

本文引文格式:鲍美霜,王洁,肖宇,等. Hcpidin/SF 比值在维持性腹膜透析患者中的临床价值分析[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(6): 751-756.

【论著与临床报道】

Hcpidin/SF 比值在维持性腹膜透析患者中的临床价值分析

鲍美霜¹, 王洁², 肖宇², 马瑞莺², 黄芳¹, 黄石凤¹, 马超丽¹

(1. 右江民族医学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨 Hcpidin/SF 比值在维持性腹膜透析(maintenance peritoneal dialysis, MPD)患者中的潜在临床价值。方法 (1)以本中心维持性腹膜透析患者为研究对象,同期健康体检者为对照组,收集各项实验室检测指标。(2)运用 ELISA 方法检测血清可溶性转铁蛋白受体(sTfR)、总铁结合力(TIBC)、铁调素(Hcpidin),计算 Hcpidin/SF 比值及转铁蛋白饱和度(TSAT), $TSAT = SI/TIBC \times 100\%$ 。(3)根据实验结果对 MPD 患者进行分组:① $TSAT \geq 20\%$ 为铁充足组(A组);② $TSAT < 20\%$ 且 $SF \geq 100 \mu g/L$ 为功能性缺铁组(B组);③ $TSAT < 20\%$ 且 $SF < 100 \mu g/L$ 为绝对性缺铁组(C组),健康体检者为对照组(D组),用统计学分析以上4组间各项指标的差异及进行 Spearman 相关性分析。结果

①MPD患者中A组、B组、C组与D组相比,C反应蛋白(CRP)、白细胞(WBC)、红细胞分布密度CV值(RDW-CV)、红细胞分布宽度SD值(RDW-SD)、血磷(P)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、Hcpidin、Hcpidin/SF均高于D组($P < 0.05$),血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)、白蛋白(Alb)、TIBC、sTfR、TSAT均低于D组($P < 0.05$);②B组 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、Hcpidin、Hcpidin/SF均比A组高,SI比A组低($P < 0.05$);B组Hcpidin、Hcpidin/SF比C组高,TIBC比C组低($P < 0.05$);C组Hcpidin/SF、TIBC比A组高,SI、Hcpidin比A组低($P < 0.05$);③Spearman相关性分析显示,Hcpidin/SF与CRP、Hcpidin呈强正相关($r = 0.449, 0.610, P < 0.001$),与SF、SI、Hb呈强负相关($r = -0.578, -0.615, -0.353, P < 0.001$)。结论 ①CKD患者普遍存在贫血及处在不同状态的铁缺乏;②Hcpidin/SF与炎症反应相关;③Hcpidin/SF升高提示CKD患者发生功能缺铁,对临床诊断MPD患者发生功能性缺铁具有一定的诊断价值。

关键词:腹膜透析;Hcpidin/SF;铁调素;功能性缺铁

中图分类号:R459.5

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2021)06-0751-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.06.010

Clinical value of Hcpidin/SF ratio in patients with maintenance peritoneal dialysis

Bao Meishuang¹, Wang Jie², Xiao Yu², Ma Ruiying², Huang Fang¹, Huang Shifeng¹, Ma Chaoli¹

(1. Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;

2. The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the potential clinical value of Hcpidin/SF ratio in patients with maintenance peritoneal dialysis (MPD). **Methods** (1) Patients with MPD in our center were selected as the research subjects, and healthy subjects examined physically at the same period were selected as the control group. Various laboratory test indicators were collected. (2) ELISA was employed to detect the soluble transferrin receptor (sTfR), total iron binding capacity (TIBC) and Hcpidin in the serum of these subjects. Hcpidin/SF ratio and TSAT (transferrin saturation) were calculated with the formula $TSAT = SI/TIBC \times 100\%$.

