

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.10.008

肾移植患者不同诊断切点下的高同型半胱氨酸血症对肾功能损伤的影响

刘 杨, 张志平, 彭道荣, 陈慧昱, 房 艳, 邢瑞青[△]

空军军医大学第一附属医院/西京医院检验科, 陕西西安 710032

摘 要:目的 探讨肾移植患者不同诊断切点下的高同型半胱氨酸血症对肾功能损伤的影响。方法 收集 2012 年 8 月至 2019 年 9 月在该院行肾移植术的 64 例患者作为研究对象, 根据同型半胱氨酸(Hcy)水平进行分组, 分别为第 1 四分位组(Hcy 水平 6.65~10.05 $\mu\text{mol/L}$)、第 2 四分位组(Hcy 水平 >10.05~13.77 $\mu\text{mol/L}$)、第 3 四分位组(Hcy 水平 >13.77~17.39 $\mu\text{mol/L}$)、第 4 四分位组(Hcy 水平 >17.39~57.80 $\mu\text{mol/L}$), 每组各 16 例。随机选择同期健康体检者 44 例作为对照组。比较各组肾功能相关指标水平; 分析肾移植患者肾功能相关指标的影响因素, 分析 3 个诊断切点(Hcy ≥ 10 $\mu\text{mol/L}$ 、Hcy ≥ 12 $\mu\text{mol/L}$ 、Hcy ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$)下的高同型半胱氨酸血症对肾功能损伤的影响。结果 4 个四分位组肌酐(Cr)、胱抑素 C(Cys C)、尿素氮(BUN)水平均高于对照组, 预估肾小球滤过率(eGFR)水平均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 第 2、3、4 四分位组 Cr、Cys C、BUN 水平均高于第 1 四分位组, eGFR 水平均低于第 1 四分位组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Hcy 水平是肾移植患者 Cr、Cys C、BUN、eGFR 水平的影响因素($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 3 个诊断切点下的高同型半胱氨酸血症均是肾移植患者肾功能损伤的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 Hcy 可影响肾移植患者的肾功能水平, 3 个诊断切点下的高同型半胱氨酸血症均可使肾移植患者发生肾功能损伤。

关键词: 肾移植; 同型半胱氨酸; 高同型半胱氨酸血症; 诊断切点; 肾功能损伤

中图法分类号: R699.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)10-1373-04

Effects of hyperhomocysteinemia at different diagnostic cut-off points on renal function impairment in renal transplantation patients

LIU Yang, ZHANG Zhiping, PENG Daorong, CHEN Huiyu, FANG Yan, XING Ruiqing[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University/Xijing Hospital, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: **Objective** To explore effects of hyperhomocysteinemia at different diagnostic cut-off points on renal function impairment in renal transplantation patients. **Methods** A total of 64 patients who underwent kidney transplantation in the hospital from August 2012 to September 2019 were collected as the research objects. According to the quartile of level of homocysteine (Hcy), it was divided into 4 subgroups, the first quartile group (Hcy 6.65–10.05 $\mu\text{mol/L}$), the second quartile group (Hcy >10.05–13.77 $\mu\text{mol/L}$), the third quartile group (Hcy >13.77–17.39 $\mu\text{mol/L}$), and the fourth quartile group (Hcy >17.39–57.80 $\mu\text{mol/L}$), 16 cases in each group. A total of 44 healthy subjects underwent physical examination were randomly selected as the control group. Compared the levels of renal function related indexes in each group. Analyzed the influencing factors of renal function related indexes in kidney transplant patients. Analyzed the effects of hyperhomocysteinemia at 3 diagnostic cut-off points (Hcy ≥ 10 $\mu\text{mol/L}$, Hcy ≥ 12 $\mu\text{mol/L}$, Hcy ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$) on renal function impairment in renal transplantation patients. **Results** The levels of creatinine (Cr), Cystatin C (Cys C) and urea nitrogen (BUN) in the 4 quartile groups were higher than those in the control group, and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) level was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of Cr, Cys C, and BUN in the second, third and fourth quartile groups were higher than those in the first quartile group, and the eGFR levels were lower than that in the first quartile group, the difference were statistically significant ($P < 0.05$). Hcy level was an influencing factor of Cr, Cys C, BUN and eGFR levels in renal transplant patients ($P < 0.05$). The results of multivariate logistic

