

探讨不同血液净化方式对维持性血液透析患者抵抗素及甲状旁腺素的清除作用

张贺平¹ 王东红² 李洪娟¹ 师军华²

作者单位: 300450 天津市, 天津市第五中心医院检验科¹, 肾内科²

【摘要】 目的 探讨不同血液净化方式对维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者抵抗素及甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)的清除及意义。**方法** 选择 MHD 患者 61 例, 按随机数字表法分为联机血液透析滤过(on-line hemodiafiltration, OL-HDF)组 31 例和血液透析(hemodialysis, HD)联用血液灌流(hemoperfusion, HP)组 30 例。采用 ELISA 方法检测治疗前后患者抵抗素水平, 同时测定血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、尿酸(uric acid, UA)、血磷、PTH 浓度, 计算清除率。**结果** OL-HDF 组和 HD+HP 组患者治疗前临床指标基线水平差异均无统计学意义($P > 0.05$); OL-HDF 组和 HD+HP 组患者治疗后 BUN、Cr、UA、血磷、PTH 及抵抗素较治疗前均显著下降, 且差异均有统计学意义($P < 0.01$)。OL-HDF 组患者抵抗素、PTH、BUN、Cr、UA、血磷清除率均高于 HP+HD 组, 且除 PTH 外差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** OL-HDF 和 HP+HD 均能清除抵抗素和 PTH, 前者对抵抗素清除率更高。

【关键词】 血液透析滤过; 血液灌流; 抵抗素; 甲状旁腺素

The investigation of the clearance of different blood purification methods on resistin and parathyroid in patients with maintenance hemodialysis

ZHANG He-ping¹, WANG Dong-hong², LI Hong-juan¹, et al. ¹Department of Clinical Laboratory, the 5th Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China ²Department of Nephrology, the 5th Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

【Abstract】 Objective To investigate the removal of resistin and parathyroid hormone(PTH) and significance with different type hemopurification techniques for maintenance hemodialysis(MHD) patients. **Methods** A total of 61 MHD patients were selected and randomized into on-line hemodiafiltration group(OL-HDF, n= 31) and hemodialysis with hemoperfusion group (HD+HP, n= 30). Serum resistin were detected by ELISA method, The levels of blood urea nitrogen(BUN), creatinine(Cr), uric acid(UA), blood phosphorus and PTH levels were measured. The clearance were calculated. **Results** There was no statistical significance in the difference of baseline level of clinical index between OL-HDF group and HD+HP group ($P > 0.05$). The levels of BUN, Cr, UA, PTH, blood phosphorus and resistin after treated were decreased significantly than before treated in both OL-HDF group and HD+HP group and the differences all had statistical significance ($P < 0.01$). The clearance of BUN, Cr, UA, PTH, blood phosphorus and resistin in OL-HDF group were higher than in HD+HP group, and the differences all had statistical significance except PTH ($P < 0.05$). **Conclusion** Both of OL-HDF and HD+HP can efficiently eliminate resistin and PTH, but OL-HDF is better than HD+HP in the efficacy of eliminating resistin.

【Key words】 Hemodiafiltration; Hemoperfusion; Resistin; Parathyroid hormone

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)发生动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的风险较高, 并且 CKD 患者多处于微炎症状态。维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者血清抵抗素水平的升高, 主要原因为肾功能减退导致抵抗素清除障碍, 同时肾功能减退导致的炎症也会导致抵抗素升高。文献^[1,2]表明抵抗素不仅与 AS 有关, 而且可能

与炎症有关。因此降低患者血清抵抗素水平可能会降低患者冠状 AS 的风险, 并减轻 CKD 患者微炎症状态。本文观察了联机血液透析滤过(on-line hemodiafiltration, OL-HDF)和血液透析(hemodialysis, HD)联用血液灌流(hemoperfusion, HP)两种方法对抵抗素、甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)等溶质的清除作用, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2009 年 6 月至 2010 年 3 月我院维持性血液透析 3 个月以上患者 61 例,排除近期发生感染的患者。其中男 23 例,女 38 例,年龄 23~78 岁,平均 (54.5 ± 13.1) 岁;原发性疾病为慢性肾小球肾炎 27 例,糖尿病肾病 17 例,多囊肾 9 例,高血压肾病 4 例,梗阻性肾病 2 例,慢性间质性肾炎 1 例,狼疮性肾炎 1 例;血液透析时间 3.0~69.5 个月,平均 (25.4 ± 19.1) 个月。61 例患者按随机数字表法分为 OL-HDF 组 31 例和 HD+HP 组 30 例。

