

• 临床检验研究 •

CD15s 抗原在肾移植急性排斥反应中的检测及其临床意义

李沙丹¹, 王 亮¹, 梁 平¹, 李黔生², 靳风烁², 张克勤²

(1. 中国人民解放军成都军区总医院泌尿外科, 成都 610083; 2. 第三军医大学大坪医院泌尿外科, 重庆 400042)

摘 要:目的 探讨 CD15s 抗原在肾移植急性排斥反应中的检测和临床意义。方法 将研究对象分为移植肾功能正常组、急性排斥反应组、其他原因引起移植肾功能不全组、健康对照组, 采用流式细胞仪检测外周血淋巴细胞 CD15s 抗原表达率。各组分别于设定日期后第 1、3、7、14、28 天各采集标本 1 次。结果 CD15s 抗原在移植肾功能正常组呈先降后升变化, 但与其他原因引起肾功能不全组无显著差异; CD15s 抗原表达率在急性排斥反应时明显增加 ($P < 0.01$), 抗排斥治疗后逐渐下降。结论 CD15s 抗原作为一项肾移植术后急性排斥反应的检测指标, 能够准确反映患者的免疫功能状态。

关键词: 抗原, CD15; 肾移植; 急性排斥反应

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.15.008

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)15-1676-02

Clinical significance of the detection of CD15s antigen in acute rejection after renal transplantation

Li Shadan¹, Wang Liang¹, Liang Ping¹, Li Qiansheng², Jin Fengshuo², Zhang Kegin²

(1. Department of Urology, Chengdu Military General Hospital, Chengdu 610083, China;

2. Department of Urology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of the detection of CD15s antigen in acute rejection after renal transplantation. **Methods** Subjects were divided into 4 groups, including group with normal renal function (group A), group with acute rejection (group B), group with elevated serum level of creatinine but without rejection (group C) and group of healthy volunteers (group D). The expression of CD15s antigen was detected by using flow cytometry at 1, 3, 7, 14 and 28 days after settled date. **Results** The expression of CD15s antigen in group A decreased and then increased, but was not significantly different with group C. The expression of CD15s antigen significantly increased during rejection ($P < 0.01$), and reduced gradually after anti-rejection treatment. **Conclusion** The dynamic investigation of CD15s expression would be helpful for the diagnosis of rejection and the estimation of anti-rejection effect.

Key words: antigens, D15; kidney transplantation; acute rejection

近年来, 肾移植已成为临床治疗肾衰竭的主要方法, 但排斥反应仍然是一个长期困扰移植界的难题。病理活检是明确诊断排斥反应的金标准, 但是由于其有创操作难免会影响移植肾的功能, 并且不易与药物性肾损害进行鉴别, 且诊断需要 2~3 d 的时间。因此, 建立敏感、特异的非侵袭性检查方法, 对于诊断和预测排斥反应及其转归, 制定个体化免疫抑制方案具有重要意义^[1]。本课题采用随机对照的方法观察 CD15s 抗原在肾移植术后急性排斥反应患者外周血淋巴细胞中的表达, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者纳入及分组: 均为年龄在 16 岁以上成人, 已行肾移植手术; 尿量及血肌酐浓度于移植后 3~7 d 恢复正常且保持稳定的患者 (移植肾功能正常组, 简称 A 组) 20 例 (男 12 例, 女 8 例), 年龄 (35.7 ± 8.9) 岁; 于术后 3~6 个月内出现尿量减少, 已下降或已正常的血肌酐浓度又升高, 移植肾穿刺病理检查提示急性排斥反应的患者 (急性排斥反应组, 简称 B 组) 20 例 (男 15 例, 女 5 例), 年龄 (34.9 ± 8.7) 岁; 包括因环孢素 (CsA) 肾中毒、急性肾小管坏死、外科因素 (动脉狭窄、输尿管狭窄等)、感染等其他原因引起移植肾功能不全者 (其他原因引起移植肾功能不全组, 简称 C 组) 10 例 (男 6 例, 女 4 例) 年龄 (39.2 ± 6.3) 岁。体检健康者 10 例 (健康对照组, 简称 D 组) 10 例 (男、女各 5 例), 年龄 (33.3 ± 8.0) 岁。患者均接受

