

· 老年人心肾疾病专栏 ·

老年人肾功能、贫血和促红细胞生成素的相关性

杨华昱, 顾 乡, 陈海平

(首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心老年肾病组, 北京 100050)

【摘要】 目的 通过分析老年人肾小球滤过率(GFR)和血清促红细胞生成素(EPO)水平对老年贫血患病率的影响,探讨老年贫血发生的相关因素及其与老年人肾功能水平的关系。方法 选取200例年龄 ≥ 60 岁的老年患者作为观察对象,既往无慢性疾病的健康体检者30人作为正常对照组。采用Cockcroft-Gault方程计算eGFR;根据eGFR分为A组[eGFR > 50 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2), 62例]、B组[30 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2) $\leq$ eGFR ≤ 50 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2), 114例]和C组[eGFR < 30 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2), 24例];66例老年贫血患者再根据GFR估算值(eGFR)分为AA组、AB组和AC组(分组标准同上)。测定血红蛋白(Hb)、血肌酐(Scr)、EPO水平。结果 伴随着肾功能水平的降低,老年人贫血患病率呈升高趋势,并且A、B、C3组之间比较均有显著性差异($P<0.05$);正常对照组LogEPO与Hb呈负相关($r^2=0.219$, $P=0.009$);A组LogEPO与Hb成负相关($r^2=0.065$, $P=0.045$),B组LogEPO与Hb之间无相关关系,C组LogEPO与Hb为正相关($r^2=0.294$, $P=0.006$);老年贫血患者随着肾功能水平的降低,EPO呈现下降趋势,AA组和AC组比较有显著性差异($P=0.042$)。结论 老年人肾功能水平中度减退时贫血患病率即显著增加;随着年龄的增长,老年人EPO的分泌代偿性增加,但随着eGFR的不断下降,这种代偿机制逐渐减弱;当肾功能水平严重降低时,EPO分泌的减少是老年贫血发生的主要原因。

【关键词】 老年人;肾小球滤过率;贫血;促红细胞生成素

【中图分类号】 R55; R692.5

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00008

Renal function, anemia and erythropoietin in the elderly

YANG Huayu, GU Xiang, CHEN Haiping

(Division of Geriatric Nephrology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Objective To explore the correlative factors for anemia and the correlation of kidney function with anemia in the elderly through investigating the influence of glomerular filtration rate(GFR) and erythropoietin(EPO) on anemia incidence. **Methods** A total of 200 elderly patients(≥ 60 years) were enrolled and divided into three groups according to estimated GFR(eGFR) with Cockcroft-Gault equation: group A(62 cases), eGFR > 50 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2); group B(114 cases), 30 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2) $\leq$ eGFR ≤ 50 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2); group C(24 cases), eGFR < 30 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2). Besides, 30 healthy adults were selected as control group. In addition, 66 elderly patients with anemia were divided into group AA, AB and AC according to eGFR (the same as above standard). Hemoglobin(Hb), serum creatinine(Scr) and serum EPO were measured. **Results** Anemia incidence of the elderly increased with decline of renal function($P<0.05$). LogEPO was negatively correlated with Hb in control group($r^2=0.219$, $P=0.009$) and group A($r^2=0.065$, $P=0.045$), but positively correlated with Hb in group C($r^2=0.294$, $P=0.006$). There was no correlation between LogEPO and Hb in group B. In the elderly with anemia, EPO level decreased with decline of renal function. Compared with group AA, LogEPO was significantly reduced in group AC($P=0.042$). **Conclusion** In the elderly with moderate decline of renal function, prevalence of anemia increases significantly. EPO shows compensatory increase with age, which is weakened with decrease of eGFR, and low EPO may be a main reason for anemia in the elderly with severe reduced renal function.

