

IL-17A 在急性呼吸窘迫综合征肺泡炎症中的表达及意义

张胜睿, 匡智明, 朱运林, 朱华勇, 黄振飞

(赣州市人民医院 重症医学科, 赣州 341000)

摘要: 为探讨急性呼吸窘迫综合征肺泡炎症中 IL-17A 的表达及意义, 选择急性呼吸窘迫综合征肺泡炎症患者 98 例, 根据病情严重程度分为 A 组(轻度, 36 例)、B 组(中度, 32 例)及 C 组(重度, 30 例), 均进行 IL-17A 水平及中性粒细胞计数检测, 比较 3 组患者血清 IL-17A 水平、中性粒细胞计数、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation scoring system II, APACHE II)评分、序贯器官功能衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分及治疗前后血清 IL-17A 水平, 分析不同预后患者血清 IL-17A 水平及其价值。结果显示, C 组患者血清 IL-17A 水平、中性粒细胞计数、APACHE II 评分及 SOFA 评分均高于 A 组和 B 组, 且 B 组高于 A 组($P < 0.05$); 3 组患者治疗后血清 IL-17A 水平均低于治疗前, 但 C 组血清 IL-17A 水平仍高于 A 组和 B 组, 且 B 组高于 A 组($P < 0.05$); 经 Pearson 分析, IL-17A 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关($P < 0.05$); 经 28 d 随访, 98 例患者中存活 60 例, 死亡 38 例, 存活者血清 IL-17A 水平明显低于死亡者($P < 0.05$); 经受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析, AUC 为 0.859。研究提示, 急性呼吸窘迫综合征肺泡炎症患者 IL-17A 的表达水平升高, 动态监测 IL-17A 水平可判断病情进展及预后。

关键词: 白细胞介素 17A; 急性呼吸窘迫综合征; 肺泡炎症

中图分类号: R392.11

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)05-0389-04

急性呼吸窘迫综合征多由严重感染、烧伤、休克、创伤等非心源性肺内外因素引起, 主要表现为进行性低氧血症和呼吸窘迫综合征, 其可引起直接和间接肺损伤, 影响患者预后^[1]。该病发生后可引发机体组织细胞炎症反应, 产生大量的 IL-6、IL-8、TNF 等炎性细胞因子, 还将激活凝血途径, 增加肺泡通透性, 破坏上皮细胞生理屏障, 引起急性呼吸窘迫综合征肺泡炎症^[2]。IL-17A 是 IL-17 家族成员之一, 主要在 Th17 细胞中表达, 在活化的中性粒细胞、成纤维细胞及单核细胞中也可合成, 其参与多种炎症性疾病和自身免疫性疾病的发生、发展。有研究指出, 在宿主防御和病理性炎症中 IL-17A 具有重要的作用^[3]。但目前尚未明确人类肺损伤时 IL-17A 与炎症的关系。基于此, 本研究检测 98 例急性呼吸窘迫综合征肺泡炎症患者 IL-17A 水平, 以探讨 IL-17A 在该病中的表达及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择赣州市人民医院 2018 年 2 月至 2019 年 2 月收治的急性呼吸窘迫综合征肺泡炎症患者 98 例, 根据病情严重程度分为 A 组(轻度, 36 例)、B 组(中度, 32 例)及 C 组(重度, 30 例)。A 组中男性 23 例, 女性 13 例; 年龄(53.45 ± 7.86)岁; 原发病: 感染性休克 23 例, 脓毒症 4 例, 严重创伤 7 例, 肺挫伤 6 例, 菌血症 3 例, 其他 2 例。B 组中男性 20 例, 女性 12 例; 年龄(53.47 ± 7.87)岁; 原发病: 感染性休克 20 例, 脓毒症 4 例, 严重创伤 6 例, 肺挫伤 5 例, 菌血症 3 例, 其他 1 例。C 组中男性 19 例, 女性 11 例; 年龄(53.48 ± 7.89)岁; 原发病: 感染性休克 19 例, 脓毒症 3 例, 严重创伤 6 例, 肺挫伤 5 例, 菌血症 2 例, 其他 1 例。3 组患者原发病、年龄及性别比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究方案通过医学伦理委员会审核, 入选者及其家属均自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准 存在肺挫伤、创伤、感染性休克、脓毒症、大量输血(入重症监护室前 24 h 内输入浓缩红细胞 > 8 U)、菌血症、误吸等 1 种或多种疾病

