

文章编号 1006-8147(2021)03-0291-05

论著

治疗尿毒症新型血液灌流吸附剂体外实验研究

李可^{1,2}, 刘娟娟^{3,4}, 刘辉^{3,4}, 舒桂明^{3,4}, 袁玉华^{1,5}

(1.天津医科大学检验学院,天津 300070;2.天津市儿童医院检验科,天津 300074;3.天津市第三中心医院肝胆疾病研究所,卫生部人工细胞工程技术研究中心,天津 300170;4.天津市血液灌流技术企业重点实验室,天津 300170;5.天津医科大学总医院空港医院检验科,天津 300308)

摘要 目的:研制用于治疗尿毒症的新型血液灌流吸附剂,通过与已上市血液灌流产品对照研究探讨其对肌酐、尿酸和 β_2 微球蛋白的清除效果及血液相容性。方法:通过体外血浆吸附实验研究血液灌流吸附剂对肌酐、尿酸和 β_2 微球蛋白的清除效率,通过血浆蛋白吸附性、电解质吸附性、血细胞吸附性、溶血性以及凝血性实验评价血液灌流吸附剂的血液相容性。结果:新型HB-H-10血液灌流吸附剂对肌酐、尿酸和 β_2 微球蛋白的吸附率分别达 $(40.5\pm 2.3)\%$ 、 $(24.2\pm 1.8)\%$ 和 $(46.9\pm 1.3)\%$,与其他吸附剂相比,吸附效果具有统计学意义($P<0.05$);该吸附剂对血浆蛋白总蛋白、白蛋白、球蛋白、白细胞、红细胞和血小板吸附率分别为 $(5.69\pm 0.32)\%$ 、 $(4.76\pm 0.42)\%$ 、 $(7.33\pm 0.33)\%$ 、 $(2.88\pm 0.32)\%$ 、 $(9.22\pm 0.26)\%$ 和 $(11.98\pm 0.43)\%$,与其他吸附剂相比,吸附效果具有统计学意义($P<0.05$);该吸附剂对血浆电解质、溶血率、凝血影响无统计学意义(均 $P>0.05$),具有优异的血液相容性。结论:研制的新型HB-H-10吸附剂可作为血液灌流吸附剂治疗尿毒症,达到该产品更新换代和升级的效果。

关键词 血浆灌流;肌酐; β_2 微球蛋白;血液相容性;尿毒症

中图分类号 R318.08

文献标志码 A

In vitro experimental study on a new hemoperfusion adsorbent to cure uremia

LI Ke^{1,2}, LIU Juan-juan^{3,4}, LIU Hui^{3,4}, SHU Gui-ming^{3,4}, YUAN Yu-hua^{1,5}

(1.School of Laboratory Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2.Department of Laboratory, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China; 3. Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, Department of Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China; 4.Tianjin Key Laboratory of Hemoperfusion Technology, Tianjin 300170, China; 5.Department of Laboratory, Airport Hospital, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300308, China)

Abstract **Objective:** To develop a new kind of hemoperfusion adsorbent to cure uremia, and study the clearance effect on creatinine, uric acid, β_2 -microglobulin and hemocompatibility by comparing with the clinical hemoperfusion products. **Methods:** The clearance efficiency of hemoperfusion adsorbents on creatinine, uric acid and β_2 -microglobulin were studied by plasma adsorption experiment *in vitro*. The hemocompatibilities were evaluated by plasma protein adsorption, electrolyte adsorption, blood cell adsorption, hemolysis rate and coagulation experiment. **Results:** The clearance efficiency of HB-H-10 hemoperfusion adsorbent on creatinine, uric acid and β_2 -microglobulin were $(40.5\pm 2.3)\%$, $(24.2\pm 1.8)\%$ and $(46.9\pm 1.3)\%$. The clearance efficiency was statistically significant compared with other adsorbents ($P<0.05$). The adsorption rates of HB-H-10 hemoperfusion adsorbent on total protein, albumin, globulin, white blood cells, red blood cells and platelets were $(5.69\pm 0.32)\%$, $(4.76\pm 0.42)\%$, $(7.33\pm 0.33)\%$, $(2.88\pm 0.32)\%$, $(9.22\pm 0.26)\%$ and $(11.98\pm 0.43)\%$. Compared with the other adsorbents, the adsorption rates of HB-H-10 hemoperfusion adsorbent were statistically significant ($P<0.05$). The adsorbent had no significant effect on plasma electrolyte, hemolysis rate and coagulation (all $P>0.05$). It had excellent hemocompatibility. **Conclusion:** The new HB-H-10 adsorbent is expected to be used as hemoperfusion adsorbent in the treatment of uremia. It can achieve the effect of updating and upgrading the presented products.

