

# 中國醫藥大學

碩士論文

編號：IEH-1755

末期腎臟疾病患者血液透析前後血中氧化  
性壓力及微量元素濃度之研究

**Concentrations on oxidative stress and  
trace elements in blood during pre- and  
post-hemodialysis in end stage renal  
disease patients**

所 別：環境醫學研究所

指導教授：郭憲文教授

學 生：陳麗菁 Chen Li-Ching

學 號：9465955

中 華 民 國 九 十 七 年 七 月

## 誌謝

三年忙碌的研究所生活結束了，經過這三年的洗禮，讓我無論是課業、邏輯思考或待人處事上皆成長許多，這過程要感謝的人很多，感謝每一位曾經幫助我成長的人，沒有你們，我無法順利達成這個目標。

首先最要感謝的是我的指導教授—郭憲文教授，老師在學術上的熱忱堅持及不吝將自己的寶貴經驗、知識傳授給學生，讓我十分的感動，您不只教導我課業上的知識外，更刺激我要有創意的思考邏輯，謝謝老師您這三年的教導，讓我受益良多。

感謝陽明大學陳美蓮老師及國防大學劉紹興老師在百忙中抽空提供論文的指導，您的意見讓我的論文更完整。

這三年身邊一直有支持我的學姊、同學、學妹及彰化基督教醫院的同事，謝謝舒婷、采容、瑜伶、鈺芳、屏沂、珮珊、麗萍、美怡、玉君及凱棋的加油鼓舞及在苦悶時給我歡樂；佳璘、姿伶、鴻均在實驗上的協助，使實驗得以順利完成，謝謝姿伶的加油打氣，使我衝過最後的關頭；更感謝彰化基督教醫院康宜靜督導長、吳鳳美護理長、邱炳芳醫師、楊郁醫師及所有血液透析室的同事們，謝謝你們的支持、包容及研究上的協助，誠心感謝所有幫助過我的人，有你們真好。

最後要感謝不斷支持我的爸媽、弟弟及妹妹，這三年因為有你們的支持及鼓勵，促使我有不斷前進的動力，感謝之語無法言喻，在此，將

我畢業的成果及喜悅分享給你們，願你們永遠健康快樂。

麗菁 2008 年 夏



## 摘 要

依照美國腎臟病資料登錄系統 (The United States Renal Data System, USRDS) 的資料顯示台灣透析人口的發生率為全球第一，盛行率為全球第二。血液透析仍是目前末期腎臟疾病 (ESRD) 病患最主要的治療方式，由於人工腎臟及透析用水不斷的改良，但心臟血管疾病及感染仍為血液透析病患主要的死因，其中自由基的過度生成和血液透析病患的動脈粥狀硬化、貧血、透析相關之類澱粉沉積症有關，且血液透析治療過程也會造成部分微量元素的改變。因此，本研究之目的在瞭解血液透析患者血液中氧化壓力及微量元素之濃度。選取 60 位透析超過三個月的病人，依其使用不同的人工透析膜分成三組，再進行問卷調查及抽血檢驗。問卷內容包含基本資料、生活型態、透析相關病歷資料及臨床生化檢驗值。血液檢驗包含氧化壓力指標 malondialdehyde (丙二醛, MDA)、glutathione peroxidase (穀胱甘肽過氧化酶, GP<sub>x</sub>) 和八種微量元素包括銅 (Cu)、硒 (Se)、鋅 (Zn)、鉛 (Pb)、汞 (Hg)、鎘 (Cd)、砷 (As)、鎳 (Ni)。

研究結果顯示血液透析患者透析後紅血球中 MDA 濃度顯著高於透析前 ( $p=0.009$ )；全血中 Cu、Se 濃度和 Cu/Zn、Cu/Se 比值在透析後也顯著性高於透析前 ( $p<0.01$ )，而全血中 As 濃度則顯著低於透析前 ( $p<0.001$ )。分析使用三種不同人工透析膜患者透

析濃度的差異與三組間 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素濃度均無統計上之差異。經調整 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素濃度之前測、性別、年齡後，三種透析膜間亦無統計上差異。透析前血清中 Albumin 值和全血中 Pb 濃度、Cu/Se 比值呈負相關，和全血中 Se 濃度呈正相關；而 CRP 值和 Ni、Pb 濃度、Cu/Se 比呈正相關，和 Se 濃度呈負相關。經調整人工透析膜、年齡後，Albumin 值、CRP 值和 Ni、Pb、Se 濃度、Cu/Se 比仍有統計上顯著差異。因此，建議血液透析患者除使用生物相容性較佳的人工透析膜外，應額外補充抗氧化劑維他命，以預防或減少自由基過度生成造成之氧化性傷害，進而降低罹患心臟血管疾病及其他併發症的危險性。

關鍵字：丙二醛 (MDA)、穀胱甘肽過氧化酶 (GP<sub>x</sub>)、微量元素、血液透析、透析膜

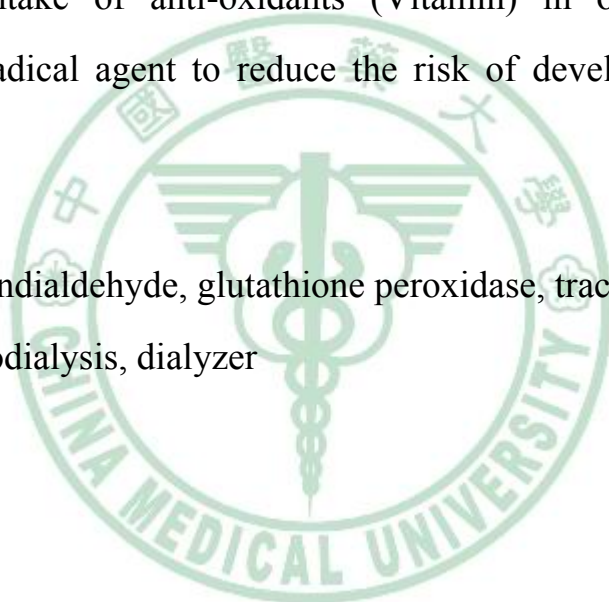
## Abstract

According to the United States Renal Data System (USRDS), the incidence rate and prevalence rate of dialysis in Taiwan population are higher than other nations. Recently, hemodialysis is the major treatment to are for ESRD patients using high-performance dialyzer and reverse-osmose water in order to prevent cardiovascular diseases (CVDs) and infection. However, long-term hemodialysis may increase levels of free radical in ESRD patients. Overproduction of reactive oxygen species in ESRD patients are significantly associated with complications, such as atherosclerosis, anemia and amyloidosis, and change of trace element during hemodialysis. The purpose of this study is to investigate the correlation between blood oxidative stress and concentrations of trace elements among patients receiving hemodialysis. Sixty ESRD patients receiving dialysis for 3 months or longer were enrolled to this study and classified into three groups based on three types of dialyzer ( PMMA, PS, Helixone ) . All participants were interviewed using a questionnaire and blood samples were collected for laboratory test. Contents of Questionnaire were demographic characteristics, lifestyle, and experience of dialysis and biochemical laboratory values in the past time. Laboratory tests included oxidative stress markers malondialdehyde, glutathione peroxidase and trace elements such as Cu, Se, Zn, Pb, Hg, Cd, As and Ni.

Our results showed that mean levels of MDA, Cu, Se, Cu/Zn ratio, Cu/Se in the red blood cell were significantly higher in post-dialysis than in pre-dialysis ( $p=0.009$ ). However, the mean blood level of As in the post-dialysis was lower than that in the pre-dialysis ( $p<0.001$ ). The pre- and post-dialysis differences in MDA, GP<sub>x</sub> and trace elements between among the

three types of dialyzers were not significant after controlling for sex, age and hemodialysis duration using multiple regression models. The level of albumin in the pre-dialysis was positively correlated with the Pb and Cu/Se levels in blood, but negatively correlated with the Se level. Furthermore, CRP was positively correlated with Ni and Pb in these blood samples. However, it was negatively correlated with Se level in blood. After adjusting for the type of remained dialyzing membrane and age in multivariate analysis, these association significant. We recommend the use of better biocompatibility dialyzer and intake of anti-oxidants (Vitamin) in order to reduce the production of radical agent to reduce the risk of developing CVDs among dialysis patients.

Key word: malondialdehyde, glutathione peroxidase, trace element, hemodialysis, dialyzer



## 【目 錄】

|                              |      |
|------------------------------|------|
| 誌 謝                          | I    |
| 中文摘要                         | III  |
| 英文摘要                         | V    |
| 目 錄                          | VII  |
| 表 目 錄                        | X    |
| 圖 目 錄                        | XII  |
| 附圖目錄                         | XIII |
| 附件目錄                         | XIV  |
| 第一章、緒 論                      | 1    |
| 第一節、研究背景與研究動機                | 1    |
| 第二節、研究目的                     | 3    |
| 第二章、文獻探討                     | 4    |
| 第一節、腎臟疾病                     | 4    |
| 第二節、血液透析術 (Hemodialysis) 之簡介 | 5    |
| 第三節、氧化性傷害和血液透析之相關性           | 10   |
| 第四節、血液透析和微量元素的相關性            | 30   |
| 第三章、材料與方法                    | 38   |



|   |    |
|---|----|
| 第一節、研究方法-----   | 38 |
| 第二節、研究對象-----   | 40 |
| 第三節、研究工具及執行程序-----  | 42 |
| 第四節、血液透析患者血液的分析-----  | 44 |
| 第五節、資料統計與分析-----  | 56 |
| 第四章、研究結果-----   | 57 |
| 第一節、血液透析病人問卷調查-----   | 57 |
| 第二節、血液透析治療前後 MDA、GP <sub>x</sub> 及微量元素濃度之相關---                      | 60 |
| 第三節、使用三種不同人工透析膜透析前後與三組間 MDA、GP <sub>x</sub> 、<br>BUN、微量元素濃度之比較----- | 62 |
| 第四節、透析清除率指標 (KT/V) 與 MDA、GP <sub>x</sub> 、微量元素濃度之<br>相關-----        | 65 |
| 第五節、臨床的生化檢驗值與 MDA、GP <sub>x</sub> 、微量元素濃度之相關---                     | 66 |
| 第五章、討    論-----   | 68 |
| 第一節、研究對象屬性的探討-----  | 68 |
| 第二節、血液透析治療對 MDA、GP <sub>x</sub> 及微量元素濃度之影響-----                     | 70 |
| 第三節、使用不同人工透析膜對 MDA、GP <sub>x</sub> 、微量元素濃度之影響---                    | 75 |
| 第四節、MDA、GP <sub>x</sub> 和微量元素之間的相關性-----                            | 78 |

|   |    |
|---|----|
| 第五節、臨床生化檢驗值與 MDA、GP <sub>x</sub> 、微量元素之間的相關性----- | 80 |
| 第六節、研究限制與未來研究方向-----                              | 83 |
| 第六章、結論與建議-----                                    | 85 |
| 第一節、結 論-----                                      | 85 |
| 第二節、建 議-----                                      | 87 |
| 參考文獻-----   | 88 |



## 【表目錄】

|   |     |
|---|-----|
| 表一、使用三種不同人工透析膜患者基本資料之比較-----  | 98  |
| 表二、使用三種不同人工透析膜患者個人生活型態之比較-----  | 100 |
| 表三、使用三種不同人工透析膜患者在透析前各種指標之比較-----  | 101 |
| 表四、血液透析患者透析前後 MDA、GP <sub>X</sub> 及微量元素濃度之比較-----                             | 102 |
| 表五、血液透析患者透析前後 MDA、GP <sub>X</sub> 與微量元素之相關係數<br>(N=60)-----                   | 103 |
| 表六、使用三種不同人工透析膜患者透析前、後與三組間 MDA、GP <sub>X</sub> 、<br>BUN 濃度之比較-----             | 104 |
| 表七、使用三種不同人工透析膜患者透析前、後與三組間微量元素濃度<br>(μg/L)之比較-----                             | 105 |
| 表八、血液透析患者使用三種不同人工透析膜影響透析後血液中 MDA、<br>GP <sub>X</sub> 、微量元素濃度之多變量線性迴歸分析-----   | 106 |
| 表九、使用三種不同人工透析膜患者透析前後 MDA 改變量之邏輯式迴歸<br>分析-----                                 | 107 |
| 表十、使用三種不同人工透析膜患者透析清除率指標(KTV)與 MDA、<br>GP <sub>X</sub> 、微量元素濃度之相關係數(N=60)----- | 108 |
| 表十一、尿素清除率指標 (KTV) 與 MDA、GP <sub>X</sub> 、銅鋅比值、銅硒比值<br>之單變量與多變量線性迴歸分析-----     | 109 |
| 表十二、透析前 Al、Albumin、iPTH、CRP 與 MDA、GP <sub>X</sub> 、微量元素濃                      |     |

度之相關係數(N=60)-----110

表十三、透析前 CRP 與 MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素之單變量與多變量線性迴  
歸分析-----111

表十四、透析前 Albumin 與 MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素之單變量與多變量線  
性迴歸分析-----112



## 【圖目錄】

|                    |     |
|--------------------|-----|
| 圖一、砷的檢量線確認品管圖----- | 113 |
| 圖二、鎘的檢量線確認品管圖----- | 113 |
| 圖三、汞的檢量線確認品管圖----- | 113 |
| 圖四、鎳的檢量線確認品管圖----- | 114 |
| 圖五、鉛的檢量線確認品管圖----- | 114 |
| 圖六、硒的檢量線確認品管圖----- | 114 |
| 圖七、銅的檢量線確認品管圖----- | 115 |
| 圖八、鋅的檢量線確認品管圖----- | 115 |



## 【附圖目錄】

附圖一、透析原理-----6

附圖二、透析器之結構-----7



## 【附件目錄】

附件一、血液透析病患調查問卷-----116

附件二、血液透析病患病歷資料-----118



## 第一章、緒論

### 第一節、研究背景與動機

近年來由於台灣地區人口老化，使得罹患慢性疾病人口增加，造成透析病患有遞增的趨勢，目前已是十大死因中佔第八位。根據財團法人中華民國腎臟基金會 2006 年的統計資料顯示我國洗腎人口高達 46232 人，依照美國腎臟病資料登錄系統（The United States Renal Data System, USRDS）<sup>(1)</sup>的資料顯示台灣透析的發生率已為全球第一，盛行率僅次日本為全球第二，可見腎臟疾病對國人健康的衝擊。

血液透析是目前末期腎臟疾病（ESRD）病患最主要的治療方式之一，雖然血液透析可以清除體內毒素，但治療過程中，病人的血液經體外循環後，可能會接觸許多不屬於人體的物質，若患者長期接觸這些物質後，則會產生一些合併症及不良的生理反應。近來由於科技不斷的進步，人工腎臟及透析用水不斷的改良，也大大提升了血液透析病患的效果，不過罹患心臟血管疾病（CVD）及感染仍為血液透析病患主要的死因<sup>(2)</sup>。許多研究<sup>(3)</sup>顯示末期腎臟疾病病患體內有較多的自由基，尤其是進行血液透析治療後，而體內自由基的過度生成和血液透析病患產生動脈粥狀硬化、貧血、透析相關之類澱粉沉積症、惡性腫瘤、老化及其他的退化性過程相關<sup>(3)</sup>。

血液透析病人的心血管疾病死亡率明顯地較一般健康族群為高



(4-6)。造成血液透析病患心血管疾病的原因除了傳統危險因子例如：年齡、性別、糖尿病、高血壓、吸煙、高血脂、家族史外，還有尿毒症相關（uremia-related）和腎臟替代療法相關（renal replacement therapy related）的危險因子，包括氧化壓力的增加、低蛋白血症、副甲狀腺機能亢進、鈣磷乘積異常、反應性球蛋白（C-reactive protein, CRP）偏高、貧血、透析膜的種類、透析液成分等<sup>(4,5,7)</sup>。已有相當的證據顯示氧化壓力和CVD的發生有關，相較於健康族群，透析病人體內有較高的氧化壓力情形，這很有可能就是透析病人有較高的CVD罹病率與死亡率的主因。Yavuz（2004）<sup>(46)</sup>則指出血液透析治療過程會流失部分的抗氧化酵素，也有其他研究<sup>(75,76)</sup>顯示血液透析治療過程會造成微量元素的改變，而體內抗氧化防禦系統中的一些反應物又和其體內微量元素的含量有關。但目前較少有研究顯示血液透析病患氧化壓力和微量元素之相關性，因此為深入了解血液透析患者透析治療前後氧化壓力與微量元素之相關性，以減緩血液透析患者病情的惡化，因此本研究的目的是探討血液透析治療是否會增加病患氧化壓力及微量元素的變化，期望經由此研究進一步瞭解血液透析患者透析治療前、後體內氧化性傷害、抗氧化能力及微量元素的差異，以作為預防血液透析病患未來發生心臟血管疾病及其他併發症之參考。

## 第二節、研究目的

1. 探討血液透析病患紅血球中脂質過氧化產物 Malondialdehyde (MDA, 丙二醛)、血漿中抗氧化酵素 Glutathione Peroxidase (穀胱甘肽過氧化酶) 活性和微量元素 Cu (銅)、Se (硒)、Zn (鋅)、Pb (鉛)、Hg (汞)、Cd (鎘)、As (砷)、Ni (鎳) 濃度，並比較之間相關性。
2. 比較血液透析患者血液透析前、後血液中 MDA、GPx 活性與其他微量元素濃度之差異。
3. 比較血液透析患者使用不同透析膜種類對血液中氧化壓力及微量元素濃度之差異。
4. 探討血液透析患者各種檢驗值包括如鋁 (Al)、白蛋白 (Albumin)、副甲狀腺素 (iPTH)、反應性球蛋白 (CRP)、尿素動力模式 (KT/V) 與其血液中氧化性壓力、微量元素之相關性。
5. 可作為血液透析病患未來預防發生心臟血管疾病及其他併發症之參考。

## 第二章 文獻探討

### 第一節、腎臟疾病

腎臟位於後腰部，脊椎的兩側，形狀如蠶豆，是人體內一對很重要的器官，其主要功能有排泄含氮廢物、調節水分及電解質、調節酸鹼平衡、調整血壓、製造活性維他命 D3、製造紅血球生成素；當腎臟有損害時，這些功能就會產生障礙甚至喪失的可能性。依照 National Kidney Foundation—Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF—K/DOQI) 準則，慢性腎臟疾病分為五期，第五期是腎絲球過濾率 (GFR) 小於  $15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ，此期的腎功能幾乎已全部喪失，稱為末期腎臟疾病 (End Stage Renal Disease, ESRD)，通常患者必須接受血液透析或腹膜透析。

由於台灣地區近年來人口老化、暴露環境毒物的增加等相關因素，透析病患已有不斷增加的趨勢，佔十大死因的第八位。根據財團法人中華民國腎臟基金會 2006 年的統計資料顯示，台灣地區洗腎人口高達 46232 人，依照美國腎臟病資料登錄系統 (The United States Renal Data System, USRDS) <sup>(1)</sup> 的資料顯示台灣透析人口的發生率為全球第一，盛行率為全球第二，僅次日本，可見腎臟疾病對國人健康的衝擊及事先預防腎臟疾病的重要性。

## 第二節、血液透析術 (Hemodialysis) 之簡介

末期腎臟疾病 (ESRD) 病患若要繼續存活，除了人體腎臟移植外，就必須仰賴取代性療法 (Replacement therapy)，目前常見取代性的療法，包含 (1) 血液透析術 (Hemodialysis) (2) 連續性腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)。

### 一、血液透析治療原理

透析一詞乃是蘇格蘭一位天才化學家 Thomas Graham 所創，1855 年他將蔬菜的薄膜塗上白蛋白，做一半透膜，鋪放在一木環上，然後浮放於水中，在膜上倒入含晶體 (crystalloids) 及膠體 (colloids) 的液體，他發現只有晶體物質能透過半透膜進入水中，遂稱這種現象為透析，因此他被後人尊稱為現代透析之父<sup>(8)</sup>。

一般血液透析是利用人造的半透膜做成微小空心纖維，使血液流經其間，空心纖維外面有透析液流過，使血液中的廢物或藥物透析出體外，暫時或永久代替病人腎臟的排泄工作。常見透析膜對於中小分子包括尿素、肌酐酸、磷、鈉、鉀、鈣、鎂等物質可移出體外，但大分子包括蛋白質、白血球、紅血球、肝素、細菌、病毒等物質無法透析於體外 (附圖一)。主要的基本原理區分為：

#### (1) 擴散 (Diffusion)

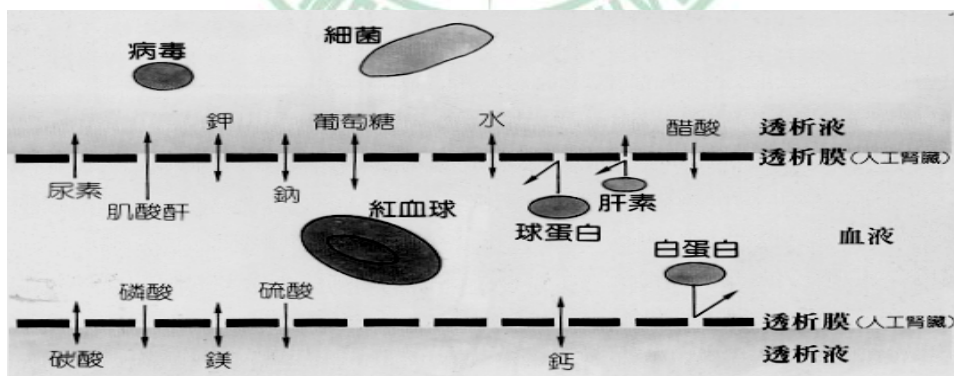
溶液中的溶質，由高濃度往低濃度處移動的現象，稱為擴散作用。擴散作用的大小與其濃度差、膜的表面積大小、膜之擴散係數有密切之相關。而膜之擴散係數亦和材質、溫度及介面電荷反應有關。

### (二) 滲透 (Osmosis)

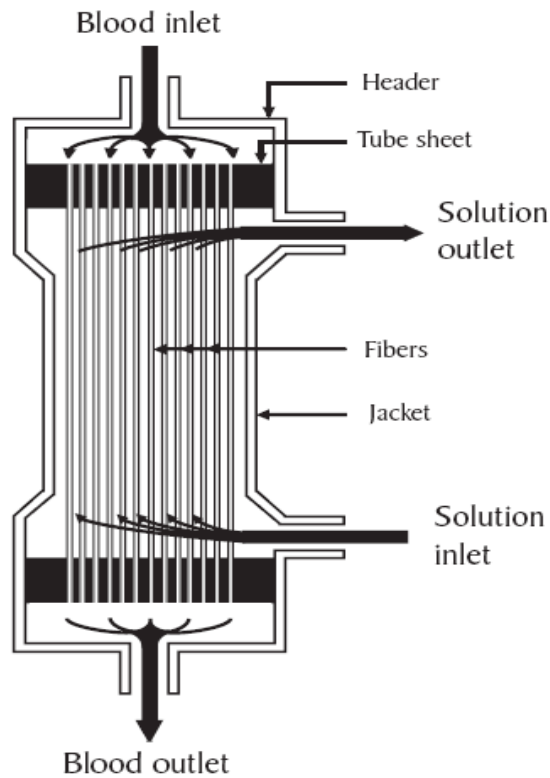
溶液水分子由低濃度溶質處經半透膜移動到高濃度溶質處，此現象稱為滲透。而所謂逆滲透是溶液則以相反方向來輸送，亦即溶液由溶質濃度高之處經半透膜跑到低溶質濃度處。

### (三) 超過濾或對流 (Ultrafiltration & Convection)

指在半透膜兩邊加壓，促使水分子加速過濾的過程，流動的方向是由壓力高處往壓力低處，此兩種壓力一為血液層的靜脈壓稱正壓，另一為透析液層的壓力稱負壓。



附圖一、透析原理



附圖二、透析器之結構 (NIDDK, 2003) <sup>(9)</sup>

## 二、透析器與透析膜

血液透析治療主要包含透析器、監測裝置、透析液供給裝置，其中透析器佔非常重要的角色，因為所有的廢物交換與水分排除都在此進行，血液流經透析纖維膜間，纖維膜外面有透析液流過，使血液中的廢物透析出體外（附圖二），不同性質的透析器可提供不同的治療選擇與治療效果。理想的透析器應具備以下特點，包括

- (1) 對於小分子與中分子有高廓清率。
- (2) 經由透析膜流失之營養物及白蛋白儘量減少。
- (3) 足夠的超過濾率 (Ultrafiltration)。

(4) 低的殘存血量，膜不會吸附蛋白質和血小板引起血球活化。

(5) 高生物相容性，不會有白血球下降、補體活化、低血氧等現象。

象。

依透析器的外型可分三種種類：(1) 蟠管型 (coil type) (2) 平行板型 (parallel plate type) 及 (3) 空心纖維型 (hollow fiber type)。目前國內血液透析大都採用空心纖維型透析器，其優點是體積最小，血液填充體積小，體積不會隨著膜上壓的增加而改變，清除力最佳。

一般透析膜大致上分為纖維素膜 (cellulosic membrane) 及非纖維素膜 (non-cellulose membrane) 兩大類：

(1) 纖維素膜 (cellulosic membrane)：是由纖維素 (cellulose) 轉變來的，為 "d-glucose" 聚合而成的多醣類<sup>(10)</sup>，這一類膜含有多個氫氧基 (hydroxyl group, -OH)，呈親水性 (hydrophilic)，此氫氧基會與血液中的補體結合，引發替代路徑 (alternative pathway) 造成補體反應，為生物不相容的透析膜<sup>(11-13)</sup>，目前臨床已不再使用。取代型纖維素膜是利用其他基來取代氫氧基，例如：hemophane、cellulose acetate，目前亦在臨床較少使用。

(2) 非纖維素膜 (non-cellulose membrane) 或合成膜 (synthetic membrane)：膜之成分非來自 cellulose，乃由 petroleum 成分化學合成，此類膜表面無氫氧基，呈疏水性 (hydrophobic)，孔洞較大，廓清率較佳，

超過濾率較高，為生物相容性（biocompatible）較好的透析膜<sup>(13,14)</sup>，是目

前國內臨床透析較常用的透析膜。依不同的化學結構可分為：

- 1.polyacrylonitrile (PAN)
- 2.polyamide (PA)
- 3.polysulfone (PS)
- 4.polycarbonate (PC, Grambrane)
- 5.polymethyl methacrylate (PMMA)
- 6.ethylene-vinyl-alcohol (EVAL)
- 7.polyacrylonitrile (AN69)





