

## 血浆细胞因子对儿童过敏性紫癜预后的影响

吴峤微,赵丽萍

(南京医科大学附属无锡市人民医院儿童重症监护室,江苏 无锡 214023)

**[摘要]** 目的:观察分析过敏性紫癜(HSP)患儿血浆细胞因子白细胞介素(IL)-6、8、10和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平对病情预后即肾损害和紫癜复发的影响。方法:回顾性分析2010~2011年HSP不同预后的56例患儿,将其分为对照组(HSP患儿无复发及肾炎,31例)、紫癜性肾炎组(HSPN,20例)、复发组(即在随访1年内发生紫癜复发但未出现HSPN,5例),进行相关分析。结果:HSPN组和复发组的血清IL-6、IL-8值均高于对照组( $P < 0.05$ ),该两组组间比较无差异( $P > 0.05$ )。HSPN组的IL-10值高于对照组和复发组( $P < 0.05$ ),后两者组间比较并无统计学差异( $P > 0.05$ )。复发组TNF- $\alpha$ 值高于对照组( $P < 0.05$ );HSPN组与对照组、复发组比较无差异( $P > 0.05$ )。讨论:血清IL-6、IL-8、IL-10值对监测HSP病情的发展及预后具有显著临床意义。

**[关键词]** 过敏性紫癜预后;IL-6;IL-8;IL-10;TNF- $\alpha$

**[中图分类号]** R554.6

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2013)02-265-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20130229

过敏性紫癜(henoch schonlein purpura, HSP),是儿科常见的一种全身性血管炎性疾病,临床主要表现为非血小板减少性紫癜、关节炎或关节痛、腹痛、消化道出血及肾炎。然而该病的确切病因和发病机制尚未明了,仍是目前探讨的热点。本病大多数是自限性疾病,但有部分患儿发生紫癜复发,出现紫癜性肾炎(henoch-schonlein purpura nephritis, HSPN),严重者进展为慢性肾功能不全甚至终末肾,影响预后。近年来众多资料表明,HSP和HSPN的发病与免疫反应有关,存在着多种炎症及促炎症细胞因子的失调,并认为细胞因子的调节异常在HSP和HSPN中扮演重要角色<sup>[1]</sup>。本文通过检测过敏性紫癜患儿血清中白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-10和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )来了解这些炎症介质对于过敏性紫癜预后方面即病情反复和肾损害之间的影响意义。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

收集自2010~2011年在本院肾脏科住院的HSP患儿56例,其中男33例,女23例,年龄3~12岁,平均年龄( $6.7 \pm 2.8$ )岁,所选患儿均符合HSP诊断标准,并随访1年得出是否存在紫癜复发或发生HSPN。HSPN诊断标准参考中华医学会儿科学分会肾脏病学组2009年制定的紫癜性肾炎诊治循证指南<sup>[2]</sup>。

#### 1.2 方法

将患儿分为3组,①对照组,HSP患儿无复发及肾炎,31例;②HSPN组,20例;③复发组,即在随访1年内发生紫癜复发但未出现HSPN,5例。入选患儿均入院后查尿常规、血肌酐、尿素氮,并用ELISA法测定血清IL-6、IL-8、IL-10和TNF- $\alpha$ 。血清IL-6、IL-8、IL-10和TNF- $\alpha$ 的参考值分别为 $< 15$  pg/ml、 $< 62$  pg/ml、 $< 50$  pg/ml和 $< 15$  pg/ml。

#### 1.3 统计学方法

采用SPSS17.0软件进行处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。TNF- $\alpha$ 检测值具备方差齐性,用 $t$ 检验进行组间两两比较;而IL-6、IL-8、IL-10数值不具备方差齐性,使用非参数统计、秩和检验进行比较分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

各组间的年龄呈正态分布,差异无统计学意义。所测得的对照组、HSPN组和复发组的血清IL-6、IL-8、IL-10、TNF- $\alpha$ 值详见表1,其中HSPN组和复发组的血清IL-6、IL-8、IL-10均数均高于正常参考值。组间两两比较分析发现,HSPN组和复发组的血清IL-6、IL-8值均高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),HSPN组与复发组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。HSPN组的IL-10值大于对照组和复发组( $P < 0.05$ );而复发组与对照组比较并无明显统计学差异( $P > 0.05$ )。复发组TNF- $\alpha$ 值大于对照组,

差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); HSPN 组与对照组、复发组比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。

