

血液净化模式选择专家共识

中国医院协会血液净化中心分会和中关村肾病血液净化创新联盟“血液净化模式选择工作组”

中图分类号: R459.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2019.07.002

前言

近年来,我国终末期肾病(end-stage kidney disease, ESRD)发病率逐年增长并增幅加快,增长速度远远高于人口增速(1.1%),每年约有2%的患者进入ESRD,据CKD-NET报告,我国接受肾脏替代治疗的尿毒症发病率为122.19/百万人口,患病率已达442.13/百万人口^[1]。

慢性肾脏病(chronickidneydisease, CKD)患者肾功能下降到什么程度需要开始肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)? 随着年代的推移,领域专家的观点也在逐渐变化。在血液透析技术刚刚成熟的1970年代,尿毒症患者往往在有严重的并发症时才开始接受透析治疗,当时大量的研究揭示了过晚透析与高死亡率的关系,提倡应尽早开始透析。随后,开始透析的时机变得越来越早,以至于早到患者无尿毒症症状、靠药物即能保持内环境稳定的阶段,但临床研究却发现过早开始透析对患者有害而无利。直至2015年,出台了有利于患者安全的透析开始时机的指南性意见。

进入RRT的患者有3种可供选择的治疗模式,即肾移植(renal transplantation, RT)、血液透析(hemodialysis, HD)和腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)。哪种模式对患者更有益? 针对这个问题的认识,也具有很强的时代和地域特色。

肾移植虽然是肾脏替代治疗中可使患者身体机能恢复的最佳治疗方法,但由于器官供体短缺,我国大部分患者仍需依赖透析疗法来维持生命。其中,超过80%的尿毒症患者选择了接受血液透析治疗。而血液透析本身有很多不同的方式,包括低通量透析(low-flux hemodialysis, LFHD)、高通量透析(high-flux hemodialysis, HFHD)、血液滤过(hemofiltration, HF)和血液透析滤过(hemodiafiltration, HDF)。

鉴于我国依赖RRT维持生命的患者数量急剧增长,尤其是非中心城市患者数量增长迅速。肾脏替代治疗领域急需一套立足现实、简明扼要、可操作的共识,供临床一线工作者使用,以促进血液净化模式选择的规范性,从而保证透析治疗的质量及患者安全和获益的最大化。由此,中国医院协会血液净化中心分会和中关村肾病血液净化创新联盟合力邀请来自全国的24位血液净化领域专家共同讨论并撰写了本共识——《血液净化模式选择》。

本共识项目于2019年1月启动,专家们在借鉴国际经验的同时充分考虑我国的临床实践,进行了3轮充分的讨论并最终达成了共识,于2019年5月最终成稿。本共识包括10章共35条建议,涵盖开始透析的时机、血液透析和腹膜透析的选择、单纯超滤、诱导透析、低通量透析、高通量透析、血液滤过、血液透析滤过、血液透析治疗对水质和透析液品质的要求、血液灌流等10个方面,主要内容集中在做什么(即共识条目)、为什么这么做(即原理部分),未涉及怎么做的具体步骤。

第1章 开始肾脏替代治疗的适宜时机

1 肾脏替代治疗时机

1.1 ESRD开始RRT的时机

建议以ESRD相关临床表现作为开始RRT的主要指征:①患者出现尿毒症心包炎、尿毒症脑病、严重高钾血症、严重代谢性酸中毒、水负荷过重导致肺水肿等危及生命的尿毒症并发症时,应紧急开始RRT;②患者出现ESRD所致且保守治疗无效的营养状况恶化、水负荷过重、疲乏无力、认知损伤、代谢性酸中毒、高钾血症及高磷血症等时,也应开始RRT。

建议当肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) $< 5 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时,应考虑开始RRT。

项目来源:北京医药卫生经济研究会

作者单位:中国医院协会血液净化中心分会和中关村肾病血液净化创新联盟

通讯作者:左力 100044 北京,北京大学人民医院肾内科 Email:zuoli@bjmu.edu.cn

不建议把GFR或血清肌酐水平作为开始RRT的唯一指征,而应结合患者自觉症状综合判断。如果靠合理的饮食控制和药物治疗能维持患者生活质量、无水体质量、营养状况和内环境稳定,则无需开始RRT。

1.2 急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)开始肾脏替代治疗的时机

AKI时是否启动RRT,建议根据肾脏功能是否能满足机体的需求而定。当有下列情况时建议开始RRT:①肾功能急剧下降导致危及生命的水、电解质及酸碱平衡紊乱;②肾脏功能不足以排泄因治疗需要而输入的大量液体和药物。

1.3 连续性肾脏替代治疗的开始时机

因AKI需要RRT治疗的患者,建议根据其疾病状态决定是否选择连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy,CRRT)。当有下列情况时建议应实施CRRT:①血流动力学不稳定;②脑损伤或颅内压升高;③机体呈系统性炎症反应,间断RRT不足以充分清除持续产生的炎症介质;④机体高分解代谢状态,间断透析治疗不能维持内环境稳定。

2 原理

适时开始RRT可有效稳定患者机体内环境,改善症状,提高生活质量和生存率。把握开始RRT的时机非常重要。

2.1 ESRD开始RRT的时机

对于ESRD开始RRT的时机,国内2010年《血液净化标准操作规程》建议的RRT指征^[2]:非糖尿病肾病预估的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $<10\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$;糖尿病肾病eGFR $<15\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 。有下列情况可酌情提前开始RRT:严重并发症,经药物治疗等不能有效控制者,如容量过多包括急性心力衰竭、顽固性高血压;高钾血症;代谢性酸中毒;高磷血症;严重贫血;体质量明显下降和营养状态恶化,尤其是伴有恶心、呕吐等。

2010年IDEAL研究比较了在eGFR $10\sim 15\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 与 $5\sim 7\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 开始血液透析对患者预后的影响,结果提示两者生存率无明显差异。基于这一研究结果,改善全球肾脏病预后组织(kidney disease: improving global outcomes, KDIGO)于2015年更新血液透析充分性临床实践指南(以下简称为2015更新指南)^[3]建议:①达到慢性肾脏病4期(chronic kidney disease 4 stage,CKD4期)eGFR $<30\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 的患者,包括首次就诊时立即需要RRT的患者,应接受ESRD

以及治疗选择的教育,治疗选择包括肾移植、腹膜透析、家庭或透析中心血液透析以及保守治疗。患者的家属及护理人员也应接受上述RRT选择的教育(未分级)。②选择透析治疗的患者,开始维持性透析的决定主要基于对ESRD相关症状和(或)体征的评价,包括蛋白质能量消耗的证据、代谢性异常和(或)容量负荷过重的情况能否通过药物治疗进行安全纠正,而不是在缺乏症状和体征时仅依据特定的肾功能水平就做出决定(未分级)。

2015更新指南强调两点^[4]:①ESRD相关临床表现对开始维持性透析时机的指导作用。以下ESRD相关临床表现是目前比较公认的开始透析治疗的指征:尿毒症心包炎或浆膜炎、尿毒症脑病危及患者生命,是ESRD患者开始透析治疗的绝对指征,甚至需要紧急透析。患者营养状况恶化、持续或难治性水负荷过重、严重的疲乏无力、轻度的认知损伤、难治性酸中毒、高钾血症及高磷血症等常常也提示患者需要开始透析治疗。②不推荐单纯依据特定的肾功能水平决定透析时机。当患者残余肾功能逐步恶化至GFR $<15\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 时需要进行密切监测。如患者无症状,没有最低的GFR作为开始透析治疗的绝对指征。但尽管没有最低的GFR作为透析指征,大多数肾脏学家认为当GFR $<5\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 应考虑开始透析。日本学者认为从预后的角度,即使患者没有ESRD的临床症状,也不建议GFR $2\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 以下再开始透析。

英国国家卫生与临床优化研究所(national institute for health and care excellence, NICE)2018年发布的RRT指南^[5]建议:①遵循NICE《成人CKD指南》中关于参照标准的建议;②当出现日常生活中的尿毒症症状,或生化指标或无法控制的液体超载而造成影响,或无症状但eGFR估计在 $5\sim 7\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 左右时,考虑开始透析;③确保开始透析的决定由患者(或酌情由其家属或护理人员)及其医疗团队共同作出;④在开始透析治疗前,应注意某些症状可能由非肾脏疾病引起。

做出开始透析治疗的决定,理想状况是在患者的充分配合下,有效地缓解尿毒症症状、纠正液体超负荷、并能从与晚期未透析CKD相关的尿毒症状态中完全恢复^[6]。RRT时机的选择应当遵循个体化原则。以患者的获益最大、风险最低为基本原则,来确定合适的透析时机和最佳透析方案^[7]。保守治疗时的密切监测是避免出现严重并发症的关键,除常规的肾功能、电解质酸碱状态及血常规项目外,心功能及骨矿物质代谢相关指标均应密切监测^[8]。

2.2 AKI 开始RRT的时机

AKI是临床常见的急危重症,开始RRT的时机一直存在争议。

2012年KDIGO指南关于AKI的治疗时机是^[9,10]:

①存在危及生命的水、电解质及酸碱平衡紊乱时应紧急启动RRT(未分级);②决定是否开始RRT,应全面考虑患者的临床背景,是否存在能被RRT改善的病情,综合实验室检测结果的变化趋势,而非仅观察尿素和肌酐水平(未分级);③患者肾功能恢复至能满足自身需要时,停止RRT(未分级);④不建议使用利尿剂促进肾功能恢复,或减少RRT时间和频率(2B)。

2016年急性透析质量倡议(acute dialysis quality initiative, ADQI)工作组提出对AKI患者进行精准CRRT治疗^[11,12],治疗时机建议为:当代谢和液体需求超过肾脏能力时,应考虑RRT。

RRT开始需考虑的相关因素有:①疾病严重度和发展,包括AKI严重程度和趋势,电解质和酸碱平衡失调的严重度,液体平衡和液体超负荷的症状,存在AKI/液体超负荷导致的器官功能障碍;②RRT的必要性,包括无RRT肾脏功能早期恢复的可能性,AKI/液体超负荷引起的潜在并发症,伴随的急性器官功能障碍;③RRT的风险,包括血管通路,血流动力学不稳定,感染,微量元素/水溶性维生素/药物的清除;患者约束;④其他因素,包括患者及家属意愿,总的治疗目标,设备和护理人员的可用性,医疗费用。

ADQI指出开始急性RRT的决定应该个性化,而不是仅基于肾功能或AKI的阶段。RRT的启动应由肾脏满足需求的能力决定,需求由非肾性合并症、急症的危重程度以及溶质和液体负荷所决定。在危重患者中,肾脏的需求包括3个主要因素:①疾病的危重程度,其主要取决于炎症程度、循环的稳定以及代谢的压力;②溶质和液体的负荷状况;③潜在的慢性疾病,如有无慢性心、肺、肝疾病和年龄。肾脏功能的供需失衡为动态变化,应当定期评估。由于急性疾病的严重程度以及溶质和液体的负荷是持续变化的,因此,肾脏的供需平衡也不断在变化,为避免在不平衡持续加重的患者中延误RRT治疗,或者在不平衡持续减轻患者中过度RRT治疗,因此需要定期评估,每天至少评估1次。一旦决定启动RRT,就需要立刻实施,通常在3h内。

有关AKI患者RRT的适宜时机,由于临床研究采用的判断标准缺乏一致性,目前尚无法得到确切的结论。基于AKI生物标志物的治疗策略尚有待进一步的临床试验证实。尽管目前缺乏统一的RRT启动

时机标准,AKI患者仍应尽早地根据本身病情的动态变化去开展RRT治疗。对待不需要RRT的AKI患者,不应该过早干预;而对于需要的患者,也不应该延误。

2.3 CRRT的开始时机

CRRT目前已不单纯用于治疗AKI、ESRD患者,在急危重症患者的抢救治疗中也广泛应用。临床应用目标是清除体内过多水分及代谢废物、毒物,纠正水、电解质紊乱,确保营养支持,促进肾功能恢复及清除各种细胞因子、炎症介质^[13]。应用于肾内科疾病,如严重高钾血症、水中毒、严重代谢性酸中毒、危重尿毒症等;非肾脏相关疾病,如急性肺水肿、慢性心力衰竭、药物及毒物中毒、严重乳酸酸中毒、横纹肌溶解综合征、肝性脑病、重症肌无力、急性溶血、多脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、急性坏死性胰腺炎等。

《血液净化标准操作规程》建议的AKI进行CRRT的指征^[2]是:急性单纯性肾损伤患者血清肌酐 $>354\mu\text{mol/L}$,或尿量 $<0.3\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,持续24h以上,或无尿达12h;急性重症肾损伤患者血清肌酐增至基线水平2~3倍,或尿量 $<0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,时间达12h,即可行CRRT。对于脓毒血症、急性重症胰腺炎、MODS、ARDS等危重病患者应及早开始CRRT治疗。

我国《血液净化急诊临床应用专家共识》建议^[14]一旦出现危及生命的容量、电解质和酸碱平衡等异常,即应紧急行CRRT。对于危重症患者伴有的AKI应早期开始CRRT治疗。液体超负荷(fluid overload, FO)是开始CRRT治疗的重要指标之一,当累积的体液超过体质量10%时定义为FO。

在患有AKI和MODS的重症患者中CRRT可以实现并维持体液、电解质、酸碱和尿毒症溶质的稳态。可提供营养支持,肠外药物,输血和其他液体摄入,能够预防AKI的明显并发症。在危重疾病和MODS的背景下,CRRT可以提供减轻不良非肾脏器官(即心脏,肺,脑)相互作用的重要平台。因此,早期CRRT启动在生物学上是合理的,临床上也合乎逻辑。尽管采用何种指标、如何界定仍无定论,但多数研究结果认定尽早接受CRRT的疗效优于晚接受治疗^[15]。只要存在药物治疗无效的水钠潴留、心力衰竭、肺水肿等并发症和严重的电解质、酸碱平衡紊乱,以及需要立即清除体内蓄积的毒素、炎症介质等危及生命的因素等,即可开始CRRT治疗。

第2章 血液透析和腹膜透析的合理选择

1 透析方式的选择

当患者进入CKD4期,即应开始进行RRT的宣教,充分告知血液透析和腹膜透析的适应证和禁忌证、优点和缺点。应根据患者意愿,由患者、家属与医务人员共同协商决定患者将来的RRT模式。

2 原理

2.1 透析方式

HD(包括医院、家庭或夜间透析)、PD和RT是RRT的主要方式。成功的RT可完全恢复肾脏功能,迅速纠正或改善患者的尿毒症症状及其并发症,如肾性贫血、高血压、慢性肾脏病-矿物质与骨代谢紊乱(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD)等。不仅可以节约治疗费用,而且能够为患者提供最好的生活质量和最长的预期寿命^[16]。但肾移植的不足之处在于供体不足,且长期服用免疫抑制剂容易导致严重感染、肝功能损害、骨髓抑制、恶性肿瘤的风险增加^[17]。

对于大多数ESRD患者来说,HD或PD是其主要RRT方式,患者的经济状况、文化水平、对某种透析方式的满意度以及对治疗的坚持,甚至医生个人的见解都会影响患者的抉择。家庭透析无论是PD还是HD,远比医院透析费用低,但目前两者还未普及。

美国埃默里大学学者提出了iChoose Kidney肾脏风险计算器^[16,18],可用于教育患者关于肾脏疾病可用治疗方案的风险。该工具根据透析开始时患者的人口统计学和临床病史,显示不同治疗方案(透析或移植)对患者生存风险(存活的可能性)和死亡率(死亡的可能性)的估计,从而指导患者做出合理选择。

2.2 透析前教育的意义

透析前教育可使患者获益更多,有效的透析前教育涉及向患者提供与做出决定相关的信息,包括RRT与保守治疗,透析与肾移植(活体或死亡供体),家庭透析与中心血液透析,家庭腹膜透析与家庭血液透析等的比较^[19]。肾移植前透析方式的选择很重要,对移植前透析方式选择的教育需要考虑多方面因素,包括对肾移植的影响,短期和长期结果以及对生活方式的影响^[20]。

欧洲肾病患者联合会调查发现,多数患者对在中心血液透析(90%)和移植(87%)方面提供的信息比对腹膜透析(79%)或家庭血液透析(61%)提供的信息更满意。参与治疗模式的选择与提高治疗满意度有关。许多受访者(64%)并不记得接受过如何在日常生活中管理肾脏疾病的相关教育。因此,让患者自

由选择肾脏替代方式仍有提升空间^[21]。

2.3 腹膜透析的特点

PD利用腹膜作为透析膜,操作简单,不必全身肝素化,居家透析即可,对中分子物质清除效果好,对血流动力学影响小,并能较好地保护残余肾功能(residual renal function RRF)。但PD丢失蛋白较多,易发生蛋白营养不良和腹膜炎^[22]。目前腹膜透析有间歇性腹膜透析、持续性非卧床腹膜透析和自动腹膜透析3种。

PD无需体外循环,心血管稳定性好,是伴有严重心脑血管疾病、糖尿病及老年患者首选的透析方法。PD对饮食限制少,对儿童的生长发育影响小,且可免除透析时的穿刺痛苦,特别适用于儿童患者;不需要肝素化,有出血倾向的患者可采用PD;没有血流动力学的骤然变化和体液容量、血溶质浓度的剧烈波动,从而避免或减少了由于内环境不稳定而产生的透析并发症如失衡综合征、心律失常等。PD患者能自由活动,全日工作,而且操作易掌握,不需依赖机器或他人,可在家里进行透析,安全简单。患者更具独立性,能增强自尊和自信,提高生活质量^[23]。

国内HD患者集中在医院或透析中心,易于管理。PD多为家庭式,需要患者自我管理。PD远期疗效没有HD占优势,但有利于保护患者的RRF,而且更有利于患者生活和回归社会^[23,24]。有研究表明,新开始RRT的患者中,PD较HD患者的存活率高,对前24个月进行HD或PD患者的不良风险事件发生率分析表明,PD患者的死亡率比HD低48%^[25]。总之,HD和PD各有优势,到目前为止,仍没有定论指出HD优于或劣于PD^[26],但PD的技术失败率高于HD。

2.4 特殊人群患者的透析方式选择

年龄可影响透析生存率,年龄 ≥ 65 岁的PD患者死亡率明显高于常规HD患者,糖尿病和长期透析患者死亡风险的增加更加明显。相反,年龄 < 65 岁的PD患者存活率较高^[27]。

糖尿病会影响PD和HD的总体生存差异。糖尿病和年龄、性别之间存在相互作用。年轻的糖尿病患者,在PD前2年相比常规HD有较低的死亡风险。而老年糖尿病患者,尤其是女性,选择常规HD更好。老年糖尿病患者预后恶化的原因与含糖腹膜透析液对人体代谢和血糖的不良影响有关。此外,女性糖尿病患者的腹膜炎风险高于女性非糖尿病患者。

体质量指数(body mass index, BMI)可能对透析生存产生影响。高BMI($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$)的HD患者有较高的存活率,而肥胖与PD死亡率之间的关系则不确定。与HD相比,糖尿病PD患者的相对死亡风

险随着BMI的增加而增加。然而,体质量过轻,BMI<18.5到<20.9 kg/m²者,预后不良。

2.5 血液透析和腹膜透析的禁忌证

HD无绝对禁忌证^[2],出现以下情况慎用:颅内出血或颅内压增高;药物难以纠正的休克;严重心肌病变并有难治性心力衰竭;活动性出血;精神障碍不能配合治疗。

PD的绝对禁忌证包括^[28]:腹腔长期慢性炎症或腹膜广泛粘连或纤维化、腹部或腹膜后手术导致严重腹膜缺损、外科无法修补的疝。腹膜透析的相对禁忌证包括:腹部手术3天内,腹腔置有外科引流管;腹腔有局限性炎性病灶;肠梗阻;腹部疝未修补;严重炎症性或缺血性肠病;晚期妊娠、腹内巨大肿瘤及巨大多囊肾;严重肺功能不全;严重腹部皮肤感染;长期蛋白质及热量摄入不足所致严重营养不良者;严重高分解代谢者;硬化性腹膜炎;不合作或精神病患者;过度肥胖者。

