

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.28.005  
文章编号: 1005-8982(2017)28-0022-07

临床研究·论著

## 不同血液净化模式对终末期肾病患者的自身免疫、炎症应激及生活质量的影响\*

唐俊<sup>1</sup>, 左满花<sup>2</sup>, 黄德斌<sup>2</sup>

(1. 湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院 肾内科, 湖北 恩施 445000;  
2. 湖北民族学院医学院, 湖北 恩施 445000)

**摘要:** **目的** 探讨在不同血液净化模式下, 患者体内免疫细胞、炎症因子、生存质量变化情况及其之间的关系。**方法** 采用便利抽样法, 选取2015年6月-2016年6月在该院肾内科血液净化中心的终末期肾病(ESRD)患者138例。其中82例为血液透析(HD)组, 39例为高通量血液透析(HFHD)组, 17例为血液透析滤过(HDF)组。血液净化6个月前后, 采用流式细胞仪、细胞生物法、酶联免疫吸附法检测3组患者的免疫细胞(CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)百分比、C-反应蛋白(CRP)、可溶性白细胞介素2受体(sIL-2R)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )血清含量及生存质量(SF-36)评分, 比较血液净化前后自身及各组间的变化。**结果** 血液净化6个月后, 3组患者体内免疫细胞、炎症因子除CD8<sup>+</sup>、TNF- $\alpha$ 外, 其余免疫细胞(CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)含量、炎症因子(CRP、sIL-2R、IL-6)水平及生存质量各维度评分及总评分比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与HD组相比, HDF组、HFHD组患者体内免疫细胞含量升高、炎症因子水平降低、生存质量各维度评分及总评分升高; 其中HFHD组患者体内免疫细胞含量及生存质量各维度评分和总评分升高幅度最大, 与HDF组比较, 差异有统计学意义, HDF组患者体内炎症因子下降幅度最大, 与HFHD组相比, 差异无统计学意义。3组患者免疫细胞含量、炎症因子水平、生存质量各维度评分及总评分自身前后比较, 除HD组自身前后差别无统计学意义外, 其余两组HDF组、HFHD组患者自身前后比较均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。相关分析显示: 免疫细胞、炎症因子与HD组患者生存质量评分无关; HFHD组和HDF组免疫细胞除CD8<sup>+</sup>外, 其余与其生存质量呈正相关, 炎症因子除TNF- $\alpha$ 外, 其余与其生存质量呈负相关。**结论** HDF、HFHD均可升高患者体内免疫细胞含量, 降低炎症因子水平, 提高患者生存质量, 以HFHD效果较佳。

**关键词:** 血液净化; 免疫细胞; 炎症因子; 生存质量

**中图分类号:** R692; R459.5

**文献标识码:** A

## Effect of different hemopurification types on autoimmunity, inflammation stress and quality of life in patients with end-stage renal disease\*

Jun Tang<sup>1</sup>, Man-hua Zuo<sup>2</sup>, De-bin Huang<sup>2</sup>

(1. Department of Nephrology, the Central Hospital of Enshi Autonomous Prefecture, Enshi, Hubei 445000, China; 2. Medical School, Hubei University for Nationalities, Enshi, Hubei 445000, China)

**Abstract: Objective** To explore the effect of different hemopurification types on autoimmunity, inflammation stress and the quality of life in patients with end-stage renal disease (ESRD) and their correlations. **Methods** A total of 138 cases of ESRD patients were chosen by convenience sampling method from June 2015 to June 2016 in the Hemodialysis Center of Nephrology Department of the Central Hospital of Enshi Autonomous Prefecture. Among them 82 cases were enrolled into hemodialysis (HD) group, 39 cases into high-flux hemodialysis (HFHD) group and 17 cases into hemodiafiltration (HDF) group. The percentages of immune cells (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/

收稿日期: 2016-11-25

\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No.: 81560675); 湖北省教育厅中青年人才项目 (No.: Q20161905)

