

## CKD 患者的 Metadichol® 和红细胞分布宽度 (RDW)

Raghavan 公关

Nanorx Inc., 纽约, 美国

### Abstract

Red blood cells originate in the bone marrow. Red cell distribution width (RDW) show sizes of circulating erythrocytes (RBC) and has been explored in several large clinical databases to be a robust marker of adverse clinical outcomes in patients. The prognostic value of RDW is seen in other conditions with end-organ dysfunction such as renal failure or. Elevated RDW levels are of significance in diseases such as kidney diseases. The high RDW levels are an indication of increased oxidative stress and closely related to the presence and poor prognosis of the disease.

No known therapy exists that can normalize RDW levels. In this paper, we present here case studies using Metadichol® [1] that leads to normal RDW levels in patients with CKD and PKD.

**关键词:** 红细胞分布宽度;RDW;Metadichol;骨髓;造血干细胞;红细胞;红细胞生成素;欧洲专利局;慢性肾病;腹膜透析;血液透析;欧洲专利局;TNF- $\alpha$ ;维生素D;VDR;反向/蛋白激动剂;肌酐;eGFR;铁和铁饱和度

### 介绍

在21世纪,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)正在成为一个全球性的健康问题[2]。RDW升高见于CKD [3]、腹膜透析(PD)或血液透析[4]患者,血液透析是终末期肾病(end-stage Renal disease, ESRD)患者的标准疗法。RDW在估计死亡风险方面具有潜在的生物标志物用途。较高的RDW是透析患者总体死亡率和CVD相关死亡率的独立危险因素,其价值优于其他贫血生物标志物[5]。

尽管机制尚不清楚,但有证据表明,在许多人类疾病中,RDW与临床结局之间存在独立关系[6]。RDW 水平高表明红细胞大小存在异质性(异形细胞增多症)。此外,加速红细胞破坏和无效红细胞生成在接受透析的患者中很常见,骨髓功能障碍导致RDW 水平升高。

据报道,骨髓间充质干细胞在许多受伤重要器官的恢复中起着至关重要的作用[7]。因此,透析患者的造血会导致与高 RDW 相关的死亡。

炎症在慢性肾病患者中普遍存在,在许多患者群体中与RDW密切相关。众所周知,促炎细胞因子(如TNF- $\alpha$ )可抑制、诱导红细胞成熟和增殖[8]。

营养不良和蛋白质能量消耗在透析患者中很常见,可增加RDW,并且在多种疾病中与营养指数呈负相关[9]。

低RDW组的残余肾功能大于高RDW组。残余肾功能对患者生存有益影响[10]。

在普通人群以及需要肾脏替代治疗和肾移植的重度脓毒症、心力衰竭、冠状动脉疾病、脑卒中和急性肾损伤患者中,RDW水平高与不良结局风险增加有关[11]。

高水平的RDW会损害铁代谢,由此产生的炎症会破坏红细胞生成过程[12]。

当存在炎症应激时,细胞因子会释放,并可抑制红细胞成熟。这些细胞因子(如TNF- $\alpha$ )阻断促红细胞生成素的活性,抑制红细胞成熟,导致无效红细胞的产生和RDW升高[13]。

鉴于RDW在缓解疾病结局方面的重要性[14],Fici等[15]仅报道了一项研究评估了奈必洛尔和美托洛尔对高血压患者RDW的影响(表1)。奈必洛尔将RDW略微降低约4%。目前尚无已知的药物可用于治疗这种功能障碍。

如前所述, Metadichol (16) 与 VDR 结合,也是一种 TNF- $\alpha$  (1) 抑制剂,并且还证明它增加了登革热患者的小血小板 [16]。血小板由造血干细胞产生,造血干细胞也是正常红细胞生成和正常RDW的途径。我们使用Metadichol治疗了3例CKD和高RDW水平的患者。除了RDW的改善外,肌酐、铁、PTH也有其他改善,并且有幸福感[17]。

### 案例介绍 1

70 岁男性每周 3 天接受血液透析,持续 5 年。用Metadichol治疗,每天10mg。患者还服用他汀类药物、磷酸盐结合剂和维生素D。他报告说能量有所改善

RDW的	奈必洛尔 (n=37)	美托洛尔 (n=35)	P*
以前	15.75 $\pm$ 1.49	15.68 $\pm$ 1.60	0.85
后	15.07 $\pm$ 1.26	15.62 $\pm$ 1.59	0.11
P†	<0.001	0.35	

