

论著·临床研究

血液灌流治疗对过敏性紫癜患儿血清 IL-23 及 IL-17 水平的影响及意义

刘丽 黄燕萍 房夏玲 张渊源 陈宁 侯红红

(西安交通大学第一附属医院儿科, 陕西 西安 710061)

[摘要] **目的** 探讨血液灌流治疗对过敏性紫癜(HSP)患儿血清白介素(IL)17和IL-23水平的影响及临床意义。**方法** 选取2011年1月至2012年12月诊断为HSP的患儿87例为病例组,所有患儿均行血液灌流治疗;另选取27例健康儿童为对照组。采用ELISA法检测HSP患儿治疗前后及对照组血清IL-17和IL-23的水平。**结果** HSP患儿治疗前血清IL-23及IL-17水平均明显高于对照组($P<0.05$);HSP患儿治疗后血清IL-23及IL-17水平较治疗前均显著降低($P<0.05$),与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。HSP患儿血清IL-23与IL-17表达水平呈正相关($P<0.05$)。**结论** IL-23和IL-17可能同时参与了HSP的发病过程。血液灌流治疗可以有效降低HSP患儿血清IL-23、IL-17水平,是有效的治疗HSP的方法之一。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 796-799]

[关键词] 过敏性紫癜; IL-23; IL-17; 血液灌流; 儿童

Effects of hemoperfusion treatment on serum IL-23 and IL-17 levels in children with Henoch-Schönlein purpura

LIU Li, HUANG Yan-Ping, FANG Xia-Ling, ZHANG Yuan-Yuan, CHEN Ning, HOU Hong-Hong. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China (Huang Y-P, Email: haungyp423@126.com)

Abstract: Objective To study the effects of hemoperfusion treatment on serum interleukin-17 (IL-17) and IL-23 levels in children with Henoch-Schönlein purpura (HSP). **Methods** Eighty-seven children who were diagnosed with HSP and who had received hemoperfusion treatment between January 2011 and December 2012 were enrolled. Twenty-seven sex- and age-matched healthy children were recruited as normal controls. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure serum concentrations of IL-17 and IL-23. **Results** The serum IL-23 and IL-17 levels in the HSP group were significantly higher than in the control group ($P<0.05$). After hemoperfusion treatment, the serum IL-23 and IL-17 levels in the HSP group were significantly reduced to the levels of the control group. Serum IL-17 level was positively correlated with serum IL-23 level ($P<0.05$) in children with HSP. **Conclusions** Hemoperfusion treatment can reduce serum IL-23 and IL-17 levels in children with HSP, suggesting that the treatment may be effective for HSP.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(8): 796-799]

Key words: Henoch-Schönlein Purpura; Interleukin-23; Interleukin-17; Hemoperfusion; Child

过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP)是儿童期较为常见的小血管炎,患病率为10/10万~20/10万^[1],近年来其发病率有上升的趋势^[2],其病因和发病机制迄今尚未完全清楚,但与免疫炎症反应密切相关,近年来研究显示Th17细胞在过

敏性紫癜患儿中表达升高^[3],但通过怎样的作用机制尚不明确。白介素(interleukin, IL)17是Th7细胞最主要的效应分子,且在HSP患儿中表达升高^[4],IL-23在Th17细胞的分化增殖及IL-17的分泌过程中具有重要的作用^[5]。IL-23/IL-17轴在多种自

