

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.01388

残存肾功能对高通量透析患者尿毒症毒素水平的影响

郝峻烽[△],任凯明[△],张晓玲,魏学婷,白久旭,曹 宁*
沈阳军区总医院血液净化科,沈阳 110015

[关键词] 24 h 残存尿量;维持性血液透析;高通量透析; β_2 微球蛋白;甲状旁腺素
[中图分类号] R 459.52 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2015)12-1388-05

Effects of residual renal function on uremic toxicity level of patients undergoing high-flux dialysis

HAO Jun-feng[△], REN Kai-ming[△], ZHANG Xiao-ling, WEI Xue-ting, BAI Jiu-xu, CAO Ning*
Department of Blood Purification, General Hospital PLA Shenyang Military Area Command, Shenyang 110015, Liaoning, China

[Key words] 24 h-residual urine volume; maintenance hemodialysis; high flux hemodialysis; β_2 -microglobulin; parathyroid hormone

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(12):1388-1392]

终末期肾病患者并发症发生率及死亡率较高^[1]。合适的透析方式和剂量可改善预后^[2]。对于规律血液透析患者,透析器的选择对预后影响较大,高通量透析器对比低通量者有着更大的膜孔径,能清除更多以 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)为代表的中分子毒素^[3]。尽管高通量透析器的优势已被多项研究证实,但高通量透析对生存期等临床预后的影响目前仍存在争议^[4-6]。两项大型研究 HEMO 及 MPO 的研究结论均认为,较之低通量透析,高通量透析并未改善患者预后^[7-8]。这可能归咎于研究设计及样本选择等。残存肾功能对血清 β_2 -MG 水平及透析患者的 β_2 -MG 的清除速率影响较大^[9]。对于残存肾功能较多的患者,高通量透析带来的额外临床获益可能不明显。由此可以推测高通量透析带来的临床获益在不同残存肾功能群体里可能有所不同。本研究旨在探讨不同残存肾功能患者接受高通量透析治疗的获益是否存在差异。

1 资料和方法

1.1 研究对象 研究选取沈阳军区总医院血液透析中心 2014 年 6 月维持性血液透析患者。纳入标准:(1)规律血液透析 ≥ 3 个月;(2)近 3 个月未改变透析器型号;(3)近期无心肌梗死、脑卒中等急性严重疾病;

(4)血滤频度 ≤ 2 次/月。排除标准:(1)化验指标项目不完全或不配合化验;(2)因发生严重并发症或其他严重疾病,3 个月内曾住院治疗。本透析中心 558 例患者中,472 例符合条件纳入研究。

1.2 研究方法 使用德国 Fresenius 公司生产的 4008B/4008S 透析机,透析液流速为 500 mL/min, A 液为成品透析液, B 液袋为干粉碳酸氢盐,透析过程中血流量为 180~350 mL/min,低分子肝素或普通肝素钙抗凝,每次 4 h,每周透析 2~3 次。透析器方面,低通量组使用 F7 型低通量聚砜膜透析器,表面积为 1.6 m²,超滤系数为 16 mL/h·mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa);高通量透析组使用 FX60/FX80 高通量 Helixone 聚砜膜透析器,FX60 表面积为 1.4 m²,超滤系数为 46 mL/h·mmHg;FX80 表面积为 1.8 m²,超滤系数为 59 mL/h·mmHg。

收集患者一般信息及临床资料,包括性别、年龄、透析年限、体质指数(BMI)、透析频次、透析器类型、残存尿量等。患者透析治疗当日(与上次透析间隔 2 d)清晨采集静脉血标本送检(采血前禁食 6 h),化验项目包括血红蛋白(Hb)、红细胞比容(HCT)、血清钙(Ca)、血清磷(P)、钙磷乘积(Ca×P)、血清铁(Fe)、总铁结合力(Tibc)、转铁蛋白饱和度(Fe%)、尿酸(UA)、尿素氮