### 第三節、氧化性傷害和血液透析之相關性

#### 一、自由基與氧化壓力

自由基是一個或多個不成對電子的分子、原子或離子。在氧化還原反應中由於喪失或得到一個單一電子而形成，由於價殼軌域（orbital）電子以成對存在較為穩定，因此大多數的自由基很不穩定，具有較高的反應性，容易從供給電子的分子中奪取電子，而被拉出電子的分子則成為另一個不安定的自由基。

自由基的來源主要是來自於發炎細胞（inflammatory cells），當吞噬細胞（phagocytic cells）包括單核球-巨噬細胞（monocyte-macrophage）及多形核白血球（polymorphonuclear, PMN）被激發而啟動吞噬作用，細胞膜上的菸鹼醯胺腺嘌呤雙核苷酸氧化酶（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase, NAD(P)H oxidase）會進行下列反應：



於是製造並釋放出大量的超氧自由基及其衍生而來的ROS<sup>(15-17)</sup>。ROS是指「化學性質活潑的含氧原子或原子團」，其包含了超氧化物陰離子（Superoxide anion  $\text{O}_2^{\cdot -}$ ）、過氧化氫（hydrogen peroxide,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ）、氫氧自由基（hydroxyl radical,  $\cdot\text{OH}$ ）及單一個氧分子（singlet oxygen,  $^1\text{O}_2$ ），這些物質性質活潑，具有氧化其他物質，易造成細胞損傷。NAD(P)H存在於各類細胞，主要的生理功能是将 $\text{O}_2$ 分解成 $\text{O}_2^-$ 。在發炎狀態時，會產

生呼吸爆發 (respiratory burst) 的現象，細胞膜上的NAD(P)H oxidase產生的大量 $O_2^-$ 可以用來殺死細菌，NAD(P)H oxidase被認為是ROS的最主要來源<sup>(3,18-20)</sup>。Galli等人<sup>(21)</sup>則指出血液透析病人體內的嗜中性白血球和吞噬細胞膜上的NADPH oxidase被過度活化，產出過量的ROS而造成人體內氧化壓力。

當人體內自由基增多，其體內的抗氧化防禦系統 (antioxidant defense mechanism) 亦會同時啟動，保護機制會抵抗氧自由基的傷害，體內的抗氧化防禦系統包括過氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、過氧化氫酶 (catalase)、穀胱甘肽過氧化酶 (glutathione peroxidase, GP<sub>x</sub>) 等<sup>(22-25)</sup>，在正常情形下，人體內的氧化系統與抗氧化防禦系統可達到平衡狀態，當超氧自由基及氫氧自由基等活性氧分子的產生超過體內抗氧化防禦機制的負荷時，便會產生氧化性壓力 (oxidative stress)<sup>(7,24)</sup>，此時產出來的自由基會造成連鎖性脂質過氧化、核酸及醣類的氧化、蛋白質及酵素的變性，於是造成組織或器官的傷害，甚至疾病或癌症的產生<sup>(20,26-28)</sup>。

## 二、 氧化性壓力及抗氧化的生化標記

體內氧化性壓力及抗氧化的生化指標和慢性腎臟疾病患者的血管粥狀硬化有關，且可用來預測病患的罹病率及死亡率<sup>(29,30)</sup>，但生物體內的自由基或過氧化、抗氧化物質通常較不穩定、半生期短<sup>(24)</sup>，且偵測的方法昂貴較不具臨床價值。然而因為ROS在體內會與各種物質反應，例如：

與細胞膜磷脂質雙層反應產生醛類化合物；這些反應物較為穩定，可以用簡單或便宜的方法偵測出來，故常被做為氧化壓力辨認的指標<sup>(31)</sup>。一般被用來研究氧化壓力及抗氧化的生化標記，包括丙二醛（malondialdehyde, MDA）、硫巴比妥酸反應物質（thiobarbituric acid-reactive substance, TBARS）、骨髓過氧化酶（myeloperoxidase, MPO）、蛋白質羰基（protein carbonyl, PC）、高度糖化終產物（advanced glycation end products, AGEs）、過氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）、穀胱甘肽過氧化酶（glutathione peroxidase, GP<sub>x</sub>）、還原態穀胱甘肽（reduced glutathione, GSH）、氧化態穀胱甘肽（oxidized glutathione, GSSG）等。本研究是以MDA及GP<sub>x</sub>兩個當血液透析患者在透析前後之過氧化及抗氧化之指標。

MDA是氧自由基破壞細胞膜脂質，導致脂質過氧化作用的產物，是體內含量最多的脂質過氧化物，過多的MDA通常可表示組織細胞的傷害，為一重要之氧化性傷害指標，對血液透析病患而言，過去曾發表MDA是最重要的氧化壓力指標<sup>(32)</sup>，亦有其他研究證明MDA或許可以用來預測動脈硬化或心肌梗塞的進展。Boaz等人（1999）<sup>(33)</sup>在以色列進行橫斷性之研究，隨意選取76位血液透析病患，其中44位有心血管疾病（CVD），32位無任何心血管疾病，比較兩組患者血液中MDA的濃度，結果顯示有CVD的透析病患無論透析前（2.8 nmol/mL）或透析後（2.3 nmol/mL），

血中MDA的濃度顯著性均高於未有CVD(2.3 nmol/mL和1.9 nmol/mL)( $p < 0.05$ )的透析病患，有CVD的病患其透析前MDA濃度和病患的透析年資呈現正相關( $r=0.31, p < 0.002$ )，而透析後MDA濃度也和CVD疾病呈正相關( $r=0.45, p < 0.0005$ )，如果將MDA值分成三等份，結果顯示透析前濃度最高的MDA濃度其罹患CVD的勝算比(odds ratio, OR)是濃度最低的2.71倍(95% CI為1.42~5.19)，而透析後濃度最高的MDA濃度其罹患CVD的OR是濃度最低的3.65倍(95% CI為1.60~8.32)，此研究顯示氧化性壓力之指標MDA可用來當作罹患CVD危險因子的指標。

而GPx多存於血液、肝臟、粒線體及細胞質內，具有保護細胞膜與修補DNA損害等作用。GPx能將GSH轉化成GSSG，使過氧化氫轉變成水或將氫過氧化物(ROOH)轉變成醇(ROH)。其反應式：



此催化作用尚須要硒(selenium)元素做為輔因子。Morena(2005)指出尿毒症患者體內的Se元素顯著低於健康族群，且血液透析治療會造成血漿及紅血球中的GPx產生失調，因此本研究以GPx代表體內抗氧化能力的指標。

### 三、血液透析病人氧化壓力升高的原因及相關文獻

血液透析仍是目前末期腎臟疾病(ESRD)病患最主要的治療方式，

雖然血液透析可以清除透析患者體內過多之毒素，但透析過程中，病患的血液在體外透析膜不斷地循環，自然會接觸許多不屬於人體的外在物質，這些物質包括透析器（dialyzer）內的空心纖維、血液迴路管（tubing）的成分及其內之填裝物質或消毒後之殘餘物質等。長期接觸這些物質後，可能會產生一些合併症及過氧化的反應。

近年來雖然人工透析器及透析用水不斷的改良，提升了血液透析病患的成效，但心臟血管疾病及感染仍是血液透析病患主要的死因<sup>(2)</sup>。許多研究<sup>(7,13,34-36)</sup>皆顯示血液透析病患約有半數死於CVD，血液透析病患死於CVD則明顯高於正常族群<sup>(4-6,35-37)</sup>。其他的研究<sup>(10,24,34,38-40)</sup>亦顯示血液透析治療會增加末期腎臟疾病病患體內的氧化壓力，而有很多證據顯示氧化壓力和CVD的發生有關，此可能就是透析病患有較高的CVD罹病率與死亡率的主因。

人體血液接觸生物不相容性透析膜或受到細菌內毒素污染之透析液後，均可能會活化吞噬細胞與顆粒性白血球，這些白血球會產生呼吸爆發（burst）作用，釋出 ROS，並產生一些發炎反應及細胞激素（cytokine）的增加<sup>(3,13,24,36,38,41)</sup>，因此使用生物不相容性的透析膜是造成血液透析病患氧化壓力的主要原因<sup>(24)</sup>。有研究<sup>(13,42)</sup>顯示病患在血液透析過程中，接觸人工透析膜後的白血球比透析前的白血球有明顯的增加，且會造成補體的活化，由此得知透析膜的生物不相容性似乎在造成 ROS 的增加上扮演

重要的角色。有研究<sup>(43)</sup>指出血液透析治療後大約在第一個小時後就會有 ROS 增加的情形，顯示血液透析治療本身就是一項促進發炎的危險因子。Mircescu (2006)<sup>(24)</sup>曾對慢性腎臟疾病及血液透析病患研究血漿中脂質過氧化產物 TBARS 的濃度，結果顯示血液透析病患血漿中 TBARS 濃度高於慢性腎臟疾病病患，血漿中 TBARS 濃度在血液透析治療過程前 40 分鐘有顯著性的增加，且可維持整個 4 小時的療程。

其他的研究<sup>(3,35,44)</sup>也顯示末期腎臟疾病患者的氧化壓力增加和血液透析治療中 ROS 的製造和抗氧化防禦機制之間失衡有關，另一研究<sup>(45)</sup>指出血液透析治療會增加病患血漿中 MDA 濃度，且血漿中 MDA 濃度和透析次數呈正相關 ( $r=0.43, p<0.02$ )，而紅血球細胞膜表面的 SOD 活性與 GSH 還原酶活性均有降低的情形<sup>(3,25,34)</sup>。Yavuz (2004) 等人<sup>(46)</sup>在土耳其一血液透析中心的研究，隨機選取 40 位住同一地理區域的血液透析病患，平均年齡 51.6 歲，平均透析年資是 41 個月，每週透析三次，每次四~五小時，平均尿素動力模式值 (KT/V) 是 1.25，研究前全都使用 hemophan 材質 (H 材質) 的人工透析膜，再隨機分配成兩組，有 20 位病患改使用 polysulfone 材質 (PS 材質) 的人工透析膜透析，另收集 20 位住同一區域健康者當作對照組，平均年齡 50.5 歲，結果呈現血液透析病患血清中 MDA 的濃度 ( $4.4\pm 0.3 \mu\text{mol/L}$ ) 顯著高於對照組 ( $2.6\pm 0.4 \mu\text{mol/L}$ ) ( $p<0.001$ )，在全血中的 GPx 活性 ( $4.7\pm 0.8 \text{ U/mL}$ ) 則顯著的低於對照組 ( $8.8\pm 1.9 \text{ U/mL}$ )

( $p < 0.001$ )，透析後MDA的濃度(H材質： $4.9 \pm 0.4 \mu\text{mol/L}$ ) (PS材質： $5.2 \pm 0.5 \mu\text{mol/L}$ ) 較透析前(H材質： $4.4 \pm 0.3 \mu\text{mol/L}$ ) (PS材質： $4.3 \pm 0.3 \mu\text{mol/L}$ ) ( $p < 0.0001$ ) 為高，透析後GPx的活性(H材質： $3.6 \pm 1.0 \text{ U/mL}$ ) (PS材質： $1.8 \pm 0.6 \text{ U/mL}$ ) 較透析前(H材質： $4.7 \pm 0.8 \text{ U/mL}$ ) (PS材質： $4.4 \pm 1.1 \text{ U/mL}$ ) ( $p < 0.001$ ) 為低，而微量元素硒(Se)濃度PS材質透析後亦有下降的情形(PS材質： $12.0 \pm 3.5 \mu\text{g/dL}$ 及 $10.7 \pm 3.2 \mu\text{g/dL}$ ) ( $p < 0.001$ )，此研究說明了血液透析治療會造成洗腎患者體內ROS的增加，或促使抗氧化酵素及微量元素的流失，且使用不同材質的人工透析膜也可能會產生不同的濃度變化，我認為此原因可能更換不同材質的透析膜本身也會刺激嗜中性白血球活化，造成ROS的製造增加有關，或許作者可以等待人體適應特定透析膜一段時間後，再進行抽血檢驗氧化性傷害或抗氧化能力，以減少其他干擾因子所造成的推論上偏差。也有相關研究<sup>(25)</sup>指出造成血液透析病患抗氧化酵素(GPx)及硒元素減少的原因，除了使用不同通透性的透析膜造成流失外，也和鐵劑注射及飲食上的限制有關。

國內Wu (2005) 等人<sup>(47)</sup>也曾對使用不同透析膜透析會造成不同的氧化性傷害做探討，利用cross-controlled的研究設計，選取一透析中心其中8位長期血液透析病患，年齡範圍為40~80歲，透析年資介於7~33個月，研究前全部患者均使用polysulphone的人工透析膜透析超過六個月，之後

再分別使用 regenerated cellulose (RC) 和 polysulphone (PS) 的人工透析膜透析約一週，經過一星期後在透析前及透析後15、120、240分鐘分別抽血，比較血液中白血球數目及氧化壓力指標 plasma myeloperoxidase (MPO)、TBARS、8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)、抗氧化指標GP<sub>x</sub>及SOD等活性的變化，研究結果顯示使用PS或RC透析膜透析四小時後，血液中白血球的數目均有顯著性的增高情形，氧化指標MPO在透析15及120分鐘後，血漿中濃度亦有顯著性地增加，PS膜由透析前22.9±2.2 mg/mL增加到69.7±13.8 mg/mL；RC膜由透析前22.1±2.7 mg/mL增加到139±14.2 mg/mL，在透析四小時後，MPO濃度在PS膜下降至38.1±5.1 mg/mL，RC膜只稍微下降至103.3±20.7 mg/mL，其他氧化性傷害指標TBARS和8-OHdG，在使用PS膜透析前、透析中或透析後均無顯著差異，但使用RC膜透析其血清中8-OHdG隨著透析的時間增加其濃度有增加，而紅血球中的GP<sub>x</sub>、SOD活性在透析前、透析中、透析後兩種透析膜則均無顯著的差異。此研究的結論是使用不同材質的透析膜會產生不同程度的氧化性傷害，使用再生性纖維素透析膜（RC膜）所產生的氧化性傷害指標濃度高於合成膜（PS膜），而紅血球中的GP<sub>x</sub>、SOD活性在透析過程中並無顯著差異，但是作者文章中並未加以解釋為何有此結果，我個人認為這和病患的營養狀況及透析中尿素清除率（KT/V）有關，其中8位研究對象的KT/V值都超過建議值的1.2。



Krane (2007) 等人<sup>(48)</sup>於1988年5月至2002年10月隨意選取德國178個透析中心共計1255位罹患Type II 糖尿病的血液透析病患，年齡是介於30~83歲，平均透析年資小於兩年，研究結果顯示使用低流量纖維素材質透析膜的病患，調整其他變項後產生CVD的相對危險性 (RR) 是使用高流量合成膜透析膜的2.33倍 (95% CI為1.38~3.94,  $p=0.002$ )，而使用低流量半合成膜透析膜的RR值是1.92倍 (95% CI為1.35~2.73,  $p=0.0003$ )，使用低流量合成膜透析膜的RR值是1.35倍 (95% CI為0.99~1.85,  $p=0.06$ )。由此可看出使用高通透性、生物相容性佳的人工透析膜透析，產生CVD的相對危險性較小，此研究的結論是使用不同生物相容性或通透性的人工透析膜透析時，產生CVD的危險性有顯著之差異。

Kose (1997) 等人<sup>(49)</sup>另針對重複使用的人工透析膜做氧化壓力及抗氧化酵素的研究，收集12位長期血液透析病患，年齡範圍為16~50歲，透析年資介於10~46個月，患者在研究期間未服用任何抗氧化劑，研究前所有患者均使用cuprophan的人工透析膜，之後轉換重覆使用的cuprophan人工透析膜透析四個月，另收集12位健康的對照組，年齡介於15~44歲，研究結果顯示血液透析病患紅血球及血漿中MDA的濃度 ( $39.50\pm 10.20$  nmol/g Hb及 $3.53\pm 0.62$   $\mu\text{mol/L}$ ) 分別均顯著性高於對照組 ( $6.69\pm 0.81$  nmol/g Hb及 $2.22\pm 0.32$   $\mu\text{mol/L}$ ) ( $p<0.001$ )，紅血球及血漿中GP<sub>x</sub>的活性 ( $19.79\pm 2.90$  U/g Hb及 $292.59\pm 43.94$  U/L) 分別低於對照組

( $44.24 \pm 7.05$  U/g Hb及 $399.08 \pm 67.23$  U/L) ( $p < 0.001$ )，在血漿中Se的濃度( $2.06 \pm 0.62$   $\mu\text{mol/L}$ )低於對照組( $2.72 \pm 0.47$   $\mu\text{mol/L}$ ) ( $p < 0.05$ )。使用重覆使用的人工透析膜透析四個月後，血液透析病患紅血球及血漿中MDA的濃度( $17.28 \pm 3.30$  nmol/g Hb及 $2.63 \pm 0.40$   $\mu\text{mol/L}$ )顯著低於使用前( $39.50 \pm 10.20$  nmol/g Hb及 $3.53 \pm 0.62$   $\mu\text{mol/L}$ ) ( $p < 0.001$ )，但在紅血球及血漿中GP<sub>x</sub>的活性( $24.55 \pm 3.93$  U/g Hb及 $343.40 \pm 47.57$  U/L)顯著高於使用前( $19.79 \pm 2.90$  U/g Hb及 $292.59 \pm 43.94$  U/L) ( $p < 0.001$ )，血漿中Se的濃度使用後( $2.49 \pm 0.50$   $\mu\text{mol/L}$ )則略高於使用前( $2.06 \pm 0.62$   $\mu\text{mol/L}$ )，但在統計上並未有顯著差異；此篇研究另分析這些指標的相關性，結果顯示血漿中Se的濃度分別和紅血球、血漿中GP<sub>x</sub>的活性呈正相關( $r = 0.621, p < 0.05$ ； $r = 0.828, p < 0.001$ )，在紅血球中MDA的濃度和紅血球中GP<sub>x</sub>的活性則呈負相關( $r = -0.628, p < 0.05$ )。此篇的研究結論是重覆使用的人工透析膜透析，可能會減輕血液透析患者在透析後所造成的氧化壓力，作者認為這是因重複使用後的人工透析膜上已吸附了一些纖維蛋白，再次使用時，可減少補體的活化及降低過敏反應的發生，間接減輕透析後所造成的氧化性傷害。

另外，高通透性的人工透析膜亦可能會使身體內原有的抗氧化物質如維他命C、類胡蘿蔔素等物質流失<sup>(3,32,41,50)</sup>，某研究<sup>(50)</sup>顯示在三小時血液透析期間，血漿中總維生素C含量平均減少了40%，加上透析病患飲食

限制攝取新鮮的蔬果，以避免血中鉀離子過高，Kalantar (2002) <sup>(32)</sup>的研究也指出透析患者維生素C的攝取不足和透析病患的動脈粥狀硬化及CVD死亡率有強烈的相關性。而慢性腎臟疾病病患補充抗氧化劑包括維他命E及C可降低及預防氧化壓力，以降低貧血、CVD及心肌梗塞發生之危險性<sup>(3,38)</sup>。Boaz (2000) 等人<sup>(31)</sup>選取以色列六個血液透析中心，收集共計196位未罹患心血管疾病的血液透析病患，年齡範圍介於40~75歲，隨機分配成兩組，分別給予服用維他命E 800 IU/day及安慰劑 (placebo)，追蹤519天後，結果顯示有服用維他命E組其罹患心肌梗塞的相對危險性 (RR) 顯著低於對照組 (RR=0.3。95% CI為0.11~0.78,  $p=0.016$ )，而罹患其他心血管疾病的危險性顯著亦低於對照組 (RR=0.46。95% CI為0.27~0.78,  $p=0.014$ )。

Erdogan (2002) 等人<sup>(51)</sup>在土耳其腎臟科門診收集16位ESRD的病人，其中9位接受腹膜透析，7位接受血液透析，透析年資介於4~11年，血液透析病患全都使用cellulosic的人工透析膜，每週透析三次，每次四小時；這16位透析病患每天給予100 mg的維他命C，另收集9位在年齡上做配對無任何心臟血管疾病的健康人當作對照組，結果顯示血清中氧化指標MDA、蛋白質羰基 (protein carbonyl, PC) 在腹膜透析、血液透析及健康者三組間並無統計上差異 (MDA分別是 $4.9\pm 1.2$   $\mu\text{mol/L}$ 、 $5.7\pm 1.0$   $\mu\text{mol/L}$ 及 $4.8\pm 0.6$   $\mu\text{mol/L}$ ；在PC分別是 $1.1\pm 0.2$  nmol/mg protein、 $1.1\pm 0.3$  nmol/mg

protein 及  $0.8 \pm 0.3$  nmol/mg protein ) ，血清中抗氧化指標 ( ferric reducing/antioxidant power, FRAP ) 不管是血液透析病患或腹膜透析病患 (  $1858 \pm 371$   $\mu\text{mol/L}$  及  $1857 \pm 290$   $\mu\text{mol/L}$  ) 均明顯高於對照組 (  $1067 \pm 153$   $\mu\text{mol/L}$  ) ，此研究呈現ESRD病患給予抗氧化劑維他命C治療，可增加人體體內抗氧化的防禦能力。

另外，長期血液透析的併發症包括動脈粥狀硬化、貧血、透析相關之類澱粉沉積症 ( amyloidosis ) 、紅血球生成素阻抗性 ( resistance of erythropoietin ) 等，均可能和人體產生的氧化壓力有關<sup>(3,39,52,53)</sup>。這可能是血液透析產生過高的氧化壓力及透析中抗氧化酵素流失所造成的，而透析時間的長短也可能加劇氧化壓力，並降低清除自由基的能力<sup>(54)</sup>。造成血液透析病患氧化壓力升高的可能原因如附表一<sup>(3)</sup>。

附表一、有關血液透析病患氧化壓力升高的可能原因

---

尿毒症有關因子：

- 白血球產生ROS

- 抗氧化防禦機轉損傷：

GSH/GPx-硒複合物失調

SOD活性不足

紅血球與單核球的維他命E含量不足

NO系統失調

## 與透析相關因子

- 人工透析器的半透膜材質、受內毒素污染之透析液

白血球分泌細胞激素增加並產生大量ROS

- 高通透性半透膜；

抗氧化防禦機轉損傷

經透析流失抗氧化物與營養素

---

有研究<sup>(36,55,56)</sup>均指出血液透析病患的營養狀況和氧化壓力指標、CVD的死亡率相關。研究<sup>(54)</sup>顯示血漿中低白蛋白血症的血液透析病患較白蛋白正常之透析病患，有較高的CVD死亡率、發炎與氧化壓力指標，顯示人體白蛋白在抗氧化防禦機轉佔有重要的角色<sup>(35,39)</sup>。

事實上，亦有研究<sup>(24,57)</sup>指出 ESRD 病患，在尚未進入透析前，血液中的氧化壓力指標也有增高的情形，氧化壓力升高現象在慢性腎臟疾病進入第3期之後即可被觀察到<sup>(49,59)</sup>，最近也有學者<sup>(20,60)</sup>指出早在慢性腎臟疾病第1、2期病人體內即有氧化壓力指標增加的現象，且抗氧化酵素、紅血球細胞膜表面的SOD活性與微量元素鋅、銅均有低於健康的族群，此與病患的內皮功能不良、抑制NO活化及腎絲球過濾率減少有關<sup>(20,35,62,63)</sup>，抗氧化防禦系統的降低亦與腎絲球過濾率減少有關<sup>(24,64)</sup>。

Rutkowski (2006) 等人<sup>(53)</sup>在波蘭的研究，收集 29 位腹膜透析病患

及 15 位健康的對照組，測血液中高度糖化終產物(Advanced Glycation End Products, AGE)、脂質過氧化物醛化合物 (Malonyldialdehyde/4 hydroxynonenal, MDA/4HNE) 及羰基群 (Carbonyl groups, CG)。研究結果腹膜透析病患血液中各種產物 AGE、MDA/4HNE 及 CG 的濃度均顯著高於對照組 (AGE:  $1208 \pm 329$  fl/g protein VS  $373 \pm 135$  fl/g protein) (MDA/4HNE:  $2.9 \pm 1.4$   $\mu\text{mol}/\text{mg}$  VS  $1.1 \pm 0.4$   $\mu\text{mol}/\text{mg}$ ) (CG:  $2.1 \pm 0.6$  nmol/mg protein vs  $1.3 \pm 0.4$  nmol/mg protein)。在另一研究 Rutkowski (2006)<sup>(53)</sup> 收集 20 位慢性腎臟疾病第五期 (Chronic Renal Disease V)、23 位第四期及 15 位健康的對照組，結果顯示血漿中丙二醛 (MDA) 在慢性腎臟疾病第五期 ( $5.2 \pm 3.2$   $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) 比第四期高 ( $4.6 \pm 2.7$   $\mu\text{mol}/\text{L}$ )，亦高於對照組 ( $3.0 \pm 1.2$   $\mu\text{mol}/\text{L}$ )，但在紅血球中 GSH 活性三組並無顯著差異，此研究結論是尿毒素指標和 MDA 呈正相關，由此可見尿毒素指標的高低本身和氧化壓力存有顯著之相關性。

Pawlak (2005) 等人<sup>(65)</sup> 於波蘭的研究，收集共計 132 位個案，其中 40 位為慢性腎臟衰竭 (CRF) 未進入透析的病患、65 位接受腹膜透析、27 位接受長期血液透析的病患，另收集 26 位年齡做配對的健康對照組，研究結果顯示血漿中 MDA 濃度在血液透析病患 ( $1.59 \pm 0.71$   $\mu\text{M}$ ) 顯著高於腹膜透析病患 ( $1.03 \pm 0.61$   $\mu\text{M}$ )，已接受透析的病患又顯著高於 CRF 的病患 ( $0.53 \pm 0.24$   $\mu\text{M}$ )，而血液透析治療後 MDA 濃度亦有高於治療前

的趨勢 ( $1.59\pm 0.71 \mu\text{M}$  VS  $1.81\pm 0.64 \mu\text{M}$ )，但並無統計上意義。不過在血漿中 Cu/Zn-SOD 濃度，血液透析病患 ( $354.23\pm 121.7 \text{ ng/mL}$ ) 有顯著高於腹膜透析病患 ( $207.75\pm 128.7 \text{ ng/mL}$ )，已接受透析的病患則又顯著高於 CRF 的病患 ( $103.26\pm 45.99 \text{ ng/mL}$ ) 及對照組 ( $54.33\pm 21.67 \text{ ng/mL}$ )，而血液透析治療後 Cu/Zn-SOD 濃度有高於治療前的趨勢 ( $354.23\pm 121.7 \text{ ng/mL}$  VS  $379.00\pm 144.69 \text{ ng/mL}$ )，但無統計上意義，另分析 MDA 和 Cu/Zn-SOD 的相關，結果兩者成正相關 ( $r=0.564, p<0.0001$ )。此研究也呈現尿毒素指標及透析治療和 MDA 濃度之相關性。

