论著

文章编号:1000-5404(2009)11-1102-04

血液净化治疗对尿毒症患者同型半胱氨酸水平以及动脉粥样硬化程度的影响

刘 玲,钟 玲,冯利平,张 玲 (重庆医科大学附属第二医院肾内科,重庆 400010)

摘 要:目的 观察长期血液净化对维持性血液透析(maintenance hemodialysis,MHD)患者体内同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)的水平及相应颈动脉内中膜厚度(intima-medial thickness,IMT)和粥样斑块面积变化的影响。**方法** 将2006年6月至2007年12月于我院住院或门诊行血液净化治疗的72例尿毒症患者(男性38例,女性34例)按不同血液净化方式分为单纯血液透析组(HD组,$n=25$),血液透析合并血液滤过组(HD+HDF组,$n=30$),血液透析合并连续性肾脏替代治疗组(HD+CRRT组,$n=17$),健康对照组(C组,$n=25$)。分别在为期1年的治疗前后测定3组患者血清Hcy水平,同期做颈动脉彩色多普勒超声检查颈动脉IMT和粥样斑块面积。**结果** MHD患者血清Hcy、IL-6、MCP-1、hs-CRP水平明显高于健康对照组($P<0.01$);HDF组和CRRT组单次治疗后血清Hcy水平显著下降($P<0.01$);行HD+HDF和HD+CRRT治疗的MHD患者1年后血清Hcy水平明显低于HD治疗组($P<0.05$)。同时颈动脉IMT值、粥样硬化斑块的面积小于HD治疗组;Pearson相关分析显示MHD患者血清Hcy水平与颈动脉IMT和粥样硬化斑块的面积呈显著正相关($r=0.46$,$P<0.05$;$r=0.52$,$P<0.01$)。**结论** Hcy是心血管疾病的独立危险因素,HD+HDF和HD+CRRT治疗能显著清除Hcy,改善MHD患者动脉粥样硬化的发生及发展,提高生存率。

关键词:血液净化;动脉粥样硬化;同型半胱氨酸;治疗

中图法分类号:R36;R459.5;R692.5 **文献标识码**:A

Effect of long-term blood purification on homocysteine level and atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients

LIU Ling, ZHONG Ling, FENG Li-ping, ZHANG Ling (Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of long-term blood purification on atherosclerosis (AS) in maintenance hemodialysis (MHD) patients by measuring serum levels of homocysteine (Hcy) and carotid artery intima-medial thickness (IMT). **Methods** Seventy-two MHD patients visiting our hospital from June 2006 to December 2007, according to their blood purification mode, were assigned to three groups: hemodialysis (HD, $n=25$), hemodialysis + hemodiafiltration (HD + HDF, $n=30$), hemodialysis + continuous renal r eplacement therapy (HD + CRRT, $n=17$). Another 25 healthy subjects served as controls. Serum Hcy was detected before and after one-year treatment and meanwhile color Doppler ultrasonography was performed to check IMT of carotid artery and atheromatous plaques. **Results** The serum levels of Hcy, IL-6, MCP-1, hs-CRP in MHD patients were significantly higher than those in healthy controls ($P<0.01$). The serum levels of Hcy decreased after the treatment of HDF and CRRT ($P<0.01$). After one-year treatment, IMT and area of carotid artery plaques in HDF and HD + CRRT groups were lower than those in HD group. Serum level of Hcy was associated with carotid artery IMT and area of carotid artery plaques ($r=0.46$, $P<0.05$; $r=0.52$, $P<0.01$). **Conclusion** Hcy may be an independent risk factor for cardiovascular disease. HD + HDF and HD + CRRT can clear Hcy effectively and improve the survival rate of MHD patients.

