

# 尿单核细胞趋化蛋白1与肾移植后急性排斥反应：有相关性吗？★

邢利<sup>1</sup>，张 翥<sup>2</sup>，蔡文利<sup>1</sup>，曲青山<sup>1</sup>，苗书斋<sup>1</sup>，王 凯<sup>1</sup>

## Correlation of urine monocyte chemoattractant protein-1 and acute rejection after renal transplantation

Xing Li<sup>1</sup>, Zhang Zhu<sup>2</sup>, Cai Wen-li<sup>1</sup>, Qu Qing-shan<sup>1</sup>, Miao Shu-zhai<sup>1</sup>, Wang Kai<sup>1</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Presently, acute rejection following renal transplantation remains a risk factor for chronic rejection and graft function injury. How to non-invasive, rapid and exact diagnosis and prompt treatment is important.

**OBJECTIVE:** To investigate early diagnosis and post-treatment expression of urine monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the acute rejection after renal transplantation, through detecting the association of the urine MCP-1 variation according to some cases of nephridial tissue biopsy.

**METHODS:** We selected 62 chronic renal failure patients who received renal homotransplantations in the Department of Renal Transplantation of Zhengzhou People's Hospital from October 2008 to February 2009. The stable renal function group contained 42 patients with stable renal function following renal transplantation. Acute rejection group contained 20 patients with acute rejection following renal transplantation. We chose 10 patients who examined no abnormalities in the Medical Examination Center of Zhengzhou People's Hospital to detect their urine sample as control group. All patients following renal transplantation underwent conventional immunosuppression. In addition, patients in the acute rejection group were treated with antilymphocyte globulin or methylprednisolone reinforced impact therapy. MCP-1 mass concentration changes were measured by double antibodies sandwich enzyme linked immuosorbent assay.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Compared with control group, no significant change was determined in urine MCP-1 mass concentration in the stable renal function group ( $P > 0.05$ ). The urine MCP-1 mass concentration was significantly increased in the acute rejection group ( $P < 0.01$ ). Compared with pretreatment, urine MCP-1 mass concentration was significantly decreased following treatment in 20 patients from the acute rejection group ( $P < 0.01$ ). Of them, 17 cases had relieved clinical symptom, and normal auxiliary examination, and their urine MCP-1 mass concentration was close to the control group; 3 cases were inefficient, whose urine MCP-1 mass concentration was greater than the control group. Eight cases received nephridial tissue biopsy, and kidney pathology demonstrated acute rejection of transplanted kidney, which was similar to urine MCP-1 mass concentration in the acute rejection group prior to treatment ( $P > 0.05$ ). These indicated that the level of MCP-1 in urine can non-invasively diagnose acute rejection following renal transplantation in an early phase, and monitor therapeutic efficacy. This may be associated with renal pathological injury during acute rejection following renal transplantation.

<sup>1</sup>Department of Organ Transplantation of Nephropathy, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China; <sup>2</sup>Department of Nephropathy Transplantation, First Affiliated Hospital, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Xing Li★, Master, Attending physician, Department of Organ Transplantation of Nephropathy, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China  
xingli0809@yahoo.cn

Received:2009-08-15  
Accepted:2009-11-27

Xing L, Zhang Z, Cai WL, Qu QS, Miao SZ, Wang K. Correlation of urine monocyte chemoattractant protein-1 and acute rejection after renal transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(5): 789-793. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

### 摘要

**背景：**目前移植肾急性排斥反应依然是导致慢性排斥反应和移植物功能损伤的危险因素，如何无创、快速、准确地进行诊断并及时治疗尤为重要。

**目的：**通过检测尿液中单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)水平变化，并结合部分肾组织活检病例，探讨尿 MCP-1 在肾移植后急性排斥反应早期诊断及治疗后的表达。

**方法：**选择 2008-10/2009-02 在郑州人民医院肾病移植科住院治疗的慢性肾衰竭患者 62 例，均接受同种异体肾移植，肾功能稳定组为肾移植后肾功能稳定的 42 例患者，急性排斥组为肾移植后发生急性排斥反应的 20 例患者，以同期在郑州人民医院体检中心检查肾功能正常且自愿留取尿样的 10 例健康人作为对照组。所用肾移植患者均给予常规免疫抑制方案，另外急性排斥组给予抗淋巴细胞免疫球蛋白或甲基强的松龙强化冲击治疗。应用双抗体夹心酶联免疫吸附试验检测尿 MCP-1 质量浓度变化。

