

促红细胞生成素对血液透析患者血浆脂联素水平及左心室肥厚的影响

颜伟健 胡杨青[△] 黄小红 张 驰 徐振华 李君科
(邵阳医专附属医院肾内科 湖南 邵阳 422000)

摘要 目的 :促红细胞生成素(EPO)在维持性血液透析患者中具有保护心血管的作用 ,本文旨在探讨 EPO 在血液透析病人中对脂联素(ADPN)水平及左心室肥厚的影响。方法 :46 名维持性血液透析患者用 EPO 治疗 8 周 ,分别在治疗前 ,治疗第 2、4、8 周后测定血红蛋白(Hb) ,红细胞压积(Hct) ,血浆白蛋白(ALB) ,体重指数(BMI) ,C 反应蛋白(CRP) ,血清铁蛋白(SF) ,血清铁饱和度 (TAST) ,ELISA 测定 ADPN 水平 ,彩色多普勒超声测定左心室心肌重量(LVM)及计算左心室心肌重量指数(LVMI)。结果 :血液透析患者血清 ADPN 水平高于正常人 ;用 EPO 治疗 2 周后即出现 ADPN 水平升高 ,第 4 周后 ADPN 水平进一步升高 ,第 8 周与第 4 周比较无明显变化 ,应用 EPO 可降低 CRP、SF 水平 ;ADPN 是 LVMI 的重要影响因子 ,EPO 可改善左心室肥厚与功能。结论 :EPO 可提高血液透析患者 ADPN 水平 ,降低 CRP、SF 水平 ,减轻左心室肥厚。

关键词 脂联素 促红细胞生成素 血液透析 左心室肥厚

中图分类号 :R459.5 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2011)12-2286-03

The Effects of Erythropoietin on Plasma Adiponectin Levels and Left Ventricular Hypertrophy in Hemodialysis Patients

YAN Wei-Jian, HU Yang-Qing[△], HUANG Xiao-hong, ZHANG Chi, XU Zhen-hua, LI Jun-ke
(Department of Kidney of Affiliated Hospital of Shaoyang Medical College, Shaoyang, Hunan 422000, China)

ABSTRACT Objective: Erythropoietin (EPO) has protective cardiovascular effect in maintenance hemodialysis patients. This study was designed to explore the effects of the EPO on adiponectin levels and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. **Methods:** 46 hemodialysis patients were randomly divided into group with EPO treatment for 8 weeks, respectively, were evaluated for hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), plasma albumin (ALB), weight index (BMI), C-reactive protein (CRP), serum ferritin (SF), serum iron saturation (TAST), the plasma adiponectin was examined by ELISA before and after 2,4,8 weeks. All patients were recorded left ventricular mass (LVM) and left ventricular mass index (LVMI) by ultrasonic cardiograph. **Results:** Plasma adiponectin levels were higher in hemodialysis patients than normal; levels of adiponectin increased after EPO used 2 weeks, 4 weeks after adiponectin levels further increased, the first 8 weeks with the first 4 weeks without significant change; The plasma CRP and SF levels were reduced after EPO used. Adiponectin is an important influence factor for LVMI. EPO can improve left ventricular hypertrophy and function. **Conclusion:** EPO in hemodialysis patients can increase adiponectin levels, lower CRP, SF levels of dialysis patients to reduce the risk of cardiovascular disease, to reduce left ventricular hypertrophy.

Key words: Adiponectin; Erythropoietin; Hemodialysis; Left ventricular hypertrophy

Chinese Library Classification(CLC): R459.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)12-2286-03

心血管疾病是维持血液透析治疗患者的常见并发症之一 ,也是透析患者残废的主要原因之一。研究表明 ,脂联素具有抗炎和抗动脉粥样硬化的作用^[1]。有研究证实透析患者脂联素水平高于非透析患者^[2,3] ,目前 ,脂联素在血透病人的作用尚不明确^[4]。多数实验显示在尿毒症患者中 ,脂联素水平的升高可降低其心血管疾病发生的风险^[5,6]。并有报道透析患者脂联素水平与左心肥厚密切相关^[7]。血液透析患者应用促红细胞生成素除能改善贫血外 ,还能降低肿瘤坏死因子- α 、IL-6、瘦素等炎症因子浓度 ,进而改善血透患者的微炎症状态^[8]。本实验探讨了血液透析患者中脂联素水平变化及重组人促红细胞对脂联素水平

