析充分性和血清钙磷水平无明显影响, 没有引起白细胞减少、血小板减少和营养不良等不良事件。

(续表 2)

项目	HD+HP 组				HD 组			
	3 个月 (N=40)	6 个月 (N=37)	9 个月 (N=33)	12 个月 (N=30)	3 个月 (N=38)	6 个月 (N=32)	9 个月 (N=27)	12 个月 (N=23)
IL-6/ (pg/mL)	—	58.31±8.13	—	35.19±9.03 <sup>⑤</sup>	—	82.32±18.09	—	85.56±20.63
TNF-α/ (pg/mL)	—	16.24±9.50	—	12.07±6.47 <sup>⑤</sup>	—	30.05±15.53	—	34.11±16.79
Kt/V	1.22±0.33	1.21±0.16	1.23±0.25	1.24±0.21	1.25±0.17	1.24±0.13	1.22±0.19	1.20±0.30
LVMI/ (g/m <sup>2</sup> )	—	94.06±16.33	—	87.21±14.12 <sup>⑦</sup>	—	105.93±20.88	—	106.95±17.36

注: <sup>①</sup> P=0.044, <sup>②</sup> P=0.025, <sup>③</sup> P=0.038, <sup>④</sup> P=0.017, <sup>⑤</sup> P=0.021, <sup>⑥</sup> P=0.032, <sup>⑦</sup> P=0.035, 与 HD 组比较。—表示未检测

2.3 患者的转归及预后

在为期 1 年的治疗期间, HP+HD 组有 5 例患者失访, 其中 2 例转外院行 HD, 2 例转腹膜透析, 1 例接受肾移植手术。HD 组有 4 例患者失访, 其中 2 例转外院行 HD, 2 例转腹膜透析。HP+HD 组有 5 例患者死亡, 死因分别是脑出血 (2 例)、晚期肿瘤 (1 例)、感染性休克 (1 例)、心肌梗死 (1 例), 全因死亡率为 12.5%。HD 组共有 13 例患者死亡, 死因分别是脑出血 (5 例)、晚期肿瘤 (3 例)、感染性休克 (2 例)、心肌梗死 (1 例)、重症肺炎呼吸衰竭 (1 例)、死因不详 (1 例), 全因死亡率为 32.5%。HD+HP 组患者的全因死亡率较低, 提示 HD 联合 HP 治疗可能具有一定的生存优势。

2.4 患者的生活质量

2 组患者基线 KDTA 总分和 SF-36 总分的差别无统计学意义 (均 P>0.05)。1 年治疗结束时, HD+HP 组患者的 KDTA 总分和 SF-36 总分均显著高于治疗前的基线水平, 以及 HD 组患者, 差异均具有统计学意义 (均 P<0.05)。生活质量的改善具体表现为患者的皮肤瘙痒、乏力、食欲减退、睡眠质量、躯体疼痛、总体健康等项目评分明显增加, 患者满意度显著提高 (表 3)。HD 组在 1 年治疗结束时的 KDTA 总分和 SF-36 总分较治疗前无明显变化 (均 P>0.05)。这提示 HD 联合 HP 治疗较单纯 HD 治疗显著提高了 MHD 患者的生活质量。

表 3 2 组患者治疗前后的生活质量评分  
Tab 3 Quality of life score of the patients in two groups

项目	HD+HP 组		HD 组	
	治疗前 (N=40)	治疗后 (N=30)	治疗前 (N=40)	治疗后 (N=23)
KDTA 总分	62.32±14.28	75.99±30.18 <sup>①②</sup>	58.73±13.07	60.99±16.17
症状与不适	74.91±16.44	83.72±31.26 <sup>③④</sup>	77.29±17.85	76.06±14.41
肾病对生活造成的影响	59.06±21.84	57.44±19.81	56.81±22.17	58.17±25.26
肾病给生活带来的负担	28.17±10.76	30.51±12.89	25.79±11.01	27.38±15.49
工作状态	30.29±15.88	28.77±12.12	33.92±17.09	35.57±14.22
认知功能	68.33±24.79	65.67±26.33	65.11±25.43	62.13±21.08
社交质量	66.24±20.80	69.53±24.07	68.77±23.41	66.42±22.77
性功能	50.31±28.74	49.89±26.40	47.65±25.16	44.24±23.36
睡眠状况	63.57±25.79	70.02±28.97 <sup>③④</sup>	59.92±23.73	56.76±24.05
社会支持	74.88±26.91	72.86±28.11	77.49±22.22	75.48±25.51
透析人员的鼓励与支持	78.93±17.27	79.05±18.88	75.95±18.03	78.30±17.66
患者满意度	64.68±32.03	73.26±29.82 <sup>③④</sup>	61.27±29.11	59.89±26.37
SF-36 总分	61.96±20.25	72.27±25.30 <sup>③④</sup>	57.51±18.75	59.76±19.46
生理功能	68.29±23.44	70.82±26.88	64.92±24.18	62.67±25.55
生理职能	32.24±12.03	35.19±14.05	29.16±15.33	31.27±13.42
躯体疼痛	67.28±21.60	78.69±25.35 <sup>③④</sup>	71.12±25.06	70.09±23.31

