

- [35] Zavadil J, Cermak L, Soto-Nieves N, et al. Integration of TGF-beta/Smad and Jagged1/Notch signalling in epithelial-to-mesenchymal transition[J]. EMBO J, 2004, 23(5): 1155-1165.
- [36] 于秀文. Notch 信号通路在肺成纤维细胞表型转化中的作用及机制研究[D]. 南昌大学, 2012.
- [37] Guo X, Wang X. Signaling cross-talk between TGF-beta/BMP and other pathways[J]. Cell Res, 2009, 19(1): 71-88.
- [38] 陈川宁. Notch 与 TGF-β 信号通路串话在乙醛激活肝星状细胞中的作用[D]. 泸州医学院, 2010.
- [39] Sahlgren C, Gustafsson MV, Jin S, et al. Notch signaling mediates hypoxia-induced tumor cell migration and invasion[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(17): 6392-6397.
- [40] Young VJ, Brown JK, Saunders PTK, et al. The peritoneum is both a source and target of TGF-beta in women with endometriosis[J]. PloS One, 2014, 9(9): e106773.
- [41] Saad S, Stanners SR, Yong R, et al. Notch mediated epithelial to mesenchymal transformation is associated with increased expression of the Snail transcription factor[J]. Int Biochem Cell Biol, 2010, 42(7): 1115-1122.
- [42] Leong KG, Niessen K, Kulic I, et al. Jagged1-mediated Notch activation induces epithelial-to-mesenchymal transition through Slug-induced repression of E-cadherin[J]. J Exp Med, 2007, 204(12): 2935-2948.
- [43] Nosedá M, McLean G, Niessen K, et al. Notch activation results in phenotypic and functional changes consistent with endothelial-to-mesenchymal transformation[J]. Cir Res, 2004, 94(7): 910-917.

(收稿日期: 2019-04-16)

## 透析器性能的研究现状

王欢岚 张英 张燕敏 熊飞

430022 武汉市第一医院肾内科

**【摘要】** 透析器性能取决于透析膜溶质清除效率和生物相容性, 是优化选择透析器最重要的依据, 影响维持性血液透析患者的预后。本文就透析器性能的定义、发展历程及分类、透析器性能及预后进行综述。

**【关键词】** 透析器性能; 溶质清除效率; 生物相容性

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2019.09.015

**Present research of dialyzer performance** WANG Huan-lan, ZHANG Ying, ZHANG Yan-min, XIONG Fei. Department of Nephrology, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430022, China

**【Abstract】** Dialyzer performance, depending on clearance rate and biocompatibility of solute on the dialytic membrane, is the most important basis for selection of a dialyzer, and can affect clinical outcomes in maintenance hemodialysis patients. In this paper, the definition, development course and classification of dialyzer performance, and its effect on patients' outcome are reviewed.

**【Key words】** Dialyzer performance; Clearance rate of solute; Biocompatibility

2016 年全球有 296 万人接受透析治疗, 同比 2015 年增长 5.7%。我国血液净化病例信息登记系统(CNRDS)登记的血液透析中心数量为 4 799 家, 在透患者 447 435 例、新增患者 75 831 例, 说明尿毒症防治形势严峻。自 2010 年颁布《血液净化标准操作规程》以来, 国家肾病学专业医疗质量管理与控制中心开展了全国范围的血液透析医疗质量控制工作, 结果显示我国血液透析的整体治疗水平有待提高, 特别是血液透析充分性达标率亟待提升<sup>[1]</sup>。不同相对分子质量尿毒素对维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者长期生存的影响越来越受关注, 了解透析器性能、优化选择透析器有助于提高患者透析充分性及生存率。

本文就透析器性能的研究现状作一综述。

### 一、透析器性能定义

美国肾脏基金会(National Kidney Foundation)将透析器性能定义为溶质清除效率和生物相容性, 二者是选择透析器最重要的依据<sup>[2]</sup>。伴随透析膜设计、材料选择、消毒方法的进步, 透析器性能也得到极大的提高, 进而减少了透析患者的死亡率。

### 二、透析器发展历程及分类

1943 年荷兰医生 Willem Kolff 研制出第一台供临床使用的转鼓式透析器(管型), 并于 1945 年成功延续一位 67 岁的重症肾衰竭患者的生命。二战以后, Willem Kolff 转鼓式

