

• 论 著 •

白细胞抗原 G 与白细胞介素 10 联合检测在婴幼儿巨细胞病毒肝炎诊断中的应用价值^{*}

谢付静¹, 杨亚培², 赵 云³, 李 轲^{2△}

(聊城市人民医院: 1. 儿科; 2. 中心实验室; 3. 输血科, 山东聊城 252000)

摘 要:目的 探讨巨细胞病毒(CMV)肝炎患儿中白细胞抗原 G(HLA-G)与白细胞介素 10(IL-10)联合检测的临床价值。方法 选取 2013 年 1 月至 2017 年 1 月该院 CMV 肝炎患儿 122 例作为患儿组,另选取同期健康儿童 116 例为对照组,采用 ELISA 法检测两组血浆 HLA-G 和 IL-10 水平,分析其相关性和诊断价值。结果 患儿组血浆 HLA-G、IL-10 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);根据月龄分组,1~6 月龄患儿血浆 HLA-G、IL-10 水平最高;血浆 HLA-G 水平与 IL-10 水平呈正相关($r=0.445$);受试者工作特征曲线分析结果显示血浆 HLA-G 与 IL-10 联合检测的曲线下面积最大,诊断效能最高。结论 血浆 HLA-G 和 IL-10 联合检测可提高 CMV 感染诊断的准确性,有重要的临床意义。

关键词:白细胞抗原 G; 白细胞介素 10; 婴幼儿; 巨细胞病毒肝炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.21.001

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)21-2945-03

Application value of combined detection of leukocyte antigen G and interleukin 10 in diagnosis of infantile cytomegalovirus hepatitis^{*}

XIE Fujing¹, YANG Yapei², ZHAO Yun³, LI Ke^{2△}

(1. Department of Pediatrics; 2. Department of Central Laboratory; 3. Department of Blood Transfusion, Liaocheng Municipal People's Hospital, Liaocheng, Shandong 252000, China)

Abstract:Objective To explore the clinical value of combined detection of human leukocyte antigen G(HLA-G) and interleukin10(IL-10) in children patients with cytomegalovirus(CMV) hepatitis. **Methods** 122 children patients with CMV hepatitis in our hospital from January 2013 to January 2017 were selected as the children patients group and contemporaneous 116 healthy children were selected as the control group. The levels of plasma HLA-G and IL-10 were detected by adopting ELISA. Then their correlation and diagnostic value were analyzed. **Results** The levels of plasma HLA-G and IL-10 in the children patients group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant($P<0.05$). In grouping according to the age of the month, the levels of plasma HLA-G and IL-10 in the 1—6 months old patients group were highest. HLA-G and IL-10 had a positive correlation($r=0.445$). Moreover, the receiver operating characteristic curve analysis results showed that the area under the curve of combined detection of plasma HLA-G and IL-10 was maximal and its diagnostic efficiency was highest. **Conclusion** The combined detection of plasma HLA-G and IL-10 can increase the accuracy of CMV infection diagnosis and has an important clinical significance.

Key words: HLA-G; IL-10; infant; cytomegalovirus hepatitis

巨细胞病毒(CMV)是一种双链 DNA 疱疹病毒,免疫系统不完善的婴幼儿感染该病毒后常出现明显的临床症状,严重者可出现多脏器损害^[1]。大多数 CMV 感染患儿表现为黄疸持续不退或黄疸持续加重^[2],可见肝脏是巨细胞病毒感染的主要器官^[3]。血浆人白细胞抗原 G(HLA-G)位于 6 号染色体短臂^[4],属于 MHC-I 类分子;血浆白细胞介素 10(IL-10)主要由 Th2 细胞产生^[5],参与多种免疫反应。有研究发现,CMV 感染机体后会上调患儿体内血浆 HLA-G、IL-10 表达水平,使病毒更易于逃脱宿主的免疫监视,在病毒的复制和传播过程中起到了重要作用。本文通过联合检测 CMV 感染患儿血浆 HLA-G 和 IL-10 水平,探讨其在婴幼儿 CMV 肝炎中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2017 年 1 月本院儿科确诊为 CMV 肝炎的患儿 122 例,月龄 1~36 月,平均 14.2 月龄,无其他影响检测结果的并发症。将患儿组按月龄分为 4 组:

1~6 月组(53 例)、>6~12 月组(49 例)、>12~24 月组(18 例)、>24~36 月组(12 例)。选取同期查体儿童 116 例,月龄 1~36 月,平均 16.5 月龄,近期无感染病史。采血前均征得研究对象监护人的知情同意,并为之签署临床研究知情同意书。所有研究对象性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 标本采集 清晨空腹抽取静脉血 3 mL,放入肝素抗凝管,混匀后静置 30 min,室温 3 500 r/min 离心 5 min,取血浆进行编号、检测。

1.3 仪器与试剂 血浆 HLA-G 试剂由捷克 Exbio 公司提供,血浆 IL-10 试剂由美国 R&D 公司提供,操作均严格按照说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 U 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各检测项目的诊断效能;以 $P<0.05$ 为

^{*} 基金项目:中国博士后科学基金面上项目(2013M531617)。

作者简介:谢付静,主治医师,主要从事儿童重症及传染病防治研究。△ 通信作者, E-mail: liker66@sina.com。

差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血浆 HLA-G 和 IL-10 水平比较结果 见表 1。

表 1 两组血浆 HLA-G 和 IL-10 水平比较结果($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	HLA-G(U/mL)	IL-10(pmol/mL)
患儿组	122	51.32±26.87 [#]	69.22±14.65 [#]
对照组	116	6.55±3.24	6.55±3.14

注:与对照组相比,[#]*P*<0.05。

2.2 不同月龄组血浆 HLA-G 和 IL-10 水平比较结果 各月龄组血浆 HLA-G 和 IL-10 水平比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 不同月龄组血浆 HLA-G 和 IL-10 水平比较结果($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	HLA-G(U/mL)	IL-10(pmol/mL)
1~6 月组	53	69.92±15.54	85.46±12.58
>6~12 月组	49	41.33±13.68	56.74±8.33
>12~24 月组	18	39.65±18.73	52.15±9.19
>24~36 月组	12	37.87±20.60	40.37±9.62
<i>P</i>		0.007	0.002

2.3 血浆 HLA-G 与 IL-10 相关性分析 血浆 HLA-G 与 IL-10 呈正相关(*r*=0.445)。见图 1。

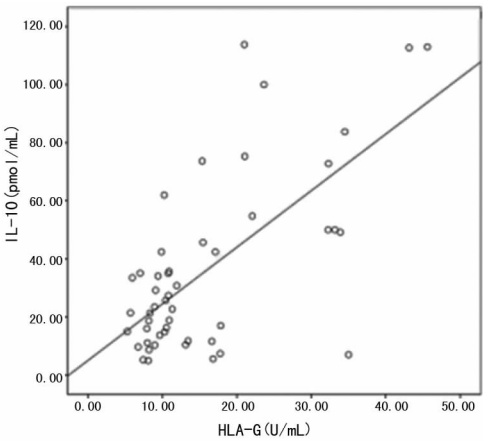


图 1 血浆 HLA-G 与 IL-10 相关性分析

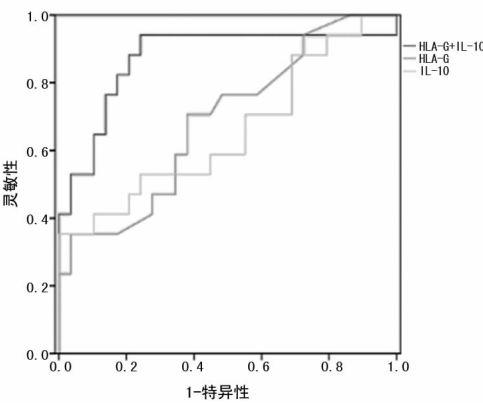


图 2 血浆 HLA-G 与 IL-10 单独及联合检测的 ROC 曲线

2.4 血浆 HLA-G 与 IL-10 的 ROC 曲线分析 血浆 HLA-G、

IL-10 单独检测曲线下面积分别为 0.688、0.655,血浆 HLA-G 与 IL-10 联合检测曲线下面积为 0.872,两项指标联合检测的诊断效能优于各单项检测。见图 2。

