

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.02.016

❖ 临床研究 ❖

血液灌流联合血液透析对慢性肾衰竭患者肾功能、血清炎症因子及 CTGF、BMP-7 水平的影响

卿山林, 尧鹏, 田中, 曾莉

(成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院肾内科, 四川 成都 610051)

【摘要】目的: 探讨血液灌流(HP)联合血液透析(HD)对慢性肾衰竭患者肾功能、血清炎症因子及结缔组织生长因子(CTGF)、骨形态形成蛋白-7(BMP-7)水平的影响。**方法:** 将86例慢性肾衰竭患者根据治疗方式分为观察组与对照组, 每组各43例。观察组采用HP联合HD治疗, 对照组采用HD治疗, 连续治疗6个月。观察两组患者肾功能、血清炎症指标以及CTGF、BMP-7水平变化以及不良反应的发生情况。**结果:** 与治疗前相比, 两组患者治疗后的尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、24h尿蛋白定量、白细胞介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及CTGF水平明显降低($P < 0.05$), 而BMP-7含量明显升高($P < 0.05$)。治疗后, 与对照组相比, 观察组BUN、Scr、24h尿蛋白定量、IL-6、hs-CRP、TNF- α 及CTGF水平降低($P < 0.05$), BMP-7含量增加($P < 0.05$)。观察组患者不良反应发生率低于对照组($P = 0.039$)。**结论:** HP联合HD治疗可以改善慢性肾衰竭患者肾功能、调节机体炎症因子水平, 不良反应较少, 有一定的临床推广价值。

【关键词】 慢性肾衰竭; 血液灌流; 血液透析; 肾功能; 炎症因子; 结缔组织生长因子; 骨形态形成蛋白-7

【中图分类号】 R692.5; R459.5 **【文献标志码】** A

Effects of hemoperfusion combined with hemodialysis on renal function, serum inflammatory factors, CTGF and BMP-7 levels in patients with chronic renal failure

QING Shan-lin, YAO Peng, TIAN Zhong, ZENG Li

(Department of Nephrology, 416 Nuclear Industry Hospital & the Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610051, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of hemoperfusion (HP) combined with hemodialysis (HD) on renal function, serum inflammatory factors, connective tissue growth factor (CTGF) and bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) levels in patients with chronic renal failure. **Methods:** 86 patients with chronic renal failure were randomly divided into observation group and control group according to the treatment methods, with 43 cases in each group. The observation group was treated with HP combined with HD for 6 months, and the control group was treated with HD for 6 months. The levels of renal function, serum inflammatory index, CTGF, BMP-7 and the incidence of adverse reactions were observed. **Results:** The levels of blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), 24-hour urine protein, interleukin-6 (IL-6), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and CTGF in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), while their content of BMP-7 was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of BUN, Scr, 24-hour urinary protein, IL-6, hs-CRP, TNF- α and CTGF in the observation group decreased notably compared with the control group ($P < 0.05$), and their content of BMP-7 was obviously increased than the control group ($P < 0.05$). Also, the incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P = 0.039$). **Conclusion:** HP combined with HD can improve the renal function of patients with chronic renal failure, regulate their level of inflammatory factors, reduce the incidence of adverse reactions, which is worthy of clinical promotion.

【Key words】 Chronic renal failure; Hemoperfusion; Hemodialysis; Renal function; Inflammatory factors; Connective tissue growth factor; Bone morphogenetic protein-7

肾衰竭是由肾脏疾病引起的肾功能部分或全部丧失, 根据其发病特点可以分为急性肾衰竭与慢性

基金项目: 北京医卫健康公益基金会项目(YWJKJHKYJJ-KH19007)

