

· 论著 ·

肺移植术后受者 T 细胞亚群
和 IL-6 水平的动态变化 1 例并文献分析

俞小卫 林亚媛 韦国桢

摘要 目的:探讨肺移植术后患者 T 细胞亚群和白介素-6(IL-6)水平的动态变化。方法:用流式细胞仪测定 1 例异体肺移植患者不同时间外周血 T 细胞亚群细胞的百分率和 CD4/CD8 比值,以及用酶标 ELISA 法测定其不同时间外周血 IL-6 水平,术后监测 T 细胞亚群至 50 d,IL-6 至 96 d,以患者术前结果作对照。结果:排异反应前 CD3、CD4、CD8、NK、IL-6 随着免疫抑制药应用逐渐降低,以 2~4 d 为最低,CD4/CD8 比值虽有降低,但有波动,术后第 6 d 发生排异反应,CD3、CD4、CD8、NK 迅速升高,IL-6 迟于发生排异反应 2d 后出现高峰,予以甲强龙冲击治疗,CD3、CD4、CD8、NK 并未降低到发生排异前水平,CD3、CD8、NK 维持在稍低于正常的水平,CD4 接近正常,CD4/CD8 比值大多高于术前,IL-6 也有所下降,但 2 个月后发生肺部霉菌等感染,IL-6 也出现一个高峰。结论:外周血 CD3、CD4、CD8、NK、CD4/CD8 的检测,对于肺移植患者早期急性排异反应的预测有一定价值,在发生排异反应经甲强龙冲击治疗后其水平的变化与患者稳定的病情相一致,而 IL-6 的变化特异性不高。

关键词 肺移植; T 细胞亚群; IL-6; 排异反应

中图分类号 R655.3 **文献标识码** A

The Dynamic Changes of T Cell Subsets and IL-6 in Peripheral Blood of a Lung Allograft Recipient: a Case Report YU Xiaowei LIN Yayuan WEI Guozhen Department of Respiratory Medicine, Affiliated Changzhou No. 2 People's Hospital, Nangjing Medical University, Changzhou 213003

Abstract **Objective:** To study dynamic changes of T cell subsets and IL-6 in peripheral blood of a lung allograft recipient. **Methods:** The levels of CD3, CD4, CD8, NK T cells and CD4/CD8 in peripheral blood of a lung allograft recipient in different periods were examined by flow cytometry and the level of IL-6 in peripheral blood of the lung allograft recipient in different periods was examined by ELISA. T cell subsets were tested after transplantation for 50 days and IL-6 was tested after transplantation for 96 days. The levels of CD3, CD4, CD8, NK T cells and CD4/CD8 in peripheral blood before transplantation were examined as the control group. **Results:** The levels of CD3, CD4, CD8, NK, IL-6 began to decrease with the application of immunosuppression drug before rejection. From 2 to 4 days after transplantation, the levels were the lowest. Ratio of CD4/CD8 fluctuated although it decreased. The acute lung allograft rejection occurred 6 days after operation. The levels of CD3, CD4, CD8, NK T cells were quickly risen, but they didn't degrade to the level before rejection although performed by stossstherapy with urbason. The expression of IL-6 descended, but it displayed a peak when infection occurred such as pulmonary mycetes 2 months later. **Conclusion:** To detect the levels of CD3, CD4, CD8, NK T cells and CD4/CD8 in peripheral blood of a lung allograft recipient would have value in predicting acute rejection in earlier period. Their changes by stossstherapy with urbason are consistent with patient's stable condition while the change of IL-6 has a lower specificity.

