

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00212

• 综述 •

肾移植长期存活相关生物标志物的研究进展

张鑫, 王立明*

第二军医大学长征医院肾移植科, 上海 200003

[摘要] 如何维持长期良好的移植物功能是目前肾移植领域面临的最为突出的问题。鉴于现有诊断手段的种种缺陷, 其相关生物标志物的研究已在不同的生物学层面广泛开展, 且进展迅速。本文拟对近年来与肾移植长期存活相关的生物标志物的研究现状作简要综述。

[关键词] 肾移植; 生物学标志物; 慢性移植物失功; 慢性移植肾肾病; 长期存活

[中图分类号] R 692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)02-0212-04

Biomarkers for long-term survival of renal graft: recent progress

ZHANG Xin, WANG Li-ming*

Department of Organ Transplantation, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] How to maintain a good long-term graft function is currently the most prominent problem in renal transplantation. Due to inefficiency of the existing diagnostic tools, extensive studies have been made to search for novel biomarkers and have made rapid progression. Here we aimed to make a brief review of important biomarkers that have been shown relevant to the long-term outcome of renal graft.

[Key words] kidney transplantation; biological markers; chronic allograft dysfunction; chronic allograft nephropathy; long-term survival

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(2): 212-215]

近年来, 随着各种新型、高敏的分子生物学技术的应用, 在肾移植领域, 对新型生物标志物的研究在不同的生物学层面逐渐开展, 包括基因转录水平、蛋白质表达水平、细胞水平等^[1]。这些初步研究成果将有助于移植专业的临床医师提早预见而不是事后判断移植肾的各种临床变化, 从而能更早地调整免疫抑制方案, 改善移植肾的长期存活率。目前国内对外慢性移植物失功(chronic allograft dysfunction, CAD)或慢性移植肾肾病(chronic allograft nephropathy, CAN)及移植物长期存活相关生物标志物的研究主要集中在两个方面: 一是通过生物芯片技术从患者的血液、尿液及移植物组织标本中进行随机筛选, 根据不同组别间的谱系差异, 寻找有意义的生物标志物; 二是对一些相对有研究基础的生物标志物开展进一步研究, 以明确其与移植物功能及长期存活之间的相关性。本文就这两方面的最新研究进展综述如下。

1 筛选性研究

1.1 基因转录水平 Kurian等^[2]通过对肾移植术后患者的血液进行DNA芯片分析, 找到了2400个与轻度CAN相关及700个与中/重度CAN相关的基因位点。这些基因位点

也成为以后CAN研究的“候选”生物标志物。Scherer等^[3]同样应用基因芯片技术对一组肾移植受者进行全基因组检测, 结果表明术后3个月时一组与T、B淋巴细胞活化及免疫应答相关基因的高表达与术后6个月时发展为肾间质纤维化/肾小管萎缩(interstitial fibrosis/tubule atrophy, IFTA)有显著相关性。随后Bodonyi-Kovacs等^[4]对一组接受肾脏移植手术即刻(血流开通后15 min)获取的移植物进行活检, 用RT-PCR技术检测与炎症、免疫活化及抗凋亡等相关的15个基因的表达, 并将几个标志物组合在一起, 初步建立了一个mRNA水平的预测移植物长期存活与功能的标志物“检测谱”。该项工作也为将来CAN生物标志物的研究提供了一个新的方向。Koop等^[5]通过对移植肾的皮质进行mRNA测定, 发现层粘连蛋白 $\beta 2$ 和TGF- β 的mRNA在慢性环孢素A(CsA)中毒患者中的表达显著高于慢性排斥的患者。然而, 目前尚无研究表明其在外周血、尿标本中的鉴别意义。

1.2 蛋白质表达水平 Bañón-Maneus等^[6]首次通过双向凝胶电泳(2DE-DIGE)对肾移植受者的尿液进行分析, 成功建立了肾功能稳定的移植受者的尿蛋白谱系, 为以后探索病理状态下蛋白质标记提供了基线参照。随后, 该研究小组在与

[收稿日期] 2011-06-02 [接受日期] 2011-12-09

[基金项目] 上海市科委基础研究重点项目(11JC1416100)。Supported by Key Basic Research Program of Shanghai Science and Technology Commission(11JC1416100)。