【Key words】 elderly; glomerular filtration rate; anemia; erythropoietin

贫血在老年人群中十分常见,患病率随着年龄的增长及肾功能的下降而增高。研究表明,贫血对老年人的行为能力及生活质量都会产生较大的负面影响,并增加住院率及死亡率^[1]。促红细胞生成素

(erythropoietin, EPO)的表达受年龄及肾功能因素的影响,因此,肾功能与老年人贫血的发生密切相关。本文就老年人贫血、肾功能和EPO之间的相关性,进行了前瞻性的临床研究。

收稿日期: 2011-10-21; 修回日期: 2011-12-28

顾 乡为共同第一作者

通讯作者: 陈海平, Tel: 010-63137629, E-mail: chp3@sina.com

1 对象与方法

1.1 对象

年龄 ≥ 60 岁的老年住院患者 200 例, 平均年龄(79.56 $\pm$ 8.47)岁, 男性 159 例, 女性 41 例; 同时以既往无慢性疾病的健康体检者 30 例作为正常对照组, 平均年龄(48.63 $\pm$ 6.09)岁, 男性 20 例, 女性 10 例。

本实验参照国内慢性肾衰竭分期标准^[2], 根据肾小球滤过率估算值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)水平, 将 200 例老年患者分为 A 组: eGFR > 50 ml/(min $\cdot$ 1.73m²), 62 例; B 组: eGFR 30~50 ml/(min $\cdot$ 1.73m²), 114 例; C 组: eGFR < 30 ml/(min $\cdot$ 1.73m²), 24 例。根据血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平, 将 200 例老年患者分为贫血组和非贫血组, 其中贫血组 66 例, 非贫血组 134 例。贫血组患者再根据 eGFR 水平分为 AA 组, AB 组和 AC 组(分组标准同前)。

排除标准: (1) 应用重组人促红细胞生成素的患者; (2) 急性肾功能衰竭、多囊肾、红细胞增多症等血液系统恶性肿瘤、晚期肿瘤患者; (3) 出血性疾病患者; (4) 病因明确的营养不良性贫血患者。

1.2 研究方法

1.2.1 基本情况记录 记录患者性别、年龄、身高、体质量及高血压病、糖尿病、冠心病、脑血管病等疾病情况。

1.2.2 检测指标 (1) 抽取空腹静脉血, 采用苦味酸法, 于 Olympus AU5400 自动生化分析仪上测定血肌酐(serum creatinine, Scr)。(2) 应用日本执信 Sysmex XT-1800 血细胞分析仪测定 Hb 水平。(3) 空腹静脉血 3~4 ml, 分离血清, 置于-80℃冰箱冻存待检, 应用酶免法方法测定 EPO 水平, EPO 试剂盒购自美国 ADL 公司。(4) 根据 Cockcroft-Gault 方程计算内生肌酐清除率(endogenous creatinine clearance,

Ccr), $Ccr = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量} \times (0.85 \text{ 女性})] / (72 \times Scr)$, Scr 单位为 mg/dl; 计算出的 Ccr 乘以 0.84 转换为 GFR, 以体表面积(body surface area, BSA)进行校正, 得出 eGFR, 即 $eGFR [ml / (\text{min} \cdot 1.73m^2)] = Ccr \times 0.84 \times 1.73 / BSA$; BSA 采用 DuBois 方程计算: $BSA (m^2) = 0.007184 \times \text{体质量} (kg)^{0.425} \times \text{身高} (cm)^{0.725}$ 。

1.2.3 贫血诊断标准 根据国内贫血诊断标准, 成年男性血红蛋白 < 120 g/L, 成年女性血红蛋白 < 110 g/L^[2]诊断为贫血。

1.3 统计学处理

所有资料均用 SPSS11.5 软件进行统计学分析处理。由于 EPO 非正态分布, 将其转换为 Log EPO 呈正态分布后进行分析。所有计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料应用 χ^2 检验; 样本例数小于 10 时应用秩和检验; 采用一元线性相关与回归进行相关分析。 $P < 0.05$ (双侧) 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能与贫血患病率

2.1.1 老年患者的基本情况 200 例老年患者中, A 组平均年龄最低, 3 组之间比较具有显著性差异($P < 0.001$); A 组平均血红蛋白水平最高, 3 组之间比较有显著性差异($P < 0.01$); 3 组患者男、女比例、慢性基础疾病的患病率(如高血压、糖尿病、冠心病、脑梗死等)均无统计学差异(表 1)。

