

组合人工肾、血液透析滤过、高通量透析对尿毒症脑病患者 中大分子毒素清除效果观察*

张文阁, 李 强, 张 璐, 刘 翠, 和兴彩, 贺艳光, 高正玉

石家庄肾病医院肾六科(石家庄 050061)

摘 要 目的:对比组合人工肾、血液透析滤过、高通量透析三种血液净化模式对尿毒症脑病患者中大分子毒素清除效果。方法:选择规律透析的尿毒症脑病患者 150 例,治疗期间均停止口服钙剂及维生素 D 或其类似物。将其随机分为透析滤过组(HDF)、组合人工肾组(HD+HP)、高通量透析组(HFHD)各 50 例。各组均行每周 3 次的血液透析,透析液钙浓度 1.5mmol/L,其中每周前 2 次为普通透析,第 3 次用 HDF、HD+HP 或 HFHD 的模式,4h/次。第 1 次治疗前和治疗后、治疗 8 周后,分别抽取三组患者的血标本,检测血常规、血 iPTH、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平、电解质等。结果:三组患者 iPTH、 β_2 -MG、血磷水平在第 1 次治疗后均较治疗前显著降低($P<0.05$),且 HD+HP 组效果最明显,血肌酐、尿素氮、血钙、白蛋白、血红蛋白等第 1 次治疗后与治疗 8 周后相比差异无统计学意义($P>0.05$)。三组患者 iPTH、 β_2 -MG、血磷水平在治疗 8 周后均较第 1 次治疗后显著降低($P<0.05$),且与 HDF 组和 HFHD 组比较,HD+HP 组血 iPTH、 β_2 -MG 浓度下降水平最明显($P<0.05$)。结论:尿毒症脑病患者接受血液透析滤过、组合型人工肾、高通量透析治疗,均能有效地清除血 iPTH、 β_2 -MG、血磷,以 HD+HP 清除效果最明显。

主题词 尿毒症/治疗 @脑病 肾透析 血液透析滤过 @中分子毒素

中图分类号:R692.5 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2017.07.029

Combination of artificial kidney dialysis, blood filtration, high flux dialysis in patients with uremia encephalopathy in macromolecular toxin removal effect observation

Zhang Wenge, Li Qiang, Zhang Lu, et al.

Shijiazhuang Kidney Disease Hospital Kidney Six Families(Shi Jiazhuang 050061)

Abstract Objective: to compare the combination of artificial kidney dialysis, blood filtration, high flux dialysis three blood purification in patients with uremia encephalopathy in macromolecule toxins removal effect. Methods: Chosed regular dialysis uremic encephalopathy patients 150 cases, observed during treatment were discontinued oral calcium and vitamin D or its analogues, in three times a week, on the basis of regular hemodialysis were randomly divided into: it dialysis filtration (HDF) group, the combination of artificial kidney group (HD+HP), high flux dialysis group (HFHD), 50 cases each. Hemodialysis group were performed three times a week, the dialysate calcium concentration tendency for 1.5mmol/L, the top 2 times for the common dialysis, 3 times with HDF, HD + HP or HFHD, 4 h/time. First before treatment, after the first treatment, 8 weeks after treatment, extraction of three groups of patients with blood specimens respectively, detection of blood routine, blood iPTH, β_2 -MG, electrolyte, etc. Results: three groups of patients iPTH, β_2 -MG, blood phosphorus levels in the first time after treatment than before treatment significantly reduced ($P<0.05$), and HD+HP group effect was most obvious, serum creatinine, blood urea nitrogen, blood calcium, albumin, hemoglobin, including 1 time after treatment compared with 8 weeks after treatment there was no statistically significant difference ($P>0.05$). Three groups of patients iPTH, β_2 -MG, blood phosphorus levels in 8 weeks after treatment were significantly reduced after the first treatment ($P<0.05$), and compared with HDF group and HFHD group, group combination artificial kidney blood iPTH, beta 2 -microglobulin concentrations decrease level was the most obvious ($P<0.05$). Conclusion: uremia encephalopathy patients HDF, HD+HP, HFHD can effectively remove blood iPTH, β_2 -MG, blood phosphorus, with HD+HP group to remove the most obvious effect.