收稿日期: 2019-02-26

基金项目: 江西省卫生计生委科技计划(20197352)

作者简介: 张胜睿(1982—), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事重症医学研究

通信作者: 张胜睿(E-mail: zhangshengrui8209@163.com)

的住院者。

1.2.2 排除标准 (1)免疫系统疾病、慢性肝病患者；(2)慢性肺部疾病、病理产科患者；(3)器官移植、使用激素或免疫抑制剂治疗的患者。

1.3 方法 采集入组后所有患者治疗前后空腹外周血 5 mL，放置在含 EDTA 的试管中，混合 10~20 min 后，采用常温 5430R 型离心机(Eppendorf 公司)以 $1\,000\times g$ 离心 20 min，取上层血清，保存在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱内，采用双抗夹心 ELISA 测定 IL-17A 水平。采用 MEK-6318 型血液分析仪(日本光电株式会社)测定治疗前所有患者血清样本中的中性粒细胞。

1.4 评价指标 (1)IL-17A 水平及急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation scoring system II, APACHE II)评分、序贯器官功能衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分：记录 3 组患者血清 IL-17A 水平；采用 APACHE II 评分评价患者健康状况，得分越高表示病情越严重^[4]；采用 SOFA 评分评估患者器官功能，以呼吸系统、血液系统、心血管系统等为主要内容，得分越高表示

器官功能衰竭越严重^[5]。(2)IL-17A 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性：采用 Pearson 分析 IL-17A 水平与 APACHE II、SOFA 评分的相关性。(3)不同预后患者 IL-17A 水平及其价值：经 28 d 随访，统计所有患者存活及死亡情况，并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估 IL-17A 的临床价值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。定量数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。2 组间比较用 t 检验，多组间比较用方差分析和 q 检验；IL-17A 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性采用 Pearson 分析；IL-17A 对预后的评估价值采用 ROC 曲线判定。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者 IL-17A 水平、中性粒细胞计数及 APACHE II 评分、SOFA 评分的比较 C 组患者血清 IL-17A 水平、中性粒细胞计数、APACHE II 评分及 SOFA 评分均高于 A 组和 B 组，且 B 组高于 A 组($P < 0.05$)。(表 1)

表 1 3 组患者 IL-17A 水平、中性粒细胞计数及 APACHE II 评分、SOFA 评分对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-17A(pg/mL)	中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	APACHE II 评分(分)	SOFA 评分(分)
A 组	36	154.23 \pm 14.02	12.23 \pm 1.51	7.14 \pm 1.29	3.85 \pm 0.96
B 组	32	196.34 \pm 11.18	15.34 \pm 3.69	9.78 \pm 1.02	5.78 \pm 1.08
C 组	30	262.74 \pm 12.29	18.21 \pm 2.63	15.67 \pm 1.64	8.42 \pm 1.51
<i>F</i> 值		608.310	39.739	344.939	120.442
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 各组患者治疗前后血清 IL-17A 水平的比较

3 组患者治疗后血清 IL-17A 水平均低于治疗前，但 C 组血清 IL-17A 水平仍高于 A 组和 B 组，且 B 组高于 A 组($P < 0.05$)。(表 2)

表 2 3 组患者治疗前后血清 IL-17A 水平对比($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-17A	
		治疗前	治疗后
A 组	36	154.23 \pm 14.02	100.76 \pm 21.37*
B 组	32	196.34 \pm 11.18	134.78 \pm 21.89*
C 组	30	262.74 \pm 12.29	225.89 \pm 19.85*
<i>F</i> 值		608.310	158.760
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注：与同组治疗前比较，* $P < 0.05$

2.3 IL-17A 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分的

相关性 Pearson 分析显示，IL-17A 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关(r 值分别为 0.990、0.953， $P < 0.05$)。

