

## 以動力學模式之定量化透析策略應用於血液透析治療

劉百栓

40601 中臺科技大學醫學影像暨放射科學系  
台中市北屯區廬子里廬子巷 11 號

### 摘要

Beta-2-microglobulin ( $\beta_2$ -M) 被認為可作為中分子量蛋白質毒素之代表，累積在慢性患者體內，逐漸聚合形成澱粉樣蛋白，引起澱粉樣變性病。但是由於  $\beta_2$ -M 的聚合反應的動力學機轉仍然未明，臨床上至今亦未能訂出透析治療時的適當透析劑量。因此本文根據文獻資料，提出較完整的動力學模式，進行理論模擬與臨床實驗評估。首先藉此模式針對慢性腎衰竭病人個體的差異性與臨床透析操作條件的不同，討論病人參數（間質液與血漿間之質傳速率係數  $K_c$ 、透析前血漿濃度  $C_{p1}$ 、透析前體重  $BW_1$ 、非透析期間新陳代謝產生速率  $G_c$ ）及透析操作參數（超過濾速率  $Q_f$  與透析器出清率  $CL$ ）對定量化透析的影響。接著藉此模式進行臨床實驗評估，依據八位慢性腎衰竭病人的臨床資料，探討不同透析膜材除去  $\beta_2$ -M 的性能，結果顯示 PS 與 PMMA 透析膜材分別可使血漿中  $\beta_2$ -M 之濃度在透析結束後降低  $42.6 \pm 6.3\%$  與  $40.0 \pm 8.9\%$ 。此外，根據 PMMA 透析膜材治療病人的臨床數據，求算出病人在透析期間免疫系統刺激產生速率 ( $G_i$ )，其值大約介於  $0.03 \sim 0.16$  mg/min，由此  $G_i$  值可瞭解透析膜材對病人免疫系統補體活化程度，進一步評估透析膜材的生物適應性。最後自透析治療實例中求取病人體內間質液與血漿的質傳速率係數 ( $K_c$ )，其值大約介於  $100 \sim 300$  ml/min，此參數配合動力學模式未來可用於分析與模擬病人血漿中  $\beta_2$ -M 濃度長時間的變化。希望透過本動力學模式的建立與分析，提供醫療人員在臨床上決定病人治療處方的參考，將來有助於指引臨床透析治療，以訂出  $\beta_2$ -M 適當透析劑量，提高治療品質。

**關鍵詞：**動力學模式， $\beta_2$ -微球蛋白，血液透析治療，澱粉樣變性病

## Quantitative Controlling Strategies for Kinetic Models of Hemodialysis Therapy

BAI-SHUAN LIU

*Department of Medical Imaging and Radiological Science, Central Taiwan University of Science and Technology  
No.11, Buzih Lane, Beitun District, Taichung City, Taiwan 40601, R.O.C.*

### ABSTRACT

Beta-2-microglobulin ( $\beta_2$ -M) is recognized as a major medium-molecular-weight protein toxin in patients experiencing chronic renal failure. The toxicity of  $\beta_2$ -M results from polymerization of an intact molecule to form amyloids, the accumulation of which causes amyloidosis. Currently, the

mechanism of  $\beta_2$ -M polymerization is unknown; therefore, an adequate clinical method for removal of  $\beta_2$ -M has yet to be discovered. In this study, a tentative kinetic model of  $\beta_2$ -M polymerization for theoretical simulation and clinical evaluation is proposed. Due to individual differences between patients and dialysis conditions, patient-specific parameters (vascular mass-transfer coefficient, predialytic plasma concentration, predialytic body weight, and cellular catabolism production rate) and the parameters for quantitatively controlling dialysis (ultrafiltration rate and dialyzer clearance) were measured for comparison. The clinical data used in the study were obtained from eight stable end-stage renally diseased patients. The results were used to investigate the effects of a dialysis membrane on  $\beta_2$ -M removal. The results also indicated that treatment with Polysulfone (PS) and Polymethylmethacrylate (PMMA) reduced the plasma concentration of  $\beta_2$ -M to  $42.6 \pm 6.3\%$  and  $40.0 \pm 8.9\%$ , respectively. Kinetic simulation of PMMA treatment yielded immunological response rates (Gi) between 0.03 and 0.16 mg/min, thereby suggesting that the Gi value may be considered a useful indicator of membrane biocompatibility. Moreover, the vascular mass-transfer coefficients of individual patients were determined from the clinical data. The kinetic model of  $\beta_2$ -M polymerization proposed in this study may be a valuable guide for developing an effective dialysis method for the removal of  $\beta_2$ -M. Furthermore, the clinical results obtained and the analyses thereof may be useful for developing future therapies for treating renal failure.

**Key Words:** kinetic model, beta-2-microglobulin, hemodialysis therapy, amyloidosis

## 一、前言

由於醫療人員及學者們多年來的努力，使得透析技術不斷的進步，造福無數的尿毒症患者，使患者能像正常人一樣的生活和工作。但長期血液透析也帶來許多併發症，一般認為，多數問題與未被確認的中分子量物質在病人體內累積有關。近年來，長期接受血液透析治療的病人，發生澱粉樣變性病 (amyloidosis) 及腕溝症候群 (carpal tunnel syndrome) 之併發症被廣泛研究，且許多文獻 [3, 13] 報告認為澱粉樣變性病與  $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -M) 有關。 $\beta_2$ -M 被認為可作為中分子量物質蛋白質毒素之代表 [2, 10]， $\beta_2$ -M 是屬於一種蛋白質 (分子量 11,818 Daltons)，其毒性之起因，被認為是  $\beta_2$ -M 與體內有關組織接觸時發生聚合反應 (polymerization) 形成澱粉樣蛋白 (amyloid)，進而引發澱粉樣變性病。