Key words hemoperfusion; creatinine; β_2 -microglobulin; hemocompatibility; uremia

尿毒症是各种肾脏疾病所致慢性肾功能衰竭发展和恶化的最终阶段,尿毒症会导致患者丧失肾功能,致使机体出现异常反应,严重威胁到患者的

生命安全^[1]。肾移植是尿毒症治疗的最有效方法,然而供体有限,且肾移植后会产生异体排异反应,不能满足所有患者需求。目前,临床主要通过血液透析或腹膜透析对尿毒症患者进行治疗,延长患者生命。血液透析或腹膜透析主要利用膜孔筛分机制清除血液中毒素^[2],但血液透析膜和腹膜透析膜的孔径较小,仅对小分子水溶性毒素如肌酐、尿酸等

基金项目 天津市科技支撑项目(20YFZCSY00310);天津市重点实验室项目(16PTSJJC00210)

作者简介 李可(1992-),女,技师,硕士在读,研究方向:医学检验与生物医学工程;通信作者:袁玉华, E-mail: yyhxxx39@sina.com。

清除效果良好^[3],对体内代谢所产生的中、大分子毒素如 β_2 微球蛋白等清除效果不佳,这些中、大分子毒素在体内长期积累能够引起相关性淀粉样病变等多种并发症,致使患者预后效果较差^[4]。如能清除这些大分子毒性代谢产物,可明显提高尿毒症患者的存活率。

用于治疗尿毒症的血液灌流吸附剂主要是大孔吸附剂^[5],它可以有效清除尿症患者体内的中大分子毒素^[6]。由于大孔树脂孔径具有可调性,因此,本项目旨在临床需求的基础上,制备出具有同时清除小分子毒素和中、大分子毒素的新型血液灌流吸附剂,进而研制开发成“一次性使用 HB-H-10 血液灌流器”。其特点是可同时清除小分子毒素(如肌酐、尿酸)以及中、大分子毒素(如 β_2 微球蛋白)用于治疗尿毒症,特别防治由于 β_2 微球蛋白体内积累过多导致的并发症,改善患者预后,辅助血液透析支持尿毒症患者的长期存活。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验材料 HB-H-10 系列血浆灌流肾病吸附剂均为苯乙烯-二乙烯基苯大孔吸附剂,由天津市血液灌流技术企业重点实验室设计合成。对照品为已上市血液灌流产品吸附剂。血液样本由天津市第三中心医院提供,并通过医院伦理委员会审核。肌酐、尿酸标准纯品由联科生物提供。凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(FIB)试剂盒由北京美创新跃医疗器械有限公司提供。总蛋白、白蛋白和电解质试剂盒由上海丰汇医学科技有限公司提供。

1.1.2 实验仪器 全自动生化分析仪(天津市天大天发科技有限公司);血细胞分析仪(天津市泰斯特仪器有限公司);CA-50 型凝血分析仪(美创,德国);酶标仪(上海光谱仪器有限公司);离心机(北京白洋医疗器械有限公司);空气恒温振荡器(上海一恒科学仪器有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 血浆灌流吸附实验 分别取 HB-H-10 吸附剂和 3 种已上市产品吸附剂(NA-1、NA-2、NA-3)各 1 mL 置于 15 mL 离心管内,加入 4 mg 肌酐、2 mg 尿酸与 10 mL 血浆混合均匀,置于 50 r/min 空气恒温振荡器内振荡 2 h,采用全自动生化分析仪测定吸附前后血浆肌酐、尿酸和 β_2 微球蛋白含量。

1.2.2 生物相容性实验

1.2.2.1 溶血性:实验组:0.2 g 血浆灌流吸附剂+1 000 μ L 生理盐水;阴性对照:1 000 μ L 生理盐水;

阳性对照:1 000 μ L 蒸馏水。将实验组、阴性对照组和阳性对照组分别置于 1.5 mL 离心管后,置于 37 $^{\circ}$ C 下预温 30 min,然后加入抗凝稀释人血(肝素钠抗凝)20 μ L,轻轻晃动离心管使血液分散均匀,置于 37 $^{\circ}$ C 恒温、50 r/min 转速摇床中孵育 60 min,然后将液体取出后置于 1 500 r/min 下离心 5 min,用 200 μ L 移液管将上清液移到 96 孔板,最后用酶标仪在 545 nm 处测得各孔吸光度,每组 6 个平行试样。溶血率计算公式如下所示:

