

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.12.011

论著·临床研究

新发活动期全身型幼年特发性关节炎 血清细胞因子水平分析

郭莉¹ 卢美萍¹ 汤永民² 滕丽萍¹ 徐益萍¹ 邹丽霞¹ 郑嵘君¹ 郑琪¹

(浙江大学医学院附属儿童医院 1. 风湿免疫变态反应科; 2. 血液肿瘤科, 浙江 杭州 310003)

[摘要] **目的** 分析新发活动期全身型幼年特发性关节炎(SJIA)患儿血清细胞因子水平,探讨细胞因子在其发生发展中的作用。**方法** 采用流式细胞术检测2010年1月至2013年12月新发活动期74例SJIA患儿血清白介素(IL)-2、-4、-6、-10、肿瘤坏死因子(TNF)和 γ -干扰素(IFN- γ)水平,202例健康体检儿童为对照组;并同时检测患儿白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血小板、超敏C反应蛋白和血沉等常规实验室指标。**结果** 74例SJIA患儿的白细胞、中性粒细胞比例、超敏C反应蛋白和血沉等均明显高于正常范围,血小板在正常范围,血红蛋白水平低于正常范围。与健康对照相比,SJIA组患儿血清IL-6明显升高($P<0.01$),IL-4、IL-10和TNF明显降低(均 $P<0.01$),IL-2和IFN- γ 无明显变化(均 $P>0.05$)。SJIA患儿IL-6水平明显升高,血红蛋白明显降低,两者呈负相关($r=-0.244$, $P<0.05$)。**结论** SJIA患儿血清IL-6水平明显升高,且与贫血呈负相关。
[中国当代儿科杂志, 2014, 16(12): 1241-1244]

[关键词] 全身型幼年特发性关节炎; 细胞因子; 儿童

Serum cytokine levels in children with newly diagnosed active systemic juvenile idiopathic arthritis

GUO Li, LU Mei-Ping, TANG Yong-Min, TENG Li-Ping, XU Yi-Ping, ZOU Li-Xia, ZHENG Rong-Jun, ZHENG Qi. Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Lu M-P, Email: meipinglu@126.com)

Abstract: Objective To study the changes in serum cytokines levels in children with newly diagnosed active systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) and to explore the role of cytokines in the development and progression of SJIA. **Methods** Seventy-four pediatric patients with active SJIA between January 2010 and December 2013 were included in the study. Serum levels of interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor (TNF), and interferon gamma (IFN- γ) were measured by flow cytometry in these patients. The levels of cytokines were also determined in 202 healthy children as the control group. Routine laboratory parameters including white blood cell (WBC) count, percentage of neutrophils, hemoglobin level, platelet count, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were monitored in the patient group. **Results** The WBC count, percentage of neutrophils, hs-CRP, and ESR in 74 cases of SJIA were significantly above the normal range, their platelet counts were within the normal range, whereas hemoglobin levels were below the normal range. Compared with the control group, the patient group showed a significantly increased level of IL-6 ($P<0.01$) and significantly reduced levels of IL-4, IL-10, and TNF ($P<0.01$). However, there were no significant changes in serum levels of IL-2 and IFN- γ in the patient group ($P>0.05$). In SJIA children, IL-6 level, which was significantly elevated, was negatively correlated with hemoglobin level, which was significantly reduced ($r=-0.244$, $P<0.05$). **Conclusions** Serum level of IL-6 is significantly increased in children with SJIA, and it has a negative correlation with anemia.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(12): 1241-1244]