血液透析基本上是薄膜分離程序之一種，因此透析膜材的好壞，直接影響到透析的效果。目前製造透析器所用的透析膜材主要有兩大類：(一)纖維素膜 (cellulosic membranes) 一目前大多數透析器都是用這種纖維素膜製造，如 Cellophan 與 Cuprophan 等。而文獻中指出當透析病人採用纖維素膜材透析器治療時，發現血清  $\beta_2$ -M 之濃度不降反升，甚至高於病人體液減量所造成濃縮之濃度 [11, 12]，此現象被推測可能是由於血液與膜材接觸，造成補體活化 (complement

activation)，使黏附於透析膜表面的細胞 (monocytes, polymorphonuclear cells 與 platelets) 及 pneumocytes、lung vascular endothelium 等受刺激而釋出  $\beta_2$ -M [11]。(二)非纖維素膜 (non-cellulosic membranes) — 這類透析膜大多數的膜孔之半徑都比較大，故通透性高，對中分子及高分子量物質之出清率較高，超過濾亦甚高，如 Polysulfone (簡稱 PS) 與 Polymethylmethacrylate (簡稱 PMMA) 等。以前所使用的纖維素薄膜的缺點是無法濾除血液內的中型分子，因此透析的過程非常慢，而且必須一再反覆地透析，以致許多患者無法正常工作。近年來更因  $\beta_2$ -M 的熱門話題，使腎臟專科醫師不得不開始尋求高過濾的人工腎臟。高效率透析膜 (high-flux membrane) 的發明，不但縮短了透析的時間，也增加了中、大分子量物質的出清率。使用高效率透析膜治療的病人，可減少或避免因中、大分子量物質所引起的併發症，如  $\beta_2$ -M 積聚所引起的澱粉樣變性病。

多年來醫生與學者們都在尋找一個適當透析 (adequate hemodialysis)[9]，討論著到底透析劑量要多少才是最適當？而為探討定量化透析，常需引用藥品動力學上的分室分析 (compartmental analysis) [6]，以協助訂出透析治療之處方。由於  $\beta_2$ -M 的聚合反應動力學機轉仍然未明，臨床上迄今難以訂出透析治療時  $\beta_2$ -M 的適當透析劑量。為了探討  $\beta_2$ -M 之動力學機轉與訂出適當透析劑量，皆需要  $\beta_2$ -M 之動

力學模式，可惜大多是有關臨床研究的文獻，理論模式的探討很少，只有 Gotch 等人 [5, 14] 提出較完整的理論模式。於是本文收集整理有關  $\beta_2$ -M 產生、分佈、代謝與清除等文獻 [4]，提出  $\beta_2$ -M 的動力學理論模式，透過本模式模擬血液透析，不僅可用來指引慢性腎病患者接受透析治療的處方，更能夠達到適量透析的目的，進而提升透析治療品質。

因此，本文之目的即是利用所提出的動力學模式模擬透析治療，可更精確地求算出不同病人與改變透析操作條件對透析劑量影響的定量數值；並進一步進行病人接受臨床治療之評估，以作為更理想透析劑量的指引，協助未來達到最適化醫療的境界。

## 二、研究方法

### (一) 動力學模式

本文所提出  $\beta_2$ -M 之動力學模式如圖 1。此模式將人體之總體液區分為細胞內液（體積  $V_s$ ）、間質液（體積  $V_i$ ）與血漿（體積  $V_p$ ）等三分室， $\beta_2$ -M 則只在間質液與血漿中擴散分佈。對於間質液分室而言，如式（1）所示：1.  $\beta_2$ -M 的產生：包括新陳代謝產生速率（ $G_c$ ）、免疫系統所引起的刺激產生速率（ $G_i$ ）以及組織中累積的澱粉樣蛋白之去聚合速率（即  $Keq \times C_i$  項）；2.  $\beta_2$ -M 的去除：包括非腎路徑的代謝除去（即  $Ka \times C_i$  項）以及在間質液與血漿兩分室間，由於兩分室間之濃度差所造成的擴散質傳（即  $Kc \times (C_i - X \times C_p)$  項），以及因為超過濾作用所造成的流動質傳（即  $bi \times Q_f \times C_i$  項），都使得  $\beta_2$ -M 由間質液穿過微血管壁傳送至血漿中。接著對於血漿分室而言，如式（2）所示：1.  $\beta_2$ -M 的產生：包括上述  $\beta_2$ -M 由間質液穿過微血管壁傳送至血漿的擴散質傳（即  $Kc \times (C_i - X \times C_p)$  項）及流動質傳（即  $bi \times Q_f \times C_i$  項）；2.  $\beta_2$ -M 的去除：包括透析器出清率以及腎臟殘餘機能（即  $(CL + CR) \times C_p$  項）。最後在體液的去除方面，如式（3）~（4）所示，由於超過濾除去多餘體液時，會造成各分室體液的流動，在此假設各分室依體積比率而減積。

於是，根據間質液與血漿兩分室的物質不滅，可得到：

$$\begin{aligned} \frac{d(V_i \times C_i)}{dt} &= G + Keq \times C_i - Ka \times C_i - Kc \times (C_i - X \times C_p) - bi \times Q_f \times C_i \\ &= G + Keq \times C_i - Ka \times C_i - Kc \times (C_i - X \times C_p) - bi \times Q_f \times C_i \end{aligned} \quad (1)$$

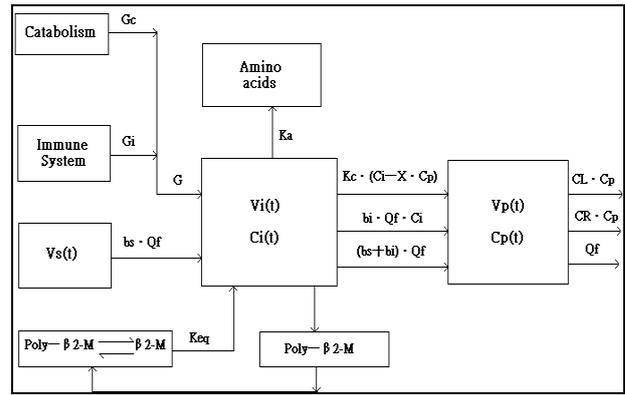


圖 1. 本文之動力學理論模式

$$\begin{aligned} \frac{d(V_p \times C_p)}{dt} &= Kc \times (C_i - X \times C_p) + bi \times Q_f \times C_i - (CL + CR) \times C_p \end{aligned} \quad (2)$$

