

不同血液净化方式对维持性血液透析患者血浆同型半胱氨酸的影响

蔡威巍 于颖吉 牟筱倩

【摘要】 目的 观察不同血液净化方式对维持性血液透析(MHD)患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)的清除效果。**方法** 选取上海市第二人民医院肾内科 MHD 患者 70 例,按随机数字表法简单随机化分为常规血液透析(HD)组 24 例、HD 联合血液灌流(HP)组 23 例、血液透析滤过(HDF)组 23 例。分别于首次透析前后以及治疗 1 年后透析前采血,检测血浆 Hcy 浓度、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN),并进行统计分析比较。**结果** 治疗前及首次透析后 3 组血浆 Hcy 组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);首次透析前后 3 组血浆 Hcy 组内比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。HD+HP 组 Hcy 清除率高于 HD 组($P<0.01$)及 HDF 组($P<0.05$),差异有统计学意义;HDF 组与 HD 组 Hcy 清除率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组尿素氮下降率、单室尿素清除分数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 1 年后,HD 组血浆 Hcy 与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);HD+HP 组、HDF 组血浆 Hcy 与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。治疗 1 年后 Hcy 下降率比较,HD+HP 组和 HDF 组明显高于 HD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);HD+HP 组与 HDF 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** MHD 患者普遍存在高同型半胱氨酸血症,HD 联合 HP 治疗及 HDF 治疗,均可有效降低 MHD 患者血浆 Hcy 浓度。

【关键词】 同型半胱氨酸;血液透析;血液灌流;血液透析滤过

Effect of different types of blood purification on clearance of homocysteine in maintenance hemodialysis patients CAI Wei-wei, YU Ying-ji, MU Xiao-qian. Department of Nephrology, Shanghai Second People's Hospital, Shanghai 200011, China.

【Abstract】 Objective To observe the effect of different types of purification on clearance of homocysteine in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** A total of 70 MHD patients were randomly divided into 3 groups: regular hemodialysis group ($n = 24$), hemodialysis and hemoperfusion group ($n = 23$) and hemodiafiltration group ($n = 23$). A series of biochemical tests were performed and compared before and after first hemodialysis and one year after hemodialysis. **Results** Compared the serum homocysteine(Hcy) before the therapy and after first hemodialysis(HD), there was no significant difference among three groups($P>0.05$). Before and after first hemodialysis compared the serum homocysteine, there was significant difference among three groups ($P<0.01$). Clearance of homocysteine in hemodialysis and hemoperfusion(HD+HP) group higher than in hemodialysis group($P<0.01$) and hemodiafiltration(HDF) group($PP<0.05$). There was significant difference. Compared clearance of homocysteine in HDF group and HD group, there was no significant difference($P>0.05$). The URR and spKt/V showed no significant difference among three group ($P>0.05$). After treatment for one year compare to the before serum Hcy in HD group showing no significant difference ($P>0.05$). Serum Hcy in HD+HP, and HDF group significantly lower than that before treatment ($P<0.01$). The drop of Hcy in HD+HP group and HDF group was significantly higher than in HD group ($P<0.05$). There was no significant difference between HD+HP group and HDF group($P>0.05$). **Conclusions** Hyperhomocysteinemia is prevalent in MHD pa-

tients. Hemodialysis and hemoperfusion, as well as hemodiafiltration significantly increase the clearance of serum homocysteine.

【Key words】 Homocysteine; Hemodialysis; Hemoperfusion; Hemodiafiltration

随着血液净化技术的不断发展,终末期肾病(ESRD)患者的生存期逐渐延长。有研究发现,慢性肾衰竭患者中存在同型半胱氨酸(Hcy)的代谢紊乱,血浆中 Hcy 水平常常高于正常人的数倍,并与此类患者动脉粥样硬化、冠心病及脑血管等疾病的发生密切相关^[1]。常规血液透析(HD)只能一过性降低血浆 Hcy 浓度^[2-3]。有研究^[4-6]报道,血浆 Hcy 在透析后 8 h 可保持降低,但仍高于正常水平,20 h 后即恢复至原水平。本研究通过观察 HD、HD 联合血液灌流(HP)和血液透析滤过(HDF)对维持性血液透析(MHD)患者血浆 Hcy 的影响,探讨降低 MHD 患者血浆 Hcy 的最佳血液净化方式。

资料与方法

一、研究对象

选取 2013 年 10 月至 2017 年 3 月上海市第二人民医院病情稳定的 MHD 患者 75 例。研究期间有 2 例死亡,2 例退出,1 例行肾移植,最后共有 70 例患者完成实验。70 例患者中,男 38 例,女 32 例,年龄 28~79 岁,平均年龄(60.3±12.4)岁,透析时间 4~42 个月,平均透析时间(16.74±13.44)个月,观察周期为 12 个月。原发病分别为:慢性肾小球肾炎 17 例,糖尿病肾病 21 例,高血压肾病 23 例,多囊肾 4 例,梗阻性肾病 2 例,慢性肾小管间质肾病 2 例,原因不明 1 例。

