

肺移植受者血清可溶性白细胞介素-2 受体检测的临床应用

张晓峰 陈国千 吴国荣 肖华龙 胡志刚 叶书高 朱艳红 陈静瑜

摘要 目的:探讨肺移植受者血清可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)检测的临床意义以及在术后急性排斥反应和感染鉴别诊断中的应用价值。方法:采用 BSA-ELISA 法,动态检测 18 例肺移植受者术前、术后 24 h、术后 1 周、术后每月、急性排斥和感染时血清 sIL-2R 的浓度,将术后所测的各组结果分别与术前比较。结果:sIL-2R 在肺移植术 24 h 后血清水平急剧升高,达 (226.0 ± 42.5) ng/L,1 周后下降至 (89.9 ± 25.0) ng/L,与术前比仍偏高($P < 0.01$),sIL-2R 在出现急性排斥反应时有高水平表达,与术前及感染时比较显著升高($P < 0.01$)。结论:肺移植受者血清 sIL-2R 的表达可以反映肺移植术后的免疫状态,有助于急性排斥反应和感染的鉴别诊断。

关键词 肺移植; 可溶性白细胞介素-2 受体; 急性排斥反应; 诊断

目前,肺移植是治疗多种终末期肺疾病的最主要手段^[1]。术后感染和排斥反应是肺移植术后最主要的并发症,而预防急、慢性排斥反应是肺移植术后治疗的重点,但由于肺脏是一个开放的系统,感染随时可能发生,而感染与排斥反应的治疗方案却完全相悖,因此做好术后这两者的鉴别诊断并及时予以受者正确的处理,尤为重要。本文通过检测可溶性白细胞介素 2 受体(soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R)在肺移植受者手术前后的动态变化,分析其在术后急性排斥反应和感染中的变化规律,为术后急性排斥反应早期诊断和鉴别诊断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 病例资料 18 例肺移植受者(男 11 例,女 7 例),平均年龄 49.6 岁(23 ~ 72)岁,为 2010-2011 年我院肺移植中心成功接受肺移植手术的患者,其原发病中有 13 例为慢性阻塞性肺疾病,5 例为特发性肺间质纤维化。患者术后采用他克莫司、霉酚酸酯(MMF)及糖皮质激素预防急性排斥反应,术中予以达利珠单抗诱导治疗。他克莫司于肺移植术前开始口服,术后的用量根据其血药浓度调整剂量,术后 1 ~ 3 d 给予甲泼尼龙,第 4 天起改为泼尼松口服,并逐渐减量。

1.2 样品采集 于移植术前、术后 24 h、3、5、7 d,每月定期并在受者体征不稳定或怀疑有急性排斥反应和感染时加采静脉血并分离血清,标本置 -70°C 保存待测。

1.3 试剂与仪器 采用美国 Biosource 公司 sIL-2R BSA-ELISA 试剂盒,操作步骤、质量控制按试剂盒说明书进行,Bio-Rad 680 酶标仪上测读结果。

1.4 统计学处理 实验结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,相关统计分析用 SPSS 10.0 软件分析处理。应用 t 检验,将肺移植受者术后所测的血清 sIL-2R 的浓度分别与术前比较, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

见表 1。手术 1 d 后,所有受者 sIL-2R 水平急剧升高,均值达 (226.0 ± 42.5) ng/L,1 周后有所下降,但与术前比仍偏高($P < 0.01$),1 个月后的水平与术前无差异($P > 0.05$);在发生急性排斥反应时的测定结果为 (156.9 ± 39.6) ng/L,与术前比显著升高($P < 0.01$);而在感染时,其水平与术前比没有显著性变化($P > 0.05$);急性排斥时 sIL-2R 水平比感染时水平高,差异显著($P < 0.01$)。

3 讨论

急性排斥反应是一个由受者识别供者细胞表面的组织相容性抗原引发的复杂免疫反应。供受者的人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)不匹配的数量越多,发生急性排斥反应的可能性越大,HLA-DR 和 HLA-B 不匹配是急性排斥反应($\geq \text{A2}$)的最危险因素^[2]。另外,供受者性别不同、受者的基因多态性、供肺缺血时间以及呼吸道病毒感染等,都是导致排斥反应的发生重要因素^[3]。临床上,在移植术前可以检测群体反应性抗体,筛

doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2012.20.058

基金项目:2008 国家十一五科技支撑计划(编号:2008BAI60B05)

作者单位:214023 南京医科大学附属无锡人民医院医学检验科(张晓峰,陈国千,吴国荣,肖华龙,胡志刚),肺移植中心(叶书高,朱艳红,陈静瑜)

通信作者:陈静瑜 E-mail:zxf8fit@yahoo.com.cn

表 1 肺移植受者术后血清 sIL-2R 水平变化

 $\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$

项目	术前	术后 24 h	术后 1 周	术后 1 月	排斥	感染
例数 (n)	18	18	18	18	7*	6**
sIL-2R	61.6 \pm 9.4	226.0 \pm 42.5	89.9 \pm 25.0	64.5 \pm 12.6	156.9 \pm 39.6	93.2 \pm 60.3
t 值	—	16.023	4.503	0.783	6.302	1.278
P 值	—	< 0.01	< 0.01	> 0.05	< 0.01	> 0.05