Key words: blood purification; atherosclerosis; homocysteine; treatment

动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是终末期肾病维持性血液透析(maintenance hemodialysis,MHD)患者的常见并发症,由其导致的心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)是MHD患者的主要死因,如何防治CVD,改善患者生活质量,提高生存率是目前的研究热点。近年来大量研究显示,MHD患者血循环中普遍存在高同型半胱氨酸血症,同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)是一种血管损伤性氨基酸,已被证实是AS

作者简介:刘 玲,女,重庆市人,博士,主治医师,主要从事血液净化治疗方面的研究。电话:(023)63693080,E-mail:ll10131@hotmail.com

通信作者:张 玲,E-mail:Lindazhang8508@hotmail.com

收稿日期:2008-07-12;修回日期:2008-10-02

的独立危险因素之一[1]。本研究通过前瞻性病例对照试验,观察不同血液净化方式治疗对 MHD 患者体内 Hcy 水平的影响,探讨其与 AS 病变的关系。

1　对象与方法

1.1　对象

2006 年 6 月至 2007 年 12 月于我院住院或门诊行血液净化治疗的尿毒症患者 72 例(依据第 6 版《内科学》诊断标准:血清肌酐≥707 μmol/L,确诊为慢性肾功能不全,尿毒症期),男性 38 例,女性 34 例,年龄 25 ~ 88(60.64 ± 15.16)岁,透析龄 3 ~ 96 个月,平均 22.9 个月。排除标准:入选前 1 个月内存在严重急、慢性感染,活动性肝炎,不稳定性心绞痛或手术史,合并肿瘤。

1.2　分组及治疗

本研究分为 4 组:①血液透析组(hemodialysis,HD,n = 25),男性 13 例,女性 12 例。慢性肾小球肾炎 9 例,高血压性肾损害 6 例,糖尿病肾病 4 例,多囊肾 2 例,慢性间质性肾炎 2 例,梗阻性肾病 1 例,痛风性肾病 1 例。每周行常规 HD 治疗 3 次,每次 4 h,滤过膜采用血仿膜,膜表面积 1.4 m^2,透析机为德国贝朗 DIALOG 单泵机;②血液透析合并血液滤过(hemodiafiltration,HDF)组(HD + HDF,n = 30),男性 16 例,女性 14 例。慢性肾小球肾炎 12 例,高血压性肾损害 8 例,糖尿病肾病 6 例,多囊肾 1 例,慢性间质性肾炎 1 例,梗阻性肾病 1 例,不明原因 1 例。在每周行常规 HD 治疗 2 次的基础上,加 HDF 治疗 1 次,采用高通量聚砜膜,膜表面积 1.2 m^2,超滤系数 42,透析机为德国贝朗 DIALOG + Online 双泵机或瑞典金宝 AK-200Ultra 机;③血液透析合并连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy,CRRT)组(HD + CRRT,n = 17),男性 9 例,女性 8 例。慢性肾小球肾炎 6 例,高血压性肾损害 4 例,糖尿病肾病 4 例,多囊肾 1 例,痛风性肾病 1 例,不明原因 1 例。在每周行常规 HD 治疗 2 ~ 3 次基础上,每 2 ~ 4 周行 CRRT 1 次,采用日间连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)法,每次 8 ~ 12 h,平均 10 h,下机前 2 h 换为日间连续性静脉-静脉血液滤过透析(CVVHD)模式,选用高通量聚砜膜,膜表面积 1.2 m^2,超滤系数 42,透析机为德国贝朗 CRRT 机;④健康对照组(n = 25):为参加我院门诊体检人员,其中男性 13 例,女性 12 例,平均年龄 61.24 岁,均排除高血压、糖尿病、高脂血症、冠状动脉粥样硬化性心脏病、恶性肿瘤及肝肾疾病。

所有血液净化治疗使用碳酸氢盐透析,透析液流量 500 ml/min,普通肝素或低分子肝素抗凝,血流量 220 ~ 280 ml/min。3 组病例均常规降压、纠正贫血、口服叶酸(30 mg/d)及维生素 B_{12}(500 μg,肌肉注射,2 次/周)治疗。

入组观察时 4 组 MHD 患者的年龄、吸烟情况差异无统计学意义(P > 0.05),HD、HD + HDF、HD + CRRT 组心血管病变(指冠心病-心绞痛、心肌梗死或心电图提示严重的 ST-T 改变、心律失常、充血性心力衰竭、脑血管意外等)、血红蛋白、血清白蛋白及血脂情况差异无统计学意义(P > 0.05,表 1)。