表 1 血清 IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- $\alpha$  值的比较

组别	<i>n</i>	IL-6	IL-8	IL-10	TNF- $\alpha$
对照组	31	19.46 $\pm$ 5.67	17.39 $\pm$ 19.29	48.19 $\pm$ 103.79	19.93 $\pm$ 7.12
HSPN 组	20	34.37 $\pm$ 11.3**	60.70 $\pm$ 45.28*	193.88 $\pm$ 176.4**	24.04 $\pm$ 12.32
复发组	5	34.69 $\pm$ 7.34**	71.01 $\pm$ 62.67*	49.67 $\pm$ 13.59 $\Delta$	30.01 $\pm$ 3.93**

与对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; 与 HSPN 组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

### 3 讨论

虽然 HSP 的发病机制尚未明确, 其发病与免疫介导有关, IgA 沉积在血管壁、小血管特征性的炎性改变是其主要病理特点, 是一种白细胞分裂性脉管炎<sup>[3]</sup>。其发病的免疫学机制包括体液免疫和细胞免疫, 目前有研究发现在 HSPN 的发生、发展乃至硬化的序贯过程中都有细胞因子异常活动的影子<sup>[4]</sup>, 而这些细胞因子的过度分泌活化与 CD4<sup>+</sup>T 细胞的功能紊乱有关<sup>[5]</sup>。本文通过观测血清中 IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- $\alpha$  值来了解这些细胞因子与 HSP 预后的关系, 以便能早期干预, 改善预后。

本研究发生 HSPN 和 HSP 复发的患儿其血清 IL-6、IL-8 均数均明显高于正常参考值, 而临床表现为单纯过敏性紫癜者接近参考值。在两两比较中, HSPN 组、复发组与对照组比较均有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。因此认为 IL-6、IL-8 对 HSP 的发生、发展及其病情及预后影响较大。

IL-6 是由活化 T 细胞和成纤维细胞产生的细胞因子, 不仅能促进 T 细胞活化, 还能使 B 细胞产生大量 IgE、IgA 并沉积于肾小球系膜区导致肾炎的发生。HSP 是一种全身性的小血管炎, 有研究发现 CD4<sup>+</sup>T 细胞中的 TH17 细胞产生的 IL-17 能提高 IL-6 及其他一些炎症因子如 IL-1、细胞黏附因子等的表达<sup>[5]</sup>。同时 IL-17 还能刺激微血管内皮产生 IL-8, 并以 p38-MAPK 依赖形式表达内皮黏附分子, 使得多核中性粒细胞向炎症部位趋化<sup>[3]</sup>, 使得炎症加重或迁延, 并造成机体损害。而炎症本身又可以作为一个诱因来影响这些细胞因子。研究发现 IL-8 的等位基因 A 的表达频率增高会增加肾脏受累的机会<sup>[1]</sup>。本研究发生 HSPN 和 HSP 复发的患儿其血清 IL-6、IL-8 均数均明显高于正常参考值, 而这些数值在临床表现为单纯 HSP 者血清中接近参考值, 因此认为 IL-6、IL-8 参与了 HSP 病情进展, 并对肾组织产生不良影响。但 HSPN 组和复发组相比并无明显差异, 提示两组可能存在相近的免疫炎症反应, 因此认为存在 HSP 复发的患儿可能是发生 HSP 病的高危人

群。Jauhola 等<sup>[6]</sup>对 223 例患儿进行前瞻性研究发现, 肾脏损害平均发生在 HSP 确诊后的 14 d 左右, 同时发现发病年龄在 8 岁以后、发病时有腹痛和紫癜复发这三者均是 HSPN 发生的高危因素, 并建议在 HSP 确诊后必须随访 6 个月。

HSP 存在 T 细胞分化失衡, 由于树突状细胞功能异常使得 Th1 功能下降而 Th2 功能增强<sup>[7]</sup>。有学者发现发生肾炎的 HSP 患者其 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及 CD4/CD8 比值明显低于非肾炎的患者, 认为 T 淋巴细胞免疫功能的紊乱与疾病的严重程度密切相关<sup>[8]</sup>。

IL-10 是由 CD4<sup>+</sup>辅助 T 细胞 2(Th2)分泌的, 它能抑制单核巨噬细胞的活化、迁移与黏附, 同时抑制炎症因子的合成与释放, 并间接抑制 Th1 细胞分泌 IL-2 阻碍 Th1 免疫反应。本文发现 HSPN 组的 IL-10 值高于对照组和复发组 ( $P < 0.05$ ), 而复发组与对照组相比并无统计学差异, 可能与 HSP 发生肾损害时 Th1 和 Th2 的免疫失衡与非肾损害患者存在差异, 有研究发现 HSPN 患者尿沉渣中转录因子 T-bet 明显升高, 而 GATA-3 表达下降, 并提出发生 HSPN 时 Th1 细胞占优势<sup>[9]</sup>。

