

· 临床研究 ·

血清 sIL-2R IL-6 与 hs-CRP 水平的 测定在川崎病早期诊断中的临床意义

彭茜, 吴青, 陈昌辉, 洪华, 张玲英

(四川省人民医院儿科, 四川 成都 610072)

[摘要] 目的 研究表明川崎病(Kawasaki disease, KD)异常的免疫激活可导致免疫性血管炎。该研究的目的在于探讨川崎病患儿血清可溶性白细胞介素2受体(soluble interleukin-2 receptors, sIL-2R)及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平在川崎病早期诊断中的临床意义。方法 收集实验组32例川崎病患儿急性期静脉注射丙种球蛋白(intravenous gamma globulin, IVIG)前、后及对照组20例外周静脉血, ELISA双抗体法测定血清sIL-2R, IL-6含量, 同时检测血清超敏C-反应蛋白(high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)含量。结果 川崎病患儿急性期用IVIG前及用IVIG后血清sIL-2R和hs-CRP含量均较正常儿童显著增高($P < 0.05$); IVIG用前较用后血清sIL-2R和hs-CRP含量同样有显著增高($P < 0.05$); IVIG前川崎病患儿血清IL-6水平较正常儿童显著增高($P < 0.05$)。川崎病患儿血清sIL-2R与hs-CRP水平呈正相关($r = 0.60, P < 0.01$); IVIG前血清IL-6与hs-CRP水平呈正相关($r = 0.68, P < 0.01$)。结论 sIL-2R, IL-6与hs-CRP在川崎病血管炎的病理过程中显著激活, 血清sIL-2R与IL-6及hs-CRP水平增高有助于川崎病早期诊断, 评估患儿免疫状况。 [中国当代儿科杂志, 2006, 8(3): 208-210]

[关键词] 川崎病; 可溶性白细胞介素2受体; 白细胞介素-6; 超敏C-反应蛋白; 儿童

[中图分类号] R725.5; R446.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)03-0208-03

Value of serum soluble interleukin-2R, interleukin-6 and C-reactive protein in the early diagnosis of Kawasaki disease

PENG Qian, WU Qing, CHEN Chang-Hui, HONG Hua, ZHANG Ling-Ying. Department of Pediatrics, People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610072, China (Email: qian70910@263.net)

Abstract: Objective Immunovascularitis is a pathologic process of Kawasaki disease (KD) in the early stage and it is more likely to be resulted from abnormal immunoactivation. It is thus speculated that the serum levels of some cytokines have changed before immunovascularitis occurs, suggesting the cytokines may be useful markers for the early diagnosis of KD. In this study, we measured the serum levels of soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R), interleukin-6 (IL-6) and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in patients with KD to evaluate the significance of these cytokines in the early diagnosis of KD. **Methods** Serum levels of sIL-2R and IL-6 were measured by rapid one-step sandwich enzyme immunoassay and the serum hs-CRP level was measured by Dade Behring BN ProSpec in 32 KD patients before and after intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. Twenty healthy children were used as the controls. **Results** Before IVIG therapy serum levels of sIL-2R ($9\,253.41 \pm 2\,568.38$ pg/mL vs $2\,161.53 \pm 696.92$ pg/mL; $P < 0.05$), IL-6 (57.19 ± 45.78 ng/mL vs 7.04 ± 1.69 ng/mL; $P < 0.05$) and hs-CRP (117.69 ± 42.05 mg/L vs 1.15 ± 0.54 mg/L; $P < 0.05$) in KD patients were significantly higher than those in healthy controls. After IVIG therapy in KD patients serum IL-6 levels returned to normal and sIL-2R and hs-CRP levels decreased significantly but remained significantly higher than controls ($P < 0.05$). There was a positive correlation between sIL-2R and hs-CRP levels ($r = 0.60, P < 0.01$). IL-6 levels positively correlated with hs-CRP levels in KD patients before IVIG therapy ($r = 0.68, P < 0.01$). **Conclusions** sIL-2R, IL-6 and hs-CRP are activated in the development of KD, and they may be of important value in the early diagnosis of KD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(3): 208-210]

Key words: Kawasaki disease; Soluble interleukin-2 receptors; Interleukin-6; High-sensitive C-reactive protein; Child

