

国产PES14HF聚醚砜高通量透析器对血液透析患者疗效和安全性 临床随机对照试验

张伟明¹ 蒋更如² 钱家麒¹ 王炳顺³ 朱 淳² 王咏梅¹ 黄海东² 严玉澄¹ 倪兆慧¹

【摘要】目的 评价国产PES14HF聚醚砜高通量透析器的疗效和安全性。**方法** 选择上海两家医院规律性血液透析患者72例。采用平行对照设计, 试验组采用国产PES14HF透析器, 对照组采用日本PES-150DS透析器。检测透析器尿素、肌酐、磷、 β_2 微球蛋白清除率和下降比率以及试验前后实验室评价指标。观察及记录不良反应。**结果** 两组间尿素、肌酐、磷清除率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。试验组 β_2 微球蛋白清除率显著大于对照组, 分别为 (44.50 ± 29.57) ml/min和 (25.75 ± 11.27) ml/min, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验组尿素下降比率大于70%, 两组间尿素、肌酐、磷下降比率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。试验组 β_2 微球蛋白下降比率显著大于对照组, 分别为 $(38.87\% \pm 12.48\%)$ 和 $(29.53\% \pm 17.71\%)$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验组尿素下降比率有效率显著大于对照组, 分别为100%和88.57%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗前后实验室评价指标均无明显变化。不良事件少而程度轻, 无不良反应。**结论** 国产PES14HF聚醚砜高通量透析器临床使用安全、有效。

【关键词】 高通量血液透析; 聚醚砜透析器; 清除率

中图分类号: R318.16 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2010.08.007

A randomized controlled clinical trial on safety and effectiveness of PES14HF polyethersulfone high-flux dialyzer in hemodialysis patients ZHANG Wei-ming¹, JIANG Geng-ru², QIAN Jia-qi¹, WANG Bing-shun³, ZHU Chun², WANG Yong-mei¹, HUANG Hai-dong², YAN Yu-cheng¹, NI Zhao-hui¹.

¹Renal Division, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200001, China; ²Department of Nephrology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China;

³Department of Biostatistics, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Qian Jia-qi, Email: jiaqiqian@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the safety and efficacy of PES14HF polyethersulfone high-flux dialyzer. **Methods** Seventy-two patients with stable end stage renal disease and receiving hemodialysis 3 times weekly were enrolled in this randomized parallel control study. High-flux hemodialysis was performed for 4h using PES14HF dialyzer (experiment group) or PES-150DS dialyzer (control group), and the study lasted for one week. The clearances of urea, creatinine, phosphate and β_2 -microglobulin were calculated. Reactions and adverse events were recorded. **Results** No significantly differences in serum level changes and clearances of urea, creatinine and phosphate were found between the 2 groups. β_2 -microglobulin clearance was significantly higher in experiment group (44.50 ± 29.57 ml/min) than in control group 25.75 ± 11.27 ml/min, $P < 0.05$, so did the decrease magnitude of serum β_2 -microglobulin ($38.87 \pm 12.48\%$ vs. $29.53 \pm 17.71\%$, $P < 0.05$). Urea clearance and the higher blood urea improved after the treatment in both groups, and the lowering of blood urea was more significant in experiment group (100%) than in control group (88.57%, $P < 0.05$). **Conclusion** PES14HF dialyzer is efficient and safe for clinical application.

