论著

文章编号:1000-5404(2012)17-1786-04

血液灌流改善继发性甲旁亢患者微炎症状态的临床研究

张建荣[1],李小萍[2],张艳霞[1] (100039 北京,武警总医院肾内科[1];100039 北京,武警医学编辑部[2])

[摘要] **目的** 比较血液透析联合血液灌流与常规血液透析、血液透析滤过对慢性肾功能衰竭继发性甲旁亢患者甲状旁腺激素(iPTH)和微炎症状态的影响。**方法** 将60例维持性血液透析患者采用完全随机方法分为3组:血液透析组(HD)、血液透析滤过组(HDF)和血液透析+血液灌流组(HD+HP),比较对血清iPTH、白介素-6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor Necrosis factor-α, TNF-α)和C-反应蛋白(c-reactive protein,CRP)的清除率以及对临床症状的改善。**结果** (1)HD+HP组治疗前后血CRP水平比较有显著性差异($P<0.05$),HD+HP组和HDF组治疗前后血iPTH、IL-6、TNF-α水平比较有显著性差异($P<0.05$),HD组治疗前后比较均无显著性差异($P>0.05$)。HD+HP组iPTH、IL-6、TNF-α清除率比HDF组高($P<0.05$)。(2)HD+HP组、HDF组治疗后骨痛和肌无力、皮肤瘙痒、心绞痛等均明显好转,有效率均优于HD组($P<0.05$);HD+HP组的治疗有效率优于HDF组($P<0.05$)。(3)患者CRP与IL-6($r=0.554$,$P<0.01$)、TNF-α($r=0.572$,$P<0.01$)及iPTH($r=0.541$,$P<0.01$)呈显著正相关,iPTH与IL-6($r=0.533$,$P<0.01$)、TNF-α($r=0.516$,$P<0.01$)呈显著正相关。**结论** HD+HP可有效清除iPTH、IL-6、TNF-α及CRP,从而改善慢性肾功能衰竭继发性甲旁亢患者的微炎症状态、减轻临床症状;HDF亦能有效清除iPTH及IL-6、TNF-α,但清除效果不及HD+HP;HD不能有效清除IL-6、TNF-α、iPTH及CRP。

[关键词] 血液灌流;继发性甲旁亢;微炎症状态;甲状旁腺激素;血液透析滤过
[中图法分类号] R459.52;R582.105;R692.5 [文献标志码] A

Hemoperfusion attenuates microinflammation state of secondary hyperparathyroidism: report of 60 cases

Zhang Jianrong[1], Li Xiaoping[2], Zhang Yanxia[1] ([1]Department of Nephropathy, General Hospital of PLA, Beijing, 100039; [2]Editorial Office of the Medical Journal of the Chinese People's Armed Police Forces, Beijing, 100039, China)

[**Abstract**] **Objective** To compare the effects of different dialysis modes, regular hemodialysis (HD), hemodiafiltration (HDF), and the combination of hemodialysis and hemoperfusion (HD+HP) on intact parathyroid hormone (iPTH) and microinflammation state of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure. **Methods** A total of 60 patients with chronic renal failure who received maintenance hemodialysis and identified as microinflammation in our hospital during November 2011 to January 2012 were enrolled in this study. They were randomly assigned to above 3 treatments respectively for 3 months, with 20 patients in each group. Their blood samples were collected before and at the end of treatment for serum levels of IL-6, TNF-α, intact parathyroid hormone (iPTH) and C-reactive protein (CRP). **Results** The serum level of CRP was reduced significantly through dialysis in HD+HP group, while no significance was found in the HD and HDF groups. The serum levels of iPTH, IL-6 and TNF-α were reduced significantly through dialysis in HD+HP and HDF groups, while no significance was found in the HD group. The clearance of HD+HP group was higher than that of HDF group ($P<0.05$). The symptoms of osteodynia, myasthenia, skin itch, and angina pectoris were improved in HD+HP and HDF groups, much better than in HD group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that serum CRP level was significantly positively correlated with IL-6 ($r=0.554$, $P<0.01$) and TNF-α ($r=0.572$, $P<0.01$), and serum iPTH was significantly positively correlated with CRP ($r=0.541$, $P<0.01$), IL-6 ($r=0.533$, $P<0.01$) and TNF-α ($r=0.516$, $P<0.01$). **Conclusion** HD+HP can efficiently eliminate the serum levels of IL-6, TNF-α, iPTH and CRP in secondary hyperparathyroidism patients with chronic renal failure, better than HDF and HD. and thus improve the microinflammation state and clinical manifestation.

