

· 临床研究 ·

川崎病患儿白介素-34的临床意义

陈彩霞, 盈竞男, 王世霞, 高小清

南京医科大学第二附属医院儿童医学中心, 江苏 南京 210011

[摘要] 目的:探讨川崎病(Kawasaki disease, KD)患者急性期血清中白介素34(interleukin 34, IL-34)的表达及意义。方法:选取KD患者40例,同期匹配健康儿童30例作为对照组,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中IL-34、N-端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP),并常规检查血常规、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血沉等;采用相关分析法分析IL-34与患者临床资料指标的关系以及与NT-proBNP表达的相关性。结果:KD患者急性期血清IL-34、NT-proBNP水平均较正常对照组增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);KD冠状动脉病变组(CAL组)急性期的血清IL-34水平与无冠状动脉病变组(NCAL组)的相比较,差异有统计学意义;KD急性期血清IL-34和hs-CRP、NT-proBNP水平之间呈正相关(分别是 $r=0.531, P < 0.001$; $r=0.781, P < 0.001$),血清IL-34和血白细胞、血小板、血沉无相关性(r 分别为0.299, 0.099, 0.302, $P > 0.05$)。结论:IL-34可能参与KD的致病过程;IL-34和NT-proBNP、hs-CRP检测指标一样可较好诊断KD,并预测KD的冠脉损害程度。

[关键词] 川崎病;白介素-34;冠状动脉病变

[中图分类号] R735.7

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)05-746-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20190525

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种好发于5岁以下小儿的急性发热出疹性疾病,系炎症反应过度激活的免疫性疾病,全身性中、小血管炎,冠状动脉病变(coronary artery lesion, CAL)发生率约15.9%,表现为3个特征性联合过程:坏死性动脉炎、亚急性/慢性血管炎和肌成纤维细胞增生或狭窄^[1]。心肌梗死常见于发病后的第1年。虽然大多数KD患儿冠脉可以重塑至冠脉内径正常,但是尤其是中等和大的冠脉瘤,常常伴有腔内肌纤维增生、壁内和血管腔的血栓以及血管活动性异常,故KD患儿是否发生CAL是影响其预后的根本因素,探索引起KD免疫损害的机制并给予靶向治疗尤为重要。

白介素-34(interleukin 34, IL-34)是新发现的白介素,它与巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)拥有共同的受体,其生物学功能主要是刺激单核细胞-巨噬细胞的增殖与分化、诱导多种细胞因子和趋化因子生成和释放,具有调节髓样细胞生长分化,加速破骨细胞形成等功能;同时还具有诱导免疫耐受的潜能^[2]。IL-34是否参与KD血管损伤过程、在KD疾病发病中的作用以及与其他炎症因子在KD发病中的相互关系,目前尚无定论。本研究通过检测KD患者急性期血清IL-34、氨基末端脑钠肽(N-terminal pro

brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平,并分析IL-34与患者临床资料指标、NT-proBNP的关系,旨在探讨IL-34在诊断KD以及并发CAL方面的意义。

1 对象和方法

1.1 对象

2014年12月—2017年12月收住的KD患儿40例(KD组),男25例、女15例,年龄(3.32 ± 0.63)岁,均符合川崎病的诊断标准^[3]。排除其他发热性疾病,如猩红热、葡萄球菌皮肤烫伤样综合征、中毒性休克综合征、细菌性颈部淋巴结炎、药物超敏反应、EB病毒感染、腺病毒感染、麻疹、败血症、幼年特发性关节炎等。40例患儿根据超声心动图的结果分为冠状动脉受损组(16例, CAL组)及非受损组(24例, NCAL组);另收集本院同期健康体检儿童30例作为对照组。纳入的受试对象在性别、年龄一般资料方面差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 方法

采集KD患儿急性期(病程的第5~7天)晨起空腹静脉血5 mL,乙二胺四乙酸抗凝,对照组门诊体检当日采血。标本采集后30 min内离心,分离后血浆样本-80℃冰箱冻存,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清IL-34、NT-proBNP表达

水平, ELISA 试剂盒购于美国 Roche 公司, 操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。并常规进行血常规, 超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和血沉检查。

1.3 统计学方法

用 SPSS19 统计软件进行统计学分析, 计量资料结果都以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间差异用方差分析, LSD 法和 SNK 法(方差齐性时)、Dunnett's T₃(方差不齐时)。变量间的相关分析采用 Pearson 相关分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IL-34 和 NT-proBNP 的水平测定结果及比较