第3章 单纯超滤

1 单纯超滤定义

1.1 定义

超滤(ultrafiltration,UF)是指在血液透析过程中向透析器施加跨膜压,从血液中清除水分的一种治疗手段。单纯超滤(isolated ultrafiltration,IUF)是指不使用透析液和置换液的超滤过程。

1.2 原理

超滤时血容量减少,组织间隙的水分代偿性向血液再充盈,从而补充血容量的下降。由于是代偿过程,血容量是逐渐下降的。由于血液透析导致血液渗透压下降,这对再充盈是不利的。一般情况下,大多数患者能耐受伴有超滤的血液透析过程。但因种种原因出现超滤速度远远超过再充盈速度,则会导致血容量快速下降,患者出现相应临床症状。

导致超滤速度远远超过再充盈速度的原因包括:①因各种原因导致的容量负荷过重。可采用IUF模式清除多余的水分。②设置的干体质量低于实际干体质量。这种情况下,IUF模式无效,应重新设置干体质量。

由于不使用透析液,所以IUF时无弥散发生^[2]。由于是超滤,所以伴有对流的发生。对于筛选系数为1的溶质,IUF不会导致其血浓度变化,例如尿素、肌酐、尿酸、钾离子、钠离子、碳酸氢根等,所以IUF用于重度高钾血症和代谢性酸中毒患者是有风险的;对于筛选系数小于1的溶质,IUF过程中其血浓度会随血容量的下降而上升,例如白蛋白、球蛋白、

β_2 -微球蛋白等,但因血容量下降有限,其浓度上升也有限。

IUF采用容量控制或压力控制模式。具体是何种模式与所使用的透析机有关。当前大多数透析机均采用不同原理的容量控制模式,脱水的准确度和精确度均较高。

IUF已公认是治疗容量超载的方法之一^[29]。IUF通过移除水钠可用于治疗慢性难治性充血性心力衰竭、急性失代偿性心力衰竭和心肾综合征,特别是IUF对使用袢利尿剂后尿钠浓度较低的患者效果好^[30-32]。

2 单纯超滤适应证

2.1 适应证

当患者容量负荷较重而毒素水平不太高时,可选择单纯超滤治疗。这些状况包括:①药物治疗无效的充血性心力衰竭;②药物治疗无效的肾病综合征难治性水肿;③ESRD患者透析间期体质量增长过多。

2.2 原理

推荐的IUF的适应证为:①药物治疗效果不佳的各种原因所致的严重水肿;②药物治疗无效的充血性心力衰竭;③急、慢性肺水肿。

建议IUF可用于^[33]:①防止透析中低血压,可采用IUF和透析交替的方法;②排出ESRD患者第三间隙液体,伴有明显胸水、腹水和心包积液的患者,常规透析难以排出这些液体,IUF有助于上述液体进入血液循环,再从透析器排掉;③作为序贯透析的组成部分,以改善患者对透析超滤的耐受性;④抗利尿剂性水肿,如慢性心力衰竭、肝硬化或肾病综合征,对利尿剂不敏感,可用IUF清除水分。

3 单纯超滤方案

3.1 方案

可根据患者的具体情况,单独实施IUF治疗,或序贯进行IUF和血液透析治疗。

3.2 原理

对于肝硬化、肾病综合征、充血性心力衰竭等容量负荷过重者,当尿毒症毒素水平不高,药物治疗无效时,可采取IUF治疗方案。虽然这些患者的容量负荷过重,但往往存在相对有效循环血容量不足(充血性心力衰竭时血容量淤积于静脉系统不参与循环)、绝对血容量不足(肝硬化和肾病综合征时过多的容量蓄积于第三间隙或组织间隙)、或再充盈速度减慢(营养不良、肾病综合征时血浆胶体渗透压下降),患者并不能耐受过大的超滤速率。

根据患者的耐受情况确定超滤速率和超滤时长,使患者体质量在一段时间内逐渐下降,逐步实现

容量平衡。

对于维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者,当其容量负荷过重时,可在常规每周透析次数的基础上增加1次IUF,清除多余的水分。

对于MHD患者,当其容量负荷过重时,也将某一次或几次的常规透析修改为序贯透析(可延长或不延长整体的单次透析时间,这要根据患者毒素水平来决定,尤其是血钾水平和酸中毒严重程度),先实施IUF、再实施血液透析(或相反)。当实施先IUF再HD的序贯透析方案时,一般应设定IUF的脱水速率高于该患者HD时的脱水速率;相反先HD再IUF时,IUF的脱水速率应根据患者的实际情况决定;也可在透析过程中,间断插入IUF。

4 单纯超滤注意事项

4.1 注意事项

当为解决MHD患者透析间期增长过多的体质量而行IUF时,应关注透析不充分所致的代谢废物蓄积问题,尤其是氢离子和钾离子的蓄积问题。

4.2 原理

IUF过程中需监测患者的心率、血压等循环状态指标,有条件推荐监测患者的有效循环血量,依据患者各项指标变化,调整超滤率。此外还需要监测动脉压、静脉压、跨膜压以及滤器的凝血情况,有条件推荐监测凝血参数,动态调整抗凝药物用量,必要时可用生理盐水冲洗滤器。

IUF的注意事项^[2]包括如下。

①对于MHD患者,当为解决容量负荷而将某次透析的时长的一部分改为IUF时,该次透析的毒素清除量是显著减少的。这是因为超滤是以对流方式,蛋白质等大分子物质的血浆浓度随着超滤进程会逐渐升高,但对血浆小分子溶质浓度无影响。这会导致透析不充分问题,如果本次透析距离下次透析间隔时间过长,则在下次透析前可能出现严重高钾血症、酸中毒从而危及患者生命。

②IUF时体外循环的血液未被加热,导致体温下降。这可能导致患者不适,还会增加血液粘度,影响超滤效果。因此,IUF过程中应注意给患者保暖。

③患者红细胞比容(hematocrit, Hct)水平越高,越容易在IUF过程中因血液浓缩、血液粘度上升而使血流阻力增加。因此对于Hct较高的患者,应适当增加抗凝药物的剂量。也应注意IUF后体循环浓缩高凝和血栓形成风险。

④对于心血管状态不稳定的患者,快速的IUF过程中有出现致命性心律失常、甚至猝死的可能。对这样的患者原则上推荐采用缓慢连续性超滤

(slow continuous ultrafiltration, SCUF)模式治疗。

⑤患者血清白蛋白水平越高,IUF过程中血清蛋白成分越容易黏附于滤器膜上,而影响超滤效果;若血清白蛋白水平过低,血浆胶体渗透压偏低,可以导致IUF过程中血管再充盈不足,容易发生低血压而难以完成超滤目标,此类患者在IUF过程中是否补充人白蛋白等胶体,应依据临床实际情况作出判断。

⑥IUF过程中,血液中电解质成分将随水分等比例清除,因此超滤结束后患者体内各种电解质的总量、尤其是钠离子总量将降低;而超滤引起的有效循环血容量的下降,将刺激交感神经兴奋,促使钾离子从细胞内转移向细胞外,加上机体代谢的产生。因此,超滤结束后患者血清钾水平可能升高。

第4章 诱导透析

1 诱导透析定义

1.1 定义

诱导透析是为新进入透析治疗的患者实施的低效透析。

1.2 原理

当ESRD患者用非透析疗法无法维持生命时,即可考虑透析疗法。HD过程可导致内环境的剧烈波动,需要进行2~5次低效率透析,使患者逐渐适应HD过程,并逐渐过渡到常规透析,避免失衡综合征的发生。所以,诱导透析是一种低效透析,使有透析指征且新进入HD治疗的患者逐渐适应的过程。

失衡综合征最早由Kennedy报道于1962年^[34],其发生机制目前尚有争议,主要包括尿素反向效应学说^[34]、脑组织反常性酸中毒学说和特发性渗透性物质假说^[35]等,其中以尿素反向效应学说最为广泛认同。

对于ESRD患者,透析前尿素在体液中均匀分布,细胞内外的浓度也相同^[36],虽然有血脑屏障的存在,脑脊液和外周血之间也无渗透梯度,因此不会产生渗透作用。HD过程是一个在短时间内快速清除尿毒症毒素的过程,一个标准的HD过程,血清尿素下降率可达到65%甚至更高。遗憾的是,HD过程中尿素的下降并不是一室模型^[37,38]。血清尿素的快速下降导致血清尿素浓度低于脑脊液,血液和脑脊液间产生渗透梯度,一方面渗透梯度驱使脑脊液中的尿素向血液中弥散,另一方面血液中水分进入脑脊液。这样脑脊液的尿素浓度又低于脑细胞,水分又自脑脊液进入脑细胞,引发脑水肿和颅内高压。另外几种学说也均认为失衡综合征的病理生理机制是

脑水肿和颅内高压^[39]。

失衡综合征的病理生理结果是脑体积水肿增大、颅内压升高。临床以神经系统功能障碍为主要表现,轻者仅表现为透析后头痛、恶心、呕吐、视物模糊、乏力、倦怠、烦躁、睡眠障碍、血压升高、窦性心动过缓;重者可出现精神异常、扑翼样震颤、定向力障碍、嗜睡,甚至惊厥、癫痫、木僵、昏迷、死亡^[35,40]。

失衡综合征常见于首次透析、诱导透析、尿素或肌酐等毒素较高的ESRD患者;使用大面积或高效透析器;MHD患者停止较长时间后再重新透析时也易发生透析失衡。常常出现于透析过程中或透析结束后不久出现,透析后常持续数小时至24h内消失。稳定透析数年的患者,当透析前后分别进行脑部CT检查时,均可发现患者脑体积水肿性增大^[41,42]。但患者并没有失衡综合征的临床表现,可能是已经耐受了这个脑水肿和颅内压升高的过程。

应对新进入透析的患者实施诱导透析,以避免产生脑脊液和血液过高的浓度梯度,以减少失衡综合征的风险^[43]。诱导透析的其他理由还包括:①新进入透析治疗的患者往往有严重的高钾血症、低钙血症和代谢性酸中毒,而常规使用的较低的透析液钾浓度可导致血钾浓度快速下降从而引发心律失常的机会增加^[44];酸中毒的快速纠正更进一步加快血钾下降速度,并进一步降低血清游离钙浓度,这就更进一步增加心律失常的风险^[45]。另外,血清游离钙浓度下降还导致血管张力下降和心脏收缩力降低,从而增加透析中低血压的风险^[46]。②新进入透析的患者,如果水负荷过重,不应一次大量脱水。这是因为水份有向组织间隙的重分布的趋势(透析过程中,血清渗透压有下降趋势,水份有向周围组织弥散的趋势;另一方面,因血管内静水压下降,组织间隙的水份有向血管内弥散的趋势),更易诱发低血压。

2 诱导透析适应证

2.1 适应证

新进入透析的ESRD患者,均应先接受诱导透析。

2.2 原理

HD导致透析失衡是必然的,因此必须对全部新开始透析的ESRD患者实施诱导透析,即低效透析,避免透析失衡综合征导致临床症状的发生。

当稳定透析的患者因种种原因变得病情不稳定时,例如脑出血、脑血栓或中枢神经系统感染等情况时,透析过程可加重脑水肿,甚至危及患者生命。患者进入稳定透析阶段后,因其他并发症变得病情不稳定时,仍然可能需要降低透析效率并增加透析频率,称为低效透析,不称为诱导透析。

3 诱导透析方案

3.1 方案

①建议通过采用小面积和面积相关溶质转运系数(KoA)低的透析器、低血流速、低透析液流速、短透析时间等措施来实施诱导透析,也可以联合使用这些措施中的某几个。建议首次透析时可综合采用如下1种或多种措施:选用膜面积 $\leq 1.3\text{m}^2$ 和KoA $< 500\text{ml/min}$ 的透析器、设定血流速为 $100\sim 200\text{ml/min}$ 、设定透析液流速为 $200\sim 500\text{ml/min}$ 、设定透析时间在2h以内。通过2~5次诱导透析逐渐过渡到常规透析。

②若患者经过诱导透析期仍不能耐受常规透析,建议可通过增加血浆渗透压、持续低效透析、血液滤过或CRRT等治疗方式,帮助患者逐渐过渡到常规血液透析。

3.2 原理

HD清除毒素的原理是弥散、对流或两者的结合。诱导透析方案的目的是减少失衡综合征的发生风险^[33]。

3.2.1 实施诱导透析的措施

可通过降低血流速、降低透析液流速、使用小面积透析器、缩短透析时间等措施来实施诱导透析,也可以联合使用这些措施^[33,47]。

当低通量透析时,弥散是毒素清除的主要原理。低通量透析的对流量很小,且不影响毒素的浓度。因此采用降低弥散速度的措施即可达到降低透析效率和诱导透析的目的。采用低通量透析作为诱导透析方式时,可通过使用小面积透析器、降低血流速、降低透析液流速、缩短透析时间等来降低溶质的弥散速度和弥散量。

3.2.1.1 如何保证透析充分性 降低血流速和透析液流速常规的透析方案,为保证透析充分性,需要保证一定的血流速和透析液流速。血流速和透析液流速越快,透析膜两侧的溶质浓度差就越高,溶质的弥散速度就越快,透析效率就越高^[38]。但因为血液中溶质浓度是一定的、透析器的大小和膜面积也是固定的,当血流速快到一定程度后,已经达到透析器的弥散限度,再增加血流速已经不能进一步增加溶质弥散速度;而且血管通路可以提供的血流速是有限度的、过快的血流速也是不安全的。稳定的每周3次透析的成年患者,其常规透析的血流速一般设定在 $200\sim 300\text{ml/min}$ 左右,体质量更小的可适度减低血流速;大体质量者可适度调高血流速,最终目标是单次透析的尿素清除指数(spKt/V_{urea})达到至少1.2以上。

诱导透析时,应适当降低血流速来实现低效透析。一般初次透析时可选择血流速100~200ml/min,低体质量者可能需要更低的血流速。具体应将血流速设定到多少,应根据患者的实际情况。例如当患者呈高凝状态时,可使用较高的血流速以减少凝血机会,但应选择更低K₀A的透析器、更低的透析液流速或更短的透析时间;再例如当患者毒素水平极高或酸中毒很严重,且使用较高的血流速、较高的透析液流速或较高效率的透析器时,虽然可以设定更短的时间(例如1~2h)以保证有限度的毒素下降,但因毒素水平下降过快而发生不良事件。

常规透析时,透析液流速一般设定500ml/min,这个流速适合血流速200~400ml/min的情况,是最经济的毒素清除方案,进一步增加透析液流速并不能明显提高毒素清除能力^[38]。诱导透析时,为减少失衡综合征的发生,可设定透析液流速在200~500ml/min;亦可设定血流速为常规血流速,仅降低透析液流速,适合高凝状态的患者;或降低血流速而维持常规透析液流速,适合大多数患者;或将两者流速均降低,适合体质量较小、毒素水平极高的患者。具体把血流速和透析液流速做怎样的匹配,需要根据患者的具体情况,例如当患者高凝状态不允许使用低血流速时,则可降低透析液流速。

当患者能耐受前次透析时,在随后几次透析时逐渐调整血流速和透析液流速到常规状态。

3.2.1.2 选择透析器 使用小面积和低K₀A透析器。透析器有一个重要特性是在特定血流速和透析液流速下的不同分子量的溶质的清除率。这个清除率受透析器的纤维丝内径、纤维丝内表面积、纤维丝孔径大小和多少、纤维丝厚度等几个因素影响。透析器出厂时,这个特性就已经固定下来了,K₀A也就固定了下来。随着透析膜技术的发展,为了提高透析膜的弥散效率,透析膜的内径越来越小、膜厚度越来越薄,不同透析器的内径、孔径分布和纤维丝厚度变得十分接近,膜面积成了影响透析效率的最大因素^[48,49]。

诱导透析时,可选用小面积和低效率(K₀A<500ml/min)的透析器。当无小面积透析器可选时,如果患者病情允许,可通过降低血流速或透析液流速的方法降低毒素清除速度,通过缩短透析时间的方法减少毒素清除总量。大多数为成人服务的透析室并不准备小面积透析器,因此常常把常规大小的透析器用于诱导透析,而通过调整其他透析参数如联合采用降低血流速、透析液流速、缩短透析时间等一种或几种措施来达到低效透析的目的。

3.2.1.3 诱导透析时间 缩短透析时间常规的血液透析时长为3.5~5.0h。为避免血清毒素大幅下降导致的失衡,一般可缩短透析时间。首次透析可根据患者血尿素的浓度及血浆渗透压,决定透析时间,如果血尿素浓度较高,例如大于42.8mmol/L,血浆渗透压大于350mOsm/(kg·H₂O),透析时间最好控制在2h之内^[48,49]。次日或隔日再行透析时,应重新评估。假如透析前血清尿素水平<100mg/L(36mmol/L),第2次透析的时间通常可增加至3h,或根据患者前次的治疗反应逐渐延长透析时间。大多数患者可在2~5次治疗后适应透析过程,并过渡到常规透析时长,并使用常规透析器;个别患者的诱导透析过程可长达数月。

总之,可联合使用上述措施达到诱导透析的目的。若经上述处理,患者仍长时间不能耐受治疗过程,则应考虑其他肾脏替代治疗方式。

3.2.2 诱导透析过渡到常规透析

当患者经5次治疗仍不能过渡到常规透析时,可考虑采用如下措施减少透析过程中症状,帮助患者逐渐过渡到常规透析。

3.2.2.1 减少失衡综合征发生 提高血浆渗透压可在透析过程中输入渗透性物质,以减少血浆渗透压的下降。由于甘露醇主要分布在细胞外液,不进入细胞内,早年有学者采取静脉输入甘露醇或甘油^[50]的方法来降低透析所造成的血液与脑组织之间的渗透压差,减少失衡综合征的发生。但由于甘露醇几乎不代谢,在下次透析时被透析器清除,这可进一步增加失衡综合征的发生风险。目前建议在透析过程中输注高浓度葡萄糖或高浓度氯化钠溶液来降低透析所产生的血液和脑脊液之间的渗透压梯度^[42],并逐渐减少渗透物质的使用量,过渡到常规透析。

3.2.2.2 维持血流动力学稳定 持续低效透析(sustained low-efficiency dialysis, SLED)是一种延长时间(6~10h)、减少血流速和透析液流速的间断血液透析。经典的血流速是200ml/min,透析液流速是100~300ml/min。可以使用常规的血液透析设备,维持较低的血流速和透析液流速。这种模式不仅有利于体内毒素及过多水分的清除,还可维持血流动力学的稳定,减少失衡综合征发生。

3.2.2.3 如何选择HF、HDF治疗 血液滤过当使用HF时,对流是毒素清除的主要原理。一般来说,HF对小分子毒素的清除能力较差。我国有学者把HF、HDF用于诱导透析的临床效果与常规低通量透析进行了比较,发现血液滤过能达到与低通量透析相似

的诱导透析效果,甚至发生头痛等不良事件的风险更低^[51-53]。例如给1个体液量为40L的患者用后稀释法HF补充置换液20L时,会得到一个温和的尿素下降率,单室尿素清除指数(spKt/V_{urea})接近0.5。前稀释法HF时,毒素的清除能力更低。因此当上述低效透析方法无效、氮质血症显著、病情危重、心血管功能不稳定的患者,可考虑以血液滤过作为诱导透析手段^[51-53],病情稳定后转为常规HD。