川崎病(Kawasaki disease, KD)好发于婴儿及5岁以下儿童,是一种病因不明,以全身中小动脉炎性

病变为主要病理改变的急性发热性疾病,已取代风湿热成为儿童后天性心脏病的最常见病因。但长期

[收稿日期]2005-10-24; [修回日期]2006-01-08

[作者简介]彭茜,女,硕士,主治医师。主攻方向:儿童心血管疾病。

以来临床上缺乏有效的客观指标,给预防与早期诊断KD带来较大的困难。研究表明^[1,2],川崎病具有大多数发热出疹性疾病所没有的免疫系统异常活化,从而造成免疫性血管炎。KD急性阶段为自限性病程,如能早期发现患儿异常的免疫激活,则可给予及时的干预治疗,可避免遗留严重的心血管损害^[3]。本研究拟通过对川崎病患者使用IVIG前及使用IVIG后5d血清可溶性白细胞介素2受体(sIL-2R)、白细胞介素-6(IL-6)和超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平的检测,探讨sIL-2R和IL-6在川崎病早期诊断中的临床意义。

1 对象和方法

1.1 临床资料

1.1.1 川崎病组 2003~2004年本院川崎病患者32例,所有病例临床诊断符合1984年日本川崎病研究委员会制定的诊断标准,男17例,女15例,发病平均年龄为1岁10月(3个月至8岁),发热时间在4~10d内。所有病例确诊后均予以静脉丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)1g/kg或2g/kg的一日疗法加用阿司匹林每日30~50mg/kg(热退后减至每日3~5mg/kg)治疗。病程7~10d与21~25d超声多普勒观察冠状动脉。

1.1.2 正常对照组 同期健康体检儿童20例,男、女各10例,平均年龄为2岁11月(6个月~8岁),与实验组在统计学上差异无显著性。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 采集川崎病患者急性期使用

IVIG前、使用IVIG后5d及对照组外周静脉血,要求无菌无溶血,离心分离后血浆样本储存在-80℃冰箱中备用。同时进行外周血全血细胞计数及分类,血小板计数,并测定超敏C-反应蛋白(hs-CRP),红细胞沉降率(ESR),记录常规心电图,彩色多普勒超声心动图检查。

1.2.2 ELISA试剂盒 sIL-2R与IL-6酶免试剂盒购自法国Diacclone公司,采用定量双抗夹心酶联免疫法测定血清sIL-2R,IL-6含量。用瑞典Anthoshit2酶标仪按操作程序进行。

1.3 统计学处理

所有数据以均数加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示。用F检验方差齐性,方差齐用t检验,方差不齐用t'检验。检验水准为0.05(双侧),即 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

川崎病患者IVIG前后与正常儿童血清sIL-2R,hs-CRP,IL-6含量比较见表1。

IVIG前川崎病患者血清sIL-2R,hs-CRP,IL-6含量均较正常儿童显著增高($P < 0.05$);IVIG后患儿血清sIL-2R,hs-CRP含量仍较正常儿童显著增高($P < 0.05$),IL-6含量与正常儿童相比差异无显著性($P > 0.05$);IVIG后川崎病患者血清sIL-2R,hs-CRP,IL-6含量较IVIG前均显著降低($P < 0.05$)。川崎病患者血清sIL-2R与hs-CRP水平呈正相关($r = 0.6, P < 0.01$);IVIG前血清IL-6与hs-CRP水平呈正相关($r = 0.68, P < 0.01$)。

表1 正常儿童与川崎病患者使用IVIG前、后血清sIL-2R,hs-CRP,IL-6含量比较

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

	n	sIL-2R(pg/mL)	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/mL)
正常儿童	20	2 161.53 ± 696.92	1.15 ± 0.54	7.04 ± 1.69
KD患儿IVIG前	32	9 253.41 ± 2 568.38 ^b	117.69 ± 42.05 ^{a,b}	57.19 ± 45.78 ^b
KD患儿IVIG后	32	5 520.91 ± 2 100.22 ^{a,b}	36.68 ± 7.89 ^{a,b}	6.83 ± 1.57 ^a

a 与使用IVIG前比较 $P < 0.05$;b 与正常组比较 $P < 0.05$

3 讨论

川崎病病因至今未明,许多学者认为,川崎病的异常免疫激活是由某些细菌或病毒作为超抗原或常规抗原介导所致^[1,4]。急性期川崎病的一个特征是免疫系统的活化,T细胞、B细胞及单核/巨噬细胞被激活,淋巴细胞凋亡减少,从而产生大量免疫球蛋

白和细胞因子,出现抗中性粒细胞胞质抗体和抗内皮细胞抗体等。细胞因子使血管内皮细胞损伤,自身抗体则引起内皮细胞溶内皮毒作用。与此同时,内皮细胞表达细胞间黏附分子、内皮细胞性白细胞黏附分子等炎性物质,使白细胞和血小板易于黏附到血管表面,引起血管内凝血,导致血管壁进一步损伤。国外大多数研究者认为,川崎病细胞因子网络的焦点是炎性细胞因子,已有文献报道^[5~9]急性期

