

# Changes of Serum Interleukin 35 in Children with Henoch-Schonlein Purpura and Its Clinical Significance

Suzhen Ding<sup>1\*</sup>, Chong Zhang<sup>1</sup>, Xia Li<sup>2</sup>, Xiaomei Xu<sup>2</sup>, Qiuye Zhang<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Gaomi People's Hospital, Gaomi Shandong

Email: bemyself5@163.com, #qyzh9816@163.com

Received: Aug. 2<sup>nd</sup>, 2019; accepted: Aug. 15<sup>th</sup>, 2019; published: Aug. 22<sup>nd</sup>, 2019

## Abstract

**Objective:** To observe the characteristics of serum interleukin-35 (IL-35) levels in children with Henoch-Schonlein purpura (HSP) in the acute phase, and to provide experimental basis for exploring the pathogenesis of HSP. **Methods:** A total of 49 HSP children hospitalized from December 2017 to May 2018 were selected as study subjects, and 62 healthy children as normal control group. The serum IL-35 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with double antibody sandwich method. **Results:** The serum IL-35 level of HSP children in the acute phase was  $(53.68 \pm 9.66)$  pg/ml. It was significantly lower than the control group [ $(65.55 \pm 8.64)$  pg/ml], and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Serum IL-35 levels of HSP children with/without prodromal infection were  $(56.61 \pm 8.87)$  pg/ml and  $(51.98 \pm 9.84)$  pg/ml ( $P > 0.05$ ), and those with/without early renal damage were  $(52.94 \pm 8.80)$  pg/ml and  $(54.05 \pm 10.17)$  pg/ml, respectively. Serum IL-35 levels of HSP children with/without gastrointestinal symptoms in acute stage of Henoch-Schonlein purpura were  $(54.10 \pm 5.85)$  pg/ml and  $(53.50 \pm 11.01)$  pg/ml ( $P > 0.05$ ), respectively, with no significant difference between each group (all  $P > 0.05$ ). There was no significant correlation between serum IL-35 level and immunoglobulin A, G, M and E levels ( $r = -0.226 - 0.403$ ,  $P = > 0.05$ ). **Conclusion:** In the acute phase, serum IL-35 level in children with HSP is reduced, and the negative immune regulatory protection is insufficient, which may play a certain role in the pathogenesis of HSP in children.

## Keywords

Henoch-Schonlein Purpura, Interleukin 35, Serum, Children

# 过敏性紫癜患儿血清白细胞介素35水平变化与临床意义探讨

丁素珍<sup>1\*</sup>, 张冲<sup>1</sup>, 李霞<sup>2</sup>, 徐笑梅<sup>2</sup>, 张秋业<sup>1#</sup>

\*第一作者。

#通讯作者。

<sup>1</sup>青岛大学附属医院儿科, 山东 青岛

<sup>2</sup>高密市人民医院儿科, 山东 高密

Email: bemyself5@163.com, #qyzh9816@163.com

收稿日期: 2019年8月2日; 录用日期: 2019年8月15日; 发布日期: 2019年8月22日

## 摘要

**目的:** 观察过敏性紫癜(HSP)患儿急性期血清白细胞介素35 (IL-35)水平变化特点, 为探讨HSP的发病机制提供实验依据。**方法:** 选取2017年12月~2018年5月期间住院治疗的HSP患儿49例作为研究对象, 62名健康儿童作为正常对照组。应用双抗体夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中IL-35的水平。**结果:** HSP患儿急性期血清IL-35水平为(53.68 ± 9.66) pg/ml; 明显低于正常对照组[(65.55 ± 8.64) pg/ml], 差异有显著统计学意义( $P < 0.05$ )。有/无前驱感染的HSP患儿血清IL-35水平分别为(56.61 ± 8.87) pg/ml和(51.98 ± 9.84) pg/ml ( $P > 0.05$ ), 有/无早期肾损害的HSP患儿血清IL-35水平分别为(52.94 ± 8.80) pg/ml和(54.05 ± 10.17) pg/ml, 过敏性紫癜急性期有/无消化道症状的HSP患儿血清IL-35水平分别为(54.10 ± 5.85) pg/ml和(53.50 ± 11.01) pg/ml ( $P > 0.05$ ), 各组间差异均无显著性( $P$ 均  $> 0.05$ )。HSP患儿急性期血清IL-35水平与免疫球蛋白A、G、M、E水平间均无明显相关性( $r = -0.226 \sim 0.403$ ,  $P$ 均  $> 0.05$ )。**结论:** HSP患儿急性期血清IL-35水平降低, 负性免疫调节保护作用不足, 在儿童HSP的发病机制中可能发挥一定作用。

