

血液透析。高通量血液透析器膜的超滤系数均在 15 ml/(mmHg·h·m<sup>2</sup>) 以上,能够有效清除中分子毒素,且对仪器要求不高,整个透析过程费用较低。本研究结果表明常规血液透析清除血清瘦素效率低下,而高通量血液透析能够显著降低血清瘦素水平。治疗后,观察组的肌酐、血清瘦素和尿素氮指标明显下降;而对照组只有肌酐和尿素氮指标显著降低,血清瘦素无明显差异。高通量的聚砜膜通透性和吸附性均优于普通透析器。清除机体内血清瘦素与透析使用的聚砜膜有直接关系。本研究表明尿毒症患者的血清瘦素指标明显高于普通健康人群。高通量血液透析治疗技术可以有效降低患者体内的血清瘦素浓度,同时还能达到常规血液透析的效果,对尿毒症患者的治疗效果明显优于常规血液透析治疗手段。高通量透析技术对设备要求不高,透析费用低,值得临床推广。

参考文献

- 1 高弼虎,张秀梅. 尿毒症血液透析患者 T 淋巴细胞亚群的变化 [J]. 临床荟萃,2011,26(5):258-259.
- 2 胡秀梅. 高通量血液透析与低通量血液透析的透析效果比较 [J]. 中国医药指南,2011,9(16):111-112.
- 3 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue [J]. Nature, 1994, 372(6505): 425-432.
- 4 孙治华,邵宁. 血液透析滤过联合血液灌流对治疗顽固性尿毒症患者皮肤瘙痒的临床探讨 [J]. 中国临床新医学,2015,8(1): 35-37.
- 5 徐冠雄. 尿毒症难治性高血压患者采用血液透析滤过治疗的临床分析 [J]. 右江民族医学院学报,2014,36(6):833-834.
- 6 何艳妍,汤焕珍. 高通量血液透析与常规血液透析疗效比较 [J]. 现代医药卫生,2013,29(17):2640-2641.
- 7 王润蕾,周莲卉. 血液透析滤过治疗尿毒症 10 例临床报告 [J]. 黑龙江医药,2013,26(6):1096-1097.

[收稿日期 2015-07-01][本文编辑 蓝斯琪]

博硕论坛·论著

# 血液透析对慢性肾脏病凝血及炎症的影响

王玉洁, 胡承刚, 彭素英, 曹灵

作者单位: 646000 四川,泸州医学院附属医院肾内科(王玉洁,曹灵); 646699 四川,泸州医学院附属医院急诊科(胡承刚); 408000 重庆,涪陵中心医院肾内科(彭素英)

作者简介: 王玉洁(1984-),女,医学硕士,住院医师,研究方向:肾小球疾病与肾脏纤维化的诊治。E-mail:wyl026@126.com

通讯作者: 曹灵(1968-),女,医学硕士,教授,研究生导师,研究方向:肾小球疾病与肾脏纤维化的诊治。E-mail:lzcaoing@163.com

**[摘要]** 目的 探讨慢性肾脏病(CKD)5期患者透析与非透析炎症、凝血和纤溶指标的变化,分析血液透析对凝血及炎症的影响。方法 选取2013-01~2014-12泸州医学院附属医院肾脏内科收治的93例CKD患者并检测相关凝血及炎症指标。结果 与正常对照组35例相比,CKD5期患者57例凝血功能及炎症反应均随着肾小球滤过的下降而逐渐加重,差异有统计学意义。CKD5期透析组40例与非透析组17例相比,血清纤维蛋白原(Fg)有所升高,C反应蛋白(CRP)有所下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );行直线相关分析CRP与Fg、D-D显著相关,呈正相关。结论 CKD5期患者可能存在高凝且继发纤溶亢进的状态,血液透析可能加剧这种紊乱,CKD5期患者高凝状态与炎症密切相关,CRP可能是其危险因素。