2.1.2 患者贫血患病率的比较 200 例老年患者中, 贫血患者 66 例, 贫血总患病率为 33%。由表 1 可见, 伴随着肾功能水平的降低, 贫血患病率呈升高趋势, 并且 3 组之间比较均有显著性差异(A 组 vs C 组, $P < 0.001$; B 组 vs C 组, $P = 0.004$; A 组 vs B 组, $P = 0.015$)。

表 1 200 例老年患者基本情况
Table 1 General data of subjects

项目	A 组(n=62)	B 组(n=114)	C 组(n=24)
男/女(n/n)	48/14	92/22	19/5
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	72.06 $\pm$ 7.22	82.63 $\pm$ 6.68***	84.38 $\pm$ 6.37***
Scr(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	77.22 $\pm$ 11.73	94.20 $\pm$ 16.27	186.00 $\pm$ 118.48
eGFR[ml/(min $\cdot$ 1.73m ²), $\bar{x} \pm s$]	59.03 $\pm$ 7.08	39.66 $\pm$ 5.06	22.56 $\pm$ 7.10
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	132.73 $\pm$ 16.77	124.49 $\pm$ 15.63**	110.13 $\pm$ 19.94****
贫血[n(%)]	11(17.7)	40(35.1)*	16(66.7)****
高血压[n(%)]	44(71.0)	79(69.3)	21(87.5)
糖尿病[n(%)]	21(33.9)	51(44.7)	9(37.5)
冠心病[n(%)]	24(38.7)	65(57.0)	15(62.5)
脑梗死[n(%)]	28(45.2)	55(48.2)	14(58.3)

注: Scr: 血清肌酐; eGFR: 肾小球滤过率估算值; Hb: 血红蛋白。与 A 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与 B 组比较, **** $P < 0.001$

2.2 EPO 与 Hb 水平的相关性分析

2.2.1 老年贫血组及非贫血组与正常对照组 EPO 水平 老年贫血组及非贫血组 LogEPO 水平均高于正常对照组 ($P<0.01$; 表 2)。

表 2 老年贫血患者及非贫血患者与正常对照组 EPO 比较
Table 2 EPO in the elderly group with anemia or without anemia and control group

组别	n	Log EPO(mU/ml, $\bar{x} \pm s$)
正常对照组	30	1.14 $\pm$ 0.27
老年贫血组	66	1.31 $\pm$ 0.30**
老年非贫血组	134	1.29 $\pm$ 0.34**

注: 与正常对照组比较, ** $P<0.01$

2.2.2 正常对照组 EPO 水平与 Hb 水平的相关性分析 在正常对照组, LogEPO 与 Hb 之间成负相关关系。回归方程为 $\text{Log EPO} = 2.642 - 0.01 \times \text{Hb}$ ($r^2 = 0.219$, $P = 0.009$; 图 1A)。

2.2.3 老年组各分组 EPO 水平与 Hb 水平的相关性分析 200 例老年患者中, A 组 LogEPO 与 Hb 之间为负相关, 回归方程为 $\text{LogEPO} = 2.006 - 0.006 \times \text{Hb}$ ($r^2 = 0.065$, $P = 0.045$; 图 1B); B 组 LogEPO 与 Hb 之间无相关关系 (图 1C); C 组 LogEPO 与 Hb 之间为正相关, 回归方程为 $\text{Log EPO} = 0.428 + 0.008 \times \text{Hb}$ ($r^2 = 0.294$, $P = 0.006$; 图 1D)。