Key Words Lung transplantation; T cell subsets; IL-6; Rejection

肺移植目前已成为公认的治疗终末期肺疾患的一种有效方法^[1,2],但排异反应和感染一直是肺移植两大难点,及时识别和控制排异反应对提高肺移植成功率具有重要的意义。T 细胞亚群测定可以快速了解肺移植患者的免疫状态,白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 作为体内一种重要的多功能细胞因子,参与体内炎症反应、免疫应答的调节和移植排异反应,是机体应激反应中最重要和最敏感的一种标志物和介导体^[3]。我院于 2003 年 9 月 15 日成功施行 1 例左侧异体减体肺移

植,于术后观察 T 细胞亚群至 50 d,IL-6 至 96 d,现总结分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者叶某,女性,55 岁,以“咳嗽、咳痰、气急 3 年余,加重半月余”于 2003 年 7 月 17 日入院。术前经查肺 CT、肺功能、纤支镜活检病理确诊为“弥漫性肺间质纤维化终末期”,于 2003 年 9 月 15 日在全麻下行异体减体左肺移植术,手术过程顺利,术后予以环孢菌素 A(CsA)、霉酚酸酯(骁悉)、强的松三联免疫抑制。术后第 6 天出现排异反应,予以甲强龙冲击治疗后好转,术后 2 个月患者出现肺部霉菌感染,予以抗霉菌治疗好转,术后 20 个月患者合并肺部结核因厌

世自杀身亡。

采用型号 BD. FACSAcallbur 流式细胞仪监测术前和术后外周血 T 细胞亚群至 50 d, 同时用酶标 ELISA 法监测术前和术后 IL-6 至 96 d。

2 结 果

2.1 患者肺移植后第 6 天发生排异反应, IL-6 迟于发生排异反应 2 d 后出现高峰, 甲强龙冲击治疗后, IL-6 高峰有所下降, 但 2 个月后发现肺部霉菌等感染, IL-6 也出现一个高峰(图 1)。

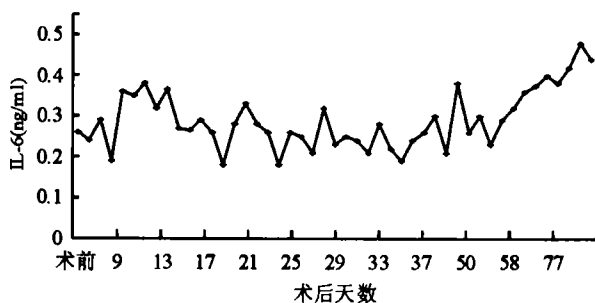


图 1 肺移植后患者外周血 IL-6 浓度变化

2.2 排异反应前 CD3、CD4、CD8、NK、IL-6 随着免疫抑制药应用维持在较低水平, 术后第 6 天发生排异反应, CD3、CD4、CD8、NK 迅速升高, 予以甲强龙冲击治疗, CD3、CD4、CD8、NK 并未回落到发生排异前水平, CD3、CD8、NK 维持在稍低于正常的水平, CD4 接近正常。CD4/CD8 大多高于术前(图 2)。

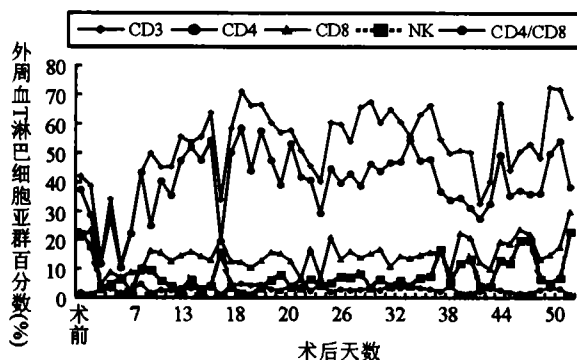


图 2 肺移植后患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化情况

3 讨 论

器官移植作为器官和组织功能衰竭后的一种可供选择的治疗方法已越来越受到重视^[4]。相对于其他器官(如心、肾移植等), 肺移植进展比较缓慢, 其中一个最重要的原因就是肺是一个开放的器官, 术后除发生排异反应外, 其发生感染的机会也比较多, 故肺移植后机体的免疫状况与患者的预后有着密切的关系。目前国内对于肺移植后机体免疫功能进行较长时间监测甚少, 虽有少数学者作过肺移植患者短暂免疫功能监测, 多因患者移植后存活期短而告终, 本文通过流式细胞仪对 1 例肺移植患者外周血淋巴细胞亚群作了长达 50 d 的监测。结果显示, 排异反应前 CD3、CD4、CD8、NK 随着免疫抑制药应用逐渐降低, 以 2~4 d 为最低,

