

· 研究原著 ·

文章编号: 1000-2790(2002)22-2063-04

心脏移植患者手术前后血清中肌钙蛋白 I 及肌酸激酶同工酶的动态观察

陈云春¹, 于文彬¹, 张晓宁¹, 周铁成¹, 卢宝弼¹, 王晓武²(第四军医大学西京医院: ¹ 检验科, ² 心血管外科, 陕西 西安 710033)

关键词: 心脏移植; 移植物排斥; 肌钙蛋白 I; 肌酸激酶同工酶

中图分类号: R602

文献标识码: A

摘要: 目的 观察心脏移植患者手术前后血清中心肌肌钙蛋白 I (cardiotroponin, cTnI) 和肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 的动态变化, 探讨其对心肌损伤状况判断的意义。方法 6 例接受同种异体心脏移植患者 (在移植前及移植后不同时间取患者静脉血标本, 检测其血清中 cTnI 和 CK-MB 的水平。结果 6 例患者中有 1 例术前血清中 cTnI 和 CK-MB 的浓度高于正常, 6 例患者 cTnI 和 CK-MB 均在手术后当日达最高峰, 5 例患者 cTnI 在术后 (10~34) d 下降至正常人水平。CK-MB 在术后 (1±16) d 下降至正常人水平。结论 cTnI 与 CK-MB 在心脏移植前后的变化规律相似, 但 cTnI 高于正常的时间较 CK-MB 长; 术前 cTnI 与 CK-MB 正常的患者预后较好; cTnI 与 CK-MB 升高与手术损伤及移植排斥反应有关, 心脏移植后受者血清中 cTnI 与 CK-MB 的动态变化趋势与心脏移植效果有密切联系; cTnI 诊断心肌损伤的敏感性高于 CK-MB。

Preliminary study on release of cardiac troponin I and creatine kinase-MB in sera of heart transplantation patients

CHEN Yun-Chun¹, YU Wen-Bin¹, ZHANG Xiao-Ning¹, ZHOU Tie-Cheng¹, LU Bao-Bi¹, WANG Xiao-Wu²

¹Department of Clinical Laboratories, ²Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China

Keywords heart transplantation; graft rejection; troponin I; creatine kinase-MB

Abstract **AIM** To investigate the release of cardiac tro-

ponin I (cTnI) and creatine kinase-MB (CK-MB) and their efficacy in diagnosing myocardial injury in heart transplantation patients. **METHODS** 200 venous blood samples from 6 heart allograft recipients were taken at different time points before and after operation. Their cTnI and CK-MB concentrations were determined respectively. **RESULTS** cTnI and CK-MB increased significantly in 1 patient before operation. cTnI and CK-MB reached the peak on the first day in all patients post operation. cTnI declined to normal level on the 10~34 postoperative day, while CK-MB declined to normal level on the 1~16 postoperative day. **CONCLUSION** The duration of cTnI and CK-MB is similar in heart transplantation patients. The prognosis of patients whose cTnI and CK-MB was normal before operation is better. The increased cTnI and CK-MB are related to operation and graft rejection. cTnI is of larger diagnosis time window and higher sensitivity in detecting myocardial damage than CK-MB.

0 引言

心脏移植是对常规治疗无法解决的重症心力衰竭极有价值的治疗方法。这种疗法在欧美各国和东南亚均已付诸实施, 在国内的一些大医院也迅速得到了开展。早期判断排斥反应等心肌损伤事件的发生并采取及时有效的措施将有利于保护移植心脏的功能及心脏移植的远期效果。目前用于移植后监测心肌损伤的指标还相对较少, 诊断心脏移植排斥反应发生等心肌损伤的“金标准”仍是心肌活检。人们一直试图能找到一种敏感、特异且无创伤性的实验室监测指标。肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 是目前最常用于诊断心肌损伤的指标; 肌钙蛋白 I (cTnI) 是近年来逐渐被认识的新指标, 具有较高的敏感性和特异性^[1], 但在心脏移植手术后变化的规律尚未很好地为人们所认识, 其对急性排斥反应的诊断标准也尚待确立。本研究初步探讨了接受同种异体心脏移植患者手术前后血清 cTnI 和 CK-MB 水平的动态变化规律, 并分析了它们的变化在诊断心脏移植后心肌损伤中的价值。

1 对象和方法

1.1 对象 2000-01/2001-05在我院心血管外科中心接受心脏移植术的患者 6(男 5,女 1)例,年龄 18~53 岁,体质量 (46.3±70.2) kg,射血分数 (26.4±43.9)%;术前 4例患有扩张型心肌病,1例患有克山病,1例为冠状动脉搭桥术后心衰,心功能均为IV级.