$$\frac{dV_i}{dt} = -bi \times Q_f \quad (3)$$

$$\frac{dV_p}{dt} = -bp \times Q_f \quad (4)$$

其中

$$G = G_c + G_i \quad (5)$$

$$bs + bi + bp = 1 \quad (6)$$

起始條件

$$C_i(0) = X \times C_p(0), \quad C_p(0) = C_{p1} \quad (7)$$

$$V_i(0) = bi \times V1, \quad V_p(0) = bp \times V1 \quad (8)$$

其中  $C_i$ 、 $C_p$  分別表示間質液與血漿中  $\beta_2$ -M 的濃度； $bi$ 、 $bp$  與  $bs$  分別為間質液、血漿與細胞內液體積佔總體液的比率，生理學上典型值約分別為 0.30、0.075 與 0.625。 $X$  表示間質液與血漿兩分室間  $\beta_2$ -M 平衡分佈係數，即平衡時  $\beta_2$ -M 在間質液與血漿的濃度比。 $C_{p1}$  為透析前血漿中的  $\beta_2$ -M 濃度； $V1$  為透析前病人的總體液體積。對於慢性腎衰竭病人的腎臟殘餘機能  $CR$ ，通常比透析器的出清率  $CL$  小很多，因此在透析期間可以忽略。

而在非透析期間，提出以下假設：

$$W2, last = BW2, last \times \left(\frac{40}{70}\right) \tag{9}$$

$$W1 = W2, last + (BW1 - BW, last) \tag{10}$$

在此假設慢性腎衰竭病人在非透析期間體液的增加與時間呈線性關係，而由於對體重 70 kg 的成人而言，其體內水份約有 40 公升。因此本文假設透析後，病人總體液為體重的 40/70，且在非透析期間，體液的增加量為體重的增加量（病人處於無尿狀態）；其中 BW1 與 W1 分別表示透析前病人的體重及總體液重量，BW2, last 與 W2, last 分別表示上次透析結束時病人的體重及總體液重量。

**(二) 理論模擬**

本文利用所提出  $\beta_2$ -M 之動力學模式，可由表 1 之典型的病人參數以及醫療人員根據每位病人參數與透析操作條件，決定出適當的透析劑量，模擬出每次所需的透析時間。如此不僅大大地提高透析效能，並可避免對不同的病人，實施相同的透析治療，而造成醫療資源與時間的浪費。

1. 契合病人體內質傳速率係數 Kc

因為  $\beta_2$ -M 只在細胞外液中分佈，其在間質液和血漿兩分室間之微血管壁傳送，具有質傳阻力，而每個病人兩分室間之質傳速率係數，因個人體質不同，可能有很大的差異，因此可根據病人的臨床數據，利用本動力學模式理論，契合出每位病人的體內質傳速率係數 (Kc)。在病人參數方面，可利用 (11) 式求得每位病人在非透析期間之新陳代謝產生

速率 (Gc)。

$$Gc = \frac{(Cp1 \times Ve1 - Cp2, last \times Ve2, last)}{Tid} \tag{11}$$

本文假設在透析的過程中沒有刺激免疫系統，即取透析膜材對免疫系統刺激產生速率為零 ( $G_i = 0$ )，因此  $G_c = G$ 。其中 Cp1、Ve1 分別表示在本次透析前  $\beta_2$ -M 的血漿濃度和在細胞外液的分佈體積。Cp2、Ve2, last 分別表示上次透析結束後  $\beta_2$ -M 的血漿濃度和在細胞外液的分佈體積。Tid 表示非透析時間。此外假設病人完全在無尿狀態，所以 CR=0。Ka 與 Keq 的取值則以表 1 的典型值 [8] 取代。而在透析操作參數方面，CL、Qf 為實際臨床操作值，Td 為透析時間。

再透過以上病人參數及透析操作條件 (如表 1)，利用本模式來契合  $\beta_2$ -M 在每個病人體內間質液與血漿兩分室間最適質傳速率係數。其方法為將這些參數代入理論式 (1) 至 (8) 中，利用四階 Runge-Kutta 數值方法解出血漿分室濃度之模式理論值；而臨床檢驗值可由病人在上次透析治療期間，分別在 0、30、60、120、180、240 分鐘分別在動脈與靜脈抽血檢驗病人體內  $\beta_2$ -M 的濃度。此理論值與臨床檢驗值以最小平方方法 (least square method)，找出模式理論值與臨床檢驗值誤差最小的 Kc 值，即為此病人對  $\beta_2$ -M 的體內質傳速率係數。

2. 病人參數與透析操作條件對透析時間的影響

本動力學模式最主要特色在於可根據不同病人的質傳速率係數 (Kc)、透析前血漿濃度 (Cp1)、透析前體重 (BW1)、非透析期間新陳代謝產生速率 (Gc)；以及臨床透析操作條件，如超過濾速率 (Qf) 與不同透析膜材的透析器對  $\beta_2$ -M 的出清率 (CL)，依其所選定的透析劑量，求算出所需的透析時間。所以每次透析時，醫療人員可根據每位病人的體質與病情需要，以及臨床透析的實際操作，利用本動力學模式決定出定量化與最適化的治療策略。

本文提出血漿均時濃度 (time average concentration of plasma, TACP) 作為醫療人員於透析期間治療慢性腎衰竭病患定量化透析的指引。可利用 (12) 式，計算出透析治療期間患者體內  $\beta_2$ -M 的血漿均時濃度。

$$TACP = \frac{\int_0^{Td} Cp(t) dt}{Td} \tag{12}$$

**表 1. 透析期間所需病人與透析操作之典型參數值與臨床參數值**

《典型病人參數值》	
1. bi = 0.30 [-]、bp = 0.075 [-]、bs = 0.625 [-]。	
2. X = 1 [-]。	
3. CR = 0.0 [l/min]。	
4. Ka = 0.002 [l/min]；Keq = 0.00005 [l/min]。	
《臨床測得的數據》	
1. 透析前體重 . . . . .	___ Kg。
2. 上次透析結束時的體重 . . . . .	___ Kg。
3. 透析前血液 $\beta_2$ -M 濃度 . . . . .	___ mg/l。
4. 上次透析結束時血液 $\beta_2$ -M 濃度 . . . . .	___ mg/l。
5. 上次透析結束至此次透析前的間隔時間 . . . . .	___ hr。
《病人體內參數》	
1. 病人體內質傳速率係數 . . . . .	___ ml/min。
《臨床透析操作參數》	
1. 透析期間超過濾速率 . . . . .	___ ml/min。
2. 透析器出清率 . . . . .	___ ml/min。