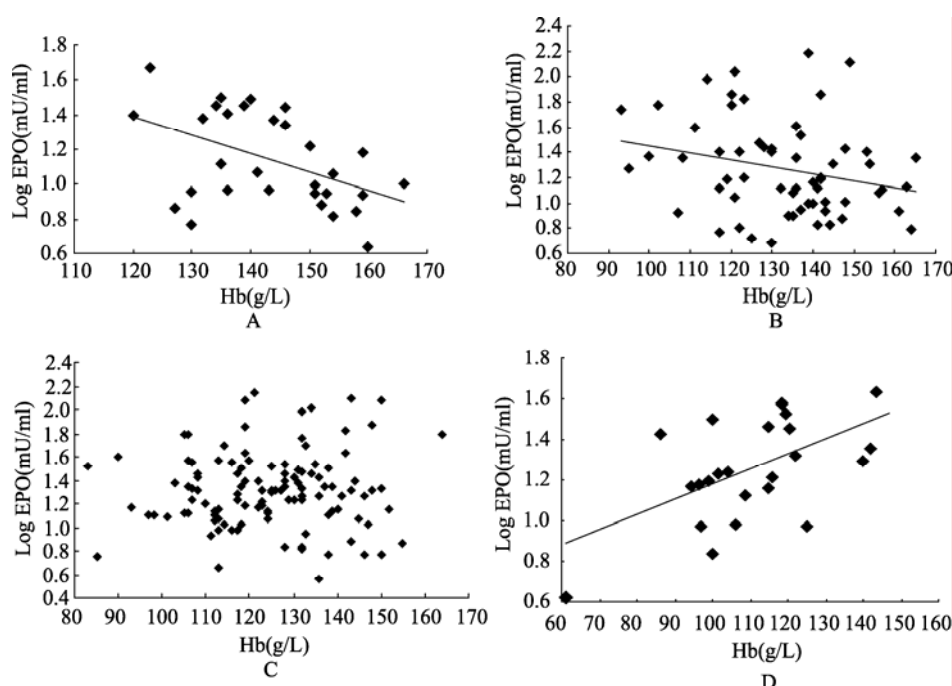


图 1 EPO 与 Hb 水平的相关性分析
Figure 1 Correlation analysis for Log EPO and Hb
A: 正常对照组; B: A 组; C: B 组; D: C 组

2.3 老年贫血患者 EPO 和 eGFR 水平

AA 组、AB 组和 AC 组血清 LogEPO 水平分别为 (1.47 $\pm$ 0.34), (1.34 $\pm$ 0.29) 和 (1.18 $\pm$ 0.27) mU/ml, 表明随着肾功能水平的降低, EPO 呈下降趋势。其中 AA 组和 AC 组比较有统计学差异 ($P = 0.042$), 但 AA 组和 AB 组之间及 AB 组和 AC 组之间无统计学差异 (图 2)。

3 讨论

贫血作为老年常见病, 近年来发病率呈上升趋势。本研究得到的老年人贫血患病率为 33%, 与中国疾病预防控制中心的统计结果近似^[3], 但明显高于美国第三次国家健康和营养调查报告 (National Health

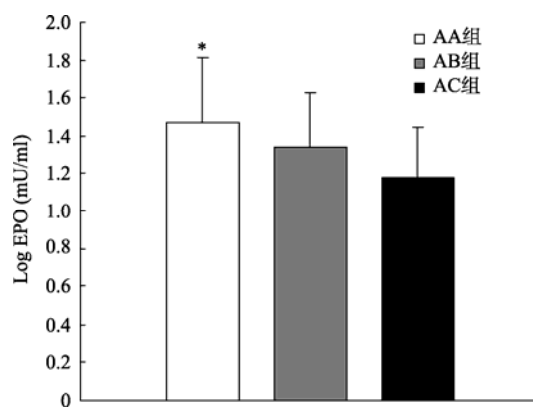


图 2 老年贫血组 EPO 与 eGFR 关系
Figure 2 Correlation of EPO and eGFR in the elderly with anemia
与 A, C 组比较, * $P<0.05$

and Nutrition Examination Survey III, NHANES III) 调查得到的 10.6%^[4], 这可能与调查人群的种族、营养状况、生活环境等因素的差异有关。本研究还证实, 贫血患病率随年龄增长而逐渐升高。大量研究资料显示, 贫血使老年人的生活质量及生存时间显著下降。国外学者研究发现, 老年贫血患者较非贫血患者更易出现生活自理能力下降、认知功能障碍以及抑郁情绪^[1]; 轻度贫血即可引起老年人全因死亡率及住院风险的显著增加^[5]。

