

## IL-12P70 及 IFN- $\gamma$ 在预测肾移植术后急性排斥反应中的应用

洪良庆, 黄正宇\*, 欧阳斌, 杨培生, 缪斌, 华学锋  
(中山大学附属第三医院器官移植中心, 广东 广州 510630)

**摘要:**【目的】探讨血清 IL-12P70、IL-4、IFN- $\gamma$  在预测肾移植受者早期免疫状态的作用。【方法】选取中山大学附属第三医院肾移植科行同种异体尸肾移植患者 52 例, 其中男 28 例, 女 24 例, 平均年龄 42.3 岁, 将患者分为正常组 ( $n = 30$ )、急排组 ( $n = 12$ ) 和感染组 ( $n = 10$ )。分别于术前, 术后第 1、5 天检测其血清 IL-12P70、IL-4、IFN- $\gamma$  这 3 种细胞因子浓度。数据统计使用 SPSS 15.0,  $P < 0.05$  被认为有统计学意义, 使用方差分析并加行 LSD- $t$  和 SNK- $q$  检验以检验 3 组患者 3 种细胞因子浓度的组间差异, 作 ROC 曲线、计算机处理 ROC 曲线下面积 ( $A_z$ ), 以评价这 3 种细胞因子对急性排斥反应的诊断价值。【结果】三组患者术前及术后第 1 天血清 IL-12P70、IFN- $\gamma$ 、IL-4 浓度和 IFN- $\gamma$ /IL-4 均无统计学差异; 术后第 5 天各组患者血清 IL-4 浓度无统计学差异; 急排组血清 IL-12P70、IFN- $\gamma$  浓度和 IFN- $\gamma$ /IL-4 均显著高于正常组和感染组; 急排组术后第 5 天血清 IL-12P70、IFN- $\gamma$  水平较术前和术后第 1 天明显上升 ( $9.012 \pm 0.736$  vs  $6.613 \pm 0.598$ ;  $40.402 \pm 13.414$  vs  $31.539 \pm 13.323$ ,  $P < 0.05$ ); IL-12P70、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IFN- $\gamma$ /IL-4 在术后第 5 天的 ROC 曲线下面积分别为 0.975, 0.808, 0.492, 0.708; 当 IL-12P70 浓度取值 7.40 pg/mL 时或 IFN- $\gamma$  取值 31.48 pg/mL 时, 对急性排斥反应预测的敏感度和特异度分别达到 100%、85% 或 83.3%、85%。【结论】血清 IL-12P70、IFN- $\gamma$  水平对肾移植受者移植术后早期的免疫状态有较好的预测价值; 当血清 IL-12P70 浓度高于 7.40 pg/mL 或 IFN- $\gamma$  浓度高于 31.48 pg/mL 时须高度怀疑急性排斥反应发生的可能性。

**关键词:** 白细胞介素 12P70; 白细胞介素 4;  $\gamma$  干扰素; 肾移植; 急性排斥; 预测

**中图分类号:** R737 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2010)03-0422-06

### Value of Serum IL-12P70 and IFN-Concentration in Indication of Different Immune State of Renal Allograft Recipients

HONG Liang-qing, HUANG Zheng-yu\*, OUYANG Bin, YANG Pei-sheng, MIU Bin, HUA Xue-feng  
(Department of Organ Transplantation, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

**Abstract:** 【Objective】To study the values of serum IL-12P70, IFN- $\gamma$ , and IL-4 concentration in prediction of early immune state of the renal allograft recipients. 【Methods】The subjects were 52 patients (28 men and 24 women, mean age 42.3 years,  $S = 13.9$ ) who underwent renal allograft transplantation from a cadaveric donor between January 2008 and December 2009 at Department of Renal Transplantation of The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University. They were divided into 3 groups: Normal, acute rejection, and infection group. Serum samples were collected before transplantation and at 1, 5 days post-transplantation. IL-12P70, IFN- $\gamma$  and IL-4 serum level were determined by an Double-antibody-boated ELISA method using Invitrogen system kits. By contrast the cytokines levels among the three group patients, the value of the cytokines profiles in indicating immune state was studied prospectively. A  $P$  value of 0.05 or less using the SPSS software (version 15.0) was considered significant. The difference of the serum concentrations of these cytokines among the three groups was tested using One-Way ANOVA, and LSD- $t$  test and SNK- $q$  test were used to test the difference between groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnosis value of the variables. 【Results】There were no significant differences in the mean pre-transplantation and at 1 day post-transplantation serum IL-12P70, IFN- $\gamma$  concentration and IFN- $\gamma$ /IL-4 among the three

