

心脏移植患者血浆同型半胱氨酸含量的变化及临床意义

王齐敏 陈道中 王梅华 钟玲 黄雪珊 吴锡阶 廖崇先

【摘要】 目的 了解心脏移植患者血浆同型半胱氨酸含量的变化及临床意义。方法 利用高压液相方法测定 14 例心脏移植患者的血浆同型半胱氨酸的浓度;以肱动脉充血内径变化百分率为血管内皮功能的指标;同时对其中的 7 例进行冠状动脉造影。采用单因素直线相关分析,观察心脏移植患者血浆同型半胱氨酸的浓度与血管内皮功能以及移植血管病变的关系。结果 心脏移植组患者的血浆同型半胱氨酸浓度明显高于健康对照组[$(13.47 \pm 2.78) \mu\text{mol/L}$ vs $(9.26 \pm 3.57) \mu\text{mol/L}$];肱动脉充血内径变化百分率明显低于对照组[$(8.2 \pm 3.7) \%$ vs $(12.5 \pm 1.6) \%$];直线相关分析,两者呈负相关, $r = -0.804$;冠脉造影 2 例出现单支冠状动脉病变,其血浆的同型半胱氨酸的浓度均升高。结论 心脏移植患者血浆同型半胱氨酸浓度的升高,与心脏移植患者血管内皮功能下降密切相关,可能与移植血管病变有关。

【关键词】 心脏移植;半胱氨酸;高同种半胱氨酸血症;血管舒张

The significance of hyperhomocysteinemia in heart transplant patients WANG Qi-min, CHEN Dao-zhong, WANG Mei-hua, et al. Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 35000, China

【Abstract】 Objective To investigate plasma homocystein (Hcy) level in cardiac transplant patients. **Methods** Fourteen cases of heart transplant patients were recruited in this study. Plasma Hcy levels were measured by using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection and flow-mediated dilatation in brachial arteries detected with high-resolution ultrasound in all patients, while coronary artery angiography were performed in 7 patients. **Results** In 2 cases of heart transplant who had single coronary artery stenosis, the plasma Hcy levels were above $12 \mu\text{mol/L}$. The average plasma Hcy levels in heart transplant patients were higher than in health volunteers [$(13.47 \pm 2.78) \mu\text{mol/L}$ vs $(9.26 \pm 3.57) \mu\text{mol/L}$], and flow-mediated dilatation in brachial arteries of heart transplant patients was lower than that of health volunteers [$(8.2 \pm 3.7) \%$ vs $(12.5 \pm 1.6) \%$]. There was a linear correlation between levels of plasma Hcy and flow-mediated dilatation ($r = -0.804$). **Conclusion** Endothelial dysfunction in the heart transplant patents might be contributed to hyperhomocysteinemia which may be potential cause of transplant coronary artery disease.

【Key words】 Heart transplant; Cysteine; Hyperhomocysteinemia; Vasodilation

研究表明,血浆同型半胱氨酸水平的升高与冠心病的心脏事件及冠状动脉的病变程度成正比。国外也报道高同型半胱氨酸血症与移植血管病变有关。本文利用高压液相方法测定 14 例心脏移植患者的血浆同型半胱氨酸浓度,了解心脏移植患者血浆同型半胱氨酸含量的变化,同时测定移植患者的血管内皮舒张功能,观察两者的关系。

资料与方法

1. 研究对象:移植组为 14 例同种原位心脏移植

的患者,均为男性,年龄 23~56 岁,平均 (35 ± 8) 岁。移植前均为扩张型心肌病的晚期患者;移植后抗排斥的方案为环孢素 A,硫唑嘌呤及泼尼松。移植后存活时间 5 个月至 8 年不等,其中 8 年以上 1 例,5 年 2 例,4 年 2 例,3 年 2 例,2 年以下 7 例。在我们进行的随访期间,受者均无明显排斥现象,心功能恢复至 II 级以上。对照组为 12 例健康的自愿者,年龄 (32 ± 12) 岁。

2. 血浆同型半胱氨酸含量的测定:受检查者空腹取静脉血 5 ml,置于肝素抗凝管,并以 3 000 r/min 离心 5 min,分离血浆,标本置 -20°C 冷藏备用。采用美国 DSCC 同型半胱氨酸检测仪测定,运用快速

氨酸等生物活性物质,进而以荧光燃料标记,通过监测荧光强度测定同型半胱氨酸的水平。

3. 内皮依赖血管舒张功能的测定: 采用 Celer-majer 的方法,彩色多普勒仪器为 GE SYSTEM V, 探头频率 7.5 MHz。受检者停服血管扩张剂 24h, 分别测定静息状态下肱动脉的内径及反应性充血后肱动脉的内径,以反应性充血肱动脉的内径变化率作为内皮依赖血管舒张功能的指标。反应性充血肱动脉的内径变化率=(反应性充血后肱动脉的内径-静息状态下肱动脉的内径)/静息状态下肱动脉的内径×100 %。具体操作方法详见文献 [1]。

