

不同透析膜材料在维持性血液透析过程中的生物相容性

石磊

Biocompatibility of different dialysis membrane materials in maintenance hemodialysis process

Shi Lei

Abstract

OBJECTIVE: To comprehensively evaluate the application of polysulfone membrane, hemophan membrane and cellulose acetate membrane in the process of maintenance hemodialysis, to select appropriate membranes for hemodialysis.

METHODS: Chinese Academic Journal Full-text Database (CNKI: 1990/2008) was retrieved for articles related to the clinical application of different dialysis membranes using "dialysis membrane, compatibility, complications" in Chinese as the key words, totally 50 articles were screened out. Reviews, experimental studies and articles on dialysis membrane cleaning were excluded, 22 articles related to solute clearance rate and biocompatibility of different dialysis membranes were included, the clinical application of blood dialysis membranes of different materials was comprehensively summarized.

RESULTS: Based on the analysis of solute clearance of polysulfone membrane, hemophan membrane and cellulose acetate membrane in maintenance hemodialysis, the effect of polysulfone membrane and hemophan membrane on clearing intact parathyroid hormone, phosphorus, calcium was better than that of cellulose acetate membrane, the clearance of B cell activated serum CD23 was better than cellulose acetate membrane. As for the platelet activation, the two were weaker than cellulose acetate membrane. Polysulfone membrane with high permeability does not increase inflammation, P-selectin levels dialysis by cellulose acetate membrane were higher than polysulfone membrane and hemophan membrane, three kinds of dialysis membranes had no significant difference on serum cystatin C clearance rate.

CONCLUSION: The effects of polysulfone membrane, hemophan membrane and cellulose acetate membrane on serum CD23 concentration, platelet activation, inflammatory response, clotting complications, P-selectin serum levels were related to the biocompatibility: better biocompatibility indicated few effects, otherwise indicated greater effects. The biocompatibility of polysulfone membrane and hemophan membrane is better than cellulose acetate membrane, of complications of hemodialysis membrane are at least in hemophan membrane.

Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Hubei Institute for Nationalities, Enshi 445000, Hubei Province, China

Shi Lei, Associate chief physician, Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Hubei Institute for Nationalities, Enshi 445000, Hubei Province, China
fyywk690928@163.com

Received: 2010-06-13
Accepted: 2010-07-27

Shi L. Biocompatibility of different dialysis membrane materials in maintenance hemodialysis process. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(34):6453-6456. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要

目的: 对聚砜膜、血仿膜和醋酸纤维膜在维持性血液透析中的应用进行综合评价, 以选择适宜的透析膜材料进行血液透析。

方法: 电子检索中国期刊全文数据库(CNKI: 1990/2008), 以“透析膜, 相容性, 并发症”为检索词收集关于不同透析膜材料的临床应用文献共 50 篇, 排除综述类文献、实验研究及透析膜清洗等文献, 共纳入 22 篇关于不同透析膜溶质清除率及生物相容性评价的文献, 对不同材料的血液透析膜的临床应用情况进行全面总结。

结果: 通过对聚砜膜、血仿膜和醋酸纤维膜在维持性血液透析中的溶质清除率的分析得出, 聚砜膜、血仿膜对全段甲状旁腺激素、血磷、血钙的清除效果优于醋酸纤维膜, 对于 B 细胞活化的血清 CD23 清除效果优于醋酸纤维膜, 对血小板活化程度的影响弱于醋酸纤维膜。高通透量的聚砜膜不增加炎症反应, 醋酸纤维膜透析的 P 选择素的水平高于聚砜膜和血仿膜, 3 种透析膜的血清胱抑素 C 清除率无差异。

结论: 聚砜膜、血仿膜和醋酸纤维膜对血清 CD23 浓度、血小板活化程度、炎症反应、出凝血并发症、血清 P 选择素水平的影响与其生物相容性有关: 生物相容性越好, 对血清 CD23 浓度水平、血小板活化程度、炎症反应、出凝血并发症、血清 P 选择素水平的影响越小, 反之则大, 聚砜膜和血仿膜生物相容性好于醋酸纤维膜, 血仿膜的血液透析并发症最少。

