

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.012

血清 IL-8 在过敏性紫癜的表达及意义

钟 斐 雷 蕾 周 霖 姜健枫 蒋瑾瑾[△]

(第二军医大学附属长海医院儿科 上海 200433)

摘要 目的:研究血清白介素-8(IL-8)在过敏性紫癜(HSP)中的表达及意义。**方法:**采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测和比较过敏性紫癜急性期(包括紫癜性肾炎、非紫癜性肾炎)患儿、过敏性紫癜恢复期患儿、健康体检儿童血清 IL-8 的含量。**结果:**过敏性紫癜急性期患儿血清 IL-8 含量显著高于过敏性紫癜恢复期患儿和健康儿童($P<0.05$),而过敏性紫癜恢复期、健康儿童血清 IL-8 含量比较无统计学差异($P>0.05$)。紫癜性肾炎患儿、非紫癜性肾炎患儿的血清 IL-8 含量均明显高于健康儿童,且非紫癜性肾炎血清 IL-8 含量显著低于紫癜性肾炎患儿($P<0.05$)。**结论:**急性期过敏性紫癜患儿血清 IL-8 含量上调,可能参与了过敏性紫癜的发生,并可能与紫癜性肾炎的发生有关。

关键词:白介素-8;过敏性紫癜;紫癜性肾炎

中图分类号:R392.7;R692.34 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)11-2045-03

Expression and Significance of IL-8 in Henoch-Schonlein Purpura

ZHONG Fei, LEI Lei, ZHOU Lin, JIANG Jian-feng, JIANG Jin-jin[△]

(Department of Pediatrics, Affiliated Chang-Hai Hospital of Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China)

ABSTRACT Objective: To explore the expression and significance of IL-8 in Henoch-Schonlein purpura (HSP). **Methods:** The serum IL-8 content of HSP children at acute stage, HSP children at recovery stage and healthy children were assayed and compared by sandwich enzyme linked immunosorbent assay(ELISA). **Results:** The serum IL-8 content in HSP children at acute stage was significantly higher than those in the HSP children at recovery stage and healthy children ($P<0.05$). While no significant difference was found in the serum IL-8 content between HSP children at recovery stage and healthy children($P>0.05$). The serum level of IL-8 in nephritis group was significantly higher than that of non nephritis group and healthy group. The serum IL-8 content in non nephritis children was significantly lower than that of Henoch-Schonlein purpura nephritis children ($P<0.05$). **Conclusion:** The serum IL-8 content of HSP children at acute stage was increased, which may be involved in the incidence of HSP, and may participate in the occurrence of purpura nephritis.

Key words: IL-8; Henoch-Schonlein purpura; Henoch-Schonlein purpura nephritis(HSP)

Chinese Library Classification(CLC): R392.7; R692.34 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)11-2045-03

前言

过敏性紫癜(anaphylactoid purpura, AP)又名亨-舒综合征(Henoch-Schonlein purpura, HSP), 是儿童最常见的一种血管炎,好发于学龄期儿童,主要临床表现为非血小板减少性紫癜、关节炎或者关节痛、腹痛、消化道出血、肾炎。过敏性紫癜病变广泛且容易反复发作,肾脏病变常较迁延,可持续数月或数年,较难治愈,且近年来在我国发病率逐年上升。累及肾脏的过敏性紫癜称过敏性紫癜肾炎(Henoch-Schonlein purpura nephritis, HSPN),是儿童期常见的继发性肾炎的重要原因之一^[1]。目前,普遍认为 HSP 是环境因素、个体遗传和免疫异常相互作用导致的变应性系统性小血管炎综合征,存在免疫紊乱。淋巴细胞、细胞因子、炎性介质及免疫球蛋白交织成一个巨大复杂的网,相互促进,相互制约。若平衡一旦打破,免疫反应将迅速启动,

并呈级联放大趋势,造成机体损害。研究发现过敏性紫癜患者血清 IL-4、IL-5、IL-10、IL-12、IL-13、IL-17、IL-21 等细胞因子明显升高^[2-3],但 IL-8 的水平变化及其意义研究较少,本文旨在探讨血清 IL-8 在过敏性紫癜的表达及意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 入选标准 所有研究对象均为 2011 年 6 月至 2014 年 2 月上海长海医院儿科诊治的儿童,均未用过糖皮质激素及免疫抑制剂,未罹患其他免疫相关疾病。过敏性紫癜的诊断标准为符合《诸福棠实用儿科学》(第七版)诊断标准(1990 年美国风湿病学会制定的过敏性紫癜新的诊断标准):可触性紫癜、发病年龄 <20 岁、急性腹痛、组织切片显示小静脉和小动脉周围有中性粒细胞浸润,上述 4 条标准中符合 2 条或以上者可诊断为过敏性紫癜^[4]。入选过敏性紫癜急性期组(HSPA 组)共 32 例,符合过敏性紫癜诊断标准,有临床症状,病程小于 1 周,未用过糖皮质激素及免疫抑制剂,其中男 17 例,女 15 例,年龄 4.23-12.62 岁,平均(7.65 ± 2.60)岁。入选过敏性紫癜恢复期组