作者简介: 刘杨, 女, 主管技师, 主要从事移植患者的药物浓度监测研究。 [△] 通信作者, E-mail: xrqing210b@163.com。

本文引用格式: 刘杨, 张志平, 彭道荣, 等. 肾移植患者不同诊断切点下的高同型半胱氨酸血症对肾功能损伤的影响[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(10): 1373-1376.

regression analysis showed that hyperhomocysteinemia at the 3 diagnostic cut-off points were independent risk factors for renal function damage in renal transplant patients ($P<0.05$). **Conclusion** Hcy can affect the level of renal function in renal transplant patients, and hyperhomocysteinemia under the 3 diagnostic cut-off points can cause renal function damage in renal transplant patients.

Key words: renal transplantation; homocysteine; hyperhomocysteinemia; diagnostic cut-off point; renal function damage

随着我国医疗技术的快速发展,肾移植已成为治疗终末期肾脏病成熟、有效的方法之一,但肾移植后能否有效监测患者肾功能,降低肾移植患者的肾功能减退速度,延长患者生存时间,是临床关注的热点。同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸,是监测肾移植患者发生心血管事件的重要指标。有研究发现,高水平 Hcy 与肾功能损伤存在一定相关性^[1-2]。但目前不同研究中所报道的高同型半胱氨酸血症诊断切点有所不同,Hcy 为 10、12 或 15 $\mu\text{mol/L}$ 均有报道^[3-6]。本研究通过探索肾移植患者不同诊断切点下高同型半胱氨酸血症对肾功能损伤的影响,以期高同型半胱氨酸血症所致肾功能损伤的预防和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 8 月至 2019 年 9 月在本院行肾移植术的 64 例患者作为研究对象,所有患者均给予他克莫司(FK506)治疗,其中男 48 例,女 16 例,平均年龄(36.83 ± 9.27)岁。纳入研究的肾移植患者根据 Hcy 的四分位水平分为 4 个亚组,分别为第 1 四分位组、第 2 四分位组、第 3 四分位组、第 4 四分位组。随机选择同期健康体检者 44 例作为对照组,其中男 24 例,女 20 例,平均年龄(39.73 ± 11.24)岁。排除标准:所有研究对象均排除肝功能异常,对照组同时排除肾功能异常、心血管疾病、内分泌疾病及恶性肿瘤等。本研究经本院伦理委员会批准通过。

1.2 方法 所有研究对象于清晨空腹采集 3 mL 静脉血于肝素抗凝管中,37 $^{\circ}\text{C}$ 下 3 500 r/min 离心 5 min,取血清检测 Hcy、肌酐(Cr)、胱抑素 C(Cys C)、尿素氮(BUN)及尿酸(UA)水平。Hcy 检测采用雅培 ARCHIT i2000 化学发光仪及 Hcy 检测

试剂盒,方法为化学发光微粒子免疫检测法。Cr、Cys C、BUN、UA 检测采用日立 HITACHI 7600 型全自动生化分析仪及配套试剂。采用改良 MDRD 公式计算预估肾小球滤过率(eGFR),肾功能损伤为 $\text{eGFR}<60\text{ mL}/(1.73\text{ m}^2\cdot\text{min})^{[7]}$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;偏态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归进行危险因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般临床资料及肾功能相关指标比较 根据肾移植患者 Hcy 水平进行四分位分组,第 1 四分位组(Hcy 水平 $6.65\sim10.05\text{ }\mu\text{mol/L}$)16 例、第 2 四分位组(Hcy 水平 $>10.05\sim13.77\text{ }\mu\text{mol/L}$)16 例、第 3 四分位组(Hcy 水平 $>13.77\sim17.39\text{ }\mu\text{mol/L}$)16 例、第 4 四分位组(Hcy 水平 $>17.39\sim57.80\text{ }\mu\text{mol/L}$)16 例。各组年龄、性别、肾移植时间、UA、血 FK506 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。各组间 Cr、Cys C、BUN 及 eGFR 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),其中 4 个四分位组 Cr、Cys C、BUN 水平均高于对照组,eGFR 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);第 2、3、4 四分位组 Cr、Cys C、BUN 水平均高于第 1 四分位组,eGFR 水平均低于第 1 四分位组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组一般临床资料及肾功能相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	肾移植时间 $[M(P_{25}, P_{75})]$,月	血 FK506 水平($\bar{x}\pm s$,ng/mL)
对照组	44	24/20	39.73 $\pm$ 11.24	—	—
第 1 四分位组	16	12/4	36.50 $\pm$ 12.68	18.00(3.75,34.25)	7.12 $\pm$ 2.50
第 2 四分位组	16	13/3	35.69 $\pm$ 7.79	12.50(5.00,22.00)	8.23 $\pm$ 3.29
第 3 四分位组	16	10/6	39.13 $\pm$ 7.21	8.00(2.00,17.00)	7.59 $\pm$ 4.96
第 4 四分位组	16	13/3	36.00 $\pm$ 8.91	7.50(4.50,23.25)	9.89 $\pm$ 5.22
$F/\chi^2/H$		2.000	0.450	3.010	1.320
P		0.572	0.721	0.390	0.278

