

腹膜透析患者血红蛋白波动与其心血管预后

陈雅 倪兆慧 顾乐怡 方炜 曹励欧 钱家麒

【摘要】目的 了解腹膜透析患者血红蛋白波动与其心血管预后关系。方法 搜集2006年5月1日~2011年9月1日在上海仁济医院开始透析并持续腹膜透析3个月及以上患者的基线及随访期间的临床及实验室检查资料,随访截止日期为2011年12月1日。按血红蛋白波动绝对值、血红蛋白波动趋势及红细胞生成素反应性对血红蛋白波动进行分组并进行统计分析。结果 398名患者中,最终333名纳入分析。在血红蛋白波动绝对值分组中,透析开始3个月时血红蛋白升高 $<10\text{g/l}$ 组新患心血管病(cardiovascular disease, CVD)人数百分比(27.2% vs. 2.2%, $P < 0.05$)及CVD事件人时发病率显著高于 $\geq 10\text{g/l}$ 组(1/76.2 vs. 1/120.1次/病人月)。在血红蛋白波动趋势分组中,透析3个月血红蛋白始终较高组(H-H组)既往患CVD再发CVD事件的人数百分比显著高于其他3组。在红细胞生成素反应性分组中,红细胞生成素反应性 $<0.01\text{g/l}/100\text{u}$ 的患者CVD事件人时发病率(1/59.2次/患者月)明显高于其他组。结论 腹膜透析患者血红蛋白波动影响其心血管预后。研究提示对于既往无CVD合并症的患者,应及时纠正贫血,而对于既往有CVD患者,血红蛋白水平不宜长期维持在高水平。在临床中需密切注意红细胞生成素低反应的患者可能更易出现CVD事件。此结论推广还需进一步证实。

【关键词】血红蛋白波动 心血管事件 腹膜透析

中图分类号: R459.5 文献标识码 A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2014.06.003

The relationship between hemoglobin variation and cardiovascular prognosis in peritoneal dialysis patients CHEN Ya, NI Zhao-hui, GU Le-yi, FANG Wei, CAO Li-ou, QIAN Jia-qi. Department of Nephrology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China
Corresponding author: NI Zhao-hui, Email: profnizh@126.com

【Abstract】Objective To understand the effect of hemoglobin (Hb) fluctuation on cardiovascular prognosis in peritoneal dialysis (PD) patients. **Methods** We recruited clinical and laboratory data of the PD patients treated in Division of Nephrology, Renji Hospital for more than 3 months in the period from May 1st, 2006 to Sept. 1st, 2011. They were followed up until Dec. 1st, 2011. The absolute value of Hb variation, the trend of Hb variation, and the response of Hb variation to erythropoietin (EPO) were used to analyze the effect of Hb variation on cardiovascular prognosis in PD patients. Results After PD for 3 months, Hb variation could be analyzed in 333 of the 398 PD patients. In patients with the increase of absolute Hb value of $<10\text{g/L}$ and $>10\text{g/L}$, the incidence of new cardiovascular disease (CVD) patients was 27.2% and 12.2% ($P < 0.05$), respectively, and the presence of CVD event was 1/76.2 patients/month and 1/120.1 patients/month, respectively. The percentage of recurrent CVD events in the 3 months of PD was significantly higher in the patients with sustained higher Hb than those in the other 3 Hb variation trend groups (66.7%, $P < 0.05$). The presence of CVD event was 1/59.2 patients/month in patients with Hb response of $<0.01\text{g/L}/100\text{IU}$ to EPO treatment, significantly higher than that in the patients with higher Hb response to EPO treatment. **Conclusions** Hb variation affected the cardiovascular prognosis in PD patients. Our findings suggest that anemia should be treated in PD patients without history of CVD events, and Hb should not be maintained at a higher level in patients with the history CVD events. CVD events occurred more likely in PD patients with lower response to EPO. However, further investigations need to be conducted to confirm our findings.

