



[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.2019.08.022

<http://www.lcwzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2019.08.022>

Journal of Clinical Surgery, 2019, 27(8):697-699

· 论著 ·

细胞间黏附因子-1 和内皮细胞特异性分子-1 的表达在移植肾排斥反应中的临床意义

李泉源 严礼琴 郭小军

[摘要] **目的** 探讨移植肾排斥反应的细胞间黏附因子-1(ICAM-1)与内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)病理学特点。**方法** 移植肾病人 20 例,根据移植肾术后排斥情况分为正常组和排斥组,每组各 10 例,记录不同肾组织的 ICAM-1 与 ESM-1 和肾功能变化情况。**结果** 正常组术后移植肾功能持续改善直至恢复正常水平,排斥组在出现排斥后出现移植肾功能下降,两组术后 1 天、3 天、7 天与 1 个月的肌酐比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。正常组肾组织的 ICAM-1 与 ESM-1 表达阳性率分别为 80.0% 和 90.0%,排斥组分别为 10.0% 和 10.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 移植肾排斥反应比较常见,ICAM-1 与 ESM-1 病理学表达阳性率与排斥反应程度相关,与肾功能有一定的相关性。

[关键词] 移植肾; 排斥反应; 细胞间黏附因子-1; 内皮细胞特异性分子-1

The clinical significance of expression of ICAM-1 and ESM-1 in renal graft rejection LI Quanyuan, YAN Liqin, GUO Xiaojun. (Department of Organ Transplantation, Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the pathological features of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) in renal allograft rejection. **Methods** 20 patients who underwent renal transplantation in our hospital were selected and were divided into the normal group of 10 cases and rejection group of 10 cases accorded to the rejection of transplanted kidney. Recorded the pathological immunohistochemistry of ICAM-1 and ESM-1 in different renal tissues, and renal function changes were recorded. **Results** The renal function of the normal group continued to improve until the normal level was restored, the renal function of the rejection group were decreased after operation compared the difference of creatinine between the two groups at postoperative 1d, 3d, 7d and 1 months were statistically significant ($P < 0.05$). The positive rates of ICAM-1 and ESM-1 expression in the normal group were 80.0% and 90.0%, respectively, and were 10.0% and 10.0% in the rejection group, respectively, compared the difference were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Transplanted renal rejection is common, the positive rate of pathological expression of ICAM-1 and ESM-1 are related to the degree of rejection, they also have certain correlation with renal function.

[Key words] transplanted kidney; rejection; intercellular adhesion factor-1; endothelial cell specific molecule-1

肾移植是目前治疗肾衰竭最有效的措施,随着组织配型技术的发展及新型免疫抑制药物的应用,肾移植的成功率显著升高^[1]。排斥反应在肾移植中比较常见,可导致移植肾功能减退和移植肾丧失^[2]。排斥反应的本质是免疫应答,T细胞的活化、趋化和浸润导致移植器官的破坏和排异^[3]。病理学检查是判定排

斥反应的最佳方式,主要是对移植肾穿刺活检病理进行分型诊断^[4]。有研究显示,血管内皮细胞是器官移植后供、受者细胞间最早接触的场所,也是血液与组织间的重要屏障,可最早被免疫系统识别,在移植肾排斥反应中有重要作用^[5]。细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecular-1, ICAM-1)广泛表达于上皮细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞表面的可诱导的单链跨膜糖蛋白,与机体肾功能密切相关^[6];内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)是小静脉、毛细血管、小动脉等血管组织的共同特征性分子,在很多正常组织的血管内皮细

胞表达,可能参与了移植肾排斥反应^[7-8]。我们对移植肾排斥反应的 ICAM-1 与 ESM-1 病理学特点进行探讨。

对象与方法

一、对象

2013 年 8 月~2018 年 2 月,我院行肾移植病人 20 例。纳入标准:临床与病理学资料完整;初次移植;签署知情同意书;医院伦理委员会批准;年龄 20~80 岁。排除标准:临床与病理学资料缺乏;移植期间死亡。根

据移植肾术后排异情况分为正常组 10 例,排异组 10 例。正常组男 7 例,女 3 例,年龄 22~78 岁,平均年龄(54.29±3.19)岁;原发疾病:肾小球肾炎 5 例,多囊肾 3 例,糖尿病肾 2 例。排异组男 6 例,女 4 例,年龄 26~77 岁,平均年龄(54.00±2.48)岁;原发疾病:肾小球肾炎 4 例,多囊肾 4 例,糖尿病肾 2 例;排斥反应级别:I级 5 例,II级 3 例,III级 1 例,IV级 1 例。正常组性别、年龄、原发疾病、透析时间、热缺血时间、术前肌酐与排异组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别 (例,男/女)	年龄 (岁)	原发疾病(例,肾小球肾炎/ 多囊肾/糖尿病肾)	透析时间 (月)	热缺血时间 (min)	术前肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
正常组	10	7/3	54.29±3.19	5/3/2	17.22±2.84	6.23±1.49	655.30±78.29
排异组	10	6/4	54.00±2.48	4/4/2	18.02±3.19	6.21±2.22	649.28±80.18

