

一种有效清除蛋白结合类毒素的新型血液灌流器的临床应用研究

张 豫¹, 刘园园¹, 肖观清¹, 邵咏红¹, 梅长林², 孔耀中¹

摘要:目的 研究新型血液灌流器 MG350 对蛋白结合类毒素晚期糖基化终产物(AGE)和硫酸吡哆酚(IS)的清除效果。方法 分别选择上海长征医院和佛山市第一人民医院长期血液透析(HD)患者共 36 例,其中男性 28 例,女性 8 例;年龄 29~74 岁,平均年龄 54.28 岁;体质量 65.00~100.60 kg,平均体质量 73.70 kg。随机分为 2 组,每组 18 例。采用灌流器 MG350、聚砜膜透析器 F 6,使用二阶段交叉试验对照研究方法,比较血液灌流(HP)+HD 和单纯 HD 治疗前后血清 AGE、IS、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)和炎性因子的水平,评价 MG350 组织相容性。结果 两组临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后 AGE 和 IS 浓度均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HP+HD 和单纯 HD 治疗 2 h 后 AGE 下降率分别为 47.5%、-29.1%,差异有显著统计学意义($F = 36.012, P < 0.001$);IS 下降率分别为 62.3%、4.4%,差异有显著统计学意义($F = 150.032, P < 0.001$); β_2 -MG 下降率分别为 41.1%、-8.7%,差异有显著统计学意义($F = 180.764, P < 0.001$)。2 例轻度不良事件发生。血常规、凝血功能、补体、肝功能等治疗前后差异无统计学意义。白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)在 MG350 治疗后均明显降低,TNF- α 降低程度差异有显著统计学意义($P < 0.001$)。结论 新型血液灌流器 MG350 能够有效清除蛋白结合类毒素,疗效安全、可靠,值得临床推广应用。

关键词: 终末期肾病;血液灌流器;血液灌流;血液透析;晚期糖基化终产物;硫酸吡哆酚

中图分类号:R318.08;R459.5

文献标识码:A

文章编号:1009-7090(2017)03-0298-05

DOI:10.13339/j.cnki.sglc.20170511.017

Clinical study of novel hemoperfusion apparatus of effectively removal protein-bound toxins ZHANG Yu¹, LIU Yuan-yuan¹, XIAO Guan-qing¹, SHAO Yong-hong¹, MEI Chang-lin², KONG Yao-zhong¹ (1. Department of Nephrology, The Foshan First People's Hospital, Foshan 528000, Guangdong, China; 2. Department of Nephrology, Shanghai Changzheng Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

Abstract: Objective To study the effect of the novel hemoperfusion apparatus on removing protein-bound toxins, such as advanced glycation end products(AGE) and indoxyl sulfate(IS). **Methods** A total of 36 patients undergoing maintenance hemodialysis(HD) were enrolled, which included 28 males and 8 females, aged 29 - 74 year old with mean age of 54.28 years old; body weight 65.00 - 100.60 kg with mean of 73.70 kg. All of them were randomly divided into 2 groups($n = 18$), HD group performed HD treatment and hemoperfusion(HP) + HD group performed both MG350 apparatus treatment and Polysulfone membrane dialyzer F 6 used in two-stage crossover control study method. The serum AGE, IS, β_2 -macroglobulin(β_2 -MG) and inflammatory cytokines were detected, and histocompatibility of the MG350 apparatus were observed. **Results** There was no significant difference in clinical data between 2 groups($P > 0.05$). After treatment, concentrations of AGE and IS significantly decreased in 2 groups, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). The reduction rates of AGE in HP + HD group and HD group after treatment 2-hour were 47.5% and -29.1%, respectively, which showed statistically significant($F = 36.012, P < 0.001$); The reduction rates of IS were 62.3% and 4.4%, respectively, which showed statistically significant($F = 150.032, P < 0.001$); The reduction rates of β_2 -MG were 41.1% and -8.7%, respectively, which showed statistically significant($F = 180.764, P < 0.001$). The slight adverse events occurred in 2 cases. There was no significant difference of blood, coagulation, complement, liver function in before and after treatment. The interleukin 6(IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF- α) significantly decreased after MG350 treatment, and TNF- α showed statistically significant($P < 0.001$). **Conclusion** The novel hemoperfusion apparatus MG350 combination with HD could effectively remove the protein-bound uremic toxins and inflammatory cytokines, which is safe and reliable and worthy of application in clinic.