1.2 方法

1.2.1 试剂与仪器 血清尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肌酐 (creatinine, Cr)、尿酸 (uric acid, UA)、血磷、白蛋白、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 检测采用美国 ROCHE MPPI 模块生化分析仪,试剂采用 ROCHE 原装配套试剂。血浆 PTH 测定采用美国 ROCHE ECL2010 电化学分析仪,试剂为 ROCHE 原装配套试剂。血常规检测采用日本 Sysmex XT-2000i 五分类血细胞分析仪,试剂为 Sysmex 原装配套试剂。血浆 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 检测采用德国 Beckman Coulter IM-MAGE 双光径免疫浊度分析仪,试剂为 Beckman Coulter 原装配套试剂。抵抗素检测采用 ELISA 法,试剂盒为欧洲 BioVendor 公司产品。

1.2.2 标本采集 两组患者于透析开始及结束时分别取动脉血用于 BUN、Cr、UA、血磷、PTH、血抵抗素检测。且两组患者于透析前采集静脉血检测血常规、ALB、ALP、CRP 水平作为基线值。

1.2.3 治疗方法 采用标准碳酸氢盐透析液,使用日本 DBB-26、DBB-27 透析机,透析液流量为 500 ml/min,血流量 180~280 ml/min。使用 PMMA 膜 B1-1.3A 透析器,透析时间为 4 h。血液透析滤过:使用

德国费森尤斯 4008S 在线容量超滤透析机,置换液为前稀释,每例患者置换液总量为 36 L,透析时间为 4 h,Polysulfone 膜 TS-1.3U 血滤器。HP:灌流器为 HA130。采用 HD 联用 HP 法(HD+HP),灌流器置透析器前,灌流时间为 2 h,血流量 180 ml/min,灌流结束时血流量增至 240~280 ml/min,继续透析 2 h。

1.3 肾小球率过滤的计算 根据简化的肾脏病膳食改良试验公式计算慢性肾衰竭透析患者的肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR): $GFR = 186 \times (Scr)^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203}$,女性在此基础上乘以 0.742。

1.4 溶质清除率的计算 溶质清除率 = $(1 - \text{透析后溶质浓度} / \text{透析前溶质浓度}) \times 100\%$ 。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 13.0 统计软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OL-HDF 组和 HD+HP 组治疗前临床指标比较 如表 1 所示,两组间治疗前临床指标基线水平比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05),具有可比性。

2.2 OL-HDF 组和 HD+HP 组治疗前血中溶质浓度比较 如表 2 所示,两组患者治疗前血中溶质差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

2.3 HD+HP 治疗前后血中溶质浓度变化比较 HD+HP 组患者治疗后 BUN、Cr、UA、血磷、PTH 及血抵抗素均较治疗前显著下降,且差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。见表 3。

2.4 OL-HDF 治疗前后血中溶质浓度变化比较 OL-HDF 组患者治疗后血 BUN、Cr、UA、血磷、PTH 及血抵抗素均较治疗前显著下降,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。见表 4。

