

白介素-17、趋化因子 10 在 儿童自身免疫性肝炎中的变化及意义

唐莹莹

(湖北省武汉儿童医院 消化内科一病区, 湖北 武汉, 430015)

摘要: **目的** 探讨白介素-17(IL-17)、趋化因子 10(CXCL10)在儿童自身免疫性肝炎中的变化及意义。**方法** 选取 80 例儿童自身免疫性肝炎患儿为观察组,另选择同期本院接受体检的健康儿童 60 例作为对照组。比较 2 组相关生化指标和血清 IL-17、CXCL10 的表达,分析血清 IL-17、CXCL10 与儿童自身免疫性肝炎的相关性。**结果** 观察组丙氨酸转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、免疫球蛋白 G(IgG)、IL-17、CXCL10 均显著高于对照组($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示,血清 IL-17 与 ALT、AST、TBIL、IgG 均呈显著正相关($P < 0.05$),血清 CXCL10 与 ALT、AST、TBIL、IgG 均呈显著正相关($P < 0.05$),血清 IL-17、CXCL10 与儿童自身免疫性肝炎的发生呈显著正相关($r = 0.634, 0.592, P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示,血清 IL-17、CXCL10 均是儿童自身免疫性肝炎发病的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 儿童自身免疫性肝炎患儿血清 IL-17、CXCL10 的表达明显升高。

关键词: 自身免疫性肝炎; 儿童; 白介素-17; 趋化因子

中图分类号: R 575.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)09-085-04 DOI: 10.7619/jcmp.201909024

Change and significance of interleukin-17 and chemokine 10 in children with autoimmune hepatitis

TANG Yingying

(The First Ward in Department of Gastroenterology, Wuhan Children's Hospital, Wuhan, Hubei, 430015)

ABSTRACT: Objective To explore the change and significance of interleukin-17(IL-17) and chemokine 10 (CXCL10) in children with autoimmune hepatitis. **Methods** A total of 80 children with autoimmune hepatitis were selected as observation group, and 60 healthy children with physical examination in the same period were selected as control group. The relative biochemical indexes and the expressions of IL-17 and CXCL10 in serum were compared between two groups, and correlations between serum IL-17, CXCL10 and occurrence of autoimmune hepatitis were analyzed. **Results** The levels of alanine aminotransferase (ALT), glutamate transaminase (AST), total bilirubin (TBIL), immunoglobulin (IgG), IL-17 and CXCL10 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The Pearson correlation analysis showed that serum IL-17 and CXCL10 were positively correlated with ALT, AST, TBIL and IgG ($P < 0.05$). There was a positive correlation between serum IL-17, CXCL10 and the occurrence of autoimmune hepatitis in children ($r = 0.634, 0.592, P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that serum IL-17 and CXCL10 were the independent risk factors for autoimmune hepatitis in children ($P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of serum IL-17 and CXCL10 significantly increase in children with autoimmune hepatitis.

KEY WORDS: autoimmune hepatitis; children; interleukin-17; chemokine

自身免疫性肝炎是一种以转氨酶升高、自身抗体阳性、免疫球蛋白 G(IgG)明显升高的肝脏炎症性疾病,病理组织学可表现为界面性肝炎、多小叶塌陷、汇管区浆细胞浸润。该病可发生于各个年龄段,尤以中老年、青少年为主,女性和男性患病比例约为 4:1^[1-2]。既往该病在儿童中的发病率较低,但近年来也有较多单中心报道^[3-4]显

示,儿童自身免疫性肝炎的发病率呈逐年升高趋势。与成年人相比,儿童自身免疫性肝炎的临床特点多表现为急性起病、进展迅速,且免疫抑制治疗效果良好。

自身免疫性肝炎的发病机制至今仍未阐明,但较多研究^[5-6]指出,遗传易感性、分子模型学说、T淋巴细胞等细胞因子均参与自身免疫性肝

损伤的发生。白介素-17(IL-17)是辅助性 T 细胞 17(Th17)执行主要生物功能的重要细胞因子,在一些变态反应性疾病、自身免疫性疾病中均有参与^[7]。趋化因子(CXCL)是趋化免疫细胞定向迁移的一种细胞因子,有报道^[8]称 CXCL 可在较多自身免疫性疾病中发挥促炎作用,如自身免疫性甲状腺炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等。本研究观察儿童自身免疫性肝炎患儿 IL-17、趋化因子 10(CXCL10)的变化,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2008 年 1 月—2018 年 1 月本院接诊的 80 例自身免疫性肝炎患儿临床资料,并设为观察组。儿童自身免疫性肝炎临床特点^[9-10]: ① 转氨酶明显升高; ② 自身抗体阳性: I 型为抗核