2.4 不同预后患者 IL-17A 水平及其价值 经 28 d 随访，98 例患者中存活 60 例，死亡 38 例。存活者血清 IL-17A 水平为(194.73 \pm 26.94)pg/mL，明显低于死亡者[(259.08 \pm 31.97)pg/mL， $t = 10.708$ ， $P = 0.000$]。经 ROC 曲线分析，AUC 为 0.859。(图 1)

3 讨论

急性呼吸窘迫综合征主要病理变化为肺水肿、肺不张及透明膜形成，极易发生急性呼吸窘迫综合征肺炎，且具有发病急骤、进展迅速等特点，加之疾病预后的影响因素较为复杂，导致该病的病

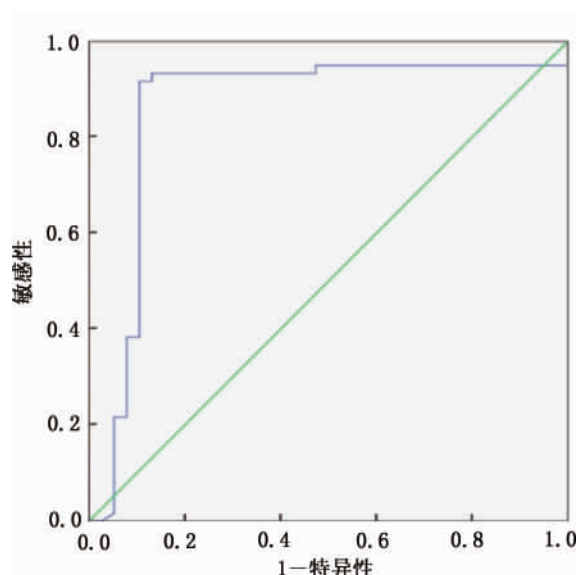


图1 IL-17A评估急性呼吸窘迫综合征肺泡炎症患者预后的ROC曲线

死亡率较高。近年,随着研究的不断深入,发现多器官功能障碍综合征的发生与失控的炎症反应关系密切,且其持续存在对疾病的严重程度及预后有重要作用^[6-7]。

急性呼吸窘迫综合征肺泡炎症多受肺外器官衰竭等因素影响,且多死于多器官功能衰竭,故临床上可采用SOFA评分对患者不同时期的器官功能状况进行评估。而APACHE II评分以生理参数、慢性健康状况等为主要内容,涉及全身各系统的急性生理变化情况,可评估临床疾病的严重程度及其预后^[8-10]。中性粒细胞是体内白细胞中数量最多的一种,在抗病原体侵袭及机体防御过程中起重要作用,当有炎症反应发生时其可呈阿米巴样运动,将毛细血管壁穿过炎症部位,进而产生大量氧自由基及蛋白酶,将外来病原体杀灭,但过度炎症将损伤组织,促进患者病情发展,故其水平高低可反映病情变化情况。本研究中,C组IL-17A水平、中性粒细胞计数、APACHE II评分及SOFA评分均高于A组和B组,治疗后血清IL-17A水平均低于治疗前,但C组仍高于A组和B组,且IL-17A水平与APACHE II评分、SOFA评分呈正相关,表明IL-17A在急性呼吸窘迫综合征肺泡炎症患者严重程度及预后判断中有着重要作用。IL-17A是IL-17家族成员之一,主要在Th17细胞中表达,且其在活化的中性粒细胞、成纤维细胞及单核细胞中有一定程度的合成。同时IL-17A也参与炎症性肠病、RA等多种炎症性疾病和自身免疫性疾病,加之

IL-17A对白细胞、上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞的合成有促进作用,还可对CXCL1、CXCL2、CXCL5等趋化因子及TNF、IL-6等细胞因子发挥促进作用,故IL-17A具有显著促炎症反应的作用^[11-13]。因此,IL-17A可募集中性粒细胞至气道内而产生中性粒细胞炎症,进一步加重机体炎症反应及病情发展^[7]。本研究中,死亡者血清IL-17A水平明显高于存活者,提示IL-17A在患者预后判断中具有较高的价值。分析其原因为血清IL-17A水平升高可激活全身炎症反应,造成肺中大量中性粒细胞积聚,促使炎性细胞因子表达和分泌,对上皮和内皮完整性造成损伤,进一步扩大肺泡动脉氧梯度,引起间质性肺水肿及组织细胞通透性增加,甚至对氧合功能造成严重影响,加重病情发展^[14-15]。同时强烈激活机体的特异性免疫反应,造成严重肝细胞坏死,增加炎性细胞因子释放,促使肝脏炎症损害加重,而上述细胞因子对Th17的活化实现启动作用,故其水平高低在预后判断中具有较高的诊断价值。