续表 1 各组一般临床资料及肾功能相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Cr ($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)	Cys C ($\bar{x}\pm s, \text{mg/L}$)	BUN ($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)	UA ($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)	eGFR [$\bar{x}\pm s, \text{mL}/(1.73 \text{ m}^2 \cdot \text{min})$]
对照组	44	61.61±13.07	0.73±0.11	5.06±1.32	295.75±74.46	124.14±28.66
第 1 四分位组	16	90.43±35.09 ^a	1.20±0.43 ^a	5.61±0.97 ^a	344.31±86.71	96.91±33.42 ^a
第 2 四分位组	16	134.87±47.53 ^{ab}	1.71±0.66 ^{ab}	8.78±4.21 ^{ab}	380.13±87.67	57.62±20.61 ^{ab}
第 3 四分位组	16	135.43±26.19 ^{ab}	1.74±0.55 ^{ab}	8.48±3.52 ^{ab}	330.50±89.40	51.30±10.60 ^{ab}
第 4 四分位组	16	183.68±78.00 ^{ab}	2.26±0.71 ^{ab}	11.87±6.38 ^{ab}	387.19±107.93	42.75±17.48 ^{ab}
<i>F</i> / χ^2 / <i>H</i>		9.042	8.235	8.844	1.383	18.761
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.257	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与第 1 四分位组比较,^b*P*<0.05;—表示无数据。

2.2 肾移植患者肾功能相关指标的影响因素 以肾移植患者 Cr、Cys C、BUN、UA 及 eGFR 水平分别作为因变量,以 Hcy 水平作为自变量进行单因素 Logistic 回归分析,结果显示,Hcy 水平是肾移植患者 Cr、Cys C、BUN、eGFR 水平的影响因素(*P*<0.05),见表 2。以肾移植患者 Cr、Cys C、BUN、UA 及 eGFR 水平分别作为因变量,以 Hcy 水平、性别、年龄、肾移植时间、血 FK506 水平作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,Hcy 水平($\beta=0.548, SE=0.792, P<0.001$)、性别($\beta=-0.238, SE=13.290, P=0.020$)是 Cr 水平的独立影响因素;Hcy 水平($\beta=0.377, SE=0.010, P=0.001$)、肾移植时间($\beta=-0.289, SE=0.004, P=0.015$)及血 FK506 水平($\beta=-0.223, SE=0.019, P=0.049$)是 Cys C 水平的独立影响因素;Hcy 水平($\beta=-0.497, SE=0.406, P<0.001$)和肾移植时间($\beta=-0.327, SE=0.162, P=0.005$)是 eGFR 水平的独立影响因素。Hcy 水平、性别、年龄、肾移植时间、血 FK506 水平均不是 BUN、UA 的独立影响因素(*P*>0.05)。

表 2 Hcy 对肾移植患者肾功能相关指标的影响			
因变量	β	<i>SE</i>	<i>P</i>
Cr	0.573	0.812	<0.001
Cys C	0.466	0.010	<0.001
BUN	0.422	0.710	<0.001
UA	0.202	1.534	0.109
eGFR	-0.553	0.417	<0.001

