

夜间血液透析改善血液透析患者贫血治疗

孙柯 刘子毓 汤晓静 马熠熠 梅长林

200003 上海,海军军医大学附属长征医院肾内科

【摘要】 目的 比较夜间血液透析(nocturnal hemodialysis, NHD)相对于传统血液透析(conventional hemodialysis, CHD)对血液透析患者贫血治疗的影响。**方法** 收集自 2009 年 2 月至 2017 年 12 月在海军军医大学附属长征医院透析的 26 例 NHD 患者,其中 21 例由 CHD 更改为 NHD,匹配患者性别、年龄、初始血红蛋白水平等标准,按照时间先后顺序选出 60 例 CHD 患者作为对照组,比较两组透析患者的一般情况、铁蛋白、转铁蛋白饱和度、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等指标及透析间促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)用量、铁剂用量、输血事件发生率等差异。**结果** NHD 与 CHD 组在入选时基线状态的 CRP、铁蛋白与转铁蛋白饱和度均无显著差异($P > 0.05$),NHD 组随访末次的 EPO 用量低于 CHD 组($103.4 \pm 53.6 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{w}^{-1}$ vs $126.34 \pm 54.9 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{w}^{-1}$, $P < 0.05$),NHD 组随访末次的血红蛋白高于 CHD 组,且 NHD 组静脉铁剂使用率低于 CHD 组,两组间 CRP、铁蛋白、转铁蛋白饱和度无显著性差异。更换透析模式治疗的 21 例患者,随访末次血红蛋白水平高于基线值血红蛋白水平($P < 0.05$),铁蛋白、转铁蛋白饱和度、CRP 无显著性差异($P > 0.05$),平均 EPO 用量与更换模式治疗前 1 年比较未见明显差异($106 \pm 34.6 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{w}^{-1}$ vs $110 \pm 30.9 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{w}^{-1}$)。**结论** 夜间透析与传统血液透析相比,减少患者 EPO 及静脉铁剂的剂量,对透析患者的贫血控制效果更加完善。

【关键词】 夜间血液透析;贫血;促红细胞生成素

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2019.06.003

Nocturnal hemodialysis can improve anemia treatment in hemodialysis patients SUN Ke, LIU Zi-yu, TANG Xiao-jing, MA Yi-yi, MEI Chang-lin. Department of Nephrology, Chang zheng Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200003, China

Correspondence Author: MEI Chang-lin, E-mail: changlinmei@smmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To compare effect of nocturnal hemodialysis(NHD) versus conventional hemodialysis (CHD) on anemia treatment in hemodialysis patients, to investigate whether the treatment of anemia was improved in patients receiving of nocturnal hemodialysis (NHD) when compared with conventional hemodialysis (CHD). **Methods** A total of 39 patients with NHD undergoing dialysis in Chang zheng Hospital, Naval Military Medical University from February 2009 to December 2017, were selected, of which 21 patients with CHD were changed into those with NHD. By matching gender, age and initial hemoglobin levels of patients, based on time sequence, 60 patients with CHD were selected. General condition, ferritin, transferrin saturation, C-reactive protein (CRP), and the interdialytic doses of and ferric preparation and transfusion event rate were compared between the patients in the two groups. **Results** There was no

【基金项目】上海市重中之重临床重点学科(2017ZZ02009);国家自然科学基金(81670612) **【作者简介】**孙柯,女,硕士,住院医师,研究方向:慢性肾脏病的诊治,电话:0575-87381010, E-mail: sunke0810@smmu.edu.cn **【通信作者】**梅长林,男,教授,主任医师,研究方向:多囊肾病、慢性肾病等,电话:021-81885391, E-mail: changlinmei@smmu.edu.cn

