

肾移植受者血清同型半胱氨酸水平的变化

孔祥瑞 肖漓 刘志佳 高钰 毕丽丽 石炳毅

【摘要】 目的 观察肾移植受者移植前后血清同型半胱氨酸 (Hcy) 水平的变化, 评估其与移植植物功能之间的关系。方法 横断面回顾性研究选择 2013 年 1 月至 2014 年 6 月间在解放军第 309 医院全军器官移植研究所接受首次同种异体肾移植手术且肾功能恢复稳定 33 例受者为移植组, 经临床检查确诊为慢性肾衰竭 (CRF) 的患者 65 例为 CRF 组, 30 名健康体检人员作为对照组。比较各组血清 Hcy、血清肌酐 (Scr) 和血尿素氮 (BUN) 水平。连续监测移植组在肾移植术前及术后 3、7、14、21 d 的血清 Hcy 和 Scr 水平, 比较肾移植前后血清 Hcy 水平的变化与肾功能之间的关系。结果 CRF 组患者的血清 Hcy 水平为 $(25 \pm 10) \mu\text{mol/L}$, 明显高于对照组的 $(9 \pm 4) \mu\text{mol/L}$ 和移植组稳定期的 $(15 \pm 9) \mu\text{mol/L}$, 移植组的血清 Hcy 水平亦明显高于对照组, 差异均有统计学意义 (均为 $P < 0.001$)。CRF 组、移植组和对照组的 Scr 水平分别为 $(708 \pm 302) \mu\text{mol/L}$ 、 $(98 \pm 23) \mu\text{mol/L}$ 、 $(72 \pm 18) \mu\text{mol/L}$, CRF 组的 Scr 水平明显高于移植组和对照组, 差异均有统计学意义 (均为 $P < 0.001$)。CRF 组、移植组和对照组的 BUN 水平分别为 $(18.1 \pm 5.9) \text{mmol/L}$ 、 $(10.9 \pm 5.3) \text{mmol/L}$ 、 $(4.9 \pm 1.3) \text{mmol/L}$, CRF 组的 BUN 水平明显高于移植组和对照组, 差异均有统计学意义 (均为 $P < 0.001$), 移植组 BUN 水平亦高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。移植组患者肾移植术后随着肾功能好转, Scr 和血清 Hcy 水平逐渐降低, 其中术后 14 d 血清 Hcy 水平降至最低 $(15 \pm 5) \mu\text{mol/L}$, 与术前的 $(25 \pm 10) \mu\text{mol/L}$ 相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后 14 d 内, 移植组肾移植受者的血清 Hcy 水平与 Scr 水平呈正相关 ($r = 0.761, P < 0.05$)。结论 肾移植受者的血清 Hcy 水平与移植肾功能相关, 联合检测血清 Hcy 与肾功能指标对预防高 Hcy 血症和早期评估移植植物功能有一定指导意义。

【关键词】 肾移植; 同型半胱氨酸; 血清肌酐; 血尿素氮

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2015) 03-0009-05

Changes of serum homocysteine level of renal transplant recipients Kong Xiangrui^{*}, Xiao Li, Liu Zhijia, Gao Yu, Bi Lili, Shi Bingyi. ^{*} Military Academy of Medical Science, Beijing 100091, China
Corresponding author: Shi Bingyi, Email: shibingyi@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To observe the changes of serum homocysteine (Hcy) level of renal transplant recipients before and after renal transplantation, and assess the correlation between serum Hcy level and graft function. **Methods** Thirty-three recipients were included into the transplantation group, who underwent renal allograft transplantation in the Organ Transplant Institute of the 309th Hospital of People's Liberation Army and had renal function recovered stably from January 2013 to June 2014. And 65 patients who were confirmed as chronic renal failure (CRF) by clinical examinations were included into the CRF group and 30 healthy people were included into the control group. A retrospective cross-sectional study was conducted on all of these subjects. Serum Hcy, serum creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN) levels of these three groups were compared. Serum Hcy and Scr levels of the transplantation group were continuously monitored before transplantation and at 3, 7, 14 and 21 d after transplantation. The correlation between the changes of serum Hcy