本研究对 200 例老年患者的肾功能水平与贫血患病率之间的关系进行了比较, 结果发现, 随着肾功能的下降, 贫血患病率逐渐升高, 且当 $eGFR < 50 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 时, 贫血患病率即显著性增加, 这与 Cumming 等^[6]的研究结论一致。关于肾功能水平与贫血关系的研究, 国外也有其他相关文献报道。Drion 等^[7]发现, 在肾功能不全的早期 [$60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2) \leq eGFR \leq 90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$], 便有相当一部分患者的血红蛋白水平显著性下降。Akizawa 等^[8]认为, 当 $GFR < 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 时, 肾功能水平与贫血患病率呈显著负相关关系。虽然上述研究中出现贫血患病率增加的肾功能临界值不尽相同, 但有一点结论是一致的, 即随着肾功能水平的下降, 老年人的贫血患病率逐渐增加。由此可见, 肾功能受损可能是导致老年人贫血发生的重要原因之一^[9]。

EPO 由肾小管旁间质细胞分泌, 通过刺激骨髓造血干细胞分化增殖, 促进红细胞的生成, 对机体供氧环境发挥重要的调节作用^[10]。正常情况下, 当 Hb 水平降至正常范围以下时, 肾小管周围成纤维细胞将迅速分泌 EPO 入血, 此时 Hb 与 EPO 的含量呈明显的负性相关关系^[11]; 而 Hb 浓度正常时, EPO 处于相对低水平状态, Hb 与 EPO 也呈负性相关。本研究中, 正常对照组 EPO 与 Hb 之间呈负相关关系, 也证实了上述观点。

目前, 国内外在老年人群中研究 EPO 的相关报道比较少见, 因此年龄对于 EPO 的确切影响目前尚不明确。多数学者认为, 老年人机体内的 EPO 绝对水平较年轻人有所增加。Ershler 等^[12]在对 143 名受试者进行的纵向研究中发现, 无论是否存在贫血, 血清 EPO 的整体水平均会随年龄的增长而呈现上升趋势; Makarova 等^[13]在近期的研究中证实, 在各个年龄段之间, 血清 EPO 的水平均无显著性差异。可见, 尽管老年人各个脏器均出现不同程度的生理性衰竭, 但机体对于红细胞的加速更新仍存在一定的代偿机制, 老年人体内 EPO 水平并没有绝对的缺

乏。然而, 高龄仍是贫血发生的主要危险因素之一。这或许是因为老年人体内造血干细胞对 EPO 的应答机制受损, 机体对低氧环境的 EPO 反馈活动减弱, 肾脏无法及时产生足够的 EPO 来维持正常的 Hb 水平, 即出现了 EPO 分泌的相对缺乏, 最终导致了贫血的发生^[14]。本研究中贫血组和非贫血组 EPO 水平均高于正常对照组, 与 Ershler 等^[12]研究结果相一致, 我们推测, 老年贫血患者只是存在相对的 EPO 分泌不足, 而并非 EPO 的绝对缺乏。

由于 EPO 主要由肾脏产生, 在肾功能的减退同时, EPO 的分泌也会随之减少, 这也是造成肾性贫血的主要原因。本研究将老年患者根据不同 eGFR 水平进行分组, 分别测定 3 组的 EPO 水平, 发现随着肾功能水平的降低, EPO 的浓度也呈下降趋势, 其中只有 A 组 [$eGFR > 50 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$] 和 C 组 [$eGFR < 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$] 比较有显著性差异 ($P=0.042$), 因此我们推断, 老年人只是在肾功能水平严重下降, 即 $GFR < 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 时, EPO 的水平才会显著性下降, 这与 Alessandro 等^[15]研究结果相似。肾功能严重受损导致 EPO 分泌缺乏的原因十分复杂, 可能包括肾脏成纤维细胞被破坏或异常表型转化、肾小管细胞损伤和 (或) 毁损造成旁分泌信号缺乏、病变局部炎性介质抑制 EPO 的生成以及肝脏代偿 EPO 不足等因素^[16]。