1.2 方法

1.2.1 手术方法 患者采用常规全身麻醉,均采用原位心脏移植.体外循环采用离心泵、膜肺.经前正中开胸,常规浅低温体外循环,中度血液稀释,手术中鼻温最低降至 25.5~28.5℃,复温至 36.5~37.5℃.手术时间 145~205 min,体外循环时间平均 110~157 min,阻断升主动脉 85~100 min.术前及术后做 12导联心电图 (ECG),测定各导联 QRS电压绝对值,ST改变及有无各种心律失常.术后第 1 mo 每日做 1次;术后第 2~3 mo 内每周做 1次;以后逐渐延长检查间隔时间.患者术后均接受标准三联免疫抑制治疗,根据药物浓度监测及病情变化调整用量.

1.2.2 标本的采集 接受同种异体心脏移植受者于术前 1 d 采血 1次,术后第 1~5 wk 每日采血 1次,第 6~16 wk 每周采血 1次或根据病情随时采血,采血时间均为早晨 6:00.每次静脉采血 3 mL,37℃ 孵育 30 min 后分离血清 (2000 g, 20 min).

1.2.3 cTnI 和 CK-MB 的检测 cTnI 检测应用微粒子酶免疫法,雅培公司 cTnI 检测试剂盒,在雅培公司 AxSYM system 全自动免疫分析仪上测定. CK-MB 应用免疫抑制法检测,上海长征公司 CK-MB 检测试剂盒,在日立 7170 全自动生化分析仪上测定.检测灵敏度: cTnI, 0.1 μg·L⁻¹, CK-MB, 1.0 μg·L⁻¹;正常上限: cTnI, 0.5 μg·L⁻¹; CK-MB, 25.0 μg·L⁻¹.

2 结果

本组 6 例中有 1 例于术后 16 d 死亡,其余 5 例生存质量良好,有 1 例已出院. 6 例患者血清中手术前 cTn 和 CK-MB 的浓度见 Tab 1.

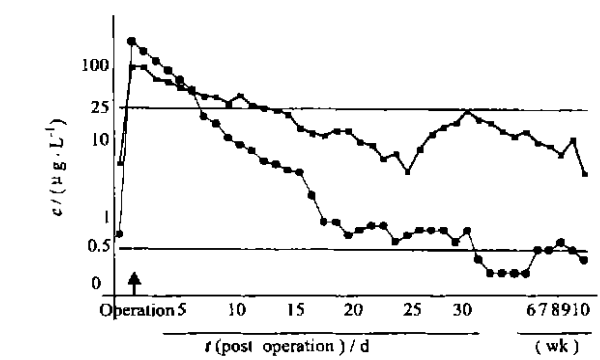
心脏移植受者术前 1 d 及术后血清中 cTnI, CK-MB 水平的动态变化见 Fig 1. 1 例 cTnI 在术前高于正常值上限 (2.9 μg·L⁻¹),术后当日 cTnI 和 CK-MB 均达到最高峰值 [cTnI, (180.0±249.5) μg·L⁻¹; CK-MB, (76.0±110.0) μg·L⁻¹],术后 cTnI 和 CK-MB 均逐渐下降. 5 例生存患者中 cTnI 在术后 8~20 d 下降至 2.0 μg·L⁻¹ 以下水平,在术后 10~21 d 下降至正常水平. CK-MB 在术后 11~16 d 下降至正常水平.

接近,但 cTnI 升高持续时间较 CK-MB 长. 有 2 例患者在术后 6~10 wk 出现各 2 次 cTnI 轻度升高现象,而 CK-MB 一直保持在正常水平.

