

关于肾性贫血治疗相关指南与共识回顾

王莉君¹ 袁伟杰¹

【摘要】贫血是慢性肾脏病常见并发症,肾性贫血的规范化治疗涉及到贫血监测、铁剂和红细胞生成素的合理应用、肾性贫血治疗的靶目标等方面。指南及共识对治疗存在重要指导意义,本文通过复习和回顾包括欧洲最佳指南(european best practice guidelines,EBPGs)、肾脏病预后质量指南(kidney disease outcome quality initiative,K/DOQI)改善全球肾脏病预后组织(kidney disease:improving global outcomes,K/DIGO)临床实践指南及英国国家卫生与临床优化研究所(national institute for health and clinical excellence,NICE)等指南,为临床肾性贫血治疗提供指导。

【关键词】贫血;慢性肾脏病;指南;共识;回顾

中图分类号:R19 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2018.01.001

Review of the guidelines and consensus about the treatment of renal anemia WANG Li-jun, YUAN Wei-jie
Department of Nephrology, the First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: YUAN Wei-jie, Email: ywj4169@163.com

【Abstract】Anemia is one of the common complications in chronic kidney disease patients. The standardized treatment of renal anemia relates to anemia monitoring, rational use of iron and erythropoietin, anemia treatment targets, etc. The guidelines and consensus are highly significant to renal anemia treatment. We aim to provide clinicians with the advices through reassessment of the guidelines in EBPGs, K/DOQI, K/DIGO and NICE.

【Key words】Anemia; Chronic kidney disease; Guideline; Consensus; Review

贫血是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)常见并发症之一,也是导致CKD进展和心血管并发症发病率和死亡率增加的重要危险因素,纠正贫血对改善CKD患者生活治疗,提高生存率具有重要意义。肾性贫血的规范化治疗是患者得到正确治疗的一项重要保障,临床实践中相关指南和共识起着重要指导意义。国外先后推出并更新包括EBPGs指南^[1]、K/DOQI指南^[2]、K/DIGO指南^[3]、NICE指南^[4]等,国内也制定了肾性贫血诊断与治疗中国专家共识^[5],这些指南与共识存在共同之处,也有不同之处,本文将回顾肾性贫血治疗相关指南与共识,旨在为我国CKD患者贫血管理提供指导建议。

1 关于肾性贫血定义和诊断

贫血是指外周血单位内血红蛋白量、红细胞数和(或)红细胞比容低于正常低限的一种状态。全身各系统疾病均可导致贫血的发生,慢性肾脏病患者是贫血的高发人群,我们将之称为肾性贫血。肾性

贫血是指由各类肾脏疾病造成红细胞生成素(erythropoietin,EPO)的相对或者绝对不足导致的贫血,以及尿毒症患者血浆中的一些毒性物质通过干扰红细胞的生成和代谢而导致的贫血。2004年EBPGs^[1]规定的贫血诊断标准为:成年男性血红蛋白(hemoglobin,Hb)<130g/L,70岁以上老年男性<120g/L,女性<115g/L;2006年K/DOQI指南^[2]规定的贫血诊断标准为:成年男性Hb<135g/L,女性<120g/L。其后2012年K/DIGO指南^[3]规定的贫血诊断标准为:年龄>15岁,男性Hb<130g/L,女性<120g/L。这一诊断与世界卫生组织(world health organization,WHO)规定的贫血诊断^[6]标准接近。而我国在2014年肾性贫血诊断与治疗中国专家共识^[5]中对肾性贫血的诊断建议为依据WHO推荐,海平面水平地区,年龄≥15岁,男性Hb<130g/L,成年非妊娠女性<120g/L,成年妊娠女性<110g/L,可诊断为贫血。在诊断肾性贫血时,需酌情考虑居住地