IL-34 在 KD 患者急性期血清中较正常对照组显著增高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, 表 1); 不同组间(CAL 组/NCAL 组)IL-34 水平的差异有统计学意义[(31.319 ± 3.188) pg/mL vs. (138.376 ± 17.030)

pg/mL, $P < 0.05$]。NT-proBNP 在川崎病患者急性期血清中表达较正常对照组显著增高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, 表 1); 不同组间(CAL 组/NCAL 组)NT-proBNP 水平的差异有统计学意义[(503.393 ± 146.806) ng/L vs. (1 022.723 ± 205.942) ng/L, $P < 0.05$]。

2.2 KD 患者急性期 IL-34 水平和临床各指标(血沉和 hs-CRP、白细胞、血小板、NT-proBNP 等)相关性分析

将 KD 患者急性期血清 IL-34 水平和临床病例资料进行相关性分析, 发现 IL-34 和 hs-CRP 存在显著的相关性($r=0.531, P < 0.001$), KD 患者急性期血清 IL-34 水平与 NT-proBNP 相关性分析, 发现 IL-34 与 NT-proBNP 表达水平也具有一定相关性($r=0.781, P < 0.001$); 与血沉 ESR($r=0.302, P=0.058$)、白细胞($r=0.299, P=0.061$), 血小板($r=0.099, P=0.544$), 均未见明显相关性。

表 1 两组 IL-34 和临床急性炎症性指标的比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-34(pg/mL)	NT-proBNP(ng/L)	hs-CRP(mg/L)	ESR(mm)	WBC($\times 10^9/L$)	血小板($\times 10^9/L$)
对照组	30	5.572 ± 1.513	119.706 ± 26.795	5.003 ± 2.595	7.267 ± 2.333	9.031 ± 2.659	100.547 ± 50.341
KD 组	40	74.142 ± 54.210*	711.125 ± 308.887*	95.854 ± 30.763*	51.800 ± 10.451	17.630 ± 2.532	175.350 ± 59.068

与对照组比较, * $P < 0.001$ 。

3 讨论

KD 目前诊断主要依靠临床表现, 缺乏特异性的诊断方法, 容易误诊误治, 其最大危害为并发 CAL, 导致冠状动脉血栓形成、狭窄、闭塞、瘘、内膜增厚、动脉重塑、动脉瘤以及瘢痕形成, 甚至猝死。伴有 CAL 者急性期后的很长时间内存在持续的轻度炎症反应^[4]、血管内膜增厚、血管内皮细胞功能障碍、氧化应激及血脂异常等^[4-5]有可能是远期动脉粥样硬化的危险因素。有学者认为 <40 岁成人急性冠状动脉综合征中来自 KD 冠状动脉瘤的占 5%^[1]。因此, 早期诊断是关键, 积极探索一种简便有效, 特异性、敏感度强的诊断方法显得分外重要。

本研究结果显示 KD 患者急性期血清 IL-34 水平明显高于健康对照组($P < 0.001$), CAL 组明显高于 NCAL 组。IL-34 是由 241 个氨基酸组成二聚体蛋白, 内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、神经、肝脏、肠上皮细胞等在特定条件下均可分泌 IL-34, 其广泛表达于人体组织, 包括心脏、脑、肺、肝、肾、脾、胸腺、睾丸、卵巢、小肠、前列腺及结肠, 最丰富的是脾脏^[2]。IL-34 与 M-CSF 相似, 通过与集落刺激因子 1 受体(CSF-1R)结合, 使细胞外信号调节激酶-1 及激酶

-2 磷酸化, 刺激单核-巨噬细胞系统增殖与分化, 近年来研究表明 IL-34 和多种自身免疫性疾病以及炎症性疾病密切相关, 如类风湿关节炎、溃疡性结肠炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮、冠心病等。Chemel 等^[6]认为在类风湿关节炎患者 TNF- α 和 IL-1 β 通过 NF- κ B 和 JNK 通路途径呈剂量-时间依赖性刺激 IL-34 生成; Stephanie 等^[7]认为, 在炎症性肠病患者固有层和肠上皮细胞 TNF- α 通过 NF- κ B 途径刺激 IL-34 的生成水平, 有研究认为, IL-34 参与干燥综合征和系统性红斑狼疮的发病机制^[8-9]。在冠心病患者中, IL-34 与冠状动脉狭窄严重程度有关, 且与炎症指标 C 反应蛋白呈显著正相关^[10]。刘庆艳等^[11]认为 IL-34 可能通过调控巨噬细胞对脂蛋白的摄取功能而参与调控动脉粥样硬化的发生、发展。目前, 还没有 IL-34 在川崎病方面的相关报道。