酸抗原抗体(ANA)和(或)抗平滑肌抗体(SMA) ≥ 1: 20; II 型为抗肝肾微粒体抗体(anti-LKM-1)和(或)肝细胞浆 1 型抗体(ani-LC-1)为阳性; ③ IgG 明显升高; ④ 肝脏病理组织学显示界面性肝炎、多小叶塌陷、汇管区浆细胞浸润等表现; ⑤ 肝脏病理炎症程度分级 1~4 级,纤维化分期 1~4 期。

纳入标准: ① 具有儿童自身免疫性肝炎临床特点; ② 肝脏病理检查显示甲、乙、丙、丁、戊病毒性肝炎血清学检查为阴性; ③ 铜兰蛋白、 α_1 抗胰蛋白酶结果正常; ④ 巨细胞病毒抗体(CMV IgM)、EB 病毒抗体(EBV IgM)为阴性; ⑤ 年龄 1~18 岁; ⑥ 临床资料完整。排除遗传性疾病、病毒性肝炎、药物性肝炎、脂肪肝、原发性胆汁性肝硬化等。另选择同期本院接受体检的健康儿童 60 例作为对照组, 2 组儿童一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

表 1 2 组儿童一般资料比较($\bar{x} \pm s$)[$n(\%)$]

组别	n	男	女	年龄/岁	身高/cm	体质量/kg
观察组	80	36	44	11.23 ± 2.60	135.91 ± 13.94	36.42 ± 4.02
对照组	60	24	36	11.09 ± 2.73	136.73 ± 13.56	36.29 ± 4.10

1.2 方法

采集所有受试者纳入研究后第 2 天空腹静脉血 5 mL, 于室温静置 2 h 后,以 3 000 转/min 的速度离心 10 min, 提取上层清液后置于低温冷冻箱中储存以备检测,丙氨酸转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)的检测使用速率法,总胆红素(TBIL)的检测为钒酸盐法,试剂盒均购自上海科华生物工程股份公司。血清 IL-17、CXGL10 的检测均使用酶联免疫吸附法(ELISA)进行, IL-17 试剂盒购于上海拜力生物科技有限公司, CXGL10 试剂盒购于美国 R&D 公司。使用上海精科责任有限公司生产的 CF-2245 全自动生化分析仪,操作方式严格按照仪器、试剂盒说明书实施。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件包处理数据,计量资料均为正态分布,采用均数 ± 标准差表示,组间比较使用独立样本 t 检验,计数资料以率表示,行 χ^2 检

验,血清 IL-17、CXCL10、生化指标以及儿童自身免疫性肝炎发生的相关性分析使用 Pearson 相关性分析,儿童自身免疫性肝炎的发病危险因素采用 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组生化指标和血清 IL-17、CXCL10 比较