基金项目:广西医疗卫生适宜技术与开发项目(201404-01);百色市医学研究与技术开发计划项目(百科计20170809)

第一作者简介:鲍美霜(1994-),女,在读硕士研究生,研究方向:肾脏病学,E-mail:2582718472@qq.com

通讯作者简介:王洁(1969-),女,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:慢性肾脏病基础与临床,E-mail:yyfywj@126.com

(3) Patients with MPD were grouped according to the experiment results: ①Patients with $TSAT \geq 20\%$ as the iron sufficient group (group A); ②Patients with $TSAT < 20\%$ and $SF \geq 100 \mu\text{g/L}$ as the functional iron deficiency group (group B); ③Patients with $TSAT < 20\%$ and $SF < 100 \mu\text{g/L}$ as the absolute iron deficiency group (group C). Healthy subjects as the control group (group D). This study made an analysis of the differences of all indicators among the above 4 groups and Spearman correlation analysis was conducted. **Results** ①Compared with group D, C reactive protein (CRP), white blood cell (WBC), coefficient of variation of red blood cell distribution width (RDW-CV), standard deviation of red blood cell distribution width (RDW-SD), phosphorus (P), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), Heparin, Heparin/SF of MPD patients in group A, B and C were higher than those in group D ($P < 0.05$), while hemoglobin (Hb), red blood cell count (RBC), albumin (Alb), TIBC, sTfR and TSAT were lower than those in group D ($P < 0.05$). ②The levels of $\beta 2$ -microglobulin ($\beta 2$ -MG), Heparin and Heparin/SF in group B were higher than those in group A, and SI was lower than that in group A ($P < 0.05$). Heparin and Heparin/SF in group B were higher than those in group C, and TIBC was lower than that in group C ($P < 0.05$). Heparin/SF and TIBC in group C were higher than those in group A, while SI and Heparin were lower than those in group A ($P < 0.05$). ③Spearman correlation analysis showed that Heparin/SF was strong positively correlated with CRP and Heparin ($r = 0.449, 0.610, P < 0.001$), and strong negatively correlated with SF, SI and Hb ($r = -0.578, -0.615, -0.353, P < 0.001$). **Conclusion** ①Anemia and iron deficiency of different degree are common in CKD patients. ②Heparin/SF is associated with inflammatory response. ③Increased Heparin/SF indicates functional iron deficiency in CKD patients, which has certain value for the clinical diagnosis of functional iron deficiency in patients with MPD.

Key words: peritoneal dialysis; Heparin/SF; Heparin; functional iron deficiency

近年来,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的患病率在全球范围内呈上升趋势,在美国、澳大利亚等发达国家中,CKD患病率为11%^[1],中国预计超过10.8%^[2]。肾性贫血是CKD最常见的并发症之一,贫血可加速慢性肾脏病的进展、损害全身各个器官功能。CKD患者肾皮质产生促红细胞生成素(EPO)不足及铁的缺乏是导致肾性贫血的主要原因,而铁的缺乏进一步影响重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rHuEPO)的治疗效果。多项研究表明,CKD患者铁缺乏与死亡率和心力衰竭风险显著增加有关^[3-4],而过量的铁而可通过破坏DNA、蛋白质和脂质膜等导致氧化应激,即器官组织铁中毒,如肝脏铁沉积而至肝功能损害。故了解铁的储存状况和循环铁对诊断和治疗肾性贫血具有重要意义。目前较好地评价铁贮存的方法是测定骨髓铁,但该方法麻烦、耗时且具有创伤性。传统的评价机体铁状态的指标有很多,但在CKD中,这些指标很多受肾衰竭和伴随的炎症影响,不能很好地反映铁的真实状态,铁状态的精准评估仍是挑战。铁调素(Heparin)是由肝脏合成并分泌的一种抗菌多肽,抑制铁的吸收及利用,在CKD患者铁代谢中起到关键调控作用,血清铁蛋白(SF)是目前唯一有效的铁储存标志,但在炎症感染、合并肝脏疾病、恶性肿瘤等中其往往会升高,故单用来评价铁状态其灵敏度极差。Heparin/SF比

