

• 论 著 •

系统性红斑狼疮患儿血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平变化及其临床意义

王文芳, 庞春玉, 王绪松, 谭三阳
海南省海口市妇幼保健院检验科, 海南海口 570100

摘要:目的 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患儿血清白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-23(IL-23)及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平变化及其临床意义。方法 选取 2016 年 1 月至 2019 年 9 月该院收治的 SLE 患儿 138 例为 SLE 组,另选取体检健康者 60 例为对照组。采用 SLE 病情活动指数(SLEDAI)评分将 138 例 SLE 患儿分为低活动组 66 例(SLEDAI 评分<9 分)和高活动组 72 例(SLEDAI 评分≥9 分)。采用酶联免疫吸附测定检测各组血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平;应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平对儿童 SLE 的诊断价值;采用 Pearson 相关分析 SLE 患儿血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平与其他实验室指标的相关性。**结果** SLE 组抗双链 DNA(dsDNA)抗体、C-反应蛋白、IL-18、IL-23、MCP-1 水平高于对照组,血红蛋白、血小板计数、补体 C3、补体 C4 及清蛋白水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。高活动组血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平高于低活动组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平诊断儿童 SLE 的最佳临界值分别为 227.50、94.46、161.28 pg/mL,三项指标联合诊断儿童 SLE 的曲线下面积为 0.924,其灵敏度(93.6%)和特异度(87.0%)较高。相关分析显示,SLE 患儿血清 IL-18、IL-23、MCP-1 水平与 SLEDAI 评分及抗 dsDNA 抗体水平均呈正相关($P<0.05$)。**结论** SLE 患儿血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平明显升高,且与疾病的活动性相关,三项指标联合检测对儿童 SLE 的诊断有一定价值。

关键词: 系统性红斑狼疮; 白细胞介素-18; 白细胞介素-23; 单核细胞趋化蛋白-1
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.01.025 **中图法分类号:**R593.24
文章编号:1673-4130(2021)01-0108-04 **文献标志码:**A

Changes and clinical significance of serum IL-18, IL-23 and MCP-1 levels in children with systemic lupus erythematosus

WANG Wenfang, PANG Chunyu, WANG Xusong, TAN Sanyang
Department of Clinical Laboratory, Haikou Maternal and Child Health Hospital,
Haikou, Hainan 570100, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes and clinical significance of serum interleukin-18 (IL-18), interleukin-23 (IL-23) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in children with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** From January 2016 to September 2019, 138 SLE children in the hospital were selected as SLE group, and 60 healthy subjects were selected as control group. The disease activity index (SLEDAI) score was used to divide 138 SLE children into low activity group (66 cases with SLEDAI score<9 points) and high activity group (72 cases with SLEDAI score≥9 points). The levels of serum IL-18, IL-23 and MCP-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the diagnostic value of serum IL-18, IL-23 and MCP-1 in children with SLE was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC curve); the correlations between serum IL-18, IL-23, MCP-1 levels and other laboratory indexes were analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The levels of anti double (dsDNA) antibody, C-reactive protein, IL-18, IL-23 and MCP-1 in SLE group were higher than those in control group, while the levels of hemoglobin, platelet count, complement C3, complement C4 and albumin in SLE group were lower than those in control group ($P<0.05$). The serum levels of IL-18, IL-23 and MCP-1 in high activity group were higher than those in low activity group ($P<0.05$). ROC curve showed that the best cut-off values of serum IL-18, IL-23 and MCP-1 levels in the diagnosis of SLE in children were 227.50, 94.46, 161.28 pg/mL respectively. The area under the curve for the combined diagnosis of the three indicators was 0.924, with high sensitivity (93.6%)

作者简介:王文芳,女,主管技师,主要从事临床疾病检验诊断相关研究。
本文引用格式:王文芳,庞春玉,王绪松,等. 系统性红斑狼疮患儿血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平变化及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(1):108-111.

and specificity (87.0%). Correlation analysis showed that the serum levels of IL-18, IL-23 and MCP-1 positively correlated with SLEDAI score and anti dsDNA antibody level ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of IL-18, IL-23 and MCP-1 in children with SLE significantly increased, which related to the disease activity. The combined detection of the three indexes has certain value in the diagnosis of SLE in children.

