

临床研究

DOI: 10.11699/cyxb20130318

检测血清可溶性白介素-6 受体的动态变化在肾移植中的临床应用及其价值

赵国志, 刘 阳, 赖永通, 陈志勇, 郭雪坤, 黄先恩, 孟凡航, 蔡瑞明, 林民专
(广州医学院第三附属医院器官移植科, 广州 510150)

【摘要】目的:监测肾移植患者手术前后血清可溶性白介素-6 受体(soluble interleukin-6 receptor, sIL-6R)水平以及其动态改变,进一步明确其临床价值和作用。**方法:**详细记录所有入选患者的临床和基线数据资料,采用 ELISA 法监测 60 例肾移植患者手术前和手术后血清中 sIL-6R 水平。选择健康志愿者作为正常对照组($n=20$)。**结果:**移植术前,血清 sIL-6R 的水平肾移植患者与正常对照组相比,差别无统计学意义,移植术后血清 sIL-6R 水平显著升高,其浓度在第 3 天时达到最高,针对性治疗有效后其水平逐渐下降,2 周后逐渐下降至术前水平($F=15.23, P=0.003$)。同时还发现肾脏移植的患者并发感染时血清 sIL-6R 水平明显上升($LSD-t=7.32, P=0.004$)。**结论:**动态监测血清 sIL-6R 水平的改变有助于及时早期判断急性排斥反应的发生,是一种重要的免疫学标志物,同时有助于发现合并感染情况。

【关键词】肾移植;急性排斥反应;可溶性白介素-6 受体

【中国图书分类法分类号】R692.3+9

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-10-16

Significances of sequential monitoring of serum soluble interleukin-6 receptor in renal allograft recipients

ZHAO Guozhi, LIU Yang, LAI Yongtong, CHEN Zhiyong, GUO Xuekun,
HUANG Xianen, MENG Fanhang, CAI Ruiming, LIN Minzhuan

(Department of Organ Transplantation, the Third Affiliated Hospital, Guangzhou Medical College)

【Abstract】Objective: To monitor the levels and changes of serum soluble interleukin-6 receptor (sIL-6R) in renal allograft recipients and to clarify its clinical significances. **Methods:** Clinical and baseline data of all enrolled patients were recorded in detail and another 20 healthy volunteers were chosen as normal controls. Sequential monitoring of serum sIL-6R was conducted by ELISA technique in 60 patients before and after renal allograft. **Results:** There was no difference in serum sIL-6R level between normal controls

作者介绍:赵国志, Email: zgzdcc123456@163.com,

研究方向:肾移植的基础与临床研究。

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(编号:10451015001004853)。

surement and clinical utility[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2005, 10(1): 88-101.

[7] Kudaiberdieva G, Görenek B, Timuralp B. Heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2007, 7(s1): 68-70.

[8] 李计娥, 朱正炎, 赵 勇. 急性心肌梗死再灌注治疗对窦性心率震荡影响[J]. 浙江临床医学, 2009, 11(11): 1160-1162.

Li J E, Zhu Z Y, Zhao Y. Acute myocardial infarction reperfusion therapy on heart rate turbulence influence. Zhejiang clinical medicine[J]. 2009, 11(11): 1160-1162.

[9] 祁必富, 蒋锡嘉, 许家俐. 溶栓治疗的急性心肌梗死患者心率变异性变化的临床意义[J]. 中国急救医学, 2004, 24(8): 556-558.

Qi B F, Jiang X J, Xu J L. Thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction clinical significance of heart rate variability in[J]. Chinese medical journal, 2004, 24(8): 556-558.

[10] 贾锋鹏, 雷 寒, 覃 数, 等. 急性心肌梗死后患者心脏自主神经功能的动态变化研究[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(10): 1384-1388.

Jia F P, Lei H, Qin S, et al. After acute myocardial infarction in patients with cardiac autonomic function studies on the dynamic changes of[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2009, 34(10): 1384-1388.

[11] Stein P K, Barzilay J I, Chaves P H. Novel measures of heart rate variability predict cardiovascular mortality in older adults independent of traditional cardiovascular risk factors: the cardiovascular health study (CHS)[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008, 19(11): 1169-1174.

[12] Bauer A, Barthel P, Müller A, et al. Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in post infarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials[J]. J Electrocardiol, 2009, 42(6): 597-601.

(责任编辑: 冉明会)

and patients before renal allograft. After renal allograft, levels of serum sIL-6R were firstly increased, reaching the peak on the 3rd d then were decreased after targeted treatment and were reduced to levels before renal allograft after two weeks ($F=15.23, P=0.003$). Further study demonstrated that levels of serum sIL-6R were significantly increased in renal allograft recipients complicated with infection ($LSD-t=7.32, P=0.004$). **Conclusions:** Sequential monitoring of immunologic marker, serum sIL-6R in renal allograft recipients can be used to judge the acute rejection reactions at early stage and the combined complications.