透析器在美国波士顿 Peter Brent Brigham 医院得到极大地改进,即著名的 Kolff-Brigham 透析器。而后世界各国开始研究更为先进和有效的透析器。1948 年首先出现 Skegg-Leonards 平板式透析器,到 1960 年,挪威科学家 Fredrik Kill 将平板式透析器发展到了顶峰,直到 1990 年才逐渐被淘汰。1964 年,美国科学家 Richard Stewart 首先开创了中空纤维式透析器。随后中空纤维透析器取代了传统的管式和平板式透析器。到今天为止,中空纤维透析器仍然是治疗急、慢性肾衰竭病人的主流产品<sup>[3]</sup>。

透析器根据膜材料可分为纤维素性膜和合成膜透析器,前者又可分为原始纤维素膜[包括赛璐璐膜(Cellophane)、铜仿膜(Cuprophane)、血仿膜(Hemophane)透析器]和替代纤维素膜[如醋酸膜(cellulose acetate)]透析器。合成膜透析器包括聚丙烯腈膜(Polyacrylonitrile, PAN)、聚砜膜(Polysulfone, PS)、聚醚砜膜(Polyethersulfone, PES)、乙烯醇膜(ethylene vinyl alcohol, EVAL)、聚甲基丙烯酸甲酯膜(Poly-methyl methacrylate, PMMA)、聚酯聚合物合金膜(polyester-polymer alloy, PEPA)透析器<sup>[2-3]</sup>。

根据透析膜对水的通透性可将透析器分为低、中、高通量透析器。Haroon 等<sup>[4]</sup>将  $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)清除率( $K_{\text{BEMG}}$ ) $<10$  mL/min 定义为低通量;在  $10\sim 20$  mL/min 之间的为中通量; $\geq 20$  mL/min 的为高通量。日本透析医学会、诊疗报酬系统根据  $\beta_2$ -MG 清除率( $K_{\text{BEMG}}$ )将透析器细分为 5 型: I 型( $K_{\text{BEMG}} < 10$  mL/min)、II 型( $10$  mL/min $\leq K_{\text{BEMG}} < 30$  mL/min)、III 型( $30$  mL/min $\leq K_{\text{BEMG}} < 50$  mL/min)、IV 型( $50$  mL/min $\leq K_{\text{BEMG}} < 70$  mL/min)、V 型( $K_{\text{BEMG}} \geq 70$  mL/min),其中 I 型为低通量,II~V 型为高通量透析。而 IV 型、V 型被定义为高效透析器(high-performance membrane, HPM),可清除质分子量在  $10\ 000\sim 30\ 000$  Da 的中大分子毒素<sup>[3,5]</sup>。

### 三、透析器性能

#### (一)溶质清除效率

透析中溶质清除主要通过弥散、对流和吸附的机制完成。弥散效率取决于溶质浓缩梯度、透析膜孔径、面积、表面电荷、膜对溶质通道的阻力、扩散所需的距离和温度等。弥散作用可有效清除小分子和不带电荷的溶质,而对中大分子、带电荷、与血浆蛋白或其他分子结合的溶质清除效果差。尽管弥散作用伴随血流量、透析液流量的增加而增加,但流量的进一步增加不再能提高清除率。因为此时增加的血流量不能平均分配到透析器中央和外周毛细纤维里,而增加的透析液流量也不能平均分配到毛细纤维周围。因此,各大生产商采取倒金字塔或螺旋设计改善透析器中的血流分配,或改变内挡板的角度、深度和内表面长度来改善透析液流量模式<sup>[6]</sup>。高通量透析器增加膜的多孔性和溶质转运效率,能提供对流机制清除溶质和小分子蛋白<sup>[7]</sup>。既往本研究组对高通量透析进行了研究,发现其与低通量透析膜相比,可能通过增加  $\beta_2$ -MG(相对分子质量 11 818)、甲状旁腺激素(9 425)、血磷(134)等中、小分子物质的清除,改善 MHD 患者

皮肤瘙痒症状和控制血压<sup>[8-9]</sup>。值得注意的是使用高通量透析膜治疗时,在透析器内同时发生内超和反超现象:在透析器内血流上游一侧超滤方向为血液指向透析液,而下游一侧为透析液向血液反超。许多近年来出品的高通量透析器都有较高的内超/反超率。有学者报道了强化内超的高通量透析器可有效增加对流物质转运。Mineshima 等<sup>[10]</sup>的实验研究表明内超率在孔径较小、有效长度较长、密度较大的中空纤维透析器中较大。在体外实验<sup>[11]</sup>中检测了高内超率透析膜血清肌酐、 $\beta_2$ -MG、 $\alpha_1$  微球蛋白和白蛋白的清除率变化曲线,结果提示血清肌酐、 $\beta_2$ -MG 清除率在实验过程中始终保存稳定,而  $\alpha_1$  微球蛋白清除率随透析时间逐渐下降,白蛋白清除率随时间急剧下降。这是蛋白粘连、膜污染所致。而高内超率的透析器由于跨膜压较高,相比普通透析器更容易发生膜污染。因此选择高内超率透析器需要权衡利弊。吸附是指大分子和蛋白不是穿透而是粘附于透析膜表面,主要取决于膜的内孔结构和疏水性。疏水性膜如聚甲基丙烯酸甲酯,比亲水性膜如聚砜和二乙酸纤维素吸附能力更强。高吸附性的透析膜缺点在于降低了弥散和对流能力,因此目前推荐的是仅吸附毒素结合蛋白的透析膜<sup>[12]</sup>。

