

## 肾移植术后必需微量元素的变化

第二军医大学附属长征医院泌尿外科(200003) 黄俊 王立明 综述 朱有华 审校

**摘要** 微量元素作为机体的一种重要组成部分,其在肾移植患者中的变化越来越为国内外学者所关注。特别是其中铁、硒、锌等必需微量元素,已被证明与患者贫血改善、脂质过氧化作用及免疫反应等有关。本文仅对目前国内外关于肾移植术后必需微量元素变化的研究进展作一综述。

**关键词** 肾移植 必需微量元素 铁 硒 锌

微量元素虽然在人体内含量非常低,都小于人体总重量的1/10000,但对人体的影响却不容忽视。特别是人体必需的14种微量元素(铁、锌、铜、钴、锰、铬、硒、碘、镍、氟、钼、钒、锡、硅等),是机体许多生物活性物质的重要组成部分、关键酶的辅基,对生命物质的新陈代谢、生长发育、造血和心血管系统的功能都有重要影响。肾移植患者作为长期处于免疫抑制状态的特殊群体,必需微量元素在其体内的变化近年来越来越为国内外学者所关注。本文仅对国内外关于肾移植术后必需微量元素变化的研究进展作一简单综述。

### 1 铁

铁是人体内含量最多的微量元素,其中约70%存在于血液中,它最主要的生理功能就是参与血红蛋白的构成。虽然慢性肾衰的患者由于低蛋白饮食和血透容易缺铁<sup>[1]</sup>,但接受肾移植术前血清铁蛋白都是正常或高的,仅4%有较低的铁蛋白<sup>[2]</sup>。移植后,随着肾功能的恢复,移植肾产生的促红细胞生成素(EPO)增加,体内贮存铁会随着血红蛋白的升高而迅速下降<sup>[2]</sup>,且移植术中失血和因围手术期诊断用血都增加了铁的丢失<sup>[3]</sup>,所以造成肾移植后有50%~60%患者<sup>[1,3]</sup>呈铁缺乏状态。

关于肾移植术后铁缺乏的诊断,目前尚无统一的标准。有学者提出,新近移植的患者基础血清铁蛋白低于80 $\mu$ g/L就可诊断为铁缺乏<sup>[2]</sup>。Remout等<sup>[4]</sup>认为,血清铁蛋白易受炎症影响而升高,只有综合血清铁和转铁蛋白饱和度指标才能准确判断肾移植患者铁缺乏情况,并提出血清铁<0.6mg/L和转铁蛋白饱和度<20%为铁缺乏的诊断标准。而Miles等<sup>[5]</sup>认为血清铁是肾移植术后诊断铁缺乏和对贫血预测的唯一可靠指标。Allegra等<sup>[6]</sup>又提出一个包括血清铁蛋白、血清铁、总铁结合力、转铁蛋白饱和度、红细胞形态参数在内的综合指标,并认为此指标低于451就可诊断肾移植术后铁缺乏。

铁缺乏的主要表现就是影响患者术后贫血的纠正。Teruel等<sup>[7]</sup>研究发现低铁蛋白与肾移植后持续贫血有一定相关性:低铁蛋白组的患者比正常或高铁蛋白组患者有更多的贫血,移植后第3个月77%比36%( $P<0.001$ )、第6个月33%比15%( $P<0.05$ )、第1年27%比6%( $P<0.05$ );在肾移植后贫血患者中低铁蛋白的比例比非贫血者高,第3个月54%比23%( $P<0.001$ )、第6个月61%比38%( $P<0.05$ )、第1年70%比30%( $P<0.01$ )。Tomero等<sup>[8]</sup>研究发现,4例肾移植术后严重低铁蛋白患者(22.1 $\pm$ 7.6 $\mu$ g/L)最终发展为小细胞性贫血(MCV为76.6 $\pm$ 1.

4f),血红蛋白比正常铁蛋白患者明显偏低(10.77 $\pm$ 0.42g/dL比12.79 $\pm$ 0.42g/dL, $P<0.05$ )。而Bakris等<sup>[9]</sup>发现高铁蛋白能防止患者肾移植术后缺铁性贫血的发生。

鉴于铁缺乏在肾移植患者中较常见,见影响到对贫血的纠正,国外许多学者开始对肾移植术后铁缺乏患者进行补铁治疗。Moore等<sup>[1]</sup>通过前瞻性研究发现,低铁蛋白组中不补铁小组术后6个月仍有63%患者为贫血,而补铁小组术后6个月内所有患者贫血都得以纠正;而对照的正常铁蛋白组中术后6个月有52%患者仍为贫血,且有58%患者6个月后发展为铁缺乏状态。Teruel等<sup>[7]</sup>选择32例肾移植后贫血并伴有低铁蛋白患者,14例给予口服铁剂治疗,铁剂治疗组血红蛋白水平在治疗后第3、9、15个月比非治疗组都有显著提高( $P$ 值均小于0.05),但他们同时也发现无论肾移植患者铁蛋白多少,也不论是否补铁,其贫血都可以纠正,且铁的贮存也有自行回升的趋势。John等<sup>[10]</sup>和Bechara等<sup>[11]</sup>认为肾移植患者铁缺乏和贫血无需补铁也大多能自行纠正。Moore等<sup>[1]</sup>对12例低铁蛋白肾移植患者补铁后,有4例(33.3%)发展为红细胞增多症( $HCT>50\%$ ),但停止补铁后2周HCT就趋于稳定,并在4周后HCT逐渐下降。

