

• 论 著 •

# I 型过敏患者血清白细胞介素-22 水平与变应原关系的研究\*

沈红艳<sup>1,2</sup>, 徐 湛<sup>1,2</sup>, 高元元<sup>2</sup>, 姜 峰<sup>1,2</sup>, 鹿 璐<sup>1,2</sup>

(1. 江苏省徐州市医学科学研究所 221006; 2. 江苏省徐州市中心医院检验科 221006)

**摘要:**目的 研究单一致敏和多重致敏、吸入性变应原和食入性变应原引起的 I 型超敏反应疾病患者血清白细胞介素(IL)-22 水平,探索 IL-22 水平与变应原的关系。方法 以 100 例 I 型超敏反应疾病患者和 30 例健康对照者为研究对象,免疫印迹法检测血清中 19 种变应原特异性 IgE 抗体,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IL-22 水平。结果 患者血清 IL-22 水平与致敏变应原数量呈正相关( $r=0.318, P=0.001$ )。多重致敏患者、单一致敏患者、健康对照者血清 IL-22 水平分别为 24.52(20.41, 29.27)、22.02(15.25, 25.59)、18.06(16.02, 23.04)pg/mL,多重致敏患者( $n=42$ )明显高于单一致敏患者( $n=58$ )和健康对照( $U=867.500$  和  $229.000, P<0.05$ ),单一致敏患者高于健康对照者( $U=608.000, P<0.05$ ),差异均有统计学意义,但是吸入性变应原和食入性变应原致敏患者( $n=34$  和  $n=24$ )之间 IL-22 水平比较,差异无统计学意义( $t=0.082, P>0.05$ )。结论 I 型超敏反应疾病患者血清 IL-22 水平升高,并与致敏的变应原数量呈正相关。

**关键词:**白细胞介素-22; 变应原; 单一致敏; 多重致敏

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.14.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)14-1916-03

## Relationship between serum interleukin-22 levels and allergens in patients with type I hypersensitivity diseases\*

SHEN Hongyan<sup>1,2</sup>, XU Zhan<sup>1,2</sup>, GAO Yuanyuan<sup>2</sup>, JIANG Feng<sup>1,2</sup>, LU Lu<sup>1,2</sup>

(1. Xuzhou Institute of Medical Sciences, Xuzhou, Jiangsu 221006, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221006, China)

**Abstract: Objective** To investigate serum levels of interleukin(IL)-22 in type I hypersensitivity disease patients with monosensitization and polysensitization, inhaled allergens and food allergens, and explore the correlation between IL-22 levels and allergens. **Methods** A total of 100 patients with type I hypersensitivity disease and 30 normal controls were recruited in this study. Western blot and enzyme-linked immuno sorbent assay were used to detect 19 types of allergens' specific IgE antibody and IL-22 concentrations, respectively. **Results** Serum level of IL-22 was positive correlated with the number of sensitized allergens( $r=0.318, P=0.001$ ). The levels of IL-22 in polysensitization patients, monosensitization patients and normal controls were 24.52(20.41, 29.27), 22.02(15.25, 25.59), 18.06(16.02, 23.04)pg/mL respectively. IL-22 in polysensitization patients( $n=42$ ) were higher than those in monosensitization patients( $n=58$ ) and normal controls( $U=867.500$  and  $229.000, P<0.05$ , respectively). Compared with the normal controls, the IL-22 level was also higher in monosensitization patients( $U=608.000$ ), the difference was significant( $P<0.05$ ). However, there was no significant difference on IL-22 between inhaled allergens patients( $n=34$ ) and food allergens patients( $n=24$ )( $t=0.082, P>0.05$ ). **Conclusion** Serum level of IL-22 increases in type I hypersensitivity disease patients, was is positive correlated with the number of sensitized allergens.