理論式 (1) 至 (8) 利用四階 Runge-Kutta 數值方法，可求出間質液與血漿隨時間變化的濃度。因此醫療人員可由選擇的透析劑量，經由上述理論式 (12)，可計算出透析所需的時間  $T_d$ 。

### (三) 臨床評估

本文進一步藉所提出  $\beta_2$ -M 動力學模式，利用臨床資料來探討不同膜材透析器對  $\beta_2$ -M 的清除能力和生物適應性。

#### 1. 透析器除去性能評定

本文選用 PS (F80/Fresenius)、PMMA (BK2.1P/Toray) 兩種透析膜材做為臨床治療，使病人每週接受三次的透析治療，每次治療時在 0、30、60、120、180、240 分鐘取樣檢驗流入與流出透析器之血液，記錄治療過程的操作條件 (血液流量、透析液流量、超過濾流量等)。檢驗溶質也包括尿素 (BUN)，以作為對照比較之用。經由臨床檢驗數據，利用 (13) 式可求算透析器對 BUN、 $\beta_2$ -M 的出清率，而利用 (14) 式可求算  $\beta_2$ -M 的降低百分比 ( $\Delta\beta_2$ -M%)，藉此可瞭解不同透析膜材的透析器對體內代謝溶質的除去性能。

$$CL = \frac{Q_{bin} \times C_{pin} - Q_{bo} \times C_{po}}{C_{pin}} \quad (13)$$

$$\Delta\beta_2 - M\% = \frac{C_{p2} - C_{p1}}{C_{p1}} \times 100\% \quad (14)$$

其中  $Q_{bin}$  表示透析器入口的血液流量， $Q_{bo}$  ( $Q_{bo} = Q_{bin} - Q_f$ ) 表示透析器出口的血液流量； $C_{pin}$ 、 $C_{po}$  分別表示透析器入口與出口的血液溶質濃度； $C_{p1}$ 、 $C_{p2}$  分別表示透析前與透析結束後  $\beta_2$ -M 的血漿濃度。

#### 2. 透析膜材生物適應性之探討

使病人接受 PS ( polysulfone )、PMMA ( polymethylmethacrylate ) 等兩種不同透析膜材的透析器，根據文獻 [7] 發現 PS 透析膜材具有最小的補體活化，因此本文假設 PS 透析膜材在透析過程中沒有刺激免疫系統，所以免疫系統刺激產生速率為零 ( $G_i=0$ )，因此  $G_c=G$ 。本文可由每位病人的體內質傳速率係數以及根據 PMMA 透析膜材的臨床數據，求算每位病人的體內產生速率 ( $G$ )，而由臨床資料已知新陳代謝產生速率 (即  $G_c$  值)，則可推算在透析期間每位病人的免疫系統刺激產生速率 ( $G_i$ )，藉由此  $G_i$  值可瞭解透析膜材生物適應性的好壞。

## 三、結果與討論

使用本動力學模式理論時，應在病人每次透析前紀錄如表 2 的臨床數據，包括病人臨床測得數據、所契合出的病人體內質傳速率係數，以及臨床透析操作條件等等。

### (一) 理論模擬結果

#### 1. 不同透析劑量的模擬結果

依照表 2 的臨床數據，本動力學理論模式可根據不同的透析劑量，模擬出所需的透析治療時間，其結果列於表 3。由表 3 得知，醫療人員可根據表 2 所得之病人參數與透析操作的臨床操作值，依病人在非透析期間飲食的控制，決定其透析劑量，求算出病人所需的透析治療時間。如此可避免以往對於洗腎病患在作透析治療時，無適當透析劑量的指引，而可能造成病人時間與醫療資源浪費。

#### 2. 病人不同參數對透析時間的影響

不同的慢性腎衰竭病人在作透析治療時，因其個體的差異性非常大，如果都依照相同的透析治療方式，將可能造成透析不足或過當的情形，因此本模式的另一項特點，便是可根據病人參數的不同，依其所選擇的透析策略與透析劑量，求算出所需之透析時間。

表 4 即是本文在相同血漿均時濃度 (TACp) 為 28 mg/l 的透析劑量選擇下，根據不同病人的質傳速率係數 ( $K_c$ )、透析前血漿濃度 ( $C_{p1}$ )、透析前體重 ( $BW_1$ )、非透析期間新陳代謝產生速率 ( $G_c$ )，所求算出所需的透析治療時間。首先由表 4 之病人體內質傳速率係數 ( $K_c$ ) 對透析時間的

表 2. 透析期間所需病人與透析操作之臨床參數值

臨床測得數據	病人體內參數	透析操作條件
BW1 = 70.0 Kg		
BW2, last = 66.0 Kg		
Cp1 = 50.0 mg/l	Kc = 180 ml/min	Qf = 10 ml/min
Cp2, last = 38.0 mg/l		CL = 80 ml/min
Tid = 95.0 hr		

表 3. 選定不同的透析劑量，可模擬出所需不同的透析時間

血漿均時濃度	透析劑量 (mg/l)	透析時間 Td (min)
	26	225
TACp	28	183
	30	146

表 4. 在相同透析劑量下，不同病人參數與透析操作條件對透析時間的影響

		臨床數據	透析時間 Td ((min)
病人參數	體內質傳速率係數 Kc (ml/min)	120	149
		180	183
		240	202
	透析前血漿濃度 Cp1 (mg/l)	40	75
		50	183
		60	287
	透析前病人體重 BW1 (Kg)	50	131
		60	157
		70	183
	新陳代謝產生速率 G (mg/min)	0.05	180
		0.10	183
		0.15	187
透析操作條件	超過濾速率 Qf (l/min)	10	183
		15	190
		20	197
	透析器出清率 CL (ml/min)	60	275
		70	223
		80	183