收稿日期: 2009-09-03

基金项目: 广东省科技计划项目(2008B080703016)

作者简介: 洪良庆, 医学博士, 硕士生导师; \* 通信作者: 黄正宇, E-mail: hzhengyu@yahoo.cn

groups. There were no significant differences in the mean serum IL-4 concentration pre-transplantation and 1 and at 5 days post-transplantation among the three groups. The mean levels of IL-12P70, IFN- $\gamma$  and IFN- $\gamma$ /IL-4 at 5 days post-transplantation were significantly higher among acute rejection group compared with the other two groups. Additionally, mean serum IL-12P70, IFN- $\gamma$  concentration at 5 days post-transplantation were significantly higher than pre-transplantation and 1 day post-transplantation ( $9.012 \pm 0.736$  vs  $6.613 \pm 0.598$ ;  $40.402 \pm 13.414$  vs  $31.539 \pm 13.323$ ,  $P < 0.05$ ). ROC curve showed that the value of IL-12P70, IFN- $\gamma$ , IL-4, IFN- $\gamma$ /IL-4 at 5 days post-transplantation were 0.975, 0.808, 0.492, and 0.708, respectively. The predict index of IL-12P70 and IFN- $\gamma$  was 7.4 pg/mL (sensitivity 100%, specificity 85.0%), 31.48 pg/mL (sensitivity 83.3%, specificity 85.0%) respectively. 【Conclusion】 Concentration of serum IL-12P70 or IFN- $\gamma$  is favorable index in prediction of early immune state of the renal allograft recipients. We suggest that the monitoring of IL-12P70 and IFN- $\gamma$  of renal allograft recipients be used to evaluate the subsequent 0-5 day immune state.

**Key words:** IL-12P70; IL-4; IFN-gamma; renal transplantation; acute rejection; prediction

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2010, 31(3):422-427]

随着免疫抑制剂的应用和发展,肾移植术后人/肾的存活率均有了显著提高,免疫抑制的不足或过量所引起急性排斥反应或感染是影响肾移植受者长期预后的危险因素<sup>[1-2]</sup>。因此,监测肾移植受者免疫状态有助于指导个体化免疫抑制方案的应用从而改善长期预后。细胞因子作为调节免疫应答的重要介质,在免疫排斥或免疫耐受中起着关键的作用。研究证明由移植物激活的T辅助细胞产生的细胞因子的类型和数量在诱发针对移植物的排斥/耐受的方向中起着重要的作用<sup>[3]</sup>,因此,在移植的初始阶段检测移植受者的细胞因子水平可以早期判断受者机体免疫状态从而预测及预防急性排斥反应/感染的发生。我们这项前瞻性研究是通过监测肾移植受者术后早期不同时间段 IL-12P70、IL-4、IFN- $\gamma$  的血清浓度水平,观察并比较它们对急性排斥反应/感染的预测价值,从而为临

床免疫抑制方案的调整提供依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 病例选择

2008年1月至2008年12月在中山大学附属第三医院肾移植科行同种异体肾移植术,并排除再次肾移植、群体反应性抗体(PRA)阳性以及合并乙型肝炎病毒感染、结核、克罗恩病、多发性硬化、关节炎疾病的患者后共52例患者进入研究,其中男28例,女24例,平均年龄42.3( $S = 13.9$ )岁;根据术后一月内是否发生急性排斥反应或感染将患者分为急排组、感染组和正常组;各组患者原发病类型(未列出)、平均年龄、性别比例、透析时间、透析方式以及HLA位点相配数无统计学差异(表1),供、受者血型均相同。