的影响 ,并分析其抗炎作用和对左心室结构与功能的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

长期固定在我院血液透析中心的患者 46 人 (男 25 人 ,女 21 人)作为实验组。入选标准 :血液透析时间大于 3 个月 ;每周透析 9-12 小时 ;入选前 3 个月未用促红细胞生成素(EPO) ;补充铁剂。排除标准 :入选前 1 个月无肺部感染或全身明显感染或急性心血管事件、合并糖尿病、合并恶性肿瘤、中 - 重度肝功能不全、使用糖皮质激素或免疫抑制剂患者。32 例 (男 18 人 ,女 14 人)健康人作为对照组其年龄、性别、BMI 均与研究组相匹配。

1.2 方法 :

1) 观测指标 :血红蛋白(Hb) ,红细胞压积(Hct) ,血浆白蛋白(ALB) ,体重指数 [BMI= 干体重(kg)/ 身高(m)²] ,C 反应蛋

作者简介 :颜伟健(1979-) ,男 ,硕士 ,主治医师 ,主要研究方向 :慢性肾脏病与血液透析。

[△] 通讯作者 : 胡杨青 , 邵阳医专附属医院肾内科 ,E-mail: ywj-234@163.com.

(收稿日期 2010-10-18 接受日期 2010-11-15)

白(CRP) ,血清铁蛋白(SF) ,血清铁饱和度(TAST= 血清铁 / 总铁结合力× 100%)。

2) 血浆脂联素 (ADPN) 浓度采用链霉亲和素生物素 - 酶免疫吸附试验方法(ABC-ELISA)测定 ,试剂盒为 R&D.US 公司提供。

3) 实验组予 EPO 每周 9000IU ,分三次皮下注射 ,分别于用药前、用药第二周、第四周、第八周后抽取透析前静脉血 ,1000× g 离心 15 分钟后保存于 -20℃中备用。EPO 为沈阳三生制药有限公司生产的益比奥。

4) 透析患者在治疗前和治疗 8 周后进行彩色多普勒超声心动图仪(惠普 ,美国 HP5500 型)检测 ,测量左心室舒张末期内径(LVDd) ,左心室后壁厚度(LVPWT) ,室间隔厚度(IVST) ,射血分数(EF%) ,根据 Devereux 公式^[9]计算左心室心肌重量 (LVM)=1.04× [(LVDd+LVPWT+IVST)³ -LVDd³] -

13.6 左心室心肌重量指数(LVMI)=LVM/ 体表面积(BSA)。

1.3 统计学处理

用 SPSS13.0 软件进行统计学分析 ,实验数据中计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示 ,两组间均数比较 ,经方差齐性检验后 ,采用配对 t 检验方法 ;多因素关系用多元逐步回归分析 ;P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组与对照组相关参数的比较(表 1)

两组间年龄、BMI 无差别 ,实验组中的 ADPN、CRP、SF 水平高于对照组 ,TAST 水平低于对照组。

2.2 应用 EPO 后 Hb、HCT、ALB、BMI 水平的变化(表 2)

应用 EPO 后 ,Hb、Hct 从第 2 周、第 4 周、第 8 周升高均有统计学意义(P<0.05)。

表 1 研究组与对照组相关参数的比较

Table 1 The comparison of treatment group status indexbetween control group

	N	Age(year)	BMI(kg/m ²)	ADPN(mg/L)	CRP(mg/L)	SF(ug/L)	TAST(%)
Treatment group	46 人	52.41± 7.69	21.42± 2.10	14.68± 3.93	5.28± 1.36	173.90± 90.32	27.78± 8.65
Control group	32 人	51.69± 5.94	21.48± 2.23	12.94± 2.96*	2.98± 0.94#	131.84± 57.53*	33.89± 7.21#

Notes: *: P<0.05,compared with control group; #:P<0.01, compared with control group.

表 2 EPO 治疗后 Hb、HCT、ALB、BMI 水平的变化

Table 2 The levels of Hb,HCT,ALB,BMI in after EPO

	Hb	Hct	ALB	BMI
Pre-treatment of EPO	73.25± 12.45	0.21± 0.04	29.58± 9.43	21.42± 2.10
2 weeks after EPO	80.78± 11.66*	0.25± 0.03 *	31.03± 9.66	21.76± 2.13
4 weeks after EPO	87.39± 11.35#	0.28± 0.05#	32.47± 9.83# #	22.07± 2.23
8 weeks after EPO	98.57± 11.74▲	0.32± 0.04▲	32.86± 10.33	21.89± 2.20

Notes: *: P<0.05,compared with Pre-treatment of EPO; #:P<0.05, compared with 2 weeks after EPO;

▲.:P<0.05, compared with 4 weeks after EPO; # #:P<0.05, compared with 8 weeks after EPO.

