

· 临床研究 ·

血液透析红细胞生成素抵抗患者 pro-hepcidin 与炎症反应和铁代谢的关系

王蕾 关广聚 王功玲

【摘要】 目的 研究维持性血液透析(MHD)红细胞生成素(EPO)抵抗患者 pro-hepcidin 与炎症反应和铁代谢的关系。方法 40 例 MHD 患者为研究对象,其中 20 例 EPO 低反应和 20 例 EPO 正常反应。20 例健康体检者为对照组。检测参试者的血红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、网织红细胞计数(Ret)、红细胞比容(Hct)、血清铁蛋白(SF)、转铁蛋白(TF)、血清铁和总铁结合力、转铁蛋白饱和度(TSAT)(TSAT=血清铁/总铁结合力)、血清 pro-hepcidin、血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),并比较组间差异。Pearson 相关法分析 pro-hepcidin 的影响因素。ROC 曲线预测 pro-hepcidin 对 EPO 抵抗的价值。结果 MHD 患者 SF、血清 pro-hepcidin、hs-CRP 显著高于健康对照者($P < 0.01$),TF 显著低于健康对照者($P < 0.05$)。EPO 抵抗患者血清铁蛋白、血清 pro-hepcidin、hs-CRP 明显高于反应正常的患者($P < 0.01$)。Pearson 相关分析显示 MHD EPO 抵抗患者血清 pro-hepcidin 水平与血清铁蛋白($r = 0.843, P = 0.000$)和 hs-CRP($r = 0.695, P = 0.001$)呈正相关。预测 EPO 抵抗的 ROC 曲线显示,pro-hepcidin、SF、hs-CRP 曲线下面积分别为 0.713、0.769 和 0.958。结论 EPO 抵抗与炎症反应和铁代谢相关。血清 pro-hepcidin、SF、hs-CRP 有可能成为 EPO 抵抗的标志。

【关键词】 血液透析; 红细胞生成素; C 反应蛋白质; pro-hepcidin; 血清铁蛋白

Association of pro-hepcidin with inflammation and iron metabolism in hemodialysis patients with erythropoietin resistance WANG Lei, GUAN Guang-ju, WANG Gong-ling. Department of Nephrology, the Second Hospital, Shandong University, Jinan 250033, China
Corresponding author: GUAN Guang-ju, Email: guangj@sdu.edu.cn

【Abstract】 Objective To examine the association of pro-hepcidin with iron metabolism and inflammation in maintenance hemodialysis (MHD) patients with erythropoietin (EPO) resistance. **Methods** Forty MHD patients and twenty healthy controls were enrolled in the study. Among MHD patients, 20 were hyporesponsive to EPO therapy and 20 were normal responsive to EPO therapy. Complete blood red cell count (RBC), Hb concentration, hematocrit (Hct), reticulocyte count (Ret), and serum ferritin (SF), serum iron (Fe), total ironbinding capacity (TIBC), saturation rate of transferrin (TSAT), transferrin (TF), hyper-sensitive C-reactive protein (hs-CRP), pro-hepcidin were measured in all the patients and controls. Differences were compared between groups. Influencing factors were analyzed by Pearson correlation. Predicting value of pro-hepcidin was investigated by ROC curve. **Results** Serum levels of SF, pro-hepcidin and hs-CRP were significantly higher in MHD patients than those in healthy controls ($P < 0.01$), while serum TF was lower in MHD patients ($P < 0.05$). Serum levels of SF, pro-hepcidin and hs-CRP were significantly higher in EPO resistant patients as compared to normal responsive cases ($P < 0.01$). Serum pro-

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.10.002

作者单位: 250012 济南, 山东大学第二医院肾内科(王蕾, 现在泰安市中心医院泌尿内二科; 王功玲, 现在泰安市中心医院内分泌科)

通信作者: 关广聚, Email: guangj@sdu.edu.cn

hepcidin level was positively correlated with SF ($r=0.843$, $P=0.000$) and hs-CRP ($r=0.695$, $P=0.001$). In predicting EPO resistance, area under ROC curve of pro-hepcidin, SF and hs-CRP was 0.713, 0.769 and 0.958 respectively. **Conclusions** EPO resistance is correlated with inflammation and iron metabolism. Serum pro-hepcidin, SF and hs-CRP may be used as markers of EPO resistance in MHD patients.