Key words: end stage renal disease; hemoperfusion apparatus; hemoperfusion; hemodialysis; advanced glycation end products; indoxyl sulfate

作者单位:1. 佛山市第一人民医院 肾病科,广东 佛山 528000;2. 上海长征医院 肾病科,上海 200003

作者简介:张豫(1984-),女,安徽合肥市人,博士,主治医师,主要从事血液透析临床和基础研究工作。电话:0757-83161511。E-mail:

zy106482480@163.com。

基金项目:佛山市科技创新专项资金项目(2013AG10008);2012 年广东省科技厅立项课题(奥科规划字[2012]145 号-4)

版权©保护,不得翻录。

心血管事件是维持性血液透析患者死亡的首要原因,血管钙化和动脉硬化是关键因素^[1]。近年来越来越多的研究发现,除了传统的吸烟、高龄、高血压、糖尿病等危险因素,尿毒症相关的因素中,蛋白结合类毒素作为一个重要原因参与了这个过程^[2,3]。晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGE)和硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate, IS)是这类毒素的代表,它们是体内葡萄糖和氨基酸代谢产物,非水溶性,常与蛋白质以修饰形式相结合存在,结合后相对分子质量均大于 12 000。近年体内外研究发现其在激活氧化应激、诱导内皮细胞损伤、促进血管平滑肌细胞钙化、抑制新生血管形成及延长心肌细胞动作电位时间、诱发心律失常等方面有关键作用^[4-7]。然而这类毒素由于其与蛋白质结合的特性,传统的血液净化方式难以清除,一些新型的血液净化方式如血液透析滤过(hemodiafiltration, HDF)、在线血液透析滤过(on-line hemodiafiltration, online-HDF)等具有一定的清除作用^[8,9],但对机器及水质等要求较高,费用昂贵,难以更广泛推广应用,因此迫切需要新型的血液净化方式及产品能够开发应用,提高这类毒素的清除率,减少心血管事件的发生率,改善终末期肾脏病患者的长期预后。

血液灌流(hemoperfusion, HP)是用于中毒治疗的常见方法。笔者前期研究发现 HP 联合血液透析(hemodialysis, HD)能够部分清除血清中的中大分子和蛋白结合类毒素^[10],但目前市场上血液灌流器种类较少,疗效缺乏确切数据。为此笔者将前期研究中使用的新型血液灌流器 MG350 对蛋白结合类毒素的清除效果进行进一步研究,明确其清除疗效,为临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

分别选择上海长征医院血液净化中心 18 例、广东佛山市第一人民医院血液净化中心 18 例维持性 HD 患者,其中男性 28 例,女性 8 例;年龄 29 ~ 74 岁,平均年龄 54.28 岁(标准差 10.74 岁);体质量 65.00 ~ 100.60 kg,平均体质量 73.70 kg(标准差 9.52 kg)。原发病:慢性肾炎 20 例,糖尿病肾病 10 例,其他 6 例。该研究通过上海长征医院伦理委员会和广东佛山市第一人民医院伦理委员会批准。所有患者均签署知情同意书,自愿参加研究。

入选标准:患者病情稳定,18 岁 < 年龄 < 80 岁;透析时间 12 个月以上;每周规律透析 3 次;eKt/V > 1.2;无感染、急性心力衰竭、肝病、肿瘤等。