【Key words】renal allograft; acute rejection reaction; soluble interleukin-6 receptor

随着现代科学的发展,最近二十年以来,器官移植获得了迅速的发展。器官移植是先进科学技术在医学领域应用中的综合反映,是目前普遍获得认可的治疗终末期肾脏病最有效的治疗手段^[1]。目前在肾脏移植领域专家们最关注的也是亟待解决的问题包括移植供体肾脏来源缺少、免疫抑制剂不够理想及各种免疫排斥反应,其中急性免疫排斥反应问题是目前肾移植研究领域的热点问题。

为预防排斥反应的发生,新的免疫抑制剂不断开发应用,尽管如此,仍有超过 50% 的肾移植患者术后发生 1 次或多次急性排斥反应。如何及时准确地预测并发现潜在的急性排斥反应,从而延长移植肾的功能是目前的重要课题。既往常规的放射学诊断或生物化学的实验室检查虽然可能提供具有一定价值的参考资料,但当利用上述方法发现异常时往往已经发生了急性排斥反应。因此这些指标和检查手段不利于早期急性排斥反应的发现和诊断。可溶性 IL-6 受体(soluble interleukin-6 receptor, sIL-6R)是在免疫细胞激活的早期释放的一种多功能细胞黏附分子,在免疫应答和移植肾排斥过程中具有重要作用^[2]。本研究对 sIL-6R 在急性排斥反应、合并感染的浓度以及动态变化规律进行监测,进一步探讨其变化趋势,为急性排斥反应的早期发现、鉴别和诊断提供有价值的依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选择我院肾脏移植科 60 例进行同种异体肾移植的患者,男 51 例,女 9 例,年龄 27~58 岁,平均年龄(42 ± 15)岁。原发病为慢性肾小球肾炎 52 例、多囊肾 4 例、系统性红斑狼疮 4 例。术前平均血清肌酐(898.6 ± 100.6) $\mu\text{mol/L}$,平均血清尿素氮(39.43 ± 16.50) mol/L ;中位透析时间为 7.8 个月。移植前做受者血清与供者淋巴细胞交叉配合试验,并且保证供体与受体的 ABO 血型相容。术后常规使用他克莫司/头孢素 A+霉酚酸酯+强的松,发生急性排斥反应静脉使用甲基龙 500 mg/d,连续使用冲击治疗 3 d。同时选择健康志愿献血

者作为正常对照组,共 20 例。根据其综合临床特征、实验室检查以及多普勒超声等影像学特征分为肾功能稳定组($n=36$)、急性排斥反应组($n=16$)和移植并发感染组($n=8$)。急性排斥合并感染者归感染组。

1.2 测定方法

采集患者静脉血,采血时间为术前 1 d 和术后 1、3、5、7、10、14、21 d,对确诊患者,采血时间应在发生急性排斥反应、考虑合并感染时,静脉血标本采集后应立即离心,取上清后获得的血清置 -80°C 长期保存,以便于批量检测。血清 sIL-6R 的检测使用双抗体夹心 ELISA 法(购自美国 BD 公司),操作步骤按试剂盒说明书进行。利用酶标仪制定标准曲线后计算各个样本的测定浓度。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件行数据分析。实验数据为计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,移植术前肾衰组与正常对照组血清 sIL-6R 水平的比较采用两样本均数 t 检验;移植术后第 3 天各组血清 sIL-6R 的水平采用完全随机设计的方差分析,组间数据两两比较选择 $LSD-t$ 检验;移植术前后患者血清 sIL-6R 的水平变化采用重复测量资料的方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后血清 sIL-6R 的水平变化

术前 2 组相比未见明显差别($t=9.07, P=0.173$)。经重复测量资料的方差分析发现:术后血清 sIL-6R 水平显著升高,达峰时间为第 3 天,2 周后下降至术前水平($F=15.23, P=0.003$),见表 1 和图 1。

2.2 各组血清 sIL-6R 的水平以及动态变化

完全随机设计的方差分析发现:稳定组、排斥组、感染组及正常对照组血清 sIL-6R 之间的差异有统计学意义。其中排斥组移植术后 1 月内发生急性排斥反应的患者共 11 例,血清 sIL-6R 在出现典型的排斥症状以及血肌酐升高前 3 d 即开始逐渐升高,积极进行抗排斥治疗,于治疗开始后约 2 周下降至具有与肾功能稳定组可比的水平。1 例排斥反应未逆转者,血清 sIL-6R 持续升高,切除移植肾后血清 sIL-6R 水平逐渐下降,恢复正常水平。移植术后并发感染 8 例,其血清 sIL-6R 升高明显($LSD-t=7.32, P=0.004$),但与急性排斥反应组比较差异不大($LSD-t=4.25, P=0.947$),对症治疗,血清

sIL-6R 下降,水平接近肾功能稳定组,见表 2。

表 1 肾移植术后血清 sIL-6R 的动态观察 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Dynamic observation on serum sIL-6R after renal

allograft ($\bar{x} \pm s$)