Key words: systemic lupus erythematosus; interleukin-18; interleukin-23; monocyte chemoattractant protein-1

儿童系统性红斑狼疮(SLE)是一种常见的慢性自身免疫性疾病,以 T、B 细胞异常活化,大量自身抗体产生,免疫复合物沉积及多系统受累为主要临床特征^[1-2]。研究发现,白细胞介素-18(IL-18)作为一种炎症细胞因子,对多种免疫活性细胞有直接或间接的调节功能,在自身免疫性疾病的发病过程中发挥一定作用^[3]。白细胞介素-23(IL-23)是辅助性 T(Th)17 和 Th22 细胞的重要效应分子,其异常表达可引起机体免疫功能紊乱及炎症反应,导致组织器官的损伤,参与了 SLE 肾损伤的发生、发展^[4]。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是 CC 趋化因子家族的一个小分子细胞因子,能诱导单核细胞、内皮细胞表达黏附分子,使各种炎症细胞,尤其是单核细胞向病变部位聚集,在 SLE 肾损伤中起重要作用^[4]。本研究通过检测 SLE 患儿血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 的水平变化,分析其对儿童 SLE 的诊断价值,以期为儿童 SLE 诊断及治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2019 年 9 月本院收治的 SLE 患儿 138 例为 SLE 组,其中男 23 例,女 115 例;年龄 6~14 岁,平均(8.26±2.50)岁。纳入标准:(1)符合最新修订的 SLE 诊断分类标准者^[5];(2)临床资料完整,能配合本次研究者。排除标准:(1)合并急性或慢性炎症疾病、急性肾损伤、恶性肿瘤、血液系统疾病,严重心、脑、肾等原发性疾病及其他自身免疫性疾病者;(2)近 1 个月内服用过免疫抑制剂或激素者。另选取 60 例体检健康者为对照组,其中男 13 例,女 47 例;年龄 6~15 岁,平均(8.40±2.28)岁。本研究经本院医学伦理委员会批准,并与患儿家属签署知情同意书。

1.2 分组方法 采用 SLE 病情活动指数(SLEDAI)评分评估疾病活动度,其中低活动组 66 例(SLEDAI 评分<9 分),高活动组 72 例(SLEDAI 评分≥9 分)。

1.3 观察指标 采集所有研究对象空腹时静脉血 5 mL,3 500 r/min 离心 10 min,−70 ℃ 保存待检。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平,试剂购自北京博奥森生物技术有限公司;采用 ELISA 检测抗双链 DNA(dsDNA)抗体水平,试剂购自上海晶抗生物技术有限公司;血清清蛋白(ALB)、补体 C3、补体 C4、C-反应蛋白(CRP)在美国贝克曼库尔特全自动生化分析仪上检测;采用日本希森美康 XN3000 血细胞分析仪检测血红蛋白(Hb)和血小板计数(PLT)水平;操作过程均严格按照仪器及试剂说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理分析,计量资料符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两独立样本均数的比较采用 t 检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平对儿童 SLE 的诊断价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 Z 检验。相关性分析采用 Pearson 相关。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE 组和对照组一般资料及实验室指标比较 SLE 组抗 dsDNA 抗体及 CRP 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。SLE 组 Hb、PLT、补体 C3、补体 C4 及 ALB 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组性别、年龄及体质量指数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 SLE 组和对照组一般资料及实验室指标比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	SLEDAI 评分 ($\bar{x}\pm s$,分)	抗 dsDNA 抗体 ($\bar{x}\pm s$,U/mL)	Hb ($\bar{x}\pm s$,g/L)
对照组	60	13/47	8.40±2.28	16.63±2.17	—	12.53±4.74	128.62±10.45
SLE 组	138	23/115	8.26±2.50	16.42±2.10	12.45±3.62	263.50±126.42	98.50±6.26
χ^2/t		0.703	0.794	0.583	—	12.916	6.283
<i>P</i>		0.402	0.482	0.695	—	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	PLT($\bar{x}\pm s$,10 ⁹ /L)	补体 C3($\bar{x}\pm s$,g/L)	补体 C4($\bar{x}\pm s$,g/L)	ALB($\bar{x}\pm s$,g/L)	CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)
对照组	60	265.42±61.37	1.14±0.41	0.34±0.10	49.16±7.60	3.38±1.15
SLE 组	138	204.84±45.25	0.62±0.23	0.11±0.05	33.48±5.72	9.86±3.74
χ^2/t		3.251	8.205	4.607	8.165	3.984
<i>P</i>		0.036	<0.001	0.005	<0.001	0.018

