

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.18.006

低通量和高通量透析膜对血液透析患者微炎症状态及促红细胞生成素低反应性的影响*

谭小猛¹, 王 薇^{2△}, 王梦秋³

1. 西安国际医学中心医院肾脏内科, 陕西西安 710100; 2. 陕西省第二人民医院肾脏内科, 陕西西安 710068; 3. 空军军医大学唐都医院肾脏内科, 陕西西安 710038

摘 要:目的 对慢性肾脏病血液透析患者给予低通量及高通量透析膜治疗, 旨在探讨其对患者体内微炎症状态及促红细胞生成素(EPO)低反应性的影响。**方法** 回顾性分析 2020 年 3 月至 2022 年 5 月在西安国际医学中心医院诊治的 82 例慢性肾脏病患者的临床资料, 按照随机数字表法分为研究组与对照组, 每组 41 例。对照组给予低通量透析治疗, 研究组给予高通量透析治疗。对比两组患者肾功能指标、EPO 用量、血细胞比容(Hct)、促红细胞生成素抵抗指数(ERI)及炎症因子水平, 观察两组不良反应发生情况。**结果** 干预后, 两组患者甲状旁腺素(PTH)、血肌酐(Scr)及尿素氮(BUN)水平均较干预前明显降低($P<0.05$), 且研究组 PTH、Scr 及 BUN 水平均明显低于对照组($P<0.05$)。干预后, 研究组 EPO 用量及 ERI 较对照组明显降低($P<0.05$), Hct 较对照组明显升高($P<0.05$)。干预后, 研究组 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平较对照组明显降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, 慢性肾脏病血液透析患者 ERI 与 PTH、Scr、BUN、CRP、TNF- α 、IL-6 水平均呈明显正相关($r=0.713, 0.418, 0.375, 0.361, 0.393, 0.479, P<0.05$)。研究组不良反应发生率为 19.51%, 明显低于对照组的 43.90%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 高通量透析膜可显著提高慢性肾脏病血液透析患者肾功能, 改善患者体内微炎症状态, 并减少 EPO 用量, 有效改善 EPO 低反应性, 且安全性较高, 值得临床应用。

关键词:高通量透析; 血液透析; 微炎症; 促红细胞生成素低反应性

中图分类号:R692 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2023)18-2654-05

Effect of low and high flux dialysis membranes on microinflammation status and erythropoietin low reactivity in patients with hemodialysis*

TAN Xiaomeng¹, WANG Wei^{2△}, WANG Mengqiu³

1. Department of Nephrology, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shaanxi 710100, China; 2. Department of Nephrology, Shaanxi Provincial Second People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710068, China; 3. Department of Nephrology, Tangdu Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Abstract: Objective To investigate the effects of low flux and high flux dialysis membranes on the microinflammation status and erythropoietin (EPO) low reactivity in hemodialysis patients with chronic kidney disease. **Methods** The clinical data in 82 patients with chronic kidney disease diagnosed and treated in Xi'an International Medical Center Hospital from March 2020 to May 2022 were retrospectively analyzed. The patients were randomly divided into the study group and control group according to the random number table method, 41 cases in each group. The control group was given the low flux dialysis treatment and the study group was treated with the high flux dialysis. The renal function indexes, EPO dosage, hematocrit (Hct), erythropoietin resistance index (ERI) and inflammatory factors levels were compared between the two groups, and the adverse reactions in the two groups were observed. **Results** After intervention, the levels of parathyroid hormone (PTH), serum creatinine (Scr) and urea nitrogen (BUN) in the two groups were significantly reduced compared with those before intervention ($P<0.05$), moreover the levels of PTH, Scr and BUN in the study group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After intervention, the EPO dosage and ERI in the study group were significantly decreased compared with those in the control group, and the Hct

* 基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(S2022-JC-YB-0004)。

作者简介: 谭小猛, 男, 主治医师, 主要从事肾脏内科方面的研究。△ 通信作者, E-mail: dsxkjw@163.com。

was significantly increased compared with the control group ($P < 0.05$). After intervention, the C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) levels in the study group were significantly decreased compared with those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The Pearson correlation analysis results showed that ERI in hemodialysis patients with chronic kidney disease had significantly positive correlation with PTH, Scr, BUN, CRP, TNF- α and IL-6 levels ($r = 0.713, 0.418, 0.375, 0.361, 0.393, 0.479, P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the study group was 19.51%, which was significantly lower than 43.90% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** High flux dialysis membrane can significantly increase the renal function in hemodialysis patients with chronic kidney disease, improve the microinflammatory state in the patients, reduce the amount of EPO, effectively improve the low reactivity of EPO and has high safety, which is worthy of clinical promotion and application.

