



中华人民共和国医药行业标准

YY 0793.2—2023

代替 YY 0572—2015

血液透析和相关治疗用液体的 制备和质量管理 第2部分： 血液透析和相关治疗用水

Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related
therapies—Part 2: Water for haemodialysis and related therapies

(ISO 23500-3:2019, Preparation and quality management of fluids
for haemodialysis and related therapies—Part 3: Water for
haemodialysis and related therapies, MOD)

2023-11-22 发布

2026-12-01 实施

国家药品监督管理局 发布

目 次

前言 I

引言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 要求 1

5 试验方法 3

附录 A（资料性） 本文件与 ISO 23500-3:2019 的技术差异及其原因 5

附录 B（资料性） 本文件形成和规定的基本依据 6

参考文献 11

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件为《血液透析和相关治疗用液体的制备和质量管理》的第2部分。《血液透析和相关治疗用液体的制备和质量管理》已经发布了以下部分：

- 第1部分：血液透析和相关治疗用水处理设备(YY/T 0793.1—2022)；
- 第2部分：血液透析和相关治疗用水(YY 0793.2—2023)；
- 第4部分：血液透析和相关治疗用透析液质量(YY/T 0793.4—2022)。

本文件代替 YY 0572—2015《血液透析及相关治疗用水》，与 YY 0572—2015 相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- 更改了范围(见第1章，YY 0572—2015 的第1章)；
- 删除了“干预水平”“总氯”“透析用水”的术语和定义(见 YY 0572—2015 的 3.1～3.3)；
- 增加了透析用水的质量要求(见 4.1)；
- 增加了真菌要求(见 4.2)；
- 删除了有关血液透析器再处理中透析用水要求(见 YY 0572—2015 的 4.2)；
- 增加了表1中的最大允许量和总氯解释(见 4.3)；
- 删除了验证和监测透析用水(见 YY 0572—2015 的 5.1)；
- 更改了微生物检测方法(见 5.1，YY 0572—2015 的 5.2)；
- 更改了部分化学污染物的分析方法(见 5.3，YY 0572—2015 的 5.3)。

本文件修改采用 ISO 23500-3:2019《血液透析和相关治疗用液体的制备和质量管理 第3部分：血液透析和相关治疗用水》。

本文件与 ISO 23500-3:2019 相比，在结构上有如下调整：

- 将 ISO 23500-3:2019 中 4.2“化学污染物要求”和 4.2.1“一般要求”合并，列入本文件 4.3“化学污染物要求”中并删除了 4.2.2 有机碳、杀虫剂和其他化学物质的内容；
- 将 ISO 23500-3:2019 中 4.3“微生物要求”列入本文件 4.2“微生物要求”中；
- 将 ISO 23500-3:2019 中 5.1“透析用水的微生物试验”和 5.2“微生物含量测试方法”合并，列入本文件 5.1“微生物的检测方法”中；
- 将 ISO 23500-3:2019 中 5.3“化学污染物的检测方法”列入本文件 5.2“化学污染物的检测方法”中；
- 增加了附录 A。

本文件与 ISO 23500-3:2019 相比，存在较多技术差异，在所涉及的条款的外侧页边空白位置用垂直单线(|)进行了标示。技术差异及其原因一览表见附录 A。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医用体外循环设备标准化技术委员会(SAC/TC 158)归口。

本文件及其所代替文件的历次版本情况为：

- 2005 年首次发布为 YY 0572—2005，2015 年第一次修订；
- 本次为第二次修订，标准编号改为 YY 0793.2—2023。

引 言

《血液透析和相关治疗用液体的制备和质量管理》由 4 个部分组成。

- 第 1 部分:血液透析和相关治疗用水处理设备。目的在于确立单个的水处理装置以及由一个或者多个这些装置组成的水处理系统的要求。
- 第 2 部分:血液透析和相关治疗用水。目的在于确立血液透析和相关用水的要求。
- 第 3 部分:血液透析和相关治疗用浓缩物。目的在于确立血液透析和相关用浓缩物的要求。
- 第 4 部分:血液透析和相关治疗用透析液质量。目的在于确立血液透析和相关用透析液的要求。

血液透析和相关用水质量足够安全,是确保血液透析、血液透析滤过或血液滤过能安全、有效实施的最重要方面之一。

本文件包含制备透析浓缩液、透析用液体(用于血液透析、血液透析滤过或血液滤过)所用水的化学和微生物最低要求,以及确保符合这些要求的必要步骤。

血液透析和相关治疗,如血液透析滤过,患者每周暴露在血液透析器或血液透析滤过器半透膜上的水超过 500 L,而健康个体每周口服摄入量很少超过 12 L,这种暴露增加超过 40 倍。因此,需要对水质进行控制和定期监测,以避免已知或疑似有害物质过量。由于对微量元素和微生物源污染物长期潜在伤害的认识仍在增长,饮用水处理技术也在不断发展,因此本文件将不断发展和完善。透析用水中存在有机污染物的生理效应是重要的研究领域,然而,此类污染物对接受常规透析治疗的患者的影响在很大程度上是未知的,因此,用于制备透析用液体、浓缩液及血液透析器再处理所用水的有机污染物限度值在本文件中没有规定。

最终透析液由符合 ISO 23500-4 要求进行生产、包装和标记的浓缩物或盐与符合本文件要求的水混合而成。水处理设备和血液透析系统的运行,用于制备透析液所用水质量的持续监测以及浓缩物和盐的处理是血液透析中心的责任,ISO 23500-1 对此进行了阐述。血液透析专业人员对各种应用(血液透析、血液透析滤过、血液滤过)做出选择,并了解每种应用的风险以及每种应用所用液体的安全要求。

本文件针对水处理系统的制造商和供应商以及血液透析机构。

血液透析和相关治疗用液体的 制备和质量管理 第2部分： 血液透析和相关治疗用水

1 范围

本文件规定了制备透析浓缩液、透析用液体(用于血液透析、血液透析滤过或血液滤过)所用水的最低要求。

本文件适用于制备透析浓缩液、透析用液体(用于血液透析、血液透析滤过或血液滤过)所用水。

本文件不涉及水处理设备的使用,及水经处理后与浓缩物混合制成最终透析液的操作。这些操作由透析专业人员负责。本文件不适用于透析液再生系统。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 43050 血液透析和相关治疗用液体的制备和质量管理 通用要求(GB/T 43050—2023, ISO 23500-1:2019, MOD)