【Key words】 Hemodialysis; Erythropoietin; C reactive proteins; Pro-hepcidin; Ferritin

肾性贫血在维持性血液透析(MHD)患者中非常常见,红细胞生成素(EPO)可有效治疗肾性贫血,但部分患者对 EPO 反应差,血红蛋白(Hb)不能维持 ≥ 110 g/L,存在明显的 EPO 抵抗,其最常见的原因是慢性炎症反应和铁缺乏^[1]。近年研究发现,主要在肝细胞中合成的小分子肽 hepcidin 具有独特的抗微生物活性和调节体内铁代谢平衡的作用,同时也是先天免疫和宿主防御的重要组成部分;体内铁负荷、炎症因子和红细胞生成等都是调节 hepcidin 合成的重要因素^[2-4]。本研究探讨 MHD 患者 hepcidin 的前体物质 pro-hepcidin 与慢性炎症反应和铁代谢,以及与 EPO 抵抗的关系。

对象与方法

1. 对象:选择在泰安市中心医院门诊或住院的 MHD 患者 40 例,男 23 例,女 17 例,年龄 29~74 岁,平均(53.9 ± 10.9)岁,透析龄 3~190 个月,中位数 17 个月。所有患者均签署知情同意书。入选标准:稳定透析 3 个月以上,透析充分 [$Kt/V > 1.3$, 尿素氮下降率 (URR) $> 70\%$], EPO 使用 6 个月以上;无急性感染及严重肝脏疾病,无外伤、手术、失血性疾病、肿瘤及骨髓造血异常,无严重心衰或系统性疾病;无明显铁、叶酸和 VitB12 缺乏;无严重的继发性甲旁亢;未用含铝的磷结合剂;近 3 个月未输血。EPO 均于透析结束前皮下注射。

2. 透析方法:患者每周透析 2~3 次,每次 (4.0 ± 0.5)h。透析机为日机 DBB-26 或 NIPRO。透析器为 Gambro Dialysatoren 公司的 GFS Plus 16 血仿膜(hemophan)及费森尤斯产 F6HPS,膜面积 1.7 m²,不复用。血流量 200~300 ml/min,透析液流量 500 ml/min。碳酸氢盐透析液,成分:Na⁺ 138 mmol/L, Cl⁻ 108 mmol/L, K⁺ 2.5 mmol/L, Ca²⁺ 1.5 mmol/L, HCO₃⁻ 35 mmol/L。血管通路为动静脉内

瘘。用肝素抗凝。透析水处理使用美国 EP-4500 水处理机,经过 3 次反渗透获得的超纯度的反渗透水-超纯水。透析前 6 个月 EPO 用量稳定, Hb 基本稳定。重组人 EPO (rHuEPO, 贵州益佰)采用皮下注射。铁剂为琥珀酸亚铁口服 0.2 tid (南京金陵制药厂)或蔗糖铁 100 mg (南京恒生制药厂)缓慢静推或滴注,每周 2~3 次,根据血清铁蛋白(SF)和转铁蛋白饱和度(TSAT)调整剂量。

3. 分组^[1]: HD 组:所有入选的 MHD 患者。HD1 组(EPO 抵抗组):经过 EPO 6 个月治疗, EPO 量每周 > 9000 U, Hb < 110 g/L; 20 例中慢性肾小球肾炎 8 例,糖尿病肾病 3 例,高血压肾小动脉硬化 5 例,多囊肾 2 例,梗阻性肾病 1 例,慢性肾盂肾炎 1 例。HD2 组(EPO 反应组):经过 EPO 6 个月治疗, EPO 量每周 < 9000 U, Hb ≥ 110 g/L; 20 例中慢性肾小球肾炎 9 例,糖尿病肾病 4 例,高血压肾小动脉硬化 4 例,慢性间质性肾炎 1 例,多囊肾 1 例,原因不明 1 例。健康对照组:本院健康体检者。

