

# 肾移植患者中巨细胞病毒抗体水平与氧化低密度脂蛋白水平的相关性检测

李 兵<sup>1</sup>, 古 宇<sup>2</sup>, 易 珂<sup>1△</sup> (1. 成都军区机关医院检验科, 成都 610011; 2. 成都军区总医院检验科, 成都 610083)

**【摘要】 目的** 研究肾移植患者体内的抗人巨细胞病毒(HCMV)水平和抗氧化低密度脂蛋白质(ox-LDL)抗体水平的相关性。**方法** 用抗 ox-LDL 抗体检测试剂盒和 HCMV 抗体检测试剂盒分别检测肾移植患者中抗 HCMV-免疫球蛋白 M(IgM)、抗 HCMV-免疫球蛋白 G(IgG)、抗 ox-LDL 抗体水平。根据抗 ox-LDL 抗体水平将患者分为抗 ox-LDL 抗体高水平组( $n=15$ ) (抗 ox-LDL 抗体平均值大于或等于  $25 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) 和低水平组( $n=25$ ) (抗 ox-LDL 抗体平均值小于  $25 \mu\text{g}/\text{mL}$ ), 以及对照组。比较 3 个组的抗 ox-LDL 抗体、抗 HCMV-IgM、抗 HCMV-IgG 水平差异。**结果** 3 个组抗 ox-LDL 抗体水平差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 抗 HCMV-IgM 与抗 HCMV-IgG 水平与抗 ox-LDL 抗体水平呈正相关性( $P<0.05$ )。**结论** HCMV 感染与抗 ox-LDL 抗体水平有关。

**【关键词】** 肾移植; 血脂异常; 人巨细胞病毒; 氧化低密度脂蛋白

**DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.10.026** 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)10-1363-02

**Association between levels of anti-HCMV and ox-LDL in kidney transplantation patients** LI Bing<sup>1</sup>, GU Yu<sup>2</sup>, YI Ke<sup>1△</sup> (1. Department of Clinical Laboratory, Hospital of Chengdu Military Hospital authority of PLA, Chengdu, Sichuan 610011, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the General Hospital of Chengdu Military Region of PLA, Chengdu, Sichuan 610083, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the association between levels of anti-human cytomegalovirus (anti-HCMV) antibody and oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) in patients with kidney transplantation. **Methods** Levels of ox-LDL, anti-HCMV-IgM and anti-HCMV-IgG were detected in patients with kidney transplantation. All enrolled subjects were divided into three groups according to levels of ox-LDL, including high level group ( $n=15$ , with ox-LDL level more than  $25 \mu\text{g}/\text{mL}$ ), low level group ( $n=25$ , with ox-LDL level less than  $25 \mu\text{g}/\text{mL}$ ), and the control group. Levels of ox-LDL, anti-HCMV-IgM, anti-HCMV-IgG were compared between the three groups. **Results** The results indicated that levels of ox-LDL were significantly different between the three groups ( $P<0.05$ ). Level of ox-LDL was positively correlated with anti-HCMV-IgM and anti-HCMV-IgG ( $P<0.05$ ). **Conclusion** There might be association between HCMV infection and level of ox-LDL.

**【Key words】** renal transplantation; dyslipidemia; human cytomegalovirus; oxidized low density lipoprotein

人巨细胞病毒(HCMV)是常见的机会性感染病原体。HCMV 初次感染宿主后可形成潜伏感染, 主要靶细胞为单核细胞<sup>[1]</sup>。在宿主免疫状态低下时(如艾滋病患者和器官移植后使用免疫抑制剂的患者), HCMV 可再次活化并导致严重的 HCMV 疾病<sup>[2]</sup>。HCMV 感染是导致肾移植患者死亡和移植肾失功的最重要原因之一。动脉粥样硬化(AS)在移植患者中导致的病死率比健康人群高出 10 倍, 其中氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)导致的内皮功能失调是 AS 发生的关键步骤<sup>[3]</sup>。HCMV 感染也可加速 AS, 同时 HCMV 感染所导致的内皮细胞损伤、平滑肌细胞激活和迁移也可增加 AS 的发病<sup>[4-5]</sup>。表明 HCMV 与抗 ox-LDL 抗体所导致的血脂异常及 AS 有密切关系。本研究选取肾移植后 3 周至 6 个月的患者, 检测其血浆抗 HCMV-免疫球蛋白 G(IgG)、抗 HCMV-免疫球蛋白 M(IgM)和抗 ox-LDL 抗体水平, 以确认 HCMV 抗体水平与抗 ox-LDL 抗体水平是否有相关性。