也有研究<sup>(48,63,66,67)</sup>表示透析病患透析中使用的抗凝劑及常用的紅血球生成劑 EPO、鐵劑也會直接或間接造成氧化壓力增加。Muller (2004) 等人<sup>(68)</sup>在德國所做的 pilot study 研究，探討血液透析治療、使用不同人工透析膜和鐵劑注射對尿毒症患者體內氧化壓力上的影響，收集 21 位長期血液透析病患，其中有一人吸菸，年齡介於 41~87 歲，每週透析三次，每次四~五小時，每位病患都曾有接受降血壓、降血脂、抗心律不整、紅血球生成素 (EPO)、鐵劑、抗凝血劑等藥物治療，另收集 12 位健康未吸菸當作對照組，年齡為 48~62 歲。研究結果是血液透析病患在尚未執行血液透析治療前血漿中 MDA 的濃度和對照組並無統計上差異，而其中抗氧化指標之一尿酸 (uric acid)，在未血液透析前血漿中尿酸的濃度 ( $310\pm 96 \mu\text{M}$ ) 高於對照組 ( $241\pm 83 \mu\text{M}$ )，經透析治療四小時後血

中尿酸的濃度減少大約30%。在全血中tGSH (total glutathione) 濃度在透析治療前和對照組相近 (1038±234 μM與1098±213 μM)，但透析一小時後，其濃度下降至907±208 μM ( $p < 0.02$ )，血液透析治療結束十分鐘後，血中濃度又回到1052±170 μM ( $p < 0.02$ )。在全血中GSSG濃度，血液透析治療前 (53±14 μM) 比對照組高 (34±12 μM)。針對使用不同透析膜間的比較，結果呈現透析一小時後，患者血液中MDA濃度在三種透析材質中，cellulose-diacetate大於vitamin E coated cellulosic亦大於polysulfone ( $p < 0.001$ )。使用鐵劑對於氧化壓力的影響，顯示鐵劑注射五分鐘後，血中MDA濃度顯著高於未注射前及未接受鐵劑治療的病患 ( $p < 0.005$ )。此研究呈現使用不同材質的透析膜或注射鐵劑均會直接或間接造成氧化壓力的增加。

Adamowicz (2002) 等人<sup>(69)</sup>於波蘭的研究，收集22位長期血液透析病患，平均分為兩組，第一組有6位男性、5位女性，平均年齡36.6歲，一星期接受2000 U的EPO三次；第二組在性別上配對，平均年齡34.4歲，除了一星期接受2000 U的EPO三次外，另給予口服Se 300 μg一星期三次，連續三個月，第三組是18位健康的對照組，平均年齡40.6歲。結果顯示未開始接受EPO或Se治療前，全血或血漿中的Se濃度在第一組和第二組都顯著低於第三組對照組 ( $p < 0.01$ )，而紅血球中或血漿中的GP<sub>X</sub>也低於對照組，在紅血球中GSH濃度透析病患亦高於對照組 ( $p < 0.001$ )；第二



組接受Se治療的透析病人，口服Se一個月後，全血（ $125 \pm 16.4$  ng/mL）及血漿中（ $110 \pm 16.4$  ng/mL）的Se濃度高於第一組患者（ $73.2 \pm 18.0$  ng/mL）（ $58.1 \pm 12.9$  ng/mL），且治療三個月後顯著高於其治療前（ $p < 0.0001$ ），第一組接受EPO治療三個月後，全血（ $65.8 \pm 14.4$  ng/mL）及血漿中（ $52.4 \pm 12.0$  ng/mL）的Se濃度均低於治療前（ $76.4 \pm 15.0$  ng/mL）（ $61.0 \pm 12.7$  ng/mL）。血液透析患者接受治療前，紅血球中GP<sub>X</sub>濃度在第一組高於第二組，但治療三個月後，第二組（ $10.3 \pm 1.9$  ng/mL變成 $28.7 \pm 5.3$  ng/mL）卻高於第一組（ $15.0 \pm 2.8$  ng/mL變成 $23.8 \pm 2.0$  ng/mL），其他氧化指標包括TBARS及SOD在三組間無統計上差異，且血液透析患者治療前、後亦均無顯著之差異。此研究結論顯示額外補充Se可提升紅血球中GP<sub>X</sub>的活性，但對於其他抗氧化酵素GSH與SOD則無顯著之反應，而EPO治療則會降低體內Se濃度及血漿中GP<sub>X</sub>的活性，間接影響血液透析患者體內抗氧化防禦能力。

國內唐氏（2002）<sup>(70)</sup>於北部進行血液透析病患DNA氧化性傷害之研究，探討使用不同透析膜材質其DNA氧化性傷害、血中抗氧化物及鐵質含量之間的關係，從台北都會區其中三家血液透析機構隨意選取109位長期血液透析病患，分別使用cellulose透析膜、polymethylmethacrylate（PMMA）透析膜、polysulfone（PS）透析膜，每位病患均使用此三種特定的血液透析膜至少有六個月，另收集22

位慢性腎臟疾病第五期尚未進入透析階段的病患及35位在年齡、性別配對的健康者當作對照組，測其白血球細胞中8-氫氧2-去氧鳥糞核糖（8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG）作為氧化性傷害指標，抗氧化指標包括維生素C、全血中氧化態穀胱甘酞（oxidized glutathione, GSSG）及全血中還原態穀胱甘酞（reduced glutathione, GSH）。此研究結果顯示在未進行透析患者和血液透析病患中，其氧化壓力均高於對照組，血液透析病患中8-OHdG的濃度在使用纖維素透析膜的病患（ $24.7 \times 10^6$  dg）顯著高於使用PMMA或PS透析膜的病患（ $15.0 \times 10^6$  dg），而使用PMMA透析膜和PS透析膜病患8-OHdG的濃度則無顯著之差異，接受血液透析的病患又比未進行血液透析的病患（ $11.3 \times 10^6$  dg）有較高的8-OHdG濃度；抗氧化劑維生素C的濃度，在使用纖維素膜（ $13.0 \pm 7.7$  mg/L）及PMMA/PS膜（ $13.3 \pm 10.2$  mg/L）比未進行血液透析（ $15.1 \pm 5.8$  mg/L）之病患為低，不管是否接受血液透析的末期腎臟疾病病患則都明顯低於健康受試者（ $17.3 \pm 4.2$  mg/L）（ $p < 0.001$ ），另外，全血中GSH的活性在未進行透析患者（ $694 \pm 192$   $\mu$ mol/L）和血液透析病患（ $684 \pm 232$   $\mu$ mol/L），其抗氧化酵素均低於對照組（ $1079 \pm 172$   $\mu$ mol/L）；全血中GSSG的活性在未進行透析患者（ $94 \pm 32$   $\mu$ mol/L）和血液透析病患（ $91 \pm 31$   $\mu$ mol/L），其氧化性壓力指標均高於對照組（ $75 \pm 15$   $\mu$ mol/L），作者結論血液透析治療及尿毒素會造成患者DNA氧化性傷害和抗氧化防禦機轉的

降低，使用不同透析膜也會對血液透析患者產生不同程度的氧化性傷害。

另一學者Rico (2005)<sup>(71)</sup>研究卻指出血液透析病患的氧化壓力指標雖高於一般族群，抗氧化指標也低於一般族群，但血液透析治療卻能改善其氧化性傷害及抗氧化防禦功能。其研究結果和其他學者的研究不同，Rico認為可能此差異性和使用生物相容性較好的人工透析膜透析有關。作者在西班牙瓦倫西亞內的其中一所血液透析中心進行收案，研究對象共計15人，年齡範圍是39~70歲，平均透析年資33.7個月，每週透析三次，透析膜全都使用polysulphone或polyacrylonitrile兩種，平均尿素動力模式值(KT/V)都超過1.2，另收集16位對照組，研究結果顯示氧化壓力指標包括MDA與8-OHdG在透析病患高於對照組(0.5±0.03 nmoles/mg protein與0.15±0.018 nmoles/mg protein,  $p < 0.005$ ) (6.62±0.23×10<sup>6</sup> dG與2.97±0.16 10<sup>6</sup> dG,  $p < 0.005$ )，但患者透析後MDA與8-OHdG的濃度則低於透析前(0.34±0.01 nmoles/mg protein與0.5±0.03 nmoles/mg protein,  $p < 0.005$ ) (5.10±0.21×10<sup>6</sup> dG與6.62±0.23×10<sup>6</sup> dG,  $p < 0.005$ )，在淋巴球上的抗氧化酵素SOD、GPx與CAT活性，在透析病患低於對照組(1.69±0.18 U/mg protein與5.72±0.15 U/mg protein,  $p < 0.005$ ) (25.93±1.62 U/g protein與57.18±2.04 U/g protein,  $p < 0.005$ ) (110.36±5.94 U/g protein與276.97±33.29 U/g protein,  $p < 0.005$ )，但透析後濃度卻分別顯著性高於透析前的濃度(3.75±0.21 U/mg protein與1.69±0.18 U/mg protein,  $p < 0.005$ ) (44.40

$\pm 1.77$  U/g protein與 $25.93 \pm 1.62$  U/g protein,  $p < 0.005$ ) ( $251.44 \pm 18.67$  U/g protein與 $110.36 \pm 5.94$  U/g protein,  $p < 0.005$ ) 。



#### 第四節、血液透析和微量元素的相關性

一般微量元素占人體總質量的 0.03% 左右，微量元素中有 14 種為人體所必需的，包括鐵、鋅、銅、錳、鉻、鉬、鈷、硒、鎳、鈇、錫、氟、碘、鋇等，一般體內抗氧化防禦系統中的一些重要反應物，都和身體內的微量元素含量有關。有研究<sup>(72-74)</sup>顯示慢性腎臟疾病病患，無論是否有經過透析治療，其體內的微量元素都有改變失衡的情形，造成血液透析病患微量元素改變的原因可能是患者藥物的服用、尿毒症疾病、血液透析治療過程中流失或透析用水受污染<sup>(74-75)</sup>。另一研究<sup>(3,72)</sup>顯示血液透析病患血液中硒 (Se) 及鋅 (Zn) 元素的濃度有明顯減少的情形，硒是催化 GP<sub>X</sub> 酵素的主要元素，將過氧化氫轉變成水或分解脂質過氧化物<sup>(59)</sup>，人體內硒元素減少的同時也會造成 GP<sub>X</sub> 酵素濃度減少<sup>(46)</sup>，亦有研究<sup>(76)</sup>指出血液中硒 (Se) 元素的缺乏，和血液透析病患的 CVD 和癌症有相關。微量元素中銅 (Cu)、鐵 (Fe)、鋅 (Zn)、錳 (Mn)、硒 (Se) 在抗氧化酵素系統中亦扮演重要的角色，一旦體內缺乏這些元素，也會造成抗氧化防禦系統的降低。長期血液透析病患血液中鋁 (Aluminum) 濃度的增高，會導致病患有透析相關腦病變的情形，這可能和患者透析過程使用之透析用水、長期使用含鋁成分的磷結合劑或食用鋁箔包裝食品等相關，隨著透析用水及藥物的進步，造成血液透析病患鋁中毒的情形減少，且當病患發生血中鋁濃度過高時，臨床上會立即使用螯合劑治療，所以

近年來極少發生鋁中毒引起之腦病變。

Krachler (2000)<sup>(74)</sup>等人於澳洲的研究，研究血液透析病患血漿中微量元素之長期變化，收集六位接受長期血液透析的病患，於每次透析前、後抽血，追蹤六個月，共抽了 52 支的檢體，透析前的檢體共有 30 支，透析後的檢體共有 22 支，使用感應耦合電漿質譜儀 (Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry, ICP-MS) 檢測血漿中的鉍 (Cd)、鈷 (Co)、銫 (Cs)、銅 (Cu)、銣 (Rb)、鐳 (La)、鎂 (Mg)、鉬 (Mo)、鉛 (Pb)、銦 (Sr)、鈦 (Ti)、鋅 (Zn) 等微量元素，結果顯示血漿中的 Cd (1.6 µg/L)、Co (2.9 µg/L)、Pb (2.4 µg/L) 有十次血中濃度高於正常成人，Co (3.2 µg/L)、Pb (3.5 µg/L) 在透析的過程中濃度有增加的情形；追蹤六個月後，Co (2.7 增加為 4.1 µg/L)、Cd (1.1 增加為 4.3 µg/L) 血中濃度顯著高於六個月前的濃度；這六位病患在六個月的追蹤時間後，血中濃度於透析後有減少情形的有 Cs (2.1 減少為 1.9 µg/L)、Mg (24.2 減少為 22.1 mg/L)、Mo (7.4 減少為 3.8 µg/L)、Rb (166 減少為 119 µg/L)，而不管是透析後或追蹤六個月後，都有顯著增加的有 Cu (770 增加為 1000 µg/L) (880 增加為 1160 µg/L)、Zn (610 增加為 640 µg/L) (680 增加為 980 µg/L)，其他元素 La、Ti 濃度並無顯著的變化。此研究呈現當次血液透析治療和長時間的血液透析治療都會造成不同程度的微量元素改變，但其詳細的作用機轉仍需做進一步的探討。

國內 Lee (2000)<sup>(75)</sup> 等人橫斷式研究血液透析病患血液中微量元素的異常和服用藥物之相關性，研究對象從六所血液透析機構選取 456 位接受血液透析治療超過 4 個月的長期血液透析病患，規則使用鈣片 (CaCO<sub>3</sub>)、醋酸鈣 (Ca acetate)、含鋁成分之磷結合劑、維他命 D3、紅血球生成素 (erythropoietin, EPO) 等藥物至少三個月，研究對象都是使用合成膜 (synthetic) 和半合成膜 (semi-synthetic) 的人工透析膜，排除使用纖維素膜 (Cuprophan) 的病患，另收集 152 位在年齡、性別配對的健康對照組，使用 Atomic absorption spectrophotometry 檢測其血漿中的銅 (Cu)、鋅 (Zn)、鋁 (Al) 及全血中鉛 (Pb)、鎘 (Cd)、汞 (Hg)，結果顯示有 78% 的血液透析病患血漿中的 Zn ( $705.8 \pm 128.23 \mu\text{g/L}$ ) 低於正常值 (800-1200  $\mu\text{g/L}$ )，有 31% 的血液透析病患血漿中的 Al ( $44.3 \pm 28.28 \mu\text{g/L}$ ) 高於正常值 (0-30  $\mu\text{g/L}$ )，有 73% 血漿中的 Cd ( $3.32 \pm 1.49 \mu\text{g/L}$ ) 高於正常值 (0-2.5  $\mu\text{g/L}$ )，大多數的血液透析病患其血中 Cu、Pb、Hg 都在正常範圍內。此研究的結論是平常病患規則服用的藥物並不會造成這些微量元素上的異常，此兩者並無統計上的相關性。

Miura (1999)<sup>(77)</sup> 在日本研究微量元素與慢性腎臟疾病之相關性，收集 29 位長期血液透析病患，平均年齡為 53 歲，平均透析年資是 9 年又 2 個月，另外收集 14 位尚未進入透析的慢性腎臟疾病

病患，平均年齡 52.6 歲及 27 位對照組，平均年齡 65.6 歲，使用 particle induced X-ray emission (PIXE) 檢測其血清中的鋁 (Al)、銅 (Cu)、矽 (Si)、溴 (Br)、鋅 (Zn)、硒 (Se)。研究結果血清中 Si 濃度在血液透析病人 ( $107.4 \pm 61.3 \mu\text{mol/L}$ ) 高於未透析的慢性腎臟疾病病患 ( $97.3 \pm 43.8 \mu\text{mol/L}$ )，而未透析的慢性腎臟疾病病患亦高於對照組 ( $48.3 \pm 25.8 \mu\text{mol/L}$ )；Zn ( $11.9 \pm 1.7 \mu\text{mol/L}$  與  $15.6 \pm 2.6 \mu\text{mol/L}$ ) 和 Br ( $21.3 \pm 3.0 \mu\text{mol/L}$  與  $69.2 \pm 8.3 \mu\text{mol/L}$ ) 濃度在血液透析病患低於對照組；Al ( $171.9 \pm 64.3 \mu\text{mol/L}$  與  $36.8 \pm 28.9 \mu\text{mol/L}$ ) 和 Br ( $81.9 \pm 11.6 \mu\text{mol/L}$  與  $69.2 \pm 8.3 \mu\text{mol/L}$ ) 濃度在尚未透析的慢性腎臟疾病病患高於對照組，Mg 濃度在血液透析病患高於慢性腎臟疾病病患 ( $413.1 \pm 178.7 \mu\text{mol/L}$  與  $251.9 \pm 11.5 \mu\text{mol/L}$ )，而 Cu 和 Se 在三組間無統計上的差異。Miura (2002)<sup>(78)</sup> 又探討血液透析治療前後微量元素的變化，隨機收集 50 位長期血液透析病患，平均年齡 49.7 歲，每週透析三次，每次 4~5 小時，使用三種 polysulfone, polyarylethersulfone, polyacrylonitrile 的人工透析膜，使用 PIXE 檢測血清中的鎂 (Mg)、鋁 (Al)、矽 (Si)、溴 (Br)、鋅 (Zn)、硒 (Se) 濃度。研究結果顯示血清中 Si 的濃度血液透析治療後 ( $563.1 \pm 317.9 \mu\text{mol/L}$ ) 高於治療前 ( $184.5 \pm 97.2 \mu\text{mol/L}$ ) ( $p < 0.05$ )、Zn 的濃度血液透析治療後高於透析前、Br 的濃度血液透析治療後



( $12.0 \pm 1.4 \mu\text{mol/L}$ ) 低於透析前 ( $20.8 \pm 4.6 \mu\text{mol/L}$ )，其他元素在透析前、後並無顯著之差異性。由此得知慢性腎臟疾病病患不管是否進入透析治療，都可能會產生不同程度微量元素上的改變。

Celiker (2001)<sup>(79)</sup> 等人於土耳其的研究，探討血液透析病患施打 EPO 對血清中硒 (Se) 的影響，收集 31 位長期血液透析病患，每週透析三次至少已超過六個月，分配成兩組，其中 21 位固定施打 EPO 的當實驗組，10 位未施打的當對照組，連續追蹤 4 個月，使用 Spectrofluorometric 檢測血清中硒 (Se) 濃度。研究結果實驗組於追蹤到第四個月時，血液中 Se 的濃度有增加 ( $63.8 \mu\text{g/L}$  增加為  $72.6 \mu\text{g/L}$ ) ( $p < 0.012$ ) 的情形，且實驗組 ( $65.8 \mu\text{g/L}$ ) 高於對照組 ( $57.9 \mu\text{g/L}$ ) ( $p < 0.05$ )，但 EPO 和 Se 濃度之間並無顯著的相關性，研究結論指出血液透析病患除透析過程中可能造成血液中微量元素改變外，施打 EPO 可能也會造成血清中微量元素的變化。

Yilmaz (2000)<sup>(80)</sup> 在土耳其東南部一醫學中心收案 26 位年齡在 18 ~ 67 歲的長期血液透析病患，平均透析年資 13.6 個月，每週透析三次，每次透析四小時，另收集 26 位在年齡配對的健康對照組，使用 Atomic absorption spectrophotometry 檢測其血清中的銅 (Cu)、鋅 (Zn) 濃度。結果顯示透析病患血清中 Cu 濃度 ( $85.3 \pm 14.8 \mu\text{g/dL}$ ) 低於對照組 ( $161.2 \pm 49.3 \mu\text{g/dL}$ ) ( $p < 0.0001$ )，血清中 Zn 濃度 ( $69.6 \pm 17.6$

µg/dL) 亦低於對照組 (114.9±34.3 µg/dL) ( $p < 0.0001$ )。此研究分析透析年資的長短及總共透析的次數對 Cu、Zn 濃度的結果並無顯著性。

Berger (2004)<sup>(81)</sup> 等人針對急性腎衰竭病人執行連續靜脈血液過濾術 (continuous Venovenous Hemofiltration, CVVH) 做微量元素的探討，2000～2001 年於瑞士收集 11 位研究對象，平均年齡是 65±10 歲，比較接受連續靜脈血液過濾術治療前、後血漿中 Zn、Se、Cu、GP<sub>x</sub> 濃度的變化，使用感應耦合電漿質譜儀 (Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry, ICP-MS) 檢測血漿中 Zn、Se、Cu 的濃度，使用 RANSEL 方法 (Randox Laboratories) 檢測血漿中 GP<sub>x</sub> 的濃度。研究結果指出治療前血漿中 Zn (6.68±0.66 µmol/L)、Se (0.76±0.2 µmol/L)、GP<sub>x</sub> (660±199 U/L) 低於一般正常值，而透析 8 小時後，血漿中的 Zn、Se、Cu 均低於治療前的趨勢，Zn (6.68 減少為 6.1 µmol/L)、Se (0.76 減少為 0.71 µmol/L)、Cu (19.52 減少為 17.91 µmol/L)，但只有 Se 有統計上的差異，而血漿中 GP<sub>x</sub> 的活性則高於治療前，GP<sub>x</sub> (660 增加為 712 U/L)，但在統計上並無顯著之差異性。由此研究得知急性腎衰竭病人即使只執行短暫的血液過濾術，仍可能會產生微量元素上的變化。

Cabral (2005)<sup>(82)</sup> 等人於巴西東北部的兩個透析中心收集 55 位長期血液透析病患，年齡範圍在 20～80 歲，另收集 28 位的健康對照組，使

用 Atomic absorption spectrophotometry 檢測其血清中 Zn 的濃度。結果顯示透析病患 ( $10.59 \pm 3.12 \mu\text{mol/L}$ ) 和對照組 ( $11.43 \pm 2.82 \mu\text{mol/L}$ ) 兩者間並無統計上的差異。

Sargazi (2006)<sup>(83)</sup> 等人於英國的研究，此篇研究是使用豬的近側腎小管細胞為樣本，分實驗組及對照組，實驗組是在豬的近側腎小管加入鋁 (Al)、汞 (Hg)、cis-platin (cis-Pt) 等微量元素，而對照組是未加入任何金屬，檢測樣本溶解液 (lysate) 中的丙二醛 (MDA)、穀胱甘肽 (GSH) 含量、穀胱甘肽過氧化酶 (glutathione peroxidation, GP<sub>X</sub>)、熱休克蛋白 70 (heat shock protein 70, Hsp 70, 一種 DNA 的氧化傷害指標)。結果顯示實驗組豬的近側腎小管暴露鋁 (Al)  $100 \mu\text{mol/L}$  48 小時後，檢測樣本溶解液 (lysate) 中 MDA 的濃度 ( $0.0034 \pm 0.0008 \mu\text{mol/mg protein}$ ) 比對照組 ( $0.0015 \pm 0.0002 \mu\text{mol/mg protein}$ ) 高出兩倍，而 GSH 的含量也比對照組高，但兩者並無統計上顯著之差異 ( $1.042 \pm 0.08 \text{ mmol/L}$  與  $0.8 \pm 0.164 \text{ mmol/L}$ ,  $p > 0.05$ )，GP<sub>X</sub> 活性有輕微增加的情形 (由  $0.41 \text{ mU/mg protein}$  增加到  $0.45 \text{ mU/mg protein}$ )，但無統計上顯著之差異，熱休克蛋白 70 濃度 (6.5%) 和對照組 (4.4%) 亦無統計上顯著之差異；而暴露於汞 (Hg) 或 cis-platin (cis-Pt) 後，lysate 中 MDA 及 Hsp 70 (16.6% 與 51.5%) 的濃度卻有顯著性的增加，GSH 的含量 ( $0.49 \pm 0.22 \text{ nmol/L}$  與  $0.52 \pm 0.26 \text{ nmol/L}$ ) 和 GP<sub>X</sub> 活性均比

對照組低，此研究結果可看出體內的微量元素和其氧化性傷害存在  
著顯著之相關性。

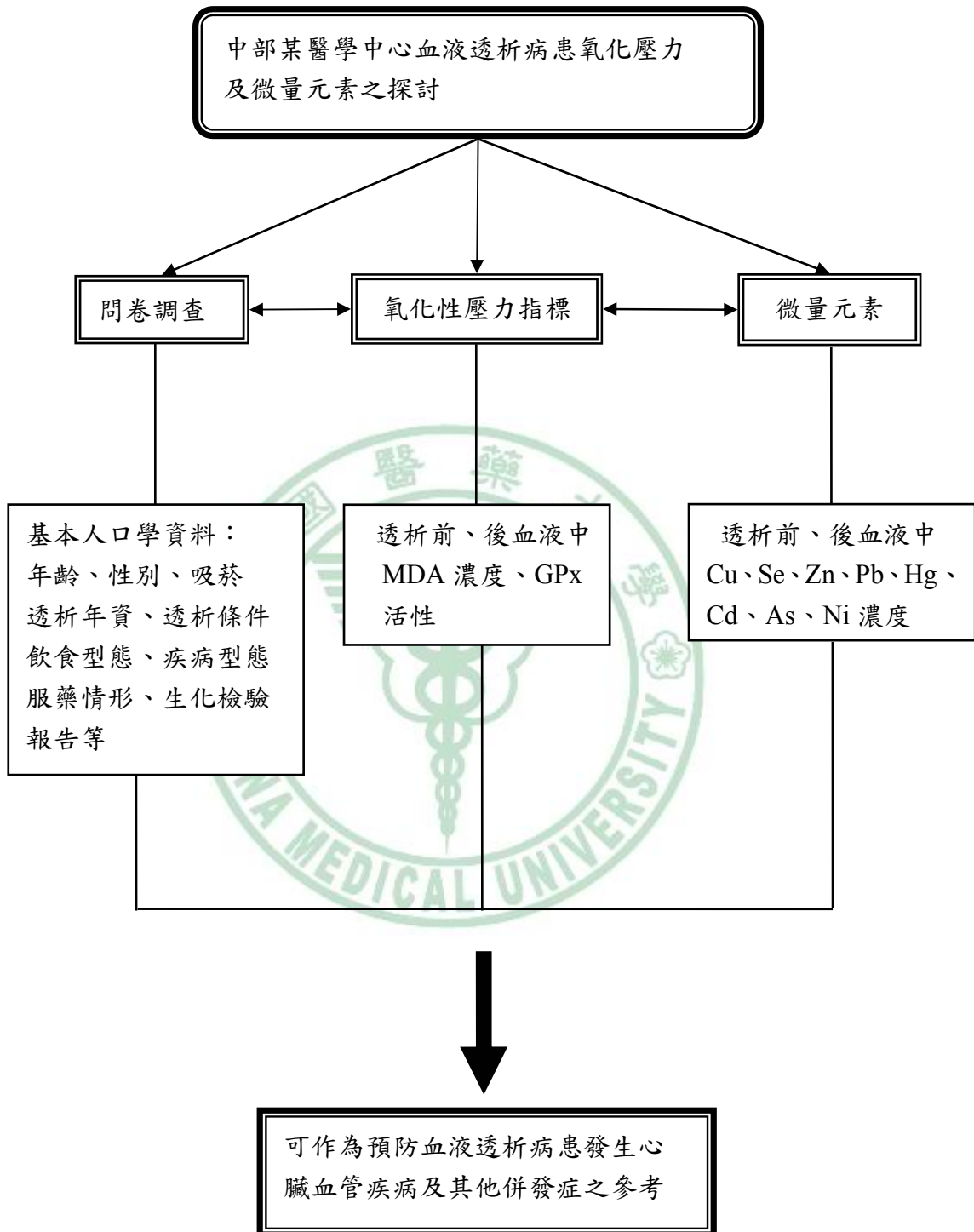


### 第三章、材料與方法

#### 第一節、研究方法

本研究是利用橫斷性研究 (cross-sectional study)，探討中部某醫學中心血液透析病患氧化性壓力及微量元素之濃度，選取 60 位透析超過三個月的病人，進行問卷調查及抽血檢驗，並檢測透析前與透析後紅血球中 Malondialdehyde (MDA, 丙二醛) 以探討血液透析病人脂質過氧化性傷害及血漿中抗氧化酵素 Glutathione Peroxidase (穀胱甘肽過氧化酶) 和微量元素 Se (硒)、Cu (銅)、Zn (鋅) 之間的相關。本研究經過彰化基督教醫院人體試驗委員會 (IRB, 編號: CCH070708) 審查通過，所有研究對象都經其同意並填寫受測者同意書後，才進行問卷調查及抽血檢驗。

## 研究架構



## 第二節、研究對象

本研究對象是中部某醫學中心血液透析室病患，選取了 60 位曾長期進行血液透析的末期腎臟疾病病人，每位病人使用特定的血液透析膜都至少有三個月的時間。血液透析步驟採用標準的重碳酸鹽透析法及純化逆滲透去離子水透析，透析膜使用 helixone (Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Germany)、polymethylmethacrylate (PMMA) (Toray, Tokyo, Japan)、polysulfone (PS) (Fresenius, Borkenberg, Germany) 三種，單次使用後即丟棄，透析膜表面積從 1.6-1.8 m<sup>2</sup> 不等，每週進行三次的血液透析，一週平均透析 12-15 小時，血流流速維持 250 ml/min 以上，透析液流速維持 500 ml/min。血液透析機器每班滅菌，水處理循環系統每兩週滅菌一次，滅菌前每個月檢測製備透析液的水中微生物菌落數及透析液內毒素，符合美國 AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation) 規定透析液的水中微生物菌落數不超過 200 CFU/mL<sup>(84)</sup>；每月以 Pyrosate 測定 (LAL, Kit, Massachusetts)，透析液內毒素濃度皆低於 0.25 EU/mL。

血液透析患者收案的條件 (inclusion) 包括：1. 所有受測者年齡都在 20 歲以上，2. 使用特定透析膜三個月以上，3. 接受血液透析超過三個月，4. 願意接受研究並簽囑同意書者。排除收案的條件 (exclusion) 包括：1. 有慢性感染、惡性腫瘤或因冠狀動脈疾病曾行心導管或開刀手術者，2.