CD4/CD8 比值虽有降低, 但有波动, 术后第 6 天发生排异反应, CD3、CD4、CD8、NK 迅速升高, 予以甲强龙冲击治疗, CD3、CD4、CD8、NK 并未回落到发生排异前水平, CD3、CD8、NK 维持在稍低于正常的水平, CD4 接近正常, CD4/CD8 比值大多高于术前, 这与其它脏器移植报道^[5](病情稳定则 CD4/CD8 比值维持在低水平)不相一致。对 CD4/CD8 比值与排异反应之间的关系, 有学者^[6]认为器官移植后 CD4/CD8 比值低下的患者发生排异反应反而较多。梁建辉等^[7]就发现 1 例肺移植术后 45 d 内发生 4 次急性排异反应时 TH/TS 比值均下降。本文这 1 例肺移植患者发生 1 次排异反应后未再出现明显排异反应可能与其维持较高 CD4/CD8 比值有关, 而造成较高 CD4/CD8 比值是联合免疫抑制剂(CsA、骁悉、强的松)对 CD4、CD8 细胞抑制比例不均的结果, 其中对 CD8 细胞抑制明显。因此, 肺移植患者 T 细胞亚群的监测不但可以了解患者的免疫状态, 而且对预测患者早期排异反应及判断患者预后都有重要意义。

在肺移植中, 免疫损伤和感染都可促进肺泡巨噬细胞、肺实质细胞和其他细胞分泌 IL-6。多项肺移植研究表明^[8], 移植排异反应发生后, 无论在支气管肺泡灌洗脱落细胞肺泡巨噬细胞内还是血清中, IL-6 在 mRNA 和蛋白水平上浓度都是升高的, IL-6 介导了免疫损伤的发生, 在慢性排异反应及其后续慢性闭塞性支气管炎综合征(bronchitis obstructive syndrome, BOS)发生中起了非常重要的作用。感染在肺移植中是比较常见的, 关系到移植成败。本病例 IL-6 出现过 2 次高峰, 1 次高峰迟于发生排异反应 2 d 后出现, 另 1 次高峰出现在 2 个月后发现肺部霉菌等感染。因此, IL-6 的测定对预测急性排异反应特异性不高, 但 IL-6 的持续升高, 结合增高的 CD4/CD8 比值突然降低, 要警惕感染的发生。

参考文献

- Chakinala MM, Trulock EP. Acute allograft rejection after lung transplantation: diagnosis and therapy[J]. Chest Surg Clin N Am, 2003, 3: 525-542.
- Mornex JF. Graft immunity in lung transplantation[J]. Rev Mal Respir, 2003, 20(2 Pt 1): 257-266.
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response[J]. Biochem J, 1990, 256: 621-626.
- Rolle MW, Kunkel SL, Demester SR, et al. Expression of interleukin-6 in association with rat lung reimplantation and allograft rejection[J]. Am Rev Respir Dis, 1993, 147: 1010-1016.
- 袁宇容, 杨春莉, 王前, 等. 2 例例体手移植术后受体 T 细胞亚群与 CD3HLADR 细胞水平的动态观察[J]. 临床检验杂志, 2001, 19(3): 155-156.
- 孙伟. 再谈流式细胞术广泛应用[J]. 中华检验医学杂志, 2002, 25(1): 62.
- 梁建辉, 张本固, 彭品贤, 等. 肺移植术后并发症的诊治[J]. 中华器官移植杂志, 1998, 19(2): 87-88.
- Magnan A, Mege JL, Escallier JC et al. Balance between alveolar macrophage IL-6 and TGF-beta in lung-transplant recipients. Marseille and Montreal Lung Transplantation Group[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153(4 Pt 1): 1431-1436.