[收稿日期] 2015-04-22; [接受日期] 2015-06-16

[作者简介] 刘丽,女,硕士,住院医师。

[通信作者] 黄燕萍,女,主任医师。

身免疫性炎症性疾病的发病机制中具有重要的作用,该轴主要通过影响Th17细胞的活化和增殖来参与炎症性及自身免疫性疾病的发病机制^[5-6],IL-17、IL-23在HSP中的作用尚不清楚。血液灌流(hemoperfusion, HP)作为一种新的方法应用于HSP的治疗,其作用机理为清除炎性介质、抗体及循环免疫复合物,调节并重建免疫平衡。本研究通过检测HSP患儿HP治疗前后外周血IL-17、IL-23的水平变化,探索IL-23/IL-17轴在HSP发病机制中的作用及HP对其表达的影响,进一步阐明HSP的发病机制,深入了解HP治疗HSP的作用机理。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2011年1月至2012年12月在西安交通大学第一附属医院住院的HSP患儿87例为病例组,其中男51例,女36例,平均年龄 8.5 ± 2.9 岁;纳入标准:(1)符合HSP的诊断标准^[7],(2)为初发病例,(3)发病前1个月未接受过糖皮质激素和免疫抑制剂等特殊治疗,(4)血小板计数在正常范围内,(5)入院后均行HP治疗,(6)监护人知情同意;剔除标准:(1)血常规显示血小板减少,(2)有其他系统疾病如血液系统疾病、结缔组织病及系统性红斑狼疮等全身性疾病等,(3)其他肾脏疾病,如肾病综合征、IgA肾病等。另选取同期于本院门诊行健康普查,排除既往有HSP、系统性红斑狼疮等疾病史,4周内无感染及过敏史,经体格检查、肝肾功能、尿常规等实验室检查后确定为健康的27例儿童作为对照组,其中男15例,女12例,平均年龄 8.5 ± 2.6 岁。

1.2 HP操作步骤及适应证

采用HP机为动力装置,普通透析管路及双腔静脉导管留置针连接血管通路。首先依次用5%葡萄糖、含肝素的生理盐水自下而上预冲灌流器和管道。选择将动脉导管与肝素生理盐水连通,开动血泵,排除空气,使灌流器达到充分肝素化,最后使用不含肝素的生理盐水冲入管路、灌流器中,排除其中含肝素的生理盐水。静脉穿刺成功后,灌流前半小时肌肉注射肝素钠60~80单位/kg。连接静脉通路,开动血泵,血流量从50 mL/min开

始,若生命体征平稳,每5 min增加50~80 mL,15~20 min后可增加至150~200 mL/min。灌流结束时用生理盐水或空气回血法将灌流器及管道内的血液输回体内,在灌流中每10~30 min监测血压1次,HP一般2~3 h结束,>3 h后需更换灌流器。HPS患儿一次病程中接受3~5次灌流,连续进行。

HP应用于HSP患儿适应证:(1)确诊为HSP的患儿,(2)实验室检查血小板正常,凝血功能正常,(3)生命体征平稳,无高血压、心脏病等基础疾病。禁忌证:凝血功能异常、高血压、心脏病、对灌流器过敏者。

1.3 血标本采集

(1)HP前标本采集:确诊为HSP的患儿收入院后,暂禁蛋白饮食,嘱其注意休息及避免剧烈运动。次日清晨空腹抽取静脉血3 mL,置于试管中,30 min内离心($2500 \text{ r/min} \times 10 \text{ min}$),分离获得血清,置于EP管中 -80°C 冰箱冻存待测。

(2)HP后标本采集:最后一次HP后次日清晨空腹抽取静脉血3 mL,置于试管中,30 min内离心($2500 \text{ r/min} \times 10 \text{ min}$),分离获得血清,置于EP管中 -80°C 冰箱冻存待测。对照组儿童在同时间段清晨空腹采集静脉血3 mL,按上述方法分离血清冻存待测。

1.4 细胞因子检测

采用ELISA法检测病例组治疗前后及对照组血清IL-17、IL-23的水平。ELISA试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。实验操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件对所有数据进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK-*q*检验。采用Pearson相关分析对IL-17和IL-23进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HSP患儿治疗前后与对照组血清IL-23和IL-17水平的比较

HSP患儿治疗前血清IL-23及IL-17水平均明显高于对照组($P < 0.05$);HSP患儿治疗后血清

IL-23 及 IL-17 水平较治疗前均显著降低 ($P<0.05$), 与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 病例组治疗前后和对照组血清 IL-23 及 IL-17 水平比较
($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	IL-23	IL-17
对照组	27	118 ± 35	59 ± 15
病例组			
治疗前	87	231 ± 167 ^a	139 ± 117 ^a
治疗后	87	130 ± 50 ^b	65 ± 27 ^b
<i>F</i> 值		8.856	6.022
<i>P</i> 值		<0.001	0.003