作者单位:200080 上海,¹上海交通大学附属第一人民医院肾内科

通讯作者:袁伟杰 200080 上海,¹上海交通大学附属第一人民医院肾内科 Email:ywj4169@163.com

海拔高度对血红蛋白的影响。

我们强调,肾性贫血主要为EPO不足导致的,因此临床诊断患者为肾性贫血时,必须满足①患者患有CKD,并已有肾功能损害;②Hb已达到上述贫血诊断标准;③能够除外CKD以外因素所致贫血。

2 关于肾性贫血的检测频率

在肾性贫血治疗过程中,定期检测CKD患者贫血状态是有效治疗的保障。各大指南对于肾性贫血的检测频率有所差异,但均明确需要定期检测Hb水平。2006年K/DOQI指南^[2]指出无论CKD患者为何种阶段和病因,必需检测Hb水平,且至少每年检测1次,但指南中并未针对CKD分期具体提出Hb的检测频率。而在2012年K/DIGO指南^[3]中我们看到了对Hb检测频率的细化,包括:①对无贫血病史的CKD患者:CKD3期,至少每年检测Hb 1次;CKD4~5期未透析患者,至少每年2次检测Hb;CKD 5期透析患者,至少每3个月检测Hb 1次;②对有贫血病史但未接受红细胞生成制剂(erythropoiesis-stimulating agents, ESAs)治疗的CKD患者:CKD3~5期未透析患者和CKD5期腹膜透析患者,至少每3个月检测Hb 1次;CKD5期血液透析患者至少每月检测Hb 1次。同时K/DIGO指南对接受ESAs治疗的CKD患者Hb的检测频率也作出了规定:①ESAs初始治疗期间应每月至少检测Hb 1次;②维持治疗期间,CKD非透析患者每3个月至少检测Hb 1次;③CKD5期透析患者每月至少检测Hb 1次。2014年肾性贫血诊断与治疗中国专家共识^[5]对检测频率的规定类似,同时强调凡临床症状、体征或其他医学指标提示贫血时应及时测量Hb。

3 关于肾性贫血的流行病学及高危因素分析

肾性贫血是CKD患者的主要临床表现之一,同时也是CKD患者心血管并发症的独立危险因素。美国国家健康和营养调查(national health and nutrition examination survey, NHANES)报告^[7]显示在普通人群中贫血患病率约为7.6%,而CKD人群中贫血的患病率至少升至2倍,可达到15.4%。贫血患病率和肾功能不全的严重程度密切相关,血红蛋白水平和估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)呈线性相关;NHANES报告中3.4%的CKD1期患者存在贫血,而53.4%的CKD5期患者存在贫血。2012年上海市对25家医院的2420名CKD未透析患者进行了多中心的贫血状况调查^[8],调查结果显示CKD1~5期末透析患者贫血的总患病率为51.5%,即使是CKD1期患者,贫血患病率也有22.1%,而随着CKD进展,贫血患病率进一步升高,

CKD5期末透析患者中高达90.2%存在贫血。韩国也进行了CKD贫血流行病学调查^[9],共入组9家医院2198名CKD1~5期末透析患者,随访时间长达57月,结果显示未透析患者贫血的总患病率为44.9%。以上2项调查中,研究者均发现糖尿病肾病患者的贫血患病率更高,且糖尿病肾病患者在肾损害早期即可出现贫血表现。2010年1项针对糖尿病患者贫血情况的研究^[10]显示,eGFR>60ml/min的患者贫血患病率可达10.8%,而非糖尿病患者贫血患病率仅为2.7%。糖尿病肾病患者贫血高患病率的原因包括:高血糖环境加剧肾脏间质纤维化程度,缺氧诱导因子-1 α 生成减少导致糖尿病患者EPO缺乏;此外糖尿病患者体内炎症状态可升高铁调素水平,导致体内铁缺乏;而糖尿病肾病患者中肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin-aldosterone System, RAAS)阻滞剂的应用可影响血管紧张素II促进红细胞生成的生理活性。此外铁缺乏也是导致CKD患者发生贫血的重要原因,铁缺乏引起ESAs治疗反应性变差,对此2012年K/DIGO指南^[3]提到贫血的初始评估建议包括血清铁蛋白水平和血清转铁蛋白饱和度。

