

- [12] Kazakos K, Lyras DN, Verettas D, et al. External fixation of intertrochanteric fractures in elderly high-risk patients [J]. Acta Orthop Belg, 2007, 73(1): 44-48.
- [13] Moroni A, Faldini C, Pegreff F, et al. Osteoporotic per-trochanteric fractures can be successfully treated with ex-ternal fixation[J]. J Bone Joint Surg Am, 2005, 87(Suppl 2): 42-51.
- [14] 李广翼, 张长青. 高风险老年患者股骨转子间骨折外固定支架应用. 国际骨科学杂志, 2010; 31(1): 13.
- [15] Lorich DG, Geller DS, Nielson JH. Osteoporotic pertro- chanteric hip fractures: management and current contro- versics[J]. Instr Course Lect, 2004, 53: 441-454.
- [16] Larsson S. Trochanteric fractures. Influence of reduction

and implant position on impaction and complications[J]. Clin Orthop Relat Res, 1990, 259: 130-139.

- [17] 冯明利, 沈惠良, 雍宜民. 影响股骨转子间骨折疗效相关因素分析[J]. 中华创伤杂志. 2003, 19(2): 80-82.
- [18] Bensafi H, Laffosse JM, Giordano G, et al. The percutan- cious compression plate (PCCP) in the treatment of tro- chanteric hip fractures in elderly patients[J]. Acta Orthop Belg, 2006, 72(3): 314-319.
- [19] Panesar SS, Mirza S, Bharadwaj G, et al. The percutane- ous compression plate versus the dynamic hip screw: A meta-analysis[J]. Acta Orthop Belg, 2008, 74(1): 38-48.

(收稿日期: 2012-01-08)

## Hepcidin 与肾脏疾病关系研究的进展

陈兴情 综述, 甘 华 审校(重庆医科大学附属第一医院肾内科 400016)

【关键词】 Hepcidin; 肾性贫血; 肾细胞癌; 急性肾损伤

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 14. 034 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)14-1746-03

Hepcidin 是一种富含半胱氨酸的小分子肽, 为炎症急性期反应蛋白<sup>[1-2]</sup>。2000 年, 由 Krause 等分别从人类血浆超滤液和尿液中分离出并命名为肝脏表达的抗微生物多肽(LEAP-1)和 Hepcidin<sup>[3-4]</sup>。Hepcidin 在肝脏特异表达<sup>[5]</sup>, 在肾脏、胰腺  $\beta$  细胞、脂肪组织、心脏少量表达<sup>[6-9]</sup>。铁代谢中 Hepcidin 起着重要作用, 与其他疾病引起的慢性病贫血、组织缺氧、慢性感染、炎症反应也有密切联系<sup>[10]</sup>。Hepcidin 与肾脏疾病关系的研究是近年研究的一个热点, 近年来, 大量研究表明 Hepcidin 与肾脏疾病有着密切关系。本文就近年来 Hepcidin 与肾脏疾病的关系研究进展综述如下。

### 1 Hepcidin 分子结构及其与铁的代谢

**1.1 Hepcidin 的分子结构特点** 人类 Hepcidin 基因定位于 19 号染色体(19q13)的长臂上。Hepcidin 主要在肝脏合成, 其基因首先是转录翻译形成由 84 个氨基酸残基组成的早期多肽, 继而经酶切去除其 24 个氨基酸残基的信号肽, 形成前体肽。前体肽经转运进入血液, 最后通过前肽转化酶在 N 端的不同位点进行酶切, 形成具有生物活性的小分子多肽。Hepcidin-25(含 25 个氨基酸残基)是 Hepcidin 在尿液中主要的存在形式, Hepcidin-20 和 Hepcidin-22(分别含有 20、22 个氨基酸残基)是 Hepcidin 存在的另 2 种形式。研究证实, 成熟的 Hepcidin 分子结构形如发夹, 8 个半胱氨酸(Cys)残基间形成 4 个链内二硫键。

