

艾考糊精透析液及其在腹膜透析中的应用

林爱武

〔作者简介〕 林爱武,医学博士,硕士生导师,上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏内科主任医师,上海市腹膜透析研究中心副主任,中华医学会肾脏病分会腹透学组委员。国际腹膜透析学会会员,国际肾脏病学会会员,中华医学会肾脏病学会会员。负责上海市教委、上海市卫生局等多项科研项目的设计、实施和总结,并参加国家自然科学基金及市科委重大课题的研究,负责其中腹膜透析部分的具体实施。参加研究的项目分别获 2006 年度上海市医学会一等奖、上海市科学技术进步奖一等奖、中华医学科技奖二等奖、2007 年度国家科学技术进步二等奖和 2009 年上海医学科技奖推广奖。

腹膜透析已成为终末期肾衰竭患者有效的肾替代治疗方法之一。腹膜透析液是保证腹膜透析顺利进行的重要元素之一。迄今为止,葡萄糖透析液仍是使用最多的腹膜透析液,在我国目前是唯一的透析液。随着透析技术的提高,临床上不断出现新型透析液,以多聚葡萄糖为渗透剂的艾考糊精(icodextrin)透析液就是其中的一种。该透析液从 1994 年问世以来,在国外已广泛应用,国内的上市研究也早已完成,不久将进入中国市场。

一、艾考糊精透析液的原理

艾考糊精是通过 $\alpha(1-4)$ 和 $\alpha(1-6)$ 糖苷键连接的水溶性葡萄糖聚合物,平均相对分子质量为 16200Da,目前市场上有百特公司生产的含 7.5% 的艾考糊精透析液(extraneal)^[1]。每 100ml extraneal 含艾考糊精 7.5g,氯化钠 535mg,乳酸钠 448mg,氯化钙 25.7mg 和氯化镁 5.08mg。与常规透析液相比,艾考糊精透析液在 pH 和乳酸盐作为缓冲等方面是相似的,但其优势在于非高糖、等渗和低 GDP(表 1)。

表 1 不同腹膜透析液所含成分

成分	葡萄糖透析液	艾考糊精透析液
钠(mEq/L)	132	132
钾(mEq/L)	0	0
钙(mEq/L)	2.5~3.5	3.5
镁(mEq/L)	0.5~1.5	0.5
氯(mEq/L)	95~102	96
乳酸盐(mEq/L)	35~40	40
渗透压(mOsm/L)	345~484	285
pH	5.5	5.2~5.6

腹膜透析液是通过扩散的原理清除毒素,以葡萄糖作为渗透剂,利用高糖产生的渗透压从腹膜上的超小孔清除体内水分。而艾考糊精透析液是利用胶体渗透压通过腹膜上的小孔等渗地清除水分。

艾考糊精透析液留腹后产生的超滤量与葡萄糖透析液有不同的特点。葡萄糖透析液留腹后导致的超滤量类似抛物线,即留腹开始时单位时间内的超滤量最大,超滤量增加非常明显,但随着葡萄糖逐渐被吸收,腹腔中的渗透压梯度逐渐下降,超滤量的增加也随之下降,直至血液侧和腹腔侧的葡萄糖浓度达平衡,超滤量为 0,此时由于淋巴重吸收,因此产生负超滤^[2]。而艾考糊精相对分子质量大,不容易被吸收,因此 icodextrin 透析液的超滤特点是留腹后腹腔中的超滤量呈缓慢持续上升^[2]。留腹时间短,艾考糊精的超滤量并不高,留腹时间越长,艾考糊精的优势越明显。

另一方面,不同腹膜转运特性的患者使用葡萄糖透析液和艾考糊精透析液的效果不同。高转运患者通常超小孔上的水孔蛋白表达异常,且葡萄糖快速被转运到血中,膜两侧的浓度梯度迅速下降,因此使用葡萄糖透析液则超滤量会明显下降,甚至负超。而使用从小孔清除水分的艾考糊精透析液的超滤量会明显高于葡萄糖透析液^[3]。