**Key words:** interleukin-22; allergen; monosensitization; polysensitization

白细胞介素(IL)-22 主要来源于 CD4<sup>+</sup> Th22 细胞和 Th17 细胞,是具有免疫调节和促炎症性作用的细胞因子,在免疫性、炎症性、感染性疾病中升高并发挥重要作用。I 型超敏反应疾病是变应原特异性 IgE 介导的免疫性疾病,临床以皮肤病变、鼻炎、哮喘等症状常见。研究发现屋尘螨提取液可诱导 T 细胞产生 IL-22,参与致病作用,提示变应原可能与 IL-22 水平有关。笔者在临床检测中发现过敏患者经常伴有多种变应原同时阳性现象,本研究分析了 I 型超敏反应性疾病中不同数量和不同致敏途径的变应原与 IL-22 水平的关系,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 随机选取 2016 年 1—8 月经江苏省徐州市中心医院诊断的 I 型超敏反应疾病患者 100 例,疾病类型包括:

呼吸道病变 37 例(鼻炎 14 例、哮喘 23 例),皮肤病变 60 例(湿疹 12 例、皮炎 18 例、荨麻疹 30 例),过敏性紫癜 1 例,过敏性肠炎 1,过敏性结肠炎 1 例。疾病发作持续时间 7 d 以上,其中男 47 例,女 53 例,年龄 2~76 岁,平均(33.4±18.1)岁,记录疾病的发病时间、发作持续时间及症状,上述受试者均无其他系统疾病。同时选取 30 例健康体检者纳入对照组,其中男 15 例,女 15 例,平均(32.1±14.7)岁。

**1.2 仪器与试剂** 过敏原检测系统(AllergyScreenTM,德国)及配套试剂,Authos 2010 酶标仪(奥地利),人 IL-22 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(巧伊生物,检测限 6.7 pg/mL)。

**1.3 检测方法** 采集受试者空腹静脉血 5 mL,室温凝固,3 000 r/min 离心 5 min,分离血清,-80 °C 保存,试验时恢复

\* 基金项目:徐州市科技局科技项目(KC15SH074)。

作者简介:沈红艳,女,副主任技师,主要从事分子免疫诊断研究。

至室温。免疫印迹法检测血清过敏原特异性 IgE 抗体(半定量),操作按照试剂说明书进行,结果经 Rapid 阅读仪摄取和配套软件分析, sIgE ≥ 0.35 IU/mL 判为阳性。共检测 19 种变应原:吸入性变应原(户尘螨、猫毛皮屑、狗毛皮屑、蟑螂、混合真菌、桑树、苋、混合草、树花粉类及屋尘)和食入性变应原(牛奶、鸡蛋、牛羊肉、贝、蟹、芒果、腰果、菠萝)。采用 ELISA 检测血清 IL-22 水平,操作按说明书要求进行,最后用 450 nm 波长测吸光度(OD)值,根据标准曲线求出 IL-22 的水平。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理及统计分析,根据数据是否满足正态性和方差齐性要求采用独立

样本 *t* 检验或非参数 Kruskal-Wallis/Mann-Whitney 分析 IL-22 水平差异, Spearman 相关分析法分析 IL-22 水平与变应原数量关系,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 过敏患者 sIgE 过敏原结果及基本信息** 100 例患者中,单一致敏,即一种变应原阳性 58 例,多重致敏,即 2 种及以上变应原阳性 42 例,多重致敏患者以吸入性变应原和食入性变应原的复合阳性多见,并且多重致敏患者平均年龄、病史、疾病症状均显示与单一致敏患者有差异,多重致敏和单一致敏的基本信息见表 1。

表 1 sIgE 过敏原检测结果及患者基本信息

致敏类型	n	变应原数量 (种)	吸入性变应原 阳性(n)	食入性变应原 阳性(n)	复合阳性 (n)	男/女 (n/n)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病史 $M(P_{25}, P_{75})$ , (年)	主要症状
多重致敏	42	2~12	8	4	30	20/22	39.4 ± 18.8	4(2,5)	鼻炎、哮喘、皮炎多见
单一致敏	58	1	34	24	0	27/31	29.0 ± 17.4	3(1,4)	荨麻疹、皮炎、湿疹多见