表1: 奈必洛尔和美托洛尔对高血压患者RDW的影响。

\*通讯作者: Raghavan PR, Nanorx Inc., PO Box 131, Chappaqua, NY 10514, USA, 电话: +1-914-671-0224;电子邮件: [raghavan@nanorxinc.com](mailto:raghavan@nanorxinc.com)

收稿日期: 2017-06-27; 2017年6月30日 接受;发布时间: 2017 年 7 月 6 日

引自: Raghavan PR (2017) CKD 患者的 Metadichol® 和红细胞分布宽度 (RDW)。干细胞研究杂志 7: 392. doi: 10.4172/2157-7633.1000392

版权所有: © 2017 Raghavan PR。这是一篇根据知识共享署名许可条款分发的开放获取文章,该许可允许在任何媒体上不受限制地使用、分发和复制,前提是注明原作者和来源。

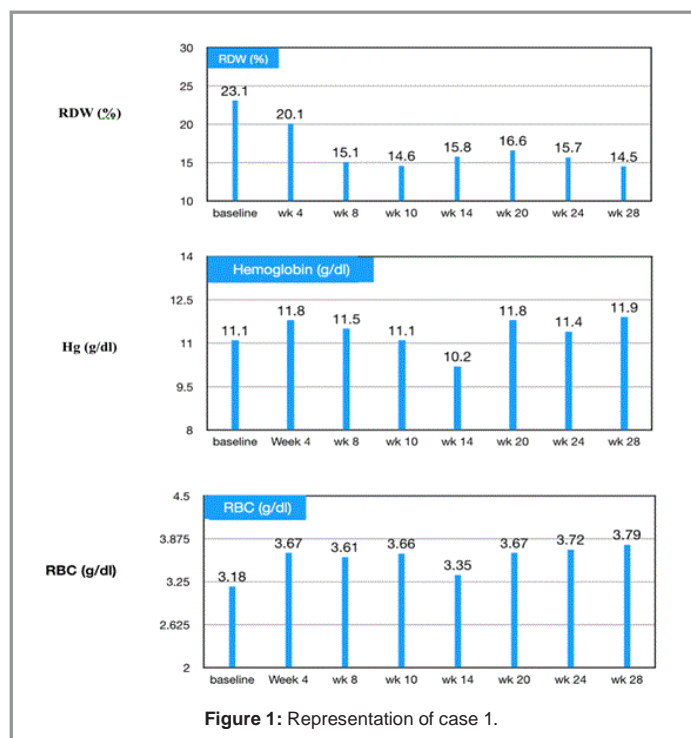


Figure 1: Representation of case 1.

透析过程中压力不会突然下降（图1）。

## 案例介绍2

62岁男性CKD患者，4年。他患有肥胖、糖尿病和高血压，已经接受了三天的血液透析一个星期。用Metadichol®治疗，每天10毫克。高血压药物、胰岛素和二甲双胍。此外，他的腿部积水，并且还在服用利尿剂。患者在开始使用Metadichol®后减掉了22磅，肿胀消失了，血糖也恢复了正常。他停用了胰岛素和二甲双胍，但仍在服用高血压药物（图2）。

## 案例介绍3

一名65岁的女性患者在接受肾移植前透析了7年，被诊断患有多囊肾病。每月输注一次以进行抗排斥反应治疗，但不进行透析。移植一年后，她仍然感觉不完全正常。她有很多水滞留和体重增加。每天使用5毫克的Metadichol®后，她感觉好多了，精力充沛。她的体重也减轻了15磅，主要是水，并且感觉非常有活力（图3）。

## 讨论

结果显示，所有三名患者的RDW都有所下降。此外，他们都显示出红细胞和血红蛋白水平的改善。使用SAS的JMP软件进行单向方差统计分析，结果显示，以下红细胞在 $p = 0.0023$ 时显著，但血红蛋白在 $p = 0.21$ 时不显著。

病例1患者的血红蛋白和红细胞正朝着正常方向发展，尽管与其他两个病例相比速度较慢。其他参数（如肌酐、铁和铁饱和度）也有所改善，体重减轻和能量增加。

以及一般的健康感觉。所有三名患者都显示出肌酐、PTH和铁蛋白等各种生物标志物的改善，并将在适当的时候报告。没有不良副作用，因为Metadichol®是一种完全安全的天然食品产品（18-20）。