[作者简介] 张鑫, 第二军医大学临床医学专业八年制2005级学员。E-mail: czzx86@163.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81885742, E-mail: wt2530@yahoo.com.cn

不同阶段的CAD患者的比对研究中发现了19个与IFTA相关的蛋白。该研究不仅为CAD标志物的研究提供了一种新方法,同时也为进一步深入研究各标志物在CAD过程中的确切机制奠定了基础。Quintana等^[7]则通过无标记的定量蛋白质组分析,成功鉴定了一组在CAD患者中特异性表达的蛋白质谱系。通过与生物信息学的结合,Kurian的研究小组应用蛋白质芯片技术从外周血中鉴定出509个与中/重度CAN相关的蛋白标志物^[2]。

1.3 抗体水平 Hu等^[8]通过抗体芯片技术对肾移植后不同状态的患者尿液进行筛查,结果表明急性排斥反应(acute rejection, AR)、急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)、BK病毒性肾病及CAN时,伴随尿液中一组细胞因子/趋化因子的水平上调。进一步研究表明,在急性肾损伤时, γ 干扰素诱导蛋白10(IFN- γ -induced protein of 10 000, IP-10)和 γ 干扰素诱导的单核因子(monokine induced by IFN- γ , MIG)的表达明显升高,而巨噬细胞炎症蛋白1 δ (macrophage inflammatory protein-1 δ , MIP-1 δ)和骨保护素(osteoprotegerin, OPG)则与慢性移植损伤高度相关^[9]。通过以上4个生物标志物,可以敏感地鉴别临床急性与慢性移植肾损伤。

2 针对性研究

2.1 趋化因子类 移植肾的长期存活与受者的免疫功能状态密切相关,因此,在发生慢性排斥反应等临床状况时,作为免疫反应参与者的趋化因子的表达往往会发生改变。

2.1.1 IP-10 作为CXC家族的重要成员,IP-10是淋巴细胞发生定向迁徙和募集的重要条件,在炎症浸润、细胞迁移和移植排斥反应中起重要的作用^[10]。早先有研究显示,肾移植前血浆高水平IP-10往往提示移植长期预后不良^[11]。Matz等^[12]通过检测一组肾移植受者尿液中IP-10的mRNA和蛋白质表达水平,发现其水平与移植术后6个月时的移植功能存在显著负相关,提示IP-10可能是肾移植后长期预后不佳的一个可能标志物。Matl等^[13]对肾移植术后3个月的受者进行程序性肾穿刺活检,RT-PCR检测了T细胞激活分泌调节因子(regulated on activation in normal T-cell expressed and secreted, RANTES)、IP-10、C3、CD3及CD20等细胞因子和趋化因子的表达情况。结果表明,3个月时移植组织中IP-10的高表达与移植术后1年的移植存活有显著的负相关,提示IP-10 mRNA可以作为早期预测移植失功的生物标志物。

对于IP-10在移植排斥反应中的作用,早先研究发现它是抗原特异性T细胞的主要趋化剂,所以也被认为是排斥反应进入特异性反应阶段的标志^[8]。但最近有研究表明,IP-10亦可以通过趋化CXCR3⁺的调节性T(Treg)细胞起到抑制炎症反应的作用^[14]。因此IP-10对效应T细胞和Treg细胞均有趋化效应。我们推测,或许是由于其对两种细胞的趋化程度不同导致了IP-10与移植存活之间的负相关,这尚需进一步的实验研究加以证实。

2.1.2 MIG MIG和IP-10都依赖于IFN- γ 的分泌,同属于CXCR3结合趋化因子,存在于移植体内激活的免疫细胞中。

和IP-10一样,MIG作为早期反应趋化因子在靶器官中表达的增加,就会趋化CXCR3⁺Th1细胞迁移至相应靶组织,造成组织损伤^[8]。亚临床的小管炎与晚期IFTA的发生密切相关^[15]。因此,早期诊断亚临床小管炎对于提高肾移植的长期存活率有重要意义。Schaub等^[16]的研究表明,尿液中CXCL9和CXCL10的水平与亚临床小管损伤的发生及严重程度有显著相关性,提示其可能作为筛选亚临床小管损伤的无创检测手段。近年来,有些学者提出,联合应用MIG和IP-10作为早期评估移植失功的标志物,可以显著提高诊断的准确性^[17]。由此,我们推断,IP-10和MIG不仅是一个早期预测的诊断标志物,同时也可能为研发新的免疫抑制剂及相关药物提供可行的作用靶点。