1.2 方法

1.2.1 分组与交叉试验方法

研究为随机、开放、二阶段交叉对照试验,由南方医科大学统计研究室提供随机化数据表,将 36 例患者随机分为 2 组,每组 18 例。

A 组(试验组 1)先使用 F 6 透析器做 HD,经过 1 周洗脱期后再使用 MG350 血液灌流器做 1 次 HP + HD。B 组(试验组 2)先使用 MG350 血液灌流器做 1 次 HP + HD,经过 1 周洗脱期后再使用 F 6 透析器做 HD。见图 1。

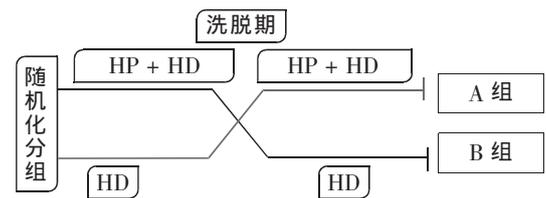


图 1 二阶段交叉设计模式图

Fig. 1 Pattern of two-stage crossover control study

1.2.2 血液净化方法

灌流器:MG350(佛山市博新生物科技有限公司)。透析器:聚砜膜透析器 F 6(费森尤斯,德国),有效表面积 1.3 m²,超滤系数 13 mL/(h·mmHg)。

连接好管路,用预充液进行预充,肝素首剂量 0.5 ~ 0.8 mg/kg,追加 8 ~ 10 mg/h。使用碳酸氢盐透析液,透析液流量为 500 mL/min。先行 HP + HD 2 h,血流量 150 mL/min,后取下灌流器,血流量调至 200 ~ 250 mL/min 继续 HD 治疗到 4 h。每次治疗前和治疗 2 h 取下灌流器后抽血留取血液标本。

1.2.3 实验室检查

采用酶联免疫吸附分析(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)和高效液相色谱法分别检测血清 AGE 和 IS。采用 ELISA 检测白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor α, TNF-α)。采用散射比浊法检测 β₂-微球蛋白(β₂-microglobulin, β₂-MG)、C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP),采用电化学发光法检测血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白细胞(white blood cell, WBC)、血小板(blood platelet, Plt)、白蛋白(albumin, Alb)水平。并测定血常规、凝血功能、肝功能、补体 C3、C4 等组织相容性指标变化情况。

AGE 和 IS 下降率计算公式为:溶质下降率(%) = (治疗开始时溶质的浓度 - 治疗 2 h 溶质的浓度) / 治疗开始时溶质的浓度 × 100 %。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理。计量资

料采用均数 ± 标准差表示, 两组比较采用 *t* 检验, 计数资料的比较采用卡方检验, 毒素治疗后下降率的比较采用二阶段交叉设计方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较结果

两组临床资料比较(年龄、体质量、心率、呼吸频

率、收缩压、舒张压、性别、年龄组、原发病病因、有无并发症和有无手术史), 差异无统计学意义($P = 0.070 \sim 1.000$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后 AGE 和 IS 质量浓度比较

两组 HP + HD 治疗后 AGE 和 IS 的质量浓度均明显降低, 与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。在单独 HD 治疗前后, AGE 和 IS 的质量浓度变化差异无统计学意义。见图 2。