4. 测量指标:患者均于透析前动静脉瘘处取血,血细胞参数检测用日本 Sysmex-2100 全自动细胞分析仪;血脂、肾功能、肝功能、血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)检测等用日本 Hitachi 7060 全自动生化分析仪;血清铁蛋白检测用微粒子发光法(Bekmen Access 全自动免疫分析仪);血清铁和总铁结合力测定用亚嗉比色法,计算 $TSAT = (\text{血清铁} / \text{总铁结合力}) \times 100$; 叶酸和 VitB12 检测用微粒子酶联免疫法(美国 Abbott AxSYM 全自动免疫分析仪);iPTH 检测用电发光法(瑞士 Roche Elecsys 2010 全自动免疫分析仪);血清 pro-hepcidin 检测采用竞争性固相酶联免疫分析法(ELISA), ELISA 试剂盒购自德国 DRG hepcidin Prohormone ELISA EIA-4015。 $Kt/V = \ln(R - 0.008t) + (4 - 3.5R)UF/W$ 。 $URR = 100(1 - Ct/Co)$ 。

5. 统计学处理:应用 SPSS 11.0 软件作统计

学分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较用 t 检验。影响 EPO 反应性的因素采用 Pearson 相关分析。ROC 曲线预测 pro-hepcidin 对 EPO 抵抗的价值。

结 果

1. 各组血细胞参数: 与健康对照组比较, HD 患者红细胞数(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞比容(Hct)、红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞分布宽度(RDW)均显著降低($P < 0.01$); 白细胞数(WBC)及中性粒细胞(N)比例差异无统计学意义。HD 患者中, HD1 组红细胞各项参数均明显低于 HD2 组($P < 0.05$)。见表 1。

2. 各组临床资料和生化指标: HD 患者和健康对照组在性别、年龄、VitB12、叶酸水平等方面差异无统计学意义。HD1 组应用 rHuEPO 剂量显著高于 HD2 组。与健康对照组相比, HD 患者 SF、hs-CRP 和 pro-hepcidin 水平较高, 而血清铁、TF、白蛋白水平较低。HD 患者中, HD1 组 Alb、血清铁、TF、TSAT 水平较低, 而 SF、hs-CRP、pro-hepcidin 水平较高。见表 2。

3. 各组 pro-hepcidin 的相关分析: Pearson 相关分析显示, 健康对照组 pro-hepcidin 与各项指标无相关; HD 患者血清 pro-hepcidin 与 SF、hs-CRP 呈正相关; HD1 组血清 pro-hepcidin 与 SF、hs-CRP 呈正相关, 与血清铁呈负相关。见表 3。

表 1 各组血细胞参数比较($\bar{x} \pm s$)

项目	HD 组(n=40)	HD1 组(n=20)	HD2 组(n=20)	对照组(n=20)
RBC($\times 10^{12}/L$)	3.52 \pm 1.01 ^b	2.67 \pm 0.49 ^{bc}	4.37 \pm 0.57 ^a	5.01 \pm 1.00
Hb(g/L)	104.6 \pm 19.8 ^b	87.5 \pm 12.0 ^{bc}	121.7 \pm 6.6 ^b	133.5 \pm 12.1
Hct	0.331 \pm 0.084 ^b	0.266 \pm 0.061 ^{bc}	0.391 \pm 0.043 ^b	0.441 \pm 0.041
MCV(fl)	82.23 \pm 5.21 ^b	80.15 \pm 4.48 ^{bc}	84.30 \pm 5.28	87.00 \pm 5.17
MCH(pg)	26.03 \pm 4.09 ^b	23.00 \pm 3.54 ^{bc}	29.06 \pm 1.60	29.68 \pm 1.64
MCHC(g/L)	297.3 \pm 47.0 ^b	263.7 \pm 44.0 ^{bc}	331.0 \pm 15.7 ^a	341.0 \pm 12.5
RDW(%)	38.42 \pm 6.23 ^b	34.64 \pm 3.54 ^{bc}	42.10 \pm 6.11	45.13 \pm 4.86
WBC($\times 10^9/L$)	5.64 \pm 0.99	5.86 \pm 0.91	5.44 \pm 1.04	5.47 \pm 0.79
N	0.607 \pm 0.127	0.627 \pm 0.129 ^a	0.594 \pm 0.125	0.547 \pm 0.075

注: 与健康对照组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与 HD2 组比较, ^c $P < 0.05$