(续表 3)

项目	HD+HP 组		HD 组	
	治疗前 (N=40)	治疗后 (N=30)	治疗前 (N=40)	治疗后 (N=23)
总体健康	44.47 ± 17.04	55.21 ± 19.04 <sup>①②</sup>	40.29 ± 13.31	37.24 ± 11.03
活力	58.13 ± 24.96	60.33 ± 23.45	56.82 ± 12.57	55.28 ± 20.01
社会功能	59.29 ± 17.30	57.98 ± 15.27	56.06 ± 20.89	55.44 ± 16.24
情感职能	55.66 ± 16.75	57.06 ± 18.21	52.05 ± 13.22	54.35 ± 14.97
精神健康	63.78 ± 24.09	66.77 ± 24.29	66.14 ± 21.88	67.87 ± 23.35

注: <sup>①</sup>  $P=0.041$ , <sup>②</sup>  $P=0.044$ , <sup>③</sup>  $P=0.042$ , <sup>④</sup>  $P=0.046$ , <sup>⑤</sup>  $P=0.040$ , <sup>⑥</sup>  $P=0.048$ , <sup>⑦</sup>  $P=0.039$ , 与 HP+HD 组治疗前比较; <sup>⑧</sup>  $P=0.043$ , <sup>⑨</sup>  $P=0.047$ , <sup>⑩</sup>  $P=0.038$ , <sup>⑪</sup>  $P=0.039$ , <sup>⑫</sup>  $P=0.037$ , <sup>⑬</sup>  $P=0.046$ , <sup>⑭</sup>  $P=0.028$ , 与 HD 组治疗后比较

## 2.5 不良事件

HD+HP 组和 HD 组中分别有 2 例和 5 例患者出现低血压, 经过调低血流量和静脉给予生理盐水后, 血压恢复正常。HD+HP 组中有 2 例患者出现皮肤瘙痒和皮疹, 予以抗过敏治疗后症状缓解。2 组患者中均未发现白细胞和血小板明显下降, 无其他不良事件发生。

## 3 讨论

近年来随着高血压病和糖尿病的发病率不断升高, 全球和中国的慢性肾病患者数量也在不断增加。北京大学第一医院肾内科团队领衔的全国大型流行病学研究<sup>[4]</sup>结果显示, 2012 年我国慢性肾病的患病率高达 10.8%, 估计我国慢性肾病患者人数多达 1 亿 2 000 万。HD 仍是我国慢性肾病患者发展至尿毒症期的主要肾脏替代治疗方式。上海市透析登记系统的数据<sup>[5]</sup>显示: 截至 2016 年底, 上海市登记在册的 MHD 患者人数已达 12 314 人。面对如此庞大的透析患者人群, 如何提高他们的透析质量和生活质量, 减少并发症, 改善预后, 就成了亟待解决的问题。

HP 所使用的灌流器是由高分子材料所制成的大孔形吸附树脂, 因此对中大分子脂溶性毒素以及蛋白结合率高的毒素的清除效果较好, 但对水分和小分子水溶性毒素清除效果欠佳。临床上常将 HP 作为药物过量和中毒患者的抢救手段。国外学者还使用多黏菌素 B 包被的血液灌流器进行 HP 治疗, 成功地救治了脓毒症休克和快速进展性间质性肺炎的患者<sup>[6-7]</sup>。普通 HD 主要通过弥散清除尿素氮、肌酐、尿酸等小分子水溶性为主的毒素, 而对引起 HD 长期并发症的中大分子毒素 (如  $\beta_2$ -MG 和 PTH)、与蛋白结合率高的毒素以及脂溶性毒素难以清除。从理论上讲, HD+HP 的串联组合型血液净化方式能优势互补, 全面清除多种尿毒症毒素, 调节水、电解质和酸碱平衡, 从而达到稳定内环境的目的。中国学者在严重的过敏性紫癜和急

