

血液灌流联合血液透析对尿毒症患者炎症因子、血清成纤维细胞因子-23 及肱动脉血流介导的血管舒张功能的影响

西宁市第二人民医院 李玉金* 祁德贤 张晓丽, 西宁 810003

关键词 血液透析; 血液灌流; 尿毒症; FGF-23; 血管舒张功能

中图分类号 R459.5

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190319

目前,血液净化是维持尿毒症患者长期生存的主要方法,包括血液透析(hemodialysis, HD)和血液灌流(hemoperfusion, HP)等。成纤维细胞因子-23(fibroblast growth factor, FGF-23)由骨细胞分泌,能调节体内钙磷的含量,研究表明 FGF-23 水平升高是慢性肾脏疾病进展的重要评价指标^[1],由于其分子量较大,普通透析难以清除。内皮功能障碍在进行血液净化的尿毒症患者的心血管疾病发展中起重要作用,肱动脉血流介导的血管舒张功能(flow-mediated dilation, FMD)可反映血管内皮功能,已广泛应用于肾脏疾病患者^[2]。本研究探讨 HP 联合 HD 对尿毒症患者的炎症因子、血清 FGF-23 及 FMD 的影响。

资料与方法

一般资料 选择 2013 年 1 月~2016 年 1 月在西宁市第二人民医院就诊的 72 例尿毒症患者,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 36 例。其中对照组中男 21 例,女 15 例;年龄 34~68 岁,平均(56.7±3.2)岁;原发病构成:慢性肾炎 8 例、高血压肾病 7 例、梗阻性肾病 6 例、糖尿病肾病 11 例、其它 4 例。观察组中男 23 例,女 13 例;年龄 32~68 岁,平均(58.0±2.9)岁;原发病构成:慢性肾炎 7 例、高血压肾病 6 例、梗阻性肾病 8 例、糖尿病肾病 9 例、其它 6 例。以(残余肾尿素清除率+残余肾肌酐清除率)/2 衡量患者残余肾功能,对照组为(7.24±1.13) mL/min,观察组为(7.64±1.06) mL/min。2 组患者性别、年龄、原发病构成、肾残余功能等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

纳入标准 纳入标准:①病情稳定,能接受 HD

治疗;②血管通路为动静脉内瘘,且功能良好;③透析治疗>6 个月,且>2 次/周,>3h/次。

排除伴有心脏疾病、肺、肝功能障碍、并发感染性疾病、患有恶性肿瘤、患有自身免疫性疾病、严重营养不良患者。

方法 对照组采用 HD 进行治疗:采用 LOPS15 醋酸纤维素膜透析器(贝朗医疗)进行血液透析,使用碳酸盐透析液,设置透析液流量为 500 mL/min;使用 5% 葡萄糖注射液对管道进行灌洗后,配置 5 000 IU/L 的肝素生理盐水对管路进行冲洗,冲洗速度为 150 mL/min,透析时控制血流速度为 200~250 mL/min,每次透析 4 h,每周 2 次。

观察组采用 HD 联合 HP 治疗:采用 LOPS15 醋酸纤维素膜透析器(贝朗医疗)和 HA280 树脂灌流器(淄博康贝医疗器械有限公司)串联治疗,使用 5 000 IU/L 的肝素生理盐水以 150 mL/min 的速度冲洗管路,连接透析器与灌流器,透析液及透析液流量设置同对照组,每次前 2 h 采用 HP 联合 HD 串联联合治疗,再取下灌流器,继续使用 HD 常规透析 2 h,控制血流速度为 200~250 mL/min,每周 2 次。

观察指标

1. 相关指标清除水平 所有患者均在治疗前和治疗 6 个月后采集动脉段血,采用 BS-400 全自动生化分析仪(迈瑞公司)检测血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平;采用放射免疫法检测甲状旁腺素(iPTH)和 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG),试剂盒购自江莱生物有限公司,操作方法严格按照说明书进行;采用 1260 HPLC(安捷伦)检测硫酸吡哆酚(IS)和硫酸对甲酚(PCS)水平。记录上述指标浓度,计算溶质下降率。下降率=(透析前浓度-透析后浓度)/透析前浓度×100%。

