

# 肾移植受者外周血白细胞 CMV 抗原阳性细胞数及意义

许元文<sup>1</sup>, 朱兰英<sup>1</sup>, 毛海萍<sup>1</sup>, 梁艳冰<sup>1</sup>, 吴培根<sup>1</sup>, 余学清<sup>1</sup>, 郑克立<sup>2</sup>

(中山医科大学附属第一医院 1. 肾内科, 2. 泌尿外科, 广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】探讨肾移植受者外周血白细胞巨细胞病毒(CMV)PP-65 抗原阳性细胞数的变化及意义。【方法】用免疫细胞化学法检测外周血白细胞 CMV-PP65 抗原, 术后头 3 个月每周 1 次。【结果】273 例肾移植受者中 124 例术后检出 CMV-PP65 抗原阳性, 初次检出 CMV-PP65 抗原的平均时间为(24.1±11.3) d, 每 5 万白细胞中 CMV 抗原阳性细胞数均值为 7.1±5.8, 其中 5 例 CMV 抗原阳性细胞数超过 10/5 万白细胞。无症状性和症状性 CMV 感染受者初次检出 CMV 抗原阳性细胞数分别为(6.7±5.6)/5 万白细胞、(10.1±9.3)/5 万白细胞 ( $P>0.05$ ); 峰值水平为(8.1±4.2)/5 万白细胞、(26.3±5.7)/5 万白细胞 ( $P<0.05$ ); 分别有 17 例(15%)、12 例(100%)患者其峰值超过 10/5 万白细胞 ( $P<0.05$ )。抗病毒治疗中 90 例(72.6%)患者 CMV 抗原阳性细胞数进一步升高。【结论】肾移植受者在 CMV 感染早期病毒复制能力强, CMV 抗原阳性细胞数峰值有助于预测症状性 CMV 感染。

**关键词:** 巨细胞病毒; 感染/诊断; 肾移植/副作用; CMV-PP65 抗原

中图分类号: R699.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2001)02-0141-03

## Clinical Significance of the Changes of the Numbers of Positive Cytomegalovirus Antigen Leukocytes in Renal Transplant Recipients

XU Yuan-wen<sup>1</sup>, ZHU Lan-ying<sup>1</sup>, MAO Hai-ping<sup>1</sup>, LIANG Yan-bing<sup>1</sup>,  
WU Pei-gen<sup>1</sup>, YU Xue-qing<sup>1</sup>, ZHENG Ke-li<sup>2</sup>

(1. Department of Nephrology, 2. Department of Urology, First Affiliated Hospital,  
Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** 【Objective】To investigate the clinical significance of the changes of the numbers of peripheral blood leukocyte with cytomegalovirus (CMV) PP65 antigen in renal transplant recipients. 【Methods】Detecting CMV-PP65 antigen by immunocytochemical methods at weekly intervals during the first 3 months after transplantation. 【Results】Among 273 recipients, CMV-65 antigen was detected, 112 of them were asymptomatic and 12 were symptomatic. The average of the first positive CMV-PP65 antigen leukocytes were 6.7±5.6, 10.1±9.3 per 50,000 leukocytes respectively in asymptomatic and symptomatic CMV infection recipients. There was no significant difference between them ( $P>0.05$ ). The average of the peak positive CMV-PP65 antigen leukocytes were 8.1±4.2, 26.3±5.7 respectively. There was significant difference between them ( $P<0.05$ ). The peak positive CMV-PP65 antigen leukocytes in 17 cases (15%) with asymptomatic CMV infection and 12 cases (100%) with symptomatic CMV infection were more than 10 per 50,000 leukocytes ( $P<0.05$ ). The numbers of the positive CMV-PP65 antigen leukocytes were increased in 90 cases (72.6%) after treatment with antiviral drugs. 【Conclusion】We suggest that CMV may reproduce rapidly in the early stage of infection. The peak numbers of the positive CMV-PP65 antigen leukocytes help to predict the symptomatic CMV infection

收稿日期: 2000-05-24

基金项目: 中山医科大学校基金(1997-15)

作者简介: 许元文(1967-), 男, 广西容县人, 硕士, 讲师。

in renal transplant recipients.