抽血當月因感染或其他疾病住院者。





### 第三節、研究工具及執行程序

#### 一、研究工具

本研究工具使用問卷、病歷資料、抽血檢驗。

##### (一) 問卷調查 (附件一)

問卷內容主要分為：

1. 個人基本資料：包括病歷號碼、性別、身高、體重、家庭狀況、婚姻狀況、透析年資。
2. 個人生活型態：包括吸菸、喝酒、嚼檳榔、運動、飲食習慣調查：包括維他命、保健食品、中藥服用情況等。

##### (二) 患者病歷資料 (附件二)

其主要內容為：

1. 受訪者基本資料：年齡、醫師診斷引起透析的主要原因、其他合併症、目前服用的藥物種類、每次的透析時間、使用的人工腎臟及是否使用抗凝血劑、鐵劑、紅血球生成素 (EPO)。
2. 生化檢驗報告：採集當次血液檢體的其他生化報告，包含有飯前血糖 Glucose AC、總蛋白量 (Total Protein)、白蛋白 (Albumin)、白蛋白與球蛋白比值 (A/G)、肝功能指數 (GOT、GPT)、鹼性磷酸酵素 (ALP)、膽固醇 (Cholesterol)、三酸甘油酯 (Triglyceride)、尿酸 (Uric acid)、尿素氮 (Urea N)、肌酸酐 (Creatinine)、鈣 (Ca)、磷 (P)、鈉 (Na)、

鉀(K)、氯(Cl)、鎂(Mg)、運鐵蛋白飽和度(TFS)、儲鐵蛋白(Ferritin)、  
尿素動力模式值(Kt/V)、尿素氮清除率(URR)、副甲狀腺素(iPTH)、  
蛋白質相當的總氮呈現率(PNA)、C反應蛋白(CRP)、鋁(Al)。

### (三) 抽血檢驗

檢驗項目包含 malondialdehyde (丙二醛, MDA)、glutathione peroxidase (穀胱甘肽過氧化酶, GP<sub>x</sub>)、微量元素銅(Cu)、硒(Se)、  
鋅(Zn)、鉛(Pb)、汞(Hg)、鎘(Cd)、砷(As)、鎳(Ni)。

## 二、研究進行的程序

經過收案條件與排除條件初步篩選過的病人，分成三組使用不同透析膜各二十位，每一位病人經詳細說明研究之目的與可能導致身心之副作用、不適等相關說明後，請病人簽署學術研究受試者同意書，之後收集其病歷相關資料，進行問卷調查，一個月後，配合病人每個月生化檢驗抽血檢查，於透析前、後各加抽取5毫升血液，血液是由護理人員進行透析治療前、後由迴路管抽取，置入EDTA管後，分裝2毫升全血儲存於-80°C待分析微量元素，其餘3毫升經3000 rpm以4°C離心十分鐘後，取1毫升血漿儲存於-80°C待分析GP<sub>x</sub>，取1毫升紅血球經3000 rpm以4°C離心十分鐘並使用isotonic phosphate saline buffer (PBS)清洗4次，之後儲存於-20°C待分析MDA。所有病歷相關資料收集及問卷調查都由同一人負責完成。

## 第四節、血液透析患者血液的分析

### 一、脂質過氧化產物 Malondialdehyde 之測定

當自由基攻擊細胞膜上的多元不飽和脂肪酸之後，會進行連鎖反應，導致脂質過氧化作用。此過氧化反應的次級產物丙二醛(malondialdehyde, MDA)可與thiobarbituric acid (TBA) reagent 結合形成紅色物質TBARs，可以分光光度計測之，作為動物體中是否產生脂質過氧化作用的指標，單位以nmole/gHb表示。

此物質之測定是參考 Yang (2006)<sup>(85)</sup>的分析方法。

#### (一) 藥品與儀器設備

##### 1. 藥品與器皿

- 磷酸： $H_3PO_4$ ，SIGMA
- 硫代巴比妥酸：Thiobarbituric acid TBA，SIGMA-ALDRICH
- 三氯乙酸：Trichloroacetic acid TCA，Riedel-de Haen
- 標準品：Tetraethoxypropane，SIGMA
- 氰變性血紅素：Cyanmethemoglobin，SIGMA
- Drabkin's solution，SIGMA
- 定量瓶：BRAND，100、1000 mL
- 微量吸管：BRAND，Transferpette，10、100、1000  $\mu$ L
- 燒杯：BRAND，50、100 mL

➤ 塑膠比色槽：Cuvettes

## 2. 儀器設備

➤ 微量天平：AND HR200

➤ 離心機：Eppendorf，centrifuge 5415D

➤ 恆溫水浴震盪器：Shaker bath model B603，FIRSTEK SCIENTIFIC

➤ 分光光度計：Spectrophotometer，UV-160A，SHIMADZU

## (二) 品保與品管措施

### 1. 檢量線之建立與儀器偵測極限

配製儲備溶液 (stock solution)，取 48  $\mu\text{L}$  Tetraethoxypropane 放至定量瓶，以去離子水定量至 100 mL，配製成 0.48  $\mu\text{g}/\text{mL}$  之儲備溶液，再配成檢量線濃度範圍為 0.006~0.48  $\mu\text{g}/\text{mL}$  之標準品，其檢量線之相關係數超過 0.995，將檢量線最低點連續分析七次，計算其濃度三倍標準差即為儀器偵測極限 (Limit of Detection)，其值為 0.00184  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

由於是分析紅血球中的 MDA，所以必須要做血紅素的校正，另製儲備溶液 (stock solution)，秤重 0.36 g Cyanmethemoglobin 放至定量瓶，並以 Drabkin's solution 定量至 2 mL，再從中取 40  $\mu\text{L}$  以 Drabkin's solution 定量至 10 mL，配成檢量線濃度範圍為 0~180  $\text{mg}/\text{mL}$  之標準品，其檢量線之相關係數超過 0.995。

### 2. 儀器再現性

配製中度濃度之標準品，重複分析七次，求算出七次的平均值及標準差，以標準差除以平均值即可得變異係數 (CV%)，其值為 0.89%，變異係數值小於 7%，代表儀器分析之穩定性。

### (三) 分析步驟

#### 1. MDA 分析步驟

↓將已用 PBS buffer 清洗過四次的紅血球混合均勻

↓取 100  $\mu$ L 0.44 M  $H_3PO_4$  至 eppendorf 中

↓加入 250  $\mu$ l 0.6% TBA

↓加入 1 mL 的紅血球

↓95°C 水浴 1 小時

↓冰浴 10 分鐘

↓加入 150  $\mu$ L 20% TCA

↓以 13000 rpm 轉速離心 10 分鐘

↓取上清液

↓分光光度計 Spectrophotometer 上機分析，吸光值 532 nm

#### 2. Hemoglobin 分析步驟

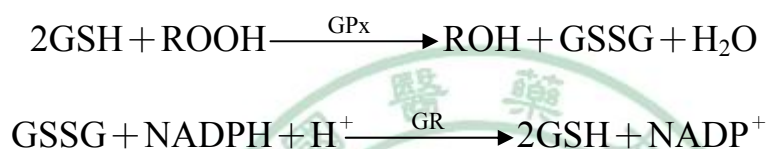
↓取 2 mL Drabkin's solution 至離心管

↓加入 8  $\mu$ L lysate

↓分光光度計 Spectrophotometer 上機分析，吸光值 540 nm

## 二、抗氧化酵素 Glutathione Peroxidase 活性之測定

此物質之測定是參考 Paglia and Valentine (1967)<sup>(86)</sup>的分析方法。在 cumene hydroperoxide 存在下，glutathione peroxidase (GP<sub>x</sub>) 會催化 glutathione 氧化成 oxidized glutathione (GSSG)，而 GSSG 會由 glutathione reductase (GR) 再還原成 GSH，此時會消耗掉 NADPH，因此測 NADPH 之消耗量即可求得 GP<sub>x</sub> 之活性。以下為其反應式：



### (一) 藥品與儀器設備

#### 1. 藥品與器皿

本研究採用市售的酵素組合劑 (Randox, RS 504)

- Reagent:
  - glutathione 4 mmol/L
  - glutathione reductase  $\geq 0.5$  U/L
  - NADPH 0.28 mmol/L
- Buffer:
  - phosphate buffer 0.05 mmol/L; pH 7.2
  - EDTA 4.3 mmol/L
- Cumene hydroperoxide 0.18 mmol/L
- 微量吸管: BRAND, Transferpette, 100、1000  $\mu\text{L}$
- 燒杯: BRAND, 50
- 塑膠比色槽: Cuvettes

## 2. 儀器設備

➤ 自動生化分析儀：Express plus, CHIRON DIAGNOSTICS

### (二) 品保與品管措施

#### 1. 儀器再現性

(1) 組內變異 (Within variability): 隨機拿取一樣本，重複分析七次，求算出七次的平均值及標準差，以標準差除以平均值即可得變異係數 (CV%)，其值為 3.36%，變異係數值小於 7%，代表儀器分析之穩定性。

(2) 兩組間變異 (Between variability): 每檢測十支樣本即做其中一支二重複試驗，將同一樣品依相同前處理及分析步驟分別做兩次分析，得到兩次之濃度值 ( $X_1$  與  $X_2$ )，計算讀值相對百分差異 R%，R% 應小於其平均值 3 倍標準差 (10%) 之內，藉此確認操作程序的精密度。計算其相對差異百分比 (R%)，其數值皆小於 7%。

$$R\% = \frac{|X_1 - X_2|}{\frac{(X_1 + X_2)}{2}} < 7\%$$

### (三) 分析步驟

↓取 150  $\mu$ L 血漿至 Cuvettes

↓將 Reagent 和 Cumene hydroperoxide 放入轉盤

↓儀器依序將 Reagent 和 Cumene hydroperoxide 加入 Cuvettes

↓混勻後，使用自動生化分析儀分析

↓於 37°C、波長 340 nm 條件下

↓紀錄 2 分鐘內吸光值之變化

求得每分鐘吸光值的變化( $\Delta A$ )後，使用 kinetic 方法推斷濃度，

$U/L \text{ of heamolysate} = 8412 \times \Delta A (340 \text{ nm/min})$ ； $\Delta A = A_{\text{sample}} - A_{\text{blank}}$

酵素活性單位： $GP_X$  U/L 表示，1U 的定義為每一分鐘減少 1  $\mu\text{mole}$  的 NADPH。

### 三、血中微量元素濃度之測定

全血中微量元素含量分析是參考美國疾病管制局 2004 年編定，編號 ITB001A 之血中鉛、鎘與汞感應式耦合電漿質譜附動態反應室法<sup>(87)</sup>。

#### (一) 藥品與儀器設備

##### 1. 藥品與器皿

- 10%硝酸：Nitric acid, Selectipur UPS, MERCK
- Triton X-100：98%, PLUSEONE
- 氫氧化四甲基銨：Tetramethylammonium Hydroxide TMAH, GR,  
MERCK
- 乙醇：Ethanol, BAKER
- 標準品：

ICP multi-element standard solution IV (23 elements in 1 mol/L nitric acid,



1000±10 mg/L, MERCK)

Arsenic 100 µg/L in 10% HNO<sub>3</sub> (standard for ICP, MERCK)

Copper 5000 µg/L in 10% HNO<sub>3</sub> (standard for ICP, MERCK)

Mercury 100 µg/L in 10% HNO<sub>3</sub> (standard for ICP, MERCK)

Lead 500 µg/L in 10% HNO<sub>3</sub> (standard for ICP, MERCK)

Zinc 5000 µg/L in 10% HNO<sub>3</sub> (standard for ICP, MERCK)

Cadmium 100 µg/L in 10% HNO<sub>3</sub> (standard for ICP, MERCK)

Nickel 100 µg/L in 10% HNO<sub>3</sub> (standard for ICP, MERCK)

Selenium 500 µg/L in 10% HNO<sub>3</sub> (standard for ICP, MERCK)

- 定量瓶：BRAND, 100、1000mL
- 定量吸管：BRAND Transferpette, 10 mL
- 微量吸管：BRAND Transferpette, 100、1000µL
- 燒杯：BRAND, 50、100 mL
- 離心管：IWAKI, 15、50 mL

## 2.儀器設備

- 感應耦合電漿質譜儀 (Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry, ICP-MS)：Perkin Elmer, ELAN DRC II，含 1.樣品導入裝置：霧化器與蠕動幫浦 2.原子化及離子源：電漿產生器與火炬組 3.質量分析儀 (Mass Analyzer)：四極柱 (Quadrupole Mass Spectrometer) 4.偵測器：

電子倍增器 (Electron Multiplier) 來偵測離子並放大訊號。

儀器分析條件

| <b>ICP parameters</b>                |                      |
|--------------------------------------|----------------------|
| RF power ( W )                       | 1100                 |
| Plasma gas flow ( L/min )            | 17                   |
| Auxiliary gas flow ( L/min )         | 1.3                  |
| Nebulizer gas flow ( L/min )         | 0.97                 |
| Nebulizer                            | Meinhard Nebulizer   |
| Spray chamber                        | Cyclic Spray chamber |
| Sampling cone                        | Pt                   |
| Skimmer cone                         | Pt                   |
| <b>DRC parameters</b>                |                      |
| NH <sub>3</sub> flow rate ( mL/min ) | 0.6                  |
| Quadrupole rod offset ( V )          | -5.5                 |
| Cell path voltage ( V )              | -19                  |
| Cell rod offset ( V )                | -7                   |
| Rejection parameter a                | 0                    |
| Rejection parameter q                | 0.25                 |
| Autolens                             | On                   |
| <b>Mass spectrometer settings</b>    |                      |
| Dwell time ( ms )                    | 50                   |
| Sweeps                               | 20                   |

|            |   |
|------------|---|
| Readings   | 1 |
| Replicates | 3 |

## (二) 品保與品管措施

### 1. 檢量線之建立與儀器偵測極限

配製儲備溶液 I (stock solution I)，分別加入 100 µg/L 的砷、鎘、汞、鎳，500 µg/L 的鉛、硒及 5000 µg/L 的銅、鋅於同一只定量瓶中，以 10% 硝酸定量至 100 mL，再稀釋成 10% 的儲備溶液 II，配成砷、鎘、汞、鎳檢量線濃度範圍為 0.02~1 µg/L，鉛、硒檢量線濃度範圍為 0.1~5 µg/L，銅、鋅檢量線濃度範圍為 1~50 µg/L 之標準品，檢量線配製至少六點（不包括空白零點）已知濃度之標準溶液與其相對應儀器感應訊號值，再繪製成相關線性圖，計算其相關係數  $r^2$  值，此值均大於 0.995。ICP-MS 八種元素儀器偵測極限，為檢量線最低點濃度連續上機分析七次，計算其濃度三倍標準差，範圍介於 0.0043~0.7036 之間。

全血分析之檢量線範圍、 $r^2$  值及偵測極限如下：

| Element | 濃度範圍 (µg/L) |    | $r^2$  | 偵測極限 (µg/L) |
|---------|-------------|----|--------|-------------|
|         | 最低          | 最高 |        |             |
| As      | 0.02        | 1  | 0.9999 | 0.0461      |
| Cd      | 0.02        | 1  | 0.9999 | 0.0043      |
| Cu      | 1           | 50 | 0.9999 | 0.1027      |
| Hg      | 0.02        | 1  | 0.9997 | 0.0134      |

|    |      |    |        |        |
|----|------|----|--------|--------|
| Ni | 0.02 | 1  | 0.9997 | 0.0296 |
| Pb | 0.1  | 5  | 0.9999 | 0.0898 |
| Se | 0.1  | 5  | 0.9998 | 0.0365 |
| Zn | 1    | 50 | 0.9999 | 0.7036 |

## 2. 檢量線之確認

以不同檢量線標準溶液來確認檢量線的適用性，其濃度取檢量線中間濃度確認之；利用已建立檢量線求得濃度，比對標準溶液濃度，求其變異係數（CV）值，CV 值都小於 7%。

各微量元素之檢量線確認圖詳見圖一～八。

## 3. 空白樣品分析（Blank）

每批次執行兩個空白樣品分析，確認待分析樣品在分析過程無遭受污染。

## 4. 儀器再現性（Precision）

標準品中間濃度重複分析七次，求算出七次的平均值及標準差，以標準差除以平均值即可得變異係數（CV%）值，其變異係數值為 1.42%～9.91%，代表儀器之精密度。

## 5. 準確性（Accuracy）

購買濃度經確認之參考標準樣品（SRM），Seronom<sup>TM</sup> Trace Elements Blood L-2 LOT 0503109，以相同方法分析，對照其經確認之濃度，藉此確認分析結果的準確度，檢測出的濃度除以標準品的濃度其值應介於

80%~120%。

| Element | Reference<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | Observation<br>( $\mu\text{g/L}$ ) |
|---------|----------------------------------|------------------------------------|
| As      | 13.2 $\pm$ 2.6                   | 12.05                              |
| Cd      | 6.0 $\pm$ 0.8                    | 4.5                                |
| Cu      | 666 $\pm$ 29                     | 680.5                              |
| Hg      | 7.8 $\pm$ 0.8                    | 7.7                                |
| Ni      | 5.3 $\pm$ 1.2                    | 6                                  |
| Pb      | 393 $\pm$ 42                     | 324                                |
| Se      | 123 $\pm$ 20                     | 138                                |
| Zn      | 5038 $\pm$ 369                   | 4514.5                             |

#### 6. 回收率 (Recovery)

做三管相同濃度的標準樣品 (SRM)，分別檢測其濃度，檢測後取其平均值除以標準品濃度其值應介於 80%~120%。

| Element | Reference<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | Observation<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | SRM Recovery<br>(%) |
|---------|----------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| As      | 13.2                             | 10.85                              | 82.3                |
| Cd      | 6.0                              | 5.5                                | 90.3                |
| Cu      | 666                              | 709                                | 106.4               |
| Hg      | 7.8                              | 7.3                                | 93.6                |
| Ni      | 5.3                              | 6.45                               | 121.8               |
| Pb      | 393                              | 334                                | 85.0                |

|    |      |        |       |
|----|------|--------|-------|
| Se | 123  | 139    | 113.1 |
| Zn | 5038 | 4825.5 | 95.8  |

---

### (三) 分析步驟

↓準備 15 mL 離心管

↓加入 9 c.c.含 0.5 mL Triton X-100、10 mL TMAH、100 mL Ethanol、1 mL

Au 之稀釋液。

↓將全血混合

↓加入 0.2 mL 全血血液

↓1500 rpm 離心 5 分鐘

↓上機 ICP-MS 分析

每次前處理都在抽風櫃進行操作，每個實驗器皿都用中性洗液清洗後，泡 20%硝酸 12 小時以上，再以二次純水清洗晾乾後使用<sup>(88)</sup>。

## 第五節、資料統計與分析

問卷資料、生化報告、MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素以 Excel 軟體建檔，以 SPSS 12.0 軟體做資料之統計與分析。

### 一、描述性統計

個人基本資料及生活型態調查以百分比方式描述；生化報告、MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素等連續變項以平均值、標準差方式呈現。

### 二、分析性統計

比較使用三種人工透析膜之類別變項以  $\chi^2$ -test 檢定其差異；而年齡、身高、體重、生化報告、MDA、GP<sub>X</sub>、Cu/Zn 比、Cu/Se 比、微量元素濃度等連續變項以 ANOVA 檢定三種人工透析膜之差異。血液透析治療前後之 MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素濃度、Cu/Zn 比值、Cu/Se 比值以 pair t-test 比較其差異，另以 Pearson's Correlation 呈現透析前後 MDA、GP<sub>X</sub> 與微量元素濃度之相關性，並呈現三種人工透析膜與 MDA、GP<sub>X</sub> 與微量元素濃度之相關性。以一般線性迴歸模式 (GLM) 調整相關變項包括 MDA、GP<sub>X</sub> 與微量元素濃度之前測、性別、年齡後，比較使用三種不同人工透析膜透析後 MDA、GP<sub>X</sub> 與微量元素濃度之差異。

## 第四章、研究結果

### 第一節、血液透析病人問卷調查

#### 一、使用三種不同人工透析膜患者基本資料及生活型態之比較

本研究對象是使用不同種類之人工透析膜進行血液透析治療，分為三組包括 PMMA、Helixone、Polysulfone，比較使用三種透析膜患者基本資料及生活型態之差異。表一為使用三種不同人工透析膜患者基本資料之比較，結果呈現使用三種透析膜患者在性別、年齡及透析中抗凝劑的使用有統計上的差異。使用 PMMA (85%) 和 Helixone 透析膜 (61.9%) 在女性佔多數，而使用 Polysulfone 透析膜 (89.5%) 的大多為男性。在年齡方面，使用 PMMA (平均為 67.1 歲) 透析膜的高於 Helixone (平均為 58.7 歲)、Polysulfone 透析膜 (平均為 58.9 歲) 約八歲。透析中使用肝素的情形在 Polysulfone 透析膜 (68.4%) 的比例高於 PMMA (60%) 透析膜，Helixone 透析膜 (28.6%) 為最低。其他變項包括 BMI、婚姻狀況、引起洗腎的主因、目前服藥種類、透析年資、每次的透析時間、服用或注射鐵劑的情形、注射 EPO 的情形等在三組患者均無統計上顯著之差異。

表二為比較使用三種不同人工透析膜患者生活型態之差異，結果顯示三種不同透析膜患者在吸菸的習慣、喝酒的習慣、嚼檳榔的習慣均有統計上的差異。曾吸菸患者 (含已戒者或有吸菸者) 的比例在 Polysulfone 透析膜為 73.7% 高於 PMMA 透析膜 (25%)，Helixone 透析膜 (19%) 為



最低。曾有喝酒習慣患者（含已戒或有）的比例在 Polysulfone 透析膜為 78.9%高於 Helixone（33.3%）及 PMMA 透析膜（30%）。曾有嚼檳榔習慣患者（含已戒或有）的比例在 Polysulfone 透析膜為 57.9%高於 PMMA（15%）和 Helixone 透析膜（14.3%）。其他變項包括家中有吸菸成員、運動的習慣、服用或注射維他命、服用保健產品、服用其他中藥的情形等，在三組患者均無統計上顯著之差異性。

## 二、使用三種不同人工透析膜患者生化報告之比較

表三為比較三種不同人工透析膜患者生化報告之分布，結果呈現在營養指標包括總蛋白量（Total Protein）、白蛋白（Albumin）、標準化總體氮的蛋白質相等量（nPNA）、白蛋白和球蛋白比（A/G）、飯前血糖（Glucose AC）、膽固醇（Cholesterol）、三酸甘油酯（Triglyceride）、尿酸（Uric acid）等均無統計上顯著之差異。三組患者在肝功能指標如 GOT、GPT、鹼性磷酸酵素（ALK-P-tase）亦無統計上顯著差異。維生素、礦物質的濃度如鈣（Ca）、磷（P）、鈉（Na）、鉀（K）、氯（Cl）、鎂（Mg）、儲鐵蛋白（Ferritin）、鋁（Al）等亦無統計上顯著差異。在尿毒素指標方面，血液透析後的尿素氮（Urea N）、肌酸酐（Creatinine）、尿素動力模式值（Kt/V）、尿素氮清除率（URR）在使用三種透析膜組患者均有統計上差異，血液透析後尿素氮（Urea N）的濃度在使用 Polysulfone 透析膜的患者（23.5 mg/dL）高於 PMMA（20.0 mg/dL）和 Helixone 透析膜（19.6 mg/dL）