表 1 两组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between 2 groups

项目	A 组	B 组	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
男/女	15/3	13/5	0.643	0.423
年龄 / 岁	53.50 ± 12.05	55.06 ± 9.54	0.430	0.670
体质量 / kg	70.83 ± 8.45	76.57 ± 9.88	1.873	0.070
心率 / 次/分	76.94 ± 4.92	75.00 ± 6.44	1.018	0.316
收缩压 / mmHg	132.78 ± 18.64	144.78 ± 21.36	1.796	0.081
舒张压 / mmHg	81.56 ± 13.43	84.72 ± 11.47	0.761	0.452
eKt/V	1.43 ± 0.32	1.52 ± 0.46	0.574	0.594
β_2 -MG / mg/L	32.83 ± 9.85	31.61 ± 6.46	0.440	0.236
IS / μ g/mL	24.38 ± 15.78	29.85 ± 18.99	- 0.941	0.054
AGE / ng/L	257.32 ± 185.24	544.19 ± 245.17	- 3.079	0.037
Hb / g/L	110.11 ± 15.48	106.00 ± 16.25	0.777	0.424
Alb / g/L	42.15 ± 3.94	41.00 ± 3.83	0.887	0.357
CRP / μ g/L	7 481.67 ± 8 741.00	7 253.89 ± 6 371.64	0.929	0.832

1 mmHg = 0.133 kPa

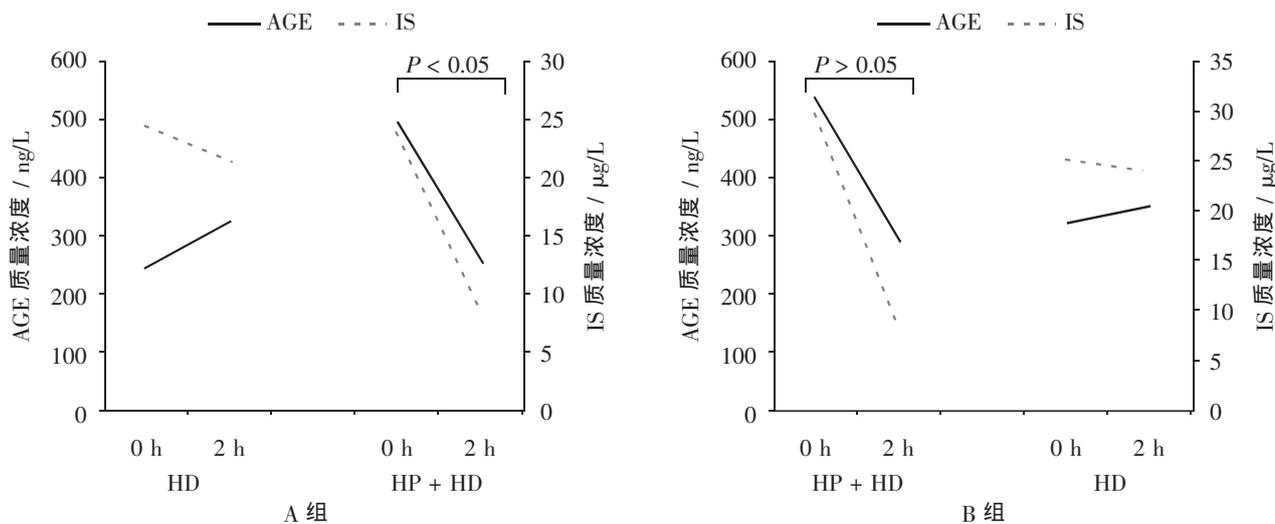


图 2 两组患者不同阶段治疗前后 AGE 和 IS 质量浓度情况

Fig. 2 AGE and IS concentration at different stages before and after treatment of 2 groups

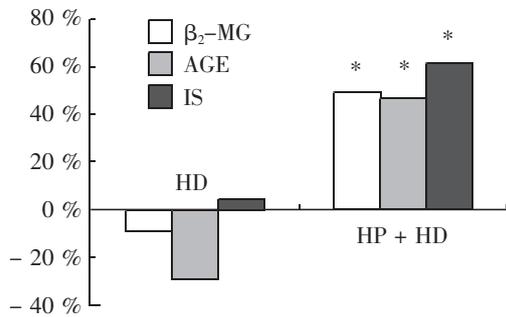
2.3 不同方式治疗前后 AGE、IS 及 β_2 -微球蛋白下降率的比较

HP + HD 治疗后 AGE 下降率为 47.5 %, 单纯 HD 治疗后为 - 29.1 %, 两种方法下降率差异有显著统计学意义($F = 36.012, P < 0.001$)。HP + HD 治疗后 IS 下降率为 62.3 %, 单纯 HD 治疗后为 4.4 %, 两