**2.2 过敏患者血清 IL-22 水平与致敏变应原数量的关系** 过敏患者血清 IL-22 水平与致敏变应原数量呈正相关( $r = 0.318, P = 0.001$ )。多重致敏、单一致敏、对照组 IL-22 分别为 24.52(20.41, 29.27)、22.02(15.25, 25.59)、18.06(16.02, 23.04) pg/mL,多重致敏患者血清 IL-22 水平高于单一致敏患者与对照组,单一致敏患者血清 IL-22 水平高于对照组,差异均有统计学意义( $U = 867.500, 229.000, P < 0.05$ )。见图 1。

**2.3 吸入性变应原与食入性变应原致敏患者血清 IL-22 水平** 在单一致敏中,吸入性变应原致敏与食入性变应原致敏患者分别为 34、24 例,IL-22 水平分别为(22.1 ± 8.9)、(22.3 ± 6.3) pg/mL,两者比较,差异无统计学意义( $t = 0.082, P > 0.05$ )。

升趋势。

研究发现 IL-22 在哮喘、皮炎的致病中起重要作用<sup>[4-5]</sup>。在哮喘中,IL-22 可增强气道平滑肌细胞的增殖和迁移<sup>[6]</sup>,在过敏性皮炎中,IL-22 通过增强 TNF- $\alpha$  诱导的角蛋白细胞释放的趋化因子和细胞因子而加重炎症反应<sup>[7]</sup>,还发现屋尘螨提取液可诱导 T 细胞产生 IL-22,使角蛋白细胞产生 IL-1 $\alpha$ 、IL-6 和 TARC 细胞因子而参与致病<sup>[8]</sup>。本研究发现特异性 IgE 变应原致敏患者血清 IL-22 水平升高,并与致敏的变应原数量有关,多重致敏的患者血清 IL-22 水平高于单一致敏患者。表 1 显示,多重致敏患者以吸入性和食入性变应原的复合阳性多见,但是吸入性变应原和食入性变应原致敏患者血清 IL-22 水平没有明显差异,这说明同一多重致敏患者可经吸入性途径和食入途径引起致敏,不同途径的变应原不是引起 IL-22 水平差异的主要原因。

虽然人们普遍认为 IL-22 主要来源于 CD4<sup>+</sup> Th22 细胞和 Th17 细胞,但是在银屑病和特异性皮炎疾病中发现患者皮肤肥大细胞表达 20%~80% 的 IL-22<sup>[9]</sup>,在严重特异性皮炎中发现皮肤来源的 Th22/TC22 表达<sup>[10]</sup>。还发现 IL-22 可由 CD8<sup>+</sup> T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和 3 型固有淋巴样细胞分泌<sup>[11]</sup>,在过敏患者的病损组织和外周血中发现 Th22 细胞和 IL-22 水平升高,IL-22 水平与疾病的病变程度呈正相关<sup>[1,12]</sup>。这说明过敏患者血清 IL-22 水平升高可能来源于损伤组织。本研究也发现,一些症状严重的过敏患者多伴有 2 种以上变应原阳性。

综上所述,对于多重致敏的 I 型超敏反应疾病应引起足够的重视,进行积极的防治,减少发病频率,控制发病症状,避免疾病的发展。

**参考文献**

[1] 龚非力. 医学免疫学[M]. 2 版. 北京:科学出版社,2004: 292-301.  
 [2] Craig TJ, King TS, Lemanske RJ, et al. Aeroallergen sensitization correlates with PC(20) and exhaled nitric oxide in subjects with mild-to-moderate asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(3): 671-677. (下转第 1920 页)

