

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2012.01.008

连续性肾脏替代治疗对老年血液透析患者免疫功能的影响

戴 博¹ 孙树印^{2△}

(¹ 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院 山东 济南 250062; ² 济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011)

摘 要 **目的** 探讨连续性肾脏替代治疗(CRRT)对维持性血液透析(MHD)老年患者机体免疫功能的影响。**方法** 选取 MHD 老年患者 60 例,随机分为 CRRT 组和 HD 组各 30 例。另选体检健康的老年人 10 例,作为健康对照组(N 组)。分别观察治疗前、后外周血 T 淋巴细胞亚群和脑钠肽(BNP)的变化。**结果** HD 组和 CRRT 组治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值水平均低于 N 组($P<0.05$),BNP、CD8⁺ 水平高于 N 组,但 HD 组和 CRRT 组之间上述指标无显著性差异($P>0.05$);治疗后两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平升高,BNP、CD8⁺ 水平降低,与各自治疗前相比均有显著性差异($P<0.05$),且 CRRT 组改变大于 HD 组,具有统计学意义($P<0.05$);治疗前、后 BNP 和 CD4⁺/CD8⁺ 比值具有相关性($P<0.05$)。**结论** 维持性血液透析患者存在免疫功能异常,CRRT 和 HD 均能部分改善患者机体的免疫功能,CRRT 在改善机体免疫功能方面优于 HD。

关键词 连续性肾脏替代治疗;血液透析;尿毒症;T 淋巴细胞亚群;脑钠肽

中图分类号:R459.5 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2012)02-027-04

Effects of continuity renal replacement therapy on immune function in elderly hemodialysis patients

DAI Bo, SUN Shu-yin

(College of Life Science and Medicine, Jinan University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of continuous renal replacement therapy(CRRT) for immune function in elderly maintenance hemodialysis(HD) patients. **Methods** Selected 60 elderly patients undergoing maintenance hemodialysis were divided into CRRT group and HD group of 30 cases. And the physical healthy of the elderly in 10 cases as the healthy control group(N group). The change of peripheral blood T lymphocyte subsets and brain natriuretic peptide (BNP) before and after treatment were observed. **Results** Compared with Group N, among the patients with maintenance hemodialysis(Group HD and Group CRRT), CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ ratio levels before treatment decreased, the levels of BNP and CD8⁺ increased ($P<0.05$); but the above indexes of Group HD were not obviously different with the indexes of Group CRRT ($P>0.05$). After treatment in Group HD and Group CRRT, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ ratio levels increased, but BNP and CD8⁺ levels decreased compared to their pre-treatment. There were significant differences($P<0.05$). After treatment the differences of the indexes existed between Group HD and Group CRRT($P<0.05$). Before treatment and after treatment BNP and CD4⁺/CD8⁺ ratio correlated ($P<0.05$). **Conclusion** Maintenance hemodialysis with immune dysfunction, CRRT and HD are able to improve some immune function. CRRT in improving immune function is better than HD.

Key words: Continuous renal replacement therapy; Hemodialysis; uremia; T lymphocyte subsets; Brain natriuretic peptide

随着血液净化技术的提高,终末期肾脏病(ESRD)患者存活期限明显延长,但远期并发症仍

然威胁着患者的生命。心血管病(CVD)和感染是 ESRD 患者死亡的主要原因。ESRD 患者存在免疫功能障碍,以细胞免疫缺陷最为突出,表现为淋巴细胞减少、功能受损,这与 ESRD 的发病率和死

△ [通信作者]孙树印, E-mail: ssy7668@sina.com

亡率密切相关;但免疫功能紊乱的具体机制复杂,至今尚未完全明确。血液透析(HD)并未完全纠正 ESRD 患者免疫功能紊乱,而 HD 对淋巴细胞亚群的影响也是国内外报道不一。本文就 CRTT 对 MHD 患者 T 淋巴细胞亚群的影响,及与 BNP 之间的相关关系进行分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择我院 2010 年 7 月至 2011 年 9 月血液净化中心尿毒症并行维持性血液透析治疗(4h/次,3 次/周)半年以上的老年患者 60 例,其中女性 31 例,男性 29 例,年龄 62~79 岁,平均年龄(70±5)岁,透析时间(10~24 个月),原发病为慢性肾小球肾炎 48 例,慢性肾盂肾炎 5 例,多囊肾 7 例。根据不同血液净化方式,随机将患者分为 HD 组和 CRRT 组:1)HD 组 30 例,其中男性 14 例,女性 16 例,平均年龄(70±5)岁,行常规碳酸氢盐透析,透析时间 4h/次,使用低分子或普通肝素抗凝,透析器膜为三醋酸纤维素膜或聚砜膜,膜面积为 1.2~1.5m²,血液流量为 200~250ml/min,透析液流量为 500ml/min;2)CRRT 组 30 例,男性 15 例,女性 15 例,平均年龄(70±5)岁,采用连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)模式,治疗时间 12h,置换液为我院自行配置,透析机为德国贝朗 CRRT 机,使用普通或低分子肝素抗凝。选择体检健康的老年人 10 例,男女各 5 例,年龄(64~78 岁),平均年龄(71±5)岁作为对照组(N 组)。