4 诱导透析注意事项

4.1 注意事项

①推荐用尿素下降量和下降率来评价诱导透析的效果。进行初次诱导透析时,建议血清尿素浓度下降不超过20mmol/L、下降率不超过30%~50%。

②根据患者对前次治疗的反应,在随后的2~5次诱导透析过程中,将尿素下降率逐渐提高到65%以上并进入常规透析治疗。

4.2 原理

①血浆渗透压主要由血浆蛋白、钠离子、氯离子、葡萄糖、钾离子和尿素产生。透析过程中前5种物质的浓度变化不大,因此透析过程中的血浆渗透压的下降主要是由尿素清除引发的。

查阅文献未发现关于诱导透析时应控制的血浆渗透压下降量或下降速度合适范围。但当血液透析导致血浆渗透压短时间内下降超过30mOsm/(kg·H₂O)时失衡综合征症状的风险明显增加^[33]。本共识建议将透析过程中血浆渗透压下降量控制在小于20mOsm/(kg·H₂O)以内。因血浆渗透压测量并不普及,而血浆渗透压的下降主要由尿素清除引起,故本共识建议诱导透析的初次透析时,血清尿素下降量不超过20mmol/L,并且尿素下降率不超过30%~50%。

②1次常规透析可使尿素下降至少60%以上,例如透析前尿素40mmol/L,透析后下降到15mmol/L,尿素下降率为62.5%,此时由尿素产生的血浆渗透压下降大约为25mOsm/(kg·H₂O)。对于常规稳定的透析患者,由于透析一定会导致血液和脑脊液之间的渗透梯度,从而产生脑水肿,但大多数患者并无失衡综合征症状,可能是已经耐受了这个脑水肿和颅内压升高的过程。

对于新进入透析的患者,血浆渗透压短时间内下降超过30mOsm/(kg·H₂O)时失衡综合征症状的风险明显增加,应避免产生脑脊液和血液之间过高的浓度梯度,以减少透析失衡综合征引发临床症状的机会。因此,对于诱导透析患者可通过对血清尿素下降率的监测,在随后的2~5次诱导透析过程中,将尿素下降率逐渐提高到65%以上并进入常规透析治疗。

第5章 低通量透析

1 低通量透析定义

1.1 定义

LFHD是指用低通量透析器实施血液透析的过程。通常把 β_2 -微球蛋白(beta 2 microglobulin, β_2 -MG)的筛分系数为0, $K_{uf} \leq 10 \text{ml}/(\text{mmHg} \cdot \text{Hr})$ 的透析器定义为低通量透析器。

1.2 原理

透析器是实施血液透析的关键,而透析膜则是关键中的关键,很大程度上决定了患者治疗效果的好坏。目前临床上广泛使用的是空心纤维透析器,按其膜的通透性可以分为低通量透析器,高通量透析器、血液滤过器和血浆分离器。选择合理的透析器对ESRD患者的疗效和预后至关重要,应在熟悉透析器的类型、重要参数的基础上根据患者的病情选用合适的透析器。

LFHD是指用低通量透析器实施血液透析的过程。对于透析膜的通量评价参数主要包括清除率和超滤系数(ultrafiltration coefficient, K_{uf})、筛分系数。一般认为低通量透析器对尿素和肌酐(小分子物质)清除率较高,可分别达到180~190ml/min和160~172ml/min,对维生素B₁₂(中分子物质)的清除率较低,而几乎不能清除以 β_2 -微球蛋白为代表的中大分子物质。其 K_{uf} 一般在4.2~8.0ml/(mmHg·Hr),国外一些大型RCT研究中,通常把低通量透析膜定义为: β_2 -MG的筛分系数0, $K_{uf} \leq 10 \text{ml}/(\text{mmHg} \cdot \text{Hr})$ ^[54]。

2 低通量透析适应证

2.1 适应证

LFHD适合处于诱导透析治疗期、需要低效透析的患者。当透析室不能制备超纯透析液而不能实施HFHD时,LFHD是可选的治疗模式。

2.2 原理

LFHD时,透析液中的内毒素片段不易弥散或对流进入血液,因此初进入透析的患者更易耐受LFHD过程。HFHD或HDF同时存在弥散和对流,比LFHD的溶质清除效率高。诱导透析是一种低效透析,因此不适合采用HFHD或HDF模式实施诱导透析。

因全身病变或中枢神经系统病变导致中枢神经系统不稳定时的情况,同样适合低效透析。与诱导透析一样,此时采用LFHD是合理的。

由于非超纯透析液的细菌和内毒素的允许含量高限较高,用这种透析液实施HFHD时内毒素或其片段可弥散或对流进入患者血液导致不良反应。因此

使用非超纯透析液的透析过程不能是HFHD,更不能是HDF。

当前,我国大多数患者在接受LFHD治疗,大量患者依赖LFHD存活。LFHD除了能够有效延长MHD患者生命外,还具有容易耐受、经济和对透析用水质量要求相对较低等优势,在一些发展中国家、经济欠发达地区仍有广泛应用前景^[3]。

3 低通量透析方案

3.1 方案

LFHD的 $spKt/V_{urea}$ 和残余肾功能合计的标准化尿素清除指数($stdKt/V_{urea}$)每周应达到至少2.1。

3.2 原理

LFHD方案包含的要素很多,例如每周透析次数、每次透析时长、干体质量设定、抗凝剂选择、血流速、透析液流速等。本共识第4章第3部分中提到了这些参数中的一部分的设定原理,全部讨论这些变量超出了本共识的范围,本共识仅仅关注LFHD的充分性,即 $stdKt/V_{urea}$ 。

透析充分性与患者预后密切相关,快速而准确测定透析充分性非常重要。临床上通常选用测定能自由通过半透膜的小分子物质的清除率来评估血液透析充分性,其中尿素由于具有浓度丰富、测定经济方便、结果可靠等优点应用最为广泛^[3]。由单室尿素动力学模式计算的 $spKt/V_{urea}$ 与患者预后显著相关,是迄今评价和确定透析剂量最常用的指标^[55]。

$spKt/V_{urea}$ 的测定方法有多种,其中通过检测患者透析前和透析后血清尿素浓度用尿素动力学模型来计算 $spKt/V_{urea}$ 的方法最为方便常用。它反应了透析全过程中整体或平均的尿素清除率并具有患者特异性,被KDOQI指南推荐并规定了详细的透析前后采血方法^[56]。2006年KDOQI基于HEMO等研究结果^[57,58],为残余肾功能 $<2\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 且每周3次透析的患者,推荐的单次血液透析的 $spKt/V_{urea}$ 的目标值不应低于1.2,最佳为1.4^[56],2015年更新的指南中继续维持了这一目标值。

随着对CKD认识和管理水平的提高^[59],很多患者进入MHD时仍有较好的RRF。RRF有利于透析患者的水分控制、毒素排出,并与生存率密切相关,其透析充分性评估方法也与无RRF的透析患者不同,需要考虑到RRF^[60]。此外,对越来越多的短时频繁透析、每日透析、家庭及夜间透析等不同透析模式,其充分性评估也不同于每周3次的常规患者^[61]。因此,对这些患者,推荐采用 $stdKt/V_{urea}$ 来评估透析充分性。

$stdKt/V_{urea}$ 被认为是一种“连续性的等效清除率”,包括透析超滤清除的部分和残余肾功能^[62]。 $stdKt/V_{urea}$ 的产生是试图基于HD和PD患者平均溶质浓度的比较来解释高频透析和持续性透析治疗(也包括RRF)比低频间断性HD能改善透析充分性。2006年KDOQI的指南基于每周3次透析患者最低 $spKt/V_{urea}$ 要求及其与 $stdKt/V_{urea}$ 的转化关系,推荐每周的 $stdKt/V_{urea}$ 至少应达到 $2.0^{[56]}$ 。2015年的新指南中推荐对所有非每周3次透析的患者采用 $stdKt/V_{urea}$ 评估透析充分性,包括超滤清除和RRF,并明确其目标值为佳为2.3,最小应大于2.1^[3]。但其证据级别为未分级,还需要更多RCT研究支持。

综上所述,我们认为LFHD患者,其透析和RRF合计的 $stdKt/V_{urea}$ 每周应达到至少2.1。对RRF $<2\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 的每周3次常规透析患者,也可采用 $spKt/V_{urea}$ 评估透析充分性,单次透析的 $spKt/V_{urea}$ 目标值为1.4,最低值为1.2。

4 低通量透析注意事项

4.1 注意事项

对长期接受LFHD的患者,应注意中大分子毒素滞留的问题。

4.2 原理

大量ESRD患者依赖低通量透析存活,但低通量透析不能清除中分子和大分子毒素。随着病程延长,中大分子蓄积会越来越明显。近20年的研究已经表明,能清除中分子和大分子的HFHD和HDF能更进一步改善患者的远期预后,这些内容将分别在第6章和第8章介绍。

第6章 高通量透析

1 高通量透析定义

1.1 定义

HFHD是指使用高通量透析器和超纯透析液进行的血液透析。

我们推荐符合下列3个条件的透析器为高通量透析器:① $\beta_2\text{-MG}$ 筛分系数超过0.6;②血流速 $300\text{ml}/\text{min}$ 、透析液流速 $500\text{ml}/\text{min}$ 条件下 $\beta_2\text{-MG}$ 清除率超过 $20\text{ml}/\text{min}$;③Kuf超过 $20\text{ml}/(\text{mmHg}\cdot\text{Hr})$ 。

1.2 原理

目前国内外对高通量透析器的透析膜参数尚无完全统一的定义,但基本都根据透析器的Kuf、 $\beta_2\text{-MG}$ 清除率、 $\beta_2\text{-MG}$ 筛分系数等对其进行分类。

透析器对水的通透能力以Kuf表示;血液透析器对溶质的渗透能力以筛分系数、和溶质清除率表示。确定的透析器的性能在出厂时已经确定,但出

厂后的复用过程对其性能是有影响的^[63]。

Kuf与溶质清除率是2个不同的概念,从理论上讲Kuf大的透析器溶质清除率(特别是中大分子毒素的清除率)不一定高。但事实上,几乎所有透析器的通量和溶质清除率具有良好的相关性,高Kuf透析器,也意味着溶质清除率也高。

在HEMO研究^[57]中高通量透析器被定义为Kuf>14ml/(mmHg·Hr),β₂-MG清除率>20ml/min。而在MPO研究^[54]中,高通量透析器的定义为Kuf≥20ml/(mmHg·Hr),β₂-MG筛分系数>0.6。2005年Iki-zler TA等将高通量透析器定义为Kuf≥15ml/(mmHg·Hr),β₂-MG清除率>20ml/min,KoA>450ml/min^[64]。而日本开发的透析器5级分级系统^[65](表1)中,以β₂-MG的清除率对透析膜的通透性进行分级,等级越高通透性越好,其中4级以上为高通量透析膜,要求在血流速>200ml/min、透析液流速>500ml/min的条件下,β₂-MG清除率≥70ml/min。

表1 日本透析器分级系统

透析器分级	β ₂ -MG<以下清除率(ml/min)
I	10
II	30
III	50
IV	70
V	>70

注:β₂-MG:β₂微球蛋白。

结合国内外文献结果,我们推荐满足下列3个条件的透析器为高通量透析器:①β₂-MG筛分系数超过0.6;②血流速>300ml/min、透析液流速>500ml/min条件下,β₂-MG清除率超过20ml/min;③Kuf超过20ml/(mmHg·Hr)。

2 高通量透析适应证

2.1 适应证

HFHD适合已完成诱导透析的ESRD患者,并且在特定患者群体中有明确的生存获益。

2.2 原理

HFHD指使用高通量透析器实施的血液透析。HFHD对以尿素为代表的小分子物质的清除能力与LFHD相同或相似,对以β₂-MG为代表的中大分子的清除增加。

HFHD的上述益处除了来自于溶质的弥散,还来自于透析过程中通过透析器的内超滤,即透析液自其入口处对流进入血液,而从透析液出口处又从血液侧等量对流进入透析液。此内超滤过程通过对流方式清除因布朗运动幅度较小而不易弥散的中大分子溶质。

之前曾有较多回顾性研究发现HFHD可改善MHD患者的生存预后,但由于回顾性资料受多种因素的影响而干扰研究结果^[66]。美国在2002年开始进行HMEQ研究^[67,68],这是一个设计严谨的随机对照研究,结果显示HFHD在增加MHD患者总体生存率、降低住院率、提高血清白蛋白水平与LFHD并无显著的统计学差异($P>0.05$),但在亚组分析中仍发现部分有益的结果。而MPO研究^[69]则发现相对于LFHD治疗,HFHD治疗在血清白蛋白水平<40g/L的MHD患者可获得显著的生存益处($P<0.05$)。

大多数临床研究都证实HFHD相比LFHD能更有效的清除中、大分子物质,一些观察性研究也发现HFHD可能会改善患者生存率^[70-72]。3个大型随机对照研究^[54,57,73]大都显示HFHD的益处,尤其是在糖尿病、低蛋白血症、长透析龄的患者。荟萃分析的结果虽然未发现HFHD可降低MHD患者全因死亡率,但心血管死亡率明显改善^[74]。

结合既往文献研究,我们认为对于处于诱导透析阶段的ESRD患者,选择低通量透析器实施低效率透析是适当的;对于稳定透析阶段的透析患者,实施HFHD的益处是明确的,尤其是在某些特定人群中,HFHD在以下患者中有可能更多的获益。

①有心血管疾病高危因素的MHD患者。心血管并发症为MHD患者最常见的死亡原因之一。HEMO研究发现HFHD可能降低MHD患者心血管疾病死亡的风险^[67,68]。可能源于以下机制:a.改善血压。MHD患者通常合并高血压,甚至是顽固性高血压。长期高血压导致心脏压力负荷过重,引起心肌肥厚、扩大,导致心功能不全。在血压升高过程中起重要作用的肾素、内皮素、血管紧张素II等均为中大分子毒素,HFHD相对于LFHD更有效的清除这些毒素,改善MHD患者血压水平^[75]。b.调节脂质及糖代谢。HFHD能通过改善血脂代谢水平减少MHD患者心血管疾病发生的风险,Blankestijn PJ等将患者从LFHD改为HFHD,6周后发现血脂谱明显改善^[76]。此后也有大量报道均提示HFHD能明显改善MHD患者的脂谱异常^[77-79]。另有研究比较了费森尤斯F8聚砜膜LFHD透析器和FX80新型HFHD透析器,发现HFHD还能改善MHD患者的胰岛素抵抗^[80],调节糖代谢。血脂谱和血糖代谢水平的改善,有利于MHD患者血管内皮细胞的保护^[81,82],减少心血管疾病不良预后的发生。c.降低心血管疾病相关的蛋白结合毒素的水平。研究表明对甲酚硫酸盐(p-cresyl sulfate, PCS)、吲哚硫酸盐(indoxyl sulfate, IS)等中大分子物质血浓度增加与MHD患者心血管事件的发生

和死亡密切相关。PCS通过增加淋巴细胞的氧化爆发活性,从而引起机体氧化应激反应造成心血管毒性^[83]。高IS水平与MHD患者心血管疾病的标志物如钙磷乘积、低密度脂蛋白、糖基化终产物(advanced glycation end-products, AGE)等相关^[84]。杜邱娜^[85]及国外Krieter等^[86]均发现HFHD可使血液中的PCS和IS明显下降,降低MHD患者心血管疾病发生的风险。d. 改善微炎症及氧化应激状态。MHD患者普遍存在微炎症状态^[87]。微炎症状态导致机体氧化应激增加,导致MHD患者机体动脉粥样硬化和心血管疾病的发生^[88]。HFHD较LFHD能有效增加炎症递质和细胞因子的清除,而且高通量透析膜具有较好的生物相容性,可减弱补体和白细胞活化的作用,改善MHD患者的微炎症状态^[89]。

②有RRF的患者。研究显示HFHD可降低其血浆中植物酚类化合物的累积,从而改善患者的RRF^[90]。2001年的研究显示, HFHD组受试者的RRF显著高于LFHD组^[91]。另1项研究中, HFHD组受试者的每月RRF下降率显著慢于LFHD组^[74]。其机制可能与HFHD的透析膜具有更好的生物相容性、使用超纯透析液^[92]、减轻机体炎症反应、更好的改善MHD患者血压水平等因素有关。

③营养状态较差的MHD患者。MHD患者普遍存在营养不良,大大增加了不良预后的风险。HFHD可通过清除白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)等中大分子毒素,提高患者对红细胞生成素治疗的敏感性^[93],从而改善血红蛋白水平;以及通过降低机体内炎症因子水平,提高透析效果,激活MHD患者自身的补体系统等改善患者的营养状态^[89,94]。2009年欧洲发表的MPO研究发现,相对于LFHD治疗,血清白蛋白水平<40g/L者可从HFHD治疗中获得生存益处^[69]。

④合并CKD-MBD的MHD患者。大量循证医学证明, MHD患者钙磷代谢紊乱与心血管疾病关系密切,高磷血症是导致血管钙化的关键因素,全段甲状旁腺激素(parathyroidhormone, iPTH)是MHD患者心脏纤维化的重要因素之一^[95]。而HFHD较LFHD能更有效的清除MHD患者血清中的磷、iPTH,降低矿物质骨代谢营养不良的发生^[96]。虽然磷酸根分子量不大,但其在血液中与水分子结合,形成相对较大分子量的溶质,布朗运动幅度变小,不易通过低通量透析器,因此采用HFHD或HDF能显著增加对磷的清除。

⑤存在皮肤瘙痒症状的MHD患者。皮肤瘙痒是MHD患者较常见的并发症,严重影响患者的生活质量。透析实践与预后研究 I (dialysis outcomes

and practice pattern study I, DOPPS I) 和 DOPPS II 分别报告MHD患者瘙痒症患病率高达45%和42%,与MHD患者死亡密切相关^[97]。研究发现HFHD较LFHD能更有效的清除MHD患者血清中的磷及iPTH^[96],从而有效改善MHD患者皮肤瘙痒症状^[98,99]。

⑥存在透析相关淀粉样变的MHD患者。研究表明,透析11~14年的患者相关淀粉样变的患病率为46%,透析15年以上者为100%^[100]。与 β_2 -MG清除障碍,从而在机体组织中不断蓄积导致MHD患者出现淀粉样病变^[101]。LFHD对 β_2 -MG清除率很低,而HFHD对中分子毒素 β_2 -MG清除效果较好,延缓MHD患者透析相关淀粉样变性的发生。

总之, HFHD对以尿素为代表的小分子物质的清除能力与LFHD相同或相似,但对以 β_2 -MG为代表的中大分子的清除增加。HFHD可通过改善血压、调节脂质及糖代谢、降低心血管疾病相关蛋白结合毒素的水平、改善微炎症及氧化应激状态等降低MHD患者心血管疾病死亡的风险;并有研究显示可保护MHD患者的RRF,改善其营养状态、矿物质和骨代谢异常、皮肤瘙痒状态以及延缓其淀粉样变性的发生。

3 高通量透析方案

3.1 方案

①HFHD治疗必须使用超纯透析液和高通量透析器。

②建议的透析频次为每周至少3次。

3.2 原理

①LFHD方案在共识第4章第3部分和第5章第3部分有部分述及, HFHD可参照LFHD方案,几乎不用做大的调整。HFHD需要使用超纯透析液。本共识第9章详细描述了超纯透析液的定义和实现方法。