的患者。肌酸酐 (Creatinine) 濃度在使用 Polysulfone 透析膜的患者 (11.3 mg/dL) 亦高於 Helixone (10.5 mg/dL) 和 PMMA (9.8 mg/dL) 透析膜的患者。而尿素動力模式值 (Kt/V) 與尿素氮清除率 (URR) 在使用 Polysulfone 透析膜的患者 (1.23 與 70.18) 低於 Helixone (1.35 與 74.0) 和 PMMA 透析膜的患者 (1.40 與 74.77)。其他指標如 C 反應蛋白 (CRP)、副甲狀腺素 (iPTH)、運鐵蛋白飽和度 (TFS) 在三種透析膜患者間並無統計上顯著之差異。



## 第二節、血液透析治療前後 MDA、GP<sub>x</sub> 及微量元素濃度之相關

### 一、血液透析患者透析前後 MDA、GP<sub>x</sub> 及微量元素濃度之比較

表四為血液透析患者透析前後 MDA、GP<sub>x</sub> 及微量元素濃度之比較，MDA、GP<sub>x</sub> 及微量元素濃度均經 log 轉換後再比較透析前後之差異，結果顯示紅血球中 MDA、全血中砷 (As)、銅 (Cu)、硒 (Se) 的濃度和銅鋅比 (Cu/Zn)、銅硒比 (Cu/Se) 均有統計上之差異。紅血球中 MDA 的濃度於透析患者接受血液透析治療後 (23.9 nmole/g Hb) 高於治療前 (15.6 nmole/g Hb)；全血中砷 (As) 的濃度於患者接受血液透析治療後 (5.82 µg/L) 低於治療前 (11.9 µg/L)；而全血中銅 (Cu) 及硒 (Se) 的濃度於患者接受血液透析治療後 (558.2 µg/L 及 126.9 µg/L) 高於治療前 (487.8 µg/L 及 119.7 µg/L)；銅鋅比 (Cu/Zn) 與銅硒比 (Cu/Se) 在患者接受血液透析治療後 (0.05 與 4.48) 高於治療前 (0.04 與 4.16)，其 P 值都小於 0.001。血液中 GP<sub>x</sub> 及其他微量元素如鎘 (Cd)、汞 (Hg)、鎳 (Ni)、鉛 (Pb)、鋅 (Zn) 在透析前後均無統計上顯著性之差異。

### 二、血液透析患者透析前後 MDA、GP<sub>x</sub> 及微量元素濃度之相關矩陣

表五為血液透析患者透析前後 MDA、GP<sub>x</sub> 及微量元素濃度之相關係數，MDA、GP<sub>x</sub> 及微量元素濃度均經 log 轉換後再比較其相關性，皮爾森相關係數 (Pearson's Correlation) 範圍為 0.02~0.385，大都無統計上顯著之差異，只有透析治療前全血中的 Hg、Pb 濃度和治療前的 MDA 濃

度呈正相關，其相關係數分別是 0.385 及 0.273。



### 第三節、使用三種不同人工透析膜透析前後與三組間 MDA、GP<sub>X</sub>、BUN、微量元素濃度之比較

表六為使用三種不同人工透析膜患者透析前後與三組間 MDA、GP<sub>X</sub>、BUN 濃度之比較，透析前後 MDA、BUN 濃度、GP<sub>X</sub> 活性數值均經 log 轉換後再進行統計檢定。結果顯示使用 Polysulfone 透析膜透析後 (20.5 nmole/g Hb) 的 MDA 濃度高於透析前 (14.8 nmole/g Hb) ( $p < 0.05$ )，而使用 Helixone 及 PMMA 透析膜透析後 (28.2 nmole/g Hb 及 22.5 nmole/g Hb) 的 MDA 濃度也有高於透析前 (16.4 nmole/g Hb 及 15.6 nmole/g Hb) 的趨勢，但未達統計上顯著之差異， $p$  值分別為 0.063 及 0.424；而透析前減透析後血液中 MDA 的濃度差異在三組間並無統計上顯著的差異。GP<sub>X</sub> 活性在三組透析膜組內的透析前、後濃度比較上，亦無統計上差異；而透析前減透析後組間 GP<sub>X</sub> 的活性差異，也無統計上差異。BUN 濃度在三組透析膜組內的透析前、後濃度比較上，有統計上差異 ( $p < 0.001$ )；而透析前減透析後組間 BUN 的濃度差異，則無統計上差異。

表七為使用三種不同人工透析膜患者透析前後與三組間微量元素濃度之比較，透析前後微量元素濃度也經 log 轉換後再進行統計檢定。結果呈現八種微量元素及 Cu/Zn、Cu/Se 比在三組透析膜透析前減透析後的濃度差異比較上，均無統計上差異。而在三組透析膜組內的透析前後濃度

比較上，部份元素有顯著性的差異變化，血中 As、Cu、Cu/Se 的濃度在三組透析膜組內的透析前後濃度比較上，均有統計上差異 ( $p < 0.05$ )。使用此三種透析膜透析後全血中 As 濃度均有下降的情形，但在血中 Cu、Cu/Se 濃度在此三種透析膜透析後有增加的情形，且使用 PMMA 透析膜透析後 Cu、Cu/Se 濃度上升的數值略高於其他兩種透析膜，但在透析後的 As 濃度下降數值略低於其他兩種透析膜。血中 Hg 的濃度在使用 Polysulfone 透析膜透析後 ( $9.56 \mu\text{g/L}$ ) 高於透析前 ( $7.98 \mu\text{g/L}$ ) ( $p < 0.05$ )，而使用 Helixone 透析膜透析後 ( $10.0 \mu\text{g/L}$ ) Hg 的濃度也有高於透析前 ( $8.52 \mu\text{g/L}$ ) 的情形，但未達統計上差異，但使用 PMMA 透析膜透析後 ( $9.94 \mu\text{g/L}$ ) Hg 的濃度卻低於透析前 ( $11.2 \mu\text{g/L}$ )，亦無統計上差異。血中 Se 的濃度在使用 PMMA 及 Helixone 透析膜透析後 ( $124.8 \mu\text{g/L}$  及  $129.1 \mu\text{g/L}$ ) 高於透析前 ( $117.1 \mu\text{g/L}$  及  $119.8 \mu\text{g/L}$ )，有統計上之差異 ( $p < 0.05$ )，而使用 Polysulfone 透析膜透析後 Se 的濃度也有高於透析前的情形，但未達統計上顯著之差異。Cu/Zn 比在使用 PMMA 及 Polysulfone 透析膜透析後 ( $0.048$  及  $0.051$ ) 高於透析前 ( $0.042$  及  $0.043$ )，其  $p$  值都小於  $0.05$ ，使用 Helixone 透析膜透析後 Cu/Zn 比也有高於透析前的情形，其  $p$  值是  $0.073$ 。而血中 Cd、Ni、Pb、Zn 濃度分別在三組透析膜組內透析前後濃度比較上，均無統計上顯著之差異。

表八為調整 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素濃度之前測、性別、年齡等變項

後，利用多變量線性迴歸分析使用三種不同透析膜透析後 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素濃度之比較。結果顯示使用 Polysulfone 透析膜（17.98 nmole/g Hb）紅血球中 MDA 的濃度低於 Helixone（28.86 nmole/g Hb）及 PMMA（25.17 nmole/g Hb）透析膜，而 Polysulfone 透析膜（1362.12 U/L）血漿中 GP<sub>x</sub> 的活性高於 Helixone（1356.66 U/L）及 PMMA（1314.56 U/L）透析膜，但三組間均未有統計上差異。在微量元素方面，Polysulfone 透析膜在 As、Cd、Cu、Ni、Pb、Zn 濃度均高於 Helixone 及 PMMA 透析膜，但均未達統計上差異。而 Hg、Se 濃度低於 Helixone 及 PMMA 透析膜，也未達統計上差異。使用三種不同透析膜透析後血液透析患者血中 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素濃度，在經調整 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素濃度之前測、性別、年齡等變項後，則均無統計上顯著之差異。

表九為使用三種不同人工透析膜患者透析前、後 MDA 改變量之邏輯式迴歸分析。結果顯示使用 Polysulfone 透析膜透析後 MDA 濃度高於透析前的勝算比（OR）是 PMMA 透析膜的 4.89 倍，達統計上顯著性之差異（ $p < 0.05$ ），而使用 Helixone 透析膜透析後 MDA 濃度高於透析前的勝算比（OR）是 PMMA 透析膜的 3.25 倍，但未達統計上之差異，其  $p$  值為 0.093。透析年資及年齡在三種不同人工透析膜患者透析前、後 MDA 改變量上，亦無統計上顯著性之影響。

#### 第四節、透析清除率指標 (KT/V) 與 MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素濃度之相關

表十為使用三種不同人工透析膜患者之 KT/V 與 MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素濃度之相關係數，KT/V 與 MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素濃度是透析前濃度除以透析後濃度再經 log 轉換後的值，其皮爾森相關係數值大多無統計上顯著之差異，只有少數相關係數值達統計上差異，使用 PMMA 透析膜透析之患者與全血中 Cd、Pb 濃度及 Cu/Zn、Cu/Se 比呈負相關，其相關係數值分別是 -0.439、-0.579、-0.447、-0.487，其 *p* 值皆有達統計上差異。而使用 Polysulfone 透析膜透析之患者與全血中 As 濃度及 Cu/Zn 比則呈正相關，其相關係數值分別是 0.538、0.443。

表十一為 KT/V 與 MDA、GP<sub>X</sub>、Cu/Zn、Cu/Se 比之單變量與多變量線性迴歸分析，所有數值是透析前濃度除以透析後濃度再經 log 轉換後的值。多變量線性迴歸分析是調整人工透析膜、透析時間、性別、年齡等變項後，分別以 MDA、GP<sub>X</sub>、Cu/Zn、Cu/Se 比來推估 KT/V 值，結果顯示不管是單變量或多變量迴歸分析，均無統計上顯著之差異。只有調整人工透析膜、透析時間、性別、年齡等變項後，GP<sub>X</sub> 活性每增加 1 U/L，推估會增加 0.5 的 KT/V 值，其 *p* 值為 0.079。



## 第五節、臨床的生化檢驗值與 MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素濃度之相關

表十二為透析前 Al、Albumin、iPTH、CRP 與 MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素濃度之相關係數，結果顯示透析前的 Albumin 值和血中 Pb 濃度及 Cu/Se 比呈負相關，其相關係數值分別是-0.406 和-0.446；但和 Se 濃度呈正相關，其相關係數值是 0.449。透析前的 CRP 值和血中 Ni、Pb 濃度及 Cu/Se 比亦呈正相關，其相關係數值分別是 0.29、0.394、0.394；但和 Se 濃度則呈負相關，其相關係數值是-0.3。

表十三是透析前 CRP 與 MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素濃度之單變量、多變量線性迴歸分析，結果顯示在單變量分析未控制任何變項時，血中 Ni、Pb、Se 濃度及 Cu/Se 比有顯著性可推估 CRP 值，且達統計上差異 ( $p < 0.05$ )。即血中 Ni、Pb 濃度每增加 1  $\mu\text{g/L}$ ，則顯著性地增加 0.119 mg/dL、0.013 mg/dL 的 CRP 值；Cu/Se 比每增加 1%時，則顯著性地增加 0.5 mg/dL 的 CRP 值，而 Se 濃度每增加 1  $\mu\text{g/L}$ ，則顯著性地減少 0.015 mg/dL 的 CRP 值。多變量迴歸分析是調整人工透析膜和年齡之影響變項後，結果呈現血中 Ni、Pb 濃度每增加 1  $\mu\text{g/L}$ ，則顯著性地增加 0.126 mg/dL、0.013 mg/dL 的 CRP 值；Cu/Se 比每增加 1%，則顯著性地增加 0.47 mg/dL 的 CRP 值，而 Se 濃度每增加 1  $\mu\text{g/L}$ ，則顯著性地減少 0.014 mg/dL 的 CRP 值，其他元素則對 CRP 值無統計上顯著性影響。

表十四是透析前 Albumin 與 MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素濃度之單變量、

多變量線性迴歸分析，結果顯示在單變量分析未控制任何變項時，血中 Pb、Se 濃度及 Cu/Se 比可顯著的推估血液透析患者血中 Albumin 值，且達統計上差異 ( $p < 0.05$ )。其中 Pb 濃度每增加 1  $\mu\text{g/L}$ ，則顯著性地減少 0.005 mg/dL 的 Albumin 值，Cu/Se 比每增加 1%，則顯著性地減少 0.2 mg/dL 的 Albumin 值，而 Se 濃度每增加 1  $\mu\text{g/L}$ ，則顯著性地增加 0.008 mg/dL 的 Albumin 值。多變量迴歸分析是調整人工透析膜和年齡之影響變項後，結果呈現血中 Pb 濃度每增加 1  $\mu\text{g/L}$ ，則顯著性減少 0.004 mg/dL 的 Albumin 值，Cu/Se 比每增加 1%，則顯著性減少 0.16 mg/dL 的 Albumin 值，而 Se 濃度每增加 1  $\mu\text{g/L}$ ，則增加 0.007 mg/dL 的 Albumin 值，其他元素則對血液透析患者血中 Albumin 值無統計上顯著性之影響。



## 第五章、討論

### 第一節、研究對象屬性的探討

研究對象的選取是在中部某醫學中心的一血液透析室，配合其每個月抽血檢驗臨床生化值的同時額外增加抽血量，以檢測血中氧化、抗氧化壓力指標及微量元素的濃度，並於抽血前一個月進行問卷調查及樣本收集，共選取 60 位接受血液透析治療超過三個月的病人。由於剛接受血液透析治療的患者病情較不穩定，營養狀況較差，常因感染等合併症出入院，且其動靜脈瘻管尚未成熟，暫使用短暫性導管進行透析而無法增加血流速，造成尿素清除率較差，較不適作為本研究對象。許多研究<sup>(36,54-56)</sup>指出營養狀況、低蛋白血症和氧化性壓力相關，而 Rutkowski (2006)<sup>(53)</sup>之研究顯示慢性腎臟疾病第五期患者血漿中 MDA 的濃度高於第四期，且尿毒素指數和 MDA 呈正相關。因此血液透析三個月後營養狀況較穩定、身體不適症狀較低及尿素清除率亦較過去改善，可減少因個人身體之其他因素所造成推論上的偏差。主要引起本研究對象血液透析的原因為腎絲球腎炎佔最多，其次是糖尿病；平均年齡 61 歲，這和 2006 年腎臟醫學會公佈的統計資料相類似，依腎臟醫學會的資料顯示，我國透析盛行原發病因為腎絲球腎炎佔最多，其次為糖尿病，平均年齡在 60 歲左右。本研究對象之女性人數略高於男性，這和 96 年財團法人中華民國腎臟基金會的統計資料亦十分相似。患者透析中使用肝素或低分子量抗凝劑的

比例各佔一半，有高達 90% 以上的病患施打 EPO，故本研究對象與國內其他洗腎中心之血液透析病患的基本屬性相似，應具代表性。若依使用人工透析膜的種類別來看，使用 PMMA 透析膜的平均年齡較其他兩種透析膜高出 8 歲，在統計上有顯著差異 ( $p=0.042$ )，因此在比較三種人工透析膜時，應調整其年齡差異，避免造成推論上的偏差。

本研究對象都是採自願接受並簽署同意書後才進行收案，使用特定透析膜超過三個月，並排除其他慢性的感染、抽血當月住院或罹患 CVD 疾病者，所有抽血的項目包含氧化壓力指標、微量元素、臨床生化指標，均在同一時間點抽出再進一步檢驗，避免因非同步檢查因素所造成之偏差。由於本研究對象全都使用合成膜及奈米合成膜的人工透析膜，均未曾使用纖維素膜或取代型纖維素膜的透析膜，且單次使用後即丟棄，從未再重複使用。Wu (2005)<sup>(47)</sup>、Muller (2004)<sup>(68)</sup> 及唐氏 (2002)<sup>(70)</sup> 等研究均指出使用取代型纖維素膜透析的患者，透析中所產生的氧化性傷害高於使用合成膜透析的患者，且目前已知仍有部份透析中心使用取代型纖維素膜或重複使用的人工透析膜進行血液透析，使用取代型纖維素膜或重複使用的人工透析膜易造成透析患者體內氧化性壓力的增加，若長期使用更有害於患者之健康，因此推知本研究血液透析患者血液中氧化性壓力及微量元素濃度之結果，有可能會有低估的情形。

## 第二節、血液透析治療對 MDA、GP<sub>x</sub> 及微量元素濃度之影響

### 一、血液透析治療對 MDA、GP<sub>x</sub> 濃度之影響

過去有些研究顯示末期腎臟疾病病患體內有較多的自由基出現，尤其是進行血液透析治療後，Morena(2005) 等人<sup>(3)</sup>及 Galli(2005) 等人<sup>(21)</sup>指出病患接受血液透析治療時，因血液接觸生物不相容性的透析膜及受到細菌內毒素污染之透析液後，均可能會活化體內的吞噬細胞與顆粒性白血球膜上的 NADPH oxidase，產生過量的 ROS，造成氧化壓力。研究<sup>(69)</sup>亦指出血液透析病患血漿和紅血球中脂質過氧化指標 TBARS 的濃度有增加的現象，此與本研究中血液透析患者透析前紅血球中 MDA 的平均濃度為 15.6 nmole/g Hb，透析後紅血球中 MDA 的平均濃度增加為 23.9 nmole/g Hb ( $p=0.009$ ) 相似。Kose (1997) 等人<sup>(49)</sup>研究顯示血液透析病患紅血球中 MDA 濃度為 39.50 nmol/g Hb，但作者並未陳述此 MDA 濃度是透析前或透析後抽取，而健康對照組紅血球中 MDA 濃度為 6.69 nmol/g Hb。本研究結果顯示血液透析患者紅血球中 MDA 濃度無論是透析前或透析後均明顯高於一般健康族群，經透析治療後，紅血球中 MDA 濃度顯著地高於透析前 MDA 濃度。Yavuz (2004) 等人<sup>(46)</sup>研究指出血液透析病患血清中 MDA 的濃度顯著地高於正常健康對照組，且透析後血清中 MDA 的濃度也顯著的高於透析前，這與本研究結果相似。在許多其他的相關研究<sup>(24,49,65)</sup>也有類似的結果。本研究對象都是使用合成膜的人工透

析膜。Morena<sup>(3)</sup>亦曾指出使用合成膜的透析器也會造成白血球中單核球的活化，另一方面受內毒素污染的透析液可能也會造成細胞激素 (cytokine) 釋放。Sudhir (2006)<sup>(66)</sup>和 Nankivell (1992)<sup>(63)</sup>則曾分別指出慢性腎臟疾病病人因血色素的不足，常補充鐵劑，體內鐵劑的累積也可能會造成體內氧化性傷害及 MDA 的增加，因此推知長期使用生物相容性的合成膜也可能會造成透析患者氧化壓力的增加。

一般健康者正常情形下，體內的氧化系統與抗氧化防禦系統會達平衡狀態的，當體內的自由基增多時，體內的抗氧化防禦系統則會立即啟動運作。許多研究<sup>(3,35,44)</sup>指出末期腎臟疾病患者的氧化壓力增加，和血液透析治療中 ROS 的製造和抗氧化防禦機制之間的失衡有關，且會造成紅血球細胞膜表面的 SOD 活性與 GSH 還原酶活性有降低的情形<sup>(3,25,34)</sup>。Kose (1997) 等人<sup>(49)</sup>研究也指出血液透析病患紅血球及血漿中 GP<sub>X</sub> 的活性低於健康者之對照組。Miyata (2000) 等人<sup>(25)</sup>則指出造成血液透析病患抗氧化酵素 GP<sub>X</sub> 減少的原因，主要和透析過程 GP<sub>X</sub> 經過透析膜流失、且飲食上蔬果的限制及鐵劑的注射有關。本研究中血液透析患者透析前平均血漿中 GP<sub>X</sub> 的活性值為 1351.5 (U/L)，透析後平均血漿中 GP<sub>X</sub> 的活性為 1345.9 (U/L)，此研究結果與 Wu (2005)<sup>(47)</sup>透析前後差異不大相似。由於本研究對象血漿中 GP<sub>X</sub> 的活性是使用 RANSEL 方法檢測得之，其檢測方法與過去 Berger (2004)<sup>(82)</sup>相同，此作者研究指出血漿中

GP<sub>x</sub>的正常值是 425~1200 U/L，在本研究中血液透析患者透析前後血漿中 GP<sub>x</sub>的平均活性分別為 1351.5 U/L、1345.9 U/L，透析後似乎有下降的趨勢，但並無統計上之差異，不過血液透析患者透析前、後血漿中的 GP<sub>x</sub>活性均高於正常值，有可能的原因是本研究對象有 30%的患者接受口服或注射維他命的治療，且患者營養狀況較佳，血中白蛋白濃度超過 4 mg/dL 可達一般健康人濃度的標準。Erdogan (2002) 等人<sup>(51)</sup>研究指出血液透析病患接受維他命 C 治療，其血清中抗氧化指標濃度可能高於一般健康人。Tepel (2003)<sup>(89)</sup>研究顯示慢性腎臟疾病病人使用抗氧化劑治療，可減少氧化性壓力及改善內皮功能不良。Wratten (2000)<sup>(90)</sup>指出透析中額外補充維他命 C 及維他命 E 可降低透析病人氧化壓力指標 MDA，其他研究<sup>(36,55,56)</sup>亦指出營養狀況和氧化壓力指標相關，且白蛋白在抗氧化防禦機轉是重要的角色<sup>(35,39)</sup>，這均可能造成本研究血液透析患者血漿中 GP<sub>x</sub>活性未有明顯降低的原因。

## 二、血液透析治療對微量元素濃度之影響

早期有研究顯示長期血液透析病患血液中鋁 (Al) 濃度有增高的情形，若血液中 Al 濃度增高則會導致血液透析病患產生痴呆的腦病變，亦有研究顯示長期血液透析的病患血中微量元素有改變失調的情形。

Krachler (2000)<sup>(74)</sup>和 Lee (2000)<sup>(75)</sup>均指出造成血液透析病患微量元素改變的原因可能是因藥物的服用、尿毒症疾病、血液透析治療過程的流

失或透析用水受污染有關。本研究中血液透析患者透析前、後血中微量元素濃度的比較，只有透析後血中 As、Ni 的平均濃度低於透析前，其餘的微量元素都高於透析前，而其中只有 As、Cu、Se、Cu/Zn、Cu/Se 元素在統計上有顯著性的差異（見表四）。Krachler (2000)<sup>(74)</sup> 研究中血液透析治療後，血漿中的 Pb、Cu、Zn 有顯著的高於透析前的濃度，追蹤六個月後，血漿中的 Cd、Cu、Zn 的濃度亦顯著的高於六個月前的濃度。依長庚醫院臨床毒物科公告的人體全血中正常重金屬含量，在血中 As 的濃度小於 25 µg/L；Cd 的濃度需小於 5 µg/L；Pb 的濃度需小於 200 µg/L；Hg 的正常人濃度是介於 5~10 µg/L；Ni 的正常人濃度是介於 20~180 µg/L；Zn 的濃度約 5000 µg/L；而 Cu 並無正常人血中的建議量，只有正常人血清中 Cu 的濃度為 700~1600 µg/L，在紅血球為 900~1500 µg/L。本研究透析前後血中 As 的平均濃度皆小於 25 µg/L，且透析後濃度有顯著低於透析前之濃度。本研究透析前、後血中 Cd 的平均濃度皆小於 5 µg/L，但透析後血中 Cd 濃度略高於透析前 ( $p=0.066$ )；透析前、後血中 Pb 的平均濃度皆小於 200 µg/L，只有其中一位病患超過正常值；透析後血中 Hg 的濃度略高於透析前，但並無統計上差異，透析前、後血中 Hg 的濃度介於較高的正常範圍內，這可能和透析病患飲食較常攝取魚類有關，由於長期血液透析病患較一般正常族群易發生心血管疾病及高血脂，所以在臨床營養衛教上，常指導透析病患在肉類攝取選擇上，以深



海魚類為首選。本研究透析前、後血中 Ni 的平均濃度皆小於 20  $\mu\text{g/L}$ ；透析前血中 Cu 的濃度為 487  $\mu\text{g/L}$ ，透析後顯著增加為 558.2  $\mu\text{g/L}$ ，但依正常人血清中 Cu 的濃度為 700~1600  $\mu\text{g/L}$ ，可見本研究血液透析病患其血中 Cu 的濃度低於正常濃度，Yilmaz 和 Cabral<sup>(80,82)</sup>之研究也指出血液透析病患血清中 Cu 的濃度低於正常人之血清濃度；透析前、後血中 Zn 的平均濃度皆高於 5000  $\mu\text{g/L}$ ，Cabral (2005)<sup>(82)</sup>研究也指出血液透析病患血清中 Zn 的濃度和正常人之血清濃度並無統計上差異；而透析後全血中 Se 的平均濃度 126.9  $\mu\text{g/L}$  高於透析前 119.7  $\mu\text{g/L}$ ，且有達統計上顯著之差異，目前尚未有國人正常血中 Se 的建議濃度，但與國外 Yavuz (2004) 等人<sup>(46)</sup>之研究血液透析病患血清中 Se 的平均濃度為 120.1  $\mu\text{g/L}$ ，健康者族群濃度為 170.1  $\mu\text{g/L}$  結果相近。不過在 Adamowicz (2002)<sup>(69)</sup>等人研究指出血液透析病患全血中 Se 的平均濃度為 76.4  $\text{ng/mL}$ ，血漿中 Se 的平均濃度為 61  $\text{ng/mL}$ ，健康者的族群全血中 Se 的平均濃度為 99.8  $\text{ng/mL}$ ，血漿中 Se 的平均濃度為 73.5  $\text{ng/mL}$ ，由此可見本研究對象全血中 Se 的濃度與健康者族群相近。本研究中血液透析病患透析前、後全血中 Zn、Se 的濃度皆未低於正常建議值，這可能和研究對象之營養狀況較佳，且有 30% 的患者目前正接受口服或注射維他命的治療及有 36% 的患者長期服用保健產品相關。

