

## 血液透析患者促红素敏感性与胰岛素抵抗相关性研究

朱昭章, 邹凡, 方如美\*

(中国人民解放军第303医院肾病科, 广西 南宁 530021)

**【摘要】** 目的 探讨维持血液透析(MHD)患者促红素敏感性与胰岛素抵抗的相关性。方法 检测12例糖尿病肾病MHD患者、66例非糖尿病肾病MHD患者及12例健康对照者临床及生化指标,以rHuEPO用量/Hb比值(rHuEPO/Hb)作为促红素反应性指标、计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。结果 糖尿病肾病组及非糖尿病肾病组均存在促红素低反应,分别为56.6%和32.4%。糖尿病肾病组维持血液透析患者甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、甲状旁腺激素(iPTH)、脂蛋白a(Lpa)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、HOMA-IR均较非糖尿病肾病组及正常组增高( $P<0.05$ ),糖尿病肾病组增高更为明显,此外糖尿病肾病组血清白蛋白下降更为明显( $P<0.05$ );相关分析提示rHuEPO/Hb比值与Alb( $r=-0.166, P<0.05$ )、HDL( $r=-0.233, P<0.05$ )呈负相关,与iPTH( $r=0.382, P<0.05$ )、TG( $r=0.258, P<0.05$ )、hs-CRP( $r=0.399, P<0.05$ )和HOMA-IR( $r=0.416, P<0.05$ )呈正相关,进一步行偏相关分析,结果示rHuEPO/Hb与HOMA-IR呈正相关( $r=0.461, P<0.05$ )。结论 维持血液透析患者促红素反应性与胰岛素抵抗密切相关。

**【关键词】** 血液透析;肾性贫血;促红细胞生成素;胰岛素抵抗

**【中图分类号】** R459.54 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2012)02-003-04

**Relationship between insulin resistance and erythropoietin sensitivity in patients with maintenance hemodialysis.** ZHU Zhao-zhang, ZOU Fan, FANG Ru-mei. Department of Nephrology, the 303<sup>th</sup> Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Nanning 530021, Guangxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the relevance between erythropoietin sensitivity and insulin resistance

作者简介:朱昭章(1981—),男,广西南宁市人,住院医师,硕士。

\*通讯作者:方如美。E-mail:ahui.cheng@163.com

常肠黏膜组织中的表达( $P=0.023$ )。Curran等<sup>[10]</sup>用免疫组化法检测了90例Dukes'C结肠癌患者肿瘤组织中MMP-13的表达,发现MMP-13的表达强弱与患者的术后生存期呈反比,MMP-13是决定结肠癌患者预后和生存的独立因素。

虽然MMP-13在乳腺癌、结肠癌、软骨肉瘤中的表达与患者预后和生存密切相关,但其在胶质瘤中的表达研究资料尚不多。本研究结果显示,MMP-13在胶质母细胞瘤组织中总表达率为77.4%,Kaplan-Meier生存曲线分析和Log-rank检验比较,MMP-13强表达组术后生存期明显低于弱表达组,这表明MMP-13在胶质母细胞瘤中的表达可能与肿瘤的恶性增殖、侵袭等生物学行为密切相关,并影响胶质母细胞瘤患者的预后和术后生存。对于其通过影响哪些靶分子或靶基因来促进胶质母细胞瘤的增殖和侵袭,还有待于进一步的实验研究。

### 参考文献

- [1] Klinge U, Rosch R, Junge K, et al. Different matrix micro-environments in colon cancer and diverticular disease [J]. Int J Colorectal Dis, 2007, 22(5): 515-520.
- [2] Morrison CJ, Butler GS, Rodríguez D. Matrix metalloproteinase proteomics: substrates, targets, and therapy [J]. Curr Opin Cell Biol,

2009, 21(5): 645-653.