4 关于治疗方案

4.1 铁剂治疗

铁是血红蛋白形成的重要原料,CKD贫血患者常存在一定程度的铁缺乏,是ESAs治疗反应差的主要原因,有效的铁剂补充可以改善贫血,减少ESAs剂量,甚至有些患者不使用ESAs治疗也能改善贫血。目前各大指南均已达成共识,治疗CKD患者贫血时需重视体内铁状态的评估,通过检测血清铁蛋白可反映铁储存状态,检测转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT)、低色素红细胞百分比(percentage of hypochromic red blood cells, %HRC)和网织红细胞血红蛋白含量(reticulocyte hemoglobin content, CHr)可反映功能铁状态。2012年K/DIGO指南^[3]中建议结合采用TSAT和血清铁蛋白来评估CKD患者的铁状态,当患者TSAT \leq 30%且铁蛋白 \leq 500 μ g/L时需给予补充铁剂治疗,且推荐静脉铁剂治疗。指南建议当TSAT>30%或铁蛋白>500 μ g/L时应避免补充铁剂治疗,同时当患者存在全身活动性感染时应避免静脉铁剂治疗。K/DIGO指南中仅根据TSAT和铁蛋白水平来判断患者是否存在铁缺乏状态,一定程度上存在缺陷。对此,2015年NICE指南^[4]中推荐需要采用%HRC和CHr对铁状态进行评估:抽血6h内%HRC>6%,或CHr小于29pg可诊断为铁缺乏,如果无法进行%HRC

和ChR检测或患者存在地中海贫血时,需结合采用TSAT和血清铁蛋白来评估,TSAT<20%且铁蛋白<100 μg/L考虑绝对铁缺乏。相应地,NICE指南^[11]对铁缺乏的治疗也建议根据%HRC和ChR指导铁剂治疗:建议铁剂治疗时除非当患者铁蛋白>800 μg/L,%HRC应<6%,ChR应大于29pg;当无法进行%HRC和ChR检测或患者存在地中海贫血时,治疗时TSAT应大于20%,铁蛋白水平应大于100 μg/L。

临床可通过口服和静脉铁剂2种方式来改善患者体内铁缺乏状态,大量研究^[11]表明,使用ESAs治疗的血液透析患者不能通过口服铁剂来保持充分的铁储备,尽管口服铁剂可能暂时提高Hb,但因胃肠道铁吸收能力下降,终末期肾脏病患者体内毒素蓄积可影响机体铁剂的摄取,因此指南中多推荐采用静脉铁剂治疗。2012年K/DIGO指南^[3]仅推荐对于CKD非透析患者,可选择1~3个月的口服铁剂治疗观察疗效;2015年NICE指南^[11]则建议只在未接受ESAs的非血液透析患者中可尝试口服铁剂治疗,但如患者无法耐受口服治疗或3个月内未达到Hb靶目标水平时应接受静脉治疗。

在静脉铁剂治疗过程中必须防止铁负荷过度,预防铁中毒的发生,对此2012年K/DIGO指南^[3]中明确指出当铁蛋白>500 μg/L应避免铁剂治疗,这一点在2006年K/DOQI指南^[2]和2014年肾性贫血诊断与治疗中国专家共识^[5]中也可见到相同的建议。但2015年NICE指南^[11]中将铁剂治疗时的铁蛋白上限调整为800 μg/L,建议在静脉铁剂治疗,如铁蛋白达到500 μg/L时需要重新评估患者铁剂治疗的剂量,避免铁蛋白达到800 μg/L,为预防发生铁负荷过度,必须每1~3月检测铁蛋白、评估铁储存状态。在此我们需指出,铁蛋白确实是反应铁储存状态的重要指标,但其也是急性时相反应蛋白,在炎症状态、肿瘤及肝病等情况下都会升高,此时检测铁蛋白并不能反应体内铁储存状态,而在全身活动性感染情况下不建议静脉铁剂治疗。