**结果与结论：**与对照组比较，肾功能稳定组尿 MCP-1 质量浓度无明显变化( $P > 0.05$ )，急性排斥组尿 MCP-1 质量浓度显著升高( $P < 0.01$ )。与治疗前比较，急性排斥组 20 例患者经强化治疗后尿 MCP-1 质量浓度均显著降低( $P < 0.01$ )，其中 17 例临床症状缓解、辅助检查恢复正常，尿 MCP-1 质量浓度接近对照组，3 例无效，尿 MCP-1 质量浓度高于对照组。肾穿刺活检 8 例，肾脏病理提示均为移植肾急性排斥反应，与急性排斥组治疗前尿 MCP-1 质量浓度基本相似( $P > 0.05$ )。提示尿液中 MCP-1 水平可早期无创性诊断肾移植后急性排斥反应，可无创性监测治疗效果，其与肾移植后急性排斥反应时肾脏病理损伤可能存在相关性。

**关键词：**尿单核细胞趋化蛋白 1；肾移植；急性排斥反应；肾功能；相关性

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.05.008

<sup>1</sup> 郑州人民医院肾病器官移植科，河南省郑州市 450003；<sup>2</sup> 河南中医学院第一附属医院肾内移植科，河南省郑州市 450000

邢利★，女，1970 年生，河南省郑州市人，汉族，2009 年河南中医学院毕业，硕士，主治医师，主要从事肾病肾移植方面的研究。  
xingli0809@yahoo.cn

中图分类号:R617  
文献标识码:A  
文章编号:1673-8225  
(2010)05-00789-05

收稿日期: 2009-08-15  
修回日期: 2009-11-27  
(20090615014/ZS-Q)

邢利，张翥，蔡文利，曲青山，苗书斋，王凯.尿单核细胞趋化蛋白 1 与肾移植后急性排斥反应：有相关性吗？[J].中国组织工程研究与临床康复，2010，14(5):789-793. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

## 0 引言

随着免疫抑制剂的发展、组织配型技术的完善, 以及新型抗排斥药物的出现<sup>[1]</sup>, 抗排斥治疗的成功率逐渐升高, 移植肾的成活率显著提高, 同种异体肾移植已成为终末期肾病的主要治疗手段。但遗憾的是肾移植后仍有较多发生排斥反应, 其中肾移植后发生急性排斥反应的概率高达40%, 一般常发生在移植后1周~2个月内, 主要是细胞免疫反应, 即肾脏移植到受者体内后, 激活了体内的淋巴细胞, 使T淋巴细胞形成T杀伤细胞和各种淋巴因子, 而B淋巴细胞则形成多种抗体, 与巨噬细胞一起共同作用于移植肾, 产生急性排斥反应<sup>[2]</sup>。

急性排斥反应对移植肾的近期存活、长期预后有较大严重的影响; 绝大部分急性排斥反应在积极抗排斥反应治疗下能够逆转, 关键是早期诊断, 尽早治疗。肾移植后急性排斥反应的金标准是移植肾组织活检, 了解肾脏病理改变以进一步指导治疗, 而其作为一种有创性检查, 可引起出血以及尿瘘等, 严重时可能造成移植肾破裂等严重并发症, 具有一定的风险性, 因此人们在开展肾穿刺的同时, 也在积极寻找能反映移植肾急性排斥反应时肾脏病理变化的敏感指标。

实验监测肾移植后急性排斥反应时尿单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的水平变化, 并结合部分肾组织活检病例, 进一步探讨MCP-1与肾移植后急性排斥反应肾脏病理变化的关系。

## 1 对象和方法

**设计:** 病例-对照分析。

**对象:** 选择2008-10/2009-02在郑州人民医院肾病科住院治疗的慢性肾衰竭患者62例(包括亲属肾移植者6例), 依据中华内科杂志编委会肾脏病专业组于1992-06安徽太平会议诊断标准确诊, 均接受同种异体肾移植, 男44例, 女18例, 年龄16~59岁, 平均37.5岁, 病程3个月~5年。

