

4.17%, 经过统计学比较冠心病组高 Hcy 血症发生率明显高于健康对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 与上述研究结果基本一致。另外, 有关研究表明血清 Hcy 与冠心病动脉病变严重程度有一定关系^[6]。本研究检测的 120 例冠心病患者中, 陈旧性心肌梗死组 Hcy 明显高于不稳定型心绞痛组 ($P < 0.05$), 不稳定型心绞痛组明显高于稳定型心绞痛组 ($P < 0.05$), 陈旧性心肌梗死组高 Hcy 血症发生率明显高于不稳定型心绞痛组 ($P < 0.05$), 不稳定型心绞痛组高 Hcy 血症发生率明显高于稳定型心绞痛组 ($P < 0.05$), 表明冠心病各型之间 Hcy 水平及高 Hcy 血症发生率有明显差异, 且血清 Hcy 水平和高 Hcy 血症发生率随冠心病的加重而升高, 更说明 Hcy 水平与冠心病严重程度的相关性。Hcy 导致冠心病的机制可能有以下几个方面: (1) 损伤血管内皮, 内皮功能损伤易发生血管收缩和血栓形成。(2) Hcy 通过促进血小板的激活, 增强凝血功能, 从而增加血小板的聚集性和黏附性, 使血栓容易发生。(3) 促进血管平滑肌细胞增殖。通过细胞毒作用, 诱导内皮细胞功能障碍及刺激低密度脂蛋白氧化等多种途径损伤血管内皮细胞同时刺激血管平滑肌细胞生长, 所导致的损伤阻塞血流通路。Hcy 水平升高增加冠状动脉粥样硬化、脑血管疾病、血栓形成的危险性。

综上所述, Hcy 与冠心病关系密切, 高 Hcy 血症是冠心病的独立危险性因素, 是冠心病的一个强预报因子。测定血清 Hcy 水平在冠心病的预防、诊断治疗中有重要意义。因此动态检测血清 Hcy 水平, 可观察动脉硬化的病情变化, 当 Hcy $> 15.3 \mu\text{mol/L}$ 时会引起冠心病^[7-8]。Hcy 在临床上应用主要是作为心血管疾病, 尤其是冠状动脉硬化和心肌梗死的危险指标, 其浓度的升高与疾病的危险性呈正比。另外根据 Hcy 的代谢特点, 维生素 B₁₂、叶酸缺乏也与 Hcy 水平关系密切, 利用维生素 B₁₂、叶酸的治疗对 Hcy 的浓度下降有一定作用, 这些因素与冠心病的关系有待进一步研究。对于冠心病伴有高 Hcy 血症患者应积极干预, 降低血清 Hcy 水平, 更有效地预防心肌梗死的发生, 降低冠心病发病率和病死率。因此, 检测 Hcy 对冠心病的预防、诊断及治疗有重要的临床价值。但是,

由于目前对 Hcy 致病的机制认识仍很肤浅, 所以, 现实要求进一步研究 Hcy 的致病机制, 才能真正对 Hcy 造成的心脑血管疾病的发病进行有效的预测、诊断、治疗和预防。

目前冠状动脉造影检查是诊断冠心病的肯定方法, 但其操作繁琐, 费用昂贵不适宜基层。而循环酶法检测 Hcy 操作简便、出结果快、经济适用, 且对冠心病的诊断有较高的灵敏度和特异性。本研究认为 Hcy 的检测快速、准确, 可作为临床对冠心病诊断及预防的辅助手段, 适宜推广。

参考文献

- [1] 董艳玲, 王凤. 急性冠状动脉综合症的危险因素[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(21): 4120-4121.
- [2] 李恒斌, 尚士芹. 同型半胱氨酸水平与冠心病患者冠状动脉病变程度相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(9): 1258-1259.
- [3] 菜嵘, 张爱民, 樊喜红. 血清同型半胱氨酸与冠心病患者及多项生化指标关系的分析[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(1): 77-78.
- [4] Wilken H. The pathogenesis of coronary artery disease: a possible role for methionine metabolism[J]. J Clin Invest, 1976, 57(4): 1079-1082.
- [5] Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease[J]. N Engl J Med, 1991, 324(17): 1149-1155.
- [6] 董征宇, 姚康宝, 黄映红, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与冠心病动脉病变相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(5): 63-64.
- [7] 严和昌. Hcy 与动脉粥样硬化性疾病[J]. 中国心血管杂志, 1998, 3(2): 118-119.
- [8] 陈树兰, 贾绍斌. 同型半胱氨酸与冠心病的相关性及其机制探讨[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(9): 520-521.