种方法下降率差异有显著统计学意义 ($F = 150.032, P < 0.001$)。HP + HD 治疗后 β_2 -MG 下降率为 41.1 %, 单纯 HD 治疗后为 - 8.7 %, 两种方法下降率差异有显著统计学意义($F = 180.764, P < 0.001$)。见图 3。

2.4 不良事件

36 例患者, 有 2 例灌流过程中出现一过性低血



* HP + HD 与 HD 比较, $P < 0.001$ 。

图 3 不同治疗方式的毒素下降率的比较

Fig. 3 Comparison of toxin reduction rate in different methods

压, 经对症处理后好转, 继续完成治疗, 无严重不良事件发生。

2.5 组织相容性结果

与单纯 HD 治疗相比, HP + HD 治疗后 Plt 略有降低, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。IL-6、TNF- α 在 HP + HD 治疗后均明显降低, TNF- α 降低程度差异有显著统计学意义 ($P < 0.001$), 但其他指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

3 讨论

HD 是最重要的肾脏替代治疗方式, 延长了许多

表 2 治疗前后组织相容性指标变化情况

Tab. 2 Comparison of histocompatibility before and after treatment

项目	HD		P	HP + HD		P
	0 h	2 h		0 h	2 h	
WBC / $\times 10^9/L$	6.18 \pm 1.62	5.09 \pm 2.76	0.663	6.14 \pm 1.68	5.69 \pm 1.66	0.173
RBC / $\times 10^{12}/L$	3.75 \pm 0.52	3.93 \pm 0.64	0.223	3.52 \pm 0.56	3.69 \pm 0.64	0.957
Hb / g/L	110.11 \pm 15.48	115.17 \pm 18.17	0.424	106.00 \pm 16.25	110.33 \pm 19.95	0.852
Plt / $\times 10^9/L$	183.94 \pm 65.68	183.72 \pm 73.26	0.458	174.72 \pm 64.89	158.22 \pm 80.17	0.146
PT / s	19.21 \pm 25.74	13.15 \pm 1.42	0.883	17.94 \pm 20.53	13.08 \pm 15.20	0.863
APTT / s	52.74 \pm 46.64	58.12 \pm 34.70	0.185	60.01 \pm 72.13	88.00 \pm 59.53	0.260
TP / g/L	72.75 \pm 6.79	77.03 \pm 10.05	0.516	72.17 \pm 8.15	74.36 \pm 7.41	0.364
Alb / g/L	42.15 \pm 3.94	41.88 \pm 8.08	0.357	41.00 \pm 3.83	40.59 \pm 4.45	0.957
GLB / g/L	30.60 \pm 6.43	35.16 \pm 9.51	0.848	31.17 \pm 6.23	33.76 \pm 5.37	0.329
AST / U/L	16.11 \pm 5.22	18.44 \pm 5.46	0.222	19.17 \pm 8.92	21.11 \pm 8.83	0.813
ALT / U/L	13.22 \pm 5.70	13.72 \pm 7.45	0.120	16.89 \pm 9.27	18.28 \pm 8.86	0.462
C3 / g/L	0.94 \pm 0.16	0.95 \pm 0.28	0.714	0.90 \pm 0.14	0.94 \pm 0.18	0.603
C4 / g/L	0.26 \pm 0.06	0.28 \pm 0.09	0.809	0.27 \pm 0.07	0.28 \pm 0.07	0.543
IL-6 / pg/mL	6.18 \pm 4.17	5.75 \pm 3.09	0.847	8.80 \pm 6.21	2.66 \pm 1.41	0.353
TNF- α / pg/mL	26.72 \pm 23.58	23.62 \pm 15.57	0.167	24.50 \pm 5.69	13.13 \pm 2.61	0.024
CRP / μ g	7 481.67 \pm 8 741.00	7 590.56 \pm 9 994.68	0.951	7 253.89 \pm 6 371.64	7 485.00 \pm 6 674.95	0.847

