

- [3] Richert L. Bone mass in prepubertal boys is associated with a Gln223Arg amino acid substitution in the leptin receptor[J]. Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(11): 4380.
- [4] 傅兰君, 余晨. 糖尿病肾病病理结构改变及与功能的联系[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 19(06): 559.
- [5] 付海霞, 张桂珍. 糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2005, 9(1): 31.
- [6] Joron GE, Laryea E, Jaeger D, et al. Cause of death in 1144 patients with diabetes mellitus: an autopsy study[J]. Canadian Medical Association Journal, 1986, 134(7): 759.
- [7] 李晓, 周同, 郝翠兰, 等. leptin 在肾小球肾炎肾组织中表达及意义[J]. 中国微循环, 2003, 7(3): 169.
- [8] Sfredel V, Mota M, Iancu I, et al. Correlations between abdominal circumference and the breakage resistance of the fibrin clot in patients with diabetes mellitus type II [J]. Rom J Intern Med, 2010, 48(2): 165.
- [9] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. Nature, 1994, 374(6521): 425.
- [10] Das P, Bhattacharjee D, Bandyopadhyay SK, et al. Association of obesity and leptin with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus in Indian population[J]. Indian J Physiol Pharmacol, 2013, 57(1): 45.
- [11] Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology[J]. Physiol Res, 2001, 50(5): 443.
- [12] Simonds SE, Pryor JT, Ravussin E, et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity[J]. Cell, 2014, 159(6): 1405.
- [13] Matsunka N, Ogawa Y, Hosoda K, et al. Human leptin receptor gene in obese Japanese subject: evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity[J]. Diabetologia, 1997, 40(10): 1204.
- [14] Run-tao Gan, Shu-sen Yang. The Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor gene is associated with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(4): 4759.
- [15] Deri Murugesan, Thirunavnkarasu Arunachalam, Viraragavan Ramamurthy, et al. Association of Polymorphism in leptin receptor gene with obesity and type I diabetes in the local population of combatore[J]. Indian J Hum Genet, 2010, 16(2): 72.

(收稿日期: 2014-11-25)

文章编号: 1007-4287(2015)10-1673-03

心脏移植排斥反应患者血清 IL-6 检测的意义

王平¹, 涂同涛², 臧思思¹, 丁宁¹, 孙余¹, 杨露¹, 胡丽华^{1*}

(1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 检验科, 湖北 武汉 430022; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 输血科)

摘要:目的 研究心脏移植术后患者血清中 IL-6 的变化及其在疾病发展过程中的意义。方法 分别在移植前及术后第 1、3、7、14、30 天抽取患者静脉血, 采用双抗体夹心 ELISA 法检测血清中 IL-6 浓度, 并监测患者血清中 FK506 药物浓度。结果 心脏移植患者血清中 IL-6 在术前与健康对照组人群无显著性差异 ($P > 0.05$), 并在术后第一天明显升高 ($P < 0.05$), 并于第 3 天开始降低, 在术后第 7 天基本回复术前水平; 移植急性排斥组患者血清中 IL-6 浓度显著高于术前水平, 在未发生排斥反应时, 移植稳定组患者血清中 IL-6 与术前无明显差异; 移植急性排斥反应患者血清中 FK506 浓度与 IL-6 浓度呈现显著地负相关性 ($P < 0.05$)。结论 IL-6 在移植急性排斥反应病情的发展中起着重要作用, 监测受者血清中 IL-6 水平可预测急性排斥反应发生的风险。

关键词: 心脏移植; 白细胞介素-6; FK506**中图分类号:** R654.2**文献标识码:** A

Significance and serum levels of Interleukin-6 in patients with acute rejection of heart transplantation WANG Ping, TU Tong-tao, ZANG Si-si, et al. (Department of Clinical Laboratory, Union Hospital, Tongji Medical college, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

Abstract: **Objective** To study the change and clinical significance of serum IL-6 in patients with heart transplantation. **Methods** Serum IL-6 was detected before and post transplantation on day 1, 3, 7, 14, 30 with ELISA. The level of Serum FK506 was measured on and off. **Results** There were no significant difference existed in the levels of serum IL-

基金项目: 湖北省卫生厅采供血管理资助项目 (CGX2012-3)

* 通讯作者

6 in pre-transplantation patients compared to those of control group respectively($p>0.05$). After operation, the levels of serum IL-6 on day 1 in patients were significantly higher, and dropped to the nadir on day 3, then rose to pre-operative values on day 7. These results indicated that the level of FK506 was negatively correlated with the level of serum IL-6. **Conclusion** IL-6 may play an important role in the development of post-transplanted rejection of patients, and could be an useful markers to monitor the level of immunosuppressant after cardiac transplantation.