表 2 血液透析各组患者和健康对照一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	HD 组(n=40)	HD1 组(n=20)	HD2 组(n=20)	对照组(n=20)
男/女	23/17	12/8	11/9	10/10
年龄(岁)	53.9 \pm 10.9	54.7 \pm 9.9	53.2 \pm 11.8	51.9 \pm 8.7
EPO(U/周)	8450 \pm 2194	9850 \pm 1308 ^{ac}	7050 \pm 2012	-
透析龄(月)	36.6 \pm 8.5	36.9 \pm 10.3	36.3 \pm 6.6	-
BUN(mmol/L)	18.10 \pm 3.02	17.80 \pm 3.23	18.23 \pm 2.87	5.18 \pm 1.61
Scr(μ mol/L)	571 \pm 101	566 \pm 103	576 \pm 102	69 \pm 23
Kt/V	1.44 \pm 0.4	1.45 \pm 0.15	1.44 \pm 0.14	-
VitB12(ng/L)	630 \pm 54	633 \pm 58	627 \pm 52	598 \pm 185
叶酸(μ g/L)	22.9 \pm 4.7	22.7 \pm 4.6	23.1 \pm 5.0	21.2 \pm 2.9
iPTH(ng/L)	199 \pm 42	200 \pm 39	198 \pm 46	56 \pm 21
ALT(U/L)	19.4 \pm 7.2	18.3 \pm 9.3	21.3 \pm 6.3	23.2 \pm 8.1
AST(U/L)	23.8 \pm 9.0	25.4 \pm 9.0	22.1 \pm 8.8	20.6 \pm 8.8
Alb(g/L)	36.9 \pm 4.5 ^b	33.7 \pm 2.8 ^{bd}	40.1 \pm 3.7 ^a	43.8 \pm 5.8
血清铁(μ mol/L)	14.0 \pm 5.4 ^b	10.5 \pm 3.8 ^{bd}	17.6 \pm 4.4 ^b	25.9 \pm 7.3
SF(μ g/L)	3.92 \pm 0.84 ^b	4.83 \pm 2.07 ^{bd}	3.00 \pm 0.958 ^a	2.22 \pm 0.89
TF(g/L)	1.93 \pm 0.41 ^a	1.80 \pm 0.40 ^{ac}	2.07 \pm 0.40	2.30 \pm 0.57
TSAT(%)	23.6 \pm 7.6	18.4 \pm 3.5 ^{bd}	28.8 \pm 6.9	23.0 \pm 3.9
hs-CRP(mg/L)	42.9 \pm 15.5 ^b	55.0 \pm 10.2 ^{bd}	30.8 \pm 9.0 ^b	21.8 \pm 6.7
pro-hepcidin(μ g/L)	2.64 \pm 0.49 ^b	2.82 \pm 0.40 ^{bd}	2.47 \pm 0.52 ^b	1.62 \pm 0.42

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与 HD2 组比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$

4. EPO 抵抗预测: ROC 曲线显示, 与 EPO 抵抗相关的因素中, pro-hepcidin、SF、hs-CRP 曲线下面积(AUC)分别为 0.713、0.769 和 0.958, 均 > 0.7 , 其中 hs-CRP 曲线下面积最大。结果提示 pro-hepcidin、SF、hs-CRP 可以预测 EPO 的反应性, 其中 hs-CRP 诊断准确性最高。见表 4, 图 1。

讨 论

研究发现患者对 EPO 的敏感性和剂量个体差异很大, 约 90%~95% 的患者应用 EPO 后, Hb 明显升高, 而约 5%~10% 患者用 EPO 后 Hb 不能达标^[5-6]。据欧洲最佳临床实践指南(EBPG), 每周皮下应用 EPO > 300 U/kg, 静脉应用 > 450 U/kg 定义为 EPO 抵抗。美国肾脏基金会-透析充分性临床指导纲要(NKF-DOQI)认为在铁储备充足的条件下, 每周皮下应用

表 3 各组 pro-hepcidin 相关因素分析[相关系数 r (P 值)]

