

长富腹透液有效性和安全性的多中心前瞻性随机对照研究

周建辉¹, 倪兆慧², 梅长林³, 余学清⁴, 刘伏友⁵, 苗里宁⁶, 刘志红⁷, 袁伟杰⁸, 张爱平⁹, 林洪丽¹⁰, 陈孟华¹¹, 陈江华¹², 张金元¹³, 何娅妮¹⁴, 陈建¹⁵, 赵久阳¹⁶, 丁小强¹⁷, 李英¹⁸, 李荣山¹⁹, 解汝娟²⁰, 刘文虎²¹, 邢昌赢²², 王荣²³, 邓跃毅²⁴, 曹雪莹¹, 蔡广研¹, 牟姗², 毛志国³, 阳晓⁴, 刘虹⁵, 孙婧⁶, 俞雨生⁷, 刘军⁸, 石书梅⁹, 李龙凯¹⁰, 田娜¹¹, 张晓辉¹², 周巍¹³, 杨杰¹⁴, 张勇¹⁵, 孙晶娣¹⁶, 吉俊¹⁷, 张涛¹⁸, 闫燕¹⁹, 刘晓刚²⁰, 王刚²¹, 张莉²², 张虹²³, 罗健华²⁴, 陈香美¹

背景 国产腹透液临床应用的有效性和安全性, 尚无多中心、大样本的临床试验验证。有研究认为亚洲人使用 6L 作为起始剂量是足够的, 但目前尚无真正基于中国人群的多中心前瞻性研究来证实。因而本研究对比了国产腹透液(长富)与百特腹透液的有效性和安全性, 并分析不同剂量(6L 与 8L)的差别, 对于推动我国腹透技术和产业发展, 以及制定适宜国人的合理腹透方案, 具有重要意义。**方法** 筛选腹膜透析 1 个月以上的成年患者, 按腹透液种类和剂量不同随机分为四组: 长富 6L 组、百特 6L 组、长富 8L 组、百特 8L 组。治疗 48 周, 观察各组的尿素清除指数(Kt/V)、肌酐清除率(Ccr)、标准化蛋白代谢率(nPCR)、超滤量、残余肾小球滤过率(eGFR)自基线的变化, 进行分层组间比较, 并进行安全性指标的对比分析。**结果** 排除基线因素后, 长富组与百特组的 Kt/V 自基线的变化无显著差异; 长富组与百特组的 Ccr 自基线的变化无显著差异。长富组与百特组的 nPCR、超滤量、eGFR 自基线的变化无显著差异。6L 剂量组与 8L 剂量组的 nPCR、超滤量、eGFR 自基线的变化无显著差异; 6L 剂量组的 Kt/V 和 Ccr 自基线的降低显著大于 8L 组。观察期内各组的平均 $Kt/V \geq 1.7/\text{周}$, $Ccr \geq 50\text{L}/1.73\text{m}^2/\text{周}$ 。不良事件发生率, 在长富工艺改良前, 长富组显著高于百特组, 在工艺改良后, 长富组与百特组无显著差异。**结论** 证实国产腹透液(长富)与百特腹透液同样有效。在 48 周内, 使用 6L/d 剂量可使患者达到充分腹膜透析。临床研究促进技术改良, 进而有助于提高医疗产品的安全性指标。