作者简介: 卿山林(1981-), 男, 副主任医师。E-mail: 396020046@qq.com

通讯作者: 曾莉。E-mail: 1052092002@qq.com

肾衰竭。慢性肾衰竭是由于长时间多种慢性肾脏病变引起的肾功能衰竭,临床表现为肾小球过滤率降低、代谢紊乱等^[1-2]。慢性肾衰竭是不可逆的一种疾病,患者最终均会进入尿毒症阶段。因此,如何有效保护残余的肾脏功能、延缓疾病进程是早期预防及治疗慢性肾衰竭、降低尿毒症病死率的关键措施之一。血液透析(hemodialysis, HD)是将体内血液引流至体外,通过透析器,经弥散、对流等方式进行物质交换,清除体内产生的代谢废物以及过多的水分,维持血液中电解质的酸碱平衡,再将净化过的血液回输至体内,是急慢性肾衰竭患者的治疗方式之一。血液灌流(hemoperfusion, HP)是将血液引入灌流器中,通过吸附作用清除有害物质的血液净化技术,临床上主要用于毒物以及药物中毒的抢救,也可以用于清除慢性肾功能衰竭患者机体的大分子毒素。本文拟探讨HP联合HD对改善慢性肾衰竭患者的肾功能和炎症因子水平及结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、骨形态形成蛋白-7(bone morphogenetic protein-7, BMP-7)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院2018年8月至2019年5月收治的86例接受血液透析治疗的慢性肾衰竭患者作为研究对象,所有患者均符合第九版《内科学》慢性肾功能衰竭的诊断标准^[3]。排除标准:(1)伴有各种急慢性感染性疾病、急性肾衰竭、严重营养不良、系统性红斑狼疮、甲状腺疾病等自身免疫性疾病;(2)患有恶性肿瘤;(3)伴有多器官功能衰竭或近期曾使用糖皮质激素、免疫抑制剂等药物治疗的患者;(4)依从性较差、中途放弃治疗的患者。本研究内容经医院伦理委员会批准同意,所有患者均知情并自愿参与。

86例慢性肾功能衰竭患者根据治疗方式分为对照组(HD治疗)和观察组(HP联合HD治疗),每组43例。对照组中,男性32例,女性11例;年龄28~70岁,平均(44.32±6.24)岁;原发病:慢性肾小球肾炎23例,糖尿病肾病10例,多囊肾4例,高血压肾损害4例,高尿酸血症肾病2例;原发病程1~10年,平均(4.65±1.28)年。观察组中,男性30例,女性13例;年龄28~70岁,平均(43.95±6.58)岁;原发病:慢性肾小球肾炎20例,糖尿病肾病12例,多囊肾2例,高血压肾损害5例,高尿酸血症肾病4例;原发病程1~10年,平均病程(4.76±1.39)

年。两组患者性别、年龄、原发病及其病程比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

所有患者均行降压、纠正贫血,调节钙、磷代谢紊乱等常规治疗,合并糖尿病患者给予口服药物或胰岛素控制血糖治疗。对照组患者在基础治疗的基础之上采用聚醚砜膜透析器与碳酸氢盐透析液进行HD,血流量维持220~250 mL/min,透析液流量定位500 mL/min,每周3次,每次4 h,持续治疗6个月。观察组患者在基础治疗的基础之上采用HD及HP治疗,将血液灌流器安装在透析仪前,透析方式与对照组相同,HP每2周1次,HD每2周5次,连续治疗6个月。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、24 h尿蛋白定量、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及CTGF、BMP-7的水平,并记录两组患者治疗期间不良反应的发生情况。抽取患者治疗前后的清晨空腹静脉血5 mL,置于试管内以3 500 rpm离心5 min,分离血清,用于后续检测。酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immune sorbent assay, ELISA)检测CTGF、BMP-7、IL-6、hs-CRP、TNF- α 水平;采用全自动分析仪检测BUN、Scr的含量;24 h尿蛋白定量采用速率法检测。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较满足正态分布且方差齐两组间数据分析采用独立样本 t 检验,不满足时则采用非参数Mann-Whitney U 检验;不良事件发生率等计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肾功能相关指标比较

治疗后,两组患者BUN、Scr以及24 h尿蛋白定量水平明显低于治疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$);且观察组低于对照组($P < 0.001$)。见表1。

2.2 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗后,两组患者IL-6、hs-CRP以及TNF- α 水平低于治疗前($P < 0.05$);且观察组低于对照组($P < 0.001$)。见表2。

表 1 两组患者治疗前后肾功能相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BUN (mmol/L)		Scr (μ mol/L)		24 h 尿蛋白定量 (g)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=43$)	16.85 \pm 2.36	9.55 \pm 1.34 *	784.62 \pm 31.52	215.65 \pm 34.88 *	0.58 \pm 0.27	0.19 \pm 0.10 *
对照组 ($n=43$)	16.95 \pm 2.14	13.76 \pm 1.52 *	779.89 \pm 30.87	286.26 \pm 36.41 *	0.62 \pm 0.21	0.28 \pm 0.13 *
t 值	0.206	13.624	0.703	9.138	0.767	3.599
P 值	0.837	<0.001	0.484	<0.001	0.445	0.001

* $P < 0.05$, 与治疗前相比。表 2 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6 (ng/L)		hs-CRP (mg/L)		TNF- α (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=43$)	135.48 \pm 10.95	87.64 \pm 8.26 *	6.69 \pm 0.83	2.87 \pm 0.56 *	59.41 \pm 7.11	23.39 \pm 3.36 *
对照组 ($n=43$)	134.66 \pm 11.84	102.41 \pm 9.58 *	6.57 \pm 0.92	4.69 \pm 0.42 *	60.55 \pm 6.89	31.87 \pm 3.43 *
t 值	0.333	7.657	0.635	17.049	0.755	11.581
P 值	0.740	<0.001	0.527	<0.001	0.452	<0.001