1.2 排除标准

病因为糖尿病肾病、肿瘤性肾病及全身免疫系统疾病所继发性肾脏损害,近期患有感染性疾病、输血、明显心衰以及使用影响免疫功能的药物的患者。

1.3 实验材料及方法

1.3.1 采血 正常对照组于清晨空腹静脉采血,CRRT 组患者于血液净化前、后静脉采血,采血后立即送检;HD 组患者第 1 次透析前静脉采血,采血后立即送检,并于第 3 次透析后立即采血并送检。

1.3.2 BNP 测定 采用化学发光微粒子免疫检测法(CMIA)测定 BNP 水平(ARCHITECT BNP 测定试剂盒和 ARCHITECT i 系统,由雅培贸易(上海)有限公司提供),检测仪器为美国雅培公司 i1000SR 全自动免疫分析仪。操作均有专业人士

严格按照试剂盒说明书操作。

1.3.3 T 淋巴细胞亚群测定 试剂:CD3-FITC、CD3/CD4, FITC/PE、CD3/CD8, FITC/PE(人淋巴细胞亚群分析试剂盒,由北京四正柏生物科技有限公司提供)。仪器:美国 BD 流式细胞仪。软件:美国 BD 公司 SimulSET 软件。操作由专业人士严格按照试剂盒说明书操作。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用 *t* 检验,组间比较采用方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血液净化治疗前各组指标水平比较

HD 组和 CRRT 组患者治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平明显低于正常对照组,BNP、CD8⁺ 的水平明显高于正常对照组,且具有统计学意义($P < 0.05$);两组之间各指标无明显差异性($P > 0.05$),见表 1。

2.2 HD 组治疗前后各指标水平比较

HD 组治疗后与其治疗前相比,患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值水平增高,BNP、CD8⁺ 水平降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

2.3 CRRT 组治疗前后各指标水平比较

CRRT 组治疗后与其治疗前相比,患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值水平增高,BNP、CD8⁺ 水平降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

2.4 血液净化治疗后 HD 组和 CRRT 组与 N 组各指标水平比较

HD 组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值水平仍明显低于对照组,BNP、CD8⁺ 的水平仍明显高于对照组,且具有统计学意义($P < 0.05$);CRRT 组治疗后与 N 组比较,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值水平仍低于对照组,BNP、CD8⁺ 的水平仍明显高于对照组,且具有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

2.5 血液净化治疗后 HD 组与 CRRT 组各指标水平比较

CRRT 组治疗后各指标与 HD 组治疗后各指标之间比较有差异性且具有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

2.6 HD 组和 CRRT 组 BNP 与 CD4⁺/CD8⁺ 比值的相关性

血液净化治疗后,HD 组 BNP 与 $CD4^+/CD8^+$ 比值呈负相关, ($r = -0.70, P < 0.05$); CRRT 组 BNP 与 $CD4^+/CD8^+$ 比值呈显著负相关 ($r = -0.91, P < 0.05$)。

表 1 各组外周血 T 淋巴细胞亚群、BNP 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8(%)	BNP(pg/ml)
N 组	10		66.80±3.19	44.20±2.04	25.7±1.34	1.71±0.17	60.30±14.60
HD 组	30	治疗前	51.80±5.86 ^a	33.06±4.10 ^a	33.56±3.38 ^a	0.98±0.06 ^a	462.50±38.43 ^a
	30	治疗后	53.43±5.70 ^{c e}	35.77±3.66 ^{c e}	27.78±1.49 ^{c e}	1.29±0.09 ^{c e}	212.50±32.68 ^{c e}
CRRT 组	30	治疗前	52.53±5.58 ^{a b}	33.03±3.42 ^{a b}	33.43±3.28 ^{a b}	0.99±0.06 ^{a b}	463.37±39.89 ^{a b}
	30	治疗后	56.37±6.08 ^{d e f}	42.97±4.86 ^{d e f}	24.11±1.17 ^{d e f}	1.78±0.14 ^{d e f}	132.67±21.17 ^{d e f}

