

# 国产 PES14LF 聚醚砜透析器对血液透析患者疗效和安全性的临床随机对照试验

张伟明 蒋更如 钱家麒 王炳顺 朱淳 王咏梅 黄海东 严玉澄 倪兆慧

**【摘要】** 目的 评价国产 PES14LF 聚醚砜低通量透析器对维持性血液透析(MHD)患者的疗效和安全性。方法 选择上海两家医院 72 例 MHD 患者为研究对象,进行随机平行对照试验。试验组采用国产 PES14LF 透析器,对照组采用德国 F6 聚砜膜透析器。检测透析器尿素、肌酐、磷清除率和下降比率,以及试验前后实验室指标。观察及记录不良反应。结果 两组间尿素、肌酐清除率差异均无统计学意义。试验组磷清除率显著大于对照组 [(144.57±27.83) ml/min 比(117.15±22.77) ml/min,  $P < 0.05$ ]。试验组尿素下降比率大于 65%。两组间尿素、肌酐、磷下降比率差异均无统计学意义。两组间尿素清除有效率和尿素下降比有效率差异均无统计学意义。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 PES14LF 聚醚砜低通量透析器临床使用安全、有效。

**【关键词】** 血液透析; 治疗结果; 设备安全; 聚醚砜透析器; 聚砜膜透析器

**A randomized controlled trial of efficacy and safety of PES14LF polyethersulfone dialyzer on hemodialysis patients** ZHANG Wei-ming, JIANG Geng-ru, QIAN Jia-qi, WANG Bing-shun, ZHU Chun, WANG Yong-mei, HUANG Hai-dong, YAN Yu-cheng, NI Zhao-hui. Renal Division, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200001, China  
Corresponding author: QIAN Jia-qi, Email: jiaqiqian@126.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of PES14LF polyethersulfone highflux dialyzer on maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** A total of 72 MHD patients from two hospitals in Shanghai were enrolled in a randomized parallel controlled study. Conventional hemodialysis was performed for 4 h with PES14LF dialyzer in trial group and with German F6 dialyzer in control group. For each patient the study lasted one week. The clearances of urea, creatinine and phosphate were calculated. Adverse event and adverse reaction were recorded. **Results** There were no significant differences of urea and creatinine clearance and reduction ratio between trial and control group. The phosphate clearance in trial group was significantly higher than that in control group [(144.57±27.83) ml/min vs (117.15±22.77) ml/min,  $P < 0.05$ ]. There was no significant difference of phosphate reduction ratio between trial and control group. The efficiency of urea clearance and urea reduction ratio achieved clinic effective target in two groups and no significant differences in above indexes between two groups were found. **Conclusion** PES14LF dialyzer is effective and safe for clinical application.

**【Key words】** Hemodialysis; Treatment outcome; Equipment safety; Polyethersulfone dialyzer; Polyesulfone dialyzer

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2011.04.006

作者单位: 200001 上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏科(张伟明、钱家麒、王咏梅、严玉澄、倪兆慧); 上海交通大学医学院附属新华医院肾脏科(蒋更如、朱淳、黄海东); 上海交通大学医学院生物统计教研室(王炳顺)

通信作者: 钱家麒, Email: jiaqiqian@126.com

在血液透析治疗中,空心纤维透析器已被广泛地使用,透析膜不仅应具有理想的溶质和水的通透性,而且也应具有理想的物理性能和良好的生物相容性<sup>[1]</sup>。透析膜材料从铜仿膜、再生纤维素膜、改良纤维素膜发展为人工合成膜。与纤维素透析膜相比,人工合成透析膜的孔径更大,对水的通透性更高,对中分子毒素的清除率更高,生物相容性更好。聚醚砜(PES)膜是目前透析性能和生物相容性较好的人工合成透析膜之一<sup>[2]</sup>。

