

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.29.012

杂合式血液净化对维持性血液透析患者 β_2 微球蛋白水平及微炎症状态的影响

罗静¹, 胡红¹, 李莹¹, 甘华²

(1. 重庆医科大学附属第一医院第一分院血透室 400015; 2. 重庆医科大学附属第一医院肾内科 400016)

[摘要] **目的** 分析杂合式血液净化对维持性血液透析患者 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平及微炎症状态的影响。**方法** 选取 2015 年 4—10 月重庆医科大学附属第一医院及重庆医科大学附属第一医院第一分院收治的维持性血液透析患者 128 例,将其分为单纯血液透析组与杂合式血液净化组,各 64 例。于治疗前及治疗 6 个月后,分别采集患者透析前血标本,测定 β_2 -MG、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与白细胞介素-6(IL-6)水平,并进行比较分析。**结果** 治疗 6 个月后,杂合式血液净化组患者血 β_2 -MG、hs-CRP、IL-6 水平较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而单纯血液透析组患者血 β_2 -MG 水平较治疗前降低,hs-CRP、IL-6 水平较治疗前升高,但差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,杂合式血液净化组患者血 β_2 -MG、hs-CRP、IL-6 水平均低于单纯血液透析组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 杂合式血液净化可以更有效地清除透析患者血液中分子毒素,并减轻机体慢性微炎症状态。

[关键词] 杂合式血液净化;维持性血液透析; β_2 微球蛋白;微炎症状态

[中图分类号] R459.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)29-4070-02

Effects of heterozygous blood purification on clearance of beta 2-microglobulin and microinflammatory state in patients on maintenance hemodialysis

Luo Jing¹, Hu Hong¹, Li Ying¹, Gan Hua²

(1. Department of Hemodialysis, the First Branch, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400015, China; 2. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of heterozygous blood purification on clearance of β_2 -microglobulin (β_2 -MG) and alleviation of microinflammatory state in patients on maintenance hemodialysis. **Methods** A total of 128 patients on maintenance hemodialysis for more than 6 months in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University and the First Branch of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University were enrolled and divided into the routine hemodialysis group and heterozygous blood purification group, 64 cases in each group. The serum levels of β_2 -MG, high-sensitive C reactive protein (hs-CRP) and interleukin-6 (IL-6) of patients in the two groups were measured before and 6 months after the initiation of hemodialysis. **Results** After 6 months of treatment, the serum levels of β_2 -MG, hs-CRP and IL-6 were decreased in heterozygous blood purification group, compared with those before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In routine hemodialysis group, the serum level of β_2 -MG was decreased, and serum levels of hs-CRP and IL-6 were increased, compared with those before treatment, no statistically significant difference was found ($P > 0.05$). Moreover, after 6 months of treatment, the serum levels of β_2 -MG, hs-CRP and IL-6 in heterozygous blood purification group were significantly lower than those in the routine hemodialysis group ($P < 0.05$). **Conclusion** Heterozygous blood purification could efficiently remove middle molecule toxins from blood, and alleviate microinflammatory status in patients on maintenance hemodialysis.

[Key words] heterozygous blood purification; maintenance hemodialysis; beta 2-microglobulin; microinflammation state

血液透析是终末期肾衰竭患者赖以生存的主要肾脏替代治疗方式,血液透析技术的不断发展使尿毒症患者的长期生存率得到了显著提高,但终末期肾衰竭患者的病死率仍然很高,是同龄健康人群的 10 倍^[1]。中大分子毒素、患者的微炎症状态与患者的并发症、病死率密切相关。常规的血液透析几乎不能清除中大分子毒素,而血液治疗亦可加重机体炎性反应。因此,血液净化技术的改进成为血液净化临床工作研究的热点。杂合式血液净化是一种新型的血液净化方式,它将血液透析滤过、血液灌流和血液透析技术相结合,不仅弥补了单一治疗模式的不足,而且能达到短时高效的血液净化效果。本研究选取

128 例维持性血液透析患者作为研究对象,旨在探讨杂合式血液净化方式对清除中大分子毒素的作用,以及对机体微炎症状态的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 4—10 月于重庆医科大学附属第一医院血液净化中心及重庆医科大学附属第一医院第一分院血透室维持性血液透析 6 个月以上的患者 128 例,其中男 68 例,女 60 例。纳入标准:(1)透析龄大于 6 个月,年龄 18~80 岁;(2)近期无急性感染及严重肺、脑、肝脏疾病;(3)每周透析大于或等于 3 次,每次至少 4 h,单室尿素清除指数(spKt/V) ≥ 1.2 ;(4)永

表 1 单纯血液透析组与杂合式血液净化组治疗前后血 β_2 -MG、hs-CRP、IL-6 水平比较 ($n=64, \bar{x} \pm s$)

组别	β_2 -MG(mg/L)		hs-CRP(mg/L)		IL-6(pg/mL)	
	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
单纯血液透析组	40.03±19.89	39.12±17.35	11.8±4.2	12.1±3.7	121.0±32.1	125.3±40.3
杂合式血液净化组	39.89±20.01	29.03±12.89*#	12.3±3.6	9.5±4.1*#	119.0±36.2	78.1±19.6*#