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2015.03.009

基金项目: 国家高技术研究发展计划 (863 计划) (2012AA021002)

作者单位: 100091 北京, 军事医学科学院 (孔祥瑞); 解放军第 309 医院全军器官移植研究所 北京市器官移植与免疫调节重点实验室 (孔祥瑞、肖漓、刘志佳、高钰、毕丽丽、石炳毅)

通讯作者: 石炳毅, Email: shibingyi@medmail.com.cn

levels and the renal function before and after transplantation was assessed. **Results** Serum Hcy level of the CRF group was (25 ± 10) $\mu\text{mol/L}$, which was significantly higher than (9 ± 4) $\mu\text{mol/L}$ of the control group and (15 ± 9) $\mu\text{mol/L}$ of the transplantation group in stable period, with statistical significance (all in $P < 0.001$). Serum Hcy level of the transplantation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.001$). Scr level of the CRF group, the transplantation group and the control group was (708 ± 302) $\mu\text{mol/L}$, (98 ± 23) $\mu\text{mol/L}$ and (72 ± 18) $\mu\text{mol/L}$, respectively. Scr level of the CRF group was significantly higher than those of the transplantation group and the control group (all in $P < 0.001$). BUN level of the CRF group, the transplantation group and the control group was (18.1 ± 5.9) mmol/L , (10.9 ± 5.3) mmol/L and (4.9 ± 1.3) mmol/L , respectively. BUN level of the CRF group was significantly higher than that of the transplantation group and the control group (all in $P < 0.001$), and BUN level of the transplantation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.001$). With the improvement in renal function after transplantation, Scr and serum Hcy levels of the transplantation group decreased gradually. At 14 d after transplantation, Hcy level decreased to the minimum of (15 ± 5) $\mu\text{mol/L}$. Compared with (25 ± 10) $\mu\text{mol/L}$ before transplantation, the difference had statistical significance ($P < 0.05$). Within 14 d after transplantation, serum Hcy level of the transplantation group was positively correlated with Scr level ($r = 0.761$, $P < 0.05$).

Conclusions Serum Hcy level of the renal transplant recipients is correlated with the graft function. The combined detection of serum Hcy and renal function index has certain guiding significance in the prevention of hyperhomocysteinemia and the early assessment of graft function.

【Key words】 Renal transplantation; Homocysteine; Serum creatinine; Blood urea nitrogen

肾移植已成为治疗终末期肾病的最理想方法,随着手术技术和免疫抑制剂应用的不断改进,移植成功率有了很大提高,肾移植受者中心血管事件的发生率较高,已成为肾移植受者的首位死因^[1-3]。高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症是发生心血管事件的独立危险因素^[4],并普遍存在于肾移植受者中,其血清中的Hcy水平与心血管事件的发生率呈正相关^[5]。有研究显示,Hcy不仅是移植后心血管病的重要影响因素,同时能加促慢性移植物的丢失^[6]。本研究拟通过探讨肾移植受者血清Hcy水平的变化,研究其与移植功能之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本横断面回顾性研究选择2013年1月至2014年6月间在解放军第309医院全军器官移植研究所接受首次同种异体肾移植手术33例受者为移植组,其术后3个月内肾功能正常[血清肌酐(Scr)维持在 $45 \sim 103$ $\mu\text{mol/L}$,24 h尿量在1600 ml左右,尿比重为 $1.01 \sim 1.04$,B超检查显示移植肾体积、结构和血流均正常]。其中男23例,女10例,平均年龄 (40 ± 13) 岁。选择在本院经临床检查确诊为慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)的患者65例为CRF组,其中男50例,女15例;年龄

(39 ± 11) 岁;合并糖尿病27例(42%),高血压32例(49%),高胆固醇血症25例(38%),高甘油三酯血症20例(31%)。再选择同期本院30名健康体检人员作为对照组,其中男14名,女16名;年龄 (50 ± 7) 岁。本研究入组者均知情同意,并得到医院伦理委员会的批准。

