

• 论 著 •

## 肾移植患者检测血清同型半胱氨酸水平的意义

李甲勇<sup>1</sup>, 刘国娣<sup>2#</sup>, 彭霞<sup>1</sup>

(1. 上海交通大学附属第一人民医院检验科, 上海 200080; 2. 扬州市第二人民医院检验科, 江苏扬州 225002)

**摘要:**目的 探讨肾移植患者检测血清同型半胱氨酸(Hcy)水平的意义。方法 选择门诊随访的肾移植患者 445 例作为肾移植组;选择健康体检者 100 例作为对照组。分别测定各组研究对象血清 Hcy、肌酐(Cr)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(CysC)。根据美国国家肾脏基金会——肾脏病预后质量倡议(NKF-K/DOQI)原则将患者按照肾小球滤过率(eGFR)水平分为 6 个组( $\geq 90$ 、 $60 \sim < 90$ 、 $45 \sim < 60$ 、 $30 \sim < 45$ 、 $15 \sim < 30$ 、 $< 15$ ),比较各组患者血清 Hcy、Cr 水平,分析血清 Hcy 与抗排斥药物的关系。结果 各 eGFR 组患者血清 Hcy 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。服用不同抗排斥药物组患者血清 Hcy 水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。肾移植组患者血清 CysC、Cr 水平与 Hcy 水平明显相关( $r = 0.481, 0.456, P < 0.05$ )。eGFR  $\geq 90$  组患者血清 CysC 水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 肾移植患者血清 Hcy 水平与健康体检者有差异,且随 eGFR 水平下降血清 Hcy 水平逐渐增高,与血清 CysC、Cr 水平均明显相关。eGFR  $\geq 90$  患者血清 Hcy 水平与健康体检者有差异,与血清 CysC 水平与健康体检者有差异相符。肾移植患者服用不同抗排斥药物对血清 Hcy 水平无影响。

**关键词:**肾移植; 血清同型半胱氨酸; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂; 肌酐

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.02.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)02-0161-03

## The significance of serum homocystein test for renal transplant patients

Li Jiayong<sup>1</sup>, Liu Guodi<sup>2#</sup>, Peng Xia<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, No. 1 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Yangzhou Second People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225002, China)

**Abstract:**Objective To investigate the significance of testing serum homocysteine for renal transplant patients. **Methods** 445 renal transplant patients from outpatient follow-up (renal transplant group) and 100 healthy subjects (control group) were enrolled in the study, whose serum homocysteine (Hcy), Cystatin C (CysC), creatinine (Cr) were tested. Then according to the eGFR (referred to the principle of NKF-K/DOQI) patients of renal transplant group were divided into six subgroups. Serum levels of Hcy and Cr were compared among different groups, and the relationship between serum Hcy concentration and anti-rejection drugs were analyzed. **Results** In the transplant group, concentrations of Hcy were obviously higher than that in control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in Hcy concentrations among renal transplants who had taken different anti-rejection drugs ( $P > 0.05$ ). Concentrations of CysC and Cr were significantly associated with Hcy in renal transplant group ( $r = 0.481, 0.456, P < 0.05$ ). There was significant difference between eGFR  $\geq 90$  subgroup and control group in CysC concentration ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Concentration of Hcy in renal transplant group was obviously higher than that in control group. With the eGFR decreased, Hcy increased gradually, and in transplant group was associated with the concentration of CysC and Cr. There was significant difference between eGFR  $\geq 90$  subgroup and control group in Hcy and CysC concentrations ( $P < 0.05$ ). The different anti-rejection drugs had no effect on serum Hcy levels.

**Key words:** kidney transplantation; serum homocysteine; cystatin; creatinine

近年来,慢性肾脏病在全世界范围呈明显升高趋势,已成为危害公众健康的主要疾病之一。由于肾脏功能的损伤是不可逆的,所以,最终的治疗手段就是肾移植。随着医疗技术的日趋完善,肾移植手术已成为治疗终末期肾病的有效手段。然而,移植后肾功能的监测也是非常重要的。如何有效观察、监测移植后患者肾功能进而延长移植后患者存活期一直是临床关注的方向。本研究旨在通过分析肾移植术后随访人群中血清同型半胱氨酸(Hcy)与肾脏损伤程度的相关性,了解其变化趋势,为临床肾移植后肾功能及心血管功能的监测提供新的检测指标。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 9~11 月在本院门诊随访的肾