1.3　标本采集

纳入研究后,HD 组患者于首次 HD 治疗前和血透结束后 10 min 分别留取静脉血 5 ml,HD + HDF 组患者于首次 HDF 治疗前和血透结束后 10 min 分别留取静脉血 5 ml,HD + CRRT 组患者于首次 CRRT 治疗前和血透结束后 10 min 分别留取静脉血 5 ml,同期做颈动脉彩色多普勒超声,检测内中膜厚度(IMT)和粥样硬化斑块。1 年后所有患者再次于血液净化前 10 min 留取静脉血 5 ml,并复查颈动脉彩色多普勒超声。健康对照组留取空腹静脉血 5 ml。所有血标本为非抗凝血,采集后立即置 37 ℃ 温箱孵育 2 h,然后低温离心分离血清,储存于 -70 ℃ 冰箱,统一检测。

1.4　方法

Hcy、白细胞介素-6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)检测采用 ELISA 法,试剂盒由美国 ADL 公司提供,按说明书操作。

颈动脉彩色多普勒超声检测:采用 HPsonos5500 型彩色超声多普勒仪,7 MHz 双深度脉冲探头,测量颈总动脉远端距分叉处 1 cm 及分叉处的 IMT 值,局部 IMT 值 > 1.3 mm 定义为斑块。所有患者检查由专人操作。

血红蛋白、血清白蛋白、胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、脂蛋白(a)于我院内分泌实验室及肾病实验室检测。

1.5　统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,单因素相关分析用 Pearson 和 Spearman 直线回归分析。

2　结果

2.1　各组患者透析前血清指标水平的比较

血液净化治疗前 MHD 患者血清 Hcy、IL-6、MCP-1、hs-CRP 的水平明显高于健康对照组(P < 0.01),但各治疗组之间差异无统计学意义(P > 0.05,表 2)。

表 2　各组患者治疗前血清学指标水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy(μmol/L)	IL-6(ng/L)	MCP-1(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
HD 组	25	44.50 ± 20.49[a]	88.15 ± 60.43[a]	281.77 ± 45.36[a]	7.49 ± 7.04[a]
HD + HDF 组	30	50.25 ± 24.17[a]	90.05 ± 57.59[a]	302.16 ± 76.85[a]	7.63 ± 6.87[a]
HD + CRRT 组	17	45.83 ± 11.20[a]	92.51 ± 63.28[a]	292.33 ± 62.14[a]	7.98 ± 7.15[a]
健康对照组	25	12.35 ± 8.46	38.86 ± 15.13	225.47 ± 21.51	3.46 ± 1.57

a:P < 0.01,与健康对照组比较

表 1　尿毒症患者治疗前一般情况比较

组别	n	年龄(岁)	吸烟[例数(%)]	糖尿病[例数(%)]	心血管病变[例数(%)]	血红蛋白(g/L)	白蛋白(g/L)	总胆固醇(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)	高密度脂蛋白(mmol/L)	低密度脂蛋白(mmol/L)	脂蛋白(a)(mg/L)
HD 组	25	61.16 ± 15.93	3(12)	4(16)	21(84)	79.68 ± 20.35	39.36 ± 4.72	3.90 ± 1.09	1.77 ± 1.11	0.89 ± 0.22	2.21 ± 0.78	253.76 ± 72.21
HD + HDF 组	30	60.30 ± 12.60	5(16.67)	7(23.33)	23(77)	84.17 ± 18.62	38.88 ± 5.22	3.96 ± 0.83	2.01 ± 1.33	0.89 ± 0.20	2.15 ± 0.61	232.63 ± 95.79
HD + CRRT 组	17	61.82 ± 10.71	2(11.76)	3(17.65)	15(88)	82.12 ± 22.11	38.95 ± 4.70	3.83 ± 0.91	1.90 ± 1.08	0.94 ± 0.18	2.08 ± 0.74	260.35 ± 76.42
健康对照组	25	61.24 ± 13.56	4(16)	0(0)	0(0)	124.21 ± 8.67	44.34 ± 6.73	3.86 ± 0.95	1.22 ± 0.47	1.12 ± 0.45	1.42 ± 0.29	86.55 ± 22.64

2.2 单次不同血液净化方式治疗前后及治疗1年后Hcy水平的比较

3种血液净化方式单次治疗后Hcy水平均有下降，HD+HDF和HD+CRRT治疗前后比较差异有统计学意义（$P<0.01$），而HD治疗前后差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗1年后HD+HDF组和HD+CRRT组患者循环Hcy水平降低，较治疗前差异有统计学意义（$P<0.05$），HD组较治疗前差异无统计学意义（$P>0.05$，表3）。