【关键词】 长富腹透液; 有效性; 安全性

1. 解放军总医院肾脏病科 解放军肾脏病研究所 肾脏疾病国家重点实验室 2011 DAV00088, 北京 100853; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏病科, 上海 200127; 3. 第二军医大学长征医院解放军肾脏病研究所, 上海 200003; 4. 中山大学第一附属医院肾脏科, 广州 510080; 5. 中南大学湘雅二医院肾内科, 长沙 410011; 6. 吉林大学第二医院肾内科, 长春 130041; 7. 解放军南京军区总医院肾脏病科 解放军肾脏病研究所, 南京 210002; 8. 上海交通大学附属第一人民医院肾内科, 上海 200080; 9. 解放军济南军区总医院肾内科, 济南 250031; 10. 大连医科大学第一附属医院肾内科, 大连 116011; 11. 宁夏医科大学总医院肾内科, 宁夏 750004; 12. 浙江大学医学院第一附属医院肾脏病中心, 杭州 310003; 13. 解放军第 455 医院肾内科, 上海 200052; 14. 第三军医大学大坪医院肾内科, 重庆 400042; 15. 解放军南京军区福州总医院肾内科, 福州 350025; 16. 大连医科大学第二附属医院肾内科, 大连 116027; 17. 复旦大学附属中山医院肾内科, 上海 200032; 18. 河北医科大学第三医院肾内科, 石家庄 050051; 19. 山西医科大学第二医院肾内科, 太原 030001; 20. 哈尔滨医科大学第一附属医院肾内科, 哈尔滨 150001; 21. 首都医科大学附属北京友谊医院肾内科, 北京 100050; 22. 南京医科大学第一附属医院肾内科, 南京 210029; 23. 山东省立医院肾内科, 济南 250021; 24. 上海中医药大学附属龙华医院肾内科, 上海 200032

通讯作者: 陈香美, 解放军总医院肾脏病科 解放军肾脏病研究所 肾脏疾病国家重点实验室 2011 DAV00088, 北京 100853, 电话: 86-10-66935462, 传真: 86-10-68130297, Email: xmchen301@126.com

经费支持: 此研究由“十二五”国家科技支撑计划项目(2011BAI10B00)和卫生行业科研专项课题(201002010)支持。

腹膜透析已经成为终末期肾病主要的替代治疗方法之一, 目前我国有在透患者近 4 万人。由于进口产品处于竞争优势地位, 长富腹透液虽然已经上市, 但仍缺乏与进口产品的对比研究, 特别是多中心、大样本的前瞻性随机对照研究。

CANUSA^{1,2}、ADEMEX^{3,4} 等研究, 提出了不同的小分子清除标准(以 Kt/V 、Ccr 为代表), 亚洲的 ASPD5 等研究结果认为, Kt/V 应达到至少 1.7, 而过高的 Kt/V 并无额外益处。目前认为小分子清除标准为 Kt/V 每周应达到 1.7, Ccr 每周应达到 50L。欧美普遍使用 8L/d 左右的剂量, 在香港, 由于患者体重普遍低于欧美人, 大部分患者以 6L/d 作为起始剂量。但是上述研究都不是基于较大样本量的国人的随机对照研究。

基于以上两个问题, 我们设计了本研究, 纳入来自全国 24 个腹透中心的 390 例患者, 通过前瞻性、随机、平行对照研究, 对长富腹透液与百特腹透液进行比较, 获得了长富腹透液临床应用的有效性与安全性的确实证据。并且通过不同剂量组间的比较, 进一步探索了国人腹膜透析治疗的适宜剂量。

方 法

一、受试者来源

符合年龄在 18~75 岁、进入腹膜透析 30 天以上患者入选研究。有下列之一者排除研究:1、急性肾衰竭;2、1 年内准备肾移植;3、血液透析;4、存在急慢性出口或隧道感染;5、筛选前 30 天患腹膜炎;6、HIV 阳性;7、对透析液成分过敏;8、患有严重疾病,如肿瘤、全身感染、肝硬化、严重充血性心衰、贫血、营养不良、顽固性高血压、hs-CRP > 10 mg/dl;9、依从性差;10、妊娠或哺乳,育龄妇女不同意避孕。研究经解放军总医院医学伦理委员会批准,参加研究的受试者均签署知情同意书,本研究按照 GCP 规范进行。

二、研究设计

这是一项为期 48 周的多中心、前瞻性、随机、平行对照的临床研究。筛选期使用长富腹透液(长征富民金山制药,上海),6L/日。符合入排标准的患者进入研究。受试者按照长富、百特两种腹透液和 6L、8L 两种剂量,以随机化方法,将所有受试者分到 4 组:长富 6L 组、百特 6L 组(百特公司,美国)、长富 8L 组、百特 8L 组。随机号由不参与研究的专家由计算机产生。均采用 CAPD 治疗模式,即每日留腹治疗时间为 24h,6L 组日间换液 2 次,夜间换液 1 次,8L 组日间换液 3 次,夜间换液 1 次。分配至长富 6L 组的患者继续治疗,分配至长富 8L 组的患者增加剂量至 8L,分配至百特 6L 组的患者改换腹透液品牌,分配至百特 8L 组的患者改换腹透液品牌并增加剂量至 8L。随后治疗期内剂量与品牌不再改动。

