

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.18.023

# 血液透析联合血液灌流与 HDF 治疗尿毒症患者皮肤瘙痒的 Meta 分析\*

唐倩, 蒋先淑, 李志勇<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属永川医院内分泌科 402160)

**[摘要]** **目的** 探讨血液透析(HD)联合血液灌流(HP)与血液透析滤过(HDF)治疗尿毒症患者皮肤瘙痒的临床疗效。**方法** 计算机检索 Cochrane library、PubMed、Science、CNKI、万方和维普数据库中关于 HD 联合 HP 与 HDF 治疗尿毒症患者皮肤瘙痒的随机对照试验,手工检索国内各种医学期刊、专著及会议资料和学位论文,检索时限为建库至 2015 年 10 月,同时查阅所获取的参考文献索引。两名研究者对检索收集到的文献按照制订的纳入排除标准进行独立筛选。采用可视模拟评分法(VAS)、皮肤瘙痒疗效判定标准、Dirk R Kuypers 评分、甲状旁腺素(PTH)、Ca<sup>2+</sup>、P<sup>3-</sup>作为评价指标。采用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 9 篇随机对照研究,共 405 例患者。Meta 分析结果显示,HD+HP 组比 HD+HDF 组对尿毒症患者皮肤瘙痒治疗疗效及对血尿素氮(BUN)的清除效果更好,HD+HDF 组比 HD+HP 组对维持性 HD 患者的血肌酐(Scr)、P<sup>3-</sup>清除效果更好,而两组对 PTH 的降低及 Ca<sup>2+</sup>的影响差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** HD+HP 透析方式对尿毒症患者皮肤瘙痒的治疗更加有效。

**[关键词]** 肾透析;血液灌流;皮肤瘙痒;血液透析滤过;Meta 分析

**[中图分类号]** R459.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)18-2522-04

## Hemodialysis combined with hemoperfusion versus hemodialysis combined with hemodiafiltration in treating uremic pruritus: a meta analysis\*

Tang Qian, Jiang Xianshu, Li Zhiyong<sup>△</sup>

(Department of Endocrinology, Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical efficacy of hemodialysis(HD) combined with hemoperfusion(HP) versus HD combined with hemodiafiltration(HDF) in treating uremic pruritus. **Methods** The randomized controlled trials(RCTs) on HD combined HP versus HDF in treating uremic pruritus were retrieved from the electronic databases of Cochrane library, PubMed, Science, CNKI, Chinese Biological Medicine, Wanfang and CNKI by computer. The domestic medical journals, monographs, meeting documents and academic dissertations were manually retrieved. The retrieval time limit was from their establishment to October 2015. Meanwhile the obtained reference literature indexes were consulted. The two researchers independently screened the collected literatures according to the formulated inclusion and exclusion standards. The visual analogue scale (VAS), skin itchy effect judgment criteria, Dirk R Kuypers score, PTH, Ca<sup>2+</sup> and P<sup>3-</sup> were adopted as the evaluation standards. The Review Manager 5.3 software was used to conduct the meta-analysis. **Results** Nine RCTs were finally included, involving 405 patients. The meta analysis showed that HD+HP had better effect than HD+HDF in treating uremic pruritus and clearing blood BUN, HD+HDF had better effect than HD+HP for maintaining Scr and P<sup>3-</sup> clearing effect, while no statistically significant difference was found in terms of PTH decrease and Ca<sup>2+</sup> influence ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The dialysis mode of HD+HP is more effective in treating uremic pruritus.