2.3 EPO 治疗后 ADPN、CRP、SF、TAST 水平的变化(表 3)

治疗 2 周后 CRP、TAST、SF 均下降(P<0.05) ,而 ADPN 水平上升 (P<0.05) ,第四周后 CRP、TAST、SF 比第二周低(P<0.05) ,ADPN 水平进一步升高 (P<0.05) 。第 8 周 ADPN、CRP、

TAST、SF 与第 4 周比无统计学差别。

2.4 EPO 治疗前与治疗 8 周后 LVDd、LVPWT、IVST、LWM、LVMI、EF%的比较(表 4)

应用 EPO 治疗 8 周后 ,透析患者 LVDd、LVPWT、IVST、

表 3 EPO 治疗后 ADPN、CRP、SF、TAST 水平的变化

Table 3 The levels of ADPN,CRP,SF,TAST in after EPO

	ADPN	CRP	TAST	SF
Pre-treatment of EPO	14.68± 3.93	5.28± 1.36	27.78± 8.65	173.90± 90.32
2 weeks after EPO	16.67± 5.73*	4.88± 1.13*	22.57± 6.47*	157.96± 77.64*
4 weeks after EPO	19.89± 7.35#	4.39± 0.86#	18.64± 5.17#	138.57± 63.37#
8 weeks after EPO	19.57± 7.21	4.14± 0.77	17.32± 4.89	132.73± 57.52

Notes: *: P<0.05,compared with Pre-treatment of EPO; #:P<0.05, compared with 2 weeks after EPO;

LWM、LVMI 均较前下降(P<0.05) ,EF%上升(P<0.01),SBP 治疗前后无明显变化(P>0.05)。

2.5 EPO 治疗 8 周后以 LVMI 应变量 ,以 ADPN、CRP、Hb、SBP、ALB、SF 为自变量进行多元逐步回归分析 ,最终进入回归方程的自变量有 Hb、ADPN、CRP ,回归方程显示对 LVMI 影响

大小依次为 Hb、ADPN、CRP(表 5)。

3 讨论

脂联素是近年被研究者们密切关注的一种重要的细胞因子 ,它由脂肪细胞分泌 ,在体内具的抗炎、抗动脉粥样硬化、拮

表 4 EPO 治疗前与治疗 8 周后 LVDd、LVPWT、IVST、LWM、LWMI、EF% 的比较
Table 4 The levels of LVDd,LVPWT,IVST,LWM,LWMI,EF% in 8 weeks after EPO

	LVDd(cm)	LVPWT(cm)	IVST(cm)	LWMI(g/m ²)	LWM(g)	EF%	SBP(mmHg)
Pre-treatment of EPO	5.45± 0.92	0.99± 0.20	1.02± 0.17	143.46± 34.42	283.91± 86.83	47.65± 5.69	148.70± 15.78
8 weeks after EPO	5.09± 0.75 *	0.88± 0.17#	0.87± 0.16#	127.89± 31.32 *	235.01± 80.87#	51.02± 5.20#	149.58± 19.50

Notes: *: P<0.05,compared with Pre-treatment of EPO; #:P<0.01, compared with 8 weeks after EPO;

表 5 LVMI 影响因素多元线性回归分析
Table 5 LVMI of multiple linear regression analysis of factors influence

	Hb	ADPN	CRP
Beta	-0.491	-0.402	0.236
t	-3.796	-3.084	1.132
p	0.000	0.006	0.04

抗胰岛素抵抗的作用。有研究显示,血液透析治疗 4 年的患者,体内低脂联素水平者发生心血管事件的死亡危险远高于对照组^[5]。Rao 等的研究也证明,在血液透析患者中,随着患者体内脂联素水平的上升,心血管疾病的发生率下降^[2]。这些研究均提示脂联素与血透患者心血管并发症的发生有着密切的关系。

本实验结果显示,血液透析患者的脂联素水平较健康组高,这一结果与既往研究相一致^[3]。本实验在应用 EPO 后 2 周,患者体内脂联素水平上升,4 周后脂联素水平进一步升高,同时 CRP、SF 水平下降,而患者的体重指数无明显改变,提示在血透病人的脂联素水平的上升与 EPO 抗炎作用相关。既往也有研究表明脂联素与 CRP、TNF-α、瘦素等负相关,并证实此类炎症因子可抑制脂联素的生成,提示 EPO 可能通过抑制炎症因子而促脂联素的生成^[10,11]。