*: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; #: 与单纯血液透析组比较

久性、稳定的血管通路,血流速大于或等于 200 mL/min;(5)尿量小于 400 mL/d。将患者分为单纯血液透析组与杂合式血液净化组,各 64 例。单纯血液透析组男 32 例、女 32 例,平均年龄(53.4±16.2)岁,血红蛋白水平(100.0±19.2)g/L,血浆清蛋白水平(35.0±9.8)g/L,透析龄(32.8±15.2)年,每周透析时间(10.3±1.7)h;杂合式血液净化组男 36 例、女 28 例,平均年龄(55.9±13.2)岁,血红蛋白水平(98.0±25.1)g/L,血浆清蛋白水平(36.0±7.8)g/L,透析龄(33.8±14.5)年,每周透析时间(10.2±1.9)h。两组性别、年龄、血红蛋白水平、血浆清蛋白水平、透析龄及每周透析时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。另选取 18 例健康志愿者作为健康对照组,男 10 例,女 8 例,年龄 25~75 岁,平均(50.2±15.2)岁。所有透析患者均签署血液净化知情同意书,本研究通过医院伦理委员会审批。

1.2 方法 单纯血液透析组每周规律血液透析 3 次;杂合式血液净化组每周规律血液透析 2 次,每周 1 次血液透析滤过,每 4 周 1 次血液透析串联血液灌流。灌流器为 HA130 型树脂灌流器,普通透析用德国费森尤斯公司产空心纤维血液透析器 F7 型,血液透析滤过透析器用德国费森尤斯公司产空心纤维血液透析器 FX600 型,所有透析器膜材料均为聚砜膜,单次使用。透析液为碳酸氢盐透析液,透析液温度设定为 36.5℃,血流量为 220~250 mL/min(置换液量 30~40 L)。收集患者入组后首次透析前(治疗前)及入组透析 6 个月后(治疗 6 个月后的)透析前血标本,检测 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与白细胞介素-6(IL-6)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,同组透析前后比较采用配对样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

健康对照组血 β_2 -MG、hs-CRP、IL-6 水平分别为(1.5±0.9)mg/L、(1.61±0.8)mg/L、(40.2±20.5)pg/mL。治疗前,单纯血液透析组与杂合式血液净化组患者血 β_2 -MG、hs-CRP、IL-6 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,杂合式血液净化组患者血 β_2 -MG、hs-CRP、IL-6 水平较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);单纯血液透析组患者血 β_2 -MG 水平较治疗前降低,hs-CRP、IL-6 水平较治疗前升高,但差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,杂合式血液净化组患者血 β_2 -MG、hs-CRP、IL-6 水平均低于单纯血液透析组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

3 讨论

心血管疾病是导致透析患者死亡的主要原因,中大分子毒

素、慢性微炎症状态与患者心血管事件的发生密切相关。提高中大分子毒素的清除率可以明显改善尿毒症患者的预后,减少并发症的发生,降低病死率^[2]。 β_2 -MG 为中大分子物质,其蓄积可以导致透析相关淀粉样变性,并且透析前血高 β_2 -MG 水平是患者死亡的危险因素^[3-5]。有研究显示,在排除残肾功能的影响后,患者透析前血 β_2 -MG 水平每增加 10 mg/L,透析相关死亡风险增加 11%^[6]。

透析患者的微炎症状态是导致透析病死率高的另一个原因。微炎症状态是一种非病原微生物感染引起的非显性炎症状态,具有持续性及相对隐匿性,其实质是免疫性炎症,表现为全身循环中炎性蛋白与炎性细胞因子水平升高,可导致患者出现各种并发症^[7]。微炎症是动脉粥样硬化及营养不良的中心环节,是透析患者病死率升高的重要因素^[8]。C 反应蛋白(CRP)是急性时相反应蛋白中最常见的一种,是微炎症状态一项客观而敏感的指标,是尿毒症慢性炎性反应的标志物。有研究显示,高 CRP 水平患者病死率明显高于低 CRP 水平患者^[9]。IL-6 是监测微炎症状态的另一项敏感指标,它不仅参与急性炎症、感染等过程,还是炎性反应的一个中枢性调节因子。

杂合式血液净化兼有间歇性血液透析(intermittent hemodialysis, IHD)、连续性血液净化治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)和血液灌流的优点,主要通过弥散、对流和吸附的方式清除毒素。其中血液透析滤过可以有效地清除中大分子毒素,使血液 β_2 -MG 水平下降 10 倍以上,并且还可以明显改善患者的炎性反应状态,使 CRP、IL-6 水平明显下降,提高患者的长期生存率,减少心血管及神经系统并发症的发生,是目前公认的最有效的治疗方式^[10-12]。血液透析、血液透析滤过、血液灌流联合应用能较好地清除溶质,对血流动力学影响小,此外,还具有对设备、专业技术的要求低,治疗费用低,护理工作量少等优点。