【Key words】 Hemoglobin variation; Cardiovascular event; Peritoneal dialysis

在慢性肾脏病患者中,到目前为止,心血管疾病率的主要原因,它导致了近40%的住院^[1]和近50%的死亡^[2]。贫血发生与患者心血管发病关系密切。患

基金资助: 十二五"国家科技支撑计划课题(2011BAI10B08);国家自然科学基金面上项目(81370794)

作者单位: 200127 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院

通信作者: 倪兆慧 200127 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院 Email: profnizh@126.com

者透析前的心血管状况显著影响患者预后^[3]。许多研究表明在腹膜透析患者中,存在血红蛋白波动现象。血红蛋白波动与腹膜透析患者预后是近期关注的热点。就血红蛋白波动与死亡预后方面,近年来研究得到的结论相左。Yang的研究证明患者的血红蛋白波动性越大,死亡风险越高^[3]。Weinhandl^[4]等分析2006年美国肾脏病数据系统(USRDS)得到的结论是血红蛋白波动与死亡预后无关。对于血红蛋白与腹膜透析患者预后的关系尚不明确。在国内,尚未见到有关血红蛋白波动与腹膜透析患者预后的报道。本研究旨在探讨腹膜透析患者血红蛋白波动与其心脑血管预后的关系,为更好地控制腹膜透析患者血红蛋白,改善预后提供依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象

2006年5月1日~2011年9月1日在上海仁济医院开始透析并持续腹膜透析3个月及以上患者,透析前资料及转归情况完整,随访截止日期为2011年12月1日。排除标准包括生存时间小于3个月;在3个月内转血液透析,肾移植;入组前3月并发感染、出血性疾病、手术、外伤,资料严重缺失者;未签署同意书者。

1.2 评估指标

1.2.1 腹膜透析患者透析前的一般资料,生化指标,透析1月及3月时血红蛋白,红细胞生成素使用情况,随访期间的心血管事件发生情况及转归情况。

1.2.2 根据既往文献及本中心情况,采用3种血红蛋白波动分组方法。血红蛋白波动绝对值分组:透析3月血红蛋白变化绝对值=3月份血红蛋白值-基线血红蛋白值,分成为 $\leq 0\text{g/L}$, $0\sim 10\text{g/L}$, $10\sim 20\text{g/L}$ 及 $\geq 20\text{g/L}$ 4组。血红蛋白波动趋势分组:根据基线及透析3月的血红蛋白值,以 110g/L 为界,小于 110g/L 的为L(低),大于等于 110g/L 为H(高),分为L-L,L-H,H-L及H-H组。考虑到红细胞生成素反应性会对血红蛋白波动直接影响,在此将红细胞生成素反应性也列为血红蛋白波动组别,红细胞生成素反应性定义为(1月时血红蛋白-基线血红蛋白)/1月内红细胞生成素平均周剂量,单位 $\text{g}\cdot\text{l}/100\text{IU}$ 。根据数据分布情况,以25、75位百分数为界,分为 $< 0.01\text{g/L}\sim 1/100\text{IU}$, $0.01\sim 0.11\text{g/L}\sim 1/100\text{IU}$, $0.11\sim 0.22\text{g/L}\sim 1/100\text{IU}$ 及 $\geq 0.22\text{g/L}\sim 1/100\text{IU}$ 四组。

1.3 统计学分析

数据均采用SPSS16.0统计软件进行分析处理。计量资料中正态分布的数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正

态分布的数据以中位数(四分位间距)表示,计数资料以百分比(%)表示。计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。检验水准双侧 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据概况

在2006年5月1日~2011年9月1日期间,共有398名患者入组,剔除65人(子宫肌瘤2人,肝癌3人,透析不足3月转归53人,资料缺失严重6人,1人外院开始透析4年后转入我院),后333人纳入分析。随访期间有84名患者发生转归,其中死亡44人,转血液透析17人,肾移植12人,失随访3人,转院8人。

2.2 腹膜透析患者基线资料

在333名患者中,男性162名,占49%,女性171名,占51%,平均年龄为57.6岁。原发病情况中以慢性肾小球肾炎最常见(130,39.0%),其次是糖尿病肾病(60,18.0%)及高血压肾病(34,10.3%),与国内外报道类似(见表1)。在合并症情况中,合并高血压(212,63.7%)的人数最多,88(26.4%)名患者既往有过CVD(心脑血管疾病)病史,79(23.7%)名患者既往合并糖尿病(表1)。

在进行透析前,腹膜透析患者的血红蛋白值就已较低,为 84.7g/L ,营养状况较好,白蛋白平均为 35.6g/l ,前白蛋白为 314.8g/L 。腹膜透析患者开始透析时的平均Ccr(肌酐清除率)为 7.0ml/min ,余各主要生化资料详见下表。