值是衡量Heparin表达是否适宜铁超载的指标,以往用于肝脏疾病(如病毒性和自身免疫性肝炎)和血液系统疾病(如遗传性血色素沉着病和遗传性溶血性贫血)的研究,在CKD患者中鲜有研究。本文中笔者通过探讨Heparin/SF比值在维持性腹膜透析(MPD)患者中的潜在价值,试图为临床精准评价CKD患者铁状态提供参考作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年10月—2021年9月在我院规律返院复诊的MPD患者90例为研究对象,均每日规律更换腹膜透析液,4~5次/天,同时选取同期健康体检者30例为对照组,收集的一般资料包括性别、年龄、透析龄、BMI、原发病、EPO治疗时间等。本实验已取得医院伦理委员会同意。MPD患者入选标准:①入选对象均为CKD 5期维持性腹膜透析患者,透析龄 ≥ 3 个月,年龄 ≥ 18 岁, ≤ 75 岁;②接受rHuEPO治疗 ≥ 3 个月;③所有入选患者或家属签署知情同意书。排除标准:①年龄 < 18 岁或 > 75 岁;②维持性腹膜透析不足3个月;③已诊断有血液系统疾病:溶血性疾病、多发性骨髓瘤等;④存在急性或慢性感染或近6个月发生腹膜炎的患者;⑤近3个月有手术、外伤、输血、出血患者;⑥患有严重肝病、严重心力衰竭、恶性肿瘤等。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集 抽取静脉血统一在我院检验科检测白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)、红细胞分布宽度CV值(RDW-CV)、红细胞分布宽度SD值(RDW-SD)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、 β -2微球蛋白(β 2-MG)、胱抑素C(Cys-C)、白蛋白(Alb)、铁蛋白(SF)、血清铁(SI)、C反应蛋白(CRP)、甲状旁腺激素(iPTH)、血清降钙素(CT)、血钙(Ca)、血磷(P)、锌(Zn)、维生素D₃(VitD₃)。收集所有入选对象静脉血3ml,采用由泉州市睿信生物科技有限公司提供的酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒检测血清可溶性转铁蛋白受体(sTfR)、总铁结合力(TIBC)、铁调素(Hepcidin),计算Hepcidin/SF比值及转铁蛋白饱和度(TSAT), $TSAT = SI/TIBC \times 100\%$ 。

1.2.2 根据实验结果进行分组分析 根据实验检测结果对MPD患者进行分组:①TSAT $\geq 20\%$ 为铁充足组(A组,32例);②TSAT $< 20\%$ 且SF $\geq 100 \mu\text{g/L}$ 为功能性缺铁组(B组,42例);③TSAT $< 20\%$ 且SF $< 100 \mu\text{g/L}$ 绝对性缺铁组(C组,16例)。健康体检者为对照组(D组,30例)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件对数据进行分析。以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示符合正态分布的计量资料,非正态分布以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示;计数资料用例数(%)表示;服从正态分布的计量资料组间比较采用单因素方差分析,不服从正态分布则采用秩和检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验;相关性检验采用Spearman相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 90例MPD患者中,男50例(55.56%),女40例(44.44%),年龄19~74岁,平均(45.60 \pm 13.37)岁,透析龄3~110个月,平均(35.3 \pm 2.62)个月。病因分类:原因不明确61例(67.78%),高血压7例(7.78%),IgA 7例(7.78%),肾病综合征4例(4.44%),ANCA 4例(4.44%),糖尿病肾病5例(5.56%),其他2例(2.22%)。4组在年龄、性别比、BMI差异无统计学意义($P > 0.05$),A组、B组、C组MPD患者在透析月龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 不同组别一般人口学资料差异分析

变量	A组 (n=32)	B组 (n=42)	C组 (n=16)	D组 (n=30)	χ^2/F	P
性别					2.737	0.434
男	21	21	8	14		
女	11	21	8	16		
年龄/岁	44.06 \pm 13.04	45.95 \pm 13.29	47.94 \pm 14.65	44.33 \pm 8.01	0.453	0.715
透析龄/月	37.56 \pm 29.87	31.66 \pm 22.43	40.25 \pm 19.71	—	0.888	0.415
BMI/(kg·m ²)	24.11 \pm 3.20	23.11 \pm 3.19	24.09 \pm 2.77	23.51 \pm 2.20	0.879	0.454

注:表内计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。

2.2 不同组别各项实验室结果比较 4组Ca水平差异无统计学意义($P > 0.05$);A、B、C三组MPD患者间Cys-C、iPTH、CT、Zn、VitD₃差异无统计学意义($P > 0.05$);MPD患者中A组、B组、C组与D组相比,CRP、WBC、RDW-CV、RDW-SD、P、Scr、BUN、Hepcidin、Hepcidin/SF均高于D组($P < 0.05$),Hb、RBC、

Alb、TIBC、sTfR、TSAT均低于D组($P < 0.05$)。B组 β 2-MG、Hepcidin、Hepcidin/SF均比A组高,SI比A组低($P < 0.05$);B组Hepcidin、Hepcidin/SF比C组高,TIBC比C组低($P < 0.05$);C组Hepcidin/SF、TIBC比A组高,SI、Hepcidin比A组低($P < 0.05$),见表2。