- [3] Tirapelli LF, Bolini PH, Tirapelli DP, et al. Caspase-3 and Bcl-2 expression in glioblastoma: an immunohistochemical study [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2010, 68(4): 603-607.
- [4] Clarke J, Butowski N, Chang S. Recent advances in therapy for glioblastoma [J]. Arch Neurol, 2010, 67(3): 279-283.
- [5] Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2001, 17(1): 463-516.
- [6] Knauper V, Lopez-Otin C, Smith B, et al. Biochemical characterization of human collagenase-3 [J]. J Biol Chem, 1996, 271(3): 1544-1550.
- [7] Deng SJ, Bickett DM, Mitchell JL, et al. Substrate specificity of human collagenase 3 assessed using a phage-displayed peptide library [J]. J Biol Chem, 2000, 275 (40): 31422-31427.
- [8] Zhang B, Cao XC, Liu YX, et al. Tumor-derived matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) correlates with poor prognoses of invasive breast cancer [J]. BMC Cancer, 2008, 8 (8): 83-92.
- [9] Roeb E, Arndt M, Jansen B, et al. Simultaneous determination of matrix metalloproteinase (MMP)-7, MMP-1, -3, and -13 gene expression by multiplex PCR in colorectal carcinomas [J]. Int J Colorectal Dis, 2004, 19 (10): 518-524.
- [10] Curran s, Dundas SR, Buxton J, et al. Matrix metalloproteinase/tissue inhibitors of matrix metalloproteinase phenotype identifies poor prognosis colorectal Cancers [J]. Clinical Cancer Research, 2004, 10 (24): 8229-8234.

(收稿日期:2011-08-29)

in patients with maintenance hemodialysis. **Methods** The clinical and laboratory data were measured in 12 patients with diabetic nephropathy (group A) and 66 patients without diabetic nephropathy (group B) as well as 12 healthy individuals (the control group). The insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated by erythropoietin response index, which regarded as the ratio of the dosage of rHuEPO and Hb. **Results** Erythropoietin hyporesponsiveness occurred both in group A and group B, and the erythropoietin response indexes were 56.6% and 32.4%, respectively. Patients in group A and group B had significantly higher serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL), parathyroid hormone (PTH), lipoprotein a (Lpa), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and HOMA-IR ( $P<0.05$ ) but significantly lower serum albumin ( $P<0.05$ ) than the control group. The changes in group A were more profound. There was a significant negative correlation between (rHuEPO/Hb) ratio and serum albumin ( $r=-0.166$ ,  $P<0.05$ ), high-density lipoprotein ( $r=-0.233$ ,  $P<0.05$ ), and a significant positive correlation between (rHuEPO/Hb) ratio and parathyroid hormone ( $r=0.382$ ,  $P<0.05$ ), high-sensitivity C-reactive protein ( $r=0.258$ ,  $P<0.05$ ), and HOMA-IR ( $r=0.416$ ,  $P<0.05$ ) in the two groups. There was a significant independent positive correlation between (rHuEPO/Hb) ratio and HOMA-IR ( $r=0.461$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** Insulin resistance is associated with erythropoietin responsiveness in patients with maintenance hemodialysis.

**【Key words】** Hemodialysis; Renal anemia; Erythropoietin; Insulin resistance

大部分维持血液透析(MHD)患者接受重组人促红细胞生成素(促红素, rHuEPO)治疗后,其血红蛋白能达到理想水平,但尚有约1/4的患者疗效不佳,产生rHuEPO抵抗<sup>[1]</sup>。胰岛素抵抗(IR)是指机体对胰岛素的反应减退,正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态即胰岛素敏感细胞对胰岛素介导的葡萄糖摄取及处置的抵抗,常伴有高胰岛素血症。研究表明,IR及高胰岛素血症与肾脏疾病的发生密切相关<sup>[2-3]</sup>。导致rHuEPO治疗抵抗有多种因素,胰岛素抵抗对促红素反应性影响报道甚少,本文旨在探讨两者的相关性,以其为肾性贫血的治疗提供线索。

## 1 资料与方法

1.1 入选标准 常规血液透析6个月以上,常规补铁,监测铁蛋白 $>200$  ng/ml且 $<800$  ng/ml,转铁蛋白饱和度大于20%且小于50%,所有患者均予重组人促红细胞生成素治疗[100 U/(kg·周)],分2~3次皮下注射,均于透析后皮下注射(克隆怡宝)最近3个月内无出血或输血史,除肾性贫血外无血液系统疾病,并排除各种感染、严重营养不良、肿瘤、严重心衰及活动性系统疾病,近期未使用过免疫抑制剂。所有入选患者每次血透采用聚砜膜透析器及碳酸氢盐透析液,透析液流量500 ml/min,血流量200~300 ml/min,透析频率2~3次/周,3~4 h/次,维持尿素清除指数(Kt/V)值均 $>1.2$ 。

1.2 研究对象 在患者知情同意下选择2008年1月至2011年1月在我院住院和门诊接受维持性透析的具有完整资料的糖尿病肾病患者12例,其中男8例,女4例,平均(58.20±22.80)岁,非糖尿病肾病患者66例,其中男43例,女23例,平均(54.20±12.20)岁,透析龄6~22个月,非糖尿病肾病患者原发病为慢性肾小球肾炎33例,高血压肾病13例,痛风性肾病5