【Key words】 High-flux hemodialysis; Polyethersulfone dialyzer; Clearance

自20世纪60年代中空纤维膜血液透析器应用于临床以来^[1,2], 迄今已有近50年历史。透析膜材料已从铜仿膜、再生纤维素膜、改良纤维素膜发展

为人工合成膜。近20年来, 随着人工合成透析膜的快速发展, 促进了血液透析技术的发展, 各种新的血液透析模式在临床实践中得到了应用。高通

作者单位: 200001 上海, ¹上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏科

200092 上海, ²上海交通大学医学院附属新华医院肾内科

200025 上海, ³上海交通大学医学院生物统计教研室

通信作者: 钱家麒 200001 上海, 上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏科 Email: jiaqiqian@126.com

量血液透析是 20 世纪 80 年代中期随着高通透性膜的发展而出现的一种新的血液透析治疗模式^[3], 与常规血液透析相比, 高通量透析增加对中、大分子尿毒症毒素清除, 有利于改善长期透析患者预后, 近年来已在国内逐步得到推广和应用。国产 PES14HF 聚醚砜高通量空心纤维透析器, 尚未在国内临床上正式使用。本研究为经国家食品药品监督管理局(State Food and Drug Administration, SFDA)批准, 对维持性血液透析患者使用国产 PES14HF 聚醚砜高通量透析器与日本进口 PES-150DS 聚醚砜高通量透析器疗效和安全性的临床随机对照试验。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本试验采用平行对照设计, 在上海交通大学医学院附属仁济医院和上海交通大学医学院附属新华医院实施。每家医院各入组 36 例, 共 72 例。每例受试者临床试验期限为 1 周, 每例受试者在临床试验期内行 3 次透析治疗, 分别使用试验组或对照组透析器。

入选标准: 接受透析治疗 3 个月以上的终末期肾衰竭维持性血液透析患者; 男女不限; 年龄 18~70 岁; 每周血液透析 3 次, 每次 4 h; 血流量 250 ml/min; 签署知情同意书。排除标准: 同时使用其他血液净化法并对试验的评价有影响; 怀孕、哺乳或有可能怀孕; 有严重的肝、心、肺等疾病的患者; 体质量太轻患者(体质量小于 35 kg); 有精神疾病或病史的患者; 临床试验人员判断不适合本试验的患者。

由上海交通大学医学院生物统计学教研室用 SAS 9.13 版统计软件包按区组随机化方法产生随机数, 将各个受试病例按 1:1 比例随机分入试验组和对照组。

1.2 临床试验用透析器

试验组: PES14HF 透析器, 由上海佩尼医疗科技发展有限公司生产, 对照组: PES-150DS 透析器由日本尼普洛(Nipro)株式会社生产。有关参数见表 1。

1.3 血液透析治疗方案

每例受试者试验期间 1 周内血液透析 3 次, 每次 4 h, 血流量为 250 ml/min、透析液流量为 500 ml/min。使用普通肝素抗凝。使用具容量调控、

能安全地进行血液透析透析机, 品牌不加限制, 包括德国 Fresenius 4008S、Fresenius 4008H、Fresenius 4008B, 瑞典 Gambro AK-200、Gambro Ultras-200, 日本 Nikkiso DBG-26、Nikkiso DBB-02 血液透析机。

1.4 有效性评价

1.4.1 透析器溶质清除率 患者在使用每种透析器第 3 次透析开始后 60 min 时, 分别于透析器血液侧入口、出口处采血, 测定尿素、肌酐、磷和 β_2 微球蛋白。用下列公式计算溶质清除率:

公式中 CL: 清除率(ml/min); Q_{BI} : 血液侧入口血流量(ml/min); C_{BI} : 血液侧入口溶质浓度; C_{BO} : 血液侧出口溶质浓度。

$$CL = \frac{Q_{BI} \times (C_{BI} - C_{BO})}{C_{BI}}$$

1.4.2 患者溶质下降比率 患者在使用每种透析器第 3 次透析开始前、透析结束后采血测定尿素、肌酐、磷和 β_2 微球蛋白。透析后采血时确认超滤设置为零, 血流量先减至 50~100 ml/min, 然后停泵 10 s。后再采血。用下列公式计算溶质下降比率:

公式中 R: 溶质下降比率(%); C_{PRE} : 血液透析前血中溶质浓度; C_{POST} : 血液透析后血中溶质浓度。

$$R = \left[1 - \frac{C_{POST}}{C_{PRE}} \right] \times 100$$

1.4.3 疗效评价 主要疗效评价指标为尿素、肌酐、磷、 β_2 微球蛋白清除率和尿素、肌酐、磷、 β_2 微球蛋白下降比率。尿素清除率 ≥ 165 ml/min 为有效, 尿素清除率 < 165 ml/min 为无效。尿素下降比率 $\geq 60\%$ 为有效, 尿素下降比率 $< 60\%$ 为无效。次要疗效评价指标为尿素清除率有效率和尿素下降比率有效率。

1.5 不良事件与不良反应

使用本试验用透析器治疗时引起的任何不良医学事件(包括临床检查值的异常变化), 不管其与本试验用透析器有无关系, 都按不良事件处理。但是, 在本试验开始前出现的症状, 只要在临床试验中没有恶化的现象, 不作不良事件处理。在不良事件中, 与本试验用透析器有不可否定的(有关联、可能有关

表 1 临床试验透析器特性

透析器型号	有效膜面积 (m ²)	中空纤维膜材料	中空纤维内径 (μ m)	中空纤维厚度 (μ m)	血室容量 (ml)	超滤系数 [ml/(h·mm Hg)]	灭菌法	最大跨膜压 (mm Hg)
PES14HF	1.4	聚醚砜	200	30	77	56	电子束	525
PES-150DS(Nipro)	1.5	聚醚砜	200	30	78	42	γ 射线	500

注: 1 mm Hg=0.133 kPa

联)或不明的关系,都按不良反应处理。

1.6 安全性评价

1.6.1 实验室评价指标及检测 在临床试验的第 1 次透析开始前以及一周临床试验结束后,下一次透析开始前采血。外周血白细胞数、血小板数、红细胞数、血红蛋白、红细胞比容由检验科常规室使用雅培 CELL-DYN3700 型全血分析仪测定。血尿素、肌酐、磷、总蛋白、白蛋白、血电解质由检验科生化室使用 Bayer1650 型大型自动生化仪检测。血 β_2 微球蛋白由核医学科同位素室用放射免疫法测定。 β_2 微球蛋白放射免疫分析试剂盒由北京原子高科股份有限公司生产,试剂批号:20090318。使用 SN-695B 型智能放射免疫 γ 测量仪测定。

1.6.2 不良反应 记录不良反应的情况和数量,结合实验室安全性指标,进行综合判断评价。

1.7 统计学分析

由上海交通大学医学院生物统计学教研室采用 SAS 9.13 统计分析软件进行计算,均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计量资料将采用均数 \pm 标准差进行统计描述,计数资料采用频数(构成比)进行统计描述。

2 结果

2.1 入选患者基本资料

入选 2009 年 2 月至 3 月患者共 72 例。其中试验组 36 例,男性 28 例,女性 8 例;年龄 29~68 岁,平均年龄(51 \pm 10)岁。对照组 36 例,男性 28 例,女性 8 例;年龄 23~66 岁,平均年龄(50 \pm 11)岁。

2.2 透析器溶质清除率

试验组和对照组尿素、肌酐、磷清除率差异均无统计学意义($P > 0.05$);试验组 β_2 微球蛋白清除率大于对照组,差异有统计学意义($t = 3.4259$,

$P < 0.05$,表 2)。透析器应用的中心效应对尿素清除率影响的差异无统计学意义($t = 0.2660, P = 0.0666$)。

2.3 患者溶质下降比率

试验组和对照组尿素、肌酐和磷下降比率差异均无统计学意义($P > 0.05$),试验组 β_2 微球蛋白下降比率大于对照组,差异有统计学意义($t = 2.4637, P < 0.05$,表 3)。透析器应用中心效应对尿素下降比率影响的差异无统计学意义($t = 3.6394, P = 0.0607$)。两组尿素下降比率修正均数差值为 3.21%,95% 置信区间为(-0.15%, 6.57%),其下限大于 -7%,因而试验组尿素下降比率非劣效于对照组。