影響結果顯示，Kc 值愈小，表示  $\beta_2$ -M 由間質液穿過微血管壁擴散至血漿的質傳阻力愈大，因此 Ci 不易下降，但 Cp 反而快速下降（因 CL 值不變），因此對於相同的透析劑量下，若病人的 Kc 值愈小，則所需的透析時間愈短。而病人透析前血漿濃度（Cp1）對透析時間的影響結果顯示，對於施行相同的透析劑量下，若是病人透析前血漿濃度愈低，則在透析期間欲達到相同的透析劑量，其所需的透析治療時間愈短。顯示病人若能於非透析時間，謹慎地控制飲食的攝取，則下次至醫療院所進行血液透析時，將可縮短不少的治療時間。最後由病人透析前的體重（BW1）及在非透析期間新陳代謝產生速率（Gc）對透析時間的影響結果顯示，透析前體重愈重及非透析期間  $\beta_2$ -M 代謝物質產生速率愈大的病人，在相同的透析劑量選擇下，其所需的透析治療時間愈長，因此體重與飲食的控制對於慢性腎衰竭患者顯得格外重要。

### 3. 不同透析操作條件對透析時間的影響

在透析治療期間，除了每位病人的個體差異之外，臨床透析操作條件也會對透析時間造成影響，因此本文也對透析操作條件（包括超過濾速率及透析器出清率）的改變，在血漿均時濃度（TACp）為 28 mg/l 的透析劑量選擇下，所求算出不同的適當透析時間，其結果亦如表 4 所示。首先由表 4 結果顯示，在相同透析劑量的選擇下，因為 Qf 愈大，造成

體內分室體積的減積較大，濃縮作用較顯著，而使得 Ci 與 Cp 下降較慢，所以 Qf 愈大，所需的透析時間可能較長，但是影響效應並不顯著。然而透析膜材的好壞，對於透析治療時間的影響則非常大，由表 4 的結果顯示，在相同透析劑量的選擇下，透析膜材的出清率愈好，表示其除去  $\beta_2$ -M 代謝廢物的能力愈好，則洗腎病人所需的透析治療時間可以有效地縮短許多。

## （二）臨床評估結果

### 1. 不同透析膜材除去 $\beta_2$ -M 的臨床性能

臨床數據取自八位腎臟病人，根據所記錄每位病人每次接受 PS（F80/Fresenius）、PMMA（BK2.1P/Torray）不同透析膜材的透析治療時，所檢驗的溶質濃度（包括 BUN、 $\beta_2$ -M），比較不同透析膜材的透析器，對病人體內  $\beta_2$ -M 的出清率以及每次透析治療後血漿濃度的降低百分比，其結果列於表 5。表 5 結果顯示 PS 與 PMMA 的透析膜材對 BUN 的出清率均比對  $\beta_2$ -M 的出清率來得大，主要原因是  $\beta_2$ -M 的分子量（MW=11,818）與分子大小均大於 BUN（MW=60），因此透析器較易清除 BUN 小分子。此外結果顯示 PS 與 PMMA 的透析膜材在除去  $\beta_2$ -M 方面，平均皆可使  $\beta_2$ -M 在透析治療後濃度降低 40% 左右，而由文獻 [11, 12] 中可得知纖維素（cuprophane）透析膜材不但不會除去  $\beta_2$ -M，還會使得透析治療後  $\beta_2$ -M 濃度升高約 10~15%，這顯示出此透

表 5. 不同透析膜材透析器對  $\beta_2$ -M 出清率與血漿濃度降低百分比的影響

透析膜材	透析器出清率		$\beta_2$ -M 降低百分比 $\Delta\beta_2$ -M (%)
	CL (ml/min)		
	BUN	$\beta_2$ -M	
PS	245.3 ± 12.6	35.5 ± 5.3	-42.6 ± 6.3%
PMMA	231.0 ± 7.8	38.5 ± 8.7	-40.0 ± 8.9%

註：(n = 24),  $Q_b = 300$  ml/min、 $Q_d = 500$  ml/min。

析膜材在治療的過程中，可能引起病人體內補體活化，而導致免疫系統受刺激而釋放出  $\beta_2$ -M。

## 2. 病人體內質傳速率係數

由每位病人臨床治療資料，可得知病人參數（包括透析前總體液、非透析期間新陳代謝產生速率）及透析操作條件（包括透析器出清率、超過濾速率、透析時間）等數據，及本文假設 PS 透析膜材不會引起補體活化 ( $G_i=0$ )，所以  $G_c=G$ 。將以上數值代入模式理論式計算，其結果列於表 6 中。表 6 結果顯示此八位病人的體內質傳速率係數大約都介於 100~300 ml/min 之間 ( $188.3 \pm 68.5$ )，而對於一般小分子的代謝廢物如尿素的質傳速率係數約  $912 \pm 235$  左右 [1]。Kc 值愈小，代表代謝廢物由間質液穿過微血管壁擴散至血漿的質傳阻力愈大，顯示出微血管壁對  $\beta_2$ -M 具有相當的質傳阻力。

## 3. PS 與 PMMA 透析膜材相對生物適應性之比較

根據 PMMA 膜材透析器的治療結果，所得知病人參數及透析操作條件，其中病人體內質傳速率係數由表 6 所得結果代入。利用模式理論式可求算出每位病人的體內產生速率 ( $G$ )，使體內產生速率減去病人在非透析期間的新陳代謝產生速率 ( $G_c$ )，即得到每位病人在透析期間的體內免疫系統刺激產生速率 ( $G_i$ )，如表 7 所示。由表 7 的體內免疫系

表 6. 以 PS 透析膜材治療病人的臨床數據，所契合出病人的體內質傳速率係數

病人姓名	G (mg/ml)	VI (l)	Kc (ml/min)
T.C.	0.0690	41.00	120
P.E.	0.0779	39.70	122
W.Y.	0.0483	30.70	135
L.S.	0.0519	32.52	244
C.C.	0.1030	36.19	249
W.J.	0.0744	40.25	123
J.H.	0.0620	35.64	240
T.S.	0.0414	40.72	273

表 7. 以 PMMA 透析膜材治療病人的臨床數據，所求算出的病人體內產生速率

病人姓名	$G_c$ (mg/ml)	VI (l)	G (mg/min)	$G_i = G - G_c$
T.C.	0.0662	41.62	0.150	0.0838
P.E.	0.0690	40.00	0.228	0.1590
W.Y.	0.1010	30.25	0.134	0.0330
L.S.	0.0597	32.40	0.139	0.0793
C.C.	0.0810	36.00	0.207	0.1260
W.J.	0.0752	40.76	0.171	0.0958
J.H.	0.0742	35.71	0.142	0.0678
T.S.	0.0528	40.88	0.190	0.1372