关键词: 聚砜膜; 血仿膜; 醋酸纤维膜; 血液透析; 溶质清除率; 生物相容性; 并发症

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.34.045

石磊. 不同透析膜材料在维持性血液透析过程中的生物相容性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(34):6453-6456. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

湖北民族学院附属医院肾内科 湖北省恩施市 445000

石磊, 1969 年生, 湖北省利川市人, 1991 年毕业于武汉大学医学院, 副主任医师, 主要研究方向: 肾脏病内科学。
fyywk690928@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2010)34-06453-04

来稿日期: 2010-06-13
修回日期: 2010-07-27
(20100613003/YH·Y)

0 引言

血液透析是通过人为的方法, 将人体内的血液引入透析器, 将体内蓄积的毒物、废物自血液中清除出去, 同时, 通过透析器可以将体内缺乏的物质输入血液, 以达到净化血液, 纠正体内水、电解质酸碱平衡紊乱的目的, 这种通过弥散、对

流、超滤、吸附等机制清除体内有害物质, 替代肾脏排出废物和水分, 并吸收体内所需物质的设备称为血液透析系统, 也称为“人工肾”^[1]。透析膜是影响血液透析治疗效果的关键因素^[2], 大量文献报道了关于不同透析膜材料的生物相容性以及溶质清除率、溶质吸附作用的研究, 本文主要关注了聚砜膜、血仿膜和醋酸纤维膜材料的溶质清除率和生物相容性的问题, 探讨了 3 种

血液透析膜在实施维持性血液透析的尿毒症患者血液透析中的临床应用,对各种血液中的溶质清除率和生物相容性的评价指标加以综合分析,对临床上不同的维持性血液透析患者选择适宜的透析膜材料提供参考。

1 资料和方法

1.1 纳入标准和排除标准

纳入标准:①临床研究文献。②进行维持性血液透析治疗的患者,不限定患者的年龄、性别、种族及地域。③进行溶质清除率和(或)生物相容性相关指标的检测。

排除标准:①综述类文献。②基础实验研究。③透析膜清洗,中医治疗和细胞学研究的文献。

1.2 资料提取策略

检索方式:电子检索,语种限定为中文。

检索数据库:中国期刊全文数据库(<http://www.cnki.net/>)。

检索时间:1990-01/2008-12。

检索关键词:透析膜;相容性;并发症。

1.3 检索结果及评价

共获得中文文献50篇,排除综述类24篇,从26篇临床应用文献中选出22篇关于透析膜溶质清除率及透析膜相容性的临床应用文献,其中,关于透析膜相容性二次研究的文献5篇,关于透析膜材料研究进展的综述7篇,关于血液透析系统建立的文献1篇。

2 结果

依据纳入标准和排除标准,对聚砜膜、血仿膜和醋酸纤维膜的血液透析过程中溶质清除率和透析膜相容性的进行了比较。

2.1 不同透析膜溶质清除率的临床应用评价 慢性肾功能不全患者并发症的发生率和存活情况与血液透析是否充分有着直接关系,其中溶质的清除率是反应血液透析是否充分的一个重要指标^[3]。聚砜膜、血仿膜和醋酸纤维膜在维持性血液透析中,对全段甲状旁腺激素、血磷、血钙的清除效果优于醋酸纤维膜,现列举4篇有关不同血液透析膜对溶质清除率影响的文献如下,评价不同血液透析膜的溶质清除率见表1^[4-7]。

