

儿童荨麻疹患者血清IL-4、IL-9的临床意义的研究

董一慧^{1,2*}, 刘婷婷³

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛市第八人民医院, 山东 青岛

³青岛市妇女儿童医院, 山东 青岛

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月16日

摘要

目的: 探讨急性荨麻疹患儿外周血血清中IL-4、IL-9水平情况及其在疾病中的作用。方法: 回顾性分析2020年8月至2022年8月急性荨麻疹患儿43例, 采用双抗体ELISA法检测患者外周血清中IL-4、IL-9和IFN- γ 水平, 并与正常对照组进行比较。结果: 1) 观察组与对照组相比, IL-4 [(45.32 \pm 7.43) ng/L]、IL-9 [(134.45 \pm 27.24) ng/L]水平均有显著升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 但两组间IFN- γ [(54.19 \pm 7.21) ng/L]和健康对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。2) 血清IL-4、IL-9水平变化与急性荨麻疹患儿病情严重程度密切相关($r = 0.41, P < 0.05$) ($r = 0.271, P < 0.05$)。结论: IL-4、IL-9在儿童急性荨麻疹的发病中发挥了重要作用。

关键词

急性荨麻疹, 白介素4, 白介素9

Study on the Clinical Significance of Serum IL-4 and IL-9 in Children with Urticaria

Yihui Dong^{1,2*}, Tingting Liu³

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao Shandong

³Qingdao Women's and Children's Hospital, Qingdao Shandong

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 16th, 2023

*第一作者。

Abstract

Objective: To investigate the levels of IL-4, IL-9 and IFN- γ in serum of the patients with acute urticaria (AU), and to explore their roles in the disease. **Methods:** Each 43 children diagnosed as AU from August 2020 to August 2022 were retrospectively analyzed. The levels of IL-4, IL-9 and IFN- γ in the peripheral serum of patients were determined by double antibody ELISA and compared with normal controls. **Results:** 1) Compared with control group, the concentration of IL-4 [(45.32 \pm 7.43) ng/L], IL-9 [(134.45 \pm 27.24) ng/L] in observation group was increased, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), but the serum levels of IFN- γ [(54.19 \pm 7.21) ng/L] was not significant difference between in the normal control groups. 2) The serum concentrations of IL-4, IL-9 in AU patients were all positively correlated with three different severity degrees of their illness ($r = 0.41, P < 0.05$) ($r = 0.271, P < 0.05$). **Conclusion:** IL-4 and IL-9 play an important role in the pathogenesis of AU in children.

Keywords

Acute Urticaria, Interleukin 4, Interleukin 9

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

荨麻疹是一种变态反应性疾病,是由多种因素诱发血管活性物质释放,引起皮肤或黏膜小血管通透性增加而发生的。在儿童群体中急性荨麻疹(acute urticaria, AU)的患病率为 22.5%,慢性荨麻疹为 13.9%,慢性荨麻疹复发率为 1.1% [1]。儿童荨麻疹的发病率低于成人且通常为自限型,该病有病程短、发病迅速、非致命性等临床特点,但对于整个家庭的日常生活影响显著,尤其是儿童患者,荨麻疹患儿的不适感,严重影响生活及学习。近年来,白介素与变态反应性疾病的相关报道逐渐增多[2] [3] [4], Chi 等人在研究肺癌时,发现肿瘤药物很可能是通过识别肿瘤细胞和肿瘤内皮细胞中的 IL-4 受体来增强药物治疗效果的[5], Jonathan M 等人研究结果发现 IL-9 很有可能是哮喘患者基因表达的重要因子[6],目前研究结果提示,急性荨麻疹发病是由多种炎性细胞和结构细胞参与的结果,TH9 主要通过分泌 IL-9 发挥其生理效应[7], IL-4 也发挥了一定的诱导作用,但大多研究都集中在成人,与成人荨麻疹不同的是,儿童荨麻疹患者症状集中体现为消化道症状,有时表现为呕吐,腹痛,较难快速诊断[7],而且特异性体质的儿童更易发病,针对这两种因子的可研究性和对疾病的重要性,本课题组用 ELISA 方法测定了细胞因子 IL-4、IL-9 和 IFN- γ 在儿童急性荨麻疹中的表达,以了解其在此病发病中可能起的作用,结果报告如下。

