

高通量血液滤器在尿毒症患者透析中的应用

顾宏晨¹, 卞蓉蓉², 薛贤², 刘玲玲², 徐成钢¹, 陈冬平²

1. 第二军医大学东方肝胆医院肾内科, 上海 201805; 2. 第二军医大学长征医院肾内科, 上海 200003

【摘要】目的:比较高通量血液滤器与低通量血液滤器在尿毒症患者中的透析疗效, 为血液透析治疗尿毒症提供临床依据。**方法:**横断面研究维持性血液透析的尿毒症患者临床指标并随访26月, 比较高通量血液滤器的使用对血液透析患者透析效果及生存率的影响。**结果:**510例患者按照纳入研究时所使用血液滤器的型号分为高通量透析组(271例)和低通量透析组(239例), 低通量血液滤器平均Kuf值为16 mL/h·mmHg, 平均尿素清除率187 mL/L, 平均磷酸盐清除率152 mL/L, 平均膜面积1.5 m²;高通量血液滤器平均Kuf值为56 mL/h·mmHg, 平均尿素清除率196 mL/L, 平均磷酸盐清除率183 mL/L, 平均膜面积1.6 m²。两组血液滤器膜材料聚砜膜与聚醚砜膜各占50%。高通量透析组患者血红蛋白水平高于低通量透析组($P=0.003$), 透析中维持水钠平衡的超滤值更高($P=0.002$), Kaplan-Meier生存分析显示高通量透析组患者的生存率显著高于低通量透析组($P=0.034$), 多因素Logistic回归分析发现高通量血液滤器的使用是提高透析患者生存率的独立影响因素。**结论:**高通量血液滤器透析有助于纠正尿毒症患者贫血和维持水钠平衡, 提高患者长期生存率。

【关键词】高通量血液滤器; 血液透析; 尿毒症; 横断面研究; 生存率

【中图分类号】R692.5

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)08-0855-05

Application of high-flux dialyzer for uremic patients on maintenance hemodialysis

GU Hongchen¹, BIAN Rongrong², XUE Xian², LIU Lingling², XU Chenggang¹, CHEN Dongping²

1. Department of Nephrology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 201805, China;

2. Department of Nephrology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Abstract: Objective To compare and analyze the hemodialysis efficacy of high- and low-flux dialyzers in the treatment of uremic patients, and to provide clinical basis for the hemodialysis treatment for uremia. **Methods** The cross-sectional study was used to analyze the clinical data of uremic patients on maintenance hemodialysis. The patients were followed-up for 26 months to compare the hemodialysis efficacy and survival rate between high- and low-flux dialyzers. **Results** The selected 510 patients were divided into high-flux dialyzer group ($n=271$) and low-flux dialyzer group ($n=239$). The average ultrafiltration coefficient (Kuf) of the dialyzer, urea clearance rate, phosphate clearance rate, and membrane area were 16 mL/h·mmHg, 187 mL/L, 152 mL/L, and 1.5 m², respectively, in low-flux dialyzer group, while 56 mL/h·mmHg, 196 mL/L, 183 mL/L, and 1.6 m², respectively, in high-flux dialyzer group. In each group, 50% of the dialyzer membrane material was polysulfone, and the other was polyethersulfone. Compared with low-flux dialyzer group, the high-flux dialyzer group had higher hemoglobin level ($P=0.003$), larger ultrafiltration volume which is used to maintain water and sodium balance during hemodialysis ($P=0.002$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the survival rate in high-flux dialyzer group was significantly higher than that in low-flux dialyzer group ($P=0.034$). Logistic regression analysis found that the use of high-flux dialyzer is one of the independent factors to improve the survival rate. **Conclusion** The application of high-flux dialyzer in hemodialysis helps to correct anemia, maintain the balance of water and sodium in uremic patients, and improve long-term survival rate.