[**Key words**] hemoperfusion; secondary hyperparathyroidism; microinflammation state; intact parathyroid hormone; hemodiafiltration

Corresponding author: Zhang Jianrong, E-mail:zhangjr0317@126.com

[通信作者] 张建荣,E-mail:zhangjr0317@126.com

血液净化是终末期肾衰竭患者的有效替代疗法。虽然近年来血液净化技术有了长足的发展,但慢性肾功能衰竭患者的远期透析相关的并发症仍不可避免且较多,继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyrodism,SHPT)即是其中之一。由于甲状旁腺增生致血中甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone,iPTH)水平升高,可引起心脑血管病变、皮肤及软组织异位钙化、肾性骨病等多器官功能损害,成为导致患者生活质量低下、死亡率增加的重要因素之一[1]。近年来,有关尿毒症患者体内微炎症状态[2]的存在和营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征理念的提出,使得维持性血液透析(maintenance hemodialysis,MHD)患者体内的炎症反应与营养不良、心血管并发症、贫血、促红素抵抗、感染、继发性甲旁亢等的发病率之间的关系日益受到重视。大量临床研究表明,白介素-6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor Necrosis factor-α,TNF-α)和C-反应蛋白(c-reactive protein,CRP)是反应炎症状态的可靠、精确的标志[3],血清CRP上升不仅是微炎症状态的标志,而且可作为预测终末期肾衰患者生存率的一个独立危险因素[4]。目前国内对于慢性肾功能衰竭SHPT相关微炎症状态的研究较少,而以血液净化方式观察其改善的研究更是缺乏。我院血液净化中心分别采用常规血液透析(hemodialysis,HD)、血液灌流(hemoperfusion,HP)和联机在线血液透析滤过(hemodiafiltration,HDF)对60例尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进患者体内iPTH和炎症因子进行了清除,现对其结果进行分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择本院2011年11月至2012年1月维持性血液透析患者60例,男性42例,女性18例,年龄21~80(52.1±13.5)岁,原发病为慢性肾小球肾炎31例、良性小动脉肾硬化症19例、糖尿病肾病4例、多囊肾3例、马兜铃酸肾病2例、慢性肾盂肾炎1例。入选标准:符合尿毒症继发性甲旁亢诊断标准(内科学第7版),规律血液透析,每周3次,每次4 h,维持血液透析≥6个月,透析龄27~124个月;排除标准:明显感染,肝功能异常,恶性肿瘤,心脏疾病及仍在使用免疫抑制剂。本研究获武警总医院伦理委员会批准,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

60例患者按完全随机方法等分为HD、HDF、HD+HP组(每组20例),3组患者的年龄、性别、透析龄及血清IL-6、TNF-α、CRP、iPTH浓度无显著性差异,具有可比性。HD组:常规血液透析,选用F14聚砜膜透析器[超滤系数为14 ml/(mmHg·h),威高血液净化制品有限公司],每次透析4 h,每周治疗3次;HDF组:每周行常规血液透析2次及HDF治疗1次,选用APS650聚砜膜血液滤过器[超滤系数为63.1 ml/(mmHg·h),日本旭化成公司],每次治疗4 h,HDF采用前稀释,置换液总量为40 L/次;HD+HP组:每周行常规血液透析2次及HD+HP治疗1次,HD+HP治疗先HD串联HP治疗2 h,然后取下灌流器,再单独行2 h透析,血流量为180 ml/min,灌流器为YTS150灌流器(河北省廊坊市爱尔医用生物材料有限公司),容量为60 g,吸附材料为活性炭,火棉胶包裹,置于透析器之前,所用透析器同HD组。3组患者均采用费森尤斯4008 s血液透析机和反渗超纯净水碳酸氢盐透析液,透析液Ca^{2+}浓度为1.5 mmol/L,透析液流量为500 ml/min,血流量为200~300 ml/min,普通肝素抗凝。观察治疗时间为3个月。