4. 冠状动脉造影: 对移植后存活期超过 2 年的 7 例患者进行冠状动脉造影,结果以管腔狭窄超过 25 %为阳性。

5. 统计学处理: 所有的数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS 8.0 统计软件包进行统计学分析,组间比较用 *t* 检验,相关分析采用单因素直线相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 移植组的血浆同型半胱氨酸浓度为 $(13.47 \pm 2.78) \mu\text{mol/L}$,对照组的浓度为 $(9.26 \pm 3.57) \mu\text{mol/L}$,两组比较,差异有显著性($P < 0.01$)。2 例冠状动脉造影阳性的患者血浆同型半胱氨酸的浓度分别为 $15.4 \mu\text{mol/L}$ 和 $13.1 \mu\text{mol/L}$ 。

2. 移植组肱动脉充血内径变化百分率为 $(8.2 \pm 3.7) \%$,对照组为 $(12.5 \pm 1.6) \%$,两组比较,差异有显著性($P < 0.05$)。

3. 心脏移植患者冠脉造影结果: 造影中有 1 例移植后 8 年的患者右冠后降支 75 % 狭窄; 1 例移植后 5 年的患者左冠旋支 25 % 狭窄。

4. 血浆同型半胱氨酸的浓度与肱动脉充血内径变化率两者相关性分析: 采用单因素直线相关分析,发现心脏移植患者的血浆同型半胱氨酸浓度与肱动脉充血内径变化率呈负相关 $\gamma = -0.804$ ($P < 0.05$)。

5. 根据移植组患者血浆同型半胱氨酸(HCY)的浓度不同,分为移植 I 组(HCY 正常)和移植 II 组(HCY 升高),发现移植 II 组肱动脉充血内径变化率明显低于移植 I 组。见表 1。

讨 论

表 1 各组血浆同型半胱氨酸的浓度与肱动脉充血内径变化率结果

组别	例数	同型半胱氨酸浓度 ($\mu\text{mol/L}$)	肱动脉充血内径变化率 (%)
对照组	12	9.26 ± 3.57	12.5 ± 1.6
移植 I 组	5	9.81 ± 1.71	11.5 ± 2.5
移植 II 组	9	$14.8 \pm 1.84^*$	$7.6 \pm 1.4^*$

注: *与对照组比较, $P < 0.05$ 。

体内甲基代谢过程中起着重要的作用,各种原因如维生素 B₆、B₁₂或叶酸缺乏可使体内 HCY 增加或转换不足,使 HCY 蓄积,导致高同型半胱氨酸血症,从而对机体产生病理生理影响。研究表明^[2],血浆的 HCY 浓度每增高 $5 \mu\text{mol/L}$,缺血性心脏病危险性增加 33 %。血中 HCY 大于 $12 \mu\text{mol/L}$,未来 5 年患冠心病的危险性增加 1 倍,血浆的 HCY 浓度与冠状动脉的病变的枝树呈正相关。

移植血管病变是心脏移植后远期最主要的并发症,其发病原因尚不明确,目前多数学者认为是免疫因素和代谢因素共同作用的结果。高同型半胱氨酸血症在器官移植的患者中普遍存在,尤其是肾移植患者,其血中 HCY 的浓度与心血管事件的发生率正相关^[3]。心脏移植患者的高同型半胱氨酸血症的发生率文献报道不一,Ambrosi^[4]等报道心脏移植患者高同型半胱氨酸血症的发生率为 52 % (14/27),Berger 等^[5]报道 44 例心脏移植患者血浆同型半胱氨酸增高比例为 70 %,Divid 等^[6]报道 72 例心脏移植患者高同型半胱氨酸血症发生率为 100 %。我们测定了 14 例心脏移植的患者,高同型半胱氨酸血症的发病率达 64 % (9/14)。心脏移植患者血浆同型半胱氨酸增高的原因尚未明确,有文献报道使用环孢素造成患者的肾功能损害及维生素 B 族缺乏是血浆同型半胱氨酸增高的重要原因^[7],但我们对 14 例患者同时进行了血肌酐测定及维生素 B₁₂和叶酸测定,仅发现 1 例轻微肾功能损害,血浆维生素 B₁₂和叶酸的浓度均在正常范围内。因此,对于导致心脏移植患者同型半胱氨酸增高的原因仍需进一步探讨。

同型半胱氨酸对内皮细胞有毒性作用^[8-9],同型半胱氨酸在体内金属蛋白酶的作用下,生成大量的过氧化氢,超氧阴离子及氢氧根等氧自由基,产生氧化应激反应,引起内质网和内皮细胞的损伤,使内皮细胞产生更多的活性氧,产生脂质过氧化,影响 NO 合酶