移植患者 445 例作为肾移植组,其中男 263 例,女 182 例;年龄( $48 \pm 13$ )岁。选择健康体检者 100 例作为对照组,其中男 64 例,女 36 例;年龄( $40.37 \pm 10.94$ )。两组研究对象年龄、性别比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。肾移植组再根据半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(CysC)检测结果,应用罗氏肾小球滤过率(eGFR) Grubb 方程式计算  $eGFR^{[1]}$ ,  $eGFR [mL / (min \cdot 1.73 m^2)] = 84.69 \times [CysC (mg/L)] - 1.680 \times 1.384$  (年龄小于 14 岁儿童需要),根据美国国家肾脏基金会——肾脏病预后质量倡议(NKF-K/DOQI)原则<sup>[2-3]</sup>将肾移植组患者按照 eGFR 水平分为 6 组。排除标准:所有研究对象均排除肝功能不全,健康者同时排除肾功能不全;恶性肿瘤;内分泌系统疾病(糖尿病、高脂血症);心血管系统疾病。

**1.2 仪器与试剂** 检测仪器与试剂采用封闭式检测系统:罗氏 COBAS 8000 全自动生化分析仪, CysC 采用免疫比浊法、肌酐(Cr)采用酶法。Hcy 采用循环酶法,使用北京万泰德瑞诊断技术有限公司的试剂盒。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,经正态性检验及方差齐性检验后两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;两项目间相关关系采用 *Person* 相关分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学

意义。

**2 结 果**

**2.1 各 eGFR 组与对照组血清 Hcy、CysC、Cr 水平比较** 各 eGFR 组患者血清 Hcy 水平明显高于对照组,随着 eGFR 水平下降, Hcy 水平上升; eGFR  $\geq 90$  组患者血清 CysC 水平就已经开始明显高于对照组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); eGFR  $\geq 90$  组患者血清 Cr 水平与对照组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 各 eGFR 组与对照组血清 Hcy、CysC、Cr 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	CysC(mg/L)	Cr( $\mu\text{mol/L}$ )
对照组	100	11.00 $\pm$ 0.38	0.70 $\pm$ 0.01	76.28 $\pm$ 1.50
eGFR				
$\geq 90$	34	13.51 $\pm$ 0.46*	0.88 $\pm$ 0.01*	70.24 $\pm$ 2.36
60~<90	104	18.32 $\pm$ 0.76*#	1.11 $\pm$ 0.01*#	84.86 $\pm$ 1.36*#
45~<60	107	21.54 $\pm$ 1.04*#	1.34 $\pm$ 0.01*#	96.87 $\pm$ 1.76*#
30~<45	102	24.69 $\pm$ 1.08*# $\Delta$	1.65 $\pm$ 0.01*# $\Delta\blacktriangle$	115.54 $\pm$ 2.35*# $\Delta\blacktriangle$
15~<30	73	29.74 $\pm$ 1.28*# $\Delta\blacktriangle$	2.21 $\pm$ 0.03*# $\Delta\blacktriangle\bigcirc$	130.84 $\pm$ 3.75*# $\Delta\blacktriangle$
<15	25	38.76 $\pm$ 2.95*# $\Delta\blacktriangle\bigcirc$	4.01 $\pm$ 0.24*# $\Delta\blacktriangle\bigcirc\bullet$	219.88 $\pm$ 20.53*# $\Delta\blacktriangle\bigcirc\bullet$

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; #:  $P < 0.05$ , 与 eGFR  $\geq 90$  组比较;  $\Delta$ :  $P < 0.05$ , 与 eGFR 60~<90 组比较;  $\blacktriangle$ :  $P < 0.05$ , 与 eGFR 45~<60 组比较;  $\bigcirc$ :  $P < 0.05$ , 与 eGFR 30~<45 组比较;  $\bullet$ :  $P < 0.05$ , 与 eGFR 15~<30 组比较。

**2.2 肾移植组患者血清 Hcy 水平与 CysC、Cr 的相关性** 肾移植组患者血清 CysC、Cr 水平与 Hcy 水平明显相关 ( $r = 0.481, 0.456, P < 0.05$ )。eGFR  $> 60$  者 Hcy 水平随 CysC、Cr 升高而升高 ( $r = 0.333, 0.264, P < 0.05$ )。

