

慢性自发性荨麻疹患者血清 IL-35、TGF- β 1 的水平变化及意义

罗芳芳¹, 孙青苗², 吴银华²

1. 湖州市南浔区人民医院, 浙江 湖州 313009; 2. 浙江大学医学院附属第一医院

摘要: **目的** 探讨慢性自发性荨麻疹(chronic spontaneous urticaria, CSU)患者血清白介素 35(interleukin 35, IL-35)、转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)的水平变化及临床意义。 **方法** 选择 2015 年 1 月-2016 年 1 月湖州市南浔区人民医院皮肤科门诊、浙江大学医学院附属第一医院皮肤性病科门诊收治的慢性自发性荨麻疹患者 79 例为观察组,依据风团个数及瘙痒程度评分将患者分为轻度组 32 例,中度组 28 例,重度组 19 例,另选 60 例在该院体检中心体检的正常成人作为对照组。所有患者采集空腹静脉血检测血清中 IL-35 和 TGF- β 1 浓度,分析其与病情严重程度的关系。

结果 观察组患者 IL-35 浓度为(44.11 \pm 18.95)ng/ml,显著低于对照组的(75.25 \pm 22.17)ng/ml,差异有统计学意义($t=8.914, P<0.05$);观察组患者 TGF- β 1 浓度为(609.57 \pm 284.65)ng/ml,显著高于对照组的(431.74 \pm 195.32)ng/ml,差异有统计学意义($t=4.152, P<0.05$);依据患者荨麻疹病情分组比较:重度组 IL-35 水平低于中度组和轻度组、中度组低于轻度组,差异有统计学意义($F=5.409, P<0.05$),重度组 TGF- β 1 水平高于中度组和轻度组、中度组高于轻度组,差异有统计学意义($F=9.254, P<0.05$);IL-35 与病情严重程度呈负相关($r=-0.671, P=0.031$),TGF- β 1 与病情程度呈正相关($r=0.715, P=0.026$)。 **结论** 慢性自发性荨麻疹患者血清 IL-35 水平与患者病情严重程度呈负相关,TGF- β 1 水平与病情程度呈正相关,通过检测血清 IL-35 和 TGF- β 1 水平或可评估 CSU 患者严重程度,其具体机制和可靠性有待研究确认。

关键词: 荨麻疹; IL-35; 转化生长因子

中图分类号: R758.24 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2018)12-1479-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.12.020

慢性自发性荨麻疹(chronic spontaneous urticaria, CSU)是皮肤科常见的一种变态反应性疾病,是由于皮肤、粘膜小血管扩张及渗透性增加而导致的一种局限性水肿反应,主要表现为皮肤、粘膜反复局限性红斑、风团,伴有剧烈瘙痒^[1]。荨麻疹的病因复杂,大多数患者均未发现明确病因,尤其是慢性荨麻疹患者,通常发病时间超过 6 周,每周发作次数超过 2 次,大多数 CSU 患者症状持续时间 2~5 年,约 20% 的患者症状超

过 5 年,严重影响正常生活和工作,降低患者生活质量^[2]。目前研究发现食物、药物、感染、昆虫叮咬、内分泌紊乱、内科疾病、精神因素等都可诱发荨麻疹,随着皮肤免疫学的发展^[3],国内外大多数学者认为细胞免疫失衡在荨麻疹的发病中占据重要地位,特别是辅助性 T 细胞(T helper, Th)的亚型 Th1 和 Th2 细胞的比例失调是导致变态反应性疾病的重要原因^[4]。Treg 细胞是新发现的具有负调节作用的效应 T 细胞,能够合成白介素 35(interleukin 35, IL-35)和转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)等细胞因子^[5-6],在调节免疫耐受和炎症的平衡中发挥重要作用

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LY14H190121)