国产 PES14LF 聚醚砜低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(SFDA)批准,对维持性血液透析(MHD)患者使用国产 PES14LF 聚醚砜低通量透析器与德国费森尤斯 F6 聚砜膜低通量透析器疗效和安全性的临床随机对照试验,评价国产 PES14LF 聚醚砜低通量透析器在临床上使用的安全性和对溶质清除的有效性。

### 对象和方法

#### 一、病例选择

本临床试验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两家医院进行。国家食品药品监督管理局关于本器械可供临床研究的文件齐全。入选标准:接受治疗3个月以上的MHD患者,男女不限,年龄18~70岁,每周透析3次,每次4h,血流量250 ml/min。排除标准:同时接受其他血液净化疗法并对试验的评价有影响;怀孕、哺乳或可能怀孕;有严重的肝、心、肺等疾病;体质量太轻(小于35 kg);有精神疾病或病史;临床试验人员判断不适合本试验的患者。本临床试验经上海交通大学医学院附属仁济医院伦理委员会批准。全部参试者进入临床试验时间都在伦理委员会批准以后,入组前都签署知情同意书。

#### 二、血液透析器

试验组采用 PES14LF 透析器,由上海佩尼医疗科技发展有限公司生产;对照组采用 F6 透析器由德国费森尤斯(Fresenius)生产,相关资料见表1。

#### 三、试验分组

本试验采用平行对照设计,在上海仁济医院和新华医院实施。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。试验组使

表 1 两种血液透析器资料

项目	PES14LF	F6
有效膜面积(m <sup>2</sup> )	1.4	1.3
中空纤维膜材料	聚醚砜	聚砜
中空纤维内径(μm)	200	200
中空纤维厚度(μm)	35	40
血室容量(ml)	81	82
超滤系数(ml·h <sup>-1</sup> ·mm Hg <sup>-1</sup> )	14	5.5
灭菌法	电子束	蒸汽
最大跨膜压(mm Hg)	525	500

注:1 mm Hg=0.133 kPa

用 PES14LF 透析器,对照组使用 F6 透析器。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。

#### 四、治疗

每例受试者试验期间1周内血透3次,每次4h,血流量为250 ml/min,透析液流量为500 ml/min,普通肝素抗凝。使用容量调控、安全可靠血液透析机,品牌不限,包括德国 Fresenius 4008S、Fresenius 4008H、Fresenius 4008B,瑞典 Gambro AK-200、Gambro Ultras-200,日本 Nikkso DBG-26、Nikkiso DBB-02 血液透析机。

#### 五、有效性评价

1. 透析器溶质清除率:患者在使用透析器第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。用下列公式计算溶质清除率(Cl, ml/min):

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

Q<sub>BI</sub>:血液侧入口血流量;C<sub>BI</sub>:血液侧入口溶质浓度;C<sub>BO</sub>:血液侧出口溶质浓度。

2. 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。透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:

$$R = \left(1 - \frac{C_{POST}}{C_{PRE}}\right) \times 100\%$$

其中 R:溶质下降比率;C<sub>PRE</sub>:血液透析前的血中溶质浓度;C<sub>POST</sub>:血液透析后的血中溶质浓度。

3. 疗效评价:主要疗效评价指标为尿素、肌酐、磷清除率和尿素、肌酐、磷下降比率。次要疗效评价指标为尿素清除有效率和尿素下降比有效

率。尿素清除率 $\geq 152$  ml/min 为有效, $<152$  ml/min 为无效;尿素下降比率 $\geq 60\%$ 为有效, $<60\%$ 为无效。

#### 六、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。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、可能有关联)或不明的关系,都按不良反应处理。

#### 七、安全性评价

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 1 周临床试验结束后,下 1 次透析治疗开始前采血。外周血白细胞数(WBC)、血小板数(Plt)、红细胞数(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞比容(Hct)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(Alb)、血电解质由检验科生化室使用 Bayer1650 型大型自动生化仪检测。