Key words: Systemic juvenile idiopathic arthritis; Cytokine; Child

[收稿日期] 2014-05-04; **[接受日期]** 2014-07-20

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目(2011KYA096)。

[作者简介] 郭莉,女,博士,主治医师。

[通信作者] 卢美萍,女,主任医师。

幼年特发性关节炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA) 是一种异质性和多因素导致的自身免疫性疾病, 指 16 岁以下儿童的持续 6 周以上的不明原因关节肿胀, 除外其他疾病后称为 JIA。全身型幼年特发性关节炎 (SJIA) 是 JIA 的一种特殊类型, 定义为一个或以上的关节炎, 同时或之前发热至少 2 周以上, 其中连续每天弛张发热时间至少 3 d 以上, 伴随以下一项或更多症状^[1-2]: (1) 短暂的、非固定的红斑样皮疹; (2) 全身淋巴结肿大; (3) 肝脾肿大; (4) 浆膜炎。SJIA 可发生于任何年龄, 但以 5 岁以下略多见, 无明显性别差异, 约占 JIA 患儿的 10%^[3]。

SJIA 发病机制目前尚不完全明确, 其突出的全身症状, 如发热、皮疹、肝脾淋巴结肿大和多浆膜腔炎, 转归的多变性, 易并发巨噬细胞活化综合征, 且缺乏任何与自身抗体和人类白细胞抗原 (HLA) 一致的相关性, 故近年的研究一致认为: SJIA 不同于经典的自身免疫性疾病, 而是一种自身炎症综合征, 固有免疫功能异常可能是其致病原因^[4-9]。现将我院 2010 年 1 月至 2013 年 12 月收治的 74 例新发活动期 SJIA 患儿的血清白介素 (IL)-2、-4、-6、-10、肿瘤坏死因子 (TNF) 和 γ -干扰素 (IFN- γ) 水平进行分析, 探讨细胞因子在 SJIA 发生发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

将 2010 年 1 月至 2013 年 12 月我院住院的新发活动期的 74 例 SJIA 患儿纳入研究, 所有患儿均符合 2001 年国际风湿病学联盟儿科专家组制订的 JIA 诊断标准^[1]。其中男 28 例, 女 46 例; 中位年龄 6.88 岁, 年龄范围 0.92~15.33 岁。

1.2 细胞因子检测

抽取外周血 2 mL, 分离血清, 应用流式细胞微球芯片技术捕获人 T 辅助细胞 1/2 细胞因子试剂盒 II (BD™ CBA Human Th1/Th2 Cytokine Kit II, 美国 BD Biosciences 产品) 和 FACSCalibur 流式细胞仪 (美国 BD 公司) 检测细胞因子 IL-2、IL-4、

IL-6、IL-10、TNF 和 IFN- γ 。这 6 种细胞因子的检测下限为 1.0 pg/mL, 上限为 5000.0 pg/mL。同时将我院健康体检无阳性发现的 202 例儿童血清标本作为对照。

1.3 常规实验室指标检测

74 例 SJIA 患儿同时检测白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血小板、超敏 C 反应蛋白和血沉等常规实验室指标, 其正常范围: 白细胞 $4\sim 10 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比例 50%~75%, 血红蛋白 110~155 g/L, 血小板 $100\sim 400 \times 10^9/L$, 超敏 C 反应蛋白 <8 mg/L, 血沉 0~20 mm/h。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理与分析。数据以中位数 (范围) 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 各指标间的相关性分析采用 Pearson 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿常规实验室检查结果

初诊 SJIA 患儿白细胞、中性粒细胞比例、超敏 C 反应蛋白和血沉均明显高于正常范围, 血小板在正常范围, 血红蛋白水平低于正常范围, 见表 1。

表 1 74 例患儿常规实验室检查结果

项目	中位数	范围	正常范围
白细胞 ($\times 10^9/L$)	15.84	3.67~61.94	4~10
中性粒细胞 (%)	78	35.1~94.8	50~75
血红蛋白 (g/L)	106	60~130	110~155
血小板 ($\times 10^9/L$)	386	86~732	100~400
超敏 C 反应蛋白 (mg/L)	113	1~160	<8 mg/L
血沉 (mm/h)	90	18~140	0~20

2.2 患儿血清细胞因子水平

与健康对照组相比, SJIA 组患儿 IL-6 明显升高 ($P<0.01$), IL-4、IL-10 和 TNF 明显降低 (均 $P<0.01$), IL-2 和 IFN- γ 无明显变化 (均 $P>0.05$), 见表 2。