表1 不同血液透析膜材料的溶质清除率

文献	膜材料	对象	检测指标	结果
谢飞,等 ^[4]	醋酸纤维膜,聚砜膜,血仿膜	慢性肾衰伴高磷高甲状旁腺素血症维持性血透 30例	全段甲状旁腺激素,血磷,血钙	血仿膜和聚砜膜对血磷、血钙、全段甲状旁腺激素的清除率优于醋酸纤维膜
刘丽芳,等 ^[5]	醋酸纤维膜,聚砜膜,血仿膜	高磷血症维持性血液透析 26例	血磷,钙磷乘积	聚砜膜和醋酸纤维膜对磷的清除优于血仿膜,前两者无差异
郭瑞敏,等 ^[6]	醋酸纤维膜,聚砜膜,铜仿膜,血仿膜	维持性血液透析 40例	血磷清除率	血仿膜最好,聚砜膜次之,双氯醋酸纤维素膜和铜仿膜最差
王立娟,等 ^[7]	醋酸纤维膜,聚砜膜,铜仿膜,血仿膜	维持性血液透析 40例	血磷浓度	血仿膜对血磷的清除效果最好

2.2 不同透析膜的生物相容性评价 透析膜的生物相容性是指人体血液与透析膜接触时产生的一系列病理变化,常表现为补体激活,细胞因子的释放,凝血功能和血细胞的活化等^[8]。维持性血液透析过程中尿毒症患者血清CD23分子浓度水平规律变化,是导致机体免疫力下降的原因之一^[9],而在尿毒症患者的微炎症状态与透析膜的生物相容性直接相关,血液透析过程中P选择素的显著升高是导致血透患者凝血功能障碍原因之一。本

研究发现,聚砜膜和血仿膜对于B细胞活化的血清CD23清除效果优于醋酸纤维膜,对血小板活化程度的影响弱于醋酸纤维膜。高通透量的聚砜膜不增加炎症反应,醋酸纤维膜透析的P选择素的水平高于聚砜膜和血仿膜,3种透析膜的血清胱抑素C清除率无差异,长期使用生物相容性好的透析器可减少出血并发症。选出5篇有关不同透析膜材料对血液系统影响的文献,评价不同透析膜材料的生物相容性^[9-13],见表2。

表2 不同透析膜材料的生物相容性

文献	膜材料	对象	检测指标	结果
王文,等 ^[9]	醋酸纤维膜,聚砜膜,血仿膜	尿毒症透析患者 30例	血清 CD23	血仿膜和聚砜膜的生物相容性优于醋酸纤维膜
田津生,等 ^[10]	醋酸纤维膜,低通量聚砜膜,高通量聚砜膜	尿毒症透析患者 54例	C反应蛋白(CRP),白细胞介素6(IL-6)	高通量聚砜膜不增加炎症反应。醋酸纤维膜 CRP、IL-6较透析前升高,低(高)通量聚砜膜透析前后无统计学差异
孙懿,等 ^[11]	铜仿膜、聚砜膜	维持性血液透析患者 12例	凝血酶-抗凝血酶III复合物(TAT),纤溶酶-α ₂ 抗纤溶酶复合物(PAP),D-二聚体	聚砜膜 TAT、PAP、D-二聚体低于铜仿膜,其生物相容性较好
王文,等 ^[12]	醋酸纤维膜,聚砜膜,血仿膜	维持性血液透析 30例	透析 0, 15, 270 min 血清 P选择素	醋酸纤维膜较聚砜膜,血仿膜更显著
叶智明,等 ^[13]	醋酸纤维膜,聚砜膜	尿毒症 40例	血清胱抑素 C	不同透析膜的血清胱抑素 C 清除效果无明显差异

2.3 临床意义 根据以上文献检索结果可以看出:血仿膜对于血磷的清除效果较好。不同透析膜对B细胞活化的血清CD23浓度水平以及血小板活化程度的影响、炎症反应、出凝血并发症、血清P选择素水平均与其相容性有关:相容性好,对于B细胞活化的血清CD23水平、血小板活化程度、炎症反应、出凝血并发症、血清P选择素水平的影响小,反之则大,聚砜膜和血仿膜生物相容性较醋酸纤维膜好,故对以上因素影响小。3种透析膜对清除血清胱抑素C无差异。

3 讨论

3.1 透析膜的生物相容性 “生物相容性”是生物材料仅次于生化特性和生物学特性的性质,指仅引起轻微的生化反应和生物反应。既往专指生物膜对白细胞和补体系统的活化作用,未修饰的纤维素膜对白细胞和补体系统的活化能力强,称为“生物不相容”,反之则称为“生物相容”^[14]。