患者对治疗均签署知情同意书, 治疗方案经医院医学伦理委员会批准。

**分组:** 肾功能稳定组为肾移植后肾功能稳定的42例患者。急性排斥组为肾移植后发生急性排斥反应的20例患者<sup>[3-5]</sup>, 男14例, 女6例, 年龄19~61岁, 平均39.0岁。选择同期在郑州人民医院体检中心检查肾功能正常且自愿留取尿样的10例健康人作为对照组, 男7例, 女3例, 年龄17~60岁, 平均36.6岁。实验前对所有入组者资料保密, 结束后进行分析、统计。

**方法:**

**免疫抑制方案:**

常规方案: 所用肾移植患者均于术前4 h口服吗替麦考酚酯2.0 g; 术中应用甲基强的松龙针1 000 mg, 术后1~3 d分别为500, 500, 250 mg静脉滴注, 第4天改为泼尼松片0.5 mg/(kg·d), 1周时应用甲基强的松龙针500 mg冲击治疗后, 泼尼松片每周减少1片, 至维持量10 mg/d; 术后第2天加吗替麦考酚酯1.0 g, 每12 h一次, 口服; 环孢素A 5.0~6.0 mg/(kg·d), 分为2次, 每12 h一次口服, 或他克莫司3 mg/次, 每12 h一次, 口服, 1周后根据环孢素A或他克莫司血药浓度调整剂量。

强化治疗: 确诊为急性排斥反应患者给予冲击治疗, 即抗淋巴细胞免疫球蛋白针100 mg或甲基强的松龙针500 mg, 加入5%葡萄糖溶液静脉滴注, 共3 d。

**治疗后疗效判定:** ①治愈: 移植肾急性排斥反应逆转, 排斥反应临床表现消失和/或实验室检查(肾功能、尿液分析等)降至正常和/或移植肾彩超改善和/或移植肾活检病理改变有所好转。②无效: 排斥反应临床表现无减轻和/或实验室检查(肾功能、尿液分析等)未降至正常和/或移植肾彩超无改善和/或移植肾活检病理改变无好转。

**标本采集:** 所有肾移植后患者均于术后第7, 14, 21, 28, 45, 60天采样, 依据中华医学会器官移植分会制定的移植肾排斥反应标准, 对出现急性排斥反应临床症状后增加采样1次, 确诊并强化免疫抑制治疗后第4天再次采样。实验对象均留取空腹晨起中段尿100 mL, 存放于-20℃备用, 清晨空腹采静脉血2 mL, 送生化室进行肾功能检查。由1号实验员对实验组及对照组留取的标本进行编号, 登记, 并对其他实验人员保密。待存取90份标本后进行检测。

**检测方法:**

**检测原理:** 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA), 抗人MCP-1单抗包被于酶标板上, 样品中的MCP-1与单抗结合, 加入生物素化的抗人MCP-1后形成免疫复合物, 多余抗体被洗去。辣根过氧化物酶标记的亲本和二抗的生物素结合, 加入显色剂。在450 nm处测量吸光度。通过绘制曲线求出样本MCP-1浓度。

**检测指标:** 所有尿液标本在室温溶解后, 以4 000 r/min离心10 min, 取上清液进行检测。所有肾穿刺患者均在彩超引导下肾移植肾穿刺活检, 由本院资深病理科医师根据病理做组织学诊断。光镜标本由1名病理医生在肾穿同期采取单盲法阅片, 另1名病理医生对所有病理标本重阅并对病理改变程度进行评分, 评分方法按文献<sup>[6]</sup>。

**检测步骤:** 将标准溶液100 μL加至标准孔内, 轻

轻混匀, 不留气泡; 将待测样品100  $\mu\text{L}$ 分别加至各标记编号孔内, 轻轻混匀, 不留气泡, 酶标板上加盖, 37  $^{\circ}\text{C}$ 反应120 min; 依说明书准备方法配制检测AB工作液; 将酶联板弃去液体, 甩干, 不用洗涤; 每孔加检测A工作液100  $\mu\text{L}$ , 37  $^{\circ}\text{C}$  60 min, 洗板3次, 350  $\mu\text{L}$ /孔, 甩干; 每孔加检测A工作液100  $\mu\text{L}$ , 37  $^{\circ}\text{C}$  60 min, 洗板3次, 350  $\mu\text{L}$ /孔, 甩干; 依序每孔(包括空白孔)加底物溶液90  $\mu\text{L}$ , 37  $^{\circ}\text{C}$ 避光显色30 min; 依序每孔(包括空白孔)加终止溶液50  $\mu\text{L}$ , 中止反应; 置芬兰Multiskan EX型酶标仪450 nm处测各孔吸光度值, 空白孔调吸光度值为零。