综上所述,血清IL-17A水平可反映急性呼吸窘迫综合征肺泡炎症患者病情的严重程度及预后,为该病干预措施的制定提供依据。

参考文献

- [1] 谢芳,姚滢,顾炎,等. 肺泡上皮细胞在急性呼吸窘迫综合征中的作用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(10):943-946.
- [2] 杜晓华,代泽兰,杨为民. 炎症标记物在ALI/ARDS中的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(11):860-865.
- [3] 潘蔚,刘军生,刘润生,等. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征致肺水肿的病理生理研究进展[J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(4):576-579.
- [4] Carneiro AV, Leitão MP, Lopes MG, et al. Risk stratification and prognosis in critical surgical patients using the acute physiology, age and chronic health III system (APACHE III) [J]. Acta Med Port, 1997, 10(11):751-760.
- [5] Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine [J]. Crit Care Med, 1998, 26(11): 1793-1800.
- [6] 林立,王丽,金尾静,等. 支原体肺炎伴喘息患儿血清细胞间黏附分子-1与白细胞介素-17A的表达[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(7):1472-1474.
- [7] Chao CC, Chen SJ, Adamopoulos IE, et al. Anti-IL-17A therapy protects against bone erosion in experimental models

- of rheumatoid arthritis[J]. *Autoimmunity*, 2014, 44(3):243-252.
- [8] 操伟庆,季榕. 慢性乙型肝炎患者血清中 IL-17A 和 TGF- β 1 水平的变化及意义[J]. *贵州医科大学学报*, 2017, 42(12):1431-1435.
- [9] 喻文,罗红敏. 白细胞介素-17A 与急性呼吸窘迫综合征肺炎炎症和不良预后相关[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(1):75.
- [10] 汪露,江涛. 外周血 Th17 细胞对慢性阻塞性肺疾病症状严重程度及预后的评估价值[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(2):273-277.
- [11] 谭九根,归淑华,谢建平,等. 血乳酸水平联合细胞因子白介素-9 评估急性呼吸窘迫综合征预后的价值[J]. *中华重症医学电子杂志(网络版)*, 2017, 3(4):266-270.
- [12] 袁雪丰,孙宝迪,李亮,等. 血浆白介素-18 和单核细胞趋化蛋白-1 在急性呼吸窘迫综合征患者中的水平改变及临床意义[J]. *临床急诊杂志*, 2017, 18(11):805-808.
- [13] 杨国科,黄晓栋,古晏鸿. 高水平呼气末正压通气与标准呼气末正压通气对重症急性胰腺炎伴急性呼吸窘迫综合征的疗效比较[J]. *中国医学物理学杂志*, 2017, 34(10):1064-1068.
- [14] 吕文杰,戴良银,任延飞,等. 血浆白介素-1 β 水平对中重度急性呼吸窘迫综合征预后作用[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(7):1259-1262.
- [15] 宗晓龙,李真玉,魏殿军,等. 肺泡表面活性蛋白 D、血管性血友病因子及白介素 8 对脓毒症诱发急性呼吸窘迫综合征的预测和预后意义[J]. *临床检验杂志*, 2017, 35(2):118-121.

The expression and significance of IL-17A in alveolar inflammation of acute respiratory distress syndrome

ZHANG Sheng-rui, KUANG Zhi-ming, ZHU Yun-lin, ZHU Hua-yong, HUANG Zhen-fei (*Critical Care Medicine, Ganzhou City People's Hospital, Ganzhou 341000, China*)