TNF- $\alpha$  是由单核-巨噬细胞分泌, 主要发挥局部抗炎作用。在感染和炎症反应中是首要介导因子, 对宿主防御和自身稳定起中心作用<sup>[10]</sup>。有学者认为它可引起肾小球细胞功能和形态的改变, 可使肾血流动力学改变, 多核细胞浸润和炎症反应可抑制肾小球内皮细胞生长、纤维化形成, 但高浓度的 TNF- $\alpha$  可使血管内皮细胞凋亡增加, 引起肾脏损害<sup>[1]</sup>。本文的数据显示复发组 TNF- $\alpha$  高于单纯的 HSP 对照组 ( $P < 0.05$ ), 而 HSPN 组与对照组和复发组比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。提示 TNF- $\alpha$  参与了 HSP 的免疫炎症反应, 但对病情的进展和肾脏的进一步损害参考意义不大。有学者也曾进行相关实验发现 TNF- $\alpha$  在 HSP 肾损害组和非肾损害组之间并无明显差异<sup>[11]</sup>, 因此 TNF- $\alpha$  对 HSP 疾病的确切影响有待于进一步观察。

本文尚存在一些不足之处, 复发组收集的病例数较少, 对统计结果的客观性存在一定影响。另外,

在结果中发现 IL-10 的标准差较大,其原因可能是该值受发热、腹痛或其他临床干扰因素影响较大,应该扩大样本数量,并按临床症状细化分类 HSP 患儿,观察 IL-10 及其他一些细胞因子受相关因素影响的情况。如有条件应该增加正常健康儿童的数据比较,从而进一步分析这些细胞因子在过敏性紫癜不同临床类型中的作用差别。

[参考文献]

- [1] 崔张莉,石 岩. 过敏性紫癜细胞因子基因多态性的研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2010,33(1):56-59
- [2] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(二)紫癜性肾炎的诊治循证指南试行[J]. 中华儿科杂志,2009,47(12):911-913
- [3] Jen HY,Chuang YH,Lin SC,et al. Increased serum interleukin-17 and peripheral Th17 cells in children with acute Henoch-Schönlein purpura [J]. Pediatric Allergy Immunol,2011,22(8):862-868
- [4] 王娟莉,黄燕萍. 细胞因子与紫癜性肾炎研究进展[J]. 中国妇幼健康研究,2008,19(2):154-156
- [5] Li YY,Li CR,Wang GB,et al. Investigation of the change in CD4 T cell subset in children with Henoch - Schonlein purpura[J]. Rheumatology International,2011,32 (12): 3785-3792
- [6] Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. Renal manifestations of Henoch -Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children[J]. Arch Dis Child, 2010,95(11):877-882
- [7] Li Q,Tao H. The relation between NF-κB on regulation of dendritic cell and imbalance of T helper cell differentiation in Henoch-Schonlein purpura[J]. Pediatric Nephrology,2010,25(9):18-29
- [8] 王 勤,闵 月,李晓忠,等. 过敏性紫癜患儿淋巴细胞亚群的变化及意义[J]. 江苏医药,2012,38(2):156-158
- [9] Tsuruga K,Watanabe S,Oki E,et al. Imbalance towards Th1 pathway predominance in purpura nephritis with proteinuria [J]. Pediatric Nephrology,2011,26 (12): 2253-2258
- [10] 江 华,丁甫月,顾龙君. 过敏性紫癜患儿血清 INF-α, IL-2,IL-4 和 TNF-α 水平的变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2002,4(2):81-82
- [11] Del Vecchio GC, Penza R, Altomare M, et al. Cytokine pattern and endothelium damage markers in Henoch-Schonlein purpura[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2008,30(3):623-629

[收稿日期] 2012-08-30

《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获首届江苏省新闻出版政府奖报刊提名奖。该奖项由中共江苏省委宣传部、江苏省新闻出版(版权)局、江苏省财政厅、江苏省人力资源和社会保障厅共同主办,其中报刊奖期刊类 20 种,报刊提名奖期刊类 14 种,江苏省有 441 种期刊出版,此次仅有 34 种期刊获此殊荣。