血-膜接触之后,补体系统将识别生物膜为异物而导致补体活化和产生过敏毒素C3a, C4a和C5a,以及调理素iC3b和膜攻击复合物。C5a可诱导粒细胞、单核细胞、淋巴细胞和血小板黏附分子的表达,中性粒细胞脱颗粒等反应,另外,与慢性肾功能衰竭患者的营养不良、心血管疾病、微炎症状态、肾性骨病、淀粉样变、脂质代谢、氧化应激、免疫功能、贫血、凝血障碍等关系非常密切,因此,生物相容性一直是研究热点。

近年来“生物相容性”的概念较前有了扩展,泛指血液与生物膜接触后发生的一切不良反应,也包括对血小板和内皮细胞功能的影响。

3.2 理想的透析膜应具备的条件 理想的透析膜应具备如下条件:①良好的生物相容性,对溶质有较高的清除率,对水有适当的超滤率,不允许相对分子质量超过35 000的物质通过,如血流中的红细胞、蛋白质和透析液中的细菌、病毒等。②无特意吸附,无毒,无抗原性,无补体激活,无致热源。③耐压强度达6.67 kPa (1 mm Hg=0.133 kPa),能耐蒸汽消毒或消毒药物浸泡^[15]。从本文的各种生物透析膜的临床应用分析,血仿膜是一种良好的透析膜材料。

3.3 血液透析膜的分类及特点 透析膜是透析器的主要构成部分,透析膜的理化特性决定透析效果。目前临床上常用的血液透析膜有再生纤维素膜、改良的纤维素膜、合成的聚合物膜等。常用的透析膜材料有:铜仿膜、乙酸钠纤维素、血仿膜、聚丙烯腈、聚酰胺、聚乙烯醇、聚砜、聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯膜等^[14-19]。

纤维素膜:又称纤维膜,是将天然纤维溶解,再生后制成的再生纤维素及其衍生物,纤维素膜有可分为两种,一种是再生纤维素膜,特点是亲水性高,物质通透

性好,机械强度较大;一种是纤维素膜衍生物,醋酸纤维素膜和血仿膜就属于此类,其特点是对小分子物质和磷的清除率强,为高效透析材料。

合成膜:一般为疏水性膜,超滤系数较高,生物相容性好,聚砜膜属于此类膜。

根据透析膜超滤系数不同,可分为:

低通量透析膜:平均孔径为1.3 nm,最大孔径为2.5 nm。

高通量透析膜:平均孔径为2.9 nm,最大直径为3.5 nm。这些所谓高通量透析膜由含疏水性基团的材料,包括聚丙烯腈、聚砜、聚芳香醚砜或聚乙烯亚胺与不同亲水性成分所组成。透析膜的发展重点在于,增加高通量膜的孔径同时锐化其分子截留值,以最大化清除小分子蛋白。这种发展方向基于这样的理念:即清除尿毒症毒素如 β -微球蛋白、补体因子D、瘦素、肾上腺髓质素等,同时又尽量减少白蛋白的丢失,可改善终末期肾衰竭患者的预后。

一般认为高通量透析器超滤系数 $K_{uf} \geq 20 \text{ mL}/(\text{h} \cdot \text{mm Hg})$,尿素清除率 $> 100 \text{ mL}/\text{L}$, β 2-微球蛋白清除率 $> 20 \text{ mL}/\text{min}$ 。高通量透析器具有高弥散和超滤能力,中分子溶质清除率为普通透析器的两三倍,超滤率为普通透析器3~10倍。