计算方法: 用标准物的浓度与吸光度值计算出标准曲线的直线回归方程式, 将样品的吸光度值代入方程式, 计算出样品浓度, 再乘以稀释倍数, 即为样品的实际浓度。

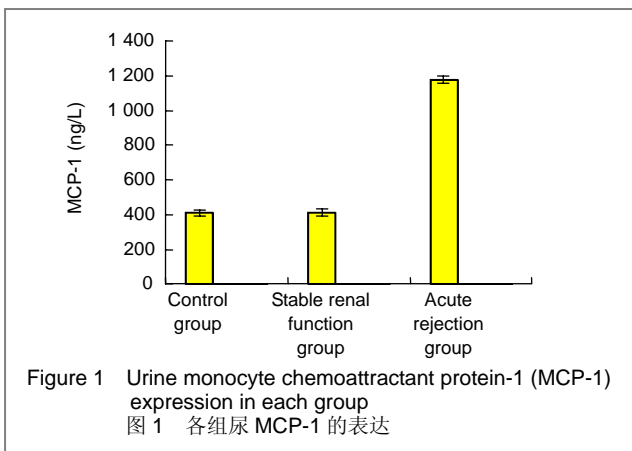
设计、实施、评估者: 由第一、二作者设计, 由第一、三、五作者实施, 由第四作者评估, 均经过系统培训, 使用盲法评估。

统计学分析: 由第六作者使用SPSS 12.0软件进行统计学处理, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较行配对 $t$ 检验分析,  $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

## 2 结果

2.1 参与者数量分析 按意向性进行结果分析, 肾功能稳定组、急性排斥组患者及对照组中途均无脱落。

2.2 各组尿MCP-1的表达 与对照组比较, 肾功能稳定组尿MCP-1质量浓度无明显变化( $P > 0.05$ ), 急性排斥组尿MCP-1质量浓度显著升高( $P < 0.01$ ), 见图1。



2.3 强化治疗前后尿MCP-1的表达 与治疗前比较, 急性排斥组20例患者经强化治疗后尿MCP-1质量浓度显著降低[(1 177.3 $\pm$ 90.2), (427.5 $\pm$ 16.4) ng/L,  $P < 0.01$ ].

经强化治疗后, 20例患者中有17例患者临床症状

缓解、辅助检查恢复正常, 纳入治愈组; 3例患者临床症状未缓解、辅助检查未恢复正常, 纳入无效组, 见表1。

表1 急性排斥组强化治疗前后尿MCP-1的表达  
Table 1 Urine monocyte chemoattractant protein-1 expression before and after intensive treatment in the acute rejection group ( $\bar{x}\pm s$ , ng/L)

Classification	Pretreatment	Posttreatment	$P$
Methylprednisolone healing	1 169.9 $\pm$ 11.3	411.1 $\pm$ 2.5	< 0.01
Methylprednisolone inefficacy	1 165.6 $\pm$ 21.3	1 162.2 $\pm$ 18.5	> 0.05
Antilymphocyte globulin healing	1 211.4 $\pm$ 14.2	478.3 $\pm$ 26.5	< 0.05

应用甲基强的松龙冲击治疗14例: 治愈11例, 与治疗前比较, 治疗后第4天尿MCP-1质量浓度显著下降[(1 169.9 $\pm$ 11.3), (411.1 $\pm$ 2.5) ng/L,  $P < 0.01$ ]. 无效3例, 治疗前后尿MCP-1质量浓度无明显差异[(1 165.6 $\pm$ 21.3), (1 162.2 $\pm$ 18.5) ng/L,  $P > 0.05$ ].

应用抗淋巴细胞免疫球蛋白强化治疗6例: 与治疗前比较, 治疗后第4天尿MCP-1质量浓度明显下降[(1 211.4 $\pm$ 14.2), (478.3 $\pm$ 26.5) ng/L,  $P < 0.05$ ]. 与对照组比较, 治疗后MCP-1质量浓度略高, 但差异无显著性意义( $P > 0.05$ ).

肾穿刺活检8例: 肾脏病理提示均为移植肾急性排斥反应, 尿MCP-1质量浓度为(1 261.6 $\pm$ 13.1) ng/L, 其中急性体液性排斥反应3例, 急性细胞性排斥反应5例, 因实验室条件所限未做C4d检测, 两种排斥反应患者尿MCP-1质量浓度差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 与急性排斥组治疗前尿MCP-1质量浓度基本相似( $P > 0.05$ ).