**[关键词]** 慢性肾脏病; 血液透析; 高凝; 炎症

**[中图分类号]** R 692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)03-0210-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.03.08

Effects of hemodialysis on inflammation and coagulation changes in patients with chronic kidney disease

WANG Yu-jie, HU Cheng-gang, PENG Su-ying, et al. Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Sichuan 646000, China

**[Abstract]** **Objective** To study the effects of hemodialysis on the inflammation and coagulation change in

the CKD5 patients. **Methods** The CKD5 patients were chosen in the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College from January 2013 to December 2014 and their coagulation and inflammatory markers were detected. **Results** Compared with those in the control group ( $n=35$ ), CKD5 of blood coagulation and inflammation in the CKD5 group ( $n=57$ ) were significantly increased gradually with the decline in glomerular filtration. Fg was significantly increased and CRP significantly decreased in the dialysis CKD5 group ( $n=40$ ) than those in the non-dialysis group ( $n=17$ ) ( $P<0.05$ ). Univariate correlation analysis showed that CRP was significantly positively correlated with Fg and D-D. **Conclusion** CKD5 patients may have a hypercoagulable state and secondary fibrinolysis. Hemodialysis may aggravate these disorders. The hypercoagulable state in CKD5 patients is closely related to inflammation and CRP may be the risk factor.

[Key words] Chronic kidney disease; Hemodialysis; Hypercoagulable; Inflammation

高凝不仅是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 进展中较常见的临床表现, 在终末期肾病患者心血管等许多并发症的发病中亦起重要作用, 严重影响患者预后。常常同时存在血液高凝状态和出血倾向, 随着肾小球滤过率 (eGFR) 的下降, 终末期肾病显得尤为突出。进入新世纪以来, 我国每年新进入肾脏替代治疗的患者人数不断攀升, 且知晓率低<sup>[1]</sup>, 当其进入维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MHD) 阶段时, 这种变化更加明显。因透析引起的血栓栓塞问题日益受到人们的重视, 本研究对 CKD5 期患者透析与非透析炎症、凝血和纤溶状态的变化进行了探讨, 分析凝血功能的影响因素。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013-01 ~ 2014-12 泸州医学院附属医院肾脏内科收治的 CKD1 ~ 5 期患者 93 例根据发射单光子计算机断层扫描 (ECT) 进行分期, 分为 CKD1 ~ 4 期 36 例, CKD5 期 57 例, 经临床或病理证实符合 2006 年美国 CKD 及透析临床实践指南 (K/DOQI) 关于 CKD 的定义。其中男 52 例, 女 41 例; 年龄 18 ~ 84 (60.34 ± 10.77) 岁。原发病中, 慢性肾小球疾病 40 例, 高血压肾病 28 例, 糖尿病肾病 18 例, 其他肾病 7 例 (小管间质性肾病、多囊肾、多发性骨髓瘤等)。并选取正常人 35 名为对照组。进一步选取 CKD5 期患者根据有无血液透析分为非血液透析组 17 例与血液透析组 40 例行凝血功能相关检测。试验方案获得医院伦理学委员会批准后, 告之受试对象并取得知情同意, 采集 CKD 患者及对照组病史, 记录姓名、年龄、性别、吸烟史、原发病、血栓、出血病史及心血管病史等。其中年龄在 CKD5 期与正常对照组相比差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 血栓史组 CKD5 期与 CKD1 ~ 4 期相比差异具有统计学意义, 其余性别及并发症的构成比差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 三组一般资料比较 [ $n, (\bar{x} \pm s)$ ]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	吸烟史	心脑血管病史	血栓史	出血史
		男	女					
正常对照组	35	19	16	63.5 ± 11.3	12	0	0	0
CKD 1 ~ 4 期组	36	19	17	57.2 ± 10.4	17	10	1	2
CKD 5 期组	57	33	24	60.71 ± 13.1	29	42	10*	6
$F/\chi^2$	-	0.396		28.71	2.996	1.089	4.125	2.981
$P$	-	0.521		0.013	0.083	0.654	0.025	0.063