[收稿日期] 2015-02-11 [接受日期] 2015-04-14

[基金项目] 全军医学科技青年培育项目计划课题(13QNP002),辽宁省科技攻关计划(2012408002)。Supported by PLA Medical Science and Technology Project for Youth Training (13QNP002) and Tackling Key Program of Liaoning Province (2012408002)。

[作者简介] 郝峻烽,博士,主治医师。E-mail: ygzjh@163.com;任凯明,主治医师。E-mail: renkm@qq.com

[△]共同第一作者(Co-first authors)。

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 024-81851193, E-mail: szxyjh@aliyun.com

(BUN)、肌酐(Cr)、 β_2 -MG、全段甲状旁腺素(iPTH)、白蛋白(Alb)等。 β_2 -MG、iPTH 采用放射免疫分析法测定;血钙、血磷采用比色法测定。记录患者透析次日 24 h 尿量作为透析患者残存尿量。按残存尿量多少分为残存尿量较多(24 h 尿量 \geq 300 mL)组与残存尿量较少(24 h 尿量 $<$ 300 mL)组,并比较组间各指标差异。再按照是否使用高通量透析器进行亚组分析,比较高、低通量透析对不同残存尿量水平患者临床指标影响及差异。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件包进行统计分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验;计量资料进行正态性检验,如服从正态分布采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的采用中位数(P25~P75)表示。对于计量资料的组间比较,服从正态分布的采用 t 检验,偏态分布采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Spearman 等级相关分析法评价尿量与透析年限间的相关性。采用 logistic 回

归法分析患者血清 β_2 -MG 及 Alb 水平的影响因素。所有统计均为双侧检验,检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 透析患者的人口学资料 结果(表 1)表明:被纳入研究的 472 例患者中,男性 288 例(61.02%),女性 184 例(38.98%);中位年龄 52.00(43.00~61.00)岁。将纳入研究的 472 例患者按照 24 h 尿量分为残存尿量较少(24 h 尿量 $<$ 300 mL)组与残存尿量较多(24 h 尿量 \geq 300 mL)组。其中尿量较少组 337 例,中位尿量 0.00(0.00~100.00) mL;残存尿量较多组 135 例,中位尿量 500.00(400.00~800.00) mL。两组基线资料中,性别比例、年龄等差异无统计学意义。尿量较多组 BMI 更高($P=0.017$),透析年限更短($P=0.000$)。Spearman 等级相关分析发现透析龄与尿量负相关($r=-0.552, P=0.000$)。