significant difference in CRP, ferritin and transferrin saturation at baseline between the NHD and CHD groups during enrollment ($P>0.05$). The EPO dose at the final follow-up in the NHD group was lower than that in the CHD group ($103.4 \pm 53.6 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{w}^{-1}$ vs $126.34 \pm 54.9 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{w}^{-1}$, $P<0.05$), and the ferric preparation use rate in the NHD group was lower than that in the CHD group. There was no significant difference between the two groups in CRP, ferritin and transferrin saturation between the two groups. For those 21 patients who changed dialysis model, the hemoglobin level at the final follow-up was higher than that at baseline ($P<0.05$); the ferritin, transferrin saturation and CRP had no significant difference from those before changing the dialysis model ($P>0.05$); and the mean EPO dose had no significant difference compared to that at 1 year before changing the treatment model ($106 \pm 34.6 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{w}^{-1}$ vs $110 \pm 30.9 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{w}^{-1}$). **Conclusions** Compared with conventional hemodialysis, nocturnal hemodialysis can reduce the doses of EPO and intravenous ferric preparation in dialysis patients, and achieve the improved control of anemia in hemodialysis patients.

【Key words】 Nocturnal hemodialysis; Anemia; EPO

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 由于其三高 (发病率高、合并心血管疾病高、死亡率高)、三低 (知晓率低、治疗率低、有效控制率低)^[1] 的特点目前已经成为全球性的公共卫生问题, 据统计 CKD 患者中每年约有 2% 进入终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD), 可出现严重的尿毒症中毒症状, 只能依赖肾脏替代治疗来维持正常的生命需要。随着人口的老龄化, CKD 人群的增多, ESRD 患者每年以 10% 以上的速度增加。对于 ESRD 患者, 全球公认的治疗手段为肾脏替代治疗, 包括血液透析、腹膜透析和肾脏移植 3 种。相比肾移植, 透析仍然是 ESRD 患者的主要选择 (占比约 80%), 而其中血液透析又占到透析治疗的将近 90%。据统计我国透析患者数呈井喷式增长, 预计到 2020 年我国将有 120 万左右的透析患者^[2]。

随着透析技术的不断发展, 虽然血液透析患者的生存期得到了显著的延长, 但其总的病死率仍居高不下。HEMO 研究报道, 合并各种并发症的维持性血透患者 4.48 年后全因病死率为 47%^[3]。3 次/周、4 h/次的常规血液透析 (conventional hemodialysis, CHD) 的 ESRD 患者常合并高血压、容量超负荷、心血管事件、贫血、电解质和钙磷代谢紊乱、炎症反应等并发症^[4-6]。说明传统的透析模式对持续的尿毒症状态纠正并不理想, 夜间血液透析 (nocturnal hemodialysis, NHD) 延长了透析时间, 在控制高血压^[7]、维持透析中血流动力学稳定^[8]、改善失眠^[9]、纠正钙磷代谢紊乱^[10]、清除小分子和中分子溶质^[11]、提高患者的生存质量方面具有优势。贫血是透析患者的常见并发症之一, 海军军医大学附属长征医院自 2009 年 2 月开展 NHD 治疗, 现将该透

析模式对患者贫血的疗效总结如下。

资料与方法

一、研究对象

纳入 2009 年 2 月至 2017 年 12 月在海军军医大学附属长征医院进行血液透析的 ESRD 患者作为研究对象。纳入标准: 年龄 ≥ 18 岁; 在当前透析方式下稳定治疗 ≥ 3 个月。排除标准: 合并心、肝、肺等重要脏器严重衰竭的患者; 近 1 个月内有手术、外伤、感染的患者。最终纳入 NHD 患者 36 例, 其中 21 例由 CHD 更改为 NHD。同一时间段新进入 CHD 的患者共 241 例, 匹配患者性别、年龄、初始血红蛋白水平等标准, 按照时间先后顺序选出 60 例 CHD 患者作为对照组。

二、透析方法

CHD 患者使用含钙 1.5 mmol/L 碳酸氢盐透析液, 每周采取 2 次血液透析加 1 次血液透析滤过, 每次透析 4 h, 血流量 200~360 mL/min, 透析液流量 500 mL/min, 血液透析时使用日本旭化成 APS-15LC 透析器 (1.5 m²), 血液透析滤过时使用日本旭化成 APS-15UC 透析器 (1.5 m²)。NHD 患者使用含钙 1.5 mmol/L 碳酸氢盐透析液, 每周透析 3 次, 每次透析 7.0~7.5 h, 血流量 200~260 mL/min, 透析液流量 300 mL/min, 均使用日本旭化成 APS-15UC 透析器^[12]。

