

细胞因子变化是否与 IgA 血管炎患儿肾损害相关?



扫描二维码
查看原文

王孟迪, 杜悦*

【摘要】 背景 IgA 血管炎 (IgAV) 的长期预后取决于肾脏损伤的程度, 有关 IgAV 肾损害发病机制的研究发现细胞因子在介导、驱动肾脏的损伤过程中发挥了重要作用。目的 通过研究 IgAV 及肾损害患儿血清细胞因子水平变化, 探讨细胞因子在 IgAV 肾损害过程中的意义和价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 6 月于中国医科大学附属盛京医院小儿肾脏内科住院的 IgAV 患儿 194 例作为研究对象, 根据有无肾脏损害分为 IgAV 肾损害组 ($n=97$), IgAV 组 ($n=97$), 选取同时期本院儿童保健科进行体检的健康儿童 60 例为对照组。收集受试儿童及患儿细胞因子 [白介素 (IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、干扰素 γ (IFN- γ) 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)] 以及患儿淋巴细胞绝对计数、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 E。采用多因素 Logistic 回归分析探讨 IgAV 肾损害的影响因素, 绘制细胞因子对 IgAV 肾损害诊断价值的受试者工作特征 (ROC) 曲线。结果 IgAV 组 IL-2 水平高于 IgAV 肾损害组、对照组, 且 IgAV 肾损害组 IL-2 水平高于对照组 ($P<0.05$); IgAV 肾损害组 IL-17 水平高于 IgAV 组、对照组, IgAV 组 IL-17 水平高于对照组 ($P<0.05$); IgAV 组 IL-6、IL-10 和 TNF- α 水平高于 IgAV 肾损害组和对照组 ($P<0.05$); IgAV 肾损害组和对照组 IFN- γ 水平高于 IgAV 组 ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, IL-2、IL-17、IFN- γ 、TNF- α 是 IgAV 肾损害发生的影响因素 ($P<0.05$)。IL-2 预测 IgAV 肾损害的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.589, 灵敏度为 38.0%, 特异度为 47.0%; IL-17 预测 IgAV 肾损害的 AUC 为 0.621, 灵敏度为 47.4%, 特异度为 77.3%; IFN- γ 预测 IgAV 肾损害的 AUC 为 0.688, 灵敏度为 75.0%, 特异度为 55.7%; TNF- α 预测 IgAV 肾损害的 AUC 为 0.614, 灵敏度为 42.0%, 特异度为 37.0%; IL-17 和 IFN- γ 联合预测 IgAV 肾损害的 AUC 为 0.710, 灵敏度为 71.1%, 特异度为 66.0%。结论 细胞因子 IL-17、IFN- γ 与 IgAV 肾损害的发生密切相关, 早期检测两者水平并动态监测其变化, 可对肾脏受累的早期发现及调整治疗方案起到预警作用。

【关键词】 紫癜, 过敏性; IgA 血管炎; IgA 血管炎肾损害; 细胞因子类; 儿童; 预测

【中图分类号】 R 554.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.041

王孟迪, 杜悦. 细胞因子变化是否与 IgA 血管炎患儿肾损害相关? [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (8): 973-978. [www.chinagp.net]

WANG M D, DU Y. Is the change of cytokines related to renal damage in children with IgA vasculitis? [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (8): 973-978.

Is the Change of Cytokines Related to Renal Damage in Children with IgA Vasculitis? WANG Mengdi, DU Yue*

Department of Pediatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China

*Corresponding author: DU Yue, Professor; E-mail: duy@sj-hospital.org

【Abstract】 **Background** The long-term prognosis of IgA vasculitis (IgAV) depends on the degree of renal damage. Studies on the pathogenesis of renal injury in IgAV have found that cytokines play an important role in mediating and driving the process of renal damage. **Objective** To investigate the significance and value of cytokine in the process of renal damage in IgAV by exploring the changes of serum cytokine level in children with IgAV renal damage. **Methods** 194 IgAV children hospitalized in the Department of Pediatric, Shengjing Hospital of China Medical University from January 2018 to June 2020 were selected as research subjects. They were divided into IgAV group ($n=97$) and IgAV renal damage group ($n=97$) according to the presence or absence of renal damage, and 60 healthy children who underwent physical examination in the pediatric health department of our hospital during the same period were selected as the control group. The cytokines (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ , and TNF- α), absolute lymphocyte count, immunoglobulin A, and immunoglobulin E were collected from the children. Multivariate Logistic regression was used to analyze the factors influencing IgAV renal damage, and the receiver operating curve (ROC) of the diagnostic value of cytokines on the characteristics of IgAV renal damage was drawn. **Results** The IL-2 level in the IgAV group were higher than those in the IgAV renal damage group and the control group, and the IL-2

