

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.14.020

文章编号: 1005-8982(2016)14-0103-05

高同型半胱氨酸血症与慢性肾脏病的相关性研究

吴军,王天义,吴小冬

(安徽省安庆市第一人民医院 肾内科,安徽 安庆 246000)

摘要:目的 探讨高同型半胱氨酸(Hcy)血症与慢性肾脏病(CKD)的相关性。**方法** 选择经该院临床确诊的 446 例 CKD 患者为观察组,另选择该院 152 例健康体检者为对照组。应用化学发光法测定血清 Hcy 水平,比较各组患者的血清 Hcy 水平并分析血清高 Hcy 水平对患者左心室结构功能的影响,以及血清高 Hcy 检测在慢性肾病预测中的应用价值。**结果** 血清高 Hcy 水平与 CKD 明显相关,CKD 患者的血清高 Hcy 水平高于健康体检者,随着 CKD 分期的进展,患者血清 Hcy 水平升高。高 Hcy 是 CKD 发病的危险因素[Wald $\chi^2=9.773$, $R^2=2.245(95\%CI:1.275,4.938)$, $P=0.007$]。患者血清 Hcy 水平对左心室结构功能有很大影响,高 Hcy、正常 Hcy 患者左心室结构功能指标与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。以 $11.52\mu\text{mol/L}$ 为截断点,血清 Hcy 检测对预测 CKD 具有一定的价值[AUC=0.874(95%CI:0.673,0.954)]。**结论** 血清 Hcy 水平与 CKD 有明显的相关性,是 CKD 发病的危险因素,高 Hcy 对患者的左心室结构功能有较大影响,血清 Hcy 检测联合具体肾脏病特定指标检查对预测各类肾脏病具有较高的应用价值。

关键词: 同型半胱氨酸;慢性肾脏病;酶联免疫吸附;相关性

中图分类号: R692.9

文献标识码: B

Correlation between hyperhomocysteinemia and chronic kidney diseases

Jun Wu, Tian-yi Wang, Xiao-dong Wu

(Department of Nephrology, the First People's Hospital of Anqing City,
Anqing, Anhui 246000, China)

Abstract: Objective To study the relationship between hyperhomocysteinemia and chronic kidney diseases (CKD). **Methods** Clinically diagnosed 446 CKD patients were chosen as observation group, 152 healthy people having physical examination in the hospital as control group. Serum homocysteine (Hcy) level was evaluated using chemiluminescence method. The patient's serum Hcy levels were compared between both groups, and the effect of serum Hcy level on left ventricular structure and function was analyzed and the value of hyperhomocysteinemia in prediction of chronic kidney diseases was investigated. **Results** Serum Hcy level had obvious correlation with chronic kidney diseases. Serum Hcy level of the CKD patients was higher than that of the healthy people. With the progress of CKD stage, the patients' serum Hcy level increased. High Hcy is a risk factor for the onset of chronic kidney diseases (Wald $\chi^2 = 9.773$, $P = 0.007$; $R^2 = 2.245$, 95% CI: 1.275, 4.938). Serum Hcy level had a great influence in patients' left ventricular structure and function, The left ventricular structure and function indexes of the patients with normal or high Hcy were significantly different from those of the control group ($P < 0.05$). Taking $11.52\mu\text{mol/L}$ as the cut-off point, serum Hcy testing had a certain value in prediction of chronic kidney diseases (AUC = 0.874, 95% CI of AUC: 0.673, 0.954). **Conclusions** Serum Hcy level has an obvious correlation with chronic kidney diseases, is a risk factor for the onset of chronic kidney diseases. High Hcy has a great influence in left ventricular structure and function of the patients. Serum Hcy test combined with specific indicators of concrete kidney disease

has high application value in prediction of all kinds of kidney diseases.