溶血率(%)

$$= \frac{\text{样品吸光度} - \text{阴性对照吸光度}}{\text{阳性对照吸光度} - \text{阴性对照吸光度}} \times 100\%$$

1.2.2.2 血细胞吸附性:将 1 mL 抗凝全血加入离心管中,实验组加入血浆灌流吸附剂 0.2 g,对照组不加入血浆灌流吸附剂,然后将离心管置于 37 $^{\circ}$ C 恒温、50 r/min 转速摇床中 2 h,将血液取出后用全自动血液分析仪分析血液中血细胞的数量,计算吸附率。

1.2.2.3 凝血功能试验:抽取新鲜人血置于含有柠檬酸钠(抗凝剂与血的比例为 1:9)抗凝的离心管中,然后在 4 $^{\circ}$ C 2 000 \times g 条件下分离 15 min 后收集新鲜的血浆备用,PT 和 APTT、TT、FIB 用 CA-50 型自动凝血仪测试。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有计量资料均采用正态性检验,均符合正态分布。采用单因素方差分析(ANOVA)进行多组间显著性检验,组间两样本比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血液灌流吸附剂对毒素清除性研究 血液灌流吸附剂吸附前后血浆中肌酐、尿酸和 β_2 微球蛋白水平见表 1。不同吸附剂在血浆体系中对肌酐的吸附率见图 1,研制的新型 HB-H-10 吸附剂对肌酐的吸附性最高,优于选取的 3 种上市吸附剂,该吸附剂对肌酐吸附率达(40.5 \pm 2.3)%,其次为 NA-3 吸附剂,该吸附剂对肌酐的吸附率达(36.8 \pm 1.4)%。HB-H-10 吸附剂对肌酐的吸附率与 NA-1、NA-2 和 NA-3 相比差异有统计学意义($F=42.22, P < 0.05$)。不同吸附剂在血浆体系中对尿酸的吸附率见图 2,研制的 HB-H-10 吸附剂对尿酸的吸附率最高,优于选取的 3 种上市吸附剂,该吸附剂对尿酸吸附率达(24.2 \pm 1.8)%。其次为 NA-3 吸附剂,该吸附剂对尿酸的吸附率达(21.2 \pm 1.6)%。HB-H-10 吸附剂对尿酸的吸附率与 NA-1、NA-2 和 NA-3 相比差异有统计学意义($F=109.78, P < 0.05$)。这主要是由于该树脂的孔径更易于吸附肌酐和尿酸导致的,见图 3。不同

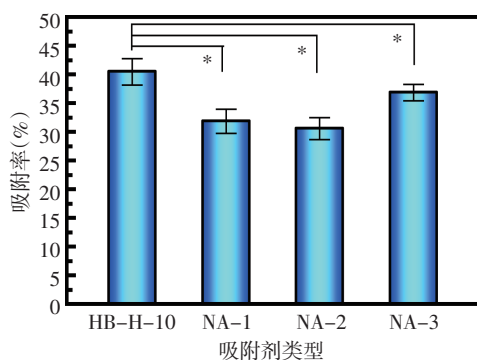
吸附剂在血浆体系中对 β_2 微球蛋白的吸附率见图4,研制的HB-H-10吸附剂对 β_2 微球蛋白的吸附率最高,优于选取的3种上市吸附剂,该吸附剂对 β_2 微球蛋白的吸附率高达(46.9 \pm 1.3)%。其次为NA-3吸附

剂,该吸附剂对 β_2 微球蛋白的吸附率达(37.3 \pm 1.9)%。HB-H-10吸附剂对 β_2 微球蛋白的吸附率与NA-1、NA-2和NA-3相比差异有统计学意义($F=140.01$, $P<0.05$)。

表1 不同吸附剂对血浆中肌酐、尿酸和 β_2 微球蛋白的影响

Tab 1 Effects of different adsorbents on creatinine, uric acid and β_2 -microglobulin in plasma