2.3 肾移植患者肾功能损伤的多因素 Logistic 回归分析 以肾移植患者 eGFR<60 mL/(1.73 m²·min)作为因变量,将高同型半胱氨酸血症的不同诊断切点(Hcy≥10 μmol/L、Hcy≥12 μmol/L、Hcy≥15 μmol/L)及肾功能损伤的潜在影响因素(年龄、性别、肾移植时间、血 FK506 水平)作为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析模型,结果显示,年龄、性别、肾移植时间及血 FK506 水平均不是肾移植患者肾功

能损伤的独立危险因素(*P*>0.05);3 个诊断切点下的高同型半胱氨酸血症均是肾移植患者肾功能损伤的独立危险因素(*P*<0.05),见表 3。

表 3 肾移植患者肾功能损伤的多因素 Logistic 回归分析结果

自变量	β	<i>SE</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
年龄	0.004	0.036	1.004(0.936~1.077)	0.909
性别	0.090	0.679	1.094(0.289~4.143)	0.894
肾移植时间	0.025	0.022	1.025(0.983~1.070)	0.245
血 FK506 水平	-0.028	0.094	0.972(0.808~1.169)	0.763
Hcy≥10 μmol/L	2.074	0.870	7.956(1.447~43.763)	0.017
Hcy≥12 μmol/L	2.426	0.787	11.313(2.421~52.871)	0.002
Hcy≥15 μmol/L	1.287	0.605	3.622(1.106~11.858)	0.033

3 讨 论

Hcy 是蛋氨酸脱甲基过程中产生的一种含硫氨基酸,健康人体每天可产生 15~20 μmol/L Hcy 的 Hcy 绝大部分在细胞内分解代谢,少量释放入血并经肾脏代谢^[8]。高同型半胱氨酸血症是肾移植患者发生心血管事件的独立危险因素^[9],且其对肾移植患者肾功能的损伤也不容忽视。

高水平 Hcy 对肾脏的损伤不仅表现为损伤肾脏血管内皮细胞,还表现为促进类似血管平滑肌的系膜细胞增生,破坏肾小球电荷屏障及机械屏障,导致囊内压升高,肾功能受损^[10-11]。因此,肾移植患者 Hcy 水平升高可使其肾功能受到影响,而肾功能的改变又可进一步影响患者 Hcy 的代谢,通过恶性循环使肾功能不断恶化^[12]。本研究中,第 1、2、3、4 四分位组的 Cr、Cys C、BUN 水平有逐渐升高趋势,eGFR 水平有逐渐下降趋势,提示 Hcy 水平升高对肾移植患者的肾功能具有一定影响。本研究单因素 Logistic 回归分析结果也证实肾移植患者 Hcy 水平是 Cr、Cys C、BUN 及 eGFR 水平的影响因素,但不是 UA 水平的影响因素,这可能与 UA 受患者饮食习惯的影响较大有关。值得注意的是,本研究中肾移植患者第 1 四分

位组 Cr、Cys C、BUN 水平较对照组明显升高, eGFR 水平较对照组明显下降, 这除了与肾移植患者肾功能本身就会较健康人群低下以外, 猜测另一个可能原因是肾移植患者的肾功能较健康人群更易受 Hcy 水平的影响, 较低水平的 Hcy 就可对肾移植患者的肾功能产生损伤, 因此, 了解肾移植患者 Hcy 的安全水平, 建立肾移植患者特异性的高同型半胱氨酸血症诊断切点尤为关键。