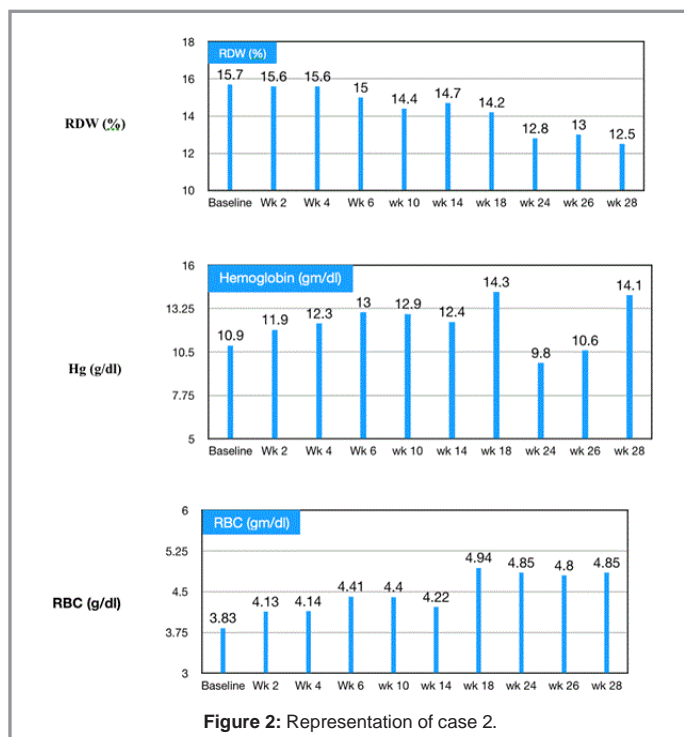


Figure 2: Representation of case 2.

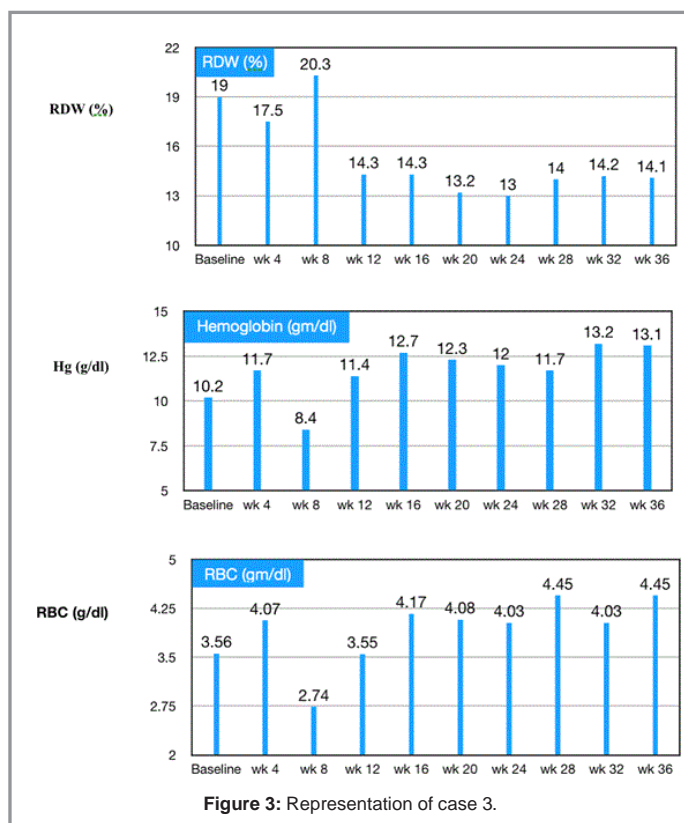


Figure 3: Representation of case 3.