二、方法

1. 供肾情况:所有供肾群体均为男性,采取快速整块取肾方法。年龄最小 21 岁,最大 48 岁,平均年龄(32.20±2.48)岁;平均取肾时间为(7.02±1.93)分钟,修肾时间为(21.45±2.49)分钟;供肾灌注液为高渗枸橼酸盐嘌呤溶液,灌注液用量 200~300 ml,柱高度为 1 米,热缺血时间(6.22±1.44)分钟,冷缺血时间(8.62±2.43)小时。供者与受者的 ABO 血型符合输血原则,其中血型相同 19 例,血型不同 1 例,淋巴细胞毒交叉配型试验均为阴性。

2. 移植肾方法:所有病人术前 30 分钟口服 0.75 g 吗替麦考酚酯分散片,术中、术后前 2 天甲强龙 500 mg 连续冲击治疗 3 天。术后免疫抑制剂方案:口服他克莫司胶囊、吗替麦考酚酯分散片、醋酸泼尼松龙片。供肾静脉与受者髂外静脉端-侧吻合,供肾动脉与受者髂内动脉端-端吻合,初次移植于右髂窝,血管吻合时间(42.40±5.29)分钟,手术时间(3.20±0.66)小时。

三、观察指标

1. ICAM-1 与 ESM-1 免疫组化分析:B 超引导下移植肾穿刺活检术。术中切除的正常肾组织及发生排斥反应的移植肾组织,制成蜡块组织标本。通过封闭、一抗孵育、洗涤、二抗孵育、洗涤、封片、镜检后,每张切片取肾小管区作为视野,随机选 5 个视野,分别肉眼估计 ICAM-1 与 ESM-1 的阳性面积比值,取其均值作为阳性区域面积百分比。根据显色范围与染色强度进行分级与评分。

2. 排斥反应诊断标准:移植后出现血肌酐升高、尿量减少、移植肾质地变硬,彩色多普勒血流成像检查移植肾肿大,肾动脉峰速度与舒张期速度差值增大,并结合移植肾穿刺活检结果。I 级:淋巴细胞、单核细胞浸

润严重,受累的间质>25%,血管内膜炎、血管内皮肿胀;II级:肾小管炎更为显著,血管炎显著,内皮细胞高度肿胀,间质水肿更显著,淋巴细胞、浆细胞聚集成分浸润;III级:间质淋巴细胞、浆细胞浸润,受累间质>75%,严重的血管炎,血管壁可见纤维素样坏死及梗死。

3. 记录入选者的性别、年龄、原发疾病、透析时间、热缺血时间、肌酐水平等指标,同时记录术后 1 天、3 天、7 天与 1 个月的肌酐值。

四、统计学处理

应用 SPSS 19.00 软件对数据进行分析。计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数数据用例和百分率(%)表示。用 t 检验与 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 术后移植肾功能比较,正常组术后移植肾功能持续改善直至恢复正常水平,排异组在出现排斥后出现移植肾功能下降,两组术后 1 天、3 天、7 天与 1 个月肌酐比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2. ICAM-1 与 ESM-1 表达阳性率比较:正常组肾组织的 ICAM-1 与 ESM-1 表达阳性率分别为 80.0% 和 90.0%,排异组分别为 10.0% 和 10.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

讨 论

目前,肾移植术后病人的肾存活率不断提高,排斥反应是影响移植肾存活的主要因素之一,早期判定排斥反应具有重要价值^[9]。病理活检是目前能明确诊断排斥反应的金标准,但是为有创性检查,在临床上的应用具有一定的局限性^[10]。

表 2 两组术后不同时间点移植肾肌酐对比(μmol/L)

组别	例数	术后 1 天	术后 3 天	术后 7 天	术后 1 个月
正常组	10	642.49 ± 114.29	457.92 ± 145.69	148.20 ± 110.48	113.29 ± 87.11
排异组	10	746.20 ± 134.92	907.29 ± 122.85 ^a	864.20 ± 78.91 ^a	530.22 ± 147.20 ^a
<i>t</i>		7.693	11.834	34.693	24.105
<i>P</i>		0.009	0.000	0.000	0.000

注:与正常组比较,^a*P* < 0.05

本研究显示,正常组术后移植肾功能持续改善直至恢复正常水平,排异组在出现排斥反应后移植肾功能下降。有研究显示,在同种异体肾移植中,在术后第 3 年开始,每年 10% ~ 15% 的病人发生不可逆的移植肾功能丧失,术后 5 年可因排斥反应导致移植肾功能丧失在 40% 左右^[11]。流行病学调查显示,我国肾移植后第 1、3、5 年移植肾生存率分别为 92%、84%、71%。随着移植排异程度加重,抗排异治疗效果显著下降,对于严重排斥反应,即使用大剂量激素冲击治疗,但是也只有 < 20% 的可逆性^[12-13]。早期诊断排斥反应,对提高移植肾存活率具有重要意义。