目前, Hcy 的正常参考范围尚存在争议, 较多实验室应用的参考范围为 $5 \sim 15 \mu\text{mol/L}$, $\text{Hcy} \geq 15 \mu\text{mol/L}$ 即为高同型半胱氨酸血症^[13]; 而《中国高血压防治指南(2010 年修订版)》则将高同型半胱氨酸血症定义为 $\text{Hcy} \geq 10 \mu\text{mol/L}$; 薛记莲^[14] 研究显示, 高同型半胱氨酸血症的诊断标准为 $\text{Hcy} \geq 12 \mu\text{mol/L}$ 。但也有学者认为, 由于 Hcy 受年龄、性别、肾功能等因素的影响较大, 应该对不同年龄、性别及肾功能人群建立对应的 Hcy 参考范围^[15]。本研究以 Hcy 水平 10、12、15 $\mu\text{mol/L}$ 作为 3 个不同的高同型半胱氨酸血症诊断切点, 分析了肾移植患者高同型半胱氨酸血症对肾功能损伤的影响, 结果显示, 3 个诊断切点下的高同型半胱氨酸血症均是患者肾功能损伤的独立危险因素($P < 0.05$)。因此, 本研究认为, 当肾移植患者 $\text{Hcy} \geq 10 \mu\text{mol/L}$ 时, 已有肾功能轻度损伤的风险。当肾移植患者第 1 四分位组的 Hcy 水平范围为 $6.65 \sim 10.05 \mu\text{mol/L}$ 时, 第 2、3、4 四分位组肾移植患者 Cr、Cys C 及 BUN 水平较第 1 四分位组明显升高, eGFR 水平较第 1 四分位组明显下降, 但第 2、3、4 四分位组间肾功能指标差异均无统计学意义($P > 0.05$), 进一步证明 $10 \mu\text{mol/L}$ 可作为预测肾移植患者发生早期肾功能损伤的高同型半胱氨酸血症诊断切点。

此外, 寻找肾移植患者高同型半胱氨酸血症的诊断切点, 可以帮助临床更早发现患者的 Hcy 水平异常, 通过补充叶酸及维生素 B_{12} 及时调整 Hcy 水平, 避免高同型半胱氨酸血症造成的慢性肾功能损伤, 从而有效提高肾移植患者的远期生存率。

参考文献

- [1] EKSER B, MANGUS R S, FRIDELL W, et al. A novel approach in combined liver and kidney transplantation with long-term outcomes[J]. Ann Surg, 2017, 265(5): 1000-1008.
- [2] WANG Y J, DI W J, SUN Q, et al. Post-transplantation diabetes mellitus and the risk factors[J]. Chin J Nephrol,

2015, 24(1): 21-25.

- [3] 郭天坤, 郭纯良, 甘露, 等. 同型半胱氨酸检测参考值范围的探讨[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(7): 872-873.
- [4] 黄涛, 李树娟, 高扬, 等. 肾移植术后患者同型半胱氨酸、肾功能和血脂水平的变化及其相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(30): 5908-5911.
- [5] 孔祥瑞, 肖漓, 刘志佳, 等. 肾移植受者血清同型半胱氨酸水平的变化[J]. 器官移植, 2015, 6(3): 174-178.
- [6] SACCO R L, ADAMS R, ALBERS G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack; a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association council on stroke; co-sponsored by the council on cardiovascular radiology and intervention; the American academy of neurology affirms the value of this guideline[J]. Circulation, 2006, 113(10): e409-e449.
- [7] 傅兰君, 陈红波, 史佳丽, 等. MDRD 计算肾小球滤过率与核素测量清除率在不同肾脏病中的比较[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(10): 1634-1636.
- [8] UELAND P M, REFSUM H, STABLER S P, et al. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications[J]. Clin Chem, 1993, 39(9): 1764-1779.
- [9] 范连慧, 刘龙, 吴晓倩, 等. 尿毒症患者肾移植前后血浆同型半胱氨酸浓度的变化及临床意义[J]. 临床泌尿外科杂志, 2006, 21(12): 904-906.
- [10] 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.
- [11] 邢艳粉, 李永伟. 高血压患者同型半胱氨酸与肾功能及凝血指标的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(12): 952-958.
- [12] 李甲勇, 刘国娣, 彭霞. 肾移植患者检测血清同型半胱氨酸水平的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(2): 161-163.
- [13] MOHETABOER M, JIA J, FAN F F, et al. Relationship between plasma homocysteine level and lipid profiles in a community-based Chinese population[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 54-59.
- [14] 薛记莲. 肾移植后高同型半胱氨酸血症的临床研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2016.
- [15] BOSTOM A G, CARPENTER M A, KUSEK J W, et al. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the folic acid for vascular outcome reduction in transplantation trial[J]. Circulation, 2011, 123(16): 1763-1770.

(收稿日期: 2020-10-22 修回日期: 2020-12-10)