作者简介: 罗芳芳(1983-),女,浙江省湖州市人,本科学历,住院医师,研究方向:皮肤性病。

- [8] Umekawa T, Osman AM, Han W, et al. Resident microglia, rather than blood-derived macrophages, contribute to the earlier and more pronounced inflammatory reaction in the immature compared with the adult hippocampus after hypoxia-ischemia [J]. *Glia*, 2015, 63 (12): 2220-2230.
- [9] Kratimenos P, Koutroulis I, Agarwal B, et al. Effect of Src kinase inhibition on cytochrome c, smac/DIABLO and apoptosis inducing factor (AIF) following cerebral hypoxia-ischemia in newborn Piglets [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 16664.
- [10] 鲁旭,姜泓,张渊韬,等. 新生儿缺氧缺血性脑病发病机制研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2016, 33 (10): 927-929.
- [11] Ziemka-Nalecz M, Jaworska J, Zalewska T. Insights into the neuroin-

flammatory responses after neonatal hypoxia-ischemia [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2017, 76 (8): 644-654.

- [12] Yang L, Li D, Chen S. Hydrogen water reduces NSE, IL-6, and TNF- α levels in hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Open Med (Wars)*, 2016, 11 (1): 399-406.
- [13] 石超. 头部亚低温治疗新生儿 HIE 对血浆 ICAM-1/caspase-3 水平及 NBNA 评分的影响研究[J]. *河北医学*, 2017, 23 (8): 1319-1323.
- [14] Al-Shargabi T, Govindan RB, Dave R, et al. Inflammatory cytokine response and reduced heart rate variability in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *J Perinatol*, 2017, 37 (6): 668-672.

收稿日期: 2018-06-15

用,但目前国内尚缺乏相关的研究。本研究对 79 例 CSU 患者血清 IL-35 和 TGF-β1 的变化情况进行观察,分析其与 CSU 发生发展的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2015 年 1 月-2016 年 1 月湖州市南浔区人民医院皮肤科门诊、浙江大学医学院附属第一医院皮肤性病科门诊收治的慢性自发性荨麻疹患者 79 例(观察组),其中男性 43 例,女性 36 例,年龄(38.8±12.3)岁。纳入标准:①依据中华医学会皮肤性病分会制定的《荨麻疹治疗指南(2014 版)》的诊断标准^[7]确诊的病例;②年龄 18~65 岁,自愿参加研究;③皮肤症状为主,无严重全身症状;④近期末使用糖皮质激素、免疫抑制剂等药物。排除标准:①严重肝肾功能异常,心脏疾病和自身免疫性疾病等;②近期严重感染者;③妊娠、哺乳期妇女;④其他类型荨麻疹。另选 60 例在该院体检中心体检的正常成人作为对照组,均除外荨麻疹和其他过敏性疾病、免疫系统疾病,男性 31 例,女性 29 例,年龄(36.6±16.9)岁,对照组与观察组患者性别组成($\chi^2=0.105, P=0.746$)和年龄($t=0.852, P=0.396$)差异无统计学意义。本研究经过医院伦理委员会审查通过,所有研究对象均为自愿参加,签署知情同意书。

1.2 荨麻疹严重程度评分^[8] 依据风团个数及瘙痒程度进行评分,每个项目得分 0~3 分,将所得分数相加,根据合计得分情况将患者分为轻度(<2 分)32 例,中度(3~4 分)28 例,重度(≥ 5 分)19 例,评分表见表 1。

表 1 评分标准		
评分	风团数量	瘙痒程度
0	未见风团	无瘙痒
1	<20	轻度瘙痒
2	20~50	瘙痒明显,但未影响日常活动和睡眠
3	>50	瘙痒明显,且影响到日常活动和睡眠

1.3 标本采集与检测 所有研究对象在纳入研究后的第 2 d 清晨,用真空采血管抽取肘静脉血 3 ml,室温静置 15 min 后,3 000 rpm 离心 15 min,吸取血清分装于 EP 管中,标记后保存在-80 ℃冰箱中备用,待所有标本收集齐后统一检测。血清中 IL-35 和 TGF-β1 浓度的检测采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA),试剂盒购自美国 R&D 公司,操作严格按照说明书进行。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 16.0 进行统计分析。