4.2 ESAs治疗

4.2.1 ESAs治疗的Hb靶目标值

随着指南和共识的更新,CKD患者贫血治疗的Hb靶目标值也有所变化。2004年EBPGs^[12]推荐无论年龄、性别及种族,CKD患者Hb靶目标应大于110g/L,且在开始治疗的4个月内达此目标值,对于血液透析患者,因透析后血液浓缩的风险,推荐透析前Hb水平不超过140g/L。然而随着一系列随机对照研究的结果公布,更多的证据证实完全纠正CKD患者的贫血不能使患者获益,反而可能会带来一些不

良反应。CHOIR(correction of hemoglobin and outcomes in renal insufficiency)研究^[12,13]纳入了1432名非透析的CKD患者,平均随访16月,复合终点事件为死亡、急性心肌梗死、心力衰竭住院和中风,高血红蛋白组(Hb目标值135g/L)终点事件显著高于低血红蛋白组(Hb目标值113g/L),且高血红蛋白组CKD进展更迅速。对此,2006年K/DOQI指南^[2]规定无论患者是否透析,在接受ESAs治疗时,Hb的治疗靶目标值应在110~120g/L,且不应超过130g/L,限定了靶目标的治疗上限。2009年完成的TREAT(trial to reduce cardiovascular events with aranesp therapy)研究^[14]以2型糖尿病肾病贫血患者为研究对象,比较ESAs和安慰剂间的治疗效果,随访时间长达29月。结果显示,2组患者的总死亡率无统计学意义,但高Hb组(125g/L)较低Hb组(106g/L)卒中发生率明显升高。2010年1项Meta分析^[15]了27项研究的数据,共涉及10452例患者,发现较高Hb目标值与较高的卒中、高血压、血管通路血栓风险密切相关。2012年K/DIGO指南^[3]再次降低了Hb靶目标值的上限,建议成人ESAs治疗后Hb不要超过115g/L,部分患者ESAs治疗时Hb>115g/L可改善其生活质量,要根据患者的病情个体化制定治疗方案,但也需注意相应风险;所有成人患者,不推荐故意使Hb超过130g/L。类似地,2015年NICE指南^[11]也降低了Hb治疗靶目标值,建议将成人CKD患者理想Hb范围设定在100~120g/L。2大指南对Hb靶目标值的调整旨在降低ESAs治疗的不良事件风险。

4.2.2 ESAs的合理应用

ESAs治疗分为初始治疗和维持治疗。对于ESAs初始治疗的时机,2004年EBPGs指南和2006年K/DOQI指南中并见有明确的推荐,而2012年K/DIGO指南^[3]为避免过高的Hb值导致的不良事件,对何时应开始ESAs治疗进行了详尽的阐述:在初始期,应先处理所有可纠正的贫血原因,对于活动性肿瘤、既往卒中史应谨慎使用ESAs,推荐对于非透析成年患者而言,Hb≥100g/L时不建议开始ESAs治疗;Hb<100 g/L,也不一定要开始ESAs,建议根据Hb下降速度、对于铁剂治疗的反应、需要输血治疗的风险、使用ESAs治疗的风险和目前的贫血症状等个体化情况决定是否开始ESAs治疗。成人CKD5期透析患者,应避免Hb跌至90g/L以下,建议Hb在90~100g/L时开始ESAs治疗。部分患者Hb高于100g/L时开始ESAs治疗能改善其生活质量,所以需要个体化的治疗。在ESAs初始治疗中,ESAs的使用剂量也是临床