中华人民共和国药典

3 术语和定义

GB/T 43050 界定的术语和定义适用于本文件。

4 要求

4.1 透析用水的质量要求

在安装水处理系统后,应及时按 4.2 和 4.3 的规定验证透析用水的质量。此后应定期监测透析用水的质量。

注:本文件假设用于处理的供水是符合要求的生活饮用水。如果供水来自其他来源,如私人拥有的钻井或水井,污染物水平将无法得到同样严格控制。

4.2 微生物要求

透析用水中的微生物计数总数应小于 100 CFU/mL。应基于对该系统微生物动力学的理解设定一个干预水平,干预水平通常是最大允许水平的 50%。

透析用水中的内毒素含量应小于 0.25 EU/mL。应建立干预水平,通常是最大允许水平的 50%。

真菌(酵母菌和丝状真菌)能在透析用水中与细菌和内毒素共存,但血液透析水系统中的真菌在生物膜形成中的作用和它们的临床意义,还需要做更多的研究,因此尚未设定允许的最大限值。

注:见 B.4 关于这些要求的历史。

4.3 化学污染物要求

透析用水中化学污染物的浓度应不超出表 1 和表 2 的规定。

注 1：见 B.3 中对给出值的解释。

注 2：表 1 和表 2 列出最大污染物允许量包括表 4 中相关分析方法的预期不确定度。

表 1 透析用水中有毒化学物和透析溶液电解质的最大允许量^a

污染物		最高允许质量浓度 mg/L ^b
血液透析中已 证明毒性的污染物	铝	0.01
	总氯 ^c	0.1
	铜	0.1
	氟化物	0.2
	铅	0.005
	硝酸盐(氮)	2
	硫酸盐	100
	锌	0.1
透析溶液中的电解质	钙	2(0.05 mmol/L)
	镁	4(0.15 mmol/L)
	钾	8(0.2 mmol/L)
	钠	70(3.0 mmol/L)

^a 透析机构负责人对透析用水的质量保障负有最终责任。

^b 除非有其他注明。

^c 将氯加入水中时,部分氯元素会与水中的有机物和金属发生反应,从而无法起到消毒的作用(这部分被反应掉的氯为水的需氯量)。剩余的氯即总氯,是游离氯或非结合氯与结合氯的总和。目前没有直接测定氯胺含量的方法。通常是通过测定总氯浓度及游离氯浓度并计算两者的差值来确定。当采用总氯检测作为单一手段来分析氯和氯胺时,其最大浓度不应超过 0.1 mg/L。由于无法区分氯和氯胺,这里的氯以氯胺计。

表 2 透析用水中微量元素的最高允许量

污染物	最高允许质量浓度 mg/L
锑	0.006
砷	0.005
钡	0.1
铍	0.000 4
镉	0.001
铬	0.014
汞	0.000 2

表 2 透析用水中微量元素的最高允许量（续）

污染物	最高允许质量浓度 mg/L
硒	0.09
银	0.005
铊	0.002

5 试验方法

5.1 微生物的检测方法

应在透析装置和供水回路的连接处收集试样，取样点应在供水回路的末端或在混合罐的入口处。

样本宜在采集后尽快进行微生物检测，以免微生物数量发生不可预测的变化。如不能在采集后4 h内进行样本检测，则样本宜在送至实验室检测前将其储存于 $<10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的环境中，并避免结冰。样本储存时间宜避免超过 24 h，且宜按照实验室要求进行送样。

应采用常规的微生物检测方法（平皿倾注法、平皿涂布法、薄膜过滤法）。薄膜过滤是首选的检测方法。也可使用其他方法，前提是这些方法经过适当地验证，并与上述方法等效。定量接种环法是不可接受的。

本文件推荐按照《中华人民共和国药典》规定的微生物培养方法。具体试验方法见表 3。

表 3 试验方法

试验菌	培养基	培养温度	培养时间
需氧菌总数	R2A 琼脂培养基	$30\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 35\text{ }^{\circ}\text{C}$	不少于 5 d

可使用其他培养基、培养条件及菌落计数次数，但这些方法应经过适当地验证，并与上述方法等效。目前并无要求对霉菌和酵母菌总数的存在情况进行常规监测，但如果需要进行检测，则建议采用薄膜过滤法作为获取分析样本的方法。

内毒素应按照《中华人民共和国药典》细菌内毒素检查法或其他经过验证的方法检测。

5.2 化学污染物的检测方法

表 1 中所列出的要求能采用《中华人民共和国药典》中规定的化学分析方法或其他等同有效的方法进行检验。

表 2 中所列出的要求能根据以下实际情况进行检验：

- 在检验条件允许的情况下，表 2 中的单个污染物能采用《中华人民共和国药典》中规定的化学分析方法或其他等效的分析方法进行测定；
- 在无法对表 2 中列出的单个微量元素进行检测且可证明水源符合世界卫生组织（WHO）或 GB 5749 生活饮用水要求时，能检测水中总重金属，最大允许量为 0.1 mg/L ；
- 如果以上方法都不可用，能使用经证明满足 WHO 或 GB 5749 要求的生活饮用水，和基于电导率、电阻率或溶解性总固体的脱盐率 $>90\%$ 的反渗透系统，以满足表 2 中所列出的要求。

表 4 列出了每种污染物的检测方法。

表 4 化学污染物的分析方法

污 染 物	检 测 方 法
铝	电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)、原子吸收(电热法)
铈	ICP-MS、原子吸收(平台法)
砷	ICP-MS、原子吸收(气态氢化物法)
钡	ICP-MS、原子吸收(电热法)
铍	ICP-MS、原子吸收(平台法)
镉	ICP-MS、原子吸收(电热法)
钙	ICP-MS、离子色谱法、乙二胺四乙酸(EDTA)滴定法、原子吸收(火焰法)、 特定离子电极法、电感耦合等离子体光谱法(ICP-OES)
总氯	<i>N,N</i> -二乙基对苯二胺(DPD)硫酸铁滴定法、DPD 比色法、硫代米氏酮(TMK/MKT)比色法
铬	ICP-MS、原子吸收(电热法)
铜	ICP-MS、原子吸收(火焰法)、新亚铜试剂法
氟化物	离子色谱法、离子选择电极法、2-(4-磺基苯偶氮)变色酸(SPADNS)法
铅	ICP-MS、原子吸收(电热法)
镁	ICP-MS、离子色谱法、原子吸收(火焰法)、ICP-OES
汞	冷原子吸收法、ICP-MS
硝酸盐	离子色谱法、磺基水杨酸分光光度法、镉还原法、比色法
钾	ICP-MS、离子色谱法、原子吸收(火焰法)、火焰光度法、特定离子电极法、ICP-OES
硒	ICP-MS、原子吸收(气态氢化物法)、原子吸收(电热法)
银	ICP-MS、原子吸收(电热法)
钠	ICP-MS、离子色谱法、原子吸收(火焰法)、火焰光度法、特定离子电极法、ICP-OES
硫酸盐	离子色谱法、浊度测定法
铊	ICP-MS、原子吸收(平台法)
重金属总含量	比色法
锌	ICP-MS、原子吸收(火焰法)、二硫脲法