性胰腺炎的治疗中对 HP+HD 的联合治疗进行了探索性的尝试, 取得了不错的临床效果<sup>[8-9]</sup>。但是在尿毒症 MHD 患者中, 观察 HP+HD 联合治疗的效果和安全性方面的研究并不多。

本研究发现, HD+HP 联合治疗降低中大分子毒素  $\beta_2$ -MG 和 PTH 水平的效果显著优于单纯 HD 治疗, 而血钙和血磷水平在 HP+HD 联合治疗前后没有显著性差异。推测可能是由于本研究采用的 HA130 型血液灌流器的吸附剂是中性大孔吸附树脂, 主要吸附相对分子质量为 300 ~ 50 000 的物质, 而 PTH 和  $\beta_2$ -MG 的相对分子质量分别为 9 500 和 11 800, 因此对 PTH 和  $\beta_2$ -MG 的清除效果较好。我们的研究结果与 Gao 等<sup>[10]</sup>先前报道的结果类似。他们纳入了 40 例 MHD 患者进行了随机对照临床试验, 最后发现 HP+HD 联合治疗较单纯 HD 治疗对血清 PTH、 $\beta_2$ -MG 和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (cystatin C, CysC) 的清除效果更好。 $\beta_2$ -MG 在体内蓄积会引起透析相关淀粉样变性和腕管综合征。PTH 水平升高会导致继发性甲状旁腺功能亢进 (secondary hyperparathyroidism, SHPT)<sup>[11-13]</sup>, 因此 HP 联合 HD 治疗可能对改善 MHD 患者的 SHPT 和透析相关淀粉样变性大有裨益。理论上讲, 血液透析滤过 (hemodiafiltration, HDF) 治疗也能较好地清除中大分子毒素, 但需要置换液, 对透析用水的质量要求更高, 对患者的血流量要求也更高。而 HP 操作更简单, 对透析用水和患者血流量的要求相对较低, 临床上更具有可操作性。目前直接比较 HP+HD 与 HD+HDF 联合治疗对中大分子毒素的临床研究数据还很缺乏, 未来的临床试验可着眼于此问题的探讨。

由于多种原因 (如尿毒症毒素的作用、透析膜的生物不相容、透析液中内毒素的污染等), MHD 患者中普遍存在微炎症状态, 微炎症状态会进一步导致动脉粥样硬化和营养不良, 临床上称为营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征, 增加了 MHD 患者的死亡率。hsCRP、IL-6 和

TNF- $\alpha$  是反映体内微炎症状态最常用的临床指标。本研究发现, 在为期 1 年的治疗结束时, HD+HP 联合治疗患者的 hsCRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平较单纯 HD 治疗组患者和基线时均显著降低, 并且在整个治疗过程中, 3 种炎症因子水平也是逐渐降低的。而反映营养状态的血清白蛋白水平在治疗前后和治疗过程中均无明显变化。Zhang 等<sup>[14]</sup> 的前瞻性随机两阶段交叉试验结果也发现, 在 MHD 患者中应用 HP+HD 联合治疗, 显著降低了血清中晚期糖基化产物(蛋白结合率高的大分子毒素代表, 同时也是氧化应激反应的标志物和产物)和炎症因子 TNF- $\alpha$  的水平。这些结果均表明 HP 联合 HD 治疗对炎症因子的清除效果较好, 能一定程度上减轻 MHD 患者体内的微炎症状态。这一获益可能是由于 HA130 型血液灌流器的吸附剂是中性大孔吸附树脂, 对 hsCRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  中大分子蛋白结合率高的物质吸附力强。未来还需要更大规模、更长随访时间的临床试验来验证 HP+HD 联合治疗对 MHD 患者微炎症状态的影响。