Keywords: homocysteine; chronic kidney disease; enzyme-linked immunosorbent; correlation

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)是由各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍的疾病,多数 CKD 患者最终发展成为尿毒症。相关流行病学研究显示,CKD 的发病率在 10%左右^[1-2]。在 CKD 的不同分期中,其临床表现相差较大,在 CKD-3 期之前,患者可无任何症状,仅有乏力、腰酸、夜尿增多等轻度不适;在 CKD-3 期以后,可能出现急性心力衰竭、心血管病变、高钾血症、消化道出血、中枢神经系统障碍等,对患者的生活质量及生命安全影响很大。同型半胱氨酸(Homocysteine,Hcy)是非蛋白成分含硫氨基酸,体内不能合成,大部分 Hcy 与蛋白结合存在。国内外相关研究显示,Hcy 是一种心血管疾病的独立危险因素,而 >85%的终末期肾病患者存在 Hcy 水平升高^[3-4]。本实验选取经安徽省安庆市第一人民医院临床确诊的 446 例 CKD 患者为观察组,另选择本院 152 例健康体检者为对照组,探讨血清 Hcy 水平与 CKD 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 一般情况 选取 2011 年 2 月 -2015 年 4 月在本院住院治疗,经本院临床确诊为 CKD 的患者 446 例为观察组。所有患者均满足 CKD 的诊断标准:①肾脏损伤 ≥ 3 个月,肾损伤的定义是肾脏结构或功能的异常,伴有或不伴有肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)下降,且有以下证据:病理学异常;肾脏损伤的标记;血或尿成分的异常;影像学检测异常;②GFR $< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,发生 GFR 时间 ≥ 3 个月,伴有或不伴有肾脏损伤。其中,男性 238 例,女性 208 例;年龄 22 ~ 85 岁,平均(51.33 \pm 17.54)岁;原发性慢性肾小球肾炎 140 例,糖尿病肾病 138 例,高血压肾病 82 例,狼疮性肾病 10 例,痛风性肾病 18 例,梗阻性肾病 20 例,多囊肾 22 例,其他 16 例。另选择同期在本院体检的健康体检者 152 例为对照组。其中,男性 78 例,女性 74 例;年龄 20 ~ 86 岁,平均(52.16 \pm 18.26)岁,对照组患者的肝功能、血脂、血糖均正常。

1.1.2 CKD 分期标准与分组 本研究中的 CKD 患者,参照王晓菁^[5]和 TONELLI 等^[6]提出的分期标准进行分期,①CKD-1 期,GFR $\geq 90 \text{ ml}/\text{min}$;②CKD-2 期,

GFR 60 ~ 89 ml/min;③CKD-3 期,GFR 30 ~ 59 ml/min;④CKD-4 期,GFR 15 ~ 29 ml/min;⑤CKD-5 期,GFR $< 15 \text{ ml}/\text{min}$ 。根据 CKD 分期对观察组 446 例患者进行分组,CKD-1 期为观察 1 组(86 例),CKD-2 期为观察 2 组(76 例),CKD-3 期为观察 3 组(102 例),CKD-4 期为观察 4 组(60 例),CKD-5 期为观察 5 组(122 例)。根据血清 Hcy 检测结果,血清 Hcy $< 15 \mu\text{mol}/\text{L}$ 为正常 Hcy 组(143 例),血清 Hcy $\geq 15 \mu\text{mol}/\text{L}$ 为高 Hcy 组(303 例)。

1.2 血清 Hcy 检测方法

所有患者于晨起空腹时抽取肘静脉血进行 Hcy 测定,静脉血抽取量为 2 ml,抽取静脉血后 30 min 内,3 000 r/min 离心 20 min,离心后的血浆置于 -70°C 的冰箱冷冻保存,待标本收集齐全后,采用化学发光法测定 Hcy 水平,测定 Hcy 水平所用试剂盒、全自动化学发光分析仪 AXSYM 购于美国雅培公司^[7]。

1.3 观察指标

1.3.1 血清 Hcy 水平与 CKD 的相关性 观察组各小组患者的血清 Hcy 水平与对照组比较,观察组各小组患者之间的血清 Hcy 水平比较。

1.3.2 血清 Hcy 水平与 CKD 发病的相关性 以血清 Hcy $\geq 15 \mu\text{mol}/\text{L}$ 和血清 Hcy $< 15 \mu\text{mol}/\text{L}$ 为自变量,以发生或不发生 CKD 为应变量,采用单因素 Logistic 回归模型进行分析。

1.3.3 血清 Hcy 水平对患者左心室结构功能的影响 采用美国惠普 HP2500 彩色超声仪测定对照组、正常 Hcy 组和高 Hcy 组患者的左心室结构功能的主要指标,并进行组间比较,包括左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter,LVEDD)、室间隔厚度(interventricular septal thickness,IVST)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness,LVPWT)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF),根据 DEVEREUX 等^[8]的方法计算左心室心肌重量指数(left ventricular mass index,LVEMI),LVEMI=左心室心肌重量/左心室体表面积。