附 录 A

(资料性)

本文件与 ISO 23500-3:2019 的技术差异及其原因

表 A.1 给出了本文件与 ISO 23500-3:2019 的技术差异及其原因一览表。

表 A.1 本文件与 ISO 23500-3:2019 的技术差异及其原因

本文件结构编号	技术差异	原因
1	增加了范围	以符合 GB/T 1.1 的要求
3	更改了 ISO 23500-1:2019 中的术语和定义	GB/T 43050 中界定的术语和定义适用于本文件
4.3	删除了 ISO 23500-3:2019 中 4.2.1、4.2.2 关于有机碳、杀虫剂和其他化学物质的条款,删除了透析用水用于透析器再处理时的警示内容	本文件不适用于血液透析器的再处理
5.1	更改了 ISO 23500-3:2019 中 5.1 和 5.2 关于微生物的检测方法的内容,明确了内毒素的检测方法	根据《中华人民共和国药典》更改,便于执行
5.2	更改了对 ISO 23500-3:2019 中 5.3 关于化学污染物的检测方法的内容,增加了部分化学污染物的检测方法(ICP-OES)	根据《中华人民共和国药典》更改,便于执行

附录 B

(资料性)

本文件形成和规定的基本依据

B.1 概述

符合本文件要求的处理水主要用于透析用液体的制备,但也可用于其他用途。当透析用水与按照 ISO 23500-4 制造的浓缩液混合时,则 YY/T 0793.4 的要求适用。

B.2 供水

透析液制备用水通常来自市政供水系统的饮用水,但在某些情况下,也可来自当地的钻井或水井。饮用水符合 WHO 的饮用水指南,或其当地的同等标准。它们规定了限定的污染物及其允许水平。透析患者接触的水量大于一般人,因此用水需要经过额外处理以满足 4.2 和 4.3 中详述的适当要求,及减少这些污染物带来的各种风险。

若水处理设施通过间接方式供水(例如医院的供水系统),这些供水系统有可能添加消毒剂和抗菌剂来抑制军团杆菌的增长,常用的试剂包括过氧化氢和银稳定化过氧化氢。意外接触这两种物质都曾导致透析患者出现不良事件,因为这些残留物无法通过反渗透去除,必须靠使用活性炭。

如果饮用水中添加了氯和/或氯胺以最大限度地减少细菌——这两种化合物都对透析患者有毒,需使用 YY/T 0793.1 概述的水处理系统去除,并按照 GB/T 43050 所述采取适当的预防措施,否则去除这些化合物会使水容易受到细菌繁殖和生物污染的影响。

虽然供水中有大部分细菌来自粪便,供水公司所采取的措施也是为了尽量减少其繁殖,但供水中也可能含有其他微生物产物,如在蓝藻或蓝绿藻存在时产生的蓝藻毒素。蓝藻毒素被认为是全球性的自然污染物。特定类别的蓝藻毒素在一些地区很常见。中北美洲和南美洲在内的美洲地区经常在淡水中发现高浓度的微囊藻毒素、鱼腥藻毒素 a 和拟柱孢藻毒素,而澳大利亚则常见高浓度的微囊藻毒素、拟柱孢藻毒素和石房蛤毒素。其他报道较少的蓝藻毒素包括鞘丝藻毒素 A、去溴海兔毒素和 β -N-甲氨基-L-丙氨酸。蓝藻暴发的产生通常取决于多种环境因素,如营养浓度、水温、光照强度、盐度、水体流动性、停滞和停留时间,以及一些其他变量。蓝藻毒素主要是在细胞指数生长期期间生成于细胞内。它的释放可能是在细胞死亡或衰老期间,也可能受进化衍生或环境介导(如化感作用或突然的营养限制)的影响。

在许多国家,蓝藻毒素主要被视为是一个娱乐用水问题。然而,人们越来越意识到其在饮用水中造成的公共健康风险,因此有必要在饮用水处理过程中监测和去除蓝藻毒素。WHO 已确定饮用水中微囊藻毒素-LR 的建议指导浓度为 $1\text{ }\mu\text{g/L}$,娱乐用水中微囊藻毒素-LR 的指导浓度为 $10\text{ }\mu\text{g/L}$ 。加拿大卫生部也公布了饮用水中微囊藻毒素-LR 的标准浓度值为 $1.5\text{ }\mu\text{g/L}$ 。而美国环保署已对饮用水中的蓝藻毒素浓度提出了相关健康咨询建议,即对于成年人来说,饮用水中微囊藻毒素的建议浓度不高于 $1.6\text{ }\mu\text{g/L}$,拟柱孢藻毒素的建议浓度不高于 $3.0\text{ }\mu\text{g/L}$ 。

目前,供水公司并没有定期检查供水中的蓝藻毒素,除非水源中存在蓝藻。一旦在供水中检测到蓝藻,可使用各种不同的方法进行处理,如净化或膜过滤、活性炭吸附或反渗透,以及通过臭氧化或氯化处理进行化学氧化。

B.3 透析用水中的化学污染物

B.3.1 通则

饮用水中存在的化学污染物会对接受透析治疗的患者造成风险。与饮用水相比,需要规定更严格

限值的污染物在本文件中被分为三类:1)已知会对透析患者产生毒性的化学物质;2)透析液中存在过量,可能使患者产生不良反应的生理性物质;3)微量元素。

B.3.2 已知会对透析患者产生毒性的化学物质

已知会对透析患者产生毒性的化学物质包括为了公共健康而添加到饮用水中的化学物质。氟化物可能在饮用水中自然存在,也可能以较低浓度被添加到水中以减少龋齿。氟化物在饮用水中的最大限量为 1.5 mg/L,这一浓度是否对透析患者具有毒性目前尚不明确。在氟化物对尿毒症性骨病的影响作用缺乏共识的情况下,出于谨慎起见,早期规定了透析液中氟化物的浓度。有文献报道了透析患者暴露于高浓度氟化物的个别急性案例:市政供水中氟化物突然过量引起了一组透析患者——共 8 位透析患者罹患疾病,其中一位患者死亡。这些患者所使用的透析用水仅经过软水器进行处理,氟化物浓度高达 50 mg/L。另一个案例,去离子剂耗尽导致 15 位患者中有 12 位因氟化物中毒而引发急症,3 位患者死于心室颤动。透析液制备用水中的氟化物浓度高达 22.5 mg/L。