Key words: heart transplantation; IL-6; FK506

(Chin J Lab Diagn, 2015, 19: 1673)

近年来,心脏移植已经成为心脏功能衰竭终末期最为重要的治疗手段,但是移植术后最常发生的免疫排斥反应仍然是影响患者生存及移植物存活的重要因素。如何早期诊断排斥反应,是临床医生面临的重要问题。到目前为止,心肌内膜活检(EMB)仍是心脏移植排斥反应诊断的金标准。但是,进行EMB是一种创伤性的检查方法,不能及时、全面地诊断是否发生排斥反应。因此寻找无创、简便、快捷、全面、可靠、为临床提供可靠的动态连续观测指标的方法具有重要意义。在本研究中,我们通过检测心脏移植患者血清中 IL-6 在手术前后的变化,来评估其在移植排斥反应的发展及预后中的意义。

1 材料和方法

1.1 研究对象

心脏移植组为本院 2014 年 10 月-2015 年 3 月接受异体心脏移植患者 36 例,男 25 例,女 11 例;年龄 22-70 岁,平均 43 岁;排除再次移植及术后 1 个月内发生明显病毒、细菌等病原体感染者(PCT、CRP、WBC 等指标正常)。选取年龄、性别与患者相匹配的健康对照者 36 例,男 24 例,女 12 例;22-60 岁,平均 40 岁,均来自健康查体者,各项检查指标均正常。所有患者接受同种异体心脏移植术后第一天开始使用他克莫司(FK506)、马替麦考酚酯(MMF)和皮质激素三联免疫抑制方案。根据患者术后是否出现不明原因的发热、乏力、食欲不振、关节痛、早搏、期前收缩等症状,将患者分为移植稳定组(29 例)和移植急性排斥反应组(7 例),其中移植急性排斥反应组病例均经心肌内膜活检符合心脏移植排斥

病理表现;两组患者在年龄、性别比、原发疾病、冷热缺血时间、免疫抑制方案等方面均无统计学差异。

1.2 试剂与仪器

EXL800 酶标仪(美国 Bil-Tek 公司生产),人 IL-6 ELISA 试剂盒(深圳欣博盛生物科技有限公司),全自动免疫化学分析仪(美国雅培 ARCHITECTi1600SR)。

1.3 方法

分别收集患者术前及术后第 1、3、7、14、30 天 EDTA 抗凝血 2ml 和无抗凝血 3ml,分离后放置于-80℃冻结保存。采用酶联免疫法(ELISA)测定 IL-6,按试剂盒说明书进行操作。采用高相液相色谱-质谱法监测血清 Fk506 浓度。

1.4 统计方法

实验数据用 SPSS 18.0 软件进行分析,结果采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间整体分布比较采用秩和非参数检验,两变量间相关性分析采用 Spearman 秩相关检验,以双侧检验 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 心脏移植受者手术前后血清 IL-6 水平的变化

心脏移植患者术前与健康对照组血清中 IL-6 水平无显著性差异($P>0.05$);与术前比较,心脏移植术后第 1 天患者血清中 IL-6 水平显著升高($z=-4.16, P<0.05$),术后第 3 天患者血清中 IL-6 低于术前水平($z=2.816, P<0.05$),术后第 7 天基本回复至术前水平。见表 1。

表 1 心脏移植患者手术前后 IL-6 的动态变化($\bar{x} \pm s$)

	(健康对照组)	术前	术后 1 天	术后 3 天	术后 7 天	术后 14 天	术后 30 天
IL-6 (pg/ml)	9.22±1.79	8.91±1.44	25.95±20.97**	6.08±2.72**	8.24±4.29*	8.87±4.15*	8.55±3.34*

与术前比较 * $P>0.05$, ** $P<0.05$

2.2 移植急性排斥组发生排斥反应时 IL-6 水平比较

移植排斥组患者发生排斥反应时,血清中 IL-6

水平明显高于移植稳定组($z=-3.084, P<0.05$)及术前($z=-3.0, P<0.05$)。见表 2。

2.3 心脏移植患者术后 FK506 药物水平与 IL-6 相

相关性分析

我们检测术后患者血清中药物浓度,并将 FK506 水平与血清中 IL-6 水平进行相关性分析,发现患者血清中 FK506 浓度与 IL-6 水平呈明显的负相关($r=-0.66, P<0.05$),见图 1。