肾性贫血是 MHD 患者常见的并发症, 也是心血管疾病的独立危险因素。透析预后与实践模式研究(Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study, DOPPS)发现, 血红蛋白每升高 10 g/L, MHD 患者的死亡风险降低 6%, 住院风险降低 4%<sup>[15]</sup>。我们的研究发现: HP+HD 联合治疗较单纯 HD 治疗提高患者的血红蛋白水平约 10 g/L, 而血清铁、铁蛋白和总铁结合力等铁代谢指标在治疗前后无显著变化。提示 HD 联合 HP 治疗不是通过改善铁代谢而改善 MHD 患者的肾性贫血状况的。造成 MHD 患者肾性贫血的原因很多[如铁缺乏、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)抵抗、存在 SHPT、微炎症状态等]。本研究中贫血的改善推测可能与 HP+HD 联合治疗降低了体内的微炎症状态和氧化应激水平, 从而减轻了 EPO 抵抗有关, 也可能与改善了 MHD 患者的 SHPT 有关。关于肾性贫血的获益及其机制还需要更多随机对照临床试验和基础研究来加以探讨。

左心室肥厚是 MHD 患者中最常见的心血管事件之一, 显著增加患者的心血管死亡率。本研究发现, 经过 1 年的 HP+HD 联合治疗, LVMI 从基线的  $(105.83 \pm 17.29) \text{ g/m}^2$  降低至结束时的  $(87.21 \pm 14.12) \text{ g/m}^2$ 。我们知道, 影响 LVMI 的因素众多, 包括患者的血压、超滤量、血脂、血红蛋白、微炎症状态等多种因素。本研究中, HP+HD 组患者的血红蛋白水平在治疗后升高, 炎症因子水平在治疗后降低, 而血压、血脂和超滤量等指标在治疗前后无显著变化。因此我们推测 LVMI 的改善可能与 MHD 患者的贫血和微炎症状态改善有关。Xu 等<sup>[16]</sup> 纳入 112 名 MHD 患

者的研究发现, 无论是在单变量分析还是二元逻辑回归模型中, hsCRP 水平都与 LVMI 正相关。Monfared 等<sup>[17]</sup> 的研究也发现, hsCRP 和收缩压水平是 MHD 患者左心室肥厚的独立预测因素。这些结果有助于解释 HP+HD 联合治疗对 LVMI 的改善机制, 当然还需要更多的基础和临床研究加以证实。

皮肤瘙痒、睡眠障碍、不安腿综合征、疼痛等是影响 MHD 患者生活质量的重要原因。延长透析时间以及进行 HDF 治疗能一定程度改善上述症状。但是关于 HD+HP 联合治疗对尿毒症全身症状改善效果的研究却不多。Li 等<sup>[18]</sup> 纳入了 90 例 MHD 患者, 将其分为对照组、HA330 血滤器 HP 治疗组和 HA130 血滤器 HP 治疗组; 研究发现, 2 个 HP 治疗组患者的难治性尿毒症瘙痒症状明显好于对照组, 但 2 组之间无显著差异。本研究虽是小样本的随机对照研究, 也初步发现 HD+HP 联合治疗能显著提高 KDTA 总评分和 SF-36 总评分, 患者生活质量提高。具体表现为: 皮肤瘙痒、乏力、食欲减退、睡眠质量、躯体疼痛、总体健康等情况明显改善, 满意度显著提高。这些症状的改善可能与 PTH 和  $\beta_2$ -MG 等中大分子毒素被有效清除有关<sup>[19]</sup>。

除了改善生活质量外, 本研究还发现 HP+HD 组患者的全因死亡率(12.5%)低于 HD 组(32.5%)。这一获益可能与改善贫血、微炎症状态和左心室肥厚有关。当然本研究样本量偏小, 随访时间偏短, 得出 HD+HP 治疗能降低 MHD 患者全因死亡率这一结论为时尚早, 需要进一步的临床研究来证实。

同 HD 一样, HP 过程中也可能出现发热、出血、凝血、失血、空气栓塞、透析器过敏等不良反应, 其中以白细胞和血小板计数降低最为常见。本研究在 1 年的治疗期间, 未发现治疗前后白细胞和血小板计数有显著变化。虽然有少数患者在治疗过程中出现低血压和过敏反应, 但经过相应治疗后症状均缓解。提示长达 1 年的 HD+HP 联合治疗总体的安全性良好。

当然本研究也存在以下不足: ①研究的患者样本量偏小。②随访时间偏短, 只能初步观察患者生活质量和生存结局的变化趋势, 无法判断患者长期生存结局; 只能提示 HP+HD 联合治疗与临床获益之间的相关性, 无法证明两者之间的因果关系。③未进行多因素分析来校正混杂因素对结果的影响, 比如未对所使用的铁剂和重组 EPO 的剂量进行校正, 来分析 HD+HP 治疗对血红蛋白水平的实际影响程度; 以及未对钙剂、西那卡塞等药物的使用剂量进行校正, 来排除药物因素对 PTH 水平的影响。