Keywords: high-flux dialyzer; hemodialysis; uremia; cross-sectional study; survival rate

【收稿日期】2017-04-15

【基金项目】国家自然科学基金(81400687)

【作者简介】顾宏晨,男,住院医师,E-mail: 3026382426@qq.com;卞蓉蓉,女,住院医师,E-mail: brrrain@sina.cn

【通信作者】陈冬平,男,副主任医师,主要从事肾炎、尿毒症的诊治,E-mail: 13764362569@163.com;徐成钢,男,副主任医师,主要从事肾脏疾病的基础和临床研究,E-mail: xx911280@126.com

前言

尿毒症是各类慢性肾脏疾病进展至终末期的结果,病情严重、危及生命。血液透析是尿毒症患者维持生命最主要的肾脏替代治疗手段之一^[1]。然而,接受维持行血液透析的患者,仍然会出现一些难以避免的并发症如继发性甲状旁腺功能亢进症、透析相关性淀粉样

变、腕管综合征等。同时,透析患者发生心脑血管事件风险远高于非透析患者,长期生存率明显受影响^[2-3]。这些并发症及不良预后的发生,可能与维持性血液透析普遍使用的低通量血液滤器不能有效清除尿毒症患者大、中分子毒素相关^[4]。近年来,为提高尿毒症治疗效果,高通量血液透析(High-flux Hemodialysis, HFHD)技术逐渐被应用于临床血液透析治疗中^[5]。HFHD是指应用高通量血液滤器在容量控制的血液透析机上进行常规血液透析的一种技术。高通量血液滤器是根据透析膜的通透性大小即超滤系数来定义的,一般指膜超滤系数 $K_{uf} \geq 20 \text{ mL/h} \cdot \text{mmHg}$ 、尿素清除率 $> 200 \text{ mL/min}$ 的血液滤器。美国国立卫生研究院 HEMO 研究小组对高通量透析器的定义为: $K_{uf} > 14 \text{ mL/h} \cdot \text{mmHg}$ 、 β_2 -微球蛋白($\beta_2\text{-M}$)清除率 $> 20 \text{ mL/min}$ 。高通量血液滤器的高分子聚合物膜具有很高的扩散性能和水力学通透性,在透析中能有数量更多、分子量更大的溶质从血液移到透析液中被清除至体外,因此 HFHD 属于一种高效的血液净化技术。我们拟研究高通量血液滤器提高血液透析疗效及其对患者预后的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

入组 2015 年 2 月在上海长征医院血液净化中心接受维持性血液透析治疗的 510 例尿毒症患者,年龄 23~93 岁,平均 59 岁,其中原发病中慢性肾小球肾炎 298 例(58.4%),良性肾小球动脉硬化症 67 例(13.1%),糖尿病肾病 52 例(10.2%),多囊肾 58 例(11.4%),其他病因占 35 例(6.9%)。所有入组患者接受至少 3 个月以上的维持性透析治疗,且未接受定期夜间延长透析、血液灌流等特殊透析治疗。根据入组前患者所使用的血液滤器型号,按照膜超滤系数 K_{uf} 的大小,将所有患者分为高通量血液透析组(271 例)和低通量血液透析组(239 例),两组间临床指标具体见表 1。自然进入高通量组的患者年龄低于低通量透析组($P=0.009$),且男性比例也较高(62.4% vs 49.8%, $P=0.005$)。入组前两组间透析龄及定期接受血滤治疗的比例无显著差别,合并 HBV 或者同时合并 HBV 和 HCV 的比例类似。两组患者的实验室指标比较,透析前肌酐、尿素氮、慢性肾脏病骨矿物质代谢指标(钙、磷水平、PTH 值)、白蛋白水平、ALT、 β_2 微球蛋白均无显著统计学差异。高通量组血红蛋白水平高于低通量组($P=0.003$),铁蛋白水平低于低通量组($P=0.026$);透析前的体质量方面,高通量组高于低通量组($P=0.002$)。

1.2 透析血液滤器的使用及透析方案制定

透析时继续维持原透析血液滤器。具体操作相

关标准及参数:(1)血液滤器型号及超滤系数 K_{uf} 等参数见表 2(在 $Q_b=200 \text{ mL/min}$, $Q_d=500 \text{ mL/min}$ 条件下检测);(2)透析时使用肝素或低分子肝素抗凝,特殊情况下如有活动性出血等可使用 30% 枸橼酸钠或生理盐水冲洗管路抗凝;(3)单次透析超滤量不超过体质量的 6%,透析液流量 500 mL/min ,钠 $135\sim 145 \text{ mmol/L}$,钾 3.0 mmol/L ,钙 $1.15\sim 1.5 \text{ mmol/L}$,碳酸氢根 $25\sim 35 \text{ mmol/L}$,温度 $35.5\sim 36.5 \text{ }^\circ\text{C}$;(4)透析液安全质控:细菌数 $< 200 \text{ cfu/mL}$,内毒素 $< 0.03 \text{ EU/mL}$ 。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计学软件,两组指标计量资料用两样本 t 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 两组血液滤器使用情况