[通信作者] 左满花, E-mail: mailzuoi80@163.com

CD8<sup>+</sup>), serum levels of C-reactive protein (CRP), soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and the quality of life score were tested by flow cytometry, cell biochromatography and enzyme-linked immunosorbent assay before and 6 months after hemopurification, and then compared within a group and among different groups. **Results** After 6 months, the immune cells (CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) and inflammatory factors (CRP, sIL-2R, IL-6) except for CD8<sup>+</sup> and TNF- $\alpha$  were statistically different among the three groups and so were the score of subdimension and the total score of the quality of life ( $P < 0.05$ ). Compared to the HD group, the levels of inflammatory factors were lowered, the content of immune cells and the subdimensional and total scores of the quality of life increased in the HDF group and the HFHD group, there were statistical significance. Among them, the immune cell levels and the subdimensional and total scores of the quality of life increased most significantly in the HFHD group, which were statistically different from those in the HDF group; the levels of the inflammatory factors dropped the most in the HDF group, which were not statistically different from those in the HFHD group. The levels of immune cells and inflammatory factors and the subdimensional and total scores of the quality of life were statistically different before and after treatment in the HDF and HFHD groups. The results of correlation analysis showed that immune cells (CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) and inflammatory factors (CRP, sIL-2R, IL-6) were not correlated with the quality of life in the HD group ( $P > 0.05$ ), were in moderately to highly positive and moderately negative correlations with the quality of life in the HFHD group and in moderately positive and negative correlations with the quality of life in the HDF group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Both HDF and HFHD can lower the levels of inflammation factors, increase immunity cell levels and improve the quality of life of ESRD patients; however, the effect of HFHD is better.

**Keywords:** hemopurification; immune cell; inflammatory factor; quality of life

终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 在我国达 200 万左右<sup>[1]</sup>。ESRD 患者自身常伴随有细胞免疫功能缺陷及微炎症状态, 氧自由基损伤, 因此感染是 ESRD 患者死亡的第 2 大原因<sup>[2-4]</sup>。目前, 血液透析是治疗 ESRD 的主要肾脏替代方法, 其净化模式包括血液透析 (hemodialysis, HD)、高通量透析 (High-flux hemodialysis, HFHD)、血液透析滤过 (hemodiafiltration, HDF) 等。既往研究 HDF 在透析 4 h 后能短暂升高 ESRD 患者体内免疫细胞含量, 3 个月后降低炎症因子水平<sup>[5-6]</sup>; HFHD 在透析 12 周后, 能降低炎症因子水平, 提高患者生活质量<sup>[7]</sup>。但是, HDF、HFHD 2 种透析模式对患者免疫功能影响有何差别, 相关报道较少。本文探讨在不同的血液净化模式 6 个月后, 患者体内的免疫细胞功能、炎症应激水平之间的异同及其与生活质量之间的关系, 报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2015 年 6 月-2016 年 6 月在恩施土家族苗族自治州中心医院肾内科血液净化中心的 ESRD 患者 138 例作为研究对象。按血液净化模式分为 HD 组、HFHD 组和 HDF 组。其中, HD 组 82 例, 男性 56 例, 女性 26 例, 平均年龄 ( $57 \pm 11.4$ ) 岁; HFHD 组 39 例, 男性 24 例, 女性 15 例, 平均年龄 ( $60 \pm 12.7$ ) 岁; HDF 组 17 例, 男性 13 例, 女性 4 例, 平均年龄 ( $59 \pm 11.8$ ) 岁。纳入标准: ①年龄  $\geq 18$  岁; ②规律

血液净化  $\geq 3$  个月, 2 ~ 3 次/周, 4 ~ 4.5 h/次; ③内生肌酐清除率 (endogenous creatinine clearance rate, Ccr)  $< 10$  ml/min 或血清肌酐 (serum creatinine, Scr)  $> 707 \mu\text{mol/L}$  或肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)  $< 15$  ml/(min  $\cdot 1.73 \text{ m}^2$ ); ④所有研究对象在研究期间均无发热、感染及自身免疫性活动性疾病。排除标准: ①年龄  $< 18$  岁或血液净化龄  $< 3$  个月; ②研究期间含基础疾病 (肝病、恶性肿瘤、血液病、精神疾病及严重心脑血管疾病), 有放疗、化疗、手术等病史, 有严重的病毒、细菌感染; ③研究期间有输血史, 使用激素、细胞毒药物及免疫激活、抑制剂史; ④无规律的透析或病例资料不完整。

### 1.2 仪器和试剂

3 组分别使用德国 Fresenius 公司生产的 4008、4008S 血液透析机。HD 组使用德国 Fresenius 公司生产的 F6 透析器, 材料为聚砜膜, 表面积为  $1.3 \text{ m}^2$ , 超滤系数为  $13 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{mmHg})$ , 血流量 200 ~ 250 ml/min, 透析液流量 500 ml/min; HDHF 组和 HDF 组使用德国 Fresenius 公司生产的 FX60 高通量透析器, 材料为聚砜膜, 表面积为  $1.4 \text{ m}^2$ , 超滤系数为  $47 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{mmHg})$ , 血流量 230 ~ 250 ml/min, 透析液流量 500 ml/min, 采用后置换法, 置换液 18 ~ 20 L。3 组患者均每周透析 3 次, 4 h/次。所有患者均采用碳酸氢盐透析, 透析器不复用。Cyto FLEX 流式细胞仪 (美国贝克曼-库尔特公司), FACS Calibur 型抗式细胞仪 (美国 BD 公司), 植物血凝集素 (美国 Sigma 公司), 酶联免疫吸附法