1.2 检查方法

所有研究对象均于晨起空腹抽取静脉血3 ml,其中移植组受者在术前1 d和术后3、7、14、21 d以及恢复至肾功能稳定期后分别采非抗凝血,室温下离心分离血清,采用循环酶法测定血清Hcy水平,试剂盒采用北京九强生物技术有限公司生产的同型半胱氨酸检测试剂盒。BUN、Scr检测均采用酶法,试剂由北京莱帮公司提供。3种指标均用日立公司H7600全自动生化分析检测仪进行检测。正常值范围分别为血清Hcy $6 \sim 15$ $\mu\text{mol/L}$ 、Scr $44 \sim 97$ $\mu\text{mol/L}$ 、BUN $2.86 \sim 7.85$ mmol/L 。

1.3 免疫抑制治疗方案

所有肾移植受者术后均采用三联免疫抑制方案,其中应用环孢素+吗替麦考酚酯+肾上腺皮质激素(激素)10例,他克莫司+吗替麦考酚酯+激素17例,环孢素+咪唑立宾+激素6例。

1.4 统计学方法

应用GraphPad Prism 5.0软件对计量资料进行统计学处理并作图。计量资料采用均数 \pm 标准差表

示。经方差齐性检验和正态性检验后进入统计分析，组间比较采用 *t* 检验，移植组各个时间点数据采用重复测量方差分析。相关分析采用 Person 相关系数。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清同型半胱氨酸、血清肌酐、血尿素氮水平之间的比较

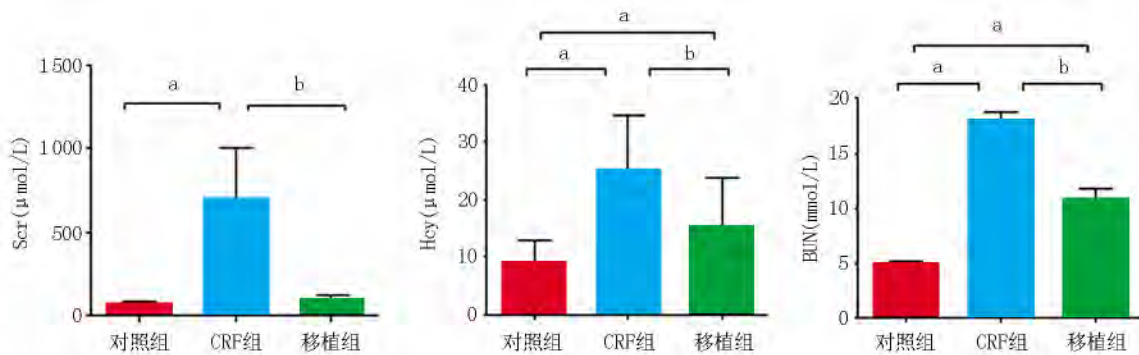
CRF 组中血清 Hcy 水平正常者 19 例，升高者 46 例 (70%)；移植组中血清 Hcy 水平正常者 22 例，升高者 11 例 (33%)。CRF 组的血清 Hcy 水平为 (25 ± 10) μmol/L，明显高于对照组的 (9 ± 4) μmol/L 和移植组稳定期的 (15 ± 9) μmol/L，移植组的血清 Hcy 水平亦明显高于对照组，差异均有统计学意义 (均为 *P* < 0.001)。CRF 组、移植组和对照组的 Scr 水平分别为 (708 ± 302) μmol/L、(98 ± 23) μmol/L、(72 ± 18) μmol/L，CRF 组的

Scr 水平明显高于移植组和对照组，差异均有统计学意义 (均为 *P* < 0.001)。CRF 组、移植组和对照组的 BUN 水平分别为 (18.1 ± 5.9) mmol/L、(10.9 ± 5.3) mmol/L、(4.9 ± 1.3) mmol/L，CRF 组的 BUN 水平明显高于移植组和对照组，差异均有统计学意义 (均为 *P* < 0.001)，移植组 BUN 水平亦高于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.001)。详见图 1。

2.2 移植组术前及术后血清同型半胱氨酸和血清肌酐水平的变化

移植组患者肾移植术后随着肾功能好转，Scr 和血清 Hcy 水平逐渐降低，其中术后 14 d 血清 Hcy 水平降至最低 (15 ± 5) μmol/L，与术前的 (25 ± 10) μmol/L 相比，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。详见图 2。