超通量透析膜:相对于高通量透析膜,超通量透析膜有更高的对流和内滤过能力,能更有效地清除低分子量蛋白如糖基化终末产物、羧基化终末产物、同型半胱氨酸和 β 2微球蛋白。超通量膜 $K_{uf} > 60 \text{ mL}/(\text{h} \cdot \text{mmHg})$,故也称蛋白漏出膜(protein leaking membrane)。因此,不仅有中分子尿毒症毒素被超滤出,同时也存在血浆中白蛋白通过透析膜丢失。该膜对小分子蛋白和小的蛋白结合溶质,如同型半胱氨酸、晚期糖基化终产物均有较好的清除作用,但白蛋白的丢失较高通量膜更多。同时该膜大孔径能允许细菌产物从透析液进入血液中,因此建议使用超纯透析液。

3.4 透析膜的未来发展方向 随着血液透析技术的不断发展,对透析膜的要求越来越高,透析膜材料除要有高渗透性和成膜后能除去血液中的有害成分外,还要有良好的生物相容性。因此,需对现有膜进行共混、接枝、镶嵌及利用等离子体等技术进行改性^[19-21]。现采用的方法有:①利用化学反应在膜材料中加入其他基团。例如,在聚砜膜材料聚乙烯基类的聚合物或共聚物、纤维素及其酯类进行共混,制得中空纤维膜^[22-24]。②利用几种高分子材料物理共混,对于透析膜材料,常引入的高分子材料包括PVP、PEG、人血白蛋白、壳聚糖、磷脂以及某些具有抗凝血作用的物质。③利用低温等离子体等技术对膜材料进行表面改性。利用 SO_2 等离子体对涂在血管金属内支架表层的聚氯二甲苯进行处理,不仅使聚合物表层的亲水性得到了改善,其血液相容性也得到了

提高^[25]。

醋酸纤维膜和血仿膜属天然纤维素膜, 含有较多的羟基、氨基和羧基团, 亲水性极强, 粘附蛋白的能力弱, 因而对甲状旁腺激素的清除率最低。血仿膜是唯一带正电荷的透析膜, 由于血清中的磷带负电荷, 正负相吸, 故血仿膜除一般共有的弥散清除作用外还有使血液中磷吸附在膜上的作用, 从而使其对血磷的清除率高于其他膜, 因此使用血仿膜可有效清除血磷。同时血仿膜是在铜仿膜的基础上发展而来, 其表面羟基被第3级氨基化物覆盖, 有较好的生物相容性, 对于B细胞活化的血清CD23浓度水平、血小板活化程度、炎症反应、出凝血并发症、血清P选择素水平的影响小, 聚砜膜属于合成膜, 为疏水性膜, 超滤系数较高, 生物相容性较好。醋酸纤维膜、聚砜膜、血仿膜对清除血清胱抑素C无差异。鉴于此, 选择血仿膜可以使透析的并发症降低到最少。