比较 2 组患者治疗前、后的血常规(WBC、Hb、PLT)指标。

* 通信作者:李玉金, E-mail: xume_118@163.com

2. 微炎症指标 采用速率散射比浊法检测患者血液中 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP), 并通过外标法计算含量; 采用放射免疫分析法检测血中 IL-6 的含量。

3. 血清 FGF-23 及 FMD 采用多普勒彩超检测患者的血管内皮功能, 检测方法参照国际通用 Celermajer 法。所有患者取仰卧位, 测量血管舒张时肱动脉的前后内膜之间的距离 (内径值), 平行测量 3 次, 取平均值。测量前在患者的肘关节上安置好血压计, 以静息状态下的肱动脉内径值为 D_0 , 以血压计加压至 200 mmHg 并持续 5 min, 再放气减压 1 min, 测量此时的肱动脉反应性充血后的内径值 D_1 , 血管内皮功能用反应性充血前、后肱动脉内径的变化百分率表示, $FMD\% = (D_1 - D_0) / D_0 \times 100\%$ 。

采用 ELISA 法测定 2 组患者治疗前和治疗 6 个月后血清 FGF-23 水平, 试剂盒购自江莱生物有限公司, 具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件包, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

毒素指标清除比较 治疗前, 2 组患者的 Scr、BUN、iPTH、 β_2 -MG、IS、PCS 水平无显著差异 (均 $P > 0.05$); 治疗后, 2 组患者的上述指标均显著下降 (均 $P < 0.05$); 观察组 Scr、BUN 下降率与对照组无统计学差异 ($P > 0.05$), iPTH、 β_2 -MG、IS、PCS 的下降率

显著高于对照组 (均 $P < 0.05$)。2 组患者的 WBC、Hb、PLT 治疗前、后差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 1、表 2。

CRP 和 IL-6 水平 治疗前, 2 组患者 CRP 和 IL-6 水平无统计学差异 (均 $P > 0.05$)。治疗后观察组患者 CRP 和 IL-6 水平均显著下降 (均 $P < 0.05$), 且明显低于对照组 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

FGF-23 和 FMD 水平 2 组患者治疗前 FGF-23 和 FMD 无统计学差异 (均 $P > 0.05$); 治疗后, 观察组 FGF-23 明显降低, 且明显低于对照组; 而 FMD 明显升高 ($P < 0.05$), 且明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

讨 论

尿毒症患者肾功能不全, 体内尿毒症毒素潴留积蓄, 肾功能衰退, 其临床治疗以清除代谢毒素、改善微炎症状态、保护肾脏残余功能为主^[3]。HD 由于孔径的限制, 对 CRP、IL-6 等大分子清除效果不佳^[4]。而 HP 采用苯乙烯/二乙烯聚合物作为吸附剂, 采用中性大孔树脂作为吸附材料, 生物相容性好, 具有更大的吸附容量、更快的吸附速率, 特别适合于大分子蛋白质的清除; 其缺点是对小分子物质的清除效果较差, 存在发生水电解质酸碱代谢紊乱的风险^[5]。iPTH 的功能是调节 Ca^{2+} 和磷酸盐的排泄, 是疾病进程检测指标; β_2 -MG 是导致透析相关性淀粉样变的主要因素, 其含量增加会增加患者的死亡危险^[6]; IS、PCS 是蛋白质的代谢产物, 虽然其相