(收稿日期: 2012-02-25)

• 临床研究 •

血清 NO 在肾脏不同部位病变中表达的作用评估

蒋 维¹, 李淑莲², 沈建江¹ (1. 江苏省中医院检验科, 南京 210029; 2. 江苏省南京市建邺区滨湖社区卫生服务中心检验科 210036)

【摘要】 目的 探索血清 NO 在肾脏不同部位病变中的作用机制及表达特征。方法 经尿蛋白电泳区分肾脏病变部位, 分别检测血清 NO, 并进行统计学处理分析。结果 血清 NO 检测水平分别为无肾脏疾病对照 (61.6 ± 37.3) $\mu\text{mol/L}$ 、肾小管病变 (170.75 ± 101.89) $\mu\text{mol/L}$ 、肾小球病变 (203.25 ± 113.75) $\mu\text{mol/L}$ 、混合性病变 (185.95 ± 127.91) $\mu\text{mol/L}$ 、微量清蛋白之早期肾病变 (159.27 ± 81.32) $\mu\text{mol/L}$, 其中无肾脏疾病对照与各肾病组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而各肾病组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 在肾脏不同部位病变时, 血清 NO 均有显著增加, 特别是对微量清蛋白尿患者的改变, 起到传达早期肾脏病变信息的重要作用。

【关键词】 一氧化氮; 肾小管疾病; 肾小球疾病; 微量清蛋白尿

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.19.036 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)19-2467-02

1998 年美国的 3 位药理学家因发现一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的信号分子作用荣获诺贝尔生理学或医学奖, 引起全球生命科学领域对 NO 生物学效应及其作用机制的高度关注。NO 是一种结构简单的无机分子, 在生物体内具有生物学活

性, 参与调控多个系统的生理病理过程, 是重要的信使分子和神经递质。NO 与肾脏关系密切, 在肾脏功能调节和细胞防御及损伤的病理过程中起着重要作用^[1]。本研究检测肾脏不同部位病变患者的血清 NO, 探讨 NO 含量变化在肾脏不同部位

病变中的作用机制及其表达特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 无肾脏疾病无尿蛋白对照 30 例均为本院健康体检者,其中男 15 例,年龄 21~84 岁;女 15 例,年龄 18~78 岁。蛋白尿组病例均为本院 2010 年 3~10 月的住院患者,经电泳分类后的管性尿蛋白 14 例,其中男 9 例,女 5 例,年龄 26~81 岁;球性尿蛋白 20 例,其中男 11 例,女 9 例,年龄 21~86 岁;混合性尿蛋白 63 例,其中男 38 例,女 25 例,年龄 15~81 岁;早期肾小球病变单纯清蛋白尿 14 例,其中男 8 例,女 6 例,年龄 18~79 岁。分别收集空腹血清备用。

1.2 试剂与方法 法国 Sebia Hydrasys 全自动凝胶电泳仪及配套试剂,按相对分子质量大小进行尿蛋白电泳分析,确认肾脏损伤部位^[2-3]。血清 NO 检测,取清晨空腹静脉血 2.0 mL,南京建成生物工程研究所试剂盒,硝酸还原酶法,比色用日本岛津紫外可见分光光度计 UV-2401PC,按显色深浅测定浓度变化。

1.3 统计学分析 采用 SPSS14.0 统计软件处理,所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用方差分析和独立样本的 *t* 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

无肾脏疾病对照 30 例,血清 NO(61.6 ± 37.3) $\mu\text{mol/L}$,其中男性为(50.4 ± 29.2) $\mu\text{mol/L}$,女性为(72.9 ± 41.9) $\mu\text{mol/L}$,男女间均值差异无统计学意义($P>0.05$)。肾小管病变患者血清 NO 均值为(170.75 ± 101.89) $\mu\text{mol/L}$,肾小球病变患者血清 NO 为(203.25 ± 113.75) $\mu\text{mol/L}$,混合性肾单位病变患者血清 NO 为(185.95 ± 127.91) $\mu\text{mol/L}$,早期肾小球病变患者血清 NO 为(159.27 ± 81.32) $\mu\text{mol/L}$ 。4 种肾脏疾病之间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。无肾脏疾病对照与 4 个类型的肾病患者之间血清 NO 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

