

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.10.013

血液透析滤过治疗非糖尿病终末期肾病 54 例 及对胰岛素抵抗和炎症因子水平的影响*

闫曦¹,徐凤¹,桂娜¹,智霞²

(1. 河北省衡水市人民医院生殖医学科,河北 衡水 053000; 2. 河北省邯郸市中心医院,河北 邯郸 056001)

摘要:目的 观察血液透析滤过(HDF)治疗维持性血液透析非糖尿病终末期肾病(NDES RD)疗效及对体内胰岛素抵抗(IR)与炎症因子水平的影响。方法 选取2015年10月至2016年9月收治的NDES RD患者105例,根据随机数字表法分为高通量血液透析(HFHD)组(51例)和HDF组(54例)。HFHD组每周行3次透析治疗,HDF组每周行2次透析+1次透析滤过治疗,治疗时间6个月。结果 6个月后,HDF组胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、空腹血浆胰岛素(FINs)、甲状旁腺素(PTH)及 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)下降绝对数值均高于HFHD组[(0.94±0.15)比(0.72±0.12),(3.23±0.68) mU/L比(2.53±0.49) mU/L,(46.6±11.5) pg/L比(41.3±9.7) pg/L,(6.46±1.73) mg/L比(4.97±1.21) mg/L, $P<0.05$];两组尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)下降数值差异无统计学意义[(13.51±3.42) mmol/L比(14.45±3.96) mmol/L,(546.4±116.6) μ mol/L比(533.5±132.8) μ mol/L, $P>0.05$],两组6个月后尿素清除指数(K_t/V)差异亦无统计学意义[(1.40±0.42)比(1.38±0.46) ($P>0.05$)]。治疗6个月后,HDF组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、瘦素(LEP)下降绝对数值均高于HFHD组[(20.8±6.3) pg/mL比(13.7±4.5) pg/mL,(23.8±9.0) pg/mL比(16.9±5.2) pg/mL,(5.68±1.82) mg/L比(4.82±1.45) mg/L,(3.57±0.75) μ g/L比(2.66±0.59) μ g/L, $P<0.05$]。结论 对维持性血液透析治疗NDES RD患者,采用HDF较HFHD更能清除血液中大分子毒素与炎症介质,能进一步改善胰岛素抵抗。

关键词:高通量血液透析;血液透析滤过;非糖尿病终末期肾病;胰岛素抵抗;炎症因子

中图分类号:R459.5;R692

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)10-0042-04

Clinical Effect of Hemodiafiltration in the Treatment of 54 Patients with Non-Diabetic End-Stage Renal Disease and Its Effect on Insulin Resistance and the Levels of Inflammatory Factors

Yan Xi¹, Xu Feng¹, Gui Na¹, Zhi Xia²

(1. Department of Reproductive Medicine, Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei, China 053000; 2. Handan Central Hospital, Handan, Hebei, China 056001)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of hemodiafiltration(HDF) in the treatment of patients with non-diabetic end-stage renal disease(NDES RD) and its effect on insulin resistance(IR) and the levels of inflammatory factors. **Methods** Totally 105 NDES RD patients admitted to our hospital from October 2015 to September 2016 were selected and divided into high flux hemodialysis(HFHD) group(51 cases) and HDF group(54 cases) according to the random number table method. The HFHD group received three times HFHD dialysis weekly, while the HDF group underwent 2 times conventional dialysis and 1 time hemodiafiltration weekly. The two groups were treated for 6 months. **Results** After 6 months, the absolute decreased values of HOMA-IR, FINs, PTH and β_2 -MG in group HDF were higher than those in HFHD group[(0.94±0.15) vs. (0.72±0.12), (3.23±0.68) mU/L vs. (2.53±0.49) mU/L, (46.6±11.5) pg/L vs. (41.3±9.7) pg/L, (6.46±1.73) mg/L vs. (4.97±1.21) mg/L, $P<0.05$]. There was no significant difference in the decreased values of BUN and Scr between the two groups[(13.51±3.42) mmol/L vs. (14.45±3.96) mmol/L, (546.4±116.6) μ mol/L vs. (533.5±132.8) μ mol/L, $P>0.05$]. After 6 months, there was no significant difference in the K_t/V between the two groups[(1.40±0.42) vs. (1.38±0.46), $P>0.05$]. The absolute decreased values of TNF- α , IL-6, CRP, LEP in group HDF were higher than those in HFHD group[(20.8±6.3) pg/mL vs. (13.7±4.5) pg/mL, (23.8±9.0) pg/mL vs. (16.9±5.2) pg/mL, (5.68±1.82) mg/L vs. (4.82±1.45) mg/L, (3.57±0.75) μ g/L vs. (2.66±0.59) μ g/L, $P<0.05$]. **Conclusion** Compared with HFHD, HDF can further remove the macromolecular toxins and inflammatory factors, and alleviate insulin resistance for the NDES RD patients treated by maintenance hemodialysis.