综上所述, 本研究初步证实: HD 联合 HP 治疗尿毒

症 MHD 患者具有良好的临床疗效,可以显著降低中大分子毒素的水平,改善微炎症状态、肾性贫血和左心室肥厚,同时在提高患者生活质量方面具有一定的优势;此

外,HD 联合 HP 治疗无明显不良反应,安全性良好。因此这种新型的组合适血液净化技术值得在临床中进一步推广应用。

## 参·考·文·献

- [1] Mandolfo S, Borlandelli S, Imbasciati E. Leptin and  $\beta$  2-microglobulin kinetics with three different dialysis modalities[J]. *Int J Artif Organs*, 2006, 29(10): 949-955.
- [2] Chow SK, Tam BM. Is the Kidney Disease Quality of Life-36 (KDQOL-36) a valid instrument for Chinese dialysis patients?[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15(12): 199-205.
- [3] Bataclan RP, Dial MA. Cultural adaptation and validation of the Filipino version of Kidney Disease Quality of Life-Short Form (KDQOL-SF version 1.3) [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2009, 14(7): 663-668.
- [4] 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.
- [5] 上海市肾内科临床质量控制中心. 2017 年上海市透析登记报告[R]. 上海: 上海市肾内科临床质量控制中心, 2017: 5.
- [6] Fujii T, Ganeko R, Kataoka Y, et al. Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(2): 167-178.
- [7] Ichiyasu H, Horio Y, Masunaga A, et al. Efficacy of direct hemoperfusion using polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) in rapidly progressive interstitial pneumonias: results of a historical control study and a review of previous studies[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2017, 11(7): 261-275.
- [8] 朱颖,董扬,徐达良,等. 血液灌流治疗儿童重症腹型过敏性紫癜的临床疗效和机制探讨[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(5): 378-382.
- [9] Li Z, Wang G, Zhen G, et al. Effects of hemodialysis combined with hemoperfusion on severe acute pancreatitis[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2018, 29(2): 198-202.
- [10] Gao XF, Li JD, Guo L, et al. Effect of hybrid blood purification treatment on secondary hyperparathyroidism for maintenance hemodialysis patients[J]. *Blood Purif*, 2018, 46(1): 19-26.
- [11] Eddington H, Sinha S, Kalra PA. Vascular calcification in chronic kidney disease: a clinical review[J]. *J Ren Care*, 2009, 35(Suppl 1): 45-50.
- [12] 柳红婷,周新花,袁瑾. 不同血液净化方式对慢性肾衰竭患者甲状旁腺素的影响[J]. *现代医药卫生*, 2011, 27(3): 413-414.
- [13] 纪镇华,孙艺,郑华,等. 组合式血液净化对尿毒症患者血磷及甲状旁腺素的影响[J]. *山东医药*, 2011, 51(49): 67-68.
- [14] Zhang Y, Mei CL, Rong S, et al. Effect of the combination of hemodialysis and hemoperfusion on clearing advanced glycation end products: a prospective, randomized, two-stage crossover trial in patients under maintenance hemodialysis[J]. *Blood Purif*, 2015, 40(2): 127-132.
- [15] Robison BM, Larkina M, Bieber B, et al. Evaluating the effectiveness of IV iron dosing for anemia management in common clinical practice: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 330.
- [16] Xu Y, Chen Y, Li D, et al. Hypertension, fluid overload and micro inflammation are associated with left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis patients[J]. *Ren Fail*, 2013, 35(9): 1204-1209.
- [17] Monfared A, Salari A, Kazemnezhad E, et al. Association of left ventricular hypertrophy with high-sensitive C-reactive protein in hemodialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(6): 1679-1686.
- [18] Li WH, Yin YM, Chen H, et al. Curative effect of neutral macroporous resin hemoperfusion on treating hemodialysis patients with refractory uremic pruritus[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(12): e6160.
- [19] 方建江,裘晓惠. 不同血液净化方式对慢性肾衰患者甲状旁腺素和  $\beta$ 2 微球蛋白的影响[J]. *现代实用医学*, 2006, 18(2): 108-109.

[收稿日期] 2019-03-08

[本文编辑] 瞿麟平