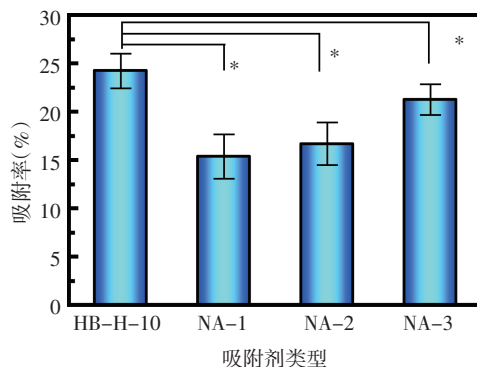
吸附剂	肌酐($\mu\text{mol/L}$)		尿酸($\mu\text{mol/L}$)		β_2 微球蛋白($\mu\text{g/L}$)	
	吸附前	吸附后	吸附前	吸附后	吸附前	吸附后
HB-H-10	2 165.5 \pm 1.5	1 275.5 \pm 40.5	741.5 \pm 0.5	606.5 \pm 11.5	3.965 \pm 0.045	2.105 \pm 0.035
NA-1	2 165.5 \pm 1.5	1 476.5 \pm 12.5	741.5 \pm 0.5	627.5 \pm 6.5	3.965 \pm 0.045	3.190 \pm 0.014
NA-2	2 165.5 \pm 1.5	1 504.0 \pm 36.0	741.5 \pm 0.5	618.0 \pm 3.0	3.965 \pm 0.045	3.555 \pm 0.105
NA-3	2 165.5 \pm 1.5	1 368.0 \pm 43.4	741.5 \pm 0.5	584.2 \pm 3.4	3.965 \pm 0.045	2.485 \pm 0.165



注:与HB-H-10相比,* $P<0.05$

图1 吸附剂对肌酐吸附率

Fig 1 Adsorption rate of adsorbent for creatinine



注:与HB-H-10相比,* $P<0.05$

图2 吸附剂对尿酸吸附率

Fig 2 Adsorption rate of adsorbents for uric acid

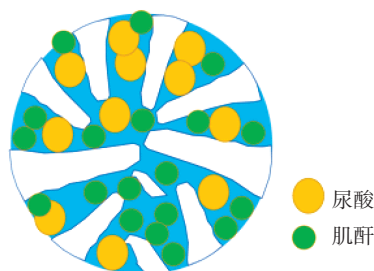
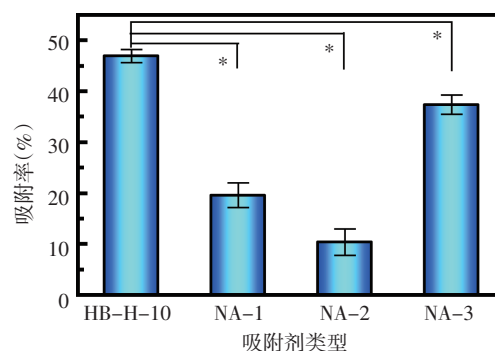


图3 HB-H-10吸附剂对肌酐和尿酸的吸附机制

Fig 3 Adsorption mechanism of HB-H-10 adsorbent for creatinine and uric acid



注:与HB-H-10相比,* $P<0.05$

图4 吸附剂对 β_2 微球蛋白吸附率

Fig 4 Adsorption rate of adsorbents for β_2 -microglobulin

2.2 血液灌流吸附剂对血浆电解质影响 不同吸附剂对血浆电解质的影响见表2,4种吸附剂血浆吸附后对血浆中的 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 含量影响不大。吸附前、后血浆中 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 水平比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 血液灌流吸附剂对血浆蛋白影响 不同吸附剂对主要血浆蛋白的吸附性对比研究见表3,NA-3吸附剂对血浆总蛋白、血浆白蛋白和血浆球蛋白的吸附率最高,其次是HB-H-10吸附剂,该吸附剂对血浆总蛋白、血浆白蛋白和血浆球蛋白的吸附率均低于NA-3吸附剂。NA-2吸附剂对血浆总蛋白、血浆白蛋白和血浆球蛋白的吸附率最低。不同树脂对血浆总蛋白、血浆白蛋白和血浆球蛋白的吸附率间的差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。血液灌流过程中,血浆蛋白吸附率越高,蛋白丢失越多,吸附材料的血液相容性越低。

2.4 血液灌流吸附剂血液相容性研究

2.4.1 血液灌流吸附剂对血细胞影响 由表4可知,HB-H-10吸附剂对白细胞的吸附率最低,吸附率为(2.88 \pm 0.32)%,其次为NA-3吸附剂,对白细胞吸附率为(3.16 \pm 0.19)%。HB-H-10吸附剂对红细胞

表 2 不同吸附剂对血浆电解质的影响

Tab 2 Effects of different adsorbents on plasma electrolytes

吸附剂	Na ⁺ (μmol/L)		K ⁺ (μmol/L)		Cl ⁻ (μmol/L)	
	吸附前	吸附后	吸附前	吸附后	吸附前	吸附后
HB-H-10	65.80±0.10	63.55±0.65	1.84±0.02	1.75±0.06	52.50±0.20	51.00±0.70
NA-1	65.80±0.10	61.90±0.80	1.84±0.02	1.71±0.01	52.50±0.20	49.65±0.15
NA-2	65.80±0.10	63.40±1.00	1.84±0.02	1.73±0.01	52.50±0.20	50.75±0.95
NA-3	65.80±0.10	60.90±0.60	1.84±0.02	1.67±0.02	52.50±0.20	49.42±0.30