1.3 标本收集

分别在患者第1次HD、HDF、HD+HP前和最后1次HD、HDF、HD+HP后采集血样标本5 ml,2次血液标本都置于普通试管内,6 h内分离血浆,检测血清IL-6、TNF-α、CRP、iPTH。

1.4 试剂及观察指标

IL-6、TNF-α采用ELISA法检测,试剂盒购自上海森雄科技实业有限公司(进口分装,美国R&D公司生产);CRP采用免疫比色法测定;用放射免疫方法检测血清iPTH,iPTH试剂盒由美国贝克曼公司提供,方法采用化学发光法。清除率=(治疗前血浓度-治疗后血浓度)/治疗前血浓度×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件,计数资料采用χ^2检验;计量资料用$\bar{x}\pm s$表示,治疗前后均数比较用配对t检验,组间比较用单因素方差分析,采用Pearson相关分析。

2 结果

2.1 3组对iPTH的清除效果比较

HD+HP组和HDF组治疗前后血iPTH水平比较有显著性差异($P<0.01$),HD组治疗前后比较无显著性差异($P>0.05$)。HD+HP组iPTH清除率比HDF组高($P<0.05$),HD+HP组和HDF组清除率均比HD组高($P<0.05$)。见表1。

表1 不同血液净化方式对iPTH清除效果的比较($n=20$, $\bar{x}\pm s$)

组别	iPTH(ng/L)		iPTH清除率(%)
	治疗前	治疗后	
HD组	361.7±143.6	364.4±140.4	−1.2±3.9
HDF组	521.4±204.4	292.6±128.2[a]	43.9±11.8[c]
HD+HP组	498.8±208.1	249.8±117.8[a]	51.2±7.1[bc]

a: $P<0.01$,与同组治疗前比较;b: $P<0.05$,与HDF组比较;c: $P<0.05$,与HD组比较

2.2 3组对CRP的清除效果比较

HD+HP组治疗前后血CRP水平比较有显著性差异($P<0.01$),HD组和HDF组治疗前后比较无显著性差异($P>0.05$)。HD+HP组血CRP清除率比HDF组、HD组高,比较有显著性差异($P<0.05$),HD组与HDF组清除率比较无显著性差异($P>0.05$)。见表2。

2.3 3组对IL-6的清除效果比较

HD+HP组和HDF组治疗前后血IL-6水平比较有显著性差异($P<0.01$),HD组治疗前后比较无显著性差异($P>0.05$)。HD+HP组IL-6清除率比HDF组高($P<0.05$),HD+

HP组和HDF组清除率均比HD组高($P<0.05$)。见表3。

表2 不同血液净化方式对CRP清除效果的比较($n=20$, $\bar{x}\pm s$)

组别	CRP(mg/L)		iPTH清除率(%)
	治疗前	治疗后	
HD组	11.3±1.3	11.4±1.4	−0.4±35.3
HDF组	11.4±1.4	10.4±1.3	9.8±12.9
HD+HP组	11.3±1.3	7.1±1.0[a]	35.6±10.6[b]

a: $P<0.01$,与同组治疗前比较;b: $P<0.05$,与HDF组及HD组比较

表3 不同血液净化方式对IL-6清除效果的比较($n=20$, $\bar{x}\pm s$)