不良事件和副反应: 急性排斥组应用甲基强的松龙冲击治疗的14例患者均有不同程度血糖升高, 为9.8~20.4 mmol/L, 平均(15.1 $\pm$ 5.3) mmol/L, 其中12例于治疗后3~5 d降至正常, 2例持续在6.5~8.9 mmol/L, 其后口服那格列奈控制血糖。

急性排斥组应用抗淋巴细胞免疫球蛋白进行强化治疗的6例患者均有不同程度发热、关节疼痛, 体温最高40.3  $^{\circ}\text{C}$ , 最低37.9  $^{\circ}\text{C}$ , 平均(39.1 $\pm$ 1.2)  $^{\circ}\text{C}$ , 其中4例发热前有寒颤, 无恶心、呕吐、抽搐, 给予物理降温5~10 h后体温降至正常, 1例在高热时出现神志模糊, 降温后恢复清醒。

## 3 讨论

肾移植已成为终末期肾病患者的最有效治疗手段, 但移植肾急性排斥反应依然是影响肾脏移植成功与否的关键, 是导致慢性排斥反应和移植物功能损伤的危险因素。进入环孢素时代以来, 急性排斥反应依然见于60%尸体供肾和30%亲属供肾<sup>[7]</sup>。有研究表明肾移植后发生排斥反应时, 肾小管内皮细胞、肾小管周

围血管的内皮细胞以及肾小球系膜细胞等产生趋化因子, 并在肾组织内形成浓度梯度。趋化因子吸引单核细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞等沿浓度梯度到达肾组织间隙, 释放溶解酶类和氧化颗粒, 造成肾组织损伤<sup>[8]</sup>。肾脏通过自分泌、旁分泌等方式产生的多种细胞因子, 调节肾脏固有细胞的增殖、胞外基质的形成以及肾脏局部的血流、炎症反应过程, 促进肾脏疾病的消长。另一方面, 这些细胞因子又可以随尿排出体外, 因而成为人们洞察肾脏生理、病理活动的窗口。尿液作为移植肾的直接产物, 采集容易, 标本质量较高, 与移植肾直接相通, 其中的成分变化可及时直接或间接的反映移植肾功能的变化情况。故检测移植肾尿液成分的特殊表达, 是一种非侵入性、比较经济可靠且简便易行的检测方法, 可作为无创性早期诊断急性排斥反应的首选方法<sup>[9]</sup>。

MCP-1是新近发现的对单核/巨噬细胞具有趋化、激活作用的细胞因子, 在肾小球肾炎肾脏固有细胞及浸润炎症细胞均可表达, 参与肾脏病理损伤, 并可随尿排出体外。肾脏中多种细胞如肾小球系膜细胞、血管内皮细胞、上皮细胞等在多种炎症因子的刺激下, 均能产生MCP-1; 正常人的肾组织中有少量MCP-1表达, 但在IgA肾病、膜性肾病、原发性新月体性肾炎, 肾小球硬化、狼疮性肾炎等的肾小球系膜区MCP-1表达增强。在肾积水、肾缺血和药物性肾损害时, 则出现肾间质内MCP-1明显增多<sup>[10]</sup>。研究表明, 肾小球系膜细胞核内MCP-1基因启动子部位含有能结合NF- $\kappa$ B的1个基因片段<sup>[11]</sup>, 合成、释放的炎症递质MCP-1主要功能为吸引、激活和损害炎症细胞、内皮细胞、上皮细胞及肾小球结构, 造成局部肾组织损害。MCP-1也可直接与肾脏固有细胞上的受体结合, 启动或扩大炎症反应, 导致细胞外基质的积聚, 促进肾脏纤维化形成<sup>[12]</sup>。

MCP-1的主要功能是趋化和激活单核巨噬细胞, 并使之在肾组织中浸润增加, 发挥其生物学效应。此外还通过活化NF- $\kappa$ B和转录活化蛋白1途径促进多种其他细胞因子和黏附分子的表达<sup>[13]</sup>, 使单核巨噬细胞黏附性增强而加重肾组织的损伤, 促进一些致纤维化的细胞因子的分泌, 导致细胞外基质在肾小球和肾小管中堆积, 引起肾小球硬化、肾间质纤维化, 最终导致肾功能衰竭。它还能引起溶酶体酶、氧自由基的释放, 直接参与肾脏的损伤。因此, MCP-1在肾病的发生发展中起着重要的作用<sup>[14]</sup>。