Key words: high flux dialysis; hemodialysis; microinflammation; erythropoietin low reactivity

近年来随着糖尿病、高血压及肥胖症等疾病的患病率不断增加以及人口老龄化趋势的发展,慢性肾脏病的发病率逐渐升高,已成为全球性的公共卫生问题^[1]。慢性肾脏病的发病机制较复杂,在疾病发展过程中,随着肾功能的逐渐减退,患者机体均存在不同程度的矿物质及骨代谢紊乱,若不能及时治疗,肾单位逐渐丢失至不可逆,甚至发展为终末期肾病^[2-3]。血液透析为治疗终末期肾病的常用治疗方法,终末期肾病已成为发生慢性肾衰竭的主要原因之一,同时患者存在多脏器微血管病变,严重影响患者的生活质量和生存率^[4]。贫血为慢性肾脏病的常见并发症,严重贫血明显增加了患者的病死率,其发生与多种因素有关,促红细胞生成素(EPO)缺乏、继发性甲状旁腺功能亢进、合并骨髓浸润性疾病、原发疾病活动等均与贫血的发生有关,此外多数透析患者体内有明显的微炎症状态,氧化应激反应增强,造成铁的利用障碍。针对血液透析患者贫血症状,临床治疗主要以重组人体 EPO 为主,但部分患者对其反应性降低需进行大剂量 EPO 治疗,即存在 EPO 低反应性,其中血液透析是保障充足 EPO 重组的关键^[5-6]。既往临床中进行血液透析时大多采用低通量透析,而关于高通量透析对慢性肾脏病血液透析患者 EPO 低反应性影响的报道较少。本研究中旨在对比低通量和高通量透析膜对慢性肾脏病血液透析患者微炎症状态及 EPO 低反应性的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2022 年 5 月在西安国际医学中心医院诊治的 82 例慢性肾脏病患者作为研究对象。纳入标准:(1)所有研究对象均符合关于慢性肾脏病的诊治指南^[7];(2)规律透析,且透析时间在 3 个月以上;(3)参与研究前至少 2 个月不存在输血等行为;(4)病情稳定,未出现尿毒症综合征。排除标准:(1)合并除肾性贫血之外的血液系统疾病;(2)合并系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病;(3)治疗前使用过其他 EPO 类药物;(4)合并癌症,呼吸系统、神经系统严重疾病。将符合标准的 82 例患者按照随

机数字表法分为研究组与对照组,每组 41 例。对照组中男 22 例、女 19 例,年龄 20~80 岁、平均(55.36 ± 6.33)岁,平均透析时间(62.41 ± 11.42)个月。研究组中男 24 例、女 17 例,年龄 21~80 岁、平均(56.02 ± 6.48)岁,平均透析时间(61.74 ± 10.28)个月。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经过西安国际医学中心医院医学伦理委员会批准且符合医学伦理学相关原则。所有患者及其家属对本研究均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法 使用费森尤斯的 4008s Version V10 血液透析机(北京谊帮永兴贸易有限公司)进行透析,透析液为碳酸氢钠。对照组给予低通量透析治疗,采用费森尤斯 F6 聚砜膜透析器(北京谊帮永兴贸易有限公司),透析膜设置表面积 1.4 m^2 ,超滤系数 $19 \text{ mL}/(\text{h} \cdot \text{mm Hg})$,每周透析 3 次,每次 4 h。研究组给予高通量透析治疗,采用费森尤斯 F60 聚砜膜透析器(北京谊帮永兴贸易有限公司),透析膜设置表面积 1.8 m^2 ,超滤系数 $40 \text{ mL}/(\text{h} \cdot \text{mm Hg})$,每周透析 3 次,每次 4 h。两组持续透析 6 个月。