**[Key words]** renal dialysis; hemoperfusion; pruritus; hemodiafiltration; meta analysis

尿毒症瘙痒症(uremic pruritus, UP)已被公认为终末期肾病最常见并发症之一<sup>[1-2]</sup>,据文献报道,慢性肾脏病患者中有 15%~49%有皮肤瘙痒,在维持性血液透析(hemodialysis, HD)患者中超过 40%患者有皮肤瘙痒<sup>[3]</sup>。对于 UP 的机制尚不明确,有关研究显示继发性甲状旁腺功能亢进和相关的钙、磷代谢紊乱导致尿毒症患者皮肤瘙痒<sup>[4]</sup>。目前,UP 治疗方法很多,但疗效欠佳。有文献报道,通过充分 HD 后 UP 发病率可降低 35%<sup>[5]</sup>。其中,联合 HD 治疗 UP 比单纯 HD 效果好<sup>[6-7]</sup>,但关于 HD 联合血液灌流(hemoperfusion, HP)与血液透析滤过(hemodiafiltration, HDF)治疗尿毒症患者皮肤瘙痒的疗效存在争议,为进一步评估联合 HD 对尿毒症患者皮肤瘙痒的疗效,本研究采用 Cochrane Meta 分析的方法,对 2015 年

10 月以前关于 HD+HP 与 HD+HDF 治疗尿毒症患者皮肤瘙痒的随机对照试验(RCT)进行检索和评价,期望能依据现有的研究资料回答治疗尿毒症患者皮肤瘙痒,两种透析方式哪种更优,为临床实践提供最佳证据。

### 1 资料与方法

**1.1 文献纳入标准** (1)所有关于 HD+HP 与 HD+HDF 治疗尿毒症患者皮肤瘙痒的 RCT,无论是否采用盲法,文种不限,地域不限;(2)均符合肾脏病预后质量指南(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI)诊断尿毒症并伴瘙痒的患者,均除外其他原因引起的皮肤瘙痒,年龄不限,均为维持性 HD 患者;(3)分别采用 HD+HP 与 HD+HDF 治疗尿毒症患者皮肤瘙痒。随访时间大于或等于 8 周。

\* 基金项目:重庆市卫生局医学科研计划项目(2011-2-286,2012-2-155)。作者简介:唐倩(1991-),医师,硕士研究生,主要从事糖尿病基础与临床研究。△ 通讯作者, E-mail: lzy\_333529@sohu.com。

**1.2 疗效指标** (1)主要指标:视模拟评分法(VAS)、皮肤瘙痒疗效判定标准、Dirk R Kuypers 评分、甲状旁腺素(PTH)、 $Ca^{2+}$ 、 $P^{3-}$ 。(2)次要指标:血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)。

**1.3 文献检索** 计算机检索 Cochrane library、PubMed、Science、CNKI、万方和维普数据库。中文检索词包括“血液透析滤过、血液灌流、血液透析、皮肤瘙痒、尿毒症瘙痒症、随机对照实验”等。英文检索词包括“hemodialysis、hemodiafiltration、uremic pruritus、hemoperfusion、pruritus、randomised controlled trail、randomised”等。检索时限由建库至 2015 年 10 月。为提高查全率,对相关文献的参考文献进行追溯查找。

**1.4 质量评价** 两名具有内科专业背景的研究者对检索收集到的文献进行独立筛选。通过阅读文献的标题、摘要和全文确定符合纳入标准的文献,交叉核对,遇到分歧讨论解决,必要时征求第 3 位研究者的意见。采用“Cochrane 协作网的偏倚评价标准”来对纳入文献进行质量评价。

**1.5 数据提取** 两位评价者独立地对纳入研究进行资料提取,并交叉核对确保收集资料的一致性,如果资料不全,尽可能与文献的通讯作者联系取得。

**1.6 统计学处理** 采用 Review Mannager5.3 统计软件进行分析。首先用  $\chi^2$  检验进行异质性检验(检验水准: $P=0.10$ ),若  $P \geq 0.10$ ,  $I^2 < 50\%$ ,表明纳入研究具有同质性,采用固定效应模型计算合并统计量;若  $P < 0.10$ ,  $I^2 \geq 50\%$ ,表明纳入研究具有异质性,首先要分析异质性原因,然后经过处理仍然具有异质性,采用随机效应模型计算合并统计量。对二分类变量选择相对危险度(RR)及其 95%CI 作为合并统计量。对于连续性变量,当对同一干预措施效应的测量方法或单位完全相同时,选择加权均数差(MD 或 WMD)及其 95%CI 作为合并统计量,若不同时选择标准化均数差(SMD)及其 95%CI 作为合并统计量,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 检索结果** 共检索出文献 642 篇,剔除后,通过阅读文题,摘要初筛出 30 篇文献,通过阅读全文最终纳入 9 篇<sup>[8-16]</sup> 随机对照研究,共 365 例 UP 患者。具体文献筛选流程及结果见图 1,纳入文献基本资料见表 1。