注: * 5 例受者发生 7 次排斥; ** 4 例受者发生 6 次感染

选合适供者,减少排斥反应的发生^[4];在移植术后可以通过受者的免疫监测来判断免疫高风险患者,尽早发现排斥并加以干预,从而改善受体,筛选合适供者,减少排斥反应的发生^[4];在移植术后可以通过受者的免疫监测来判断免疫高风险患者,尽早发现排斥并加以干预,从而改善受者的生存状况,延长存活期^[5]。

肺移植术后的急性排斥反应发生率要高于其他实体器官移植,肺移植术后 90% 的患者每年有 3 ~ 4 次不同程度的急性排斥反应,1 个月及 1 年内因急性排斥反应死亡率为 3.7%、1.9%^[6]。急性排斥反应时受者有感觉不适、疲劳、发热、胸闷气急、胸痛或胸片有浸润阴影、胸水等症状,表现和术后感染相似,目前临床上主要依靠纤维支气管镜活检(TBB)进行诊断,此方法被认为是诊断急性排斥的金标准^[7],但 TBB 是有创性检查,为得到最佳质量和数量的组织,须选用大的鳄鱼钳,活检一般至少需要 5 个肺实质标本并包括支气管壁,并至少在两处地方以上取材,很容易导致气胸和肺部感染等并发症^[8],给患者带来较大痛苦,临床常无法施行,而应用简便快捷的免疫细胞因子来监测肺移植排斥反应,国内尚未有报道。

IL-2R 原称 T 细胞生长因子(TCGF),在急性排斥反应存在时,活化的 Th 细胞会在浆膜上表达 IL-2R,在酶的作用下,将膜表面的 mIL-2R 的 P55 蛋白切断并释放到细胞外液中,即是游离的 sIL-2R 分子。急性排斥反应时免疫细胞浸润激活增多,释放的大量 sIL-2R 是体液中 sIL-2R 的主要来源^[9]。

肺移植术后,受者机体免疫系统产生剧烈的应激性免疫反应,18 例受者术后 24 h 血清 sIL-2R 浓度达(226.0 \pm 42.5)ng/L,动态监测显示,不发生急性排斥或感染的受者的 sIL-2R 浓度逐步下降,并在 2 ~ 3 周内平缓降至术前的水平。

在 18 例肺移植受者中,术后 2 个月内有 5 例受者共发生了 7 次急性排斥反应,级别均在 A0 级以上,其中 1 例出现在术后第 10、27 天,1 例出现在术后第 11、57 天,另外 3 例分别出现在术后第 40、43、52 天,出现排斥时 sIL-2R 浓度显著升高,使用甲泼尼龙冲击治疗后症状均缓解;另有 4 例受者共

发生了 6 次感染,经细菌培养鉴定均为感染了鲍曼复合醋酸钙不动杆菌,有 1 例合并检出巨细胞病毒 IgM 阳性,感染时其血清 sIL-2R 均值与术前比差异无显著性($P > 0.05$),但低于发生急性排斥反应时的均值($P < 0.01$)。我们体会,肺移植术后在怀疑受者发生急性排斥反应,临床上又无法进行 TBB 等肺组织病理学检查时,可在综合考虑临床表现及影像学检查的同时,进行无创性的血清 sIL-2R 的实验室监测,对受者急性排斥反应的诊断和鉴别诊断有一定的帮助。

4 参考文献

- [1] 陈静瑜,郑明峰,朱艳红,等. 肺移植治疗特发性肺间质纤维化 32 例报告 [J]. 中华器官移植杂志, 2010,31(4):213-215.
- [2] Schulman L L, Weinberg A D, Mc Gregor C, et al. Mismatches at the HLA-DR and HLA-B loci are risk factors for acute rejection after lung transplantation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998,157(10):1833-1837.
- [3] International Society of Heart and Lung Transplantation Registry, Sato M, Gutierrez C, et al. The effect of gender combinations on outcome in human lung transplantation: the International Society of Heart and Lung Transplantation Registry experience [J]. J Heart Lung Transplant, 2006,25(4):634-637.
- [4] 闰宏亮,王禾,刘贺亮. 群体反应性抗体检测对肾移植患者的临床意义 [J]. 实用医学杂志, 2005,21(17):1881-1882.
- [5] 俞波. 肾移植受者免疫状态监测方法研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2007,23(2):152-154.
- [6] Christie J D, Leah B, Anna Y, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report-2010 [J]. J Heart Lung Transplant, 2010,29(10):1104-1118.
- [7] Keshavjee S, Trulock E P, Doyle R L, et al. Immunoregulatory influences on peripheral blood gene expression in lung transplant patients: the lung allograft rejection gene expression observational (LARGO) study [J]. J Heart Lung Transplant, 2006,25(3):578.
- [8] 陈静瑜,郑明峰,何毅军,等. 肺移植急性排斥反应的诊治(附三例报告) [J]. 中华器官移植杂志, 2004,25(6):346-348.
- [9] Yassim A, Shapira E, Shohat B, et al. The assay of soluble IL-2R Levels in graft microenvironment can be helpful in different diagnosis of transplants diagnosis function [J]. Transplant Proc, 1991,23(2):260.

(收稿:2012-03-09 编辑:李强)