表1 移植术前各组患者的资料

Table 1 Pre-transplant characteristics of different groups

|                                    | Age/<br>years   | Sex/<br>(M/F) | Dialysis duration/<br>months | Pre-transplant dialysis<br>(Hemodialysis/Peritoneal/No) | Mean HLA match<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) |
|------------------------------------|-----------------|---------------|------------------------------|---|--|
| Normal group ( $n = 30$ )          | 43.4 $\pm$ 15.9 | 16/14         | 13.67 $\pm$ 7.40             | 20/8/2  | 3.067 $\pm$ 0.704                      |
| Acute rejection group ( $n = 12$ ) | 40.5 $\pm$ 10.5 | 8/4           | 16.33 $\pm$ 6.38             | 10/2/0  | 3.670 $\pm$ 0.817                      |
| Infection group ( $n = 10$ )       | 41.0 $\pm$ 12.8 | 4/6           | 14.40 $\pm$ 5.37             | 10/0/0  | 3.000 $\pm$ 0.707                      |

No statistical difference of pre-transplant characteristics among three groups

### 1.2 免疫抑制剂方案

术中静脉应用甲基泼尼松龙 1.0 g, 术后 0.5 g/d, 3 d 后改为泼尼松口服, 30 mg/d, 后逐渐递减; 采用环孢素(CsA)/他克莫司(FK506) + 吗替麦考酚酯 + 泼尼松三联免疫抑制维持方案; CsA

起始量 5 ~ 6 mg/(kg·d), FK506 起始量为 0.10 ~ 0.15 mg/(kg·d), 均分 2 次服用, 以后根据血药浓度谷值调整其用量; 当出现急性排斥反应时静脉给予甲基泼尼松龙冲击治疗, 0.5 g/d, 连续 3 ~ 5 d; 对激素抵抗型排斥反应给予兔抗人胸腺细胞

免疫球蛋白(ATG,法国赛达)冲击治疗,1.5 mg/(kg·d),连续 5 ~ 10 d。

### 1.3 确诊标准

① 急性排斥反应的诊断:有发热、畏寒、移植肾区触痛和少尿等临床症状;实验室检查有血肌酐、尿素氮升高;予甲基泼尼松龙或抗胸腺淋巴细胞球蛋白(ATG)抗排斥治疗后症状可缓解,血肌酐、尿素氮可进行性下降;或移植肾彩色多谱勒超声检查,发现移植肾增大、肾皮髓质界面模糊、各级动脉阻力指数增高;或经移植肾穿刺病理活检证实。② 肺部感染的诊断:患者有咳嗽、咳痰、胸闷、气促等临床表现,双肺听诊可为呼吸音粗,干湿性啰音,X 线胸片见肺纹理增粗,双肺弥漫性阴影或局部阴影。

### 1.4 血清 IL-12P70、IL-4、IFN- $\gamma$ 的采集与检测

分别在移植术前、移植术后第 1、5 天 3 个时间点抽取患者外周血 3 mL (不抗凝干燥管),室温放置 2 h 或 4 °C 过夜后离心(1 000 r/min,  $r = 12$  cm, 20 min),分离血清,将血清置于-80 °C 冰箱保存,避免反复冻融,以供检测。用双抗体夹心 ELISA 法检测血清 IL-12P70、IL-4、IFN- $\gamma$  水平。ELISA 试剂盒购自 Invitrogen 公司。THERMO Multiskan MK3 全自动酶标仪由中山大学附属第三医院中心实验室提供,自动洗板机型号为 CA-200;用 SPSS 15.0 根据标准品浓度及平均吸光度值制作一条标准曲线,以标准品浓度作横坐标,吸光度值作纵坐标,以平滑线连接各标准品的坐标点并计算吸光度值与平均吸光度值相关性公式,各样本中的细胞因子含量通过相应样本吸光度值来计算。

### 1.5 统计分析

计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,对 3 组患者 3 种细胞因子浓度采用方差分析并加行 LSD- $t$  和 SNK- $q$  检验以检验两组间差异;计数资料采用卡方检验;

采用 C-统计值,即受试者特征曲线(ROC 曲线)下的面积评价 IL-12P70、IL-4、IFN- $\gamma$  对急性排斥反应的预测准确性(C-统计值  $\geq 0.8$ ,模型有非常好的预测准确性;  $0.7 < C$ -统计值  $< 0.8$ ,模型有临床应用价值),并根据 ROC 曲线的敏感性和特异性决定 MELD 的最佳临界值。所有数据统计采用 SPSS 15.0 软件包处理, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床转归