## 关键词

过敏性紫癜, 白细胞介素35, 血清, 儿童

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

过敏性紫癜又称亨-舒紫癜(HSP), 是一种以全身小血管炎症为主的变态反应性疾病, 临床表现为非血小板减少性可触及的出血性皮疹, 常伴关节炎、腹痛、便血及血尿、蛋白尿。HSP的病因及发病机制目前尚未明确[1]。研究表明HSP发生多与病原体感染相关。目前公认的免疫学机制为IgA介导的体液免疫反应, T细胞群及相关细胞因子参与HSP发病过程。白细胞介素35(IL-35)[2]主要由CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)产生, 也可由肿瘤特异性抗原CD8<sup>+</sup>CTLA-4<sup>+</sup>Treg, 以及通过Toll样受体4和CD40激活而获得免疫抑制功能的B细胞产生。目前已有的研究显示[3], IL-35能有效增强Treg细胞亚群的功能, 并且有效抑制Th17细胞的增值分化, 抑制机体过度的免疫反应, 阻止炎症对机体的免疫损伤的作用。有关儿童HSP血清IL-35水平变化的文献资料较少。本研究采用双抗体夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)方法对HSP患儿急性期血清IL-35水平进行检测, 旨在观察HSP患儿血清IL-35水平变化特点, 并进一步探讨HSP的发病机制。

## 2. 对象与方法

### 2.1. 研究对象

1) HSP组: 选取2017年12月~2018年5月期住院治疗的HSP患儿49例作为研究对象, 其中女27

例,男 22 例,年龄为 $(7.79 \pm 2.89)$ 岁。病例纳入标准:2017 年 12 月~2018 年 5 月住院并首次确诊为过敏性紫癜的病例,诊断标准采用 2012 年 10 月中华医学会儿科分会免疫学组制定的儿童过敏性紫癜循证诊治建议[4]中的 HSP 的诊断标准。病例排除标准:① 临床资料记录不完善者;② HSP 合并系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病;③ 采血前 4 周内使用过糖皮质激素以及其他的免疫抑制剂。参照中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的儿童紫癜性肾炎诊治循证指南中的紫癜性肾炎的诊断标准[5],依据患儿急性期和缓解后 4 周内尿常规有无异常分为有肾损害组和无肾损害组,其中有肾损害组 16 例,男 5 例,女 11 例,年龄为 $(8.94 \pm 2.29)$ 岁,无肾损害组 33 例,男 17 例,女 16 例,年龄为 $(7.24 \pm 3.02)$ 岁;依据急性期有无腹痛、便血等消化道症状、大便常规有无红细胞和大便潜血是否阳性分为有消化道症状组和无消化道症状组,其中前者 15 例,男 7 例,女 8 例,年龄为 $(8.20 \pm 3.10)$ 岁,后者 34 例,男 15 例,女 19 例,年龄为 $(7.62 \pm 2.83)$ 岁。均取得家属知情同意。

2) 对照组:选取同期在青岛大学附属医院儿童保健科和体检中心查体的健康儿童 62 例作为正常对照组,其中男 52 例,女 10 例,年龄为 $(7.60 \pm 2.54)$ 岁。年龄构成与 HSP 组差异无显著性。

## 2.2. 检测方法

HSP 患儿入院后第 2 天空腹采血 3 ml,离心处理后收集血清置于 $-30^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存待检;对照组儿童用同样的方法采血、收集血清并保存。采用双抗体夹心 ELISA 方法检测血清 IL-35 水平,试剂盒系北京东歌博业生物科技有限公司生产,操作严格按照试剂盒说明书的步骤进行。

## 2.3. 统计方法

所产生的数据均使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计量资料用平均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组数据的比较采用独立样本  $t$  检验,IL-35 与免疫球蛋白 A、G、M、E 之间的关系分析采用直线相关性分析。取  $P < 0.05$  为差异有显著统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. HSP 组急性期血清 IL-35 水平变化