表 1 不同残存尿量水平患者临床资料

指标	总计 $N=472$	24 h 尿量 $<$ 300 mL $N=337$	24 h 时尿量 \geq 300 mL $N=135$
性别 男 $n(\%)$	288(61.02)	203(70.49)	85(29.51)
年龄(岁),中位数(P25~P75)	52.00(43.00~61.00)	51.00(42.00~61.50)	53.00(43.00~60.00)
透析年限 t/year ,中位数(P25~P75)	3.00(1.00~6.00)	4.00(2.00~7.00)	1.00(1.00~3.00)**
透析频次 f/week^{-1} ,中位数(P25~P75)	2.50(2.50~3.00)	2.50(2.50~3.00)	2.50(2.00~3.00)**
身高 l/cm ,中位数(P25~P75)	168.00(160.00~173.00)	168.00(160.00~173.00)	170.00(161.00~173.00)
体质量 m/kg ,中位数(P25~P75)	61.55(53.60~70.00)	60.80(53.00~69.45)	64.00(55.00~73.60)*
BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$),中位数(P25~P75)	21.92(19.44~24.39)	21.48(19.31~24.05)	22.66(19.81~24.80)*
尿量 V/mL ,中位数(P25~P75)	50.00(0.00~300.00)	0.00(0.00~100.00)	500.00(400.00~800.00)**
HB $\rho_B/(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$,中位数(P25~P75)	104.00(93.25~115.00)	106.00(95.00~116.00)	101.00(91.00~112.00)*
HCT (%),中位数(P25~P75)	32.00(28.60~33.70)	32.00(28.85~34.00)	31.70(28.20~33.30)
Ca $c_B/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$,中位数(P25~P75)	2.20(2.05~2.38)	2.20(2.08~2.39)	2.14(2.02~2.32)*
P $c_B/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$,中位数(P25~P75)	2.13(1.71~2.62)	2.18(1.74~2.65)	1.99(1.67~2.49)*
Ca \times P 中位数(P25~P75)	4.69(3.62~5.89)	4.90(3.74~6.03)	4.11(3.48~5.51)*
Fe $c_B/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$,中位数(P25~P75)	11.11(8.00~14.68)	11.63(8.28~15.00)	10.81(7.90~14.00)*
Tibc $c_B/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$,中位数(P25~P75)	42.00(39.00~49.00)	42.00(38.00~47.00)	45.00(40.00~51.00)*
Fe% (%),中位数(P25~P75)	26.26(18.83~35.20)	27.03(19.44~36.00)	23.91(16.56~34.04)**
BUN $c_B/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$, $\bar{x}\pm s$	27.56 \pm 7.62	27.77 \pm 7.60	27.03 \pm 7.69
Cr $c_B/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$, $\bar{x}\pm s$	1 023.39 \pm 295.40	1 051.45 \pm 302.68	953.35 \pm 264.71**
β_2 -MG $\rho_B/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$,中位数(P25~P75)	29.48(23.95~35.17)	30.71(25.49~36.46)	24.92(19.86~32.27)**
iPTH $\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$,中位数(P25~P75)	215.50(112.00~455.75)	219.00(108.00~486.45)	214.00(143.00~402.00)
Alb $\rho_B/(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$, $\bar{x}\pm s$	40.38 \pm 3.86	40.52 \pm 3.82	40.01 \pm 3.94
UA $c_B/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$,中位数(P25~P75)	448.00(387.00~520.00)	451.00(390.00~519.50)	444.50(383.50~522.50)

BMI: 体质指数; HB: 血红蛋白; HCT: 红细胞比容; Ca: 血清钙; P: 血清磷; Ca \times P: 血清钙磷乘积; Fe: 血清铁; Tibc: 总铁结合力; Fe%: 转铁蛋白饱和度; BUN: 尿素氮; Cr: 肌酐; β_2 -MG: β_2 微球蛋白; iPTH: 全段甲状旁腺素; Alb: 白蛋白; UA: 尿酸。* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 与 24 h 尿量 $<$ 300 mL 组比较

2.2 不同残存尿量水平患者临床资料比较 结果(表 1)发现:较残存尿量较少组,残存尿量较多组患者血清 Ca ($P=0.014$)、P($P=0.019$)、Ca \times P ($P=0.009$)、Cr ($P=0.001$)、 β_2 -MG($P=0.000$)及 HB($P=0.010$)、Fe%($P=0.009$)水平更低。

2.3 高低通量透析对 24 h 残存尿量 $<$ 300 mL 患者的

影响 亚组分析结果(表 2)表明:使用高通量透析器的患者 β_2 -MG 水平较低($P=0.000$);而 HCT($P=0.035$)、Fe%($P=0.049$)、Cr($P=0.000$)、iPTH($P=0.010$)及 Alb($P=0.000$)水平较高。此外,使用高通量透析器患者 HB($P=0.072$)及 UA($P=0.096$)水平较高,但差异无统计学意义。