②建议的HFHD的频次:为获得HFHD的临床获益,建议MHD患者采用每周至少3次HFHD方案。

目前已发表的临床研究报告的HFHD的临床获益均基于3次/周的研究设计,尚无证据表明在LFHD的基础上每周实施1~2次HFHD的透析方案能改善患者的短期或长期预后。

对于常规HD, 2015 KDOQI更新指南及EBPG指南推荐的治疗频次为至少3次/周,而对于血流动力学不稳定、心血管功能差、难以控制的高血压、高血磷等患者可以适当增加透析频率^[3,102]; 2015年KDOQI更新指南^[3]推荐目标每周stdKt/V_{urea}应达到2.3,至少不低于2.1; HFHD通过弥散和对流2种机制清除小分子及中分子溶质,而LFHD则仅仅通过跨膜弥散实现小分子溶质的清除。使用高通量透析器进行血液透析时,透析器内接近血液出口位置的血液侧压

力逐渐下降,直至低于透析液侧压力,从而出现反超滤,反超滤时由于液体自透析液侧向血液侧流动,部分削弱了溶质弥散的效果,理论上可能影响溶质的清除,但是反超滤时对整个溶质清除的影响比较小,2017年发表的RCT研究结果显示小分子毒素的清除($spKt/V_{urea}$)在HFHD和LFHD之间并无显著统计学差异^[103]。因此,在LFHD的基础上每周实施1~2次HFHD不会降低 $stdKt/V_{urea}$ 。

目前HFHD的临床获益来源于2项大型随机对照研究。HEMO研究^[57]中HFHD对降低心血管疾病相关的死亡获益、住院风险获益^[67]以及亚组分析中透析龄大于3.7年的MHD患者的生存获益^[68]均为基于3次/周透析治疗的研究设计;2009年MPO研究^[54]显示血清白蛋白低于40g/L的MHD患者及糖尿病患者存在更高的生存获益,其纳入标准也是基于3次/周透析治疗的MHD患者。在1项纳入704例MHD患者的前瞻性随机对照研究中^[73],Posthoc分析提示在动静脉内瘘亚组中,HFHD组MHD患者无心血管病事件生存率明显高于LFHD组($adjusted\ HR=0.61$, $95\% CI: 0.38\sim0.97$, $P=0.03$),糖尿病患者采用HFHD可以显著降低心血管事件的发生风险($adjusted\ HR=0.49$, $95\% CI: 0.25\sim0.94$, $P=0.03$),这个研究中的患者也是接受3次/周的透析治疗。

2018年的1项Meta分析纳入了12个研究共计1224个患者,包括11项RCT和1项队列研究,提示HFHD相比LFHD可以更好地保护MHD患者的RRF^[104];透析3次/周的HFHD对于RRF的保护优于LFHD^[91]。

长期进行LFHD的MHD患者,体内中、大分子毒素清除不充分,大大增加了心血管不良事件及感染的风险^[105,106]。相比LFHD,3次/周的HFHD可以更加有效地清除以 β_2 -MG为代表的中分子毒素以及部分与蛋白结合的小分子毒素,从而减少MHD患者透析相关的并发症及心血管不良事件的发生^[107-110]。

对于MHD患者,增加透析频次可以增加溶质的清除、减少透析间期容量的增长,有利于高血压的控制,减少降压药物的使用,有利于高磷血症的控制、改善MHD患者心血管预后^[111-114]。宋韩明等的工作表明,每周3次HFHD治疗对中分子物质的清除量与1次HDF相当,每周仅进行1次或2次HFHD治疗对中分子物质清除有限,其临床获益也就受限。

因此,为了获得更多的临床获益,建议MHD患者采用每周至少3次HFHD方案。

4 高通量透析注意事项

4.1 注意事项

①高通量透析应保证小分子毒素的清除:对于

小分子毒素,高通量透析和残余肾功能合计达到的 $stdKt/V$ 应至少为2.1。

②为提高高通量透析效果,可根据患者耐受情况适当提高血流速和透析液流速。

③高通量透析的中分子物质清除充分性计算方法和目标:当前尚无可推荐的中分子清除充分性的计算方法和目标剂量。

4.2 原理

①高通量透析应保证小分子毒素的清除:对于小分子毒素,高通量透析和残余肾功能合计达到的 $stdKt/V_{urea}$ 应达到至少2.1。

HFHD是用高通量透析器在容量控制的血液透析机上进行常规血液透析的一种技术,其优势在于可清除中大分子毒素(如 β_2 -MG)。HFHD除了依靠弥散清除毒素外,还可以以对流方式清除溶质^[115]。此外,高通量透析膜还具有特殊的吸附能力,是高通量透析器清除中大分子物质的另一种重要方式,吸附量及吸附蛋白种类与透析膜的材料结构和疏水性有关^[116]。因此不难看出,HFHD较LFHD的优势在于对中大分子毒素清除率高。对于小分子毒素,研究表明^[117],在透析器膜材料和膜面积一致、透析频率及透析时间相同的情况下,HFHD较LFHD对尿素、尿酸、肌酐等小分子毒素清除无统计学差异($P>0.05$),而血磷的清除HFHD效果明显优于LFHD,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2015 KDOQI更新指南指出^[3],对于传统的3次/周治疗的MHD患者,每次治疗 $spKt/V_{urea}$ 目标值是1.4,至少应达到1.2;对于有RRF的患者,透析剂量可减少,但需定期监测RRF,避免透析不充分;非3次/周治疗的MHD患者,每周的 $stdKt/V_{urea}$ 目标值是2.3,至少应达到2.1,计算时应结合透析超滤率和RRF。中国血液透析充分性临床实践指南^[118]在充分考虑各地区实际条件、医疗资源、卫生经济学的前提下,推荐单次透析 $spKt/V_{urea}\geq 1.2$,条件允许时 $spKt/V_{urea}\geq 1.4$ 更佳,以期最大限度满足血液透析患者基本治疗需求。左力教授对透析充分性各公式进行了综合分析^[119],当 $stdKt/V_{urea}>2.0$ 时,才能真正达到尿素动力学模型推算的透析充分性。对于3次/周治疗的MHD患者,如果其每次 $spKt/V_{urea}$ 达到1.2,则每周 $stdKt/V_{urea}$ 才能达到2.0,故应将每周 $stdKt/V_{urea}>2.1$ 为透析充分性指标,而不仅仅考虑单次透析。因此,本共识推荐HFHD和RRF合计达到的 $stdKt/V_{urea}$ 每周应达到至少2.1。

对于小分子毒素,在透析器膜材料和膜面积一

致、透析频率及透析时间相同的情况下, HFHD 较 LFHD 对小分子毒素清除无统计学差异。在进行 HFHD 时, 也应保证代表小分子毒素清除是否充分的指标 stdKt/Vurea 达到至少 2.1。

②为提高 HFHD 效果, 可根据患者耐受情况适当提高血流速和透析液流速。

已经有研究表明^[120], 当提高透析液流速或血流速时, 可提升 HFHD 时的内超滤的量, 从而增加中分子毒素的清除效率; 同样由于弥散量的增加, 也会提高小分子物质的清除。

③高通量透析的中分子物质清除充分性计算方法和目标: 当前尚无可推荐的中分子清除充分性的计算方法和可推荐的中分子清除的推荐剂量。

欧洲尿毒症毒素工作组 (the European uremic toxin work group, EUTox) 根据透析清除毒素的方式不同, 将毒素分为: a. 小分子水溶性毒素; b. 蛋白结合毒素; c. 中分子毒素^[121]。中分子毒素主要是一些小分子蛋白质/肽类 (大多相对分子质量 > 10 000, 正常情况下可以通过肾小球滤过屏障 (相对分子质量 < 58 000), 传统的 LFHD 器不能清除中分子毒素, 需要通过高通量透析器才能清除^[122, 123]。研究显示, 中分子毒素包括炎症因子、糖基化终产物、终末蛋白质氧化应激产物、同型半胱氨酸等, 这些物质的存在增加 MHD 患者的炎症状态、动脉粥样硬化、营养不良的风险^[121], 因而推测通过增加这些物质的清除, 可以纠正 MHD 患者的内环境紊乱, 从而改善临床预后。中分子毒素的蓄积, 增加 MHD 患者的炎症状态、动脉粥样硬化、营养不良的风险。 β_2 -MG 是临床上最常用的中分子毒素的代表。

β_2 -MG 相对分子质量 11 800^[124], 由于 β_2 -MG 在 MHD 患者机体的蓄积与透析相关淀粉样变密切相关, 且容易检测, 临床上常常作为 MHD 患者中分子毒素的代表, 高通量透析器的定义中也包含了对 β_2 -MG 清除的基本要求 (>20ml/min)。

目前 HFHD 对中分子毒素的清除大多是通过基于一室模型的 β_2 -MG 下降率来计算^[125]。采用下降率计算清除充分性的优点在于简单易行, 只需要测定透析前、透析后血清 β_2 -MG 浓度即可。但对 β_2 -MG 动力学的研究已经证实, β_2 -MG 的动力学模型至少是二室^[126]; 还有学者提出, MHD 时间大于 6 年的患者, β_2 -MG 的动力学模型可能是三室^[127]。因此, 基于一室模型的下降率并不是计算 β_2 -MG 清除的可靠方法, 但是基于二室、三室甚至以上的模型又过于复杂, 目前尚没有更好的计算方法。

尽管有研究表明 MHD 患者透析前血清 β_2 -MG 浓

度增加与 MHD 患者的死亡风险密切相关^[105, 106], 但增加 β_2 -MG 清除对预后的影响并不肯定。进一步的研究发现虽然 HFHD 增加了血清 β_2 -MG 的清除, 但并未很好的降低透析前血清 β_2 -MG 浓度。由于设计严格的随机对照试验证实了 HFHD 在特定患者人群中的肯定益处, 上述结果也许表明: a. β_2 -MG 并不是代表中分子物质清除充分性的最佳指标; b. 不同于尿素在下次透析前回复到上次透析前水平, β_2 -MG 是有毒性的, 应寻求透析前水平的逐渐下降; c. 临床获益是来源于 β_2 -MG 以外的毒素的清除。

事实上, 血清 β_2 -MG 浓度最主要的决定因素是 RRF。RRF > 4ml/min 时, HFHD 并不能降低透析前血清 β_2 -MG 浓度, 只有当 RRF 降至 2ml/min 以下时, 透析清除才成为血清 β_2 -MG 水平的主要影响因素^[128, 129]。有研究报道, HFHD 中 β_2 -MG 的下降率约 50%~60%, 在线血液透析滤过 (online hemodiafiltration, OL-HDF) 可以进一步提高至 63%~75%, 清除速率约 20~80 ml/min (超过 LFHD 清除速率的 10 倍)^[57, 130-132], 但由于 β_2 -MG 的室间转移率高达 82 ml/min, 因此会出现明显的透析后反弹, 即使透析 β_2 -MG 的下降率达到甚至超过 80% 时, 目前 3 次/周透析降低透析前血清 β_2 -MG 浓度的作用也很有限^[126]。除了受室间转移的影响, 持续非肾脏清除 (约 3 ml/min)^[126] 的存在也降低了间断透析对血清 β_2 -MG 浓度的影响^[133, 134], 还有研究显示透析相关的炎症反应会增加血清 β_2 -MG 的生成^[135]。这些因素的综合作用导致 HFHD 仅能降低透析前血清 β_2 -MG 的 20%^[133], 即使同时增加透析频率及时间 (每周 6 次每次 8h, 治疗总时间增加 4 倍, 平均血清 β_2 -MG 浓度也仅下降 25%^[136]。而现有的研究证据显示这种程度的下降对 MHD 患者预后的影响并不肯定。因此, 目前认为要通过现有的 HFHD 技术进一步降低 MHD 患者的透析前血清 β_2 -MG 浓度来提高临床获益的可能性不大^[137], 因而没有对 β_2 -MG 清除的推荐剂量。

此外, 研究发现, 高效 OL-HDF 可以改善 MHD 患者的临床预后, 但透析前血清 β_2 -MG 浓度并无差异, 提示临床获益可能源于对 β_2 -MG 以外的毒素 (其他中分子毒素或蛋白结合毒素) 的清除^[138], 但尚缺乏对这些毒素清除计算方法的研究。

总之, 对 β_2 -MG 动力学的研究已经证实, β_2 -MG 的动力学模型至少是二室的, 基于一室模型对 β_2 -MG 下降率的计算并不准确。同时, 尽管有研究表明 MHD 患者透析前血清 β_2 -MG 浓度增加与 MHD 患者的死亡风险密切相关, 但增加 β_2 -MG 清除对预后的影响并不肯定。血清 β_2 -MG 主要受 RRF 的影响, 再加上室

间转移及肾外清除的存在,通过现有的HFHD技术进一步降低MHD患者的透析前血清 β_2 -MG浓度的作用有限,因而目前没有推荐剂量。因此,我们认为目前对于中分子清除充分性的计算方法和推荐剂量并没有统一的结论。

第7章 血液滤过

1 血液滤过定义

1.1 定义

HF是模仿正常肾小球,使用高通量透析器和置换液,利用对流原理清除毒素的一种治疗模式。

1.2 原理

在血液净化过程中不使用透析液,而是在体外血液循环管路中持续补充一定量的置换液,与血液充分混合,在高通透性的血液滤过器中以相同的速度进行超滤,溶质在跨膜压作用下,随着血浆水分以对流方式清除。由于中大分子的布朗运动幅度较弱,不易经弥散原理清除,对流模式成为清除中大分子的主要方式。这是HF的工作原理,类似人类肾小球的工作原理。HF既可用于急危患者的连续性肾脏替代治疗(连续性静脉静脉血液滤过),又可用于ESRD的维持性治疗(即OL-HF)。

对流是溶液跨半透膜发生超滤时,溶液中的溶质被超滤的水分拖拽做跨膜转运的过程。HF时需经静脉管路(后稀释)或动脉管路(前稀释)输入与对流相等量的置换液。与HD相比,HF具有对血液动力学影响小,清除中分子物质能力较强的优势。缺点是大量滤过液的滤出可引起氨基酸、蛋白质、生长激素和其它一些低分子激素的丢失。

根据HF对流方式清除毒素和水分的原理,每次HF治疗需大量补充置换液,再把补充的置换液清除。为了保证对水分的清除,需要血液滤过器对水的通透性要好。Kuf是指每毫米汞柱压力梯度下,每小时液体跨膜转运的体积,衡量了透析器对水的通透能力,Kuf越高,对水的通透性越好。血液滤过需要使用高通量透析膜,高通量透析膜的定义见第6章。

对流中,溶质伴随水分跨半透膜转运,部分溶质的转运受阻或滞后,这种现象称为筛现象。透析器的性能决定了其对不同溶质的筛分系数。筛分系数取值范围是0~1,越接近1,说明该物质跨膜转运阻力越小,越接近0,说明此物质越不容易跨膜转运。 β_2 -MG在体内蓄积,会引起皮肤瘙痒、透析相关性淀粉样变等远期并发症,严重影响患者生活质量及预后^[139],是目前公认的中分子毒素的代表。结合HF清

除毒素的原理,血液滤过器还需要对中分子物质有好的通透性。因此,常以其对 β_2 -MG的筛分系数和清除率表示。

临床上应根据治疗需要合理选择血液滤过器,对 β_2 -MG的筛分系数和清除率是2个重要指标,此外还应根据HF处方中置换液量选择足够的Kuf[如 $\geq 50\text{ml}/(\text{mmHg}\cdot\text{Hr})$]的血液滤过器,以免治疗中跨膜压过高出现凝血或破膜风险。建议治疗开始时跨膜压不要超过150mmHg,治疗结束时跨膜压不超过300mmHg。目前血液滤过器的膜材料为高分子合成膜,多具有良好的生物相容性,但是不同个体对膜的反应性可能不同,应根据患者具体情况选择适宜的膜材料。

2 血液滤过适应证

2.1 适应证

HF适用于:①血流动力学不稳定的患者;②单次治疗后小分子溶质浓度有较大变化的患者;③不能耐受常规诱导透析治疗的新患者;④以清除中大分子溶质为主的患者。

2.2 原理

HF利用对流原理清除毒素,整个治疗过程中无弥散发生,因此相比较低通量透析,小分子毒素清除较少。我们在第5章知道,单次LFHD治疗可使 $\text{spKt}/V_{\text{urea}}$ 达到1.2。HF时,以后稀释20L计算,对于体质量70kg、体液量40L的患者, $\text{spKt}/V_{\text{urea}}$ 仅能达到0.5左右,因此对小分子毒素的清除能力较低,由于内环境波动较小,治疗过程中血流动力学稳定,因此适合:①心血管功能不稳定、多脏器衰竭及病情危重患者;②尿毒症毒素水平过高,发生失衡综合征风险高的诱导透析阶段的患者;③常规HD易发生低血压;④常规HD不能控制的体液过多和心力衰竭。

由于HF对小分子溶质的清除能力弱,临床已经较少用于终末期肾病患者的维持性治疗。但当需要清除中分子毒素时,HF是很好的选择。例如,当临床怀疑难以解释的顽固性高血压、尿毒症神经病变、不安腿、淀粉样变可能与中分子有关时,选用HF是合理的。

3 血液滤过方案

3.1 方案

①当前无推荐的HF治疗时的置换液量。

②应根据患者自身特点及治疗需求合理选择置换液注入模式:前稀释模式适用于无抗凝剂透析、诱导透析、红细胞比容较高、高粘滞状态或高凝倾向以及血管通路血流速不能稳定达到250ml/min以上的患者;后稀释模式适用于血流动力学稳定、血流速良

好、无高凝倾向的患者。

3.2 原理

HF通过对流原理达到清除溶质的目的,溶质在跨膜压作用下,随着血浆水分经血液滤过器清除,为保证血容量平衡,必须同时向血液中补充相应的置换液以补充血容量,临床常用的2种补充置换液方法:一是置换液在血液滤过器上游注入体外循环动脉管路,血液经置换液稀释后共同进入血液滤过器,即前稀释模式;二是置换液在血液滤过器下游注入血液,经体外循环静脉管路回输至患者体内,此为后稀释模式。

因HF对小分子毒素清除量有限,如果要使体流量40L的患者的 $spKt/V_{urea}$ 达到1.2,则需要的后置换液量为48L左右,这在临床上很难做到,因此当前临床已经少用。

因使用的置换液量越大则中分子物质的清除越多,所以应使用尽量多的置换液。但当单位时间内置换液量太大时,可能导致透析器内凝血,尤其是采取后置换时。这部分内容将在共识第7章第4部分介绍。

前稀释模式和后稀释模式各有利弊。

前稀释模式的优点是血液与置换液混合后进入血液滤过器,血流阻力小,超滤率不受血流限制,抗凝剂需求量较低,残余血量少,不易形成蛋白覆盖层。长时间治疗时能够更好保持滤器效能,但是经置换液稀释后的血液,溶质浓度降低,小分子和中分子物质的清除效率下降。一般认为,在治疗时间、血流速、置换液流速相同条件下,前稀释HF的溶质清除能力显著低于后稀释HF治疗。为达到相近的对流清除,前稀释模式所需液体量大约是后稀释模式的2~3倍^[140,141]。只有置换速率超过200ml/min,前稀释模式的对流清除率才能高于后稀释模式^[1]。置换液量的加大势必会增加医疗成本,此外,大剂量的置换液尽管无菌、无热源,其品质符合静脉输液要求,但是大量置换液进入血液后暴露于微生物(或内毒素)污染的可能性增加^[2]、对人体有无其它不利影响尚不清楚。总之,前稀释模式的优点是血流阻力小,凝血风险降低,不易在滤过膜形成蛋白质覆盖层,可减少抗凝剂用量;置换液量不受患者血流速的影响。缺点是其溶质清除率低于后稀释模式,要达到与后稀释模式相等的溶质清除率需要消耗更多的置换液,治疗成本升高。