图 1,纳入文献基本资料见表 1。

**2.2 Meta 分析结果**

**2.2.1 判断皮肤瘙痒缓解程度指标<sup>[17]</sup>** 被纳入的研究中有 8 篇<sup>[9-16]</sup> 均采用了皮肤瘙痒缓解程度指标,共 357 例患者。对 8 篇研究进行统计量合并,异质性检验显示纳入研究具有异质性( $P=0.01$ ,  $I^2=60\%$ ),采用随机效应模型进行统计量合并。两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),HD+HP 有效率为 88.14%,而 HD+HP 有效率为 70.56%,HD+HP 组较 HD+HDF 组缓解率更高( $RR:1.23, 95CI:1.03 \sim 1.48, P=0.02$ ),见图 2。

**2.2.2 两组患者  $P^{3-}$  水平比较** 被纳入的研究中有 4 篇<sup>[9,13-15]</sup> 报道了血清  $P^{3-}$  变化,共 198 例患者。对 4 篇研究进行统计量合并,异质性检验显示纳入研究具有异质性( $P=0.007$ ,  $I^2=75\%$ ),采用随机效应模型进行统计量合并。两组患者比较差异有统计学意义( $MD: -0.38, 95\% CI: -0.56 \sim -0.21, P < 0.01$ ),见图 3。