铝对血液透析患者具有毒性。饮用水中会加入铝盐(如明矾)来促进化学沉淀和胶体颗粒的絮凝(浊度)。接触透析液中的铝会导致血液透析患者出现严重的神经系统症状。

为了防止铝这种有毒金属在患者体内积聚,本文件也规定了透析用水铝的最大允许浓度。然而,仍然偶尔会出现铝中毒相关事件的报道(例如,1993 年在极端干旱条件下,水絮凝过程中大量的明矾絮凝剂引起了铝中毒暴发;而在 2001 年,因水泥砂浆供水管道的铝浸出,在一家透析中心引发了急性铝脑病)。

饮用水中的铝浓度可能会因水处理的方法改变而突然升高。和氟化物类似,即便在透析用水的化学检测间隙铝浓度急剧升高,水处理依然能提供安全保障。

氯和/或氯胺(氯和氨的反应产物)作为消毒剂被添加至饮用水中。使用氯胺代替氯可以最大程度降低氯副产物的毒性。

为了避免血液透析患者的溶血反应(溶血、溶血性贫血和高铁血红蛋白血症)和促红细胞生成素(EPO)抵抗,设定血液透析患者接触的游离氯和氯/氯胺的最大允许水平是十分必要的。游离氯的最大允许水平为 0.5 mg/L,化合氯/氯胺为 0.1 mg/L。氯在水中可以游离氯和化合氯(如氯胺)两种形式存在。其中,氯胺的浓度通过测量总氯和游离氯,并计算二者的差值来确定。在 2008 年对本文件进行第二次修订时,工作组为了简化这一过程,选择了总氯作为指标,其最大允许浓度的设定值为与先前氯胺相同(0.1 mg/L),因此只需要单一测试即可。需要注意的是,总氯被定义为游离氯和化合氯之和。

当通过总氯测试这一分析手段来检测氯和氯胺的水平时,其最大允许水平不能超过 0.1 mg/L。由于无法区分氯和氯胺,这里的氯以氯胺计。

在修订本文件的前几个版本时,一些市政供水公司考虑将二氧化氯用作饮用供水的消毒剂。近年来,随着人们对生物学相关的健康问题认识的提高和节能的需要,也由于二氧化氯系统的简化,二氧化氯在楼宇设备用水处理中的使用大幅增加。使用二氧化氯是一种“分散”处理,二氧化氯被注入供水系统中并在整个供水系统中循环,从而实现残留级别的处理。因此,二氧化氯不仅在使用终端有效,还能在其覆盖系统所有区域持续杀灭细菌。

当二氧化氯被用作消毒剂时,会产生残留的二氧化氯和一系列分解产物,即亚氯酸盐、氯酸盐和有机消毒副产物(DBPs)。关于这些二氧化氯及其子产物对血液透析患者潜在毒性的信息很少。在一个小型研究中,透析中心在不知情的情况下,使用了活性炭吸附和反渗透法处理经二氧化氯消毒的水作为透析用水治疗 17 名患者,没有发现不良反应。在这项研究中,用于制备透析液的透析用水含有 0.02 mg/L~0.08 mg/L 的亚氯酸盐离子,未检出氯酸盐离子。然而,该研究患者数量较少,而且没有测量潜在的重要血液学参数。此外,它只包含使用活性炭吸附法和反渗透法去除二氧化氯、亚氯酸盐离子和氯酸盐离子的少量数据,并且透析机构是否采用了具有足够灵敏度的分析方法也不明确。因此,该研究并不能作为设定透析用水中二氧化氯、亚氯酸盐离子和氯酸盐离子最大允许浓度的依据,同时也不能

为去除这些污染物提供推荐方法。尽管如此,在指定生产透析用水的水净化系统时,用户和供应商宜了解市政供水公司可能改用二氧化氯作为消毒剂。

几乎在所有的天然水中都可能存在硫酸盐。大多数硫酸盐化合物的来源是亚硫酸盐矿石的氧化、页岩或工业废弃物。硫酸盐是雨水的主要溶解成分之一。硫酸盐浓度超过 200 mg/L 时,会造成恶心、呕吐和代谢性酸中毒。当其浓度维持在 100 mg/L 以下时,这些症状就会消失。

硝酸盐是细菌污染和养分流失的标志,其含量高还会引发高铁血红蛋白血症。因此,宜限定在非常低的水平。在地下水硝酸盐含量较高的地区,单靠反渗透系统无法保证其浓度降至可满足要求。可能需要使用硝酸盐选择性阴离子交换树脂——安装在反渗透系统上游,专门用于去除硝酸盐。

铜和锌已被证实即使在透析液中浓度低于美国环保署规定的饮用水标准时仍具有毒性。因此,设定透析用水中这两种物质的限量均低于饮用水允许的浓度。

在过去 40 年,公共卫生措施降低了饮用水中的铅浓度。

然而,在没有翻新的旧房子里,室内管道以及连接房子和市政供水或主供水源的管道仍然可能是由铅制成。透析液中铅浓度为 52 $\mu\text{g/L}$ ~65 $\mu\text{g/L}$ 会导致腹痛和肌肉无力。当水或透析液中的铅浓度低于 5 $\mu\text{g/L}$ 时,则没有铅毒性的迹象。使用氯胺会改变水的化学特征,使饮用水更容易遭到铅污染。这些变化会导致供水网(如铅管道)内的腐蚀加剧,从而导致血液透析患者血液中铅浓度异常。2014 年,Michigan 州的 Flint 镇改变了供水方式后,供水系统的腐蚀导致了铅浓度升高。