注: 与 CKD1 ~ 4 期组比较, \* $P<0.05$

**1.2 排除标准** 排除原发性肾病综合征以及正在服用激素的 CKD 患者; 采血 1 周内服用抗凝及抗血小板聚集等影响凝血/纤溶系统的药物; 急性、慢性病原性感染疾病; 近一个月有手术及创伤史; 血小板异常性疾病; 凝血因子缺乏性疾病。

**1.3 标本采集与检测** 采集 CKD 患者及对照组空腹静脉血液标本, 检测血清纤维蛋白原 (Fg)、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ), 采用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 检测, 检测透析前及透析后血浆凝血酶原时间 (PT)、部分活化凝血活酶时间 (APTT) 及 D-二聚体 (D-D)。采用全自动凝血分析仪检测, 由本院检验科提供结果。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS17.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 两个连续变量相关行直线相关分析,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组凝血功能变化情况比较** 与正常对照组相比, CKD1 ~ 4 期及 CKD5 期患者凝血功能及炎症反应均较正常对照组基线水平有所升高且随着肾小球滤过的下降而逐渐增加 ( $P<0.05$ )。其中 CKD5 期患者 Fg、D-D、CRP 与正常对照组相比差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), CKD5 期 CRP 与 CKD1 ~ 4 期相比差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 2。

表2 三组凝血功能变化情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	Fg(g/L)	D-D(ng/L)	CRP(mg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)
正常对照组	35	3.069 $\pm$ 0.56	104.9 $\pm$ 36.9	2.14 $\pm$ 0.96	3.90 $\pm$ 0.98
CKD1~4期组	36	3.965 $\pm$ 0.97	215.6 $\pm$ 92.2	4.08 $\pm$ 1.09	4.08 $\pm$ 1.07
CKD5期组	57	4.192 $\pm$ 1.37*	297.1 $\pm$ 57.1*	12.11 $\pm$ 2.59* <sup>▲</sup>	4.59 $\pm$ 2.67
F	-	5.676	16.760	8.187	2.687
P	-	0.009	0.004	0.007	0.807

注:与正常对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与CKD1~4期组比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$

2.2 CKD5期两组凝血功能及炎症反应变化比较  
CKD5期血液透析组与非血液透析组相比,Fg、D-D

有所升高,CRP有所下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 CKD5期两组凝血功能及炎症反应变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	Fg(g/L)	PT(s)	APTT(s)	D-D(ng/L)	CRP(mg/L)
非血液透析组	17	3.624 $\pm$ 1.77	12.9 $\pm$ 1.3	29.7 $\pm$ 4.34	282.1 $\pm$ 23.1	10.11 $\pm$ 2.59
血液透析组	40	4.776 $\pm$ 2.83	10.7 $\pm$ 2.1	30.2 $\pm$ 2.12	386.3 $\pm$ 13.7	6.12 $\pm$ 3.64
t	-	-2.156	1.328	0.785	-3.034	2.450
P	-	0.027	0.167	0.890	0.002	0.009

2.3 凝血指标 Fg、D-D 与炎症指标相关性分析  
CRP 行直线相关分析,CKD 患者血清 CRP 水平与血清 Fg、D-D 显著相关,CRP 水平与血 Fg、D-D 呈正相关( $r$  分别为 0.242、0.267, $P < 0.05$ )。血液透析组与非血液透析组未得出相关性。

3 讨论

3.1 CKD 存在高凝状态。Dubin 等<sup>[2]</sup>将来自不同种族的 6 751 例对象分为 CKD1~2 期、CKD3 期及 CKD4~5 期三组,发现 CKD 患者的早期阶段已存在凝血状态的异常,随着 eGFR 的逐渐下降,促凝物质的水平越高,心血管并发症发生率也越高,其发生与促凝物质的调节异常有关,抗凝血因子的减少程度与肾功能恶化程度呈正相关。这与我们的实验结果一致,说明 CKD 存在高凝状态,且凝血机制较为复杂。