**1.2 Hepcidin 与铁的代谢** 在体内, 吸收铁的惟一部位是十二指肠细胞, 铁主要储存在网状内皮系统(RES)和肝脏, 铁利用的主要部位在骨髓。自 Hepcidin 发现后, 对其功能进行了深入研究, 现认为 Hepcidin 是维持铁稳态极其重要的负激素、铁代谢与固有免疫之间联系的桥梁、炎症性贫血的重要调节剂<sup>[11]</sup>。Hepcidin 表达增加可导致十二指肠黏膜细胞对铁的吸收及转运减少、网状内皮系统巨噬细胞内储存铁增加、循环铁降低<sup>[12]</sup>, 故推测 Hepcidin 通过对铁代谢的 3 个重要途径产生影响而调节铁代谢, 即铁的吸收、储存和利用<sup>[13]</sup>。

目前认为 Hepcidin 调控肠铁吸收可能通过两种途径。一是调节小肠隐窝细胞的  $\beta 2$  微球蛋白/组织相融性复合物/转铁

蛋白受体 1( $\beta 2M/HFE/TfR1$ )复合物的功能, 控制十二指肠隐窝细胞内不稳定铁池的状态<sup>[14]</sup>, 铁池内铁的含量可以改变铁调节蛋白(IRP)的活性, 通过与铁反应元件(IRE)结合, 导致铁转运相关蛋白(十二指肠细胞色素 b, 转铁蛋白受体, 膜铁转运辅助蛋白, 膜铁转运蛋白 1 等)表达减少, 当这些小肠隐窝细胞分化为成熟的黏膜上皮细胞时, 用于铁吸收的各种蛋白减少, 于是十二指肠的铁吸收到抑制<sup>[15]</sup>。此外, 另有学者认为 Hepcidin 可直接使十二指肠黏膜上皮细胞上的膜转运蛋白 1(FPN1)表达降低并导致其内化和降解, 抑制肠黏膜上皮细胞铁的释放<sup>[16-17]</sup>。Fleming 等<sup>[18]</sup>提出 Hepcidin 表达增加可导致循环铁降低、网状内皮系统内铁增加, 故推测 Hepcidin 直接抑制铁从网状内皮系统的释放。

### 2 Hepcidin 与肾脏疾病

研究表明, 铁代谢、贫血、炎症均与肾脏疾病的发生有密切联系。而 Hepcidin 是维持机体铁平衡的重要激素, 且和炎症反应有关, 同时贫血、缺氧、炎症等很多反应也会对 Hepcidin 的表达产生影响。所以, Hepcidin 与肾脏疾病的相关性研究有十分重要的临床意义。

**2.1 Hepcidin 与肾性贫血** 肾性贫血可由促红细胞生成素(EPO)产生减少、骨髓对 EPO 反应减弱、血液丢失过多、红细胞寿命缩短等引起, 但主要与前 2 个因素有关。临床上 EPO 是治疗肾性贫血的主选药物, 慢性肾衰竭患者(CRF)应用 EPO 治疗绝大多数是可获得满意疗效, 但还有 5%~10% 尿毒症患者应用 EPO 常规治疗剂量治疗后疗效不佳。EPO 治疗反应低称为“EPO 抵抗”。而铁缺乏和炎症被认为是导致外源性 EPO 反应减弱的 2 个常见原因<sup>[19]</sup>, 其中最常见的原因就是铁缺乏(包括铁的绝对不足和功能性的缺乏)。Hepcidin 是维持机体铁稳态的重要激素, 目前研究证实其在终末期肾病中有明显升高, 与铁代谢的改变和终末期肾病引起的贫血有关。在慢性肾衰患者及动物实验中均发现注射 EPO 时 Hepcidin 表达水平下降<sup>[20]</sup>。可以理解注射 EPO 后造血增加, 红系造血对铁的需求增多, 而 Hepcidin 表达降低保证了造血对铁的需要。而肾脏疾病患者铁代谢是紊乱的。CRF 患者使用 EPO

能抑制 Hecpidin,改善混乱的铁运输和治疗 EPO 缺乏。

吴晓亮和戴世学<sup>[21]</sup>从肾性贫血大鼠模型的试验中发现, Hecpidin-25 抑制了重组 EPO 促进肾性贫血大鼠的网织红细胞的生成,提示注射 Hecpidin 衍生物可能抑制 EPO 对大鼠肾性贫血的治疗作用。该实验提示 Hecpidin 可能是引起 EPO 抵抗的原因之一。Ashby 等<sup>[22]</sup>研究表明 Hecpidin 与肾脏疾病的关系中提出了肾脏疾病患者 Hecpidin 水平升高可能是 EPO 抵抗的潜在标志。Hecpidin 引起 EPO 抵抗的机制不明确,有待进一步研究。