2.1.3 CC趋化因子配体2(CCL2) 作为最早被鉴定的CC类趋化因子之一,CCL2在炎症、肿瘤等相关疾病的研究已相当深入,但在移植免疫中的研究并不多。Ho等^[18]通过一项111例肾移植受者的前瞻性队列研究,用ELISA和免疫比浊法测定尿液中CCL2、CXCL9、CXCL10和 α_1 -微球蛋白的水平,结果表明,术后6个月时的CCL2水平与24个月时的IFTA及移植失功相关,通过多因素分析显示,尿液中4个标志物中只有CCL2的水平与晚期的移植功能相关。由于CCL2的相关研究并不多,故其确切作用有待进一步证实。

2.2 肾脏损伤因子-1(KIM-1) KIM-1作为一种跨膜蛋白,在正常人及动物肾脏中几乎无表达,其主要功能是负责清除损伤的肾小管中残余碎片。有研究表明在肾脏受到缺血损伤后12h内,新生的小管上皮的修复开始之前,即有尿液中KIM-1的表达和分泌^[19]。作为CAN的一种病理类型,钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)慢性中毒的大鼠尿液中可以检测到显著高表达的KIM-1^[20]。最近,Nogare等^[21]通过对59例进行移植肾活检的患者作KIM-1 mRNA的定量检测,结果表明与ATN、AR及ATN合并AR3种病理类型相比,CNI类药物慢性中毒与IFTA者的KIM-1的表达明显为高,提示KIM-1可能是与CNI中毒及IFTA相关的小管损伤的标志物。而Szeto等^[22]亦发现与对照组、AR组及其他病理类型相比,IFTA组的KIM-1的表达最高,且在随后的随访过程中证实KIM-1与肾功能的水平有良好的相关性,提示KIM-1可作为一个评估肾功能长期存活的标志物。高血糖作为肾脏损伤的一个独立的危险因素与KIM-1的表达亦有相关性。最新的一项包含170例肾移植术后患者的研究显示,即使肌酐水平相同,糖尿病患者的尿液中KIM-1的水平仍高于非糖尿病患者^[23],提示KIM-1是一个潜在的预测肾脏功能的标志物,尤其对于高血压、糖尿病等肾损伤的高危人群。

2.3 结缔组织生长因子(CTGF) 作为一种促纤维化的细胞因子,CTGF在包括肾脏在内的全身许多脏器的纤维化过程中发挥重要作用。体外实验研究表明,CTGF可在没有TGF- β 的存在下独立地诱导上皮细胞间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[24]。研究还发现,与单侧肾切除及无排斥反应存在的同基因移植相比,同种异体肾移植的小鼠的移植体及血液中CTGF的表达明显较高,且与肾功能(肌酐水平)有显著相关性^[24]。在肾移植患者体内,血液

和尿液中的 CTGF 水平均较幼年对照人群为高,且与活检的 CAN 的病理结果相关^[24]。Bao 等^[25]随后通过 Ci-ELISA 方法检测肾移植受者尿液中的 CTGF,发现其水平的变化与血清肌酐及移植组织学的变化有显著相关性,并且为快速检测尿液中的 CTGF 提供了一种可行的方法。最新的研究显示,无论在基因还是蛋白质水平,在 CAN 患者的移植、血液及尿液中的 CTGF 的表达均高于正常对照组,且在病程的早期即出现,并与 CAN 的进展密切相关^[26-27],这进一步证实 CTGF 在 CAN 早期诊断中的价值。以上研究结果提示,CTGF 不仅是一个早期预测 CAN 的生物标志物,同时亦可能是一个干预移植纤维化的潜在靶点。

2.4 纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1) PAI-1 在肾脏纤维化中的作用早有报道^[28],近年来,其在 CAD 中的作用也有相应研究。Chang 等^[29]发现,肾移植术后早期血浆中 PAI-1 的水平与移植肾损伤指数(CADI)及血肌酐浓度呈显著相关性,提示 PAI-1 可能为预测 CADI 可行的生物标志物。然而, Azarpira 等^[30]通过 PCR 及 RFLP 分析显示,PAI-1 基因多态性与肾移植受者发生 CAD 无相关性。其在 CAD 中的早期诊断价值有待进一步大样本的研究证实。