的吸附率最低,吸附率为(9.22±0.26)%,其次为 NA-2 吸附剂,对红细胞吸附率为(9.38±0.23)%。HB-H-10 吸附剂对血小板的吸附率最低,吸附率为(11.98±0.43)%,其次为 NA-1 吸附剂,对血小板吸附率为(16.59±0.39)%,NA-3 吸附剂对血小板吸附率最高,吸附率达(24.18±0.35)%。与其他吸附剂相比,HB-H-10 吸附剂对白细胞、红细胞和血小板的吸附率间差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.4.2 凝血性研究 血液净化材料的凝血性是评价材料血液相容性的另一个十分关键的指标,吸附剂凝血性研究见图 5。与空白对照相比,本文采用的 4 种吸附剂对血液的 PT、APTT、TT 和 FIB 影响不大,与空白对照比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 3 不同吸附剂对主要血浆蛋白的吸附性对比研究

Tab 3 Comparative study on plasma protein adsorption of adsorbents

吸附剂类型	吸附率(%)		
	总蛋白	白蛋白	球蛋白
HB-H-10	5.69±0.32* [#] [△]	4.76±0.42* [#] [△]	7.33±0.33* [#] [△]
NA-1	4.56±0.41 [#]	4.40±0.39 [#]	4.82±0.28 [#]
NA-2	4.36±0.38 [△]	2.93±0.31 [△]	7.23±0.35 [△]
NA-3	6.38±0.44*	5.49±0.45*	7.83±0.39*
<i>F</i>	6.00	11.56	6.86
<i>P</i>	0.02	0.03	0.01

注:与 NA-1 比较,* $P<0.05$;与 NA-2 比较,[#] $P<0.05$;与 NA-3 比较,[△] $P<0.05$

表 4 不同吸附剂对血细胞的吸附性对比研究

Tab 4 Comparative study on the blood cells adsorption of adsorbents

吸附剂类型	吸附率(%)		
	白细胞	红细胞	血小板
HB-H-10	2.88±0.32* [#] [△]	9.22±0.26* [#] [△]	11.98±0.43* [#] [△]
NA-1	4.32±0.13 [#]	14.53±0.31 [△]	16.59±0.39*
NA-2	3.60±0.25 [△]	9.38±0.23*	18.68±0.46 [#]
NA-3	3.16±0.19*	10.61±0.34 [#]	24.18±0.35 [△]
<i>F</i>	1.95	10.22	35.40
<i>P</i>	0.04	0.01	0.00

注:与 NA-1 比较,* $P<0.05$;与 NA-2 比较,[#] $P<0.05$;与 NA-3 比较,[△] $P<0.05$

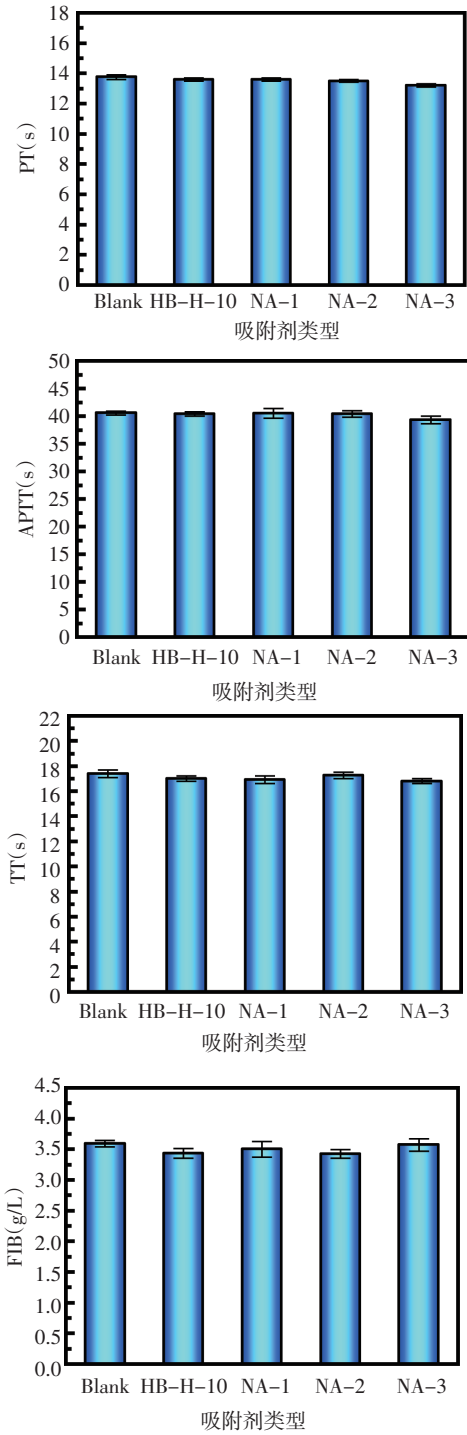
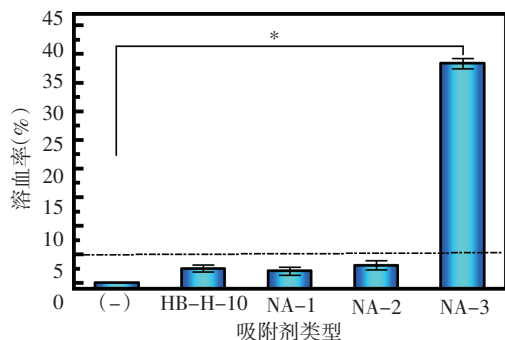