統刺激產生速率  $G_i$  值，可瞭解每位病人在使用 PMMA 膜材透析治療之後，對病人體內免疫系統的補體活化程度。本文希望藉此模式，提供評估透析膜材生物適應性的另一項方法。

此外，利用 (15) 式，可計算出透析治療期間洗腎病人所除去  $\beta_2$ -M 的總量 (remove amount of  $\beta_2$ -M, M)，其中 Td 表示透析時間。

$$M = \int_0^{T_d} CL \cdot C_p(t) dt \quad (15)$$

由表 8 中可看出利用 PS 與 PMMA 不同透析膜材的透析器治療時，八位病人一週非透析期間的體內  $\beta_2$ -M 總產生量分別為 665.2 與 800.0 mg；而利用此兩種透析膜材的透析器於透析期間所除去病人體內  $\beta_2$ -M 總除去量，結果分別為 688.6 與 739.9 mg。比較 PMMA 與 PS 的相對總產生量與總除去量，其結果分別為 16.85% 與 6.93%。而由圖 2 顯示每次透析時，不同透析膜材的透析器對  $\beta_2$ -M 降低百分比的變化情形，結果可看出 PMMA 透析膜材大約在 180 分鐘之後下降較緩慢，甚至上升。由表 8 結果顯示 PS 與 PMMA 兩種透析膜材大都能有效除去病人體內的  $\beta_2$ -M。另外比較 PMMA 與 PS 的相對總產生量與總除去量，可發現 PMMA 比 PS 透析膜材的相對總產生量比相對總除去量來得大的原因，可能是利用 PMMA 透析膜材治療時，引起病人體內補體活化，而刺激免疫系統產生過多的  $\beta_2$ -M。而由圖 2 結果亦可看出 PMMA 透析膜材大約在透析治療 180 分鐘之後下降較緩慢，甚至上升，主要原因除了可能是引起病人體內補體活化之外；由於 PMMA 透析膜材除去  $\beta_2$ -M 分子是利用吸附的方式，可能在 180 分鐘之後吸附達到飽和，而造成上升的原因，則可能是  $\beta_2$ -M 分子發生了脫附的現象，造成原

表 8. 每週臨床治療時病人體內  $\beta_2$ -M 總產生量與不同透析膜材透析器總除去量的比較

$\beta_2$ -M	PS	PMMA	[(PMMA-PS)/PS]* 100%
總產生量 (mg)	665.2 ± 198.8	800.0 ± 147.5	16.85%
總除去量 (mg)	688.6 ± 196.5	739.9 ± 144.6	6.93%

註：(n = 8), Qb = 300 ml/min、Qd = 500 ml/min。

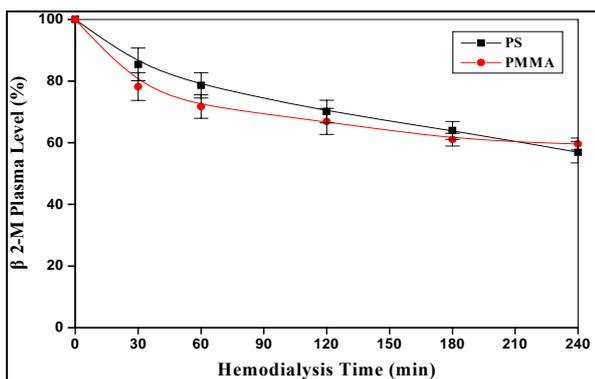


圖 2. 病人接受不同透析膜材的透析治療時，對八位病人體內  $\beta_2$ -M 血漿濃度平均降低百分比的變化情形

先被吸附的  $\beta_2$ -M 又回到了病人的血漿中，引起血漿濃度上升。

慢性腎病患者由於無法自行排除體內過多的  $\beta_2$ -M，累積體內聚合成澱粉樣物質。例如沉積於腕溝，引起腕溝症候群；在手腕之曲側，正中神經通過之處，受到這種澱粉樣物質的壓迫而引起手指感覺異常及疼痛；澱粉樣物質還可以沉積於骨骼與關節周圍，引起骨關節病；而沉積於皮膚引起皮膚萎縮；且在血液透析期間， $\beta_2$ -M 可能在血液、組織及滑液中堆積，可能導致在心臟、腎臟及攝護腺中澱粉樣蛋白沉澱的形成。澱粉樣變性病一般發生在接受透析治療十年以上的病人，而其血中  $\beta_2$ -M 濃度增加的原因，除了腎臟機能減退外，可能也與透析器的生物適應性好壞或對  $\beta_2$ -M 之清除率高低有關。最近已有許多報告證明在血液透析病人中，其血漿中  $\beta_2$ -M 濃度在透析期間會促生成，而其與薄膜種類的使用有關 [11]。對中分子量代謝物質而言，當使用高效率薄膜時，例如：PS、PMMA，由於其出清率比促生成速率來的大，使得  $\beta_2$ -M 濃度會降低。至於 Cuprophan 膜材，不但不能除去  $\beta_2$ -M，而且血液與 Cuprophan 接觸後會活化補體系統，反而引起  $\beta_2$ -M 在病人體內加速產生 [11]。澱粉樣變性病差不多產生於長期使用 Cuprophan 透析器的病

人，以高效率透析膜治療的病人，此種併發症極為罕見，此乃因高效率透析膜能有效清除  $\beta_2$ -M，所以透析膜材之生物適應性對病人的重要性可想而知。

全身水份的代謝，腎臟位居樞紐。每天從腎絲球過濾出的水量高達 180 公升，而平均一天小便量約 1.5 公升，所以大約 99.9% 的過濾液由腎小管重吸收回身體內。慢性腎衰竭患者由於腎大結構被破壞殆盡，因此身體多餘水份的移除全靠人工腎臟執行，喝水愈多，增加的多餘水份也愈多，則在進行血液透析時移除水份的速率也要愈快，因此容易導致低血壓的發生，出現噁心、嘔吐、頭暈等透析不平衡症候群 (dialysis disequilibrium syndrome) 的現象。所以病患的體重增加，應該以乾體重(指在透析後身體最佳狀況時的體重)之 5~7% 為基準，亦即對於病患體重的控制，『限水』已成為慢性腎衰竭患者的首要之務。