术后 14 d 内，移植组肾移植受者的血清 Hcy 水平与 Scr 水平呈正相关 (*r* = 0.761, *P* < 0.05)。



注：与对照组比较 ^a*P* < 0.001；与移植组比较 ^b*P* < 0.001

图 1 3 组的血清同型半胱氨酸、血清肌酐、血尿素氮水平比较

Figure 1 Comparison of Hcy, Scr and BUN levels among the three group

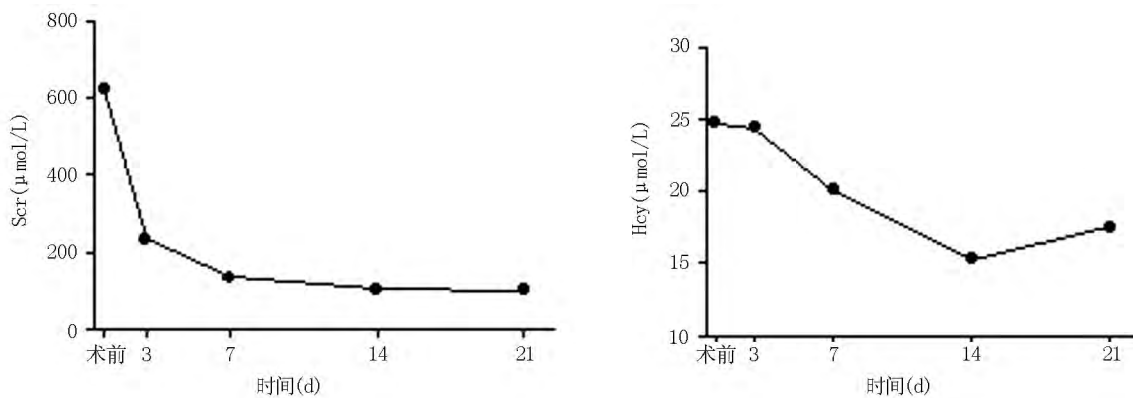


图 2 移植组患者术前和术后各时间点血清同型半胱氨酸和血清肌酐水平的变化

Figure 2 Changes of Hcy and Scr levels of patients in transplantation group at each time point before and after renal transplantation

3 讨论

高 Hcy 血症是指空腹血清 Hcy 水平超过 $15 \mu\text{mol/L}$, 是肾移植术后常见的并发症^[7]。Hcy 属于含硫氨基酸, 人体内不能合成, 由甲硫氨酸代谢产生。Hcy 可损伤血管内皮细胞, 促进平滑肌细胞增生、血小板凝聚及低密度脂蛋白氧化, 加促心血管疾病的发生、发展。Hcy 在人体内一般是以蛋白结合形式存在为主, 游离的形态很少。Hcy 是甲硫氨酸的中间代谢产物, 在体内由甲硫氨酸转甲基后生成, 正常情况下 Hcy 通过两种途径转化: 一种是蛋氨酸循环, Hcy 在蛋氨酸合成酶的作用下以维生素 B_{12} 为辅助因子、5-甲基四氢叶酸作为甲基供体生成蛋氨酸, 其中 5-甲基四氢叶酸是在亚甲基四氢叶酸还原酶作用下由叶酸循环合成生成; 第二种途径是转硫基途径, Hcy 在胱硫醚合成酶的作用下以维生素 B_6 为辅助因子和丝氨酸缩合成胱硫醚, 再进一步生成半胱氨酸^[8]。上述两种反应过程均需要维生素 B_6 作为辅酶, 因此, 叶酸、维生素 B_6 、 B_{12} 缺乏均可引起血清 Hcy 水平升高^[9]。