移植肾发生急性排斥反应时, 在免疫效应细胞向移植肾浸润的过程中, 某些趋化性细胞因子发挥了关键作用<sup>[15-17]</sup>。急性排斥反应多属迟发型超敏反应的细胞免疫应答, 伴有体液免疫的参与, 早期病变以单个核细胞浸润为特征。排斥反应时肾小管内皮细胞、肾

小管周围血管的内皮细胞及肾小球系膜细胞等产生趋化因子, 并在肾组织内形成浓度梯度。趋化因子吸引单核细胞、T细胞、中性粒细胞等沿浓度梯度到达肾组织间隙, 释放溶解酶类和氧化颗粒造成肾组织损伤, 引起排斥反应。

MCP-1是单核细胞的特异趋化和激活因子, 属于 $\beta$ 类趋化因子, 对单核细胞及T细胞有募集作用。有研究显示, 急性排斥反应时移植肾内MCP-1的局部表达增强<sup>[18-19]</sup>。因此, 从尿液中检测MCP-1的含量, 有可能监测肾组织内趋化因子的表达和白细胞的浸润情况。孙慧星等<sup>[20-21]</sup>研究结果显示, 尿液中MCP-1的水平与排斥反应的发生有一定的关系, 因此检测尿液中MCP-1的水平或许有助于对急性排斥反应的诊断。Grandaliano等<sup>[22-34]</sup>报道, 急性排斥反应的患者移植肾MCP-1的基因和蛋白表达显著增高, 且与尿中MCP-1含量密切相关。

因此实验从肾移植后发生急性排斥反应患者的尿液中检测MCP-1水平变化, 并与肾功能稳定者尿MCP-1水平进行对比, 了解到尿MCP-1在肾移植后急性排斥反应中的表达高于正常人及肾移植后肾功能稳定患者, 差异有显著性意义; 而肾移植后发生急性排斥反应者尿MCP-1水平在免疫抑制剂强化治疗后, 治愈者明显下降, 无效者无明显下降; 结合部分肾穿刺活检病例, 可能显示尿MCP-1与移植肾急性排斥反应的一定相关性; 尿MCP-1水平的高表达能早期反映肾移植患者术后急性排斥反应的发生, 指导早期诊断、简便易行, 可作为无创性反映移植肾急性排斥反应时肾脏病理改变的敏感指标。

#### 4 参考文献

- [1] Meier M, Nitschke M, Weidtmann B, et al. Slowing the progression of chronic allograft nephropathy by conversion from cyclosporine to tacrolimus: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2006;81(7):1035-1040.
- [2] Wu JP, Shandong; Shandong Keji Chubanshe. 2004:1917-1918. 吴阶平. 泌尿外科学[M]. 山东: 山东科技出版社, 2004:1917-1918.
- [3] Zeng BD, Qiu SD, Xiong LJ, et al. *Guangdong Yixue*. 2006;27(8): 1183-1184. 曾碧丹, 邱少东, 熊丽金, 等. 彩色多普勒超声在肾移植术后评价早期急性排斥的临床价值[J]. *广东医学*, 2006, 27(8): 1183-1184.
- [4] Yan CY, Wang LL. *Linchuang Waike Zazhi*. 2007;15(2): 85-86. 严春寅, 王亮良. 肾移植急性排斥反应的早期诊断[J]. *临床外科杂志*, 2007, 15(2): 85-86.
- [5] Peng H, Yu XQ, Lou TQ, et al. *Zhonghua Shenzangbing Zazhi*. 2006;22(5): 271-274. 彭晖, 余学清, 娄探奇, 等. 不同病理类型肾病患者蛋白尿成分与肾脏病理的关系[J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(5): 271-274.
- [6] Gao HY, Yi Y, Huang XL, et al. *Zhongguo Zuzhi Huaxue yu Xibao Huaxue Zazhi*. 2006;15(2):190-194. 高红宇, 易艳, 黄晓丽, 等. 苦参素对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的保护作用[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2006, 15(2): 190-194.
- [7] Xia SS. Hangzhou: Zhejiang Kexue Jishu Chubanshe. 1999: 129-149. 夏德生. 临床移植医学[M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1999: 129-149.
- [8] Schlondorff D, Nelson PJ, Luckow B, et al. *Chemokines and renal disease*. *Kidney Int*. 1998;51:610-621.