变量	HD 组	HD1 组	HD2 组	健康对照组
Hb	0.027(0.200)	0.274(0.242)	0.271(0.248)	0.188(0.427)
Hct	-0.027(0.911)	-0.216(0.181)	0.273(0.244)	0.233(0.323)
血清铁	0.000(0.999)	-0.702(0.001)	0.003(0.989)	-0.119(0.629)
SF	0.453(0.003)	0.843(0.000)	0.162(0.495)	-0.211(0.373)
TF	-0.114(0.484)	0.019(0.938)	-0.011(0.964)	0.218(0.357)
TSAT	-0.180(0.266)	0.324(0.164)	-0.429(0.059)	-0.216(0.361)
hs-CRP	0.619(0.001)	0.695(0.001)	0.499(0.025)	0.128(0.589)
EPO 剂量	-0.024(0.884)	-0.489(0.290)	0.084(0.726)	-

表 4 pro-hepcidin、SF、hs-CRP 预测 EPO 抵抗的 AUC

项目	AUC	标准误	P 值	95% CI
pro-hepcidin	0.713	0.083	0.021	0.549~0.876
SF	0.769	0.079	0.005	0.613~0.924
hs-CRP	0.958	0.027	0.000	0.904~1.011

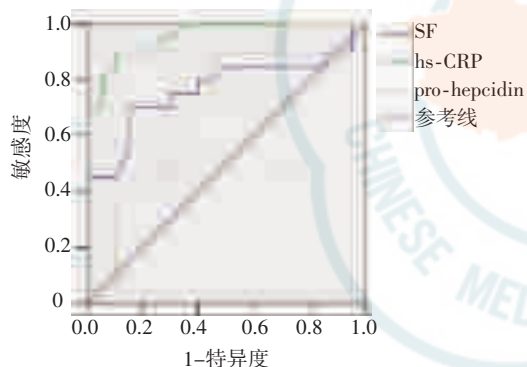


图 1 pro-hepcidin、SF、hs-CRP 预测 EPO 抵抗的 ROC 曲线

EPO 达 300 U/kg, 静脉应用达 450 U/kg, Hb 仍不达标或只维持目标值, 则存在 EPO 抵抗^[7]。在日本, EPO 常规的最大用量为 9000 U/周^[1]。本研究中, 患者采用 EPO 所规定的常规剂量, EPO 抵抗组所用剂量比反应组要大, 说明 MHD 患者存在 EPO 反应性差异。

hepcidin 是由肝脏合成的一种小分子肽, 参与调节肠道铁的吸收和巨噬细胞铁的释放。它被认为与慢性炎症反应、铁代谢和贫血密切相关; 在体内处于炎症反应状态和感染时水平明显升高, 导致慢性炎症性贫血^[8-10]。致炎症反应因子 IL-6 可以刺激 hepcidin mRNA 合成^[11]。hepcidin 水平持续升高时, 可使铁被单核巨噬系统扣留, 最终导致慢性病贫血(ACD)发生。因此, 不少学者认为 hepcidin 是炎症反应蛋白质。

目前用于人 hepcidin 研究的方法有限, 其肝脏 mRNA 合成水平的检测一般用于动物实验或细胞系研究。肝活检为创伤性, 临床受限。由于 hepcidin 分子较小、以及结构和序列的原因, 难于获得特异性单克隆抗体, 因此, 基于单克隆抗体的常用临床检测方法极为有限, 目前尚难于推广应用。hepcidin 的前体物质 pro-hepcidin 在外周血中稳定存在, 目前已经有成熟的 ELISA 技术检测其水平, 研究表明 pro-hepcidin 可以反映 hepcidin 的水平和活性。因此我们采用检测 pro-hepcidin 水平进行研究。

本研究发现 MHD 患者除了有高水平的炎症标志物 hs-CRP 和 SF 外, 血清 pro-hepcidin 水平也明显升高, 而白蛋白、血清铁、TF 水平明显降低。结果反映高水平的 pro-hepcidin 与机体存在的慢性炎症反应有关。Pearson 相关分析显示血清 pro-hepcidin 与 hs-CRP 和 SF 呈正相关, 与 Hb、HCT、SF、TSAT 和 EPO 剂量无相关, 提示 MHD 患者的慢性炎症反应可上调 pro-hepcidin 水平。分析其可能原因: 随着肾功能的减退, 尿液中 pro-hepcidin 排出减少, hepcidin 在体内蓄积; 机体铁负荷时 pro-hepcidin 生成增多; 炎症反应时 pro-hepcidin 合成增加; 不同的透析方式对残肾功能的影响可使 pro-hepcidin 的清除受到不同程度的影响^[9, 12-16]。