RBC: 红细胞。PT: 凝血酶原时间。APTT: 活化部分凝血活酶时间。GLB: 球蛋白。AST: 天冬氨酸转氨酶。ALT: 丙氨酸氨基转移酶。

慢性肾脏病患者的生命, 然而普通的血液净化治疗只能清除尿素氮、肌酐等小分子毒素, 对于中大分子毒素和蛋白结合类毒素难以清除, 透析膜的生物不相容性刺激炎性细胞释放炎性因子, 使机体长期处于微炎症状态^[11]。中大分子毒素和蛋白结合类毒素的长期蓄积及体内的微炎症状态导致各种并发症的发生, 其中最重要的就是血管钙化, 心血管事件风险增大, 这也是维持性 HD 患者死亡的最主要原因。为减少透析患者并发症, 发展新型血液净化产品和方式, 成为目前研究的重点。

HP 是指利用体外循环灌流器中吸附剂的吸附作用清除体内外源性或内源性物质、药物及毒物等的一种血液净化方式。最早主要用于中毒抢救等领域, 随

着灌流器吸附材料的不断发展, HP 已经从单一的抢救中毒扩展到了多个领域。HP 优势在于可以吸附中大分子毒素和蛋白结合类毒素, 但对小分子毒素和电解质的平衡作用有限, 将 HP 联合 HD, 起到了优势互补的作用, 使之成为有效清除尿毒症毒素的血液净化方案之一^[12,13]。除此以外, 该方式还存在对透析机和透析用水要求不高、便于基层医院开展的优点, 具有广泛的应用前景。但目前市场上灌流器种类不多, 疗效及安全性参差不齐, 进口灌流器价格昂贵, 迫切需要新型效果确切的国产灌流器推广应用。

灌流器常用的吸附材料有活性炭、多糖类、树脂、阳离子吸附剂及免疫抑制剂等。目前在血液净化领域应用较多的是活性炭和树脂。MG350 血液灌流器是

采用进口符合美国食品和药物管理局声明的聚苯乙烯-二乙烯苯大孔吸附树脂为载体(比表面积不低于 1 000 m²/g, 平均孔径在 8 ~ 12 nm)、亲水接枝包膜的新型血液灌流器。灌流器吸附毒素能力取决于吸附剂孔的捕获能力, 它由结构、孔径、范德华力、氢键共同决定。MG350 血液灌流器独特的结构设计让吸附剂的孔径集中在 8 ~ 12 nm, 与 β_2 -MG 的直径 4 nm 更接近 3 : 1 的关系, 这样既有利于短时间达到吸附平衡, 又可以集中增加对这类分子量大小毒素的吸附量, 因此具有更好的吸附特性及生物相容性。笔者研究结果显示, MG350 血液灌流器 1 次治疗后 AGE 下降率为 47.5 %, IS 下降率为 62.3 %, β_2 -MG 下降率为 41.1 %, 这高于目前报道的单次 HDF 和 online-HDF 治疗对蛋白结合类毒素的清除水平^[14]; 同时在生物相容性研究方面, 体内的炎性指标 IL-6、TNF- α 在 MG350 血液灌流器治疗后均明显降低, TNF- α 降低程度差异有显著统计学意义, 这提示该灌流器不但没有激活体内的补体等炎症反应系统, 而且还有清除炎性介质的潜在作用, 这也与 HDF 类似^[15]。Plt 减少是目前所有血液吸附材料不可避免的副作用, MG350 血液灌流器治疗后 Plt 有一定的减少, 但未达到统计学意义, 患者的 Plt 计数也均在正常范围内。2 例轻度不良事件均为透析过程中出现一过性低血压, 这是常规透析过程中也会经常出现的不良事件, 给予暂停超滤、补充葡萄糖等治疗措施后症状和血压都可以恢复, 治疗都能顺利完成。这可能与灌流器和透析器串联患者体外循环血量增加有关, 治疗过程中注意监测可以有效处理或避免, 临床应用还是安全有效的。