Abstract: To investigate the expression and clinical significance of serum IL-17A in patients of acute respiratory distress syndrome complicated with alveolar inflammation, 98 patients were enrolled into this study. According to the severity of the disease, the patients were divided into group A (mild, 36 cases), group B (moderate, 32 cases) and group C (severe, 30 cases). Serum IL-17A concentration was measured and blood neutrophils were counted. The levels of IL-17A, neutrophil counts, acute physiology and chronic health evaluation scoring system II (APACHE II) scores and sequential organ failure assessment (SOFA) scores of 3 groups were compared. In addition, the levels of IL-17A before and after treatment were compared. Furthermore, the levels of IL-17A and clinical values in patients with different prognosis were analyzed. The serum level of IL-17A, neutrophil count, APACHE II score and SOFA score in the group C were significantly higher than those in the group A and the group B, and those in the group B were significantly higher than those in the group A ($P < 0.05$); the serum level of IL-17A after treatment was significantly lower than that before treatment, however, the serum level of IL-17A in the group C was still higher than that in the group B and the group A, and that in the group B was higher than that in the group A ($P < 0.05$). The serum level of IL-17A was positively correlated with APACHE II score and SOFA score ($P < 0.05$). After the follow-up of 28 d, 60 of 98 patients survived and 38 died. The serum levels of IL-17A in survivors were significantly lower than those in deaths ($P < 0.05$); The AUC of the receiver operating characteristic (ROC) curve was 0.859. It appears that the expression of IL-17A in patients of acute respiratory distress syndrome associated with alveolar inflammation has significant clinical value, and dynamic monitoring of IL-17A may be helpful in the judgement of disease progression and prognosis.

Key words: interleukin 17A; acute respiratory distress syndrome; alveolar inflammation

血清炎症因子在全身型幼年特发性关节炎和川崎病患儿早期鉴别诊断中的价值

潘伟, 孙杭

(南京医科大学附属儿童医院, 南京 210008)

摘要: 为评价血清 IL-6、IL-10、TNF- α 和血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 在全身型幼年特发性关节炎 (systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, SoJIA) 和川崎病 (kawasaki disease, KD) 患儿鉴别诊断中的价值, 选取在南京医科大学附属儿童医院就诊的 SoJIA、KD 患儿及健康体检儿童各 53 例, 分别检测患儿治疗前及健康对照组儿童血清 IL-6、IL-10、TNF- α 和 SF 的含量, 以及血液白细胞 (white blood cell, WBC)、CRP 和 ESR 的水平, 比较上述指标在各组间的差异。结果显示, SoJIA 组和 KD 组患儿血液 WBC、CRP、ESR、IL-6、IL-10、TNF- α 等指标均明显高于健康对照组; SoJIA 组患儿 SF 和 CRP 含量明显高于 KD 组, 而 IL-10 水平明显低于 KD 组。由此, 联合检测血液中 IL-10、SF、CRP 等指标, 可以为 SoJIA 和 KD 的早期鉴别诊断提供参考, 减少误判。

关键词: 全身型幼年特发性关节炎; 川崎病; 炎症因子; 铁蛋白; 儿童

中图分类号: R725.9

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)05-0393-04

全身型幼年特发性关节炎 (systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, SoJIA) 是儿童时期的一种慢性炎症性疾病, 一般认为是一种由感染及环境因素影响, 使部分个体发生自身免疫反应而导致的全身结缔组织病^[1]。川崎病 (kawasaki disease, KD) 是一种急性、自限性的血管炎性反应症候群, 好发于儿童, 关于其发病机制, 目前的观点主要集中于发病急性期的免疫系统高度激活和 (或) 免疫功能紊乱导致的血管炎性损害^[2]。2 种疾病均为免疫性疾病, 临床表现相似, 在起病初期鉴别诊断有一定难度^[3]。本研究通过比较 2 组患儿血清 IL-6、IL-10、TNF- α 和血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 的含量, 以期揭示血清炎症因子和 SF 在 SoJIA 和 KD 早期鉴别诊断中的价值, 为临床诊疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 资料 选择 2015 年 1 月至 2017 年 7 月于南京医科大学附属儿童医院就诊的 SoJIA 和 KD 患儿各 53 例。SoJIA 诊断符合 2011 年国际风湿病学联盟制订的标准^[4], 患儿年龄 8 个月至 9 岁, 平均 (3.6 \pm 0.5) 岁; KD 诊断符合目前通用的第五版诊