表2 高低通量透析对24 h残存尿量<300 mL及≥300 mL患者尿毒症毒素水平的影响

指标	24 h残存尿量<300 mL		24 h残存尿量≥300 mL	
	低通量 N=100	高通量 N=237	低通量 N=53	高通量 N=82
性别 男 n(%)	53(26.11)	150(73.89)	30(35.29)	55(64.71)
年龄(岁),中位数(P25~P75)	60.00(48.00~66.00)	50.00(40.00~58.00)**	58.00(48.00~64.00)	50.00(42.75~57.25)**
透析年限 t/year,中位数(P25~P75)	3.00(1.00~6.00)	5.00(2.00~8.00)**	1.00(0.00~2.00)	2.00(1.00~3.00)
透析频次 f/week ⁻¹ ,中位数(P25~P75)	3.00(2.50~3.00)	2.50(2.50~3.00)	2.50(2.00~3.00)	2.50(2.00~3.00)**
身高 l/cm,中位数(P25~P75)	165.50(158.00~172.00)	169.00(161.00~174.00)*	166.00(160.00~170.00)	170.00(164.00~176.25)*
体质量 m/kg,中位数(P25~P75)	60.80(51.90~69.95)	61.00(53.65~69.40)	61.00(52.30~71.60)	65.50(57.00~74.70)
BMI (kg/m ²),中位数(P25~P75)	21.88(19.35~24.51)	21.33(19.29~23.92)	22.15(19.84~25.05)	22.71(19.81~24.73)
尿量 V/mL,中位数(P25~P75)	0.00(0.00~100.00)	0.00(0.00~100.00)	500.00(450.00~750.00)	500.00(300.00~800.00)
HB ρ _B /(g·L ⁻¹),中位数(P25~P75)	104.00(88.00~115.75)	106.00(96.50~116.00)	100.00(91.50~112.50)	101.00(89.50~111.25)
HCT (%),中位数(P25~P75)	31.40(26.35~34.33)	32.00(29.60~33.75)*	31.10(28.10~33.45)	32.00(28.18~33.33)
Ca _{cB} /(mmol·L ⁻¹),中位数(P25~P75)	2.20(2.07~2.37)	2.21(2.08~2.39)	2.14(2.02~2.32)	2.15(2.01~2.33)
P _{cB} /(mmol·L ⁻¹),中位数(P25~P75)	2.09(1.64~2.72)	2.23(1.82~2.64)	1.80(1.44~2.31)	2.07(1.78~2.60)**
Ca×P,中位数(P25~P75)	4.65(3.51~5.99)	5.04(3.90~6.07)	3.86(3.12~5.11)	4.44(3.53~5.77)*
Fe _{cB} /(μmol·L ⁻¹),中位数(P25~P75)	10.43(7.33~14.52)	12.00(9.00~15.00)*	10.00(7.75~12.52)	11.00(7.99~15.00)
Tibc _{cB} /(μmol·L ⁻¹),中位数(P25~P75)	42.00(38.00~48.00)	42.00(38.00~47.00)	45.00(40.00~52.00)	44.50(40.00~51.00)
Fe%(%),中位数(P25~P75)	25.15(17.99~35.54)	27.91(20.43~36.29)*	22.05(15.62%~29.03)	25.55(17.25~37.01)
BUN _{cB} /(mmol·L ⁻¹), $\bar{x}\pm s$	27.74±7.86	27.79±7.50	26.35±7.61	27.48±7.76
Cr _{cB} /(μmol·L ⁻¹), $\bar{x}\pm s$	927.23±291.01	1 103.87±292.59**	855.98±225.01	1 016.29±270.56**
β ₂ -MG ρ _B /(mg·L ⁻¹),中位数(P25~P75)	35.04(29.82~40.00)	29.28(24.72~33.91)**	27.25(20.23~34.39)	24.40(19.73~30.70)
iPTH ρ _B /(ng·L ⁻¹),中位数(P25~P75)	176.00(78.80~373.25)	242.00(121.00~516.00)*	220.00(114.90~401.50)	203.50(145.50~404.50)
Alb ρ _B /(g·L ⁻¹), $\bar{x}\pm s$	38.74±4.19	41.27±3.39**	39.59±3.89	40.29±3.98
UA _{cB} /(μmol·L ⁻¹),中位数(P25~P75)	430.50(373.75~507.75)	459.00(402.50~527.50)	425.00(376.00~481.00)	449.00(391.00~540.75)*