注:a:与 N 组比较, $P < 0.05$; b:与 HD 组治疗前比较, $P > 0.05$; c:与 HD 组治疗前比较, $P < 0.05$; d:与 CRRT 组治疗前比较, $P < 0.05$; e:与 N 组比较, $P < 0.05$; f:与 HD 组治疗后比较, $P < 0.05$

3 讨论

T 淋巴细胞是体内重要的免疫细胞群体,生理状态下,机体各亚群之间相互协调作用,以产生适度的免疫应答,既清除异物,又不致损伤机体自身组织。因此,T 淋巴细胞亚群及其功能的研究对疾病的发生发展具有重要意义。

ESRD 患者存在免疫功能障碍,尤其以细胞免疫功能紊乱最为突出,表现为 T 淋巴细胞总数下降,特别是 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值下降明显,但其发生机制尚未完全明确。本实验研究发现,HD 组和 CRRT 组患者治疗前存在 T 淋巴细胞各亚群的变化,进一步证实,尿毒症患者存在免疫功能障碍。

血液透析(HD)的主要目的是清除体内毒素,改善紊乱的内环境。理论上尿毒症患者体内免疫功能异常,通过血液透析治疗能恢复正常,但以往大多研究表明,血液透析仅能部分改善患者的免疫功能^[1];本实验应用流式细胞仪技术,检测不同血液净化治疗方式对尿毒症患者 T 淋巴细胞亚群的影响,其研究发现:HD 和 CRRT 均能部分改善患者的免疫功能,CRRT 治疗改善尿毒症患者免疫功能效果更明显;进一步证实以上结论。

本实验认为 HD 仅能使患者免疫功能得到部分改善,与其透析本身因素相关,其可能原因是普通血液透析只能清除体内小分子物质及部分中分子物质,对大分子物质清除不足,使其体内蓄积,导致免疫功能受损。另外不同透析膜对免疫功能的影响也不尽相同,研究发现 HD 患者使用纤维素膜较聚砜膜时更易导致 T 淋巴细胞的激活;纤维素膜也使 T 淋巴细胞凋亡增加。同时透析膜生物不相容性也可以导致 HD 患者 PBMC、PMN 的激

活,而细胞的持续激活可导致其基因不稳定性从而易于凋亡^[2]。HD 患者的 T 淋巴细胞凋亡还与透析膜的通透性有关,使用高通透性透析膜导致细胞凋亡程度低于低通透透析膜。

持续性肾脏替代治疗(CRRT)与传统血液透析(HD)相比:CRRT 能够连续、缓慢、等渗地清除水和溶质,容量波动小,更符合正常肾脏生理模式。CRRT 清除中、大分子溶质优于 HD,同时更多地清除小分子物质,清除小分子溶质时无失衡现象,能更好地控制氮质血症。CRRT 使用无菌/无致热原溶液,以消除在间歇性血液透析(IHD)中潜在的炎性刺激因素,并且使用高生物相容性、高通透性过滤器,能通透分子质量为 30 万的分子^[3]。由于以上等优点使之在改善尿毒症患者免疫功能方面优于 HD。

脑钠肽(BNP)主要由左心室的心肌细胞分泌产生^[4],室壁张力是刺激 BNP 合成和分泌的主要因素^[5],在一定程度上可反映 MHD 患者体内血容量的变化及左心功能状态。BNP 升高几乎见于所有 ESRD 患者,其血浆浓度在透析后明显下降^[6],HD 及 CRRT 对其清除甚少,可忽略不计。T 淋巴细胞亚群的改变与心衰程度相关^[7],容量负荷过重是加重患者免疫功能紊乱的因素之一。本实验研究发现经过血液净化治疗后,CRRT 组 BNP 的降低更明显,证实在纠正心衰方面 CRRT 优于普通 HD,更适用于心功能欠佳的尿毒症患者;同时研究发现治疗后 HD 组和 CRRT 组 BNP 与 $CD4^+/CD8^+$ 比值存在相关性 ($r = -0.70, -0.91, P < 0.05$);进一步证实,以上结论,随着心功能的改善,患者免疫功能也得到一定的改善。

综上所述,ESRD 患者存在多因素所致免疫功能低下,其各影响因素之间如何作用,尚未完全明

确。本实验认为 CRRT 在改善患者免疫功能方面优于普通 HD。随着 CRRT 技术迅猛进展,其已成为危重病领域中的一个重要治疗手段,较之普通 HD 存在明显优势,但至今仍无有力证据证实传统 HD 和 CRRT 在改善病死率方面孰优孰劣。如何有效干预并改善 ESRD 患者免疫功能,降低病死率,提高患者的生存质量,依然是广大医务工作者的工作重点。

参考文献:

[1] 齐华林,严海东.血液透析患者 T 细胞功能异常研究进展[J].中国血液净化,2010,9(10):558-562.
[2] Meier P, Dayer E, Blanc E, et al. Early T cell activation correlates with expression of apoptosis markers in patients with end-stage renal disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(1):204-12.