本研究通过测定具有代表性的中大分子毒素 β_2 -MG 及炎性介质 hs-CRP 与 IL-6 水平,发现患者在应用杂合式血液净化治疗 6 个月后,血 β_2 -MG、hs-CRP 与 IL-6 水平均明显降低,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);而单纯血液透析组患者在治疗 6 个月后血 hs-CRP 与 IL-6 水平较治疗前上升,加重了患者的炎性反应状态。治疗 6 个月后,杂合式血液净化组患者血 β_2 -MG、hs-CRP、IL-6 水平均明显低于单纯血液透析组($P < 0.05$),但仍然高于健康对照组,维持性血液透析患者仍普遍存在微炎症状态。

综上所述,杂合式血液净化较单纯血液透析治疗能更好地清除中大分子毒素,能明显减轻患者的微炎症状态,有利于减少血液透析并发症的发生及改善患者预后。但是,杂合式血液净化仍不能完全纠正患者的微炎症状态,仍需要更有效的血液净化方式。
(下转第 4074 页)

正常者,但短期内的体质量变化对大肠腺瘤的复发率无确切影响。同时,女性患者大肠腺瘤的复发率低于男性,这可能与女性患者生活习惯较好或对医嘱的依从性更好有关。

参考文献

- [1] Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, et al. Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11(7): 622-629.
- [2] 刘中辉, 胡小明, 崔胜金, 等. 代谢综合征及其相关指标与结直肠腺瘤发生的关系[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(6): 675-679.
- [3] Jung YS, Park JH, Park DI, et al. Weight change and obesity are associated with a risk of adenoma recurrence[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(19): 2694-2703.
- [4] Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(31): 4199-4206.
- [5] Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men[J]. *Ann Intern Med*, 1995, 122(5): 327-334.
- [6] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J]. *Lancet*, 2008, 371(9612): 569-578.

- [7] Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70 000 events[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(12): 2533-2547.
- [8] Yoon YS, Keum N, Zhang X, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance and colorectal adenomas: a meta-analysis[J]. *Metabolism*, 2015, 64(10): 1324-1333.
- [9] Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer[J]. *Gut*, 2006, 55(2): 285-291.
- [10] Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes[J]. *J Nutr Biochem*, 2006, 17(3): 145-156.
- [11] Yamaji Y, Okamoto M, Yoshida H, et al. The effect of body weight reduction on the incidence of colorectal adenoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(8): 2061-2067.
- [12] Rapp K, Klenk J, Ulmer H, et al. Weight change and cancer risk in a cohort of more than 65 000 adults in Austria[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(4): 641-648.
- [13] Bassett JK, Severi G, English DR, et al. Body size, weight change, and risk of colon cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(11): 2978-2986.

(收稿日期: 2017-03-27 修回日期: 2017-06-25)

(上接第 4071 页)

参考文献

- [1] Maheshwari V, Samavedham L, Rangaiah GP, et al. Comparison of toxin removal outcomes in online hemodiafiltration and intra-dialytic exercise in high-flux hemodialysis: a prospective randomized open-label clinical study protocol[J]. *BMC Nephrol*, 2012, 13: 156.
- [2] Okuno S, Ishimura E, Kohno K, et al. Serum beta₂-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(2): 571-577.
- [3] Maheshwari V, Samavedham L, Rangaiah GP. A regional blood flow model for beta₂-microglobulin kinetics and for simulating intra-dialytic exercise effect[J]. *Ann Biomed Eng*, 2011, 39(12): 2879-2890.
- [4] Stoppini M, Bellotti V. Systemic amyloidosis: lessons from beta₂-microglobulin[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(16): 9951-9958.
- [5] Zmrudal A. Role of beta₂-microglobulin in uremic patients may be greater than originally suspected[J]. *World J Nephrol*, 2015, 4(1): 98-104.
- [6] Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: re-

sults of the HEMO study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(2): 546-555.

- [7] 陈香美, 张冬. 应重视维持性血液透析患者微炎症状态的认识[J]. *中国血液净化*, 2005, 4(2): 59-61.
- [8] Merino A, Noguera S, Buendía P, et al. Microinflammation and endothelial damage in hemodialysis[J]. *Contrib Nephrol*, 2008, 161: 83-88.
- [9] Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 1998, 54(2): 627-636.
- [10] 尹道馨, 张东亮, 刘文虎. 血液透析滤过在维持性透析患者中的临床应用[J]. *首都医科大学学报*, 2009, 30(2): 154-160.
- [11] Ariza F, Merino A, Carracedo J, et al. Post-dilution high convective transport improves microinflammation and endothelial dysfunction independently of the technique[J]. *Blood Purif*, 2013, 35(4): 270-278.
- [12] Rama I, Lladó I, Fontova P, et al. Online haemodiafiltration improves inflammatory state in dialysis patients: a longitudinal study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164969.

(收稿日期: 2017-03-31 修回日期: 2017-06-29)