

血液透析与血液灌流疗法改善糖尿病肾病透析者微炎症状态的作用*

马玲^{1,2}, 云鹏^{1,2}

(1. 长江大学第一临床医学院, 湖北荆州 434000; 2. 长江大学附属第一医院内分泌科, 湖北荆州 434000)

[摘要] **目的** 探究血液透析(HD)和血液灌流(HP)联合疗法对糖尿病肾病(DN)患者微炎症状态的影响。**方法** 选择长江大学附属第一医院 2014 年 1 月至 2015 年 12 月的 DN 患者共计 125 例,分为观察组和对照组,观察组患者接受 HD 和 HP 联合疗法,对照组只接受 HD 疗法。比较两组治疗效果及微炎症检测结果。**结果** 与对照组比较,观察组经治疗后总有效率达 60.6%,对照组总有效率为 45.8%($P < 0.05$);观察组患者外周血中 IL-17、IL-6、IL-1 β 、IL-22、TGF- β 1、TNF- α 、SAA 水平均呈降低趋势,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** HD 和 HP 联合疗法能够改善 DN 患者体内的微炎症状态。

[关键词] 糖尿病肾病;肾透析;血液灌流;炎症

[中图分类号] R587.24

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)06-0767-03

A controlled study of hemodialysis combined with hemoperfusion for the treatment of microinflammation in diabetic nephropathy*

Ma Ling^{1,2}, Yun Peng^{1,2}

(1. The First Clinical College of Yangtze University, Jingzhou, Hubei 434000, China; 2. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou, Hubei 434000 China)

[Abstract] **Objective** The aim of this study was to assess the effect of hemodialysis combined with hemoperfusion for the treatment of microinflammation in diabetic nephropathy patients. **Methods** One hundred and twenty-five cases of diabetic nephropathy experienced treatment from July 2014 to December 2015 in author's hospital were analyzed retrospectively. They were divided into two groups randomly. The observation group received hemodialysis combined with hemoperfusion, and the control group received just hemodialysis therapy. The status of microinflammation and curative effect were compared. **Results** The effective rate of observation group was 60.6%, while was 45.8% in control group ($P < 0.05$). Microinflammation level: compared with control group, SAA, IL-6, IL-17, IL-22, IL-1 β , TNF- α and TGF- β 1 status of observation group showed decreased trend ($P < 0.01$). **Conclusion** Hemodialysis combined with hemoperfusion can effectively decreased microinflammation status in diabetic nephropathy.

[Key words] diabetic nephropathy; renal dialysis; hemoperfusion; inflammation

1 型糖尿病患者中约 40% 的患者在起病数年后进展为糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN),终末期肾衰竭,临床主要表现为微炎症状态及营养不良,明显降低患者生活质量以及生存率^[1-3]。微炎症不同于普通的感染和炎症,它在终末期肾功能衰竭患者营养不良、动脉粥样硬化、炎症等环节中发挥着核心作用,血液透析(hemodialysis, HD)治疗 DN 患者的微炎症状态的处理问题日趋受到关注,如何才能兼顾在保证 HD 疗效的同时又能消除患者微炎症状态成为临床实践中的难点^[4-5]。血液灌流(hemoperfusion, HP)是一种新的血液净化系统,与 HD 级超滤及透析作用而除去小分子代谢废物及水分不同,HP 则有赖于吸附剂、酶、活细胞等对血液某些成分进行吸附去除或加工处理、滤过血液中的炎症因子。近年来国内、外已有不少研究者着手开展 HP 治疗急性肾衰竭的研究,在某些情况下 HP 甚至能够与 HD 联合使用^[5-7]。有关 HD 联合 HP 用于 DN 的研究报道国内、外较少见,笔者对 66 例因终末期 DN 患者微炎症状态行 HD 联合 HP 治疗的患者进行观察研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选长江大学附属第一医院 2014 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 DN 患者 125 例,将其纳入本研究作为受试者。其中,男 65 例、女 60 例;年龄 40~75 岁,平均(55.5 \pm 15.9)岁。入选标准。全部患者均按照 DN 诊断标准确立诊