断标准^[5], 患儿年龄 6 个月至 8 岁, 平均 (3.5 \pm 0.6) 岁。纳入标准: 均为初次起病, 且在急性期抽血检测; 未给予糖皮质激素、丙种球蛋白等治疗; 排除其他相似疾病。另选择同期在本院体检的健康儿童 53 名, 年龄 6 个月至 9 岁, 平均 (3.3 \pm 0.4) 岁。3 组儿童之间年龄差异无统计学意义。

1.2 方法 分别采集 SoJIA、KD 患儿治疗前以及健康对照组儿童静脉血, 使用西门子 IMMULITE 1000 全自动化学发光仪测定各组 IL-6、IL-10、TNF- α 和 SF 的含量, 同时检测各组血液 WBC、CRP 和 ESR 含量。

1.3 统计学处理 所有资料采用 SPSS 17.0 软件包进行分析, 定量资料均经过正态检验, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。经方差齐性检验后, 采用 2 个独立样本 t 检验比较 2 组间差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组儿童外周血指标比较 SoJIA 组所有指标均明显高于健康对照组, KD 组除 SF 外的指标均明显高于健康对照组; SoJIA 组患儿 SF 和 CRP 含量明显高于 KD 组, 而 IL-10 水平明显低于 KD 组。以上差异均有统计学意义, 其他指标无明显差异 (图 1)。

收稿日期: 2019-01-11

作者简介: 潘伟 (1987—), 男, 本科, 主要从事幼年特发性关节炎和川崎病相关疾病的基础和临床研究

通信作者: 潘伟 (E-mail: panwei303303@sina.com)

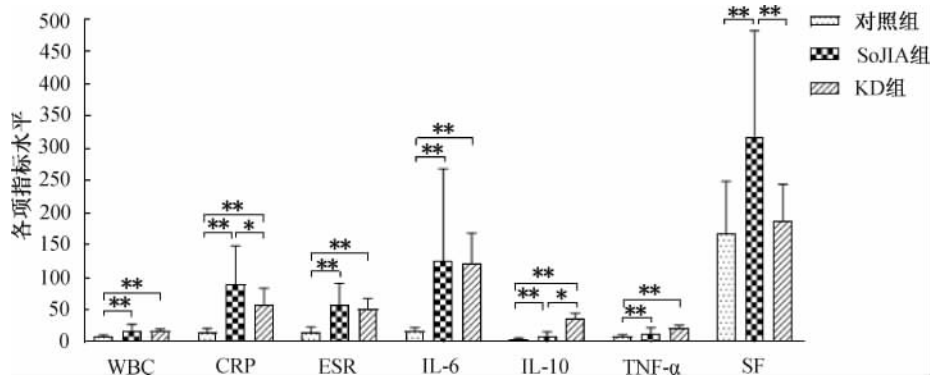


图1 3组儿童外周血指标比较

注：各指标单位名称 WBC($\times 10^9$)、CRP(mg/L)、ESR(mm/h)、IL-6(pg/mL)、IL-10(pg/mL)、TNF- α (pg/mL)、SF(ng/mL)。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 SF 鉴别诊断 SoJIA 和 KD 的 ROC 曲线 将 WBC、CRP、ESR、IL-6、IL-10、TNF- α 和 SF 等指标做多因素回归分析建模，能进入模型的指标有 CRP、ESR、IL-6、IL-10 和 SF，进入模型后筛选出的有意义的变量为 CRP、IL-10 和 SF(表 1)。再对

CRP、IL-10 和 SF 做 ROC 曲线分析，最终只有 SF 作为鉴别诊断指标有意义。分析 SF 鉴别诊断 SoJIA 和 KD 的 ROC 曲线，cut-off 值为 254.7，曲线下面积为 0.83，灵敏度和特异度分别为 0.72 和 0.875(表 2，图 2)。

表1 进入多因素回归分析模型的指标

	B	S. E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
SF	-0.020	0.007	8.130	1	0.004	0.980
CRP	-0.028	0.012	5.377	1	0.020	0.972
IL-10	-0.026	0.015	4.343	1	0.031	0.990
ESR	0.001	0.004	0.034	1	0.854	1.001
IL6	0.028	0.060	0.215	1	0.643	1.028
Constant	6.567	2.257	8.465	1	0.004	711.115