表 1 6 例患者血清中手术前 cTnI 和 CK-MB 的浓度

Tab 1 Levels of cTnI and CK-MB in sera of 6 heart transplantation patients before operation

Patient	cTnI (μg·L ⁻¹)	CK-MB (μg·L ⁻¹)
1	0.0	10.0
2	0.2	8.5
3	0.1	12.5
4	2.9	15.0
5	0.0	13.0
6	0.2	11.5



●: cTnI ■: CK-MB

图 1 cTnI 和 CK-MB 在心脏移植前后变化趋势

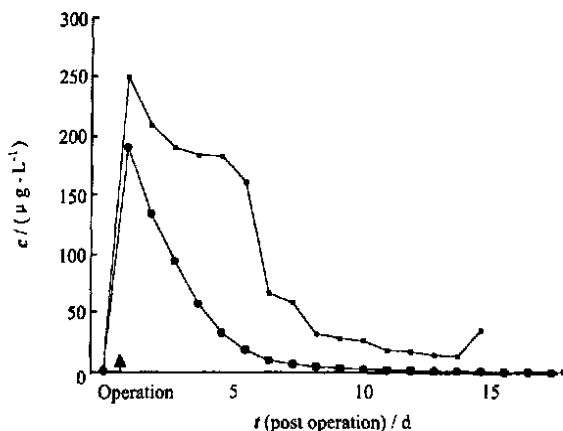
Fig 1 Release of cTnI and CK-MB before and after heart transplantation operation

1 例术前 cTnI 升高患者在术后 cTnI 水平也一直高于另外 5 例患者 (Fig 2),该患者后在第 16 日死亡,死亡前 1 d cTnI 出现反跳性升高.

3 讨论

心脏移植的手术损伤或 (和) 受体的免疫排斥反应会引起移植心脏的心肌损伤. 以往判断心肌损伤的严重性多靠一些心肌酶谱的检测,如 CK, AST 和 LDH 等,但它们的特异性不高^[2]. 心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn) 是存在于心肌细胞内的结构蛋白,是心肌与横纹肌收缩蛋白的组成部分,在心肌细胞膜完整的情况下,它不会透过细胞膜,只有当心肌受到损伤,结构蛋白破坏分解时,才会在血液中出现^[3]. cTn 由 cTnI 与心肌肌钙蛋白 T 和 C 3 部分组成, cTnI 只存在于心肌,具有高度的心肌特异性^[1,4]. cTnI 的 C 端的 21 个氨基酸是特有的抗原决定簇,在肌

反应的影响,对诊断心肌损伤的临床价值较高。



■: Patients with elevated cTnI before operation ●: Patients with normal cTnI before operation

图 2 术前 cTnI 升高患者与术前 cTnI 正常患者术后 cTnI 变化

Fig 2 Comparison of cTnI changes postoperation between the patients with elevated cTnI and those with normal cTnI before the operation

Abbott AxSYM 全自动免疫分析仪所测 cTnI 对于判断急性心肌梗死 (AMI) 的诊断 cut off 值为 $2.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 正常参考值为 $0 \sim 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ [5,6]。本研究中 cTnI 在术后 8~20 d 下降至 $2.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 以下水平, 在术后 10~34 d 下降至正常人水平, 说明在心脏移植术后心肌的较严重损伤状态约持续 2 wk 左右, 而较完全的恢复则需约 2 wk~1 mo 左右。

有试验观察到 [7], 冠状动脉旁路移植患者血液中 cTnI 在术后 8 h 达到峰值, 术后 7 d 有部分患者仍高于正常。而 CK-MB 在手术后 6 h 达到峰值, 术后 2 d 全部恢复正常。在本研究中, cTnI 和 CK-MB 均在心脏移植术后当日达到峰值, cTnI 在术后 8~20 d 下降至 $2.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 以下水平, 在术后 10~34 d 下降至正常人水平, CK-MB 在术后 11~16 d 下降至正常人水平。这可能提示心脏移植因手术损伤较重及可能发生排斥反应, cTnI 和 CK-MB 升高持续时间均较长。

一些作者提出 [8], 检测 cTnI 和 CK-MB 是 20 世纪 90 年代选用于诊断心肌损伤的最佳血清指标。cTnI 在诊断心肌损伤的晚期敏感度明显高于 CK-MB [9], 但对于早期诊断的敏感度存在争议 [10]。本实验中手术前患者 cTnI 为 $0.0 \sim 2.9 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 术后当日 cTnI 的值均为手术前 100 倍以上, 而 CK-MB 值在术后当日为术前的 5~16 倍, 可见 cTnI 较 CK-MB 的变化范围大 (最低值为 $0.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 最高值为