后稀释模式由于血液未经过置换液稀释,进入血液滤过器的血液溶质浓度较高,对流清除效率更高,对于筛分系数接近1的小分子质量非蛋白结合

溶质,滤过液中的溶质浓度大致等于血浆中的溶质浓度,其清除率等于超滤率。随着置换液量增加,溶质清除率也相应增加。总体所需置换液量较前稀释模式少,节省治疗成本。但是,后稀释模式超滤率受滤过分数(超滤率/血浆水流速)的限制,置换液流速一般不超过血流速的1/3^[142],否则血液在滤器内将会过度浓缩,抗凝剂需要量较大,如抗凝不充分或跨膜压过高,血液中蛋白在透析膜表面易沉积形成蛋白膜,阻塞滤过膜孔,凝血破膜风险大大增加,其溶质清除率势必会受到限制。此外,后稀释HF中蛋白丢失会大于前稀释HF^[143]。成功的后稀释HF治疗取决于较高的血流速(>300ml/min)和与之相适应的置换液流速,这就需要患者具备理想的血管通路(动静脉内瘘流速>600ml/min),充分的抗凝。

现代血液滤过机配备自动反馈系统,可根据血流速等自动配比置换液注入速度,并自动反馈调节置换液注入速度^[144],防止跨膜压超过最大安全范围(如<300mmHg)。如果患者血管通路条件不佳,高凝状态如红细胞比容过高、冷球蛋白血症或单克隆免疫球蛋白病等,宜选择前稀释模式为宜。总之,后稀释模式的优点是溶质清除率高,减少了置换液用量,降低了治疗成本。缺点是血流阻力大,抗凝要求高,需适当加大抗凝剂剂量;滤过膜内易形成蛋白质覆盖层,溶质清除率逐步降低;受到滤过分数和血液粘稠度的影响,对血流量要求较高。在线制备血液滤过置换液技术的出现,使得置换液几乎可以无限的连续获得,HF和普通透析一样操作简单、方便,更重要的是,可以通过加大置换液量,从而加大超滤量,获得较高的溶质清除率。研究证实,前稀释模式清除小分子溶质效率完全可以通过提高血流速和置换液量克服其血液稀释后溶质浓度降低的不利影响^[145],达到与LFHD相当的尿素清除 $spKt/V_{urea}$ 值^[146]。血流速300ml/min, HF治疗4h,前稀释置换液流速与血流速1:1,前稀释HF超滤率300ml/min,后稀释HF超滤率可达到90ml/min,前稀释和后稀释的 $spKt/V_{urea}$ 值分别是0.90和0.54。如果同样提高血流速至400ml/min,并按比例相应提高置换液流速,则前稀释和后稀释的 Kt/V 值将会达到1.20和0.72^[147]。在中分子毒素清除研究中,血液滤过前稀释模式对 β_2 -MG清除率高于^[148]或相当于^[149]后稀释模式。

值得注意的是,前稀释模式,置换液注入速度不应超过血浆水流速,避免血液中溶质浓度过度稀释造成清除率降低。

总之,前稀释模式和后稀释模式HF各有利弊,

临床上应该根据患者个体特点(如Hct、总蛋白浓度、是否存在高凝状态,血管通路情况等)及治疗需要选择合理的治疗模式。

4 血液滤过注意事项

4.1 注意事项

- ①应采用高通量透析器进行血液滤过治疗。
- ②前稀释模式对溶质的清除效果明显低于后稀释模式。
- ③后稀释模式有较高的血液滤过器凝血风险。
- ④应注意血液滤过模式对小分子的清除限制,若将每周中的某一次常规透析替换为血液滤过,则会导致小分子物质透析不充分。

4.2 原理

①HF不能有效清除小分子溶质,这对存在高钾血症的患者是危险的。该方法特定溶质的清除率主要由超滤量和溶质的筛分系数决定。HF和HDF中置换液可在透析器前注入(前稀释模式)或透析器后注入(后稀释模式)。最近,将两者集合的混合稀释模式(中间稀释模式)的应用也越来越多。对于体液总量为40L的个体,如果要在4h内使尿素清除指数(Kt/V)达到1.2,则需后稀释置换液流量达200ml/min,总量达48L,这在临床很难做到,这就是为何血液滤过很难达到小分子溶质的充分透析。

②在超滤量相同的情况下,在清除各种溶质方面,尤其是对中分子物质及大分子毒素的清除,后稀释模式优于前稀释模式^[150],在前稀释HDF模式下,超滤量和置换液输注速率可设置到高达400ml/min,60~100L/次^[151-153]。为达到相近的对流清除,前稀释模式所需液体量大约是后稀释模式的2倍。经计算,只有置换速率超过200ml/min,前稀释置换模式的对流清除率才能高于等于后稀释置换模式^[140]。1项关于HF前稀释的研究发现,总超滤量/体质量与尿素 $spKt/V_{urea}$ 成正相关,当其达到1.3时提示达到了较好的充分性,同时发现行HD患者的 $spKt/V_{urea}$ 高于行前稀释HF患者的 $spKt/V_{urea}$ 水平(1.41比1.08, $P < 0.001$),但后者患者血中的 β_2 -MG的水平明显降低^[154]。

③后稀释法时,假定透析器入口血流量为300ml/min,后稀释置换液流量为100ml/min,则血液流出透析器的速度为200ml/min,血液被浓缩了1.5倍,可使红细胞比容从透析器入口的30%升至透析器出口的45%,在肝素使用不足的情况下极易导致滤器内凝血。为增加小分子物质的清除,必须加快置换液流量和超滤率,但又会加重滤器内凝血风险^[155]。

混合稀释置换模式是一种前、后稀释置换模式的结合模式,能很好地利用两者的优点并规避其缺点,该方法通常需要应用特殊的过滤器,来自于HDF的研究报道与原来的技术相比,其可提高毒素清除率^[156-160]。混合稀释模式当前我国国内较少采用。

④在LFHD或HFHD基础上,如果将某次的常规HD替换为HF,则会导致 $stdKt/V_{urea}$ 不达标。但是研究显示与HD相比,HF具有对血流动力学影响小、中分子物质清除率高等优点。HF更接近于模仿肾脏的功能,具有更好的心血管稳定性^[161-163]、更有效迅速地清除水分、更有效的清除某些中大分子毒素如 β_2 -MG^[131, 164, 165]、同型半胱氨酸和补体D因子^[166]、瘦素和晚期AGE^[166-169],从而提高患者的生存质量^[154]。目前有的研究显示HF等对流治疗可降低患者的心血管死亡率^[161, 163],但有的研究显示对流疗法并不能降低心血管死亡率^[161]。因此,HF疗法的生存获益尚未被证实,或需高质量、长期RCT来明确其是否与死亡率获益相关。

虽然在LFHD或HFHD基础上,定期的HF治疗可能降低 $stdKt/V$,但是随着HF技术的发展可以弥补此不足,鉴于目前研究发现HF治疗对患者的多种益处,定期的HF治疗可以作为LFHD或HFHD患者的一种互补的治疗方式,尤其是对于那些血流动力学不稳定或合并透析相关淀粉样变的患者更能从中获益;虽然无研究结果支持,但如果在常规透析基础上,每周增加1次HF,对患者可能是有益的,但这会大大增加治疗成本,且效果不及每周3次HFHD或HDF。

第8章 血液透析滤过

1 血液透析滤过定义

1.1 定义

使用高通量透析器,同时采用弥散和对流原理清除毒素的血液净化模式。

1.2 原理

随着对中大分子尿毒症毒素的认识,以对流清除毒素为主的治疗模式HF得以发展^[170]。后来出现了联合对流与弥散的治疗模式HDF^[171]。HDF是通过高通量膜的透析器将体内过高的代谢产物清除的联合对流与弥散的治疗模式,通过超滤清除水分。要求置换液无菌、无热源^[172],在线HDF置换液是通过细菌和内毒素过滤器对透析液进行过滤产生,要求机器和过滤器生产商提供清晰准确的过滤器消毒、检测及更换的流程。

欧洲血液透析(European dialysis, EUDIAL)工作组建议应避免对流过程导致的明显血液浓缩,并

应提供能接近或达到几个临床研究所提到的可能具备临床获益的有效对流量^[173-175]。HDF包括前稀释、后稀释、中间稀释及混合稀释4种模式。

2 血液透析滤过适应证

2.1 适应证

血液透析滤过适用于已经完成诱导透析过程的维持性血液透析患者。

2.2 原理

由于HDF同时采用了弥散和对流原理,对溶质清除更充分,因此不适合处于诱导治疗期的患者。

关于OL-HDF改善患者生存的影响的随机试验结果尚无定论,3项随机对照研究其中2项未能证明OL-HDF对生存率的积极影响,而另1项显示生存率明显改善。但值得注意的是,对这3项研究的事后分析显示,OL-HDF接受高对流量的患者全因死亡和心血管事件的风险低于HD患者。

几项研究表明OL-HDF较普通HD能更好纠正未用重组人红细胞生成素(rHuEPO)患者的贫血、减少rhEPO的用量,可能与中分子毒素的清除、透析液质量提高及炎症减少有关^[176,177]。FRENCHIE研究2次分析表明OL-HDF患者较HFHD患者透析期间症状性低血压和肌肉痉挛的发生率明显减少^[178]。1项最近的研究表明与HFHD相比,高容量OL-HDF能增加蛋白摄入、减少炎症,保存肌肉量,提示可预防蛋白能量消耗^[179]。4项荟萃分析显示,对流治疗在改善患者生存率和心血管生存率方面结果不一致,但与用弥散治疗的患者相比,对流治疗的患者透析中症状性低血压显著减少^[161-163,180]。

上海1项研究发现,定期OL-HDF患者(0.5% OL-HDF每月1次,6%患者OL-HDF每2周1次,16%患者OL-HDF每周1次,0.3%患者OL-HDF每周2~3次)与未做HDF患者相比,spKt/V_{urea}无差别,但死亡率有下降趋势,但此组患者较其他研究年龄较轻,体质量较轻,男性居多^[181],有待于进一步的研究。

在磷的清除方面结果不一致:1项研究表明后稀释HDF较HFHD能多清除15%~20%的磷^[182],另1项研究没有发现不同^[183]。CONTRAST研究表明OL-HDF较LFHD对磷的清除更有效,透析前血磷下降6%,达到血磷靶目标值患者数从64%上升到74%^[184],但ESHOL研究和土耳其研究并未发现血磷水平的不同^[138,185]。

3 血液透析滤过方案

3.1 方案

①评价小分子物质清除充分性的方法:HDF对小分子物质的清除能力接近或强于LFHD和HF,可使

用单室尿素动力学模式计算spKt/V_{urea}。

②评价中分子物质清除充分性的方法:HDF对中分子物质的清除能力强于HFHD,目前建议用对流剂量来评价中分子物质清除的充分性。

③建议HDF后稀释模式的置换液量应达到23L,或根据身高和体质量确定置换液量。

3.2 原理

①HDF时,尿素的变化仍符合Daugirdas二室可变的体积尿素动力学模型,因此仍可使用spKt/V_{urea}来评估小分子毒素的清除。研究显示OL-HDF对小分子毒素的清除能力优于HD^[186]。

②由于中大分子的分布并不符合单室或二室模型,用spKt/V_{urea}进行评价其清除率或治疗价值并不适宜。目前建议用对流剂量来评价中分子物质清除的充分性。

CONTRAST研究表明OL-HDF较LFHD能更有效清除β₂-MG,特别是没有RRF的患者。对于RRF4.22ml/min以上的OL-HDF患者,β₂-MG 6个月后与基线相比无明显变化^[128]。另有研究表明长期OL-HDF较HFHD更进一步减少透析前β₂-MG水平,并且置换液的量与β₂-MG的减少率密切相关^[187]。1项单中心前瞻性对照研究表明OL-HDF较HFHD清除尿素、肌酐等小分子毒素及β₂-MG、补体D等中分子毒素效果更好^[188]。亦有研究表明OL-HDF对大中分子毒素,如补体因子D、瘦素、FGF23、细胞因子、AGE及肌红蛋白等的清除更有效^[167,189,190]。前瞻性研究表明OL-HDF患者C反应蛋白、IL-6等因子更低^[191]。虽然有上述结果,但并无公认办法来计算HDF时中分子物质清除的充分性。由于共识第8章第2部分中提到的原因,当前推荐使用置换量来评估HDF对远期预后的影响。

已知筛分系数和对流量,即可计算溶质的对流清除率。由于筛分系数确定,目前建议用根据体表面积标准化的有效对流剂量来评价中分子物质清除的充分性^[192]。后稀释HDF有效对流剂量是指总的超滤量,包括体质量降低的量。前稀释、中间稀释及混合稀释HDF,考虑到置换液对溶质浓度的影响,超滤量需用稀释因子来调节,稀释因子具体计算方法详见参考文献^[193]。

③DOPPS研究显示置换液在15L(不包括净超滤)以上(15~25L)的高容量OL-HDF患者较LFHD患者有明显生存获益,死亡率下降35%,但低容量OL-HDF(置换液量<15L)与HFHD相比无明显生存优势^[173]。DOPPS最近分析未能发现OL-HDF减少死亡率^[194]。CONTRAST研究尽管未能发现OL-HDF较

LFHD全因死亡风险的下降与心血管疾病事件风险的获益,但事后分析发现较高对流容量(>21.95L)与LFHD相比较有明显生存获益,心血管事件风险无明显差异,此研究结果有待更进一步确认^[175]。1项土耳其的研究表明,与HFHD相比,在高对流剂量(>19.9L)的基础上OL-HDF有更好的生存获益^[185]。ESHOL研究表明OL-HDF对流剂量在23L以上较HFHD有更好的生存获益,全因死亡率与心血管死亡率都下降30%^[188]。对上述几个研究的综合分析显示,可把体表面积标准化的对流剂量来作为中分子清除是否充分的指标^[192]。

这些结果表明,为MHD患者提供使用了足够置换液量的HDF治疗后,不但能改善炎症、贫血等近期指标,也能改善患者远期预后。

4 血液透析滤过注意事项

4.1 注意事项

每周3次后稀释HDF治疗有明确的临床获益。在LFHD或HFHD基础上,定期进行HDF治疗不会降低stdKt/V_{urea},但其长期益处需要研究证实。

4.2 原理

许多研究证明了每周3次的OL-HDF治疗在去除多种毒素,贫血控制,磷酸盐减少,增加血液动力学稳定性和血压控制以及透析相关的淀粉样变性减少等方面有益的效果,这些情况的改善被认为有助于改善患者的预后。

由于HDF治疗对小分子溶质的清除效率保持较高水平,因此将每周3次透析治疗的LFHD或HFHD改为HDF并不会降低stdKt/V_{urea},但这种方案的中分子的清除量将明显低于每周3次HDF治疗。1次标准的HFHD治疗的内超滤量大约为8L^[120,195],每周3次HFHD的内超滤量为24L左右,相当于1次HDF。由于已经证明特定患者可从每周3次HFHD获益,因此这种每周1次HDF的方案也可能对患者有益,但还需要临床验证。

第9章 血液透析治疗用水及透析液品质要求

1 低通量透析用水及透析液品质要求

1.1 品质要求

①用于进行LFHD的透析用水的品质必须符合YY0572-2015的要求。

②用于进行LFHD的透析液的品质必须至少达到ISO-11663-2009中标准透析液的要求。

1.2 原理

1.2.1 透析用水品质要求

健康的成年人(通过摄入)每周暴露于水的量是

10~12L。相比之下,MHD患者,每周透析3次、每次治疗4h,每周可能暴露于360L以上的透析液中。透析液和水中的污染物可能会通过非选择性的透析器膜,例如细菌内毒素。

根据2015年出版的《中华人民共和国药典》^[196],人体可耐受内毒素的最大静脉注射剂量为5EU/(kg·hr)。例如,60kg体质量的个体,当静脉注射内毒素超过300EU/hr时即可出现热源反应。通常,透析液流量为30000ml/hr,对60kg患者进行透析时,透析液内毒素含量不应超过0.01EU/ml;如果患者体质量为30kg的儿童,则其可耐受的内毒素速度下降为150EU/hr,如果透析液流量仍保持30000ml/hr,则透析液内毒素含量不应超过0.005EU/ml。透析液是由透析用水制备的,因此透析用水也应达到此标准。但考虑到:①内毒素及其片段分子量较大,低通量透析膜对大多数内毒素片段有阻断作用;②如此高标准要求会因此增加医疗负担,且虽然有部分研究报告支持其临床获益,但其临床获益尚不十分肯定,所以不同国家对用于LFHD的透析用水的品质要求并不如此严格。

美国医疗器械进展协会(association for the advancement of medical instrumentation, AAMI)2012推荐的透析用水的微生物学标准^[197]为:透析用水细菌含量低于100菌落形成单位(colony-forming units, CFU)/ml,内毒素含量低于0.5内毒素单位(endotoxin unit, EU)/ml。日本对透析用水的要求更为严格,细菌数不允许超过100CFU/ml,内毒素不允许超过0.05EU/ml^[198],并认为严格的透析液品质要求会有临床获益。

中华人民共和国医药行业标准《血液透析和相关治疗用水》(YY0572)^[199]2005年颁布规定透析用水的细菌含量不得超过100CFU/ml、内毒素含量不得超过1EU/ml。2015年更新的YY0572-2015^[200]自2017年1月1日开始实施,规定透析用水的细菌含量不得超过100CFU/ml、内毒素含量不得超过0.25EU/ml,规定当透析用水细菌含量或内毒素含量超过最大允许水平的50%时必须采取干预措施予以纠正;同时规定了透析用水中化学污染物的最大允许水平,见表2。YY0572-2015同时规定了:①适宜的细菌培养基种和接种方法类;②内毒素检测方法;③化学污染物的检测方法。

1.2.2 透析液品质要求

我国当前无透析液品质要求的国家标准或行业标准。ISO11663-2014要求标准透析液细菌含量不超过100CFU/ml、内毒素不超过0.5EU/ml,这个要求

是配合透析用水,透析用水细菌和内毒素含量相同。我国卫生行业标准YY0572-2015要求透析用水细菌含量不超过100CFU/ml、内毒素不超过0.25 EU/ml,我们建议透析液细菌和内毒素含量的高限应不超过透析用水水平。

2 高通量透析用水及透析液品质要求

2.1 品质要求

必须使用超纯透析液进行HFHD。进入透析器的透析液细菌浓度不得超过0.1CFU/ml,内毒素浓度不得超过0.03EU/ml。

2.2 原理

目前高通透性膜的使用以及对流和高容量治疗方式处方的增长,增加了污染物通过透析膜继而进入患者血液的风险。因此,为了避免给MHD患者带来额外的健康风险,保证透析用水在化学和微生物方面的质量至关重要。

被细菌和内毒素污染的透析液可导致MHD患者出现致热源反应,其致热源反应发生的概率与透析液中的细菌及内毒素的含量直接相关^[201],因此必须对透析用水中的微生物水平进行限定。根据我国医药行业标准YY0572-2015的要求^[200],透析用水中的细菌总数不超过100CFU/ml,内毒素含量不超过0.25 EU/ml。

进行HFHD时,透析器内接近血液出口位置的血液侧压力逐渐下降,直至低于透析液侧压力,当血液侧的压力低于透析液侧的压力时,就会出现反超滤现象,即在进行HD过程中,透析液逆流向血液侧,其主要包括2种形式:反向弥散和对流。进行HFHD治疗时,反超滤是无法避免的^[202],并且是中分子毒素的清理方式。发生反超滤时,如果透析液中微生物含量不达标,透析液侧的内毒素及片段会随着反超滤液体进入血液,轻者可引起MHD患者微炎症状态,严重者可导致致热原反应。研究显示持续慢性透析液内毒素暴露可以诱发MHD患者机体炎症介质的产生增加,表现为低水平的系统性炎症,导致MHD患者动脉