作者简介:钟斐(1987-),女,硕士研究生,医师,主要研究方向:儿科学,电话:18202156456, E-mail: zhongfei0505@163.com

[△]通讯作者:蒋瑾瑾, E-mail: jinjinj2000@yahoo.com.cn

(收稿日期:2014-11-13 接受日期:2014-11-30)

(HSPR 组)患儿共 32 例;曾确诊为过敏性紫癜,经治疗后临床症状完全消失,免疫指标均恢复至正常水平,其中男 15 例,女 17 例,年龄 4.17-12.62 岁,平均(7.58± 2.44)岁。入选健康对照组(C 组)为同期 32 例体检的健康儿童,无免疫性疾病,其中男 18 例,女 14 例,年龄 3.17-10.42 岁,平均(6.69± 2.15)岁。以上三组的性别、年龄比较均无统计学差异(P>0.05)。

过敏性紫癜累及肾脏,出现肉眼或镜下血尿、蛋白尿等尿检查异常者诊断为过敏性紫癜肾炎(HSPN)^[7]。32 例入选过敏性紫癜急性期组的患儿中有 17 例曾出现过肉眼或镜下血尿、蛋白尿等尿检查异常,纳入过敏性紫癜肾炎组(HSPN 组),剩余的无尿检异常者纳入非过敏性紫癜肾炎组(NHSPN 组),共 15 例。

1.1.2 排除标准 近 8 周内应用过抗组胺药物或者糖皮质激素;患有其他免疫系统疾病者;中途失访者。

1.2 实验方法

所有入选者抽取外周静脉血 4 mL,EDTA 抗凝管,4℃ 下离心,取上清液保存于 -20℃ 的冰箱中。采用夹心法酶联免疫吸附试

验(ELISA)检测血清 IL-8 含量,操作步骤按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学分析

采用 SPSS18.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以均数± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数的比较采用 t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

过敏性紫癜急性期患儿、恢复期患儿及健康对照组患儿外周血清 IL-8 的含量分别为 (332.04± 83.48)、(97.75± 18.16)、(77.10± 12.39) pg/mL。过敏性紫癜急性期患儿外周血清 IL-8 的含量明显高于过敏性紫癜恢复期患儿和健康对照儿童 (P<0.05),过敏性紫癜恢复期患儿和健康对照儿童之间外周血清 IL-8 的含量比较无统计学差异(P>0.05)。过敏性紫癜非肾炎组患儿和过敏性紫癜肾炎组患儿外周血清 IL-8 的含量分别为(300.86± 98.62)、(359.56± 57.24) pg/mL,过敏性紫癜非肾炎组显著低于过敏性紫癜肾炎组(P<0.05)。

表 1 过敏性紫癜急性期、过敏性紫癜恢复期患儿及健康儿童外周血清 IL-8 含量的比较(pg/mL)

Table 1 Comparison of the serum IL-8 levels between HSP children at acute stage, HSP children at recovery stage and healthy children(pg/mL)

组别 Group	HSP 急性期组 HSPA	HSP 非肾炎组 NHSPN	HSP 肾炎组 HSPN	HSP 恢复期组 HSPR	对照组 Control
IL-8	332.04± 83.48 ^{p1p3}	300.86± 98.62 ^{p4p6}	359.56± 57.24 ^{p5}	97.75± 18.16 ^{p2}	90.9± 9.73

注: p1: HSP 急性期组与对照组之间比较 P=0.00 <0.01; Comparison between HSP acute group and healthy control group
p2: HSP 恢复期组与对照组之间比较 P=0.064 >0.05; Comparison between HSP recovery stage group and healthy control group
p3: HSP 急性期组与 HSP 恢复期组之间比较 P=0.00 <0.01; Comparison between HSP acute group and recovery stage group
P4: NHSPN 组与 HSPN 组之间比较 P=0.045 <0.05; Comparison between HSP nephritis group and non nephritis group
P5: HSPN 组与对照组之间比较 P=0.00 <0.01; Comparison between HSP nephritis group and healthy control group
p6: NHSPN 组与对照组之间比较 P=0.00 <0.01; Comparison between HSP non nephritis group and healthy control group