2.3 腹膜透析患者血红蛋白波动与心血管预后情况

2.3.1 以血红蛋白波动绝对值分组的腹膜透析患者CVD发生情况 从透析3月内血红蛋白波动绝对值分组来看,既往存在CVD合并症患者所占百分比4组间无差异。在既往无CVD患者中,于随访期间新发CVD人数百分比上,3月内血红蛋白升高 $\leq 0\text{g/L}$ 及升高 $0\sim 10\text{g/L}$ 组的患者较高,而升高 $10\sim 20\text{g/L}$ 及升高 $\geq 20\text{g/L}$ 组别的患者较低,4组间存在显著差异($P=0.020$)。4组间在既往合并CVD且随访期间再发CVD患者的百分比上无差异。在随访结束时,存在CVD的人数百分比上,4组间也无差异,见表2。由于升高 $\leq 0\text{g/L}$ 及升高 $0\sim 10\text{g/L}$ 组的变化趋势相似,升高 $10\sim 20\text{g/L}$ 及 $\geq 20\text{g/L}$ 组的变化趋势相近,故我们将组别变化相近的组别进行合并,分为 $< 10\text{g/L}$ 及 $\geq 10\text{g/L}$ 两组。合并之后,发现3月内血红蛋白升高 $\geq 10\text{g/L}$ 一组既往无CVD新发CVD人数百分比明显低于3月内血红蛋白升高 $< 10\text{g/L}$ 一组(12.2%比

表1 腹膜透析患者一般资料、原发病及透析前生化资料

特征	总体情况(333, 100%)
男性/女性 N(%)	162(49%)/171(51%)
年龄(y)	57.6 ± 16.4
吸烟史n(%)	115(34.5)
体质指数(BMI) Kg/m ²	22.3 ± 3.6
收缩压(mmHg)	141 ± 18
舒张压(mmHg)	85 ± 11
合并症	
合并CVDn(%)	88(26.4)
合并糖尿病n(%)	79(23.7)
合并高血压n(%)	212(63.7)
原发病情况n(%)	
慢性肾小球肾炎n(%)	139(39.0)
糖尿病肾病n(%)	60(18.0)
高血压肾病n(%)	34(10.3)
狼疮性肾炎n(%)	9(2.7)
梗阻性肾病n(%)	8(2.4)
多囊肾n(%)	8(2.4)
其他n(%)	17(5.2)
不详n(%)	67(20.1)
透析前生化资料	
血红蛋白(g/L)	84.7 ± 21.7
血细胞压积(%)	25.8 ± 6.5
红细胞计数(10 ⁹ /L)	2.91 ± 0.82
铁(μmol/L)	12.1 ± 6.3
铁蛋白(μg/L)	304.2 ± 270.4
转铁蛋白饱和度(%)	31.1 ± 14.6
尿素氮(mmol/L)	27.9 ± 10.3
肌酐(μmol/L)	820.1 ± 256.9
尿酸(μmol/L)	518.5 ± 140.1
CCr(肌酐清除率)(ml/min)	7.4 ± 2.9

注: *原发病其他类型包括: 肾淀粉样变、孤立肾等

27.2% , $P < 0.05$) ,且在随访结束时 $\geq 10\text{g/L}$ 一组有CVD患者百分比亦明显低于 $< 10\text{g/L}$ 一组(33.8% vs. 49.2% , $P < 0.05$) ,见表3。为了解CVD事件发生情况 ,我们比较了CVD事件的人时发病率 ,其计算方法是用随访期间总CVD发生事件数除以总随访病人月数 ,以了解CVD事件的发生强度。从表4中可以看到 ,透析3月内血红蛋白升高 $\geq 10\text{g/L}$ 一组比升高 $< 10\text{g/L}$ 组的总CVD事件人时发病率低(分别为1次/

120病人月及1次/76.2病人月) ,既往无CVD患者新发CVD事件人时发病率更低(分别为1次/179.4病人月及1次/81.7病人月) ,但既往CVD患者再发CVD事件明显更高(分别为1次/52病人月及1次/63.0病人月)。

2.3.2 以血红蛋白波动趋势分组的腹膜透析患者CVD发生情况 从3月内血红蛋白波动趋势分组来看 ,在既往合并CVD患者的百分比上 ,4组间无显著差异(表5)。在既往无CVD新发CVD患者百分比及最终随访结束时有CVD人数百分比上 ,4组间无显著差异。虽然在既往CVD再发CVD患者百分比中可以看到H-H 一组明显高于其他组别 ,达66.7% ($P < 0.05$) ,但由于H-H组别例数较少 ,可能存在较大偏差。在总CVD事件、既往无CVD新发CVD事件及既往CVD再发CVD事件的人时发病率上 ,H-H组均高于其他组别(表6)。