2.5 血清可溶性 CD30(sCD30) sCD30 是一种表达于 T 淋巴细胞膜表面的糖蛋白。国内曾有研究显示,肾移植术前患者血、尿 sCD30 水平显著高于术后^[31],发生移植肾慢性排斥反应的受者其 sCD30 表达水平显著高于无慢性排斥组^[32]。前瞻性研究表明,sCD30 水平与慢性排斥反应的发生率显著正相关,并且较群体反应性抗体(PRA)的敏感性更高^[33]。Delgado 等^[34]通过荧光微球法检测血液中 sCD30 的水平,并进行了一项随访 5 年的前瞻性 RCT 试验,结果表明肾移植术后早期血液中 sCD30 的水平升高是移植肾长期存活的一个独立危险因素,提示血浆 sCD30 可以作为 CAD 一个可行的生物标志物。

2.6 Treg 细胞相关基因 Treg 细胞在介导移植后免疫耐受及移植肾长期存活中发挥重要作用。有研究表明,与移植后长期肾功能稳定的受者相比,发生慢性排斥反应者中 Treg 细胞相关基因的表达显著偏低^[35],提示该组基因可能作为潜在的标志物,实现对慢性排斥的高危人群与达到移植肾耐受者的鉴别。最近,Iwase 等^[36]通过检测血浆中 Treg 免疫功能相关的基因表达,发现较肾功能稳定者,慢性排斥反应的肾移植受者呈现 Foxp3、趋化因子受体 7 及颗粒酶 B 的显著低表达,及 Toll 样受体 4、蛋白酶体亚单位 $\beta 10$ 的高表达,而以 Foxp3 的相关性最强,提示其可能成为早期预警、筛选排斥高危人群的生物标志物。

2.7 其他 TNF- α 是由巨噬细胞、辅助性 T 细胞、自然杀伤细胞、B 细胞等分泌的一种细胞因子。Sonkar 等^[37]研究发现,与移植肾功能稳定的患者相比,在发生急性或慢性排斥反应时,血液中 TNF- α 的水平呈现出与病理结果显著相关的升高,并提出以 45 pg/ml 作为诊断急性或慢性排斥反应的临界值。基质金属蛋白酶(MMPs)、CD40L 等由于近年来的研究报道不多,在此不一一赘述。

3 小结

虽然有关生物标志物的研究进展迅速、成果突出,对临

床诊断、治疗移植物的各种病变极具潜在指导意义,但就目前的研究现状,我们认为还存在诸多不足:(1)在生物标志物的筛查性研究中,“候选”标志物的数量过于庞大,检测技术相对繁杂,难以适应临床的需要;(2)由于基因表达存在时间特异性,各个生物标志物在血液或尿液中出现的时间不同,故这些标志物在病程中的变化特点尚不完全明确;(3)在 CAD 标志物的研究中,其鉴别各种不同病理类型的特异性差,而对于造成 CAD 的各种病因之间,如慢性排斥、CNI 药物中毒、复发或新发肾小球疾病的临床治疗策略是完全不同的;(4)目前大多数的研究多集中于西方人群的数据,在汉族人中尚无类似的系统研究报告。