计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料用百分率(%)表示。计量资料两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,总体有差异进一步用 LSD- t 检验进行两两比较。计数资料比较采用卡方检验,相关性采用 spearman 相关分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组血清 IL-35 和 TGF-β1 水平比较 观察组患者 IL-35 浓度为(44.11±18.95)ng/ml,显著低于对照组($P<0.05$);观察组患者 TGF-β1 浓度为(609.57±284.65)ng/ml,显著高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清 IL-35 和 TGF-β1 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	例数	IL-35(ng/ml)	TGF-β1(ng/ml)
对照组	60	75.25±22.17	431.74±195.32
观察组	79	44.11±18.95	609.57±284.65
t 值		8.914	4.152
P 值		0.000	0.000

2.2 不同病情患者血清 IL-35 和 TGF-β1 的比较 依据患者荨麻疹病情分组比较,结果显示三组患者 IL-35、TGF-β1 水平差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),重度组 IL-35 水平低于中度组和轻度组,中度组 TGF-β1 水平高于中度组和轻度组。见表 3。

表 3 不同病情患者血清 IL-35 和 TGF-β1 的比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	例数	IL-35(ng/ml)	TGF-β1(ng/ml)
轻度组	32	51.49±16.34	493.45±185.62
中度组	28	41.73±19.52 *	669.75±215.48 *
重度组	19	35.17±17.48 **	716.44±205.31 **
F 值		5.409	9.254
P 值		0.006	0.000

注:与轻度组比较,* $P<0.05$;与中度组比较,# $P<0.05$ 。

2.3 病情程度与血清 IL-35 和 TGF-β1 的相关性 将病情程度与血清 IL-35 和 TGF-β1 进行相关性分析,结果显示 IL-35 与病情严重程度呈负相关($r=-0.671, P=0.031$),TGF-β1 与病情程度呈正相关($r=0.715, P=0.026$)。

3 讨论

慢性荨麻疹依据病因是否明确,分为慢性可诱发性荨麻疹和慢性自发性荨麻疹,其中慢性自发性荨麻疹是指由未知原因引起的风团和血管性水肿,属于自限性疾病,但多数患者反复发作症状持续多年,且常规治疗效果不佳^[2]。目前研究对 CSU 的发病机制尚不

清楚,但在患者群体中观察到甲状腺自身抗体、外周血 IgE 自身抗体,并且通过血浆置换清除血清中自身抗体对于严重性 CSU 效果显著,提示 CSU 是一种自身免疫性疾病^[9]。变应原进入机体后,诱导 B 淋巴细胞产生特异性免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE),当变应原再次进入机体时,与肥大细胞表面的 IgE 桥联, Ca^{2+} 通道开放,激活细胞内信号通路,释放组胺、成纤维细胞生长因子、类胰蛋白酶等活性介质,导致组织液外渗,局部肿胀,表现为荨麻疹和瘙痒^[10-11]。

辅助性 T 细胞对机体免疫机制调节具有十分重要的作用,依据辅助性细胞分泌细胞因子的不同分为 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞,既往研究发现 CSU 患者体内存在 Th1/Th2 失衡,以 Th2 反应增强为主, Th2 主要通过刺激 B 淋巴细胞来发挥作用,使 IgE 水平升高,加重致敏过程^[12]。Th17/Treg 失衡在一些自身免疫性疾病中得到证实, Treg 主要分泌 IL-10、IL-35 和 TGF- β , IL-35 是近几年发现的细胞因子,能够促进 Treg 细胞扩增、促进 Th1 细胞分化和抑制 Th17 细胞产生的作用,是体内发挥免疫抑制作用重要因子^[13]。已有研究证实 Treg 数目减少或功能降低可诱发多种肿瘤、自身免疫性疾病。本研究观察到 CSU 患者 IL-35 水平显著低于对照组,并且与病情程度呈负相关,郭敏等^[14]的研究也发现慢性荨麻疹患者血清 IL-35 水平低于对照组,但是也有研究观察到不同的结果,毕超等^[15]的研究发现慢性荨麻疹患者血清中 IL-35 水平增高,可能与研究纳入的观察对象不同有关,但是也提示 IL-35 在 CSU 的发病中发挥的作用并不是单一的,可能在疾病的不同分类和不同阶段中有不同的作用,值得进一步研究确认,但可以确认的是 IL-35 参与了 CSU 的发展过程,与疾病严重程度具有相关性。TGF- β 的作用与其浓度密切相关,低浓度时具有促进 Th17 分化的作用,诱导嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞等炎性细胞趋化^[16],高浓度时能够促进 Treg 分化,表现为抑制 T、B 淋巴细胞、巨噬细胞等炎症细胞增殖和活性,降低 IL-1、IL-2、IL-4 等细胞因子的分泌,抑制炎症反应^[17]。目前关于 TGF- β 与慢性荨麻疹的关系集中在 TGF- β 的基因多态性上, TGF- β 1 是在人体内含量最高的一种亚型,分布在血小板、成骨细胞和骨髓中的造血细胞中^[18]。本研究发现 CSU 患者血清 TGF- β 1 水平显著高于对照组,并且与病情严重程度呈正相关,表明 TGF- β 1 同样参与了 CSU 的发生发展过程。