NO 是内皮细胞舒血管因子的主要化学形式,是一种简单的小分子无机物,虽然不带电荷,但含有一个未配对的电子,类似自由基,具有很强的化学活性。内源性 NO 由一氧化氮合酶催化左旋精氨酸(L-arg)末端两个等价胍基中的一个氮原子氧化而成。活性 NO 是无色水溶性气体,在有氧的情况下,可与 O_2 快速反应生成 NO_2 ,继而转变为亚硝酸根(NO^-)和硝酸根(NO^-)。NO 的半衰期极短仅 3~5 s,但具有良好的亲脂性,能穿过细胞膜,直接作用于靶分子,通过激活可溶性鸟苷酸活化酶,升高环磷酸鸟苷(cGMP)水平,发挥生理作用,是重要的信使和神经递质。

NO 在肾脏具有双相作用,正常生理状态下,NO 可调节肾小球毛细血管压和管球反馈,调节肾小球滤过率(GFR);控制肾乳头部血流量,改变肾血流动力学水平;调节肾素分泌和内皮素-1 生成,调节入球动脉、系膜细胞、球后直小血管的功能,对抗缩血管物质的作用;直接作用于肾集合小管,调节水钠代谢;增加对盐加压效应的敏感性,促进尿钠排泄和维持血压稳定;发挥抗血小板凝集、抗白细胞附壁作用,维持肾脏结构和功能的稳定^[4]。病理状态下,巨噬细胞释放的细胞因子通过自身分泌和旁分泌机制诱导过量一氧化氮合酶生成,使 NO 含量升高,参与巨噬细胞的炎性反应;NO 作为免疫介质介导系膜细胞溶解,引起肾小球损伤及肾小球硬化^[5];由于 NO 过量增加,可引起病理性血管扩张和组织损伤。已有报道,在增殖性肾

炎、实验性肾毒性肾炎、原位性免疫复合物性肾炎等肾脏疾病中都有大量 NO 产生^[6],在本实验中各肾脏病变组血清 NO 均有显著升高。

肾脏疾病血清 NO 浓度升高与一氧化氮合酶密切相关^[7],一氧化氮合酶是 NO 合成的限速酶,在肾脏分布广泛,在肾小球前、后血管(弓形、小叶间、出入球小动脉),肾小球内皮细胞、上皮细胞、系膜细胞,近端小管曲部、直部,亨利氏祥内髓粗段,远曲小管,集合管皮质部、外髓部、内髓终末,髓质和间质细胞、肾乳头上皮细胞等部位均有表达,当 T 细胞功能紊乱、细胞因子产生增多等因素刺激,使肾小球上皮细胞、系膜细胞、血管内皮细胞以及肾小球旁器等部位一氧化氮合酶活性增加,加速合成 NO。另外,肾内炎症细胞,尤其是巨噬细胞也是 NO 的重要来源。中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、浆细胞也可能产生 NO^- ^[8]。本组不同部位肾脏病变均显示 NO 含量增加,且各组间差异均无统计学意义,可能与一氧化氮合酶在肾脏分布广泛有关。

同时,本研究无肾病对照组 NO 含量与 4 个肾病组比较均有明显差异,提示 NO 在肾脏病理变化中较为敏感和易检测,特别是单纯清蛋白尿患者 NO 明显升高,使早期肾脏病变的信号传递成为现实。

综上所述,NO 与肾脏生理病理过程关系密切,在肾脏不同部位病变时均有明显增加,特别是在肾脏早期病变时的升高,为临床诊断提供了重要信息。

参考文献

- [1] Patzak A, Lai E, Persson PB, et al. Angiotensin II-nitric oxide interaction in glomerular arterioles [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2005, 32(5/6): 410-414.
- [2] 姜锐. 肾脏疾病临床诊治中的尿液分析问题[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(4): 340-343.
- [3] 沈霞, 张海华, 汪萍, 等. 非浓缩尿蛋白电泳的临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2001, 24(5): 266-268.
- [4] 刘宏, 金锡御, 吴雄飞. 一氧化氮在急性缺血性肾衰中作用的实验研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 1996, 17(6): 349-352.
- [5] Narita I, Border WA, Ketteler M, et al. Nitric oxide mediates immunologic injury to kidney mesangium in experimental glomerulonephritis [J]. Lab Invest, 1995, 72(1): 17-24.
- [6] Lianos EA, Guglielmi K, Sharma M, et al. Regulatory interactions between inducible nitric oxide synthase and eicosanoids in glomerular immune injury [J]. Kidney Int, 1998, 53(3): 645-653.
- [7] Pfeilschifter J, Rob P, Mulsch AF, et al. Interleukin-1 beta and tumour necrosis factor alpha induce a macrophage type of nitric oxide synthase in rat renal mesangial cells [J]. Eur J Biochem, 1992, 203(1-2): 251-255.
- [8] 胡明昌, 于宝生. 一氧化氮在肾脏病中的作用[J]. 中华肾脏病杂志, 1996, 12(2): 121-123.