时间点	血清 sIL-6R($\mu\text{g/L}$)	t 值/ F 值	P 值
正常对照	26.96 $\pm$ 17.45	9.07	0.173
移植前	42.43 $\pm$ 10.52		
移植后			
第 1 天	48.95 $\pm$ 12.35	15.23	0.003
第 3 天	68.96 $\pm$ 17.45		
第 5 天	53.87 $\pm$ 14.18		
第 7 天	45.58 $\pm$ 13.88		
第 10 天	44.79 $\pm$ 13.24		
第 14 天	43.34 $\pm$ 11.38		
第 21 天	42.85 $\pm$ 12.53		

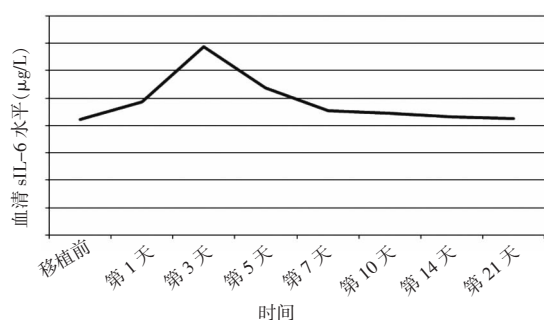


图 1 肾移植术后血清 sIL-6 水平的动态变化曲线

Fig.1 Dynamic change curve of serum sIL-6 levels after renal allograft

表 2 各组血清 sIL-6R 的水平

Tab.2 Serum sIL-6R levels in each group

组别	血清 sIL-6R($\mu\text{g/L}$)	F 值	P 值
稳定组 ($n=36$)	45.28 $\pm$ 10.12		
排斥组 ($n=16$)	77.26 $\pm$ 20.65 ^a	11.27	0.001
感染组 ($n=8$)	79.95 $\pm$ 16.98 ^a		
正常对照组 ($n=20$)	26.96 $\pm$ 17.45		

注:与稳定组和正常对照组比较,a, $P<0.05$

3 讨论

肾脏移植后排斥反应主要有:超急性排斥反应、加速性排斥反应、急性排斥反应和慢性排斥反应。其中急性排斥反应最为常见,在肾移植术后的任何时间都有可能发生,但在移植后的 3 个月内更易发生,尤其是第 1 个月内发生率最高。其典型临床表现主要有发热、尿少、血压和血肌酐上升、移植肾胀痛等。若及时发现和治疗,绝大多数患者可以治愈^[2-3]。由于免疫抑制剂的广泛使用,急性排斥反应的临床表现常常不典型,严重程度下降,不易早期发现,因

此早期诊断急性排斥反应有一定的困难。有报道称通过对免疫学指标的检测,如检测肿瘤坏死因子- α 等,可以对机体的免疫状态进行监测,对早期发现急性排斥反应有利,但灵敏性有限^[4]。

研究认为 sIL-6R 与免疫反应有关,由 IL-6R 胞外区在蛋白酶作用下从细胞脱落形成,或可能由于缺失 mRNA 水平上编码跨膜区的碱基对,从而只形成胞外区域。缺失 IL-6R 细胞内域和跨膜区的 sIL-6R 主要参与机体的体液免疫应答及免疫调节过程^[5-6]。sIL-6R 主要作用与体液免疫应答以及机体的免疫调节过程有密切关系。MRL/Lpr 小鼠模型研究发现,血清 sIL-6R 和 IL-6 在小鼠发病时显著升高,二者有正相关关系。本研究显示血清 sIL-6R 水平在发生急性移植排斥反应的肾移植患者中,与健康对照组相比,明显更高,经治疗后明显下降,提示机体免疫保护调节使 sIL-6R 水平升高,其一定程度上也反应了急性排斥反应免疫损伤的程度。通过比较不同临床组别,发现发生感染的患者,血清 sIL-6R 水平显著升高,经抗感染治疗后水平会降到正常水平。说明血清 sIL-6R 水平在判断移植术后并发感染有重要价值,具备一定的敏感性。

总之,血清 sIL-6R 是机体免疫调节的重要分子,其水平升高是免疫系统激活的标志,对血清 sIL-6R 水平连续动态监测对早期发现及时诊断肾移植术后急性排斥反应和并发感染以及评价临床疗效均具有重要价值和意义。

参 考 文 献

- [1] Thiruchelvam P T, Willicombe M, Hakim N, et al. Renal transplantation[J]. BMJ, 2011, 343: d7300.
- [2] Pascual J, Galeano C, Royuela A, et al. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation[J]. Transplantation, 2010, 90(4): 343-349.
- [3] Cooper J E, Wiseman A C. Novel immunosuppressive agents in kidney transplantation[J]. Clin Nephrol, 2010, 73(5): 333-343.
- [4] Elahi M M, Matata B M, Hakim N S. Quiescent interplay between inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α : influence on transplant graft vasculopathy in renal allograft dysfunction[J]. Exp Clin Transplant, 2006, 4(1): 445-450.
- [5] Jones S A. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6[J]. J Immunol, 2005, 175(6): 3463-3468.
- [6] Mihara M, Nishimoto N, Ohsugi Y. The therapy of autoimmune diseases by anti-interleukin-6 receptor antibody[J]. Expert Opin Biol Ther, 2005, 5(5): 683-690.

(责任编辑:冉明会)