三、检测指标

采集患者刚开始透析以及截止 2017 年 12 月的空腹静脉血 (连续 3 次取 1 周中第 2 次透析前空腹静脉血), 在此期间两组患者每个月均进行抽血检查, 根据最新的一次化验结果进行比较。采用自动生化分

析仪检测血红蛋白、白蛋白、铁蛋白、CRP。采用化学发光仪检测全段甲状旁腺素 (intact parathyroid hormone, iPTH)。结果取 3 次检测结果的平均值。

四、统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验比较两组间的差异;计数资料用频数表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者一般资料

NHD 组 36 例,男性 22 例,女性 14 例,年龄 28~67 岁,平均年龄(47.4 ± 20.4)岁,透析龄 29~96 个月,平均透析龄(54.8 ± 41.2)个月,体质指数(20.4 ± 3.2) kg/m²。原发病构成为:原发性肾小球疾病 13 例,多囊肾病 4 例,高血压 4 例,糖尿病肾病 5 例,其他 3 例,其中 5 例为乙型病毒性肝炎患者,2 例为丙型病毒性肝炎患者。CHD 组 60 例,男性 39 例,女性 21 例,年龄 31~80 岁,平均年龄(54.9 ± 23.9)岁,透析龄 20~91 个月,平均透析龄(61.9 ± 41.9)个月。原发病构成为:原发性肾小球疾病 23 例,多囊肾病 6 例,高血压 5 例,糖尿病肾病 9 例,其他 5 例,其中 8 例为乙型病毒性肝炎患者,4 例为丙型病毒性肝炎患者。两组患者的一般资料、病种分布见表 1,两组间年龄、性别及透析龄均无显著性差异($P > 0.05$)。

表 1 透析患者的一般资料

项目	NHD 组(<i>n</i> = 36)	CHD 组(<i>n</i> = 60)	<i>P</i> 值
性别(例)			
男性	22	39	>0.05
女性	14	21	>0.05
年龄(岁)	47.4 ± 20.4	54.9 ± 23.9	>0.05
透析龄(月)	54.8 ± 41.2	61.9 ± 41.9	>0.05
体质指数(kg/m ²)	20.4 ± 3.2	21.1 ± 32.4	>0.05
原发病(例)			
原发性肾小球疾病	13	23	>0.05
高血压肾病	4	5	>0.05
糖尿病肾病	5	9	>0.05
常染色体显性多囊肾病	4	6	>0.05
乙型病毒性肝炎	5	8	>0.05
丙型病毒性肝炎	2	4	>0.05
其他	3	5	>0.05
实验室检查			
血红蛋白(g/L)	104.1 ± 55.4	95.8 ± 39.2	>0.05
白蛋白(g/L)	39.1 ± 15.1	38.1 ± 19.1	>0.05
C 反应蛋白(mg/L)	20.7 ± 5.5	25.1 ± 3.2	>0.05
铁蛋白(μg/L)	347.9 ± 815.1	396.8 ± 863.1	>0.05
iPTH(ng/L)	340.4 ± 625.6	357.2 ± 611.8	>0.05

二、随访末次药物使用情况

截止到 2017 年 12 月,NHD 组 EPO 单位公斤体重质量用量显著低于对照组(103.4 ± 53.6 vs 126.34 ± 54.9 IU · kg⁻¹ · w⁻¹, $P < 0.05$),静脉铁剂使用率(23/36 vs 32/60) ($P < 0.05$)。NHD 与 CHD 相比,为达到贫血治疗靶目标,能减少透析患者的 EPO 及静脉铁剂使用。(表 2)