例,慢性梗阻性肾病5例,多囊肾4例,其他6例。同时选择年龄、性别匹配的12例健康体检者作为对照组,其中男7例,女5例,平均(53.3±25.20)岁。

1.3 研究方法 (1)对所有受检者测量身高(m)、透析后干体重(kg)、近12周末平均每周促红素使用总量。(2)于透析日空腹取静脉血测血红蛋白(Hb)、血肌酐(Scr)、血白蛋白(Alb)、空腹血糖(FPG)、胰岛素(FIN)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白a (Lpa)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、甲状旁腺激素(iPTH)。(3)以最近12周平均每周促红素使用总量与血红蛋白比值(rHuEPO/Hb)作为促红素敏感性指标;采用稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评估胰岛素抵抗程度,  $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素(mU/L)} \times \text{空腹血糖(mmol/L)} / 22.5$ ; 体重指数(BMI) = 体质量(Kg) / 身高(m<sup>2</sup>)。

1.4 统计学处理 采用SPSS13.0软件包进行分析。计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。计量资料两组间比较用 $t$ 检验,多组间的比较采用单因素方差分析;率的比较采用 $\chi^2$ 检验,相关性研究计量资料采用Pearson相关、计数资料采用Spearman相关分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。HOMA-IR为偏态分布,以自然对数转换值进行分析。

## 2 结果

2.1 组间各项指标比较 rHuEPO/Hb比值的中位数为10.88,以 $>10.88$ 定义为促红素低反应,糖尿病肾病组及非糖尿病肾病组均存在促红素低反应,分别为56.6%和32.4%,两组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。糖尿病肾病组、非糖尿病肾病组与正常对照组相比,性别、年龄、BMI比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),基线

具有可比性,但两组均有明显增高的TG、TC、LDL、iPTH、Lpa ( $P<0.05$ ),同时hs-CRP、HOMA-IR也明显增高( $P<0.05$ ),而其中糖尿病肾病组TG、LDL、Lpa、hs-CRP、HOMA-IR均较非糖尿病肾病组增高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),此外两组Alb、HDL-C均较正常组低( $P<0.05$ ),糖尿病肾病组Alb下降更为明显,与非糖尿病肾病组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 组间各项指标比较(例,  $\bar{x}\pm s$ )

项目	糖尿病肾病 (n=12)	非糖尿病肾病组 (n=66)	对照组 (n=12)
性别(男/女)	8/4	43/23	7/5
年龄(岁)	58.20±22.80	54.20±12.20	53.3±25.20
BMI	24.66±2.71	24.77±2.47	23.65±3.67
Alb(mg/L)	31.36±8.68**	38.22±7.32*	55.33±6.17
iPTH(pg/mol)	472.76±112.14*	388.77±96.23*	42.23±13.77
TG(mmol/L)	5.13±1.66**	4.56±1.88*	1.22±0.98
TC(mmol/L)	6.08±1.69*	5.86±1.12*	4.06±0.87
HDL(mmol/L)	0.92±0.32*	0.99±0.44*	1.45±0.38
LDL(mmol/L)	5.19±1.27**	4.81±1.29*	1.08±0.47
Lpa(mg/L)	650.18±190.67**	580.17±220.22*	180.17±110.11
hs-CRP(mg/L)	8.58±2.25**	5.26±2.58*	0.56±0.21
HOMA-IR	8.39±1.89**	6.44±2.37*	2.85±2.21
促红素低反应 发生率(%)	56.6 <sup>△</sup>	32.4	-

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与对照组、非糖尿病肾病组比较,\*\* $P<0.05$ ;与非糖尿病肾病组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。

2.1 rHuEPO/Hb 相关分析结果 单因素相关分析表明,rHuEPO/Hb 比值与Alb ( $r=-0.166$ ,  $P<0.05$ )、HDL ( $r=-0.233$ ,  $P<0.05$ )呈负相关,与iPTH ( $r=0.382$ ,  $P<0.05$ )、TG ( $r=0.258$ ,  $P<0.05$ )、hs-CRP ( $r=0.399$ ,  $P<0.05$ )和HOMA-IR ( $r=0.416$ ,  $P<0.05$ )呈正相关,见表2。进一步行偏相关分析,结果显示rHuEPO/Hb与HOMA-IR呈正相关( $r=0.461$ ,  $P<0.05$ ),说明HOMA-IR是rHuEPO/Hb的独立相关因素。

表2 rHuEPO/Hb 相关分析结果

项目	R值	P值
Alb	-0.166	<0.05
TG	0.258	<0.05
HDL	-0.233	<0.05
hs-CRP	0.399	<0.05
HOMA-IR	0.416	<0.05