组别	IL-6(pg/ml)		IL-6清除率(%)
	治疗前	治疗后	
HD组	122.75±25.16	126.06±30.01	−1.02±35.27
HDF组	135.34±26.72	105.48±28.92[a]	28.79±10.56[c]
HD+HP组	129.45±25.67	95.62±22.10[a]	38.50±12.61[bc]

a: $P<0.01$,与同组治疗前比较;b: $P<0.05$,与HDF组比较;c: $P<0.05$,与HD组比较

2.4 3组对TNF-α的清除效果比较

HD+HP组和HDF组治疗前后血TNF-α水平比较有显著性差异($P<0.01$),HD组治疗前后比较无显著性差异($P>0.05$)。HD+HP组TNF-α清除率比HDF组高($P<0.05$),HD+HP组和HDF组清除率均比HD组高($P<0.05$)。见表4。

表4 不同血液净化方式对TNF-α清除效果的比较($n=20$, $\bar{x}\pm s$)

组别	TNF-α(pg/ml)		TNF-α清除率(%)
	治疗前	治疗后	
HD组	147.16±20.96	146.98±22.15	0.34±30.27
HDF组	139.08±19.56	104.54±16.56[a]	25.79±10.16[c]
HD+HP组	149.36±24.35	96.38±17.38[a]	40.60±13.63[bc]

a: $P<0.01$,与同组治疗前比较;b: $P<0.05$,与HDF组比较;c: $P<0.05$,与HD组比较

2.5 3组治疗前后临床症状比较

3组患者在治疗过程中均无明显不适,生命体征平稳。HD+HP组、HDF组治疗3个月后骨痛和肌无力、皮肤瘙痒、心绞痛等症状均明显好转,有效率均优于HD组($P<0.05$);HD+HP组治疗后对骨痛和肌无力、皮肤瘙痒的有效率优于HDF组($P<0.05$)。见表5。

表5 3组治疗3个月后临床症状比较[例(%)]

临床症状		n	显效	有效	无效	有效率
皮肤瘙痒	HD组	8	0(0)	2(25.0)	6(75.0)	2(25.0)
	HDF组	10	2(20.0)	5(50.0)	3(30.0)	7(70.0)[a]
	HD+HP组	11	3(27.3)	6(54.5)	2(18.2)	9(81.8)[ab]
骨痛和	HD组	7	1(14.3)	0(0)	6(85.7)	1(14.3)
肌无力	HDF组	9	1(11.1)	2(22.2)	6(66.7)	3(33.3)[a]
	HD+HP组	9	3(33.3)	2(22.2)	4(44.4)	5(55.6)[ab]
心绞痛	HD组	4	0(0)	1(25.0)	3(75.0)	1(25.0)
	HDF组	7	2(28.6)	2(28.6)	3(42.9)	4(57.1)[a]
	HD+HP组	5	1(20.0)	2(40.0)	2(40.0)	3(60.0)[a]

a: $P<0.05$,与HD组比较;b: $P<0.05$,与HDF组比较

2.6 相关性分析

患者CRP与IL-6($r=0.554$, $P<0.01$)、TNF-α($r=0.572$, $P<0.01$)、iPTH($r=0.541$, $P<0.01$)呈显著正相关,iPTH与IL-6($r=0.533$, $P<0.01$)、TNF-α($r=0.516$, $P<0.01$)呈显著正相关。