- [9] Wang JM, Li Y, Sun Y, et al. *Wujing Yixueyuan Xuebao*. 2006;15(4):387-392.  
王景明, 李瑛, 孙奕, 等. 肾脏移植急性排斥反应监测的研究进展[J]. 武警医学院学报, 2006, 15(4):387-392.
- [10] Gesualdo L, Grandaliano G. Monocyte recruitment in cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis: A pathogenetic role for monocyte chemoattractant peptide-1. *Kidney International*. 1997;51:155-163.
- [11] K-acetyl. Cysteine blocks mesangial VCAM-1 and NF-kappa B expression in vivo. *Am J Pathol*. 1997;151(5):1225-1229.
- [12] Wada T, Furuichi K, Sakai N, et al. Gene therapy via blockade of monocyte chemoattractant protein-1 for renal fibrosis. *Am Soc Nephrol*. 2004;15(4):940-948.
- [13] Viedt C, Dechend R, Fei J, et al. MCP-1 induces inflammatory activation of human tubular epithelial cells: involvement of the transcription factors, nuclear factor-kB and activating protein-1. *Am Soc Nephrol*. 2002;13:1534-1547.
- [14] Zou Y. *Jiangsu Suzhou Daxue*. 2007.  
邹芸. 单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)在IgA肾病中的变化和临床意义以及激素对其影响[D]. 江苏: 苏州大学, 2007.
- [15] Hancock WW, Gao W, Faia KL, et al. Chemokines and their receptors in allograft rejection. *Curr Opin Immunol*. 2000;12(5):511-516.
- [16] Qi FL, Xu J, Chen YJ, et al. *Zhongguo Xiandai Yixue Zazhi*. 2006;16(23):3599.  
齐法莲, 徐军, 陈英剑, 等. 血清IL-18、IL-10测定在肾移植急性排斥反应中的意义[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(23):3599.
- [17] Chen YJ, Sun XM, Qi FL, et al. *Fangshe Mianyixue Zazhi*. 2008;21(3):249-251.  
陈英剑, 孙晓明, 齐法莲, 等. 肾移植患者手术前后外周血CD4+T淋巴细胞IL-18R $\alpha$ 的表达及意义[J]. 放射免疫学杂志, 2008, 21(3):249-251.
- [18] Robertson H, Morley AR, Tall bot D, et al. Renal allograft rejection. *Transplantation*. 2000;69(4):684-687.
- [19] Sun HX, Tan JM, Wu WZ. *Xibao yu Fenzi Mianyixue Zazhi*. 2003;19(6):563-564.  
孙慧星, 谭建明, 吴为真. 肾移植患者尿液MCP-1检测的意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2003, 19(6):563-564.
- [20] Wang W, Bi X. *Guoji Yizhi yu Xueye Jinghua Zazhi*. 2007;5(1):26-29.  
王巍, 毕旭. 肾移植急性排斥反应免疫生物学诊断指标的研究进展[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2007, 5(1):26-29.
- [21] Zhou JM, Li HZ. *Guoji Yizhi yu Xueye Jinghua Zazhi*. 2006;4(4):16-18.  
周敬敏, 李汉忠. 肾移植急性排斥反应的早期诊断[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2006, 4(4):16-18.
- [22] Grandaliano G, Gesualdo L, Ranieri E, et al. Monocyte chemoattractant peptide-1 expression and monocyte infiltration in acute renal transplant rejection. *Transplantation*. 1997;63(3):414-420.
- [23] Grandaliano G, Gesualdo L, Ranieri E, et al. Monocyte chemoattractant peptide-1 expression in acute and chronic human nephritides: a pathogenetic role in interstitial monocytes recruitment. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(6):906-913.
- [24] Prodjosudjadi W, Daha MR, Gerritsma JS, et al. Increased urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 during acute renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(6):1096-1103.
- [25] Grandaliano G, Gesualdo L, Bartoli F, et al. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. *Kidney Int*. 2000;58(1):182-192.
- [26] Gesualdo L, Grandaliano G, Ranieri E, et al. Monocyte recruitment in cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis: a pathogenetic role for monocyte chemoattractant peptide-1. *Kidney Int*. 1997;51(1):155-163.
- [27] Dubiński B, Boratyńska M, Kopeć W, et al. Activated cells in urine and monocyte chemoattractant peptide-1 (MCP-1)--sensitive rejection markers in renal graft recipients. *Transpl Immunol*. 2008;18(3):203-207.
- [28] Sibbring JS, Sharma A, McDicken IW, et al. Localization of C-X-C and C-C chemokines to renal tubular epithelial cells in human kidney transplants is not confined to acute cellular rejection. *Transpl Immunol*. 1998;6(4):203-208.
- [29] Ruster M, Sperschneider H, Fünfstück R, et al. Differential expression of beta-chemokines MCP-1 and RANTES and their receptors CCR1, CCR2, CCR5 in acute rejection and chronic allograft nephropathy of human renal allografts. *Clin Nephrol*. 2004;61(1):30-39.
- [30] Krüger B, Schröppel B, Ashkan R, et al. A Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) polymorphism and outcome after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(10):2585-2589.
- [31] Boratyńska M, Dubiński B, Rybka K, et al. Immunocytological urinalysis and monocyte chemoattractant peptide-1 in renal transplant recipients with polyomavirus replication. *Transplant Proc*. 2006;38(1):151-154.
- [32] Wąrowska-Danilewicz M, Stasińska O, Danilewicz M. Correlative insights into immunoeexpression of monocyte chemoattractant protein-1, transforming growth factor beta-1 and CD68+ cells in lupus nephritis. *Pol J Pathol*. 2005;56(3):115-120.
- [33] Chakravorty SJ, Howie AJ, Girdlestone J, et al. Potential role for monocyte chemoattractant protein-4 (MCP-4) in monocyte/macrophage recruitment in acute renal inflammation. *J Pathol*. 2001;194(2):239-246.
- [34] Di Paolo S, Gesualdo L, Stallone G, et al. Renal expression and urinary concentration of EGF and IL-6 in acutely dysfunctioning kidney transplanted patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(12):2687-2693.