此外,研究发现 Hecpidin 可随着肾功能的减退在体内蓄积,不同透析方式对残余肾功能的影响可使 Hecpidin 的清除受到不同程度的影响<sup>[23]</sup>。但对此引起的原因不清尚需深入研究。

**2.2 Hecpidin 与肾细胞癌** Takao Kamai 等测定 32 例肾细胞癌(RCC)患者血清 Hecpidin-25 水平、肿瘤组织及非肿瘤组织中 Hecpidin mRNA 表达<sup>[24]</sup>。这个研究发现:(1)有转移的 RCC 癌患者血浆 Hecpidin-25 水平高于无转移者;(2)有转移的 RCC 患者 Hecpidin mRNA 的表达高于无转移者;(3)Hecpidin mRNA 的高表达对 RCC 总的生存率是不利的。Hecpidin mRNA 表达水平与肿瘤的分级分期无关。铁是细胞生长及细胞周期的重要元素。据报道铁在肾细胞癌组织中的含量比在非肿瘤组织中丰富<sup>[25]</sup>。有转移的肾细胞癌患者 Hecpidin mRNA 表达明显高于无转移者,提示在 Hecpidin mRNA 表达增加的基础上,肿瘤组织中铁含量增加是 RCC 转移的必备条件。已知 Hecpidin 升高引起肠细胞、肝脏和网状内皮系统中膜铁转运蛋白的内化和降解来下调血浆中铁的水平。因而,其在有转移的肾细胞癌患者中升高可能为一种抗癌机制,阻止肿瘤细胞铁的利用。故血清 Hecpidin 升高提示了肿瘤转移,肿瘤组织 Hecpidin mRNA 过度表达与 RCC 潜在转移有关。

**2.3 Hecpidin 与急性肾损伤** 心肺转流术(CPB)是致危重患者急性肾损伤(AKI)第二大常见病因<sup>[26]</sup>。但 AKI 的常规标志物,如血肌酐、血尿素、尿量,敏感性及特异性均欠佳。AKI 早期诊断需要新的可行的生物标志物。近来,关注 Hecpidin 的人越来越多。肝脏及肾脏细胞均可产生 Hecpidin。系统中 Hecpidin 经肾小球滤过,部分在近端肾小管重吸收,原位转化为有活性的 Hecpidin-25。肾内,髓襻升支粗段上皮细胞表达 Hecpidin<sup>[27]</sup>。Ho 等<sup>[28]</sup>的研究提示 Hecpidin 可能成为临床上第一个 CPB 后 AKI 的生物标志物。Anja 测定 CPB 术后 AKI 患者血浆及尿中 Hecpidin 浓度,并与未发生 AKI 患者比较,发现无 AKI 患者术后早期则发现尿 Hecpidin 增多,发生 AKI 者术后 Hecpidin 水平和术前一致。未发生 AKI 者术后经肾脏滤过排泄于尿中的 Hecpidin 较术前显著增加(10 倍)<sup>[29]</sup>。研究提示,CPB 时肾小管损伤<sup>[30]</sup>。假设发生 AKI 者 Hecpidin 重吸收减少更显著,从而导致尿中浓度增高。但实验结果正好相反,故这一假设可能性极小。因 Hecpidin 的分泌目前仍不清楚,暂不考虑。故重吸收减少的同时相对性保护性滤过致尿 Hecpidin 增多更有可能。康复患者相对性保护性滤过(反映更好肾小球滤过率)进一步增加尿中 hecpidin 浓度,这部分患者术后发生 AKI 风险低。所以,测定尿液中 hecpidin 浓度可能为早期识别 AKI 发生与否提供证据。

### 3 结 论

Hecpidin 作为一种新发现的炎症急性期反应蛋白,参与贫血及组织缺氧、炎症,是铁代谢重要的负性调节素。近年来,其与肾脏疾病的关系正逐渐被重视,对 Hecpidin 活性分子学的