表2 两组血清细胞因子水平的比较 [中位数(范围), pg/mL]

组别	例数	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	TNF	IFN- γ
健康对照组	74	2.6(1.1~4.8)	2.9(1.0~5.1)	6.4(2.8~26.6)	7.1(3.4~20.3)	3.9(1.7~13.1)	5.1(1.9~12.3)
SJIA组	202	2.5(1.0~6.4)	2.1(0.6~5.6)	26.7(1.9~5000.0)	4.7(2.0~187.0)	2.2(1.0~80.3)	4.2(1.4~523.7)
Z值		-0.681	-5.246	-9.625	-4.826	-8.654	-1.925
P值		0.496	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.054

2.3 IL-6与白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、超敏C反应蛋白、血沉的相关性

SJIA患儿IL-6水平明显升高,血红蛋白明显降低,两者呈负相关($r=-0.244$, $P=0.036$),见图1;而升高的IL-6水平与升高的白细胞、中性粒细胞、超敏C反应蛋白、血沉无明显相关性(分别 $r=0.188$ 、 0.11 、 0.217 、 0.134 ,均 $P>0.05$)。

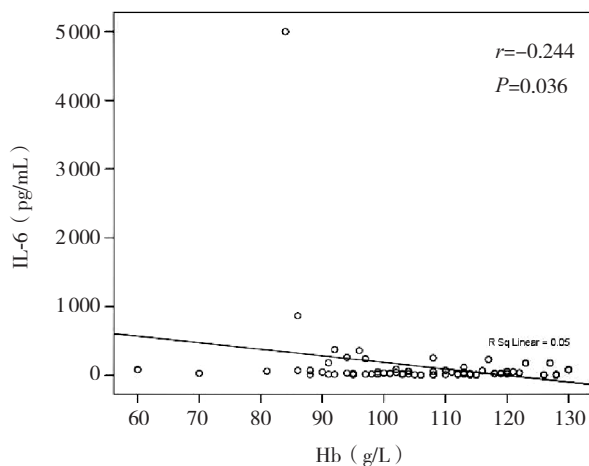


图1 IL-6与血红蛋白的相关性

3 讨论

近年对SJIA发病机制的研究一致认为: SJIA与固有免疫调控失常有关^[10-16],其中吞噬细胞分泌的前炎症细胞因子IL-1 β 、IL-6、IL-18以及与疾病活动和并发症相关的吞噬细胞特异性S100蛋白(S100A8、S100A9、S100A12)起主导作用。

SJIA患儿血清IL-6水平显著高于健康对照人群,持续高水平IL-6不仅与关节受损程度及骨质疏松有关,还与SJIA患儿发热、血小板增高、贫血及生长迟缓等临床表现相关^[12]。SJIA基因表达谱研究表明, SJIA患儿外周血单核细胞和B细胞上IL-6表达升高^[17]。SJIA基因多态性研究也显示, IL-6基因启动子-174单核苷酸多态性与SJIA发病有密切关系^[18]。以上证据均提示IL-6的基因多态

性及IL-6过表达在SJIA发病中起重要作用。IL-6靶向治疗的有效性也证实了IL-6在SJIA发病中的作用^[19]。

本研究表明,与健康对照儿童相比, SJIA患儿血清IL-6水平明显升高,且与血红蛋白呈负相关,这与以往的研究一致^[10-12]。IL-6导致贫血考虑与IL-6诱导铁调素大量释放有关,大量铁调素封闭巨噬细胞、肝细胞和肠道上皮细胞上的转铁蛋白,使血清铁减少,从而导致慢性炎症性贫血^[20-21]。以往的研究认为TNF在SJIA患儿异常分泌,但是本研究却表明SJIA患儿血清TNF水平较健康对照儿童显著降低,其原因不明。近期研究也表明: 较其他类型的JIA, TNF拮抗剂在SJIA治疗中反应较差^[22]。Shimizu等^[23]研究认为: SJIA病人存在炎症补偿状态, IL-10在SJIA急性期和缓解期均升高,表明IL-10即是促炎因子,又是抗炎因子。而本研究发现SJIA急性期血清IL-10水平是显著降低的。