所关心的问题,前文已经提及过高的Hb靶目标值会导致不良事件和死亡率升高,而目前研究^[16]提示过高的ESAs使用剂量本身也会增加高血压、卒中、血管通路血栓形成等不良事件的发生。2012年K/DIGO指南^[3]并有具体推荐ESAs的剂量,建议应根据患者血红蛋白水平、体质量和临床情况决定;这在先前2004年EBPGs指南^[1]和2006年K/DOQI指南^[2]中也有相类似的推荐,同样地我们也未在2015年NICE指南^[4]中找到ESAs具体的治疗剂量。2014年我国对于肾性贫血诊断及治疗的专家共识^[5]中建议ESAs起始剂量为每周50~100IU/Kg,每周3次,同时也强调根据患者的血红蛋白水平、体质量、临床情况、ESAs类型以及给药途径决定ESAs初始用药剂量。我们发现各大指南和共识对于ESAs初始治疗存在共同之处:都推荐避免大剂量使用ESAs,治疗目标为使患者Hb每月能平稳升高10~20g/L,避免4周内血红蛋白增幅超过20g/L。

CKD患者贫血治疗最终目的在于使Hb稳定达标,避免Hb的波动。对此,患者接受ESAs治疗过程中必须注重Hb的定期检测和ESAs剂量的及时调整,减少因Hb的过度波动而导致CKD患者尤其是透析患者的死亡率增高^[17]。在2006年K/DOQI指南^[2]中建议ESAs治疗过程中需每月监测Hb水平;2012年K/DIGO指南^[3]建议初始治疗期间应每月至少监测血红蛋白水平1次,维持治疗期间,CKD非透析患者每3个月至少监测Hb水平1次,CKD5期透析患者每月至少监测Hb水平1次;2015年NICE^[4]建议初始治疗期间每2~4周监测Hb水平1次,维持治疗期间每1~3月监测Hb水平1次,ESAs剂量调整期间监测频率应更积极。同时根据Hb情况,需对ESAs治疗剂量进行调整,保证Hb水平的稳定提高和维持。正如2012年K/DIGO指南^[3]中提到临床实践中,已经达标的Hb值很容易超过或低于理想范围,因此需要进行剂量调整。调整ESAs剂量的频率应该根据ESAs起始治疗期间血红蛋白的上升速度、ESAs维持治疗期间血红蛋白的稳定性情况以及血红蛋白的监测频率来决定,并推荐在ESAs初始治疗4周后在进行调整。

对于ESAs的给药途径,静脉注射和皮下注射治疗同样有效。研究表明皮下注射所需ESAs剂量少于静脉注射,且皮下注射给药每周ESAs剂量较静脉注射可减少15%~50%,但患者疼痛感有所增加。2012年KDIGO指南^[3]推荐对于血液透析的患者可选择静脉或皮下给予ESAs治疗,对于非透析的CKD患者或腹膜透析患者,建议皮下给予ESAs治疗。

4.2.3 ESAs治疗的低反应性

CKD患者贫血在ESAs治疗后很大程度上能被改善,然而仍有相当患者在接受大剂量ESAs治疗时未见Hb达标。2006年K/DOQI指南^[2]中提出:当为维持某一Hb水平,ESAs用量显著增加,或ESAs剂量不变,Hb水平明显下降;ESAs剂量增加到相当于EPO \geq 500IU/(kg·W)时,Hb水平不能达到110g/L时,需考虑存在ESAs治疗的低反应性。而2012年KDIGO指南^[3]对ESAs低反应性给出了具体分类:按照患者体质量计算的适量ESAs治疗1个月后,血红蛋白水平与基线值相比无增加,将患者归类为初始ESAs治疗反应低下。稳定剂量的ESAs治疗后,为维持血红蛋白稳定需要2次增加ESAs剂量且增加的剂量超过稳定剂量的50%时,则将患者归类为获得性ESAs反应低下。ESAs治疗的低反应性会消耗大量药物和治疗费用,因此需要寻找和处理影响ESAs疗效的因素。