2.3.3 以红细胞生成素反应性分组的腹膜透析患者CVD发生情况 从红细胞生成素反应性分组来看 ,4组在既往合并CVD患者百分比、既往无CVD新发CVD人数百分比及随访结束时有CVD人数百分比上无明显差异。但在既往CVD再发CVD人数上有显著差异 ,可以看到红细胞生成素反应性 $< 0.01\text{g/l}/100\text{u}$ 一组既往CVD患者再发CVD百分比达75% ,明显高于其他3组 ,4组间有显著差异($P < 0.05$)。在CVD事件人时发病率上 ,红细胞生成素反应性 $< 0.01\text{g/l}/100\text{u}$ 一组总CVD事件、既往无CVD新发CVD事件及既往有CVD再发CVD事件人时发病率均高于其他3组(表7、表8)。

3 讨论

近期 ,血红蛋白变异与腹膜透析患者预后的关系是大家关注的热点。血红蛋白变异是指随时间而出现的超过或低于目标范围的波动^[5] ,Berns^[5]最早于2003年描述了接受重组人红细胞生成素(rhuE-PO)治疗的患者其血红蛋白存在波动现象 ,并且其波动幅度大于普通

人群。Lacson等最早描述了血红蛋白波动性与临床预后的关系 ,即血红蛋白波动度大的患者死亡风险高于波动度小的患者^[6]。此后涌现出大量研究血红蛋白波动与

表2 以3月内血红蛋白波动绝对值分组的腹膜透析患者CVD发生人数情况

组别	$\leq 0\text{g/L}$	0 ~ 10g/L	10 ~ 20g/L	$\geq 20\text{g/L}$	总计	χ^2 值	P值
既往CVD患者(n)	7	12	9	47	75		
既往无CVD患者(n)	25	19	32	140	216		
总计(n)	32	31	41	187	291		
既往CVD患者所占百分比(%)	21.9	38.7	21.9	25.1	25.7	3.319	0.345
新发CVD人数(n)	6	6	5	16	33		
百分比(%)	24.0	31.6	15.6	11.4	15.3	5.386	0.020
CVD患者再发CVD事件人数(n)	3	2	1	17	23		
百分比(%)	42.9	16.7	11.1	36.2	30.7	3.653	0.305
有CVD人数(n)	13	18	14	63	108		
百分比(%)	40.6	58.1	34.1	33.7	37.1	7.093	0.069

注: CVD: 心血管疾病

患者预后的文献。既往文献研究血红蛋白波动的方法主要有标准差法、残余标准差法、阈值内波动法及血红蛋白波动周期法^[7]。残差法的缺点是无法区分变异的类型,残余标准差法未考虑到非线性波动的类型如U型或其他类型,阈值内波动法分组较多,比较起来复杂,分组不均匀,样本量要求较大而且同一分组里面的不同类型差异多。血红蛋白波动周期法对信息要求较高,需规律随访,观察时间较长,对于起点不同的同类型波动的意义没有进行区分。显然,目前尚没有公认的完美地反映血红蛋白波动信息的方法。结合文献,考虑到本研究为单中心研究,非大样本量及数据失访率等问题,我们选取了透析3月的时间点。为了尽可能地反映出患者血红蛋白波动情况,我们分别使用了血红蛋白波动绝对值及波动趋势两种分组法,结合2种分组方法可以反映出3个月内贫血纠正速率和幅度以及变化趋势对患者的影响。实际上,当前的各种方法并没有考虑到存在不同个体间的差异。每个个体对相同剂量的红细胞生成素的应答差异极大。有学者发现不是血红蛋白的数值,而是使用红细胞生成素剂量和患者的生存率或心血管事件的发生率相关^[8]。纠正贫血所需的红细胞生成素的剂量可能也反应了个体对红细胞生成素的反应,为此,我们首次提出按红细胞生成素反应性分组方法研究血红蛋白波动。

由于心血管疾病是CKD(慢性肾脏病)患者发生死亡的首要原因,其导致了40%的住院^[1]及接近50%的死亡^[2]。同样,心血管事件也是导致透析患者死亡的主要原因^[9]。因此本研究主要分析血红蛋白波动与腹膜透析患者心血管预后的关系。我们首次将既往CVD人群进行区分来了解血红蛋白波动对CVD发生的影响,并且得到重要发现:血红蛋白升高<10g/L一组既往无CVD新发CVD人数百分比及CVD事件人时发病率显著高于≥10g/L一组,波动趋势组中H-H组中