### 2 硒

硒是影响机体内重要的抗氧化酶—谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH Px)活力的关键因子。它不仅具有抗氧化自由基作用,还可防止镉和汞等金属元素的毒性作用。Turan等<sup>[12]</sup>研究表明,肾移植患者血清硒的水平比正常对照组显著升高(122.17 $\pm$ 12.62ng/ml比90.01 $\pm$ 9.94ng/ml, $P<0.001$ ),但血清GSH Px水平比正常对照组显著下降(3.40 $\pm$ 1.03U/L比10.43 $\pm$ 2.85U/L, $P<0.001$ ),同时血清镉的水平显著升高(18.94 $\pm$ 2.39ng/ml比8.04 $\pm$ 1.72ng/ml, $P<0.001$ ),血清汞的水平正常(低于可测试值)。他们分析认为,肾移植患者血清硒离子水平升高,已足以通过结合和失活汞离子来对抗血清中汞离子的出现,但尚不足够完全结合镉离子,而汞离子与巯基有非常高的亲和性,从而使富含巯基的GSH Px失活,降低血清GSH Px的水平。他们还建议在饮食中补硒,以起到解毒和防止肾小管坏死及肾组织变性的作用。

近来,Hussein等<sup>[13]</sup>通过在饮食中给6位肾移植患者每天补硒0.2mg,以观察硒对脂质过氧化作用。他们的研究发现,在补硒前,肾移植患者血清脂质过氧化作用比正常对照组高60%( $P<0.01$ ),血清低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)氧化作

用是正常对照组的 2.3 倍 ( $P < 0.01$ ) ;通过饮食中补硒 (0.2mg/天) 3 个月后,肾移植患者血清脂质过氧化作用下降了 50 % ,血清 LDL 氧化作用下降了 15 % ,且结束补硒 3 个月后,肾移植患者过氧化作用又恢复到原来水平。他们还进一步研究了硒对红细胞中谷胱甘肽系统的影响,结果发现在补硒前,肾移植患者红细胞中谷胱甘肽水平比正常对照组下降了 23 % ,红细胞 GSH-Px 和 GSH-Rx (谷胱甘肽还原酶, glutathionereductas) 活力分别下降了 18 % 和 20 % ;补硒后,红细胞谷胱甘肽水平、GSH-Px 和 GSH-Rx 活力分别上升了 11 %、64 % 和 57 % ,同时伴有红细胞中氧化谷胱甘肽水平下降 39 % ,结束补硒 3 个月后,各项指标又恢复原来水平。由此可认为,在肾移植患者饮食中补硒可通过激活谷胱甘肽系统,降低血清和 LDL 的脂质过氧化作用,从而达到抗动脉粥样硬化作用。

但有学者并不支持以上观点。McGrath 等<sup>[14]</sup> 研究表明,肾移植患者硒的水平与正常对照组无明显差异,且 GSH-Px 和 GSH-Rx 水平都比正常对照组高,但未达到显著差异水平,仅单用硫唑嘌呤和泼尼松组(不用环孢素 A) 的 GSH-Px 水平显著升高 ( $44.0 \pm 13.7 \mu\text{mol/gHb}$  比  $34.2 \pm 5.8 \mu\text{mol/gHb}$ ,  $P < 0.005$ )。

### 3 锌

锌是人体内一种非常重要的微量元素,含锌酶广泛作用于生物体碳水化合物、蛋白质、核酸物质的合成与代谢,且锌还与超氧化物歧化酶、细胞和体液免疫功能有关。Togni 等<sup>[15]</sup> 研究表明,肾移植前患者基础血清锌水平与正常对照组无明显差异 ( $18.1 \pm 0.6 \mu\text{mol/L}$  比  $17.7 \pm 0.2 \mu\text{mol/L}$ ) ,肾移植并服用环孢素 A 后,血清锌迅速下降至  $10.3 \pm 0.5 \mu\text{mol/L}$  ( $P < 0.001$ ) ,再后血清锌水平开始微弱而又缓慢地回升。Melichar 等<sup>[16]</sup> 也认为肾移植患者存在锌代谢异常,并认为此异常可能由于免疫调节所致。他们分析了 21 例肾移植患者血锌和其中 11 例的尿锌水平,发现与正常对照组相比,其血锌下降,尿锌升高;在无并发症患者中尿锌仅轻度升高;伴有急性肾小管坏死的患者尿锌明显升高;发生排异反应的患者尿锌剧烈升高;由此认为尿锌排出升高可能由于免疫激活引起,细胞因子在锌代谢中起着重要作用。国内郑军华等<sup>[17]</sup> 通过分析 75 例肾移植患者血清锌水平发现,肾移植后 1 周,血锌水平下降至最低,以后开始缓慢回升,根据其中随访到半年~2 年的 15 例结果,血锌水平仍低于正常对照组 ( $P < 0.05$ ) ,而且发生急性排斥反应者血锌明显下降。