川崎病患儿外周血中 IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α 及多种其他细胞因子增高。

IL-2 是一种具有多种生物活性的细胞因子,它通过作用于表达 IL-2R 的细胞而发挥生物学功能。sIL-2R 是膜结合形式 IL-2R 的 α 链被细胞蛋白水解酶裂解成为的片段进入循环系统后形成的。sIL-2R 也可直接和 IL-2 结合,从而与膜表面 IL-2R 竞争结合 IL-2,使 IL-2 的功能不能正常发挥,而成为一种免疫抑制物^[10]。

IL-6 是活化的 T 细胞分泌,它可促进 B 细胞分化、免疫球蛋白的分泌和再次免疫应答;促进细胞毒性 T 淋巴细胞分化,协同 IL-2 增强细胞毒性 T 淋巴细胞中穿孔素基因的表达,并增加 T 细胞 IL-2 产生和 IL-2R 表达。IL-6 还可加速肝细胞急性期蛋白的合成,如 C 反应蛋白等。文献报道^[8,9] IL-6 与急性期川崎病患儿淋巴细胞凋亡降低或延迟、内皮细胞凋亡增加相关。

本研究结果表明,川崎病患儿外周血血清 sIL-2R 的水平在急性期 IVIG 前、后均明显高于正常对照组,IVIG 前明显高于 IVIG 后,提示川崎病患儿外周血清 sIL-2R 水平的升高,可能是机体过度活化的免疫系统的负反馈调节。IVIG 后患儿病情好转,体温恢复正常,sIL-2R 的水平也下降,这种调节作用也减弱,使川崎病患儿体内免疫调节逐步趋于平衡。同样,川崎病患儿外周血血清 IL-6 的水平在急性期 IVIG 前明显高于正常对照组及 IVIG 后,与文献报道^[8,9] 的变化趋势相符。同时,川崎病患儿血清 sIL-2R 与 hs-CRP 水平呈正相关,IVIG 前血清 IL-6 与 hs-CRP 水平呈正相关,也提示 sIL-2R 和 IL-6 均参与了该病的发生发展。IVIG 后 sIL-2R、hs-CRP 和 IL-6 均大幅下降,hs-CRP 和 sIL-2R 含量仍高于正常对照组,IL-6 与对照组相比差异无显著性。

因此,我们认为监测川崎病患儿血清 sIL-2R 和 IL-6 的水平,有助于对川崎病患儿病程发生发展的监测,进一步评估患儿的免疫状况,为川崎病早期诊断提供客观依据。

[参 考 文 献]

- [1] Laupland KB, Dele Davies H. Epidemiology, etiology, and management of Kawasaki disease: state of the art [J]. *Pediatr Cardiol*, 1999, 20(3): 177-183.
- [2] 杨世伟,王大为,秦玉明,李军,王凤鸣,左维嵩. 川崎病患儿外周血基质蛋白酶-9 的表达及其与冠状动脉损伤的关系[J]. *中国当代儿科杂志*, 2004, 6(6): 456-461.
- [3] 杨海霞,郑敏翠. 用两种方法静脉注射丙种球蛋白治疗川崎病的疗效对比观察[J]. *中国当代儿科杂志*, 2004, 6(1): 57-58.
- [4] Leung DY, Meissner HC, Shulman ST. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease [J]. *J Pediatr*, 2002, 140(6): 742-746.
- [5] Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang BN. The changes of interleukin-2, tumour necrotic factor and gamma-interferon production among patients with Kawasaki disease [J]. *Eur J Pediatr*, 1991, 150(3): 179-182.
- [6] Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang BN. Cytokines predict coronary aneurysm formation in Kawasaki disease patients [J]. *Eur J Pediatr*, 1993, 152(4): 309-312.
- [7] Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Kobayashi T, et al. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children [J]. *J Pediatr*, 2003, 143(3): 363-367.
- [8] 易岂建,李成荣,杨锡强,刘恩梅,李欣,王莉佳,等. IL-6 对急性川崎病患者外周血淋巴细胞凋亡的影响[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 1998, 18(1): 37-40.
- [9] 付劲蓉,李成荣,周玉峰,周雅德. 白细胞介素-10 在川崎病炎症细胞因子介导的血管损伤中的作用初探[J]. *中华风湿病学杂志*, 2001, 5(6): 363-366.
- [10] 金伯泉. 细胞和分子免疫学[M]. 第2版,北京:科学出版社, 2001, 224-227.

(本文编辑:吉耕中)