纳入标准:①年龄小于 80 岁;②完成诱导透析;③血管通路为动静脉内瘘。排除标准:①入选前已行 HD+HP 和/或 HDF 治疗;②既往心血管疾病和/或脑血管疾病;③慢性感染、肿瘤、肝脏疾病或其它严重的慢性疾病者。所有患者均于入组前签署知情同意书,本研究经医院伦理学会讨论通过。

二、方法

1. 分组 70 例 MHD 患者按随机数字表法分为 HD 组、HD+HP 组、HDF 组,其中 HD 组 24 例,HD+HP 组 23 例,HDF 组 23 例。所有患者均接受包括饮食控制、促红细胞生成素纠正贫血、降血压、控制血糖等常规治疗,部分患者补充铁剂,均未应用叶酸及维生素 B₁₂。3 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2. 透析方案 所有治疗均采用德国费森尤斯

4008-S 血液透析滤过机,使用北京紫微山碳酸氢盐透析液(含 Ca²⁺ 1.50 mmol/L),低分子肝素钙抗凝,时间均为 4 h。HD 组每周 3 次 HD 治疗,使用德国费森尤斯 F6HPS 聚砜膜透析器(超滤系数 13 ml·h⁻¹·mmHg⁻¹,膜面积 1.3 m²),血流量为 200~250 ml/min。HD+HP 组每周 2 次 HD 治疗的基础上,第 3 次 HD 开始时于透析器前串联血液灌流器,灌流时血流量为 150~200 ml/min,治疗 2 h 后取下灌流器,继续行 HD 治疗 2 h,血流量增加至 200~250 ml/min,所用透析器同 HD 组,灌流器采用淄博康贝医疗器械有限公司生产的雪净一次性使用血液灌流器(YTS-100),以血液灌流级活性炭为吸附剂,包膜材料为改性聚乙烯醇 TM-6。HDF 组每周 2 次 HD 治疗的基础上,每周 1 次 HDF 治疗,使用费森尤斯 FX60 空心纤维血液透析滤过器,透析膜为聚砜膜(超滤系数 35 ml·h⁻¹·mmHg⁻¹,膜面积 1.4 m²),血流量为 200~250 ml/min,置换流量为 50~80 ml/min,置换液总量 12~20 L,采用后稀释法。

3. 观察指标 分别留取 3 组治疗前、首次透析后以及治疗 1 年后透析前血标本,首次透析后血标本为单次透析结束时停止血泵,于管路动脉端采取。检测 Hcy、血清白蛋白(Alb)、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)。HD+HP 组首次透析行 HD 联合 HP 治疗,HDF 组首次透析行 HDF 治疗。根据患者超滤量、透析时间、干体质量等指标,计算尿素氮下降率(URR)、单室尿素清除分数(spKt/V)。根据患者首次透析前后 Hcy 浓度计算 Hcy 清除率,计算公式:Hcy 清除率(%)=(透析前 Hcy 浓度-透析后 Hcy 浓度)/透析前 Hcy 浓度×100%。根据治疗前及治疗 1 年后透析前 Hcy 浓度计算 Hcy 下降率,计算公式:Hcy 下降率(%)=(治疗前 Hcy 浓度-治疗后 Hcy 浓度)/治疗前 Hcy 浓度×100%。

Hcy 浓度测定应用速率法(日本 HITACHI7180 分析仪),试剂盒由深圳奥萨制药有限公司提供;SCr、BUN 监测采用全自动生化分析仪(日本 HITACHI7180),试剂盒由日本世诺公司提供。

三、统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料符合正态分布者以均数±标准差表示,组间比

较采用单因素方差分析,自身前后比较采用方差分析中均数的两两比较, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

3 组治疗前年龄、性别、干体质量、平均透析时间、Alb、BUN、SCr 等一般临床资料及生化指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。(表 1)

二、治疗前后血浆 Hcy 比较

治疗前及首次透析后 3 组血浆 Hcy 组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);首次透析前后 3 组血浆 Hcy 组内比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。HD+HP 组 Hcy 清除率高于 HD 组($P < 0.01$)及 HDF 组($P < 0.05$),差异有统计学意义;HDF 组与 HD 组 Hcy 清除率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。3 组 URR、spKt/V 比较,结果均达到美国肾脏病基金会透析充分性临床指导纲要(NKF-DOQD)推荐值^[7],且差异无统计学意义($P > 0.05$)。(表 2)