* $P < 0.05$, 与治疗前相比。

2.3 两组患者治疗前后 CTGF、BMP-7 水平比较

治疗前,两组患者 CTGF、BMP-7 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的 CTGF 含量低于治疗前,BMP-7 水平高于治疗前,且差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组相比,观察组患者治疗后的 CTGF 含量降低得更为明显 ($P < 0.001$),BMP-7 水平升高也更为明显 ($P < 0.001$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 CTGF、BMP-7 水平比较

组别	CTGF (mg/L)		BMP-7 (μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=43$)	19.25 \pm 3.55	12.88 \pm 2.91 *	10.96 \pm 1.87	18.78 \pm 2.28 *
对照组 ($n=43$)	19.02 \pm 3.63	16.25 \pm 2.74 *	11.11 \pm 1.75	14.69 \pm 2.12 *
t 值	0.297	5.529	0.384	8.615
P 值	0.767	<0.001	0.702	<0.001

* $P < 0.05$, 与治疗前相比。

2.4 两组患者不良反应比较

观察组出现肌肉痉挛 1 例,皮肤瘙痒 1 例,心律失常 1 例;对照组出现肉痉挛 4 例,皮肤瘙痒 2 例,心律失常 1 例,低血压 1 例,恶心呕吐 2 例;观察组不良反应总发生率为 6.98%,低于对照组的 22.73% ($P = 0.039$)。

3 讨论

慢性肾衰竭是多种肾脏疾病导致的综合征,临床症状为贫血、口腔溃疡、水电解质平衡失调、代谢紊乱等^[4-5]。慢性肾衰竭是肾脏发生实质性损伤及萎缩的一类疾病,会使患者肾功能降低,体内的代谢

废物及毒素无法及时排除,造成体内酸碱失衡,进而影响体内其他脏器的正常运行^[6-7]。慢性肾衰竭患者的 1 年生存率为 40% ~ 55%,5 年生存率不超过 15%,严重影响患者的生存质量及生命健康^[8]。本研究结果显示 HP 联合 HD 可有效降低慢性肾衰竭患者的 BUN、Scr、24 h 尿蛋白定量,改善患者的生活质量。

本研究显示 HD 可以降低慢性肾衰竭患者的血清炎症因子 IL-6、hs-CRP、TNF- α 水平,同时 HP 联合 HD 清除慢性肾衰竭患者血清炎症因子的能力明显优于 HD。患者处于慢性肾衰竭时,体内的免疫系统紊乱且伴有促炎状态,hs-CRP 是具有刺激肝脏作用的炎症淋巴因子与上皮细胞结合的产物,能够与多糖物质、核酸及卵磷脂等结合进而引起机体免疫防御,导致机体表现出炎症反应^[9]。IL-6 可以诱导细胞因子产生,合成急性反应期蛋白,增加粘附因子表达,促进炎症细胞的聚集,从而诱导成纤维细胞生长。TNF- α 为多肽细胞因子,可以促进体内 IL-6 分泌增加,增强血管的通透性^[10-12]。HD 治疗肾衰竭主要是通过弥散及对流作用清除体内小分子物质与毒素,效果显著,费用较低,但其难于清除大分子毒素以及炎症因子^[13]。HP 治疗慢性肾衰竭主要是通过特殊材料的吸附作用清除患者体内的大分子毒素、炎症因子、甲状旁腺激素等物质^[14]。单独采用 HD 治疗慢性肾衰竭,容易导致患者体内大分子毒素累积,增加不良反应的发生机率,激活巨噬细胞系统,促进炎症因子的释放,增加机体的炎症反应。冯云生等^[15-16]研究显示 HD 联合 HP 可以降低肾病患者血清中 CRP、IL-6 及 TNF- α 等炎症因子的水

平,降低机体的炎症反应,改善临床症状,这与本文的研究结果一致。肾组织纤维化是慢性肾脏疾病进展的病理基础,炎性细胞因子、炎性细胞浸润、成纤维细胞增殖、胞外基质聚集及肾组织损伤等均参与此过程。肾组织纤维化会加重慢性肾衰竭患者病情,CTGF 为促纤维化因子,可促进纤维连接蛋白、I/IV 型胶原、纤溶酶原抑制子的表达,还可通过刺激纤维细胞活化及增殖来促进肾小管上皮细胞分化成间充质细胞^[17]。BMP-7 为肾脏营养因子,其水平增加可以通过活化 smad6 蛋白来抑制肾纤维化的进程^[18]。本研究显示,HP 联合 HD 可降低慢性肾衰竭患者的 CTGF 水平,增加 BMP-7 含量,这可能是由于 HP 联合 HD 降低了患者体内的炎性因子水平,进而降低机体的炎症反应,延缓肾的纤维化进程。并且,HP 联合 HD 治疗慢性肾衰竭过程中,患者的不良反应发生率低于单独 HD 治疗,安全性较好。