二、有关艾考糊精透析液临床效果的 RCT 研究

自 1994 年 icodextrin 透析液应用于临床以来,无论是早期研究还是近期研究,无论是白种人群还是亚洲人群,所有的随机对照临床研究均显示其突出的超滤功能,无论与 1.5%、2.5% 还是 4.25% 葡萄糖透析液相比,icodextrin 的负超比例都是最低的^[4]。CAPD 患者夜间长留腹 8~12h 时,icodextrin 的超滤量远远超过 2.5% 葡萄糖透析液^[5,6];在 APD 患者日间长留

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏科、上海市腹膜透析研究中心

腹 10 ~ 14h 时,其超滤量不仅远远高于 2.5% 葡萄糖透析液,而且与 4.25% 葡萄糖透析液相当^[7,8]。人体成分分析显示使用艾考糊精透析液后伴随着超滤量的增加,体内水分和细胞外液量明显降低,心脏超声显示左心室心脏指数降低^[9]。因此艾考糊精透析液尤其适用于 CAPD 夜间长留腹或 APD 日间长留腹患者。

艾考糊精透析液的超滤量随腹膜转运特性不同而不同,但其变化趋势与葡萄糖透析液相反,即高转运患者使用 icodextrin 后超滤量明显增加,而低转运患者却增加不明显。我国的多中心研究显示使用 icodextrin 后,患者长留腹的超滤量与 4hD/P_{Cr} 呈正相关,显示在腹膜高转运的患者中艾考糊精透析液的超滤效果尤佳^[3,10]。Finkelstein 的研究显示在 4h D/P_{Cr} > 0.70 和葡萄糖 D/D₀ < 0.34 的高转运和高平均转运患者中, icodextrin 透析液的超滤效果甚至优于 4.25% 葡萄糖透析液,而且在长达 16h 的留腹中, icodextrin 透析液也能保持不负超^[11]。因此对于容易产生超滤失败而退出腹透的高转运患者来说, icodextrin 透析液是保证超滤的理想选择。

除了有良好的超滤外,大量研究均显示与葡萄糖透析液相比,使用 icodextrin 透析液还能显著增加腹膜肌酐和尿素氮的清除率。其可能的原因是从腹膜的小孔中明显增加水分清除的同时,通过对流清除更多的小分子毒素。另外研究显示使用 icodextrin 可降低患者体重,改善糖代谢和脂代谢^[6,12]。

三、艾考糊精透析液对腹膜的影响

葡萄糖透析液中,高糖、高渗透压、葡萄糖降解产物(GDP)和晚期糖基化终产物(AGEs)高的生物不相容性,容易导致腹膜间皮细胞损害、间皮细胞间充质转化、腹膜血管新生、细胞外基质纤维化^[1]。艾考糊精透析液中渗透剂是多聚葡萄糖(艾考糊精),非高糖、等渗、GDP 和 AGEs 低,极大地避免了葡萄糖透析液对腹膜的损伤。但另一方面,艾考糊精透析液 pH 比较低,其代谢产物非生理性,另有报道使用 icodextrin 后出现无菌性腹膜炎,虽然并未得到前瞻 RCT 研究的证实,但这些因素导致人们对 icodextrin 透析液对腹膜安全性的担忧。

最近的动物研究显示,与 4.25% 葡萄糖组相比,使用 7.5% icodextrin 透析液 8 周的 5/6 肾切除糖尿病大鼠腹膜血管数量和间皮下致密层厚度明显低, VEGF、纤维母细胞生长因子、纤连蛋白、AGE 等血管新生和致纤维化因子在腹膜上的染色明显低^[13]。Martikainen 的人体研究显示使用 icodextrin 透析液 8

周后,腹透流出液癌抗原 125(CA125)水平无明显改变,但血和腹透流出液中的 C 反应蛋白(CRP)水平升高,腹透流出液中的白介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)升高^[14]。我们通过为期 4 周的前瞻随机对照研究显示与 2.5% 葡萄糖透析液相比,使用 icodextrin 透析液能显著提高腹透流出液的 CA125 水平,降低血管内皮生长因子(VEGF)水平,而血和腹透液中的 CRP、IL-6 和细胞数均无明显改变^[15,16]。

由于 icodextrin 通常与其他透析液一起使用,因此人体研究评价其对腹膜的作用较难,迄今为止,有关 icodextrin 对腹膜的基础研究的结果并不一致。但综合已有的临床研究基本可以肯定长期使用艾考糊精透析液对人体是安全有效的,没有致纤维化的因素^[17]。