(ELISA) 试剂盒购自上海研吉生物科技有限公司。

### 1.3 血清标本取样

所有的血液净化患者均在清晨空腹采集血标本, 收集透析前及透析 6 个月后血液净化患者的肘静脉血, 肝素抗凝血各 10 ml, 所得的血样分为 2 份, 1 份分离血清, 存于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱待测 T 淋巴细胞亚群 ( $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$ 、 $\text{CD25}^+$ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ ) 及 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP), 1 份分离血浆, 用以检测可溶性白细胞介素 2 受体 (soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )。

### 1.4 检测的指标及方法

免疫指标: T 淋巴细胞亚群 ( $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$ 、 $\text{CD25}^+$ ) 及  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  比值。将上述所取肝素抗凝血同时经生理盐水稀释后, 用 Cyto FLEX 流式细胞仪离心吸取淋巴细胞, 以 Hank 液洗涤细胞 2 次, 悬置于 RPMI1640 培养液中, 加入 10 mg/L 植物血凝集素, 于  $37^{\circ}\text{C}$ 、95% 湿度、5%  $\text{CO}_2$  培养箱孵育 24 h, 再取淋巴细胞悬液  $1.5 \times 10^6$  离心 (400 r/min, 10 min) 后弃上清, 余下细胞分别以荧光标记抗  $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$ 、 $\text{CD25}^+$  染色,  $4^{\circ}\text{C}$ , 4 ~ 6 h 后, 以含 1% 胎牛血清的 Hank 液洗涤细胞 2 次, 采用 FACS Calibur 型流式细胞仪检测  $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$ 、 $\text{CD25}^+$  占总淋巴细胞的百分比及  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  的比值。

### 1.5 TNF- $\alpha$ 、sIL-2R、IL-6、CRP 检测

采用细胞生物学方法和 ELISA 试剂盒检测血浆及血清。检测过程严格按照试剂盒说明书操作。

## 1.6 调查工具及方法

1.6.1 调查方法 分别在透析前及透析 6 个月后, 两名经过问卷及量表收集培训无差异的护理人员, 采用他评的方式对受试者进行量表及问卷的填写。

1.6.2 一般资料问卷 包括透析患者的性别、年龄、教育程度、工作状况、婚姻状况、家庭收入、医疗费用支付方式、基础疾病种类及居住方式。

1.6.3 简易生存质量量表 (SF-36) SF-36 (short form 36 questionnaire for health survey, SF-36) 是美国医学结局研究组的一个生存质量普适性测定量表, 已被广泛应用于普通人群的生存质量测定、临床实验效果评价以及卫生政策评估等领域。国内多名学者对进行中文版的研制和性能评价, 研究结果都显示 SF-36 具有较好的信度和效度<sup>[8-10]</sup>, 该量表总分为 145 分, 分值越高, 代表患者生生活质量越好, 该量表的重测信度 Cronbach  $\alpha=0.897$ 。

## 1.7 统计学方法

利用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较用方差分析, 自身前后对照采取  $t$  检验; 计数资料以率表示, 用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组患者的一般资料比较

如表 1 所示: 3 组患者在性别、教育程度、工作状况、婚姻状况、家庭收入、医疗费用的支付方式、基础疾病种类及居住方式等一般情况之间差异无统计

表 1 3 组患者一般情况的比较

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	教育程度 / 例			工作状况 / 例		婚姻状况 / 例		
			初中及以下	高中或中专	大学本科及以上	是	否	已婚	未婚	丧偶
HD 组 ( $n=82$ )	$57 \pm 11.4$	56/26	42	36	4	5	77	59	11	12
HFHD 组 ( $n=39$ )	$60 \pm 12.7$	24/15	22	14	3	3	36	23	5	11
HDF 组 ( $n=17$ )	$59 \pm 11.8$	13/4	12	4	1	3	14	10	5	2
$F/\chi^2$ 值	0.907	1.276		2.977		2.566		6.538		
$P$ 值	0.406	0.528		0.562		0.277		0.162		