CKD患者贫血治疗中,造成ESAs治疗的低反应性是多因素的,最常见的原因是铁缺乏,其他原因包括合并炎症性疾病、慢性失血、甲状旁腺功能亢进、纤维性骨炎、铝中毒、血红蛋白病、维生素缺乏、多发性骨髓瘤、恶性肿瘤、营养不良、溶血、透析不充分、应用RAAS抑制剂和免疫抑制剂、脾功能亢进、红细胞生成素抗体介导的纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplasia, PRCA)。当患者接受ESAs治疗超过4周,如果出现突然下降的Hb水平下降,每周下降达5~10g/L,或每周需要输血1~2单位以维持Hb水平,而白细胞和血小板未见相应下降,绝对网织红细胞计数小于10 000/ μ l,行骨髓穿刺证实有核红细胞几乎消失(<5%),就应考虑到存在PRCA,此时如检测出血清中具有中和作用的抗红细胞生成素抗体即可明确诊断。2012年KDIGO指南^[3]中明确建议当患者发生抗体介导的PRCA是需要停止ESAs治疗。

4.3 输血治疗

对于CKD患者的贫血治疗,已达成共识:病情允许的情况下应尽量避免输血治疗,特别是对于适合器官移植的患者,输血治疗可能会导致同种致敏的风险。但特殊情况下可考虑输血治疗,2012年KDIGO指南^[3]中提到在某些紧急临床情况下可考虑输血治疗,包括需要快速纠正贫血以稳定患者病情情况下(如急性失血时),需要术前纠正贫血时。而前文提到的PRCA在应用免疫抑制剂、雄激素、大剂量静脉丙种球蛋白治疗的情况,必要时可考虑输血治疗。

综上所述,本文通过回顾近年来肾性贫血治疗的相关指南和共识,旨在提高临床医生对CKD患者

贫血治疗的认识,掌握贫血治疗的有效时机,为不同患者提供个体化治疗,提高贫血治疗的有效性,减少患者并发症和死亡的风险,最终达到提高患者生活质量的目的。

参 考 文 献

- [1] Locatelli F, Aljama P, Báróny P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19 Suppl 2:iii1-47
- [2] KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(3):471-530.
- [3] The 2012 Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2:282-335
- [4] Padhi S, Glen J, Pordes BA, et al. Management of anaemia in chronic kidney disease: summary of updated NICE guidance[J]. *BMJ*, 2015, 350:h2258-2261
- [5] 中国医师协会肾内科医师分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2014修订版)[J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 30(9):712-715
- [6] World Health Organization:Iron deficiency anaemia:assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva, Switzerland[R]. World Health Organization, 2001
- [7] Melissa E. Stauffer, Tao Fan. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(1): e84943
- [8] Li Y, Shi H, Wang W-M, et al. Prevalence, awareness and treatment of anemia in Chinese patients with non-dialysis chronic kidney disease. First multicenter, cross-sectional study[J]. *Medicine*. 2016, 95:24-31
- [9] Ryu SR, Park SK, Jung JY, et al. The Prevalence and Management of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients: Result from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD) [J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(2):249-256.
- [10] Grossman C, Dovrish Z, Koren-Morag N, et al. Diabetes mellitus with normal renal function is associated with anaemia[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(4): 291-296
- [11] Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, et al. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(5):677-690
- [12] Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(20):2085-2098
- [13] Inrig JK, Barnhart HX, Reddan D, et al. Effect of Hemoglobin Target on Progression of Kidney Disease: A Secondary Analysis of the CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) Trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(3):390-401
- [14] Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(21):2019-2032
- [15] Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153:23-33.
- [16] Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, et al. Dose of erythropoiesis stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(1):44-56.
- [17] Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Fuller DS, et al. Facility-level interpatient hemoglobin variability in hemodialysis centers participating in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Associations with mortality, patient characteristics, and facility practices[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57:266-275.

(收稿日期:2017-10-27)

(本文编辑:赵青艺)