110000 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院儿科

*通信作者: 杜悦, 教授; E-mail: duy@sj-hospital.org

本文数字出版日期: 2022-01-27

level in the IgAV renal damage group was higher than that in the control group ($P<0.05$) ; IL-17 level in the IgAV renal damage group were higher than those in the IgAV group and the control group, and IL-17 level in the IgAV group was higher than that in the control group ($P<0.05$) ; IL-6, IL-10, and TNF- α level were higher in the IgAV renal damage group than those in the IgAV renal damage group and the control group ($P<0.05$) ; IFN- γ level were higher in the IgAV renal damage group and the control group than that in the IgAV group ($P<0.05$) . Multivariate Logistic regression analysis showed that IL-2, IL-17, IFN- γ , and TNF- α were influencing factors in developing IgAV renal damage ($P<0.05$) . The AUC of IL-12 for predicting IgAV renal damage was 0.589, with a sensitivity of 38.0% and specificity of 47.0%. The AUC of IL-17 for predicting IgAV renal damage was 0.621, with a sensitivity of 47.4% and specificity of 77.3%. The AUC of IFN- γ for predicting IgAV renal damage was 0.688, with a sensitivity of 75.0% and specificity of 55.7%. The AUC of TNF- α for predicting IgAV renal damage was 0.614, with a sensitivity of 42.0% and specificity of 37.0%. The AUC of IL-17 and IFN- γ combined for predicting IgAV renal damage was 0.710, with a sensitivity of 71.1% and specificity of 66.0%. **Conclusion** Serum cytokines IL-17 and IFN- γ are closely associated with the development of renal damage in IgA vasculitisrenal damage, early detection of both levels and dynamic monitoring of their changes can serve as an early warning for early detection of renal involvement and adjustment of treatment plans.

【 Key words 】 Purpura, schoenlein-henoch; IgA vasculitis; IgA vasculitis renal damage; Cytokines; Child; Forecasting

过敏性紫癜 (henoch-schönlein purpura, HSP) 在 2012 年 Chapel Hill 会议中被更名为 IgA 血管炎 (IgA vasculitis, IgAV) [1], 是一种以 IgA 沉积为特征的系统性小血管炎, 可累及皮肤、消化道及肾脏, 出现多系统器官损害 [2], 是儿童时期常见的血管炎。IgAV 的病程长短和患儿的生活质量主要取决于肾脏受累的程度 [2]。目前 IgAV 以及并发肾脏损害的具体病因和发病机制尚不明确, 其中 T 淋巴细胞亚群功能失衡引起的细胞因子异常失调被认为在 IgAV 及肾脏受累过程中起重要作用 [3]。本研究通过对 97 例 IgAV 患儿、97 例 IgAV 肾损害患儿以及 60 例健康体检儿童的急性期血清白介素 (IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17 以及干扰素 (IFN)- γ 、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 水平进行检测并比较, 探讨细胞因子对于预警肾脏受累的临床价值和意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 6 月于中国医科大学附属盛京医院小儿肾脏内科住院的 IgAV 患儿 194 例作为研究对象。97 例为 IgAV 组, 男 57 例, 女 40 例; 年龄 6~10 岁。97 例为 IgAV 肾损害组, 男 54 例, 女 43 例; 年龄 6~10 岁。选取同期于本院儿童保健科进行体检的健康儿童 60 例为对照组, 男 28 例, 女 32 例; 年龄 6~9 岁。患儿均符合 IgAV 的诊断标准 [4]: 典型皮疹伴以下任何一条: (1) 弥漫性腹痛; (2) 任何部分活检存在 IgA 沉积; (3) 急性关节炎/关节痛; (4) 血尿或蛋白尿等肾受损表现。IgAV 肾损害的诊断标准 [5]: 在 IgAV 病程中 (多数在 6 个月内) 出现血尿和/或蛋白尿。血尿和蛋白尿的诊断标准分别为: (1) 血尿: 肉眼血尿或 1 周内 3 次镜下血尿 [红细胞 3 个/高倍视野 (HP)]; (2) 蛋白尿: 满足以下任一项

本研究发现:

(1) 多因素 Logistic 回归分析发现, 白介素 (IL)-2、IL-17、干扰素 (IFN)- γ 、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 是 IgA 血管炎 (IgAV) 肾损害发生的影响因素;