注: a 示与对照组比较, $P<0.05$; b 示与病例组治疗前比较, $P<0.05$ 。

2.2 相关性分析

HSP 患儿血清 IL-23 与 IL-17 表达水平呈正相关 ($r=0.340$, $P<0.05$)。

3 讨论

HSP 是一种自身免疫性疾病, 免疫紊乱在其发病机制中具有重要的作用, 临床上针对免疫紊乱的调节对病情的缓解有很大的作用。随着免疫细胞 Th17 细胞的发现及其功能的研究, 其在自身免疫性疾病中的研究也越来越多, 但其在 HSP 中的研究才刚刚开始。有研究显示 Th17 细胞表达升高, Treg 细胞表达降低参与了 HSP 的发病^[3], 但其具体作用机制尚不明确。

IL-17 是 Th17 细胞最主要的效应分子, IL-23 在 Th17 细胞的分化增殖及 IL-17 的分泌过程中具有重要的作用。近年来 IL-23/IL-17 轴在炎症性及自身免疫性疾病中的研究越来越多, 该轴主要通过影响 Th17 细胞的活化和增殖来参与炎症性及自身免疫性疾病的发病机制。目前在许多炎症性及自身免疫性疾病中 IL-23 和 IL-17 常同时升高, 被看做是一个紧密相关的轴系, 即 IL-23/IL-17 轴, 以此来代表 Th17 细胞为主的免疫反应, 区别与 Th1 细胞相关的 IL-12/IFN- γ 轴系和与 Th2 细胞相关的 IL-4/IL-5/IL-13 轴系。早期对 IL-23/IL-17 轴的研究主要集中在自身免疫性及炎症性疾病, 如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等^[8-9]。近年来研究显示 IL-23/IL-17 轴参与了多种变态反应性疾病

的发病过程, 如哮喘^[10]、过敏性湿疹等^[11], 其作用机制为 IL-23 通过诱导 STAT-3 磷酸化促进 Th17 细胞的分化及增殖, STAT-3 磷酸化可促进 Th17 细胞特异性转录因子 ROR γ t 的表达, 成熟的 Th17 可分泌促炎因子 IL-17, IL-17 通过诱导皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞、髓样细胞分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子, 参与并扩大炎症反应。HSP 作为一种小血管炎性病变, 免疫紊乱、炎症反应、过敏反应都参与了其发病过程, 推测 IL-23/IL-17 轴可能参与了 HSP 的发病。

本实验采用 ELISA 检测方法, 对 HSP 患者外周血中 IL-23 和 IL-17 水平进行了检测。结果显示 HSP 患者急性期血清中 IL-23 和 IL-17 水平均明显高于对照组, 差异有统计学意义。表示 IL-23、IL-17 参与了 HSP 的发病, 为进一步探讨其在 HSP 中的发病机制, 本实验对 HSP 患者外周血 IL-23 和 IL-17 的水平进行了相关性分析的检测, 结果显示二者之间呈明显正相关。综上, HSP 患儿血清 IL-17 和 IL-23 水平均升高, 且二者升高呈正相关, 据此推测 Th17 细胞可能通过 IL-23/IL-17 轴参与 HSP 的免疫炎症反应过程。

HP 治疗技术是一种新的血液净化治疗手段, 其原理是借助体外循环将病人血液引入到装有固态吸附剂的容器中, 以清除血液中某些外源性或内源性的毒物, 达到血液净化和治疗的目的, 同时吸附剂对循环免疫复合物也具有清除作用, 可有效清除炎症介质、抗体及循环免疫复合物, 调节并重建免疫平衡。有研究发现 SLE 患儿经 HP 治疗后一些临床症状得到明显缓解, 如乏力、关节痛等症状较对照组明显好转, 生活质量明显提高, 病死率亦显著下降^[12]。本研究选取的 HSP 患儿均行 HP 治疗, 用 ELISA 法检测 HP 治疗前后患者血清中 IL-23 和 IL-17 水平的变化, 结果显示: 实验组血清 IL-23 水平在 HP 治疗后较治疗前明显下降, 差异有统计学意义; IL-17 水平在 HP 治疗后较治疗前亦明显下降, 差异有统计学意义。以上实验数据表明, HP 治疗能有效的降低 HSP 患儿急性期血清 IL-23 和 IL-17 的水平, 从而减轻炎症反应, 调节免疫紊乱, 减轻炎症因子及异常增多的免疫分子对机体的损伤。

综合分析, HSP 患儿急性期 IL-23 和 IL-17 水平均明显升高, 共同参与了 HSP 的发病过程;