三、随访末次各组患者生化指标比较

1. 血红蛋白、铁蛋白、白蛋白、CRP 及 iPTH 比较 两组患者铁蛋白、白蛋白及 iPTH 差异均无统计学意义。NHD 组血红蛋白高于 CHD 组(117.9 ± 42.1 vs 109.7 ± 35.7 g/L, $P < 0.05$) (表 2);更换透析模式治疗的 21 例患者,随访末次血红蛋白水平高于基线值血红蛋白水平($P < 0.05$),这 21 例患者更换透析方式前血红蛋白含量稳定不变,更改为 NHD 后 Hb 每月上升 0.5 g/L,但铁蛋白、转铁蛋白饱和度、CRP 无显著性差异($P > 0.05$),平均 EPO 单位公斤体重质量用量与更换模式治疗前 1 年相当(106 ± 34.6 IU · kg⁻¹ · W⁻¹ vs 110 ± 30.9 IU · kg⁻¹ · W⁻¹)。

2. 尿素清除指数(*Kt/V*)比较 NHD 组患者 *Kt/V* 高于 CHD 组(2.1 ± 0.5 vs 1.5 ± 0.8, $P < 0.05$) (表 2),说明夜间透析在清除尿毒症毒素方面具有优势,NHD 组患者透析更加充分。

表 2 NHD 组和 CHD 组各生化指标及药物使用情况比较($\bar{x} \pm s$)

指标	NHD 组	CHD 组	<i>P</i> 值
血红蛋白(g/L)	117.9 ± 42.1	109.7 ± 35.7	<0.05
白蛋白(g/L)	39.5 ± 7.5	41.6 ± 21.6	>0.05
C 反应蛋白(mg/L)	15.4 ± 6.7	17.1 ± 5.3	>0.05
铁蛋白(μg/L)	292.7 ± 207.1	241.6 ± 216.3	>0.05
iPTH(ng/L)	398.4 ± 453.6	428.4 ± 410.6	>0.05
<i>Kt/V</i>	2.1 ± 0.5	1.5 ± 0.8	<0.01
EPO 剂量(IU · kg ⁻¹ · W ⁻¹)	103.4 ± 53.6	126.34 ± 54.9	<0.05

讨 论

贫血是 ESRD 患者的常见并发症之一,与患者的左心室扩张和肥厚,心力衰竭^[13]和死亡率^[14-15]密切相关。贫血的常见原因为 EPO 缺乏和抵抗以及功能性或绝对性缺铁,因此一般需要补充 EPO 和铁剂。为了提高血液透析患者生存率,传统的 CHD 治疗模式不断得到改进,目前逐渐提出了每日透析及夜间血液透析的概念。此前已经有研究显示 NHD 能够更好的控制血压,改善患者的营养状态,纠正钙磷代谢及肾性骨

病,减少药物的用量,提高血液透析患者的生活质量,是血液透析未来的发展方向^[16-17]。

在目前的文献中,NHD对贫血管理影响的证据存在一定的争议。在一项队列研究中,比较NHD和短期血液透析的冠心病患者的贫血参数,延长血液透析患者的实验室检查和机器管道估计的总失血量明显较高⁽¹⁸⁾。因此,延长和更频繁的血液透析可能会增加血液循环中的总失血量,并可能通过长时间的血液透析抵消贫血的益处。然而也有一项随访研究发现夜间延长透析患者的血红蛋白明显比普通透析患者改善的好,需要的ESA剂量也明显减少^[3]。根据Wong等^[6]的一项荟萃分析,目前关于夜间透析与传统透析对透析患者贫血的控制的13项研究中^[19-31],有充分的数据表明接受中心夜间HD的患者血红蛋白水平显著高于接受常规HD的患者,且差异有统计学意义。此外有6项研究显示NHD组ESA使用剂量较CHD组明显减少^[19,22-23,25-26,32],在这6项研究中,血红蛋白浓度保持不变或增加,这些数据均表明NHD可改善贫血管理,这也与本实验结果是一致的。