表3 3种血液净化方式治疗前后Hcy水平的比较（μmol/L，$\bar{x}\pm s$）

组别	n	治疗前	单次治疗后	治疗1年后
HD组	25	44.50±20.49	36.52±27.48	41.15±24.31
HD+HDF组	30	50.25±24.17	22.21±4.49[ab]	26.26±10.85[ab]
HD+CRRT组	17	45.83±11.20	22.10±8.77[ab]	27.10±11.32[ab]

a：$P<0.01$，与治疗前比较；b：$P<0.05$，与HD组比较

2.3 不同方式血液净化治疗1年前后患者颈动脉彩色多普勒超声检测情况

经3种血液净化方案治疗1年后，HD组IMT值略微增高（$P>0.05$），动脉粥样硬化斑块面积显著扩大（$P<0.05$），提示该组动脉粥样硬化加重；而HD+HDF组和HD+CRRT组动脉粥样硬化情况较治疗前差异无统计学意义（$P>0.05$，表4）。

表4 3组患者治疗1年前后颈动脉IMT、粥样硬化斑块面积比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	IMT（mm）		粥样硬化斑块面积（mm²）	
		治疗前	治疗1年后	治疗前	治疗1年后
HD组	25	0.92±0.23	1.02±0.25	21.84±13.06	32.16±18.04[a]
HD+HDF组	30	0.93±0.20	0.94±0.22	25.56±15.37	26.77±14.86[b]
HD+CRRT组	17	0.92±0.28	0.93±0.26	26.79±11.74	26.66±10.80[b]

a：$P<0.05$，与治疗前比较；b：$P<0.05$，与HD组比较

2.4 MHD患者血清Hcy水平与颈动脉IMT值、粥样硬化斑块面积单因素相关分析

MHD患者血清Hcy水平与颈动脉IMT值呈显著正相关（$r=0.46$，$P<0.05$）；Hcy水平与颈动脉粥样硬化斑块面积也呈显著正相关（$r=0.52$，$P<0.01$）。

3 讨论

心血管疾病是MHD患者最常见的并发症，发病率约80%，病死率是一般人群的10~20倍[2]。本研究的MHD患者中心血管疾病发生率高达81.94%，可能与本组患者存在较多传统和非传统心血管危险因素有关，如老龄、高血压、高血脂、糖尿病、吸烟、绝经、左心室肥厚、氧化应激及高同型半胱氨酸血症等。同型半胱氨酸是一种含硫氨基酸，作为蛋氨酸代谢的中间产物，其本身并不参与蛋白质的合成，可通过各种转甲基作用为体内已知的约50多种具有重要生理活性的物质提供甲基。正常人体内Hcy含量很少（<14 μmol/L），约70%经肾脏摄取、代谢。慢性肾功能衰竭患者由于肾脏代谢和清除Hcy障碍，血中Hcy潴留，因此普遍存在高同型半胱氨酸血症（hyperhomocysteinemia，HHcy），其发生率是正常人的33倍[3]。1969年，McCully首先将同型半胱氨酸与动脉硬化相联系，于胱硫醚合成酶缺陷和维生素B_{12}代谢异常导致重度同型半胱氨酸血症的患者，动脉发现早发性动脉硬化、狭窄及栓塞。近年来，HHcy已被公认为是引起动脉粥样硬化、增加心血管事件的独立危险因素[1]。