**Key words:** cytomegalovirus; infection/diagnosis; kidney transplantation/adverse effects; CMV-PP65 antigen

活动性巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染是肾移植术后主要的感染合并症及死亡原因<sup>[1]</sup>。早期诊断、早期治疗是预防术后CMV病,以及减少因CMV病死亡的关键。我们先前的研究表明检测外周血白细胞CMV-PP65抗原是诊断CMV感染的早期、快速、敏感的方法,可用于指导术后预防性抗CMV治疗<sup>[2-3]</sup>。CMV抗原测定还可用于预测是否发病,监测抗病毒治疗疗效<sup>[3-4]</sup>。本研究观察抗病毒治疗中CMV抗原阳性细胞数的变化,探讨其在预测CMV病中的意义。

## 1 材料和方法

### 1.1 观察对象

1997年1月至1999年10月我院肾移植受者273例,术后随访3~6个月;术后均给予环孢霉素A(CsA)、泼尼松、硫唑嘌呤联合免疫抑制治疗;部分病例因急性排斥反应使用甲基泼尼松冲击和/或抗淋巴细胞免疫球蛋白(ALG)治疗。

### 1.2 白细胞CMV-PP65抗原的测定

用免疫细胞化学法(LSAB)测定外周血白细胞CMV-PP65抗原,术后头3个月每周1次,检出抗原阳性称抗原血症。试剂盒购自丹麦DAKO公司,操作按洪良庆等<sup>[5]</sup>的方法。

### 1.3 CMV感染和CMV病的诊断和治疗

外周血白细胞CMV-PP65抗原阳性者诊断为CMV感染,有临床表现如不明原因发热、黄疸、白细胞血小板减少等,排除其他原因者诊断为症状性CMV感染(即CMV病)<sup>[6]</sup>。

无论有无临床表现,初次检出CMV-PP65抗原者24h内即给予更昔洛韦(ganciclovir, GCV)1.25~5.00 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,每天分1~2次静脉滴注,疗程至少4周或至抗原血症阴转后续用7~14d,无效或出现毒副作用,改用磷甲酸钠治疗。气促低氧血症的患者给予吸氧、高频通气或呼吸机辅助呼吸,其他治疗包括抗生素、丙种球蛋白、减少免疫抑制剂等。

### 1.4 统计处理

采用 $\chi^2$ 检验和 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

273例肾移植受者检出外周血白细胞CMV-PP65抗原阳性124例(45.4%),初次检出CMV抗原血症平均时间为(24.1±11.3)d,每5万白细胞中CMV抗原阳性细胞数均值为7.1±5.8,其中5例CMV抗原阳性细胞数超过10/5万白细胞。在初次检出CMV抗原时,7例诊断为症状性CMV感染(3例CMV抗原阳性细胞数超过10/5万白细胞),2例白细胞、血小板减少,1例肝功能异常,7例伴发热、咳嗽,X-线表现为间质性肺炎。

124例CMV感染受者经抗CMV治疗1、2、3、4、6、8周后,分别有33例(26.6%)、43例(34.5%)、72例(58.2%)、83例(67.0%)、108例(87.1%)、124例(100%)抗原血症消失,8例停药后CMV感染复发,复发距停药时间为(21.3±15.3)d,90例(72.6%)患者CMV抗原阳性细胞数进一步升高,症状性CMV感染尤其明显,其峰值都超过10/5万白细胞,均值为(26.3±5.7)/5万白细胞,明显高于无症状性CMV感染的(8.1±4.2)/5万白细胞( $P<0.05$ )。

124例CMV感染受者中12例为症状性CMV感染,其中7例初次检出CMV抗原时已有临床症状,4例在抗病毒治疗中发展为症状性CMV感染,1例为感染复发后发展为症状性CMV感染,经抗CMV治疗后11例治愈,1例因呼吸衰竭死亡。无症状性和症状性CMV感染初次检出CMV抗原阳性细胞数分别为(6.7±5.6)/5万白细胞、(10.1±9.3)/5万白细胞( $P>0.05$ );分别有17例(15%)、12例(100%)患者其峰值超过10/5万白细胞( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

采用免疫细胞化学方法测定外周血白细胞CMV-PP65抗原,既可定性诊断CMV感染,又可进行定量分析。Berg等<sup>[4]</sup>报道CMV抗原阳性细胞数可预测CMV感染是否发病,大于50/5万白