(2) 进一步行诊断价值分析发现, IL-17、IFN- γ 与 IgAV 肾损害的发生密切相关, 早期检测两者水平并动态监测其变化, 可对肾脏受累的早期发现及调整治疗方案起到预警作用。

者: ① 1 周内 3 次尿常规蛋白阳性; ② 24 h 尿蛋白定量 >150 mg/L; ③ 1 周内 3 次尿微量白蛋白高于参考范围上限。排除标准: (1) 入院时伴有明显的白细胞计数和血小板计数减少的疑似血液系统疾病或恶性肿瘤; (2) 已明确诊断患有严重自身免疫性疾病; (3) 患有过敏相关疾病或者其他肾脏疾病。患儿家属均签署知情同意书, 本研究经过中国医科大学附属盛京医院医学伦理委员会批准 (伦理号: 2016PS41J)。

1.2 方法 患儿入院后次日清晨、对照组儿童体检时采集空腹 6~8 h 静脉血置于标准试管, 在室温环境下采取自然凝固的方式, 间隔 30 min 后 $1000 \times g$ 离心 10 min, 将分离出的血清送检, 或者分装储存于 -20 °C 冰箱, 冻融次数不超过 2 次。采用直接夹心法原理, 以荧光发光微球作为免疫反应的固相, 利用免疫学分析与流式细胞仪分析相结合的方法检测细胞因子 (IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、IFN- γ 及 TNF- α)。收集两组患儿入院后的淋巴细胞绝对计数 [总 T 淋巴细胞 %、总 B 淋巴细胞、辅助性 T 淋巴细胞 (Th) / 抑制性 T 淋巴细胞 (Ts)、自然杀伤细胞 (NK)、总 T 绝对数、NK 总数、总 B 淋巴细胞计数]、免疫球蛋白 (Ig) A、IgE。

1.3 统计学方法 采用SPSS 24.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 组间两两比较采用 Kruskal-Wallis 检验; 采用多因素 Logistic 回归分析探讨 IgAV 患儿肾损害的影响因素; 采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 评估细胞因子对 IgAV 肾损害的诊断能力, 并计算灵敏度、特异度、最佳截断值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 3 组性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 细胞因子 3 组 IL-2、IL-6、IL-10、IL-17、IFN- γ 及 TNF- α 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 3 组 IL-4 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。其中 IgAV 组 IL-2 水平高于 IgAV 肾损害组、对照组, 且 IgAV 肾损害组 IL-2 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); IgAV 组 IL-6、IL-10 和 TNF- α 水平高于 IgAV 肾损害组和对照组, 差异有统计

学意义 ($P < 0.05$); IgAV 肾损害组和对照组 IL-6、IL-10、TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); IgAV 肾损害组 IL-17 水平高于 IgAV 组、对照组, IgAV 组 IL-17 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); IgAV 肾损害组和对照组 IFN- γ 水平高于 IgAV 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); IgAV 肾损害组和对照组 IFN- γ 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 淋巴细胞绝对计数、IgA、IgE 比较 IgAV 肾损害组和 IgAV 组总 T 淋巴细胞、总 B 淋巴细胞、IgA 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); IgAV 肾损害组和 IgAV 组 Th/Ts、NK、总 T 绝对数、NK 总数、总 B 淋巴细胞计数、IgE 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 IgAV 患儿肾损害影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生 IgAV 肾损害 (赋值: 是 =1, 否 =0) 为因变量, 以 IgAV 肾损害组和 IgAV 组存在差异的指标 IL-2 (赋值: 实测值)、IL-6 (赋值: 实测值)、IL-10 (赋值: 实测值)、IL-17 (赋值: 实测值)、IFN- γ (赋值: 实测值)、TNF- α (赋值: 实测值)、总 T 淋巴细胞 (赋值: 实测值)、总 B 淋巴细胞 (赋值: 实测值)、IgA (赋值: 实测值) 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, IL-2 水平降低、IL-17 及 IFN- γ 水平升高、TNF- α 水平降低是肾损害的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 细胞因子预测 IgAV 肾损害的 ROC 曲线 IL-2 预测 IgAV 肾损害的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.589, 灵敏度为 38.0%, 特异度为 47.0%; IL-17 预测 IgAV 肾损害的 AUC 为 0.621, 灵敏度为 47.4%, 特异度为 77.3%; IFN- γ 预测 IgAV 肾损害的 AUC 为 0.688, 灵敏度为 75.0%, 特异度为 55.7%; TNF- α 预测 IgAV

表 1 IgAV 肾损害组、IgAV 组及对照组年龄、性别比较

Table 1 Comparison of age and sex among IgAV renal damage group, IgAV group, and control group