3 讨论

IL-8 是重要的早期炎症趋化因子之一,参与免疫应答,在炎症反应细胞因子网络中起重要作用,通过调节多种损伤机制在川崎病、系统性红斑狼疮、克罗恩病、慢性肺部疾病等炎症性疾病的发生发展中发挥作用^[8,9]。亦有研究发现,IL-8 在大鼠全脑缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)早期血管内皮细胞损伤中起重要作用^[10]。IL-8 对嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、T 细胞等参与过敏性紫癜发病的效应细胞有强烈的趋化作用,使中性粒细胞和 T 淋巴细胞等炎症细胞在全身小血管周围聚集并激活,释放活性产物,导致机体局部炎症反应增强。激活的中性粒细胞自身也可产生 IL-8,使中性粒细胞进一步活化,两者相互作用,导致炎症反应的放大。在适宜刺激条件下,上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞也可产生 IL-8,体内的 IgAN 激内源性细胞也可释放 IL-8^[11,12],其通过促进中性粒细胞释放激酶,对毛细血管造成损伤,引起机体局部的炎症反应。在免疫复合物的诱导下,巨噬细胞分泌活跃,也可增加 IL-8 的含量。本研究结果显示,过敏性紫癜急性期儿童血清 IL-8 含量较健康儿童显著增高,而恢复期过敏性紫癜患儿 IL-8 含量与健康对照儿童水平

相当,考虑 IL-8 参与了过敏性紫癜急性期的反应。

过敏性紫癜急性期时,体内循环的 IgA 可以直接作用于包括肾小球内皮细胞、脐静脉内皮细胞、真皮微血管内皮细胞等血管内皮细胞,通过与免疫复合物的相互作用直接损伤内皮细胞^[13],并可激活内皮细胞产生 IL-8。IL-8 又将激活中性粒细胞(PMNs)释放活性氧和微蛋白酶,趋化炎症细胞产生炎性介质,诱导内皮细胞的进一步损伤,恶性循环,从而扩大自身损害。内皮细胞也可通过 MEK/ERK 信号途径被 IgA 抗内皮细胞抗体(AECA)激活,从而产生 IL-8^[14]。

研究发现,IL-8 与肾脏疾病有着密切的联系,在肾脏疾病的发生发展中起着重要作用^[15]。本实验中,过敏性紫癜肾炎组患儿血清 IL-8 含量稍高于非肾炎组,肾炎组、非肾炎组血清 IL-8 含量均明显高于健康对照组,与以往研究^[16,17]相一致,考虑 IL-8 升高可能参与了肾脏的损害过程,与过敏性紫癜肾炎发病相关。过敏性紫癜全身的免疫系统紊乱引起的变态反应,机体产生的循环免疫复合物能沉积于肾小球毛细血管壁或基底膜,引起肾脏损伤,造成血尿、蛋白尿。另有研究表明 IL-8 可诱导肾小球肾炎系膜细胞的粘附、增殖、分化,促进肾小球硬化^[18]。IL-8 产生细胞除免疫细胞外,IL-1、TNF 和 LPS 能诱导人系

膜细胞和肾皮质源性上皮细胞表达和分泌 IL-8,这对肾脏炎症反应的启动和维持可能有重要作用^[19]。通过随访过敏性紫癜肾炎患者,发现 IL-8 基因多态性与过敏性紫癜肾炎的发生相关^[20]。

综上所述,本研究结果表明急性期过敏性紫癜患儿血清 IL-8 含量上调,可能参与了过敏性紫癜的发生,并可能与紫癜性肾炎的发生有关,但其具体的作用机制还有待于进一步的深入研究。

参考文献(References)