表 1 2 组患者尿毒症毒素相关指标和血常规水平变化

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	Scr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)	iPTH(pg/mL)	β_2 -MG(mg/L)	IS($\mu\text{g/mL}$)
对照组治疗前	36	897.51 $\pm$ 184.53	25.67 $\pm$ 5.88	688.59 $\pm$ 196.53	15.04 $\pm$ 0.63	30.07 $\pm$ 11.28
治疗后	36	351.10 $\pm$ 59.86 *	12.39 $\pm$ 2.96 *	438.94 $\pm$ 209.03 *	12.35 $\pm$ 0.47 *	21.14 $\pm$ 7.18 *
观察组治疗前	36	903.54 $\pm$ 181.05	25.85 $\pm$ 4.13	703.65 $\pm$ 211.01	14.98 $\pm$ 0.62	30.52 $\pm$ 12.79
治疗后	36	364.32 $\pm$ 72.47 *	11.08 $\pm$ 3.14 *	358.66 $\pm$ 64.57 *#	8.78 $\pm$ 0.72 *#	15.07 $\pm$ 4.70 *#
组别	例	PCS($\mu\text{g/mL}$)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/\text{L}$)	
对照组治疗前	36	25.77 $\pm$ 8.31	4.51 $\pm$ 1.02	104.52 $\pm$ 17.24	169.68 $\pm$ 37.06	
治疗后	36	16.68 $\pm$ 5.24 *	4.83 $\pm$ 1.24	111.29 $\pm$ 14.83	181.45 $\pm$ 32.71	
观察组治疗前	36	26.18 $\pm$ 8.07	4.36 $\pm$ 1.17	106.48 $\pm$ 15.71	174.38 $\pm$ 40.16	
治疗后	36	14.24 $\pm$ 4.29 *#	4.74 $\pm$ 1.26	113.30 $\pm$ 14.15	185.73 $\pm$ 38.59	

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, # $P < 0.05$

表 2 2 组患者尿毒症毒素相关指标下降率

(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	Scr	BUN	iPTH	β_2 -MG	IS	PCS
对照组	36	60.08 $\pm$ 5.37	52.16 $\pm$ 3.44	36.34 $\pm$ 5.28	18.87 $\pm$ 2.31	20.36 $\pm$ 7.24	34.68 $\pm$ 9.15
观察组	36	59.58 $\pm$ 4.52	51.13 $\pm$ 4.24	48.01 $\pm$ 6.29 *	40.29 $\pm$ 3.54 *	53.25 $\pm$ 4.19 *	46.77 $\pm$ 7.13 *

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

表 3 2 组患者 CRP 和 IL-6 水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	36	11.32 ± 4.27	10.06 ± 7.31	108.32 ± 12.46	106.38 ± 12.65
观察组	36	11.28 ± 4.26	5.54 ± 2.01 ^{*#}	108.19 ± 12.37	91.87 ± 10.11 ^{*#}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$

表 4 2 组患者 FGF-23 和 FMD 水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	FGF-23(ng/L)		FMD(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	36	81.67 ± 24.47	77.41 ± 18.62	5.07 ± 1.84	4.89 ± 1.13
观察组	36	85.35 ± 23.54	56.17 ± 16.36 ^{*#}	5.13 ± 2.05	8.41 ± 2.81 ^{*#}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$

对分子质量并不太高,但是其蛋白结合率高,易结合产生大分子毒素,是慢性肾脏心血管疾病的危险因素^[7]。本研究中采用 HD 联合 HP 治疗后,两组的血常规指标和凝血功能无显著变化;两组的小分子清除率无显著差异,但观察组 iPTH、 β_2 -MG、IS、PCS 的清除率显著高于对照组。分析认为 HD 通过超滤作用和半透膜溶质弥散作用可以有效清除 Scr、BUN 这类水溶性的小分子物质^[8],HP 对大分子蛋白的吸附能力可以有效提高对 iPTH、 β_2 -MG、IS、PCS 等大分子蛋白的清除能力,二者联用可以显著提高对尿毒症患者血液净化能力^[9]。尿毒症患者体内普遍存在微炎症状态^[10],微炎症状态会激活免疫系统,加速 IL-6 等多种炎症因子的合成,激活淋巴细胞和补体系统,分泌 CRP,促进体内炎症的发生^[11]。本研究中观察组 CRP 和 IL-6 显著下降($P < 0.05$),表明 HD 联合 HP 能有效清除尿毒症患者体内 CRP 和 IL-6 炎症因子,改善微炎症状态。