低通量血液滤器平均 K_{uf} 值为 $16 \text{ mL/h} \cdot \text{mmHg}$,平均尿素清除率 187 mL/L ,平均磷酸盐清除率 152 mL/L ,平均膜面积 1.5 m^2 ,膜材料聚砜膜与聚醚砜膜各占 50%;而高通量血液滤器平均 K_{uf} 值为 $56 \text{ mL/h} \cdot \text{mmHg}$,平均尿素清除率 196 mL/L ,平均磷酸盐清除率 183 mL/L ,平均膜面积 1.6 m^2 ,膜材料聚砜膜与聚醚砜膜各占 50%。详见表 2。

2.2 高通量与低通量透析血液滤器透析效能及长期生存率影响比较

单次透析效率比较,高通量透析组超滤值明显高于低通量透析组(2.11 ± 1.25 vs 1.77 ± 1.00 , $P=0.002$),透析期间血压变化率(收缩压和舒张压变化率)、透析充分性指标(尿素氮清除率、尿素清除分数 spKt/V)两组间无显著统计学差异($P > 0.05$, 表 1)。对两组患者继续随访 26 个月,记录患者生存情况,应用 Kaplan-Meier 分析两组间患者生存预后,发现高通量透析组患者生存率显著高于低通量透析组($P=0.034$, 图 1)。

2.3 单因素和多因素 Logistic 回归分析高通量透析血液滤器对患者 26 个月内生存率的影响

单因素 Logistic 回归分析发现患者死亡与年龄 > 65 岁、使用高通量透析器、超滤值、血红蛋白水平、透前肌酐水平及白蛋白水平相关。进一步进行多因素 Logistic 回归分析,结果表明患者死亡主要与使用高通量透析器、性别为男性、超滤值呈负相关,与年龄 > 65 岁呈正相关(表 3)。

3 讨论

血液透析时引流出体外的血液,经过由空心纤维柱组成的血液滤器,与纤维柱外透析液通过弥散、对流、

表1 两组患者临床指标参数

Tab.1 Clinical parameters of patients in two groups

| Parameter | Low-flux dialyzer group (n=239) | High-flux dialyzer group (n=271) | P value |
|--|---------------------------------|----------------------------------|---------|
| Age/year | 60.83±14.64 | 57.52±14.00 | 0.009 |
| Male [n (%)] | 119 (49.8) | 169 (62.4) | 0.005 |
| Duration of hemodialysis/year | 6.17±5.85 | 6.73±6.10 | 0.290 |
| HBV infection [n (%)] | 20 (8.4) | 25 (9.2) | 0.757 |
| HBV& HCV infection [n (%)] | 6 (2.5) | 8 (3.0) | 0.794 |
| Regular hemofiltration [n (%)] | 175 (73.2) | 183 (67.5) | 0.175 |
| Pre-dialysis creatinine/mmol·L ⁻¹ | 903.15±275.43 | 929.31±215.53 | 0.358 |
| Pre-dialysis urea/mmol·L ⁻¹ | 24.75±7.36 | 24.86±5.60 | 0.882 |
| Pre-dialysis systolic pressure/mmHg | 133.81±23.54 | 130.81±22.19 | 0.140 |
| Pre-dialysis diastolic pressure/mmHg | 78.17±12.47 | 78.24±12.19 | 0.948 |
| Pre-dialysis weight/kg | 62.39±11.78 | 65.89±13.22 | 0.002 |
| β2 microglobulin/mg·L ⁻¹ | 12.62±1.68 | 12.73±1.71 | 0.555 |
| spKt/V | 1.51±0.42 | 1.43±0.33 | 0.338 |
| Hemoglobin/g·L ⁻¹ | 110.26±20.42 | 115.46±18.48 | 0.003 |
| Ferritin/ng·mL ⁻¹ | 257.39±301.24 | 197.99±229.32 | 0.026 |
| Iron saturation/% | 31.69±14.63 | 29.28±11.49 | 0.167 |
| Serum calcium/mmol·L ⁻¹ | 2.40±0.27 | 2.39±0.29 | 0.944 |
| Serum phosphorus/mmol·L ⁻¹ | 1.88±0.63 | 1.88±0.60 | 0.960 |
| PTH/pg·mL ⁻¹ | 387.66±334.37 | 439.52±469.27 | 0.198 |
| ALT/U·L ⁻¹ | 16.65±17.84 | 15.77±12.14 | 0.546 |
| Albumin/g·L ⁻¹ | 39.86±5.13 | 40.23±4.47 | 0.422 |
| Systolic pressure change/mmHg | 8.22±20.95 | 9.73±16.73 | 0.370 |
| Diastolic pressure change/mmHg | 3.05±11.68 | 3.00±10.06 | 0.959 |
| Ultrafiltration value/L | 1.77±1.00 | 2.11±1.25 | 0.002 |
| Systolic pressure change rate/% | 0.05±0.15 | 0.07±0.13 | 0.161 |
| Diastolic pressure change rate/% | 0.03±0.15 | 0.04±0.13 | 0.696 |
| Urea nitrogen clearance rate/% | 0.71±0.12 | 0.73±0.16 | 0.248 |