3.2 为进一步了解透析对 CKD5 期患者凝血功能的影响,将 CKD5 期患者分为血液透析组与非血液透析组,研究发现血液透析组 Fg 与非血液透析组相比进一步升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。既往研究也发现尿毒症患者透析后高凝状态没有改变,反而加重<sup>[3]</sup>,这可能是由于血液与透析膜直接接触,激活补体,大量释放白细胞蛋白酶,进一步活化血小板,这些均可使内皮细胞受损,凝血酶成分增多及随之而来的高凝状态加重<sup>[4]</sup>;且随着年龄的不断增长及透析时间的不断延长,老年人也更易形成血栓及动脉粥样硬化。我们发现在 CKD5 期末透析患者中有 1 例出现血尿,1 例出现消化道出血;透析患者病史中有 4 例分别出现消化道出血及脑出血。传统认为透析后某些出血倾向常能迅速纠正,而 Rios 等<sup>[5]</sup>认为已行血液透析的终末期肾脏病患者高凝状态有所改善,可表

现为出血并发症。本研究结果显示血液透析组与非血液透析组 D-D 比较差异有统计学意义。考虑原因可能为:CKD 患者常伴有高血压,在高血压的作用下血管动脉硬化纤维素样变性,尿毒症患者血液透析时血压发生大幅度波动时,就易出现血管破裂、出血;体内蓄积代谢废物并刺激胃肠黏膜,造成广泛黏膜炎症、糜烂及出血。抗纤溶酶在正常的凝血系统中发挥着重要作用。但在血管或内皮受损后,平衡失调,易发生血凝块或血栓,t-PA 释放增加,纤维蛋白形成并能吸附纤溶酶原和激活物,大量形成纤溶酶,使血凝块或血栓发生溶解液化。血液透析的置管过程中内皮受到损伤,可激活凝血系统,同时纤溶系统也被激活,导致出血;凝血过程中  $Ca^{2+}$  参与将凝血酶原转变为凝血酶,纤维蛋白形成网状纤维蛋白多聚体。在缺钙的情况下,凝血过程减弱,而透析后低钙现象仍然明显,可表现为出血。我们的实验也发现 Fg 与 D-D 均升高,因此血液透析可能使尿毒症透析患者的凝血功能变得更为复杂,存在凝血与纤溶系统紊乱,既可以表现为高凝,也可以表现为出血并发症<sup>[6]</sup>。

3.3 传统认为影响血液透析患者出血、凝血并发症的因素有年龄、血压、糖尿病、肝素、透析后血液浓缩状态及高载脂蛋白(a)血症等。而炎症因子(CRP)的异常自始至终都伴随着各种原发和继发性肾脏疾病的发生和发展。炎症介质可通过诱导单核-巨噬细胞表达组织因子、活化补体系统等一系列作用影响凝血系统<sup>[7]</sup>。本研究发现 CKD5 期患者血液透析后 CRP 水平明显下降( $P < 0.05$ )。经相关分析后 CKD 1~5 期患者 CRP 与 Fg 水平呈正相关。Hung 等<sup>[8]</sup>筛选 642 例 CKD 患者证实,CRP 作为 CKD 进展的危险因素与其基因多态性有关,由此推断 CRP 可能在

肾功能进展过程中发挥着重要的作用。Fried 等<sup>[9]</sup>发现 CRP、Fg 水平升高与高水平的血清肌酐、eGFR 下降程度密切相关;提示我们 CKD 患者血清高 Fg 水平可促肾小球内微血栓的形成、加速病程进展并参与动脉粥样硬化的形成与发展。说明了纤维蛋白的沉积不仅是肾脏局部凝血/纤溶异常的病理产物,并可在血管内皮细胞的活化损伤下,具有重要的促炎症作用。因此,凝血活化产生的纤维蛋白,不仅可阻塞血管引起微循环障碍和缺血性改变,而且也可作为一种较强的致炎性因子,加重肾组织炎症反应,促进肾脏疾病的发展,而透析后 CRP 有所下降可能与血液透析清除炎症因子有关。本实验未得出透析与非透析患者 Fg 与 CRP 的相关性,可能是因为透析后凝血功能更加紊乱,既可表现为高凝,也可表现为纤溶亢进。