图 5 吸附剂凝血性研究
Fig 5 Study on coagulation of adsorbents

2.4.3 溶血性研究 血液净化材料的溶血性被广泛认为是评价材料血液相容性的关键指标之一。吸附剂溶血性实验研究结果见图6,HB-H-10吸附剂、NA-1吸附剂和NA-2吸附剂的溶血率较低,均小于5%,符合GB/T 16886对生物材料溶血率要求,该3种吸附剂对溶血率影响无统计学意义($P>0.05$)。但是NA-3吸附剂溶血率高达(38.3 ± 0.9)%,明显高于5%,该树脂会导致明显溶血反应,对溶血率的影响差异有统计学意义($F=533.73, P<0.05$)。



注: * $P<0.05$

图6 吸附剂溶血性研究

Fig 6 Study on hemolysis of adsorbents

3 讨论

针对普通血液透析存在的不能清除中、大分子物质的缺点^[7],通常采用高通量血液透析、血液滤过、血液透析滤过等血液净化技术。但这些方法均为非特异性的血液净化技术,在清除 β_2 微球蛋白等中分子物质同时,也可以清除血浆中其他有用血浆成分,特别是蛋白质,会对患者造成不良影响。同时大量置换液的使用会增加治疗成本和感染风险。

血液灌流是将患者血液引入到装有特异性吸附剂的灌流器中,利用吸附剂的特异性吸附功能清除血液中的毒素或者代谢废物^[8]。只要吸附材料合适,血液灌流可以吸附各种毒素分子而不受到分子大小的限制,而且可以通过对吸附材料的设计实现广谱或特异性的吸附。血液灌流过程中,吸附剂会与血液直接接触,因此,吸附剂材料不仅需要对目标毒素具有较高的吸附性能,而且,材料本身需要具有优异的血液相容性^[9],同时吸附材料物理和化学性能稳定,不脱落颗粒,不与血液中的其他成分反应^[10]。

目前,关于血液灌流治疗尿毒症的报道主要集中于血液灌流与血液透析联合使用,充分发挥血液透析与血液灌流器各自优势,实现同时清除中小分子毒素,预防持续性血液透析产生的多种并发症的目的^[11-13]。李长和黄朝兴^[14]选取维持性血透患者75例进行治疗研究,患者治疗12周后,发现血液透析联合血液灌流组治疗效果最好,此时 β_2 微球蛋白下降44.4%,甲状旁腺激素下降36.6%,成纤维细胞生长因

子23下降28.0%,说明血液透析联合血液灌流可有效清除持续性血液透析患者中的中大分子毒素,改善尿毒症患者预后。苏芝军和韦琴^[15]选取100例尿毒症患者进行治疗研究,发现血液灌流辅助血液透析治疗后中大分子毒素甲状旁腺素和 β_2 微球蛋白显著降低,小分子毒素血肌酐和尿素氮也显著降低。血液灌流辅助血液透析治疗不仅可清除尿毒症患者的小分子毒素、缓解皮肤瘙痒,还可清除中大分子毒素、改善患者的生存质量。李娟^[16]选取尿毒症患者70例展开研究,发现治疗组甲状旁腺激素、血清 β_2 微球蛋白均低于对照组,且治疗组尿素清除指数、尿素氮下降率都高于对照组。尿毒症患者采用血液灌流+血液透析联合治疗可协同增效,更好的清除甲状旁腺激素、血清 β_2 微球蛋白,且透析充分性高于单纯血液透析治疗。