三联免疫抑制治疗 [CsA + 霉酚酸酯 (MMF) + 泼尼松 (Pred)]。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 A 组分别于术前 1 天及术后第 3、7、14、28 天各抽血 1 次。B 组于发生排斥反应时跟踪监测, 分别于发生排斥反应后第 1、3、7、14、28 天各抽血 1 次。C 组分别于发生肾功能不全后第 1、3、7、14、28 天各抽血 1 次。D 组分别于第 1、3、7、14、28 天各抽血 1 次。每次抽取静脉血 5 mL。

1.2.2 检测方法 采用流式细胞仪检测外周血淋巴细胞中 CD15s 抗原表达率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS10.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内分析采用独立样本 t 检验, 组间比较采用 One-Way 方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 外周血淋巴细胞 CD15s 抗原表达率的组间分析 B 组与 A、C、D 组相比均有明显升高 ($P = 0.000$); A 组与 C、D 组相比无统计学意义差异 ($P > 0.05$); C 组与 D 组相比差异有统计学意义 ($P = 0.014$), 见表 1。

2.2 外周血淋巴细胞 CD15s 抗原表达率的组内分析 A 组不同时间点与同组第 1 天比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); B 组各个时间点与同组第 1 天相比, 第 3、7 天 CD15s 抗原表达率明显升高 ($P < 0.01$); C 组各个时间点与同组第 1 天相比有

不同程度的升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);D 组各个时间点与同组第 1 天比较差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1。

表 1 各组外周血淋巴细胞 CD15s 抗原表达率(%)

时间	A 组	B 组	C 组	D 组
1 d	7.18±3.55	10.00±5.32	9.45±2.33	4.21±1.66
3 d	6.45±3.46	29.00±17.06	9.17±3.13	4.00±1.41
7 d	6.77±3.10	24.00±13.73	8.80±3.03	4.42±1.74
14 d	7.72±3.83	18.51±10.37	9.74±2.14	4.02±1.60
28 d	7.86±4.13	12.20±6.32	9.22±2.24	4.41±1.66

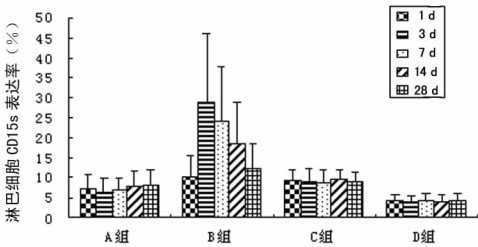


图 1 各组组内 CD15s 抗原表达率比较

3 讨 论

CD15s 抗原是主要表达在中性粒细胞及单核细胞上的含有寡聚糖的一组碳水化合物抗原,为细胞黏附分子(CAM)选择素-P(CD62P)、选择素-E(CD62E)所识别的比较确定的一个配基^[2],由半乳糖(Gal)、葡萄糖(Glu)、唾液酸(NeuAc)、N-乙酰基(NAc)、岩藻糖(Fuc)5 个分子结合而成。CD15s 抗原在胚胎组织、肿瘤细胞表面也有分布,也是肿瘤标志物单唾液酸神经节糖苷脂 CA19-9 的同分异构体^[3]。

有研究者对发生排斥反应的移植肾淋巴细胞进行观察,发现排斥反应时白细胞在经过一系列活化过程渗透入移植肾^[4-7]。CD15s 抗原作为细胞黏附分子的配基^[8-9],在活化淋巴细胞中有丰富的表达。CD15s 抗原通常在中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞、自然杀伤(NK)细胞、T 细胞中高表达,静止的 T 细胞和 B 细胞在被激活后也可表达 CD15s 抗原,但在成熟的 T 细胞和 B 细胞中没有表达^[10]。通过阻断 CD15s 抗原和 CD162 可以明显抑制单核细胞与内皮细胞的黏附^[11]。许多抗 CD15s 单克隆抗体已经被研制出来,它们可以敏感地监测活化的淋巴细胞^[12]。