HBV: Hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C virus; PTH: Parathyroid hormone; ALT: Alanine transaminase.

吸附及超滤的原理进行物质交换,最终血液中代谢废物及过多水分透过血液滤器纤维半透膜被清除至体外。然而,常规透析由于其血液滤器膜孔径较小,仅对小分子毒素的清除率高,对大、中分子毒素的清除能力有限,使患者出现肾性骨病、继发性甲状旁腺功能亢进症、淀粉样变等透析相关并发症,心脑血管疾病发生率高,显著影响患者的透析效果和生存预后。本研究使用高通量血液滤器,其超滤系数、超滤面积、尿素清除率和磷酸盐清除率均高于常规透析使用的低通量血液滤器,

滤器膜薄、孔径大,在常规血液透析弥散为主的基础上联合对流、吸附进行透析,从而提高了对毒素和水分的清除能力。

本研究发现高通量血液滤器透析组患者血红蛋白显著高于低通量血液滤器组,与目前文献报道相一致。贫血是尿毒症透析患者最常见的并发症之一,低蛋白血症和高剂量促红素的使用与患者的全因死亡密切相关^[6-9]。有研究证明使用高通量血液滤器可以改善促红细胞生成素的抵抗指数,提高患者

表 2 两组患者使用透析血液滤器型号及参数
Tab.2 Models and parameters of dialyzers used in two groups

| Group | Manufacturer | Model | Kuf/mL·h ⁻¹ ·mmHg ⁻¹ | Urea clearance/mL·L ⁻¹ | Phosphate clearance/mL·L ⁻¹ | Membrane material | Membrane area/m ² | Case of patients |
|--------------------|--------------|-------------|--|-----------------------------------|--|-------------------|------------------------------|------------------|
| Low-flux dialyzer | AsahiKASEI | Rexeed-15LC | 8 | 195 | 157 | Polysulfone | 1.5 | 94 |
| | Bain | B-16P | 11 | 186 | 150 | Polyethersulfone | 1.6 | 26 |
| | FMC | F15 | 19 | 175 | 130 | polysulfone | 1.5 | 48 |
| | FMC | FX8 | 12 | 191 | 160 | polysulfone | 1.4 | 43 |
| | Peony | PES 14LF | 21 | 184 | 158 | Polyethersulfone | 1.4 | 13 |
| | Peony | PES 16LF | 24 | 191 | 161 | Polyethersulfone | 1.6 | 15 |
| High-flux dialyzer | Peony | PES 14HF | 56 | 193 | 180 | Polyethersulfone | 1.4 | 2 |
| | WEGO | HF15 | 59 | 196 | 179 | polysulfone | 1.5 | 18 |
| | Peony | PES 16HF | 67 | 196 | 188 | Polyethersulfone | 1.6 | 9 |
| | AsahiKASEI | Rexeed-15UC | 50 | 196 | 185 | polysulfone | 1.5 | 168 |
| | Fresenius | FX80 | 44 | 197 | 185 | polysulfone | 1.8 | 40 |
| | Bain | B-16H | 62 | 195 | 181 | Polyethersulfone | 1.6 | 34 |