机制研究可改变对铁转运的理解及更加明确其在肾脏疾病中的作用,从而为治疗肾脏疾病和炎症性贫血提供的新途径。

### 参考文献

- [1] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hecpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization[J]. Science, 2004, 306(5704): 2090-2093.
- [2] Ganz T. Hecpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation [J]. Blood, 2003, 102(3): 783-788.
- [3] Krause A, Neitz S, Magret HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity[J]. PEBS Lett, 2000, 480(2/3): 147.
- [4] Park CH, Valore EV, Warning AJ, et al. Hecpidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver[J]. J Biol Chem, 2001, 276(11): 7806-7810.
- [5] Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hecpidin, is overexpressed during iron overload [J]. J Biol Chem, 2001, 276(11): 7811-7819.
- [6] Kulaksiz H, Theilig F, Bachmann S, et al. The iron-regulatory peptide hormone hecpidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney [J]. J Endocrinol, 2005, 184(2): 361-370.
- [7] Kulaksiz H, Fein E, Redecker P, et al. Pancreatic beta-cells express hecpidin, an iron-uptake regulatory peptide [J]. J Endocrinol, 2008, 197(2): 241-249.
- [8] Merle U, Fein E, Gehrke SG, et al. The iron regulatory peptide hecpidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation [J]. Endocrinology, 2007, 148(6): 2663-2668.
- [9] Bekri S, Gual P, Anty R, et al. Increased adipose tissue expression of hecpidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH [J]. Gastroenterology, 2006, 131(3): 788-796.
- [10] Martin GB, Mansion F, Servais AC, et al. CE-MS methos development for peptides analysis, dspecially hecpidin, an iron metabolism maker [J]. Electroresis, 2009, 30(15): 2624-2631.
- [11] Pinto JP, Dias V, Zoller H, et al. Hecpidin Messenger RNA Expression in Human Lymphocytes [J]. Immunology, 2010, 130(2): 217-230.
- [12] 刘玉倩, 钱忠明, 常彦忠, 等. 运动对铁代谢影响的研究 [J]. 体育科学, 2004, 24(1): 27-30.
- [13] Bslogh A, Bosze S, Horvati K, et al. Role of iron Metabolism-regulator hecpidin in perinatal iron homeostasis [J]. Orv Hetil, 2010, 151(3): 83-91.
- [14] Roe MA, Collings R, Dainty JR, et al. Plasma hecpidin concentrations significantly predict interindividual variation in iron absorption in healthy men [J]. Am J Clin Nutr, 2009, 89(4): 1088-1091
- [15] Ganz T, Nemeth E. Iron imports IV hecpidin and regulation of body iron metabolism [J]. Am J Physiol, 2006, 290

(2);199-203.

[16] 王书敏,于鹏,段相林,等.膜铁转运蛋白 1:铁调素的靶分子[J].生物物理学报,2006,22(1):12-18.

[17] Jenkitkasemwong S, Broderius M, Nam H, et al. Anemic Copper-deficient Rats, but Not Mice, Display Low Hepcidin Expression and High Ferroportin Levels[J]. J Nutr, 2010, 140(4):723-730.

[18] Fleming RE, Sly WS. Hepcidin; a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease [J]. Proc Natl Acad Sci, 2001, 98(15):8160-8162.

[19] Drueke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin [J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16 (Suppl 7):25-28.

[20] Nicolas G, Viatte I, Bennoun M, et al Hepcidin a new iron regulatory peptide[J]. Blood Cells Mol Dis, 2002, 29(3): 327-333.

[21] 吴晓亮,戴世学. Hepcidin-25 配合促红细胞生成素治疗大鼠肾性贫血的疗效分析[J]. 实用医技杂志, 2008, 15 (16):2055.

[22] Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease[J]. Kidney Int, 2009, 75(9):976-981.

[23] Valenti I, Girelli D, Valenti GF, et al. HFE mutations modulate the effect of iron on serum hepcidin-25 in chronic hemodialysis patients [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(8):1331-1337.