溶质清除能力被认为是透析器最重要的性能,因为它决定透析处方的制定和调整。弥散清除溶质效率通常用尿素清除率表示,透析器产品说明书一般会提供体外实验中测得尿素清除率,在临床实践中可达到测得值的 80%,同时体外测得值不能应用于尿素动力模型以决定透析处方制定<sup>[13]</sup>。血磷和尿酸清除率虽不常用,但在治疗血磷和尿酸极度升高的病例中很有帮助。溶质清除指标除尿素清除率外,还包括  $\beta_2$ -MG 清除率、超滤系数、筛选系数、截流值等。最近在临床实践中引入了具有较高截留值的新型透析膜,具有较窄孔径分布范围从而筛分曲线较为陡峭的透析膜,这样的设计可以在改善中大分子毒素(败血症、横纹肌溶解、血液系统疾病中升高的细胞因子、肌红蛋白、游离轻链等)的清除,同时避免白蛋白的漏出<sup>[4]</sup>。相比低通量透析膜,高通量透析膜被认为可提供更充分的透析治疗,尤其在多器官功能衰竭、脓毒症等急危重症患者中。应用高通量透析膜行肾脏替代治疗可清除疾病的体液介质如促炎细胞因子。这些物质中有许多相对分子质量大于 20 000,它们的清除可能对疾病的进展有潜在的抑制作用。科克伦回顾(Cochrane Review)评估了多项 RCT 研究(共纳入 3 820 位透析患者),比较了高通量和低通量透析在溶质清除效率和安全性方面的差异,总体而言二者差异并不明确,但高通量透析可降低心血管死亡率约 15%<sup>[14]</sup>。对 MHD 患者而言,一些观察研究表明高通量透析相比低通量透析可改善患者预后<sup>[15]</sup>。然而一项纳入 1 846 位 MHD 患者的随机对照试验,却发现二者没有差异,这项研究的结果和设计引起一些质疑,包括排除了超重的患者及大范围透析器复用。由于透析器复用会显著影响透析器性能,高通量透析器对生存率的改善作用可能被低估。另一项研究纳入了 738 位患者,结果显示高通量透析可改善伴有糖尿病和低血清白蛋白( $\leq 4$  g/dL)MHD 患者的预后,而

对总体人群生存率无显著性差异<sup>[16]</sup>。2015 年,美国肾脏基金会发布的 KDOQI 血液透析充分性指南建议优先使用高通量透析器,尤其对于糖尿病、低血清白蛋白或较长透析龄患者<sup>[17]</sup>。

