

• 临床检验研究论著 •

白细胞介素-18 在全身型幼年特发性关节炎并发巨噬细胞活化综合征的诊断意义*

皮 蕾, 刘海英[△], 刘云峰, 关启鸿, 李文利, 郭彩娇, 曾华松
(广州市妇女儿童医疗中心检验科, 广东广州 510623)

摘要:目的 探讨白细胞介素-18(IL-18)在全身型幼年特发性关节炎(SoJIA)合并巨噬细胞活化综合征(MAS)中的早期诊断意义。方法 用酶联免疫吸附(ELISA)测定方法检测 SoJIA 并 MAS 组、活动性 SoJIA 组、幼年特发性关节炎(JIA)其他亚型组及正常儿童血清中的 IL-18 水平。结果 4 组研究对象中 SoJIA 合并 MAS 患儿血清 IL-18 的表达最高,活动性 SoJIA 组次之,健康对照组血清 IL-18 的表达最低,各组间差异有统计学意义。结论 SoJIA 合并 MAS 患者血清 IL-18 表达明显增高,检测患者血清 IL-18 水平有助于早期诊断 MAS。

关键词:关节炎, 幼年型类风湿; 巨噬细胞活化; 白细胞介素 18

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.19.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)19-2512-02

Significance of IL-18 in diagnosis of macrophage activation syndrome due to systemic-onset juvenile idiopathic arthritis*

Pi Lei, Liu Haiying[△], Liu Yunfeng, Guan Qihong, Li Wenli, Guo Caijiao, Zeng Huasong

(Department of Clinical Laboratory, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, Guangdong 510623, China)

Abstract: Objective To investigate the significance of IL-18 in diagnosis of macrophage activation syndrome(MAS) due to systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). **Methods** Concentrations of IL-18 were quantified in serum of the four groups (patients with MAS complicating SoJIA, patients with SoJIA, patients with JIA but not SoJIA and controls) by ELISA. **Results** Serum IL-18 concentrations of MAS complicating SoJIA patients are significantly higher than those of any other patients in the study, SoJIA patients are the second high in the four groups, and the IL-18 concentrations in controls are the lowest. **Conclusion** IL-18 may be important in the diagnosis of MAS complicating SoJIA.

Key words: arthritis, juvenile rheumatoid; macrophage activation; interleukin-18

巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)是儿童常见慢性风湿病——全身型幼年特发性关节炎(systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, SoJIA)的一种严重而致命的并发症^[1-2],缺乏有效的早期诊断方法是 MAS 死亡率居高不下的重要原因。现行的 MAS 诊断标准主要依靠临床症状和非特异性实验室检查,有一定的局限性。T 淋巴细胞和巨噬细胞的过度活化和繁殖被认为是 MAS 的标志^[3-4],有研究显示 MAS 的发生可能与 SoJIA 患者 NK 细胞或细胞毒 T 细胞一些功能蛋白如穿孔素、程序调亡分子的表达异常有关,并有很多其他细胞因子的参与,但能够早期预示 MAS 发生的细胞因子尚未明确。

白细胞介素-18(IL-18)作为活化的巨噬细胞产生的 INF-g 诱导因子,能导致一系列的炎性反应,如刺激 T 细胞和 NK 细胞的增生及活化等^[5-6]。Yoshimoto 等^[7]也报道 IL-18 可提高 Th2 细胞因子和 IgE 的产生,并能够募集嗜酸性粒细胞,证明其可能参与免疫性炎症反应的调节。因此,IL-18 可能在 MAS 的发生发展过程中起到重要的作用,IL-18 检测可能对 MAS 早期诊断有帮助。本文应用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定方法检测 SoJIA 并 MAS 组、活动性 SoJIA 组、幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)其他亚型组及正常儿童血清中的 IL-18 水平,探讨其在 MAS 早期诊断中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011~2012 年间在本院住院治疗的幼年特发性关节炎(JIA)患儿 30 例分为 3 组。SoJIA 并 MAS 组:SoJIA 合并 MAS 确诊患儿 6 例,病例的诊断参照 Ravelli