断,即持续性清蛋白尿(UAE) $>200 \mu\text{g}/\text{min}$ 或者蛋白尿大于 500 mg/d,肾小球滤过率(GFR)持续下降,并行 HD 治疗 12 个月以上者。排除标准:患者同时伴发心脑血管疾病、全身或泌尿系统炎症、血液系统疾病、肝功能异常、恶性肿瘤及应用胰岛素增敏因子者。选用随机数学表法将全部经筛选符合入组标准的患者随机分为对照组和观察组,其中观察组纳入 66 例,接受 HD 和 HP 的联合疗法;对照组纳入 59 例,只接受 HD 疗法。两组患者的性别、年龄、糖尿病史及 HD 时间等基线资料经比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组研究对象基线资料对比结果

组别	n	男/女 (n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	糖尿病史 ($\bar{x} \pm s$, 月)	HD 时间 ($\bar{x} \pm s$, 月)
观察组	66	48/18	55.5 \pm 9.8	15.2 \pm 3.6	20.1 \pm 5.9
对照组	59	44/15	53.6 \pm 9.5	14.6 \pm 3.4	19.8 \pm 6.3
χ^2/t		1.634 6	0.993 6	0.864 7	1.241 6
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法 对照组患者给予单纯 HD 疗法,HD 设备由德国贝朗公司生产,型号为贝朗 DIALOG+,采用山东威海威高血液净化制品有限公司产聚砜膜中空纤维透析器 F15 型(膜面

* 基金项目:湖北省教育厅科学研究计划资助项目(B2015443)。

作者简介:马玲(1971-),主治医师,硕士,主要从事内分泌及代谢研究。

积 1.5 m²)。每周 3 次,每次 4 h。观察组患者除每周进行 2 次常规 HD 外,每周加做 1 次 HD 串联 HP 治疗,HD 设备由德国贝朗公司生产,型号为贝朗 DIALOG+,采用山东威海威高血液净化制品有限公司产聚矾膜中空纤维透析器 F15 型(膜面积 1.5 m²),HP 采用珠海健帆生物科技股份有限公司生产的一次性血液灌流器(规格型号为 HA 130),将灌流器串联在透析器前,以免经透析器脱水后血液浓缩、血流阻力增加,容易导致灌流器凝血,血流量控制在 200~250 mL/min,先用 5% 葡萄糖注射液 500 mL 灌注灌流器、透析器和管路,继而用肝素生理盐水以 200 mL/min 流量冲洗。HP+HD 2 h,达到饱和后去除血液灌流器,再继续 HD 2 h,累计治疗时间为 4 h。血管通路采用动静脉内瘘或深静脉置管,并根据患者个体情况增减肝素用量。两组患者都通过降压药物来控制血压,同时通过降糖药或者注射胰岛素来控制血糖。研究者观察受试者的出血现象,并且在治疗实施期间给予受试者优质的蛋白饮食,同时常规补叶酸、维生素 D₃、铁、钙及促红素等作为辅助治疗。

1.3 观察指标 观察组和对照组患者分别在治疗开始前和连续治疗 8 周后次日晨起空腹抽取受试者的静脉血 5 mL(选择下肢进行采血),应用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A, SAA)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-17、IL-22、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)水平并检测肾功能。

1.4 疗效评价标准^[8-9] 两组患者疗效评价标准如下。显效:无透析感染或加重的器官功能损害,内生肌酐清除率(endogenous creatinine clearance, ECC) > 60 mg \cdot min⁻¹ \cdot 1.73

mL⁻²,尿微量清蛋白(microalbuminuria, MAU) < 30 mg/24 h,或较治疗前下降大于 50%,残余肾功能(residual renal function, RRF) > 2 mL \cdot min⁻¹ \cdot 1.73 mL⁻²;有效:器官功能损害有所控制, ECC > 40 mg \cdot min⁻¹ \cdot 1.73 mL⁻², MAU 30~300 mg/24 h 但较治疗前无下降, RRF > 1 mL \cdot min⁻¹ \cdot 1.73 mL⁻²;无效:症状无改善,指标未达上述者。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 *t* 检验;计数资料以百分比表示,组间比较行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结 果

2.1 观察组与对照组疗效的对比 观察组治疗后的总有效率(显效+有效)为 60.6%,对照组的总有效率为 45.8%,观察组显著优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.63, P < 0.05$),见表 2。

表 2 观察组与对照组疗效的对比分析[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效
观察组	66	20(30.3)	20(30.3)	26(39.4)
对照组	59	12(20.3)	15(25.4)	32(54.3)