组别	家庭收入		医疗费用支付方式 / 例				基础疾病种类 / 例			居住方式 / 例	
	<3 500 元	$\geq$ 3 500 元	公费	自费	医保	农合	1	2	$\geq$ 3	独居	合居
HD 组 ( $n=82$ )	53	29	0	3	51	28	10	26	46	13	69
HFHD 组 ( $n=39$ )	21	18	0	1	24	14	7	8	24	7	32
HDF 组 ( $n=17$ )	11	6	0	0	11	6	4	4	9	2	15
$\chi^2$ 值	1.380			0.716			2.971		0.339		
$P$ 值	0.502			0.949			0.563		0.844		

学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 3 组患者血液净化前、后营养状态比较

采用不同的透析方式治疗 6 个月后, 各组营养学指标之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见图 1。

### 2.3 3 组患者血液净化前、后免疫细胞含量的比较

图 2 的结果显示, 透析后 HD 组与 HFHD 组比较,  $CD4^+$ 、 $CD25^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 透析后 HD 组与 HFD 组比较,  $CD4^+$ 、 $CD25^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 透析后 HFHD 组与 HFD 组比较,  $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); HFHD 组透析前后自身比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); HFD 组透析前后自身比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。血液净化 6 个月后, 除  $CD8^+$  外, 3 组患者体内免疫细胞含量差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其中 HFHD 组患者体内免疫细胞含量提升较明显。

### 2.4 3 组患者血液净化前、后炎症因子含量的比较

血液净化 6 个月后, 3 组患者 CRP、IL-6 和 sIL-2R 含量比较, 差异有统计学意义 ( $F = 86.720$ 、 $7.084$  和  $25.890$ ,  $P = 0.000$ 、 $0.001$  和  $0.000$ ), 其中, HDF 组患者体内炎症因子含量下降幅度最大; TNF- $\alpha$  含量比较差异无统计学意义 ( $F = 3.010$ ,  $P = 0.053$ )。见表 2。

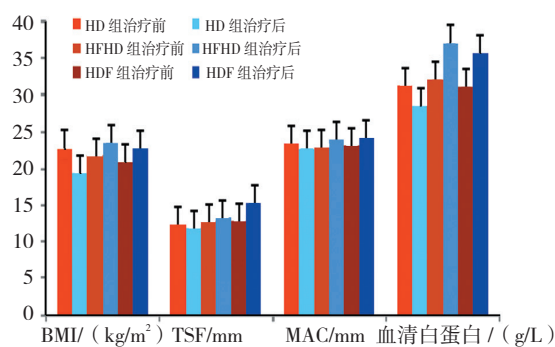


图 1 血液净化 6 个月前后 3 组患者的营养状态的比较  
BMI: 体重指数; TSF: 三头肌皮褶厚度; MAC: 上臂中围

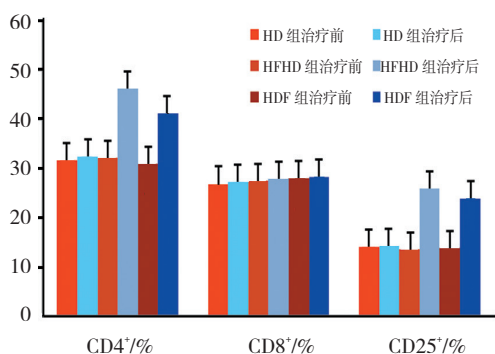


图 2 3 组患者血液净化前后免疫细胞百分比的比较

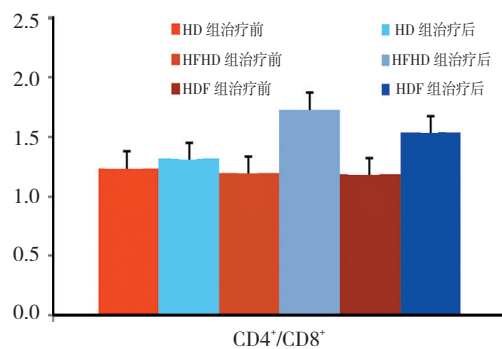


表 2 3 组患者血液净化前、后致炎因子含量的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CPR/ (mg/L)	TNF- $\alpha$ / (pg/ml)	IL-6/ (pg/ml)	sIL-2R/ (u/ml)
<b>HD 组 (n=82)</b>				
治疗前	13.13 $\pm$ 3.56	92.03 $\pm$ 27.26	121.59 $\pm$ 32.55	873.25 $\pm$ 165.90
治疗后	15.61 $\pm$ 3.45	95.88 $\pm$ 27.52	125.3 $\pm$ 29.95	863.19 $\pm$ 146.31
<b>HFHD 组 (n=39)</b>				
治疗前	13.02 $\pm$ 3.70	88.94 $\pm$ 23.31	123.08 $\pm$ 31.98	884.64 $\pm$ 173.21
治疗后	9.01 $\pm$ 2.17 <sup>1)</sup>	86.72 $\pm$ 19.13	113.29 $\pm$ 23.46 <sup>1)</sup>	709.67 $\pm$ 115.47 <sup>1)</sup>
<b>HDF 组 (n=17)</b>				
治疗前	12.97 $\pm$ 3.63	89.62 $\pm$ 24.09	123.67 $\pm$ 30.41	865.84 $\pm$ 185.23
治疗后	8.24 $\pm$ 2.12 <sup>2) 3) 4)</sup>	83.26 $\pm$ 18.89	100.48 $\pm$ 17.83 <sup>2) 3) 4)</sup>	674.48 $\pm$ 98.32 <sup>2) 3) 4)</sup>