BMI:体质指数;HB:血红蛋白;HCT:红细胞比容;Ca:血清钙;P:血清磷;Ca×P:血清钙磷乘积;Fe:血清铁;Tibc:总铁结合力;Fe%:转铁蛋白饱和度;BUN:尿素氮;Cr:肌酐;β₂-MG:β₂微球蛋白;iPTH:全段甲状旁腺素;Alb:白蛋白;UA:尿酸。*P<0.05,**P<0.01与24 h尿量<300 mL组比较

2.4 高低通量透析对24 h残存尿量≥300 mL患者的影响 亚组分析结果(表2)表明:使用高低通量透析的患者血清β₂-MG(P=0.315)、iPTH(P=0.717)及Alb(P=0.313)水平差异无统计学意义。高通量透析患者血清Cr(P=0.000)、P(P=0.007)、Ca×P(P=0.031)、UA(P=0.038)水平较高。

2.5 血清β₂-MG及Alb水平影响因素的多元回归分析 多因素 Logistic 回归模型(表3)发现:使用低通量透析器(P=0.000)、透析年限过长(P=0.011)、尿量过少(P=0.000)是血清β₂-MG≥28 mg/L的独立危险因素;而使用高通量透析器(P=0.000)及透析年限短(P=0.037)是Alb≥35 g/L的独立保护因素。

表3 血清β₂-MG及Alb水平影响因素的多元回归分析

指标	β ₂ -MG≥28 mg/L		Alb≥35 g/L	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
高通量透析	0.357(0.228, 0.560)	0.000	2.365(1.503, 3.721)	0.000
尿量	0.998(0.997, 0.999)	0.000	1.000(0.999, 1.000)	0.382
透析年限	1.072(1.016, 1.132)	0.011	1.077(1.005, 1.156)	0.037
透析频次	0.622(0.374, 1.035)	0.068	0.662(0.388, 1.131)	0.132
常数项	10.399	0.002	4.485	0.052

β₂-MG: β₂微球蛋白;Alb:白蛋白

3 讨论

本研究通过回顾性对照研究发现在24 h残存尿量<300 mL患者中,使用高通量透析器者血清β₂-MG水平更低,而HCT、Fe%及血清iPTH、Alb水平更高;而在尿量≥300 mL患者中,这些指标差异无统计学意义。

更多的残存尿量往往代表更好的残存肾功能。不同残存肾功能患者接受高通量透析获益不同,对于残存肾功能较少的患者,高通量透析获益更加显著。

较多的残存肾功能往往提示更好的预后^[10-12],如更低的住院率、更好的营养指标、更高的血红蛋白指标及更好的磷代谢等。本研究中24 h残存尿量≥300 mL的患者相对于尿量<300 mL患者BMI及血清Alb水平更高,而血清β₂-MG水平更低。结果证实了上述观点,也提示不同残存尿量或残存肾功能的患者接受同一种透析方式的获益可能存在差异。

已有研究表明,终末期肾病患者血清β₂-MG水平高于健康对照者60倍以上^[13]。血中过量的β₂-MG负荷可引起多种组织和器官的淀粉样纤维沉积,引起透析相关淀粉样变。残存肾功能对β₂-MG水平影响较大,因为β₂-GM主要在肾脏清除^[9]。本研究中尿量较少(24 h尿量<300 mL)患者中接受高通量透析者血清

β 2-MG 水平较低 ($P=0.000$)。已有研究证明, 残存肾功能消失独立于透析年限, 是 β 2-MG 水平升高的独立危险因素^[14]。因此, 血液透析患者行高通量透析清除 β 2-MG 的效果可被残存肾功能掩盖而难以观察到显著差异。可以推测, 无残存肾功能的患者接受高通量透析, 可降低血清 β 2-MG 水平。本研究中多因素回归分析也发现, 残存尿量独立于透析年限, 是 β 2-MG 水平升高的独立危险因素。

欧洲临床最佳实践指南 (EBPG) 建议使用高通量合成纤维膜透析器以减少血液透析患者远期并发症^[15]。对于合并透析相关淀粉样变、高磷血症、心血管病高危因素及贫血的透析患者, EBPG 更倾向于推荐使用高通量透析器。本研究进一步扩展了获益更多的患者亚群, 对于体质量过轻 (或营养状态不佳), 及残存尿量 (或残存肾功能) 较少的血液透析患者, 使用高通量透析器可能获益更多。