1.3.4 血清 Hcy 检测对 CKD 的诊断价值 以 Hcy=11.52 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 为截断点,采用 SPSS 18.0 统计软件作受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)曲线,分析 Hcy 对 CKD 的

预测价值,并结合相关研究,讨论 Hcy 水平检测联合具体肾脏病特定指标检测对各种肾脏病的诊断价值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 *t* 检验;Hcy 对 CKD 发病的影响用单因素 Logistic 回归模型分析,Wald χ^2 检验,以 $\alpha = 0.05$ 为检验标准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;Hcy 对 CKD 的预测价值采用 ROC 曲线进行分析,ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC)越大,说明预测价值越高。

2 结果

2.1 血清 Hcy 水平与 CKD 的相关性

本实验结果显示,血清 Hcy 水平与 CKD 有明显的相关性,CKD 患者的血清 Hcy 水平高于健康体检者血清 Hcy 水平,随着 CKD 分期的进展,患者血清 Hcy 水平升高(见表 1、2)。各组受试者间性别和年龄比较,差异无统计学意义,而组间血清 Hcy 水平比较,差异有统计学意义,CKD 分期越高,Hcy 水平也越高,各组间比较差异有统计学意义。

2.2 血清 Hcy 水平对 CKD 发病及左心室结构功能的影响

本研究中笔者将患者分为血清 Hcy $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 和血清 Hcy $< 15 \mu\text{mol/L}$ 两组, χ^2 检验结果显示,Hcy

是 CKD 发病的危险因素。血清 Hcy 水平对患者左心室结构功能有很大的影响,高 Hcy 组、正常 Hcy 组患者左心室结构功能指标与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 各组受试者性别分布比较 例

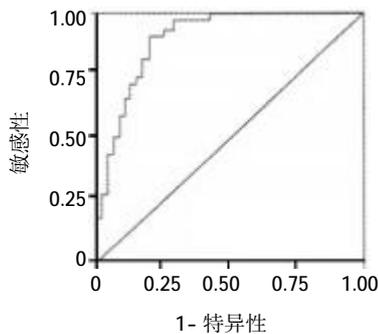
组别	总例数	男性	女性	χ^2 值	P 值
CKD-1 期	86	46	40		
CKD-2 期	76	34	42		
CKD-3 期	102	52	50		
CKD-4 期	60	32	28		
CKD-5 期	122	74	48		
健康志愿者	152	78	74	1.427	0.682

表 2 各组受试者年龄及血清 Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 / (岁)	血清 Hcy / ($\mu\text{mol/L}$)
CKD-1 期	86	51.43 ± 16.82	11.78 ± 3.87
CKD-2 期	76	50.16 ± 17.22	15.57 ± 6.61
CKD-3 期	102	50.69 ± 16.85	18.27 ± 5.95
CKD-4 期	60	52.45 ± 17.63	21.29 ± 8.82
CKD-5 期	122	55.34 ± 16.45	27.33 ± 12.61
健康志愿者	152	52.16 ± 18.26	9.48 ± 3.62
F 值		1.925	9.472
P 值		0.426	0.013

表 3 血清 Hcy 水平对患者左心室结构功能主要指标的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEDD/mm	IVST/mm	LVPWT/mm	LVEMI/(g/m^2)	LVEF/%
对照组	152	46.71 ± 0.28	8.79 ± 0.11	8.23 ± 0.09	98.62 ± 3.31	64.91 ± 0.53
正常 Hcy 组	143	47.19 ± 0.55	9.54 ± 0.19	9.43 ± 0.16	115.73 ± 4.43	63.78 ± 0.98
高 Hcy 组	303	53.97 ± 0.36	11.48 ± 0.13	11.76 ± 0.12	142.68 ± 2.45	52.15 ± 0.64
F 值		8.372	9.582	8.732	12.785	10.728
P 值		0.032	0.011	0.027	0.002	0.005



对角线为参考线,AUC=0.874

附图 血清 Hcy 的 ROC 曲线图

2.3 血清 Hcy 对 CKD 的预测价值

采用 SPSS 18.0 软件绘制 ROC 曲线,以 Hcy = 11.52 $\mu\text{mol/L}$ 为截断点,AUC = 0.874 (95%CI: 0.673, 0.954),说明血清 Hcy 水平检测可以作为预测 CKD 的指标,而 AUC 值与 1 接近,说明血清 Hcy 水平检测对 CKD 具有较高的预测价值。见附图。