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]
对照组	60	28/32	8 (6, 9)
IgAV 肾损害组	97	54/43	8 (6, 10)
IgAV 组	97	57/40	7 (6, 10)
$\chi^2 (H)$ 值		2.246	2.817 ^a
P 值		0.325	0.245

注: IgAV=IgA 血管炎; ^a表示 H 值

表 2 IgAV 肾损害组、IgAV 组及对照组细胞因子比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/L]

Table 2 Comparison of cytokines among IgAV renal damage, IgAV, and control groups

组别	例数	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	IL-17	IFN- γ	TNF- α
对照组	60	0.78 (0.60, 1.02)	1.39 (1.14, 1.80)	2.77 (1.84, 5.54)	1.98 (1.56, 2.30)	6.97 (5.95, 9.10)	1.43 (1.17, 1.7)	1.425 (1.1, 1.88)
IgAV 肾损害组	97	0.99 (0.71, 1.28) ^a	1.79 (1.38, 2.24)	2.29 (1.75, 3.89)	2.07 (1.61, 2.85)	10.62 (7.47, 14.06) ^a	1.35 (1.09, 1.68)	1.61 (1.25, 1.98)
IgAV 组	97	1.16 (0.84, 1.50) ^{ab}	1.56 (1.22, 2.11)	3.82 (2.43, 6.58) ^{ab}	2.71 (2.08, 3.68) ^{ab}	8.97 (6.62, 10.75) ^{ab}	1.03 (0.81, 1.32) ^{ab}	1.86 (1.45, 2.37) ^{ab}
H 值		25.759	12.517	19.941	37.234	28.236	33.495	17.363
P 值		<0.001	0.200	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: IL= 白介素, IFN= 干扰素, TNF= 肿瘤坏死因子; ^a表示与对照组比较, $P < 0.05$; ^b表示与 IgAV 肾损害组比较, $P < 0.05$

表 3 IgAV 肾损害组和 IgAV 组 IgA、IgE 及淋巴细胞绝对计数比较

Table 3 Comparison of absolute counts of IgA, IgE, and lymphocytes between IgAV renal damage and IgAV groups

组别	例数	总 T 淋巴细胞 (%)	Th/Ts	NK [$M(P_{25}, P_{75})$, %]	总 B 淋巴细胞 [$M(P_{25}, P_{75})$, %]	总 T 绝对数 [$M(P_{25}, P_{75})$]	NK 总数 [$M(P_{25}, P_{75})$]	总 B 淋巴细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75})$]	IgA [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	IgE [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]
IgAV 肾损害组	97	63.6 ± 10.2	1.07 (0.78, 1.32)	11.30 (7.90, 18.00)	21.10 (16.19, 26.60)	1 262 (843, 1 762)	228 (138, 362)	371 (260, 609)	2.60 (1.93, 3.28)	82.85 (29.59, 173.50)
IgAV 组	97	59.4 ± 9.3	0.97 (0.81, 1.30)	12.45 (8.10, 18.97)	25.55 (19.53, 31.10)	1 156 (724, 1 420)	209 (156, 333)	453 (324, 618)	2.05 (1.53, 2.74)	66.55 (32.89, 180.00)
$u(t)$ 值		3.030 ^a	-0.453	-0.803	-3.375	-1.917	-0.254	-1.260	-2.618	-0.022
P 值		0.003	0.651	0.422	0.001	0.055	0.799	0.208	0.009	0.972

注: ^a表示 t 值; NK= 自然杀伤细胞, Ig= 免疫球蛋白

肾损害的 AUC 为 0.614, 灵敏度为 42.0%, 特异度为 37.0%; IL-17 和 IFN- γ 联合预测 IgAV 肾损害的 AUC 为 0.710, 灵敏度为 71.1%, 特异度为 66.0%。根据最大约登指数计算 IL-2、IL-17、IFN- γ 、TNF- α 预测 IgAV 肾损害的最佳截断值分别为 1.125、10.795、1.085、1.695 ng/L, 见图 1。

3 讨论

对于 IgA 血管炎病因及发病机制的研究, 目前认为可能是由于感染、过敏等各种刺激因子作用于具有遗传背景的个体, 从而导致一系列异常的免疫应答, 介导了系统性小血管炎^[6]。在这一系列免疫应答中, 细胞因子的异常分泌被认为与肾损害密切相关。本研究通过检测 IgAV 以及并发肾损害患儿的相关细胞因子水平发现, IgAV 肾损害组患儿血清 IL-17、IFN- γ 水平显著高于