Key words Uremia/therapy @Encephalopathy Renal dialysis Hemodia filtration @The molecules of a poison

* 石家庄市科学技术研究与发展指导计划项目(151461093)

尿毒症是慢性肾衰竭的终末发展阶段,血液净化是尿毒症患者最有效替代治疗方法之一。多项研究证

实,中大分子毒素是规律血液透析患者慢性并发症产生的主要因素,临床上可出现透析相关性淀粉样变、腕管综合征、甚至可导致尿毒症脑病。尿毒症脑病患者在透析模式选择方面,各家透析方案不一,疗效各异。研究以规律血液透析治疗为基础,采用对比法,对比血液透析滤过、组合人工肾、高通量透析三种模式,治疗尿毒症脑病疗效,意在找寻一种效果更好、更安全的治疗方案,提高尿毒症脑病患者生活质量,现报告如下。

资料与方法

1 一般资料 选取我院 2013 年 1 月至 2016 年 1 月,尿毒症脑病接受维持性血液透析治疗的患者 150 例,将其分为 HDF 组、HP+HD 组和 HFHD 组各 50 例。HDF 组男性 23 例,女性 27 例,年龄 20~70 岁,平均 (43.8 ± 9.7) 岁,透析月龄 (31.5 ± 18.7) ;原发病:慢性肾小球肾炎 26 例,糖尿病肾病 15 例,高血压肾损害 4 例,梗阻性肾病 2 例,多囊肾 2 例,病因不明 1 例。HP+HD 组男性 24 例,女性 26 例,年龄 18~71 岁,平均 (47.6 ± 5.8) 岁,透析月龄 (32.2 ± 17.4) ;原发病:慢性肾小球肾炎 27 例,糖尿病肾病 14 例,高血压肾损害 6 例,梗阻性肾病 2 例,多囊肾 1 例。HFHD 组男性 27 例,女性 23 例,年龄 21~69 岁,平均 (42.5 ± 6.7) 岁,透析月龄 (32.4 ± 13.6) ;原发病:慢性肾小球肾炎 26 例、糖尿病肾病 13 例,高血压肾损害 6 例,梗阻性肾病 2 例,多囊肾 2 例,病因不明 1 例。三组患者的基本资料(年龄、性别、病因)比较,及单室尿素清除指数(K_t/V)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);全部患者均符合尿毒症脑病的诊断标准^[1],既往没有神经精神病史,及其他系统性疾病所致的神经系统损害,经脑电图及头颅 CT 检查排除脑血管等器质性病变;排除①严重心肺功能不全,②严重脏器疾病,③恶性肿瘤,④严重急慢性感染,⑤过敏体质,⑥高血压脑病,⑦透析失衡综合征。所有入选患者均行规律透析,透析月龄 3 个月以上,有稳定性的血管通路。

2 研究方法 所有入选的三组患者对比治疗期间,①均停用钙剂及维生素 D 或其类似物的药物,以排除药物对继发性甲旁亢的影响,以应用透析液 1.5mmol/L 钙浓度来调整血液中钙离子水平,通过特殊透析模式清除血中 iPTH,以缓解继发性甲旁亢,②普通透析均选用聚砜膜 F6 透析器(德国费森尤斯公司生产),面积为 1.3 m²,超滤系数为 5.5ml/(h·mmHg)。三组患者均行规律透析 3 次/周,4h/次,前 2 次均采用普通血液透析,第 3 次选用不同模式 HDF 或 HD+HP 或 HFHD 特色治疗。HDF 组采用德国费森尤斯公司生产的 4008S 血液滤过机,血滤器使用德