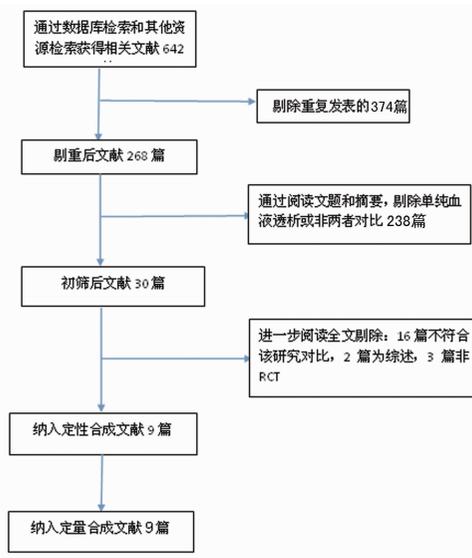


图 1 文献筛选流程及结果

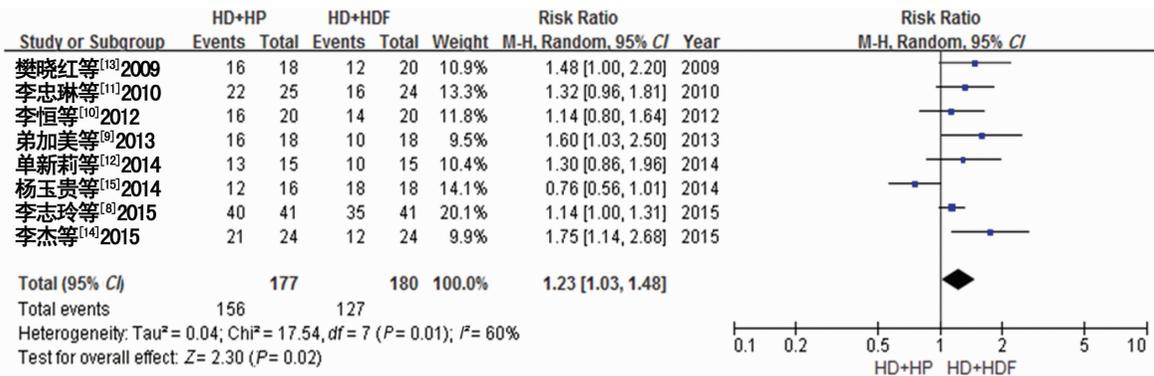


图 2 HD+HP 组与 HD+HDF 组治疗 UP 疗效比较的循证医学森林图

表 1 纳入研究基本资料

纳入研究	国家	设计类型	n	年龄(̄±s,岁)	透析龄(̄±s,年)	男/女(n/n)	随访	失访
冯彬等 <sup>[7]</sup> 2015	中国	RCT	48	57.68±5.16	18.4±8.75	26/22	12周	否
李志玲 <sup>[8]</sup> 2015	中国	RCT	82	53.45±6.35	13.7±5.25	56/36	8周	否
弟加美等 <sup>[9]</sup> 2013	中国	RCT	36	44±14	36±16.8	—	16周	否
李恒等 <sup>[10]</sup> 2012	中国	RCT	40	48.5	—	—	12周	否
李忠琳等 <sup>[11]</sup> 2010	中国	RCT	49	49±15.2	46±19.12	21/5	16周	否
单新莉等 <sup>[12]</sup> 2014	中国	RCT	30	54.2±14.5	12—56	22/8	12周	否

续表 1 纳入研究基本资料

纳入研究	国家	设计类型	<i>n</i>	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	透析龄( $\bar{x} \pm s$ , 年)	男/女( <i>n/n</i> )	随访	失访
樊晓红等 <sup>[13]</sup> 2009	中国	RCT	38	53.62 ± 10.22	52.0 ± 37.07	20/18	12 周	否
李杰等 <sup>[14]</sup> 2015	中国	RCT	48	35.7 ± 5.2	53 ± 27	25/23	12 周	否
杨玉贵等 <sup>[15]</sup> 2014	中国	RCT	34	36 ± 9	—	22/12	12 周	否

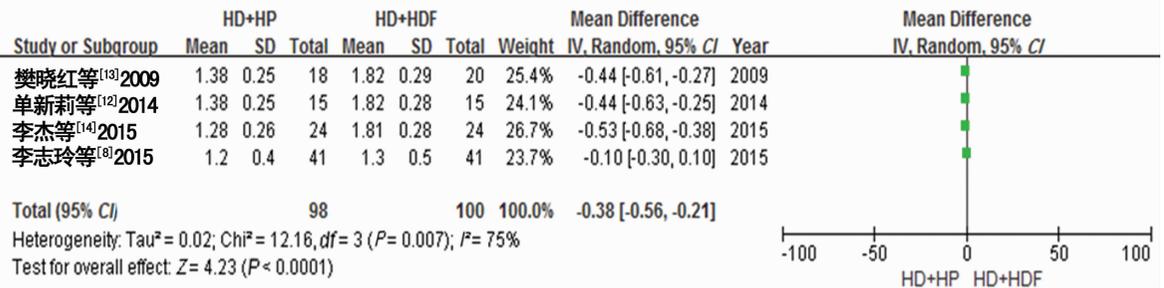
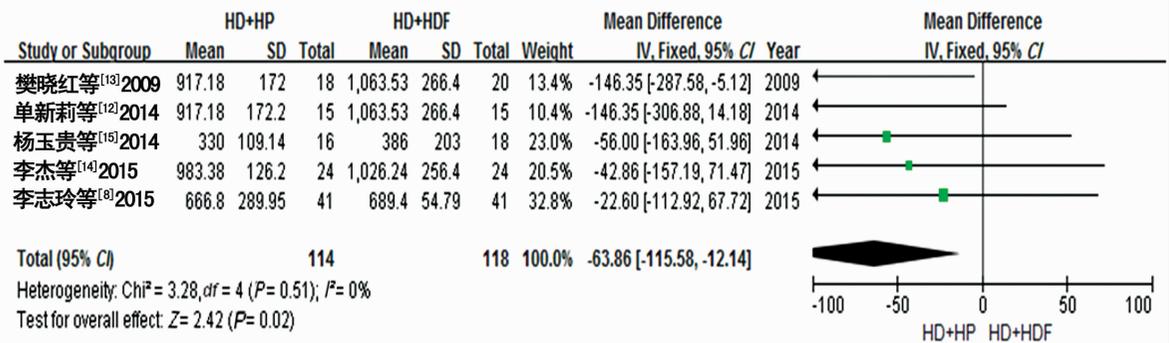
图 3 HD+HP 组与 HD+HDF 组对 P<sup>3-</sup> 的影响比较的循证医学森林图