在正常、急排、感染三组患者中使用以 FK506 为主的免疫抑制剂方案的分别有 12、6、4 例,使用以 CsA 为主的免疫抑制剂方案分别有 18、6、6 例,用精确概率方行卡方检验三组间无统计学差异( $P = 0.736$ )。在急排组的 12 例患者中,10 例使用甲基泼尼松龙冲击治疗后控制,2 例为耐激素型,使用兔抗胸腺细胞免疫球蛋白制剂后肌酐可逐渐下降至正常,该组所有患者人/肾均存活;感染组的 10 例患者均表现为肺部感染,以发热、气促、胸闷为首发症状,无明显咳嗽、咳痰,白细胞无明显升高,胸片检查有 6 例可见肺纹理增粗,4 例可见实变影;4 例血 CMV-pp65(+),2 例行支气管纤维镜检查并取肺泡组织活检确诊为 CMV 感染,该组患者经下调/暂停免疫抑制剂,予以抗病毒、细菌、真菌以及加强营养支持等综合治疗后痊愈。

### 2.2 各时间点血清 IL-12P70、IL-4、IFN- $\gamma$ 浓度变化

三组患者术前及术后第 1 天血清 IL-12P70、IFN- $\gamma$ 、IL-4 浓度和 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值均无统计学差异;术后第 5 天各组患者血清 IL-4 浓度无统计学差异,而急排组血清 IL-12P70、IFN- $\gamma$  浓度和 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值均显著高于正常组和感染组(表 2)。

表 2 移植术后第五天三组的血清 IL-4、IL-12P70、IFN- $\gamma$  浓度和 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值

Table 2 The value of serum IL-4, IL-12P70, IFN- $\gamma$  concentration and IFN- $\gamma$ /IL-4 at 5 day post-transplantation

|                       | <i>n</i> | IL-4/(pg/mL)      | IFN- $\gamma$ /(pg/mL)            | IL-12P70/(pg/mL)                | IFN- $\gamma$ /IL-4              |
|-----------------------|----------|-------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Normal group          | 30       | 3.222 $\pm$ 1.098 | 27.706 $\pm$ 6.203                | 6.660 $\pm$ 0.507               | 9.345 $\pm$ 3.082                |
| Infection group       | 10       | 3.063 $\pm$ 1.236 | 27.475 $\pm$ 4.068                | 7.171 $\pm$ 0.820               | 10.498 $\pm$ 5.402               |
| Acute rejection group | 12       | 3.043 $\pm$ 0.989 | 40.402 $\pm$ 13.414 <sup>1)</sup> | 9.012 $\pm$ 0.736 <sup>1)</sup> | 14.927 $\pm$ 9.445 <sup>1)</sup> |

1) LSD test compared with normal& infection group,  $P < 0.01$ ; The serum concentration of IL-12P70, IFN- $\gamma$  and IFN- $\gamma$ /IL-4 in acute rejection group is significantly higher than that in the normal and infection group

急排组术后第5天血清 IL-12P70、IFN- $\gamma$  水平 (pg/mL, 图 1) 较术前和术后第1天明显上升, 结果具有统计学差异 ( $9.012 \pm 0.736$  vs  $6.613 \pm 0.598$ ;  $40.402 \pm 13.414$  vs  $31.539 \pm 13.323$ ,  $P < 0.05$ ); IL-4 和 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值在各时间点则无明显差异; 感染组和正常组各时间点血清 IL-12P70、IFN- $\gamma$ 、IL-4 浓度和 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值均无统计学差异。

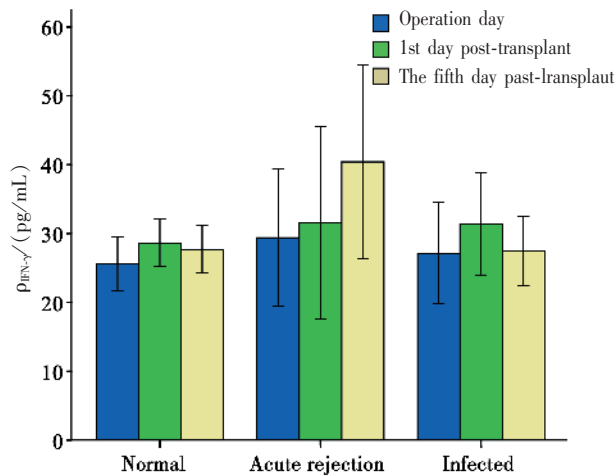


图 1 三组不同时间点血清 IFN- $\gamma$  浓度的变化

Fig.1 The value of serum IFN- $\gamma$  concentration among three groups at different time points