## 1 材料与与方法

**1.1 患者血浆收集** 抽取患者抗凝血 1 mL, 离心分离血浆 ( $1500 \text{ r}/\text{min}$ ,  $5 \text{ min}$ ), 将血浆于  $4^\circ\text{C}$  保存, 本研究共收集 40 例肾移植患者血浆。

**1.2 仪器与试剂** 血浆抗 HCMV-IgG、抗 HCMV-IgM 和抗 ox-LDL 抗体检测: 检测试剂盒购自上海研吉生物有限公司(抗 HCMV-IgG 和抗 HCMV-IgM 货号分别为 DRE81406 和 DRE81405, 抗 ox-LDL 抗体货号为 DRE10046)。酶标仪 450 nm 波长依序测量各孔的吸光度(A 值)。

**1.3 方法** 对肾移植患者血清进行抗 ox-LDL 抗体检测, 将患者分为抗 ox-LDL 抗体高水平组( $n=15$ ) (抗体平均值大于或等于  $25 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) 和抗 ox-LDL 抗体低水平组( $n=25$ ) (抗体平均值小于  $25 \mu\text{g}/\text{mL}$ )。另设 10 例健康者为健康对照组。并对每组患者的抗 HCMV-IgG、抗 HCMV-IgM 进行检测, 检测过程严格按仪器及试剂盒说明书要求操作。比较抗 HCMV-IgG 和抗 HCMV-IgM 与抗 ox-LDL 抗体水平的关系。

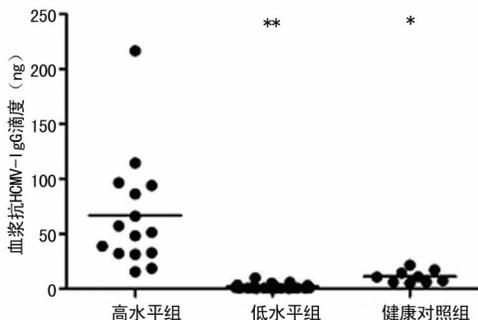
**1.4 统计学处理** 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析, 将试验所得数据用 Prism 软件绘制数据分析图。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 肾移植患者中抗 HCMV-IgG 检测** 高水平组、低水平组和健康对照组比较, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见图 1。

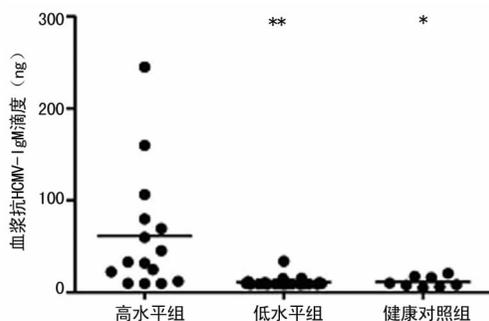
**2.2 肾移植患者抗 HCMV-IgM、抗 ox-LDL 抗体检测结果**

肾移植患者抗 HCMV-IgG 检测发现,在抗 ox-LDL 抗体高水平患者中,血清抗 HCMV-IgG 水平明显升高,最高 216.6 ng/L,最低 15.4 ng/L;而在抗 ox-LDL 抗体低水平患者中,抗 HCMV-IgG 水平最高仅为 5.1 ng/L,抗 HCMV-IgG 检测结果分析发现与抗 HCMV-IgM 的结果基本一致。抗 ox-LDL 抗体水平升高的患者中,抗 HCMV-IgG 的水平也同样升高,最高可达 245 ng/L。而在抗 ox-LDL 抗体水平低的患者中,抗 HCMV-IgG 最高水平仅为 18.8 ng/L,表明 IgM 检测与 IgG 检测的一致性,同时也表明血清 HCMV 的感染水平与抗 ox-LDL 抗体水平呈正相关性( $P < 0.05$ )。见图 2、3。



