

重组人促红细胞生成素对慢性肾衰竭患者血清瘦素水平的影响

娄探奇, 游宇平, 成彩联, 唐 骅, 刘 迅
(中山大学附属第三医院肾内科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】观察应用重组人促红细胞生成素对慢性终末期肾衰竭维持性血液透析患者血清瘦素的影响。【方法】实验组:20例慢性终末期肾衰竭维持性血液透析患者,常规透析后皮下注射重组人促红细胞生成素,3 000 U/次,2~3次/周,时间3月,口服多糖铁及叶酸辅助治疗;对照组:15例慢性终末期肾衰竭维持性血液透析患者,常规透析未接受促红细胞生成素治疗,其他治疗同实验组。治疗前后测定所有患者的血常规、体质指数(BMI)和血清瘦素水平等。【结果】①实验组治疗后血红蛋白从(82.2±4.2)g/L上升到(94.6±4.4)g/L ($P < 0.001$),红细胞压积从(29.2±1.7)%上升到(34.1±1.8)% ($P < 0.001$),对照组治疗前后血常规差异无显著性 ($P > 0.05$);②实验组治疗后血清瘦素水平从(11.8±4.9)ng/mL降低到(8.9±3.5)ng/mL ($r=0.614, P < 0.001$),对照组治疗前后血瘦素水平差异无显著性 ($P > 0.05$);③实验组治疗前血瘦素与BMI呈正相关 ($P < 0.001$),治疗后两者相关性消失 ($P > 0.05$),对照组治疗前后血瘦素与BMI分别呈正相关 ($P < 0.001$)。【结论】①重组人促红细胞生成素治疗可降低血液透析病体内的高瘦素水平;②血液透析病人血瘦素与BMI呈正相关,但重组人促红细胞生成素治疗可使两者相关性消失。

关键词:瘦素;重组人促红细胞生成素;慢性肾功能衰竭;血液透析;体质指数

中图分类号:R692.5

文献标识码:A

文章编号:1672-3554(2005)04-0449-03

Influence of Recombinant Human Erythropoietin on Serum Leptin Level in Patients with Chronic Renal Failure

LOU Tan-qi, YOU Yu-ping, CHENG Cai-lian, TANG Hua, LIU Xun

(Department of Kidney, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract:【Objective】To observe the influence of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on serum leptin level in hemodialysis (HD) patients with end-stage chronic renal failure.【Methods】(1) EPO group: 20 HD patients were enrolled into this study and were administered with rHuEPO subcutaneously to all patients post-dialysis, 3 000 IU every time, 2 or 3 times weekly. In addition, polyferose and folic acid were taken orally by all patients. The therapy lasted for 3 months. Non-EPO group: 15 HD patients were involved in this study, they were treated as same as EPO group except rHuEPO administration. (2) Body mass index (BMI), blood hemoglobin (HGB) and serum leptin were examined pre-therapy and post-therapy in all patients.【Results】(1) HGB in HD patients of EPO group increased from (82.2±4.2) g/L to (94.6±4.4) g/L ($P < 0.001$), hematocrit of EPO group increased from (29.2±1.7) % to (34.1±1.8) % ($P < 0.001$), while the changes in non-EPO group were not significant ($P > 0.05$). (2) Serum leptin levels of HD patients in EPO group decreased from (11.8±4.9) ng/ml to (8.9±3.5) ng/ml ($P < 0.001$), while the change in non-EPO group was not significant. (3) Leptin was positively correlated with BMI before EPO therapy in EPO group ($r=0.614, P < 0.001$), but the relationship disappeared after the therapy ($P > 0.05$), while leptin was correlated with BMI before and after therapy respectively in non-EPO group.【Conclusion】(1) Therapy of rHuEPO can lower high serum leptin levels in HD patients. (2) Leptin was positively correlated with BMI in HD patients, and EPO therapy can make the relationship disappear.