三、随访及评价

除筛选和基线期外,在治疗 12 周、24 周、48 周时须进行随访。每次随访,进行查体、生命体征、血常规、血生化检测,并进行腹膜平衡试验(PET),记录尿量、净超滤量,计算肾小球滤过率(eGFR)、肌酐清除率(Ccr)和尿素清除指数(Kt/V)。

主要评价指标:患者 Kt/V、Ccr 自基线至终末访视时的变化,次要评价指标:患者 nPCR、超滤量、eGFR 自基线至终末访视时的变化。安全性指标:包括不良事件评价、生命体征和化验检测值的变化。

四、统计分析

正态计量资料用均值、标准差表示,非正态计量资料以中位数和四分位间距进行描述,计数资料和等级资料用例数、百分数进行描述。计量资料组间比较采用方差分析检验或 Wilcoxon 秩和检验。计数资料组间比较采用卡方检验或精确概率法,等级资料组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,指标自基线变化的组间比较以协方差分析排除基线的影响,以 $P < 0.05$ 判断为显著统计学

意义。样本量估计是基于先前的研究,并考虑了 20% 的脱落率。如果达到 90% 检测效能,显著性水平 0.05,需要至少 380 例受试者。统计分析使用 STATA 11.0 软件进行。

结 果

一、基线特征

患者的平均年龄 47.4 ± 14.0 岁,男性占 55.7%,汉族人占 97.3%。平均收缩压(139.5 ± 17.4) mmHg,舒张压(86.3 ± 10.3) mmHg。合并糖尿病患者占 12.6%。各组上述基线人口学指标无显著差异。结果见表 1。

表 1 基线人口学和主要临床指标

参数	长富 6L (n=98)	百特 6L (n=97)	长富 8L (n=97)	百特 8L (n=98)
年龄(岁)	46.7 ± 13.7	49.7 ± 13.7	44.7 ± 14.6	48.1 ± 13.8
男性(n (%))	45(46.3)	54(55.2)	58(59.8)	60(61.5)
汉族(n (%))	95(96.8)	95(97.8)	95(97.8)	95(96.8)
收缩压(mmHg)	138.2 ± 18.5	139.3 ± 17.1	139.4 ± 17.8	134.0 ± 16.3
舒张压(mmHg)	86.3 ± 10.2	87.2 ± 10.4	86.9 ± 9.9	84.7 ± 10.9
糖尿病(n (%))	14(14.3)	12(12.4)	9(9.3)	14(14.3)
Kt/V(/w)	2.11 ± 0.76	2.25 ± 0.89	2.05 ± 0.72	1.97 ± 0.68
Ccr(L·w ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)	79.6 ± 35.9	80.8 ± 39.7	76.9 ± 38.2	68.9 ± 27.4

二、随访数据

共筛选 581 例受试者。最终有 390 例患者入选,分配到四组:长富 6L 组 98 例,百特 6L 组 97 例,长富 8L 组 97 例,百特 8L 组 98 例。治疗期有 44 例因肾移植、转血透或死亡等原因退出。在完成研究的 346 例患者中(长富 6L 组 91 例,百特 6L 组 89 例,长富 8L 组 83 例,百特 8L 组 83 例),12 例因为违背方案而被剔除。最终有 334 例进入符合方案分析集(长富 6L 组 86 例,百特 6L 组 84 例,长富 8L 组 82 例,百特 8L 组 82 例)。见图 1。

三、疗效指标

主要疗效指标是 Kt/V 和 Ccr 自基线至 48 周的变化。长富组与百特组的 Kt/V 自基线的变化(图 2A)及 Ccr 自基线的变化(图 2B),在排除基线因素后,无显著性差异(见表 2)。