IgAV 组, 而 IL-2、IL-6、IL-10 及 TNF- α 的水平低于 IgAV 组, 说明细胞因子分泌异常与疾病的发生、发展相关。因此, 正确认识细胞因子的作用对研究 IgA 血管炎以及肾损害的发病过程十分必要。

IL-17 是 1995 年发现并命名的一种细胞因子, 主要由体内重要的促炎性细胞——Th17 分泌。IL-17 具有多种生物学功能^[7], 包括参与促炎反应, 上调促炎基因以及诱导趋化因子和促炎相关细胞因子的表达, 募集中性粒细胞及巨噬细胞, 介导促炎性反应的发生, 影响中性粒细胞的迁移; 也可促进体内 B 淋巴细胞分化, 导致异常抗体的产生。既往研究发现, IL-17 与肾脏的炎性损伤有关, 包括自身免疫性疾病导致的肾脏局部炎症反应, 参与了不同肾脏疾病的免疫发病机制^[8-9]。对于肾损伤, 有关研究认为一方面 IL-17 通过诱导肾小管细胞中趋化因子(如 CXCL1、CCCL2、CXCL5、CCL20)的分泌, 募集、活化中性粒细胞及巨噬细胞, 使其向局部器官组织浸润, 逐级扩大炎症反应, 介导组织器官的损伤; 另一方面, Th17 细胞亚群通过诱导 CCL20 来增加 IL-17 的产生, 发挥正反馈的增强作用, 促进自身炎症因子的募集^[10]。本研究结果显示, IgAV 肾损害组患儿 IL-17 水平明显高于 IgAV 组及对照组, 说明在 IgAV 并发肾脏受累的急性期, 该细胞因子的释放增加, 增多的 IL-17 继续通过促炎途径参与肾脏小血管的炎症损伤过程。因此, IgAV 急性期, 应该动态监测 IL-17 的水平变化, 作为预警肾脏受累的信号, 从而及时调整临床决策并指导治疗方案。

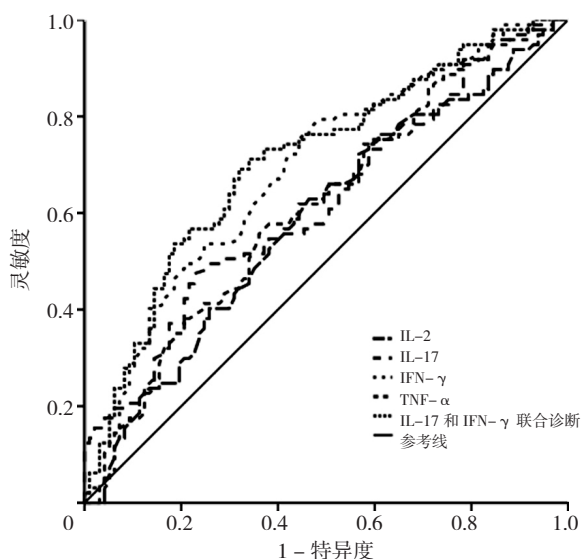
干扰素有 IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 三大类, 其中由特异性抗原刺激 T 淋巴细胞所产生的为 IFN- γ 。IFN- γ 是 Th1 细胞亚群的核心细胞因子, 具有重要的免疫调节活性, 与细胞表面的受体结合后可引起一系列细胞效应: 诱导酶的合成、抑制细胞增殖、增强免疫活性, 包括提高巨噬细胞的吞噬功能和加强 T 淋巴细胞的特异性毒性作用; 还具有促进 B 淋巴细胞分化、产生抗体等作用^[11]。在 IgAV 及肾损害的发病过程中, 异常分泌的 IFN- γ 会进一步促进并介导巨噬细胞移动抑制因子(MIF)的快速分泌, 分泌出来的 MIF 可促进巨噬细胞积累, 使巨噬细胞渗入肾小球成分增多, 从而使多种细胞因子、趋化因子释放增多, 导致病情进一步进展^[12-13]。在国外研究中, 对 IgAV 肾损害患儿的肾活检标本分别进行肾小球、肾小管和肾间质中的 IFN- γ 指标染色均显示染色阳性, 而且在肾小管的异常表达显著升高, 也发现该细胞因子的异常表达与蛋白尿呈正相关, 与肾小球滤过率呈负相关^[14]。本研究 IgAV 肾损害组患儿 IFN- γ 明显高于 IgAV 组, 也正说明了 IFN- γ 的分泌异常会对肾损害起促进作用。

既往研究认为, IL-2 属于保护性的细胞因子, 其

表 4 IgAV 患儿肾损害影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing renal damage in children with IgAV