B.3.3 生理活性物质

在透析液中过量存在会对患者产生不良反应的生理活性物质包括钙、镁、钾和钠。

其中,钙对肾脏疾病相关的骨组织异常起决定性作用,因此,钙的最大允许浓度已经从最初的 10 mg/L 降至 2 mg/L。10 mg/L 对透析液中的钙离子浓度可能引起 20% 的误差,而 2 mg/L 可以将误差降至小于 5%。

B.3.4 微量金属和其他化合物

几乎没有数据可以证明这类污染物会对血液透析患者造成较大风险。这些污染物之所以包含在本文件的早期版本中,只是因为它们被列入了《安全饮用水法案》,而该文件最初是根据 1992 年版的《ANSI/AAMI RD5 血液透析系统》制定的。这些化合物的限值是基于各污染物的已知毒性和现有的污染物去除技术来制定的。许多发达国家也有类似的饮用水法案(如《欧洲饮用水指令》)。这些限值通常用可强制执行的最大污染物浓度值(MCL)(mg/L)表示,即饮用水中允许的污染物最高浓度。MCL 值设定尽可能地接近最大污染物的目标浓度值(MCLG)。MCLG 定义的是饮用水中污染物的浓度,在该浓度水平以下不会产生已知或预期的健康风险,并且仍有一定的安全边际,但是非强制执行的公共健康目标值。

目前包括的物质有钡、硒、铬、银、镉、汞和砷。本文件将透析用水中的硒和铬限值设定为该物质的“无转移”浓度水平。虽然硒的“无转移”浓度高于美国环保署的限值,铬则是美国环保署限值的 28%,但还是选择了“无转移”浓度作为透析用水中这两种物质的限值。这是因为,如果低于该浓度,这两种物质就不会从透析液转移到血液中,也就不需要限制。另外,本文件规定该组物质中其他污染物的最大允许限值为美国环保署最大允许限值的十分之一,这是因为,透析使用的水量远远超过了饮用水量;血液中可能出现这些物质的蛋白结合物;肾脏排出这些物质能力的下降。这里选择更低限值时考虑了以下假设:1)进入透析系统的供水通常符合饮用水要求(即符合有关污染物浓度的监管要求);2)水处理系统采用反渗透技术,通常可去除 90%~99% 的可溶性无机物;3)从保障透析用水安全的角度而言,采用反渗透水的标准是合适的。这些假设是基于 Keshaviah 等人在《血液透析系统相关风险和危害调查》报告中的建议。尽管这些假设可能会有争议,但根据推断,如此制定标准对经济影响很小或者没有影响,即便供水超过了最大允许浓度。

注意在 Keshaviah 等人的《血液透析系统相关风险和危害调查》中有一个关于砷的印刷错误,该文献表 2 中给出的值是错误的。正确的值是本文件表 2 中给出的 0.005 mg/L。此外,当前饮用水中该物质的最大污染物浓度设为了 0.01 mg/L(自 2016 年 1 月 23 日起生效)。

在制定这些限值之后,《安全饮用水法案》发生了一些变化,具体来说,该法案将锑、铍、游离氰化物和铊添加到了污染物清单中,镉的最大允许浓度值有所降低。为了保持一致,锑、铍和铊也被添加到了本文件的污染物清单中。

对于锑和铊,由于常用分析方法的灵敏度限制,它们的限值设定为高于美国环保署最高允许浓度值的十分之一。经过大量讨论后,考虑样本采集和运输的特殊要求,以及分析前需要对样本进行预处理以消除干扰物质,会给透析机构造成负担,同时缺乏具体毒性数据支持,没有将游离氰化物添加到污染物清单中。同时,考虑缺乏使用符合本文件要求的透析用水进行治疗的透析患者的毒性数据,以及当前所使用的分析方法的最低检出限,本文件决定也不降低污染物列表中镉的最大允许浓度。

在以前的修订中,曾讨论过将表 2 移到本附录。这项讨论是由美国《安全饮用水法案》中的污染物不断增加引起的。与锑、铍和铊的情况一样,在血液透析过程中,通常没有数据表明需要给予这些新增污染物特别关注。另外,向表 2 中新增污染物可能会限制透析机构进行透析用水样品符合性的检测。将第三类污染物从表 2 中删除会引起人们的担忧,所以本文件决定维持污染物清单不变,但将污染物列表明确分为三个部分,并且不再向表 2 中新增污染物,除非有证据表明该物质在血液透析中产生毒性。在 2008 年修订本文件时,决定将第三类污染物列入一个单独的表中。这一变化的原因是:对表 2 所列微量元素,允许采用其他方法对这些污染物进行定期监测,以便在缺乏适当分析的分析手段的地区使用本文件。

有三种方法可供选择。第一种,即首选方法是测量各微量元素的浓度,如果该方法不可行,则可以使用其他两种方法。第二种,即首选替代方法是测定总重金属。第三种,即最后的替代方法是使用已经证明截留率至少达到 90% 的反渗透装置。这两种替代方法都是基于使用符合适用饮用水标准的供水,透析机构有责任确保其供水始终符合饮用水标准。最后,从本附录的讨论中可以看出,表 1 和表 2 中所列污染物的最大允许量并不是精确值,而是根据少量临床数据提出的合理估值。因此,与确定最大允许量所涉及的不确定度相比,表 4 所列分析方法的不确定度都较小;为此,可以认为在表 1 和表 2 所列的数值中包含了分析方法的不确定度。

本文件的表 1 和表 2 不宜被视为有害物质的最终清单,而只是可以合理预测其存在且具有临床意义的部分有害物质的清单。铁进入患者血液的量不足以引起毒性,因此没有被包含在内。但铁可能造成水净化装置或透析液供给系统的积垢。由于对铁的含量没有设定限量值,在推荐合适的水处理设备时,鼓励水处理设备供应商尽量考虑供水中铁的浓度。注入配方磷酸盐(聚磷酸盐),可以与铁和锰结合,避免装置和布被污染,但这又会引发一项新的担忧——可能会给水净化带来重大问题。

用于制备透析用水的水也可能含有有机污染物。然而,有机污染物对血液透析患者的长期影响尚不清楚。到目前为止,只有一份关于血液透析供水被有机化合物(三氯乙烯)污染的报告。

因有关患者接触有机化合物的可用数据有限,工作组决定不为有机污染物和放射性化合物设定具体的最大允许量。通常有机化合物的评估会参照国家对此类化合物的饮用水要求。

针对供水中的特定有机化合物的评估,应像其他已知会引起毒性的化合物一样,设定限值,评估使用颗粒活性炭(GAC)和反渗透法去除该化合物的情况,量化能达到的去除量。如果现有的系统不能充分降低浓度值,例如可穿透活性炭的亲水化合物,则考虑使用其他方法(如微过滤)以达到所需的去除量。