1.3 观察指标 分别于干预前后抽取所有患者晨起空腹静脉血 3 mL,以 $3\,000 \text{ r}/\text{min}$ 离心,取上清液,置于超低温环境中保存待检。

(1)肾功能指标检测:采用全自动生化分析仪检测血清肾功能指标,包括甲状旁腺素(PTH)、血肌酐(Scr)及尿素氮(BUN)。(2)EPO 反应变化:记录干预前后 EPO 用量,采用血细胞分析仪检测血细胞比容(Hct),经公式 $[\text{EPO}/\text{血红蛋白}(\text{Hb}) \times \text{透析后干体质量}(\text{BW})]$ 计算 EPO 抵抗指数(ERI)。(3)炎症因子:采用酶联免疫吸附试验检测两组患者干预前后 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平。(4)不良反应发生分析:观察两组不良反应发生情况,包括胃肠道反应、低血压及皮肤瘙痒的发生率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行数据分析。计数资料以例数、百分率表示,比较采用 χ^2 检

验。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者透析前后肾功能指标比较 干预前两组 PTH、Scr 及 BUN 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预后,两组 PTH、Scr 及 BUN 水平均明显降低($P < 0.05$),且研究组 PTH、Scr 及 BUN 水平均明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者透析前后 EPO 反应情况比较 干预前两组 EPO 用量、Hct 及 ERI 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。干预后,研究组 EPO 用量及 ERI

明显低于对照组($P < 0.05$),Hct 明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者透析前后炎症因子水平比较 干预前两组 CRP、TNF- α 及 IL-6 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。干预后,研究组 CRP、TNF- α 及 IL-6 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 ERI 与血液透析患者肾功能、炎症因子的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,慢性肾脏病血液透析患者 ERI 与 PTH、Scr、BUN、CRP、TNF- α 、IL-6 水平均呈明显正相关($r = 0.713、0.418、0.375、0.361、0.393、0.479, P < 0.05$)。见图 1。

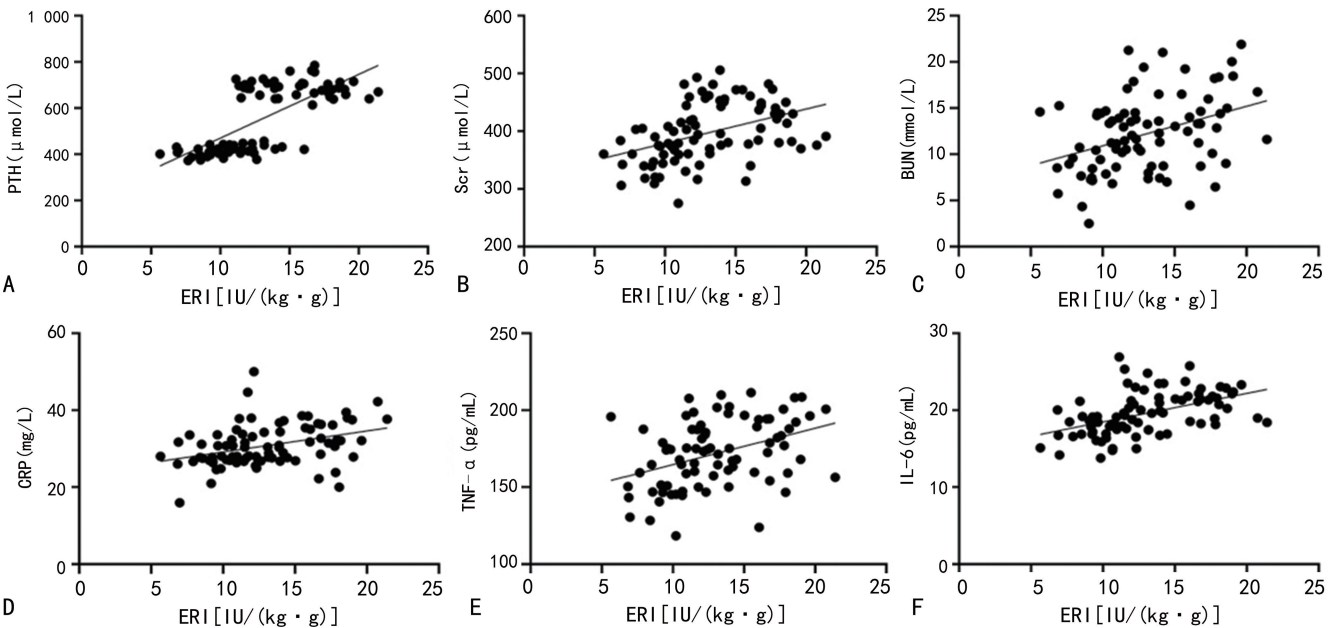
表 1 两组患者透析前后肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PTH($\mu\text{mol/L}$)		Scr($\mu\text{mol/L}$)		BUN(mmol/L)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	41	688.62 $\pm$ 41.14	415.58 $\pm$ 22.52 [*]	849.26 $\pm$ 47.46	361.35 $\pm$ 32.63 [*]	25.62 $\pm$ 2.94	9.93 $\pm$ 3.24 [*]
对照组	41	690.14 $\pm$ 41.30	690.14 $\pm$ 41.30 [*]	839.72 $\pm$ 40.69	432.49 $\pm$ 37.38 [*]	24.70 $\pm$ 3.16	14.47 $\pm$ 4.25 [*]
t		-0.167	-10.282	0.977	-9.180	1.365	-5.440
P		0.868	<0.001	0.331	<0.001	0.176	<0.001