四、艾考糊精透析液使用的注意点

1. 血糖的检测的影响:当使用 icodextrin 透析液的患者需要检测血糖浓度时,要注意血糖检测的实验室方法,如果实验室方法不当,不仅会影响检测结果的正确性,甚至可危及患者生命。葡萄糖脱氢酶吡咯喹啉醌(GDH-PQQ)血糖检测技术是一种经常用于血糖检测的酶技术。对于日常监测而言,它有很多重要的优势,因此广泛应用于血糖仪或血糖试纸检测患者血糖。但该方法有一重要的不足是该酶除了对葡萄糖具有高度特异性外,还作用于一些葡萄糖类似物(如半乳糖、木糖、麦芽糖)。如果这些物质浓度高,则会影响葡萄糖的检测结果。临床研究显示,在每天使用 1 袋 icodextrin 后,血中的麦芽糖浓度会明显升高,并最终稳定在基线的 5 倍左右。这些糖类物质会使血糖检测结果高于真实值,导致临床医生误认为高血糖而过多使用胰岛素或者掩盖严重的低血糖^[18]。

2. 对淀粉酶检测的影响:当患者使用 icodextrin 透析液时检测血淀粉酶浓度会明显降低,在 Wolfson^[4]的观察中显示使用 icodextrin 透析液 1 周时检测血淀粉酶浓度明显下降,并且持续处于低水平,而停用后即恢复正常,这主要是由于实验方法所致。临床上测定血淀粉酶大多使用寡糖作为底物,用对硝基酚显色。艾考糊精是多聚葡萄糖,它的存在会与寡糖竞争,从而影响检测结果^[19]。

3. 对钠的影响:使用 icodextrin 透析液后患者的血钠水平明显下降,但大多在正常水平范围。有研究发现一旦停用 icodextrin 后,血钠又恢复如初,推测可能是由于使用艾考糊精透析液后血中的麦芽糖、麦芽糊精等物质增多,从而吸引水分进入血管后造成的稀释性低钠。这种情况患者一般没有不适症状,但在糖

尿病患者血糖控制不佳的情况下,这种低钠可能会出现有症状的低钠血症,严重的甚至有神经系统症状^[19]。

五、超滤衰竭患者中艾考糊精透析液的使用

使用艾考糊精透析液的确增加了患者长留腹时的超滤量,解决了许多患者的超滤问题,因此大多数患者使用每天 1 袋艾考糊精透析液。但仍有少数患者每天使用 1 袋仍无法维持液体平衡,表现为容量负荷过多。

1. 每天 2 袋艾考糊精透析液:近期加拿大学者对少数使用每天 1 袋艾考糊精透析液仍不能维持容量平衡的超滤衰竭患者持续使用每天 2 袋艾考糊精透析液 6 个月,结果显示使用后患者的体重、血压和血钠均有明显下降,而血肌酐较前略有升高。虽然该研究显示每天使用 2 袋是安全的,但长期使用的安全性还需进一步研究证实。

2. 葡萄糖和艾考糊精混合透析液:近年来,为增加超滤同时减少葡萄糖暴露,有研究将葡萄糖和艾考糊精进行不同比例的混合,该透析液既是高渗透透析液,从超小孔清除水分,同时又从小孔清除水分。Freida 的研究中将混合透析液与 4.25% 葡萄糖透析液和 7.5% icodextrin 透析液进行比较。混合后的透析液糖浓度为 2.61%, icodextrin 浓度为 6.8%, 钠浓度为 121mmol/L, 渗透压为 412mOsm/L^[20]。结果显示在短留腹时,单纯葡萄糖透析液组超滤量高于单纯 icodextrin 组,而长留腹时单纯 icodextrin 组超滤量高于单纯葡萄糖组。虽然混合透析液无论从渗透压还是 icodextrin 浓度都不及 4.25% 葡萄糖透析液和 7.5% icodextrin 透析液,但无论在短留腹还是长留腹,混合透析液的超滤量都远远大于单纯葡萄糖透析液和单纯 icodextrin 透析液组,而且混合透析液组钠的清除明显增加,这主要得益于混合组钠浓度显著低。在高血压、容量负荷过多的患者中,使用混合透析液通过明显增加超滤缓解高容量状态。