2.4 尿素清除率有效率和尿素下降比率有效率

试验组和对照组尿素清除率有效率分别为 91.43% 和 94.29%;两组间采用考虑中心效应的 CMH 检验分析,差异无统计学意义($P = 0.6579$)。试验组和对照组尿素下降比率有效率分别为 100% 和 88.57%,试验组大于对照组;两组间采用考虑中心效应的 CMH 检验分析,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 实验室评价指标

试验组和对照组患者在试验前后外周血白细胞、血小板,血清总蛋白、血清白蛋白、血电解质(钾离子、钠离子、氯离子)均在正常范围内;外周血红细胞、血红蛋白含量、血细胞比容均低于正常范围;尿素氮、肌酐均高于正常范围。两组试验前后血小板、尿素氮组间变化有差别,差异有统计学意义($P < 0.05$);其余实验室安全性指标试验前后组内、组间变化,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6 不良事件与不良反应

试验组不良事件发生率为 2.78%,主要不良事件为上呼吸道感染。对照组无不良事件发生。使用 Fisher 确切概率法比较,两组不良事件发生率

表 2 两组溶质清除率比较 [$n=72, ml/min, \bar{x} \pm s$]

组别	例数	尿素		肌酐		磷		β_2 微球蛋白	
		清除率	例数	清除率	例数	清除率	例数	清除率	例数
试验组	36	202 \pm 42	35	168 \pm 43	35	175 \pm 48	35	44 \pm 30	34
对照组	36	206 \pm 22	35	176 \pm 14	35	183 \pm 21	35	26 \pm 11	30
t 值	-	0.5067	-	1.0315	-	0.9370	-	3.4259	-
P 值	-	0.6146	-	0.3083	-	0.3536	-	0.0014	-

注: - 表示未进行统计学检验

表 3 两组溶质下降比率比较 [$n=72, \%, \bar{x} \pm s$]

组别	例数	尿素		肌酐		磷		β_2 微球蛋白	
		清除率	例数	清除率	例数	清除率	例数	清除率	例数
试验组	36	72 \pm 8	35	66 \pm 7	35	60 \pm 8	34	39 \pm 12	33
对照组	36	69 \pm 6	35	65 \pm 5	35	55 \pm 13	35	30 \pm 18	32
t 值	-	1.8900	-	1.2197	-	1.7039	-	2.4637	-
P 值	-	0.0618	-	0.2273	-	0.0927	-	0.0165	-

注: - 表示未进行统计学检验

差异无统计学意义($P=1.0000$)。无严重不良事件发生,无不良反应发生。

3 讨论

聚醚砜合成纤维膜透析器已在国外临床上普遍使用多年,与目前临床上较广泛使用的聚砜膜透析器的膜材料属同一家族高分子聚合物。由于聚醚砜聚合物分子结构中的氧醚键取代了聚砜聚合物分子结构中的异丙基键,使得聚醚砜膜分子结构更简单、强度更高、化学成分更稳定,改善了膜表面的疏水性,提高了聚醚砜膜的亲水性、耐热性和耐腐蚀性,改善了聚醚砜膜的生物相容性,具有更好的理化和生物学性能^[4]。

本临床试验是对上海佩尼医疗科技发展有限公司生产的PES14HF聚醚砜高通量透析器在维持性血液透析患者中临床使用的安全性和有效性进行评估,并以日本尼普洛(Nipro)株式会社生产的PES-150DS聚醚砜高通量透析器作为对照品进行随机对照临床试验,评价PES14HF聚醚砜高通量透析器在临床上使用的安全性和对尿素清除的有效性。