注:与组内干预前相比,^{*} $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者透析前后促红细胞生成素反应情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hct(%)		EPO 用量(IU)		ERI[IU/(kg·g)]	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	41	22.74 $\pm$ 1.21	33.25 $\pm$ 3.26	4.15 $\pm$ 1.24	3.54 $\pm$ 1.10	13.18 $\pm$ 1.24	10.36 $\pm$ 2.19
对照组	41	23.39 $\pm$ 2.15	29.39 $\pm$ 4.34	4.10 $\pm$ 0.97	4.86 $\pm$ 1.45	13.56 $\pm$ 1.58	15.63 $\pm$ 2.59
t		-1.687	4.553	0.203	-4.644	-1.212	-9.949
P		0.096	<0.001	0.839	<0.001	0.229	<0.001



注:A表示 ERI 与 PTH 相关性;B 表示 ERI 与 Scr 相关性;C 表示 ERI 与 BUN 相关性;D 表示 ERI 与 CRP 相关性;E 表示 ERI 与 TNF- α 相关性;F 表示 ERI 与 IL-6 相关性。

图 1 ERI 与血液透析患者肾功能、炎症因子的相关性分析

表 3 两组患者透析前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)		TNF- α (pg/mL)		IL-6(pg/mL)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	41	46.10 $\pm$ 6.78	28.21 $\pm$ 4.20	238.15 $\pm$ 19.52	161.36 $\pm$ 18.10	27.28 $\pm$ 2.11	17.51 $\pm$ 1.73
对照组	41	45.12 $\pm$ 6.18	33.37 $\pm$ 5.81	237.70 $\pm$ 21.23	182.21 $\pm$ 21.24	26.60 $\pm$ 1.74	21.68 $\pm$ 1.82
t		0.684	-4.609	0.100	-4.784	1.592	-10.634
P		0.496	<0.001	0.921	<0.001	0.115	<0.001

2.5 两组患者不良反应发生情况分析 研究组不良反应总发生率为 19.51%，明显低于对照组的 43.90%，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良反应发生情况对比[n(%)]

组别	n	胃肠道反应	低血压	皮肤瘙痒	总发生
研究组	41	2(4.88)	2(4.88)	4(9.76)	8(19.51)
对照组	41	6(14.63)	5(12.20)	7(17.07)	18(43.90)
χ^2					5.632
P					0.018

3 讨 论

血液透析是慢性肾脏病患者的常用治疗方法,通过扩散与超滤去除血液中的有害及有毒物质,进而降低患者的病死率,提高其生活质量。但有研究发现,既往常用的低通量透析无法对患者血液中 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)等大分子物质进行透析净化,从而造成疾病的不确定性^[8]。高通量透析为近年来新发展的一种方法,对消除血液中的大分子物质具有重要作用^[9]。