综上所述,慢性自发性荨麻疹患者血清 IL-35 水平显著降低并且与患者病情严重程度呈负相关, TGF- β 1 水平显著增加且与病情程度呈正相关,通过检测血

清 IL-35 和 TGF- β 1 水平或可评估 CSU 患者严重程度,其具体机制和可靠性有待研究确认。

参考文献

- [1] 沈斌,冷建杭,王克义,等. 慢性特发性荨麻疹患者外周血调节性 T 细胞和 IL-17 水平的研究[J]. 中华皮肤科杂志,2010,43(12):871-872.
- [2] Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis[J]. Immunol Allergy Clin North Am,2014,34(1):33-52.
- [3] 吴伊旋,沈惠风. 慢性荨麻疹部分发病机制的研究进展[J]. 临床皮肤科杂志,2008,37(2):136-137.
- [4] 张敏,李春阳. Th1-Th2 失衡与慢性荨麻疹[J]. 临床皮肤科杂志,2005,34(5):336-337.
- [5] Richards DM, Delacher M, Goldfarb Y, et al. Treg cell differentiation: from thymus to peripheral tissue[J]. Prog Mol Biol Transl Sci,2015,136:175-205.
- [6] Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function[J]. Nature,2007,450(7169):566.
- [7] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 中国荨麻疹诊疗指南(2014 版)[J]. 中华皮肤科杂志,2014,49(7):388-390.
- [8] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria [J]. Allergy,2009,64(10):1417.
- [9] Vonakis BM, Saini SS. Basophils and mast cells in chronic idiopathic urticaria[J]. Curr Allergy Asthma Rep,2005,5(4):270-276.
- [10] Anand P, Singh B, Jaggi AS, et al. Mast cells: an expanding pathophysiological role from allergy to other disorders[J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol,2012,385(7):657-670.
- [11] 刘军连,王晓菲,徐冰心,等. 自身免疫性慢性荨麻疹患者外周血淋巴细胞的检测及意义[J]. 实用预防医学,2017,24(2):145-147,163.
- [12] 何泽生,安国芝,赵海春,等. 慢性特发性荨麻疹患者外周血总 IgE 与 C3、C4、IL-2、IL-4、IFN- γ 的相关性[J]. 中国皮肤性病学杂志,2013,25(3):246-249.
- [13] Niedbala W, Wei XQ, Cai B, et al. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells[J]. Eur J Immunol,2007,37(11):3021.
- [14] 郭敏,白莉. 慢性荨麻疹患者血清 IL-35 和 IL-17 的检测[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2016,32(2):85-87.
- [15] 毕超,梁艳华,朱慧兰,等. 慢性荨麻疹患者血清 IL-35 水平检测分析[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(7):786-788.
- [16] Wenzel SE, Trudeau JB, Barnes S, et al. TGF- β and IL-13 synergistically increase eotaxin-1 production in human airway fibroblasts[J]. J Immunol,2002,169(8):4613-4619.
- [17] Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF- β -induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing ROR γ function [J]. Nature,2008,453(7192):236-240.
- [18] Scherf W, Burdach S, Hansen G. Reduced expression of transforming growth factor beta 1 exacerbates pathology in an experimental asthma model[J]. Eur J Immunol,2005,35(1):198-206.