## (二)生物相容性

1. 生物相容性的影响因素 (1)补体和细胞系统激活:透析膜导致的补体和细胞系统激活程度是构成透析器生物相容性的重要部分,所有透析膜都有一定程度的补体和细胞激活。未改良纤维素性膜是最强的激活剂,早在 1970 年代,研究发现这种膜表面的游离羟基通过旁路途径激活补体系统,产生 C3a、C5a 和膜攻击复合物 C5b-9 等过敏毒素,这些标志性产物在透析开始后 5~10 min 达到最大值,透析中导致过敏反应、急性肺动脉高压、慢性微炎症状态、白细胞功能异常<sup>[18]</sup>。改良纤维素性膜的游离羟基含量少,而合成膜不含有。值得注意的是除了膜材料本身外,透析中通过吸附和对流对补体片段的清除也可能影响血-膜反应。(2)抗凝系统激活:血-膜接触可导致抗凝系统和血小板激活,导致膜污染,最终导致透析器纤维凝血堵塞。总的来说,纤维素性膜和大多数合成膜促凝性较低。AN69<sup>®</sup>膜具有强促凝性,膜的负电荷通过激活凝血因子Ⅻ导致强烈血凝级联反应<sup>[19]</sup>。(3)缓激肽系统激活:AN69<sup>®</sup>膜可激活凝血因子Ⅻa,介导前激肽释放酶生成激肽释放酶,促进缓激肽释放,裂解高分子量激肽原。胰舒血管素-激肽系统的激活在使用 AN69<sup>®</sup>膜的每次透析中都会发生,但临床影响微不足道,直到血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)在临床上广泛应用。因其对激肽主要的降解酶激肽酶Ⅱ具有抑制作用,使高浓度的缓激肽进入动脉系统,从而引起潜在的严重的类过敏反应。通过用聚乙烯亚胺涂覆 AN69<sup>®</sup>膜,使膜的负电荷减少,可显著降低激肽的形成。(4)消毒剂残留:空心纤维透析器两端的灌封材料成分是聚亚安酯,与消毒剂环氧乙烷(ethylene oxide, ETO)有高亲和力,当 ETO 在灌封材料处聚集、弥散入血,可导致超敏反应。另外一些聚碳酸酯等聚合物外壳的透析器具备气体渗透性,在 ETO 消毒过程中可吸附 ETO<sup>[12]</sup>。目前使用 ETO 消毒透析器较过去减少,取而代之的是蒸汽和伽马射线消毒。(5)透析器外壳材料:美国 FDA 调查报告显示双酚 A(Bisphenol A, BPA)、邻苯二甲酸酯类化合物可从聚碳酸酯透析器外壳中洗脱入血<sup>[20]</sup>。因此一些制造商开始生产不含 BPA、邻苯二甲酸酯类的透析器。在动物实验中, BPA 在体内被肝脏转化为亲水性物质后,由肾脏经尿液代谢排出。推及到人类, BPA 易在 MHD 人群体内蓄积。研究表明使用有 BPA 析出风险的血液透析器更易引发炎症或氧化应激反应<sup>[21]</sup>。(6)聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone, PVP):在过去输血不足的时代, PVP 作为代用血浆和增粘剂被广泛应用,而该用途现今已逐渐被遗忘。对于强疏水性的合成膜而言,添加了 PVP 使得和血液接触的膜表面变得具有亲水性,同时可抑制血清蛋白和血小板粘连在膜表面。正因为有这样的效果,现今其被广泛用作血液透析膜的亲水剂及开孔剂。然后,透析中循环液体与透析膜间的剪切力可

使 PVP 从膜表面析出, PVP 入血可导致低血压或血小板减少症,从而影响透析膜的生物相容性<sup>[21]</sup>。一些研究表明透析器类型(湿膜、保湿膜、干膜)、消毒方式、储存时间和预冲方法是 PVP 入血的影响因素<sup>[21-24]</sup>。

2. 生物相容性与预后 1996 年美国肾脏登记系统(USRDS)发布的 MHD 患者观察性数据显示,相比替代纤维素膜、合成膜,使用原始纤维素膜的患者死亡率增加 20%,该结果归因于补体激活的差异,但是膜在通量和大分子清除方面也有差异。一项针对伴有 2 型糖尿病的 MHD 人群的大型前瞻性研究中,在不混杂通透性差异情况下也得出相同结论,使用原始纤维素膜的患者被认为死亡风险最高,而使用替代纤维素膜相比使用合成膜的患者临床预后更差。目前为止,透析膜生物相容性对于 MHD 患者死亡率的影响还缺乏有力的前瞻性研究证据。相比 MHD 患者,急性肾损伤需透析的重症患者往往伴随脓毒症,使得鉴别透析膜生物相容性变得困难。1994 年两个前瞻性临床研究显示,透析治疗急性肾损伤过程中使用合成膜相比使用原始纤维素膜、替代纤维素膜的患者能更好的恢复肾功能和提高生存率。然而,随后的一些前瞻性实验<sup>[25]</sup>却不能证明合成膜与原始/替代纤维膜对预后影响的差异。新近 Abe 等<sup>[26]</sup>的大型队列研究纳入了 142 412 位 MHD 患者,发现与使用聚砜膜、聚醚砜膜透析器的患者相比,使用其他膜材料透析器的患者死亡率更高。

## 四、总结

我国尿毒症防治形势严峻,血液透析充分性达标率亟待提升,优化选择透析器有助于提高患者透析充分性及预后。透析器性能包括溶质清除效率和生物相容性,一些研究证明使用高通量、合成膜透析器具备较好的透析器性能,可改善部分透析患者预后,但对总体人群预后的影响还是一个未知或未全知的问题。伴随透析器设计、材料选择、消毒方法的进步,不断完善的透析器性能可使广大透析患者获益,进一步提高透析和生活质量。