俞赞喆等在腹膜透析患者中证明有颈动脉粥样斑块的病人中脂联素水平显著低于无颈动脉粥样斑块组,且有颈动脉粥样硬化的心血管病人组脂联素水平也低于无此病史组患者^[12]。EPO 在透析患者中应用广泛,并证明其可减少许多致炎因子的释放,对心血管有明确保护作用^[13]。本实验示血液透析患者应用 EPO 治疗后能提高脂联素水平,降低血清 CRP、SF 水平,并能改善左心室肥厚,提高左心室射血功能,通过逐步回归分析提示血液透析患者 LVMI 除与血红蛋白、CRP 有关外,脂联素也是其重要影响因素,提示 EPO 也可能通过改善脂联素水平影响左心室肥厚与功能。

综上所述,透析患者脂联素水平较健康对照组低,用 EPO 治疗后不仅可以有效改善血液透析患者的贫血、营养状况外,还可降低 CRP、SF 水平,提高脂联素水平,改善其炎症状态,并改善左心结构与功能。同时也反映了脂联素与 LVMI 密切相关,本室实验仅初步探讨了 LVMI 的影响因素,具体机制尚待进一步研究证实。

参考文献(References)

[1] Fortuno A,Rodriguez A,Gomez-Ambrosi J, et al. Adipose tissue as an endocrine organ:role of leptin and adiponectin in the pathogenesis of cardiovascular diseases[J]. *Physiol Biochem*,2003,59(1):51-60

[2] Rao M, Li L, Tighiouart H, et al. Plasma adiponectin levels and clinical outcomes among hemodialysis patients [J].*Nephrol Dial Transplant*, 2008,23(8);2619-2628

[3] 王文革,孔玉科,张玲花等.维持性血液透析患者血清脂联素水平的测定及意义[J].*中国血液净化*,2006,5(11):790-791

Wang Wen-ge,Kong Yu-ke,Zhang Ling-hua, et al. The clinical

significance of serum adiponectin in maintenance hemodialysis patients [J]. *Chinese Journal of Blood Purification*, 2006, 5 (11): 790-791

[4] Miura S,Saku K.Higher plasma levels of adiponectin in hemodialysis patients:good or bad?[J]. *Intern Med*,2008,47(21):1825-1826

[5] Zoccali C,Mallamaci F,Tripepi G, et al. Adiponectin,metabolic risk factors,and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease[J].*J Am Soc Nephrol*,2002,13(1):134-141

[6] Nishimura M,Hashimoto T,Kobayashi H, et al.Association of the circulating adiponectin concentration with coronary in-stent restenosis in hemodialysis patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006,21:1640-1647

[7] 郭增玉,张玉芬,刘国华.维持性血液透析患者左心室肥厚与血清脂联素水平的关系[J].*中国血液净化*,2007,6(6):300-305

Guo Zen-yu,Zhang Yu-fen,Liu Guo-hua. The relationship between left ventricular hypertrophy and serum adiponectin in maintenance hemodialysis patients[J].*Chinese Journal of Blood Purification*, 2007, 6(6): 300-305

[8] Tsai YC, Lee CT,Huang TL ,et al. Inflammatory marker but not adipokine predicts mortality among long-term hemodialysis patients [J].*Mediators inflamm*, 2007,2007:19891

[9] Devereux RB,Alonso DR,Lutas EM ,et al.Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy :comparison to necropsy findings[J].*Am J Cardiol*,1986,57(6):450-458

[10] Ohashi N,Kato A,Misaki T ,et al.Association of serum adiponectin levels with all-cause mortality in hemodialysis patients [J]. *Intern Med*,2008,47:485-491

[11] Wulster-Radcliffe MC,Ajuwon KM,Wang J,et al. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages[J].*Biochem Biophys Res Commun*, 2004,316(3): 924-929

[12] 俞赞喆,倪兆慧,顾乐怡,等.腹膜透析患者血脂联素与动脉粥样硬化性疾病的关系[J].*中华肾脏病杂志*,2005,21(12):703-706

YU Zan-zhe,NI Zhao-hui,Gu Le-yi ,et al.Association of adiponectin with atherosclerotic cardiovascular disease in CAPD patients [J]. *Chinese Journal of Nephrology*, 2005,21(12):703-706

[13] 杨国胜,杨跃进.促红细胞生成素在心血管疾病中的应用进展[J].*心血管病学进展*,2006,27(1):37-40

Yang Guo-sheng; Yang Yue-jin. Advance of Erythropoietin in Cardiovascular Disease [J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2006,27(1):37-40