Ishida 等^[4-5]指出 CD15s 抗原能鉴别和诊断肾移植急性排斥反应,其准确性和特异性较高,所有发生急性排斥反应的患者外周血中均强烈表达 CD15s 抗原,这些发现提示 CD15s 抗原是比血肌酐在诊断急性排斥反应方面更为有用的指标,活检结果证实所有强烈表达 CD15s 抗原的患者都有中至重度的细胞浸润,外周淋巴细胞表达 CD15s 抗原的排斥肾脏几乎都伴有病理改变。所有激素冲击治疗有效的患者,治疗后 CD15s 抗原完全被抑制。对类固醇激素耐受者 CD15s 抗原表达明显强于激素敏感者。激素不敏感者在冲击治疗后 CD15s 抗原仍处于高表达。

本研究结果显示,B 组的 CD15s 抗原表达明显高于 D 组($P<0.05$),也高于 A 组及 C 组($P<0.05$),证明急性排斥过程中激活的淋巴细胞表面的 CD15s 抗原处于高表达状态,急性排斥反应时抗原刺激作用强于免疫抑制作用,淋巴细胞激活

程度增加,CD15s 抗原表达增强,淋巴细胞通过活化、增殖、黏附、固定及移行,到达移植肾内,对移植肾产生损害,出现一系列排斥的临床表现;C 组与 A 组之间的 CD15s 抗原表达率无统计学意义差异($P>0.05$),而与 D 组相比则有明显升高($P<0.05$),但低于 B 组,提示同种异体肾移植后在同种抗原刺激及免疫抑制剂的双重作用下,淋巴细胞被轻度活化,但尚不能对移植肾构成明显损害。急性排斥反应时 CD15s 抗原表达明显增加($P<0.01$),抗排斥治疗后逐渐下降。实验结果显示 CD15s 抗原能够反映肾移植术后淋巴细胞的免疫状态,对于肾移植术后急性排斥反应的早期鉴别和疗效观察有较大的临床价值。

参考文献

[1] 秦超.可溶性 CD30 在肾移植排斥反应监测中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2006,27(5):437-439.

[2] Paganuzzi M,Bobbio B,Marroni P,et al. Rognostic role of serum sialyl Lewisx (CD15s) in colorectal cancer[J]. Oncology,2003,65(1):52-59.

[3] Brooks SA,Leathem AJC. Expression of the CD15s antigen(LewisX) in breast cancer[J]. Histochem J,1995,27(9):689-693.

[4] Ishida H,Koyama I,Sawada T,et al. Sialyl Lewis(X) (CD15s) monitoring as a means to select antirejection therapy in patients with rejection after renal transplantation[J]. Transplantation, 2000,69(10):2208-2211.

[5] Ishida H,Koyama I,Sawada T,et al. Clinical utility of monitoring sialyl Lewis(X) (CD15s) antigen on peripheral lymphocytes for the diagnosis and treatment of rejection after renal transplantation [J]. Transplant Proc,2000,32(2):265-268.

[6] Ishida H,Koyama I,Sawada T,et al. Clinical utility of monitoring sialyl lewisX(CD15S) antigen on peripheral lymphocytes for the diagnosis and treatment of rejection after renal transplantation [J]. Transplantation,2000,69(1):59-63.

[7] Ishida H,Koyama I,Sawada T,et al. Monitoring sialyl lewis x (CD15s) on peripheral lymphocytes for the diagnosis of acute rejection[J]. Nephrol Dial Transplant,2000,15(2):286-287.

[8] Glavas D,Markotic A,Valic Z,et al. Expression of endothelial selectin ligands on human leukocytes following dive[J]. Exp Biol Med (Maywood),2008,233(9):1181-1188.

[9] Sawada M,Takada A,Ohwaki I,et al. Specific expression of a complex sialyl LewisX antigen on high endothelial venules of human lymph nodes: possible candidate for L-selectin ligand[J]. Biochem Biophys Res Commun,1993,193(1):337-347.

[10] Ohmori K,Takada A,Ohwaki I. A distinct type of sialyl Lewis X antigen defined by a novel monoclonal antibody is selectively expressed on helper memory T cells[J]. Blood,1993,82(9):2797-2805.

[11] Wang X,Liu Z,Zhu B,et al. Molecular characterization of hypoxia-hypothermia- conditioned human endothelial cells and their interaction with human monocytes[J]. Transplant Proc, 2008, 40(7):2127-2135.

[12] Toppila S,Paavonen T,Nieminen MS,et al. Endothelial L-selectin ligands are likely to recruit lymphocytes into rejecting human heart transplants[J]. Am J Pathol,1999,155(4):1303-1310.