2.5 OL-HDF 组和 HD+HP 组治疗前后抵抗素、PTH 等指标清除率比较 表 5 显示 OL-HDF 对血

表 1 两组患者血透析前临床指标基线水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	脱水 (kg)	BMI (kg/m ²)	透析龄 (月)	透析次数 (次/周)	HCT	PLT ($\times 10^9/L$)	ALB (g/L)	ALP (U/L)	CRP (mg/L)	GFR (ml/min)
HD+HP 组	54.7 $\pm$ 10.8	2.0 $\pm$ 1.0	24.3 $\pm$ 3.4	25.6 $\pm$ 19.7	2.6 $\pm$ 0.4	0.32 $\pm$ 0.05	151.1 $\pm$ 44.7	39.8 $\pm$ 3.5	102.6 $\pm$ 70.9	6.2 $\pm$ 3.8	5.6 $\pm$ 3.8
OL-HDF 组	51.6 $\pm$ 14.4	2.0 $\pm$ 0.8	23.4 $\pm$ 4.7	25.3 $\pm$ 18.8	2.7 $\pm$ 0.4	0.31 $\pm$ 0.05	166.5 $\pm$ 54.4	40.6 $\pm$ 3.1	84.0 $\pm$ 57.3	6.8 $\pm$ 4.1	5.0 $\pm$ 2.1

注:两组比较, P 均 > 0.05

表 2 OL-HDF 组和 HD+HP 组透析前血中溶质浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BUN (mmol/L)	Cr (μ mol/L)	UA (μ mol/L)	血磷 (mmol/L)	PTH (pg/mL)	血抵抗素 (ng/mL)
HD+HP 组	26.3 $\pm$ 6.4	845.0 $\pm$ 274.7	439.7 $\pm$ 82.8	2.06 $\pm$ 0.70	371.8 $\pm$ 346.6	55.51 $\pm$ 7.60
OL-HDF 组	28.4 $\pm$ 5.8	916.1 $\pm$ 265.0	461.0 $\pm$ 89.6	2.33 $\pm$ 0.74	340.4 $\pm$ 407.3	55.77 $\pm$ 6.36

注:两组比较, P 均 > 0.05

表 3 HD+HP 组治疗前后血中溶质浓度变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	BUN (mmol/L)	Cr (μ mol/L)	UA (μ mol/L)	血磷 (mmol/L)	PTH (pg/mL)	血抵抗素 (ng/mL)
治疗前	26.3 $\pm$ 6.4	845.0 $\pm$ 274.7	439.7 $\pm$ 82.8	2.06 $\pm$ 0.70	371.8 $\pm$ 346.6	55.51 $\pm$ 7.60
治疗后	10.2 $\pm$ 2.9	351.9 $\pm$ 122.0	144.8 $\pm$ 37.7	0.90 $\pm$ 0.19	227.4 $\pm$ 208.7	45.46 $\pm$ 7.52
t 值	21.731	16.927	25.497	10.376	3.996	7.754
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 OL-HDF 治疗前后血中溶质浓度变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	BUN (mmol/L)	Cr (μ mol/L)	UA (μ mol/L)	血磷 (mmol/L)	PTH (pg/mL)	血抵抗素 (ng/mL)
治疗前	28.4 $\pm$ 5.8	916.1 $\pm$ 265.0	461.0 $\pm$ 89.6	2.33 $\pm$ 0.74	340.4 $\pm$ 407.3	55.77 $\pm$ 6.36
治疗后	8.5 $\pm$ 2.5	296.3 $\pm$ 104.0	106.2 $\pm$ 31.6	0.75 $\pm$ 0.25	179.5 $\pm$ 260.6	42.44 $\pm$ 6.78
t 值	24.092	18.261	26.674	15.943	4.258	8.713
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 5 两组治疗前后抵抗素、PTH 等指标清除率的比较($\bar{x}\pm s$, %)

组别	BUN	Cr	UA	血磷	PTH	血抵抗素
HD+HP 组	61.4 $\pm$ 4.6	58.3 $\pm$ 4.51	67.6 $\pm$ 4.0	53.7 $\pm$ 12.15	39.1 $\pm$ 17.6	17.7 $\pm$ 11.9
OL-HDF 组	69.7 $\pm$ 7.7	67.5 $\pm$ 6.8	76.9 $\pm$ 5.3	67.1 $\pm$ 6.5	48.4 $\pm$ 20.0	24.4 $\pm$ 12.5
t 值	5.099	6.184	7.730	5.418	1.890	2.115
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.064	0.039

中抵抗素和 PTH 等溶质清除率要高于 HD+HP 组,且除 PTH 外,其余指标清除率两组间比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