FGF-23 能通过反馈调节血液中磷、甲状旁腺素和维生素 D 水平,其浓度升高与尿毒症患者的血管钙化、内皮功能障碍以及预后的死亡率关系密切,其浓度与肾脏疾病相关性心血管疾病呈正相关关系^[12];有学者还提出 FGF-23 水平的升高是尿毒症患者发生肾衰竭以及死亡的一个独立危险因素^[13]。透析过程中发生死亡的患者有将近一半是由于心血管疾病并发症。慢性肾脏疾病患者体内的 FGF-23 水平与血管内皮功能呈负相关关系:位于血管管腔内的血管内皮细胞能通过自分泌和旁分泌调节血管舒张功能,当患者体内的内皮细胞受到炎症和毒素损害时,患者的肱动脉 FMD 值下降,FMD 是临床判断血管内皮细胞功能的金指标^[14]。本研究中观察组患者治疗后 FGF-23 水平明显降低、FMD 明显升高。FGF-23 能调节肾脏对磷和维生素 D 的重吸收。

在肾脏疾病早期,血液中 FGF-23 升高先于钙、磷和甲状旁腺素的浓度变化,是肾脏受损的重要标志,同时还参与肾脏疾病发展过程,当肾小球减少或功能受损时,代偿性地升高以调节钙磷水平^[15]。本研究提示 HD 与 HP 联用可以更加有效地清除患者体内的 FGF-23,减轻尿毒症患者血管内皮功能的损伤,保护肾脏残余功能,减缓病程,同时有利于改善心血管疾病预后。

参考文献

- Natalia C, Sara P, Cristina A, et al. Direct inhibition of osteoblastic wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2016, 90(1): 77-89.
- 魏炜, 艾红, 阮酩韬, 等. 血管回声跟踪技术评价慢性肾功能衰竭患者股总动脉内皮功能[J]. 中国超声医学杂志, 2012, 28(1): 51-54.
- Shaul G, Kunitoshi I, Toshimitsu N, et al. Uremia Research and Toxicity[J]. J Renal Nutr [J]. 2015, 25(2): 144-149.
- 何援军, 金劫, 潘晓红. 尿毒症患者持续血液透析医院感染血清炎症指标的变化研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25, (12): 2652-2654.
- 张淑艳, 王孝功, 邹德红. 血液灌流联合血液透析滤过对甲状旁腺素清除效果的观察[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(2): 150-151.
- 黄捷波. 不同血液净化方式对慢性肾衰竭患者透析充分性及血清 β_2 -MG 的影响[J]. 中国临床研究, 2016, 29(5): 645-647.
- 成云, 曹学森, 邹建洲. 肠源性尿毒症毒素硫酸对甲酚和硫酸吡啶酚的研究进展[J]. 中国临床医学, 2015(6): 815-818.
- 石丽丽, 王夏莲. 高通量滤器干预对维持性血液透析患者钙、磷、甲状旁腺的代谢调节作用[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(3): 250-251.
- 周西豫, 宋洁, 张晓东, 等. 采用 HA130 型树脂灌流器血液灌流对维持性血液透析患者微炎症的影响[J]. 中国组织工程研究, 2011, 15(21): 3909-3912.
- 柳永兵. 还原型谷胱甘肽对尿毒症维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J]. 中国药房, 2015, 26(12): 1637-1638.