表2 4组各项实验室指标差异分析

变量	A组 (n=32)	B组 (n=42)	C组 (n=16)	D组 (n=30)	Z/F	P
WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	5.44(4.72~7.61) ^c	6.26(5.03~8.67) ^e	6.30(5.31~7.68) ^f	5.03(3.74~6.04)	14.341	0.020
Hb/(g·L ⁻¹)	94.50(75.50~108.25) ^c	97.00(80.25~107.25) ^e	91.50(83.25~113.00) ^f	149.00(129.75~161.25)	53.450	<0.001
RBC/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	3.33(2.82~4.33) ^c	3.34(3.08~3.83) ^e	3.64(3.09~3.77) ^f	5.07(4.50~5.36)	50.647	<0.001
RDW-CV/%	14.55(13.40~16.20) ^c	14.45(13.00~15.48) ^e	14.15(13.25~16.58) ^f	12.80(12.38~14.08)	18.074	<0.001
RDW-SD/fL	44.65(39.88~48.33) ^c	45.70(43.13~49.65) ^e	45.70(44.23~49.75) ^f	41.35(38.75~44.78)	21.357	<0.001
Alb/(g·L ⁻¹)	34.39 \pm 3.55 ^e	34.68 \pm 5.29 ^e	34.54 \pm 4.41 ^f	46.17 \pm 2.82	57.034	<0.001

表 2(续) 4 组各项实验室指标差异分析

变量	A 组 (n=32)	B 组 (n=42)	C 组 (n=16)	D 组 (n=30)	Z/F	P
β 2-MG/(mg·L ⁻¹)	19.08±5.49 ^a	22.09±6.55	20.57±5.61	—	0.557	0.040
Cys-C/(mg·L ⁻¹)	6.81±1.46	6.71±1.65	6.76±1.76	—	0.034	0.967
iPTH/(pg·ml ⁻¹)	432.45(229.53~619.88)	377.65(171.48~686.55)	378.35(164.15~635.38)	—	0.356	0.837
CT/(pg·ml ⁻¹)	24.47(10.50~39.13)	17.50(13.11~30.07)	17.70(7.40~25.92)	—	2.950	0.229
Scr/(μ mol·L ⁻¹)	1102.50±65.87 ^c	951.24±44.10 ^e	995.75±117.26 ^f	75.77±16.81	71.200	<0.001
BUN/(mmol·L ⁻¹)	19.47±1.21 ^c	18.36±0.81 ^e	18.13±1.92 ^f	4.57±1.47	49.311	<0.001
Ca/(mmol·L ⁻¹)	2.24(2.03~2.35)	2.27(2.11~2.51)	2.24(2.02~2.37)	2.19(2.10~2.26)	4.048	0.256
P/(mmol·L ⁻¹)	1.71±0.59 ^c	1.55±0.48 ^e	1.68±0.56 ^f	1.20±0.17	6.920	<0.001
Zn/(μ mol·L ⁻¹)	8.00±1.73	7.46±2.19	7.22±2.05	—	1.040	0.358
SI/(μ mol·L ⁻¹)	13.48±3.09 ^{abc}	7.34±2.81 ^e	7.72±2.41 ^f	18.07±8.65	31.901	<0.001
SF/(ng·ml ⁻¹)	241.15(185.50~706.35) ^b	232.30(145.28~372.00) ^d	89.45(71.75~96.70) ^f	263.20(158.25~417.50)	40.281	<0.001
VitD ₃ /(ng·ml ⁻¹)	11.56±5.19	12.30±5.51	13.05±5.96	—	0.421	0.658
sTfR/(nmol·L ⁻¹)	32.65(25.67~41.43) ^c	32.80(23.86~42.67) ^e	33.41(23.58~40.01) ^f	56.02(46.50~59.96)	46.266	<0.001
TIBC/(μ mol·L ⁻¹)	49.10(44.16~61.67) ^{bc}	55.35(48.84~60.79) ^{de}	64.24(55.29~98.15) ^f	88.21(73.17~95.56)	48.369	<0.001
TSAT/%	24.81(23.29~27.67) ^{abc}	14.49(10.63~16.26) ^e	12.48(6.00~15.99) ^f	20.14(15.05~27.01)	65.652	<0.001
Hepcidin/(ng·ml ⁻¹)	90.26(75.61~108.36) ^{abc}	202.62(156.77~267.28) ^{de}	54.35(49.85~60.88) ^f	47.89(42.64~60.85)	97.468	<0.001
Hepcidin/SF	0.27(0.12~0.51) ^{abc}	0.79(0.72~1.02) ^{de}	0.65(0.57~0.75) ^f	0.19(0.14~0.33)	71.324	<0.001
CRP/(mg·L ⁻¹)	1.88(1.04~3.89) ^c	2.3(1.20~3.76) ^e	3.99(3.41~4.82) ^f	0.56(0.25~1.31)	64.508	<0.001