甲状旁腺素一直被看作中分子物质, 相对分子质量为 9 225, 一般认为明显升高的甲状旁腺素是“尿毒症毒素”的一种^[16], 可引起骨代谢异常等一系列尿毒症相关病理改变^[17]。高通量透析器膜孔径更大, 可允许更多中大分子量的甲状旁腺素分子通过^[18], 理论上连续使用高通量透析可以更多清除甲状旁腺素, 降低血清甲状旁腺素水平, 国内及国外多数研究的结果也是如此。但本研究却得到相反结论。考虑到高通量组既有使用 FX80 者, 也有使用 FX60 者, 膜面积可能在一定程度上影响结果。在残存尿量较少患者中, 单独比较使用 FX80 与使用 F7 患者的 iPTH 水平, 发现使用 FX80 者 iPTH 水平仍高于使用 F7 者 ($P=0.007$)。血清磷水平的升高刺激甲旁腺分泌甲状旁腺素^[19], 而血清钙离子浓度升高则可抑制甲状旁腺素水平^[20]。本研究中对于残存尿量较少患者, 使用高通量与低通量透析器者血清钙、磷水平并未见显著差异。随着基础研究的深入, 钙磷等对甲状旁腺素的调节作用及其分子通路已经愈发明确, 但甲状旁腺素水平仍受其他因素影响, 而且通过透析膜孔的生物学行为也与普通中分子毒素不同。本研究结果也在一定程度上支持了上述观点。

Alb 的相对分子质量为 65 000, 理论上在高通量透析过程中可能在一定程度上通过透析膜。但多数研究发现高通量透析并未使患者流失过多营养物质。已有研究证明患者由低通透析器改为高通量透析器后并不增加蛋白代谢率^[21]。且使用高通量透析器的患者透

析前血清白蛋白水平更高^[22]。故推测其原因可能为高通量透析对瘦素 (16 000) 等中分子毒素更好的清除作用降低了其血液浓度^[23], 增加了食欲、营养摄入和蛋白表达^[24]。本研究中残存尿量较少患者中使用高通量透析器者白蛋白水平显著较高, 且 BMI 水平更高, 而对于残存尿量较多的患者群体则差异无统计学意义, 这与前述观点相符。

本研究也存在一定的局限性。首先, 回顾性研究设计不可避免存在一些偏倚; 其次, 本血液净化中心第一透析室常规选择一般状况较好、年龄较小的患者提供维持性血液透析, 可能从纳入时存在一些选择性偏倚; 第三, 本研究样本量仍小, 可能不足以使一些细小差异得到统计学意义。日后需要更大样本的多中心研究进一步验证本研究结论是否能推广到所有患者群体。

综上所述, 本研究回顾性病例对照分析结果表明, 高低通量透析对于不同残存尿量水平患者的生物学效应存在差异。24 h 残存尿量 <300 mL 的患者使用高通量透析获益更多, 对于此类患者, 使用高通量透析可获得更好的以 β 2-MG 为代表的中分子毒素清除效果。高通量透析有助于维持更好的 BMI 及 Alb 水平, 有助于维持患者更良好的营养状态, 这种效果在残存尿量更少的患者中更加显著。此外本研究还发现, 对于 24 h 残存尿量 <300 mL 的患者, 使用高通量透析者 iPTH 水平反而更高, 对其原因尚无确切的解释, 仍需进一步基础实验及更严格的前瞻性研究进一步论证。

[参考文献]