针对 SoJIA 制定的初步诊断指南^[8];活动性 SoJIA 组:活动性 SoJIA 确诊患儿 12 例;JIA 其他亚型组:JIA 其他亚型(除 SoJIA 的 JIA 其他亚型)确诊患儿 12 例。另选取来本院保健的健康儿童 30 名作为对照组。

1.2 方法

1.2.1 样本采集、血清分离与保存 抽取空腹静脉血 2 mL, 3 000 r/min,离心 10 min,分离血清。每份标本均一式两份分装于 1.5 mL EP 管中,贮存于-70 ℃备用。

1.2.2 检测方法 采用 EILSA 检测各病例血清标本中 IL-18 的水平(上海雅吉生物科技有限公司:人 IL-18 ELISA 检测试剂盒)。每份标本进行 2 次检测,检测结果取平均值。具体操作按照试剂盒操作说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS12.0 统计学软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 各组间结果比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

4 组标本血清 IL-18 的表达结果如下:SoJIA 合并 MAS 患儿血清 IL-18 的表达最高[(157.26 ± 87.54) ng/mL],活动性 SoJIA 组次之[(106.33 ± 66.31) ng/mL],JIA 其他亚型组 [(4.52 ± 2.36) ng/mL]患儿血清 IL-18 的表达低于前面两组,对照组血清 IL-18 的表达最低[(2.27 ± 1.44) ng/mL],各组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

JIA 是儿童时期以关节滑膜炎为特征、最终导致关节损伤和功能丧失的慢性常见风湿病,发病率高达 4/1 000^[9],中国 JIA 中有一半 SoJIA^[10-11]。6.7%~13% SoJIA 患儿可在病程

* 基金项目:广州市卫生局医药卫生科技项目(201102A213035)。

作者简介:皮蕾,女,主管技师,主要从事临床免疫学检验研究工作。

[△] 通讯作者, E-mail: xiangliuhaiyang@yahoo.com.cn.

中并发 MAS, 其中 8%~22% 的 MAS 患儿最终死于多脏器的功能衰竭, MAS 已成为 SoJIA 致残致死的重要原因。MAS 的临床表现通常为急性起病, 以肝脾淋巴结肿大、全血细胞减少、肝功能异常、弥散性血管内凝血和中枢神经障碍为特征, 组织学表现为 T 淋巴细胞及活化增生的巨噬细胞浸润, 骨髓病理显示有大量分化良好的巨噬细胞吞噬血细胞现象^[3-4]。MAS 发生的确切机制尚不清楚, 对其发病机制的假设多源于反应性噬血性淋巴组织细胞增生症。研究表明, 广泛分布的高度活化的淋巴细胞和巨噬细胞产生的炎性细胞因子如 TNF α 、IL-1、IL-6、IL-18、IFN α 的大量释放^[12], 是造成其各种病理性损伤, 产生各种临床症状的主要原因。其中 IL-18 作为调节巨噬细胞活性的细胞因子, 可刺激产生一系列的炎症反应, 因此可能在 MAS 的发生过程中起到重要作用。有研究认为^[13], IL-18 与其天然抑制因子 IL-18 结合蛋白之间的不平衡导致 Th1 淋巴细胞和巨噬细胞活化, 由此逃避了 NK 细胞介导的细胞毒作用并继发噬血细胞综合征是其可能作用机制。

本研究显示 JIA 患者血清 IL-18 水平高于对照组, 其中 SoJIA 患者血清 IL-18 水平明显高于其他 JIA 亚型。尽管 SoJIA 患者高水平的 IL-18 来源及作用机制尚不清楚, 但本研究结果表明 IL-18 对于诊断 SoJIA 有较大价值, 通过检测患者的 IL-18 水平, 可能鉴别诊断活动性 SoJIA 与 JIA 其它亚型。本研究还显示 SoJIA 合并 MAS 患者 IL-18 水平较活动性 SoJIA 有明显升高, 提示 IL-18 还可能是 SoJIA 疾病活动性的敏感指标, 可能有助于判断 SoJIA 疾病的转归, 对活动性 SoJIA 患者的血清 IL-18 水平进行动态监测, 可能有助于预测 MAS 的发生。在以后的研究中, 本实验将对同一 SoJIA 患者不同病情阶段进行血清 IL-18 水平动态监测, 以期进一步证实 IL-18 在 SoJIA 病情监测甚至疗效判断中的重要意义。

参考文献

[1] Grom AA. Natural killer cell dysfunction: a common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, an hemophagocytic lymphohistiocytosis? [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(3): 689-698.

