

心脏移植受者 IL-2 sIL-2R 及 TNF- α 的动态观察

免疫学教研室 张凤蕴 于伟玲 王丽群 吕雪莹 徐 雯
二院心外科 陈子道 姚志发 藏旺福 夏求明

摘要 动态检测了 1 例接受同种异体心脏移植受者血清中可溶性白细胞介素-2 受体 (sIL-2R) 水平及末梢血淋巴细胞培养上清中的白细胞介素-2 (IL-2)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的生物活性。结果表明,某些细胞因子及细胞因子受体与移植排斥反应有关。

关键词 心脏移植;同种排斥反应;细胞因子

急性排斥反应是心脏移植的一大障碍,早期判断急性排斥反应并采取有效的抗排斥措施将有利于保护移植心脏的功能及延长其存活时间。目前诊断心脏移植排斥反应的主要依据是心肌活检,尚无敏感而又无创伤性的监测指标。近年来,关于细胞因子及其受体的研究较多,但国内关于细胞因子与移植排斥反应的关系报道较少。我们检测了 1 例接受同种异体心脏移植病人血清 sIL-2R 的动态水平及末梢血淋巴细胞经植物血凝素 (PHA) 诱生后产生的 IL-2 及 TNF- α 的生物活性,现报告如下。

材料与方法

1 临床资料 赵某某,男,48 岁,两年前因心悸、气短、严重时发生晕厥入院两次。本次入院时心尖区可听到收缩期吹风样杂音。心电图检查为窦性心律,电轴左偏,左室肥厚,左完全束支传导阻滞,频发室性早搏。超声心动显示二尖瓣、主动脉瓣中度返流。心导管检查发现肺动脉干压力为 2.80/0.80 kPa,肺毛细血管楔压为 1.07/0.26 kPa,肺小动脉阻力为 7 wood 供、受者血型皆为 A 型,淋巴细胞毒试验为 10%。

免疫抑制剂使用:术前用环孢霉素 200mg,每日 2 次,口服 2 日,硫唑嘌呤 100mg 术前 4h 口服。术中在体外循环结束时,甲基强地松龙 500mg 静注。术后甲基强地松龙 125mg,8h 1 次静脉注射,共 3 日;环孢霉素 250mg,每日 2 次口服,强地松 100mg/日口服,每日递减 5mg,硫唑嘌呤 50mg 每日 2 次口服。

1995 年 11 月 12 日行全心移植术,术后心律紊乱

级 A-B,镜下见有两处灶性坏死,并有单个核细胞浸润;术后 24 天为 I 级 A,血管周围可见散在淋巴细胞浸润;术后 40 60 80 及 100 天为 0-I 级,心肌有极少散在圆形细胞浸润。

2 标本的采集 接受同种异体心脏移植受者于术前 2 天采血 1 次,术后 0~6 周平均 3~5 天采血 1 次 (共 8 次),第 8 周采血 1 次,静脉采血 5ml,其中 2ml 分离血清,用于 sIL-2R 水平检测;另 3ml 注入含肝素的灭菌小试管中,轻轻混匀,3h 内按常规分离单个核细胞。

正常人血标本采自本单位职工及学生共 23 例,男 10 例,女 13 例,年龄范围为 23~53 岁。

3 人外周血单个核细胞 (PBMC) 的制备与培养 Hank's 液洗后悬于含 10% 小牛血清的 RPMI 1640 培养液中,调细胞浓度为 1×10^6 个/ml,加至 24 孔培养板中,并加 PHA 刺激,置 37℃ CO₂ 培养箱中培养,于第 24 48h 分别吸取培养上清,用于 IL-2 及 TNF- α 活性检测。

4 血清 sIL-2R 水平用 ELISA (双抗体夹心法) [1] 检测。试剂盒购自白求恩医科大学免疫学教研室。

5 IL-2 生物活性检测 取病人 PBMC 24h 培养上清,采用 CTLL 传代细胞株法 [2]。

6 TNF- α 活性检测 取病人 PBMC 48h 培养上清,采用 L929 细胞毒法检测 [3]。

结果

1 正常人血清中 sIL-2R 水平为 (138.4 ± 41.7) U/ml ($n = 23$),心脏移植受者术前及术后血清中 sIL-2R 动态水平见图 1

受者术前及术后动态检测培养上清中 IL-2 活性见图 2

3 正常人 PBMC 48h 培养上清中 TNF- α 活性为 $(27.5 \pm 2.1) \text{ U/ml}$ ($n = 23$), 心脏移植受者术前及术后动态 TNF- α 活性见图 3

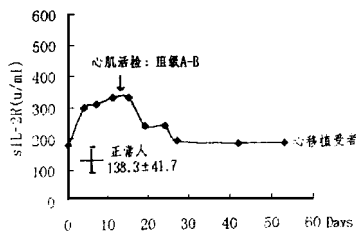


图 1 心脏移植受者血清 sIL-2R 的动态水平

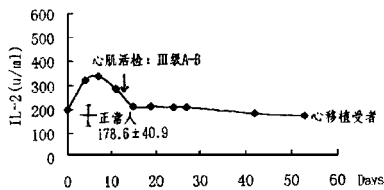


图 2 心脏移植受者 PBMC 培养上清中 IL-2 的活性测定

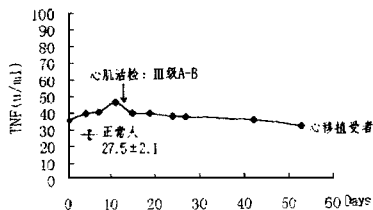


图 3 心脏移植受者 PBMC 培养上清中 TNF 的活性测定

讨 论

已有以 sIL-2R 水平升高作为移植排斥监测指标的报道 Perkins^[4]认为,若排除其它因素(如巨细胞病毒感染),血清 sIL-2R 水平可以成为早期判断急性排斥反应的免疫学监测指标。Lawrence^[5]报告 1 例接受心肺移植后发生急性排斥反应的患者血清 sIL-2R 水平,术前为 261 U/ml,术后第 8 14 21 天分别为 987 1031 1028 U/ml,术后 36 天发生巨细胞病毒性肺炎。H. 2R 却正常。他认为血清 sIL-2R 能