夜间延长透析对贫血的改善作用的具体机制还不清楚,多项研究证实包括多胺在内的各种尿毒症毒素在肾性贫血中起一定的作用^[33-34]。其中有研究发现多胺对骨髓中的红细胞生成有抑制作用^[34],而夜间延长透析可以增加尿毒症毒素的清除率^[35],这可能为其改善贫血的一大原因。此外,有研究发现炎性细胞因子,例如白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子具有抗红细胞生成特性,且一项观察性研究显示与CHD相比,NHD患者的IL-6水平较低^[36],这些都可能与夜间透析能改善贫血治疗存在一定的关联。

我们的研究发现NHD组与CHD组相比,截至2017年12月末次复查时,NHD组患者CRP略低,但与铁蛋白、转铁蛋白饱和度一样与CHD组无显著性差异。采用重复测量的协方差分析统计提示NHD组血红蛋白水平高于CHD组,且延长治疗组EPO单位公斤体质量用量低于对照组($103.4 \pm 53.6 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{W}^{-1}$ vs $126.3 \pm 54.9 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{W}^{-1}$, $P < 0.05$)。更换透析模式治疗的21例患者,随访末次血红蛋白水平高于基线值血红蛋白水平。

综上所述,NHD与CHD相比,能减少透析患者为达贫血治疗靶目标所需的EPO及静脉铁剂,对透析患者的贫血控制效果更加完善,这可能是由于NHD组中透析充分性和尿毒症毒素清除率的增加在改善贫血控制方面发挥了重要作用。本实验存在

的不足:本研究为小样本短期自身对照研究,还需较大随机对照的长期研究,以进一步阐明其疗效;其次两组患者的随访时间不一,可能会一定程度上影响血生化指标。因此,还需要设计更加严谨、大规模的研究以进一步证实夜间透析的作用。

参 考 文 献

- [1] Teasdale EJ, Leydon G, Fraser S, et al. Patients' Experiences After CKD Diagnosis: A Meta-ethnographic Study and Systematic Review [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(5):656-665.
- [2] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818):815-822.
- [3] Ng YH, Meyer KB, Kusek JW, et al. Hemodialysis timing, survival, and cardiovascular outcomes in the Hemodialysis (HEMO) Study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(4):614-624.
- [4] Jansz TT, Bonenkamp AA, Boereboom FTJ, et al. Health-related quality of life compared between kidney transplantation and nocturnal hemodialysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9):415-416.
- [5] Li L, Tang X, Kim S, et al. Effect of nocturnal hemodialysis on sleep parameters in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9):371-374.
- [6] Wong B, Collister D, Muneer M, et al. In-Center Nocturnal Hemodialysis Versus Conventional Hemodialysis: A Systematic Review of the Evidence [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(2):218-234.
- [7] Luik AJ, Charra B, Katzarski K, et al. Blood pressure control and hemodynamic changes in patients on long time dialysis treatment [J]. *Blood Purif*, 1998, 16(4):197-209.
- [8] Basile C, Libutti P, Di Turo AL, et al. Hemodynamic stability in standard bicarbonate hemodialysis and long-hour slow-flow bicarbonate haemodialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(1):252-258.
- [9] Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(2):102-107.
- [10] Lindsay RM, Alhejaili F, Nesrallah G, et al. Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(1):24-29.
- [11] McFarlane PA. Nocturnal hemodialysis: effects on solute clearance, quality of life, and patient survival [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011, 20(2):182-188.
- [12] 康梅子,薛澄,付莉莉,等.中心夜间透析和传统透析患者循环成纤维细胞生长因子23水平差异及影响因素[J].*第二军医大学学报*,2017,38(1):27-33.
- [13] Eckardt KU. Anemia in end-stage renal disease: pathophysiological considerations [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(7):2-8.
- [14] Zalunardo N, Levin A. Anemia and the heart in chronic kidney