3 讨 论

婴幼儿肝炎的感染物种类繁多,CMV 则是一类重要的病原体,主要通过胎盘、产道、母乳传播,肝脏是 CMV 最常侵犯的靶器官。免疫力低下的婴幼儿可出现产毒性感染,免疫力较强的婴幼儿则表现为潜伏性感染,一旦机体免疫力降低可再次激活病毒导致感染。血浆 HLA-G 是一种重要的免疫耐受分子^[6],与特异性受体结合后可抑制免疫细胞活化,逃避免疫系统监视。在病毒感染过程中,有众多细胞因子水平改变,其中血浆 IL-10 在免疫反应中呈现负反馈调节,是为数不多的免疫抑制因子。有研究发现,在 CMV 感染中,血浆 HLA-G、IL-10 水平均明显升高^[7]。本研究结果显示患儿组血浆 HLA-G、IL-10 水平均远高于对照组(*P*<0.05),与上述研究结果一致。

由于患儿的年龄不同,免疫状态也不尽相同。本研究结果显示,1~6 月组血浆 HLA-G 和 IL-10 水平最高,其原因可能是:低月龄患儿免疫系统发育不完善;病毒复制能力强;CMV 感染诱导机体产生更多的 HLA-G 和 IL-10,使得病毒进一步逃避机体的防御,从而加重感染。血浆 HLA-G 和 IL-10 水平在患儿组同时升高,两者之间呈正相关(*r*=0.445),与田可港等^[8]研究一致。有文献报道,血浆 HLA-G 检测有助于评估婴幼儿 CMV 感染状况^[9]。本研究结果显示血浆 HLA-G 和 IL-10 联合检测的诊断效能最好,提示联合检测可以更好地评估患儿病情。

综上所述,CMV 感染机体后,血浆 HLA-G 和 IL-10 的异常表达加重了病毒的复制和传播,造成婴幼儿肝炎甚至多器官损害^[10]。血浆 HLA-G 和 IL-10 联合检测有助于患儿肝炎的辅助诊断及病情评估,其表达的分子机制尚不清楚,需要进一步研究^[11-12]。

参考文献

[1] 孙元杰. 儿童巨细胞病毒感染性疾病的诊断与防治研究[J]. 中国社区医师, 2016, 32(2): 75-77.

[2] 徐建锋, 肖玉凤, 彭淑梅, 等. 婴幼儿巨细胞病毒肝炎相关因素临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(6): 886-888.

[3] 白华, 李汶静, 梁丽俊. 婴儿巨细胞病毒肝炎 130 例临床特点及预后分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(9): 1065-1068.

[4] 徐丹萍, 林爱芬, 颜卫华, 等. HLA-G 二聚体结构及生物学功能研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2014, 34(1): 75-80.

[5] 曾智, 高艳, 冯晶晶, 等. 重组 hcmvIL-10 的表达纯化及免疫抑制活性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(11): 968-973.

[6] Amodio G, Sales DAR, Gregori S. New insights into HLA-G mediated tolerance[J]. Tissue Antigens, 2014, 84(3): 255-263.

[7] 许惠惠, 颜卫华, 林爱芬. HLA-G 表达调控机制的最新研究进展[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(12): 137-139.

[8] 田可港, 浮苗, 郑晓群. HCMV 感染患儿血浆可溶性 HLA-G 及 IL-10 检测的意义[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(5): 86-88.

(下转第 2949 页)

IL-37 水平不随 BUN、CREA 水平升高而升高,与肾脏功能减退严重性相关性低,中性粒细胞和 LYM 参与肾脏组织炎症过程,IL-37 在炎症过程中起到负反馈调节作用。

综上所述,CKD 和 NS 患者血浆 IL-37 水平显著升高,IL-37 可能参与机体抗肾小球肾炎免疫的负向调节,与疾病的预后密切相关。但这种假设仍需要更大标本、更长时间的随访才能得以证实。

参考文献

[1] Bulau AM, Nold MF, Li S, et al. Role of caspase-1 in nuclear translocation of IL-37, release of the cytokine, and IL-37 inhibition of innate immune responses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(7):2650-2655.

[2] Luo Y, Cai X, Liu S, et al. Suppression of antigen-specific adaptive immunity by IL-37 via induction of tolerogenic dendritic cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(42):15178-15183.