The serum concentration of IFN- $\gamma$  is significantly higher than that before transplantation and the first day post-transplantation in Rejection group ( $P < 0.05$ ). Error bars: 95% CI

### 2.3 ROC 曲线下面积

术前 IL-12P70、IFN- $\gamma$ 、IL-4 浓度及 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值的 ROC 曲线下面积 ( $A_z$ ) 分别为: 0.642, 0.558, 0.488 和 0.517; 术后第1天 IL-12P70、IFN- $\gamma$ 、IL-4 浓度及 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值的 ROC 曲线下面积 ( $A_z$ ) 分别为: 0.517, 0.438, 0.575 和 0.475; 术后

第5天 IL-12P70、IFN- $\gamma$ 、IL-4 浓度及 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值的 ROC 曲线下面积 ( $A_z$ ) 分别为: 0.975, 0.808, 0.492 和 0.708 (图 2)。根据 ROC 曲线下面积可知术后第5天 IL-12P70 对术后急性排斥反应的预测价值较大, IFN- $\gamma$  浓度及 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值对术后急性排斥反应的预测价值中等。

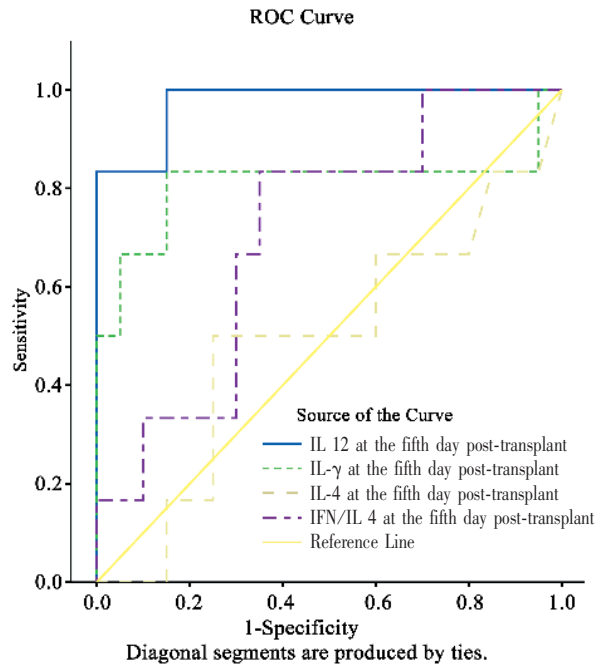


图 2 不同时间点血清 IL-12P70、IFN- $\gamma$ 、IL-4 和 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值的曲线下面积

Fig.2 ROC of the concentration of IL-12P70, IFN- $\gamma$ , IL-4 and IFN- $\gamma$ /IL-4 at different time point

The area under ROC curve of the value of Serum of IL-12P70, IFN- $\gamma$  concentration and IFN- $\gamma$ /IL-4 at the fifth day post-transplantation is 0.975, 0.808, 0.492, and 0.708, respectively.

### 2.4 预测急性排斥反应各因子临界值的确定

根据 ROC 曲线, 术后第5天血清 IL-12P70、IFN- $\gamma$  浓度及 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值 3 个指标预测急性排斥反应的临界点、敏感度和特异度见表 3。

表 3 血清 IL-12P70, IFN- $\gamma$  浓度和 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值在诊断急性排斥中的价值

Table 3 The value of serum of IL-12P70, IFN- $\gamma$  concentration and IFN- $\gamma$ /IL-4 in diagnosis of acute rejection of kidney transplant

| Index                 | Critical value | Sensitivity(%) | Specificity(%) | Area under ROC curve |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------------|
| IL-12P70 (pg/mL)      | 7.40           | 100.0          | 85.0           | 0.975                |
| IFN- $\gamma$ (pg/mL) | 31.48          | 83.3           | 85.0           | 0.808                |
| IFN- $\gamma$ /IL-4   | 10.83          | 83.3           | 65.0           | 0.708                |