我们观察到, 与 EPO 反应正常的患者比较, EPO 抵抗患者的 hs-CRP、SF 和 pro-hepcidin 水平较高, 而血白蛋白、血清铁、TF、TSAT、血清铁水平较低; EPO 抵抗患者的血清 pro-hepcidin 与 hs-CRP 和 SF 呈正相关, 与血清铁呈负相关。此外, pro-hepcidin、SF、hs-CRP 的曲线下面积分别为 0.713、0.769 和 0.958, 均 >0.7 , 其中 hs-CRP 曲线下面积最大。结果说明 pro-hepcidin、SF、hs-CRP 可以预测 EPO 的反应性, 其中 hs-CRP 诊断准确性较高。

综上所述, MHD EPO 抵抗患者 pro-hepcidin 水平与体内炎症反应、铁代谢状态相关, pro-hepcidin 和 hs-CRP、SF 有可能预测 MHD 患者 EPO 的反应性。

参 考 文 献

[1] Shinzato S, Abe K, Furusu A, et al. Serum pro-hepcidin

- level and iron homeostasis in japanese dialysis patients with Erythropoietin (EPO)-resistant anemia. *Med Sci Monit*, 2008, 14: 431-437.
- [2] Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*, 2001, 276: 7806-7810.
- [3] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*, 2004, 113: 1271-1276.
- [4] Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*, 2002, 110: 1037-1044.
- [5] Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17 Suppl 11: 39-43.
- [6] Cooper AC, Breen CP, Vyas B, et al. Poor response to recombinant erythropoietin is associated with loss of T-lymphocyte CD28 expression and altered interleukin-10 production. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18: 133-140.
- [7] Drüeke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16 Suppl 7: S25-S28.
- [8] Theurl I, Mattle V, Seifert M, et al. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood*, 2006, 107: 4142-4148.
- [9] Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, et al. Heparin in iron overload disorders. *Blood*, 2005, 105: 4103-4105.
- [10] Hsu SP, Chiang CK, Chien CT, et al. Plasma prohepcidin positively correlates with hematocrit in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif*, 2006, 24: 311-316.
- [11] Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*, 2006, 108: 3204-3209.
- [12] Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, et al. Heparin, a new iron regulatory peptide. *Blood Cells Mol Dis*, 2002, 29: 327-335.
- [13] Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, et al. Pro-hepcidin: expression and cell specific localization in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut*, 2004, 53: 735-743.
- [14] Vokurka M, Krijt J, Sulc K, et al. Heparin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res*, 2006, 55: 667-674.
- [15] Malyszko J, Malyszko JS, Hryzko T, et al. Is hepcidin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialyzed patients? *Am J Nephrol*, 2005, 25: 586-590.
- [16] Eleftheriadis T, Kartsios C, Liakopoulos V, et al. Does hepcidin affect erythropoiesis in hemodialysis patients? *Acta Haematol*, 2006, 116: 238-244.

(收稿日期:2012-03-05)

(本文编辑:王欣)

· 消息 ·

我刊网站提供论文查询和全文下载服务

《中华肾脏病杂志》网站现已正式开通。为了满足广大读者的需要,本刊编辑部将逐步实现杂志内容全文上网。阅读全文实行读者俱乐部会员制,具体操作步骤如下:

1. 首先请先注册成为本刊的读者俱乐部会员。详见网站首页右上方“新会员注册”。
2. 注册成为会员后,可汇款到本刊编辑部。本部会往您的帐号注入资金,并同时告知您的帐号。开通后即可在网上阅读全文,查询。
3. 汇款的标准:50元、100元、150元、200元。收费标准:论著全文下载3元/篇,短篇论著1元/篇。述评、讲座、综述等暂不收费。团体会员实行7折收费。
4. 款项请汇到本刊编辑部:广州市中山二路74号中山大学北校区期刊大楼,收款人:《中华肾脏病杂志》编辑部,邮编:510080。(汇款时请注明“电子期刊”和您的帐号名)。

详情可来电、来函咨询。本部电话:020-87331532,电子邮箱:cmazb@mail.sysu.edu.cn

本部网址:www.cjn.org.cn.

本刊编辑部