B.4 透析用水的微生物学

注:本条中的信息旨在让读者从历史角度了解本文件中微生物限度是如何发展的。

对供水进行水处理,制备符合表 1 和表 2 中规定的化学污染物水平的透析用水,可以去除为保障公

共卫生安全而添加到饮用水中的氯和/或氯胺。因此,制备的水和透析装置的水处理基础设施下游的供水网容易发生细菌增殖和生物膜的形成。生物膜一旦形成就难以去除,并会释放细菌和细菌碎片(内毒素、胞壁肽和多糖)。

早期透析液制备用水的微生物质量很少受到重视,因为人们认为透析膜可以阻止完整菌体跨膜通过。后来,一些出版物表明,细菌碎片,包括短链细菌 DNA 片段,能够穿透高通量和低通量的血液透析膜。这种转移会诱导细胞因子,使血液透析患者出现热原反应和微炎症状态。

在本文件更早的版本中,透析用水中的最大细菌水平被设定为 200 CFU/mL。该数值的制定是基于一些表明热原反应的发生率与透析液中的细菌载量有关的研究。后来,欧共体选择使用低于 100 CFU/mL 这一更低水平作为透析用水的细菌限值,本文件中也采用了这一数值。由于从水样采集获得微生物污染的测定结果可能需要 2 d~7 d,并且细菌增殖可能很快速,因此,本文件中引入了微生物计数和内毒素的干预水平。这些干预水平能够让用户在微生物水平超过本文件规定的最高水平之前启动纠正措施。

当内毒素外源于透析系统(即存在于公共供水中)时,即使细菌污染水平较低,也有过热原反应的报告。因此,出于谨慎考虑,强制规定了透析用水内毒素含量的上限。AAMI 在 2001 年选择 2 EU/mL 作为内毒素含量的上限,因为使用反渗透法、超滤法或两者结合的现代水处理系统可以容易地到这一水平。但欧共体选择使用 0.25 EU/mL 作为内毒素的上限。在 2008 年对本文件第二版的修订中,将 0.25 EU/mL 的限值定为透析用水中内毒素含量的上限。

在最近几次修订中并未变更透析液的细菌和内毒素的水平。

蓝藻毒素被认为是全球性的自然污染物。研究报告称,即使源水中存在蓝藻毒素,在处理后的自来水中蓝藻毒素的水平也很低(低于 WHO 或当地指南)或无法检出。

1996 年和 2001 年巴西发生了透析患者蓝藻类毒素暴露事件。在第一起事件中,患者暴露于高浓度(20 $\mu\text{g/L}$)的微囊藻毒素,导致了肝衰竭、视觉异常和死亡。第二起事件暴露水平较低(0.32 $\mu\text{g/L}$),导致了轻度临床后遗症。在当前的标准修订过程中,工作组讨论了蓝藻毒素的问题。在缺乏浓度-毒性数据的情况下,过去一直将这些可能对透析患者产生不良影响的化合物设定为饮用水允许浓度的 10%。根据 WHO 暂行饮用水指南(微囊藻毒素-LR 浓度 $\leq 1 \mu\text{g/L}$),透析用水中微囊藻毒素的最大浓度为 0.1 $\mu\text{g/L}$,这一水平远低于巴西事件暴发期间监测到的水平。并且,使用目前的检测方法很难准确检测出上限为 0.1 $\mu\text{g/L}$ 的微囊藻毒素。因此,工作组决定不对透析用水中的微囊藻毒素设定限值,或要求定期监测。尽管如此,工作组认为宜警惕供水中存在的此类毒素,宜针对公共供水中存在微囊藻毒素的情况制定适当的风险限制措施。为了提高这种认识,透析机构宜定期与供水公司沟通,确保他们能及时收到公共供水系统的原水中出现蓝藻大量繁殖的警告。

准确和及时的微生物监测对指示透析用水中的微生物含量非常重要。使用本文件中所述方法获得的培养结果只是生物负载的相对指标,正如任何微生物方法一样,它们无法提供绝对细菌生物负载的绝对测量值。

宜基于待测液体的种类选择培养基和检验方法,如透析用水、标准透析液、超纯透析液或用于在线治疗(如血液透析滤过)或分析目的的在线置换液。方法选择还宜考虑推荐方法各自的优点、缺点和灵敏度。根据《美国药典》,宜权衡信息及时性的需求、超警戒或干预水平后需要采取的纠正措施类型,以及对目标微生物的回收能力,再做出“使用较长培养时间的决定”。较长的培养时间,可以回收受损、生长缓慢或更苛养的微生物,但宜权衡及时调查和采取纠正措施的需求,以及这些微生物对产品或过程的危害(如患者安全)。

除了细菌和内毒素外,酵母菌和丝状真菌也可能存在并对患者带来潜在的风险。需要进一步的研究来调查这些微生物的存留能力、在生物膜形成中所起的作用,及其临床意义。因此,本文件中没有设定有关酵母菌和丝状真菌的限值。如果临床方面关注酵母菌和丝状真菌的存在,可使用麦芽提取物琼脂培养基(MEA)而非效果较差的沙氏琼脂培养基来鉴定。对于霉菌,玉米粉琼脂培养基或察氏琼脂培养基是适用的培养基。