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
总 T 淋巴细胞	-0.023	0.023	0.991	0.059	1.164	(1.001, 1.354)
总 B 淋巴细胞	0.026	0.025	1.016	0.135	1.042	(0.987, 1.100)
IgA	-0.206	0.164	1.581	0.150	0.781	(0.558, 1.093)
IL-2	0.934	0.391	5.695	0.018	2.715	(1.186, 6.214)
IL-6	0.052	0.039	1.806	0.142	1.062	(0.980, 1.152)
IL-10	-0.015	0.110	0.019	0.533	0.928	(0.735, 1.173)
IL-17	-0.105	0.040	6.720	0.015	0.904	(0.833, 0.981)
IFN- γ	-1.712	0.428	16.004	<0.001	0.163	(0.065, 0.404)
TNF- α	0.524	0.291	3.249	0.036	1.892	(1.042, 3.434)



注: IL=白介素, IFN=干扰素, TNF=肿瘤坏死因子

图 1 IL-2、IL-17、IFN- γ 、TNF- α 以及 IL-17 和 IFN- γ 联合诊断预测 IgAV 发生肾损害的 ROC 曲线

Figure 1 ROC of IL-2, IL-17, IFN- γ , TNF- α and combined diagnosis of IL-17 and IFN- γ to predict the development of renal damage in IgAV

作用之一是能够促进调节性 T 淋巴细胞的发育, 维持 T 淋巴细胞在体内长期的免疫调节功能^[15-16]。本研究中 IgAV 肾损害组 IL-2 较 IgAV 组低, 这与国外学者 KAWASAKI 等^[17]的报道相符, 也发现在既往报道的研究中^[18-19], IgAV 患儿 IL-2 与健康儿童相比未见显著差异, 提示 IL-2 降低可能参与了 IgAV 的肾损害。当 IL-2 下降不能辅助 T 淋巴细胞的驱动扩增, T 淋巴细胞表达下调^[20], 免疫效应抑制不足, 同时不能有效抑制 NK 细胞活化和抑制 B 淋巴细胞, 导致 B 淋巴细胞分泌球蛋白增加, 异常抗体产生增多, 引起过度的免疫反应, 抗原抗体免疫复合物在肾脏沉积, 促进了肾损害的发生。与 IL-2 功能不同的是, IL-4 可以增强 MHC II 类抗原的表达和 CD23 在 B 淋巴细胞上的表达, 诱导抗体类别的转换, 使 B 淋巴细胞从分泌 IgM、IgG 转变成分泌 IgE、IgA 抗体, 大量含 IgA 的免疫复合物沉积进一步活化了补体, 引起肾脏内部结构(肾小球和肾间质)的炎性损伤反应。但本研究中 IgAV 肾损害组 IL-4 水平、IgE 与 IgAV 组比较无显著差异。在 GULHAN 等^[14]研究中, 虽然通过对肾活检标本中的细胞因子水平进行染色和检测发现了 IL-4 在肾小球、肾小管及间质的表达, 但相对模糊, 且不能充分说明 IL-4 与肾损伤指标间存在相关关系, 不同的研究结果中 IL-4 表达水平的差异可能与纳入研究患儿地域不同有关。

本研究结果显示, IgAV 肾损害组 IL-6 水平显著低于 IgAV 组, 而且 IFN- γ 水平明显升高, 提示在 IgAV 的局部肾损伤过程中, 可能是升高的 IFN- γ 反向抑制了 IL-6 的表达, 辅助了 Th1/Th2 免疫反应的失衡。而既往研究认为, IL-6 通过促进 T 淋巴细胞活化、增生, 刺激肾小球系膜区增生, 导致肾小球结构纤维化, 参与了肾脏的损害^[21-22]。在 MAKITA 等^[23]的研究结果中又证实了 IL-6 参与了 IgAV 肾损害发病机制中异常糖基化 IgA 的过量产生, 其通过介导 Toll 样受体 (TLR) 9 引起 Gd-IgA1 的过度产生, 使其沉积于肾小球系膜区引起肾脏部位小血管的破坏, 而中和 IL-6 后可降低 CpG 寡核苷酸介导的 Gd-IgA1 的过量产生, 说明 IL-6 可能通过细胞免疫和体液免疫共同促进 IgAV 肾损害的发生。与 IL-6 同属于 Th2 细胞亚群的 IL-10 是 Th1 细胞因子的有效抑制剂, 除了具有 Th2 淋巴细胞亚群细胞因子的活性外, 也是单核细胞/巨噬细胞促炎性细胞因子合成的有效去活因子, 在 T 淋巴细胞发挥免疫抑制功能中起促进作用^[24]。本研究中 IgAV 肾损害组 IL-10 水平低于 IgAV 组, 说明肾损害患儿体内正常的免疫调节功能进一步被抑制, IL-10 分泌减少, 不能发挥强大的抗炎功效, 促炎性细胞因子又显著分泌增加, 影响了肾小球损害的发生。TNF- α 是细胞因子分类中已知的促炎性因子, 而且在成人研究 IgAV 肾损害与 TNF- α 的关系