注:—为此项无数据。

2.2 SLE 组和对照组血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平比较 SLE 组血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 SLE 组和对照组血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)				
组别	<i>n</i>	IL-18	IL-23	MCP-1
对照组	60	106.73±28.40	38.50±10.27	54.25±17.36
SLE 组	138	318.42±93.25	141.82±55.38	246.38±94.30
<i>t</i>		17.214	13.815	15.864
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 高活动组和低活动组血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平比较 高活动组血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平高于低活动组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平对儿童 SLE

的诊断价值 血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平诊断儿童 SLE 的最佳临界值分别为 227.50、94.46、161.28 pg/mL,三项指标联合诊断儿童 SLE 的 AUC 为 0.924,明显高于 IL-18(AUC 为 0.845)、IL-23(AUC 为 0.796)及 MCP-1(AUC 为 0.817)单独诊断,差异均有统计学意义($Z=4.472、5.318、5.116$, $P<0.05$),联合诊断的灵敏度和特异度分别为 93.6%和 87.0%。见表 4。

表 3 高活动组和低活动组血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)				
组别	<i>n</i>	IL-18	IL-23	MCP-1
低活动组	66	254.70±74.35	103.15±42.83	193.50±68.40
高活动组	72	372.63±108.42	172.30±61.28	285.72±112.50
<i>t</i>		12.516	9.827	10.315
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平对儿童 SLE 的诊断价值								
指标	最佳截断值 (pg/mL)	AUC[95%置信区间(CI)]	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比
IL-18	227.50	0.845(0.787~0.906)	87.3	82.0	85.2	84.6	4.850	0.155
IL-23	94.46	0.796(0.738~0.857)	81.7	75.8	78.4	79.3	3.376	0.241
MCP-1	161.28	0.817(0.762~0.880)	82.6	79.5	82.0	80.4	4.029	0.219
三项联合	—	0.924(0.865~0.986)	93.6	87.0	89.5	91.8	7.200	0.074

注:—为此项无数据。

2.5 SLE 患儿血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平与其他实验室指标的相关性分析 Pearson 相关分析显示,SLE 患儿血清 IL-18、IL-23 与 MCP-1 水平之间均呈正相关($P<0.05$);SLE 患儿血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平与 SLEDAI 评分及抗 dsDNA 抗体水平均呈正相关($P<0.05$),与补体 C3、补体 C4 及 ALB 水平均呈负相关($P<0.05$),与 Hb、PLT 及 CRP 水平不相关($P>0.05$)。见表 5。

表 5 SLE 患儿血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平与其他实验室指标的相关性分析						
项目	IL-18		IL-23		MCP-1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
SLEDAI 评分	0.613	<0.001	0.558	<0.001	0.572	<0.001
抗 dsDNA 抗体	0.730	<0.001	0.602	<0.001	0.664	<0.001
Hb	-0.218	0.153	-0.109	0.226	-0.151	0.179
PLT	-0.084	0.248	-0.035	0.307	-0.062	0.273
补体 C3	-0.391	0.027	-0.420	0.008	-0.352	0.035
补体 C4	-0.341	0.037	-0.316	0.042	-0.297	0.045
ALB	-0.428	0.006	-0.385	0.033	-0.402	0.014
CRP	0.173	0.151	0.088	0.246	0.163	0.172
IL-18	—	—	0.753	<0.001	0.814	<0.001
IL-23	—	—	—	—	0.706	<0.001