因此,为尽早诊断和治疗 CAD 或 CAN 从而提高移植肾远期存活率,建立符合国人特点、能够鉴别各种不同移植肾病理类型和反映移植肾免疫状态、临床简便实用的生物标志物检测谱显得十分迫切和必要。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Bestard O, Cruzado J M, la Franquesa M, Grinyó J M. Biomarkers in renal transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010, 15: 467-473.
- [2] Kurian S M, Heilman R, Mondala T S, Nakorchevsky A, Hewell J A, Campbell D, et al. Biomarkers for early and late stage chronic allograft nephropathy by proteogenomic profiling of peripheral blood[J]. *PLoS One*, 2009, 4: e6212.
- [3] Scherer A, Gwinner W, Mengel M, Kirsch T, Raulf F, Szustakowski J D, et al. Transcriptome changes in renal allograft protocol biopsies at 3 months precede the onset of interstitial fibrosis/tubular atrophy (IF/TA) at 6 months[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 2567-2575.
- [4] Bodonyi-Kovacs G, Putheti P, Marino M, Avihingsanon Y, Ukunis M E, Monaco A P, et al. Gene expression profiling of the donor kidney at the time of transplantation predicts clinical outcomes 2 years after transplantation[J]. *Hum Immunol*, 2010, 71: 451-455.
- [5] Koop K, Bakker R C, Eikmans M, Baelde H J, de Heer E, Paul L C, et al. Differentiation between chronic rejection and chronic cyclosporine toxicity by analysis of renal cortical mRNA[J]. *Kidney Int*, 2004, 66: 2038-2046.
- [6] Bañón-Maneus E, Diekmann F, Carrascal M, Quintana L F, Moya-Rull D, Bescós M, et al. Two-dimensional difference gel electrophoresis urinary proteomic profile in the search of non-immune chronic allograft dysfunction biomarkers[J]. *Transplantation*, 2010, 89: 548-558.
- [7] Quintana L F, Campistol J M, Alcolea M P, Bañón-Maneus E, Sol-González A, Cutillas P R. Application of label-free quantitative peptidomics for the identification of urinary biomarkers of kidney chronic allograft dysfunction[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2009, 8: 1658-1673.
- [8] Hu H, Aizenstein B D, Puchalski A, Burmania J A, Hamawy M M, Knechtle S J. Elevation of CXCR3-binding chemokines in