国费森尤斯公司生产的砜膜 F80,膜面积为 1.8 m²,采用后稀释置换方法,超滤系数为 60 ml/(h·mmHg),置换液量为 20~24L;HD+HP 组选择的灌流器为一次性使用的 HA130 型树脂吸附材料(珠海健帆生物材料有限公司生产),容量为 110ml,灌流器串联在透析器之前,先灌流透析 2h,吸附剂达到或接近饱和后取下灌流器继续透析 2h。HFHD 组采用德国费森尤斯公司生产的 FX80(聚砜膜),膜面积 1.8m²,超滤系数为 59 ml/(h·mmHg)。所有透析器、血滤器、灌流器均为一次性使用。治疗中均使用标准碳酸氢盐透析,透析液钙浓度均使用 1.5mmol/L,透析用水为双反渗水源,抗凝采用普通肝素,总疗程为 8 周。搜集患者第 1 次特殊治疗上机前(第 1 次治疗前)、第 1 次治疗下机前(第 1 次特殊治疗后)和治疗 8 周后的下机前(特殊治疗 8 周后)的血标本,进行血常规、血 iPTH、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、电解质等指标检测。

3 观察指标 第 1 次治疗前、第 1 次治疗后、治疗 8 周后三组患者均进行血常规与血 iPTH、 β_2 -MG、电解质等检测。其中, β_2 -MG 浓度,采用 β_2 -MG 检测试剂盒(免疫比浊法),血肌酐、尿素氮、电解质、白蛋白、iPTH 均采用德国罗氏 COBAS8000 生化免疫模式分析系统进行测定。血常规指标采用日本希森美康 XE-2100 血细胞分析仪。

4 疗效判定标准^[2] 治疗后尿毒症脑病症状完全消失,尿素氮、肌酐明显下降,其余大部分观察指标治疗后处于正常参考范围之内为临床治愈;治疗后,精神神经症状明显改善,尿素氮、肌酐有所下降,部分观察指标处于正常范围内为有效;症状无明显改善,各项指标未见好转为无效。

5 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计学软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;组间比较采用 t 检验及方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1 三组患者治疗前后相关化验指标变化 三组患者治疗前血肌酐、尿素氮、血红蛋白、白蛋白差异均无统计学意义($P > 0.05$),单室尿素清除指数(K_t/V):HDF 组 1.37 ± 0.23 ,HD+HP 组 1.36 ± 0.27 ,HFHD 组 1.35 ± 0.26 ,三组比较亦无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 8 周后,三组患者 iPTH 分别与同组第 1 次治疗前和第 1 次治疗后相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$);三组患者血 β_2 -MG 分别与同组第 1 次治疗前和第 1 次治疗后相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 三组患者第 1 次治疗前、后及治疗 8 周后相关检验指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	时 间	肌酐($\mu\text{mol/L}$)	尿素(mmol/L)	血 iPTH(pg/L)	血 $\beta_2\text{-MG}$ (mg/L)
HDF 组	第 1 次治疗前	940 $\pm$ 209	31 $\pm$ 2.7	561.02 $\pm$ 123.05	38.19 $\pm$ 25.31
	第 1 次治疗后	473 $\pm$ 102*	12 $\pm$ 1.5*	260.78 $\pm$ 73.14*	14.44 $\pm$ 10.42*
	治疗 8 周后	430 $\pm$ 115	13 $\pm$ 1.7	212.39 $\pm$ 30.07*	9.06 $\pm$ 5.02*
HD+HP 组	第 1 次治疗前	930 $\pm$ 178	32 $\pm$ 1.6	560.21 $\pm$ 121.23	38.91 $\pm$ 26.14
	第 1 次治疗后	467 $\pm$ 125*	14 $\pm$ 1.3*	98.91 $\pm$ 35.65*▲	12.25 $\pm$ 8.49*△☆
	治疗 8 周后	452 $\pm$ 113	13 $\pm$ 1.5	75.43 $\pm$ 14.38*▲	5.39 $\pm$ 2.09*△☆
HFHD 组	第 1 次治疗前	869 $\pm$ 212	29.8 $\pm$ 2.3	570.29 $\pm$ 118.08	38.81 $\pm$ 23.58
	第 1 次治疗后	468 $\pm$ 124*	14 $\pm$ 1.2*	332.89 $\pm$ 74.82*	23.80 $\pm$ 15.21*
	治疗 8 周后	459 $\pm$ 109	13 $\pm$ 1.6	195.49 $\pm$ 10.15#	9.92 $\pm$ 5.37#