[24] Kamai T, Tomosugi, Abe H, et al. Increased serum hepcidin-25 level and increased tumor expression of hepcidin mRNA are associated with metastasis of renal cell carcinoma[J]. BMC Cancer, 2009, 9:270.

[25] Kartioglu ZA, Sarper RM, Rinsvelt HA, et al. Trace element concentration in renal cell carcinoma [J]. Cancer 1978, 42(3):1330-1340.

[26] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators; Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [J]. JAMA 2005, 294(7):813-818.

[27] Kulaksiz H, Theilig F, Bachmann S, et al. The iron-regulatory peptide hormone hepcidin; expression and cellular localization in the mammalian kidney [J]. J Endocrinol, 2005, 184(2):361-370.

[28] Ho J, Lucy M, Krokhn O, et al. Mass spectrometry-based proteomic analysis of urine in acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: a nested case-control study [J]. Am J kidney Dis, 2009, 53(4):584-595.

[29] Haase-Fielitz A, Mertens PR, Plass M, et al. Urine hepcidin has additive value in ruling out cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury; an observational cohort study[J]. Critical Care, 2011, 15(4):R186.

[30] Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1 (1):19-32.

(收稿日期:2012-01-10)

# 原发性肝癌射频消融研究进展

匡远黎 综述, 吴忠均 审校(重庆医科大学附属第一医院肝胆外科 400016)

【关键词】 射频消融; 原发性肝癌; 治疗  
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.14.035 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)14-1748-03

原发性肝癌(PHC)是最常见的恶性肿瘤之一,占全球肿瘤相关死亡的第三位<sup>[1]</sup>。目前最有效的治疗方法仍是外科手术切除<sup>[2]</sup>,但因患者就诊时大多属于中晚期,又因肝癌的多中心起源、肿瘤临近大血管和胆管以及合并肝硬化导致肝脏储备功能差等因素,使根治性手术切除率低,术后肿瘤复发率高<sup>[3]</sup>。为解决这一难题各国学者一直在探寻新的治疗方法。射频消融(RFA)是目前治疗 PHC 的一种有效方法,合理掌握适应证,选择合适的治疗途径,并辅以其他治疗能使患者获得满意的疗效。

## 1 RFA 的历史

RFA 是一种热凝固疗法,其历史最早可追溯到几千年前古埃及和古希腊人利用烧灼的方法治疗表浅溃疡、灭活新生物的医疗实践。1868 年, Darsonval 首次将 RFA 技术用于活体组织,以后人们逐渐将 RFA 应用于神经外科来治疗肿瘤和功能性疾病、用 RFA 来消融心脏的异常传导通路治疗心律失常。1990 年 Rossi 等利用射频电极针对豚鼠和猪的肝脏进行了消融治疗,首先提出不能手术切除的小肝癌有可能通过 RFA 治疗达到根治。20 世纪 90 年代中期射频治疗肝癌逐渐进入临

床应用阶段,它作为一种较新的肝癌治疗手段,因其可以对肿瘤组织进行比较彻底的毁损而有可能提高肝癌患者的生存率而在全球范围内得到了越来越多的重视。

## 2 RFA 的基本原理

射频消融系统由射频发生器、电极针和中性电极板所组成,三者与患者一起构成闭合环路。通过影像引导将射频电极插入肿瘤组织并输出射频能量,通过电流方向的改变引起局部组织中离子振动,相互摩擦产热,局部温度增高(中心温度可达 100℃左右)使肿瘤组织迅速发生凝固性坏死。同时肿瘤周围的血管组织凝固形成一个反应带,使之不能继续向肿瘤供血和防止肿瘤转移,达到与开腹手术切除同样的效果,又最大限度地保存了正常肝组织(尤其是位于肝脏中心部的肿瘤)。

## 3 RFA 治疗途径

RFA 治疗途径主要有 3 种:(1)影像引导下经皮 RFA;(2)腹腔镜下 RFA;(3)开腹术中 RFA。目前最常用的方法是 B 超导向下经皮 RFA,其创伤小,操作简便,可反复应用,术后恢复快,大多数患者术后 24 h 可出院,部分可在门诊进行治疗。但若肿瘤较大,穿刺途径困难或病变邻近肝内主要血管、胆管、十