粥样硬化、营养不良以及rHuEPO的低反应状态^[203]。因此,HFHD对透析液细菌和内毒素含量较标准透析液应该有更高的要求。

与标准透析液相比,使用超纯透析液能为MHD患者带来更多的临床获益,即使是LFHD。根据国际标准ISO 11663:2014^[204]的要求,超纯透析液的微生物学标准为细菌含量小于0.1 CFU/ml,内毒素小于0.03 EU/ml。这意味着超纯透析液与标准透析液相比细菌含量有3倍对数差异,内毒素含量有1倍对数差异。日本临床工学技士会-透析液等安全委员会对超纯透析液的要求是细菌含量小于0.1 CFU/ml,内毒素小于0.001 EU/ml。

多个RCT表明,使用超纯透析液MHD患者表现为较低的炎症及氧化应激水平、更好的营养状态、更高的血红蛋白水平以及较低的rHuEPO用量^[205]。另有研究证实,使用超纯透析液能够保护MHD患者RRF^[92],降低心血管事件的发生风险。日本1项回顾性研究显示,使用超纯透析液可降低MHD患者死亡风险^[206]。EBPG^[207]、日本透析治疗协会(Japanese society for dialysis therapy, JSDT)^[208]等均推荐在进行HFHD时使用超纯透析液。鉴于在HFHD治疗时易出现反超滤以及使用超纯透析液给MHD患者带来临床获益,我们建议在HFHD治疗时,应使用超纯透析液,即进入透析器的透析液细菌浓度不得超过0.1CFU/ml,内毒素浓度不得超过0.03EU/ml。

3 置换液品质要求

3.1 品质要求

置换液必须达到无菌无热原标准,即静脉输液品质。

3.2 原理

在管路预充、HF、HDF过程中,会将在线配制的置换液直接注入体外循环中,置换液应达到静脉输液品质,即无菌无热原。无论是对化学污染物还是微生物污染物,若置换液标准不达标,将引起急性并发症甚至危及生命、影响患者远期预后。

表2 透析用水化学污染的最大允许水平

毒性物质	最大允许浓度(mg/L)	电解质	最大允许浓度(mmol/L)	微量元素	最大允许浓度(mg/L)
铝	0.01	钙	0.05	锶	0.006
总氯	0.1	镁	0.15	砷	0.005
铜	0.1	钾	0.2	钡	0.1
氟化物	0.2	钠	3.0	铍	0.0004
铅	0.005			镉	0.001
硝酸盐(氮)	2			铬	0.014
硫酸盐	100			汞	0.0002
锌	0.1			硒	0.09
				银	0.005
				铊	0.002

根据2015出版的《中华人民共和国药典》^[196],人体可耐受的内毒素的最大静脉注射剂量为5EU/(kg·hr),超过此量可诱发热原反应。如果拟定置换液速度为5000ml/hr,则对60kg患者,置换液的内毒素含量不应超过0.06EU/ml;对30kg患者内毒素含量不应超过0.03EU/ml。不同于静脉输液治疗,血液净化过程中的置换液用量很大,单次4h治疗用量可达20L以上;而且患者对内毒素的耐受情况的个体差异很大。为保证对流治疗的安全,日常工作中对置换液品质的要求更严格。

不同的国际组织制定了透析相关液体的相应的标准。这些标准均规定了置换液的最低要求,其中AAMI标准在我国引用最多^[197]。AAMI标准(RD52-2004)推荐置换液应无菌和无致热原^[197],达到静脉输液品质,即细菌含量不超过 10^{-6} /ml、内毒素含量不超过0.03EU/ml,不激发机体发热反应。

4 透析用水和透析液、置换液品质保障办法

4.1 保障方法

①每日开始治疗前必须检测总消毒氯,总量不超过0.1mg/L。取样点为第1个炭罐后。每日结束治疗后必须检测至少1次软化水硬度,不得超过17ppm(除非反渗透机制造商有其他规定),取样点为树脂罐后。

②必须在透析液线路上加装细菌/内毒素过滤器以产生超纯透析液、置换液。细菌和内毒素过滤器需要按照厂商说明定期更换。

③应使用乏营养培养基进行透析用水或透析液细菌培养。

4.2 原理

①反渗透机的前置水处理。

根据王琰等的研究^[209],到达透析室的市政用水的消毒氯含量变异度很大,有突破炭罐吸附能力的可能。另外,残余氯不但可损伤反渗透膜,氯可透过反渗透膜进入反渗水中并最终透过透析膜进入患者血液中,引起溶血反应。因此必须每日至少检测1次总氯。因消毒氯是在炭罐被清理,因此应在炭罐后检测市政水经过炭罐后消毒氯的残余浓度。

反渗透膜按比例截留金属离子,当进入反渗机的水硬度过高时,反渗水的硬度也会偏高;另外,如果进入反渗机的水硬度偏高,则金属离子可覆盖在反渗透膜表面,反渗透产水率会逐渐下降,缩短反渗透使用寿命。因此,应每日至少监测1次进入反渗机的水硬度。因树脂罐的作用是软化市政水,因此取样点应在树脂罐后。

②安装细菌/内毒素过滤器。

HF或HDF使用的置换液可使用市售成品,也可在线生成。市售置换液的生产商有责任保证置换液无菌和无热原,他们应依照经过药典验证有效的终端灭菌过程制备置换液并包装好配送到临床使用。终端灭菌保证置换液达到 10^{-6} 的无菌水平。为了保证无菌,厂商应对制液工艺过程进行验证,并对生产过程和置换液产品进行充分的监控。

当在透析室的透析过程中在线生成超纯透析液或置换液时,应使用细菌/内毒素过滤器用来清除透析液中微生物及内毒素。现代血液透析机在透析液进入透析器之前的水路上安装1个或串联多个细菌/内毒素过滤器来在线产生超纯透析液。用这种方法制备超纯透析液已经被证实是安全、有效和经济的^[210]。

医药行业标准YY0572-2015规定了常规透析时透析用水的最低品质要求(细菌总数不超过100CFU/ml,内毒素浓度不超过0.25EU/ml)^[200]。使用细菌/内毒素过滤器可以进一步提高透析用水品质达超纯水平,即细菌总数不超过0.1CFU/ml,内毒素浓度不超过0.03EU/ml;透析液品质也可通过使用细菌/内毒素过滤器来达到超纯水平。如需生成置换液,应按厂商建议串联2个或多个细菌/内毒素过滤器^[210](具体按照厂商建议)。这个置换液的在线生产办法在透析机生产商已经经过了验证,临床工作中不需要对置换液品质进行检验和验证,但必须按照厂商建议在过滤器达到使用寿命前将其丢弃并更换新的过滤器。

细菌及内毒素过滤器的膜材料为合成膜,其主要是通过过滤及吸附的原理清除细菌及内毒素。由于细菌和内毒素过滤器在超纯透析液制备中起着至关重要的作用,因此在使用过程应确保其正常使用。由于不同厂商生产的细菌及内毒素过滤器的性能不同,其安装、清洗、消毒及使用寿命各不相同,因此需要严格按照厂商说明进行使用并定期进行更换^[208,211]。

③细菌培养方法。

定期对透析用水及透析液进行细菌及内毒素检测是HFHD水质的重要保障^[2,197,208]等。

应采用常规的微生物检测方法(倾注平板法、涂布平板法、薄膜滤过法)获得细菌总数(标准培养皿计数)。薄膜过滤法是首选的检测方法,但不接受接种环法。由于允许的超纯透析液的细菌浓度仅0.1CFU/ml,必须使用薄膜过滤法浓集透析液后进行细菌培养。由于允许的内毒素最高浓度仅0.03EU/ml,内毒素检测方法的敏感度应低于0.01EU/ml。

培养方法可以参考采用《中华人民共和国药典(四部)》(2015年版)^[196]中规定的方法;培养基宜选用胰化蛋白胨葡萄糖培养基(TGEA)、R2A营养琼脂培养基(R2A)或其他确认能提供相同结果的培养基,不能使用血琼脂培养基和巧克力琼脂培养基,推荐使用17℃~23℃的培养温度和168h(7d)的培养时间,确认能够提供相同培养结果的其他培养时间和温度也适用^[200]。应使用鲎试剂法测定内毒素,目前可基于凝胶、浊度、比色或荧光度进行检测,其他确认能提供相同结果的检测方法也适用。

5 透析液和置换液品质监测办法

5.1 监测方法

①每月必须检查至少1次透析用水细菌含量,常规取样点为反渗机出水口、供水环路的末端、反渗水到透析机的接口。应保证全部透析机每年至少检测1次。

②每月必须检查至少1次透析液细菌含量,取样点为透析液进入透析器的位置,应保证全部透析机每年至少检测1次。

③每季度必须检查至少1次透析用水内毒素含量,取样点为反渗机出水口、供水环路的末端、反渗水到透析机的接口。应保证全部透析机每年至少检测1次。

④每季度必须检查至少1次透析液内毒素含量,取样点为透析液进入透析器的位置,应保证全部透析机每年至少检测1次。

⑤每年必须检测至少1次透析用水化学污染情况,取样点为反渗水产水口。

⑥建议在化学消毒前检测透析用水的细菌和内毒素含量、更换细菌/内毒素过滤器前分别检测透析用水及透析液细菌含量和内毒素浓度。

⑦在每次对透析用水的水路进行消毒后,应检测消毒剂残余量。

⑧在水处理设备新装机及其水路或其部件维修或更换后等特殊情况下,应增加检测次数。

5.2 原理

根据我国医药行业标准YY0572-2015,透析用水微生物检测应在透析装置和供水回路的连接处收集试样,取样点应在供水回路的末端或混合室的入口处。透析液检测应在透析液出口处进行取样。应在收集后4h内进行细菌培养及内毒素检测,或立即冷藏,并在收集24h内检测。

在细菌和内毒素过滤器被更换前,其过滤效能是最低的,如果此时超纯透析液的细菌和内毒素可达到共识第9章第3部分的要求,则可默认在该滤器

使用期间透析液可达到超纯透析液的标准,因此建议在更换细菌和内毒素过滤器的操作前检测超纯透析液的细菌和内毒素浓度。

第10章 血液灌流

1 血液灌流定义

1.1 定义

血液灌流(hemoperfusion, HP)是将患者血液从体内引到体外循环系统内,通过灌流器中吸附剂经吸附作用排除毒物、药物和代谢产物的一种血液净化治疗方法。

1.2 原理

灌流器外壳为塑料,内装已处理包膜吸附剂,密封。根据内装吸附剂的不同分为活性炭灌流器(一次性使用炭肾)和一次性使用树脂灌流器。通过体外循环直接血液灌流的方法来清除人体内生性和外原性毒性物质。同质量活性炭的比表面积比中性树脂大。

2 血液灌流适应证

2.1 适应证

①维持性血液透析患者必要时可适当考虑联合HP治疗,尤其出现蛋白结合毒素潴留所致临床表现者。以下情况时可考虑HP治疗:a. 顽固性瘙痒;b. 常规方法难以控制的高血压等。

②血液灌流还可用于:急性药物和毒物中毒;肝脏疾病(高胆红素血症及肝性脑病);炎性疾病(急性重症胰腺炎、脓毒症、内毒素血症);风湿免疫性疾病(系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、血管炎等);神经系统疾病(重症肌无力、格林巴利综合征等);血液病(特发性血小板减少性紫癜、过敏性紫癜、血友病、溶血性尿毒症综合征、多发性骨髓瘤等);顽固性高血压;毒品中毒及戒毒;银屑病、天疱疮等其他疾病。

2.2 原理

心血管疾病仍是维持性血液透析患者的首位死亡原因,尿毒症毒素与ESRD患者的死亡率密切相关^[212]。欧洲尿毒症工作组将之分为小分子毒素、中分子毒素和蛋白结合毒素,中分子毒素能被HFHD清除,但蛋白结合毒素很难被HD或HF、HDF清除^[213]。最近研究发现ESRD患者的死亡与传统透析低效清除中分子毒素和蛋白结合毒素密切相关^[214, 215]。临床实践证实HP在清除大分子毒素和蛋白结合毒素能力最强^[168, 189]。因此MHD患者,必要时可适当考虑联合HP治疗,尤其是当疑及临床表现是由蛋白结合类毒素潴留所致时,可优先考虑,但需注意血液灌流所致相关副作用。

我国1项研究发现HD联用HP能更好清除蛋白结合毒素AGE及炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)^[216],另1项研究发现HD联用HP对伴有继发性甲状旁腺亢进症的患者iPTH, β_2 -MG, 和胱抑素C(cystatinC, CysC)清除优于HD^[217]。还有研究显示MHD患者通过多模式组合透析治疗(HD+HF+HP)可提高血Klotho蛋白水平,同时多模式组合透析还能有效清除体内成纤维细胞生长因子-23(fibroblast growth factor-23, FGF-23)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP),有利于提高透析患者的生存质量^[218]。上海1项前瞻、随机、对照试验,随访2年,发现每周3次HD基础上加1次HP较每周3次HD在生活质量、中大分子毒素清除、生存获益等方面更有优势^[219]。另外还有几项研究也发现HD+HP对小分子水溶性毒素、中大分子毒素及蛋白结合毒素能有效清除^[99, 220, 221]。

1项全国多中心、前瞻、开放、随机对照研究比较LFHD、HFHD基础上每周1次HP的疗效,结果发现:HFHD和HP都能显著降低 β_2 -MG水平,LFHD联合HP在降低iPTH水平、改善瘙痒症状方面优于HFHD(结果待发表)。上海另1项随机、多中心、开放标签研究正在进行,比较每周2次LFHD、每周1次OL-HDF基础上每2周1次HP,与对照组相比在中大分子毒素清除、Kt/V、生存率、生活质量等方面的差异,拟随访2年,此研究样本量较大,多中心,具有一定价值^[222]。

血液灌流器可有效清除蛋白结合毒素^[33, 223],但为ESRD患者长期使用灌流治疗的长期益处还需要进一步的临床研究证实。

MHD患者出现以下情况可考虑进行HP治疗:

①顽固性瘙痒;②难治性高血压等。

3 血液灌流方案

3.1 方案

①血液灌流治疗可单独进行,也可与血液透析同时进行。

②与血液透析同时进行,一般将灌流器与透析器串联使用。

③灌流器单次最佳使用时长为2~3h左右。

④血液灌流时,通常将血流速设定为100~200ml/min左右。

3.2 原理

①在血液透析患者,通常将血液灌流治疗与血液透析同时进行。以减少治疗次数,节约治疗成本。

②当与血液透析同时进行,一般将灌流器与透析器串联使用。这是因为并联使用时会增加体外循环血量,并增加管路链接的复杂性。

③一般来说,当灌流器使用2~3h左右时达到饱和,继续灌流并不会增加灌流效果。

④一般将血流速设定为100~200ml/min,这个血流速低于常规血液透析时的血流速,目的是增加血液与灌流器吸附剂的接触时间,以提高灌流效率。

4 血液灌流注意事项

4.1 注意事项

①串联使用透析器和灌流器时,可能降低血液透析效果。

②在血液灌流过程中要特别注意微粒栓塞、血压下降、畏寒发热、空气栓塞、灌流器及体外循环凝血、血小板减少、出血、溶血等不良反应。

4.2 原理

①同时进行血液透析和血液灌流时,为提高血液灌流效果,往往将血流速减慢。减慢的血流速将降低血液透析的效率。如果总的治疗时间不变,则血液灌流时间越长、血液透析效率降低越明显。

②吸附材料为具有巨大表面积的小颗粒。生产厂商已经采取措施以避免较小的颗粒从灌流器逃逸进入血液,但当患者出现不可解释的症状时,应注意此种可能。

③对灌流器过敏者,可出现畏寒发热和血压下降等不良反应。

④灌流器的吸附材料为小颗粒,每个颗粒上有大量裂隙,比表积极大。这样在预充时,生理盐水在颗粒间穿行时,颗粒间和裂隙内的空气不易完全带走。发生空气栓塞的机会高于普通透析。所以,使用灌流器时要充分预充,一则充分排气,同时排除小的颗粒、可能存在的污染物。

⑤极大的表面积也很容易激活血小板,导致血小板消耗性降低、灌流器凝血、出血和溶血等不良反应。

结语

本共识着眼于血液透析模式的选择,介绍了肾脏替代治疗时机和模式选择;针对我国血液透析使用率较高的特点,着重介绍了单纯超滤、诱导透析、低通量透析、高通量透析、血液滤过、血液透析滤过和血液灌流的定义、适应证、方案和注意事项;并对不同血液透析模式透析用水、透析液、置换液的品质要求做出了建议。

结合国际上血液净化模式的应用现状和我国的临床实践,本共识认为,血液透析和腹膜透析都是可选的肾脏替代治疗模式,对于我国当前应用较多的血液透析:①每周3次大容量OL-HDF治疗能明确地

改善患者的生存率,优于HFHD等其他治疗模式,是应当被临床推广使用的血液透析模式,但目前在我国开展高容量OL-HDF还需要综合考虑患者费用负担,设备和水质等要求,全面开展尚需时间。②LFHD仍是我国目前主流的治疗模式,但在国际上已逐步被HFHD所替代。③每周3次的HFHD有明确的临床获益,虽然HFHD的单个治疗费用比LFHD稍高,但炎症改善、中分子清除增多可能带来高血压、贫血等的治疗费用减少。总之,HFHD是效价比合理的一种血液净化模式,是当前本共识最为推荐的模式。

致谢

本共识凝聚了全国各地20多位血液净化领域专家的心血,他们是陈孟华、陈钦开、陈晓农、方明、蒋更如、李荣山、梁献慧、梁馨苓、刘冰、刘虹、刘章锁、马迎春、王彩丽、王磊、王利华、王楠、王沛、王荣、韦洮、邢昌赢、邢利、徐金升、周芸、左力等,其中李荣山、邢利、陈晓农、马迎春、王磊、刘虹、左力等几位专家执笔书写了共识的相关部分,在这里对他们一并表示感谢,并希望本共识能真正帮助到基层血液净化从业者。

附言

由于时间紧张,本共识一定存在不少疏漏,请读者见谅并联系《中国血液净化》杂志指出,以便共识起草专家组在第2版时进行改进,同时欢迎本领域专家来稿解读本共识(包括告诉大家具体怎么做),以便读者能更好地理解 and 执行本共识。

参考文献

[1] Zhang L, Zhao MH, Zuo L, et al. China Kidney Disease Network (CK-NET) 2015 Annual Data Report[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2019, 9(1): e1-e81.

[2] 陈香美. 血液净化标准操作规程[M]. 北京:人民军医出版社, 2010.

[3] National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(5): 884-930.

[4] 赵新菊, 左力. KDOQI血液透析充分性临床实践指南2015更新版-开始血液透析的时机解读[J]. *中国血液净化*, 2016, (8): 385-387.

[5] Gilbert J, Lovibond K, Mooney A, et al. Renal replacement therapy: summary of NICE guidance[J]. *BMJ*, 2018, 363: k4303.

[6] Chazot C, Jean G. End-Stage Kidney Patients Require Hemodialysis Therapy Full Start[J]. *Blood Purif*, 2019, 47(1-3): 214-222.

[7] 张景红. 终末期肾病患者的透析时机[J]. *临床肾脏病杂志*, 2017, 17(7): 388-390.

[8] 龚德华. 终末期肾病患者透析治疗开始时机[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(3): 252-253.

[9] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-184.

[10] Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5): 649-672.