次要疗效指标 nPCR、净超滤量(nUF)和肾小球滤过率(eGFR)自基线至 48 周的变化。这些指标在两组间均无显著性差异(见表 3)。

四、不同剂量组间比较

排除基线因素后,6L 剂量组的 Kt/V 和 Ccr 自基线的降低显著大于 8L 剂量组;而 nPCR、超滤量、eGFR 自基线变化在不同剂量组间无显著差异(见表 4)。

五、小分子清除指标

各组在 48 周观察期内的平均 Kt/V 和 Ccr 在达标范

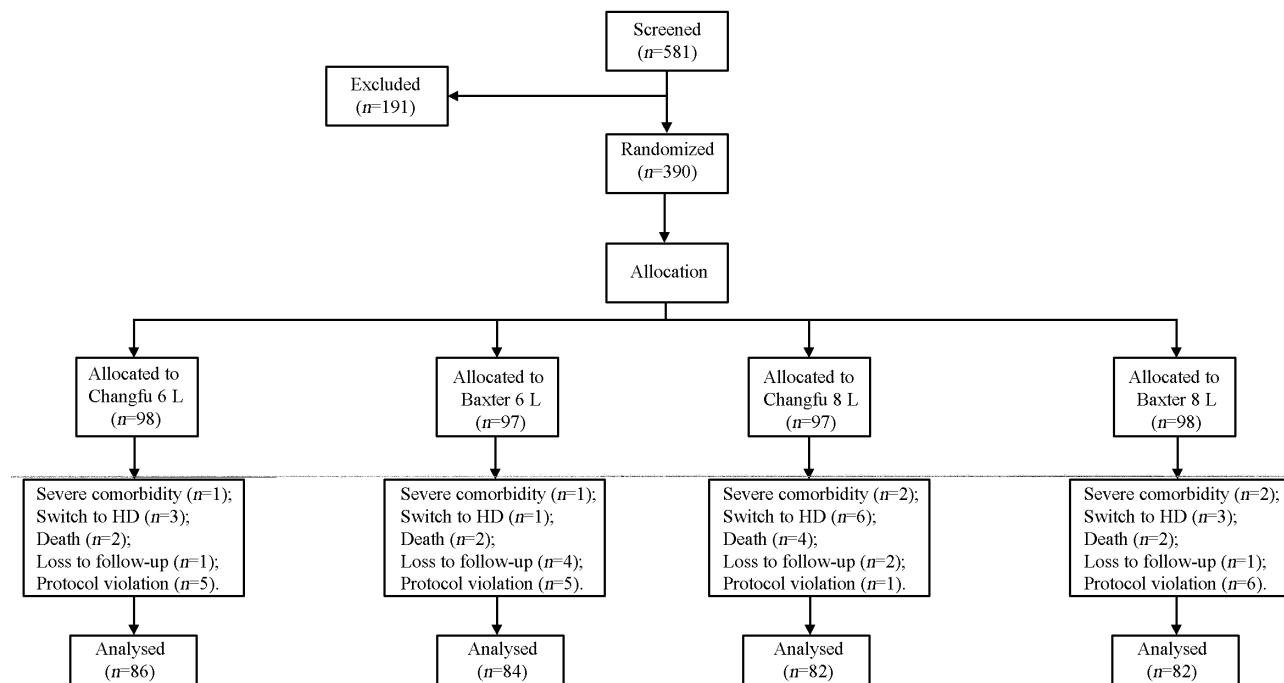


图 1 受试者分布. HD: 血液透析

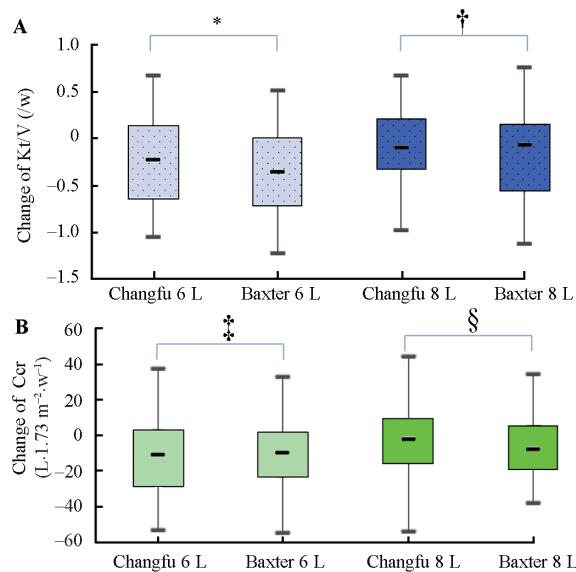


图 2 Kt/V 和 Ccr 自基线的变化。* $P = 0.333$; † $P = 0.692$;
‡ $P = 0.824$; § $P = 0.193$

围, 即: $Kt/V \geq 1.7/w$ (图 3A); $Ccr \geq 50L \cdot w^{-1} \cdot 1.73m^{-2}$ (图 3B)。

六、安全性指标

1、治疗前后收缩压、舒张压、心率等基本生命体征变化在各组间无显著差异 ($P > 0.05$)。

2、治疗前后肝功能、血糖、血脂、电解质等主要化验检查指标变化在各组间无显著差异 ($P > 0.05$)。

3、各组不良事件发生率, 在长富工艺改良前, 长富组显著高于百特组, 在工艺改良后进行再评价, 长富组与百

特组无显著差异(见表 5)。

表 2 Kt/V 和 Ccr 自基线至 48 周的变化比较

参数	长富 6L	百特 6L	长富 8L	百特 8L
Kt/V 的变化	-0.22 (0.77)*	-0.36 (0.72)	-0.09 (0.54) ^a	-0.07 (0.70)
Ccr 的变化	-10.49 (31.81) ^b	-9.78 (24.59)	-2.28 (25.70) ^c	-7.5 (24.04)