TNF- $\alpha$ 、IL-1B、IL-6 等细胞因子诱导的炎症可对促红细胞生成素 (EPO) 产生抑制作用, 从而促进红细胞成熟, 导致无效红细胞的产生和 RDW 血红蛋白合成升高, 并导致慢性炎症性贫血 (21)。因此, 对 Metadichol® 的作用机制的简单解释是, 作为 TNF- $\alpha$  抑制剂 [1], 它可以减少炎症细胞因子并导致 RDW, RBC 和 HGB 水平的正常化。

先前的研究表明, 肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 是许多人类免疫疾病的治疗靶点, 包括炎症性疾病, 缺血再灌注损伤以及创伤 (22) ]。此外, 它可能在某些形式的肿瘤的快速坏死消退中起重要作用 [23]。因此, 了解正常细胞和疾病相关细胞中 TNF- $\alpha$  调控的潜在机制至关重要。最近的观察表明, 组蛋白甲基转移酶 G9a 和异染色质相关蛋白 HP1 对于 TNF- $\alpha$  的沉默至关重要 [24]。在表观遗传学上, G9a 作为 H3K9me1/2 写入者发挥作用, 而 HP1 在异染色质位点结合并维持 H3K9me3 [25], 这表明组蛋白 H3 赖氨酸 9 个残基的甲基化对 TNF- $\alpha$  的调节至关重要。此外, 由于 G9a 还与 DNA 甲基转移酶 (DNMT) 相互作用, 并在特定位点维持 DNA 甲基化 [26], 因此 DNA 甲基化的存在也可能影响 TNF- $\alpha$  的表达。综上所述, 对 H3K9me 以及 DNA 甲基化模式的研究可能为揭示 TNF- $\alpha$  调控机制创造一个新的方向。

另一种解释是维生素 D 在造血过程中的作用。由于红系祖细胞增殖和促红细胞成熟阻断, 炎症细胞因子在骨髓中抑制红细胞生成。骨髓红系祖细胞的炎症细胞因子调节使细胞对 EPO 脱敏, 从而阻断其抗凋亡和促成熟作用 (27-28)。

维生素 D 的生物效应范围不仅涉及钙和磷的稳态, 而且还是一种免疫调节剂。这种特性使其能够调节功能失调的造血功能, 这可能会影响血液系统疾病。(29-30)。免疫细胞表达维生素 D 受体 (VDR), 众所周知, 维生素 D 受体可以调节先天免疫和适应性免疫。VDR 激活可抑制炎症细胞因子的产生, 上调白细胞介素-10 (IL-10), 对红细胞祖细胞发挥抗炎活性和增殖作用。在慢性肾病患者中, 维生素 D 缺乏会刺激骨髓内的免疫细胞产生细胞因子, 导致红细胞生成功能失调。亲吻 et.al. 研究表明, 维生素 D 水平与 EPO CKD 患者呈负相关 [25]。维生素 D 补充剂和帕立骨化醇治疗已被证明可以改善炎症的生物标志物 (31-33)。

Metadichol 是一种 TNF- $\alpha$  抑制剂, 它也与 VDR 结合, 因此它可能通过多种途径调节 RDW 并使 RBC 和血红蛋白水平正常化。我们之前已经展示了 Metadichol 如何通过维生素 D 受体作为反向/蛋白激动剂和其他核受体对其他疾病起作用 (34-42)。这项研究的结果表明, Metadichol 是安全有效的, 这可以通过改善各种生物标志物 (如 RDW) 来证明, 这些生物标志物可改善 CKD 患者的红细胞和血红蛋白水平。Metadichol 具有成为具有广谱活性的抗炎分子的潜力。其成分 (长链脂质醇) 通常存在于食品中

每天食用, 即使剂量高达 5000 毫克/千克 (18-20), 也没有毒性。Metadichol 可用作肾脏和血液疾病的营养补充剂, 作为一种更便宜的替代品。它可以防止现有疗法增加医疗保健成本的并发症。