由于 EPO 与肾功能水平、贫血之间存在密切和复杂的关系, 因此, EPO 在老年贫血发生中的作用值得关注。我们分别对不同肾功能的 A, B, C 3 组 EPO 水平与 Hb 之间的相关关系做出了线性回归方程。结果发现, 当 $eGFR > 50 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 时, EPO 和 Hb 之间存在负相关关系, 与正常对照组基本一致, 这表明, 在此阶段, 随着 Hb 水平的下降, EPO 的分泌是逐渐增加的, 这种变化可能与机体的低氧/EPO 反馈调节机制有关^[15]。而这种反馈效应随着肾功能的减退呈现逐渐减弱的趋势, 即当 GFR 介于 $30 \sim 50 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 之间时, EPO 与 Hb 无明显的相关关系; 当 GFR 下降至 $30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 以下时, 机体不能进一步代偿, 血清 EPO 水平会明显降低, 进而导致 Hb 水平显著下降, 这与 Ferruh 等^[17]研究结论基本一致。造成 EPO 应答下降的原因目前尚不清楚, 或许与炎性细胞因子介导的 EPO 依赖性细胞通道受损等有关^[14]。

总之, 通过深入分析老年人 EPO 水平及其与肾功能、贫血之间的相互关系, 我们得出以下结论: 老年人在肾功能中度减退时, 即出现贫血患病率的显

著增加; 随着年龄的增长, 老年人 EPO 分泌会代偿性增加, 但随着肾功能的不断减退、低氧/EPO 反馈机制的逐渐减弱, 这种代偿机制将不足以维持正常的 Hb 水平, 最终导致贫血的发生。

【参考文献】

- [1] den Elzen WP, Willems JM, Westendorp RG, *et al.* Effect of anemia and comorbidity on functional status and mortality in old age: results from the Leiden 85-plus Study[J]. CMAJ, 2009, 181(3-4): 151-157.
- [2] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 2418-2419.
- [3] 朴建华. 中国居民贫血状况研究[J]. 营养学报, 2005, 27(4): 268-275.
- [4] Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, *et al.* Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia[J]. Blood, 2004, 104(8): 2263-2268.
- [5] Riva E, Tettamanti M, Mosconi P, *et al.* Association of mild anemia with hospitalization and mortality in the elderly: the Health and Anemia population-based study[J]. Haematologica, 2009, 94(1): 22-28.
- [6] Moreno F, Sanz-Guajardo D, López-Gómez JM, *et al.* Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of the Spanish Society of Nephrology[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(2): 335-342.
- [7] Drion I, Joosten H, Dikkeschei LD, *et al.* eGFR and creatinine clearance in relation to metabolic changes in an unselected patient population[J]. Eur J Intern Med, 2009, 20(7): 722-727.
- [8] Akizawa T, Makino H, Matsuo S, *et al.* Management of anemia in chronic kidney disease patients: baseline findings from Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study[J]. Clin Exp Nephrol, 2011, 15(2): 248-257.
- [9] Lippi G, Franchini M, Salvagno GL, *et al.* Determinants of anaemia in the very elderly: a major contribution from impaired renal function[J]? Blood Transfus, 2010, 8(1): 44-48.
- [10] Kheir F, Haddad R. Anemia in the elderly[J]. Dis Mon, 2010, 56(8): 456-467.
- [11] Kim MK, Baek KH, Lim DJ, *et al.* Erythropoietin response to anemia and its association with autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients without advanced renal failure[J]. J Diabetes Complications, 2010, 24(2): 90-95.
- [12] Ershler WB, Sheng S, McKelvey J, *et al.* Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(8): 1360-1365.
- [13] Makarova NA, Zakharov IuM. About erythropoietin production in humans from different age groups[J]. Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova, 2009, 95(2): 123-128.
- [14] Vanasse GJ, Berliner N. Anemia in elderly patients: an emerging problem for the 21st century[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010(1): 271-275.
- [15] Ble A, Fink JC, Woodman RC, *et al.* Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons: the InCHIANTI study[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(19): 2222-2227.
- [16] Eckardt KU. Pathophysiology of renal anemia[J]. Clin Nephrol, 2000, 53(1 Suppl): S2-8.
- [17] Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(10): 2900-2908.

(编辑: 任开环)