3 讨论

CKD 是一种慢性肾脏结构和功能障碍的疾病,随着病情的进展,多数患者将发展成为尿毒症,严重

情况下可能造成患者死亡。有研究显示,心血管疾病是 CKD 最为常见的并发症之一,CKD 患者发生心血管疾病的概率是普通人群的 10~20 倍,是 CKD 患者死亡的主要原因之一,而高 Hcy 血症是心血管病的一个独立危险因素^[9]。Hcy 是甲硫氨酸的中间代谢产物,属于非蛋白成分的含硫氨基酸。Hcy 对人体而言是一种非必须的氨基酸,体内不能合成,80%左右的 Hcy 在生理调节作用下与蛋白结合存在,以游离形式存在的 Hcy 较少^[10-11]。

相关研究提示,肾脏疾病终末期患者中,当矫正其他影响因素后,血浆 Hcy 浓度与左心室重量指数呈正相关^[12-13]。因而引发笔者思考高 Hcy 血症是否与 CKD 具有直接的相关性、高 Hcy 是否对 CKD 患者的心脏结果和功能有影响、高 Hcy 血症是否是 CKD 的一个独立危险因素、是否可以将降低 Hcy 水平作为 CKD 治疗的新靶点等问题。为探明以上问题,笔者选择 446 例 CKD 患者为观察组和 152 例健康体检者为对照组实验观察,分析高 Hcy 血症与 CKD 的相关性。

本实验结果显示,①血清 Hcy 水平与 CKD 有明显的相关性,CKD 患者的血清 Hcy 水平高于健康体检者血清 Hcy 水平,随着 CKD 分期的进展,患者血清 Hcy 水平升高;CKD-1 期患者的血清 Hcy 水平与健康体检者比较,差异无统计学意义;CKD-2 期以后,各分期患者的 Hcy 水平显著高于健康体检者;CKD-4 期患者的血清 Hcy 水平与 CKD-3 期、CKD-2 期、CKD-1 期比较,差异有统计学意义;CKD-5 期患者的血清 Hcy 水平显著高于其他任何分期患者的血清 Hcy 水平。②Hcy 是 CKD 发病的危险因素,风险比为 2.245,也就是说血清 Hcy $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 患者发生 CKD 的可能是血清 Hcy $< 15 \mu\text{mol/L}$ 患者的 2.245 倍。③高 Hcy 组、正常 Hcy 组患者左心室结构功能指标与对照组比较,差异有统计学意义,血清 Hcy 水平对患者的左心室结构功能有很大的影响。④血清 Hcy 水平检测对 CKD 具有一定的预测价值。

本研究中未探讨降低 Hcy 水平是否可以作为 CKD 治疗的新靶点,笔者将在以后的研究中对该问题进行专题研究。关于血清 Hcy 水平检查在各种肾脏病诊断中的价值,多数学者均采用血清 Hcy 联合各种具体肾脏病的特定指标检测进行研究,如李海英等^[14]采用血清 Hcy 联合血清胱抑素 C(cystatin C, CysC) 和视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein,

RBP)检测诊断狼疮性肾炎,其结果显示,Hcy+CysC+RBP 诊断该病的敏感性和阴性预测值分别为 95.6% 和 82.4%。张丽红等^[15]通过临床试验研究证实,联合检测血清 CRP、Hcy、尿 RBP 可提高糖尿病肾病的早期诊断率。而常琼^[16]的研究显示,血清 Hcy 和超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)水平测定对早期老年糖尿病肾病具有良好的诊断价值,而 Hcy 水平检测对预测早期糖尿病肾脏损害程度方面敏感性优于 hs-CRP。蒋琰等^[17]的研究显示,CysC、Hcy、血清肌酐均可作为诊断高血压肾病的生物标志物,在高血压肾病的早期,CysC 联合 Hcy 检测能够获得较高的敏感性,具有一定的临床意义。综合分析其研究结论,结合本组实验观察结果,笔者认为,血清 Hcy 水平检测在 CKD 诊断中具有较高的临床应用价值。