相关研究显示,供肾血管内皮细胞可最早被免疫系统识别,一旦发生排斥反应则容易受到受者免疫细胞的攻击并受到损伤^[14-15]。ICAM-1 可参与淋巴细胞与血管内皮细胞、肾小管上皮细胞黏附,进而浸润移植肾小管,导致血管内膜炎、肾小管炎^[16]。有研究显示,ICAM-1 可介淋巴细胞与靶细胞的相互作用,产生细胞介导的细胞溶解反应,从而导致移植肾排斥反应的发生^[17]。有研究发现,在肾移植排斥反应过程中 ESM-1 表达显著升高,经有效抗排异治疗后 ESM-1 表达下降,具有高度的灵敏性和特异性。抗 ICAM-1 的单抗应用可以有效的抑制肾移植的排斥反应,排斥反应发生时间显著推迟,可成功地逆转排斥反应^[17]。ICAM-1 在白细胞从血管内游走进入组织、介导细胞间黏附继而引起炎症反应过程中发挥重要作用,是器官移植排斥反应不可缺少的物质基础^[18]。

参考文献

[1] Bzoma B, Kostro J, Hellmann A, et al. Ureteric Stenting in Kidney Transplant Recipients, Gdansk Centre Experience, Poland [J]. Transplant Proc, 2018, 50(6): 1858-1862.
 [2] 邱江. 心脏死亡捐献供肾移植免疫抑制方案的选择[J]. 临床外科杂志, 2016, 24(10): 735-736, 737.
 [3] Krzyzowska K, Kolonko A, Giza P, et al. No significant influence of reduced initial tacrolimus dose on risk of underdosing and early graft function in older and overweight kidney transplant recipients [J].

Transplant Proc, 2018, 50(6): 1755-1759.
 [4] 张明, 顾勇, 陆福明, 等. C4d 联合外周血抗体对移植肾患者预后的预测价值[J]. 中国临床医学, 2018, 25(1): 56-60.
 [5] Bzoma B, Konopa J, Chamienia A, et al. New-onset Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation-A Paired Kidney Analysis [J]. Transplant Proc, 2018, 50(6): 1781-1785.
 [6] 王雪瑶, 于金字, 张丽红, 等. 移植肾慢性排斥反应动脉炎浸润的免疫细胞类型[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(12): 1330-1333, 1338.
 [7] Mansour M, Hill L, Kerr J. Safety and effectiveness of direct acting antivirals for treatment of hepatitis C virus in patients with solid organ transplantation [J]. Transpl Infect Dis, 2018, 8(6): e12972.
 [8] Kim J, Park J, Hwang S, et al. Ten-year observational follow-up of a randomized trial comparing cyclosporine and tacrolimus therapy combined with steroid withdrawal in living-donor renal transplantation [J]. Clin Transplant, 2018, 8(6): e13372.
 [9] 王心强, 郭艳华, 官念樵, 等. 单中心扩展标准的公民逝世后器官捐献肾移植的近期效果观察[J]. 临床外科杂志, 2018, 26(4): 292-296.
 [10] Kim IW, Kim JH, Han N, et al. Gene expression profiles for predicting antibody mediated kidney allograft rejection: Analysis of GEO datasets [J]. Int J Mol Med, 2018, 42(4): 2303-2311.
 [11] 隋燕霞, 孙涛, 赵东利, 等. 移植肾排斥反应的病理及免疫学改变: 附 56 例报告[J]. 南方医科大学学报, 2014, (3): 341-344.
 [12] Garcia Ribeiro RS, Gysemans C, da Cunha JPMCM, et al. Magnetoliposomes as Contrast Agents for Longitudinal in vivo Assessment of Transplanted Pancreatic Islets in a Diabetic Rat Model [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11487.
 [13] Gandolfini I, Crespo E, Baweja M, et al. Impact of preformed T-cell alloreactivity by means of donor-specific and panel of reactive T cells (PRT) ELISPOT in kidney transplantation [J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0200696.
 [14] 王伟, 徐岳, 焦文娇, 等. 白细胞介素 17 及趋化因子受体 4 在慢性移植肾肾病大鼠模型中的作用[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(5): 370-373.
 [15] Mazdak H, Ghavami M, Dolatkah S, et al. Pathological assessment of allograft nephrectomy: An Iranian experience [J]. J Res Med Sci, 2018, 6(23): 55.
 [16] Szubińska-Lelonkiewicz D, Osiak M, Wychowański P, et al. Frequency of human papilloma virus occurrence among pathological changes of the oral cavity in kidney allotransplant recipients undergoing long-term [J]. Transplantation Proceedings, 2018, 50(6): 1878-1880.
 [17] Jędrzejko K, Kieszek R, Kwapisz M, et al. Comparison of Kidney Transplantation Results From the Same Deceased Donor Between Patients With the First Transplantation and Retransplanted Patients [J]. Transplant Proc, 2018, 50(6): 1726-1729.
 [18] 陈雁扬, 陈国栋, 王珏, 等. 肾移植术后淋巴组织增生性疾病一例报告暨文献复习[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(1): 24-29.

(收稿日期: 2018-08-14)

(本文编辑: 徐文聘)