2. 资料和方法

2.1. 临床资料 and 分组

选取本院 2020 年 8 月至 2022 年 8 月青岛大学,青岛市妇女儿童医院,青岛市第八人民医院儿科收治的 43 名急性荨麻疹患儿进行回顾性分析。本研究通过医院伦理委员会批准(编号: 20200918)。患者及家属被告知研究的目的和程序,并签署了知情同意书。入选标准: 1) 年龄 3~11 岁; 2) 符合赵辨主编《中

国临床皮肤病学》中的诊断标准[8]。排除标准：1) 近1个月内曾经使用过免疫制剂或生物制剂；2) 6个月内有输血史者；3) 过敏性鼻炎、哮喘等过敏性疾病患者；4) 有慢性皮肤病史者，如银屑病、白癜风等；5) 结缔组织病患者；6) 肿瘤患者。其中男25例，女18例，平均(5.95 ± 1.51)岁。健康对照组来自本院体检中心同期健康体检儿童，共50例，其中男23例，女27例，平均(5.81 ± 2.11)岁。两组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

2.2. 病情程度评分

参照欧洲 EAACI/GA2-LEN/EDF 评分原则[9]，根据病史和体检对43患者进行初步评估，按照 Likert-型症状疾病程度量表(1~3级)用荨麻疹活动性评分(urticaria activity score, UAS)评估主要疾病特征(风团瘙痒程度、表现和数目)，详见表1。

Table 1. UAS scoring criteria for AU patients

表 1. AU 患者 UAS 评分标准

分数 Score	风团 Wheals	瘙痒 Pruritus
0	无	无
1	轻度(风团 < 20/24 h)	轻度(有, 但不引起烦躁或麻烦)
2	中度(风团 20~50/24 h)	中度(有瘙痒, 但不影响正常生活或睡眠)
3	强(风团 > 50/24 或有大范围融合)	强烈(严重瘙痒, 明显影响日常活动或睡眠)

2.3. 试剂和仪器

人血清 IL-4、IL-9、IFN- γ 的 ELISA 定量检测试剂盒购自上海臻科生物科技公司。采集被检者静脉血 5 mL，置于离心管中，静置 30 min 后以 3000 r/min 离心 15 min，提取血清后分装在 EP 管中，置 -80℃ 保存，待全部样本收集完成后，测定 IL-4、IL-9 和 IFN- γ 浓度。操作步骤严格按照试剂盒说明书执行，使用全自动酶标仪(Thermo lab systems 型号 Mk3，美国)检测 OD 值，通过说明书提供公式计算得到具体数值。

2.4. 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析，计量资料数据结果采用均数 ± 标准差表示($\bar{x} \pm s$)，组间比较采用独立样本 t 检验，患者病情评估后三组分别与血清 IL-4、IL-9、IFN- γ 关系比较采用 Spearman 相关性分析(r)。-1 < r < 1 表示具有相关性； $P < 0.05$ 表示为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. AU 患者与对照组 IL-4, IL-9, IFN- γ 水平比较

与对照组相比，AU 患者的观察组的 IL-4，IL-9 细胞比例升高，差异有统计学意义($P < 0.05$)，两组 IFN- γ 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)，详见表 2。

Table 2. Control table of each cytokine level in the observed and control groups ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

表 2. 观察组与对照组各细胞因子水平对照表($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	IL-4	IL-9	IFN- γ
观察组	43	45.32 ± 7.43	134.45 ± 27.24	54.19 ± 7.21
对照组	50	24.89 ± 6.43	100.05 ± 18.43	55.34 ± 8.28
<i>t</i>		2.448	5.227	0.522
<i>P</i>		<0.05	<0.05	>0.05

3.2. AU 患者病情严重程度与 IL-4, IL-9, IFN- γ 水平间相关性分析

依照 UAS 评分, 43 例 AU 患者轻度 10 例, 中度 18 例, 重度 15 例, 血清 IL-4, IL-9 浓度水平与患者病情程度呈正相关($r = 0.43, P < 0.05$)、($r = 0.291, P < 0.05$); IFN- γ 水平与 AU 患者的病情严重程度未发现明显的相关性($r = 0.117, P > 0.05$), 详见表 3。

Table 3. Association between the degree of illness and IL-4, IL-9, and IFN- γ levels) ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

表 3. 病情程度与 IL-4, IL-9, IFN- γ 水平之间的关系($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	IL-4	IL-9	IFN- γ
轻度	10	35.28 \pm 5.03	118.45 \pm 18.33	53.33 \pm 6.31
中度	18	46.23 \pm 4.21	127.66 \pm 21.19	54.84 \pm 7.36
重度	15	51.16 \pm 9.31	154.38 \pm 25.78	55.25 \pm 8.32
<i>r</i>		0.41	0.271	0.115
<i>P</i>		<0.05	<0.05	>0.05