遗传因素、营养状况、药物、肝功能、肾功能及一些疾病的代谢状况等多种原因可引起 Hcy 在体内的蓄积, 正常人每日产生约 $15 \sim 20 \mu\text{mol}$ 的 Hcy, 其中大部分在细胞内分解代谢, 只有约 $1.5 \mu\text{mol/L}$ 或更少的 Hcy 释放到血浆中, 其中肾脏在 Hcy 的代谢清除中发挥了关键的作用, 血浆中 70% 的 Hcy 通过肾脏得到清除^[10]。与 Hcy 代谢有关的酶如胱硫醚 β 合成酶、甲基转移酶、亚甲基四氢叶酸还原酶等均存在于肾组织内, 肾功能受损时, 这些酶缺乏或活性丧失均可导致代谢通道受阻, 引致血清 Hcy 累积, 最终发生高 Hcy 血症^[11]。这与本研究结果中的 CRF 组血清 Hcy 水平明显高于移植组和对照组的结果相一致。临床上常用 Scr 值来反映肾衰竭程度, 而血清 Hcy 也是反映肾功能的一项重要指标。有研究表明, 血清 Hcy 水平比 Scr 水平更能反映肾功能的情况^[12], 但本研究仅在肾移植早期肾功能快速恢复时出现血清 Hcy 水平与 Scr 水平均有下降, 但在 3 周后, Hcy 水平有明显升高, 而此时 Scr 水平趋于稳定, 因此 Hcy 可用于监测早期肾功能恢复情况, 但可能不适用于肾移植术后肾功能的长期监测。Bostom 等^[13] 通过研究大鼠离体肾脏皮质小管发现, 肾小管是 Hcy 的主要代谢部位, 通过转硫途径生成胱硫醚后, 再

生成半胱氨酸 (占清除率的 78%), 而不足 2% 的 Hcy 生成蛋氨酸。多项研究证实了肾脏代谢障碍可导致血清 Hcy 水平显著升高, 是高 Hcy 血症的原因之一。升高的血清 Hcy 水平又会造成肾血管损伤, 从而在高 Hcy 血症与肾功能损害之间造成恶性循环。已有国内外研究表明, CRF 患者血清 Hcy 水平增加^[14-15]。与其他研究类似, 本研究也发现 CRF 组中有 70% 的患者血清 Hcy 高于正常水平。CRF 患者的高 Hcy 血症是由患者肾功能障碍引起的, 在肾功能改善后, 高 Hcy 血症也得到了相应的改善, 但血清 Hcy 水平仍然高于对照组, 这可能是肾移植术后心血管事件发生率较高的重要因素。

本研究结果表明, 肾移植受者在移植术后随着肾功能的好转, 血清 Hcy 水平确实也随之下降, 在术后 14 d 左右降低到接近正常水平, 与术前比较差异有统计学意义, 说明肾功能的改善也可以改善 Hcy 的代谢。但本研究同时发现, 血清 Hcy 在术后 21 d 后呈现上升的趋势, 而 Scr 水平仍逐渐下降, 这与范连慧等^[16] 的研究结果一致, 说明除了肾功能因素以外, 还有其他因素影响血清 Hcy 的清除。有文献报道, 使用环孢素等免疫抑制剂对维生素代谢 (包括维生素 B_6 、维生素 B_{12} 和叶酸等) 有影响, 可能导致 Hcy 代谢受抑制, 减少了血清 Hcy 清除; 同时, 钙神经蛋白抑制剂等抗排斥药物对受者肾小管细胞功能的直接损害, 可造成合成丝氨酸的能力下降, 导致 Hcy 向同型丝氨酸转化途径受到了抑制, 可能是术后 21 d 后血清 Hcy 增高的原因之一^[17-18]。本研究提示, 肾移植受者在移植肾功能稳定后仍有 33% 的机会患有高 Hcy 血症, 原因尚待明确。

总之, 血清 Hcy 水平与移植肾功能相关, 联合检测血清 Hcy 与肾功能指标对预防高 Hcy 血症和早期评估移植植物功能有一定指导意义。对肾移植术后血清 Hcy 水平升高的原因仍需进一步研究, 以便在临床上从病因入手加以预防, 降低肾移植受者血清 Hcy 水平, 从而减少心血管事件的发生率, 增加移植植物和肾移植受者的长期存活率。

参考文献:

- [1] Watorek E, Szymczak M, Boratynska M, et al. Cardiovascular risk in kidney transplant recipients receiving mammalian target of rapamycin inhibitors [J].