图 4 HD+HP 组与 HD+HDF 组对肌酐的影响比较的循证医学森林图

2.2.3 两组患者 Scr 水平比较 被纳入的研究中有 5 篇<sup>[9,13-16]</sup>报道了对肌酐的影响,共 232 例患者。对 5 篇研究进行统计量合并,异质性检验显示纳入研究具有同质性( $P=0.51, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型进行统计量合并。两组差异有统计学意义(MD:  $-63.86, 95\%CI: -115.58 \sim -12.14, P=0.02$ ),见图 4。

### 3 讨论

UP 是终末期肾病患者最常见的皮肤并发症,它不仅严重影响患者的生活质量,部分患者甚至出现焦虑、抑郁、睡眠障碍及自杀倾向<sup>[18]</sup>。有研究显示,瘙痒的积分与患者 3 年的生存率呈显著相关。也有研究发现,在调整了 HD 患者的其他危险因素之后,严重的 UP 同糖尿病、年龄、低清蛋白水平同样都是尿毒症患者独立的死亡危险因素<sup>[19]</sup>。

UP 的形成是一个复杂的病理生理过程,具体的发病机制尚未明确,可能的机制包括尿毒症因素与非尿毒症因素。尿毒症性危险因素包括高钙高磷、高水平维生素 A、周围神经病变、继发性甲状旁腺功能亢进等;非尿毒症因素主要涉及干燥症、生活习惯等;近几年还提出了免疫炎症假说和阿片类药物假说发病机制。UP 的治疗方法很多,但由于传统的药物治疗,起效慢或药效往往不显著。HD 治疗皮肤瘙痒有一定疗效,但研究发现单纯应用 HD 治疗皮肤瘙痒缓解率仅 21.1%<sup>[20]</sup>。HP 可以吸附作用清除相对分子质量大于 300 的分子物质,因而与 HD 联用可显著提高毒性物质的清除效果,从而减轻尿毒症瘙痒症状。HDF 则是通过调节不同的置换液量,清除尿毒症患者体内各类毒素物质,还能减少血中引起肥大细胞释放组胺增多的中分子物质来改善瘙痒症状。目前,国内关于这两种组合透析方式治疗瘙痒的效果差异报道并不多。而不同学者对于

这两种组合透析方式治疗瘙痒的疗效各持不同观点。本研究通过系统比较这两种透析方式为临床治疗尿毒症瘙痒提供依据。

本 Meta 分析中,透析方式统一,HD+HP:每周进行 2 次常规 HD,1 次 HD+HP,均透析 4 h。HD+HDF:每周进行 2 次常规 HD,1 次 HDF,均透析 4 h。本 Meta 分析纳入 9 篇随机对照实验,共 405 例尿毒症皮肤瘙痒患者。从治疗瘙痒疗效、VAS 评分及对 PTH、Ca<sup>2+</sup>、P<sup>3-</sup>、Scr、BUN 的影响这几个方面对比评价了这两种治疗方式。