综上所述,HP 联合 HD 可以降低慢性肾衰竭患者 BUN、Scr、24 h 尿蛋白定量、血清 IL-6、hs-CRP、TNF- α 及 CTGF 水平,增加 BMP-7 含量,降低机体炎症反应,减缓肾纤维化进程,改善肾功能,且不良反应较少,有一定的临床推广价值。

参考文献

[1] 朱斐斐,姚金,刘波,等. 泄浊化瘀饮联合氯沙坦治疗早中期慢性肾衰竭疗效及对 CTGF、BMP-7 的影响[J]. 中华中医药学刊,2018,36(1):229-231.

[2] Caglayan M, Kosekahya P, Takmaz T, et al. Effects of hemodialysis on corneal and anterior chamber morphometry and intraocular pressure in patients with end-stage renal disease[J]. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, 2017, 80(3):176-180.

[3] 叶任高,陈裕盛,方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2003,4(6):355-357.

[4] Gopalakrishnan N, Arul R, Dhanapriya J, et al. Familial Lecithin Cholesterol Acyl Transferase Deficiency with Chronic Kidney Disease[J]. J Assoc Physicians India, 2016, 64(10):90-91.

[5] Foody J, Turpin RS, Tidwell BA, et al. Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor[J]. Am Health Drug Benefits, 2017, 10(8):393-401.

[6] Bueno AF, Lemos FDA, Ferrareze ME, et al. Muscle thickness of the pectoralis major and rectus abdominis and level of physical activity in chronic hemodialysis patients[J]. J Bras Nefrol, 2017, 39(4):391-397.

[7] Vadakedath S, Kandi VD. A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure[J]. Cureus, 2017, 9(8):e1603.

[8] Csiky B, Sági B, Peti A, et al. The Impact of Osteocalcin, Osteopontin and Osteopontin on Arterial Stiffness in Chronic Renal Failure Patients on Hemodialysis[J]. Kidney and Blood Pressure Research, 2017, 42(6):1312-1321.

[9] 高祖玲,杨海俊. 维持性血液透析患者微炎症状态的研究进展[J]. 重庆医学, 2018, 47(22):2963-2965, 2968.

[10] Langsford D, Tang M, Cheikh HI, et al. The Association between Biomarker Profiles, Etiology of Chronic Kidney Disease, and Mortality[J]. Am J Nephrol, 2017, 45(3):226-234.

[11] Ocak N, Dirican M, Ersoy A, et al. Adiponectin, leptin, nitric oxide, and C-reactive protein levels in kidney transplant recipients: comparison with the hemodialysis and chronic renal failure[J]. Ren Fail, 2016, 38(10):1639-1646.

[12] Ding L, Shao X, Cao L, et al. Possible role of IL-6 and TIE2 gene polymorphisms in predicting the initial high transport status in patients with peritoneal dialysis: an observational study[J]. BMJ Open, 2016, 6(10):e012967.

[13] Aljohani S, Alqahtani F, Almustafa A, et al. Trends and Outcomes of Aortic Valve Replacement in Patients With End-Stage Renal Disease on Hemodialysis[J]. Am J Cardiol, 2017, 120(9):1626-1632.

[14] Valdivielso JM, Coll B, Martin-Ventura JL, et al. Soluble TWEAK is associated with atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease[J]. Journal of Nephrology, 2013, 26(6):1105-1113.

[15] 冯云生,黄兰,赵亚娟,等. 血液透析联合血液灌流治疗对 ESDN 患者胰岛素抵抗、血清炎症因子及营养状况的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(25):92-94.

[16] 孙高中,高珺. 血液透析联合血液灌注对维持性血液透析患者血清甲状腺激素的影响[J]. 临床输血与检验, 2018, 20(3):297-300.

[17] Dai H, Zhang Y, Yuan L, et al. CTGF mediates high-glucose induced epithelial-mesenchymal transition through activation of β -catenin in podocytes[J]. Renal Fail, 2016, 38(10):1711-1716.

[18] Higgins DF, Ewart L, Masterson E, et al. BMP7-induced-Pten inhibits Akt and prevents renal fibrosis[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(12):3095-3310.

(收稿日期:2020-05-21

修回日期:2020-07-25)