Kuf: Ultrafiltration coefficient

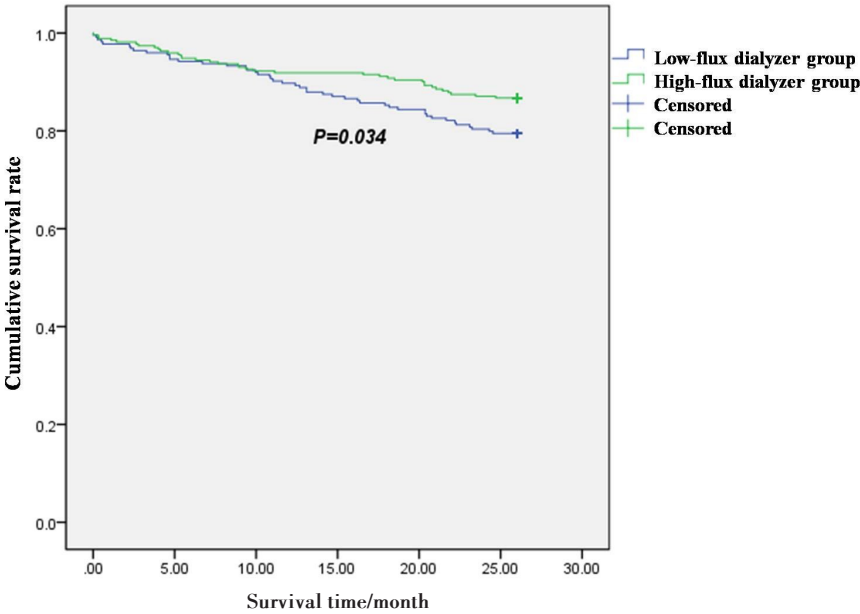


图 1 两组间患者生存率比较
Fig.1 Comparison of survival rate between two groups

的血红蛋白水平^[10]。但高通量血液滤器组铁的蛋白饱和度显著低于低通量组,可能与高通量血液滤器组患者贫血程度相对轻、临床铁剂的应用减少有关。水钠潴留是透析患者高血压的重要原因,是血液透析超滤技术可有效解决的高血压继发性因素^[11-13]。研究中高通量血液滤器组患者,单次超滤值显著高于

低通量血液滤器组,结合弥散原理与透析液中电解质维持平衡,可帮助患者更好地移除体内过多水钠潴留、调整透析干体质量,避免高容量性高血压带来心血管并发症,有助于改善近远期的临床预后^[14]。同时值得注意的是,受限于本研究为非随机入组研究,两组间患者透析前体质量有差异,仍需后续研究分析患者的原

表3 多因素 Logistic 回归分析死亡相关因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of death-related factors

| Death-related factor | B | SE | Wald | P value | Exp (B) |
|--------------------------|---------|-------|--------|---------|---------|
| Using high-flux dialyzer | -0.438 | 0.251 | 3.054 | 0.081 | 0.645 |
| Age>65 year-old | 1.395 | 0.273 | 26.064 | 0.000 | 4.035 |
| Duration of hemodialysis | 0.045 | 0.020 | 5.175 | 0.023 | 1.046 |
| Male | -0.312 | 0.253 | 1.517 | 0.218 | 0.732 |
| Ultrafiltration value | -13.113 | 4.730 | 7.687 | 0.006 | 0.000 |