本 Meta 分析研究发现对于尿毒症瘙痒疗效,HD+HP 更好,这与部分研究结果一致<sup>[9-15]</sup>。HD+HP 有效率为 88.14%,而 HD+HDF 有效率为 70.56%。陈阳<sup>[21]</sup>研究发现 HD+HP 缓解率为 86.7%,金东华等<sup>[22]</sup>研究发现 HD+HP 缓解率为 89.47%,这与本研究的分析结果相似。陈莉等<sup>[23]</sup>研究发现 HD+HDF 缓解率为 80%,这与本研究有一定差距,可能是由于样本量不足所致。

文献<sup>[8,10,12-14]</sup>研究发现,HD+HP 更能够降低 PTH,而冯彬等<sup>[7]</sup>研究发现,二者差异无统计学意义( $P>0.05$ )。杨玉贵等<sup>[15]</sup>研究发现,HD+HDF 更能够降低 PTH,本研究通过增大样本量分析显示两组联合透析方式对 PTH 的影响差异无统计学意义( $P=0.59$ )。

文献<sup>[8,12,14-15]</sup>研究发现,HD+HP 与 HD+HDF 对 BUN 的影响差异无统计学意义( $P>0.05$ ),这与本 Meta 分析结果不相符,本研究通过增大样本量发现 HD+HP 对瘙痒患者 BUN、P<sup>3-</sup> 的清除效果更好,文献<sup>[12-13]</sup>研究发现,HD+HP 更能够降低 P<sup>3-</sup>,与本研究 Meta 分析结果一致。

本研究 Meta 分析结果显示,二者对于瘙痒 VAS 评分以

及  $\text{Ca}^{2+}$  的影响差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 这与冯彬等<sup>[7]</sup> 的研究相符, 而与第加美等<sup>[9]</sup> 的研究不相符, 考虑到本 Meta 分析合并数据较少, 需要进一步增大样本量加以分析。本研究结果发现, HD+HDF 组比 HD+HP 组对维持性血液透析患者的 Scr、 $\text{P}^{3-}$  清除效果更好。杨玉贵等<sup>[15]</sup> 研究认为 HD+HDF 更能有效地清除各种尿毒症毒素, 还同时清除内毒素和炎性介质, 两组患者治疗后 Scr 水平较治疗前显著降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 这与本研究结果一致。

总体来说, 这两种方式对于不同物质清除率不相同, 但均优于单纯 HD 治疗。虽然目前多数学者都在研究血液净化治疗尿毒症瘙痒, 但组合方式透析的比较仍不多, 该 Meta 分析的样本量仍不够大, 仍需大样本来证实二者在治疗 UP 上的区别。因为目前仍没有关于这方面的 Meta 分析, 故不能联合对比分析。

本研究存在的局限性: (1) 各研究透析的具体操作、透析液生产厂家及透析液的生产批次不完全相同。(2) 在评价文献质量时, 少数文献只提及随机, 而具体采取哪种随机方法不明确, 也没能够与作者取得联系。(3) 由于部分文献所测指标不够全面, 使得可以合并分析的数据大大减少, 比如 VAS 评分。(4) 本研究所用资料均为已发表的文献, 缺乏灰色文献(如未发表的文献等), 可能会使研究结果出现一定程度的偏倚。(5) 各研究随访时间不完全相同。

对于尿毒症瘙痒患者, 使用 HD+HP 或 HD+HDF 联合透析方式均能大大减轻瘙痒症状, 其疗效不容置疑, 仅本研究发现, HD+HP 联合透析方式对瘙痒症状更优。但其对于 Scr 的清除率比 HD+HDF 稍差, 临床上需要平衡两者利弊来选择最佳透析方式。对今后研究的建议: (1) 今后仍然需要大样本量、高质量的随机对照试验, 并要有正确的随机分配、完善的分配隐藏、使用盲法评价疗效、完整报告研究结果。(2) 尽可能采用统一的评价标准指标及数据类型。(3) 尽量统一透析方式及透析时间。