## 参 考 文 献

- [1] 中国医师协会肾脏病医师分会血液透析充分性协作组. 中国血液透析充分性临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(34): 2748-2753.
- [2] National Kidney Foundation. A clinical update on dialyzer membranes; state-of-the-art considerations for optimal care in hemodialysis[EB/OL]. [2018-11-26]. [https://www.kidney.org/professionals/KLS/hddial\\_splash](https://www.kidney.org/professionals/KLS/hddial_splash).
- [3] 酒井清孝. 血液净化器のこれまでとこれから[J]. 人工臓器, 2014, 43(3): 214-227.
- [4] Haroon S, Davenport A. Choosing a dialyzer: What clinicians need to know[J]. Hemodial Int, 2018, 22(S2): S65-S74.
- [5] 川西秀樹, 峰島三千男, 平方秀樹, 等. 血液净化器の性能評価法[J]. 透析会誌, 2012, 45: 435-445.
- [6] Davenport A. New dialysis technology and biocompatible materials[J]. Contrib Nephrol, 2017, 189: 130-136.

- [7] Hulko M, Haug U, Gauss J, et al. Requirements and pitfalls of dialyzer sieving coefficients comparisons[J]. *Artif Organs*, 2018, 42(12): 1164-1173.
- [8] 李波. 不同血液净化方式对维持性血液透析老年患者皮肤瘙痒的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(6): 1281-1282.
- [9] 黄小妹, 何达, 张英, 等. 高通量透析对维持性血液透析患者血压的影响[J]. *中华肾脏病杂志*, 2009, 25(7): 537.
- [10] Mineshima M. Optimal design of dialyzers[J]. *Contrib Nephrol*, 2017, 189: 204-209.
- [11] Mineshima M, Ishimori I, Sakiyama R. Validity of internal filtration-enhanced hemodialysis as a new hemodiafiltration therapy[J]. *Blood Purif*, 2009, 27(1): 33-37.
- [12] Aucella F, Gesuete A, Vigilante M, et al. Adsorption dialysis: from physical principles to clinical applications[J]. *Blood Purif*, 2013, 35(suppl 2): 42-47.
- [13] Azar AT. *Modelling and Control of Dialysis Systems*[M]. Berlin: Springer-Verlag, 2013: 99-166.
- [14] Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC, et al. High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney diseases[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (9): CD005016.
- [15] Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the clinical relevance of providing increased removal of large middle molecules[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(5): 805-814.
- [16] Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(3): 645-654.
- [17] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(5): 917-918.
- [18] Tanaka M. Design concept of dialyzer biomaterials: how to find biocompatible polymers based on the biointerfacial water structure[J]. *Contrib Nephrol*, 2017, 189: 137-143.
- [19] Locatelli F, Andrulli S, Viganò SM, et al. Evaluation of the impact of a new synthetic vitamin E-bonded membrane on the hypo-responsiveness to the erythropoietin therapy in hemodialysis patients: A multicenter study[J]. *Blood Purif*, 2017, 43(4): 338-345.
- [20] Food and Drug Administration. Safety assessment of BPA in medical products[EB/OL]. (2013-05-15) [2018-11-26]. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/ScienceBoardtotheFoodandDrugAdministration/UCM176835.pdf>.
- [21] 峰島三千男, 川西秀樹, 田中賢, 等. 特別な機能をもつ血液透析器の特徴と評価法[J]. *透析会誌*, 2017, 50(6): 363-399.
- [22] Miyata M, Konishi S, Shimamoto Y. Influence of sterilization and storage period on elution of polyvinylpyrrolidone from wet-type polysulfone membrane dialyzers[J]. *ASAIO J*, 2015, 61(4): 468-473.
- [23] Namekawa K, Matsuda M, Fukuda M. Poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) elution from polysulfone dialysis membranes by varying solvent and wall shear stress[J]. *J Artif Organs*, 2012, 15(2): 185-192.
- [24] Matsuda M, Sato M, Sakata H. Effects of fluid flow on elution of hydrophilic modifier from dialysis membrane surfaces[J]. *J Artif Organs*, 2008, 11(3): 148-155.
- [25] Alonso A, Lau J, Jaber BL. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (1): CD005283.
- [26] Abe M, Hamano T, Wada A, et al. Effect of dialyzer membrane materials on survival in chronic hemodialysis patients: Results from the annual survey of the Japanese nationwide dialysis registry[J]. *PloS one*, 2017, 12(9): e0184424.

(收稿日期:2018-11-26)