### 3 讨论

自将rHuEPO应用于治疗慢性肾衰透析患者的肾性贫血以来,大多数透析患者应用重组人红细胞生成素后血红蛋白(Hb)能达到靶目标值,他们的生活质量大为改善,但仍有少数透析患者Hb不能达到靶目

标值,称为促红细胞生成素低反应性,主要是由于铁剂缺乏和促红素用量偏低,此外感染/炎症、营养不良、继发性甲状旁腺机能亢进、铝中毒等均可引起EPO低反应性。

本研究中入选病例基本排除了铁缺乏及透析不充分,结果提示糖尿病组及非糖尿病组均存在促红素低反应,分别为56.6%和32.4%,糖尿病组MHD患者更为明显。组间比较及相关分析均提示Alb、TG、HDL、hs-CRP、HOMA-IR为促红素敏感性的影响因素,进一步行偏相关分析排除Alb、iPTH、Apa、hs-CRP的影响后,rHuEPO/Hb与HOMA-IR独立相关。以上结果表明,提示在排除机体铁缺乏、继发性甲状旁腺功能亢进、脂代谢异常、炎症反应影响的情况下,HOMA-IR是影响rHuEPO疗效的主要因素之一。与本研究结果类似,Abe等<sup>[4]</sup>研究发现,胰岛素抵抗与促红素低反应性相关,糖尿病维持血液透析患者更易发生胰岛素抵抗和促红素低反应性,可进一步推断胰岛素抵抗和促红素低反应性有关。许多文献报道,糖尿病肾病患者比非糖尿病肾病患者更易发生肾性贫血<sup>[5-6]</sup>,即使在肾功能减退时发病率也更高<sup>[7-9]</sup>。这可能与胰岛素样生长因子、糖基化终末产物、早期大量蛋白丢失和自主神经病变等因素有关<sup>[10-11]</sup>。

IR即胰岛素的敏感性下降,是指机体胰岛素的靶组织器官(肝脏、肌肉、脂肪组织)对胰岛素的反应敏感性降低、受损或丧失而产生一系列病理变化和临床症状,它包括糖、脂肪及蛋白质代谢、血管内皮功能以及基因表达等方面的功能异常。多项研究表明,IR及高胰岛素血症与肾脏疾病的发生密切相关<sup>[2,12]</sup>。终末期肾脏病患者中普遍存在IR现象,上海市调查结果显示,CRF患者中有IR者占47.0%,尿毒症中约为80%<sup>[13]</sup>,美国非糖尿病肾病CRF患者的研究结果进一步证实了这一现象<sup>[14]</sup>。研究表明IR可能通过下列机制导致肾损害:①使肾小球内压力增高,从而导致微量白蛋白尿;②促进胰岛素样生长因子、转化生长因子- $\beta_1$ 、结缔组织生长因子、纤溶酶原激活抑制物-1等物质分泌而加重肾损害;③激活肾素-血管紧张素系统,改变血管内皮细胞内皮素-1和一氧化氮的比例加重肾损害;④激活氧化应激反应<sup>[15]</sup>。终末期肾脏病患者中IR的发生率显著高于正常人群,可能与胰岛素清除减少、胰岛素结合活性降低、贫血、尿毒症毒素蓄积、运动减少、代谢性酸中毒、继发性甲状旁腺功能亢进、维生素D缺乏和炎症等有关<sup>[16]</sup>。IR可以引起尿毒症患者脂代谢紊乱,本研究也发现,无论糖尿病组或非糖尿病MHD患者均合并有TG、TC、LDL、Lpa

增高,IR可导致葡萄糖摄取和对游离脂肪酸的抑制减弱,可导致肝脏合成和分泌极低密度脂蛋白胆固醇和甘油三脂量的增加,且胰岛素抵抗时,脂蛋白酯酶的活性减弱,极低密度脂蛋白胆固醇和甘油三脂的清除减少,而肝酯酶和胆固醇转移蛋白活性反而升高,这些形成特异的高低密度脂蛋白、高甘油三脂、低高密度脂蛋白的脂质结果。这些紊乱已被证明能增加尿毒症患者心血管疾病发病的危险性,从而导致终末期肾病患者的死亡率增加。