3 讨论

抵抗素^[3]是一种由脂肪细胞特异性分泌的胰岛素抑制因子,相对分子质量为 12.5×10^3 。据研究^[4]表明,炎症是 AS 的危险因素,也是终末期肾脏疾病及透析患者死亡的重要预测因素。抵抗素是 AS 的一个炎症标志物,是联系代谢信号、炎症和 AS 的纽带。抵抗素在心血管疾病中所起的作用,可能是通过调整内皮细胞活性,进而增加 AS 风险。另外,抵抗素还可干扰免疫反应,从而增加尿毒症感染风险^[5]。抵抗素可能在 CKD 相关的亚临床炎症中起作用。治疗氧化应激反应有助于减少终末期肾脏疾病的死亡率^[6]。

PTH 是甲状旁腺主细胞分泌的含有 84 个氨基酸的直链肽,相对分子质量为 9×10^3 ,CKD 患者存在甲状旁腺功能亢进,PTH 常常升高,导致肾性骨病。有效清除 PTH 可减少肾性骨病的发生。

终末期肾脏疾病患者血清抵抗素水平的升高,主要是因为肾功能减退导致其清除障碍,另外,炎症反应也可导致其升高。研究^[1]表明,HD 患者抵抗素显著升高,并且有残肾功能透析患者抵抗素显著低于无残肾功能者。

尿毒症毒素清除主要取决于透析模式和透析器,常规血液透析为低通量透析,仅清除相对分子质量小于 5×10^3 的溶质,而血液透析滤过可能是清除小、中、大分子毒素最好的透析模式^[7]。

本文研究发现,OL-HDF 和 HD+HP 均能清除抵抗素、PTH、BUN、Cr、UA、血磷等溶质,治疗后上述溶质水平均显著下降,与治疗前比较差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。OL-HDF 对抵抗素、PTH、BUN 等溶质清除较 HD+HP 更明显,且二者比较除 PTH 外差异均具有统计学意义(P 均 <0.05),提示 OL-HDF 是最有效的清除大、中、小分子溶质的方法。

OL-HDF 和 HD+HP 均能清除血清抵抗素,从而减轻终末期肾脏病 HD 患者微炎症状态、AS 及感染的风险。文献^[8]报道称,每日短时 OL-HDF,中、大分子毒素清除高于每周 3 次 OL-HDF,并降低心血管疾病危险因素。对 MHD 患者加强 OL-HDF 或 HD+HP,不仅可以增加对中、大分子毒素的清除,而且可减少心血管疾病危险因素和死亡率。OL-HDF 和 HD+HP 对 MHD 患者抵抗素水平的影响有待于进一步的研究。

4 参考文献

- Malyszko J, Malyszko JS, Kozminski P, et al. Elevated resistin is related to inflammation and residual renal function in haemodialysed patients. Nephrology(Carlton), 2007, 12: 246-253. (下接第 39 页)

子相互作用参与了 ACI 的发病过程, 因此 HCY 的致病机制应得到重视。

OX-LDL 主要在血管壁形成, 是晚期斑块脂质核心的主要组成部分。因血清中富含抗氧化物质, 血清中 OX-LDL 的含量相对较少, 当斑块破损时, 其水平才明显升高^[7]。低密度脂蛋白胆固醇主要转化为 OX-LDL 在粥样斑块的发生发展中发挥作用, 尤其是不稳定斑块中 OX-LDL 的含量明显增高^[8]。最新研究^[9]表明, 斑块内 OX-LDL 平均水平是血清 OX-LDL 平均水平的 70 倍, 富含巨噬细胞的斑块 OX-LDL 水平是缺乏巨噬细胞斑块 OX-LDL 水平的 3.6 倍。OX-LDL 通过以下途径促进疾病的发生、发展: (1) OX-LDL 被血管内皮细胞、巨噬细胞吞噬的速度为正常 LDL 的数倍至数十倍, 可加速泡沫细胞的形成; (2) 使单核细胞转化为巨噬细胞, 引起炎症反应; (3) 抑制巨噬细胞游离使其堆积在 AS 灶中; (4) OX-LDL 所特有的毒性足以使上皮细胞脱落, 促使内皮病变, 从脂质条纹向复杂的损害发展; (5) 作用于内皮细胞释放多种细胞因子, 导致斑块的破裂、血栓形成以及血管痉挛, 使 AS 病变向复合病发展; (6) 刺激组织因子、血小板衍生长因子促凝因子-1 的表达, 从而促使血小板黏附、聚集和血栓形成。