Key words: leptin; recombination human erythropoietin; chronic renal failure; hemodialysis; body mass index

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2005,26(4):449-451,455]

收稿日期:2004-08-02

基金项目:广东医学科学技术研究基金资助项目(A2000222)

作者简介:娄探奇(1957-),男,浙江绍兴人,博士,教授,博士生导师. E-mail: lou.tq@medmail.com.cn

贫血是慢性肾功能衰竭最常见的并发症之一,可出现在所有慢性肾功能衰竭患者。肾性贫血产生的根本原因是红细胞生成素缺乏。重组人促红细胞生成素已广泛应用于肾性贫血的治疗,并且疗效显著。瘦素(leptin)是近年来发现的一种蛋白质激素,慢性肾功能衰竭时瘦素水平升高^[1,2],高瘦素血症可抑制食欲,增加能量消耗,造成尿毒症患者体重减轻,并可能引起营养不良^[1,3-5],进一步加重慢性肾衰竭患者的病情。本研究观察了应用重组人促红细胞生成素治疗肾性贫血时对瘦素的影响。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取 2002 年我院血液净化中心 35 例慢性肾功能衰竭维持性血液透析患者,每周透析 2~3 次,每次 4 h,采用普通醋酸纤维素膜透析器(CA150,美国百特公司生产),碳酸氢盐透析,血流量 200 mL/min,肝素抗凝。所有患者进入研究前 2 月均未接受重组人促红细胞生成素治疗,排除原发病为糖尿病肾病、合并发热及有明确感染、肝功能异常、有腹水和明显水肿的患者以及使用糖皮质激素的患者。

1.2 试验分组

35 例患者分为两组,其中实验组 20 例,男 11 例,女 9 例;对照组 15 例,男 9 例,女 6 例。两组患者基础数据见表 1,两组间基线资料比较差异无统计学意义, $P > 0.05$ 。

表 1 实验组与对照组基本数据比较

Table 1 Comparison of basic data of rHuEPO group and Non-rHuEPO group

Group	n	Age(years)	Dialysis time(month)	Leptin(ng/mL)	HGB(g/L)	Hct(%)	BMI(kg/m ²)	Scr(μmol/L)
rHuEPO	20	51.9±9.9	9.7±5.7	11.8±4.9	82.2±4.2	29.2±1.7	21.2±1.1	845.4±79.0
Non-rHuEPO	15	51.7±8.8	10.4±5.6	10.1±4.3	81.9±3.1	29.6±1.5	21.1±1.2	825.3±73.5

rHuEPO: recombinant human erythropoietin; HGB: hemoglobin; Hct: hematocrit; BMI: body mass index; Scr: serum creatinin

1.3 治疗方法

实验组给予重组人促红细胞生成素治疗,3 000 IU/次,每周 2~3 次,于常规透析后皮下注射,同时给予多糖铁及叶酸口服辅助治疗,观察时间 3 个月。对照组进行常规透析,不给予 EPO 治疗,其它治疗同实验组。

1.4 观察指标

①血清瘦素水平测定:透析前采静脉血 2 mL,标本于 30 min 内离心(3 000 r/min, $r=20$ cm),取血清存于-70℃低温备检。用放射免疫分析方法(Human Leptin RIA Kit,美国 DSL 公司生产)测定血清瘦素浓度。②血常规的测定:采用日本 Sysmex SF-3000 血液分析仪测定患者透析前血常规。③测量所有对象的身高、透析前体质量,计算

体质量指数(BMI)。

1.5 统计学处理

数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据采用统计学软件 SPSS 11.0 进行统计学处理,计量资料相关性分析采用 Pearson 相关性分析,均数比较采用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血常规比较

实验组治疗后患者的血红蛋白、红细胞压积比治疗前明显升高;对照组治疗前后血红蛋白和红细胞压积均无明显变化,见表 2。

2.2 两组患者治疗前后血瘦素水平变化

表 2 患者治疗前后血红蛋白和红细胞压积的变化

Table 2 Changes of HGB and Hct pre-therapy and post-therapy

Group	n	HGB (g/L)			P	Hct(%)			P
		Pre-therapy	Post-therapy	t		Pre-therapy	Post-therapy	t	
rHuEPO	20	82.2±4.2	94.6±4.4	-27.3	< 0.001	29.2±1.7	34.1±1.8	-17.5	< 0.001
Non-rHuEPO	15	81.9±3.1	81.5±2.3	0.90	> 0.05	29.6±1.5	29.8±1.4	-1.5	> 0.05

EPO: erythropoietin; HGB: hemoglobin; Hct: hematocrit

实验组患者经过 3 个月重组人促红细胞生成素治疗后,血瘦素水平下降;对照组患者治疗前后血瘦素水平无明显变化,见表 3。

2.3 两组患者治疗前后血瘦素与 BMI 的关系

治疗前实验组和对照组患者血瘦素与 BMI 均呈正相关(r 分别为 0.614 和 0.765, $P < 0.05$),但实

表 3 患者治疗前后血瘦素变化

Table 3 Changes of serum leptin pre-therapy and post-therapy

Group	n	Pre-therapy(ng/mL)	Post-therapy(ng/mL)	t	P
rHuEPO	20	11.8±4.9	8.9±3.5	4.8	< 0.001
Non-rHuEPO	15	10.1±4.3	10.4±4.1	-1.5	> 0.05