本研究发现rHuEPO/Hb与hs-CRP呈正相关,提示微炎症状态是导致促红素低反应的相关因素之一。hs-CRP是急性时相反应蛋白的主要成分之一,可作为慢性肾功能衰竭(CRF)和维持性血液透析患者慢性微炎症状态的标志物<sup>[17]</sup>。Kaysen<sup>[18]</sup>认为,由于氧化应激增强、糖基化终产物在肾衰竭时清除减少,肾衰竭本身可以导致炎症应答,使急性时相反应蛋白升高。McIntyre等<sup>[19]</sup>发现血液透析患者中高达53%的患者CRP升高。血液透析患者CRP升高的原因尚未完全明了,可能与透析液的内毒素及其产物跨膜进入血循环,或与透析膜生物不相容性等因素诱导炎性细胞因子产生有关<sup>[20]</sup>。同时胰岛素抵抗和脂质代谢异常也可能加重尿毒症的微炎症反应,尤其是脂质代谢紊乱可导致血管内皮损伤而加重微炎症状态。MHD患者存在微炎症反应,由此我们推测尿毒症及血液透析时长期微炎症状态可能通过某种途径导致及加重促红素低反应。

研究发现,糖尿病组、非糖尿病组MHD患者iPTH水平均较正常组明显增高,但相关分析却未发现rHuEPO/Hb与iPTH具有相关性,与既往研究存在差异,可能与研究对象选择差异有关。因此我们推测,胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、微炎症状态存在相互作用并形成恶性循环,胰岛素抵抗可能为中心环节。及早防治和改善胰岛素抵抗、血脂紊乱、减少或降低微炎症状态及阻断三者的相互作用,对于提高促红素敏感性、提高血液透析患者生活质量有极其重要的意义。

#### 参考文献

- [1] Cameron JS. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14(Suppl 2): 61-65.
- [2] Mlinar B, Marc J, J anez A, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases [J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 375 (1-2): 20-35.
- [3] Peralta CA, Kurella M, Lo JC, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15: 361-365.
- [4] Abe M, Okada K, Soma M, et al. Relationship between insulin resistance and erythropoietin responsiveness in hemodialysis patients [J]. *Clin Nephrol*, 2011, 75(1): 49-58.
- [5] Mc Gill JB, Bell DS. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2006, 20: 262- 272.
- [6] Al Khoury S, Afzali B, Shah N, et al. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney diseases prevalence and predictors [J]. *Diabetologia*, 2006, 49: 1183-1189.
- [7] Ritz E. Anemia and diabetic nephropathy [J]. *Curr Diab Rep*, 2006, 6: 469-472.
- [8] Mojiminiyi OA, Abdella NA, Zaki MY, et al. Prevalence and associations of low plasma erythropoietin in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabet Med*, 2006, 23: 839- 844.
- [9] Lorber D, Reddan D. Clinical characteristics of chronic kidney disease patients with and without diabetes: a subanalysis of the PAERI study [J]. *Clin Nephrol*, 2006, 66: 11-16.
- [10] Thomas MC, Cooper ME, Rossing K, et al. Anaemia in diabetes: Is there a rationale to TREAT? [J]. *Diabetologia*, 2006, 49: 1151-1157.
- [11] 黄效维, 麦慈光, 何 静. 糖尿病肾病是早期慢性肾功能不全贫血的加重因素[J]. *现代临床医学生物工程学杂志*, 2001, 7(1): 48, 78.
- [12] Peralta CA, Kurella M, Lo JC, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15: 361-365.
- [13] 林 善. 肾脏疾病中的胰岛素抵抗[J]. *国外医学: 内分泌学分册*, 2002, 22(5): 283.
- [14] Chen J, Muntner P, Hamm L, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(3): 469-447.
- [15] Savage DB, Petersen KF, Shulman G. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87 (2): 507-520.
- [16] Diez JJ, Iglesias P, Fernandez-Reyes MJ, et al. Serum concentrations of leptin adiponectin and resistin and their relationship with cardiovascular disease in patients with end stage renal disease [J]. *Clin Endocrinol*, 2005, 62(2): 242-249.
- [17] 李学旺, 李 航. 炎症是脂质异常介导的动脉粥样硬化和肾脏损害的中心环节[J]. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21(19): 499-501.
- [18] kaysen GA. C-reactive protein: a story half told [J]. *Semi Dial*, 2000, 13: 143-146.
- [19] McIntyre C, Harper I, Macdougall IC, et al. Serum C-reactive protein marker for infection and inflammation in regular dialysis patients [J]. *Nephrol*, 1997, 48(6): 371-374.
- [20] Schomig M, Erisenhardt A, Ritz E. The microinflammatory state of uremia [J]. *Blood Purif*, 2000, 18(4): 327-335.

(收稿日期:2011-08-22)