- urine indicates acute renal-allograft dysfunction [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4: 432-437.
- [9] Hu H, Kwun J, Aizenstein B D, Knechtle S J. Noninvasive detection of acute and chronic injuries in human renal transplant by elevation of multiple cytokines/chemokines in urine [J]. *Transplantation*, 2009, 87: 1814-1820.
- [10] Zhao D X, Hu Y, Miller G G, Luster A D, Mitchell R N, Libby P. Differential expression of the IFN-gamma-inducible CXCR3-binding chemokines, IFN-inducible protein 10, monokine induced by IFN, and IFN-inducible T cell alpha chemoattractant in human cardiac allografts: association with cardiac allograft vasculopathy and acute rejection [J]. *J Immunol*, 2002, 169: 1556-1560.
- [11] Rotondi M, Rosati A, Buonamano A, Lasagni L, Lazzeri E, Pradella F, et al. High pretransplant serum levels of CXCL10/IP-10 are related to increased risk of renal allograft failure [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4: 1466-1474.
- [12] Matz M, Beyer J, Wunsch D, Mashreghi M F, Seiler M, Pratschke J, et al. Early post-transplant urinary IP-10 expression after kidney transplantation is predictive of short- and long-term graft function [J]. *Kidney Int*, 2006, 69: 1683-1690.
- [13] Matl I, Hribova P, Honsova E, Brabcova I, Viklicky O. Potential predictive markers in protocol biopsies for premature renal graft loss [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2010, 33: 7-14.
- [14] Hoerning A, Koss K, Datta D, Boneschansker L, Jones C N, Wong I Y, et al. Subsets of human CD4⁺ regulatory T cells express the peripheral homing receptor CXCR3 [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41: 2291-2302.
- [15] Moreso F, Ibernón M, Gomà M, Carrera M, Fulladosa X, Hueso M, et al. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6: 747-752.
- [16] Schaub S, Nickerson P, Rush D, Mayr M, Hess C, Golian M, et al. Urinary CXCL9 and CXCL10 levels correlate with the extent of subclinical tubulitis [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9: 1347-1353.
- [17] Brouard S, Souillou J P. Pre-transplant serum level of CXCL9 as a biomarker of acute rejection and graft failure risk in kidney transplantation [J]. *Transpl Int*, 2010, 23: 461-462.
- [18] Ho J, Rush D N, Gibson I W, Karpinski M, Storsley L, Bestland J, et al. Early urinary CCL2 is associated with the later development of interstitial fibrosis and tubular atrophy in renal allografts [J]. *Transplantation*, 2010, 90: 394-400.
- [19] Ichimura T, Asseldonk E J, Humphreys B D, Gunaratnam L, Duffield J S, Bonventre J V. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118: 1657-1668.
- [20] Pérez-Rojas J, Blanco J A, Cruz C, Trujillo J, Vaidya V S, Uribe N, et al. Mineralocorticoid receptor blockade confers renoprotection in preexisting chronic cyclosporine nephrotoxicity [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292: F131-F139.
- [21] Nogare A L, Joelsons G, Pedroso J A, Veronese F J, Gonçalves L F, Manfro R C. Quantitative analyses of kidney injury molecule-1 messenger RNA in kidney transplant recipients with graft dysfunction [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42: 473-474.
- [22] Szeto C C, Kwan B C, Lai K B, Lai F M, Chow K M, Wang G, et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5: 2329-2337.
- [23] Malyszko J, Koc-Zorawska E, Malyszko J S, Mysliwiec M. Kidney injury molecule-1 correlates with kidney function in renal allograft recipients [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42: 3957-3959.
- [24] Cheng O, Thuillier R, Sampson E, Schultz G, Ruiz P, Zhang X, et al. Connective tissue growth factor is a biomarker and mediator of kidney allograft fibrosis [J]. *Am J Transplant*, 2006, 40: 6: 2292-2306.
- [25] Bao J, Tu Z, Wang J, Ye F, Sun H, Qin M, et al. A novel accurate rapid ELISA for detection of urinary connective tissue growth factor, a biomarker of chronic allograft nephropathy [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40: 2361-2364.
- [26] 罗光恒, 孙兆林, 夏术阶. 慢性移植性肾病大鼠尿液中结缔组织生长因子的检测价值 [J]. *中华医学杂志*, 2010, 90: 1999-2003.
- [27] Yue L, Xia Q, Luo G H, Lu Y P. Urinary connective tissue growth factor is a biomarker in a rat model of chronic nephropathy [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42: 1875-1880.
- [28] Eddy A A. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283: F209-F220.
- [29] Chang H R, Yang S F, Lian J D, Lin J C, Wen M C, Chen Y T, et al. Prediction of chronic allograft damage index of renal allografts using serum level of plasminogen activator inhibitor-1 [J]. *Clin Transplant*, 2009, 23: 206-212.
- [30] Azarpira N, Bagheri M, Raisjalali G A, Aghdaie M H, Behzadi S, Salahi H, et al. Angiotensinogen, angiotensin converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism in chronic allograft dysfunction [J]. *Mol Biol Rep*, 2009, 36: 909-915.
- [31] 曾章新, 邓章彬, 王栋, 王庆华, 谭建明, 王水良, 等. ELISA定量测定 sCD30 的方法学评价与临床应用 [J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28: 1017-1018.
- Zeng Z X, Deng Z B, Wang D, Wang Q H, Tan J M, Wang S L, et al. ELISA in quantitative assay of sCD30: methodological evaluation and clinical application [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2007, 28: 1017-1018.
- [32] 吴家清, 赵明, 李留洋, 刘东, 肖晓山, 郑克立. sCD30 表达与移植肾慢性排斥反应的关系 [J]. *广东医学*, 2008, 29: 1856-1858.
- [33] Weimer R, Süsal C, Yildiz S, Staak A, Pelzl S, Renner F, et al. Post-transplant sCD30 and neopterin as predictors of chronic allograft nephropathy: impact of different immunosuppressive regimens [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6: 1865-1874.
- [34] Delgado J C, Pavlov I Y, Shihab F S. Post-transplant increased levels of serum sCD30 is a marker for prediction of kidney allograft loss in a 5-year prospective study [J]. *Transpl Immunol*, 2009, 22(1-2): 1-4.
- [35] Alvarez C M, Opelz G, Garcia L F, Süsal C. Expression of regulatory T-cell-related molecule genes and clinical outcome in kidney transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2009, 87: 857-863.
- [36] Iwase H, Kobayashi T, Kodera Y, Miwa Y, Kuzuya T, Iwasaki K, et al. Clinical significance of regulatory T-cell-related gene expression in peripheral blood after renal transplantation [J]. *Transplantation*, 2011, 91: 191-198.
- [37] Sonkar G K, Singh R G. Evaluation of serum tumor necrosis factor alpha and its correlation with histology in chronic kidney disease, stable renal transplant and rejection cases [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2009, 20: 1000-1004.