The predict index of IL-12P70 and IFN- $\gamma$  was 7.4 pg/mL (sensitivity 100%, specificity 85.0%), 31.48 pg/mL (sensitivity 83.3%, specificity 85.0%), respectively

### 3 讨 论

细胞因子作为调节免疫应答的重要介质常常在免疫排斥反应的初期、甚至起始阶段既可出现明显变化<sup>[4]</sup>,多项研究表明,在排斥反应过程中常伴有 Th1 型细胞因子的表达增高和 Th2 型细胞因子的不表达或低表达,而在免疫耐受时则相反<sup>[5-6]</sup>。因此,检测移植受者细胞因子水平和了解 Th1/Th2 之间的平衡,对早期预测患者发生急性排斥反应及判断受者机体免疫状态有一定的意义。

本研究结果显示急排组术后第 5 天血清 IFN- $\gamma$  和 IL-12P70 水平较术前和术后第 1 天明显升高,而感染组和正常组则无显著变化;另外该时间点急排组血清 IFN- $\gamma$ 、IL-12P70 浓度和 IL-4/IFN- $\gamma$  比值明显高于感染组和正常组。急排组 12 例患者均于随后的 0 ~ 5 d(即术后第 6 ~ 10 天)发生急性排斥反应,这说明 IFN- $\gamma$ 、IL-12P70 浓度的升高在一定程度上与急性排斥反应有关。Amirzargar 等<sup>[7]</sup>发现急性排斥组患者 IFN- $\gamma$  水平从术后 1 周开始逐渐升高,排斥前达到最大值,而在未排斥组 IFN- $\gamma$  维持在较低水平,这与我们的结果相似。本研究中术前及术后第 1、5 天 3 组患者之间血清 IL-4 水平均无统计学差异,故 IL-4 在评价肾移植受者免疫状态,预测急性排斥反应的作用尚待考证。另急排组 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值显著高于正常组( $14.927 \pm 9.445$  vs  $9.345 \pm 3.082$ ,  $P < 0.01$ )也提示 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值在一定程度上反映了 Th1/Th2 的平衡状态。在移植物排斥反应中,抗原提呈细胞(主要是树突状细胞)在效应性 T 细胞的活化中起到了重要的作用。IL-12P70 是由树突状细胞活化后产生,可促进 Th0 细胞分化为 Th1 细胞,并促进 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\gamma$  和 IL-2 合成,而抑制 Th2 细胞合成 IL-4、IL-10<sup>[8]</sup>。相反当缺乏 IL-12P70 时,DC 细胞则促进 Th0 细胞分化为 Th2 细胞。因此当 IL-12P70 浓度上升时,可以诱导 Th1/Th2 失衡,并使 Th1 型细胞因子生成增加,从而加速急性排斥反应的发生。有研究表明通过 RNA 干扰技术抑制 IL-12P70 表达可诱导免疫耐受,因此理论上检测 IL-12P70 水平可以预测急性排斥反应的发生。本研究显示术后第 5 天急排组血清 IL-12P70P 水平显著增高,随后的 0 ~ 5 d 这 12 名患者均发生急性排斥反应。从理论上讲,各时间点的 IL-12P70 与 IFN- $\gamma$

可呈正相关,在 IFN- $\gamma$  升高之前可有 IL-12P70 的升高,但在本实验对各时间点的这两个指标进行相关性分析并未发现二者有相关性,也未发现有在 IFN- $\gamma$  升高之前出现的 IL-12P70 的升高,这可能与体内细胞因子呈现网络性,尚存在其它因素导致 IFN- $\gamma$  升高有关,除了 IL-12P70/IFN- $\gamma$  途径外,尚存在其它的一些激活 T 细胞的途径,比如 IL-23/IL-17 途径在免疫应答中起了重要的作用<sup>[9]</sup>。我们进一步使用 ROC 曲线下面积(Az)分析术后第 5 天 IL-12P70、IFN- $\gamma$  及 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值对术后急性排斥反应预测的价值,发现 IL-12P70 对术后急性排斥反应的预测价值最大(ROC 曲线下面积为 0.975),而 IFN- $\gamma$  及 IFN- $\gamma$ /IL-4 对术后急性排斥反应的预测价值中等。另外当 IL-12P70 浓度取 7.4 pg/mL 时,对急性排斥反应预测的敏感度和特异度最高,达到 100%和 85%,而使用 IFN- $\gamma$  及 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值作为预测指标时,其敏感度均为 83.3%,特异度分别为 85%和 65%,因此 IL-12P70 作为急性排斥反应的预测指标要优于 IFN- $\gamma$  及 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值。