每周使用 1 次 HP 联合 HD 的治疗目前在很多 HD 中心都在逐渐开展, 清除蛋白结合类毒素的长期疗效将会有更多的证据支持。高效的蛋白结合力毒素清除能力, 良好的生物相容性, 国产的价格优势, 方便的治疗方式, 较低的使用条件要求, 这些优点让这种国产血液灌流器临床应用前景良好, 这为改善 HD 患者生活质量、减少并发症、降低心血管事件提供了新的治疗选择。

参考文献:

[1] Levin A, Foley RN. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36(6 Suppl3): S24-S30.
 [2] Vanholder R, Massy Z, Argiles A, *et al.* Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality[J].

Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(6): 1048-1056.
 [3] Liabeuf S, Drüeke TB, Massy ZA. Protein-bound uremic toxins: new insight from clinical studies[J]. *Toxins(Basel)*, 2011, 3(7): 911-919.
 [4] Yisireyili M, Shimizu H, Saito S, *et al.* Indoxyl sulfate promotes cardiac fibrosis with enhanced oxidative stress in hypertensive rats[J]. *Life Sci*, 2013, 92(24-26): 1180-1185.
 [5] Ito S, Yoshida M. Protein-bound uremic toxins: new culprits of cardiovascular events in chronic kidney disease patients [J]. *Toxins(Basel)*, 2014, 6(2): 665-678.
 [6] Hung SC, Kuo KL, Huang HL, *et al.* Indoxyl sulfate suppresses endothelial progenitor cell-mediated neovascularization[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(3): 574-585.
 [7] Dou L, Burtey S. The harmful effect of indoxyl sulfate on neovascularization in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(3): 532-534.
 [8] Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, *et al.* Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis[J]. *Semin Dial*, 2014, 27(2): 119-127.
 [9] Krieter DH, Hackl A, Rodriguez A, *et al.* Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and post-dilution haemodiafiltration[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(1): 212-218.
 [10] Zhang Y, Mei CL, Rong S, *et al.* Effect of the combination of hemodialysis and hemoperfusion on clearing advanced glycation end products: a prospective, randomized, two-stage crossover trial in patients under maintenance hemodialysis[J]. *Blood Purif*, 2015, 40(2): 127-132.
 [11] Carracedo J, Ramirez R, Madueño JA, *et al.* Cell apoptosis and hemodialysis induced inflammation[J]. *Kidney Int Suppl*, 2002, (80): 89-93.
 [12] Perego AF. Adsorption techniques: dialysis sorbents and membranes[J]. *Blood Purif*, 2013, 35(Suppl): 48-51.
 [13] Cole L, Bellomo R, Davenport P, *et al.* The effect of coupled haemofiltration and adsorption on inflammatory cytokines in an *ex vivo* model[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(11): 1950-1956.
 [14] Esquivias-Motta E, Martín-Malo A, Buendia P, *et al.* Hemodiafiltration with endogenous reinfusion improved microinflammation and endothelial damage compared with online-hemodiafiltration: a hypothesis generating study[J]. *Artif Organs*, 2016 May 16. doi: 10.1111/aor.12704
 [15] Riccio E, Cataldi M, Minco M, *et al.* Evidence that p-cresol and IL-6 are adsorbed by the HFR cartridge: towards a new strategy to decrease systemic inflammation in dialyzed patients[J]? *PLoS One*, 2014, 9(4): e95811-e95811.

(收稿日期:2016-11-07;修回日期:2017-01-13)