但是,McGrath<sup>[14]</sup> 等在 40 例肾移植术后半年以上无并发症的患者中测得血锌水平反而比正常对照组高 ( $P < 0.05$ ) ,并认为铜、锌依赖性的超氧化物歧化酶活性与血锌水平无关。但仔细分析 McGrath 等<sup>[14]</sup> 和 Togni 等<sup>[15]</sup> 测得的血锌绝对值,发现两者血锌绝对值相似,均在  $14 \sim 15 \mu\text{mol/L}$  左右,仅因正常对照组血锌值不同,才得出相反结论。另外,Babaryhn 等<sup>[18]</sup> 也报道肾移植患者红细胞中锌水平是正常对照组的两倍。

### 4 硅

硅对机体结缔组织具有重要的作用,能刺激胶原、粘多糖等的合成;而且,硅的摄入可使血脂下降,减少动脉粥样斑块的形

成。但硅的抗动脉粥样硬化作用是否有利于肾移植患者减少心血管系统的并发症,尚缺乏有关报道。

Bellia 等<sup>[19]</sup> 通过研究 15 例肾移植患者的血、尿硅和铝的浓度,发现血清硅随着术后肾功能的改善而进行性下降,且与血清铝水平呈正相关,但与硅的排出不相关。尿铝的排出与尿硅水平呈显著正相关,提示这两种元素可能通过一种共同的机制或化合物(如一种羟基铝硅酸盐)而被肾脏清除。如果可溶性硅在体内能与铝化合,那么硅对控制铝的毒性以及最终解毒是非常重要的。因此,提高血清硅水平可能帮助慢性肾衰患者减轻铝毒性,并在肾移植后帮助铝的快速清除。

### 5 其它必需微量元素

铜是人体的一种重要的微量元素,据目前国内外报道<sup>[14,17]</sup>,肾移植患者血清铜水平与正常对照组相比无显著差异。虽然铜是细胞色素氧化酶类的重要辅助因子,绝大部分与超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 相结合, SOD 也是一种铜依赖性酶,但肾移植患者 SOD 活力的下降却与铜代谢无关<sup>[14]</sup>。至于铬、锰、碘、氟等其它九种必需微量元素,目前尚缺乏关于它们在肾移植术后变化的文献报道。

### 6 结语

随着肾移植的广泛开展,关于肾移植术后必需微量元素的研究越来越被重视,虽然目前所取得的成果尚不够确切和完备,甚至有相互矛盾的地方,但随着研究的不断深入,必需微量元素在肾移植术后的变化和作用等情况终将被彻底揭示,并定会术后治疗产生相应的影响。

### 参 考 文 献

- 1 Moore LW, et al. Clin Transplant, 1994; 8(4): 358 ~ 364
- 2 Lataste A, et al. Transplant Proc, 1994; 26(4): 2001 ~ 2005
- 3 Sun CH, et al. New Engl J Med, 1989; 32(3): 151 ~ 157
- 4 Renoult E, et al. Transplant Proc, 1994; 26(4): 2043 ~ 2044
- 5 Miles AM, et al. Clin Transplant, 1997; 11(4): 313 ~ 315
- 6 Allegra V, et al. Nephron, 1990; 55(4): 440 ~ 441
- 7 Teruel JL, et al. Nephron, 1989; 51(4): 462 ~ 465
- 8 Tórner F, et al. J Urol, 1993; 149(6): 1398 ~ 1400
- 9 Bakris CL, et al. New Engl J Med, 1990; 323(2): 86 ~ 90
- 10 John GT, et al. Natl Med J India, 1993; 6(3): 108 ~ 110
- 11 Beshara S, et al. Eur J Haemato, 1997; 58(3): 167 ~ 173
- 12 Turan B, et al. Biol Trace Elem Res, 1992; 33(2): 95 ~ 102
- 13 Hussein O, et al. Transplantation, 1997; 63(5): 679 ~ 685
- 14 McGrath LT, et al. Clin Chim Acta, 1997; 264(1): 1 ~ 12
- 15 Togni E, et al. J Endocrinol Invest, 1990; 13(9): 709 ~ 715
- 16 Melichar B, et al. Presse Med, 1994; 23(15): 702 ~ 706
- 17 郑军华等. 中华肾脏病杂志, 1993; 9(1): 33 ~ 34
- 18 Balarykin D, et al. Ann Transplant, 1996; 1(2): 23 ~ 26
- 19 Bellia JP, et al. Eur J Clin Invest, 1994; 24(10): 703 ~ 710

[收稿日期: 2000-03-21]