SJIA在病程中常常并发巨噬细胞活化综合征(MAS),而MAS归于风湿病相关性噬血细胞综合征(HLH),因此, MAS和HLH可能具有类似的发病机制。家族性HLH是由于穿孔素等NK细胞功能相关基因突变导致NK细胞活性下降,在某些诱因下持续激活巨噬细胞导致TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IFN- γ 等细胞因子风暴。徐晓军等^[24]研究表明: IFN- γ 和IL-10显著升高, IL-6中等升高的细胞因子谱对于HLH有很高的敏感度和特异度,对于HLH的诊断具有重要的参考价值。本研究表明: SJIA患儿IL-6升高、而IL-10降低, IFN- γ 无明显改变, SJIA患儿合并MAS是否会出现IFN- γ 和IL-10的显著升高,有待于进一步的研究。

[参考文献]

- [1] Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001[J]. J

- Rheumatol, 2004, 31(2): 390-392.
- [2] Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis [J]. *Lancet*, 2011, 377(9783): 2138-2149.
- [3] 韩彤昕, 李彩凤, 王江, 等. 麦考酚酸酯治疗幼年特发性关节炎全身型的疗效分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(8): 666-670.
- [4] Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2009, 23(5): 655-664.
- [5] Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, et al. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(8): 482-489.
- [6] Sikora KA, Grom AA. Update on the pathogenesis and treatment of systemic idiopathic arthritis [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2011, 23(6): 640-646.
- [7] Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 12(1): 56-59.
- [8] 唐雪梅. 全身型幼年特发性关节炎免疫发病机制 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(9): 644-646.
- [9] Correll CK, Binstadt BA. Advance in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *Pediatr Res*, 2014, 75(1-2): 176-183.
- [10] Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles [J]. *Cytokine*, 2013, 61(2): 345-348.
- [11] de Jager W, Hoppenreijs EP, Wulffraat NM, et al. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(5): 589-598.
- [12] Fonseca JE, Santos MJ, Canhao H, et al. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction [J]. *Autoimmun Rev*, 2009, 8(7): 538-542.
- [13] Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(9): 1479-1486.
- [14] Lotito AP, Campa A, Silva CA, et al. Interleukin 18 as a marker of disease activity and severity in patients with juvenile idiopathic arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(4): 823-830.
- [15] Foell D, Wittkowski H, Vogl T, et al. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1): 28-37.
- [16] Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(4): 1286-1295.
- [17] Ogilvie EM, Khan A, Hubank M, et al. Specific gene expression profiles in systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(6): 1954-1965.
- [18] Ogilvie EM, Fife MS, Thompson SD, et al. The -174 G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children: a multicenter study using simplex and multiplex juvenile idiopathic arthritis families [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(11): 3202-3206.
- [19] Yokota S, Tanaka T, Kishimoto T. Efficacy safety and tolerability of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2012, 4(6): 387-397.
- [20] Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and disorders of iron metabolism [J]. *Annu Rev Med*, 2011, 62: 347-360.
- [21] Egorov AI, Fedorova E, Chasnyk V. Hepcidin as a predictor of evolution of anemia of chronic disease to a macrophage activation syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66 Suppl 11: S162.
- [22] Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(5): 1078-1082.
- [23] Shimizu M, Yachie A. Compensated inflammation in systemic juvenile idiopathic arthritis: role of alternatively activated macrophages [J]. *Cytokine*, 2012, 60(1): 226-232.
- [24] 徐晓军, 汤永民, 赵宁, 等. Th1/Th2 细胞因子谱在儿童噬血细胞综合征诊断中的意义 [J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(9): 685-689.

(本文编辑: 邓芳明)