**2.3 不同抗排异药物的同级 eGFR 组血清 Hcy 水平比较** 不同抗排异药物的同级 eGFR 组血清 Hcy 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同抗排异药物的同级 eGFR 组血清 Hcy 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

eGFR	FK506 组		环孢霉素组	
	n	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	n	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )
$\geq 90$	23	13.12 $\pm$ 0.46	11	14.33 $\pm$ 1.07
60~<90	62	17.58 $\pm$ 0.88	42	19.40 $\pm$ 1.37
45~<60	45	21.05 $\pm$ 1.40	62	21.90 $\pm$ 1.49
30~<45	47	23.33 $\pm$ 1.06	55	25.85 $\pm$ 1.79
15~<30	28	29.14 $\pm$ 1.89	45	30.12 $\pm$ 1.72
<15	11	33.94 $\pm$ 3.30	14	42.56 $\pm$ 4.42

**3 讨 论**

肾移植就是将健康者肾脏移植给有肾脏病变并丧失肾脏功能的患者。人体有左、右 2 个肾脏,通常 1 个肾脏可以支持正常的代谢需求,当双侧肾脏功能均丧失时肾移植是最理想的治疗方法,所以,凡是慢性肾功能不全发展至终末期者均可采用肾移植治疗。肾移植后患者的生活质量明显改善,无疑是治疗慢性肾衰竭的最好方法,但肾移植患者仍然面临着并发症的威胁如心血管病变,由心血管病变导致的死亡占移植肾有功能死亡患者的 20%。在心血管病变中冠状动脉粥样硬化性心脏

病的发生与 Hcy 水平升高有关,高同型半胱氨酸血症是发生心血管病变的独立危险因素<sup>[4]</sup>。

Hcy 是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的一个重要中间产物,其血浓度升高与腹型肥胖、高血压、血脂紊乱、血糖代谢异常等传统动脉粥样硬化(AS)致病危险因素一样,是心血管疾病的独立危险因素,与冠状动脉病变严重程度相关<sup>[5]</sup>。血清 Hcy 作为一种损伤血管内皮细胞,促进血管平滑肌增生因子,不仅累及全身大血管,促进 AS 发生,还可能损伤肾脏血管内皮细胞及引起结构类似于血管平滑肌的系膜细胞增生,促进肾小球电荷屏障、机械屏障受损及囊内压升高,造成清蛋白漏出增加<sup>[6-7]</sup>。肾移植患者血清 Hcy 水平升高与肾损伤相互作用,随着肾功能的下降,引起 Hcy 的排泄代谢功能障碍,互相加剧,从而导致血清 Hcy 水平呈渐进性升高趋势。所以,对肾移植患者血清 Hcy 水平进行监测,同时使用药物进行干预如补充叶酸可以降低血清 Hcy 水平<sup>[8]</sup>。

CysC 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,广泛存在于各种组织的有核细胞和体液中,是一种低相对分子量、碱性非糖化蛋白质,可由机体所有有核细胞产生,产生率恒定。有研究表明,循环中的 CysC 仅经肾小球滤过而被清除,其在近曲小管重吸收,重吸收后被完全代谢分解,不返回血液,是一种反映 eGFR 变化的理想同源性标志物。早期反映肾功能病变的灵敏度高于 Cr<sup>[9]</sup>,所以,血清 CysC 越来越被临床使用为判断肾功能病变的指标<sup>[10]</sup>。本研究发现,肾移植患者虽然通过移植术 eGFR 可达到大于或等于 90 的水平,但由于各种原因肾功能始终存在损伤。通过数据分析, eGFR  $\geq 90$  组 CysC 水平与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),而 Cr 水平与对照组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),说明 Cysc 能比 Cr 更灵敏地反映肾功能变化<sup>[11-12]</sup>。

综上所述,在肾移植术后患者人群中血清 Hcy 水平是随着肾功能 eGFR 水平下降而显著上升的<sup>[13-14]</sup>,而且与 CysC 和 Cr 水平均呈明显正相关性,说明在肾移植术后患者中血清 Hcy 水平与肾功能存在明显负相关,而且可能存在相互作用。对肾移植术后肾功能的变化情况除要注意 Cr 外更应注意 CysC 和 Hcy 的发展趋势,尤其是 eGFR $\geq$ 90 的人群,在早期肾功能改变, Cysc 和 Hcy 较 Cr 更灵敏。对肾移植人群同时关注 Hcy 和 CysC 水平及其发展趋势,有助于早期肾损伤的诊断及预防。此外肾移植患者后期出现高脂血症并发心血管疾病对存活期造成重要影响<sup>[15]</sup>,而血清 Hcy 水平又是促成心血管疾病的独立危险因素,所以,对血清 Hcy 水平的监测及调控应引起临床的重视。

参考文献

[1] Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, et al. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate[J]. Acta Med Scand, 1985, 218(5): 499-503.

[2] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-266.

[3] Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Ann Intern Med, 2003, 139(2): 137-147.