Key words: high flux hemodialysis; hemodiafiltration; non-diabetic end-stage renal disease; insulin resistance; inflammatory factors

慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)患者普遍呈现胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和微炎症状态,IR和多种炎症因子介导的慢性炎症状态均是加重肾功能减退和促发心脑血管事件的独立危险因素^[1]。非糖尿病

CRF发展至终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)阶段,IR发生率为46.15%~77.42%^[2],35%~65%的非糖尿病性终末期肾病(non-diabetic end-stage renal disease, NDES RD)患者表现出慢性持续性炎症^[3]。目前,

*基金项目:河北省邯郸市科学技术研究与发展计划项目[1623208061ZC]。

第一作者:闫曦(1983-),女,大学本科,研究方向为血液透析,(电子信箱)1014984659@qq.com。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	基础肾病[例(%)]				透析月龄 ($\bar{X} \pm s$,月)	BMI ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	血脂异常 [例(%)]	高血压 [例(%)]
			高血压肾病	肾小球肾炎	多囊肾	其他肾病				
HFHD组($n=51$)	29/22	53.2 $\pm$ 7.8	21(41.18)	13(25.49)	8(15.69)	9(17.65)	22.5 $\pm$ 8.8	23.2 $\pm$ 2.4	37(72.55)	26(50.98)
HDF组($n=54$)	34/20	51.4 $\pm$ 8.5	19(35.19)	17(31.48)	10(18.52)	8(14.81)	25.1 $\pm$ 8.0	22.5 $\pm$ 2.1	42(77.78)	24(44.44)
χ^2/t 值	0.407	1.131		0.829			1.581	1.587	0.385	0.449
P 值	0.524	0.261		0.842			0.117	0.116	0.535	0.503

维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)是维持 ESRD 生命的主要手段,高通量血液透析(high flux hemodialysis, HFHD)较常规低通量血液透析(low flux hemodialysis, LFHD)具有更大的超滤系数和吸附功能,能更好地清除多种炎性介质。血液透析滤过(hemodiafiltration, HDF)是在透析基础上加用高通透性滤过膜,滤出并置换含大中分子毒素体液的血液净化方法。本研究中分别采用 HDF 及 HFHD 治疗 CRF,并比较了对维持性血液透析 NDES RD 患者 IR 与炎症因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄小于 65 岁;需非糖尿病肾病维持性血液透析;既往采用低通量血液透析治疗,且规律透析;透析龄超过 6 个月;预计生存期大于 6 个月;签署知情同意书;研究内容获得医院医学伦理委员会批准。

排除标准:恶性肿瘤、精神病;心、肝、甲状腺功能异常;激素或免疫抑制剂使用史;研究前 1 个月内发生过心血管事件或感染性疾病;入组前进行 HFHD 或 HDF 治疗。

病例选择与分组:选取医院 2015 年 10 月至 2016 年 9 月收治的拟行 MHD 的 105 例 NDES RD 患者,根据随机数字表法分为 HFHD 组(51 例)和 HDF 组(54 例)。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,详见表 1。

1.2 方法

HFHD 组:前臂动静脉内瘘建立血管通路,采用德国费森尤斯 4008B 型透析机与 FX60 聚砜膜透析器[Helixone 膜面积 1.4 m²,超滤系数 UFR46 mL/(h·mmHg)]及碳酸氢盐透析液,设定透析血流量 250 mL/min,透析液流速 500 mL/min,每次透析 4 h,每周透析 3 次。透析时常规予低分子肝素、钙离子拮抗剂、铁剂、促红细胞生成素、血管紧张素转换酶抑制剂、左卡尼汀等药物。

HDF 组:采用德国费森尤斯 F6HPS 透析器[Helixone 膜面积 1.3 cm²,UFR 5.5 mL/(h·mmHg)],每周透析 2 次;在此基础上,采用费森尤斯 4008BS 血滤机[Helixone 膜面积 1.8 m²,UFR 59 mL/(h·mmHg)]每周进行 1 次血液透析滤过,置换液采用后稀释法,置