始干体质量及相关影响因素,进一步明确高通量血液滤器在解决患者水钠潴留中的优势。

本研究在横断面调查的基础上对两组患者继续随访26个月,高通量透析组患者生存率显著高于低通量透析组。虽然本研究中中大分子代表毒素 β_2 微球蛋白在两组间并未见明显差别,可能与本透析中心患者绝大部分均接受定期血液滤过治疗有关。然而,生存分析依然揭示26个月的随访期间内,使用高通量血液滤器透析依然可以给患者带来生存益处。虽然文献报道糖尿病肾病患者亚群可能更易从高通量透析中获益^[15-16]。已有报道高通量血液滤器的使用可使患者长期生存率提高^[17]。荟萃分析显示高通量血液滤器透析可使患者全因死亡率降低,尤其是心血管死因显著低于接受低通量血液滤器透析的患者^[18]。为进一步探索高通量血液滤器用于透析对患者生存率的影响,我们应用多因素 Logistic 回归分析,发现是否使用高通量透析器是影响维持性血液透析患者生存率的独立影响因素。

本研究通过横断面资料分析及为期26个月的随访,发现高通量血液滤器应用于血液透析,可有效改善维持性血液透析患者的血红蛋白水平,增加患者超滤值,帮助维持干体质量,可提高临床患者的长期生存率。

【参考文献】

- [1] US Renal Data System. USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States [R]. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. USA: Bethesda, 2010.
- [2] DJURIC P S, JANKOVIC A, POPOVIC J, et al. Survival benefit of hemodiafiltration compared with prolonged high-flux hemodialysis [J]. Iran J Kidney Dis, 2016, 10(6): 388-395.
- [3] HERZOG C A, ASINGER R W, BERGER A K, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)[J]. Kidney Int, 2011, 80: 572-586.
- [4] ELOOT S, LEDEBO I, WARD R A. Extracorporeal removal of uremic toxins: can we still do better?[J]. Semin Nephrol, 2014, 34: 209-227.
- [5] ASCI G, TZ H, OZKAHYA M, et al. The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24: 1014-1023.
- [6] OGAWA T L, SHIMIZU H, KYONO A, et al. Relationship between responsiveness to erythropoiesis-stimulating agent and long-term outcomes in chronic hemodialysis patients: a single-center cohort study [J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(1): 151-159.
- [7] ISHIGAMI J, ONISHI T, SHIKUMA S, et al. The impact of hyporesponsiveness to erythropoietin-stimulating agents on time-dependent mortality risk among CKD stage 5D patients: a single-center cohort study[J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(1): 106-114.
- [8] ZHANG Y, THAMER M, STEFANIK K, et al. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44: 866-876.
- [9] LOCATELLI F, PISONI R, COMBE C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19: 121-132.
- [10] TEATINI U, LIEBCHEN A, NILSSON L G, et al. Effect of a more permeable dialysis membrane on ESA resistance in hemodialysis patients: a pilot investigation[J]. Blood Purif, 2016, 41(1-3): 80-86.
- [11] ZHU F L, KUHLMANN M K, SARKAR S, et al. Adjustment of dry weight in hemodialysis patients using intradialytic continuous multifrequency bioimpedance of the calf[J]. Int J Artif Organs, 2004, 27(2): 104-109.
- [12] SHULMAN T L, HEIDENHEIM A P, KIANFAR C, et al. Preserving central blood volume: changes in body fluid compartments during hemodialysis[J]. ASAIO J, 2001, 47(6): 615-618.
- [13] DOU Y, ZHU F, KOTANKO P, et al. Assessment of extracellular fluid volume and fluid status in hemodialysis patients: current status and technical advances[J]. Semin Dial, 2012, 25(4): 377-387.
- [14] ZHOU Y L, LIU J, MA L J, et al. Effects of increasing diffusive sodium removal on blood pressure control in hemodialysis patients with optimal dry weight[J]. Blood Purif, 2013, 35(1-3): 209-215.
- [15] GOTZ A K, BOGER C A, POPAL M, et al. Effect of membrane flux and dialyzer biocompatibility on survival in end-stage diabetic nephropathy[J]. Nephron Clin Pract, 2008, 109: c154-c160.
- [16] KRANE V, KRIETER D H, OLSCHESKI M, et al. Dialyzer membrane characteristics and outcome of patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49: 267-275.
- [17] CHAUVEAU P, NGUYEN H, COMBE C, et al. Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45: 565-571.
- [18] LI X, XU H, XIAO X C, et al. Prognostic effect of high-flux hemodialysis in patients with chronic kidney disease[J]. Braz J Med Biol Res, 2016, 49(1): e4708.

(编辑:黄开颜)