## 引用

1. Raghavan PR. 美国专利 8,722,093 (2014), 9,034,383 (2015), 9,006,292 (2015).
- 二. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P (2017) 慢性肾病的全球负担: 估计、变异性和陷阱。Nat Rev Nephrol 13: 104-114. [\[出版\]](#)
- 三. Solak Y, Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, Verim S, et al. (2014) 红细胞分布宽度与慢性肾病患者的内皮功能障碍独立相关。美国医学科学杂志 347: 118-124. [\[出版\]](#)
- 四. ESRD 网络国家论坛。
- 五. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, et al. (2010) 红细胞分布宽度作为心力衰竭预后标志物的验证和潜在机制。J 卡失败第 16 卷: 230-238. [\[出版\]](#)
- 六. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G (2015) 红细胞分布宽度: 具有多种临床应用的简单参数。Crit Rev Clin Lab Sci. 52: 86-105. [\[出版\]](#)
- 七. Li M, Ikehara S (2013) 用于器官修复的骨髓间充质干细胞。干细胞国际 2013: 132642. [\[出版\]](#)
- 八. Macdougall IC, Cooper AC (2002) 促红细胞生成素耐药性: 促红细胞生成素的作用和促炎细胞因子。肾细胞移植 17: 39-43. [\[出版\]](#)
- 九. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, et al. (2009) 心力衰竭中的红细胞分布宽度: 临床事件的预测以及与无效红细胞生成、炎症、肾功能和营养状态标志物的关系。Am Heart J 158: 659-666. [\[出版\]](#)
- 十. Wang AY, Sea MM, Ho ZS, Lui SF, Li PK, et al. (2005) 作为腹膜透析患者营养标志物和预后指标的握力评估。美国临床营养杂志 81: 79-86. [\[出版\]](#)
- 十一. Sun OI, Chung BH, Yoon HJ, Kim JH, Choi BS, et al. (2016) 红细胞分布宽度在预测腹膜透析患者死亡率中的临床意义 In Kidney Res Clin Pract 35, 114-118. [\[出版\]](#)
- 十二. Chiari MM, Bagnoli R, De Luca PD, Monti M, Rampoldi E, et al. (1995) 急性炎症对老年住院患者铁和营养状况指数的影响。J Am Geriatr Soc 43: 767-771. [\[出版\]](#)
- 十三. Pierce CN, Larson DF (2005) 植入机械循环辅助装置的患者对红细胞生成的炎症细胞因子抑制。灌注 20: 8i-90. [\[出版\]](#)
- 十四. Bujak K, Wasilewski J, Osadnik T, Jonczyk S, Kolodziejska A, et al. (2015) 红细胞分布宽度在冠状动脉疾病中的预后作用, 病理生理学综述。疾病标志物 2015: 824624.
- 十五. Fici F, Celik T, Balta S, Iyisoy A, Unlu M, et al. (2013) 奈必洛尔和美托洛尔对新诊断原发性高血压患者红细胞分布宽度和中性粒细胞/淋巴细胞比率的影响。心血管药理学杂志 62: 388-393. [\[出版\]](#)
- 十六. Raghavan PR (2016) 通过新型纳米乳液脂质 Metadichol® 抑制登革热和其他包膜病毒。JSCHO 8: 19-25.
- 十七. Raghavan PR, 正在进行的研究的未发表结果。
- 十八. Alemán CL, Más R, Hernández C, Rodeiro I, Cerejido E, et al. (1994) 对 Sprague Dawley 大鼠二十烷醇口服毒性的 12 个月研究。毒理学杂志 70: 77-87. [\[出版\]](#)
- 十九. Alemán, CL, Más Ferreiro R, Noa Puig M, Rodeiro Guerra I, Hernández Ortega C, et al. Sprague-Dawley 大鼠中二十烷醇的致癌性: 一项为期 24 个月的研究。致癌诱变剂 14: 239-249; [\[出版\]](#)
- 二十. Aleman, CL, Puig MN, Elías EC, Ortega CH, Guerra IR, et al. 二十烷醇对小鼠的致癌性: 一项为期 18 个月的研究。食品化学毒理学: 1995;33: 573-578. [\[出版\]](#)