心肌缺血受损的程度, 是评价心肌损伤的有力依据。提示就诊断敏感性而言, cTnI 有可能取代 CK-MB。

早期判断排斥反应等心肌损伤事件的发生并采取及时有效的措施有利于保护移植心脏的功能及心脏移植的远期效果。本研究中 1 例患者血清 cTnI 在死亡前 1 d 出现反跳性升高, 可能与急性排斥反应的发生有关。有 2 例患者在术后 2~6 wk 出现各 2 次 cTnI 轻度升高, 后根据药物浓度适当调整了免疫抑制剂用量, 其 cTnI 迅速恢复至正常水平; CK-MB 则一直保持在正常水平, 说明在当时可能有慢性排斥反应的发生, 且 cTnI 对诊断心肌损伤的敏感度要高于 CK-MB。因为所观察患者的例数太少, 资料尚不够完整, 所以现在还无法得出排斥反应发生与 cTnI 升高的准确关系和诊断的判断标准。这有待于进一步的观察研究。

移植术前 cTnI 升高患者与术前 cTnI 正常患者术后 cTnI 变化比较, 术后 cTnI 水平前者明显高于后者。但限于所观察患者的例数, 目前还不能断定移植术前 cTnI 的水平是否可以作为术后心肌损害程度预报因子。但应对在心脏移植术前已存在心肌损害者给予高度重视, 因为手术对其造成的损害有可能会更加严重。这时, 患者对于术后心肌保护要求也会更高。心脏移植对于手术时机的选择要求较高, 应在 cTnI 等指标处于较好的状态时择期手术。进一步研究还应对更多病例进行跟踪调查。

参考文献:

- [1] Davies E, Gawad Y, Takahashi M, Shi Q, Lam P, Styba G, Lau A, Heeschen C, Usategui M, Jackowski G. Analytical performance and utility of a sensitive immunoassay for determination of human cardiac troponin I [J]. *Clin Biochem*, 1997; 30(6): 479-490.
- [2] Nakatani T, Noda H, Beppu S, Taenaka Y, Kinoshita M, Tsumi E, Yutani C, Kumon K, Fujita T, Takano H. Thrombus in a natural left ventricle during left ventricle during left ventricular assist. Another thrombotic risk factor [J]. *ASAIO Trans*, 1990; 36(3): M711-M714.
- [3] Wei CM, Yada I, Kusagawa M. The effect of left ventricular assistance on the area of infarcted myocardium [J]. *ASAIO Trans*, 1986; 32(1): 217-220.
- [4] Sadony V, Korber M, Albes G, Podtschaske V, Eigen T, Trosken T, Ravens U, Scheulen ME. Cardiac troponin I plasma levels for diagnosis and quantitation of perioperative myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998; 13(1): 57-65.
- [5] Keffer JH. The cardiac profile and proposed practice guideline

- [6] Nation Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices—second edition; tentative guideline [M]. NCCLS Document EP5-T2 Villanova, PA NCCLS, 1992
- [7] Xiao CS, Gao CQ, Zhu LB, Li BJ. Preliminary study on peroperative release of cardiac troponin I in coronary artery bypass grafting [J]. *Zhonghua Xinxin Xueguan Waike Zazhi (Chin J Thorac Cardiovasc Surg)*, 2000; 16(4): 220–222
- [8] Hamm CW, Katus HA. New biochemical markers for myocard-

dial cell injury [J]. *Curr Opin Cardiol*, 1995; 10(4): 355–360.

- [9] Wu AH, Feng YJ, Contois JH, Pervaiz S. Comparison of myoglobin, creatine kinase-MB and cardiac troponin I for diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 1996; 26(4): 291–300.
- [10] Wong SS. Strategic utilization of cardiac markers for the diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 1996; 26(4): 301–312.

编辑 王小仲

· 经验交流 · 文章编号: 1000-2790(2002)22-2066-01

人精液一氧化氮与男性不育症相关性探讨

杨麦贵¹, 张竹映², 郑善奎¹, 钟丽辉¹, 皇海¹, 徐焰¹, 樊新¹, 刘田¹ (¹第四军医大学西京医院检验科, 陕西西安 710033, ²中铁建西安医院)

关键词: 一氧化氮; 男性不育; 精子运动功能

中图分类号: R446.19 文献标识码: B

0 引言 一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种重要的信使分子^[1],它在多种细胞中有广泛的生理功能,并参与多种疾病的发生过程。近年国外研究证明,NO对哺乳动物的生殖活动有着重要的调节作用,参与精子的发生、成熟、精原细胞凋亡等^[2]。我们为探讨男性不育综合征与NO的关系,对106例精液中NO进行了分析。