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。

#### 八、统计分析

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, $P$  值小于或等于 0.05 将被认为所检验的差异有统计学意义。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,计数资料用频数(构成比)描述。

## 结 果

1. 入选患者基本资料:入选 2009 年 1 月至 2009 年 2 月患者共 72 例,其中试验组 36 例,男性 27 例,女性 9 例;年龄 35~68 岁,平均(52.44 $\pm$ 9.17)岁。对照组 36 例,男性 27 例,女性 9 例;年龄 23~66 岁,平均(50.47 $\pm$ 10.74)岁。

2. 透析器溶质清除率:试验组和对照组尿素、肌酐清除率差异均无统计学意义;试验组磷清除率大于对照组,差异有统计学意义。透析器应用中心效应对尿素清除率影响的差异无统计学意义。见表 2。

3. 患者溶质下降比率:试验组和对照组尿

表 2 溶质清除率( $n=36$ , ml/min,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	试验组(例)	对照组(例)	$P$ 值
尿素	177.60 $\pm$ 29.62(33)	180.59 $\pm$ 45.71(34)	0.7514
肌酐	142.04 $\pm$ 32.65(33)	155.66 $\pm$ 34.98(34)	0.1046
磷	144.57 $\pm$ 27.83(31)	117.15 $\pm$ 22.77(31)	0.0001

素下降比率差异无统计学意义。透析器应用的中心效应对尿素下降比率影响的差异无统计学意义( $P=0.5186$ )。两组尿素下降比率修正均数差值为 $-1.65\%$ ,95%置信区间为 $(-6.74\%, 3.43\%)$ ,其下限大于 $-7\%$ ,因而试验组尿素下降比率不比对照组差。试验组和对照组肌酐和磷下降比率差异均无统计学意义。见表 3。

表 3 溶质下降比率( $n=36$ , %,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	试验组(例)	对照组(例)	$P$ 值
尿素	68.45 $\pm$ 12.21(33)	70.41 $\pm$ 9.39(34)	0.4638
肌酐	63.29 $\pm$ 11.30(33)	64.75 $\pm$ 10.20(34)	0.5806
磷	55.18 $\pm$ 16.88(33)	47.99 $\pm$ 14.13(34)	0.0626

4. 尿素清除有效率和尿素下降比有效率:试验组和对照组尿素清除率有效率分别为 90.91%和 82.35%;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。试验组和对照组尿素下降比有效率分别为 81.82%和 91.18%;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。

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 WBC、Hb、Plt、血清总蛋白、Alb、血电解质(钾离子、钠离子、氯离子)均在正常范围内;外周血 RBC、Hct 均低于正常范围;尿素氮、肌酐均高于正常范围。两组试验前后实验室安全性指标组内、组间变化差异均无统计学意义。

6. 不良事件与不良反应:试验组无不良事件发生;对照组不良事件发生率为 5.56%,主要不良事件为低血压、全身关节疼痛。使用 Fisher 确切概率法比较,两组不良事件发生率差异无统计学意义( $P=0.4930$ )。无严重不良事件发生,无不良反应发生。

## 讨 论

国产 PES14LF 聚醚砜低通量空心纤维透析



器,所采用的聚醚砜(PES)合成膜已在国外临床上使用多年。PES膜与目前国内外临床上较广泛使用的聚砜(PS)膜属同一高分子聚合物家族。由于 PES 聚合物分子结构中的氧醚键取代了 PS 聚合物分子结构中的异丙基键,使得 PES 膜相比 PS 膜具有分子结构更简单、强度更高、化学成分更稳定,这变种改善了膜表面的疏水性,提高了 PES 膜的亲水性、耐热性和耐腐蚀性,改善了 PES 膜的生物相容性,使 PES 膜具有更好的理化和生物学性能<sup>[2]</sup>。