- [1] Yoshino M, Kuhlmann M K, Kotanko P, Greenwood R N, Pisoni R L, Port F K, et al. International differences in dialysis mortality reflect background general population atherosclerotic cardiovascular mortality[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 3510-3519.
- [2] Ward R A. Do clinical outcomes in chronic hemodialysis depend on the choice of a dialyzer? [J]. *Semin Dial*, 2011, 24: 65-71.
- [3] DiRaimondo C R, Pollak V E. Beta 2-microglobulin kinetics in maintenance hemodialysis: a comparison of conventional and high-flux dialyzers and the effects of dialyzer reuse[J]. *Am J Kidney Dis*, 1989, 13: 390-395.
- [4] Port F K, Wolfe R A, Hulbert-Shearon T E, Daugirdas J T, Agodoa L Y, Jones C, et al. Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: results from the usrds dialysis morbidity and mortality study[J]. *Am J Kidney*

- Dis, 2001,37:276-286.
- [5] Chauveau P, Nguyen H, Combe C, Chène G, Azar R, Cano N, et al. Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005,45:565-571.
- [6] Krane V, Krieter D H, Olschewski M, März W, Mann J F, Ritz E, et al. Dialyzer membrane characteristics and outcome of patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007,49:267-275.
- [7] Eknoyan G, Beck G J, Cheung A K, Daugirdas J T, Greene T, Kusek J W, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2002,347:2010-2019.
- [8] Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009,20:645-654.
- [9] Cheung A K, Rocco M V, Yan G, Leyboldt J K, Levin N W, Greene T, et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients; results of the HEMO study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006,17:546-555.
- [10] Shemin D, Bostom A G, Laliberty P, Dworkin L D. Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001,38:85-90.
- [11] Vilar E, Wellsted D, Chandna S M, Greenwood R N, Farrington K. Residual renal function improves outcome in incremental haemodialysis despite reduced dialysis dose[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009,24:2502-2510.
- [12] van der Wal W M, Noordzij M, Dekker F W, Boeschoten E W, Krediet R T, Korevaar J C, et al. Full loss of residual renal function causes higher mortality in dialysis patients; findings from a marginal structural model[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011,26:2978-2983.
- [13] Eichner T, Radford S E. Understanding the complex mechanisms of β 2-microglobulin amyloid assembly[J]. *FEBS J*, 2011,278:3868-3883.
- [14] Kim H W, Kim S H, Kim Y O, Jin D C, Song H C, Choi E J, et al. Comparison of the impact of high-flux dialysis on mortality in hemodialysis patients with and without residual renal function[J]. *PLoS One*, 2014,9:e97184.
- [15] Tattersall J, Canaud B, Heimbürger O, Pedrini L, Schneditz D, van Biesen W; European Renal Best Practice advisory Board. High-flux or low-flux dialysis: a position statement following publication of the Membrane Permeability Outcome study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010,25:1230-1232.
- [16] Tsukamoto Y, Hanaoka M, Matsuo T, Saruta T, Nomura M, Takahashi Y. Effect of 22-oxacalcitriol on bone histology of hemodialyzed patients with severe secondary hyperparathyroidism[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000,35:458-464.
- [17] Kudlac H, Fielding A M, Williams A J. Effect of hemodialysis membrane type on parathyroid hormone removal[J]. *Miner Electrolyte Metab*, 1994,20:245-249.
- [18] Vanholder R C, Glorieux G L, De Smet R V. Back to the future: middle molecules, high flux membranes, and optimal dialysis[J]. *Hemodial Int*, 2003,7:52-57.
- [19] Silver J, Levi R. Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2005,67:S8-S12.
- [20] Grant F D, Conlin P R, Brown E M. Rate and concentration dependence of parathyroid hormone dynamics during stepwise changes in serum ionized calcium in normal humans [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990,71:370-378.
- [21] Lindsay R M, Spanner E. A hypothesis: the protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 1989,13:382-389.
- [22] Marcus R G, Cohl E, Uribarri J. Middle molecule clearance does not influence protein intake in hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 1998,31:491-494.
- [23] Johansen K L, Mulligan K, Tai V, Schambelan M. Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998,9:1080-1084.
- [24] Bergstrom J. Mechanisms of uremic suppression of appetite[J]. *J Ren Nutr*, 1999,9:129-132.