参 考 文 献

- [1] GB 5749 生活饮用水卫生标准
- [2] ISO 23500-4:2019 Preparation and quality management fluids for haemodialysis and related therapies—Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies
- [3] ISO 23500-5:2019 Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies—Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies
- [4] United States Pharmacopeia. <1231> Water for Pharmaceutical Purposes; (Rockville, MD, March 8, 2017)
- [5] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for drinking-water quality. Geneva, Fourth Edition, 2011 Available online at <http://www.who.int/water-sanitation-health/publications/2011/dwg-guidelines/en/>
- [6] WESTRICK J A, SZLAG D.C., SOUTHWELL B J, SINCLAIR J. A review of cyanobacteria and cyanotoxins removal / inactivation in drinking water treatment. *Anal Bioanal Chem.* 2010, 397 (5) pp. 1705-14
- [7] MEREL S, WALKER D, CHICANA R, SNYDER S, BAURES E, THOMAS O. State of knowledge and concerns on cyanobacterial blooms and cyanotoxins *Environ Int.* 2013, 59 pp. 303-27
- [8] Centers for Disease Control (CDC) Fluoride intoxication in a dialysis unit—Maryland Morbidity and Mortality Weekly. 1980, 29 pp. 134
- [9] ARNOW P.M., BLAND L.A., GARCIA-HOUCHINS S., FRIDKIN S, FELLNER S.K. An outbreak of fatal fluoride intoxication in a long-term hemodialysis unit. *Ann Intern Med.* 1994, 121 (5) pp. 339-344
- [10] ALFREY A.C., LEGENDRE G.R., KAEHNY W.D. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976, 294 (4) pp. 184
- [11] PARKINSON IS, WARD MK, KERR DN Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia; the aluminum intoxication syndrome during regular haemodialysis. *Clin Pathol* 1981, 34
- [12] KOVALCHIK M T, KAEHNY W.D., HEGG A.P., JACKSON J T, ALFREY A.C. Aluminum kinetics during hemodialysis. *J. Lab. Clin Med.* 1978, 92 (5) pp. 712-720
- [13] MASUYAMA T.Y. Effects of water purification on renal osteodystrophy in the patients with regular hemodialysis therapy. *J. Japan. Soc. Kidney Dis.* 1984, 26 pp. 407-416
- [14] SIMOES BARATA JD, D'HAESE PC, DE BROE ME Cela n'arrive qu'aux autres (aluminum intoxication only happens in the other nephrologists dialysis centre). *Nephrol Dial Transplant.* 1994, 9 (1) pp. 67-8
- [15] BEREND K, VAN DER VOET G, BOER WH Acute aluminum encephalopathy in a dialysis center caused by a cement mortar water distribution pipe. *Kidney Int* 2001; 59: 746
- [16] CHOWDHURY S, RODRIGUEZ M.J., SADIQ R Disinfection byproducts in Canadian provinces associated cancer risks and medical expenses. *J Hazard Mater* 2011, 187 (1-3) pp. 574-584
- [17] EATON J W, KOPLIN C F, SWOFFORD H S, KJELLSTRAND C M., JACOB H.S. Chlorinated urban water: A cause of dialysis-induced hemolytic anemia. *Science*, 1973; 181 (4098) pp. 463-464
- [18] FLUCK S MCKANE W, CAIRNS T, FAIRCHILD V, LAWRENCE A, LEE J, MURRAY D, POLPITIYE M NephMER A, TAUBE D. Chloramine-induced haemolysis presenting as erythropoietin resistance. *Nephrol. Dial Transplant*, 1999, 14 (7) pp. 1687-169

- [19] DE TORRES J., P., STROM, J. A., JABER B., L., HENDRA K., P. Hemodialysis-associated methemoglobinemia in acute renal failure. *Am J. Kidney Dis.* 2002, 39(6) pp. 1307-1309
- [20] JUNGLEE N A, RAMAN S. U., WILD M, HIRST S, JIBANI M, SEALE J. R. When pure is not so pure: chloramine-related hemolytic anemia in home hemodialysis patients. *Hemodial. Int.* 2010, 14(3) pp. 327-332
- [21] RICHARDSON D, BARTLET T C, GOUTCHER E, JONES C., H., DAVISON A., M., WILL E., J. Erythropoietin resistance due to dialysate chloramine: the two-way traffic of solutes in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14(11) pp. 2625-2627
- [22] AMES R. G., & STRATTON J., W. Effect of chlorine dioxide water disinfection on hematologic and serum parameters of renal dialysis patients. *Arch. Environ. Health.* 1987, 42(5) pp. 280-285
- [23] COMTY C., LUEHMANN D., WATHEN R., SHAPIRO F. Prescription water for chronic hemodialysis. *Trans Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 1974, 10 pp. 189-196
- [24] CARLSON D. J., SHAPIRO F., L. Methemoglobin from well water nitrates, A complication of hemodialysis. *Ann Intern Med.* 1970, 73(5) pp. 757-759
- [25] MANZLER A., D., & SCHREINER A., W., Copper-induced acute hemolytic anemia A new complication of hemodialysis. *Ann Intern Med.* 1970, 73(3) pp. 409-12
- [26] PETRIE J., J., & Row P., G. Dialysis anaemia caused by subacute zinc toxicity. *Lancet.* 1977, 1(8023) pp. 1178-80
- [27] KATHURIA P., NAIR B., SCHRAM D., MEDLOCK R. Outbreak of lead poisoning in a hemodialysis unit. *Am. Soc. Nephrol* 2004, 15 pp. 617A
- [28] AVENPORT A., MURCUTT G., WHITING S. Cross-sectional audit of blood lead levels in regular outpatient haemodialysis patients dialysing in north London. *Nephrology (Carlton)* 2009, 14(5) pp. 476-481
- [29] HANNA-ATTISHA M., LACHANCE J., SADLER R. C., Champney Schnepf A Elevated Blood Lead Levels in Children Associated With the Flint drinking Water Crisis: A Spatial Analysis of Risk and Public Health Response. *Am. J. Public Health.* 2016, 106(2) pp. 283-90
- [30] KESHAVIAH P, LUEHMANN D, SHAPIRO F, COMPTON C Investigation of the Risks and Hazards Associated with Hemodialysis Systems, (Technical Report, Contract # 223-78-5046) Silver Spring, MD: U.S. Dept of Health and Human Services, Public Health Service / Food and Drug Administration / Bureau of Medical Devices, June 1980
- [31] POLI D., PAVONE L., TANSINDA P., GOLDONI M., TAGLIAVINI D., DAVID S., MUTTI A., FRANCHINI L. Organic contamination in dialysis water: trichloroethylene as a model compound. *Nephrol Dial. Transplant*, 2006, 21(6) pp. 1618-25
- [32] SNYDER S., A., ADHAM S., REDDING A., M., CANNON F., S., DECAROLIS J., OPPENHEIMER J., WERT E., C., YOON Y. Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. *Desalination* 2007, 202 pp. 151-181
- [33] CAPPELL I G., BALLESTRI M., PERRONE S., CIUPFRED A., INGUAGGIATO P., ALBERTAZZI A. Biofilms invade nephrology: effects in hemodialysis. *Blood Purif* 2000, 18(3) pp. 224-30
- [34] BERNICK J. J., PORT F. K., FAVERO M. S., BROWN D., G. Bacterial and endotoxin permeability of hemodialysis membranes. *Kidney Int.* 197, 16(4) pp. 491-496
- [35] BOMMER J., BECKER K. P., URBASCHEK R. Potential transfer of endotoxin across high-flux polysulfone membranes. *Am. Soc. Nephrol* 1996, 7(6) pp. 883-888