- 二十一. Cetian M, Kocaman SA, Bostan M, Çanga A, Çiçek Y, et al. (2012) 稳定型心绞痛患者的红细胞分布宽度 (RDW) 及其与冠状动脉粥样硬化负荷的关联。欧洲医学杂志 9: 7-13。
- 二十二. Esposito E, Cuzzocrea S (2009) TNF- $\alpha$  作为炎症性疾病、缺血再灌注损伤和创伤的治疗靶点。Curr Med Chem 16: 3152-3167。[出版]
- 二十三. Idriss HT, Naismith JH (2000) TNF- $\alpha$  和 TNF 受体超家族: 结构-功能关系。Microsc Res Tech 50: 184-195。[出版]
- 二十四. El Gazzar M, Yoza BK, Chen X, 胡 J, Hawkins GA, et al. (2008) G9a 和 HP1 在内毒素 J Biol Chem 283: 32198-32208 期间将组蛋白和 DNA 甲基化偶联到 TNF $\alpha$  转录沉默。[出版]
- 二十五. Shinkai Y, Tachibana M (2011) H3K9、甲基转移酶 G9a 和相关分子 GLP。基因开发 25: 781-788: [PubMed]
- 二十六. Muramatsu D, Kimura H, Kotoshiba K, Tachibana M, Shinkai Y, et al. (2016) HP1 相互作用缺陷组蛋白甲基转移酶 Suv39h1 形成中心周围 H3K9me3。细胞结构功能 41: 145-152。[出版]
- 二十七. Zhang T, Termanis A, Özkan B, Bao XX, Culley J, et al. (2016) G9a/GLP 复合物维持胚胎干细胞中的印迹 DNA 甲基化。细胞报告 15: 77-85。[出版]
- 二十八. Hellwig-Burgel T, Rutkowski K, Metzen E, Fandrey J, Jelkmann W (1999) 白细胞介素-1  $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  刺激缺氧诱导因子-1 的 DNA 结合。血液 94: 1561-1567 [PubMed]
- 二十九. Lacombe C, Mayeux P (1999) 促红细胞生成素的分子生物学。肾移植 14: 22-28。[出版]
- 三十. Macdougall IC, Cooper A (2012) 炎症反应和Epoetin敏感性。肾单位移植 17: 48-52。[出版]
- 三十一. Hall AC, Juckett MB (2013) 维生素 D 在血液病和干细胞移植中的作用。营养素 5: 2206-2221。[出版]
- 三十二. Kiss Z, Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, et al. (2011) 血清 25 (OH) - 胆钙化醇浓度与维持性血液透析患者的血红蛋白水平和促红细胞生成素抵抗有关。肾单位临床实践 117: c373-c378。[出版]
- 三十三. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, et al. (2008) 帕立骨糖醇减少慢性肾病的白蛋白尿和炎症: 一项随机、双盲试验。高血压 52: 249-255。[出版]
- 三十四. Raghavan PR (2017) 类风湿性关节炎和骨质疏松症: 案例研究。关节炎杂志 6: 240。
- 三十五. Raghavan PR (2017) Metadichol® A 新型纳米乳液脂质代谢综合征患者的收缩压和舒张压控制。J Cardiol & Cardiovasc Ther 5: 555660。
- 三十六. Raghavan PR (2017) Metadichol®: 一种新型纳米脂质;GPR 120激动剂。国际糖尿病并发症 1-3
- 三十七. Raghavan PR (2017) Metadichol® 和 MRSA 感染: 病例报告。J Infect Dis Ther 5: 100317。
- 三十八. Raghavan PR (2017) 通过抑制 Bcat-1 基因来提高 Metadichol® 的寿命。老龄化科学杂志 5: 1。
- 三十九. Raghavan PR (2016) Metadichol® 对寨卡病毒的体外抑制。一种新型纳米乳液脂质。J 免疫技术感染 Dis 5: 4。
- 四十. Raghavan PR (2016) 通过新型纳米乳液脂质 Metadichol® 抑制登革热和其他包膜病毒。治疗结果科学杂志 8: 19-25。
- 四十一. Raghavan PR (2016) Metadichol 和 2 型糖尿病病例报告。J Sci 治疗结果 8: 5-10。
- 四十二. Raghavan PR (2010) 1 型病例报告。糖尿病。治疗结果科学杂志 2: 8-9。

**Citation:** Raghavan PR (2017) Metadichol® and Red Cell Distribution Width (RDW) in CKD patients. J Stem Cell Res Ther 7: 392. doi: [10.4172/2157-7633.1000392](https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000392)

**Citation:** Raghavan PR (2017) Metadichol® and Red Cell Distribution Width (RDW) in CKD patients. J Stem Cell Res Ther 7: 392. doi: [10.4172/2157-7633.1000392](https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000392)

## OMICS International: Open Access Publication Benefits & Features

### Unique features:

- Increased global visibility of articles through worldwide distribution and indexing
- Showcasing recent research output in a timely and updated manner
- Special issues on the current trends of scientific research

### Special features:

- 700+ Open Access Journals
- 50,000+ editorial team
- Rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at major indexing services
- Sharing Option: Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at: <http://www.omicsonline.org/submission>