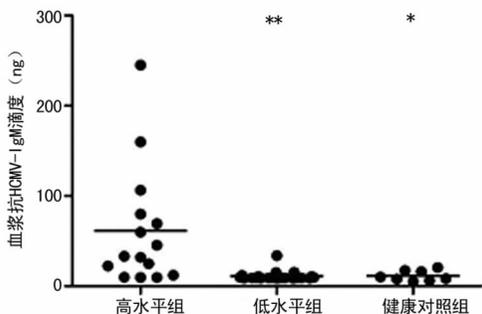
注:与健康对照组比较,\*  $P < 0.05$ ,\*\*  $P < 0.01$ 。

图 1 肾移植患者抗 HCMV-IgG 检测结果



注:与健康对照组比较,\*  $P < 0.05$ ,\*\*  $P < 0.01$ 。

图 2 肾移植患者抗 HCMV-IgM 检测结果



注:与健康对照组比较,\*  $P < 0.05$ ,\*\*  $P < 0.01$ 。

图 3 肾移植患者抗 ox-LDL 抗体检测结果

### 3 讨论

人巨细胞病毒是最常见机会性感染之一,感染健康人体后以潜伏状态存在于单核细胞中,在免疫功能低下时可再次活化并导致 HCMV 疾病<sup>[6]</sup>。HCMV 感染的其他危害还包括增加白血病复发及增加宿主感染其他病原体(如细菌、真菌、单纯疱疹病毒等)的风险。HCMV 还可加速肿瘤进程,表现为 HCMV 感染肿瘤细胞后,诱导细胞内蛋白激酶表达升高,加速细胞周期;HCMV 可与细胞内受体结合后影响信号通路并抑制

凋亡;还可降低细胞黏附性,增强其侵袭能力;同时上调白细胞介素-6(IL-6)及血管内皮因子表达加速肿瘤中血管生成;降低细胞表面组织相容性抗原(MHC)-I 和 II 的表达,使肿瘤细胞逃逸免疫监控<sup>[7]</sup>。高危移植患者(供者 CMV 血清阳性,受者 CMV 血清阴性)患者中,CMV 的发病率可在移植后半年高达 30%~50%<sup>[8]</sup>。HCMV 感染还可导致移植失功,增加急性排斥,增加移植后的机会性感染及导致迟发型恶性肿瘤,如人类疱疹病毒导致的恶性淋巴瘤增生<sup>[9]</sup>。

血脂异常尤其是 AS 在移植患者中是一种常见并发症,导致的病死率比健康人群高出 10 倍<sup>[10]</sup>。研究发现,HCMV 感染后可增加凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)表达,LOX-1 主要存在于内皮细胞和血管平滑肌细胞中,介导抗 ox-LDL 抗体的吸收,从而导致内皮细胞损伤。而且 HCMV 可在无病毒复制的情况下,提高平滑肌细胞与抗 ox-LDL 抗体结合的能力<sup>[11]</sup>。

抗 ox-LDL 抗体在血脂异常及 AS 进程中起重要的作用,可通过活化单核细胞参与 AS 发生<sup>[12]</sup>。HCMV 感染后,可通过刻早期基因 IE72 的作用使抗 ox-LDL 抗体摄取增加,并刺激 A 类清道夫受体表达升高,A 类清道夫受体介导巨噬细胞摄取抗 ox-LDL 抗体,弄成泡沫细胞,表明 HCMV 可促进抗 ox-LDL 抗体的细胞损伤功能。本研究选择 40 例肾移植患者和 10 例健康人作对照,检测其血浆中抗 HCMV-IgG、抗 HCMV-IgM 以及抗 ox-LDL 抗体水平,根据健康对照组的抗 ox-LDL 抗体水平将肾移植患者分为抗 ox-LDL 抗体高水平组和抗 ox-LDL 抗体低水平组,结果发现抗 ox-LDL 抗体高水平组中抗 HCMV-IgG 和抗 HCMV-IgM 的水平均明显高于抗 ox-LDL 抗体低水平组,证实肾移植患者体内抗 ox-LDL 抗体水平与体内抗 HCMV-IgG 的水平一致,表明血脂异常与 HCMV 感染进程密切相关,本课题下一步将研究抗 ox-LDL 抗体升高影响 HCMV 感染的机制。