[2] Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, et al. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis; diagno-

sis, genetics, pathophysiology and treatment [J]. *Genes Immun*, 2012, 13 (4): 289-298.

[3] Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis; diagnosis, management, and outcome [J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006, 2(1): 28-34.

[4] Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2010, 22 (5): 561-566.

[5] Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB. Interleukin-18 [J]. *J Leukoc Biol*, 2003, 73(2): 213-224.

[6] Gracie JA. Interleukin-18 as a potential target in inflammatory arthritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 136 (3): 402-404.

[7] Yoshimoto T, Tsutsui H, Tominaga K, et al. IL-18, although anti-allergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(24): 13962-13966.

[8] Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *J Pediatr*, 2005, 146(5): 598-604.

[9] Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis [J]. *Lancet*, 2007, 369 (9563): 767-778.

[10] Zeng HS, Chen XY, Luo XP, et al. The association with the -159C/T polymorphism in the promoter region of the CD14 gene and juvenile idiopathic arthritis in a Chinese Han population [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(9): 2025-2028.

[11] 潘宇琛, 马嵩春, 么远, 等. 幼年特发性关节炎 229 例的诊断和分型 [J]. *实用儿科杂志*, 2007, 22(21): 1636-1638.

[12] Villanueva J, Lee S, Giannini EH, et al. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome [J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(1): 30-37.

[13] Mazodier K, Marin V, Novick D, et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic Syndrome [J]. *Blood*, 2005, 106(10): 3483-3489.

(收稿日期: 2013-02-05)

(上接第 2511 页)

参考文献

[1] Dahiya P. Burns as a model of SIRS [J]. *Front Biosci*, 2009, 14: 4962-4967.

[2] Gauglitz GG, Finnerty CC, Herndon DN, et al. Are serum cytokines early predictors for the outcome of burn patients with inhalation injuries who do not survive? [J]. *Crit Care*, 2008, 12(3): R81.

[3] Foldi V, Lantos J, Bogar L, et al. Effects of fluid resuscitation methods on the pro- and anti-inflammatory cytokines and expression of adhesion molecules after burn injury [J]. *J Burn Care Res*, 2010, 31(3): 480-491.

[4] Mace JE, Park MS, Mora AG, et al. Differential expression of the immunoinflammatory response in trauma patients: burn vs. non-burn [J]. *Burns*, 2012, 38(4): 599-606.

[5] Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, et al. Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21245.

[6] Pileri D, Accardo Palombo A, D'Amelio L, et al. Concentrations of cytokines IL-6 and IL-10 in plasma of burn patients: their relation-

ship to sepsis and outcome [J]. *Ann Burns Fire Disasters*, 2008, 21 (4): 182-185.

[7] Kim HS, Kim JH, Yim H, et al. Changes in the levels of interleukins 6, 8, and 10, tumor necrosis factor alpha, and granulocyte-colony stimulating factor in Korean burn patients: relation to burn size and postburn time [J]. *Ann Lab Med*, 2012, 32(5): 339-344.

[8] 周华, 涂家金, 黄毅, 等. 重度烧伤患者血清白细胞介素 6、10 含量变化与脓毒症发生及预后的相关性研究 [J]. *中华烧伤杂志*, 2012, 28(2): 111-115.

[9] 宋振举, 郗珊珊, 童朝阳, 等. 脓症患者血清促炎和抗炎细胞因子的变化 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2008, 17(11): 1191-1194.

[10] 龚芳, 潘宇红, 吕国忠, 等. 烧伤患者巨细胞病毒复发感染及其对患者预后的评估价值 [J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(1): 103-106.

[11] Rafla K, Tredget EE. Infection control in the burn unit [J]. *Burns*, 2011, 37(1): 5-15.

[12] Farina JA Jr, Rosique MJ, Rosique RG. Curbing inflammation in burn patients [J]. *Int J Inflam*, 2013; 715645.

(收稿日期: 2013-03-13)