- [1] Lau KK, Suzuki H, Novak J, et al. Pathogenesis of Henoch-Schonlein purpura nephritis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(1): 19-26
- [2] Yuan-yuan Li, Cheng-rong Li, Guo-bing Wang, et al. Investigation of the change in CD4⁺ T cell subset in children with Henoch-Schonlein purpura[J]. *Rheumatol Int*, 2012, (32): 3785-3792
- [3] 姜乃可,何红翠.过敏性紫癜急性期血清中 IL-6、IL-8、VEGF 水平变化及意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(11): 116
Jiang Nai-ke, He Hong-cui. Expression and significance of IL-6、IL-8、VEGF in acute phase of Henoch-Schonlein purpura [J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2013, 17(11): 116
- [4] 姜晶. 过敏性紫癜患儿急性期血清 IL-10、IL-13、IL-15 水平的变化及意义[J]. *宁夏医科大学学报*, 2012, (3): 225-228
Jiang Jing. Expression and significance of IL-10、IL-13、IL-15 in acute phase of Henoch-Schonlein purpura [J]. *Journal of Ningxia Medical University*, 2012, (3): 225-228
- [5] 刘文东,于凌翔.过敏性紫癜血清 TNF- α 、L-4 和 IL-6 的变化及临床意义[J]. *中国儿童保健杂志*, 2011, 19(1): 77-80
Liu Wen-dong, Yu Ling-xiang. Expression and significance of TNF- α 、L-4 和 IL-6 in acute phase of Henoch-Schonlein purpura[J]. *CJCHC JAN*, 2011, 19(1): 77-80
- [6] 胡亚美,江载芳等.诸福棠实用儿科学 (第七版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 689-670
Hu Ya-mei, Jiang Zai-fang, et al. *Zhu Futang textbook of pediatrics* [M]. Beijing: People's medical publishing house, 2002: 689-670
- [7] 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)[J];紫癜性肾炎的诊治循证指南[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(12): 911-913
The Subspecialty Group of Nephrology, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Evidence-based guidelines on diagnosis and treatment of childhood common renal diseases (II): evidence-based guideline on diagnosis and treatment of Henoch-Schonlein purpura nephritis[J]. *Chinese journal of pediatrics*, 2009, 47(12): 911-913
- [8] Hrycek E, Franek A, Błaszczyk E, et al. Serum levels of selected chemokines in systemic lupus erythematosus patients [J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(9): 2423-2427
- [9] 戎奇吉.川崎病患儿血清 IL-8、IL-17 和 TNF- α 的变化及其临床意义[J]. *中国基层医药*, 2013, (7): 1086-1088
Rong Qi-ji. Changes and clinical significance of serum IL-8, IL-17 and TNF- α in Kawasaki disease [J]. *Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy*, 2013, (7): 1086-1088
- [10] 狄政莉,万琪,王洪典,等.脑缺血再灌注后 IL-8 与微血管炎症损伤关系的实验研究 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2004, 4(11): 87-90
Di Zheng-li, Wan Qi, Wang Hong-dian, et al. Experimental Study of IL- 8 and Microvascular Inflammatory Damage after Cerebral Ischemia-reperfusion [J]. *Chin J Neuroimmunol & Neurol*, 2004, 4(11): 87-90
- [11] Yang YH, Lai HJ, Huang CM, et al. Sera from children with active Henoch-Schonlein purpura can enhance the production of interleukin 8 by human umbilical venous endothelial cells [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(11): 1511-1513
- [12] Yang YH, Huang YH, Lin YL, et al. Circulating IgA from acute stage of childhood Henoch-Schonlein purpura can enhance endothelial interleukin (IL)-8 production through MEK/ERK signalling pathway [J]. *Clin Exp Immunol*, 2006, 44: 247-253
- [13] 袁丽萍,张琴,鹿玲.过敏性紫癜患儿血管内皮细胞凋亡与血清 IgA 水平关系探讨[J]. *中国免疫学杂志*, 2012, 28(1): 81-84
Yuan Li-ping, Zhang Qin, Lu Ling. Apoptosis of vascular endothelial cells from HSP patients and its relation with serum IgA [J]. *China Journal of Immunology*, 2012, 28(1): 81-84
- [14] 谢海棠,张剑白.过敏性紫癜的免疫生物学研究进展[J]. *内蒙古民族大学学报(自然科学版)*, 2009, (4): 453-456
Xie Hai-tang, Zhang Jian-bai. Progress in Research on Immunobiology of Henoch-Schonlein Purpura [J]. *Journal of Inner Mongolia University for Nationalities*, 2009, (4): 453-456
- [15] 易高,陈贤,陈孝文.白细胞介素-8 及其肾脏疾病的关系[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2005, 10(6): 613-615
Yi Gao, Chen Xian, Chen Xiao-wen. The relationship between IL-8 and the kidney disease[J]. *Chinese journal of traditional Chinese and western medicine nephropathy*, 2005, 10(6): 613-615
- [16] 蔡晋,徐美玉.紫癜性肾炎患者血浆 TM、vWF 和 IL-8 水平的变化[J]. *江苏医药*, 2012, 38(14): 1646-1648
Cai Jin, Xu Mei-yu. The changes and clinical classification of plasma TM, vWF, IL-8 of Henoch-Schonlein purpura nephritis [J]. *Jiangsu Medical Journal*, 2012, 38(14): 1646-1648
- [17] Kimura S, Takeuchi S, Soma Y, et al. Raised serum levels of interleukins 6 and 8 and antiphospholipid antibodies in an adult patient with Henoch-Schonlein purpura[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2013, 38(7): 730-736
- [18] 王志敏. 白细胞介素 8 与肾脏疾病[J]. *国外医学:儿科学分册*, 1997, 24(6): 315-318
Wang Zhi-min. IL-8 and kidney disease[J]. *Foreign Medical Sciences: Pediatric Section*, 1997, 24(6): 315-318
- [19] Schmouder RL, Strieter RM, Wiggins RC, et al. In vitro and in vivo interleukin-8 production in human renal cortical epithelia [J]. *kidney Int*, 1992, 41(1): 191-198
- [20] Tabel Y, Mir S, Berdeli A. Interleukin 8 gene 2767 A/G polymorphism is associated with ncreased risk of nephritis in children with Henoch-Schonlein purpura[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(4): 941-947