(下转第 252 页)

- 3 Chan M, Lye D, Win MK, et al. Clinical and microbiological characteristics of cryptococcosis in Singapore: predominance of *Cryptococcus neoformans* compared with *Cryptococcus gattii* [J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 26: 110-115.
- 4 Smith RM, Mba-Jonas A, Tourdjman M, et al. Treatment and outcomes among patients with *cryptococcus gattii* infections in the United States Pacific Northwest [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88875.
- 5 Quintero E, Castañeda E, Ruiz A. Environmental distribution of *Cryptococcus neoformans* in the department of Cundinamarca-Colombia [J]. *Rev Iberoam Micol*, 2005, 22(2): 93-98.
- 6 王辉. 念珠菌新型隐球菌和曲霉菌属对伊曲康唑体外敏感性的研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26: 861-862.
- 7 Sar B, Monchy D, Vann M, et al. Increasing in vitro resistance to fluconazole in *cryptococcus neoformans* cambodian isolates: April 2000 to March 2002 [J]. *J Antimicrob Chemother*. 2004, 54(2): 563-565.
- 8 Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: 10. 5-year analysis of susceptibilities of noncandidal yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing [J]. *J Clin Microbiol*, 2009; 47(1): 117-123.
- 9 Chen YC, Chang TY, Liu JW, et al. Increasing trend of fluconazole-non-susceptible *Cryptococcus neoformans* in patients with invasive cryptococcosis: a 12-year longitudinal study [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 277.
- 10 Smith KD, Achan B, Hullsiek KH, et al. Increased antifungal drug resistance in clinical isolates of *cryptococcus neoformans* in uganda [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(12): 7197-7204.
- 11 Yamazumi T, Pfaller MA, Messer SA, et al. In vitro activities of ravuconazole (BMS-207147) against 541 clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(10): 2883-2886.
- 12 苏汉珍, 韦善求. AIDS 患者新型隐球菌感染的细菌分布特点及其耐药分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(4): 470-471.
- 13 李莉, 朱利平, 章强强, 等. 新生隐球菌对立福康唑和氟康唑的体外敏感性实验 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2004, 37(8): 461-462.
- 14 Sionov E, Chang YC, Garraffo HM, et al. Identification of a *Cryptococcus neoformans* cytochrome P450 lanosterol 14 α -demethylase (Erg11) residue critical for differential susceptibility between fluconazole/voriconazole and itraconazole/posaconazole [J]. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012, 56(3): 1162-1169.
- 15 Gast CE, Basso LR Jr, Bruzual I, et al. Azole resistance in *cryptococcus gattii* from the pacific northwest: investigation of the role of ERG11 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013; 57(11): 5478-5485.
- 16 Ramage G, Mowat E, Jones B, et al. Our current understanding of fungal biofilms [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2009, 35(4): 340-355.
- 17 Posteraro B, Sanguinetti M, Sanglard D, et al. Identification and characterization of a *cryptococcus neoformans* ATP binding cassette (ABC) transporter-encoding gene, CnAFR1, involved in the resistance to fluconazole [J]. *Mol Microbiol*, 2003, 47(2): 357-371.
- 18 Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(12): e383-e392.
- 19 杨艳梅, 史克倩, 杨同华, 等. 泊沙康唑对造血干细胞移植患者侵袭性真菌病的预防作用 [J]. *内科急危重症杂志*, 2016, 22(5): 384-385.

(2018-05-14 收稿 2019-03-23 修回)

(上接第 239 页)

- 11 林崇亭, 张惠芳, 方展. 尿毒症持续血液透析患者医院感染血清炎症指标的变化研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(15): 3634-3636.
- 12 M. Freundlich, E. Bellorin, R. C. Pereira, et al. The vitamin D analog paricalcitol (Pc) upregulates osteocyte fibroblast growth factor 23 (FGF23) and improves the mineralization defect in experimental uremia [J]. *Bone*, 2011, 48(supplement 2), 241-242.
- 13 李柱宏, 李开龙, 杨聚荣等. 血液透析联合血液滤过清除尿毒症患者血清成纤维细胞因子 23 的效果观察 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(4): 78-81.
- 14 李翔, 徐岩玉, 正滨. 高频超声对透析患者肱动脉与腘动脉血管内皮舒张功能的对比研究 [J]. *中国超声医学杂志*, 2015, 31(3): 280-283.
- 15 Lundberg S, Qureshi AR, Olivecrona S, et al. FGF23, albuminuria, and disease progression in patients with chronic Ig A nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(5): 727-734.

(2017-06-23 收稿 2019-03-01 修回)