与百特 6L 比较, * $P = 0.333$; 与百特 8L 比较, ^a $P = 0.692$; 与百特 6L 比较, ^b $P = 0.824$; 与百特 8L 比较, ^c $P = 0.193$

表 3 次要疗效指标自基线至 48 周变化的比较

参数	长富 6L	百特 6L	长富 8L	百特 8L
nPCR	-0.08 (0.46)*	-0.10 (0.37)	-0.10 (0.39) ^a	-0.02 (0.43)
nUF	40.00 (600.00) ^b	50.00 (550.00)	-80.00 (650.00) ^c	0.00 (460.00)
eGFR	-1.07 (3.54) ^d	-1.18 (2.46)	-0.24 (1.26) ^e	-0.56 (1.83)

与百特 6L 比较, * $P = 0.434$; 与百特 8L 比较, ^a $P = 0.642$; 与百特 6L 比较, ^b $P = 0.727$; 与百特 8L 比较, ^c $P = 0.151$; 与百特 6L 比较, ^d $P = 0.833$; 与百特 8L 比较, ^e $P = 0.351$

表 4 不同剂量组之间的比较

参数	6L 剂量组	8L 剂量组
Kt/V	-0.29 (0.72)*	-0.08 (0.53)
Ccr	-10.28 (28.71) ^a	-4.62 (23.74)
nPCR	-0.10 (0.40) ^b	-0.05 (0.40)
nUF	50.00 (507.00) ^c	-40.00 (526.00)
eGFR	-1.11 (2.67) ^d	-0.33 (1.74)

与 8L 组比较, * $P < 0.001$; ^a $P = 0.009$; ^b $P = 0.510$; ^c $P = 0.364$; ^d $P = 0.883$