注: 1) 与 HFHD 组透析前比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与 HFD 组透析前比较,  $P < 0.05$ ; 3) 与 HFHD 组透析后比较,  $P < 0.05$ ; 4) 与 HFD 组透析前比较,  $P < 0.05$



## 2.5 3 组患者血液净化前生存质量的比较

3 组患者在血液净化前, 其生理功能 (PF)、生理职能 (RP)、躯体疼痛 (BP)、总体健康 (GH)、活力 (VT)、社会功能 (SF)、精神健康 (RE)、情感职能 (MH) 之间的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

## 2.6 血液净化 6 个月后 3 组患者生存质量各维度得分比较

血液净化 6 个月后, 3 组患者生存质量差异有统

计学意义 ( $P < 0.05$ ); HFHD 组、HDF 组与 HD 组相比, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

## 2.7 血液净化后 3 组患者免疫细胞、炎症因子的含量与 SF-36 相关性

HD 组患者体内免疫细胞及炎症因子与其生存质量无关 ( $P > 0.05$ ); HDF 组、HFHD 组患者体内免疫细胞除 CD8<sup>+</sup> 外, 其余与其生存质量呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 炎症因子除 TNF- $\alpha$  外, 其余与其生存质量呈负相关 ( $P < 0.05$ )。

表 3 3 组患者血液净化前生存质量各维度评分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	SF-36
HD 组 ( $n=82$ )	17.25 $\pm$ 4.17	4.70 $\pm$ 0.84	5.81 $\pm$ 1.25	13.28 $\pm$ 2.34	12.16 $\pm$ 2.33	4.52 $\pm$ 0.56	3.67 $\pm$ 0.48	14.46 $\pm$ 3.93	75.85 $\pm$ 18.43
HFHD 组 ( $n=39$ )	18.09 $\pm$ 4.24	4.61 $\pm$ 0.98	6.02 $\pm$ 1.30	13.19 $\pm$ 2.25	11.82 $\pm$ 3.11	4.78 $\pm$ 0.89	3.44 $\pm$ 0.52	14.38 $\pm$ 4.01	76.33 $\pm$ 20.54
HDF 组 ( $n=17$ )	17.92 $\pm$ 4.06	5.26 $\pm$ 1.43	5.94 $\pm$ 1.42	14.01 $\pm$ 2.42	11.89 $\pm$ 3.27	4.81 $\pm$ 0.73	3.71 $\pm$ 0.86	15.15 $\pm$ 3.96	78.69 $\pm$ 22.67
F 值	0.603	2.877	0.370	0.814	0.237	2.552	2.636	0.249	0.149
P 值	0.549	0.060	0.691	0.445	0.789	0.082	0.075	0.780	0.862

表 4 血液净化 6 个月后 3 组患者生存质量维度评分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	SF-36
HD 组 ( $n=82$ )	18.7 $\pm$ 4.11	4.53 $\pm$ 0.79	6.02 $\pm$ 1.32	14.0 $\pm$ 3.76	12.0 $\pm$ 2.39	4.58 $\pm$ 0.65	3.37 $\pm$ 0.82	14.4 $\pm$ 3.43	77.91 $\pm$ 17.81
HFHD 组 ( $n=39$ )	31.9 $\pm$ 7.63	7.52 $\pm$ 1.34	10.0 $\pm$ 3.07	22.6 $\pm$ 5.25	20.7 $\pm$ 4.72	8.81 $\pm$ 2.46	5.58 $\pm$ 1.03	26.1 $\pm$ 6.57	133.4 $\pm$ 29.06
HDF 组 ( $n=17$ )	23.8 $\pm$ 4.54	6.66 $\pm$ 1.74	8.36 $\pm$ 2.15	17.8 $\pm$ 4.46	16.7 $\pm$ 3.81	7.29 $\pm$ 2.04	5.04 $\pm$ 1.07	23.5 $\pm$ 5.83	109.4 $\pm$ 24.75
F 值	31.684	43.913	30.642	25.588	25.092	26.156	35.617	32.155	23.547
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 5 免疫细胞、炎症因子含量与 SF-36 的相关性