参考文献

- 1 Cooker LA, Holmes CJ, Hoff CM. Biocompatibility of icodextrin. *Kidney Int Suppl*, 2002, 81: S34 - 45
- 2 Galach M, Werynski A, Waniewski J, *et al*. Kinetic analysis of peritoneal fluid and solute transport with combination of glucose and icodextrin as osmotic agents. *Perit Dial Int*, 2009, 29(1): 72 - 80
- 3 林爱武, 钱家麒, 李晓玫, 等. 患者的腹膜转运特性明显影响艾考糊精腹透液的超滤量. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26(7): 504 - 509
- 4 Qi HL, Xu C, Yan HD, *et al*. Comparison of Icodextrin and glucose solutions for long dwell exchange in peritoneal dialysis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Perit Dial Int*, 2011, 31(2): 179

- 188

- 5 Wolfson M, Piraino B, Hamburger RJ, *et al*. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40: 1055 - 1065
- 6 钱家麒, 林爱武. 全国艾考糊精腹透液全国多中心临床试验组考糊精腹透液单袋长时间留腹在 CAPD 患者中的安全性和有效性评估. *中华肾脏病杂志*, 2008, 24(2): 80 - 85
- 7 Plum J, Gentile S, Verger C, *et al*. Efficacy and safety of a 7.5% icodextrin peritoneal dialysis solution in patients treated with automated peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39: 862 - 871
- 8 Paniagua R, Ventura MJ, Avila - Díaz M, *et al*. Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high - average transport diabetic patients. *Perit Dial Int*, 2009, 29: 422 - 432
- 9 Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, *et al*. Icodextrin Improves the Fluid Status of Peritoneal Dialysis Patients: Results of a Double - Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 2338 - 2344
- 10 Lin A, Qian J, Li X, *et al*. Randomized controlled trial of icodextrin versus glucose containing peritoneal dialysis fluid. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4: 1799 - 1804
- 11 Finkelstein F, Healy H, Abu - Alfa A, *et al*. Superiority of Icodextrin compared with 4.25% dextrose for peritoneal ultrafiltration. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 546 - 554
- 12 Paniagua R, Ventura MD, Avila - Díaz M, *et al*. Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high - average transport diabetic patients. *Perit Dial Int*, 2009, 29(4): 422 - 432
- 13 Nakao A, Nakao K, Takatori Y, *et al*. Effects of icodextrin peritoneal dialysis solution on the peritoneal membrane in STZ induced - diabetic rats model with partial nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25(5): 1479 - 1488
- 14 Martikainen TA, Teppo AM, Grönhaugen - Riska C, *et al*. Glucose - free dialysis solutions: inductors of inflammation or preservers of peritoneal membrane? *Perit Dial Int*, 2005, 25(5): 453 - 460
- 15 林爱武, 钱家麒, 方炜, 等. 艾考糊精透析液对腹透患者腹透流出液 CA125 水平的影响. *上海交通大学医学版*, 2010, 30(5): 554 - 557
- 16 戴慧莉, 林爱武, 钱家麒, 等. 艾考糊精腹膜透析液改善持续非卧床腹膜透析患者新生血管化. *中华医学杂志*, 2010, 90(40): 2843 - 2847
- 17 Krediet RT. Effects of icodextrin on the peritoneal membrane. *Nephrol. Dial. Transplant*, 2010, 25(5): 1373 - 1375
- 18 Dimeski G, Jones BW, Tilley V, *et al*. Glucose meters: evaluation of the new formulation measuring strips from Roche (Accu - Chek) and Abbott (MediSense). *Clin Biochem*, 2010 Jul, 47(Pt 4): 358 - 365
- 19 Gokal R, Moberly J, Lindholm B, *et al*. Metabolic and laboratory effect of Icodextrin. *Kidney Int*, 2002, 62(suppl 81): S62 - S71
- 20 Freida P, Galach M, Divino Filho JC, *et al*. Combination of crystalloid (glucose) and colloid (icodextrin) osmotic agents markedly enhances peritoneal fluid and solute transport during the long PD dwell. *Perit Dial Int*, 2007, 27(3): 267 - 276

(收稿: 2011 - 01 - 29)