2.2 微炎症水平的比较 两组患者治疗前血清中 SAA、IL-6、IL-17、IL-22、IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1 等多种炎症介质的水平明显较正常升高,但两组之间各项指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组经 HD 联合 HP 治疗后 SAA、IL-6、IL-17、IL-22、IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1 的水平比对照组低,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组患者接受不同治疗后的血清微炎症水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SAA(ng/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-17(pg/mL)	IL-22(pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (ng/L)	TGF- β 1(ng/mL)
观察组	7.33 \pm 1.15	48.64 \pm 15.91	20.92 \pm 3.44	16.95 \pm 2.21	12.11 \pm 2.43	84.45 \pm 24.62	117.85 \pm 15.24
对照组	12.11 \pm 2.25	99.65 \pm 21.23	30.63 \pm 4.56	26.08 \pm 4.52	18.16 \pm 4.77	201.32 \pm 25.86	161.25 \pm 41.21
<i>t</i>	13.585	14.215	12.171	13.037	8.023	23.382	7.1069
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨 论

DN 是终末期的肾病患者的致死病因,随着老龄化的加重, DN 患者数量呈日益上升趋势,其中多数会最终进展为终末期 DN,需要依赖 HD 与腹膜透析的联合疗法维持治疗^[1,9-10]。DN 患者实施透析会导致其体液、电解质及肌酐、尿素氮等毒素的变化,体内一些炎症介质,如 IL-6、TNF- α 、血清淀粉样蛋白和 C 反应蛋白等指标增高^[11],使得 DN 患者在无明显感染的前提下出现较低水平的持续炎症状态,亦称为微炎症状态。微炎症状态中的一系列炎症介质与终末期 DN 很多生理病理改变及临床症状密切相关^[12],主要包括贫血、心脑血管疾病、营养不良、动脉粥样硬化等密切相关。

血液净化在临床上应用广泛,能够有效去除致病因子从而达到净化目的。该技术手段涵盖透析、滤过、灌流、置换等技术,为提高血液净化疗效,能够将上述血液净化技术相互结合互补,成为改良血液净化技术,选择适宜的净化血液手段能够改善 DN 患者的持续性微炎症状态。HP 技术能够有效吸附体液中的炎症介质、改善患者的持续性炎症状态,优化蛋白质代谢,并且最终显著改善 DN 患者的营养状况^[13-14]。有研究证实,联合实施 HD 和 HP 能有效地清除患者体内的大分子毒

素,减轻患者的炎症反应,改善 DN 患者营养状况。有研究发现,通过联合实施 HD 和 HP 后患者的 IL-6、IL-17、IL-22、IL-1 β 、TNF- α 、C 反应蛋白水平能够显著降低,减轻组织蛋白质的分解^[15-16]。HP 使用的吸附材料为中性的大孔吸附树脂,其具备吸附容量大、吸附力强、吸附的速率快和相容性好的特性^[17]。而且,HP 疗法能够明显降低营养不良的发生,并且纠正贫血,改善维持性 HD 者的生存状况。

本研究结果显示:观察组患者外周血中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-22、IL-17、IL-6、TGF- β 和 SAA 均较对照组低。这一试验结果即说明 HD 联合 HP 治疗能够缓解患者的微炎症状态,从而减少患者伴发营养不良并发症的概率。透析过程中炎症介质的残留是诱发炎症反应的主要原因。Th17、Th22 细胞能够分泌 IL-17 及 IL-22 等炎症因子,IL-17 能够诱导单核细胞和组织巨噬细胞合成分泌多种炎症介质、促进补体 C3 的合成^[18];补体 C3 能够与 IL-22 的受体结合,继而激活 TNF- α 。IL-1 β 是炎症反应的刺激来源物质,其在机体的局部水平若降低可活化 T 细胞,最终引起低热及恶液质^[19]。TGF- β 1 能够引起肾脏细胞增生肥大、促进系膜细胞外基质合成,从而抑制细胞外基质的分解^[20-24],应用更为普遍。本研究在患者接受 HD 联合 HP 后

评估其外周血中微炎症状态,试验结果表明观察组患者外周血中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-22、IL-17、IL-6、TGF- β 和 SAA 呈降低的趋势。这一试验结果说明联合应用 HD 和 HP 能降低 DN 患者的微炎症持续状态。