### 第三節、使用不同人工透析膜對 MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素濃度之影響

#### 一、使用不同人工透析膜對 MDA、GP<sub>X</sub> 濃度之影響

有研究<sup>(13,24)</sup>指出血液透析病患接觸人工透析膜後，其血液中白血球數目高於透析前，且會造成補體的活化。Mircescu (2006)<sup>(24)</sup>也指出使用生物不相容的透析膜是造成血液透析病患氧化性壓力的主要原因。本研究對象分別使用 PMMA、Helixone、Polysulfone 等三種不同的人工透析膜，分析三組透析前減透析後差異之比較（見表六）及調整 MDA、GP<sub>X</sub> 濃度之前測、性別及年齡等影響變項後（見表八），三種透析膜間在血液透析後 MDA、GP<sub>X</sub> 均無統計上差異，可能與三種透析膜均為材質較昂貴、生物相容性較佳的人工合成膜有關。Muller (2004)<sup>(68)</sup> 研究中使用 Cellulose-diacetate 透析膜血漿中 MDA 濃度高於 Vitamin E coated cellulosic 透析膜，而使用 Polysulfone 透析膜濃度最低，在此研究中，Cellulose-diacetate 和 Vitamin E coated cellulosic 均屬於纖維素材質的透析膜，而 Polysulfone 是人工合成膜，這兩種因材質不同才会有此結果。唐氏 (2002)<sup>(70)</sup> 也比較使用不同透析膜其氧化性傷害的情形，血液透析患者使用纖維素透析膜其 8-OHdG 濃度高於使用 PMMA 及 Polysulfone 透析膜，但在 PMMA 及 Polysulfone 透析膜間並無顯著之差異。Yavuz (2004)<sup>(46)</sup> 之研究中使用 Polysulfone 透析膜透析後血液中 MDA 濃度顯著高於 hemophan 透析膜；而 GP<sub>X</sub> 活性在使用 Polysulfone 透析膜透析後

則顯著低於 hemophan 透析膜。但 Wu (2005)<sup>(47)</sup>之研究中使用再生性 cellulose 透析膜和 Polysulfone 透析膜在 GP<sub>X</sub> 活性比較上無顯著之差異。

本研究所使用的三種透析膜，在透析後血中 MDA、GP<sub>X</sub> 均無統計上差異，但比較三種不同人工透析膜 MDA 透析前、後改變量的差異上，使用 Polysulfone 透析膜透析後 MDA 濃度高於透析前的勝算比 (OR) 是 PMMA 透析膜的 4.89 倍，而使用 Helixone 透析膜透析後 MDA 濃度高於透析前是 PMMA 透析膜的 3.25 倍，其可能的原因與透析膜材質的不同、透析膜外管的材料不同、消毒方法的不同有關。以下為本研究使用三種透析膜基本屬性之差異：

|              | Helixone  | Polysulfone             | PMMA                   |
|--------------|---|-------------------------|------------------------|
| 透析膜<br>材質    | Polysulfone-PVP<br>(polyvinylpyrrolidone)<br>混合 | Polysulfone             | PMMA                   |
| 透析膜外<br>管的材料 | 聚丙烯 (polypropylene)                             | 聚碳酸酯<br>(polycarbonate) | 聚苯乙烯<br>(polyurethane) |
| 透析膜的<br>消毒方法 | 蒸氣滅菌  | 環氧乙烷 (EO)<br>加上蒸氣滅菌     | γ 線照射                  |

## 二、使用不同人工透析膜對微量元素濃度之影響

本研究之三種透析膜間透析後減透析前微量元素之差異 (見表六)

及調整微量元素濃度之前測、性別及年齡等影響變項後（見表八），三種透析膜間微量元素之比較均無統計上差異。但比較三種透析膜在透析前、後的差異，血中 As 的平均濃度在三種透析膜透析前、後都有顯著的差異，其中透析前、後使用 PMMA 透析膜血中 As 的平均濃度均略高於 Polysulfone 及 Helixone 透析膜。Cu/Zn、Cu/Se 比在三種透析膜透析後均顯著高於透析前。血中 Cu 的平均濃度在三種透析膜透析前、後都有顯著的差異，其中使用 Polysulfone 透析膜透析前血中 Cu 的平均濃度略高於其他兩種透析膜，但透析後血中 Cu 的平均濃度三者幾乎呈相近的情形，另外在全血中的 Se 元素似乎也有類似相同的情形。Krane（2007）<sup>(49)</sup>之研究中使用可重複使用的 Cuprophan 透析膜，其血漿中 Se 濃度略高於單次使用的 Cuprophan 透析膜，但無統計上顯著之差異。Lee（2005）<sup>(75)</sup>之研究中的研究對象都是使用合成膜和半合成膜的透析膜，排除使用 Cuprophan 透析膜的患者，分析結果 78% 血漿中 Zn 濃度低於正常值；73% 血漿中 Cd 的濃度高於正常值，而全血中 Cu、Pb、Hg 濃度都在正常範圍內。Miura（2002）<sup>(78)</sup>研究中的研究對象都是使用類似 Polysulfone 的合成膜，結果血清中 Zn 濃度在接受血液透析治療後高於透析前。

本研究全都使用合成膜的人工透析膜，但因透析器本身材質的不同，材質的化學結構也不相同，且消毒方式也有差異，有可能會造成不同程度的微量元素改變，不過詳細的作用機轉仍需再做進一步的探討。

#### 第四節、MDA、GP<sub>X</sub>和微量元素之間的相關性

本研究血液透析患者紅血球中 MDA 的濃度和全血中 Hg、Pb 濃度呈顯著的正相關，而其他元素和 MDA、GP<sub>X</sub> 無統計上顯著之相關性(表五)。

較少有學者研究血液透析患者血中 MDA、GP<sub>X</sub> 和微量元素之間的相關性，只有 Masso (2007)<sup>(91)</sup> 給予懷孕的老鼠食入含有 Pb 及 Cd 的水，21 天後，檢驗肝臟組織中 MDA 的濃度，研究結果顯示食入含有 Pb 水的老鼠，肝臟中 MDA 濃度高於喝蒸餾水的老鼠；食入含有 Cd 水的老鼠，其肝臟中 MDA 濃度也高於食入蒸餾水的老鼠。由此研究可看出 MDA 濃度和 Pb、Cd 呈正相關。Huang (1999)<sup>(92)</sup> 研究乳癌患者血中 MDA 和微量元素之相關性，結果顯示血漿中 MDA 濃度和血漿中 Cu 濃度呈正相關 ( $r=0.47, p<0.05$ )，也和 Cu/Zn 比呈顯著的正相關。但本研究血中 MDA 濃度和 Cd、Cu 濃度及 Cu/Zn 比未有顯著之相關性。英國 Sargazi (2005)<sup>(83)</sup> 以豬的近側腎小管細胞為樣本，研究結果呈現加入 Al 或 Hg 金屬的細胞，其細胞溶解液中 MDA 的含量高於未加任何金屬的細胞，而 GP<sub>X</sub> 的活性在加入 Al 金屬的細胞較高，而加入 Hg 金屬的細胞 GP<sub>X</sub> 的活性較未加入的低。Kose (1997)<sup>(49)</sup> 的研究中也指出血漿中 Se 的濃度和紅血球、血漿中 GP<sub>X</sub> 的活性呈正相關，而紅血球中 MDA 的濃度和紅血球中 GP<sub>X</sub> 的活性呈負相關。本研究結果也呈現紅血球中 MDA 的濃度和血漿中 GP<sub>X</sub> 的活性呈負相關，但無統計上差異。但 GP<sub>X</sub> 的活性和全血中 Se 的濃度並

無相關性。

本研究血液透析患者紅血球中的 MDA、血漿中的 GP<sub>x</sub> 和微量元素之間的相關性多為不顯著，其可能的原因是本研究對象全血中的微量元素大都在正常值範圍內，較無法明顯看出彼此之間是否存在著相關性。



## 第五節、臨床生化檢驗值與 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素之間的相關性

### 一、透析清除率指標 (KT/V) 和 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素濃度之相關

本研究中使用三種不同人工透析膜患者之透析清除率指標 (KT/V) 和 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素濃度之間存在著部份相關性，其中使用 PMMA 透析膜的 KT/V 和 Cd、Pb、Cu/Zn、Cu/Se 呈負相關，而使用 Polysulfone 透析膜的 KT/V 和 As、Cu/Zn 呈正相關 (見表十)。由此結果看出使用 Polysulfone 透析膜的患者，增加其 KT/V 值可同時增加 As、Cu/Zn、Cu/Se、Cu、Ni 的清除率。可能的原因是 Polysulfone 透析膜是屬於高通透性的透析膜，而 PMMA 透析膜是屬於高效率性的透析膜，Polysulfone 透析膜的表面積及廓清率都高於 PMMA 透析膜，且兩種透析膜間纖維束的排列方式也各不相同。

調整人工透析膜、年齡、性別、透析時間等影響變項後，分析 KT/V 值和 MDA、GP<sub>x</sub>、Cu/Zn 比、Cu/Se 比之多變量線性迴歸，得知 GP<sub>x</sub> 的活性每增加 1 U/L，推估會增加 0.5 的 KT/V 值，其 *p* 值為 0.079，其他變項則無顯著性影響。由於過去較少 KT/V 和 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素濃度之相關研究，所以 KT/V 和 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素彼此間是否存在著相關性，仍需再做進一步的探討。

## 二、生化檢驗值與 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素濃度之相關

本研究中生化檢驗值 Albumin、CRP 與 MDA、GP<sub>x</sub>、部份微量元素濃度有相關性，其他如 Al、iPTH 與 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素濃度無相關性。其中 CRP 和微量元素 Ni、Pb、Cu/Se 呈正相關，和 Se 呈負相關，進一步分析 CRP 和 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素之單變量和調整人工透析膜、年齡變項之多變量，結果全血中 Ni、Pb 每增加 1 µg/L，則血中 CRP 分別增加 0.126、0.013 mg/dL，Cu/Se 比每增加 1 單位，則血中 CRP 分別增加 0.47 mg/dL，全血中 Se 每增加 1 µg/L，則血中 CRP 減少 0.014 mg/dL。Albumin 和微量元素 Pb、Cu/Se 呈負相關，和 Se 呈正相關，另外分析 Albumin 和 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素之單變量和調整人工透析膜、年齡變項之多變量，結果全血中 Pb 濃度、Cu/Se 比每增加 1 單位，則血中 Albumin 也分別減少 0.004 及 0.16 mg/dL，而全血中 Se 濃度每增加 1 µg/L，則血中 Albumin 增加 0.007 mg/dL（見表十二到表十四）。血液透析患者血中 Albumin 越高，則全血中 Se、Zn 濃度相對越高，而 Pb 濃度、Cu/Zn、Cu/Se 比則越低。過去較少研究探討血液透析患者 Albumin 濃度和微量元素的相關性，只有 Danielski (2003)<sup>(93)</sup>在美國的波特蘭及那什維爾的六個透析中心收集 18 位 Albumin ≤ 3.2 g/dL 及 18 位 Albumin ≥ 4 g/dL 的長期血液透析患者，兩組分別在年齡、種族、性別及糖尿病疾病上作配對，所有患者都是使用高通透性的 Polysulfone 透析膜，研究結果顯示 Albumin



較低的血液透析患者血漿中脂質過氧化指標濃度顯著高於 Albumin 正常的患者。本研究血清中 Albumin 值和血中 MDA 無顯著之相關性。亦有研究<sup>(35,39)</sup>指出白蛋白就像清道夫一樣，在抗氧化防禦機轉佔重要的角色，本研究初步結果也呈現 Albumin 和人體必要元素（Se、Zn）呈正相關，但與有害或有毒的元素（Pb、Ni）呈負相關。

透析患者血中CRP值和血清中Albumin濃度呈現相反的情形，血中CRP值越高，則全血中Se濃度越低，而Pb、Ni、Cu、As濃度、Cu/Zn、Cu/Se比越高。過去也較少研究探討血液透析患者CRP值和微量元素的相關性。在Maehira（2002）<sup>(94)</sup>研究急性發炎的患者和血清中Se濃度的相關性，結果顯示血清中Se濃度和CRP值呈負相關，作者對於此結果的詳細作用機轉並不清楚，但可解釋的原因可能是Se元素可調節抑制淋巴球中的NF-kB因子，而NF-kB因子和發炎細胞激素IL-1, IL-6和TNF相關，所以Se元素可間接調節CRP值。Nguyen-Khoa（2001）<sup>(95)</sup>也指出血清中CRP值和血漿中脂質過氧化指標TBARS濃度呈正相關。本研究也有相似結果，即CRP值和紅血球中MDA濃度呈正相關，但無統計上顯著性。本研究初步結果亦呈現CRP值和有害或有毒的元素濃度呈正相關，和人體必要的元素濃度呈負相關。

## 第六節、研究限制與未來研究方向

### 一、研究限制

- (一) 本研究對象總計數為 60 位，再依使用三種不同透析膜分成三組，可能每組之個案數較少，較不易達統計檢定上差異。且收案條件是透析超過三個月的血液透析病患，使用特定透析膜超過三個月，所以體內免疫反應較穩定，一般認為第一次接受血液透析治療的患者可能會產生較多的自由基，由於第一次接受血液透析治療的患者個案少，較不易收集，所以推估本研究結果極有可能會有低估的情形。
- (二) 本研究對象均是已接受血液透析治療的患者，所以只能探討血液透析治療前後之差異，但由國外的文獻中得知，慢性腎臟疾病本身尿毒素的高低也會造成不同程度的氧化性傷害，本研究初步分析尿毒素高低和氧化性傷害無統計上顯著之相關性，若能增加另一組慢性腎臟疾病未接受透析的對照組，可進一步探討氧化性傷害是因血液透析治療所造成的，或者是因尿毒素本身所產生的。
- (三) 若能同時檢測紅血球中的氧化壓力指標包含脂質過氧化指標及抗氧化指標，以維持其指標的一致性及增加可比較性，但因紅血球的壽命短，恐因檢測的時間不同而造成誤差，所以另一抗氧化指標選取檢測血漿中濃度。

## 二、未來研究方向

- (一) 可增加研究對象的個案數及收集其他透析中心的患者，且由於本研究對象均使用合成膜的透析膜，但在其他透析中心有使用再生性纖維透析膜及重複使用的透析膜，因此應可增加其他透析中心的患者，以避免造成研究推論之偏差的情形。
- (二) 比較透析治療過程中不同時間的氧化壓力及微量元素濃度，可分析透析前、透析後 20 分、透析中、透析治療完成後及完成後 24 小時之濃度，以進一步了解影響血液透析患者在不同時期血中氧化性傷害及微量元素之相關性。但因腎臟疾病患者其紅血球生成素較少，血色素偏低，所以要收集病患較多次的血液較困難，無法觀察其動態型態上的變化，應可考慮減少個案數，並增加抽血次數，以觀察血中氧化壓力指標及微量元素之動態變化。
- (三) 可持續追蹤調查血液透析患者血中氧化性傷害及微量元素濃度之改變，加入藥物或營養品之介入措施，進一步了解患者血中氧化性傷害及微量元素濃度之變化。
- (四) 除分析血液透析患者血液中微量元素的濃度外，亦可探討血液透析患者頭髮、指甲及尿液中的微量元素，以了解環境上的重金屬暴露和患者體內微量元素濃度之相關性。

## 第六章、結論與建議

### 第一節、結論

- 一、血液透析患者透析後紅血球中 MDA 濃度為 23.9 pmole/gHb 顯著高於透析前的 15.6 pmole/gHb ( $p=0.009$ )；全血中 Cu、Se 濃度和 Cu/Zn、Cu/Se 比於透析後也顯著高於透析前 ( $p<0.01$ )，而全血中 As 濃度則顯著低於透析前 ( $p<0.001$ )。此外，血液透析患者透析前 MDA 濃度和透析前 Hg、Pb 濃度呈現顯著 $\times$ 的相關性 ( $r=0.385, 0.273, p<0.05$ )。
- 二、使用三種不同人工透析膜患者透析前、後與三組間 MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素濃度之差異，比較三種透析膜在 MDA、GP<sub>X</sub>或微量元素濃度的差異，均無統計上顯著之差異，但分別分析三種透析膜透析前、後濃度的比較上，部分元素達統計上顯著差異，且調整影響因素後，三種透析膜之後測亦無統計上差異。
- 三、使用 PMMA 透析膜的 KT/V 值和透析前除以透析後再取自然對數後的 Cu/Zn 比、Cd、Pb 濃度呈負相關 ( $r=-0.447, -0.439, -0.579, p<0.05$ )；而使用 polysulfone 透析膜的 KT/V 值和透析前除以透析後再取自然對數後的 As 濃度、Cu/Zn 比呈正相關 ( $r=0.538, 0.443, p<0.05$ )，顯示使用高通透性的透析膜 polysulfone，當增加其 KT/V 值，亦可增加 As、Cu/Zn、Cu/Se、

Cu、Ni 之清除率。

四、透析前血清中 Albumin 值和全血中 Pb 濃度、Cu/Se 比呈負相關 ( $r = -0.406, -0.446, p < 0.05$ )，和全血中 Se 濃度呈正相關 ( $r = 0.449, p < 0.05$ )；而 CRP 值和 Ni、Pb 濃度、Cu/Se 比呈正相關 ( $r = 0.290, r = 0.394, r = 0.394, p < 0.05$ )，和 Se 濃度呈負相關 ( $r = -0.30, p < 0.05$ )。在調整人工透析膜、年齡後，Albumin 值、CRP 值和 Ni、Pb、Se 濃度、Cu/Se 比仍具有顯著之相關性。



## 第二節、建議

- 一、造成血液透析患者氧化壓力及微量元素改變的影響因子相當多，除了分析血液透析患者透析前後濃度的差異外，應可增加分析透析後 20 分或透析中血液中的濃度，且同時收集透析後之廢液進一步分析，以了解影響血液透析患者血中氧化性傷害及微量元素之相關性。亦可加入分析血液透析患者頭髮、指甲及尿液中的微量元素，以了解環境上的重金屬暴露和患者血液中微量元素濃度之相關性。
- 二、血液透析患者在執行血液透析治療時，應盡量使用生物性相容性較佳的透析膜及無污染的透析液，以減少氧化性傷害及微量元素的改變。
- 三、血液透析患者在飲食除多攝取高生物性蛋白質，可增加其營養的攝取量，亦可額外補充抗氧化劑維他命或使用藥物降低氧化壓力的產生（調整NADPH），並提高抗氧化防禦能力，以預防或減少血液透析病患發生心臟血管疾病及其他併發症的機率。

## 參考文獻

1. United States Renal Data System (USRDS). Annual Data Report. United States Renal Data System 2006.  
[http://www.usrds.org/2006/pdf/02\\_incid\\_prev\\_06.pdf](http://www.usrds.org/2006/pdf/02_incid_prev_06.pdf). Accessed on 16, May 2008.
2. Ikizler TA. Epidemiology of vascular disease in renal failure. *Blood Purif* 2002;20:6-10.
3. Morena M, Delbosc S, Dupuy AM, et al. Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation. *Hemodial Int* 2005;9:37-46.
4. Rostand SG. Coronary heart disease in chronic renal insufficiency: some management considerations. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1948-56.
5. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1606-15.
6. Menon V, Sarnak MJ. The epidemiology of chronic kidney disease stages 1 to 4 and cardiovascular disease: a high-risk combination. *Am J Kidney Dis* 2005;45:223-32.
7. Kalantar-Zadeh K, Balakrishnan VS. The kidney disease wasting: inflammation, oxidative stress, and diet-gene interaction. *Hemodial Int* 2006;10:315-25.
8. Koltuniewicz AB. The History and state of art in membrane technologies. Tarragona, Erasmus 2005.  
[http://www.etseq.urv.es/assignatures/ops/presentacio\\_membranes.pdf](http://www.etseq.urv.es/assignatures/ops/presentacio_membranes.pdf). Accessed on 20, May 2008.
9. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK). Kidney Failure. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease 2003.

<http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/glossary/>. Accessed on 20, May 2008.

10. Lysaght MJ. Evolution of hemodialysis membrane. *Contrib Nephrol* 1995;113:1-10.
11. Falkenhagen D, Bosch T, Brown GS et al. A clinical study on different cellulosic dialysis membrane. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2:537-45.
12. von Sengbusch G, Bowry S, Vienken J. Focusing on membranes. *Artif Organs* 1993;17:244-53.
13. Girndt M, Lengler S, Kaul H, et al. Prospective crossover trial of the influence of vitamin E-coated dialyzer membranes on T-cell activation and cytokine induction. *Am J Kidney Dis* 2000;35:95-104.
14. Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ. Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. *Kidney Int* 1999;56:2005-15.
15. Chanock SJ, el Benna J, Smith RM, et al. The respiratory burst oxidase. *J Biol Chem* 1994;269:24519-22.
16. Fridovich I. Superoxide anion radical, superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem* 1997;272:18515-17.
17. Sorescu D, Weiss D, Lassègue B, et al. Superoxide production and expression of nox family proteins in human atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1429-35.
18. Stocker R, Keaney JF Jr. New insights on oxidative stress in the artery wall. *J Thromb Haemost* 2005;3:1825-34.
19. Guzik TJ, Sadowski J, Kapelak B, et al. Systemic regulation of vascular NAD(P)H oxidase activity and nox isoform expression in human arteries and veins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1614-20.
20. Zalba G, Fortuño A, Díez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early



chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2686-90.

21. Galli F, Varga Z, Balla J, et al. Vitamin E, lipid profile, and peroxidation in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:148-54.
22. Madamanchi NR, Hakim ZS, Runge MS. Oxidative stress in atherogenesis and arterial thrombosis: the disconnect between cellular studies and clinical outcomes. *J Thromb Haemost* 2005;3:254-67.
23. Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension* 2004;44:381-6.
24. Mircescu G. Oxidative stress: an accomplice to uremic toxicity? *J Ren Nutr* 2006;16:194-8.
25. Miyata T, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C. Relevance of oxidative and carbonyl stress to long-term uremic complication. *Kidney Int* 2000;58:120-5.
26. Vaziri ND. Roles of oxidative stress and antioxidant therapy in chronic kidney disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:93-9.
27. Stenvinkel P, Diczfalusy U, Lindholm B, et al. Phospholipid plasmalogen, a surrogate marker of oxidative stress, is associated with increased mortality in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:972-6.
28. Drüeke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2212-7.
29. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, et al. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 2006;52:601-23.
30. Taccone-Gallucci M, Lubrano R, Meloni C, et al. Malonyldialdehyde content of cell membranes is the most important marker of oxidative

- stress in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2711-2.
31. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:1213-8.
  32. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Deepak S, et al. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *J Ren Nutr* 2002;12:17-31.
  33. Boaz M, Matas Z, Biro A, et al. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney Int* 1999;56:1078-83.
  34. Johnson DW, Craven AM, Isbel NM. Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: An evidence-based review. *Kidney Int* 2007;11:1-14.
  35. Stenvinkel P. Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. *J Ren Nutr* 2003;13:144-8.
  36. Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2004;8:118-29.
  37. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Kronenberg F, et al. Epidemiology of dialysis patients and heart failure patients. *Semin Nephrol* 2006;26:118-33.
  38. Zanetti M, Barazzoni R, Bosutti A, et al. Vascular sources of oxidative stress: implications for uremia-related cardiovascular disease. *J Ren Nutr* 2007;17:53-6.
  39. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, et al. The elephant of uremia: oxidative stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002;62:1524-38.
  40. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, et al. Oxidative stress in end stage

renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1272-80.

41. Ward RA, McLeish KR. Oxidant stress in hemodialysis patients: what are the determining factors? *Artif Organs* 2003;27:230-6.
42. Masaki T, Gilson J, Leyboldt JK et al. Effect of permeability on indices of hemodialysis membrane biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1176-81.
43. Mircescu G, Căpușă C, Stoian I, et al. Influence of epoietinum therapy on the oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2005;100:126-32.
44. Handelman GJ. Current studies on oxidant stress in dialysis. *Blood Purif* 2003;21:46-50.
45. Weinstein T, Chagnac A, Korzets A, et al. Haemolysis in haemodialysis patients: evidence for impaired defence mechanisms against oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:883-7.
46. Yavuz O, Bicik Z, Cinar Y, et al. The effect of different dialysis membranes on oxidative stress and selenium status. *Clin Chim Acta* 2004;346:153-60.
47. Wu CC, Chen JS, Wu WM, et al. Myeloperoxidase serves as a marker of oxidative stress during single haemodialysis session using two different biocompatible dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1134-9.
48. Krane V, Krieter DH, Olschewski M, et al. Dialyzer membrane characteristics and outcome of patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:267-75.
49. Köse K, Doğan P, Gündüz Z, et al. Oxidative stress in hemodialyzed patients and the long-term effects of dialyzer reuse practice. *Clin Biochem* 1997;30:601-6.

50. Hultqvist M, Hegbrant J, Nilsson-Thorell C, et al. Plasma concentrations of vitamin C, vitamin E and/or malondialdehyde as markers of oxygen free radical production during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1997;47:37-46.
51. Erdoğan C, Unlüçerçi Y, Türkmen A, et al. The evaluation of oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 2002;322:157-61.
52. Drüeke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2212-7.
53. Rutkowski P, Malgorzewicz S, Slominska E, et al. Interrelationship between uremic toxicity and oxidative stress. *J Ren Nutr* 2006;16:190-3.
54. Köken T, Serteser M, Kahraman A, et al. Changes in serum markers of oxidative stress with varying periods of haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2004;9:77-82.
55. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:953-60.
56. Danielski M, Ikizler TA, McMonagle E, et al. Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2003;42:286-94.
57. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, et al. Advanced oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:39-47.
58. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65:1009-16.

59. Stam F, van Guldener C, Schalkwijk CG, et al. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:892-8.
60. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1048-56.
61. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis* 2006;47:42-50.
62. Annuk M, Zilmer M, Lind L, et al. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2747-52.
63. Nankivell BJ, Boadle RA, Harris DC. Iron accumulation in human chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1992;20:580-4.
64. Zachara BA, Salak A, Koterska D, et al. Selenium and glutathione peroxidases in blood of patients with different stages of chronic renal failure. *J Trace Elem Med Biol* 2004;17:291-9.
65. Pawlak K, Pawlak D, Mysliwiec M, et al. Cu/Zn superoxide dismutase plasma levels as a new useful clinical biomarker of oxidative stress in patients with end-stage renal disease. *Clin Biochem* 2005;38:700-5.
66. Shah SV. Oxidants and iron in progressive kidney disease. *J Ren Nutr* 2006;16:185-9.
67. Usberti M, Gerardi G, Bufano G, et al. Effects of erythropoietin and vitamin E-modified membrane on plasma oxidative stress markers and anemia of hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:590-9.
68. Müller C, Eisenbrand G, Gradinger M, et al. Effects of hemodialysis, dialyser type and iron infusion on oxidative stress in uremic patients. *Free Radic Res* 2004;38:1093-100.
69. Adamowicz A, Trafikowska U, Trafikowska A, et al. Effect of

erythropoietin therapy and selenium supplementation on selected antioxidant parameters in blood of uremic patients on long-term hemodialysis. *Med Sci Monit* 2002;8:202-5.