4 参考文献

- [1] 于昕.血液透析系统的建立[J].医疗装备, 2003, 16(6):31-32.
- [2] 谢潮鑫, 孟猛, 曾伟杰, 等.血液透析膜材料的生物相容性[J].中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(8):1557-1560.
- [3] 唐克诚, 李谦, 王瑞, 等.血液透析膜材料的研究进展[J].医疗设备信息, 2007, 22(8):49-51, 77.
- [4] 谢飞, 王汉民.不同透析膜对维持性血液透析患者肾性骨病相关因素的影响[J].中国血液净化, 2005, 4(1):10-13.
- [5] 刘丽芳, 郭王, 刘文虎.不同透析膜对维持性血液透析患者血磷清除效果的研究[J].中国血液净化, 2005, 4(4):182-184.
- [6] 郭瑞敏, 于明忠, 赵国东.不同透析膜对维持性血液透析患者血磷的清除效果[J].中国煤炭工业医学杂志, 2005, 8(7):724.
- [7] 王立婧.不同透析膜材料清除血磷的效果及其生物相容性[J].中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(45):8913-8916.
- [8] 刘俊英.血液透析膜的生物相容性与透析并发症[J].中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(13):557-560.
- [9] 王文, 王汉民, 李振江.不同透析膜对维持性血液透析患者B细胞活化的影响[J].临床军医杂志, 2006, 30(4):36-38.
- [10] 田津生, 徐金升, 张怡静.不同透析膜对血透患者血清C反应蛋白及白细胞介素6水平的影响[J].实用医学杂志, 2008, 24(15):2593-2595.
- [11] 孙懿, 刘惠兰.不同透析膜对凝血纤溶功能的影响[J].首都医科大学学报, 2002, 23(1):49-51.
- [12] 王文, 王汉民.不同种类透析膜对维持性血液透析患者P选择素的影响[J].中国血液净化, 2002, 7(7):23-25.
- [13] 叶智明, 史伟, 梁馨琴, 等.不同透析方式及透析膜对清除血清胱抑素C的效果比较[J].新医学, 2006, 37(6):362-363, 381.
- [14] 谢红浪, 季大玺.不同透析膜的生物特性及临床应用[J].肾脏病与透析肾移植杂志, 2004, 13(4):374-377.
- [15] 李立, 王校云.血液净化透析膜的最新进展[J].中国血液净化, 2007, 6(11):610-613.
- [16] 孟猛, 杨媛, 曾伟杰.血液透析膜材料的生物相容性评价[J].中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(41):8155-8158.
- [17] 贾强.透析膜的生物相容性与远期并发症[J].中国血液净化, 2008, 7(2):102-104.
- [18] 卞书森, 张福港, 李晓东.血液透析膜的生物相容性研究进展[J].中国血液净化, 2006, 5(4):205-207.
- [19] 黄宇清, 李建明.血液透析膜的生物相容性[J].中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(49):9739-9742.
- [20] 王海涛, 于洁, 杜启云, 等.血液透析器膜材料研究进展[J].膜科学与技术, 2009, 29(1):96-100.
- [21] 沈艳萍, 卢国元.透析膜材料的发展方向及其生物相容性[J].中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(25):4931-4934.
- [22] 王庆瑞, 吴耀国, 陈雪英, 等.共混聚醚砜中空纤维透析膜的制造方法[P].中国专利:CN1375351A.2001-12-28.
- [23] 王庆瑞, 陈雪英, 段友容, 等.共混聚醚砜中空纤维透析膜、制造方法及其用途[P].中国专利:CN1631501A.2004-11-11.
- [24] 陈雪英, 王庆瑞, 何春菊, 等.人工肾血液透析器新材料及制造方法[P].中国专利:CN1317345A. 2001-05-17.
- [25] Lahann J, Klee D, Thelen H, et al. Improvement of haemocompatibility of metallic stents by polymer coating[J]. J Mater Sci Mater Med. 1999; 10(7):443-448.

2011 年《生物医学工程与临床》杂志征订启事

期刊名称	简介	栏目设置	刊期、邮发代号	联系方式
《生物医学工程与临床》杂志	《生物医学工程与临床》是一本连接临床与生物医学工程的综合性刊物。是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 并已被美国《化学文摘》(Chem Abstract)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ of VINITI)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)等国际检索系统收录。本刊宗旨是以生物医学工程和临床的理论与实践相结合, 涵盖生物医学工程学及其相关的临床医学各学科, 注重生物医学工程学在临床医学中的应用研究和新技术、新经验、新成果的推广。	以生物医学工程高起点为目标, 以突出临床医学为特色, 内容涉及医疗仪器、生物力学、生物材料、人工器官、生物控制、生物医学信息测量与处理等领域的研究, 以及临床工程等方面。临床内容包括影像、超声、介入医学、心电生理、骨科、腔镜、临床检验、放射(射频)治疗、人工器官和血液净化、医疗器械及普外、神经微创、干细胞治疗等	杂志为大 16 开, 96 页, 双月刊(每年单月 25 日出版), 国内外公开发行。中国标准刊号: ISSN 1009-7090, CN 12-1329/R, 可在全国各地邮局订购, 邮发代号: 6-147。也可直接向编辑部邮购。本刊每期定价 10 元, 全年 60 元。	编辑部地址: 天津市第三中心医院院内(天津市河东区津塘路 83 号) 《生物医学工程与临床》编辑部 电话: 022-24382234 84112394, 84112147 022-24382234 E-mail: SGLC@chinajournal.net.cn S-GLC@163.com