因素	HD 组		HFHD 组		HDF 组	
	r	P	r	P	r	P
CD4 <sup>+</sup>	0.234	0.107	0.835	0.001	0.475	0.000
CD8 <sup>+</sup>	0.178	0.211	0.210	0.462	0.239	0.197
CD25 <sup>+</sup>	0.261	0.195	0.502	0.003	0.481	0.001
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	0.259	0.203	0.747	0.003	0.536	0.000
CPR	-0.132	0.496	-0.564	0.007	-0.556	0.000
TNF- $\alpha$	-0.214	0.624	-0.342	0.187	-0.334	0.321
IL-6	-0.189	0.500	-0.513	0.004	-0.529	0.001
sIL-2R	-0.256	0.197	-0.466	0.000	-0.494	0.001

## 3 讨论

据 2013 年统计, 感染在日本已是维持性透析患者的首要死因, 占总死因的 26.0%, 心力衰竭退居为第 2 死因 (23.8%)<sup>[11]</sup>。肾脏代谢及排泄功能障碍, 导

致 ESRD 患者体内存在着免疫功能紊乱及慢性微炎症状态, 严重影响患者的生存质量。ESRD 患者频发细菌、结核、病毒感染、罹患肿瘤均与免疫功能紊乱有关。ESRD 患者心血管疾病 (CVD) 和感染增加了慢性肾脏疾病 (CKD) 患者死亡率, 这 2 种并发症都直接或间接与免疫防御受损有关。多形核白细胞 (PMNLs), 单核细胞 / 巨噬细胞、淋巴细胞和抗原递呈细胞 (APC) 在维持正常的免疫反应中具有重要作用。尿毒症时, 这些正常反应受损, 引发感染性疾病或预先激活 / 致敏免疫细胞, 导致炎症继发心血管疾病。尿毒症打乱了机体促炎症 - 抗炎 / 促凋亡 - 抗凋亡之间的平衡, 削弱了患者非炎症免疫反应<sup>[12-13]</sup>。ESRD 患者体液免疫及细胞免疫功能普遍低下, 这是患者易感染的一个重要原因。大多数尿毒症患者虽然血清免疫球蛋白水平正常, 但是免疫接种时产生抗体的能力却很差, 这反应了 ESRD 患者体液免疫缺陷。此外, 尿毒症患者 T 细胞总数下降, T 细胞对抗原反应差<sup>[14]</sup>。

本研究结果显示, 维持性血液净化 6 个月后, HFHD 可较大提升患者体内免疫细胞含量及提高生存质量; HDF 可降低患者体内炎症因子水平。T 淋巴细胞亚群中的 T 辅助细胞 ( $CD4^+$ ) 和 T 抑制细胞 ( $CD8^+$ ) 通过相互制约并与其他免疫细胞配合, 以维持机体免疫系统的平衡。透析患者营养状态一向深受关注, 采用主观综合评价 (SGM) 法评估, 长期透析患者营养不良率达 41%, 营养不良与感染、肺水肿、血栓、心血管病密切相关, 白蛋白  $<31$  g/L 时死亡率也显著增高<sup>[14]</sup>。本研究发现, 采用不同的血液净化方式时, 患者营养状态之间差异无统计学意义。这与相关研究结果不一致, 可能在由每周透析总时间、观察时间不同有关。3 组患者在血液净化前, 均存在免疫细胞含量较低、炎症因子水平较高的现象。但在血液净化 6 个月后, HFHD 组患者体内的免疫细胞  $CD4^+$ 、 $CD25^+$  含量以及  $CD4^+/CD8^+$  比值升高, 且与 HD 组、HDF 组差异有统计学意义; 透析 6 个月后, HDF 组患者体内的炎症因子 CPR、TNF- $\alpha$ 、IL-6、sIL-2R 水平下降, 与 HD 组差异有统计学意义, 与 HFHD 组差异无统计学意义。HDF 和 HFHD 均是近年发展起来的新型血液净化技术, 能清除体内中、大分子毒素物质<sup>[15]</sup>。HFHD 和 HDF 两者透析膜的面积 ( $1.4$  m<sup>2</sup> 和  $1.7$  m<sup>2</sup>) 及孔径大小不同<sup>[16]</sup>。HDF 利用弥散、对流结合形式, 能高效地清除小、中分子物质<sup>[17]</sup>, 且 HDF 可以同时生成无菌、无致热源的置换液补入体内, 导致激活炎症细胞因子含量减少, 进而降低机体炎症的发生。而且, HDF 通过模拟肾小球滤过肾小管重吸收原理, 能有效清除大量的炎症因子, 对成熟树突状细胞 (DC) 的清除大于 HFHD 组, 导致 HDF 患者体内的 DC 功能丢失较 HFHD 组高, 呈现较低的抗原递呈能力, 进而表现为激活 T 细胞活化不充分, 导致接受 HDF 治疗组患者体内的免疫细胞、炎症因子含量低于 HFHD 组, 这与有关的学者研究一致<sup>[18-19]</sup>, 有学者对此持不同观点<sup>[5, 7]</sup>, 可能与实验设计的时间长短不同有关, 也可能与诱导免疫细胞的浓度及培养时间长短、人种差异等客观因素有关<sup>[20]</sup>。HDF 组和 HFHD 组两组患者在血液净化 6 个月后, 其体内的免疫细胞含量高于 HD 组, 其体内炎症因子含量低于 HD 组, 这与传统的 HD 主要利用弥散原理, 对小分子水溶性毒素有较好的清除效果, 对中、大分子 ESRD 患者体内毒素的清除效果欠佳, 导致其体内的中、大分子毒素物质积聚有关<sup>[21-22]</sup>。图 2、表 2 结果也进一步说明 ESRD 患者体内的免疫调节与氧化应激之间存在一个相互制