[11] Kellum JA, Ronco C. The 17th Acute Disease Quality Initiative International Consensus Conference: Introducing Precision Renal Replacement Therapy[J]. *Blood Purif*, 2016, 42(3): 221-223.

[12] Ostermann M, Joannidis M, Pani A, et al. Patient Selection and Timing of Continuous Renal Replacement Therapy[J]. *Blood Purif*, 2016, 42(3): 224-237.

[13] 陈大鹏, 李文歌. 连续性肾脏替代治疗临床应用的时机[J]. *临床内科杂志*, 2017, 34(4): 221-223.

[14] 血液净化急诊临床应用专家共识组. 血液净化急诊临床应用专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(1): 24-36.

[15] Bagshaw SM, Wald R. Indications and Timing of Continuous Renal Replacement Therapy Application[J]. *Contrib Nephrol*, 2018, 194: 25-37.

[16] Patzer RE, Basu M, Larsen CP, et al. iChoose Kidney: A Clinical Decision Aid for Kidney Transplantation Versus Dialysis Treatment[J]. *Transplantation*, 2016, 100(3): 630-639.

[17] Kassakian CT, Ajmal S, Gohh RY, et al. Immunosuppression in the failing and failed transplant kidney: optimizing outcomes[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(8): 1261-1269.

[18] Patzer RE, Basu M, Mohan S, et al. A Randomized Controlled Trial of a Mobile Clinical Decision Aid to Improve Access to Kidney Transplantation: iChoose Kidney[J]. *Kidney Int Rep*, 2016, 1(1): 34-42.

[19] Bargman JM. Timing of Initiation of RRT and Modality Selection[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(6): 1072-1077.

[20] Jain D, Haddad DB, Goel N. Choice of dialysis modality prior to kidney transplantation: Does it matter[J]. *World J Nephrol*, 2019, 8(1): 1-10.

[21] Van Biesen W, van der Veer SN, Murphey M, et al. Patients' perceptions of information and education for renal replacement therapy: an independent survey by the European Kidney Patients' Federation on information and support on renal replacement therapy[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103914.

[22] Ye H, Zhou Q, Fan L, et al. The impact of peritoneal dialysis-related peritonitis on mortality in peritoneal dialysis patients[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 186.

[23] Griva K, Kang AW, Yu ZL, et al. Quality of life and emotional distress between patients on peritoneal dialysis versus community-based hemodialysis[J]. *Qual Life Res*, 2014, 23(1): 57-66.

[24] Wright LS, Wilson L. Quality of Life and Self-Efficacy in Three Dialysis Modalities: Incenter Hemodialysis, Home Hemodialysis, and Home Peritoneal Dialysis[J]. *Nephrol Nurs J*, 2015, 42(5): 463-476; quiz 477.

[25] Lukowsky LR, Mehrotra R, Kheifets L, et al, Kalantar-Zadeh K. Comparing mortality of peritoneal and hemodialysis patients in the first 2 years of dialysis therapy: a marginal structural model analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(4): 619-628.

[26] Gonçalves FA, Dalosso IF, Borba JM, et al. Quality of life in chronic renal patients on hemodialysis or peri-

- toneal dialysis: a comparative study in a referral service of Curitiba - PR[J]. *J Bras Nefrol*, 2015, 37(4): 467-474.
- [27] Trinh E, Chan CT, Perl J. Dialysis modality and survival: Done to death[J]. *Semin Dial*, 2018, 31(4): 315-324.
- [28] 陈香美. 腹膜透析标准操作规程[M]. 北京:人民军医出版社, 2010.
- [29] Rosner MH, Ostermann M, Murugan R, et al. Indications and management of mechanical fluid removal in critical illness[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113(5): 764-771.
- [30] Mittal MK, Katta N, Alpert MA. Role of isolated ultrafiltration in the management of chronic refractory and acute decompensated heart failure[J]. *Hemodial Int*, 2016, 20(Suppl 1): S30-S39.
- [31] Milazzo V, Cosentino N, Marenzi G. Extracorporeal ultrafiltration for acute heart failure: patient selection and perspectives[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2017, 13: 449-456.
- [32] Kazory A, Costanzo MR. Extracorporeal Isolated Ultrafiltration for Management of Congestion in Heart Failure and Cardiorenal Syndrome[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2018, 25(5): 434-442.
- [33] 王质刚. 血液净化学[M]. 第四版. 北京:北京科学技术出版社, 2016.
- [34] Kennedy AC, Linton AL, Eaton JC. Urea levels in cerebrospinal fluid after haemodialysis[J]. *Lancet*, 1962, 1(7226): 410-411.
- [35] Wakim KG. The pathophysiology of the dialysis disequilibrium syndrome[J]. *Mayo Clin Proc*, 1969, 44(6): 406-429.
- [36] Bosticardo GM, Alloatti S. Urea distribution volume in hemodialysis[J]. *Nephron*, 1997, 77(1): 116-117.
- [37] Daugirdas JT, Smye SW. Effect of a two compartment distribution on apparent urea distribution volume[J]. *Kidney Int*, 1997, 51(4): 1270-1273.
- [38] Nissenson A. *Clinical Dialysis*[M]. norwalk:Appleton & Lange, 1990.
- [39] Arieff AI, Guisado R, Massry SG, et al. Central nervous system pH in uremia and the effects of hemodialysis [J]. *J Clin Invest*, 1976, 58(2): 306-311.
- [40] Kennedy AC. Dialysis disequilibrium syndrome[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1970, 29(2): 213.
- [41] Daugirdas JT, Greene T, Depner TA, et al. Modeled urea distribution volume and mortality in the HEMO Study [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(5): 1129-1138.
- [42] Patel N, Dalal P, Panesar M. Dialysis disequilibrium syndrome: a narrative review[J]. *Semin Dial*, 2008, 21(5): 493-498.
- [43] Mah DY, Yia HJ, Cheong WS. Dialysis disequilibrium syndrome: A preventable fatal acute complication[J]. *Med J Malaysia*, 2016, 71(2): 91-92.
- [44] Jadoul M, Thumma J, Fuller DS, et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(5): 765-774.
- [45] Heguilén RM, Scieurano C, Bellusci AD, et al. The faster potassium-lowering effect of high dialysate bicarbonate concentrations in chronic haemodialysis patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(3): 591-597.
- [46] Kim JK, Moon SJ, Park HC, et al. Effects of lowering dialysate calcium concentrations on arterial stiffness in patients undergoing hemodialysis[J]. *Korean J Intern Med*, 2011, 26(3): 320-327.
- [47] 左力. 血液净化手册[M]. 第一版. 北京:人民卫生出版社, 2016.
- [48] Nissenson A. *Handbook of Dialysis Therapy*[M]. Elsevier, Philadelphia, 2017.
- [49] Daugirdas J T. *Handbook of dialysis*[M]. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 1994.
- [50] Arieff AI, Lazarowitz VC, Guisado R. Experimental dialysis disequilibrium syndrome: prevention with glycerol [J]. *Kidney Int*, 1978, 14(3): 270-278.
- [51] 张瑞斌, 朱彬, 李进, 等. 血液滤过代替传统诱导透析的临床研究[J]. *中国血液净化*, 2009, 8(3): 144-146.
- [52] 安惠旒, 王瑞. 联机在线血液透析滤过在诱导透析期中应用的效果观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(7): 141.
- [53] 李旭东. 血液滤过用于重度水肿糖尿病肾病诱导透析临床观察 [J]. *医学理论与实践*, 2016, 29(11): 1410-1411.
- [54] 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.
- [55] Daugirdas JT. Kt/V (and especially its modifications) remains a useful measure of hemodialysis dose[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(3): 466-473.
- [56] Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48 (Suppl 1): S2-90.
- [57] 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.
- [58] Greene T, Daugirdas J, Depner T, et al. Association of achieved dialysis dose with mortality in the hemodialysis study: an example of "dose-targeting bias"[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(11): 3371-3380.
- [59] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2013, 3 (Suppl):1-150.
- [60] Termorshuizen F, Dekker FW, van Manen JG, et al. Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(4): 1061-1070.
- [61] Klinger AS. Dialysis: Does daily haemodialysis reduce survival[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(1): 8-9.
- [62] Daugirdas JT, Depner TA, Greene T, et al. Standard Kt/Vurea: a method of calculation that includes effects of fluid removal and residual kidney clearance[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(7): 637-644.
- [63] Cheung AK, Agodoa LY, Daugirdas JT, et al. Effects of hemodialyzer reuse on clearances of urea and beta2-microglobulin. The Hemodialysis (HEMO) Study Group[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(1):117-127.
- [64] Ikizler TA, Schulman G. Hemodialysis: techniques and prescription[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46:976-981.
- [65] Olczyk P, Małyszczak A, Kuształ M. Dialysis membranes: A 2018 update[J]. *Polim Med*, 2018, 48:57-63.
- [66] 左力. 对高通量透析临床效果的认识[J]. *中国血液净化*, 2010, 9(1): 5.
- [67] Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(6):2380-2389.
- [68] Cheung AK, Levin NW, Greene T, et al. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(12):3251-3263.
- [69] Locatelli F, Gauly A, Czekalski S, et al. The MPO Study: just a European HEMO Study or something very different?[J]. *Blood Purif*, 2008, 26(1):100-104.
- [70] Chauveau P, Nguyen H, Combe C, et al. Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(3): 565-571.

- [71] Krane V, Krieter DH, Olschewski M, et al. Dialyzer membrane characteristics and outcome of patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2): 267-275.
- [72] Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, et al. Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: results from the usrds dialysis morbidity and mortality study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37(2): 276-286.
- [73] Asci G, Tz H, Ozkayhan M, et al. The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(6): 1014-1023.
- [74] Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC, et al. High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (9):CD005016.
- [75] Ishimitsu T, Nakano N, Sudo Y, et al. Predictive significance of blood pressure values for the incidence of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients [J]. *Hypertens Res*, 2008, 31(9):1703-1709.
- [76] Blankestijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ, et al. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1995, 5(9): 1703-1708.
- [77] Merello Godino JJ, Rentero R, Orlandini G, et al. Results from EuCLiD (European Clinical Dialysis Database): impact of shifting treatment modality[J]. *Int J Artif Organs*, 2002, 25(11):1049-1060.
- [78] Wanner C, Bahner U, Mattern R, et al. Effect of dialysis flux and membrane material on dyslipidaemia and inflammation in haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(10):2570-2575.
- [79] Goldberg IJ, Kaufman AM, Lavarias VA, et al. High flux dialysis membranes improve plasma lipoprotein profiles in patients with end-stage renal disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11 (Suppl 2):104-107.
- [80] Chu PL, Chiu YL, Lin JW, et al. Effects of low- and high-flux dialyzers on oxidative stress and insulin resistance[J]. *Blood Purif*, 2008, 26(2):213-220.
- [81] Ramirez R, Carracedo J, Merino A, et al. Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(1):108-113.
- [82] Merino A, Noguera S, Buendía P, et al. Microinflammation and endothelial damage in hemodialysis[J]. *Contrib Nephrol*, 2008, 161:83-88.
- [83] Raff AC, Meyer TW, Hostetter TH. New insights into uremic toxicity[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2008, 17(6):560-565.
- [84] Taki K, Tsuruta Y, Niwa T. Indoxyl sulfate and atherosclerotic risk factors in hemodialysis patients[J]. *Am J Nephrol*, 2007, 27(1):30-35.
- [85] 杜邱娜, 高嘉元, 朱铭力, 等. 心血管疾病相关蛋白结合毒素在高通量血液透析中的清除研究[C]. 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会2012年学术年会译, 793-793.
- [86] Krieter DH, Hackl A, Rodriguez A, et al. Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and post-dilution haemodiafiltration[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(1):212-218.
- [87] Razeghi E, Pazoki M, Ahmadi F, et al. Relation between pulmonary function and inflammatory biomarkers in hemodialysis patients[J]. *Ren Fail*, 2012, 34(1):24-27.
- [88] Elshamaa MF, Sabry S, Nabih M, et al. Oxidative stress markers and C-reactive protein in pediatric patients on hemodialysis[J]. *Ann Nutr Metab*, 2009, 55(4):309-316.
- [89] Asemi Z, Soleimani A, Shakeri H, et al. Effects of omega-3 fatty acid plus alpha-tocopherol supplementation on malnutrition-inflammation score, biomarkers of inflammation and oxidative stress in chronic hemodialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(11):1887-1895.
- [90] Nowak PJ, Wilk R, Prymont-Przyminska A, et al. Hemodialysis Decreases the Concentration of Accumulated Plant Phenols in the Plasma of Patients on Maintenance Dialysis: Influence of Residual Renal Function[J]. *Ther Apher Dial*, 2017, 21(6):572-585.
- [91] Lang SM, Bergner A, Töpfer M, et al. Preservation of residual renal function in dialysis patients: effects of dialysis-technique-related factors[J]. *Perit Dial Int*, 2001, 21(1):52-57.
- [92] Schiff H, Lang SM, Fischer R. Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(10):1814-1818.
- [93] Kerr PG, Sutherland WH, de Jong S, et al. The impact of standard high-flux polysulfone versus novel high-flux polysulfone dialysis membranes on inflammatory markers: a randomized, single-blinded, controlled clinical trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(4):533-539.
- [94] Ali Bokhari SR, Faizan Ali MA, Khalid SA, et al. The development of malnutrition is not dependent on its traditional contributing factors in patients on maintenance hemodialysis in developing countries[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2018, 29(2):351-360.
- [95] Slatopolsky E, Moe S. 50 Years of Research and Discovery in Chronic Kidney Disease and Mineral & Bone Disorder: The Central Role of Phosphate[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(121):S1-2.
- [96] Švára F, Lopot F, Valkovský I, et al. Phosphorus Removal in Low-Flux Hemodialysis, High-Flux Hemodialysis, and Hemodiafiltration[J]. *ASAIO J*, 2016, 62(2):176-181.
- [97] Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, et al. Pruritus in hemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(12):3495-3505.
- [98] Orasan OH, Saplontai AP, Cozma A, et al. Insomnia, muscular cramps and pruritus have low intensity in hemodialysis patients with good dialysis efficiency, low inflammation and arteriovenous fistula[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(9):1673-1679.
- [99] Jiang X, Ji F, Chen ZW, et al. Comparison of high-flux hemodialysis with hemodialysis filtration in treatment of uraemic pruritus: a randomized controlled trial[J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(9):1533-1541.
- [100] Vandenbroucke JM, Jadoul M, Maldague B, et al. Possible role of dialysis membrane characteristics in amyloid osteoarthropathy[J]. *Lancet*, 1986, 1(8491):1210-1211.
- [101] Oruckaptan H, Karli Oğuz K, Işıkay I, et al. Amyloidoma of the temporal bone and upper cervical spine: presentation of a rare clinical entity with a brief literature review[J]. *Turk Neurosurg*, 2009, 19(2):159-162.
- [102] Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, et al. EBPG guideline on dialysis strategies[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22 (Suppl 2):ii5-21.
- [103] Donadio C, Kanaki A, Sami N, et al. High-Flux Dialysis: Clinical, Biochemical, and Proteomic Comparison with Low-Flux Dialysis and On-Line Hemodiafiltration[J]. *Blood Purif*, 2017, 44(2):129-139.
- [104] Lu W, Ren C, Han X, et al. The protective effect of different dialysis types on residual renal function in patients with maintenance hemodialysis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(37):e12325.

- [105] Cheung AK, Greene T, Leypoldt JK, et al. Association between serum 2-microglobulin level and infectious mortality in hemodialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(1): 69-77.
- [106] Okuno S, Ishimura E, Kohno K, et al. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(2): 571-577.
- [107] Roumelioti ME, Trietley G, Nolin TD, et al. Beta-2 microglobulin clearance in high-flux dialysis and convective dialysis modalities: a meta-analysis of published studies[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(3):1025-1039.
- [108] Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC, et al. High-flux versus low-flux haemodialysis membranes for end-stage kidney disease[J]. *Nephrology*, 2013, 18(4):313-314.
- [109] Thomas G, Jaber BL. Convective therapies for removal of middle molecular weight uremic toxins in end-stage renal disease: a review of the evidence[J]. *Semin Dial*, 2009, 22(6):610-614.
- [110] van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J, et al. Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis[J]. *Kidney Int*, 1991, 39(5):1012-1019.
- [111] Bakris GL, Burkart JM, Weinhandl ED, et al. Intensive Hemodialysis, Blood Pressure, and Antihypertensive Medication Use[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68 (5S1):S15-S23.
- [112] Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(24):2287-2300.
- [113] Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2007, 298(11): 1291-1299.
- [114] Rocco MV, Lockridge RS, Beck GJ, et al. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(10):1080-1091.
- [115] Sakiyama R, Ishimori I, Akiba T, et al. Effect of blood flow rate on internal filtration in a high-flux dialyzer with polysulfone membrane[J]. *J Artif Organs*, 2012, 15(3): 266-271.
- [116] 王福诩, 吴芳. 高通量血液透析临床应用研究新进展[J]. *临床肾脏病杂志*, 2017, 17(10): 634-638.
- [117] 奚红革, 齐百玲. 高通量血液透析与常规血液透析的临床对比 [J]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2015, 15(31): 109-110.
- [118] 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.
- [119] 左力. 对透析充分性的认识更新[J]. *中国血液净化*, 2016, 15(9): 449-450.
- [120] Fiore GB, Ronco C. Mathematical model to characterize internal filtration[J]. *Contrib Nephrol*, 2005, 149:27-34.
- [121] Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, et al. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update[J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(1).
- [122] Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, et al. MCO Membranes: Enhanced Selectivity in High-Flux Class[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18448.
- [123] DiRaimondo CR, Pollak VE. Beta 2-microglobulin kinetics in maintenance hemodialysis: a comparison of conventional and high-flux dialyzers and the effects of dialyzer reuse[J]. *Am J Kidney Dis*, 1989, 13(5): 390-395.
- [124] Cox JH, Yewdell JW, Eisenlohr LC, et al. Antigen presentation requires transport of MHC class I molecules from the endoplasmic reticulum[J]. *Science*, 1990, 247(4943): 715-718.
- [125] Bergström J, Wehle B. No change in corrected beta 2-microglobulin concentration after cuprophane haemodialysis[J]. *Lancet*, 1987, 1(8533): 628-629.
- [126] Ward RA, Greene T, Hartmann B, et al. Resistance to intercompartmental mass transfer limits beta2-microglobulin removal by post-dilution hemodiafiltration[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(8): 1431-1437.
- [127] Chanard J, Vincent C, Caudwell V, et al. Beta 2-microglobulin metabolism in uremic patients who are undergoing dialysis[J]. *Kidney Int Suppl*, 1993, 41: S83-87.
- [128] Penne EL, van der Weerd NC, Blankestijn PJ, et al. Role of residual kidney function and convective volume on change in beta2-microglobulin levels in hemodiafiltration patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(1): 80-86.
- [129] Roumelioti ME, Nolin T, Unruh ML, et al. Revisiting the Middle Molecule Hypothesis of Uremic Toxicity: A Systematic Review of Beta 2 Microglobulin Population Kinetics and Large Scale Modeling of Hemodialysis Trials In Silico[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153157.
- [130] Kerr PB, Argilés A, Flavier JL, et al. Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: a long-term longitudinal study[J]. *Kidney Int*, 1992, 41(4): 1035-1040.
- [131] Lornoy W, Becauss I, Billioux JM, et al. Remarkable removal of beta-2-microglobulin by on-line hemodiafiltration[J]. *Am J Nephrol*, 1998, 18(2):105-108.
- [132] Maduell F, Navarro V, Cruz MC, et al. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(3): 582-589.
- [133] Sirich TL. Obstacles to reducing plasma levels of uremic solutes by hemodialysis[J]. *Semin Dial*, 2017, 30(5): 403-408.
- [134] Meyer TW, Sirich TL, Fong KD, et al. Kt/Vurea and Non-urea Small Solute Levels in the Hemodialysis Study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11): 3469-3478.
- [135] Blankestijn PJ, Ledebro I, Canaud B. Hemodiafiltration: clinical evidence and remaining questions[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(7): 581-587.
- [136] Raj DS, Ouwendyk M, Francoeur R, et al. beta(2)-microglobulin kinetics in nocturnal haemodialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(1): 58-64.
- [137] Maduell F, Arias M, Durán CE, et al. Nocturnal, every-other-day, online haemodiafiltration: an effective therapeutic alternative[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(4): 1619-1631.
- [138] Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(3): 487-497.
- [139] Gejyo F, Yamada T, Odani S, et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1985, 129(3): 701-706.
- [140] Colussi G, Frattini G. Quantitative analysis of convective dose in hemofiltration and hemodiafiltration: "predilution" vs. "postdilution" reinfusion[J]. *Hemodial Int*, 2007, 11(1):76-85.
- [141] Masakane I. Selection of dilutional method for on-line HDF, pre- or post- dilution[J]. *Blood Purif*, 2004, 22