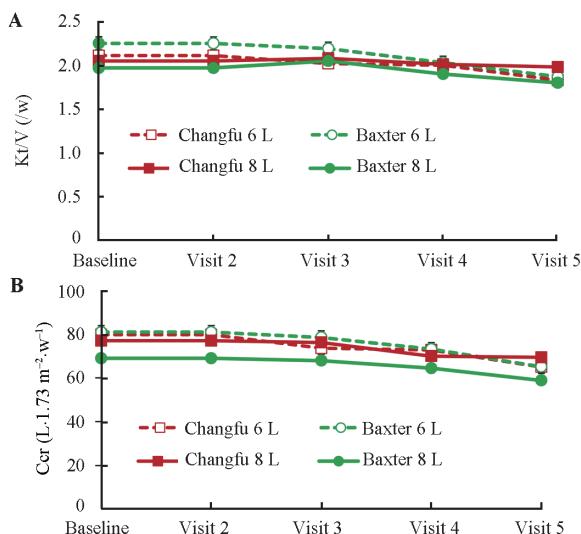


图 3 Kt/V 和 Ccr 在观察期内达标

表 5 技术整改前后各组的不良事件发生率比较

分组	整改前			整改后		
	AE 数	患者数	百分比	AE 数	患者数	百分比
长富 6L	14	98	14.29 [*]	3	98	3.06 ^a
百特 6L	1	97	1.03	0	97	0
长富 8L	7	96	7.29 ^b	1	96	1.04 ^c
百特 8L	1	96	1.04	1	96	1.04
长富合计	21	195	10.77 ^d	4	195	2.05 ^e
百特合计	2	192	1.04	1	192	0.52

与百特 6L 比较, ^{*}P = 0.001; 与百特 6L 比较, ^aP = 0.246; 与百特 8L 比较, ^bP = 0.030; 与百特 8L 比较, ^cP = 1.000; 与百特合计比较, ^dP < 0.001; 与百特合计比较, ^eP = 0.372

讨 论

本研究是一个国产已上市腹透液与进口同类产品的多中心、前瞻性、随机、平行对照试验,经研究发现,在 48 周观察期内,患者 Kt/V 和 Ccr 自基线的变化,在长富组和百特组无显著差异,营养指标 nPCR、腹透超滤量、残余肾功能方面,两组自基线的变化也无显著差异,提示长富腹透液与百特腹透液的疗效无显著差异。在 48 周观察期内,Kt/V 和 Ccr 呈下降趋势,二者均为腹膜与残余肾的总和,在观察期内,腹透剂量是恒定不变的,Kt/V 和 Ccr 的下降可能与患者残余肾功能的逐渐丧失有关。

溶质清除、营养状况、超滤量及残余肾功能,是我们为尿毒症患者制定透析处方时通常需要考虑的内容⁶。在溶质清除方面,Kt/V 与 Ccr 是小分子溶质清除率的代表,分别反映尿素氮与肌酐的清除情况。目前普遍以小分子溶质清除率代表溶质清除的指标⁷。本研究发现长富组与百特组的 Kt/V 和 Ccr 自基线变化无显著差别,也就是说在小分子溶质清除方面,国产长富腹透液与百特腹透液的作用是相同的。

监测腹膜透析患者的营养指标同样非常重要,因为营养状况与透析患者的生存率和预后相关⁸。标准化的蛋白代谢率(nPCR)是较好的反映肾病患者营养状况的指标^{9,10},它的改变可以体现腹透患者的营养状况变化。在本研究中,nPCR 自基线至 48 周的变化在长富组和百特组间无显著差异,这一结果说明,在 1 年观察期内,两种腹透液对患者营养方面的影响是相似的。

研究已经证实残余肾的溶质清除率与患者的生存率呈高度正相关^{11,12}。腹膜透析相对于血液透析的一个较大的优势在于对残余肾功能的保护,比较不同腹透液的差别,必须知道它们对残余肾功能影响的差别。本研究先证明了两种腹透液对小分子溶质的清除率无显著差异,但这个清除率为腹膜和残余肾共同作用的结果。目前多数研究认为,腹膜的溶质清除与残余肾对溶质的清除所起的作用不完全等同,残余肾功能的作用是影响预后的关键因素¹³。而且通过增加腹膜清除率来增加总的清除,会导致葡萄糖吸收的增加,因此,残余肾清除率比腹膜清除率显然更为重要。在本研究中,长富组与百特组的 eGFR 自基线至 48 周的变化无显著差异,说明长富腹透液与百特腹透液对残余肾功能的影响是相同的。