肾脏控制着机体体液、电解质、酸碱平衡、毒素及废物的处理等多种生物学过程。本研究对慢性肾脏病患者分别给予低通量及高通量透析治疗,结果发现,干预后研究组 PTH、Scr 及 BUN 水平均明显低于对照组,表明高通量透析治疗对患者肾功能的改善作用明显。可能是因为透析膜是影响透析效率的主要因素,而高通量透析膜具有较大的超滤系数,能够将血液中的大部分中分子及大分子物质过滤,从而有效减少血液中的毒性物质对肾脏的损害。这与其他研究报道的与中等截留膜相比,高通量透析膜能够明显提高患者万古霉素清除率的结果相似^[10]。另外,据报道,相对于低通量透析患者,高通量透析患者 IL-6、 β_2 -MG 及 PTH 等水平明显降低^[11]。以上均表明,高通量透析膜能够更好地改善患者肾功能,清除大分子物质,最大限度地维持治疗水平。

贫血为慢性肾脏病患者的常见并发症,其可能造成患者记忆力减退、心血管事件的发生,甚至造成患者的死亡,从而对患者的生命造成严重威胁。而

EPO 的缺乏及功能性铁缺乏是造成慢性肾脏病患者贫血的主要原因^[12-13]。ERI 为红细胞生成刺激剂反应性的指标,通常使用 Hb 计算。有研究发现,ERI 评分与患者死亡风险呈明显正相关,其对预测慢性肾脏病患者死亡风险具有重要价值^[14]。而相对于低通量透析,高通量透析能够明显降低 ERI 及 EPO 用量^[15]。肾性贫血的主要原因为肾脏损害,其可能影响 EPO 的分泌,正常情况下,EPO 基因转录的主要刺激因素为组织缺氧,而缺氧通常与贫血具有重要关系,当患者发生缺氧时,Hct 明显降低^[16]。本研究结果发现,干预后研究组 EPO 用量及 ERI 均较对照组明显降低,Hct 较对照组明显升高,这表明高通量透析治疗能够明显降低 ERI,减少慢性肾脏病患者 EPO 用量。这可能是因为高通量透析治疗后,患者 Hct 明显升高,而升高的 Hct 明显增加了血液输送氧气的能力,进一步提高了 EPO 的利用效率。此外,本研究结果还发现,干预后研究组 CRP、TNF- α 及 IL-6 水平明显低于对照组,且患者 ERI 与 PTH、Scr、BUN、CRP、TNF- α 、IL-6 水平均呈明显正相关。有研究显示,微炎症状态与 EPO 低反应性密切相关,炎症因子水平越高患者 EPO 抵抗越重^[17-18]。此外高通量透析膜的使用增加了溶质对流传输,可以有效去除细胞因子和炎症因子等中大分子。高通量透析用水无菌标准较高,可以有效减少透析过程中患者体内的微炎症反应,降低各种毒素对 EPO 的抵抗力。本研究结果中研究组不良反应总发生率低于对照组,表明慢性肾脏病患者给予高通量透析治疗具有较高的安全性,可能与高通量透析膜能有效减少血液中的毒性物质有关。

综上所述,高通量透析膜可显著提高慢性肾脏病血液透析患者肾功能,改善患者体内微炎症状态,并减少 EPO 用量,有效改善 EPO 低反应性,且安全性较高,值得临床推广应用。但本研究是一项回顾性研究,后期可采用前瞻性研究提高结果的准确性。

参考文献

[1] SAVUK A,SVAGUSA T,TRKULJA V,et al. Effect of low-flux and high-flux dialysis membrane on plasma concentrations of cardiac troponin I[J]. Biomark Med,2021,

15(16):1479-1486.

[2] SÁNCHEZ-ÁLVAREZ E, RODRÍGUEZ-GARCÍA M, LOCATELLI F, et al. Survival with low- and high-flux dialysis [J]. Clin Kidney J, 2020, 14(8):1915-1923.