[4] 范连慧, 刘龙, 吴晓倩, 等. 肾移植前后血浆同型半胱氨酸浓度升高与心血管病变相关[J]. 中华器官移植杂志, 2006, 27(8): 506-507.

[5] 戴瑞, 张良良, 孟宪杰. 血浆同型半胱氨酸和 N-末端脑钠肽水平与急性冠脉综合征冠状动脉病变严重程度相关性研究[J]. 中

国全科医学, 2012, 15(17): 1935-1937.

[6] 卢敏, 胡志坚, 江永青, 等. 2 型糖尿病患者 HbA1c、HCY、CysC 与肾脏微血管病变的关系探讨[J]. 实验与检验医学, 2010, 28(1): 51-52.

[7] 许大巍. 同型半胱氨酸与 2 型糖尿病患者肾脏早期病变关系的研究[J]. 实用医技杂志, 2014, 21(7): 748-750.

[8] 徐中林, 赵义发, 吴兰兰. 叶酸对 H 型高血压同型半胱氨酸水平和主要心血管事件的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(6): 731-733.

[9] Schaffer A, Verdoia M, Cassetti E, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study[J]. Thromb Res, 2014, 134(2): 288-293.

[10] Mojalli M, Karimi-Moonaghi H, Khosravan S, et al. Dealing with coronary artery disease in early encountering: a qualitative study[J]. Int Cardiovasc Res J, 2014, 8(4): 166-170.

[11] 刘晓峰, 陈雪礼, 涂艳. 血浆同型半胱氨酸与 B 型钠尿酸联合检测在急性心肌梗死中的应用评价[J]. 检验医学, 2013, 28(5): 379-381.

[12] 杨帆, 徐冰馨, 郭平, 等. 原发性高血压患者血浆同型半胱氨酸水平的变化及相关性研究[J]. 检验医学, 2013, 28(12): 1069-1072.

[13] Yeromenko Y, Lavie L, Levy Y. Homocysteine and cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2007, 11(2): 108-116.

[14] Ozmen B, Ozmen D, Turgan N, et al. Association between homocysteine and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Ann Clin Lab Sci, 2002, 32(3): 279-286.

[15] 贾永中, 曾祥福, 魏守顺. 肾移植术后血脂的变化对移植肾功能的影响[J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22(10): 730-732.

(收稿日期: 2015-07-01)

(上接第 160 页)

总之,血清 H-FABP 和 MPO 检测方便宜行,基本无创,对 NSTEMI ACS 患者的病情评估与危险分层具有良好实用价值,进一步的研究需要加大样本量,延长随访时间并考察二者水平与 NSTEMI ACS 患者详细临床表现的相关性。

参考文献

[1] Reibis R, Voller H, Gitt A, et al. Management of patients with ST-segment elevation or non-ST-segment elevation acute coronary syndromes in cardiac rehabilitation centers[J]. Clin Cardiol, 2014, 37(4): 213-221.

[2] Gami BN, Patel DS, Haridas N, et al. Utility of heart-type fatty acid binding protein as a new biochemical marker for the early diagnosis of acute coronary syndrome[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(1): BC22-24.

[3] Kozinski M, Kozinski M, Kubica J, et al. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2014, 51(5): 263-279.

[4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.

[5] 王晓萍, 孙志军, 吴蔚 等. NSTEMI-ACS 患者冠脉病变特点与心功能不全的研究[J]. 中国医学创新, 2011, 8(30): 1-4.

[6] 袁海生, 杨立顺. 心型脂肪酸结合蛋白的新近研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(14): 2086-2089.

[7] Matsumoto S, Nakatani D, Sakata Y, et al. Elevated serum heart-type fatty acid-binding protein in the convalescent stage predicts long-term outcome in patients surviving acute myocardial infarction[J]. Circ J. 2013, 77(4): 1026-1032.

[8] Peacock WF, Nagurney J, Birkhahn R, et al. Myeloperoxidase in the diagnosis of acute coronary syndromes: the importance of spectrum[J]. Am Heart J. 2011, 162(5): 893-899.

[9] Klebanoff SJ, Kettle AJ, Rosen H, et al. Myeloperoxidase: a frontline defender against phagocytosed microorganisms[J]. J Leukoc Biol. 2013, 93(2): 185-198.

[10] Searle J, Shih J, Muller R, et al. The role of myeloperoxidase (MPO) for prognostic evaluation in sensitive cardiac troponin I negative chest pain patients in the emergency department[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2013, 2(3): 203-210.

(收稿日期: 2015-08-04)