**3.4 MHD 患者应定期检查,以预防血栓栓塞性并发症。**针对血液透析引起的内皮细胞损伤、高凝状态的机制,临床上可选用生物相容性较好的膜材料、碳酸盐透析液、安全有效的抗凝剂(如低分子量肝素),治疗并发症,控制高血压、高血脂等来改善凝血纤溶系统的紊乱,是防止体外循环凝血,保证透析质量的重要措施,这不仅有利于预防血栓栓塞性并发症发生,而且对保护肾功能,提高生存质量有重要的临床意义。

## 参考文献

- 1 唐 盛,龚智峰.慢性肾脏病流行病学调查研究进展[J].中国临床新医学,2011,4(5):478-481.
- 2 Dubin R, Cushman M, Folsom AR, et al. Kidney function and multiple hemostatic markers: cross sectional associations in the multiethnic study of atherosclerosis[J]. BMC Nephrol, 2011, 12(1):3.
- 3 Bufano G, Usberti M, Mandolfo S, et al. Von Willebrand factor and autoantibodies against oxidized in hemodialysis patients treated with vitamin E-modified dialyzers[J]. Int J Artif Organs, 2004, 27(3):214-221.
- 4 Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management[J]. Thromb Res, 2006, 118(3):397-407.
- 5 Rios DR, Carvalho MG, Lwaleed BA, et al. Hemostatic changes in patients with end stage renal disease undergoing hemodialysis[J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(3-4):135-139.
- 6 王海燕. 肾衰竭[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2003:325.
- 7 Miyamoto T, Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation as a risk factor and target for therapy in chronic kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011, 20(6):662-668.
- 8 Hung AM, Cmwford DC, Griffin MR, et al. CRP polymorphisms and progression of chronic kidney disease in African Americans[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(1):24-33.
- 9 Fried L, Solomon C, Shlipak M, et al. Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(12):3184-3191.

[收稿日期 2015-10-08][本文编辑 黄晓红]

## 博硕论坛·论著

# 联合检测 CA125 与 HE4 对卵巢癌诊断价值的 Meta 分析

白珊珊, 何雅军

作者单位: 510220 广东,暨南大学医学院附属广州红十字会医院检验科

作者简介: 白珊珊(1988-),女,在读硕士研究生,研究方向:临床检验诊断学。E-mail:837740174@qq.com

通讯作者: 何雅军(1965-),女,医学硕士,主任技师,硕士研究生导师,研究方向:临床检验诊断学。E-mail:heyajun0801@163.com

**[摘要]** 目的 评述联合检测糖类抗原 125(CA125)与人附睾蛋白 4(HE4)在卵巢癌诊断中的价值。方法 计算机检索 PubMed、CNKI、维普等数据库。收集自建库至 2015-02 有关卵巢癌诊断中联合检测 CA125 与 HE4 的文献。采用 Stata 12.0 进行 Meta 分析。结果 11 篇文献符合纳入标准,其中卵巢癌病例组为 834 例,正常或非卵巢癌病例对照组为 1 784 例。各研究之间存在差异性,按照随机效应模型计算,CA125 单独检测及 CA125 联合 HE4 检测,对卵巢癌的汇总灵敏度、阴性似然比、诊断比值比(DOR)分别为 0.72[95% CI(0.65,0.78)]与 0.89[95% CI(0.85,0.92)],0.35[95% CI(0.27,0.46)]与 0.13[95% CI(0.09,0.18)],10