[3] Fujita H, Inoue Y, Seto K, et al. Interleukin-37 is elevated in subjects with atopic dermatitis[J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 69(2):173-175.

[4] Li C, Ji H, Cai Y, et al. Serum interleukin-37 concentrations and HBeAg seroconversion in chronic HBV patients during telbivudine treatment[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2013, 33(10):612-618.

[5] Wan ZY, Sun Z, Song F, et al. Downregulated interleukin 37 expression associated with aggravation of intervertebral disc degeneration[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(2):656-662.

[6] Zhao PW, Jiang WG, Wang L, et al. Plasma levels of IL-37 and correlation with TNF- α , IL-17A, and disease activity during DMARD treatment of rheumatoid arthritis [J/CD]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e95346.

[7] Carville S, Wonderling D, Stevens P, et al. Early identification and management of chronic kidney disease in adults: summary of updated NICE guidance [J]. *BMJ*, 2014, 349(7):g4507.

[8] 叶任高, 陆再英, 谢毅, 等. 内科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004:508.

[9] Ferrer MF, Scharrig E, Alberdi L, et al. Decay-accelerating factor 1 deficiency exacerbates leptospiral-induced murine chronic nephritis and renal fibrosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e102860.

[10] Patel FJ, Volkmann DT, Taylor GW, et al. IL-37 reduces inflammatory response after cerebral ischemia and reperfusion injury through down-regulation of pro-inflammatory

cytokines[J]. *Cytokine*, 2014, 69(2):234-239.

[11] Lunding L, Webering S, Vock C, et al. IL-37 requires IL-18 Ralpha and SIGIRR/IL-1R8 to diminish allergic airway inflammation in mice[J]. *Allergy*, 2015, 70(4):366-373.

[12] Bufler P, Gamboni-Robertson F, Azam T, et al. Interleukin-1 homologues IL-1F7b and IL-18 contain functional mRNA instability elements within the coding region responsive to lipopolysaccharide[J]. *Biochem J*, 2004, 381(1):503-510.

[13] Quirk S, Agrawal DK. Immunobiology of IL-37: mechanism of action and clinical perspectives [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(12):1703-1709.

[14] He L, Liang Z, Zhao F, et al. Modulation of IL-37 expression by triptolide and triptonide in THP-1 cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(4):515-518.

[15] Ye L, Ji L, Wen Z, et al. IL-37 inhibits the production of inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus; its correlation with disease activity[J]. *J Transl Med*, 2014, 12(1):69.

[16] Zhang JA, Liu GB, Zeng JC, et al. Clinical detection and significance of plasma IL-37 in patients with active pulmonary tuberculosis[J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2015, 31(4):520-523.

[17] Amdur RL, Mukherjee M, Go A, et al. Interleukin-6 is a risk factor for atrial fibrillation in chronic kidney disease: findings from the CRIC study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0148189.

[18] Hofmann JN, Corley DA, Zhao WK, et al. Chronic kidney disease and risk of renal cell carcinoma: differences by race[J]. *Epidemiology*, 2015, 26(1):59-67.

[19] Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(12):720-727.

[20] Zhao PW, Jiang WG, Wang L, et al. Plasma levels of IL-37 and correlation with TNF- α , IL-17A, and disease activity during DMARD treatment of rheumatoid arthritis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e95346.

[21] Song L, Qiu F, Fan Y, et al. Glucocorticoid regulates interleukin-37 in systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(1):111-117.

(收稿日期:2017-03-19 修回日期:2017-06-25)

(上接第 2946 页)

[9] Zheng XQ, Gao Y, Zhang Q, et al. Identification of transcription factor AML-1 binding site upstream of human cy-tomegalovirus UL111A gene[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2):e0117773.

[10] 黄蓉. HLA-G 与病毒感染免疫[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2013, 29(3):181-183.

[11] 黄丹倩, 金玲芝, 徐丹萍. HLA-G 基因表观遗传学调控研究进展[J]. *现代免疫学*, 2016, 35(5):424-429.

[12] 廖贵益, 钟金彪, 赵飞, 等. HLA-G 基因转录因子的生物信息学分析[J]. *山东医药*, 2016, 56(30):37-39.

(收稿日期:2017-03-26 修回日期:2017-07-02)