本临床试验是评价国产 PES14LF 聚醚砜低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。结果显示,试验组和对照组对小分子溶质尿素和肌酐清除率无显著差异,试验组和对照组对小分子溶质尿素清除率有效率均达到 80%以上,两组之间无显著差异。试验组尿素下降比率大于 65%,不比对照组差,试验组与对照组肌酐下降比率无显著性差异。试验组与对照组尿素下降比有效率均达到 80%以上,两组之间无显著差异。表明 PES14LF 聚醚砜低通量透析器与目前已在临床上使用的 F6 聚砜膜低通量透析器对小分子溶质都有良好的清除作用。

近年来,透析过程中磷的清除越来越为人们所关注,透析器磷清除率亦作为评价透析器性能的重要指标之一。Kerr 等<sup>[3]</sup>比较了相同膜面积而膜材料不同的 6 种低通量透析器(铜铵、醋酸纤维素、双醋酸纤维素、血仿、聚砜和聚丙烯腈膜)对磷的清除作用,结果显示这些低通量透析器对磷的清除并没有显著差异。本临床试验结果显示,试验组 PES 膜透析器对磷清除率显著大于对照组 PS 膜透析器,而试验组磷下降比率虽大于对照组,但差异无统计学意义。Fabris 等<sup>[4]</sup>研究结果显示,血透过程中磷的清除约为尿素清除的 2/3。本临床试验结果显示,对照组磷清除率和下降比率约为尿素清除率和下降比率的 2/3,与文献报道结果一致;而试验组磷清除率和下降比率超过了尿素清除率和下降比率的 4/5,大于文献报道结果。有关血透过程中患者血清磷的清除,Haas 等<sup>[5]</sup>提出主要通过 3 个途径:透析器清除、肠道清除以及细胞内转移,而磷细胞内转移还受血透过程中患者血 pH 改变的影响。研究显示,增加透析时间以及增加透析时活动可以提高磷清除<sup>[6-7]</sup>。虽

然本研究结果显示 PES14LF 聚醚砜透析器可能较 F6 聚砜膜透析器有更好的磷清除作用,但现有的结果还不足以比较不同透析膜对磷的清除能力。

实验室评价指标结果显示,两组试验前后评价指标无显著差异,患者试验前后外周血 WBC、Hb、Plt、血清总蛋白、Alb、血电解质等均在正常范围内;外周血 RBC、Hct 均低于临床正常范围,这与 MHD 患者常见肾性贫血有关。尿素氮、肌酐均高于正常范围,这也符合尿毒症临床实际。

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。结果表明试验组 PES14LF 聚醚砜低通量透析器临床使用的安全性。

由于本临床试验时间的限定,有关应用国产 PES14LF 聚醚砜低通量透析器对透析患者远期并发症、长期生存质量和生存率的影响,还需要更大样本、更长时间的前瞻性、随机对照研究进一步评价。

#### 参 考 文 献

- [1] Sugaya H, Sakai Y. Polymethylmethacrylate: from polymer to dialyzer. *Contrib Nephrol*, 1999, 125: 1-8.
- [2] Brandt T, Wiese F. Physical and chemical characteristics of different polyethersulfone membranes. *Contrib Nephrol*, 2003, 138: 1-12.
- [3] Kerr PG, Lo A, Chin MM, et al. Dialyzer performance in the clinic: comparison of six low-flux membranes. *Artif Organs*, 1999, 23: 817-821.
- [4] Fabris A, La Greca G, Chiaramonte S, et al. Total solute extraction versus clearance in the evaluation of standard and short hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1988, 34: 627-629.
- [5] Haas T, Hillion D, Dongradi G. Phosphate kinetics in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1991, 6 Suppl 2: 108-113.
- [6] Vaithilingam I, Polkinghorne KR, Atkins RC, et al. Time and exercise improve phosphate removal in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43: 85-89.
- [7] Kuhlmann MK. Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif*, 2010, 29: 137-144.

(收稿日期:2010-07-19)

(本文编辑:王欣)