3 讨论

2000年Schomig等[2]提出了“微炎症状态”(microinflammatory state)这一概念,认为尿毒症患者在没有全身或局部急性临床感染迹象时,血液中反应炎症状态的标志物水平仍轻度升高,具有持续和相对隐匿的特点,其实质是免疫性炎症。微炎症状态是指机体在微生物、内毒素、各种化学物质、补体、免疫复合物等的刺激下,以单核巨噬细胞系统激活如CRP、IL-6、TNF-α等为主的促炎症因子释放为中心的缓慢发生和持续存在的轻微炎症反应。这种慢性持续存在的轻微炎症反应状态与营养不良、心血管并发症、贫血、促红素抵抗、感染、SHPT等密切相关[5-7]。尿毒症患者存在微炎症状态,主要表现为急性时相反应蛋白的变化和细胞因子的活化。CRP是炎症反应的重要标志物,通过激活补体系统及与脂蛋白结合加重内皮损伤,使淋巴细胞激活分泌多种细胞因子参与体内炎症发生[8]。本研究显示维持性血液透析(MHD)患者血CRP与细胞因子IL-6、TNF-α呈正相关,提示MHD患者微炎症存在的血清标志物变化具有一致性[9]。对于微炎症因子的检测,可以作为慢性肾功能衰竭透析患者营养不良、心血管疾病及慢性感染等的检测指标,积极干预微炎症状态,可以减少患者的并发症和死亡率。慢性微炎症状态由原发及各种继发肾脏疾病引起,透析过程中有多种因素可以诱发加重微炎症反应,其外源性包括透析膜的生物相容性、厚度及理化性质,透析通路慢性隐匿性感染,透析液的细菌、内毒素污染,透析方式的选择等;其内源性包括尿毒症患者体内各种代谢产物尿毒症毒素如晚期氧化蛋白产物、晚期糖基化终产物、β2微球蛋白、同型半胱氨酸、胱抑素C、白介素-8、白介素-18、iPTH、氧化修饰低密度脂蛋白、肾上腺髓质素、瘦素等。这些尿毒症中、大分子毒素和慢性微炎症的反应密切相关。

在肾脏病进展中,低钙血症和(或)1,25(OH)$_2$D$_3$缺乏以及高磷血症等导致了SHPT的发生。iPTH已被确认为引起尿毒症临床症状的重要毒性物质。慢性肾功能衰竭患者iPTH增高可以产生多系统功能障碍,除可导致肾性骨病、周围神经改变、皮肤瘙痒、异位钙化外,还是尿毒症心肌病变的重要因素之一。慢性肾衰竭患者中iPTH引起的细胞钙超载和间质纤维化可导致非高血压患者左心室舒张功能减退[10],降低iPTH可能对左室功能紊乱患者的心力衰竭有治疗作用。iPTH损伤中性粒细胞和B淋巴细胞,引起免疫力

下降[11]；还可抑制红细胞的生成和促红细胞生成素的疗效，加重尿毒症患者的贫血，参与脂质代谢异常；是引起尿毒症患者多脏器功能损害的重要原因之一。本研究显示在尿毒症继发甲旁亢患者体内iPTH水平与IL-6、TNF-α、CRP呈显著正相关，揭示了iPTH与微炎症反应之间的联系。临床研究已证实，CRP除与炎症反应有关外，还与营养、贫血、心血管疾病、高脂血症等密切相关。Owen等[12]长期随访123例透析患者发现，高CRP患者整体及心血管病死率明显高于低CRP患者，高CRP患者发生心肌梗死的危险是低CRP患者的3倍，表明炎症在心血管并发症中起重要作用。近年研究发现，CRP与高血压心血管重塑、心肌梗死后心室重塑等相关，对透析患者死亡具有预示作用。本研究显示血iPTH与炎症因子呈正相关，提示iPTH参与慢性肾功能衰竭患者微炎症过程的可能，这方面的报道目前较少[13]。iPTH是否作为一种促炎症释放因子发挥作用，干预两者或是其中之一能否减轻透析患者微炎症状态、治疗继发性甲旁亢，有待大样本多中心的研究证实。