4. 讨论

荨麻疹是一种常见的皮疹, 常常表现为皮肤瘙痒。引起荨麻疹的因素很多, 比如: 食物、药物、感染、接触的环境因素以及精神因素等, 其皮损表现多为红色或苍白色风团, 可发生于任何年龄段的人群, 15%~25%的人一生会发生一次急性荨麻疹[10]。10 岁以下儿童是主要发病人群。

AU 的发病机制复杂, 一直是学术界研究的热点, 主要涉及体液与细胞免疫功能的异常, 由于 AU 发病快、临床表现严重的特点, 其病因研究更加受限[11]。近年来有研究表明, 大多数 AU 与病毒感染或过敏原有关[12] [13], 发现上呼吸道感染以及疱疹病毒是儿童急性荨麻疹的重要发病因素, 其中肥大细胞则是荨麻疹的主要效应细胞[14] [15], 患者的皮肤炎性浸润就是由于肥大细胞释放炎性介质所导致的[9]。肥大细胞来源于结缔组织, 包含多种细胞颗粒包括组胺和肝素, 被激活后能选择性释放细胞颗粒到局部微环境中, 引起局部炎症。TH9 细胞常被报道可在过敏性炎症中发挥激活和聚集肥大细胞的作用, 导致其功能紊乱[16], 有研究指出 AU 主要与 TH9 细胞介导的 IL-9 产生的调节作用相关[5], IL-9 是多效性细胞因子, 由多种细胞产生, 如肥大细胞, NK 细胞, TH9 细胞等, 其最主要的生理效应是可以提高肥大细胞分泌炎性因子的功能, 并刺激上皮细胞表达或产生趋化细胞因子, 从而导致嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞浸润[17], 还能促进肠道肥大细胞增殖, 容易引发食物过敏[18], IL-9 也可刺激细胞增殖, 防治细胞凋亡[19], 同时可以增加 IL-4 诱导的 IgE 的表达。AU 患者体内存在 TH 细胞亚群失衡的现象, 以 TH2 反应占优势[19]。IL-4 是一种 Th2 型细胞因子, 具有调节 TH1/TH2 型细胞因子平衡的作用, 可以使 TH0 细胞分化成 TH2 细胞, 引起 I 型变态反应, 同时能抑制 IFN- γ 等 TH1 型细胞因子的产生。Romagnani 认为, TH2 细胞在变态反应性疾病中的作用并非仅仅局限于促进 B 细胞产生 IgE, 也可以通过产生 IL-4、5、13 等 TH2 型细胞因子直接或间接地引起变态反应的病理生理改变和临床表现[20]。

本研究通过检测儿童 AU 中 IL-4, IL-9, IFN- γ 水平并分析与疾病严重程度关系, 进一步验证了 TH9 细胞因子在发病过程中的作用及临床意义, 结果发现在 AU 患者外周血中 IL-4、IL-9 细胞因子有较高水平的表达, 这与 Zheng 等人研究结果类似, 提示 IL-4、IL-9 水平及 TH9 细胞百分比增高导致了自发性荨麻疹患者的免疫失调; 其次 IFN- γ 水平二者无显著性差异, 与以往检测结果不同[21], 笔者认为检测结果的不同可能与疾病的不同时期、检测方法以及试剂盒的敏感性不同有关; 同时, 本研究结果发现 IL-4,

IL-9 二者与 AU 病情程度呈正相关, 提示 IL-4, IL-9 可能共同参与 AU 发病过程。本研究的创新性在于对儿童 AU 的白介素指标研究提供了临床依据, 有利于进一步探索儿童荨麻疹的发病机制, 从而实施对症治疗。局限性: 第一是 AU 患者和健康对照组的样本量较小; 第二是研究方法的局限性, 无法确定是否只有 IL-4 与 IL-9 细胞参与急性荨麻疹的发病, 在未来的研究中, 会进一步扩大样本量以及增加相关因子的测量, 为临床研究提供更多依据。