### 参考文献

- [1] Wang W, Yu P, Zhang P, et al. The infection of human primary cells and cell lines by human cytomegalovirus: new tropism and new reservoirs for HCMV [J]. Virus Res, 2008, 131(2): 160-169.
- [2] Tuthill M, Chen F, Paston S, et al. The prevention and treatment of cytomegalovirus infection in haematopoietic stem cell transplantation [J]. Cancer Immunol Immunother, 2009, 58(9): 1481-1488.
- [3] Chen M, Masaki T, Sawamura T. LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis [J]. Pharmacol Ther, 2002, 95(1): 89-100.
- [4] 易立,王得新,赵伟秦,等. 颅内动脉粥样硬化管壁中人巨细胞病毒的检出 [J]. 中华神经科杂志, 2003, 36(2): 117-121.
- [5] 李丹,王佳伟,赵伟秦,等. 人巨细胞病毒感染致动脉粥样硬化的研究进展 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2007, 21(4): 406-407.
- [6] Capria S, Gentile G, Capobianchi A, et al. Prospective cytomegalovirus monitoring during first-line chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia [J]. J Med Virol, 2010, 82(7): 1201-1207.

87.50%, OST 组为 66.67%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者术后优良率比较 ( $n$  或 %)

组别	$n$	优	良	可	差	优良率
AST	48	34	8	6	0	87.50
OST	39	22	4	9	4	66.67*

注:对 AST 组比较, \*  $P < 0.05$ 。

**2.2 两组患者术后并发症发生情况比较** AST 组患者未出现并发症, OST 组出现创伤性关节炎 6 例、关节僵直 2 例, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

**2.3 两组患者术后一般情况比较** AST 组膝关节内外翻畸形 0 例, 关节活动度为  $(125 \pm 15)^\circ$ , 住院时间为  $(7 \pm 3)$  d; OST 组膝关节内外翻畸形 0 例, 关节活动度  $(120 \pm 18)^\circ$ , 住院时间为  $(15 \pm 2)$  d。两组患者住院时间比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

胫骨平台骨折是人体最主要的负重关节-膝关节内骨折, 常伴有高能量损伤, 对功能复位的要求较高。Moller 等在 1979 年指出治疗负重关节的关节内骨折的理想方法是正确的复位、稳定的内固定和早期不负重的功能活动。对胫骨平台骨折而言, 正确的复位固定、回复关节的平整和负重立线、积极处理伴随损伤、恢复关节的稳定性及早期的关节活动锻炼是取得良好疗效的关键<sup>[2-3]</sup>。

传统的切开复位内固定手术方法较重视关节面连续性的恢复、追求骨折端的坚强内固定以及恢复足够的稳定性, 以便能进行早期的功能锻炼, 但是其手术创伤大增加术后感染及关节粘连的概率, 且难以处理关节腔内合并损伤<sup>[4-5]</sup>。随着现代骨科技术的发展, 对简单胫骨平台骨折的治疗理念也不断更新。除了注重骨折的治疗外, 同时也注意关节韧带、半月板等软组织的修复和治疗<sup>[6]</sup>。1985 年 Jennings 在胫骨平台骨折的治疗中采用了关节镜技术, 发现其创伤小、术野清晰, 且可早期明确观察关节内半月板及韧带等软组织的损伤情况, 同时镜下观察保证了关节面的准确复位, 且术后并发症少, 关节功能恢复较快。这一技术逐渐在临床得到了广泛的应用<sup>[7]</sup>。