验组治疗后瘦素与 BMI 相关性消失 ($r=0.322, P > 0.05$), 对照组瘦素与 BMI 仍呈正相关 ($r=0.642, P=0.01$)。

3 讨 论

瘦素是一种蛋白质激素, 研究表明其主要在肾脏清除^[6,7]; 其主要生理功能是感受机体的营养状况, 通过调节食欲和能量代谢来调节体质量。当体质量增加时, 脂肪组织分泌瘦素增多, 通过调节下丘脑神经内分泌轴, 促进食欲的神经肽 Y (NPY) 分泌减少, 引起食欲下降; 此外瘦素可促进能量消耗, 导致体质量减轻, 两者共同作用实现对体质量调节^[8,9]。慢性肾功能衰竭时血瘦素水平升高^[1,2], 高瘦素血症抑制食欲, 增加能量消耗, 造成尿毒症患者瘦体质量 (lean body mass) 减轻, 并可能引起营养不良^[1,3-5], 进一步加重慢性肾衰竭患者的病情。因此降低血透患者体内瘦素水平有可能改善病情。

在应用 rHuEPO 治疗肾性贫血时, 我们观察到应用重组人促红细胞生成素治疗组患者血瘦素水平降低, 而对照组未见改变, 说明 EPO 可能降低血透患者的高瘦素血症。Kokot 等^[10]观察到同样结果且观察到在第 3、6 个月时, NPY 比治疗前比较明显升高, 患者的食欲增加。Aguilera 等用重组人促红细胞生成素治疗腹膜透析患者, 发现血瘦素水平降低^[11]。已知重组人促红细胞生成素治疗在纠正肾性贫血的同时, 能够改善患者的营养状况, 以及改善由贫血引起的尿毒症相关症状, 因此, 推测重组人促红细胞生成素治疗引起血瘦素降低的机制可能在于重组人促红细胞生成素治疗后患者全身状况改善, 活动增加, 患者的人体成分发生改变, 肌肉增加而脂肪减少, 与脂肪含量呈正相关的瘦素水平相应降低。另外, 一些学者研究发现瘦素可刺激造血^[12], 因此, 重组人促红细胞生成素治疗后贫血被纠正, 红细胞压积升高, 反馈抑制了瘦素的合成, 引起血瘦素水平的降低, 可能是另外一种机制。Takeda 等^[13]研究发现约有 16% 的具有较高 BMI 的血液透析患者能维持较高水平的 Hct 而无需重组人促红细胞生成素治疗, 因此推测

高 BMI 可通过高瘦素血症的作用刺激造血。

不论是实验组还是对照组血液透析患者治疗前瘦素与 BMI 均呈正相关, 但治疗后实验组瘦素与 BMI 相关性消失, 而对照组瘦素与 BMI 仍呈正相关, 推测重组人促红细胞生成素治疗引起两者相关性消失, 重组人促红细胞生成素治疗对高瘦素血症有效。

综上所述, 重组人促红细胞生成素在有效治疗肾性贫血的同时, 可降低血液透析病人体内的瘦素水平, 对于提高透析病人的生活质量有积极意义。由于本试验观察时间有限及样本量偏小, 尚难于评估重组人促红细胞生成素治疗在降低血瘦素水平的长期作用, 需进行大样本的长期研究以明确重组人促红细胞生成素对高瘦素血症的影响。

参考文献:

- [1] Johansen KL, Mulligan K, Tai V, *et al.* Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9(6): 1080-4.
- [2] Rodriguez-Carmona A, Perez Fontan M, Cordido F, *et al.* Hyperleptinemia is not correlated with markers of protein malnutrition in chronic renal failure. A cross-sectional study in predialysis, peritoneal dialysis and hemodialysis patients [J]. *Nephron*, 2000, 86(3): 274-80.
- [3] Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F, *et al.* Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(7): 1303-9.
- [4] Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, *et al.* Decreased cerebrospinal fluid/serum Leptin ratio in obesity: A possible mechanism for Leptin resistance [J]. *Lancet*, 1996, 348(9021): 159-61.
- [5] Ikizler TA, Wingard RL, Sun M, *et al.* Increased energy expenditure in hemodialysis patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7(12): 2646-53.
- [6] Landt M, Ludbrook PA, Billadello JJ. Role of protein binding in renal elimination of leptin [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 59(1): 44-8.
- [7] Cumin F, Baum HP, Levens N. Mechanism of Leptin removal from the circulation by the kidney [J]. *J Endocrinol*, 1997, 155(3): 577-85.
- [8] Young GA, Woodrow G, Kendall S, *et al.* Increased plasma Leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12(11): 2318-23.
- [9] Vuagnat BA, Pierroz DD, Lalaoui M, *et al.* Evidence for a Leptin-neuropeptide Y axis for the regulation of