- (Suppl 2):49-54.
- [142] Beerenhout CH, Kooman JP, Luik AJ, et al. Optimizing renal replacement therapy—a case for online filtration therapies?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002,17(12):2065-2070.
- [143] Santoro A, Canova C, Mancini E, et al. Protein loss in on-line hemofiltration[J]. *Blood Purif*, 2004,22:261-268.
- [144] Teatini U, Steckiph D, Romei Longhena G. Evaluation of a new online hemodiafiltration mode with automated pressure control of convection[J]. *Blood Purif*, 2011,31(4):259-267.
- [145] Gashti CN, Rodby RA, Huang Z, et al. Effects of high blood flow and high pre-dilution replacement fluid rates on small solute clearances in hemofiltration[J]. *Blood Purif*, 2011,32(4):266-270.
- [146] Locatelli F, Di Filippo S, Manzoni C. Removal of small and middle molecules by convective techniques[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000,15 (Suppl 2):37-44.
- [147] Ledebro I. Principles and practice of hemofiltration and hemodiafiltration[J]. *Artif Organs*, 1998,22(1):20-25.
- [148] Pillarella MR, Zydney AL. Analysis of solute clearance and flux in pre- and post-dilution hemofiltration[J]. *ASAIO Trans*, 1988,34(3):415-419.
- [149] Padrini R, Canova C, Conz P, et al. Convective and adsorptive removal of beta2-microglobulin during predilutional and postdilutional hemofiltration[J]. *Kidney Int*, 2005,68(5):2331-2337.
- [150] Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, et al. On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy[J]. *Int J Artif Organs*, 1997, 20(2): 81-90.
- [151] Maduell F, del Pozo C, Garcia H, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1999,14(5):1202-1207.
- [152] Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, et al. On-line predilution hemofiltration versus ultrapure high-flux hemodialysis: a multicenter prospective study in 23 patients. Sardinian Collaborative Study Group of On-Line Hemofiltration[J]. *Blood Purif*, 1997,15(3):169-181.
- [153] Altieri P, Sorba G, Bolasco P, et al. Predilution haemofiltration—the Second Sardinian Multicentre Study: comparisons between haemofiltration and haemodialysis during identical Kt/V and session times in a long-term cross-over study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001,16(6):1207-1213.
- [154] Bolasco P, Altieri P, Sorba G, et al. Adequacy in predilution haemofiltration: Kt/V or infusion volume? The Sardinian Collaborative Study Group on Haemofiltration On-line[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000,15 (Suppl 2): 60-64.
- [155] 左力, 刘昕. 高通量透析模式对毒素清除能力的分析[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2016, 25 (4): 352-353.
- [156] Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, et al. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes[J]. *Kidney Int*, 2000,58(5):2155-2165.
- [157] Canaud B, Lévesque R, Krieter D, et al. On-line hemodiafiltration as routine treatment of end-stage renal failure: why pre- or mixed dilution mode is necessary in on-line hemodiafiltration today?[J]. *Blood Purif*, 2004,22 (Suppl 2):40-48.
- [158] Krieter DH, Collins G, Summerton J, et al. Mid-dilution on-line haemodiafiltration in a standard dialyser configuration[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005,20(1):155-160.
- [159] Krieter DH, Falkenhain S, Chalabi L, et al. Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and post-dilution hemodiafiltration[J]. *Kidney Int*, 2005,67(1):349-356.
- [160] Feliciani A, Riva MA, Zerbi S, et al. New strategies in haemodiafiltration (HDF): prospective comparative analysis between on-line mixed HDF and mid-dilution HDF[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007,22(6):1672-1679.
- [161] Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Jaber BL. Convective therapies versus low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013,28(11):2859-2874.
- [162] Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, et al. Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014,63(6):968-978.
- [163] Nistor I, Palmer SC, Craig JC, et al. Convective versus diffusive dialysis therapies for chronic kidney failure: an updated systematic review of randomized controlled trials[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014,63(6):954-967.
- [164] Shinzato T, Kobayakawa H, Maeda K. Comparison of various treatment modes in terms of beta 2-microglobulin removal: hemodialysis, hemofiltration, and push/pull HDF[J]. *Artif Organs*, 1989,13(1):66-70.
- [165] Canaud B, Assounga A, Kerr P, et al. Failure of a daily haemofiltration programme using a highly permeable membrane to return beta 2-microglobulin concentrations to normal in haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1992,7(9):924-930.
- [166] Beerenhout CH, Luik AJ, Jeuken-Mertens SG, et al. Predilution on-line haemofiltration vs low-flux haemodialysis: a randomized prospective study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005,20(6):1155-1163.
- [167] Lin CL, Huang CC, Yu CC, et al. Reduction of advanced glycation end product levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003,42(3):524-531.
- [168] Gerdemann A, Wagner Z, Solf A, et al. Plasma levels of advanced glycation end products during haemodialysis, haemodiafiltration and hemofiltration: potential importance of dialysate quality[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002,17(6):1045-1049.
- [169] Widjaja A, Kielstein JT, Horn R, et al. Free serum leptin but not bound leptin concentrations are elevated in patients with end-stage renal disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000,15(6):846-850.
- [170] Henderson LW, Colton CK, Ford CA. Kinetics of hemodiafiltration. II. Clinical characterization of a new blood cleansing modality[J]. *J Lab Clin Med*, 1975,85(3): 372-391.
- [171] Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G, et al. Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis[J]. *Artif Organs*,1978, 2(2): 150-153.
- [172] Consensus conference on biocompatibility[J]. *Nephrol Dial Transplant*,1994,9 (Suppl 2):1-186.
- [173] Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(11): 2087-2093.
- [174] Fischbach M, Terzic J, Menouer S, et al. Daily on line haemodiafiltration promotes catch-up growth in children on chronic dialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010,25(3): 867-873.

- [175] Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(6): 1087-1096.
- [176] Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(8): 2641-2648.
- [177] Panichi V, Scatena A, Rosati A, et al. High-volume on-line haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(4): 682-689.
- [178] Morena M, Jaussent A, Chalabi L, et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(6): 1495-1509.
- [179] Molina P, Vizcaino B, Molina MD, et al. The effect of high-volume online haemodiafiltration on nutritional status and body composition: the ProtEin Stores prEserVaTion (PESET) study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(7): 1223-1235.
- [180] Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, et al. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis[J]. *Semin Dial*, 2014, 27(2): 119-127.
- [181] Zhang W, Mei C, Chen N, et al. Outcomes and practice patterns with hemodiafiltration in Shanghai: a longitudinal cohort study[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 34.
- [182] Lornoy W, De Meester J, Becaus I, et al. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients[J]. *J Ren Nutr*, 2006, 16(1): 47-53.
- [183] Cornelis T, van der Sande FM, Eloit S, et al. Acute hemodynamic response and uremic toxin removal in conventional and extended hemodialysis and hemodiafiltration: a randomized crossover study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(2): 247-256.
- [184] Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, et al. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(1): 77-87.
- [185] Ok E, Asci G, Toz H, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(1): 192-202.
- [186] Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, et al. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(2): 363-369.
- [187] Lin CL, Yang CW, Chiang CC, et al. Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients[J]. *Blood Purif*, 2001, 19(3): 301-307.
- [188] Ward RA, Schmidt B, Hullin J, et al. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(12): 2344-2350.
- [189] Mandolfo S, Borlandelli S, Imbasciati E. Leptin and beta-2-microglobulin kinetics with three different dialysis modalities[J]. *Int J Artif Organs*, 2006, 29(10): 949-955.
- [190] Patrier L, Dupuy AM, Granger Vallée A, et al. FGF-23 removal is improved by on-line high-efficiency hemodiafiltration compared to conventional high flux hemodialysis[J]. *J Nephrol*, 2013, 26(2): 342-349.
- [191] Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(7): 2337-2343.
- [192] Peters SA, Bots ML, Canaud B, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(6): 978-984.
- [193] Tattersall JE, Ward RA, EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(3): 542-550.
- [194] Locatelli F, Karaboyas A, Pisoni RL, et al. Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: a 'real-world' comparison from the DOPPS[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(4): 683-689.
- [195] 宋韩明, 蔡砾, 吕继成, 等. 血液透析滤过和高通量透析对β2微球蛋白清除效果的比较[J]. *中国血液净化*, 2010, 9(1): 19-24.
- [196] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典-第四部[M]. 北京. 中国医药科技出版社, 2015.
- [197] Aami. AAMI standards for dialysis[S]. Association for the Advancement of Medical In, 2012.
- [198] 日本临床工学技士会-透析液等安全委员会. 透析液水质基准[S]. 日本, 2016.
- [199] 国家食品药品监督管理局. 血液透析及相关治疗用水 YY0572-2005[S]. 北京, 2005.
- [200] 国家食品药品监督管理局. 血液透析及相关治疗用水 YY0572-2015[S]. 北京, 2015.
- [201] Favero MS, Petersen NJ, Boyer KM, et al. Microbial contamination of renal dialysis systems and associated health risks[J]. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1974, 20A: 175-183.
- [202] Ofsthun NJ, Leyboldt JK. Ultrafiltration and backfiltration during hemodialysis[J]. *Artif Organs*, 1995, 19(11): 1143-1161.
- [203] Schiffel H. High-flux dialyzers, backfiltration, and dialysis fluid quality[J]. *Semin Dial*, 2011, 24(1): 1-4.
- [204] International Organization for Standard. Water for Hemodialysis and Related Therapies. ISO 13959:2014.
- [205] Susantitaphong P, Riella C, Jaber BL. Effect of ultrapure dialysate on markers of inflammation, oxidative stress, nutrition and anemia parameters: a meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(2): 438-446.
- [206] Hasegawa T, Nakai S, Masakane I, et al. Dialysis fluid endotoxin level and mortality in maintenance hemodialysis: a nationwide cohort study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(6): 899-904.
- [207] Section IV. Dialysis fluid purity[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17 (Suppl 7): 45-62.
- [208] Kawanishi H, Akiba T, Masakane I, et al. Standard on microbiological management of fluids for hemodialysis and related therapies by the Japanese Society for Dialysis Therapy 2008[J]. *Ther Apher Dial*, 2009, 13(2): 161-166.
- [209] 王球, 程叙扬, 左力. 透析用水中残余氯的测定[J]. *中国血液净化*, 2011, 10(11): 630-633.
- [210] Ledebro I. On-line preparation of solutions for dialysis: practical aspects versus safety and regulations 2015[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13 (Suppl 1): S78-83.
- [211] Masakane I, Kawanishi H, Mineshima M, et al. 2011 JSDT standard on the management of endotoxin retentive fil-

- ter for dialysis and related therapies2015[J]. Ther Apher Dial, 2013, 17(2): 229-240.
- [212] Moradi H, Sica DA, Kalantar-Zadeh K. Cardiovascular burden associated with uremic toxins in patients with chronic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2013, 38(2): 136-148.
- [213] Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability[J]. Kidney Int, 2003, 63(5): 1934-1943.
- [214] Furuya R, Kumagai H, Miyata T, et al. High plasma pentosidine level is accompanied with cardiovascular events in hemodialysis patients[J]. Clin Exp Nephrol, 2012, 16(3): 421-426.
- [215] Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, et al. An update on protein-bound uremic retention solutes[J]. J Ren Nutr, 2012, 22(1): 90-94.
- [216] Zhang Y, Mei CL, Rong S, et al. Effect of the Combination of Hemodialysis and Hemoperfusion on Clearing Advanced Glycation End Products: A Prospective, Randomized, Two-Stage Crossover Trial in Patients Under Maintenance Hemodialysis[J]. Blood Purif, 2015, 40(2): 127-132.
- [217] Gao XF, Li JD, Guo L, et al. Effect of Hybrid Blood Purification Treatment on Secondary Hyperparathyroidism for Maintenance Hemodialysis Patients[J]. Blood Purif, 2018, 46(1): 19-26.
- [218] 邓晓风, 代青, 万莉等. 多模式组合透析对维持性血液透析患者Klotho蛋白、FGF-23和BNP的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(7): 636-639.
- [219] Chen SJ, Jiang GR, Shan JP, et al. Combination of maintenance hemodialysis with hemoperfusion: a safe and effective model of artificial kidney[J]. Int J Artif Organs, 2011, 34(4): 339-347.
- [220] Li WH, Yin YM, Chen H, et al. Curative effect of neutral macroporous resin hemoperfusion on treating hemodialysis patients with refractory uremic pruritus[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(12): e6160.
- [221] 冯云生, 赵亚娟, 王艳新, 等. 血液透析联合血液灌流对终末期糖尿病肾病患者胰岛素抵抗及营养状态的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(20): 2029-2031.
- [222] Lu W, Jiang GR, HD/HP versus HD trial Group. Randomised, open-label, multicentre trial comparing haemodialysis plus haemoperfusion versus haemodialysis alone in adult patients with end-stage renal disease (HD/HP vs HD): study protocol[J]. BMJ Open, 2018, 8(7): e022169.
- [223] Polaschegg HD, Ronco C, Soli M. Characterization of flow-dynamic pattern in a new sorbent cartridge for combined hemoperfusion-hemodialysis[J]. Contrib Nephrol, 2001, (133):154-165.

缩略词表

缩写	英文全称	中文翻译
AAMI	association for the advancement of medical instrumentation	美国医疗器械促进协会
ADQI	acute dialysis quality initiative	急性透析质量倡议
AGEs	advanced glycation end-products	晚期糖基化终末产物
AKI	acute kidney injury	急性肾损伤
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窘迫综合征
β ₂ -MG	beta-2 microglobulin	β ₂ -微球蛋白
BMI	body mass index	体质量指数
BNP	brain natriuretic peptide	脑钠肽
CFUs	colony-forming units	集落生成单位
CKD	chronic kidney disease	慢性肾脏病
CKD-MBD	chronic kidney disease - mineral and bone disorder	慢性肾脏病矿物质及骨异常
CRRT	continuous renal replacement therapy	连续性肾脏替代治疗
Cysc	cystatin C	胱抑素C
DOPPS	dialysis outcomes and practice pattern study	透析预后与实践模式研究
EBPG	European best practice guideline	欧洲最佳实践指南
eGFR	estimated glomerular filtration rate	预估的肾小球滤过率
ESRD	end-stage renal disease	终末期肾病
EU	endotoxin unit	内毒素单位
EUDIAL	European dialysis working group	欧洲透析工作组
EUTox	the European uremic toxin work group	欧洲尿毒症毒素工作组
FGF-23	fibroblast growth factor-23	成纤维细胞生长因子-23
FO	fluid overload	液体超负荷
GFR	glomerular filtration rate	肾小球滤过率
Hct	hematocrit	红细胞比容
HD	hemodialysis	血液透析
HF	hemofiltration	血液滤过
HFHD	high-flux hemodialysis	高通量透析
HDF	hemodiafiltration	血液透析滤过
HP	hemoperfusion	血液灌流
IL-6	interleukin -6	白细胞介素-6
IL-8	interleukin -8	白细胞介素-8
iPTH	intact parathyroidhormone	全段甲状旁腺激素
IS	indoxyl sulfate	硫酸吲哚酚
IUF	isolated ultrafiltration	单纯超滤
JSDT	Japanese society for dialysis therapy	日本透析治疗学会

(续上表)		缩略词表
缩写	英文全称	中文翻译
KDIGO	kidney disease: improving global outcomes	改善全球肾脏病预后组织
KoA	-	面积相关溶质转运系数
Kt/V _{urea}	-	尿素清除指数
Kuf	ultrafiltration coefficient	超滤系数
LFHD	low-flux hemodialysis	低通量透析
MHD	maintenance hemodialysis	维持性血液透析
MODS	multiple organ dysfunction syndrome	多器官功能障碍综合征
NICE	national institute for health and care excellence	英国国家卫生与临床优化研究所
OL-HDF	online hemodiafiltration	在线血液透析滤过
OL-HF	online hemofiltration	在线血液滤过
PCS	p-cresyl sulfate	硫酸对甲酚
PD	peritoneal dialysis	腹膜透析
RCT	randomized controlled trial	随机对照研究
rhEPO	recombinant human erythropoietin	重组人红细胞生成素
RR	reduction ratio	下降率
RRF	residual renal function	残余肾功能
RRT	renal replacement therapy	肾脏替代治疗
SCUF	slow continuous ultrafiltration	缓慢连续性超滤
SLED	sustained low-efficiency dialysis	持续低效透析
spKt/V _{urea}	-	单室尿素清除指数
stdKt/V _{urea}	-	标准化尿素清除指数
TNF- α	tumor necrosis factor- α	肿瘤坏死因子- α
UF	ultrafiltration	超滤

(收稿日期:2019-05-22)

(本文编辑:李超)

(上接第441页)

接轨,血液透析治疗的目标也由维持患者生存转变为提高生命质量。然而,血液透析发展到今天仍有诸多不足之处:目前的血液透析仅能替代肾脏的一小部分功能,透析患者心血管疾病发生率仍居高不下,频繁的透析治疗大大降低了患者的生活质量。鉴于以上问题,肾脏病学家及生物医学工程专家仍在孜孜不倦地寻求新的透析技术及治疗策略。近年来,新型透析器膜材料不断涌现,长程透析、家庭透析等新的治疗模式正在探索研究,小型可穿戴式血液透析设备、生物型人工肾等前沿科技不断取得突破。相信随着生物医学的进步,血液透析技术一定会日趋完善,从而造福更多的患者。

参 考 文 献

[1] Gottschalk CW, Fellner SK. History of the science of

dialysis [J]. *Am J Nephrol*, 1997, 17(3-4): 289-298.
 [2] Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis [J]. *Trans Assoc Am Phys*, 1913, 28: 51-54.
 [3] Kolff WJ, Berk HTJ, ter Welle M, et al. The artificial kidney: A dialyser with a great area [J]. *Acta Med Scand*, 1944, 117: 121-134.
 [4] Mineshima M. The past, present and future of the dialyzer [J]. *Contrib Nephrol*, 2015, 185: 8-14.
 [5] Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, et al. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate [J]. *Am J Med Sci*, 1961, 242: 32-43.
 [6] 王玉柱. 血液净化血管通路发展史与展望 [J]. *中国血液净化*, 2004, 3(7): 349-352.
 [7] 中华医学会肾脏病分会透析移植登记工作组. 1999年度全国透析移植登记报告 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2001, 17(2): 77.
 [8] Zuo L, Wang M. Current burden and probable increasing incidence of ESRD in China[J]. *Clin Nephrol*, 2010, 74 (Suppl 1): S20-22.

(收稿日期:2019-06-06)

(本文编辑:李超)