70. 唐德成，血液透析患者之氧化性壓力及周邊血液白血球細胞去氧核糖核酸氧化性傷害之探討。國立陽明大學臨床醫學研究所博士論文。台北，2002。
71. González Rico M, Puchades MJ, García Ramón R, et al. Effect of hemodialysis therapy on oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Nefrologia* 2006;26:218-25.
72. Richard MJ, Arnaud J, Jurkovitz C, et al. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1991;57:10-5.
73. Krachler M, Wirnsberger G, Irgolic KJ. Trace element status of hemodialyzed patients. *Biol Trace Elem Res* 1997;58:209-21.
74. Krachler M, Wirnsberger GH. Long-term changes of plasma trace element concentrations in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2000;18:138-43.
75. Lee SH, Huang JW, Hung KY, et al. Trace Metals' abnormalities in hemodialysis patients: relationship with medications. *Artif Organs* 2000;24:841-4.
76. Bonomini M, Forster S, De Risio F, et al. Effects of selenium supplementation on immune parameters in chronic uremic patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1654-61.
77. Miura Y, Nakai K, Sera K, et al. Trace elements in sera from patients with renal disease. *Nucl Instrum Methods Phys Res B* 1999; 150:218-21.
78. Miura Y, Nakai K, Suwabe A, et al. Trace elements in renal disease and

hemodialysis . Nucl Instrum Methods Phys Res B 2002;189:443-9.

79. Celiker A, Giray B, Basay T, et al. The effect of recombinant human erythropoietin on serum selenium levels in hemodialysis patients. *J Trace Elem Med Biol* 2001;15:215-20.
80. Yilmaz ME, Kiraz M, Kara IH. The evaluation of serum zinc and copper levels in hemodialysis patients in southeast turkey. *Dial Transplant* 2000;29:718-21.
81. Berger MM, Shenkin A, Revelly JP, et al. Copper, selenium, zinc, and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 2004;80:410-6.
82. Cabral PC, Diniz Ada S, de Arruda IK. Vitamin A and zinc status in patients on maintenance hemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:459-63.
83. Sargazi M, Shenkin A, Roberts NB. Aluminium-induced injury to kidney proximal tubular cells: Effects on markers of oxidative damage. *J Trace Elem Med Biol* 2006;19:267-73.
84. US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. *MMWR* 2003;52:19-20.
85. Yang HL, Chen SC, Chang NW. Protection from oxidative damage using *Bidens pilosa* extracts in normal human erythrocytes. *Food Chem Toxicol* 2006;44:1513-21.
86. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967;70:158-69.
87. US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Blood lead cadmium mercury ICPDRCMS. Laboratory Procedure Manual 2004.
88. 環境檢驗器皿清洗及校正指引 (NIEA-PA106)，環署檢字第

0930072069F 號公告，2004.

89. Tepel M, van der Giet M, Statz M, et al. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003;107:992-5.
90. Wratten ML, Sereni L, Tetta C. Hemolipodialysis attenuates oxidative stress and removes hydrophobic toxins. *Artif Organs* 2000;24:685-90.
91. Massó EL, Corredor L, Antonio MT. Oxidative damage in liver after perinatal intoxication with lead and/or cadmium. *J Trace Elem Med Biol* 2007;21:210-6.
92. Huang YL, Sheu JY, Lin TH. Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer. *Clin Biochem* 1999;32:131-6.
93. Danielski M, Ikizler TA, McMonagle E, et al. Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2003;42:286-94.
94. Maehira F, Luyo GA, Miyagi I, et al. Alterations of serum selenium concentrations in the acute phase of pathological conditions. *Clin Chim Acta* 2002;316:137-46.
95. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Brandt Jp, et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:335-40.



表一、使用三種不同人工透析膜患者基本資料之比較

| 變項                        | PMMA      | Helixone  | Polysulfone | <i>p</i> |
|---------------------------|-----------|-----------|-------------|----------|
|                           | (N=20)    | (N=21)    | (N=19)      |          |
|                           | n (%)     | n (%)     | n (%)       |          |
| 性別                        |           |           |             | <0.01    |
| 男性                        | 3 (15.0)  | 8 (38.1)  | 17 (89.5)   |          |
| 女性                        | 17 (85.0) | 13 (61.9) | 2 (10.5)    |          |
| 年齡                        |           |           |             | 0.088    |
| ≤60 歲                     | 6 (30.0)  | 13 (62)   | 11 (58)     |          |
| >60 歲                     | 14 (70.0) | 8 (38)    | 8 (42)      |          |
| 年齡 (歲)                    | 67.1±10.3 | 58.7±12.2 | 58.9±12.5   | 0.042    |
| BMI (體重/身高 <sup>2</sup> ) | 22.5±3.2  | 24.3±2.9  | 23.5±2.9    | 0.138    |
| 婚姻狀況                      |           |           |             | 0.523    |
| 未婚                        | 0 (0.0)   | 2 (9.5)   | 2 (10.5)    |          |
| 已婚                        | 15 (75.0) | 15 (71.4) | 15 (79)     |          |
| 其他                        | 5 (25.0)  | 4 (19.1)  | 2 (10.5)    |          |
| 引起洗腎的主因                   |           |           |             |          |
| 糖尿病                       | 3 (15.0)  | 8 (38.1)  | 9 (47.3)    |          |
| 高血壓                       | 5 (25.0)  | 2 (9.5)   | 1 (5.3)     |          |
| 腎絲球腎炎                     | 7 (35.0)  | 9 (42.9)  | 6 (31.6)    |          |
| 腎小管病變                     | 2 (10.0)  | 0 (0.0)   | 1 (5.3)     |          |
| 痛風                        | 1 (5.0)   | 0 (0.0)   | 2 (10.5)    |          |
| 多囊腎                       | 2 (10.0)  | 2 (9.5)   | 0 (0.0)     |          |
| 目前服藥種類                    |           |           |             |          |
| 降血糖藥                      | 3 (15.0)  | 8 (38.1)  | 8 (42.1)    | 0.140    |
| 降壓藥                       | 13 (65.0) | 14 (66.7) | 9 (47.4)    | 0.394    |
| 降血脂藥                      | 4 (20.0)  | 5 (23.8)  | 8 (42.1)    | 0.263    |
| 降普林藥                      | 2 (10.0)  | 1 (9.5)   | 1 (5.3)     | 0.841    |
| Rocatriol                 | 15 (75.0) | 10 (47.6) | 10 (52.6)   | 0.171    |
| 磷結合劑                      | 14 (70.0) | 17 (81.0) | 14 (73.7)   | 0.711    |

(續)

|             |            |           |           |       |
|-------------|------------|-----------|-----------|-------|
| 透析年資 (月)    |            |           |           | 0.632 |
| < 50        | 12 (60.0)  | 8 (38.1)  | 10 (52.6) |       |
| 50-100      | 3 (15.0)   | 6 (28.6)  | 4 (21.1)  |       |
| > 100       | 5 (25.0)   | 7 (33.3)  | 5 (26.3)  |       |
| 每次的透析時間 (時) |            |           |           | 0.086 |
| ≤ 4         | 19 (95.0)  | 17 (81.0) | 13 (68.4) |       |
| > 4         | 1 (5.0)    | 4 (19.0)  | 6 (31.6)  |       |
| 透析中抗凝劑使用    |            |           |           | 0.028 |
| 肝素          | 12 (60.0)  | 6 (28.6)  | 13 (68.4) |       |
| 低分子量        | 8 (40.0)   | 15 (71.4) | 6 (31.6)  |       |
| 服用或注射鐵劑     | 11 (55.0)  | 10 (47.6) | 8 (42.1)  | 0.721 |
| 使用 EPO      | 20 (100.0) | 20 (95.2) | 17 (89.5) | 0.320 |

$p$  值由  $\chi^2$ -test 計算而來



表二、使用三種不同人工透析膜患者個人生活型態之比較

| 變項        | PMMA      | Helixon   | Polysulfone | <i>p</i> |
|-----------|-----------|-----------|-------------|----------|
|           | (N=20)    | (N=21)    | (N=19)      |          |
|           | n (%)     | n (%)     | n (%)       |          |
| 家中有吸菸成員   | 11 (55.0) | 9 (42.9)  | 8 (42.1)    | 0.657    |
| 吸菸的習慣     |           |           |             | 0.003    |
| 從未        | 15 (75.0) | 17 (81.0) | 5 (26.3)    |          |
| 已戒        | 3 (15.0)  | 2 (9.5)   | 11 (57.9)   |          |
| 有         | 2 (10.0)  | 2 (9.5)   | 3 (15.8)    |          |
| 喝酒的習慣     |           |           |             | 0.013    |
| 從未        | 14 (70.0) | 14 (66.7) | 4 (21.1)    |          |
| 已戒        | 2 (10.0)  | 4 (19.0)  | 8 (42.0)    |          |
| 有         | 4 (20.0)  | 3 (14.3)  | 7 (36.9)    |          |
| 嚼檳榔的習慣    |           |           |             | 0.042    |
| 從未        | 17 (85.0) | 18 (85.7) | 8 (42.1)    |          |
| 已戒        | 3 (15.0)  | 3 (14.3)  | 6 (31.6)    |          |
| 有         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 5 (26.3)    |          |
| 運動的習慣     |           |           |             | 0.822    |
| 從未        | 7 (35.0)  | 7 (33.3)  | 7 (36.85)   |          |
| 偶而        | 8 (40.0)  | 8 (38.1)  | 7 (36.85)   |          |
| 每天        | 5 (25.0)  | 6 (28.6)  | 5 (26.3)    |          |
| 有服用或注射維他命 | 5 (25.0)  | 6 (28.6)  | 7 (36.8)    | 0.711    |
| 有服用保健產品   | 5 (25.0)  | 9 (42.9)  | 8 (42.1)    | 0.415    |
| 有服用其他中藥   | 2 (10.0)  | 1 (4.8)   | 3 (15.8)    | 0.510    |

*p* 值由  $\chi^2$ -test 計算而來

表三、使用三種不同人工透析膜患者在透析前各種指標之比較

| 變項                    | PMMA<br>(N=20)<br>Mean±SD | Helixone<br>(N=21)<br>Mean±SD | Polysulfone<br>(N=19)<br>Mean±SD | <i>p</i> |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------|
| 營養指標                  |                           |                               |                                  |          |
| Total Protein (g/dL)  | 7.21±0.47                 | 7.29±0.42                     | 7.28±0.41                        | 0.829    |
| Albumin (g/dL)        | 4.31±0.29                 | 4.14±0.43                     | 4.19±0.27                        | 0.287    |
| A/G                   | 1.52±0.27                 | 1.34±0.24                     | 1.38±0.24                        | 0.065    |
| nPNA                  | 1.36±0.31                 | 1.14±0.43                     | 1.23±0.28                        | 0.132    |
| Glucose AC (mg/dL)    | 87.0±19.1                 | 96.4±28.0                     | 106.6±48.7                       | 0.203    |
| Cholesterol (mg/dL)   | 194.4±39.7                | 179.7±33.8                    | 177.1±40.7                       | 0.311    |
| Triglyceride (mg/dL)  | 129.5±64.5                | 128.5±71.7                    | 129.3±101.9                      | 0.999    |
| Uric acid (mg/dL)     | 6.84±1.08                 | 7.11±0.83                     | 7.05±1.04                        | 0.665    |
| 肝功能                   |                           |                               |                                  |          |
| GOT (IU/L)            | 24.8±14.8                 | 16.2±4.3                      | 18.1±12.6                        | 0.051    |
| GPT (IU/L)            | 20.8±15.1                 | 13.1±3.4                      | 17.8±11.7                        | 0.090    |
| Alk-P-tase (U/L)      | 92.0±29.7                 | 117.4±121.7                   | 88.2±45.2                        | 0.438    |
| 維生素、礦物質               |                           |                               |                                  |          |
| Ca (mg/dL)            | 8.55±0.63                 | 8.60±0.78                     | 8.73±0.59                        | 0.687    |
| P (mg/dL)             | 4.92±1.33                 | 5.33±1.44                     | 5.86±1.32                        | 0.105    |
| Na (mEq/L)            | 138.5±3.5                 | 138.0±2.3                     | 138.4±2.9                        | 0.852    |
| K (mEq/L)             | 5.51±0.77                 | 5.07±0.46                     | 5.30±0.60                        | 0.086    |
| Cl (mEq/L)            | 98.1±3.90                 | 98.4±2.40                     | 98.0±2.30                        | 0.879    |
| Mg (mg/dL)            | 2.91±0.45                 | 2.80±0.45                     | 2.92±0.32                        | 0.589    |
| Al (µg/dL)            | 20.9±5.80                 | 21.7±7.80                     | 23.0±8.50                        | 0.678    |
| Ferritin (ng/ml)      | 428.7±196.4               | 561.4±643.1                   | 436.4±451.3                      | 0.602    |
| 尿毒素指標                 |                           |                               |                                  |          |
| 透析前 Urea N (mg/dL)    | 80.6±17.3                 | 75.6±11.5                     | 79.6±22.2                        | 0.625    |
| 透析後 Urea N (mg/dL)    | 20.1±4.90                 | 19.6±3.30                     | 23.5±6.90                        | 0.041    |
| Creatinine (mg/dL)    | 9.79±1.38                 | 10.48±2.15                    | 11.32±1.92                       | 0.043    |
| Kt/V                  | 1.40±0.21                 | 1.35±0.14                     | 1.23±0.21                        | 0.019    |
| URR                   | 74.8±5.10                 | 74.0±3.40                     | 70.2±6.20                        | 0.013    |
| 發炎指數                  |                           |                               |                                  |          |
| CRP (mg/dL)           | 0.57±1.08                 | 0.49±0.81                     | 0.74±1.09                        | 0.742    |
| 其他                    |                           |                               |                                  |          |
| TFS (µg/dL) (Fe/TIBC) | 24.3±8.40                 | 29.9±15.80                    | 27.4±10.30                       | 0.582    |
| iPTH (pg/ml)          | 310.4±228.2               | 468.4±551.4                   | 342.8±246.1                      | 0.374    |

*p* 值由 one way-ANOVA 計算而來

表四、血液透析患者透析前後 MDA、GP<sub>x</sub> 及微量元素濃度之比較

| 變項                    | 透析前          | 透析後         | <i>p</i> |
|-----------------------|--------------|-------------|----------|
|                       | Mean±SD      | Mean±SD     |          |
| MDA (nmole/gHb)       | 15.6±8.6     | 23.9±26.3   | 0.009    |
| GP <sub>x</sub> (U/L) | 1351.5±118.1 | 1345.9±93.7 | 0.781    |
| As (µg/L)             | 11.9±7.2     | 5.82±3.86   | <0.001   |
| Cd (µg/L)             | 0.75±0.75    | 0.83±0.87   | 0.567    |
| Cu (µg/L)             | 487.8±65.5   | 558.2±91.2  | <0.001   |
| Hg (µg/L)             | 9.23±7.06    | 9.84±8.02   | 0.652    |
| Ni (µg/L)             | 7.45±2.34    | 7.12±1.98   | 0.388    |
| Pb (µg/L)             | 33.7±29.2    | 34.0±13.0   | 0.085    |
| Se (µg/L)             | 119.7±19.5   | 126.9±21.8  | 0.002    |
| Zn (µg/L)             | 11815±3657   | 11750±2408  | 0.799    |
| Cu/Zn                 | 0.04±0.01    | 0.05±0.01   | <0.001   |
| Cu/Se                 | 4.16±0.76    | 4.48±0.84   | <0.001   |

*p* 值是 MDA、GP<sub>x</sub> 及微量元素濃度取自然對數後的檢定

表五、血液透析患者透析前後 MDA、GP<sub>x</sub> 與微量元素之相關係數(N=60)

| 變項    | MDA    |        | GP <sub>x</sub> |        |
|-------|--------|--------|-----------------|--------|
|       | 透析前    | 透析後    | 透析前             | 透析後    |
| As    | 0.239  | -0.070 | -0.002          | -0.072 |
| Cd    | 0.046  | -0.237 | -0.133          | -0.027 |
| Cu    | -0.194 | -0.199 | -0.088          | 0.166  |
| Hg    | 0.385* | 0.091  | 0.089           | 0.189  |
| Ni    | 0.200  | 0.059  | -0.010          | 0.020  |
| Pb    | 0.273* | -0.204 | -0.105          | -0.106 |
| Se    | 0.038  | 0.041  | -0.166          | 0.009  |
| Zn    | -0.042 | 0.078  | -0.199          | 0.064  |
| Cu/Zn | -0.060 | -0.193 | 0.158           | 0.053  |
| Cu/Se | -0.190 | -0.216 | 0.095           | 0.138  |

MDA、GP<sub>x</sub> 與微量元素是取自然對數後的值

\* $p < 0.05$

表六、使用三種不同人工透析膜患者透析前、後與三組間 MDA、GP<sub>x</sub>、BUN 濃度之比較

| 變項                       | PMMA (N=20) |           | $p^1$  | Helixone (N=21) |           | $p^1$  | Polysulfone (N=19) |           | $p^1$  | $p^2$ |
|--------------------------|-------------|-----------|--------|-----------------|-----------|--------|--------------------|-----------|--------|-------|
|                          | 透析前         | 透析後       |        | 透析前             | 透析後       |        | 透析前                | 透析後       |        |       |
| MDA<br>(nmole/gHb)       | 15.6±7.29   | 22.5±24.8 | 0.424  | 16.4±9.51       | 28.2±36.3 | 0.063  | 14.8±9.13          | 20.5±10.7 | 0.038  | 0.805 |
| GP <sub>x</sub><br>(U/L) | 1359±92     | 1336±88   | 0.119  | 1326±106        | 1349±106  | 0.402  | 1371±150           | 1352±87   | 0.561  | 0.285 |
| BUN<br>(mg/dL)           | 80.6±17.3   | 20.1±4.9  | <0.001 | 75.6±11.5       | 19.56±3.3 | <0.001 | 79.6±22.2          | 23.5±6.89 | <0.001 | 0.281 |

$p^1$  是 MDA、GP<sub>x</sub>、BUN 值取自然對數後以 pair t-test 檢定

$p^2$  是指三組數值取自然對數後透析前一透析後差異以 one way-ANOVA 來比較

表七、使用三種不同人工透析膜患者透析前、後與三組間微量元素濃度( $\mu\text{g/L}$ )之比較

| 變項    | PMMA (N=20) |             | $p^1$  | Helixone (N=21) |             | $p^1$  | Polysulfone (N=19) |             | $p^1$  | $p^2$ |
|-------|-------------|-------------|--------|-----------------|-------------|--------|--------------------|-------------|--------|-------|
|       | 透析前         | 透析後         |        | 透析前             | 透析後         |        | 透析前                | 透析後         |        |       |
| As    | 14.3±8.39   | 6.66±3.97   | <0.001 | 10.3±5.86       | 5.11±3.47   | <0.001 | 11.0±6.97          | 5.72±4.18   | <0.001 | 0.553 |
| Cd    | 1.02±1.05   | 1.11±1.25   | 0.63   | 0.67±0.56       | 0.75±0.69   | 0.899  | 0.55±0.44          | 0.62±0.43   | 0.180  | 0.296 |
| Cu    | 482.5±44.3  | 558.6±73.1  | <0.001 | 481.2±73.1      | 554.7±105.2 | 0.003  | 500.6±76.0         | 561.6±96.5  | 0.019  | 0.825 |
| Hg    | 11.2±9.91   | 9.94±7.41   | 0.457  | 8.52±4.57       | 10.0±8.80   | 0.421  | 7.98±5.50          | 9.56±8.17   | 0.034  | 0.228 |
| Ni    | 8.18±2.80   | 7.12±1.93   | 0.095  | 6.80±1.98       | 6.99±2.10   | 0.855  | 7.42±2.06          | 7.26±1.97   | 0.822  | 0.489 |
| Pb    | 26.1±8.83   | 29.1±8.87   | 0.09   | 40.5±46.2       | 35.9±14.6   | 0.710  | 34.3±15.0          | 36.9±13.8   | 0.119  | 0.801 |
| Se    | 117.1±18.1  | 124.8±21.6  | 0.028  | 119.8±22.7      | 129.1±25.1  | 0.028  | 122.3±17.8         | 126.7±18.7  | 0.360  | 0.652 |
| Zn    | 11949±2645  | 12074±2786  | 0.916  | 10957±2717      | 11587±2032  | 0.132  | 12621±5165         | 11588±2457  | 0.481  | 0.355 |
| Cu/Zn | 0.042±0.008 | 0.048±0.010 | 0.036  | 0.046±0.013     | 0.049±0.012 | 0.073  | 0.043±0.010        | 0.051±0.014 | 0.028  | 0.434 |
| Cu/Se | 4.21±0.70   | 4.57±0.79   | <0.001 | 4.13±0.92       | 4.39±0.98   | 0.009  | 4.13±0.63          | 4.48±0.77   | 0.002  | 0.74  |

$p^1$  是 MDA、GP<sub>x</sub>、BUN 值取自然對數後以 pair t-test 檢定

$p^2$  是指三組數值取自然對數後透析前一透析後差異以 one way-ANOVA 來比較



表八、血液透析患者使用三種不同人工透析膜影響透析後血液中 MDA、  
GP<sub>X</sub>、微量元素濃度之多變量線性迴歸分析

| 變項                    | PMMA       | Helixone   | Polysulfone | $p^1$ | $p^2$ |
|-----------------------|------------|------------|-------------|-------|-------|
| MDA<br>(nmole/gHb)    | 25.17±6.49 | 28.86±5.70 | 17.98±6.71  | 0.491 | 0.239 |
| GP <sub>X</sub> (U/L) | 1315±19    | 1357±17    | 1362±19     | 0.128 | 0.842 |
| As (μg/L)             | 5.46±0.40  | 5.81±0.351 | 6.18±0.41   | 0.254 | 0.511 |
| Cd (μg/L)             | 0.80±0.08  | 0.79±0.07  | 0.88±0.08   | 0.587 | 0.463 |
| Cu (μg/L)             | 558.1±22.5 | 555.3±19.7 | 559.9±23.3  | 0.960 | 0.885 |
| Hg (μg/L)             | 9.65±1.62  | 10.79±1.40 | 9.29±1.65   | 0.889 | 0.506 |
| Ni (μg/L)             | 6.38±0.48  | 7.14±0.43  | 7.78±0.49   | 0.073 | 0.352 |
| Pb (μg/L)             | 30.9±3.2   | 34.9±2.8   | 36.3±3.3    | 0.294 | 0.747 |
| Se (μg/L)             | 129.8±4.23 | 128.7±3.71 | 122.3±4.37  | 0.273 | 0.291 |
| Zn (μg/L)             | 11693±614  | 11648±544  | 11830±638   | 0.889 | 0.836 |

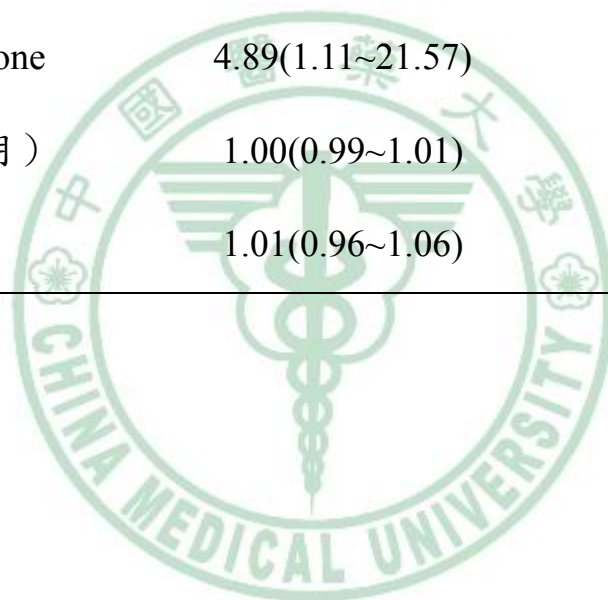
調整變項：MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素濃度之前測、性別、年齡

$p^1$ ：比較 Polysulfone 與 PMMA 之差異

$p^2$ ：比較 Polysulfone 與 Helixone 之差異

表九、使用三種不同人工透析膜患者透析前後 MDA 改變量之邏輯式迴歸分析

| 變項          | MDA 濃度           |          |
|-------------|------------------|----------|
|             | OR (95%CI)       | <i>p</i> |
| 人工透析膜       |                  |          |
| PMMA        | 1                |          |
| Helixone    | 3.25(0.82~12.87) | 0.093    |
| Polysulfone | 4.89(1.11~21.57) | 0.036    |
| 透析年資 (月)    | 1.00(0.99~1.01)  | 0.653    |
| 年齡 (歲)      | 1.01(0.96~1.06)  | 0.668    |



表十、使用三種不同人工透析膜患者透析清除率指標(KT/V)與 MDA、  
GP<sub>X</sub>、微量元素濃度之相關係數(N=60)

| 變項              | PMMA     | Helixone | Polysulfone | Total  |
|-----------------|----------|----------|-------------|--------|
| MDA             | 0.131    | -0.153   | -0.301      | -0.033 |
| GP <sub>X</sub> | -0.375   | 0.130    | 0.313       | 0.047  |
| As              | 0.147    | -0.036   | 0.538*      | 0.257  |
| Cd              | -0.439*  | 0.033    | -0.191      | -0.175 |
| Cu              | -0.154   | 0.025    | 0.313       | 0.056  |
| Hg              | 0.148    | 0.101    | 0.048       | 0.170  |
| Ni              | -0.011   | -0.276   | 0.191       | 0.025  |
| Pb              | -0.579** | 0.065    | -0.033      | -0.149 |
| Se              | 0.199    | 0.219    | 0.325       | 0.194  |
| Zn              | 0.379    | 0.224    | -0.224      | 0.032  |
| Cu/Zn           | -0.447*  | -0.254   | 0.443*      | 0.002  |
| Cu/Se           | -0.487*  | -0.283   | 0.076       | -0.200 |

MDA、GP<sub>X</sub>、Cu/Zn、Cu/Se、微量元素是透析前除以透析後再取自然對數後的值

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.01$

表十一、尿素清除率指標 (KT/V) 與 MDA、GP<sub>x</sub>、銅鋅比值、銅硒比  
值之單變量與多變量線性迴歸分析

| 變項              | 單變量 KT/V      |          | 多變量 KT/V     |          |
|-----------------|---------------|----------|--------------|----------|
|                 | $\beta$ (SE)  | <i>p</i> | $\beta$ (SE) | <i>p</i> |
| MDA             | -0.007 (0.03) | 0.803    | -0.02 (0.02) | 0.431    |
| GP <sub>x</sub> | 0.123 (0.35)  | 0.724    | 0.50 (0.28)  | 0.079    |
| Cu/Zn           | 0.001 (0.10)  | 0.989    | -0.03 (0.08) | 0.766    |
| Cu/Se           | -0.437 (0.28) | 0.123    | -0.21 (0.23) | 0.382    |