表3 以3月内血红蛋白波动绝对值分组的腹膜透析患者CVD发生人数情况(分组合并后)

组别	<10g/l	≥10g/l	总计	χ ² 值	P值
既往CVD患者n(%)	19	56	75		
既往无CVD患者n(%)	44	172	216		
总计n(%)	63	228	291		
既往CVD患者所占百分比n(%)	30.2	24.6	25.8	0.808	0.369
新发CVD人数(n)	12	21	33		
百分比(%)	27.2	12.2	15.3	11.245	0.001
既往CVD患者再发CVD人数(n)	5	18	23		
百分比(%)	26.3	32.1	30.7	0.227	0.634
有CVD人数(n)	31	77	108		
百分比(%)	49.2	33.8	37.1	5.038	0.025

注: CVD: 心血管疾病

表4 以3月内血红蛋白波动绝对值分组的腹透患者CVD事件发生情况

组别	<10g/L	≥10g/L	总计
总CVD事件数(n)	20	53	73
随访病人月(n)	1523	6069	7592
总CVD事件的人时发病率(次/病人月)	1/76.2	1/120.1	1/104
新发CVD患者总CVD事件数(n)	14	26	40
随访病人月(n)	1145	4664	5809
新发CVD患者的人时发病率(次/病人月)	1/81.7	1/179.4	1/145.2
再发CVD患者总CVD事件数(n)	6	27	33
随访病人月(n)	378	1405	1783
再发CVD患者的人时发病率(次/病人月)	1/63.0	1/52.0	1/54.0

注: CVD: 心血管疾病

表5 以3月内血红蛋白波动趋势分组的腹膜透析患者CVD发生人数情况

组别	L-L组	L-H组	H-L组	H-H组	总计	χ ² 值	P值
既往CVD患者(n)	34	36	2	3	75		
既往无CVD患者(n)	95	106	7	8	215		
总计(n)	129	142	9	11	291		
既往CVD患者所占百分比(n)	26.4	25.4	22.2	27.3	25.8	0.205	0.991
新发CVD人数(n)	17	13	1	2	33		
百分比(n)	17.9	12.3	14.3	25.0	15.3	2.313	0.459
既往CVD患者再发CVD人数(n)	8	13	0	2	23		
百分比(n)	23.5	36.1	0.0	66.7	30.7	7.824	0.049
有CVD人数	51	49	3	5	108		
百分比(n)	39.5	34.5	33.3	45.5	37.1	1.234	0.760

注: CVD: 心血管疾病

表6 以3月内血红蛋白波动趋势分组的腹透患者CVD事件发生情况

组别	L-L组	L-H组	H-L组	H-H组	总计
总CVD事件数(n)	29	39	1	4	73
随访病人月(n)	3334	3735	238	285	7592
CVD人时发病率(次/病人月)	1/114.9	1/95.8	1/238.0	1/71.3	1/104.0
新发CVD患者总CVD事件数(n)	19	18	1	2	40
随访病人月(n)	2562	2863	218	166	5809
CVD人时发病率(次/病人月)	1/134.8	1/159.1	1/218	1/83	145.2
再发CVD患者总CVD事件数(n)	10	21	0	2	33
随访病人月(n)	772	872	20	119	1783
CVD人时发病率(次/病人月)	1/77.2	1/41.5	1/59.5	1/54	0

注: CVD: 心血管疾病

既往CVD再发CVD人数百分比明显高于其他3组。这提示对于既往无CVD合并症的患者,及时纠正其贫血情况或许可以减少以后发生CVD的风险,而对于既往有CVD合并症的患者,对于其贫血不能纠正过快,否则会增加其以后发生CVD的风险。文献报

表7 以1月内促红素反应性分组的腹膜透析患者CVD发生人数情况

组别	<0.01	0.01-0.11	0.11-0.22	≥0.22	总计	χ ² 值	P值
既往CVD患者(n)	4	6	5	4	19		
既往无CVD患者(n)	14	12	16	15	57		
总计(n)	18	18	21	19	76		
既往CVD患者所占百分比(n)	22.2	33.3	23.8	21.1	25.0	0.963	0.881
新发CVD人数(n)	4	1	6	2	13		
百分比(n)	28.5	5.5	28.5	10.5	17.1	4.117	0.246
既往CVD患者再发CVD人数	3	0	0	1	4		
百分比(n)	75.0	0.0	0.0	25.0	39.7	7.621	0.014
有CVD人数(n)	8	7	11	6	32		
百分比(%)	44.4	38.9	52.4	31.6	42.1	1.890	0.596