注:—为此项无数据。

3 讨 论

儿童 SLE 是一种多系统受累的自身免疫性疾病,其发病机制与遗传因素、环境因素、免疫功能紊乱有

关,各种因素相互作用,导致炎症因子释放,产生自身抗体,引起多种组织和器官的炎症及损伤^[6]。自身抗体作为临床诊断 SLE 的常用实验室检查项目,检测结果影响因素较多,其灵敏度及特异度不稳定,尚不能成为 SLE 诊断及病情评估的最佳标志物。因此,寻找能够在 SLE 患者体内特异表达的生物学指标,对 SLE 的辅助诊断、病情评估及疗效判断有重要的临床意义。IL-18 是近年来研究发现的 Th1 细胞因子家族中的一员,主要由激活的单核或巨噬细胞产生,在诱导 Th1 细胞的分化成熟过程和 Th1 细胞为主的免疫反应中有重要的调节作用,参与了 SLE 的发病过程^[7]。IL-23 主要由活化的抗原递呈细胞分泌产生,对 Th17 细胞的存活及增殖有重要作用,能够促进 Th 细胞释放 IL-17,从而参与自身免疫性疾病的发生及发展^[8]。MCP-1 是单核细胞的特异性趋化和激活因子,对单核细胞及 T 细胞具有募集作用,同时诱导炎症细胞产生炎症介质,造成肾组织的损伤,在 SLE 的发生、发展中发挥重要作用^[9]。

本研究显示,SLE 组血清 IL-18、IL-23、MCP-1 及抗 dsDNA 抗体水平均高于对照组,且高活动组血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平均高于低活动组,差异均有统计学意义($P<0.05$);SLE 患儿血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平与 SLEDAI 评分及抗 dsDNA 抗体水平均呈正相关。提示 IL-18、IL-23 及 MCP-1 在 SLE 患儿中异常高表达,且与 SLE 活动性相关,其水平升

高可能预示疾病的活动性较高。本研究中 SLE 组补体 C3、补体 C4 及 ALB 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且 SLE 患儿血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平与补体 C3、补体 C4 及 ALB 水平均呈负相关。这进一步提示血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平与 SLE 患儿病情恶化有关,有可能是监测 SLE 患儿病情变化的参考指标。刘美兰等^[10]研究显示,狼疮性肾炎患者血清 IL-18 水平明显升高,且与疾病活动性及病理变化呈正相关,IL-18 可以作为预测狼疮性肾炎活动性的指标。ELGLIL 等^[11]研究发现,有肾损伤的 SLE 患者 IL-23 水平明显高于无肾损伤的 SLE 患者,IL-23 在 SLE 和狼疮性肾炎的发生、发展中起一定作用,未来有望作为 SLE 诊断的生物学标志物。另有研究表明,活动性狼疮性肾炎组血清 MCP-1 水平明显高于非活动性狼疮性肾炎组,与 SLE 活动性密切相关,MCP-1 可能有助于监测 SLE 肾损伤的严重程度^[12]。本研究 ROC 曲线结果表明,血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平诊断儿童 SLE 的最佳临界值分别为 227.50、94.46、161.28 pg/mL,三项指标联合诊断儿童 SLE 的 AUC 最大,其灵敏度和特异度较高。说明三项指标联合检测有助于提高诊断儿童 SLE 的准确性,有望作为儿童 SLE 诊断及判断疾病活动性的生物学指标。JAFARI-NAKHJAVANI 等^[13]研究显示,SLE 患者血清 IL-18 水平明显高于对照组,且与 SLE 患者的肾脏损伤严重程度和疾病活动性相关,IL-18 可能参与了 SLE 的发病机制,并有望作为诊断 SLE 的潜在生物学标志物。XIA 等^[14]研究发现,与健康对照组比较,SLE 患者血清和尿液中 IL-23 水平升高,其与肾脏 SLE 的 SLEDAI 评分相关,可作为狼疮性肾炎诊断的可靠指标。GÓMEZ-PUERTA 等^[15]研究认为,SLE 患者的血清 MCP-1 水平升高,与疾病活动性和肾脏损伤相关,对 SLE 的鉴别诊断和判断疾病活动性有一定价值。本研究显示,SLE 患儿血清 IL-18、IL-23 与 MCP-1 水平之间均呈正相关,提示机体中 Th1、Th17 细胞和单核细胞及相关细胞因子间交互作用,形成复杂的免疫调控网络,共同参与 SLE 的发病过程。但这些研究仍处于初步探索阶段,今后尚需更多的临床研究来进一步证实 IL-18、IL-23 及 MCP-1 在 SLE 中的临床应用价值,使其为临床提供更丰富的 SLE 诊疗体系。