[3] FAN W, LI X, XU X, et al. Effects of high-flux dialysis combined with hemoperfusion on serum grp78 and mir-495-3p in renal failure patients[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021(1):9591177.

[4] KANDA E, MUENZ D, BIEBER B, et al. Beta-2 microglobulin and all-cause mortality in the era of high-flux hemodialysis: results from the dialysis outcomes and practice patterns study[J]. Clin Kidney J, 2020, 14(5):1436-1442.

[5] 高良云, 胡日红, 姚国明, 等. 不同频率血液透析滤过对维持性血液透析患者促红细胞生成素疗效的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(2):123-126.

[6] 何香芝. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗维持性血液透析肾性贫血临床效果研究[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(21):3644-3646.

[7] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南: 2022 年版[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(5):453-464.

[8] CIMINO C, BURNETT Y, VYAS N, et al Post-dialysis parenteral antimicrobial therapy in patients receiving intermittent high-flux hemodialysis [J]. Drugs, 2021, 81(5):555-574.

[9] CORDEIRO I S F, CORDEIRO L, WAGNER C S, et al. High-flux versus high-retention-onset membranes; in vivo small and middle molecules kinetics in convective dialysis modalities[J]. Blood Purif, 2020, 49(1/2):8-15.

[10] ALLAWATI H, DALLAS L, NAIR S, et al. A pharmacokinetic study comparing the clearance of vancomycin during haemodialysis using medium cut-off membrane (theranova) and high-flux membranes (revaclear)[J]. Toxins (Basel), 2020, 12(5):317.

[11] ZHANG C L, XIE D Q, AO L N, et al. A comparative analysis of high-flux and low-flux dialysis in cervical cancer patients with obstructive renal failure showing no significantly improved renal function after catheterisation [J]. Pak J Med Sci, 2021, 37(4):1014-1019.

[12] YAN Z, XU G. A novel choice to correct inflammation-induced anemia in ckd: oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat [J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7(1):393.

[13] 李霞, 陈育青. 影响维持性血液透析患者促红细胞生成素抵抗的因素分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(9):1554-1557.

[14] PAN S, ZHAO D L, LI P, et al. Relationships among the dosage of erythropoiesis-stimulating agents, erythropoietin resistance index, and mortality in maintenance hemodialysis patients[J]. Blood Purif, 2022, 51(2):171-181.

[15] 刘健. 高通量透析对维持性血液透析患者肾性贫血的影响[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(15):2276-2277.

[16] CRUGLIANO G, SERRA R, IELAPI N, et al. Hypoxia-inducible factor stabilizers in end stage kidney disease: "Can the promise be kept?" [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22):12590.

[17] 张志杰, 刘琳. 维持性血液透析患者促红细胞生成素低反应性的相关影响因素分析[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(18):2487-2490.

[18] 张姣姣, 郭松佳, 罗琰琨. 维持性血液透析患者促红细胞生成素抵抗机制及治疗的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(7):1108-1112.

(收稿日期: 2023-02-28 修回日期: 2023-07-06)

(上接第 2653 页)

[10] ZIANI L, BUART S, CHOUAIB S, et al. Hypoxia increases melanoma-associated fibroblasts immunosuppressive potential and inhibitory effect on T cell-mediated cytotoxicity[J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1):1950953.

[11] LEE Y S, CHOI H, CHO H R, et al. Downregulation of NKG2DLs by TGF- β in human lung cancer cells[J]. BMC Immunol, 2021, 22(1):44.

[12] GILL S E, NADLER S T, LI Q L, et al. Shedding of syndecan-1/CXCL1 complexes by matrix metalloproteinase 7 functions as an epithelial checkpoint of neutrophil activation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 55(2):243-251.

[13] YADAV P K, GUPTA SK, KUMAR S, et al. MMP-7 derived peptides with MHC class- I binding motifs from canine mammary tumor tissue elicit strong antigen-specific T-cell responses in BALB/c mice[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(1):311-320.

[14] KORNEEV K V, ATRETKHANY K N, DRUTSKAYA M S, et al. TLR-signaling and proinflammatory cytokines as drivers of tumorigenesis[J]. Cytokine, 2017, 89:127-135.

(收稿日期: 2023-04-26 修回日期: 2023-07-22)