注:第 1 次治疗后与第 1 次治疗前相关指标组内比较,* $P<0.05$;治疗 8 周后与第 1 次治疗后 iPTH 和 $\beta_2\text{-MG}$ 组内比较,* $P<0.05$;组间比较:HD+HP 组分别与 HDF 组和 HFHD 组比较,iPTH、 $\beta_2\text{-MG}$ 第 1 次治疗后、治疗 8 周后,△ $P<0.05$;HDF 组与 HFHD 组第 1 次治疗后、治疗 8 周后 $\beta_2\text{-MG}$ 比较,☆ $P<0.05$,HFHD 组与 HDF 组第 1 次治疗后、治疗 8 周后 iPTH 比较,▲ $P<0.05$

2 三组患者第 1 次治疗前和治疗后相关指标比较 三组患者第 1 次治疗前血肌酐、尿素氮、血 iPTH、 $\beta_2\text{-MG}$ 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);三组患者第 1 次治疗后血肌酐、尿素氮、血 iPTH、 $\beta_2\text{-MG}$ 均较治疗前显著下降,均有统计学意义($P<0.05$);治疗 8 周后与第 1 次治疗后比较,三组患者血 iPTH、 $\beta_2\text{-MG}$ 浓度均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);组间比较:治疗 8 周后和第 1 次治疗后,三组患者血 iPTH、 $\beta_2\text{-MG}$ 比较,HD+HP 组明显低于其余两组,差异有统计学意义($P<0.05$);HDF 组 $\beta_2\text{-MG}$ 低于

HFHD 组,HFHD 组 iPTH 低于 HDF 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

3 三组治疗前后营养状况 三组患者治疗前后的血红蛋白、血白蛋白及血电解质等与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$);血钙浓度变化治疗 8 周后和第 1 次治疗后,与第 1 次治疗前相比均有所上升,但差异无统计学意义($P>0.05$);血磷下降水平,治疗 8 周后和第 1 次治疗后,与第 1 次治疗前相比差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 三组患者治疗前后相关化验指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	时 间	血红蛋白(g/L)	白蛋白(g/L)	血钾(mmol/L)	血钠(mmol/L)	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)
HDF 组	第 1 次治疗前	83 $\pm$ 4	35.2 $\pm$ 3.1	5.5 $\pm$ 1.2	138.2 $\pm$ 2.3	1.91 $\pm$ 1.01	3.51 $\pm$ 1.01
	第 1 次治疗后	84 $\pm$ 6	34.3 $\pm$ 2.7	4.1 $\pm$ 1.0	136.3 $\pm$ 2.7	1.93 $\pm$ 1.02	1.93 $\pm$ 1.02*
	治疗 8 周后	86 $\pm$ 3	35.7 $\pm$ 3.2	4.6 $\pm$ 1.6	135.6 $\pm$ 2.9	1.91 $\pm$ 1.08	1.91 $\pm$ 1.08*
HD+HP 组	第 1 次治疗前	83 $\pm$ 5	34.8 $\pm$ 1.8	5.3 $\pm$ 1.1	139.6 $\pm$ 2.6	1.79 $\pm$ 1.13	3.49 $\pm$ 1.03
	第 1 次治疗后	85 $\pm$ 3	35.2 $\pm$ 2.3	4.2 $\pm$ 1.5	137.6 $\pm$ 2.3	1.98 $\pm$ 1.12	1.98 $\pm$ 1.12*
	治疗 8 周后	84 $\pm$ 5	35.3 $\pm$ 2.7	4.4 $\pm$ 1.6	139.1 $\pm$ 2.7	2.11 $\pm$ 1.02	2.01 $\pm$ 0.82*
HFHD 组	第 1 次治疗前	84 $\pm$ 6	35.6 $\pm$ 2.6	5.0 $\pm$ 2.1	138.6 $\pm$ 2.1	1.98 $\pm$ 1.03	3.48 $\pm$ 1.02
	第 1 次治疗后	85 $\pm$ 5	34.8 $\pm$ 1.0	4.3 $\pm$ 1.1	137.5 $\pm$ 2.5	2.01 $\pm$ 1.04	2.51 $\pm$ 0.84*
	治疗 8 周后	84 $\pm$ 7	35.1 $\pm$ 2.0	4.2 $\pm$ 1.4	138.8 $\pm$ 2.1	2.12 $\pm$ 0.91	2.02 $\pm$ 0.91*