本研究采用自主研发的HB-H-10血液灌流吸附剂与3种上市血液灌流产品吸附剂进行了对照研究,重点探讨对小分子毒素肌酐、尿酸和中大分子物质 β_2 微球蛋白清除效果,研究发现HB-H-10血液灌流吸附剂能同时有效清除血浆中小分子毒素肌酐、尿酸和中大分子物质 β_2 微球蛋白。此外,该吸附剂对血浆蛋白、血浆电解质、血细胞、溶血率和凝血功能影响较小,说明新型HB-H-10血液灌流吸附剂具有优良的血液相容性。将该新型HB-H-10吸附剂组成的血液灌流器用于治疗尿毒症,将大大提高现有血液灌流产品的安全性和有效性,达到产品的升级换代和功能提升的目的。

参考文献:

- [1] Ye L, Hsu H K, Lai T S, et al. Emergency department utilization and resuscitation rate among patients receiving maintenance hemodialysis[J]. J Formos Med Assoc, 2019, 118(12): 1652
- [2] 牛小旦. 血液透析膜研究进展[J]. 云南化工, 2020, 47(3): 15
- [3] Yu X F, Shen L D, Zhu Y D, et al. High performance thin-film nanofibrous composite hemodialysis membranes with efficient middle-molecule uremic toxin removal[J]. J Memb Sci, 2017, 523: 173
- [4] El-Wakil H S, Abou-Zeid A A, El-Gohary I E, et al. Effect of high flux versus low flux hemodialysis on serum beta-2 microglobulin, advanced oxidation protein products and protein carbonyl [J]. AJM, 2011, 47(1): 37
- [5] 黄秀碧, 张亚真, 郑淑娟. 血液灌流在尿毒症患者中的应用[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(5): 61
- [6] Li Q, Yang J, Cai N, et al. Hemocompatible hemoadsorbent for effective removal of protein-bound toxin in serum[J]. J Colloid Interface Sci, 2019, 555: 145
- [7] Zhao D, Shao H. Effect of blood purification on serum miR-126 and VEGF levels in the process of atherosclerosis in uremic patients under maintenance hemodialysis[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2018, 34(8): 447
- [8] 李依宸, 刘娟娟, 郭红星, 等. 血液灌流治疗内毒素血症机理及研

(下转第306页)

全身系统性疾病在喉部的异常表现,进而完善相关检查,诊断为 PPCL。由此提示临床工作者,局部组织器官疾病既有相对独立的一面,也有同全身系统性疾病密切联系的另一面,全身系统性疾病不可避免不同程度反映在局部组织器官,反之,通过局部组织器官的异常,亦可发现和诊断全身系统性疾病。

肿瘤溶解综合征在此类患者治疗中并不少见,为防止出现肿瘤溶解综合征出现代谢紊乱及器官衰竭,因此,必须定期复查,监测患者的血清尿酸、钙、磷、钾和血清肌酐水平等指标^[1-2, 4]。患者可出现重度贫血、高钙血症或凝血功能障碍。PPCL 患者常发生髓外浸润,受累器官包括肾、肺、心脏、脾、胸膜、中枢神经系统等^[2, 6]。本例患者胸 CT 示右肺下叶背侧胸膜局部增厚,右下叶胸膜下少量磨玻璃密度影,需积极随访复查以除外髓外浸润。

PPCL 患者浆细胞表面未表达 CD56,预示着患者预后较差^[4]。细胞遗传学研究表明,超过 80% 的 PCL 患者有二倍体或二倍体细胞,这与预后不良有关^[2]。本例患者浆细胞未表达 CD56,预示患者预后差,但患者未检出具有病理意义的基因突变,染色体检查亦未见明显异常,因此,需密切随访。

PPCL 起病症状多样,进展快,涉及多种分子生物学通路异常,目前仍常规使用 MM 的治疗方案用于治疗 PPCL。硼替佐米作为经典的蛋白酶体抑制剂,联合化疗可迅速降低 PPCL 的肿瘤负荷和减少并发症。综合目前研究而言,硼替佐米联合地塞米松的诱导方案(VRD/PAD/VCD)可作为一线治疗,更可显著提高总反应率,延长患者总生存期^[3, 5, 8]。本例患者接受为期 7 个疗程的 PAD 方案治疗,获得完全缓解。