HSP 组患儿急性期血清中 IL-35 水平为 $(53.68 \pm 9.66)$  pg/ml,正常对照组为 $(65.55 \pm 8.64)$  pg/ml,HSP 组明显低于对照组,差异有显著性统计学意义( $t = 6.82, P < 0.05$ )。

### 3.2. 有/无前驱感染的 HSP 患儿血清 IL-35 水平的比较

有前驱感染的 HSP 患儿组急性期血清 IL-35 水平为 $(56.61 \pm 8.87)$  pg/ml,而无前驱感染 HSP 患儿组血清 IL-35 水平为 $(51.98 \pm 9.84)$  pg/ml,两组比较差异无统计学意义( $t = 1.64, P > 0.05$ )。

### 3.3. 有/无肾损害 HSP 患儿血清 IL-35 水平的比较

有早期肾损害的 HSP 患儿组急性期血清 IL-35 水平为 $(52.94 \pm 8.80)$  pg/ml 而早期无肾损害 HSP 患儿组血清 IL-35 水平为 $(54.05 \pm 10.17)$  pg/ml,两者间差异无显著性统计学意义( $t = 0.374, P > 0.05$ )。

### 3.4. 有/无消化道症状 HSP 患儿血清 IL-35 水平比较

急性期有消化道症状的 HSP 患儿组血清 IL-35 水平为 $(54.10 \pm 5.85)$  pg/ml,急性期无消化道症状的 HSP 患儿组血清 IL-35 水平为 $(53.50 \pm 11.01)$  pg/ml,两者间差异无显著性统计学意义( $t = 0.246, P > 0.05$ )。

### 3.5. HSP 患儿血清 IL-35 水平与血清免疫球蛋白水平相关性分析

对 HSP 患儿急性期血清 IL-35 水平与血清免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM 和 IgE)水平进行相关性分析,结果显示期间均无明显相关性( $r = -0.226 \sim 0.403$ ,  $P$  均  $> 0.05$ )。

## 4. 讨论

白细胞介素 35 (IL-35) [6]属 I 型细胞因子家族, IL-12 亚家族[2]。1997 年由 Devergne 等首先发现, 2007 年 Vignali 团队对 IL-35 的生物学功能进行研究, 发现 IL-35 可由 Treg 细胞分泌并能抑制效应 T 细胞的功能。至 2014 年 Shen 等发现一群能产生 IL-35 的 Breg 细胞, 在自身免疫疾病变态反应性脑脊髓炎 (EAE)和沙门菌感染的炎症反应中发挥着重要的抑制性作用。随后 Wang 等在自身免疫性葡萄膜炎中也验证了 B 淋巴细胞产生的 IL-35 对效应 T 细胞的抑制功能。近年来对 IL-35 的生理功能和与疾病关系的研究不断深入, 证实 IL-35 主要由调节性 T 细胞分泌, 是继转化生长因子- $\beta$ 、IL-10 和 IL-27 之后出现的新抗炎细胞因子, 对免疫反应具有负向的抑制作用, 可抑制炎症、防止过度的自身免疫反应的发生。

IL-35 与疾病的关系在国内外有了很多的研究, 涉及的疾病众多, 如多发性硬化、慢性荨麻疹、变应性鼻炎、种植体炎症、原发性及特发性免疫性血小板减少症、炎症性肠病及系统性红斑狼疮等。Ouyang, H. [7]等人发现处于疾病活动期 SLE 患者血清 IL-35 水平较健康人群和非活动期 SLE 患者明显降低, 并与系统性红斑狼疮活动指数呈负相关, 提示 IL-35 在 SLE 中具有重要的免疫调节作用。Ning, X.等[8]对 100 例类风湿关节炎患者血清 IL-35 水平进行研究, 发现类风湿关节炎患者较健康受试人群水平低, 侵蚀性关节炎类风湿关节炎组较无侵蚀性关节炎类风湿关节炎组患者的水平低, IL-35 水平与类风湿关节炎患者年龄、类风湿因子(RF)和嗜酸性粒细胞百分比之间存在显著的负相关, 提示在类风湿关节炎患者的发病机制中白细胞介素 35 发挥着保护性的作用。刘丽[9]等对多发性硬化患者血清中白细胞介素 33 (IL-33) 及 IL-35 水平进行观察, 研究结果显示多发性硬化患者复发期与缓解期血清中 IL-35 的水平均较对照组的明显升高, 缓解期血清中 IL-35 水平较复发期的升高更显著, 提示 IL-35 可能主要在疾病的缓解期参与多发性硬化的修复过程, 从而发挥免疫抑制的作用, 抑制多发性硬化病情的进展。