中也证实, TNF- α 与肾功能及病理分型有关, 可评估肾损害的严重程度^[25]。

本研究通过对 IgAV 以及并发肾脏损害患儿血清细胞因子 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、IFN- γ 、TNF- α 水平的检测, 发现 IgAV 出现肾损害后, IL-17 以及 IFN- γ 的分泌水平明显升高, 说明二者具有强大的促炎作用, 参与了肾脏损害的发病过程。并通过数据分析各自找到了预测肾脏损害的最佳截断值, 而且越高越容易累及到肾脏, 提示通过早期检测 IL-17 以及 IFN- γ 的水平有助于早期发现肾脏受累的可能, 为临床决策及日后的随访观察提供参考, 但这两个临床指标能否成为肾损害治疗的靶点, 尚需大量的前瞻性随机对照多中心研究来证实。对于其他的细胞因子分泌异常与肾脏受累之间的关系也有待进一步研究。

作者贡献: 王孟迪进行研究设计与实施、资料收集整理、撰写论文并对文章负责; 杜悦进行论文质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] JENNETTE J C, FALK R J, BACON P A, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (1): 1-11. DOI: 10.1002/art.37715.
- [2] SHI D, CHAN H, YANG X, et al. Risk factors associated with IgA vasculitis with nephritis (Henoch-Schönlein Purpura nephritis) progressing to unfavorable outcomes: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (10): e0223218. DOI: 10.1371/journal.pone.0223218.
- [3] LI Y Y, LI C R, WANG G B, et al. Investigation of the change in CD4⁺ T cell subset in children with Henoch-Schönlein Purpura [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32 (12): 3785-3792. DOI: 10.1007/s00296-011-2266-3.
- [4] OZEN S. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 65 (7): 936-941. DOI: 10.1136/ard.2005.046300.
- [5] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 紫癜性肾炎诊治循证指南 (2016) [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55 (9): 647-651.
- [6] 杨思睿, 刘德滢, 王晶华, 等. IgA 血管炎的免疫机制和治疗现状及展望 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31 (9): 641-645. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.09.001.
- [7] 孙莹莹, 刘霞, 黄岩杰. 辅助 T 淋巴细胞 17 及白细胞介素 -17 在过敏性紫癜及紫癜性肾炎发病中的作用 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25 (5): 567-570. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.05.040.
- [8] DOLFF S, WITZKE O, WILDE B. Th17 cells in renal inflammation and autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18 (2): 129-136. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.08.006.
- [9] TURNER J E, PAUST H J, STEINMETZ O M, et al. The Th17 immune response in renal inflammation [J]. *Kidney Int*, 2010, 77 (12): 1070-1075. DOI: 10.1038/ki.2010.102.
- [10] SCHMIDT T, LUEBBE J, PAUST H J, et al. Mechanisms and