目前能否通过血液净化本身的方法以及措施改善尿毒症患者的微炎症状态及继发性甲状旁腺功能亢进是许多肾脏病学者关注的问题。常规血液透析主要通过弥散作用清除溶质，仅能清除相对分子质量<500的物质，而尿毒症中、大分子毒素是长期血液透析治疗急性或慢性炎症的关键介质，常规血液透析无法清除或微量清除，甚至增加。本研究显示HD对于患者血中IL-6、TNF-α、CRP和iPTH基本上没有清除作用。HDF利用弥散及对流原理，应用生物相容性好、通透性高的合成膜，能够清除相对分子质量$<40\times10^3$的物质，对小、中、大分子物质均有一定的清除作用。本研究显示HDF能够在一定程度上清除IL-6、TNF-α和iPTH，与HD组相比差异有显著性，但对CRP基本上没有清除作用。血液灌流是将患者的血液引至体外并经过血液灌流器，通过具有广谱吸附效应的吸附剂，清除体内有害的代谢产物或外源性毒物，达到血液净化目的的一种治疗方法[14]。能清除血液透析不能清除的大、中分子毒素和与蛋白结合毒素。我们采用的爱尔YTS-150灌流器是以活性炭为吸附剂，活性炭是一种多孔性、高比表面积、颗粒型无机吸附剂，对一些相对分子质量较大的毒物会有良好的吸附效果，故可以有效清除慢性肾功能衰竭继发性甲旁亢患者体内的毒素及各种炎症介质[15]。本研究显示HD+HP治疗可以明显降低患者血中的IL-6、TNF-α、CRP和iPTH水平，且清除率显著高于HD及HDF（$P<0.05$）。

综上，血液灌流联合血液透析可有效清除维持性血液透析患者血液中与尿毒症相关的大、中分子物质，改善患者体内部分微炎症状态，间接改善营养水平[16]，减少营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征，透析相关淀粉样变、肾性骨营养不良等并发症，从而提高患者的生存质量，改善预后。但要说明长期持续HP对血浆尿毒症中、大分子毒素的清除有明显优势，还需扩大样本量或延长观察时间等进一步研究。

参考文献：

[1] 王久艳. 尿毒症患者远期并发症的机制与防治[J]. 医学理论与实践, 2011, 24(11): 1277-1279.
[2] Schomig M, Eisenhardt A, Ritz E. The microinflammatory state of uremia[J]. Blood Purif, 2000, 18(4): 327-332.
[3] Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F. Dissecting Inflammation in ESRD: do cytokines and C-reactive protein have a complementary prognostic value for mortality in dialysis patients? [J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(12 Suppl 3): S169-S173.
[4] Racki S, Zaputovic L, Mavric Z, *et al*. C-reactive protein is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients[J]. Ren Fail, 2006, 28(5): 427-433.
[5] 陈丹燕, 甘华, 沈清, 等. 尿毒症血液透析患者Treg/Th17功能失衡影响血管钙化因子BMP-2表达的研究[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(21): 2260-2264.
[6] Muntner P, Hamm L L, Kusek J W, *et al*. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease [J]. Ann Intern Med, 2004, 140(1): 9-17.
[7] 余月明, 郭虹, 段建, 等. C-反应蛋白与血液透析患者贫血和红细胞生成素抵抗的关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(7): 393.
[8] Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? [J]. Kidney Int, 2001, 59(2): 407-414.
[9] Kaysen G A. Role of inflammation and its treatment in ESRD patients [J]. Blood Purif, 2002, 20(1): 70-80.
[10] Quarles L D, Sherrard D J, Adler S, *et al*. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(3): 575-583.
[11] 王海云, 陈丽萌, 李雪梅, 等. 终末期肾病患者的获得性免疫缺陷和甲状旁腺激素水平的关系[J]. 中国血液净化, 2011, 10(4): 189-193.
[12] Owen W F, Lowrie E G. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients[J]. Kidney Int, 1998, 54(2): 627-636.
[13] 梁萌, 沈淑琼, 许树根, 等. 高通量透析联合1α(OH)D3冲击改善尿毒症伴甲旁亢患者营养状态临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(8): 692-694.
[14] 傅艳群, 兰垂秋, 周冬林. 血液灌流联合血液透析对尿毒症患者甲状旁腺激素清除的研究[J]. 江西医药, 2011, 46(9): 834-836.
[15] 李素蘋, 金珍木, 马飞驹, 等. 透析前慢性肾脏病患者的微炎症状态与心血管风险[J]. 中国现代医生, 2011, 49(11): 19-20.
[16] 李正胜, 谢娟, 黄波. 尿毒营养膏治疗维持性血透营养不良的临床观察[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(21): 2356-2357.

（**收稿**：2012-04-27；**修回**：2012-05-21）

（编辑 龙 亮）