1 对象和方法

1.1 对象 不育组 76例选自1999-10/2000-05我院泌尿外科和中医科门诊就诊患者,平均年龄(28.6±2.5)岁。结婚同居2a以上,性生活正常,无其他明显疾病者。30例正常生育组均选自本院系有子女的工作人员,平均年龄(27.8±2.6)岁,均在婚后2a内受孕生育。

1.2 方法 受试者禁欲3~5d,手淫获取精液,置清洁干燥容器内,待液化后测试。

1.2.1 精液常规分析 参照WHO所推荐方法^[3],在超高倍显微镜下观察,精子存活率,精子活动力。

1.2.2 精液NO含量检测 参照镀铜镉还原法测定NO代谢产物NO₃⁻^[4]。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组均数之间的比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 正常生育组与不育组精液中NO含量 30例正常生育组精液NO浓度为(40.6±1.6) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 76例不育组有10例NO浓度为(15.2±0.9) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 低于正常对照组, $P < 0.01$, 66例NO浓度为(94.9±1.8) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 高于正常对照组, $P < 0.001$, 两组均有显著性差异。

2.2 精液中NO含量与精子存活率及活动力的关系 76例不育组中66例NO异常增高为(94.9±1.8) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 精子存活率均<75%, 精子活动力(a+b级)<50%, 10例NO合成不足为(15.2±0.9) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 精子活动力降低(a+b级)<50%, 以精子运动轨迹异常和精子头摆动幅度下降为主。与对照组存活率≥75%, 精子活动力(a+b级)≥50%比较有显著性差异($P < 0.01$), 而NO合成不足者精子存活率>75%与对照组比较无明显差异($P > 0.05$)。

3 讨论 NO是一种具有广泛生物活性的信使分子和细胞毒性因子,参与体内诸多生理和病理过程,其中生殖系统也不例外。NO是由一氧化氮合酶(NOS)催化L-精氨酸中胍基氮原子氧化而合成的。用免疫组化技术发现NOS可存在于人的睾丸、附睾和输精管组织中,定位于精子发生全部阶段的Sertoli细胞和Leydig细胞的胞膜上,表明NO可能在精子发生、成熟过程具有一定的作用^[2]。Zhang等^[5]研究表明,适量的NO有利于正常生育者和弱精不育者的精子存活率和运动能力的维持。其机制是灭活超氧阴离子进而保护精子膜不被脂质过氧化物损害,以增加精子细胞内cGMP的含量,利于精子的高度活化与获能。我们的实验结果同样显示,NO含量正常组,受孕年限均在婚后2a内,表明适量的NO有利于受孕。不育组精液NO水平增高,精子运动能力和存活率均降低,与Nobunaga等^[6]报道的结果一致,是过量的NO对精子细胞毒性的作用。不育组10例NO水平降低,精子运动能力随之减弱,而存活率正常,可能是由于NO合成不足,使精子不能高度活化和获能,故运动能力降低致不育,但对精子存活率有着保护性作用。

参考文献:

- [1] 张珊红, 吴昌归, 李源等. 高血压大鼠肾内一氧化氮合酶活性[J]. 第四军医大学学报, 2000; 21(10): 1271–1272.
- [2] 张树民, 郑振群. 一氧化氮与男性生育力的关系[J]. 国外医学计划生育分册, 1998; 17(4): 202–205.
- [3] 世界卫生组织编. 人类精液及精子——宫颈粘液相互作用实验室检验手册[M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 1994.
- [4] 饶国洲, 杨麦贵. 一氧化氮[M]. 见: 张秀明. 现代临床生化检验学. 北京: 人民军医出版社, 2001: 916–923.
- [5] Zhang H, Zheng RL. Possible role of nitric oxide on fertile and asthnozoospermic infertile human sperm function [J]. *Free Radic Res*, 1996; 25(4): 347–349.
- [6] Nobunaga T, Tokugawa Y, Hashimoto K, Kubota Y, Sawai K, Kimura T, Shimoyak, Takemura M, Matsuzaki, Azuma C, Saj F. Elevated nitric oxide concentration in the seminal plasma of infertile males. Nitric oxide inhibits sperm motility [M]. *Am J Reprod Immunol*, 1996; 36(4): 193–196.

收稿日期: 2002-08-06 修回日期: 2002-09-10

作者简介: 杨麦贵(1954),男(汉族),陕西省澄城县人。副主任技师。

Tel. (029) 3375527