衡的功能<sup>[23-24]</sup>。表 4 结果也揭示, HFHD 组患者在血液净化 6 个月后其生存质量各维度评分高于 HD 组及 HDF 组, 说明 HFHD 可有效提高患者的生存质量, 延长生存时间。这与 HFHD 是一个模拟体外循环血液净化过程, 能大大的提高 ESRD 患者的生存质量及生存率有关<sup>[25]</sup>。而且, 以前学者研究显示<sup>[26-27]</sup>, HFHD 可以减少患者体内的炎症、氧化应激, 改善慢性肾脏病患者的生存质量及提高其生存率, 这与本研究结果一致。但与有关学者研究结果相矛盾<sup>[28-29]</sup>, 可能与样本量的大小、研究时间长短、研究对象的经济地位及文化水平不同等等因素有关。本研究显示除  $CD8^+$  外, 免疫细胞的含量与 HFHD 组患者生存质量呈正相关, 说明 HDF、HFHD 均可改善 ESRD 患者的细胞免疫功能, 减少患者感染和肿瘤的发生率, 提高 ESRD 患者的生存率及生存质量<sup>[5]</sup>; 除 TNF- $\alpha$  外, 炎症因子的水平与 HFHD 组、HDF 组两组患者的生存质量呈负相关, 这与微炎症状态可加速肾功能恶化, 导致并发症如食欲下降、营养不良、贫血等, 使蛋白质合成减少, 机体活动下降, 生存质量降低有关<sup>[30]</sup>。

本研究结果显示, HDF、HFHD 2 种血液净化方式均可提高患者体内的免疫细胞含量、降低炎症因子的含量, 提高患者的生存质量, 其中以 HFHD 效果较佳, 下一步, 将通过增加样本量、多中心合作、实验时间延长等因素来进一步验证 HDF 与 HFHD 之间效果的优劣。

#### 参 考 文 献:

- [1] 李恒, 陈江华. 提高对终末期肾病肾脏替代一体化治疗的认识 [J]. 现代实用医学, 2016, (4): 421-422.
- [2] KATO S, CHMIELEWSKI M, HONDA H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease[J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2008, 3(5): 1526-1533.
- [3] KAYSEN G A. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2001, 12(7): 1549-1557.
- [4] 张辉, 郑智华. 维持性血液透析患者免疫功能的变化 [J]. 新医学, 2005, 36(10): 605-606.
- [5] 胡国强, 钟雪莺, 苏明, 等. 不同透析方式对维持性血透患者细胞免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, (1): 51-53.
- [6] 唐毓启. 不同透析方式对维持性血液透析患者微炎症状态的影响 [J]. 现代仪器与医疗, 2014, 20(5): 55-57.
- [7] JIANG X, JI F, CHEN Z W, et al. Comparison of high-flux hemodialysis with hemodialysis filtration in treatment of uraemic pruritus: a randomized controlled trial[J]. International Urology and Nephrology, 2016, 48(9): 1533-1541.