综上所述,与对照组比较,SLE 组血清 IL-18、IL-23 及 MCP-1 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且与疾病的活动性相关,三项指标联合检测对儿童 SLE 的诊断有一定价值,同时也为了解 SLE 的发病机制提供了新思路。

参考文献

[1] BATTISTA D M, MARCUCCI E, ELEFANTE E, et al. One year in review 2018: systemic lupus erythematosus [J]. Clin Exp Rheumatol, 2018, 36(5): 763-777.

[2] DURCAN L, O'DWYER T, PETRI M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults[J]. Lancet, 2019, 393(10188): 2332-2343.

[3] ESMAILBEIG M, GHADERI A. Interleukin-18: a regulator of cancer and autoimmune diseases[J]. Eur Cytokine Netw, 2017, 28(4): 127-140.

[4] DONG X, ZHENG Z, LUO X, et al. Combined utilization of untimed single urine of MCP-1 and TWEAK as a potential indicator for proteinuria in lupus nephritis: A case-control study[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(16): e0343.

[5] 李常虹, 刘湘源. 2019 欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会系统性红斑狼疮分类标准发布[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(12): 862-864.

[6] PISETSKY D S, CLOWSE M E B, CRISCIONE-SCHREIBER L G, et al. A novel system to categorize the symptoms of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2019, 71(6): 735-741.

[7] UMARE V, PRADHAN V, NATH S, et al. Impact of functional IL-18 polymorphisms on genetic predisposition and diverse clinical manifestations of the disease in Indian SLE patients[J]. Lupus, 2019, 28(4): 545-554.

[8] LAROSA M, ZEN M, GATTO M, et al. IL-12 and IL-23/Th17 axis in systemic lupus erythematosus[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2019, 244(1): 42-51.

[9] LEE Y H, SONG G G. Urinary MCP-1 as a biomarker for lupus nephritis: a meta-analysis[J]. Z Rheumatol, 2017, 76(4): 357-363.

[10] 刘美兰, 马福哲, 吴昊, 等. 狼疮性肾炎患者血清 IL-18、IL-34 水平及其意义[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(2): 53-56.

[11] ELGLIL R R, EMAM S M, HASHAAD N I. Expression of IL-23 mRNA in systemic lupus erythramtosus patients: relation with disease activity[J]. Egypt J Immunol, 2015, 22(2): 9-21.

[12] GHOBRIAL E E, EL-HAMSHARY A A, MOHAMED A G, et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 as a biomarker of lupus nephritis activity in children[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2015, 26(3): 507-515.

[13] JAFARI-NAKHJAVANI M R, ABEDI-AZAR S, NEJATI B. Correlation of plasma interleukin-18 concentration and severity of renal involvement and disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. J Nephropathol, 2016, 5(1): 28-33.

[14] XIA L P, LI B F, SHEN H, et al. Interleukin-27 and interleukin-23 in patients with systemic lupus erythematosus: possible role in lupus nephritis[J]. Scand J Rheumatol, 2015, 44(3): 200-205.

[15] GÓMEZ-PUERTA J A, ORTIZ-REYES B, URREGO T, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and monocyte chemoattractant protein 1 as biomarkers for lupus nephritis in colombian SLE patients[J]. Lupus, 2018, 27(4): 637-646.