本研究结果显示，MHD患者血清Hcy水平显著高于健康对照者（$P<0.01$），约为后者的4倍，提示患者体内有Hcy潴留。本研究经Pearson和Spearman直线相关回归分析，显示血清Hcy水平与颈动脉IMT值、粥样硬化斑块面积呈正相关（$r=0.46$，$r=0.52$）。目前病理学已证实血管壁IMT增厚是AS的早期指征[4]，提示Hcy与AS的进展密切相关。本研究同时发现MHD患者血清IL-6、MCP-1、hs-CRP的水平明显高于健康对照者（$P<0.01$），证实患者体内存在微炎症状态，推测Hcy可能通过促进上述炎症因子的表达，增强免疫炎症反应，参与动脉粥样硬化形成。孔炜等[5]通过高浓度Hcy体外孵育人单核细胞，发现氧化还原因子1（Ref-1）的表达上调，进而激活核因子κB，并增强单核细胞趋化蛋白1的分泌，从而促使单核细胞向斑块的聚集，支持HHcy可增强免疫炎症反应的推论。近年来有研究表明，Hcy可激活氧化应激促进动脉硬化形成[6-9]。Perna等[10]还提出Hcy可通过促进凝血系统功能，改变动脉壁糖蛋白分子纤维结构，增加平滑肌细胞增殖，参与动脉粥样硬化形成。虽然目前关于Hcy导致动脉硬化的机制仍不十分明确，但大量研究已证实HHcy是心血管疾病重要的危险因素。Shemin等[11]对84例行动静脉内瘘的MHD患者进行为期18个月的观察，发现血浆中Hcy每增加1 μmol/L，血管通路栓塞的危险增加4.0%，且血浆中Hcy水平越高，患者远期生存率就越低。

HHcy对MHD患者心血管疾病的影响如此显著，故如何有效降低循环Hcy水平显得尤其重要。本研究结果显示，3种血液净化方式单次治疗后Hcy水平均有下降，其中HD下降约18%，HDF降低约56%，CRRT降低约43%，HDF和CRRT治疗前后比较差异有统计学意义（$P<0.01$，CRRT降低幅度不及HDF，可能与例数较少有关），而HD治疗前后无统计学意义（$P>0.05$）。Hcy虽然是小分子毒素，但体内游离形式的Hcy很少，70%~80%与白蛋白结合，HD采用血仿膜透析器，孔径较小，超滤系数低，故对Hcy清除能力差。HDF在HD的基础上增加了对流作用，加强了大中分子毒素的清除。CRRT也主要以对流方式清除溶质，在清除大分子毒素和炎症介质方面占有优势[12,13]。尤其重要的是，HDF和CRRT治疗均采用高

通量聚砜膜透析器,该滤器生物相容性好、超滤系数高、孔径较大,其较高的超滤率有利于蛋白质沉积于透析膜表面,同时聚砜膜具有更强吸附蛋白的作用,故对 Hcy 清除效果明显优于 HD。

经 3 种血液净化方案治疗 1 年后,HD + HDF 组和 HD + CRRT 组较血液透析前 Hcy 水平有所下降($P < 0.05$),患者颈动脉粥样硬化情况无加重趋势($P > 0.05$),而 HD 组 Hcy 水平没有明显改善,颈动脉 IMT 值较治疗前明显升高($P < 0.05$),粥样硬化斑块面积扩大,提示该组患者动脉粥样硬化加重。陈朝生等[14]对 15 例 MHD 患者采用高通量血透,每周 3 次,观察 3 个月后发现血浆 Hcy 水平明显下降。我们的结果显示,HD + HDF 和 HD + CRRT 的血液净化组合治疗通过对毒素的有效清除,能延缓甚至减轻动脉粥样硬化病变,为心血管疾病的防治起到了较重要的作用。由于临床观察期仅 1 年,且病例数不够多,尚需扩大病例数并延长随访时间,才能得出更有说服力的结果。

关于 Hcy 非透析治疗方面的研究也很多。Beavers 等[15]对 69 例血液透析患者进行为期 6 个月的观察,发现尽管给患者每天服用 6 g Ω-3 脂肪酸,但 HHcy 无明显改善。Urquhart 等[16]近期进行了一项临床随机双盲、安慰剂对照试验,他们在血液透析患者(每周 3 次)透析前静脉注射美司钠 5 mg/kg,8 周后美司钠组血 Hcy 浓度为 24.3 μmol/L,安慰剂组为 24.9 μmol/L,与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。补充叶酸(口服)和维生素 B_{12}(口服或肌肉注射)一直是临床治疗 HHcy 的常用方案,但其降低尿毒症患者血清 Hcy 水平仍有限,短期临床 Meta 分析显示,服用叶酸能使 HHcy 水平下降约 25%,补充维生素 B_{12} 仅可降低约 7%[17,18]。因此单依赖药物不能有效改善 MHD 患者的高 Hcy 水平。