本研究还发现 IL-34 和 NT-proBNP、hs-CRP 的水平呈正相关。KD 患儿即使没有 CAL 也会出现心肌细胞肥大、变性、排列杂乱及间质纤维化等微循环障碍, 合并 CAL 组的心肌细胞损伤不仅与冠脉系统的大血管病变有关, 还可能与末梢小冠脉狭窄引起的微循环障碍有关, 本研究也提示 NCAL 组、CAL 组和对照组相比, NCAL 组和 CAL 组相比 NT-proBNP

均有显著性差异,提示 NT-proBNP 能够反映 KD 的冠脉损害程度,同卢慧玲等^[12]报道一致;Hs-CRP 是肝细胞合成的一种急性时相蛋白,能够反映疾病的严重程度,如果呈现强阳性提升病情严重,并且常预示预后不良,其具有激活补体和促进粒细胞及巨噬细胞的吞噬作用,导致血管渗透性增加和血管炎性反应,同张春雨等^[13]报道 hs-CRP 水平能够反映 KD 的冠脉损害程度^[14];但是,本研究发现 IL-34 和血沉、白细胞计数、血小板无明显相关性,这可能是由于血沉受影响的因素多,如饮食或抽血后放置时间过长;白细胞的高低与血管炎症程度密切相关,但是若白细胞减少常常提示病情严重,预后不佳;KD 患儿的小血小板多在病程的第 2 周开始上升,但是少数 KD 患儿可以出现血小板减少,需注意 KD 并发 KD 休克综合征或噬血细胞综合征可能,后者病情凶险,预后差。所以,不能简单以血沉、血小板、白细胞等实验数据来反映冠脉病变的严重程度。

综上所述,本文推测 IL-34 在 KD 急性期中可能通过诱导单核-巨噬细胞增殖与分化;同时通过体内复杂的体液免疫或细胞免疫网络促进促炎因子,促进多种细胞因子等的生成和分泌,使 NT-proBNP、hs-CRP 表达上调,参与 KD 血管炎症反应的发生发展。因此,认为 IL-34 和 NT-proBNP、hs-CRP 一样^[12-13],可能作为诊断 KD 的一项指标之一,并且可能对预测 KD 冠状动脉病变有一定指导作用,为 KD 的远期预后提供一定预测价值,当然,由于本研究样本量偏小,尚未研究组织中 IL-34 表达情况,也没有研究治疗前后 IL-34 的变化,这些都有待于增加样本量,以及建立动物模型、细胞水平进行相关基础实验,以进一步探讨 IL-34 在 KD 发病机制中的作用。

[参考文献]

- [1] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki Disease: a scientific statement for health professionals from the American heart association [J]. *Circulation*, 2017, 135(17):e927-e999
- [2] Guillonneau C, Bezie S, Aneqon I. Immunoregulatory properties of the cytokine IL-34 [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(14):2569-2586
- [3] 胡亚美 江载芳. 诸福棠实用儿科[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2002:698-705
- [4] Cheung YF. Vascular health late after Kawasaki disease: implications for accelerated atherosclerosis [J]. *Korean J Pediatr*, 2014, 57(11):472-478
- [5] Mozos I, Luca CT. Crosstalk between oxidative and nitrosative stress and arterial stiffness [J]. *Curr Vase Pharmacol*, 2017, 15(5):446-456
- [6] Chemel M, Le Goff B, Brion R, et al. Interleukin 34 expression is associated with synovitis severity in rheumatoid arthritis patients [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(1):150-154
- [7] Stephanie Z, Gisele LM, Madeleen B, et al. Interleukin 34: a new modulator of human and experimental inflammatory bowel disease [J]. *Clin Sci(Lond)*, 2015, 129(3):281-290
- [8] Ciccica F, Alessandro R, Rodolico V, et al. IL-34 is overexpressed in the inflamed salivary glands of patients with Sjogren's syndrome and is associated with the local expansion of pro-inflammatory CD14(bright)CD16+ monocytes [J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2013, 52(6):1009-1017
- [9] Wang H, Cao J, Lai X. Serum interleukin-34 levels are elevated in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Molecules*, 2016, 22(1):e35
- [10] Li Z, Jin D, Wu Y, et al. Increased serum interleukin-34 in patients with coronary artery disease [J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(5):1886-1870
- [11] 刘庆艳,白静,申文彬,等. 白细胞介素 34 对巨噬细胞脂质摄取可能机制的研究 [J]. *中华老年心脑血管杂志*, 2016, 18(12):1298-1300
- [12] 卢慧玲,刘亚萍,胡秀芬. N 端脑钠肽前体在早期预测川崎病冠状动脉病变中的意义 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(4):300-303
- [13] 张春雨,刘丽丽,廖莹,等. 血浆前白蛋白联合 C-反应蛋白对川崎病患儿冠状动脉病变的预测 [J]. *北京大学学报*, 2013, 45(2):207-210

[收稿日期] 2018-04-13