本研究未发现感染组与正常组在各时间点血清细胞因子浓度的差异,这可能与出现感染时间距检测时间较长有关。感染组 10 例患者均在术后 3 ~ 6 个月发生感染,而细胞因子变化仅能反映短期机体免疫状态(对随后 0 ~ 5 d 内是否发生急性排斥反应有一定预测作用),对随后较长时间内是否发生感染可能并无预测作用。由于急性排斥反应多发生于术后 1 个月内,尤其是术后 2 周,因此围术期定期检测血清 IL-12P70 水平,并根据浓度及时调整免疫抑制方案,有助于减少术后急性排斥反应的发生。

#### 参考文献:

- [1] Tibbles LA. Reducing the risk of viral infection in renal transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(10 suppl): S48-51.
- [2] Tejani A, Sullivan EK. The impact of acute rejection on chronic rejection: a report of the North American pediatric renal transplant cooperative study [J]. *Pediatr Transplant*, 2000, 4(2): 107-111.
- [3] Drannik GN, Lunova AG, Baran YY, et al. Cytokine producing function of type II T-helpers in transplanted kidney patients [J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(3): 2352-2354.

- [4] Burke GW, Ciancio G, Cirocco R, et al. Microangiopathy in kidney and simultaneous pancreas/kidney recipients treated with tacrolimus: evidence of endothelin and cytokine involvement [J]. *Transplantation*, 1999, 33(3): 1336-1342.
- [5] Lessan-Pezeshki M, Amirzargar A, Fathi A, et al. Value of pretransplantation cytokine profiles for predicting acute rejection in renal transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(7): 2982-2984.
- [6] 孙雯,陈忠华,毕玫如,等. 术前受者外周血中抗原特异性单个效应细胞频数对急性排斥反应的影响 [J]. *中华器官移植杂志*, 2005, 26(5): 265-268.
- [7] Amirzargar A, Lessanpezeski M, Fathi A, et al. TH1/TH2 cytokine analysis in Iranian renal transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(7): 2985-2987.
- [8] Goriely S, Goldman M. Interleukin-12 family members and the balance between rejection and tolerance [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2008, 13(1): 4-9.
- [9] Matsui M. Roles of the novel interleukin-12-associated cytokine, interleukin-23, in the regulation of T-cell-mediated immunity [J]. *Hepatol Res*, 2007, 37(suppl 3): S310-318.

(编辑 徐杰)

(上接第 408 页 from page 408)

- strategy versus reality [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7(1): 40-47.
- [5] Kubin A, Meissner P, Wierrani F, et al. Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) bladder cancer [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2008, 84(6): 1560-1563.
- [6] 黄后宝,董昌斌,路建磊,等. 表浅性膀胱癌预后与肿瘤数目、病理分级的关系 [J]. *现代肿瘤医学*, 2006, 14(4): 434-435.
- [7] Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with Bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials [J]. *Eur Urol*, 2008, 53(5): 992-1001.
- [8] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials [J]. *Eur Urol*, 2006, 49(3): 466-477.
- [9] Orsola A, Trias I, Raventós CX, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and non-treated patients [J]. *Eur Urol*, 2005, 48(2): 231-238.
- [10] Stein JP, Penson DF, Wu SD, et al. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: A review of the literature [J]. *J Urol*, 2007, 178(3): 756-760.
- [11] 谢辉,杨亦荣. 近颈部膀胱肿瘤经尿道切除术的疗效分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2003, 24(1): 27-27.
- [12] Matthew RB, Andreas B, Michael A. Intravesical instillation treatment of non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *Eur Urol*, 2009, 8(Suppl 7): 549-555.

(编辑 刘清海)