HP 可以有效降低 HSP 患儿急性期血清中 IL-23、IL-17 水平从而减轻急性期炎症反应, 调节免疫紊乱, 降低炎症因子对脏器的损伤, 是急性期治疗 HSP 的安全有效的方法之一。

[参 考 文 献]

- [1] Hamdan JM, Barqawi MA. Henoch -Schönlein purpura in children: influence of age on the incidence of nephritis and arthritis[J]. Saudi Med J, 2008, 29(4): 549-552.
- [2] Gardenmedwin JM, Dolezalova P, Cummins C, et al. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins[J]. Lancet, 2002, 360(9341): 1197-1202.
- [3] Chen O, Zhu XB, Ren H, et al. The imbalance of Th17/Treg in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura[J]. Int Immunopharmacol, 2013, 16(1): 67-71.
- [4] Jen HY, Chuang YH, Lin SC, et al. Increased serum interleukin-17 and peripheral Th17 cells in children with acute Henoch-Schönlein purpura[J]. Psdiatr Allergy Immunol, 2011, 22(8): 862-868.
- [5] Qu N, Xu M, Mizoguchi I, et al. Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases[J]. Clin Dev Immunol, 2013, 2013: 968549.
- [6] Nakajima K. Critical role of the interleukin-23/T-helper 17 cell axis in the pathogenesis of psoriasis[J]. J Dermatol, 2012, 39(3): 219-224.
- [7] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 688-691.
- [8] Brentano F, Ospelt C, Stanczyk J, et al. Abundant expression of the interleukin (IL) 23 subunit p19, but low levels of bioactive IL23 in the rheumatoid synovium: differential expression and Toll-like receptor-(TLR) dependent regulation of the IL23 subunits, p19 and p40, in rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(1): 143-150.
- [9] Martin JC, Baeten DL, Josien R. Emerging role of IL-17 and Th17 cell in systemic lupus erythematosus[J]. Clin Immunol, 2014, 154(1): 1-12.
- [10] Leonardi S, Cuppari C, Manti S, et al. Serum interleukin 17, interleukin 23, and interleukin 10 values in children with atopic eczema/dermatitis syndrome(AEDS): association with clinical severity and phenotype[J]. Allergy Asthma Proc, 2015, 36(1): 74-81.
- [11] Li Y, Hua S. Mechanisms of pathogenesis in allergic asthma: role of interleukin-23[J]. Respiriology, 2014, 19(5): 663-669.
- [12] 李治玖, 齐兆生, 刘玉法, 等. DNA 免疫吸附剂血液灌流治疗系统性红斑狼疮临床应用研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2002, 2(5): 422-425.

(本文编辑: 万静)

· 消息 ·

新生儿颅脑超声诊断学习班通知

为提高对围产期脑损伤及其他中枢神经系统疾病的诊断水平, 充分利用已有的医疗资源, 推广颅脑超声检查诊断技术, 北京大学第一医院儿科按计划于 2015 年 8 月 25 日至 8 月 29 日举办为期 5 天的新生儿颅脑超声诊断学习班。本班属国家级教育项目, 授课教师为本科及北京市著名专家教授。学习结束授予 10 学分。主要授课内容包括: 中枢神经系统解剖; 新生儿不同颅脑疾病超声诊断; 胎儿中枢神经系统的超声诊断; 鉴别诊断。招收学员对象: 儿科新生儿专业医师, 超声专业医师及技师。学费: 1300 元。报名截止日期 2015 年 8 月 8 日(上课前 2 周)。

网上报名方法:

1. 登录北医继教管理系统 <http://jjgl.bjmu.edu.cn> 点击“项目报名”进入网站报名项目列表。
2. 选择“新生儿颅脑超声诊断学习班”项目, 点击右侧“报名入口”, 进入报名界面。
3. 逐项填写完个人信息后, 点击“保存”。

网上报名同时联系北京大学第一医院, 索要正式通知。

联系方式: 北京大学第一医院儿科(邮编 100034)王红梅、刘黎黎。电话: 010-83573461 或 83573213。
Email: bdy2002@163.com。我们将在开班前 2 个月寄去正式通知。

北京大学第一医院儿科
2015 年 2 月 11 日