## 参考文献

- [1] Ghanei E, Zeinali J, Borghei M, et al. Efficacy of omega-3 fatty acids supplementation in treatment of uremic pruritus in hemodialysis patients: a double-blind randomized controlled trial[J]. Iran Red Crescent Med J, 2012, 14(9): 515-522.
- [2] Ko MJ, Wu HY, Chen HY, et al. Uremic pruritus, dialysis adequacy, and metabolic profiles in hemodialysis patients: A prospective 5 year cohort study[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71404.
- [3] Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus[J]. Kidney Int, 2015, 87(4): 685-691.
- [4] Makhloogh A, Emadi N, Sedighi O, et al. Relationship between serum intact parathyroid hormone and pruritus in hemodialysis patients[J]. Iran J Kidney Dis, 2013, 7(1): 42-46.
- [5] Schwartz IF, Iaina A. Management of uremic pruritus[J]. Semin Dial, 2000, 13(3): 177-180.
- [6] Jin DH, Shen HY, Feng S, et al. Treatment Effects of Different Incident Dialysis Modalities on Pruritus in Elderly Uremic Patients[J]. International J Gerontol, 2004, 200(3): 186-200.
- [7] 冯彬, 孙扬昕, 孙滨. 不同血液净化模式对尿毒症患者皮肤瘙痒的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(24): 2696-2698.
- [8] 李志玲. 血液透析滤过与血液灌流对透析患者皮肤瘙痒的比较[J]. 中国伤残医学, 2015, 23(1): 140-141.
- [9] 第加美, 袁玲, 冯文, 等. 组合型人工肾治疗血液透析患者皮肤瘙痒的临床研究[J]. 实用医技杂志, 2013, 20(9): 945-947.
- [10] 李恒, 邓凤英, 张圆. 血液透析滤过联合血液灌流治疗顽固性尿毒症性瘙痒症的疗效及护理[J]. 牡丹江医学院学报, 2012, 33(3): 61-63.
- [11] 李忠琳, 吴军燕, 梁晓玲, 等. 三种血液净化方法治疗尿毒症皮肤瘙痒疗效比较[J]. 现代医院, 2010, 10(6): 67-68.
- [12] 单新莉, 张玮, 陈晨, 等. 血液透析联合血液灌流对尿毒症患者皮肤瘙痒的疗效观察及护理[J]. 中华全科医学, 2014, 12(1): 148-150.
- [13] 樊晓红, 熊重祥, 王新华, 等. 血液透析联合血液灌流与联合血液透析滤过对维持性血液透析患者皮肤瘙痒的疗效观察[J]. 中国血液净化, 2009, 8(3): 137-140.
- [14] 李杰, 董一民, 周龙珍, 等. 血液透析联合血液灌流与联合血液透析滤过治疗维持性血液透析患者皮肤瘙痒的效果观察[J]. 中国当代医药, 2015, 22(20): 31-33.
- [15] 杨玉贵, 孙学会, 孙义锋, 等. 连续性肾脏替代疗法与血液灌流治疗尿毒症瘙痒的临床研究[J]. 实用医技杂志, 2014, 21(10): 1051-1052.
- [16] Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(7): 1895-1901.
- [17] Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(12): 3495-3505.
- [18] 刘瑞, 赵静, 柯昌云. 尿毒症皮肤瘙痒的发病机制及中西医治疗[J]. 中国老年保健医学, 2012, 10(2): 56-58.
- [19] Narita I, Alchi B, Omori K, et al. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients[J]. Kidney Int, 2006, 69(9): 1626-1632.
- [20] 金东华, 石永兵, 沈华英, 等. 不同血液透析方式与腹膜透析对尿毒症皮肤瘙痒的疗效[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(10): 1161-1166.
- [21] 陈阳. 不同血液净化方法对尿毒症皮肤瘙痒的疗效探讨[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(6): 24-25.
- [22] 金东华, 石永兵, 沈华英, 等. 组合型人工肾对尿毒症患者皮肤瘙痒的疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2012, 41(3): 185-187.
- [23] 陈莉, 唐冬茹, 章敏芝. 血液透析与血液透析滤过对中小分子物质清除的比较和临床观察[J]. 实用临床医学, 2009, 10(5): 48-49.