近来文献报道,组合型人工肾即血液透析滤过加血液吸附能增强清除 Hcy 的能力[19]。吸附技术对大分子物质,尤其是蛋白结合的溶质具有较好的清除效果,但其特异性差,易饱和,因此特异性免疫吸附可能具有更好的发展前景。目前我们认为采用 HDF 和 CRRT 治疗,同时辅以补充叶酸和维生素 B_{12} 是清除 Hcy 的有效措施,能延缓动脉粥样硬化进展,降低心血管事件发生率和死亡率,改善 MHD 患者预后。

参考文献:

[1] Clarke R, Lewington S, Landray M. Homocysteine, renal function, and risk of cardiovascular disease[J]. Kidney Int Suppl, 2003,(84): S131 - S133.

[2] Cheung A K, Sarnak M J, Yan G, *et al*. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: resuit s of the HEMO Study[J]. Kidney Int,2004,65(6):2380 - 2389.

[3] Ducloux D, Motte G, Challier B, *et al*. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: a prospective study[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(1): 134 - 137.

[4] Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, *et al*. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41(3 Suppl 1):S76 - S79.

[5] 孔　炜, 王　宪. 免疫炎症反应与动脉粥样硬化——高同型半胱氨酸血症促进动脉粥样硬化早期发病的免疫炎症机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(7):525 - 526.

[6] Edirimanne V E, Woo C W, Siow Y L, *et al*. Homocysteine stimulates NADPH oxidase-mediated superoxide production leading to endothelial dysfunction in rats[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2007, 85(12): 1236 - 1247.

[7] 王　莹,王　广,张福春,等. 同型半胱氨酸诱导人单核细胞分泌趋化因子的氧化应激机制的实验研究[J]. 中华心血管病杂志,2007, 35(10):956 - 959.

[8] 张淑艳,刘家宇,郭　勇. 血液透析滤过对尿毒症患者血浆同型半胱氨酸及 C 反应蛋白的去除作用[J]. 内科急危重症杂志,2008,14(5):261 - 262.

[9] 易　扬,路建饶,田　军,等. 血浆同型半胱氨酸水平、颈动脉内膜中层厚度与内瘘闭塞的关系[J]. 中国血液净化,2008,7(5): 263 - 265.

[10] Perna A F, Ingrosso D, Lombardi C, *et al*. Possible mechanisms of homocysteine toxicity[J]. Kidney Int Suppl, 2003, (84): S137 - S140.

[11] Shemin D, Lapane K L, Bausserman L, *et al*. Plasma total homocysteine and hemodialysis access thrombosis: a prospective study[J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10(5):1095 - 1099.

[12] Krasniak A, Drozdz M, Pasowicz M, *et al*. Influence of microinflammation and oxidative stress on atherosclerosis progression and calcifications in cardiovascular system of hemodialyzed patients during two years follow-up[J]. Przegl Lek, 2007, 64(3):140 - 147.

[13] 彭侃夫,吴雄飞,赵洪雯,等. 连续性血液净化治疗多器官功能衰竭对 Th1/Th2 影响的临床研究[J]. 第三军医大学学报,2005,27(18):1877 - 1879.

[14] 陈朝生, 徐玉兰, 梅晓蓉, 等. 高通量血透对血浆同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(8): 506 - 507.

[15] Beavers K M, Beavers D P, Bowden R G, *et al*. Omega-3 fatty acid supplementation and total homocysteine levels in end-stage renal disease patients[J]. Nephrology (Carlton), 2008, 13(4):284 - 288.

[16] Urquhart B L, Freeman D J, Cutler M J, *et al*. Mesna for treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: a Placebo-controlled, double-blind, randomized trial[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(4): 1041 - 1047.

[17] Hotoleanu C, Porojan-Iuga M, Rusu M L, *et al*. Hyperhomocysteinemia: clinical and therapeutical involvement in venous thrombosis[J]. Rom J Intern Med, 2007, 45(2):159 - 164.

[18] 汤建明,王小兵,沈海花,等. 连续性血液净化救治重症急性肾衰竭的护理[J]. 实用临床医药杂志,2006,2(4):22 - 23.

[19] Winchester J F, Audia P F. Extracorporeal strategies for the removal of middle molecules[J]. Semin Dial, 2006,19(2): 110 - 114.

(编辑　栾　嘉)