注: CVD: 心血管疾病

表8 以1月内促红素反应性分组的腹膜透析患者CVD发生事件情况

组别	<0.01	0.01-0.11	0.11-0.22	≥0.22	总计
总CVD事件数(n)	9	1	7	3	20
随访病人月(n)	533	400	537	550	2020
总CVD事件人时发病率(次/病人月)	1/59.2	1/400	1/76.7	1/183.3	1/101.0
新发CVD患者总CVD事件数(n)	5	1	7	2	15
随访病人月(n)	417	301	451	462	1631
新发CVD事件人时发病率(次/病人月)	1/83.4	1/301	1/64.4	1/231	1/108.7
再发CVD患者总CVD事件数(n)	4	0	0	1	5
随访病人月(n)	116	99	86	88	389
再发CVD事件人时发病率(次/病人月)	1/29	0	0	1/88	1/77.8

注: CVD: 心血管疾病

道影响血红蛋白波动的因素是多方面的,包括药物相关因素(如红细胞生成素药代动力学、红细胞生成素剂量、给药方式、与其他药物的相互影响)、患者人口特征及临床状态(如年龄、性别、种族、实验室变异、液体状态、住院、合并症如糖尿病、心血管疾病等)、铁状态(如消化道出血造成铁丢失、炎症状态下的功能性铁不足等)、感染、炎症、肿瘤、实践因素(如临床指南、医保政策)等方面^[10]。我们通过研究红细胞生成素反应性,并发现红细胞生成素反应性<0.01g/L~1/100IU一组既往CVD患者再次发生CVD事件的百分比及CVD事件人时发病率明显高于其他组,这提示在临床中我们要密切注意红细胞生成素低反应性的患者,尤其是既往有CVD合并症的患者,预防再次出现CVD事件。但此结果进行推广仍存在限制。在数据中可以看到,由于受到样本量大小的限制,进行不同分组后,有些组别人数偏少,导致终点事件出现较少,进行组间比较的时候可能存在误差;此外,回顾性研究本身性质所限,其得到的结论还需前瞻性研究证实。

综上所述,腹膜透析患者血红蛋白波动影响其心血管预后。研究提示对于既往无CVD合并症的患者,应及时纠正贫血,而对于既往有CVD患者,血红蛋白水平不宜长期维持在高水平。在临床中需密切注意红细胞生成素低反应的患者可能更容易出现CVD事件。此结论推广还需进一步研究证实。

参 考 文 献

[1] Bethesda. US Renal Data System. 2002 Annual Data Report[J], The National Institutes of Health, 2002.

[2] Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues[J]. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15(Suppl 5): 69-80.

[3] Locatelli F, Marcelli D, Conte F. Patient selection affects end-stage renal disease outcome comparisons[J]. Kidney Int, 2000, 57 (Suppl 74): 94-99.

[4] Weinhandl ED, Peng Y, Gilbertson DT, et al. Hemoglobin variability and mortality: confounding by disease severity[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 57: 255-265.

[5] Berns JS, Elzein H, Lynn RI, et al. Hemoglobin variability in epoetin-treated hemodialysis patients[J]. Kidney Int, 2003, 64 :1514-1521.

[6] Lacson E Jr, Ofsthun N, Lazarus JM. Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41:111-124.

[7] Thomas J, Arneson, David Zaun, Yi Peng. Comparison of methodologies to characterize haemoglobin variability in the US Medicare haemodialysis population[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24: 1378-1383.

[8] Singh AK. What is causing the mortality in treating the anemia of chronic kidney disease: erythropoietin dose or hemoglobin level[J]? Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010, 19:420-424.

[9] Saha M, Faroque MO, Alam KS, et al. Chronic Kidney Disease specific cardiovascular risk factors among non dialytic patients with Chronic Kidney Disease stage-V - An experience of a specialized hospital[J]. Bangladesh Med Res Council Bull, 2012, 38:18-22.

[10] Kamyar KZ and George R.A. Hemoglobin Variability in Anemia of Chronic Kidney Disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20: 479-487.

(收稿日期 2014-04-02)

(本文编辑: 韦洵)