注:三组患者血磷水平治疗 8 周后和第 1 次治疗后与第 1 次治疗前比较,* $P<0.05$

4 临床治疗效果观察 三组患者经过 8 周时间的治疗,临床效果比较发现:HD+HP 组治愈率高于 HDF 组,明显高于 HFHD 组,见表 3。

表 3 三组治疗后临床治疗效果比较[例(%)]

组 别	n	临床治愈	有效	无效
HDF	50	37(74.00)	11(22.00)	2(4.00)
HD+HP	50	43(86.00)*	6(12.00)	1(2.00)
HFHD	50	32(64.00)	13(26.00)	5(10.00)

注:HD+HP 组临床治愈率分别与 HDF 组和 HFHD 组比较,* $P<0.05$

讨 论

尿毒症脑病是尿毒症患者肾脏功能恶化到一定程度后出现的一系列以神经精神异常为主的疾病^[3],是肾内科常见的危重症之一。尿毒症患者由于长期内环境的紊乱,体内毒素的长期刺激等,易并发周围神经病变^[4]周围神经病变是尿毒症脑病神经损伤的一种外周表现。尿毒症毒素清除主要取决于透析模式和透析器,低通量透析仅清除分子量小于 500D 的溶质^[5]。为了更好的提高患者的生活质量,改善其预后,我们对比较观察了血液透析滤过、组合人工肾、高通量透析三种治

疗模式对尿毒症脑病患者中大分子毒素清除的效果,以及毒素有效清除后,尿毒症脑病症状是否缓解,如果能够缓解,又该选择怎样治疗模式?国内外肾病学界对此研究报道的不多。通过三种净化模式优势比较,均可调节水、电解质及酸碱平衡失调,都能有效清除各类分子毒素,但其清除机制不同,清除效果也有差异。血液透析滤过是通过弥散与对流相结合的方式进行的,它综合了血液透析及血液滤过的优点,不仅能通过弥散高效清除小分子物质,还能通过对流高效清除中分子物质,克服了普通透析对中分子毒素的清除不足,诱导新的毒素产生及并发症发生率较高的状况^[6]。HD+HP 中的 HP 依靠灌流器中树脂吸附剂的吸附作用,其特点吸附面积大,吸附速率快,吸附特异性强,可吸附分子量较大的毒素,对水、电解质及酸碱平衡的纠正及肌酐、尿素等小分子毒素主要靠 HD 的弥散或对流机制来实现,所以 HD+HP 中 HD 的运用可高效实现血液小分子毒素的清除,HP 的运用则可提高对血液内所含中大分子物质的清除率^[7]。高通量血液透析是在容量控制的透析机上使用高通量透析器进行透析的一种血液净化技术。高通量透析膜因具有较高的扩散性能和通透性,通过高通量透析器膜的大孔径,扩散性能强和水力学通透性好,将分子量更大及更多的溶质清除体外,故透析中可通过弥散、对流和吸附等方式将中大分子量毒素从血液转移到透析液中,有效弥补了常规透析的不足之处^[6]。也有文献报道,高通量透析器在清除小分子毒素的同时,提高了对中大分子毒素如血磷、iPTH、 β_2 -MG、瘦素、晚期糖基化终产物修饰的蛋白质等的清除,这些毒素是常规透析患者慢性并发症发生的重要因素,与直接增加患者的病死率相关^[8-9];本研究将三年来治疗观察的 150 例规律血液透析的尿毒症脑病患者,随机分为三组,以小分子毒素尿素清除指数来反映透析充分性,结果显示三组患者尿素清除指数均在 1.3 以上,达到充分透析的同时,发现治疗前后的血清肌酐、尿素氮、尿素清除指数,血红蛋白及血浆白蛋白等无明显统计学差异,三种治疗模式对患者血红蛋白浓度和营养状况无明显影响。三组患者治疗前,体内血中 iPTH、 β_2 -MG 浓度、血磷均明显高于正常,经过血液透析滤过,组合人工肾,或高通量透析,分别治疗 8 周后发现,三组均能有效清除血浆中 iPTH、 β_2 -MG、血磷,组合人工肾组血 iPTH、 β_2 -MG、血磷已基本接近正常,单次治疗以组合人工肾清除效果最明显。而随着治疗次数的增加,三组患者尿毒症脑病症状逐渐缓解,神经精神症状均明显改善。通过本实验研究,也证实了中大分子毒素可能是导致尿毒症脑病神经精神症状的重要因素。