参考文献

- [1] Lee, S.J., Ha, E.K., Jee, H.M., *et al.* (2017) Prevalence and Risk Factors of Urticaria with a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, **9**, 212-219. <https://doi.org/10.4168/aaair.2017.9.3.212>
- [2] Spieler, V., Ludwig, M.G., Dawson, J., Tigani, B., *et al.* (2020) Targeting Interleukin-4 to the Arthritic Joint. *Journal of Controlled Release*, **326**, 172-180. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.07.005>
- [3] Liang, K.L., Yu, S.J., Huang, W.C. and Yen, H.R. (2020) Luteolin Attenuates Allergic Nasal Inflammation via Inhibition of Interleukin-4 in an Allergic Rhinitis Mouse Model and Peripheral Blood from Human Subjects with Allergic Rhinitis. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, 291. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00291>
- [4] Kumar, S., Dhamija, B., Marathe, S., *et al.* (2020) 889 Interleukin-9 Promotes Malignant T Cell Survival by Inhibiting Oxidative Stress and Lactic Acidosis in Cutaneous T Cell Lymphoma. *Journal of Investigative Dermatology*, **140**, S117-S117. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.03.905>
- [5] Chi, L., Na, M.H., Jung, H.K., *et al.* (2015) Enhanced Delivery of Liposomes to Lung Tumor through Targeting Interleukin-4 Receptor on both Tumor Cells and Tumor Endothelial Cells. *Journal of Controlled Release*, **209**, 327-336. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.05.260>
- [6] Coquet, J.M. (2020) A Singular Role for Interleukin-9 in the Development of Asthma. *Science Immunology*, **5**, eabc4021. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc4021>
- [7] Zheng, R., Qian, L., Yu, J., *et al.* (2017) Analysis of the Changes in Th9 Cells and Related Cytokines in the Peripheral Blood of Spontaneous Urticaria Patients. *Biomedical Reports*, **6**, 633-639. <https://doi.org/10.3892/br.2017.904>
- [8] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010: 742-748.
- [9] Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., *et al.* (2018) The EAACI/GA2-LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. *Allergy*, **73**, 1393-1414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>
- [10] Kudryavtseva Asya, V., Neskorođova Katerina, A., *et al.* (2019) Urticaria in Children and Adolescents: An Updated Review of the Pathogenesis and Management. *Pediatric Allergy and Immunology*, **30**, 17-24. <https://doi.org/10.1111/pai.12967>
- [11] Schaefer, P. (2017) Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *American Family Physician*, **95**, 717-724.
- [12] Leru, P. (2013) Urticaria—An Allergologic, Dermatologic or Multidisciplinary Disease? *Romanian Journal of Internal Medicine*, **51**, 125-130.
- [13] Fine, L.M. and Bernstein, J.A. (2015) Urticaria Guidelines: Consensus and Controversies in the European and American Guidelines. *Current Allergy and Asthma Reports*, **15**, 30. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0535-z>
- [14] Cetinkaya, P.G., Soyer, O., Esenboga, S., *et al.* (2019) Predictive Factors for Progression to Chronicity or Recurrence after the First Attack of Acute Urticaria in Preschool-Age Children. *Allergologia et Immunopathologia*, **47**, 484-490. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.12.010>
- [15] Church, M.K., Kolkhir, P., Metz, M. and Maurer, M. (2018) The Role and Relevance of Mast Cells in Urticaria. *Immunological Reviews*, **282**, 232-247. <https://doi.org/10.1111/imr.12632>
- [16] Maurer, M., Taube, C., Schröder, N.W.J., *et al.* (2019) Mast Cells Drive IgE-Mediated Disease but Might Be Bystanders in Many Other Inflammatory and Neoplastic Conditions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **144**, S19-S30. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.017>
- [17] He, S.H., Liu, Z.Q., Chen, X., *et al.* (2011) IL-9+IL-10+T Cells Link Immediate Allergic Response to Late Phase Reaction. *Clinical and Experimental Immunology*, **65**, 29-37. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04394.x>
- [18] Forbes, E.E., Groschwitz, K., Abonia, J.P., *et al.* (2008) IL-9 and Mast Cell Reconstituted Intestinal Permeability. *Journal of Experimental Medicine*, **205**, 897-913. <https://doi.org/10.1084/jem.20071046>
- [19] Sehra, S., Yao, W., Nguyen, E.T., *et al.* (2015) TH9 Cells Are Required for Tissue Mast Cell Accumulation during Allergic Inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **136**, 433-440. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.021>

- [20] Romagmani, S. (2000) The Role of Lymphocytes in Allergic Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **105**, 399-408. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.104575>
- [21] Piconi, S., Trabattoni, D., Iemoli, E., *et al.* (2002) Immune Profiles of Patients with Chronic Idiopathic Urticaria. *International Archives of Allergy and Immunology*, **128**, 59-66. <https://doi.org/10.1159/000058004>