过敏性紫癜是儿童时期最常见的自身免疫性疾病之一, 以全身性小血管炎为主要病变, 常伴有关节的肿痛、腹痛、便血和肾脏等多个器官系统功能甚至结构的损害。国内有关过敏性紫癜患者血清 IL-35 水平变化的研究资料较少。寇晓丽等[3]报道过敏性紫癜患者血清中 IL-35 的表达水平明显低于对照组, 提示 IL-35 的表达水平受到了一定程度的抑制。而与之研究结果相反, 邢超等[10]发现在过敏性紫癜初诊组的血清 IL-3 水平明显高于过敏性紫癜缓解组及健康对照组, 与初诊组相比较缓解组 IL-35 水平明显下降, 但仍明显高于健康对照组。本研究可能在研究对象的数量、种族、地域及研究周期、对照组的性别比例等方面存在一定的局限性, 可能会对研究结果产生影响。本次研究证实, 过敏性紫癜患儿急性期血清 IL-35 的水平明显降低, 有/无前驱感染过敏性紫癜患儿间血清 IL-35 水平无显著性差异, 提示过敏性紫癜患儿急性期 IL-35 产生减低, 其负性免疫调控作用不足, 在过敏性紫癜的发病机制中可能发挥重要作用。然而我们的初步分析结果显示过敏性紫癜患儿急性期血清 IL-35 的水平与血清免疫球蛋白 A、G、M、E 水平间并无明显相关性, 此有待进一步探讨。本研究同时发现有/无早期肾损害、急性期有/无消化道症状的过敏性紫癜患儿间血清中 IL-35 的水平并无明显差异, 提示血清 IL-35 水平变化与过敏性紫癜患儿脏器受损部位无关。IL-35 可选择性抑制或调解机体的免疫细胞及免疫应答, 特别是有针对性地抑制自身反应性 T、B 细胞的激活或应答, 有望成为治疗和控制自身免疫性疾病的策略之一。

## 声明

本研究无相关利益冲突关系, 符合医学伦理委员会要求, 已获得青岛大学附属医院医学伦理委员会审批。

## 参考文献

- [1] 刘德澄, 鲁莹, 刘敏, 等. 过敏性紫癜的发病机制及糖皮质激素在治疗中的地位[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(9): 640-642.
- [2] 姚国泰, 陈励. IL-35 与人类自身免疫性疾病的关系[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(7): 993-995+999.
- [3] 寇晓丽. 过敏性紫癜患者血清中 IL-18IL-33 及 IL-35 的表达及意义[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [4] 中华医学会儿科学分会免疫学组. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(7): 502-507.
- [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] 曹雪涛. 医学免疫学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [7] Ouyang, H., Shi, Y.B., Liu, Z.C., *et al.* (2014) Decreased Interleukin 35 and CD4<sup>+</sup>EBI3<sup>+</sup> T Cells in Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus. *The American Journal of the Medical Sciences*, **348**, 156-161. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000215>
- [8] Ning, X., Jian, Z. and Wang, W. (2015) Low Serum Levels of Interleukin 35 in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **237**, 77-82. <https://doi.org/10.1620/tjem.237.77>
- [9] 刘丽. 多发性硬化患者血清 IL-33 及 IL-35 水平的变化及其临床意义[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2013.
- [10] 邢超, 邵美娟, 陈慧, 等. Th17、Th22/Treg 细胞及相关细胞因子在儿童过敏性紫癜患者外周血中变化及意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(10): 1432-1434.

### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页: <http://cnki.net/>, 点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”, 跳转至: <http://scholar.cnki.net/new>, 搜索框内直接输入文章标题, 即可查询;  
或点击“高级检索”, 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版: <http://www.cnki.net/old/>, 左侧选择“国际文献总库”进入, 搜索框直接输入文章标题, 即可查询。

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)