表2 SF、CRP、IL-10 的 AUC、灵敏度、特异度

变量	AUC	灵敏度	特异度	截止值	P 值	95%可信区间
SF	0.830	0.720	0.875	254.7	0.002	0.720~0.950
CRP	0.655	0.458	0.786	95.5	0.065	0.491~0.820
IL-10	0.603	0.495	0.694	22.6	0.073	0.432~0.798

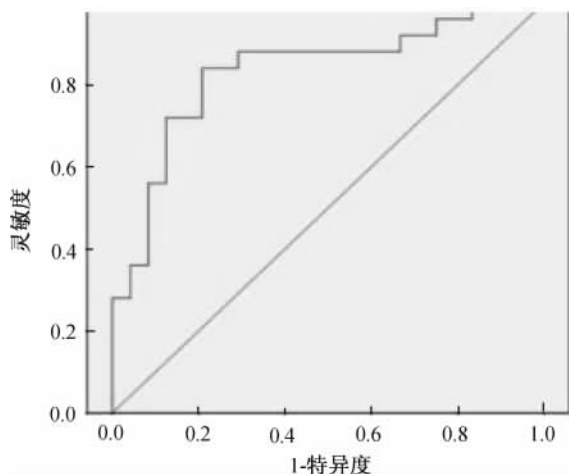


图2 SF 鉴别诊断 SoJIA 和 KD 的 ROC 曲线

3 讨论

SoJIA 是小儿较常见的以慢性非化脓性关节炎为特征的自身免疫性疾病，其主要病变表现是炎症细胞浸润关节滑膜、软骨破坏和关节周围骨吸收^[6]。其病因及发病机制至今并未完全明确，目前认为与遗传、感染及环境因素有关。SoJIA 是 JIA 中一种较为特殊的类型，多数患儿起病较急，全身炎症反应重，WBC、CRP 及 ESR 等炎症指标明显增高；病情轻重不一，轻者可不累及重要脏器，重者病情发展迅速，可很快出现重要器官功能损害等。KD 是一种以全身性血管炎为主要病变的急性发热出疹

性疾病,其特征是广泛的中小血管炎症,对心血管系统的损害最为严重。关于KD发生血管炎症的机制尚不完全清楚,研究显示血管内皮细胞的免疫损伤与功能障碍是血管炎发生的始动环节,内皮细胞的免疫损伤主要指内皮细胞在一系列的刺激因素作用下,表达并释放多种黏附分子,后者能够引起循环单核细胞、中性粒细胞黏附于内皮细胞表面,继而进入细胞内膜损伤内皮细胞^[7]。两种疾病均属于风湿免疫类疾病,起病初期有很多相似的临床表现,均可能合并巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)^[8]。MAS为风湿性疾病较严重的并发症,病死率高,有研究显示MAS在KD的急性期发生率为1.11%^[9],而MAS在SoJIA的发生率则高于22%^[10]。因此,早期鉴别诊断SoJIA和KD很有必要。

两种疾病均涉及机体炎性因子表达水平的变化,本研究选取了IL-6、IL-10、TNF- α 和SF这4种较重要的指标进行研究。SF是体内含铁最丰富的一种急性时相反应蛋白,主要分布于肝、脾、骨髓组织等网状内皮系统中。近年发现,在炎症、感染、组织损伤、肿瘤等情况下SF可显著上升^[11],如成人Still's病活动期SF水平显著增高^[12],疾病缓解后可下降,疾病活动期SF高于SLE、RA及感染患者。IL-6由巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞等多种细胞产生,它是机体复杂的细胞因子网络中的关键因子,可调节多种细胞的生长与分化,具有调节免疫应答、急性期反应及造血功能,同时,IL-6还可以增加hs-CRP的合成与分泌,而CRP的增加则是机体抗感染的一种应激反应^[13]。CRP是由肝脏合成的一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志物,为心血管疾病有效的预测因子之一。而有关研究也证明血清CRP水平与动脉粥样硬化的发生及预后有着密切的联系,是心血管疾病的重要诱发因素^[14]。IL-10是一种多细胞源、多功能的细胞因子,能调节细胞的生长与分化,是目前公认的炎症与免疫抑制因子。TNF- α 作为一种具有多效生物学活性的炎性细胞因子,可以直接损伤血管内皮细胞,导致内皮功能失调甚至内皮细胞凋亡和坏死,使血管屏障作用严重破坏^[15]。