本临床试验结果显示,试验组和对照组对小分子溶质尿素、肌酐和磷清除率无显著差异;两组尿素清除率有效率均大于90%,两组之间无显著性差异。试验组尿素下降比率非劣效于对照组,两组肌酐和磷下降比率无显著性差异;而试验组尿素下降比率有效率显著大于对照组,这是否与试验组透析器膜在结构或排列上与对照组透析器可能存在一些差异(例如中空纤维的排列、透析器外壳的几何结构等)有关?另外,由于本研究样本量还不大,研究结果尚不能确定试验组尿素下降比率有效率优于对照组,这些均需更大样本进一步研究证实。本研究结果提示,国产PES14HF聚醚砜高通量透析器与目前已在临床上使用的PES-150DS聚醚砜高通量透析器对小分子溶质都有良好的清除作用。

除了对小分子溶质清除作用,高通量透析器溶质清除的优势主要在于对中、大分子溶质清除。高通量透析器有较好的中、大分子清除率,包括 β_2 微球蛋白清除率。终末期肾衰竭患者循环中持续高浓度 β_2 微球蛋白是导致透析相关淀粉样变性主要原因,影响维持性透析患者生活质量和生存率^[5,6]。透析器 β_2 微球蛋白清除率也是评价透析膜通透性指标之一。本研究结果显示,试验组 β_2 微球蛋白清除率和 β_2 微球蛋白下降比率均显著大于对照组,这可能与试验组透析器超滤系数较大、试验组透析器通量较对照组透析器大有关。不过,由于本研究样本量

还不大,研究结果尚不能确定试验组 β_2 微球蛋白清除优于对照组,还需要更大样本研究证实。本研究结果提示:PES14HF聚醚砜高通量透析器与目前已在临床上使用的PES-150DS聚醚砜高通量透析器均有良好的中、大分子清除作用。

本研究实验室评价指标结果显示,试验组与对照组患者试验前后外周血白细胞、血小板、血清总蛋白、血清白蛋白、血电解质(K^+ 、 Na^+ 、 Cl^-)均在临床正常范围内。外周血红细胞、血红蛋白含量、血细胞比容均低于临床正常范围,这与入选本试验患者均为终末期肾衰竭行规律性血液透析患者并发不同程度肾性贫血有关。尿素氮、肌酐均高于正常范围,这也与本试验入组患者均为慢性肾衰竭尿毒症有关,符合临床实际。试验前和试验后组间相比较,血小板均数差异虽有统计学意义($P < 0.05$),但血小板均数在正常值范围内,无明显临床差异。

本试验不良事件发生情况显示,试验组与对照组在临床试验期间不良事件发生率低,组间无显著差异,所发生的不良事件程度轻,无严重不良事件发生。结果表明了试验组PES14HF聚醚砜高通量透析器临床使用的安全性。

国产PES14HF聚醚砜高通量透析器具有有效的溶质清除特性和较低的不良事件发生率,证实了其临床有效性和安全性。由于本临床试验时间的限定,应用国产PES14HF聚醚砜高通量透析器是否可以减少长期透析患者远期并发症、提高透析患者生存质量和生存率,还需要通过更大样本、更长时间的前瞻性、随机对照研究进一步证实。

参考文献

- [1] Lipps B, Stewart R, Perkins H, et al. The hollow fiber artificial kidney[J]. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1967, 13:200-207.
- [2] Morti S, Shao JH, Zydney AL. Importance of asymmetric structure in determining mass transport characteristics of hollow fiber hemodialyzers[J]. *J Membrane Sci*, 2003, 224:39-49.
- [3] Streicher E, Schneider H. The next generation of dialysis membranes--barriers or pathways?[J]. *Contrib Nephrol*, 1985, 44:127-136.
- [4] Brandt T, Wiese F. Physical and chemical characteristics of different polyethersulfone membranes[J]. *Contrib Nephrol*, 2003:1-12.
- [5] Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347:2010-2019.
- [6] Floege J, Ehlerding G. Beta-2-microglobulin-associated amyloidosis[J]. *Nephron*, 1996, 72:9-26.

(收稿日期:2010-05-21)

(本文编辑:孙志谦)