高 Hcy 血症与 CKD 有明显的相关性,关于高 Hcy 的致病机制,部分学者认为与 Hcy 从机体祛除减少有关^[18];而另一部分学者认为高 Hcy 致病机制与肾小球过滤率下降有关^[19-20]。其具体表现为:①高 Hcy 血症对血管内皮细胞具有毒性作用,可削弱血管内皮细胞对一氧化氮的合成与释放功能,而 Hcy 氧化产生大量的自由基和过氧化氢,进而导致内皮损害;②Hcy 对内皮细胞的增生具有一定的抑制作用,而对血管平滑肌细胞的增生具有促进作用,进而加速血管病变的进程;③Hcy 可减少某些凝血因子的产生,增加血小板的黏附性;④Hcy 可在局部提高核因子- κ B 介导的 iNOS 表达,引起炎症反应。

综上所述,血清 Hcy 水平与 CKD 有明显的相关性,是 CKD 发病的危险因素,高 Hcy 对患者左心室结构功能有较大的影响,血清 Hcy 水平检测在 CKD 诊断中具有较高的临床应用价值。

参 考 文 献:

- [1] 白光辉, 巴应贵. 高同型半胱氨酸与慢性肾衰竭患者心血管并发症的相关性[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(3): 219-220.
- [2] LEVEY A S, de JONG P E, CORESH J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(1): 17-28.
- [3] 葛佳丽. 慢性肾脏病患者 TC 和 HCY 的相关性研究[D]. 西宁: 青海大学, 2013.
- [4] ABD-ALLHA E, HASSAN B B, ABDUO M, et al. Small dense low-density lipoprotein as a potential risk factor of nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014, 18(1): 94-98.

- [5] 王晓菁, 陈海平. 慢性肾脏病定义及分期系统修订的进展 -2012-KDIGO 慢性肾脏病临床管理实践指南解读[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 13(5): 396-400.
- [6] TONELLI M, MUNTNER P, LLOYD A, et al. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(1): 12-21.
- [7] 李英, 梁新华, 安娜, 等. 短病程老年糖尿病同型半胱氨酸水平与血糖波动系数的相关性[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(3): 402-405.
- [8] DEVEREUX R B, LUTAS E M, CASALE P N, et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 1984, 4(6):1222-30.
- [9] CHO E H, KIM E H, KIM W G, et al. Homocysteine as a risk factor for development of microalbuminuria in type 2 diabetes[J]. *Korean Diabetes J*, 2010, 34(3): 200-206.
- [10] SUZUKI Y, MATSUSHITA K, SEIMIYA M, et al. Serum cystatin C as a marker for early detection of chronic kidney disease and grade 2 nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(10): 1833-1839.
- [11] LAI S, MARIOTTI A, COPPOLA B, et al. Uricemia and homocysteinemia: nontraditional risk factors in the early stages of chronic kidney disease-preliminary data[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(7): 1010-1017.
- [12] SUNDSTRÖM J, SULLIVAN L, SELHUB J, et al. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the framingham heart study[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(6): 523-530.
- [13] 李莉, 宋月霞, 肖四海, 等. 糖尿病肾病患者 NT-proBNP, Hcy 和 cTnI 的水平变化及其临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(33): 6532-6534.
- [14] 李海英, 左灿, 王艳兰, 等. 血清胱抑素 C 及同型半胱氨酸和视黄醇结合蛋白联合检测在狼疮性肾炎诊断中的意义[J]. 广东医学, 2014, 35(6): 864-866.
- [15] 张丽红, 梁美春, 王宏斌, 等. 联合检测血清 CRP、Hcy、尿 RBP 对 MD_2 早期肾损害的诊治价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(15): 3078-3080.
- [16] 常琼. 血清 Hcy 和 hs-CRP 水平在老年糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(22): 4350-4352.
- [17] 蒋琰, 刘如石, 李原, 等. 血清胱抑素 C、同型半胱氨酸联合检测对诊断高血压早期肾病的意义[J]. 重庆医学, 2015, 44(9): 1193-1196.
- [18] PEÑA J, CLARO J C. Is folic acid effective for the prevention of cardiovascular events in patients with advanced or terminal chronic kidney disease[J]. *Rev Med Chil*, 2014, 142(5): 636-645.
- [19] ZHANG F, SIOW Y L. Hyperhomocysteinemia activates NF-kappa B and inducible nitric oxide synthase in the kidney[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(4): 1327-1338.
- [20] 郝健, 甄怀蒙. 慢性肾脏病患者血浆同型半胱氨酸水平与左室重构的关系[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(21): 3604-3606.

(张蕾 编辑)