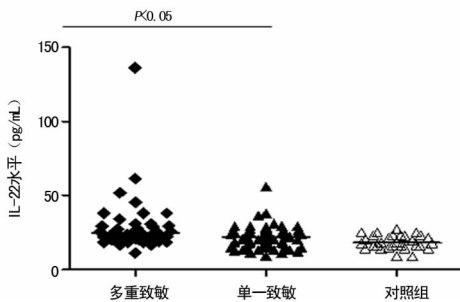


图 1 单一致敏、多重致敏患者血清 IL-22 水平

**3 讨 论**

I 型超敏反应疾病是临床常见的变态反应性疾病,日常生活中主要经吸入或食入变应原引起。发病早期特异性变应原与 IgE 结合介导细胞脱颗粒出现速发相反应,后期出现迟发相反应,即受抗原刺激后,细胞合成、释放蛋白酶类及过敏性炎症因子,吸引炎性细胞浸润,早期以渗出性炎症为主,长期反复发作后可导致增生性炎症,并造成不可逆组织损伤,临床以皮肤、呼吸道症状常见<sup>[1]</sup>。过敏疾病可由一种变应原引起,也可由多种变应原引起,如 Craig 等<sup>[2]</sup>报道,在美国 1 338 例哮喘患者中,81% 的患者有 3 种以上过敏原反应阳性。国内马燕等<sup>[3]</sup>报道,在 740 例鼻炎、哮喘患者中,单一变应原阳性占 33%, 2 种及以上变应原阳性占 67%,致敏的变应原种类数随病程呈上

可进一步激活炎性介质,加重炎性反应程度。TNF- $\alpha$ 可直接损伤肠道上皮细胞,使其之间的紧密连接破坏。同时还可加速谷氨酰胺消耗,降低局部 ATP 水平,进而加重肠黏膜机械屏障损伤<sup>[9]</sup>。本研究中 SAP 患者起病 72 h 内,患者的血清 TNF- $\alpha$  水平明显高于对照组,提示 SAP 患者发病早期肠道黏膜屏障已发生损伤。

ITF 是一种小分子多肽,主要表达于小肠、结肠的杯状细胞、胃黏膜等部位,可促进胃肠道黏膜可溶性黏液的分泌,起到保护胃黏膜的作用<sup>[10]</sup>。动物实验已经证实,在黏膜损伤早期 ITF 明显下降,而伴随着肠道黏膜修复,ITF 有所增高<sup>[11]</sup>。本研究中 SAP 患者起病 72 h 内,血清 ITF 水平明显低于对照组,提示存在肠黏膜损伤。

MFG-E8 是一种由巨噬细胞、树突状细胞等分泌的糖蛋白,有研究发现其可保护新生儿肠道黏膜免受轮状病毒的感染。作为一种肠道防御因子,MFG-E8 可阻止肠道黏膜免受病原体侵袭<sup>[12]</sup>。本研究中 SAP 患者起病 72 h 内,血清 MFG-E8 水平明显低于对照组,提示肠道防御功能下降。

本研究还通过对 SAP 患者影像学检查结果和临床症状的评价,发现 SAP 患者 CTSI 评分、APACHE II 评分、胃肠道功能障碍评分均处于较高的水平,提示病情严重。相关性分析结果发现,SAP 组患者的血清 DAO 测定值与 D 乳酸、TNF- $\alpha$  水平,CTSI、APACHE II、胃肠道功能障碍评分均呈显著的正相关,SAP 组患者的血清 DAO 测定值与血清 ITF、MFG-E8 水平呈显著的负相关,这一结果提示,血清 DAO 水平在 SAP 患者中明显升高,并且与患者胃肠道功能障碍关系密切,今后可将其作为评估 SAP 患者肠黏膜屏障功能的指标。

参考文献

[1] 钟科. 大黄在急性胰腺炎并发症防治及辅助治疗中的应用效果观察[J]. 海南医学, 2014, 24(16): 2425-2427.  
 [2] 张彦, 郝英霞. 尿胰蛋白酶原激活肽测定对急性重症胰腺炎诊断价值[J]. 现代仪器与医疗, 2013, 19(6): 36-39.