表 2 移植排斥组 IL-6 的变化

	术前	移植稳定组	移植排斥组
IL-6(ng/ml)	7.66±2.30	8.99±4.23*	35±30.66**

与术前比较 * $P>0.05$, ** $P<0.05$

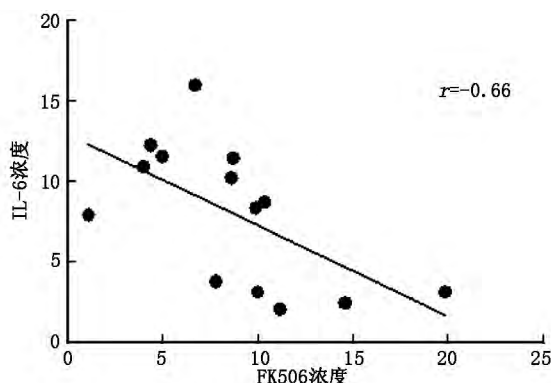


图 1 FK506 与 IL-6 的相关性分析

3 讨论

IL-6 作为一种多功能的前炎症细胞因子,具有广泛的生物学功能,在机体的免疫调节、炎症反应、造血调控等过程中均发挥重要作用,能刺激多种细胞生长、促进细胞分化和 Ig 分泌、加速干细胞急性期蛋白合成等^[1]。其过度表达与心脏移植急性排斥反应的发生和发展密切相关^[2-5],进一步研究 IL-6 的生物学效应,可能对心脏移植急性排斥反应的早期诊治提供更广阔的空间。

本研究结果显示:心脏移植患者血清 IL-6 水平在术后第 1 天显著升高,随后由于免疫抑制剂的大剂量使用,受者的免疫系统被抑制,术后第 3 天血清中 IL-6 水平明显低于术前水平($P<0.05$),之后 IL-6 逐渐回复术前水平并基本稳定。而急性移植排斥反应组患者血清中 IL-6 水平明显高于术前及移植稳定组,这与文献报道相符合^[2,6,7],提示 IL-6 在心脏移植急性排斥反应的发生和发展中发挥重要的作用。

实验中我们还发现:当心脏移植患者血清中 FK506 血药浓度降低时,药物对机体免疫功能的抑制强度减弱,血清中 IL-6 水平会逐步升高,患者发

生排斥反应的风险会增大;随着血清药物浓度的提高,IL-6 水平会相应降低,病人急性排斥反应的临床症状也会缓解。已有动物实验证实通过给心脏移植后的小鼠输注 IL-6 mAb 中和体内 IL-6,结果显示可显著抑制小鼠急性排斥反应的发生,移植物存活时间明显延长;组织病理学结果显示抗 IL-6 mAb 输注可减轻抑制物结构的破坏,移植物中浸润的淋巴细胞明显减少^[8,9]。因此,监测同种异体心脏移植受者血清中 IL-6 水平可预测急性排斥反应发生的风险,抑制受者体内的 IL-6 的表达可能是一种有效的治疗移植排斥反应的措施。

虽然大量动物研究表明 IL-6 在心脏移植排斥反应的诊治中发挥重要作用,但在临床研究中却很少见,接下来,我们将收集大量的临床病例,进一步研究 IL-6 在心脏移植排斥中的作用机理,为临床上预防心脏移植急性排斥反应的发生和治疗提供有效的依据。

参考文献:

- [1]黄华明,陈爱军.白细胞介素 6 的研究现状[J].医学杂志,2010,26(14):2658.
- [2]李敬来,萧明第. IL-6mRNA 在排斥反应中的动态表达及其与移植心脏生存时间的相关性研究[J].上海医学,2002,25(1):5.
- [3]李向东.器官移植排斥反应监测新进展[J].检验医学,2006,21(5):547.
- [4]Diaz JA,Booth AJ,Lu G,et al. Critical role for IL-6 in hypertrophy and fibrosis in chronic cardiac allograft rejection[J]. Am J Transplant,2009,9(8):1773.
- [5]Liang Y,Christopher K, Finn PW, et al. Graft produced interleukin-6 function as a danger signal and promotes rejection after transplantation[J]. Transplantation,2007,84:771.
- [6]Zhao XM,Yeoh TK,Hiebert M,et al. The expression of acidic fibroblast growth factor (heparin-binding growth factor-1) and cytokine genes in human cardiac allografts and T cells[J]. Transplantation,1993,56:1177.
- [7]Normann SJ,Peck AB,Staples ED,et al. Experimental and clinical allogeneic heart transplant rejection: correlations between histology and immune reactivity detected by cytokine messenger RNA [J]. J Heart Lung Transplant,1996,15:778.
- [8]Booth AJ,Grabauskiene S,Wood SC,et al. IL-6 Promotes Cardiac Graft Rejection Mediated By CD4+ Cells[J]. J Immunol,2011,187(11):5764.
- [9]雷 钧,何 凡,吴 敏,等. 抗白介素 6 单克隆抗体治疗延长小鼠同种心脏移植存活实验研究[J]. 华中科技大学学报(医学版),2010,39(2):197.

(收稿日期:2014-09-22)