血液透析的病人常覺得飲食上有許多限制，因此讓病患食之無慾而喪失生活品質。其實病患在洗腎前後飲食上最大的差別乃在於蛋白質的攝取，未洗腎前限制蛋白質的攝取，可以延緩腎功能的惡化。但血液透析時會流失一些胺基酸，因此反而要在飲食上作足量的蛋白質補充。優良的蛋白質補充可來自於肉、魚、豆、蛋類及牛奶，但因牛奶及蛋所含的磷較高，故須注意攝取量。洗腎患者所需的蛋白質大約每公斤體重為 1.2 公克-1.4 公克，也就是說 60 公斤的人，需要的蛋白質約為 72-84 公克，大概是 7 兩的肉類。而由於一般食物中的蛋白質被人體消化的同時會產生含氮代謝物，因此會增加腎臟的負擔，所以醫學界的想法是一旦病人體內堆積太多而腎臟不易排出的廢物時，只有從減少產生這些廢物的方法著手。多年來，腎臟科醫生就想到以減少一般食物中蛋白質攝取來減緩含氮代謝物的產生量，臨床研究也證實此方法的正確性。

透析器是一種薄膜分離裝置，連續流過的血液與透析液隔著人造的半透膜 (semipermeable membrane) 進行質量交換。因透析液不含尿素、肌酸酐、尿酸等代謝廢物，血液中代謝廢物可透過薄膜進入透析液，透析液所含適量電解質可調節血液中必需電解質之含量，醋酸鹽類則可調節血液 pH 值；這些可透過薄膜之溶質，由於膜兩側之濃度差而引起的質傳現象，稱為透析程序 (dialysis process)，基本上為擴散質傳；而血液中所含血球與巨分子物質如蛋白質類皆無法通過薄膜；透析液中可能存在的病毒 (virus) 或細菌 (bacteria) 亦受薄膜阻擋，無法進入血液中。水分可自由地通過薄膜，

兩流體間的滲透壓差與靜壓差可造成水分的滲透，爲了排除慢性腎衰竭病人累積體內的過多水分，通常透析時在透析液側抽成半真空，造成兩流體間之靜壓差而能夠有效抽取血中水分，稱之爲超過濾程序 (ultrafiltration process)，基本上爲流動質傳。超過濾流量大小視病人情況而定，一般約在 10 ml/min 左右。藉調整透析液的負壓可以控制過濾水分之多寡，即藉著過濾作用可以使病人的水腫現象減輕或消失，並可清除一部分溶質。

目前市面上的人工腎臟，品牌很多，價格也有所不同。大致上可分爲「高通透性的」(high-flux) 及「低通透性的」(low-flux) 兩大類。膜的材質有纖維素的 (cellulose) 及合成的 (synthetic) 或半合成的 (semi-synthetic)。纖維素膜大多是「低通透性的」，而合成膜則大多是「高通透性的」。也有用合成膜作成「低通透性的」。所謂「通透性」是指對水的「通透性」，乃指透析膜在一單位壓力下每分鐘水的過濾量。高通透性是指大於 20 ml/min，低通透性是指小於 20ml/min，通透性愈大，膜上的孔徑在一定的孔徑以上，同樣孔徑的膜對水的通透性愈大，愈能過濾出大分子的毒素，透析效果愈好。目前市面上常用的人工腎臟廠牌而言，以相同透析膜面積 (1.6 m<sup>2</sup>) 爲例進行比較，由表 9 可發現纖維素膜材 (cuprophan) 對於除去小分子的代謝廢物 (例如：BUN、Creatinine 與維他命 B12) 雖然具有較高的出清率；然而對於 PS 與 PMMA 等合成膜而言，則具有較佳的超過濾速率。以及由本文得知此兩種膜材對於中分子及高分子的代謝廢物 (例如： $\beta_2$ -M) 具有清除能力，因此可減少或避免因中、大分子量物質所引起的併發症，如  $\beta_2$ -M 積聚所引起的澱粉樣變性病。

#### 四、結論與展望

目前  $\beta_2$ -M 的聚合反應的動力學機轉尙未完全明瞭，本文根據有關文獻資料，提出較完整的動力學理論模式，藉此模式分別進行理論模擬與臨床實驗評估。本文所提出的動力

學模式除了可提供醫療人員作爲透析治療的指引之外，對病人本身生活品質的改善與醫療院所資源的節省，呈現意想不到的效果。

從臨床的實際操作中，病人飲食的多寡、營養的供給，關係者體內代謝溶質產生的速率，對慢性腎衰竭病人接受長期透析治療，其飲食的指引相當重要。若病人在本次透析治療前所紀錄的臨床數據，在相同的透析劑量的選擇，本次所需的透析時間比上次透析治療時間來的長，則病人在本次透析治療後，回去必須限制本身對蛋白質的攝取。臨床透析操作條件的改進，大大地提高病人接受透析治療的效率，除了超過濾速率的增加對透析時間有些微的幫助之外，近年透析膜材不斷的改良，使得高效率透析膜的發明，對於透析器性能如出清率的提高，除了可減少或避免因中、大分子量物質所引起的併發症，如  $\beta_2$ -M 積聚所引起的澱粉樣變性病，由本文之結果發現，對於透析時間的縮短，更是功不可沒。