- disease [J]. *Semin Nephrol*, 2006, 26(4):290-295.
- [15] Li S, Collins AJ. Association of hematocrit value with cardiovascular morbidity and mortality in incident hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2004, 65(2):626-633.
- [16] Nitta K. Clinical assessment and management of dyslipidemia in patients with chronic kidney disease [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16(4):522-529.
- [17] Furuhashi M, Ishimura S, Ota H, et al. Serum fatty acid-binding protein 4 is a predictor of cardiovascular events in end-stage renal disease [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): 234-256.
- [18] Rao M, Muirhead N, Klarenbach S, et al. Management of anemia with quotidian hemodialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(1):18-23.
- [19] Ok E, Duman S, Asci G, et al. Comparison of 4- and 8-h dialysis sessions in thrice-weekly in-center hemodialysis; a prospective, case-controlled study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(4):1287-1296.
- [20] Lacson E Jr, Wang W, Lester K, et al. Outcomes associated with in-center nocturnal hemodialysis from a large multicenter program [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(2):220-226.
- [21] Wald R, Goldstein MB, Perl J, et al. The Association Between Conversion to In-centre Nocturnal Hemodialysis and Left Ventricular Mass Regression in Patients with End-Stage Renal Disease [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(3):369-377.
- [22] Jin X, Rong S, Mei C, et al. Effects of thrice-weekly in-center nocturnal *vs.* conventional hemodialysis on integrated backscatter of myocardial tissue [J]. *Hemodial Int*, 2011, 15(2): 200-210.
- [23] Jin X, Rong S, Mei C, et al. Effects of in-center nocturnal versus conventional hemodialysis on endothelial dysfunction [J]. *Ther Apher Dial*, 2012, 16(4):334-340.
- [24] Weinreich T, De los Rios T, Gauly A, et al. Effects of an increase in time *vs.* frequency on cardiovascular parameters in chronic hemodialysis patients [J]. *Clin Nephrol*, 2006, 66(6):433-439.
- [25] Powell JR, Oluwaseun O, Woo YM, et al. Ten years experience of in-center thrice weekly long overnight hemodialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(6):1097-1101.
- [26] David S, Kumpers P, Eisenbach GM, et al. Prospective evaluation of an in-centre conversion from conventional hemodialysis to an intensified nocturnal strategy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(7):2232-2240.
- [27] Alloatti S, Molino A, Manes M, et al. Long nocturnal dialysis [J]. *Blood Purif*, 2002, 20(6):525-530.
- [28] Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Knap B, et al. Effect of switching to nocturnal thrice-weekly hemodialysis on clinical and laboratory parameters; our experience [J]. *Ther Apher Dial*, 2013, 17(4):412-415.
- [29] Graham-Brown MP, Churchward DR, Smith AC, et al. A 4-month program of in-center nocturnal hemodialysis was associated with improvements in patient outcomes [J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8(6):789-795.
- [30] Dai WD, Zhang DL, Cui WY, et al. Effect of long intermittent hemodialysis on improving dialysis adequacy of maintenance hemodialysis patients [J]. *Chin Med J*, 2013, 126(24): 4655-4659.
- [31] Fajardo L, Campistrus N, Rios P, et al. Evolution of serum phosphate in long intermittent hemodialysis [J]. *Kidney Int suppl*, 2003, 85: S66-68.
- [32] Bugeja A, Dacouris N, Thomas A, et al. In-center nocturnal hemodialysis; another option in the management of chronic kidney disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(4):778-783.
- [33] Galli F, Beninati S, Benedetti S, et al. Polymeric protein-polyamine conjugates; a new class of uremic toxins affecting erythropoiesis [J]. *Kidney Int Suppl*, 2001, 78(13): S73-76.
- [34] Macdougall IC. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure [J]. *Kidney Int Suppl*, 2001, 78(24): S67-72.
- [35] Goldfarb-Rumyantzev AS, Cheung AK, Leypoldt JK. Computer simulation of small-solute and middle-molecule removal during short daily and long thrice-weekly hemodialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(6):1211-1218.
- [36] Rioux JP, Chan CT. Nocturnal home hemodialysis and its impact on erythropoietin responsiveness [J]. *Clin Nephrol*, 2010, 74(3):167-172.

(收稿日期:2018-11-06)