细胞,大多数发展为症状性 CMV 感染,小于 10/5 万白细胞多为无症状性感染。本组资料症状性 CMV 感染肾移植受者初次检出 CMV 抗原阳性细胞数虽高于无症状性 CMV 感染,但差异没有显著性,且仅 25%(3/12)的症状性 CMV 感染受者抗原阳性细胞数超过 10/5 万白细胞。Boeckh 等<sup>[6]</sup>报道 CMV 抗原阳性细胞数小于 3/3 万白细胞的骨髓移植受者如果不给予抗病毒治疗,CMV 抗原阳性细胞数会进一步升高,部分发展为症状性 CMV 感染。本组资料所有 CMV 感染受者均给予抗病毒治疗,仍有 4 例无症状 CMV 感染患者发展为症状性 CMV 感染,提示即使给予抗病毒治疗,在 CMV 感染早期病毒复制仍较活跃,在抗病毒治疗中应监测 CMV 抗原阳性细胞数的变化。Toyoda 等<sup>[7]</sup>用定量 PCR 技术监测外周血 CMV-DNA 水平的变化,也证实症状性 CMV 感染的心脏和肾脏移植受者中 CMV-DNA 持续存在。这些提示在预测 CMV 感染是否发展为症状性 CMV 感染中,初次检出的 CMV 抗原阳性细胞数价值较低,需继续进行监测。

本组症状性 CMV 感染的患者 CMV 抗原阳性细胞数峰值水平明显高于无症状性 CMV 感染,而且 100% 超过 10/5 万白细胞,提示 CMV 抗原阳性细胞数峰值水平可较好地预测症状性 CMV 感染。Berg 等<sup>[4]</sup>也报道症状性 CMV 感染在出现临床症状前可有一个 CMV 抗原阳性细胞数峰值,平均达峰时间为 8 d。

我们的结果显示在抗病毒治疗的初期,症状性及部分无症状性 CMV 感染受者 CMV 抗原阳性细胞数可进一步升高,症状性 CMV 感染尤其明显,

提示在 CMV 感染早期,病毒复制能力强。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Prosch S, Kimel V, Dawydowa I, *et al.* Monitoring of patients for cytomegalovirus after organ transplantation by centrifugation culture and PCR[ J ] . J Med Virol, 1992, 38(4): 246.
- [ 2 ] 许元文,朱兰英,毛海萍,等. 肾移植术后巨细胞病毒病的预防——CMV 抗原检测指导的抗病毒治疗[ J ] . 肾脏病与透析肾移植杂志, 1999, 8(5): 493.
- [ 3 ] Tanabe K, Takahashi K, Koyama I, *et al.* Early diagnosis of CMV syndrome after transplantation: comparison between CMV antigenemia and PCR assay[ J ] . Transplan Proc, 1996, 28(3): 1508.
- [ 4 ] van den Berg A P, van der Bij W, van Son W J, *et al.* Cytomegalovirus antigenemia as useful marker of symptomatic cytomegalovirus infection after renal transplantation: a report of 130 consecutive patients[ J ] . Transplantation, 1989, 48(6): 991.
- [ 5 ] 洪良庆,郑克立. CMV-PP65 抗原检测(LSAB 法)方法[ J ] . 中华医学检验杂志, 1998, 21(1): 33.
- [ 6 ] Boeckh M, Gooley T A, Myerson D, *et al.* Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study[ J ] . Blood, 1996, 88(10): 4063.
- [ 7 ] Toyoda M, Carlos J B, Galera O A, *et al.* Correlation of cytomegalovirus and levels with response to antiviral therapy in cardiac renal allograft recipients[ J ] . Transplantation, 1997, 63(7): 957.

(编辑 黄小延)

#### ·新成果·

## 胰岛素依赖型糖尿病易感性与 HLA-DQ、DR 位点关系的研究

课题负责人 程 桦,等

(中山医科大学附属孙逸仙纪念医院, 广东 广州 510120)

胰岛素依赖型糖尿病(IDDM, 1 型糖尿病)是一种多基因遗传的与自身免疫有关的异质性疾病。研究与 IDDM 密切相关的 HLA 遗传背景,对 IDDM 的预测、预防及早期诊治具有重要意义。本课题在国内首先应用 ssPCR 技术对 IDDM 与 HLA-DQ、DR 位点关系进行研究,该方法敏感性和特异性高、操作简便、费用低,适合推广应用于临床及科研工作;在国内较系统、完整地报道了 IDDM 易感性与 HLA-DQA1、DQB1 及 DR 位点的关系,并首先在华南地区进行该项系统研究。发现及报道 IDDM 存在与起病年龄相关的遗传异质性;在国内首先报道 HLA 的一个相关基因大多功能蛋白酶(LMP2)基因与 IDDM 易感性及 HLA-DR3 基因的关系,有较好的创新性,具有重要的科学价值。该成果 2000 年获广东省科学技术进步三等奖。

(陈丽芳)