在探討不同透析膜材的透析器對  $\beta_2$ -M 清除能力與生物適應性的臨床評估方面，結果顯示 PS 與 PMMA 透析膜材皆可使  $\beta_2$ -M 在透析治療後濃度降低 40% 左右。此外，由 PMMA 透析膜材治療病人的臨床數據，所求算出透析期間病人體內之免疫系統刺激產生速率 (Gi)，其值大約介於 0.03~0.16 mg/min，由此 Gi 值可瞭解此透析膜材對病人免疫系統補體的活化程度，藉此可評估透析膜材之生物適應性的好壞。自透析治療實例中求取病人體內間質液與血漿兩分室間之質傳速率係數 (Kc)，其值介於 100~300 ml/min，此參數配合動力學模式可用於分析與模擬病人血漿中  $\beta_2$ -M 濃度長時間的變化，以提供長期透析治療操作之醫療規劃準繩。而在本文中契合臨床數據，求得病人體內質傳速率係數與產生速率等參數，由於每種透析膜材僅做一個星期，如果未來能施行長期臨床實驗，則可累積更多的臨床數據，找出最適當的病人體內參數。若是進一步得到臨床實驗的確認，則本文所建立的動力學模式將具有原創性。

從醫學界對於適量透析的重視，和透析機電腦自動化的

表 9. 市面上不同廠牌之透析膜材對於小分子代謝廢物之出清率以及超過濾速率之比較

廠牌	型號	材質	BUN (ml/min)	Creatinine (ml/min)	B12 (ml/min)	Phosphate (ml/min)	UFR (ml/min)
Baxter	CF 25	Cuprophan	191	170	159	62	6.5
Fresenius	F7HPS	Polysulfone	186	172	150	90	9.8
Toray	B3-1.6A	PMMA	188	167	128	88	8.7

發展來看，定量化與最適化透析在臨床上的應用將是未來的趨勢，因此量化透析的研究將有助於提昇透析治療品質。最後希望藉由本模式的建立與探討，對於  $\beta_2$ -M 的動力學機轉能夠有更進一步的瞭解，並且能夠對未來臨床透析治療提供一些幫助，以改善目前所可能引起的病變。

### 五、符號說明

bi: Volume fraction of interstitial fluid, ( $V_i/V_1$ ) [-]  
 bp: Volume fraction of plasma, ( $V_p/V_1$ ) [-]  
 bs: Volume fraction of intracellular fluid, ( $V_s/V_1$ ) [-]  
 BW: Patient body weight, [Kg]  
 C: Concentration of  $\beta_2$ -M, [mg/l]  
 CL: Dialyzer clearance, [l/min]  
 CR: Residual renal clearance, [l/min]  
 G:  $\beta_2$ -M production rate, ( $G_c + G_i$ ) [mg/min]  
 Gc: Cellular catabolism production rate, [mg/min]  
 Gi: Immunologic response rate, [mg/min]  
 Ka: Extra-renal metabolic clearance, [l/min]  
 Kc: Vascular mass transfer coefficient, [l/min]  
 Keq: Depolymerization rate constant, [l/min]  
 Qb: Blood flow rate, [l/min]  
 Qf: Ultrafiltration rate, [l/min]  
 Td: Time of dialysis, [min]  
 Tid: Time interval between dialyses, [min]  
 V: Body fluid volume, [l]  
 W: Body fluid weight, [Kg]  
 X: Solute equilibrium distribution coefficient, [-]

#### Subscripts:

e: extracellular fluid  
 i: interstitial fluid  
 p: plasma  
 s: intracellular fluid  
 1: pre-dialysis  
 2: post-dialysis  
 in: inlet of dialyzer  
 o: outlet of dialyzer

### 參考文獻

1. Canaud, B., J. Y. Bosc, L. Cabrol, H. Leray-Moragues, C. Navino, G. Verzetti and K. Thomaseth (2000) Urea as a marker of adequacy in hemodialysis: Lesson from in vivo urea dynamics monitoring. *Kidney International*, 58, S28-40.
2. Corlin, D. B., J. W. Sen, S. Ladefoged, G. B. Lund, M. H. Nissen and N. H. Heegaard (2005) Quantification of cleaved beta2-microglobulin in serum from patients undergoing chronic hemodialysis. *Clinical Chemistry*, 51(7), 1177-1184.
3. Floege, J. and M. Ketteler (2001) Beta-2-microglobulin derived amyloidosis: An update. *Kidney International*, 59, 164-171.
4. Gotch, F. A. (1989) Evaluation of dialysis adequacy. *Contributions to Nephrology*, 69, 101-108.
5. Gotch, F. A. and N. W. Levin (2003) Daily dialysis: The long and the short of it. *Blood Purification*, 21(4-5), 271-281
6. Gotch, F. A., F. Panlilio, O. Sergeyeva, L. Rosales, T. Folden, G. Kaysen and N. W. Levin (2003) A kinetic model of inorganic phosphorus mass balance in hemodialysis therapy. *Blood Purification*, 21(1), 51-57.
7. Hoenich, N. A. and S. Stamp (2000) Clinical performance of a new high-flux synthetic membrane. *American Journal of Kidney Diseases*, 36(2), 345-352.
8. Johansson, B. and U. Rovnskov (1972) The serum level and urinary excretion of A2-microglobulin,  $\beta_2$ -microglobulin and lysozyme in renal disease. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 6, 249.
9. Kleophas, W. and G. Backus (2001) A simplified method for adequate hemodialysis. *Blood Purification*, 19(2), 189-194.
10. Kutsuki, H. (2005) Beta(2)-microglobulin-selective direct hemoperfusion column for the treatment of dialysis-related amyloidosis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1753(1), 141-145.
11. Petersen, J., R. M. J. Moore, R. G. Kaczmarek, B. Singh, I. Yeh, S. Hamburger and M. Kankam (1991) The effects of reprocessing cuprophane and polysulfone dialyzers on beta 2-microglobulin removal from hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 17(2), 174-178.
12. Pickett, T. M., A. Cruickshank, R. N. Greenwood, D. Taube, A. Davenport and K. Farrington (2002) Membrane flux not biocompatibility determines beta-2-microglobulin levels in hemodialysis patients. *Blood Purification*, 20(2), 161-166.
13. Smith, D. P., S. Jones, L. C. Serpell, M. Sunde and S. E. Radford (2003) A systematic investigation into the effect of protein destabilisation on beta 2-microglobulin amyloid

formation. *Journal of Molecular Biology*, 330(5), 943-954.

*Organs*, 25(5), 411-420.

14. Stiller, S., X. Q. Xu, N. Gruner, J. Vienken and H. Mann (2002) Validation of a two-pool model for the kinetics of beta 2-microglobulin. *International Journal Artificial*

收件：97.03.24 修正：97.06.04 接受：97.07.14