本研究显示,2种疾病WBC、CRP、ESR、IL-6、IL-10和TNF- α 水平均明显高于健康对照组,提示2种疾病均与炎症的发生有关系。SoJIA组患儿SF

和CRP含量明显高于KD组,而IL-10含量明显低于KD组,其余指标两组患儿之间无明显差异。根据ROC曲线提示,当SF ≥ 254.7 ng/mL时,有助于区分SoJIA和KD。综上所述,SoJIA和KD患儿早期临床症状缺乏特异性,通过联合患儿的临床特点及SF、CRP和IL-10等实验室指标对鉴别诊断有一定价值,可以提高早期诊断SoJIA的准确性,减少误判。

参考文献

- [1] 吴凤岐. 再认识全身型幼年特发性关节炎[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(21): 1607-1610.
- [2] 丁艳, 尹薇, 熊越华, 等. 川崎病患儿免疫功能的检测及临床价值[J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(9): 588-592.
- [3] 邹丽霞, 卢美萍, 郭莉, 等. 托珠单抗治疗不完全川崎病合并全身型幼年特发性关节一例[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(6): 715-716.
- [4] 曾华松. 幼年特发性关节炎国际分类标准及治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(9): 721-724.
- [5] 李晓惠. 川崎病诊断与治疗新进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(1): 9-13.
- [6] 唐雪梅. 全身型幼年特发性关节炎免疫发病机制研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(9): 644-646.
- [7] 马乐, 杜忠东. 川崎病血管内皮细胞损伤机制的研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(2): 158-160.
- [8] 马慧慧, 俞海国. 巨噬细胞活化综合征的再认识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(3): 238-240.
- [9] Wang W, Gong F, Zhu W, *et al.* Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: More common than we thought? [J]. Semin Arthritis Rheum, 2015, 44(4): 405-410.
- [10] Minoia F, Davi S, Horne A, *et al.* Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A multinational, multicenter study of 362 patients[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(11): 3160-3169.
- [11] 肖群文, 李琪, 贺湘英, 等. 血清铁蛋白在全身型幼年特发性关节炎中的诊断价值[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(9): 667-668.
- [12] Bagnari V, Colina M, Ciancio G, *et al.* Adult-onset Still's disease[J]. Rheumatol Int, 2010, 30(7): 855-862.
- [13] 彭茜, 吴青, 陈昌辉, 等. 血清sIL-2R IL-6与hs-CRP水平的测定在川崎病早期诊断中的临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(3): 208-210.
- [14] 闫小红, 刘淑霞, 刘云, 等. 川崎病流行病学特征及冠状动脉损害的相关因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(7): 636-639.
- [15] 闫辉, 杜军保. 抗肿瘤坏死因子 α 治疗川崎病的研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(1): 73-75.

The value of serum inflammatory factors in early differential diagnosis between systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and Kawasaki disease

PAN Wei, SUN Hang (*Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008*)

Abstract: To evaluate the value of IL-6, IL-10, TNF- α and serum ferritin (SF) in differential diagnosis of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA) and Kawasaki disease (KD), each of 53 children with SoJIA, KD and healthy children were selected in Children's Hospital of Nanjing Medical University. Blood concentrations of IL-6, IL-10, TNF- α , white blood cell(WBC), CRP, ESR and SF were compared in children with the diseases and healthy children. The results showed that blood concentrations of WBC, CRP, ESR, IL-6, IL-10 and TNF- α in SoJIA group and KD group were significantly higher than those in healthy children. Blood concentrations of SF and CRP in SoJIA were significantly higher than those in KD children. Serum concentrations of IL-10 in children with SoJIA significantly lower than those in KD children. Thus, combined detection of blood IL-10, SF, CRP can be used for early clinical differential diagnosis of SoJIA and KD.

Key words: systemic-onset juvenile idiopathic arthritis; Kawasaki disease; inflammatory factor; serum ferritin; child