观察组 ALT、AST、TBIL、IgG、IL-17、CXCL10 均显著高于对照组($P < 0.05$), 见表 2。

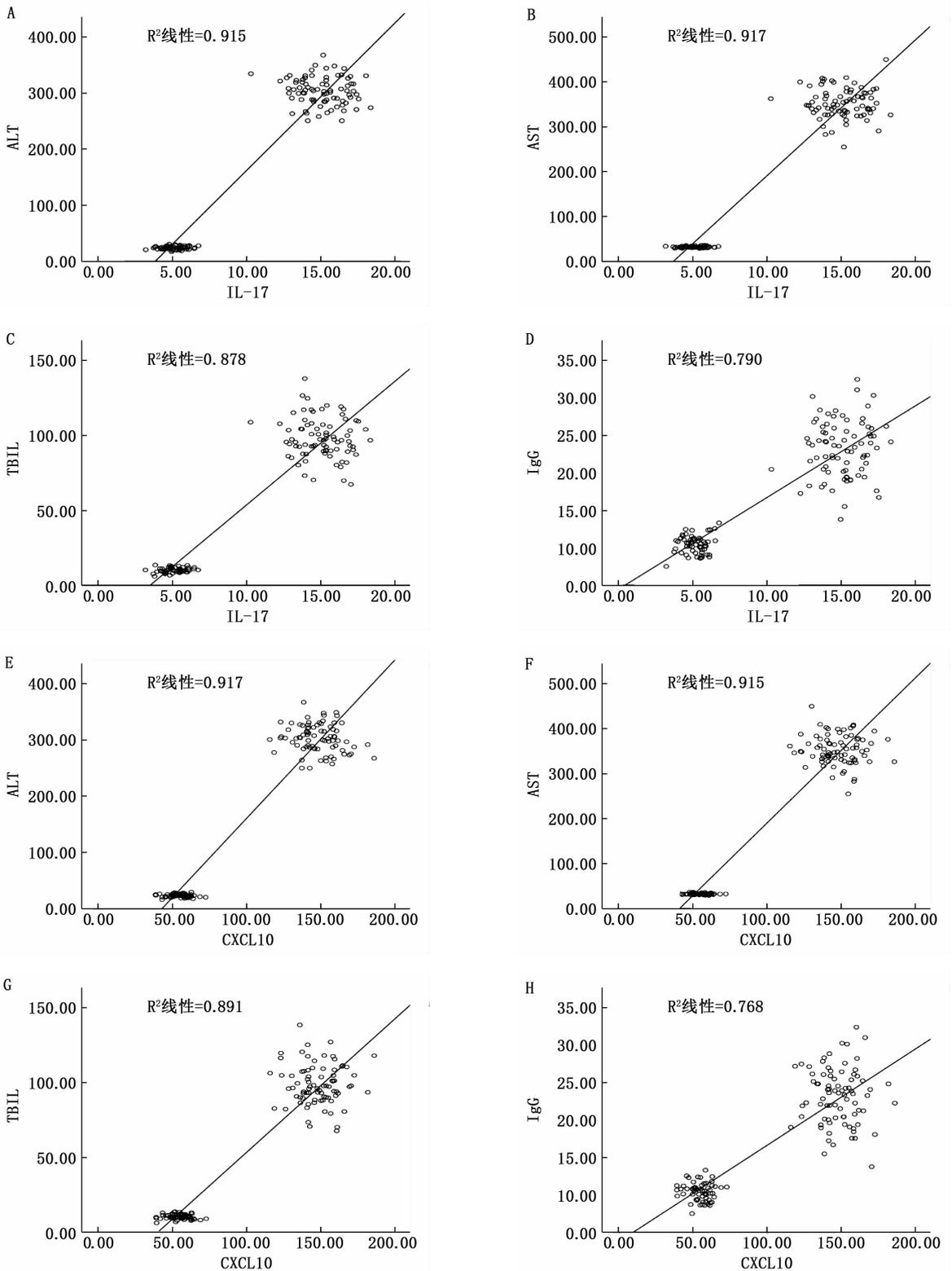
2.2 血清 IL-17、CXCL10 与相关生化指标的相关性分析

Pearson 相关性分析显示,血清 IL-17 与 ALT、AST、TBIL、IgG 均呈正相关($r = 0.957、0.952、0.937、0.889, P < 0.05$), 血清 CXCL10 与 ALT、AST、TBIL、IgG 均呈正相关($r = 0.957、0.950、0.944、0.876, P < 0.05$), 见图 1。

表 2 2 组生化指标和血清 IL-17、CXCL10 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	TBIL/(μ mol/L)	IgG/(g/L)	IL-17/(ng/mL)	CXCL10/(ng/mL)
观察组	80	298.45 ± 27.42 *	351.02 ± 34.71 *	95.45 ± 14.30 *	23.44 ± 3.51 *	14.95 ± 1.40 *	148.23 ± 15.42 *
对照组	60	23.84 ± 2.94	32.21 ± 1.75	9.84 ± 1.52	10.23 ± 1.40	5.01 ± 0.72	54.78 ± 6.30

ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; IgG: 免疫球蛋白 G; IL-17: 白介素-17; CXCL10: 趋化因子 10。与对照组比较, * $P < 0.05$ 。



A: 血清 IL-17 与 ALT; B: 血清 IL-17 与 AST; C: 血清 IL-17 与 TBIL; D: 血清 IL-17 与 IgG; E: 血清 CXCL10 与 ALT;

F: 血清 CXCL10 与 AST; G: 血清 CXCL10 与 TBIL; H: 血清 CXCL10 与 IgG

图1 血清 IL-17、CXCL10 与相关生化指标的相关性散点图

2.3 血清 IL-17、CXCL10 与儿童自身免疫性肝炎的相关性分析

将是否发生儿童自身免疫性肝炎作为自变

量,将血清 IL-17、CXCL10 作为因变量,通过 Pearson 相关性分析显示,血清 IL-17、CXCL10 与儿童自身免疫性肝炎的发生呈正相关($r = 0.634$ 、

0.592, $P < 0.05$)。通过 Logistic 回归分析显示,血清 IL-17、CXCL10 均是儿童自身免疫性肝炎发病的独立危险因素($P < 0.05$),见表 3。

表 3 血清 IL-17、CXCL10 与儿童自身免疫性肝炎的相关性分析

指标	B	SE	Wald 值	P	Exp(B)
IL-17	-0.123	0.034	14.275	0.000	0.893
CXCL10	-0.076	0.023	14.475	0.000	0.910

IL-17: 白介素-17; CXCL10: 趋化因子 10。

3 讨论

相关数据^[11]显示,近年来儿童自身免疫性肝炎的发病率为 2% ~ 5%, 最小发病年龄为 6 个月,并呈逐渐升高趋势。目前对于儿童自身性免疫肝炎尚无准确标准,在成人评分系统中的简易评分标准难以区分自身免疫性肝炎和自身免疫性胆管炎,因此不适用于儿童诊断。近年来,临床学者^[12-13]总结儿童自身性免疫肝炎的特点主要有:① 实验室指标转氨酶升高、IgG 升高, ANA 和(或)抗线粒体抗体(AMA)阳性或抗 LKM-1 阳性,但儿童自身抗体滴度低于成年人;② 组织学呈界面性肝炎、多小叶塌陷、汇管区浆细胞浸润等,浸润炎细胞主要为淋巴细胞、浆细胞。儿童自身免疫性肝炎的临床表现具有多样化特点,有 40% 的患儿临床症状和急性病毒性肝炎较为相似,如恶心呕吐、厌食、进行性黄疸加重等, 25% ~ 40% 的患儿起病隐匿,可出现乏力、反复黄疸、头痛等不典型症状,诊断困难, 10% 左右的患儿可因食管静脉曲张出血、脾肿大、便血等相关门脉高压并发症首次就诊,但确诊时已存在肝硬化,且个别患儿病情较重且进展快,若延误诊治极易诱发肝功能衰竭。

目前认为肝脏抗原特异性调节 T 细胞和效应细胞的数量及功能平衡在肝脏自身免疫耐受中发挥着重要作用。Th17 是近年来新发现的辅助 T 细胞亚型,在自身免疫性疾病和机体的防御反应中发挥着重要作用^[14-15]。Th17 主要分泌 IL-17、IL-21、IL-22 等,其中 IL-17 是最重要的一种分泌因子,也是执行主要生物功能中的主要细胞因子,对中性粒细胞具有较强的趋化效果^[16]。杨浦娟等^[17]研究显示,在较多肝脏疾病中,均可见 IL-17 的大量表达,且其可刺激肝脏分泌多种细胞因子,继而加剧肝损伤程度。

CXCL10 属于 Th1 相关的 CXC 类趋化因子,主

要介导着 Th1 型的炎症反应,参与淋巴组织发育、造血作用、炎症反应、新血管生成、白细胞迁移、伤口修复等,在正常免疫应答过程中, CXCL10 可通过驱使白细胞在受伤或感染部位定位,起到保护机体的作用,但在特定情况下,免疫细胞也会由于过度的活化而对正常组织产生攻击,引发自身免疫性疾病^[18]。李晓阳等^[19]研究显示,慢性乙型肝炎患者的肝组织和血清中 CXCL10 的表达明显升高,且与 ALT 呈正相关,参与着肝功能损伤和疾病进展。Czaja A J^[20]研究也指出, CXCL10 是肝病过程中将淋巴细胞聚集到肝脏的重要因素,进一步加剧肝损伤,并认为其用于诊断肝脏损伤程度和治疗效果评价中具有积极意义。