综上所述,三种治疗模式均能够有效清除患者体内中大分子毒素,但也存在差异,HD+HP 组对 iPTH、 β_2 -微球蛋白清除率,明显高于 HDF 组和 HF-HD 组,高通量组对 iPTH 的清除率高于 HDF 组,HDF 组患者的 β_2 -微球蛋白清除率高于 HFHD 患者,差异均有统计学意义。HD+HP 模式效果更明显,HD+HP 对 PTH、 β_2 -MG、血磷的清除能力高于 HF-HD,也有文献作类似报道^[10-11],血液净化过程中,选择怎样的透析方式,要根据患者的实际情况及血液净化中心的条件进行有选择的应用。尿毒症脑病患者临床治愈情况,HDF 组 74%,HD+HP 组为 86%,HFHD 组为 64%三组有统计学差异。由于每组样本量有限,临床应用过程中仍需进一步观察总结,以便更好指导临床。

参考文献

- [1] 袁文生,周 盾.尿毒症脑病诊治进展[J].现代医药卫生,2008,24(16):2459-2461.
- [2] 蔡文利,苗书斋,邢 利,等.血液灌流联合血液透析在慢性肾衰竭患者药物性脑病中的应用[J].中华医院感染学杂志,2012,22(13):2809-2811.
- [3] 程晓娟,李正胜,谢 娟,等.血液透析结合血液灌流治疗尿毒症脑病疗效观察[J].贵阳中医学院学报,2014,36(4):72-74.
- [4] Baumgaertel MW, Kraemer M, Berlit P. Neurologic complications of acute and chronic renal disease[J]. Handb Clin Neurol, 2014,119:383-339.
- [5] 王东红,李红娟,张贺平,等.联机血透析滤过,血液灌流对抵抗毒素的清除[J].陕西医学杂志,2012,41(3):314-315.
- [6] 梁新华,芝 敏,张 蕾.两种不同血液净化方式,对慢性肾衰竭,尿毒症患者体内毒素清除效果比较[J].陕西医学杂志,2015,44(7):819-821.
- [7] 刘 妍,成建钊,郭自炎,等.血液灌流联合血液透析治疗尿毒症疗效及对患者肾功能的影响[J].中国医药导刊,2014,16(2):225-226.
- [8] 焦春红,高 丽,周 洁,等.高通量透析器对高磷血症的疗效观察[J].天津医药,2013,41(1):33-36.
- [9] Liabeuf S, Drueke TB, Massy ZA. Protein-bound uremic toxins: new insight from clinical studies[J]. Toxins (Basel), 2011,3(7):911-919.
- [10] Chen SJ, Jiang GR, Shan JP, 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.
- [11] 黄泳璋,肖 杰,徐米清.血液透析联合血液灌流对中、大分子毒素清除与瘙痒症状疗效的观察[J].中国血液净化,2013,12(9):470-474.

(收稿:2016-11-10)