注:①表内正态分布计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布计量资料数据以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示;②a:A组与B组比较, $P<0.05$;b:A组与C组比较, $P<0.05$;c:A组与D组比较, $P<0.05$;d:B组与C组比较, $P<0.05$;e:B组与D组比较, $P<0.05$;f:C组与D组比较, $P<0.05$ 。

2.3 不同实验室指标与 Hepcidin/SF 的相关性 Spearman 相关性分析显示, Hepcidin/SF 与 CRP、Hepcidin 呈强正相关($r=0.449, 0.610, P<0.001$), 与 SF、SI、Hb 呈强负相关($r=-0.578, -0.615, -0.353, P<0.001$), 见表 3。

表 3 Spearman 相关性分析

相关指标	Hepcidin/SF	
	r	P
CRP	0.449	<0.001
Hepcidin	0.610	<0.001
SF	-0.578	<0.001
SI	-0.615	<0.001
Hb	-0.353	<0.001

3 讨论

铁是人体必不可少的微量元素,广泛参与人体的生理生化反应。CKD 患者普遍存在不同状态的铁缺乏,铁代谢紊乱是肾性贫血难以纠正的重要原因,且缺铁可能与 CKD 患者发生认知功能障碍有直接或间接关系^[5]。但铁过多也会对人体有害,铁超载除了对各个脏器功能有损害,还可能会增加 ESRD 患者动脉粥样硬化的风险。评估铁代谢的指标有很多,但很多因受多种因素影响而准确性不高,TSAT 是衡量铁状态的重要指标,反应铁的可用性,其联合 SF 是目前最常

用的评估铁状态的指标,但运用起来仍需结合多个铁代谢指标,较繁琐且易受影响。目前没有单一指标可准确预示 CKD 患者的铁状态,特别是提示功能性缺铁,积极探索更准确的铁代谢指标有助于更准确地判断 CKD 患者的铁状态,对指导铁剂治疗及及时进行干预具有重要意义。本研究中,MPD 患者 WBC、RDW-CV、RDW-SD、P、Scr、BUN 明显升高,Hb、RBC、Alb 水平下降,表明随着肾小球滤过率下降,尿毒症毒素清除能力降低,体内代谢紊乱,CKD 患者普遍存在贫血及营养状况较差。本研究纳入的研究对象已排除存在感染的患者,结果中 MPD 患者 CRP、WBC 等炎症指标较高,即微炎症状态,其发生是一种免疫性炎症而非病原微生物感染引起^[6]。以往大量研究表明 CKD 患者血磷偏高血钙降低,但本次研究 MPD 患者血钙水平与健康对照组相比无明显差异,这可能与病例数较少及入选存在偏倚有关。RDW 是评估红细胞变异程度的重要指标,升高表明红细胞大小不均等,多见于缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血^[7],此研究表明 CKD 患者红细胞生成过程因缺铁等原因存在病态造血。CKD 患者锌水平较低,其原因主要为摄入不足及丢失过多,缺锌可加重 CKD 进展^[8],人体红细胞中每摩尔碳酸酐酶含有 1 g 原子锌,缺锌可影响红细胞的运氧功能,本研究中尚未发现不同铁状态下的 MPD 患者锌水平有差异。

TIBC 即血清中转铁蛋白所能结合的最大铁量,反

应转铁蛋白水平,当体内铁缺乏、铁需要量增加时,机体为满足铁的需求而分泌更多的转铁蛋白。本研究中绝对性缺铁组患者 TIBC 明显高于铁储量充足的患者,表明 CKD 患者铁缺乏受铁的转运能力下降影响较小。 β 2-MG 是由淋巴细胞、血小板等产生的一种小分子球蛋白,存在于成熟红细胞和胎盘滋养层细胞外的各种细胞表面,在肾小管上皮细胞中分解破坏。功能性缺铁组患者 β 2-MG 表达较铁代谢正常组高,考虑可能的机制为前者 Heparin 等炎症指标较高,红细胞生成不良及寿命缩短, β 2-MG 释放增多。血清铁是血液中与运铁蛋白结合的铁量,细胞内释放的铁以及从小肠吸收入血的二价铁被氧化成三价铁后与运铁蛋白结合运输到骨髓或其他组织被利用。本实验中功能性缺铁患者铁蛋白水平与铁状态正常患者无明显差异,但血清铁较低,也验证了功能性缺铁的 CKD 患者自身铁储量充足但利用障碍。