治疗 1 年后,HD 组血浆 Hcy 与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);HD+HP 组、HDF 组血浆 Hcy 与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。治疗 1 年后 Hcy 下降率比较,HD+HP 组和 HDF 组明显高于 HD 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);HD+HP 组与 HDF 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(表 2)

三、不良反应

70 例患者在透析期间均未发生明显不良反应。

讨 论

慢性肾脏病患者对 Hcy 的清除随着肾功能减退而进行性下降^[8-9]。ESRD 可引起肾外来源的 Hcy 代谢缺陷,约 85%~100%的肾脏疾病患者会出现高同型半胱氨酸血症(HHcy)^[10]。有研究表明,ESRD 患者 HHcy 出现的机会是正常人的 33 倍,而常见的心脑血管疾病危险因素如高血压、糖尿病、高胆固醇血症等在此类患者中出现的机率为正常人的 1.9~15 倍^[11-12]。

随着对尿毒症毒素及其相应并发症的进一步认识,HD 不能有效清除中大分子毒素、可能加重炎症反应和脂质紊乱等方面的缺陷逐渐显现^[13-14]。HD 仅能清除小分子毒素(相对分子质量 < 500 ,如 BUN、SCr)和少量中分子毒素(相对分子质量 500~5 000);Hcy 虽是小分子尿毒物质,但在体内有 70%~90%以上与白蛋白结合,从而可转变成为中大分子毒素,故 HD 对 Hcy 清除能力较差。本研究结果显示,HD 组单次透析后血浆 Hcy 浓度均明显下降($P < 0.01$),但治疗 1 年后血浆 Hcy 浓度较治疗前无明显下降($P < 0.05$),提示 HD 只能一过性降低血浆 Hcy 浓度,以降低游离形式存在的 Hcy 为主,对与蛋白结合部分 Hcy 清除能力弱,故长期清除效果差。

HDF 是血液透析和血液滤过同时进行,清除溶质有三种方式(对流、弥散及吸附),以对流和弥散为主。通过模仿肾小球的滤过原理,选用生物相容性好、超滤系数高、孔径较大的高分子纤维膜,能有效去除中分子和部分大分子毒素,中大分子毒素的清除效果与透析膜的性质密切相关^[15]。本研究 HDF

表 1 治疗前临床资料及生化指标比较

组别	n	年龄(岁)	男/女(例)	干体质量(kg)	平均透析时间(月)	Alb(g/L)	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)
HD 组	24	63.2 ± 10.8	12/12	54.9 ± 6.6	17.5 ± 14.0	40.10 ± 3.04	27.13 ± 8.27	831.54 ± 187.85
HD+HP 组	23	57.7 ± 12.1	12/11	58.8 ± 8.1	16.0 ± 13.5	38.95 ± 3.65	29.36 ± 8.02	907.70 ± 262.96
HDF 组	23	59.8 ± 14.1	14/9	54.9 ± 8.8	16.7 ± 13.3	39.21 ± 3.43	29.24 ± 7.90	858.70 ± 187.85

表 2 Hcy 及透析充分性比较

组别	n	Hcy(μ mol/L)			URR (%)	spKt/V	Hcy 清除率 (%)	Hcy 下降率 (%)
		治疗前	首次透析后	治疗 1 年后				
HD 组	24	36.63 ± 12.92	25.44 ± 10.88 ^a	34.28 ± 14.28	63.60 ± 4.74	1.25 ± 0.17	31.48 ± 9.81	6.35 ± 18.83 ^d
HD+HP 组	23	37.44 ± 11.39	23.04 ± 7.18 ^a	29.40 ± 8.88 ^a	64.47 ± 3.70	1.28 ± 0.12	38.65 ± 5.22 ^{bd}	20.91 ± 12.56 ^b
HDF 组	23	37.16 ± 10.48	24.55 ± 7.35 ^a	31.44 ± 11.29 ^a	65.56 ± 5.66	1.34 ± 0.20	33.96 ± 6.78	15.96 ± 13.30 ^c
P 值		>0.05	>0.05		>0.05	>0.05		

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与 HD 组比较,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$;与 HDF 组比较,^d $P < 0.05$

采用高通量聚砜膜透析器 FX60,对 Hcy 等蛋白结合毒素有较强的清除能力。HDF 组单次透析后及治疗 1 年后血浆 Hcy 浓度均明显下降($P<0.01$),治疗 1 年后 Hcy 下降率高于 HD 组($P<0.05$)。