- functions of IL-17 signaling in renal autoimmune diseases [J]. *Mol Immunol*, 2018, 104: 90-99. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.09.005.
- [11] 陈敏广, 林瑞霞, 杨青, 等. 儿童过敏性紫癜肾炎血清中 IFN- γ 水平及临床意义 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2005, 6 (11): 659-660.
- [12] RICE E K, NIKOLIC-PATERSON D J, HILL P A, et al. Interferon-gamma induces macrophage migration inhibitory factor synthesis and secretion by tubular epithelial cells [J]. *Nephrology*, 2003, 8 (3): 156-161. DOI: 10.1046/j.1440-1797.2003.00152.x.
- [13] LU H, BAI Y Y, WU L F, et al. Inhibition of macrophage migration inhibitory factor protects against inflammation and matrix deposition in kidney tissues after injury [J]. *Mediat Inflamm*, 2016, 2016: 1-12. DOI: 10.1155/2016/2174682.
- [14] GÜLHAN B, ORHAN D, KALE G, et al. Studying cytokines of T helper cells in the kidney disease of IgA vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura) [J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30 (8): 1269-1277. DOI: 10.1007/s00467-015-3051-4.
- [15] KAPLANSKY G, BONGRAND P. Cytokines and chemokines [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2001, 47 (4): 569-574.
- [16] ZHANG H F, LIANG G B, ZHAO M G, et al. Regulatory T cells demonstrate significantly increased functions following stimulation with IL-2 in a Tim-3-dependent manner in intracranial aneurysms [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65: 342-347. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.029.
- [17] KAWASAKI Y, SUZUKI J, SAKAI N, et al. Evaluation of T helper-1/-2 balance on the basis of IgG subclasses and serum cytokines in children with glomerulonephritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44 (1): 42-49. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.03.029.
- [18] 江华, 丁甫月, 顾龙君. 过敏性紫癜患儿血清 IFN- α 、IL-2、IL-4、TNF- α 水平的变化 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2002, 4 (2): 117-118.
- [19] LI M M, LIU N, ZHANG M, et al. Clinical significance of serum midkine in children with henoch-schonlein Purpura [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2017, 25 (1): 181-185. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2017.01.032.
- [20] MALEK T R. The main function of IL-2 is to promote the development of T regulatory cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2003, 74 (6): 961-965. DOI: 10.1189/jlb.0603272.
- [21] 潘凯丽, 白庆峰, 黄莹, 等. 过敏性紫癜患儿血清白细胞介素-4、-6、-8 及肿瘤坏死因子- α 表达的意义 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22 (21): 1632-1633.
- [22] 翁小斌, 鲍金芳. 过敏性紫癜患儿血清 IL-6、IL-12、TFN- α 水平变化及临床意义 [J]. *浙江医学*, 2014, 36 (9): 791-792.
- [23] MAKITA Y, SUZUKI H, KANO T, et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL- and IL-6-mediated pathways in IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2020, 97 (2): 340-349. DOI: 10.1016/j.kint.2019.08.022.
- [24] 金丽威. 白介素 10 家族研究近况 [J]. *国外医学(免疫学分册)*, 2005, 28 (4): 246-249.
- [25] WU H T, WEN Y B, YUE C, et al. Serum TNF- α level is associated with disease severity in adult patients with immunoglobulin a vasculitis nephritis [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 1-7. DOI: 10.1155/2020/5514145.
- (收稿日期: 2021-06-23; 修回日期: 2021-11-14)
(本文编辑: 崔莎)

(上接第 972 页)

- [2] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学(第 8 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [3] FIOREDDA F, CALVILLO M, BONANOMI S, et al. Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the neutropenia committee of the marrow failure syndrome group of the AIEOP (associazione italiana emato-oncologia pediatrica) [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57 (1): 10-17. DOI: 10.1002/pbc.23108.
- [4] HASLE H. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood [J]. *European Journal of Haematology*, 2010, 84 (2): 189-189.
- [5] NGUYEN X D, FLESCH B, SACHS U J, et al. IMMUNOHEMATOLOGY: Rapid screening of granulocyte antibodies with a novel assay: flow cytometric granulocyte immunofluorescence test [J]. *Transfusion*, 2009, 49 (12): 2700-2708. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02330.x.
- [6] ITO T, TANIUCHI S, TSUJI S, et al. Diagnosis of autoimmune neutropenia by neutrophil-bound IgG and IgM antibodies [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33 (7): 552-555. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31821de5a0.
- [7] FARRUGGIA P, FIOREDDA F, PUCCIO G, et al. Idiopathic neutropenia of infancy: data from the Italian neutropenia registry [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94 (2): 216-222. DOI: 10.1002/ajh.25353.
- [8] BUX J, BEHRENS G, JAEGER G, et al. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases [J]. *Blood*, 1998, 91 (1): 181-186. DOI: 10.1182/blood.v91.1.181.181_181_186.
- [9] LYALL E G, LUCAS G F, EDEN O B. Autoimmune neutropenia of infancy [J]. *J Clin Pathol*, 1992, 45 (5): 431-434. DOI: 10.1136/jcp.45.5.431.
- [10] FIOREDDA F, CALVILLO M, BURLANDO O, et al. Infectious complications in children with severe congenital, autoimmune or idiopathic neutropenia: a retrospective study from the Italian Neutropenia Registry [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32 (4): 410-412. DOI: 10.1097/inf.0b013e3182814b5a.
- [11] 冯建华, 钱燕. 儿童中性粒细胞减少症研究进展 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19 (4): 484-489.
- [12] FARRUGGIA P, DUFOUR C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians [J]. *Ther Adv Hematol*, 2015, 6 (1): 15-24. DOI: 10.1177/2040620714556642.
- (收稿日期: 2021-11-01; 修回日期: 2021-12-10)
(本文编辑: 宋春梅)