#### 来自本文课题的更多信息--

**课题的创新点:** 通过临床观察进一步明确尿 MCP-1 与移植肾排斥反应的关系, 为移植肾损伤的监测提供了简便、无创的途径。

**课题评估的“金标准”:** 急性排斥组入组条件为肾移植后发生急性排斥反应的 20 例患者, 符合移植肾急性排斥反应诊断标准(以下 3 项和/或第 4 项): ①临床表现: 体温突然升高, 尿量减少, 体质量增加, 血压升高, 移植肾区疼痛、肿大、质硬和压痛, 伴有不同程度的乏力、四肢关节酸痛、腹胀或烦躁等全身症状。②实验室检查: 尿常规示蛋白、红细胞、上皮细胞、脱落细胞及碎片增多, 肌酐、血清尿素氮持续升高, 超过基础值的 25%。③多普勒彩超检查: 移植肾形态饱满, 肾内血流丰富, “血管树”走向清晰, 但不能达到皮质外缘, 小叶间动脉血流闪烁, 不饱满, 血流总分布面积减少。各级肾动脉血流速度增加, 阻力指数及搏动指数增高。排除尿路梗阻及肾周异常情况。④移植肾活检: 肾间质组织出现明显的炎性细胞浸润, 伴有水肿, 肾小管周围淋巴细胞积聚, 肾小球血管丛内有单核细胞浸润, 以及血管内膜炎的改变和小血管坏死。如果出现肾小球硬化, 根据其硬化程度进行评分分级。

**课题的偏倚与不足:** 实验样本量及对照组例数较小, 观察项目较少, 且观察肾移植后 60 d 时间较短, 还应延长实验时间以增强结论说服力; 如果资金允许, MCP-1 的检测可选用其他敏感性、准确性更好的方式, 如流式细胞方法等; 急性排斥反应前后、治疗前后肾穿刺病例数太少, 与 MCP-1 水平变化无法进行统计学处理, 无法明确其相关性。

**提供临床借鉴的价值:** 实验达到以下目的: ①了解肾移植后急性排斥反应者尿 MCP-1 水平变化。②探讨肾移植后急性排斥反应时尿 MCP-1 水平与肾脏病理损伤可能存在的相关性。③分析肾移植后急性排斥反应尿 MCP-1 水平变化在指导早期诊断和评估预后中的价值。