综上所述,联合应用 HD 和 HP 能够改善 DN 患者体内的微炎症持续状态,提高临床疗效,值得推广。

参考文献

- [1] Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(3): 139-152.
- [2] Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(3): 393-398.
- [3] 易晔,卢远航,冀倩倩.高通量血液透析对糖尿病肾病透析患者氧化应激及微炎症状态的影响[J]. *重庆医学*, 2015, 44(19): 2667-2669.
- [4] 许敏玲,袁帅,丁德良.糖尿病肾病不同进展阶段的微炎症状态及其干预治疗研究[J]. *解剖学研究*, 2010, 32(2): 121-125, 133.
- [5] Parikh R, Pandia K, Goyal M, et al. Trend of clinical drug trials in type 2 diabetes mellitus over last decade[J]. *Perspect Clin Res*, 2011, 2(2): 64-66.
- [6] 朱征西,陆绍强,梁碧琴,等.不同的血液净化方式对维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J]. *中国血液净化*, 2011, 10(1): 18-21, 28.
- [7] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes Atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011(94): 311-321.
- [8] Gray SP, Cooper ME. Diabetic nephropathy in 2010: Alleviating the burden of diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(2): 71-73.
- [9] 周学世.血液灌流联合血液透析临床疗效比较与分析[J]. *医学信息*, 2009, 7(1): 249.
- [10] 贺禄碧,周利.血液透析联合血液灌流对糖尿病肾病合并多器官功能损害的疗效分析[J]. *医学综述*, 2013, 19(15): 2851-2853.
- [11] 徐艳梅,许传文.血液灌流联合血液透析对维持性血液透析患者体内微炎症和营养不良状态的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21(1): 42-45.
- [12] 高占辉,缪冬梅,孙艳华,等.血液透析联合血液灌流对尿毒症患者炎症因子的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(9): 109-110.
- [13] Hurton S, Embil JM, Reda A, et al. Upper extremity complications in patients with chronic renal failure receiving haemodialysis[J]. *J Ren Care*, 2010, 36(4): 203-211.
- [14] 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]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(21): 3909-3912.
- [15] Saadi N, Bendjedou J. Diabetic nephropathy in hemodialysis patients in Constantine, Algeria[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2015, 26(1): 139-140.
- [16] 邓演超. IL-17 和 IL-22 水平与 2 型糖尿病肾病关系的研究[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(12): 1999-2002.
- [17] Bonomo JA, Ng MC, Palmer ND, et al. Coding variants in nephrin (NPHS1) and susceptibility to nephropathy in African Americans[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(8): 1434-1440.
- [18] 蒋在峰.血液透析联合血液灌流治疗 48 例尿毒症的疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20(22): 3459-3460.
- [19] Ikezawa E, Kondo T, Hashimoto Y, et al. Clinical symptoms predict poor overall survival in chronic-dialysis patients with renal cell carcinoma associated with end-stage renal disease[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(11): 1096-1100.
- [20] 郑夏珍,魏芳.血液灌流联合血液透析在多学科应用中的体会[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18(6): 343.
- [21] Gordin D, Forsblom C, Panduru NM, et al. Osteopontin is a strong predictor of incipient diabetic nephropathy, cardiovascular disease, and All-Cause mortality in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(9): 2593-2600.
- [22] Meng F, Li Y, Tian X, et al. Identification of TGF- β -activated kinase 1 as a possible novel target for renal cell carcinoma intervention[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 453(1): 106-111.
- [23] Overgaard AJ, Mcguire JN, Hovind PA, et al. Serum amyloid A and C-reactive protein levels May predict microalbuminuria and macroalbuminuria in newly diagnosed type 1 diabetic patients [J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(1): 59-63.
- [24] Nguyen KD, Macaubas C, Nadeau KC, et al. Serum amyloid A overrides Treg anergy via monocyte-dependent and Treg-intrinsic, SOCS3-associated pathways [J]. *Blood*, 2011, 117(14): 3793-3798.

(收稿日期:2016-10-27 修回日期:2016-11-15)

(上接第 766 页)

correlates with the induction of IL-10 in septic rats undergoing laparotomy and laparoscopy[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2002, 12(4): 247-251.

- [14] Kharitonox SA, Barnes PL. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath[J]. *Biomarkers*, 2002, 7(1): 1-32.
- [15] 乔华,王广发,丁翠敏.呼出气冷凝液检测在评估气道炎

症中的作用[J]. *临床荟萃*, 2005, 20(4): 233-235.

- [16] Walsh BK, Mackey DJ, Pajewski T, et al. Exhaled-breath condensate pH can be safely and continuously monitored in mechanically ventilated patients[J]. *Respir Care*, 2006, 51(10): 1125-1131.

(收稿日期:2016-10-26 修回日期:2016-11-24)