HD 联合 HP 是先全血流经灌流器通过吸附作用清除身体内源或外来毒素及逾量的药物,再经过低通量透析器主要弥散作用,清除体内水、电解质、尿素等分子,从而最大程度达到清除毒性物质、控制炎症反应,维持内环境稳定的治疗目的。常用的吸附剂包括活性炭、树脂、碳化树脂以及修饰后的离子型吸附剂和免疫吸附剂等。本研究使用的吸附剂是活性炭,它对中、小分子物质(相对分子质量 $<5\ 000$)和与蛋白结合物质的吸附能力较强,可增加 Hcy 蛋白结合部分清除。在此次研究中,HD+HP 组单次透析后及治疗 1 年后血浆 Hcy 浓度均明显下降($P<0.01$),且单次透析 Hcy 清除率高于 HD 组($P<0.01$)及 HDF 组($P<0.05$),治疗 1 年后 Hcy 下降率高于 HD 组($P<0.01$),但与 HDF 组比较变化不明显($P>0.05$)。本研究结论同国内外相关研究结果相似^[16-17],提示吸附技术对大分子物质,尤其是能与蛋白结合的溶质具有较好的清除效果。

综上所述,MHD 患者普遍存在 HHcy,常规 HD 不能有效清除尿毒症毒素,仅一过性降低血浆 Hcy 浓度;HDF 可提高中分子物质的清除,降低与中分子物质相关的一些并发症;HP 对蛋白结合类毒素(如 Hcy)吸附力强,同时联合 HD,能加强对小分子毒素及水分清除,纠正电解质和酸碱失衡,维持内环境的稳定。HD 联合 HP 治疗及 HDF 治疗均能有效降低 MHD 患者血浆 Hcy 浓度,可能有助于延缓动脉粥样硬化的过程,从而降低 MHD 患者心脑血管事件发生率和病死率。

参 考 文 献

[1] 余月明,侯凡凡,张训,等.慢性肾衰竭患者同型半胱氨酸血症、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.

[2] 孙莉静,袁伟杰,叶志斌,等.尿毒症患者血清同型半胱氨酸与心脑血管并发症的关系[J].第二军医大学学报,2001,22(12):1151-1153.

[3] 王质刚.血液净化学[M].第3版,北京:北京科学技术出版

社,2010.10:1013.

- [4] Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, et al. Influence of hemodialysis on plasma total homocysteine concentration[J]. Nephrol Dial Transplant, 1999, 14(1): 142-146.
- [5] 郑新山.血清同型半胱氨酸测定在临床中的应用[J].医学信息,2008,21(4):556-557.
- [6] 蒲正川,冉玉力,廖雪娇,等.高通量血液透析对维持性血液透析患者高同型半胱氨酸血症和左心室结构的影响[J].临床肾脏病杂志,2017,17(1):24-27.
- [7] Collins AJ, Roberts TL, St Peter WL, et al. United States Renal Data System assessment of the impact of the national kidney foundation-dialysis outcomes quality initiative guidelines[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(4): 784-795.
- [8] Herrmann W, Obeid R. Hyperhomocysteinemia and response of methionine cycle intermediates to vitamin treatment in renal patients[J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43(10): 1039-1047.
- [9] Garibotto G, Sofia A, Valli A, et al. Causes of hyperhomocysteinemia in patients with chronic kidney diseases[J]. Semin Nephrol, 2006, 26(1): 3-7.
- [10] Yi F, Li PL. Mechanisms of homocysteine-induced glomerular injury and sclerosis[J]. Am J Nephrol, 2008, 28(2): 254-264.
- [11] Massy ZA, Ceballos I, Chadeaux, et al. Homocysteine, oxidative stress, and endothelium function in uremic patients[J]. Kidney Int Suppl, 2001, 78: S243-245.
- [12] Ducloux D, Motte G, Challier B, et al. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic stable renal transplant recipients; a prospective study[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(1): 134-137.
- [13] 李新华,李尚荣,费沛,等. HP 联合 HD 对尿毒症血清钙磷及甲状旁腺激素代谢的影响[J].中国临床医生杂志,2014(3):41-43.
- [14] 张颖娟,薛琳,张家菊,等.血液透析联合血液灌流治疗对维持性血液透析患者的影响[J].四川医学,2012,33(12):2112-2114.
- [15] Clark WR, Macias WL, Molitoris BA, et al. Plasma protein adsorption to highly permeable hemodialysis membranes[J]. Kidney Int, 1995, 48(2): 481-488.
- [16] Morena MD, Guo D, Balakrishnan VS, et al. Effect of novel adsorbent on cytokine responsiveness to uremic plasma[J]. Kidney Int, 2003, 63(3): 1150-1154.
- [17] 门雯瑾,丁致民.不同血液净化方式对血液透析患者微炎症与营养状况的影响[J].中国临床医生杂志,2015(10):20-23.

(收稿日期:2017-07-17 修回日期:2017-12-27)