- [8] 李鲁, 王红妹, 沈毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试 [J]. 中华预防医学杂志, 2002, 36(2): 109-113.
- [9] 刘朝杰, 李宁秀, 任晓辉, 等. SF-36 条简量表在中国人人群中的适用性研究 [J]. 华西医科大学学报, 2001, 32(1): 39-42.
- [10] 张磊, 邵晨, 王波, 等. 中文版 SF-36 用于中国老年军人生活质量调查的信度与效度评价 [J]. 中华老年医学杂志, 2004, 23(2): 112-114.
- [11] MASAKANE I, NAKAI S, OGATA S, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 december 2013)[J]. Therapeutic Apheresis & Dialysis, 2015, 19(6): 540-574.
- [12] COHEN G, HÖRL W H. Immune Dysfunction in Uremia—An Update[J]. Toxins, 2012, 4(11): 962-990.
- [13] HAUSER A B, STINGHEN A E, KATO S, et al. Characteristics and causes of immune dysfunction related to uremia and dialysis[J]. Perit Dial Int, 2008, 28( Suppl 3): S183-S187.
- [14] 王质刚. 血液净化学 [M]. 第 3 版, 北京: 北京科学技术出版社, 2010: 784-789.
- [15] GOH J H F, LEE S Y, OOI S T, et al. Post - hemodialysis dosing of 1 vs. 2 g of ceftazidime in anuric end - stage renal disease patients on low - flux dialysis and its pharmacodynamic implications on clinical use[J]. Hemodialysis International, 2015, 20(2): 253-260.
- [16] LIU J, WANG C, ZHAO H, et al. Anticoagulant therapies versus heparin for the prevention of hemodialysis catheter-related complications: systematic review and meta-analysis of prospective randomized controlled trials[J]. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015, 8(8): 119-185.
- [17] PENNE E L, VAN DER WEERD N C, BLANKESTIJN P J, et al. Role of residual kidney function and convective volume on change in  $\beta_2$ -microglobulin levels in hemodiafiltration patients[J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2010, 5(1): 80-86.
- [18] RAMIREZ R, MARTIN-MALO A, ALJAMA P. Inflammation and hemodiafiltration [M]. Hemodiafiltration. Karger Publishers, 2007, 158: 210-215.
- [19] CARRACEDO J, MERINO A, NOGUERAS S, et al. On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+ CD16+ monocyte-derived dendritic cells: a prospective, crossover study[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2006, 17(8): 2315-2321.
- [20] 项新, 黄典胜, 施燕春, 等. T 细胞受体保守域  $\alpha$  链基因 -575A/G 多态性与终末期肾病微炎症状态的相关性研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(4): 37-40.
- [21] YUE J, JIAO S, XIAO Y, et al. Comparison of pregabalin with ondansetron in treatment of uraemic pruritus in dialysis patients: a prospective, randomized, double-blind study[J]. International urology and nephrology, 2015, 47(1): 161-167.
- [22] SUSEL J, BATYCKA-BARAN A, REICH A, et al. Uraemic pruritus markedly affects the quality of life and depressive symptoms in haemodialysis patients with end-stage renal disease[J]. Acta dermato-venereologica, 2014, 94(3): 276-281.
- [23] PUTRI A Y, THAHA M. Role of oxidative stress on chronic kidney disease progression[J]. Acta Medica Indonesiana, 2014, 46(3): 244-252.
- [24] 胡永玮, 宋素珍, 闵群燕, 等. 不同血液透析方式对患者营养及微炎症状态的影响 [J]. 江苏大学学报 (医学版), 2014, 24(2): 134-138.
- [25] ZHANG D, SUN X F, MA Z F, et al. Effects of high-flux hemodialysis on plasma adrenomedullin and sustained hypotension in elderly hemodialysis patients[J]. Chinese Medical Journal, 2011, 124(6): 907-910.
- [26] RESHETNIK A, SCHEURIG - MUENKLER C, GIET M, et al. High - flux hemodialysis after administering high - dose methotrexate in a patient with posttransplant lymphoproliferative disease and impaired renal function[J]. Clinical Case Reports, 2015, 3(11): 932-936.
- [27] CERDA J, RONCO C. Modalities of continuous renal replacement therapy: technical and clinical considerations[J]. Semin Dial, 2009, 22(2): 114-122.
- [28] 何联义, 唐喜宁, 卢凤华, 等. 不同透析方案对终末期肾病患者生活质量的影响 [J]. 山东医药, 2016, 56(10): 76-77.
- [29] 周洪文, 刘健君, 黄萍, 等. 不同血液净化方式对尿毒症患者血脂的影响 [J]. 重庆医学, 2012( 23): 2381-2382.
- [30] 李拱榆, 唐小玲, 曲廖准. 不同透析方式及透析龄对终末期肾病患者微炎症状态的影响及临床意义 [J]. 广东医学, 2015, 36(24): 3772-3775.

(张蕾 编辑)