[3] 刘恋, 高青. 重症急性胰腺炎 50 例合并感染的菌谱及耐药性分析[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(10): 678-681.  
 [4] 王春亭, 曲鑫. 重症急性胰腺炎的诊治进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(10): 1080-1083.  
 [5] 张宪华, 王滨, 方周宾. 早期肠内营养支持对重症急性胰腺炎患者机体免疫及营养状态的影响[J]. 海南医学, 2015, 26(8): 1132-1134.  
 [6] Koyasu S, Isoda H, Tsuji Y, et al. Hepatic arterial perfusion increases in the early stage of severe acute pancreatitis patients: Evaluation by perfusion computed tomography[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(1): 43-46.  
 [7] 汪亨通, 项和平, 李贺, 等. 血清二胺氧化酶在重症急性胰腺炎胃肠道功能及病情评估中的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(12): 1381-1384.  
 [8] 朱锦龙, 方兴亮. 急性胰腺炎患者早期血浆 D-乳酸和内毒素水平与病情严重程度评估系统的相关性研究[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2013, 6(5): 41-43.  
 [9] 王娜娜, 刘庆民. TNF $\alpha$ 、IL-6、NF- $\kappa$ B 及其抑制剂与急性胰腺炎研究进展[J/CD]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2015, 5(5): 253-255.  
 [10] 金培声, 任宗海, 叶方鹏, 等. 血清多种细胞因子同时检测对急性胰腺炎的诊断价值[J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(25): 30-32.  
 [11] Cho YS, Kim HK, Jang EC, et al. Usefulness of the bedside index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2013, 42(3): 483-487.  
 [12] 陈丽. MFG-E8 对肠黏膜保护作用的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(5): 609-611.

(收稿日期: 2017-01-19 修回日期: 2017-03-25)

(上接第 1917 页)

[3] 马燕, 方平, 刘业海, 等. 安徽省合肥地区过敏性鼻炎、哮喘的过敏原分布及临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(10): 1249-1251.  
 [4] Sherkat R, Yazdani R, Ganjalikhani HM, et al. Innate lymphoid cells and cytokines of the novel subtypes of helper T cells in asthma[J]. Asia Pac Allergy, 2014, 4(4): 212-221.  
 [5] Hofmann M, Kiecker F, Zuberbier T, et al. A systematic review of the role of interleukin-17 and the interleukin-20 family in inflammatory allergic skin diseases [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2016, 16(5): 451-457.  
 [6] Chang Y, Al-Alwan L, Risse PA, et al. Th17-associated cytokines promote human airway smooth muscle cell proliferation[J]. FASEB J, 2012, 26(12): 5152-5160.  
 [7] Cavani A, Pennino D, Eyerich K. Th17 and Th22 in skin allergy[J]. Chem Immunol Allergy, 2012, 96(1): 39-44.  
 [8] Jang M, Kim H, Kim Y, et al. The crucial role of IL-22 and its receptor in thymus and activation regulated che-

mokine production and T-cell migration by house dust mite extract[J]. Exp Dermatol, 2016, 25(8): 598-603.  
 [9] Mashiko S, Bouguermouh S, Rubio M, et al. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psoriasis and atopickermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(2): 351-359.  
 [10] Czarnowicki T, Gonzalez J, Shemer A, et al. Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(1): 104-115.  
 [11] Paine A, Ritchlin C. Bone remodeling in psoriasis and psoriatic arthritis: an update[J]. Curr Opin Rheumatol, 2016, 28(1): 66-75.  
 [12] Tang J, Xiao P, Luo X, et al. Increased IL-22 level in allergic rhinitis significantly correlates with clinical severity [J]. Am J Rhinol Allergy, 2014, 28(6): E197-E201.

(收稿日期: 2017-01-17 修回日期: 2017-03-23)