斥反应主要是 T 细胞大量活化的结果, T 细胞活化后产生 IL-2 并表达膜 IL-2 受体 (mIL-2R), 而 sIL-2R 是 mIL-2R 的廓清形式。因此, IL-2 及 IL-2 受体, 尤其 sIL-2R 迅速增加。

本文检测的心脏移植受者于术后第 4 天 sIL-2R 水平升高, 术后第 11 天达最高水平, 以后渐趋下降, 术后 20 天左右降至正常人水平。同时检测的 PBMC 培养上清中 IL-2 活性于术后第 4 天升高, 第 11 天达最高水平, 第 15 天达正常人水平。心肌活检报告表明, 术后第 12 天出现 III 级 A-B 我们检测的 sIL-2R 水平及 IL-2 活性与病理报告结果基本平行。

Maury 等人^[6]用放射免疫测定法检测了 10 名肾移植患者和 10 名行血液透析的尿毒症病人及 10 名健康供血者血清 TNF- α 水平。结果表明, 健康供血者 TNF- α 水平较低 (平均值 $< 10 \text{ pg/ml}$); 移植排斥组 TNF- α 明显增高 (中等峰值为 140 pg/ml , 其中一发生不可逆排斥反应的病人在术后第 24 天血清 TNF- α 水平高达 880 pg/ml); 未做肾移植的尿毒症病人血清 TNF- α 水平 $< 40 \text{ pg/ml}$ 作者认为, 在移植排斥的早期 TNF 释入血液循环, 因此, 检测血清中 TNF- α 有利于诊断移植排斥反应, 但应考虑到有些免疫抑制剂 (如糖皮质激素) 可以抑制 TNF 基因转录。该心脏移植受者于术后第 11 天 TNF 活性达高峰 (46.7 U/ml), 以后渐趋下降。

结合患者的临床症状、心肌活检及 sIL-2R IL-2 TNF- α 水平及活性检测表明, 在目前仍应用免疫抑制剂的前提下, 该患者的移植心脏在术后 52 天观察期内基本稳定成活。

参考文献

- 1 富宁, 王莉, 杨贵贞. 单克隆与多克隆双抗体夹心法测定血清可溶性 IL-2 受体. 中国免疫学杂志, 1991; 7(5): 278
- 2 Tada H, Shiho O, Kuroshima K, et al. An improved colorimetric assay for interleukin 2. J Immunol Methods, 1986; 93: 157
- 3 Green LM, Reade JL, Ware CF. Rapid colorimetric assay for cell viability. Application to the quantitation of cytotoxic and growth inhibitory lymphokines. J Immunol Methods, 1984; 70

cystoscopically directed biopsy in pancreaticoduodenal allograft recipients. Transplantation, 1990; 49: 363

- 5 Lawrence EC, Brouseau KP, Kurman CC, et al. sIL-2 levels in serum as a marker of rejection in heart-lung transplantation. Chest, 1986; 80: 5260

- 6 Maury CPJ, Teppo AM. Raised serum levels of cathectin/tumor necrosis factor- α in renal allograft rejection. J Exp Med, 1987; 166: 1132

(1998-02-25收稿)

Dynamic Observation of IL-2 sIL-2R and TNF- α in a Patient with Heart Transplantation

Zhang Fengyun et al

(Department of Immunology)

Abstract Soluble interleukin-2 receptor(sIL-2R) level of serum and interleukin-2(IL-2), Tumor necrosis factor- α (TNF- α) biological activity of peripheral blood mononuclear cell(PBMC) culture supernatants after inducing with PHA were detected in a patient with heart transplantation. The results showed that some cytokines and their receptors were associated with allograft rejection.

Key Words Heart transplantation; Allograft rejection; Cytokine

B超诊断宫腔内及宫颈部同时妊娠 1例

克山病研究所 关承华 邓 晶 赵焕喜

二院门诊 B超室 金立德

患者女, 33岁, 因闭经 50天, 恶心、呕吐来诊。B超检查见子宫后倾位, 大小约 4.9cm \times 6.3cm \times 8.1cm, 于宫腔内可见直径 2.6cm无回声区, 其后方可见 10.7cm \times 0.4cm光团, 周边回声增强。宫颈各径线增大, 宫颈管内见直径 1.3cm无回声暗区, 边界回声强。侧动探头, 无回声区内可见豆芽状光点。宫腔内以及宫颈部两个无回声区内均未见胎心搏动。B超诊断: 宫腔内及宫颈部同时妊娠。次日行人工流产术, 分别于宫颈部及宫腔内吸刮, 均刮出蜕膜样组织。病理诊断为宫腔内及宫颈部同时妊娠。术后 1

月行 B超复查: 子宫及宫颈恢复正常大小, 两囊状液性暗区消失。

讨论 宫颈部妊娠是指孕卵在宫颈外口至内口之间着床发育, 是较罕见的异位妊娠。由于宫颈部血液循环丰富, 绒毛侵入宫颈内膜及肌层, 而宫颈收缩能力较差, 血窦开放后不能自动止血, 可导致阴道大量流血, 危及孕妇生命。B超检查可早期正确诊断, 利于及时处理, 可避免大流血发生。对保证孕妇生命安全有重要意义。

(1998-07-14收稿)