本研究结果显示,在儿童自身免疫性疾病中血清 IL-17、CXCL10 表达明显升高,与生化指标 ALT、AST、TBIL、IgG 以及自身免疫性疾病的发生呈正相关,通过分析是由于 IL-17 可诱导巨噬细胞、内皮细胞、上皮细胞等分泌多种炎症介质和趋化因子,募集中性粒细胞产生大量炎症反应,而 CXCL10 对巨噬细胞、单核细胞、T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞也均具有趋化作用,二者共同参与着肝脏炎症活动,造成肝组织损伤,并促使疾病进展。

综上所述,儿童自身免疫性肝炎患儿血清 IL-17、CXCL10 的表达明显升高,二者参与着肝脏炎症活动,在儿童自身免疫性肝炎病理损伤中发挥着重要作用。

参考文献

- [1] Ferri P M, Simões E Silva A C, Torres K C L, et al. Autoimmune hepatitis and autoimmune hepatitis overlap with sclerosing cholangitis: immunophenotype markers in children and adolescents[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 66(2): 204 - 211.
- [2] 王倩怡,贾继东. 自身免疫性肝炎的诊断与治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(2): 160 - 162.
- [3] Deneau M, Jensen M K, Holmen J, et al. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history [J]. Hepatology, 2013, 58(4): 1392 - 1400.
- [4] Sogo T, Takahashi A, Inui A, et al. Clinical features of pediatric autoimmune hepatitis in Japan: A nationwide survey[J]. Hepatol Res, 2018, 48(4): 286 - 294.
- [5] Liberal R, Grant C R, Yuksel M, et al. Regulatory T-cell conditioning endows activated effector T cells with suppressor function in autoimmune hepatitis/autoimmune sclerosing cholangitis [J]. Hepatology, 2017, 66(5): 1570 - 1584.

(下转第 91 面)