調整變項：人工透析膜、年齡、性別、透析時間

MDA、GP<sub>x</sub>、Cu/Zn、Cu/Se 是透析前除以透析後再取自然對數後的值

表十二、透析前 Al、Albumin、iPTH、CRP 與 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素  
濃度之相關係數(N=60)

| 變項              | Al     | Albumin  | iPTH   | CRP     |
|-----------------|--------|----------|--------|---------|
| MDA             | -0.154 | 0.140    | 0.115  | 0.046   |
| GP <sub>x</sub> | 0.116  | -0.031   | 0.158  | 0.163   |
| As              | 0.176  | 0.239    | -0.029 | 0.058   |
| Cd              | 0.191  | 0.032    | -0.099 | -0.045  |
| Cu              | 0.210  | 0.056    | -0.136 | 0.063   |
| Hg              | -0.043 | 0.142    | 0.236  | -0.148  |
| Ni              | -0.066 | 0.108    | -0.103 | 0.290*  |
| Pb              | 0.003  | -0.406** | 0.085  | 0.394** |
| Se              | 0.207  | 0.449**  | -0.177 | -0.300* |
| Zn              | -0.033 | 0.125    | -0.146 | 0.054   |
| Cu/Zn           | 0.090  | -0.236   | 0.087  | 0.101   |
| Cu/Se           | -0.041 | -0.446** | 0.051  | 0.394** |

\* $p < 0.05$

\*\* $p < 0.01$

表十三、透析前 CRP 與 MDA、GP<sub>X</sub>、微量元素之單變量與多變量線性迴歸分析

| 變項              | 單變量 CRP        |          | 多變量 CRP        |          |
|-----------------|----------------|----------|----------------|----------|
|                 | $\beta$ (SE)   | <i>p</i> | $\beta$ (SE)   | <i>p</i> |
| MDA             | 0.005 (0.020)  | 0.736    | 0.005 (0.020)  | 0.735    |
| GP <sub>X</sub> | 0.001 (0.001)  | 0.229    | 0.001 (0.001)  | 0.228    |
| As              | 0.008 (0.020)  | 0.673    | 0.008 (0.020)  | 0.659    |
| Cd              | -0.060 (0.174) | 0.744    | -0.060 (0.181) | 0.737    |
| Cu              | 0.001 (0.002)  | 0.644    | 0.001 (0.002)  | 0.801    |
| Hg              | -0.026 (0.024) | 0.275    | -0.021 (0.024) | 0.395    |
| Ni              | 0.119 (0.050)  | 0.030    | 0.126 (0.054)  | 0.025    |
| Pb              | 0.013 (0.004)  | 0.003    | 0.013 (0.004)  | 0.002    |
| Se              | -0.015 (0.006) | 0.025    | -0.014 (0.007) | 0.045    |
| Zn              | 1.410 (0.000)  | 0.691    | 1.020 (0.000)  | 0.778    |
| Cu/Zn           | 8.960 (12.02)  | 0.459    | 9.420 (12.23)  | 0.444    |
| Cu/Se           | 0.500 (0.160)  | 0.003    | 0.470 (0.170)  | 0.008    |

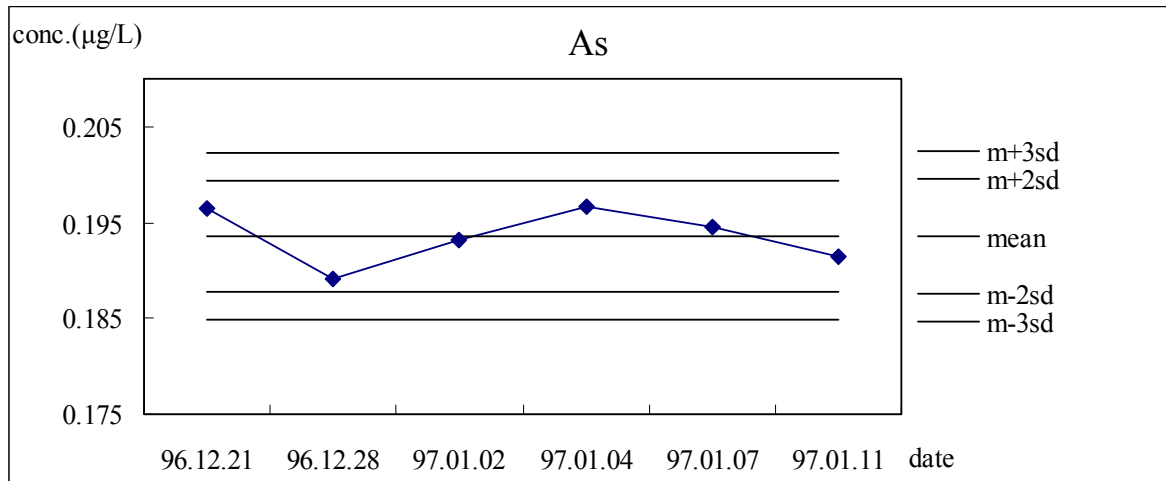
多變量分析調整變項：人工透析膜、年齡

表十四、透析前 Albumin 與 MDA、GP<sub>x</sub>、微量元素之單變量與多變量線性迴歸分析

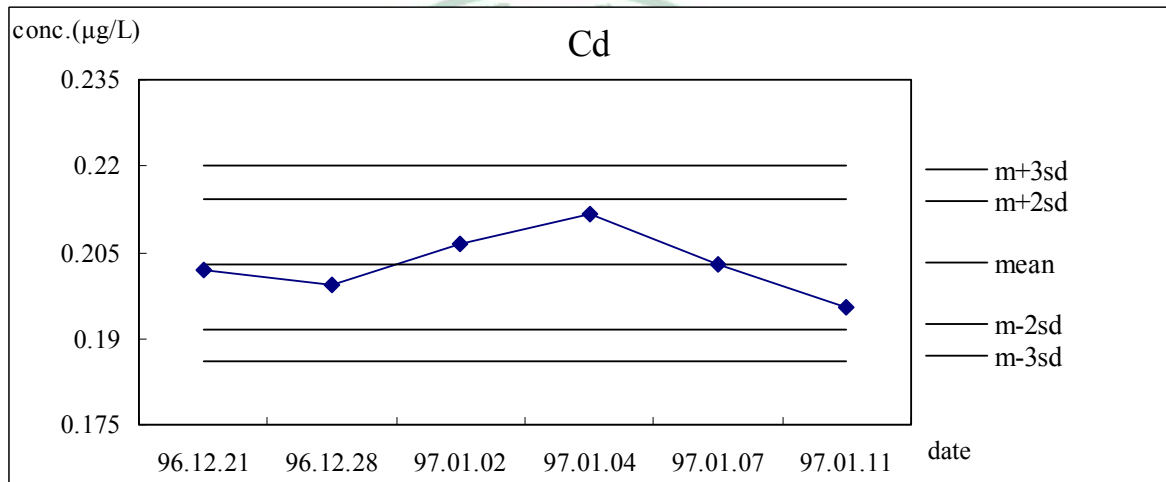
| 變項              | 單變量 Albumin    |          | 多變量 Albumin    |          |
|-----------------|----------------|----------|----------------|----------|
|                 | $\beta$ (SE)   | <i>p</i> | $\beta$ (SE)   | <i>p</i> |
| MDA             | 0.006 (0.005)  | 0.285    | 0.007 (0.004)  | 0.143    |
| GP <sub>x</sub> | -8.890 (0.000) | 0.816    | 0.000 (0.000)  | 0.581    |
| As              | 0.011 (0.006)  | 0.066    | 0.008 (0.005)  | 0.127    |
| Cd              | 0.015 (0.060)  | 0.806    | 0.003 (0.050)  | 0.961    |
| Cu              | 0.000 (0.001)  | 0.673    | 0.001 (0.001)  | 0.394    |
| Hg              | 0.007 (0.006)  | 0.280    | 0.003 (0.006)  | 0.654    |
| Ni              | 0.016 (0.019)  | 0.413    | 0.005 (0.017)  | 0.765    |
| Pb              | -0.005 (0.001) | 0.001    | -0.004 (0.001) | 0.001    |
| Se              | 0.008 (0.002)  | <0.001   | 0.007 (0.002)  | 0.001    |
| Zn              | 1.170 (0.000)  | 0.342    | 9.530 (0.000)  | 0.372    |
| Cu/Zn           | -7.550 (4.080) | 0.069    | -5.910 (3.550) | 0.102    |
| Cu/Se           | -0.200 (0.050) | <0.001   | -0.160 (0.050) | 0.002    |

多變量分析調整變項：人工透析膜、年齡

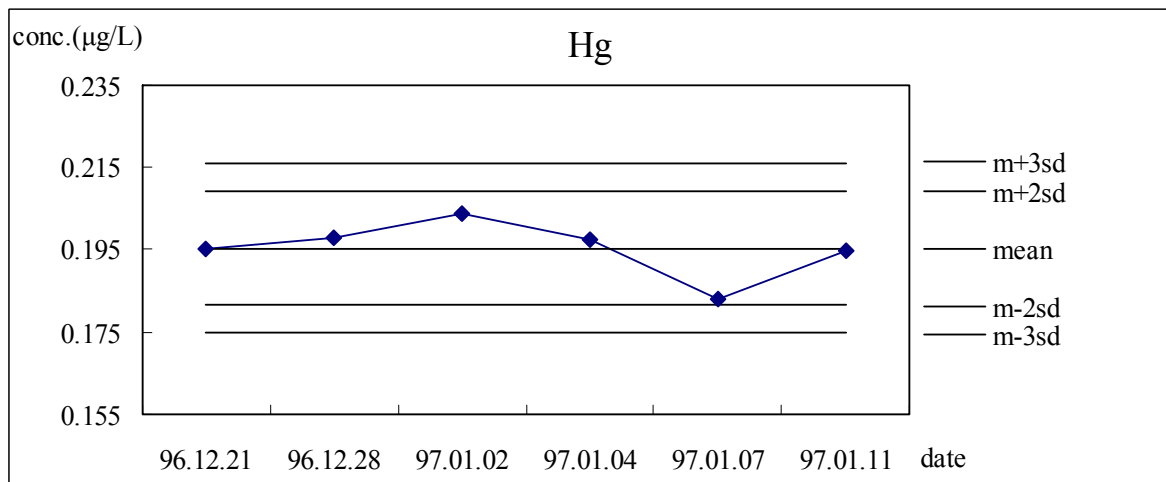
圖



圖一、砷的檢量線確認品管圖

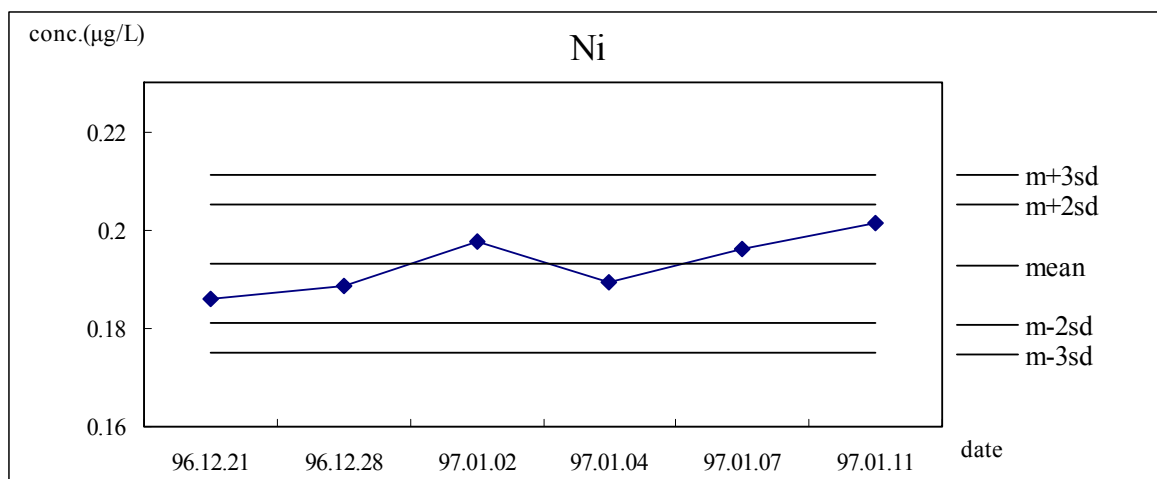


圖二、鎘的檢量線確認品管圖

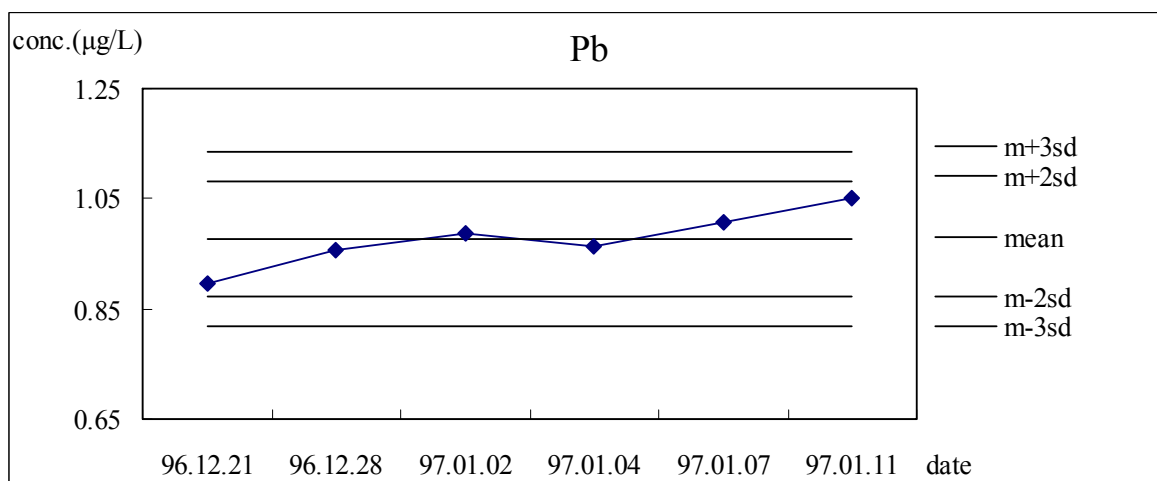


圖三、汞的檢量線確認品管圖

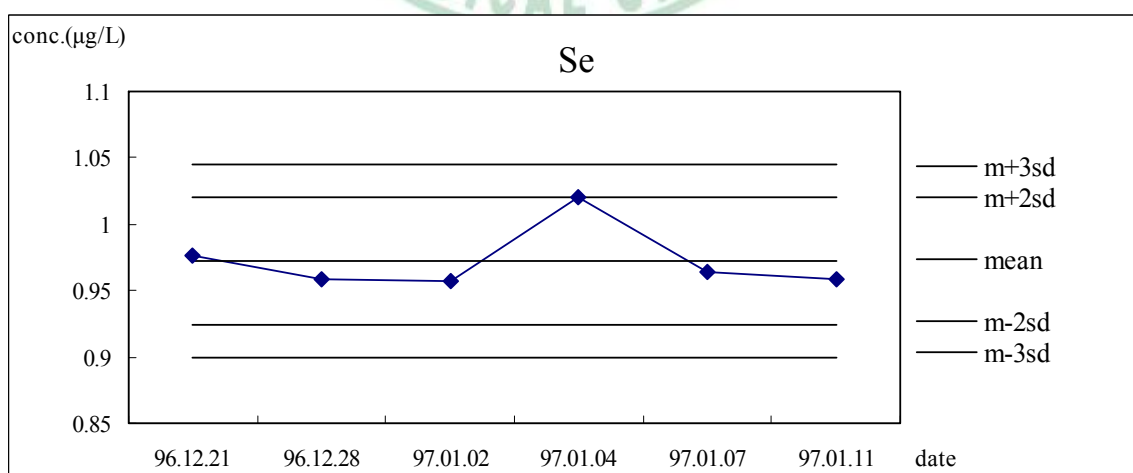




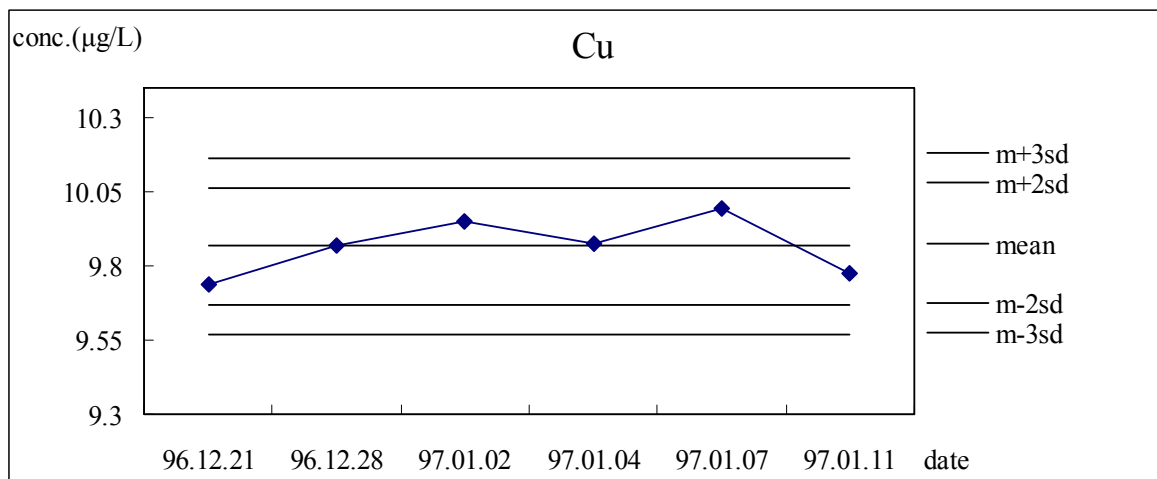
圖四、鎳的檢量線確認品管圖



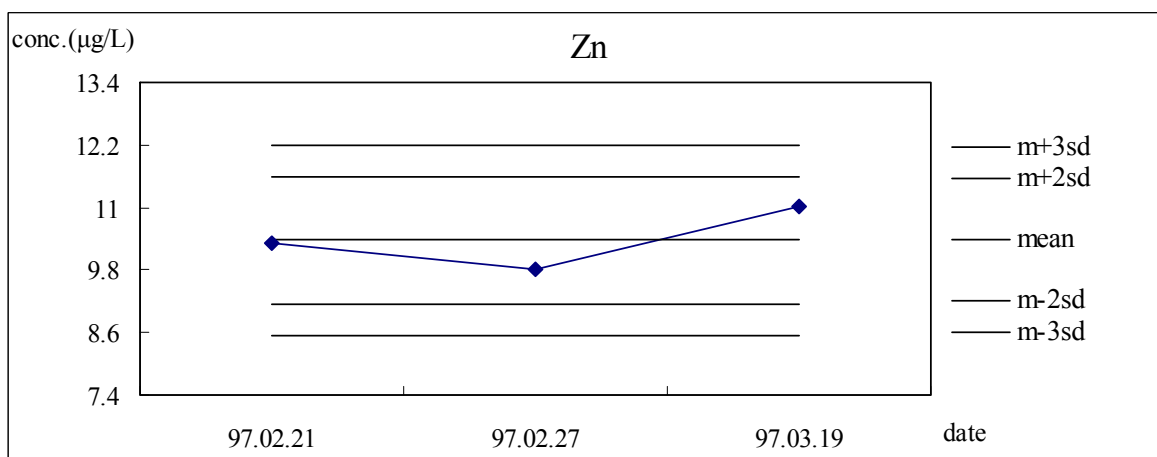
圖五、鉛的檢量線確認品管圖



圖六、硒的檢量線確認品管圖



圖七、銅的檢量線確認品管圖



圖八、鋅的檢量線確認品管圖

## 附件一、血液透析病患調查問卷

### 血液透析病患調查問卷

親愛的腎友：

您好!感謝您參與此份問卷的填寫!此份問卷是爲了探討血液透析和自由基氧化壓力的相關，自由基的過度生成對動脈粥狀硬化、貧血、類澱粉沉著症是否有顯著的影響，有待各方面的研究，您的參與將會有助於這方面的探討，您所填寫的任何資料，我們將完全保密，絕不會造成您的困擾。

由衷感謝您的配合與協助!僅此 敬祝

平安快樂

彰化基督教醫院 邱炳芳醫師

※ 請在適當之空格□中打「✓」或在空格中填入確實之資訊 ※

#### 壹、受訪者基本資料

研究編號：\_\_\_\_\_

1. 病歷號碼：\_\_\_\_\_ 電話\_\_\_\_\_
2. 性別：(1) 男 (2) 女，
3. 身高\_\_\_\_\_公分，體重\_\_\_\_\_公斤
4. 現居地址：\_\_\_\_\_ 縣 \_\_\_\_\_ 區鄉 \_\_\_\_\_ 村 \_\_\_\_\_ 街 \_\_\_\_\_ 路 \_\_\_\_\_ 段 \_\_\_\_\_ 巷 \_\_\_\_\_ 弄 \_\_\_\_\_ 號  
(市)鎮 (里) 鄰
5. 家庭狀況：(1) 獨居 (2) 與兒女同住
6. 婚姻狀況：(1) 未婚 (2) 已婚 (3) 離婚 (4) 喪偶 (5) 同居
7. 總共透析年資：\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月

#### 貳、個人健康行為及生活習慣

9. 您目前同住者中是否有人抽菸？(0) 否 (1) 是 有幾人？\_\_\_\_\_人
10. 請問您平時有沒有吸菸的習慣？  
(0) 從來沒有  
(1) 已戒菸 (本欄多一格式 HD 前戒的；HD 後戒的)  
(2) 一直都有吸菸  
您目前(或戒菸以前)總共吸了幾年？\_\_\_\_\_年，平均一天吸幾支菸？\_\_\_\_\_支
11. 請問您平時有沒有喝酒的習慣？  
(0) 從來沒有  
(1) 已戒喝 (本欄多一格式 HD 前戒的；HD 後戒的)  
(2) 很少 (一個月最多一次) (3) 偶而 (每週最多一次) (4) 經常 (2~3 次/天)  
您目前(或戒酒以前)總共喝了幾年？\_\_\_\_\_年，平均一天喝多少量？\_\_\_\_\_cc
12. 請問您是否有嚼檳榔的習慣？  
(0) 從來沒有  
(1) 已戒嚼檳榔  
(2) 很少 (一個月最多一次)  
(3) 偶而 (每週最多一次)

(4) 經常 (2~3 次/天)

您目前(或戒檳榔以前)總共嚼了幾年? \_\_\_年, 平均一天嚼多少顆? \_\_\_顆

13. 最近1個月, 請問您平均每週從事運動的次數?

(0) 從來沒有 (1) 很少 (小於1次/週) (2) 偶而 (1~2次/週) (3) 經常 (3~4次/週) (4) 每天

請問您平均每次運動約持續多少時間? \_\_\_\_\_分鐘/次

14. 自從診斷腎臟疾病之後生活習慣是否有明顯的變化:

- (一) 吸菸 (0) 從未 (1) 減少 (2) 不變 (3) 增加  
(二) 喝酒 (0) 從未 (1) 減少 (2) 不變 (3) 增加  
(三) 喝茶 (0) 從未 (1) 減少 (2) 不變 (3) 增加  
(四) 咖啡 (0) 從未 (1) 減少 (2) 不變 (3) 增加  
(五) 運動 (0) 從未 (1) 減少 (2) 不變 (3) 增加  
(六) 燒烤食物 (0) 從未 (1) 減少 (2) 不變 (3) 增加  
(七) 檳榔 (0) 從未 (1) 減少 (2) 不變 (3) 增加  
(八) 喝水量 (0) 從未 (1) 減少 (2) 不變 (3) 增加  
(九) 青菜、水果 (0) 從未 (1) 減少 (2) 不變 (3) 增加  
(十) 肉類〈脂肪〉攝取量 (0) 從未 (1) 減少 (2) 不變 (3) 增加

### 參、飲食情況調查

15. 過去半年中, 您是否常吃燒烤類食物?

(0) 從未 (1) 很少 (1次/月) (2) 偶而 (1次/週)  
(3) 經常 (2~4次/週) (4) 每天

16. 最近1個月, 是否有吃以下食品

(一) 服用或注射維他命? (0) 否 (1) 是

請問口服或注射的時間有多久? \_\_\_\_\_

(二) 是否服用保健產品? (0) 否 (1) 是

請問服用的時間有多久? \_\_\_\_\_

(三) 是否服用其他中藥? (0) 否 (1) 是

請問服用的時間有多久? \_\_\_\_\_

## 附件二、血液透析病患病歷資料

### 壹、受訪者基本資料

研究編號：\_\_\_\_\_

1. 病歷號碼：\_\_\_\_\_ 聯絡電話\_\_\_\_\_
2. 生日：民國\_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日
3. 醫師診斷引起洗腎的主因是  
 (1)  糖尿病 (2)  高血壓 (3)  腎絲球腎炎 (4)  腎小管病變  
 (5)  痛風 (6)  間質性腎炎 (7)  多囊腎
4. 醫師診斷合併症 (可複選)：  
 (1)  糖尿病 (2)  高血壓 (3)  心臟病 (4)  高血脂  
 (5)  痛風；目前服藥的種類：\_\_\_\_\_
5. 目前服藥種類：  
 (1)  降血糖藥 (2)  降壓藥 (3)  心臟疾病藥 (4)  降血脂藥  
 (5)  降普林藥 (6)  Rocatrol (7)  磷結合劑
5. 每次的透析時間：  
 (1)  3.5 小時 (2)  4 小時 (3)  4.5 小時 (4)  5 小時
6. 使用的人工腎臟：(1)  PMMA (2)  Helixone (3)  Polysulfone
7. 透析中抗凝劑是使用：(1)  肝素 (2)  低分子量
8. 目前是否服用或注射鐵劑 (1)  是 (2)  否
9. 是否使用 EPO (1)  是 (2)  否

### 貳、受訪者生化檢驗報告

| 日期<br>項目      |  |  |  |
|---------------|--|--|--|
| Glucose AC    |  |  |  |
| Total Protein |  |  |  |
| Albumin       |  |  |  |
| A/G           |  |  |  |
| GOT           |  |  |  |
| GPT           |  |  |  |
| Alk-P-tase    |  |  |  |
| Cholesterol   |  |  |  |
| Triglyceride  |  |  |  |
| Uric acid     |  |  |  |
| Urea N        |  |  |  |
| Creatinine    |  |  |  |
| Ca            |  |  |  |

|               |  |  |  |
|---------------|--|--|--|
| P             |  |  |  |
| Na            |  |  |  |
| K             |  |  |  |
| Cl            |  |  |  |
| Mg            |  |  |  |
| TFS (Fe/TIBC) |  |  |  |
| Ferritin      |  |  |  |
| Kt/V          |  |  |  |
| URR           |  |  |  |
| iPTH          |  |  |  |
| PNA           |  |  |  |
| CRP           |  |  |  |
| Al            |  |  |  |