换液流速 60~80 mL/min,置换液总量 18~20 L。其余均同 HFHD 组。

1.3 观察指标

患者入组透析治疗前 10 min 与 6 个月后透析结束前 10 min 采静脉血测定肾功能指标、糖代谢指标及炎症因子指标,即空腹血糖(FPG)、空腹血浆胰岛素(FINs)、甲状旁腺素(PTH)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)及瘦素(LEP);首次透析与 6 个月后末次透析联机在线读取尿素清除指数(K_t/V), $K_t/V=-\ln(R-0.008t)+(4-3.5R)\times UF/W$, R 为透析后 BUN 与透析前比值, t 为该次透析时间, UF 为透析超滤量, W 为透析后患者体质量;通过稳态模型(HOMA)计算治疗前与治疗 6 个月后胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR=FINs\times FPG/22.5$,取其自然对数值。其中,PTH,FINs,TNF- α ,IL-6 采用 Beckman UniCel DxI 全自动免疫分析仪测定,BUN,SCr,LEP, β_2 -MG,CRP 采用 Beckman AU5800 全自动生化分析仪测定。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。定量数据均符合正态分布,用均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验;定性资料用百分率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 3。

3 讨论

减轻 IR 对 ESRD 阶段预防心血管并发症,保护残留肾功能尤为必要。CRF 患者体内普遍存在免疫功能紊乱及炎症因子的调控异常^[4]。肾功能减退可造成体内大分子毒素和促炎性因子清除减少,发展至 ESRD 阶段,MHD 治疗者则普遍存在微炎症状态,是指虽无局部或全身显性的临床感染征象,但体内存在持续低水平炎症状态^[5]。微炎症状态可直接表现为 TNF- α ,IL-6,CRP 等炎性介质水平升高^[6]。微炎症状态可导致肾小球系膜基质增生、肾小球硬化和放大炎症反应,加重肾脏在内的多器官损伤,同时可破坏血管内皮细胞稳定,诱导氧化应激,促进动脉粥样硬化,加重心血管事件的发生^[7]。

表2 两组患者治疗前后胰岛素抵抗指数与体内尿毒症毒素水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	时间	lnHOMA-IR	FINs(mU/L)	PTH(pg/L)	β_2 -MG(mg/L)	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)
HFHD组($n=51$)	治疗前	2.67 $\pm$ 0.49	13.29 $\pm$ 3.52	283.7 $\pm$ 65.2	14.52 $\pm$ 2.72	27.11 $\pm$ 7.05	878.6 $\pm$ 253.3
	治疗后	1.94 $\pm$ 0.40	10.74 $\pm$ 3.13	242.3 $\pm$ 54.8	9.54 $\pm$ 1.88	12.64 $\pm$ 1.92	345.2 $\pm$ 97.5
	差值	0.72 $\pm$ 0.12	2.53 $\pm$ 0.49	41.3 $\pm$ 9.7	4.97 $\pm$ 1.21	14.45 $\pm$ 3.96	533.5 $\pm$ 132.8
HDF组($n=54$)	治疗前	2.63 $\pm$ 0.43	12.81 $\pm$ 3.06	295.4 $\pm$ 57.8	14.15 $\pm$ 2.46	25.48 $\pm$ 7.23	903.7 $\pm$ 287.1
	治疗后	1.69 $\pm$ 0.32	9.58 $\pm$ 2.73	248.7 $\pm$ 48.5	7.57 $\pm$ 1.35	11.95 $\pm$ 2.18	357.2 $\pm$ 84.7
	差值	0.94 $\pm$ 0.15	3.23 $\pm$ 0.68	46.6 $\pm$ 11.5	6.46 $\pm$ 1.73	13.51 $\pm$ 3.42	546.4 $\pm$ 116.6
t 值		8.321	6.076	2.557	5.137	1.304	0.528
P 值		<0.01	<0.01	0.012	<0.01	0.195	0.599

表3 两组患者治疗前后炎症因子与瘦素水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	时间	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)	LEP(μ g/L)
HFHD组($n=51$)	治疗前	92.3 $\pm$ 22.5	115.3 $\pm$ 32.3	13.41 $\pm$ 3.52	10.26 $\pm$ 2.57
	治疗后	78.5 $\pm$ 21.6	98.4 $\pm$ 20.5	8.58 $\pm$ 2.72	7.59 $\pm$ 1.65
	差值	13.7 $\pm$ 4.5	16.9 $\pm$ 5.2	4.82 $\pm$ 1.45	2.66 $\pm$ 0.59
HDF组($n=54$)	治疗前	96.2 $\pm$ 24.0	121.5 $\pm$ 35.0	12.65 $\pm$ 3.13	10.75 $\pm$ 2.23
	治疗后	75.3 $\pm$ 19.2	97.7 $\pm$ 19.8	6.97 $\pm$ 2.29	7.18 $\pm$ 1.86
	差值	20.8 $\pm$ 6.3	23.8 $\pm$ 9.0	5.68 $\pm$ 1.82	3.57 $\pm$ 0.75
t 值		6.673	4.843	2.685	6.930
P 值		<0.001	<0.001	0.008	<0.001