溶质清除和水分超滤是透析治疗的两个主要目标,透析超滤是解决尿毒症患者水负荷问题的基本方法。水负荷情况是透析充分性的重要衡量指标之一⁶,而且由于作用机制和治疗模式的不同,在某种程度上讲,腹透患者的水负荷问题相比血透患者更加突出¹⁴。本研究发现,腹透超滤量自基线至 48 周的变化,长富组与百特组无显著差异,说明使用两种腹透液对腹膜产生相同的超滤作用。

透析剂量是腹透研究关注的重要问题。给予一定的治疗剂量以达到透析充分。小分子溶质清除率 Kt/V 和 Ccr 可作为充分性的代表指标,但其靶目标值的确定存在争议。近年来一些随机对照研究显示,以往 NKF-KDOQI^{15,16}和其他一些指南¹⁷中溶质清除率的目标值可能偏高,需要调整。在 Ademex^{3,4}研究中,选取了 1000 例墨西哥 CAPD 患者,随机分为标准的 4×2L CAPD 组和高腹膜清除率组,随访时间至少为 2 年,结果显示:两组之间技术生存率、患者生存率和患者的生活质量等方面差异均无统计学意义。两组患者的每周 Kt/V 分别为 1.62 和 2.12。在香港的小型研究中也得出了类似的结论¹⁸。目前公认的是腹透患者每周 Kt/V 应达到 1.7,Cer 应达到 50L 以上¹⁹。由于人种、原发病、饮食结构等因素的差异,不同国家和地区研究报道的透析剂量有所不同,欧美人种主要以 8L 为主,香港的报道以 6L 为主。本研究来自全国的 24 家中心,患者分布于中国的全部六大地区,具有较好的人群代表性。在本研究中,尽管 6L 剂量

组的患者 Kt/V 和 Ccr 下降大于 8L 剂量组,但他们在 48 周内的 Kt/V 平均值在 1.7 以上,Ccr 平均值在 50L 以上。说明本研究以 6L 作为腹透起始剂量,至少在 1 年观察期内是足够的。随着时间延长,Kt/V 和 Ccr 继续下降,剂量可能需要增加。中国腹透患者的适宜剂量,需要未来大规模、长期的腹膜透析临床研究来进一步证实。

安全性指标也是两种腹透液对比的主要内容。包括生命体征、化验检查,以及不良事件情况。本研究发现,长富组与百特组相比,收缩压、舒张压、心率等生命体征自基线至 48 周的变化无显著差异,并且各组治疗前后相比也无显著差异,说明两种腹透液对生命体征均无显著影响,并且体现了腹膜透析血流动力学稳定的固有优势²⁰。

对研究者认为与腹透液“有关”的不良事件,进行了统计分析。研究发现,这些事件几乎均为感染相关事件。长富组更多发生感染的原因是生产工艺问题。经过分析,并开展了一系列的技术整改措施。首先,将单螺杆吹制改为双螺杆吹制;其次,加入膜片减少使用时人为破损;然后,扩大废液袋透明窗,增加可视性;此外,对外包装箱进行了加厚;最后,改样品抽检为在线全检。经过这些措施实施之后,进行再评价,长富组与百特组的不良事

件发生率已无显著差异。说明工艺改进显著提高了长富腹透液的安全性指标,提示我们,中国的腹透技术与产业发展,依赖研究和生产的相互引导和促进,应在血液净化产品研发与评价过程中推广采用“临床评价-工艺改良-再评价”的工作程序。

此研究不足之处是相对较短的观察期。腹膜透析是终末期肾病的长期治疗方法,它的效果和一些并发症可能会出现的较晚。尽管如此,本研究为探索中国人适宜的腹透剂量提供了有力的证据,为今后开展进一步研究积累了经验。本研究首次证实国产腹透液(长富)的整体有效性与百特腹透液无显著差异,提高了国产品牌的认识度,增强了其参与竞争的信心。并通过运用“临床评价-工艺改良-再评价”的工作程序,带动了产品质量整改,促进了企业技术进步和核心竞争力提升。研究在全国多个腹透中心展开,同时推动了腹透治疗的规范化,带动了区域乃至全国的腹透技术的整体提高。为今后建立科学、有效、合理的腹透产品和技术竞争体系奠定了基础,是腹透产品国产化进程中迈出的重要一步,具有划时代的意义。

参考文献见前文