[3] 原庆,虞燕波,段美丽,等.连续性肾脏替代治疗的临床应用[J].北京医学,2006,28(10):625-627.
[4] Jaroslav R, Hana K, Ladislav T, et al. Brain Natriuretic Peptide and N-Terminal proBNP in Chronic Haemodialysis Patients[J]. Nephron Clin Pract, 2006, 103(4):162-172.
[5] Cagatay TM, Ozkan U, Yuksel A, et al. Brain Natriuretic Peptide and Its Relationship to Left Ventricular Hypertrophy in Patients on Peritoneal Dialysis or Hemodialysis Less Than 3 Years[J]. Renal Failure, 2006, 28(2):133-139.
[6] Zeng C, Wei T, Jin L, et al. Value of B-type natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction in dialysis-dependent patients[J]. Internal Medicine Journal, 2006, 36(9):552-557.
[7] 姚恒臣,李复领,赵宗进,等.心力衰竭患者 T 淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞活性的变化[J].中华心血管病杂志,2006,34(34):851.

(收稿日期 2012-01-15)

(上接第 26 页)

支架使用可生物降解的聚乳酸聚合物作为药物载体,可降解聚合物在人体内经过 3~6 个月降解为二氧化碳和水排出体外。在理论上可以克服血管内皮过度增生和聚合物不降解所致的局部血管壁的炎症及超敏反应,从而实现预防支架内在狭窄的目的。多项临床试验已证实了雷帕霉素洗脱支架的较高的安全性及有效性^[8]。

本研究分别对 120 例老年急性冠脉综合征患者成功使用紫杉醇微孔载药冠状动脉支架(Yinyi 支架)和载雷帕霉素可降解聚合物涂层支架(EXCEL 支架),并通过对临床疗效、并发症、主要不良心脏事件等的观察及随访,随访(6.03±0.17)个月。YINYI 组和 EXCEL 组分别有 11 例、14 例再次行冠脉造影,3 例、2 例发生了冠状动脉造影证实的支架内再狭窄,均成功施行了 TLR。YINYI 组和 EXCEL 组 6 个月内 MACE 发生率分别为 5.0%与 3.3%,无统计学差别。两组随访期内均无非致死性心肌梗死发生。认为两者在安全性、近期疗效都较为相似,说明紫杉醇微孔载药冠状动脉支架(Yinyi 支架)临床应用安全有效,初步的观察结果表明该支架也可用于老年急性冠脉综合征的介入治疗。但因本研究病例数有限,观察时间短,其长期安全性及效果有待大量的随机临床对照研究来进一步验证。

参考文献:

[1] Aronow WS. New coronary events at four year follow up in elderly patients with recognized or unrecognized myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 1989, 63(9):621.
[2] 刘文娟,吕树铮.高龄急性冠脉综合征血运重建问题初探[J].中华心血管病杂志,2003,3(增刊):28-31.
[3] Bounhoure JP, Carrie D, Puel J. Coronary syndromes in the elderly[J]. Bull Acad Natl Med, 2006, 190(425):8072816; discussion 816, 8732876.
[4] Carter AJ, Laird JR, Farb A, et al. Morphologic characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle cell proliferation in a porcine proliferative restenosis model[J]. J Am Coll Cardiol, 1994, 24:1398-1405.
[5] Lagerquist B, Lames SK, Stenest RANDU, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in sweden[J]. N Engl J Med, 2007, 356:1009-1019.
[6] Ruygrok PN, Muller DW, Serruys PW. Rapamycin in cardiovascular medicine[J]. Intern Med J, 2003, 33:103-109.
[7] Nourse J, FirPo E, Flanagan WM, et al. Interleukin-2-mediated elimination of the P27Kip1 cyclin-dependent kinase inhibitor prevented by rapamycin[J]. Nature, 1994, 372:570-573.
[8] CL Grines, RO Bonow, DE Casey, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A science advisory from the american heart association, american college of cardiology, society for cardiovascular angiography and interventions, american college of surgeons, and american dental association, with representation from the american college of physicians[J]. Circulation, 2007, 115:813-818.

(收稿日期 2012-01-15)