本文将关节镜和微创技术结合起来治疗简单胫骨平台骨折取得了较好的疗效, 分析得出 AST 与 OST 相比有以下优点: (1) 关节镜具有诊断和治疗两方面的作用。可了解是否有半月板等软组织损伤, 并同时处理关节内合并伤。(2) 关节镜下操作可获得清晰的术野。直视下关节面复位, 指导螺钉的进钉方向及加压程度, 保证了骨折的正确复位和固定<sup>[8]</sup>。

(3) 手术在生理盐水的持续冲洗下进行, 减少了术野组织在空气中的暴露, 可降低局部感染的发生率。(4) 手术不切开关节囊, 切口小, 最大限度地减少了对关节干扰, 有利于骨折的早期愈合, 且术后膝关节功能恢复较快, 更符合胫骨平台骨折的治疗理念。Scheerlinck 等对 52 例胫骨平台骨折实施了关节镜及 X 线电机监控下的经皮复位内固定术, 其中采用经皮螺钉和/外固定架固定的 38 例患者中有 33 例被诊断出有关节内合并伤, 而后采用关节镜辅助下手术内固定治疗, 随访结果按 HSS 膝关节评分法满意率达到 94.7%。

本文 AST 组虽患者例数较少, 但无并发症发生, 疗效较满意。故作者认为关节镜等微创手术方法辅助治疗胫骨平台骨折更符合骨科领域的生物学微创理念和 BO 理念, 同时兼顾了 AO 的坚强内固定和早期功能锻炼原则, 值得进一步探讨和推广应用。

### 参考文献

- [1] Stevens DG, Beharry R, Mckee MD, et al. The long-term functional outcome of operatively treated tibial plateau fractures[J]. J Orthop Trauma, 2001, 15(5): 312-320.
- [2] Bernfeld B, Kligman M, Roffman M. Arthroscopic assistance for unselected tibial plateau fractures[J]. Arthroscopy, 1996, 12(5): 598-602.
- [3] 向秀根. 胫骨平台骨折手术治疗的临床分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(11): 1082-1083.
- [4] Yu B, Han K, Ma H, et al. Treatment of tibial plateau fractures with high strength injectable Calcium sulphate [J]. Int Orthop, 2009, 33(4): 1127-1133.
- [5] Liu YP, Yu GR. Posterolateral approaches for the treatment of tibial plateau fractures and total knee arthroplasty [J]. J Orthop Trauma, 2011, 25(7): e83-e84.
- [6] Hung SS, Chao EK, Chan YS, et al. Arthroscopically assisted osteosynthesis for tibial plateau fractures [J]. J Trauma, 2003, 54(2): 356-363.
- [7] 罗贝尔, 陈晓, 苏佳灿. 胫骨平台骨折治疗进展[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2011, 26(12): 1147-1148.
- [8] Kumar A, Whittle AP. Treatment of complex (Schatzker Type VI) fractures of the tibial plateau with circular wire external fixation: retrospective case review [J]. J Orthop Trauma, 2001, 14(5): 339-344.

(收稿日期: 2013-11-27 修回日期: 2014-01-15)

(上接第 1364 页)

- [7] Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J. The story of human cytomegalovirus and Cancer: increasing evidence and open questions[J]. Neoplasia, 2009, 11(1): 1-9.
- [8] Bonaros N, Mayer B, Schachner T, et al. CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a meta-analysis[J]. Clin Transplant, 2008, 22(1): 89-97.
- [9] Pavlopoulou ID, Syriopoulou VP, Chelioti H, et al. A comparative randomised study of valacyclovir vs. oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in renal transplant recipients[J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(9): 736-743.

- [10] Chadban S, Chan M, Fry K, et al. The CARI guidelines. Nutritional management of dyslipidaemia in adult kidney transplant recipients[J]. Nephrology (Carlton), 2010, 15 (Suppl 1): S62-S67.
- [11] 王瑞金, 王得新, 王佳伟, 等. 巨细胞病毒感染对内皮细胞凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1 mRNA 表达的影响[J]. 北京医学, 2006, 28(3): 139-141.
- [12] 凌芸, 杨瑞霞, 谢而付. 单纯疱疹病毒性脑炎患者相关抗体滴度分析及意义[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(2): 143-144.

(收稿日期: 2013-11-28 修回日期: 2014-01-28)