- Transplant Proc , 2011 , 43 (8) : 2967-2969.
- [2] Weir MR , Burgess ED , Cooper JE , et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients [J]. J Am Soc Nephrol , 2015 [Epub ahead of print].
- [3] McCaughan JA , Courtney AE. The clinical course of kidney transplant recipients after 20 years of graft function [J]. Am J Transplant , 2015 , 15 (3) : 734-740.
- [4] Janda K , Aksamit D , Drozd M , et al. Influence of elevated homocystein level and selected lipid parameters in kidney transplant patients on the progression of atherosclerotic changes assessed by intima-media thickness index (CCA-IMT) [J]. Przegł Lek (波兰文) , 2012 , 69 (9) : 670-674.
- [5] Chen YY , Zheng SL , Chen YW , et al. Effect of lower homocysteine therapy on adverse cardiovascular events of postoperative patients with percutaneous coronary intervention [J]. J Pract Med , 2013 , 29 (5) : 769-771.
- 陈玉映, 郑素琳, 陈盈文, 等. 降同型半胱氨酸疗法对经皮冠状动脉介入治疗术后患者不良心血管事件的影响 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29 (5) : 769-771.
- [6] Tan H , Shi C , Jiang X , et al. Hyperhomocysteinemia promotes vascular remodeling in vein graph in mice [J]. Front Biosci , 2014 , 19 : 958-966.
- [7] Zhang Y , Yang YC , Wang W , et al. Relationship of serum homocysteine and nephronia [J]. Med J West China , 2010 , 22 (8) : 1527-1528.
- 张彦, 杨永长, 王伟, 等. 血清同型半胱氨酸与肾脏疾病的关系 [J]. 西部医学, 2010, 22 (8) : 1527-1528.
- [8] Welch GN , Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis [J]. N Engl J Med , 1998 , 338 (15) : 1042-1050.
- [9] Marcucci R , Zanazzi M , Bertoni E , et al. Vitamin supplementation reduces the progression of atherosclerosis in hyperhomocysteinemic renal-transplant recipients [J]. Transplantation , 2003 , 75 (9) : 1551-1555.
- [10] Ueland PM , Refsum H , Stabler SP , et al. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications [J]. Clin Chem , 1993 , 39 (9) : 1764-1779.
- [11] Ducloux D , Motte G , Challier B , et al. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic , stable renal transplant recipients: a prospective study [J]. J Am Soc Nephrol , 2000 , 11 (1) : 134-137.
- [12] Wilson PW. Homocysteine and coronary heart disease: how great is the hazard? [J]. JAMA , 2002 , 288 (16) : 2042-2043.
- [13] Bostom AG , Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence , etiology , and potential relationship to arteriosclerotic outcomes [J]. Kidney Int , 1997 , 52 (1) : 10-20.
- [14] Nygård O , Nordrehaug JE , Refsum H , et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease [J]. N Engl J Med , 1997 , 337 (4) : 230-236.
- [15] Lin LY , Gao LD , Wu LC , et al. Relationship between serum homocysteine and cystain C , creatinine in chronic renal failure patients [J]. J North Pharm , 2013 , (3) : 63-64.
- 林联韵, 高丽丹, 吴莉春, 等. 慢性肾衰竭患者血清HCY水平与其CysC、CREA的关系 [J]. 北方药学, 2013, (3) : 63-64.
- [16] Fan LH , Liu L , Wu XQ , et al. Elevated plasma homocysteine concentration associated with cardiovascular disease before and after renal transplantation [J]. Chin J Organ Transplant , 2006 , 27 (8) : 506-507.
- 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.
- [17] Caldera A , Dec GW. Hyperhomocysteinemia and transplant coronary artery disease [J]. Transplantation , 2002 , 74 (10) : 1359-1364.
- [18] Mohammadi A , Omrani L , Omrani LR , et al. Protective effect of folic acid on cyclosporine-induced bone loss in rats [J]. Transpl Int , 2012 , 25 (1) : 127-133.
- (收稿日期: 2015 -03 -06)
(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)