据报道,部分患者早期见效快,但亦可频繁复发,这也是治疗 PPCL 的挑战之一^[1]。早在 2008 年,梅奥诊所即报道了接受自体造血干细胞移植(ASCT)的患者 OS(34 个月)长于单纯接受化疗的患者(11 个月),并建议 PCL 患者尤其是年轻患者应该积极及时接受自体或者异体造血干细胞移植^[7]。根据欧洲骨髓移植工作组对 272 例 PPCL 患者的回顾

性分析发现,接受骨髓移植的 PCL 患者获得 CR 的概率高于 MM 患者(分别是 25.5%和 11.9%)^[2]。2016 年,法国的一项前瞻性研究比较分析发现相比于仅接受硼替佐米联合地塞米松、多柔吡星或环磷酰胺方案诱导化疗的患者,化疗后再联合自体干细胞移植的患者,后者的总有效率高达 69%,OS 长达 36.3 个月^[5]。新的综述建议,所有在 3~4 个周期的诱导治疗后获得显著反应的患者,若条件允许,均应进行 ASCT^[3]。虽然本例患者目前完全缓解,但是不排除其病情仍有复发、恶化的可能性,已向患者及其家属告知干细胞移植的可能性和必要性。

对于 PPCL,放宽诊断标准,继续深入进行基础研究,基于分子生物学通路的更精准的靶向治疗及免疫治疗联合干细胞移植治疗,应为今后的发展方向。

参考文献:

- [1] Gundesen M T, Lund T, Moeller HEH, et al. Plasma cell leukemia: definition, presentation, and treatment[J]. Curr oncol rep, 2019, 21(1):8
- [2] Fernández de Larrea C, Kyle R A, Durie B G, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group[J]. Leukemia, 2013, 27(4):780
- [3] 王欢, 李建勇, 孙超, 等. 原发浆细胞白血病诊疗进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(6):1837
- [4] Peijing Q, Yan X, Yafei W, et al. A retrospective analysis of thirty-one cases of plasma cell leukemia from a single center in China[J]. Acta haematol, 2009, 121(1):47
- [5] Katodritou E, Terpos E, Delimpasi S, et al. Real-world data on prognosis and outcome of primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: a multicenter national study by the Greek Myeloma Study Group[J]. Blood cancer J, 2018, 8(3):31
- [6] 李玲义, 吴涛, 薛锋, 等. 以乏力伴发热为首发临床表现的原发性浆细胞白血病一例并文献复习[J]. 中国医师进修杂志, 2018, 41(12):1129
- [7] Tiedemann R E, Gonzalez-Paz N, Kyle R A, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia[J]. Leukemia, 2008, 22(5):1044
- [8] Jung S H, Lee J J, Kim K, et al. The role of frontline autologous stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study(KMM160)[J]. Oncotarget, 2017, 8(45):79517

(2020-10-11 收稿)

(上接第 295 页)

- 究进展[J]. 国际生物医学工程杂志, 2019, 42(5):441
- [9] Dang Q, Li C G, Jin X X, et al. Heparin as a molecular spacer immobilized on microspheres to improve blood compatibility in hemoperfusion[J]. Carbohydr Polym, 2019, 205:89
 - [10] 尹亮泉. 几种血液灌流吸附剂医用性能比较研究[J]. 系统医学, 2017, 2(3):20
 - [11] 柴涛, 李忠心, 史亚男. 不同血流量血液灌流联合血液透析对维持性血液透析患者皮肤瘙痒, 不安腿综合征发生率的影响[J]. 中国医刊, 2020, 55(7):744
 - [12] Kutsuki H. Beta2-Microglobulin-selective direct hemoperfusion column for the treatment of dialysis-related amyloidosis[J]. Biochim

Biophys Acta, 2005, 1753(1):141

- [13] Pinto V L, Wenderfer S E, Morris J, et al. Treatment of severe amiodipine toxicity with molecular adsorbent recirculating system[J]. Kidney Int Rep, 2019, 4(2):346
- [14] 李长, 黄朝兴. 不同血液净化方式对终末期尿毒症患者的中大分子毒素的清除效果[J]. 数理医药学杂志, 2018, 31(10):1433
- [15] 苏芝琴, 韦琴. 血液灌流辅助血液透析清除尿毒症患者中, 中大分子毒素的效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(6):59
- [16] 李娟. 血液灌流联合血液透析治疗 35 例尿毒症疗效分析[J]. 医学食疗与健康, 2019, (15):51

(2020-10-19 收稿)