参考文献

- [1] Binder S R, Theel E S. Syphilis testing algorithms: A review [J]. *WJ*, 2016, 6(1): 1-8.
- [2] 周建琼, 于春水, 米永春. 心理综合护理干预对梅毒血清固定患者不良心理行为的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(14): 175-177.
- [3] Cid P M, Cudós E S, Zamora Vargas F X, et al. Pathologically confirmed malignant syphilis using immunohistochemical staining: report of 3 cases and review of the literature[J]. *Sex Transm Dis*, 2014, 41(2): 94-97.
- [4] 衡颀. 早期梅毒四种驱梅方案疗效比较[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2016, 30(11): 1144-1146
- [5] 孟聪聪, 王晓琴, 韩秀萍. 梅毒吉海反应研究现状[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2018, 34(3): 181-184.
- [6] Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0143304.
- [7] 付玉萍. 梅毒治疗过程中发生吉海反应的情况[J]. *中国民族民间医药*, 2014, 23(11): 122-122.
- [8] 国家技术监督局, 中华人民共和国卫生部. 梅毒诊断标准及处理原则[M]. 北京: 中国标准出版社, 1996: 1-9.
- [9] Mustapha M, Abdollah Z, Ahem A, et al. Ocular syphilis: resurgence of an old disease in modern Malaysian society[J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(9): 1573-1576.
- [10] 隆靖, 蔡胜男, 陈琛, 等. 梅毒患者外周血调节性 B 细胞亚群在治疗前后的变化研究[J]. *中国艾滋病性病*, 2017, 23(10): 938-942.
- [11] Khan S, Menezes G A, Dhodapkar R, et al. Seroprevalence of syphilis in patients attending a tertiary care hospital in Southern India [J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2014, 4(12): 995-997.
- [12] Shim H J. Tertiary syphilis mimicking hepatic metastases of underlying primary peritoneal serous carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2010, 2(9): 362-366.
- [13] 孔维萍, 蒋法兴, 王娜, 等. 米诺环素治疗早期梅毒 42 例疗效观察[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2016, 30(2): 170-172.
- [14] 袁柳凤, 刘彦春, 赵兴云, 等. 以泛发性丘疹、结节为主要表现的二期梅毒并发 HIV 感染一例[J]. *实用皮肤性病学杂志*, 2016, 9(2): 155-156.
- [15] 魏春波, 魏连贵, 徐云良, 等. 神经梅毒合并 HIV 感染 6 例分析[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2015, 29(1): 56-57, 78.
- [16] 吴波英, 路智红, 王文光, 等. 强的松、依那普利联合枸杞黄颗粒治疗儿童肾病综合征的疗效及对 BUN、Scr 水平的影响[J]. *中国现代医生*, 2017, 55(24): 121-124.
- [17] Wood P R, Manning E, Baker J F, et al. Blood glucose changes surrounding initiation of tumor-necrosis factor inhibitors and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in veterans with rheumatoid arthritis [J]. *World J Diabetes*, 2018, 9(2): 53-58.
- [18] Ria R, Reale A, Vacca A. Novel agents and new therapeutic approaches for treatment of multiple myeloma [J]. *World J Methodol*, 2014, 4(2): 73-90.
- [1] 廖良平, 张春兰. 调节性 T 细胞与肝脏疾病的研究进展[J]. *广东医学*, 2015, 36(23): 3724-3727.
- [2] 李娜, 张家祥, 朱启星. Th 细胞亚群失衡在免疫性肝损伤中的研究进展[J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(9): 1384-1387.
- [3] Antonelli A, Fallahi P, Ferrari S M, et al. Increased CXCL9 serum levels in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia, with autoimmune thyroiditis, associated with high levels of CXCL10[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2013, 33(12): 739-745.
- [4] 中华医学会肝病学分会; 中华医学会消化病学分会; 中华医学会感染病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J]. *国际消化病杂志*, 2016, 36(1): 1-17.
- [5] 汤雯, 贾晓东. 儿童自身免疫性肝炎的诊治[J]. *中国实用儿科杂志*, 2015, 30(5): 331-336.
- [6] Trevizoli I C, Pinedo C S, Teles V O, et al. Autoimmune hepatitis in children and adolescents: effect on quality of life [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(6): 861-865.
- [7] Arcos-Machancoses J V, Molera Busoms C, Julio Tatis E, et al. Accuracy of the 2008 simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis in children [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2018, 21(2): 118-126.
- [8] 柴艳云, 李建国. 儿童自身免疫性肝炎 1 例[J]. *实用肝脏病杂志*, 2017, 20(1): 114-115.
- [9] 袁琴, 刘朝奇, 袁丁. Th17 细胞和调节性 T 细胞在炎症性疾病中的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(4): 564-567.
- [10] Nishio K, Miyagi T, Tatsumi T, et al. Invariant natural killer T cell deficiency leads to the development of spontaneous liver inflammation dependent on $\gamma\delta$ T cells in mice[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(11): 1124-1133.
- [11] Klemann C, Schröder A, Dreier A, et al. Interleukin 17, produced by $\gamma\delta$ t cells, contributes to hepatic inflammation in a mouse model of biliary atresia and is increased in livers of patients[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1): 229-241.
- [12] 杨浦娟, 黄祎, 刘华宝, 等. IL-17 与肝脏疾病的相关性[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(9): 1810-1814.
- [13] Schwinge D, Carambia A, Quaas A, et al. Testosterone suppresses hepatic inflammation by the downregulation of IL-17, CXCL-9, and CXCL-10 in a mouse model of experimental acute cholangitis [J]. *J Immunol*, 2015, 194(6): 2522-2530.
- [14] 李晓阳, 张强, 易显富, 等. 趋化因子 CXCL10 启动子区-201G/A 多态性与慢性乙型肝炎易感相关性研究[J]. *海南医学*, 2015, 26(14): 2093-2097.
- [15] Czaja A J. Review article: chemokines as orchestrators of autoimmune hepatitis and potential therapeutic targets [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(3): 261-279.

(上接第 88 面)