- [36] TAO X., HOENICH N., HANDELMAN SK., LEVIN NW., KOTANKO P., HANDELMAN GJ. Transfer of low-molecular weight single-stranded DNA through the membrane of a high-flux dialyzer. *Int/ Artif Organs*, 2014, 37(7) pp. 529-38
- [37] URENA P., HERBELIN A., ZINGRAFF LAIR M MAN N, K., DESCAMPS-LATSCHA B DRUEKE T. Permeability of cellulosic and non-cellulosic membranes to endotoxin subunits and cytokine production during in-vitro haemodialysis. *Nephrol Dial. Transplant*, 1992, 7(1) pp. 16-28
- [38] VANHOLDER R., VAN HAECKE E., VEYS N., RINGOIR S. Endotoxin transfer through dialysis membranes: small - versus large-pore membranes. *Nephrol Dial Transplant*, 1992, 7(4) pp. 333-339
- [39] Msh an V., LINSBERGER ROSSMANITH E., WEBER C., FALKENHAGEN D. Pyrogen transfer across high-and low-flux hemodialysis membranes. *Artif Organs*, 2004, 28(2) 210-7
- [40] SCHINDLER R., BECK W., DEPPISCH R., AUSSIEKER M., WILDE A., GOHL H., FRET U. Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. *Am Soc Nephrol*, 2004, 15(12) pp. 3207-14
- [41] SCHINDLER R., CHRIST-KOHLRAUSCH F., FREI U., SHALDON S. Differences in the permeability of high-flux dialyzer membranes for bacterial pyrogens. *Clin Nephrol*, 2003; 59(6) pp. 447-54
- [42] LONNEMANN G., SERENT L., LEMKE H., D., TETTA C. Pyrogen retention by highly permeable synthetic membranes during in vitro dialysis. *Artif Organs*, 2001, 25(1) pp. 951-60
- [43] EVANS R C., & HOLMES C. J. In vitro study of the transfer of cytokine-inducing substances across selected high-flux hemodialysis membranes. *Blood Purif*, 1991, 9(2) pp. 92-101
- [44] LONNEMANN G. Chronic inflammation in hemodialysis: the role of contaminated dialysate. *Blood Purif*, 2000, 18(3) pp. 214-23
- [45] DAVENPORT A. Complications of hemodialysis treatments due to dialysate contamination and composition errors. *Hemodial Int*, 2015, 19(Suppl 3) pp. S30-3
- [46] DAWIDS S., G., & VELSGAARD R. Bacteriological and clinical evaluation of different dialysate delivery systems. *Acta Med. Scand*, 1976, 199(3) pp. 151-155
- [47] FAVERO M., S., PETERS N., J., BOYER K., M., CARSON L., A., BOND W., W. Microbial contamination of renal dialysis systems and associated risks. *Trans Am. Soc. Artif Intern. Organs*, 1974, 20 pp. 175-183
- [48] FAVERO M. S., PETERSON N., J., CARSON L., A., BOND W., W. HINDMAN S. H. Gram-negative water bacteria in hemodialysis systems. *Health Lab, Sci* 1975; 12; 321-334
- [49] BOGIALLI S., F., DI GREGORIO L., LUCENTINI E., FERRETTI M., OTTAVIANI N., UNGARO P., ABIS MDIGRAZIA M. Management of a toxic cyanobacterium bloom (*Planktothrix Rubescens*) affecting an Italian drinking water basin: A case study. *Environmental Science & Technology* 2013, 47(1) pp. 574-584
- [50] SZLAG D., J., SINCLAIR B., SOUTHWELL J., WESTRICK A. Cyanobacteria and cyanotoxins occurrence and removal from five high-risk conventional treatment drinking water plants. *Toxins*, 2015, 7(6) p. 2198-2220
- [51] HILBORN E., D., SOARES R M SERVAITES J., C DELGADO A., G., MAGALHAES V., F., CARMICHAEL W., W., AZEVEDO S., M. Sublethal microcystin exposure and biochemical outcomes among hemodialysis patients. *PLOS ONE* 2013; 8(7): e69518
- [52] JOCHIMSEN E. M., Carmichael W., W., An J., S., Cardo D., M., Cookson S., T., Holmes

C., E., Antunes M., B., de Melo Filho D., A., Lyra T., M., Barreto V., S Azevedo S., M., Jarvis W., R. Liver failure and dialysis (13) pp. 873-878

[53] AZEVEDO S., M., CARMICHAEL W., W., JOCHIMSEN E., M., RINEHART K., L., LAU S., SHAW G., REAGLESHAM G., K. Human intoxication by microcystins during renal dialysis treatment in Caruaru-brazil *Toxicology* 2002, 181-182 pp. 441-446

[54] POURIA S., DE ANDRADE A., BARBOSA J., CAVALCANTI R., L., BARRETO V., T., WARD C., J. Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru, Brazil *Lancet* 1998; 352(9121) pp. 21-26

[55] SOARES R., M., YUAN M., SERVAITES I., C., DELGADO A., MAGALHAES V., F., HILBORN E., CARMICHAEL W., W., AZEVEDO S., M. Sublethal exposure from microcystins to renal insufficiency patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Environ. Toxicol* 2006, 21(2) pp. 95-103

[56] CARMICHAEL W., W., AZEVEDO S., F., AN J., S., MOLICA R J., R., JOCHIMSEN E., M LAU S. and biological evidence for cyanotoxins. *Environ. Health Perspect.* 2001; 109(7) pp. 663-668

[57] PIRES-GONCALVES R., H., SARTORI F., G., MONTANARI L., B., ZAIA J., E., MELHEM M., S., MENDES-GIANNINI M., J., MARTIZ C., H. Occurrence of fungi in water used at a haemodialysis centre. *Lett. Appl. Microbiol.* 2008, 46(5) pp. 542-7

[58] ARVANITIDOU M., SPALA S., VELEGRAKI A., PAZARLOGLOU M., KANETIDIS D., PANGIDIS PASKEPIDIS N., KATSINAS C., VAYONAS G., KATSOUYANNOPOULOS V. High level of recovery of fungi from water and dialysate in haemodialysis units. *J. Hosp Infect.* 2000, 45(3) pp. 225-30