(下转第 455 页 to page 455)

讨其检测准确性的影响因素,我们对EBCT冠状动脉造影与选择性造影进行了节段对比分析。

Schmermund 等^[7]发现CT造影能清晰显示72%(12段法)或88%(8段法)的冠状动脉节段,诊断狭窄节段的敏感性和特异性分别为82%和88%(12段法)。我们的结果与之相似,EBCT造影三维重建图像可清晰辨认和评价的冠状动脉节段占79.5%;EBCT造影检测节段病变总的敏感性、特异性、准确性、阳性和阴性预测值分别为81.0%、95.9%、93.6%、79.1%和96.4%。但我们进一步比较了各节段检测情况的差异,发现各冠状动脉节段按可进行评价的比例依次为左主干、左前降支近段、左回旋支近段、前降支中段、右冠近段、前降支远段、右冠中段、回旋支远段和右冠远段;左主干和前降支可评价节段的比例及病变诊断价值显著高于左回旋支和右冠状动脉,同一支血管中近段可评价的比例及诊断价值显著高于远段。表明EBCT造影对冠状动脉的评价和病变检测不仅受血管解剖部位的影响,还与血管的大小有关。EBCT造影难以清晰显示左回旋支和右冠状动脉以及血管远段的主要原因包括心脏搏动产生伪影、中段远段管腔直径较小及血管完全闭塞等^[7,8]。

参考文献:

- [1] Moshage WE, Achenbach S, Seese B, *et al.* Coronary artery stenosis: three-dimensional imaging with electrocardiographically triggered, contrast agent-enhanced, electron-beam CT [J]. *Radiology*, 1995, 196(5): 707-14.
- [2] 罗初凡, 李向民, 杜志民, 等. 经静脉电子束CT冠状动脉造影的临床应用 [J]. *中华放射学杂志*, 2002, 36(12): 1104-7.
- [3] Budoff MJ, Oudiz RJ, Zalace CP, *et al.* Intravenous three-dimensional coronary angiography using contrast enhanced electron beam computed tomography [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 83(6): 840-5.
- [4] 戴汝平, 吕滨, 张少雄, 等. EBCT血管造影及三维重建在冠状动脉搭桥术后的临床应用 [J]. *中华放射学杂志*, 1998, 32(1): 90-4.
- [5] American Heart Association Committee Report. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease [J]. *Circulation*, 1975, 51(1): 7-34.
- [6] Pennell DJ, Bogren HG, Keegan J, *et al.* Assessment of coronary artery stenosis by magnetic resonance imaging [J]. *Heart*, 1996, 75(1): 127-33.
- [7] Schmermund A, Rensing BJ, Sheedy PF, *et al.* Intravenous electron-beam computed tomographic coronary angiography for segmental analysis of coronary artery stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31(8): 1547-54.
- [8] Rensing BJ, Bongaerts AH, van Geuns RJ, *et al.* *In vivo* assessment of three-dimensional coronary anatomy using electron beam computed tomography after intravenous contrast administration [J]. *Heart*, 1999, 82(4): 523-5.
- [9] (上接第451页 from page 451) growth hormone secretion in the rat [J]. *Neuroendocrinology*, 1998, 67(5): 291-300.
- [10] Kokot F, Wiecek A, Mesjasz J, *et al.* Influence of long-term recombinant human erythropoietin (rHuEpo) therapy on plasma Leptin and neuropeptide Y concentration in haemodialysed uraemic patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(5): 1200-5.
- [11] Aguilera A, Bajo MA, Diez JJ, *et al.* Effects of human recombinant erythropoietin on inflammatory status in peritoneal dialysis patients [J]. *Adv Perit Dial*, 2002, 18: 200-5.
- [12] Cioffi JA, Shafer AW, Zupacic TJ, *et al.* Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of Leptin in hematopoiesis and reproduction [J]. *Nat Med*, 1996, 2(5): 585-9.
- [13] Takeda A, Toda T, Shinohara S, *et al.* Factors contributing to higher hematocrit levels in hemodialysis patients not receiving recombinant human erythropoietin [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(1): 104-9.

(编辑 黄小延)

(编辑 黄小延)