同时,上述炎症因子在IR的发生过程中意义重大。TNF- α 可通过抑制胰岛素受体酪氨酸激酶活性而加重IR^[8]。IL-6能抑制过氧化酶体增殖物激活受体 γ 基因的表达,降低机体对胰岛素的敏感性^[9],同时诱导肝脏合成CRP^[10]。CRP是一种急性时相反应蛋白,可介导免疫炎症反应,促进内皮细胞受损,影响肝脏、肌肉对葡萄糖的降解等多种途径导致胰岛素分泌增加,加重IR^[11]。

目前,MHD是ESRD患者维持生命的主要治疗方法。HD是借助半透膜两侧血液和透析液的浓度梯度差原理,通过弥散、吸附、对流等清除体内尿毒症毒素,同时补充电解质的方法。HD治疗的最高目标是确保透析的充分性,即除达到足够的尿素、肌酐等小分子代谢废物清除外,还应清除中大分子(如PTH、 β_2 -MG)毒性物质或毒性物质^[12]。常规LFHD透析膜孔径及超滤系数较小,透析清除的物质主要是相对分子质量小于500D的小分子毒素,而不能有效清除相对分子质量介于500~12000的中分子毒物和大于12000的大分子毒素^[13],而中大分子毒素,如PTH、 β_2 -MG、TNF- α 、IL-6、CRP及糖基化代谢终末产物等正是导致ESRD及心血管病、感染、 β_2 -MG相关淀粉样变、肾性骨病等透析并发症的元凶。因此,有效清除MHD患者体内的中、大分子毒素和炎症因子为确保临床透析效果的关键。中、大分子毒素的清除效果与透析膜的性质密切相关,HFHD透析器透析膜孔径与超滤系数较高,因此具备较高的通

透性及溶质扩散性能,有助于提高中分子毒素的清除,改善微炎症状态。HDF是在HD治疗基础上,增加对流程,通过超滤系数高、孔径大的透析膜从血中滤出中分子蛋白结合类毒素并等量置换体液的方法,具有同时清除小、中分子的能力。HFHD及HDF虽然均较LFHD的透析效果更显著,但2种透析方法对NDES RD行MHD患者IR的改善及炎症因子的清除效率目前仍未明晰。

本研究结果表明,2种透析方法对BUN及SCr等小分子毒素的清除效率无明显差异,说明二者清除小分子毒素的效率相近;HDF组治疗后FINs、PTH、 β_2 -MG、TNF- α 、IL-6、CRP的下降绝对数值及HOMA-IR的改善数值均显著高于HFHD组。此外,LEP是脂肪细胞分泌入血的含146个氨基酸的单链蛋白质,相对分子质量为16000,能诱导氧化应激与炎症反应^[14]。高LEP血症与尿毒症患者动脉粥样硬化与心血管事件呈正相关^[15]。结果显示,HDF对LEP的清除效果亦优于HFHD。考虑到TNF- α 等多种炎症介质与IR密切相关,可以推测HDF对IR的改善与对炎症介质的清除效率更高有关,体内微炎症状态的改善减轻了对胰岛 β 细胞及胰岛素受体的刺激,有助于减少FINs生成,减轻高胰岛素血症^[16],进而更有效地改善患者的IR。

综上所述,对于维持性血液透析治疗NDES RD患者,HDF与HFHD均能进一步清除血液中大分子毒素与炎症介质,HDF较HFHD更能改善IR与微炎症状态。但本研究样本量较小,尚需高质量、大样本临床研究进一步加以证实。

参考文献:

- [1] 王维平,熊长青,朱 鹏.高通量血液透析对尿毒症患者胰岛素抵抗及左室结构和功能的影响[J].山东医药,2014,54(14):91-94.
- [2] 曾海鸥,陈圳炜,罗敏虹.透析方式对非糖尿病终末期肾脏病患者临床指标及胰岛素抵抗影响的比较[J].中国血液净化,2016,15(4):219-225.
- [3] 张 雷.高通量透析对糖尿病性肾衰竭患者炎症介质、胰岛素抵抗及血脂的影响[J].重庆医科大学学报,2011,36(12):1485-1487.