细胞内铁释放的唯一通路是膜铁转运蛋白-1(ferroportin-1, FPN-1),是一种跨膜的铁输出蛋白, Heparin 通过诱导 FPN-1 内化和降解来调节铁的储存与释放,在铁代谢异常,尤其是功能性缺铁中发挥了重要作用。本研究中,铁状态正常和功能性缺铁的 MPD 患者 Heparin 升高,且后者升高更明显,而在绝对性缺铁患者中 Heparin 下调,与 Goyal H 等^[9]的研究结果一致,表明 Heparin 的表达受铁状态的调控,肝细胞感知铁储存后分泌更多的 Heparin,抑制铁的吸收及储存铁的释放而下调铁水平。动物实验表明,EPO 可抑制大鼠体内 Heparin 的生成,刺激铁的吸收和储存,但导致肝脏铁沉积,从而引发的铁过载刺激 Heparin 合成的强度高于 EPO 的抑制作用,并可能导致贫血和恶化^[10]。综上,Heparin 预示 CKD 患者发生功能性缺铁需结合患者铁储量状况。铁蛋白是由 24 个亚基高度对称性方式组成的含铁蛋白,每个铁蛋白组成的空壳可容纳 4500 个铁原子^[11]。铁蛋白作为一种急性期反应物,在 CKD 患者中往往会升高,从而刺激铁调素的生成,加重铁利用障碍,形成恶性循环。本研究中功能性缺铁患者 Heparin/SF 升高最明显,且 Heparin/SF 与炎症反应呈正相关,与血清铁、血红蛋白呈负相关,表明 Heparin/SF 升高时铁水平降低,即铁吸收和细胞内铁释放减少的结果,铁利用障碍,加重贫血。既往研究表明,Heparin 的表达与铁蛋白呈正相关^[12-14],Heparin 升高越明显,Heparin/SF 比值越大,Heparin/SF 中和了铁状态对 Heparin 分泌的影响,在我们的猜想中比 Heparin 预示功能性缺铁更准确。而绝对性缺铁患者 Heparin/SF 比值较铁状态正

常患者高,表明 Heparin 并不因铁蛋白水平明显降低而明显下调,虽然铁状态是调节 Heparin 的关键因子,但影响 Heparin 水平的因素多种多样。

综上所述,Heparin/SF 升高提示铁储量充足的 CKD 患者发生功能性缺铁,且比 Heparin 更为准确。当 CKD 患者发生功能性缺铁时,应谨慎补铁并积极降低 Heparin 水平。国内外治疗指南强调 $SF \geq 500 \mu\text{g/L}$ 为铁剂补充的上限。适当的补充 EPO 可抑制铁调素的分泌。有学者发现^[15],口服维生素 C 可降低功能性缺铁患者的 Heparin、hs-CRP 水平,值得反复验证后推广应用。低氧诱导因子(HIF)的发现将肾性贫血的治疗带入了新的时代。荟萃分析^[16]显示,罗沙司他可显著降低 CKD 患者的 Heparin 水平、提高 TSAT 及维持较稳定的血红蛋白水平,功能性缺铁患者改善肾性贫血可优先考虑选择 HIF 抑制剂罗沙司他。

参考文献:

- [1] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic Kidney Disease[J]. Lancet, 2017, 389(10075): 1238-1252.
- [2] Hou YP, Mao XY, Wang C, et al. Roxadustat treatment for anemia in peritoneal dialysis patients: A randomized controlled trial[J]. J Formos Med Assoc, 2021. S0929-6646(21)00250-3. doi:10.1016/j.jfma.
- [3] Mehta RC, Cho ME, Cai X, et al. Iron status, fibroblast growth factor 23 and cardiovascular and kidney outcomes in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2021, 100(6): 1292-1302.
- [4] Cho ME, Hansen JL, Peters CB, et al. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic Veterans with predialysis chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2019, 96(3): 750-760.
- [5] Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, et al. Iron deficiency anaemia[J]. Lancet, 2016, 387(10021): 907-916.
- [6] 黄玉红,王洁.慢性肾脏病所致微炎症状态的研究进展[J].右江民族医学院学报,2021,43(1):128-133.
- [7] 杨志娟,周伟杰. MCV、RDW 联合网织红细胞参数在诊断贫血中的临床价值[J].右江民族医学院学报,2018,40(3):247-249.
- [8] 朱钰钰,陶舒曼,王德光.慢性肾脏病患者锌缺乏的研究进展[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2020,29(3):265-269.
- [9] Goyal H, Mohanty S, Sharma M, et al. Study of anemia in nondialysis dependent chronic kidney disease with special reference to serum hepcidin[J]. Indian J Nephrol, 2017, 27(1):44-50.
- [10] Santos-Silva A, Ribeiro S, Reis F, et al. Heparin in chronic kidney disease anemia[J]. Vitam Horm, 2019, 110:

243-264.

- [11] S Vogt AS, Arsiwala T, Mohsen M, et al. On Iron Metabolism and Its Regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4591.
- [12] 桑源, 杨自君, 翟子涵, 等. 腹膜透析患者血清铁调素与铁代谢的相关性研究[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(18): 3269-3273.
- [13] Chand S, Ward DG, Ng ZV, et al. Serum hepcidin-25 and response to intravenous iron in patients with non-dialysis chronic kidney disease[J]. *J Nephrol*, 2015, 28(1): 81-88.
- [14] 陈兴明, 肖敏, 高娇, 等. 铁调素等铁代谢指标和相关红细胞参数在缺铁性贫血诊断中的价值[J]. *湖南师范大学*

学报(医学版), 2019, 16(5):150-153.

- [15] Ali Mahmoud MZ, Maha Abd EB, Reem Mohsen ES, et al. Effects of Oral Vitamin C on Hepcidin Levels and Erythropoietin Requirements in Functional Iron Deficiency Anemia among Hemodialysis Patients[J]. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2021, 114(Supplement 1); doi:10.1093/QJMED/HCAB100.015.
- [16] Zheng Q, Yang H, Fu X, et al. The efficacy and safety of roxadustat for anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(9):1603-1615.

收稿日期:2021-10-07;修回日期:2021-11-05

(上接第 750 页)

- [14] Ma SL, Sang Tang NL, Wa Lam LC. Association of gene expression and methylation of UQCRC1 to the predisposition of Alzheimer's disease in a Chinese population [J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 76:143-147. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.02.010.
- [15] Shang YY, Zhang F, Li DH, et al. Overexpression of UQCRC2 is correlated with tumor progression and poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(10):1613-1620.
- [16] Putignani L, Raffa S, Pescosolido R, et al. Preliminary evidences on mitochondrial injury and impaired oxidative metabolism in breast cancer[J]. *Mitochondrion*, 2012, 12(3):363-369.
- [17] Streit WJ, Braak H, Xue QS, et al. Dystrophic (senescent) rather than activated microglial cells are associated with tau pathology and likely precede neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(4):475-485.
- [18] Ly CV, Verstreken P. Mitochondria at the synapse[J]. *Neuroscientist*, 2006, 12(4):291-299.

- [19] Moreira PI, Carvalho C, Zhu X, et al. Mitochondrial dysfunction is a trigger of Alzheimer's disease pathophysiology[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(1):2-10.
- [20] Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(11):1140-1151.
- [21] Lunnon K, Ibrahim Z, Proitsi P, et al. Mitochondrial dysfunction and immune activation are detectable in early Alzheimer's disease blood[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(3):685-710.
- [22] 廖艳花, 李振中, 刘宁, 等. 广西百色铝矿区与非铝矿区老年人血清中微量元素与认知能力相关性研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2018, 40(1):17-20.
- [23] 凌雁武, 张秀华, 韦学玉, 等. 广西铝矿区老年人群认知能力与头发及饮水中铝含量关系研究[J]. *神经解剖学杂志*, 2008, 24(5):508-513.
- [24] 籍继颖, 张国英, 于萍. 某铝厂作业工人认知功能状况调查[J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(17):2065-2066.
- [25] 路小婷, 梁瑞峰, 贾志建, 等. 铝接触对电解工人认知功能的影响及其影响因素[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2013, 31(2):113-116.

收稿日期:2021-09-05;修回日期:2021-10-08