NO 作用,使体内 NO 大量消耗,从而导致内皮舒张功能下降。我们发现心脏移植患者确实存在程度不一的血管内皮功能低下,其原因尚未完全清楚。通过对心脏移植患者血浆同型半胱氨酸的测定,将其结果与肱动脉充血内径变化百分率进行相关分析,发现两者呈负相关。在移植组中,同型半胱氨酸浓度增高的患者内皮舒张功能明显低于浓度正常的。因此,我们认为,高同型半胱氨酸血症是造成心脏移植患者血管内皮功能低下的一个原因,这与国外的文献报道一致^[10]。内皮功能损害是冠状动脉病变的早期事件,本组 14 例心脏移植患者,有 2 例冠脉造影阳性,出现明显移植血管病变,其血浆同型半胱氨酸浓度均升高,但例数少,不能得出两者间肯定的因果关系。因此对于高同型半胱氨酸血症与移植心脏冠状血管病变的关系尚需进一步研究。

参 考 文 献

- 1 王齐敏,钟玲,陈道中,等.同种原位心脏移植患者血管内皮功能的改变.临床心血管病杂志,2003,19(Suppl):64-65.
- 2 Arnesen E, Refsum H, Bona K, et al. Serum total homocystein and

- coronary heart disease. Int J Epidemiol. 1995; 24: 704-709.
- 3 Amadottir M, Hultberg B, Viadov V, et al. Hyperhomocysteinemia in cyclosporin-treated renal. Transplantation, 1996; 61: 509-512.
 - 4 Ambrois P, Barlatier A, Habib G, et al. Hyperhomocysteinemia in heart transplant recipients. European Heart Journal, 1994; 15: 1191-1195.
 - 5 Berger PB, Jones JD, Olason Li, et al. Increase in total plasma homocystein concentration after cardiac transplantation. Mayo Clin Proc, 1995; 70: 125-131.
 - 6 David EC, Cole Heather J, Ross Jovan Evrovski, et al. Correlation between total homocystein and cyclosporine concentrations in cardiac transplant recipients. Clinical Chemistry, 1998; 44: 2307-2312.
 - 7 Angel Caldeas G William Dec. Hyperhomocysteinemia and transition coronary artery disease. Transplantation, 2002; 74: 1359-1364.
 - 8 AM Emsley, F Plane, CL Jackson, et al. Oxidant stress, nitric oxide, and transition metals in homocysteinemic angiopathy: novel mechanisms. Vascular Disease, 1998; 1: 66-69.
 - 9 John C Chambers, Micheal D Seddon, Sapna Shah, et al. Homocysteine: a novel risk factor for vascular disease. Journal Royal Society Medicine, 2001; 94: 10-13.
 - 10 Miner SES, Cole DEC, Evrovski J, et al. Pyridoxine improves endothelial function in cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant, 2001; 20: 964-969.

(收稿日期: 2004-04-06)

· 短篇报道 ·

CT 诊断移植肾自发性破裂一例报告

汪卫中 张凤兰 赵冬青

预防和早期发现移植肾的并发症是肾移植术成功的关键。其中,影像学检查具有重要价值。我们用 CT 诊断了 1 例移植肾自发性破裂。报道如下:

患者,女性,维族,40 岁。因慢性肾炎尿毒症在本院行肾移植术。供肾有 3 条动脉血管畸形。术前修理移植肾时,结扎 1 根供应右肾上极的小动脉分支,直径约 2 mm。供肾热缺血时间 7 min,冷缺血约 4 h。将移植肾置入受者的左髂窝,分别将供肾动脉与受者的髂内动脉、供肾静脉与受者的髂外静脉吻合。术中见右肾上极约占全肾 7% 区域供血不佳。术后肾功能恢复正常,3 周后拔除双“J”管。拔管后次日出现血肌酐上升($195 \mu\text{mol/L}$);B 型超声波显示:移植肾轻度积水,输尿管轻度扩张。受者再次行血液透析治疗。3 d 后行 B 型超声波复查,见移植肾下方有少量液性暗区,提示移植肾动

脉主干及段动脉阻力指数增大。再行 CT 检查示:移植肾体积增大,肾盂、肾盏轻度扩张积水;肾下极内缘至耻骨联合上缘呈多囊状液体密度影,边缘模糊不清,并与前腹壁相连,且腹壁外脂肪密度增高,其下部可见不规则团状高密度影及条片状钙化;膀胱空虚,壁较厚,边界不清楚。CT 诊断为:移植肾肿大,移植肾周液体积聚,血肿并尿性囊肿形成。考虑为:移植肾破裂,尿漏并感染。即行手术探查,见移植肾周浑浊性液体涌出,吸净脓液后显露移植肾,见其呈暗红色,肾动脉无搏动、无张力,肾下极可触及 $2 \text{ cm} \times 3 \text{ cm}$ 左右破溃口,肾下方脓肿形成,并见血肿及钙化。本例经保守治疗 1 周后不得不将移植肾切除。

我们认为:CT 是一种精确无创伤的检查技术,能够提供明确的解剖成像,可以确定肾周积液的性质。因此,早期诊断具有重要意义。

(收稿日期: 2004-01-30)