OX-LDL 在 AS 病变发展中的定位与定量研究^[10]也表明: 在 AS 不同时期, OX-LDL 含量也存在显著差异。OX-LDL 可预测 AS 病变的严重程度、活动度^[11]。本文研究结果显示, 随着脑梗程度的加重, OX-LDL 的含量也越高, 由此推测, OX-LDL 加快了 ACI 病变进程。

另外本文研究结果表明, HCY 与 OX-LDL 在 ACI 患者中表现出相同趋势。ACI 患者血清 HCY、OX-LDL 水平明显高于对照组, 病情越重、病灶越大, 则 HCY、OX-LDL 水平越高, 两者的水平在 ACI 患者血清中呈明显正相关($r=0.901, P<0.05$)。

总之, HCY 和 OX-LDL 与 ACI 的关系与作用机

制成为重新认识和治疗脑血管疾病新的突破口, 而且血清 HCY、OX-LDL 检测方便易行, 精密度好, 快速准确、稳定性好, 适宜大批量检查, 具有一定的临床应用价值。

4 参考文献

- 1 Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homolysteine as a risk factor for Vascular disease: the European concerted action project. JAMA, 1997, 277: 1775-1778.
- 2 谈晓牧, 刘建国, 刘杯翔, 等. 高同型半胱氨酸血症与脑梗死复发率关系的随访研究. 中华神经科杂志, 2006, 39: 591-594.
- 3 Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW. Hyperhomocysteinemia after and oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. Circulation, 1998, 98: 1848-1852.
- 4 Van Oijen MG, Classen BE, Clappers N, et al. Prognostic value of free plasma homocysteine levels in patients hospitalized with acute coronary syndrome. Am J Cardiol, 2008, 102: 135-139.
- 5 Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA, 1995, 274: 1049-1057.
- 6 Dhamija RK, Gaba P, Arora S, et al. Homocysteine and lipoprotein (a) correlation in ischemic stroke patients. J Neurol Sci, 2009, 281: 64-68.
- 7 Tsimikas S. Oxidized low-density lipoprotein biomarkers in atherosclerosis. Cur Athero Rep, 2006, 8: 55-61.
- 8 Tsimikas S. In vivo markers of oxidative stress and therapeutic interventions. Am J Cardiol, 2008, 101: 34-42.
- 9 Tsimikas S. Oxidized biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. Am Cardiol, 2006, 98: 9-17.
- 10 Brien KD, Allen MD, McDonald TO, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques: implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. J Clin Invest, 1993, 92: 945-951.
- 11 李淑娟, 王艳丽, 刘东涛, 等. 血液学指标对复发脑梗死的诊疗价值. 中国脑血管病杂志, 2009, 6: 631-635.

(收稿日期: 2011-01-12)

(本文编辑: 陈淑莲)

(上接第 42 页)

- 2 Yaturu S, Reddy RD, Rains J, et al. Plasma and urine levels of resistin and adiponectin in chronic kidney disease. Cytokine, 2007, 37: 1-5.
- 3 McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S. Resistin. Curr Opin Lipidol, 2006, 17: 170-175.
- 4 Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. Circulation, 2005, 111: 932-939.
- 5 Cohen G, Horl WH. Resistin as a cardiovascular and atherosclerotic risk factor and uremic toxin. Semin Dial, 2009, 22: 373-377.
- 6 D'Apolito M, Du X, Zong H, et al. Urea-induced ROS generation caus-

es insulin resistance in mice with chronic renal failure. J Clin Invest, 2010, 120: 203-213.

- 7 Maduell F, Sánchez-Canel JJ, Blasco JA, et al. Middle molecules removal. Beyond beta2-microglobulin. Nefrologia, 2006, 26: 469-475.
- 8 Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, et al. Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. Kidney Int, 2003, 64: 305-313.

(收稿日期: 2011-01-16)

(本文编辑: 杨军)