

· 论 著 ·

## 儿童特应性皮炎患儿血清 IP-10 和 CXCR3 水平及临床意义\*

许 颖, 尉景娟, 孙 伟

首都医科大学附属北京友谊医院临床检验中心, 北京 100050

**摘要:**目的 探讨儿童特应性皮炎(AD)患儿血清干扰素- $\gamma$ 诱导蛋白-10(IP-10)和趋化因子受体 3(CXCR3)水平及临床意义。方法 选取 2020 年 3 月至 2022 年 3 月在该院诊断为 AD 的 114 例患儿作为 AD 组, 根据特应性皮炎评分(SCORAD)分为轻度组(38 例)、中度组(42 例)、重度组(34 例); 同期选择在该院体检健康的 108 例儿童作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IP-10 和 CXCR3 水平, Pearson 法分析 AD 患儿血清 IP-10 和 CXCR3 的相关性, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 IP-10、CXCR3 对 AD 的诊断价值。结果 与对照组比较, AD 组血清 IP-10 和 CXCR3 水平均升高( $P < 0.05$ ); 重度组的 IP-10、CXCR3 水平和 SCORAD 评分均高于中度组和轻度组( $P < 0.05$ ), 中度组高于轻度组( $P < 0.05$ ); 相关性分析显示, AD 组血清 IP-10 和 CXCR3 水平呈正相关( $P < 0.05$ ); ROC 曲线分析显示, 二者联合诊断 AD 的曲线下面积大于 IP-10 和 CXCR3 单项诊断( $P < 0.05$ )。结论 AD 患儿血清 IP-10 和 CXCR3 水平均升高, 二者联合对 AD 具有一定的诊断价值。

**关键词:**特应性皮炎; 干扰素- $\gamma$ 诱导蛋白-10; 趋化因子受体 3; 儿童

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.015 **中图法分类号:**R758.2

**文章编号:**1673-4130(2023)18-2254-04

**文献标志码:**A

**Serum levels of IP-10 and CXCR3 in children with atopic dermatitis  
and their clinical significance\***

XU Ying, WEI Jingjuan, SUN Wei

Clinical Laboratory Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical  
University, Beijing 100050, China

**Abstract: Objective** To investigate the serum levels of interferon- $\gamma$ -inducible protein-10 (IP-10) and chemokine receptor 3 (CXCR3) in children with atopic dermatitis (AD) and their clinical significance. **Methods** From March 2020 to March 2022, a total of 114 children diagnosed with AD in this hospital were selected as the AD group, and they were divided into mild group (38 cases), moderate group (42 cases) and severe group (34 cases) according to SCORAD score. In the same period, 108 healthy children in the hospital were selected as control group. Serum levels of IP-10 and CXCR3 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the correlation between serum IP-10 and CXCR3 in children with AD was analyzed by Pearson method, and receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of IP-10 and CXCR3 in AD. **Results** Compared with the control group, the expression of serum IP-10 and CXCR3 in AD group significantly increased ( $P < 0.05$ ). The levels of IP-10, CXCR3 and SCORAD score in severe group were significantly higher than those in moderate and mild groups ( $P < 0.05$ ), and those in the moderate group was significantly higher than those in mild group ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that the levels of serum IP-10 and CXCR3 in AD group were positively correlated ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve of the combined diagnosis of AD was greater than that of IP-10 and CXCR3 alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum levels of IP-10 and CXCR3 significantly increase in children with AD, and the combination of the two has certain diagnostic value for AD.

**Key words:** atopic dermatitis; interferon- $\gamma$  inducible protein-10; chemokine receptor 3; children

\* 基金项目: 病原微生物生物安全国家重点实验室开放基金(SKLPBS1830)。

作者简介: 许颖, 女, 副主任技师, 主要从事真菌及过敏原检测方向研究。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20230803.1147.002.html\(2023-08-04\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20230803.1147.002.html(2023-08-04))

特应性皮炎(AD)又称特应性湿疹,是儿童最常见的慢性炎症性皮肤病,临床表现为从最初的急性期(以瘙痒和红斑-囊泡/丘疹为特征)向慢性期的演变,在此期间,皮肤出现地衣化,这是皮肤炎症和抓挠引起的组织重塑和真皮纤维化的结果<sup>[1-2]</sup>。大部分儿童患 AD 后会反复发作,严重影响患儿的生活质量<sup>[3]</sup>。AD 影响 5%~20% 的儿童<sup>[4]</sup>,医疗费用较高和生活质量下降等给患儿、家庭和社会带来沉重负担<sup>[5]</sup>。因此,寻找与 AD 有关的生物标志物具有重要的临床意义。趋化因子是调节抗病毒免疫的重要因素,干扰素- $\gamma$  诱导蛋白-10(IP-10)也称为 C-X-C 基序配体 10(CXCL10),在不同的细胞类型(如肝细胞、内皮细胞、单核细胞和活化 T 细胞)中高度表达,在调节抗病毒免疫中发挥关键作用<sup>[6]</sup>。趋化因子受体 3(CXCR3)蛋白是一种七跨膜的 G 蛋白偶联受体,具有 1 个细胞外结构域、3 个胞外环(ECL1-3)、3 个胞内环(ICL1-3)和 1 个 C 端胞内结构域<sup>[7]</sup>。研究表明,CXCL10/CXCR3 信号轴与多种疾病(包括胰腺炎)的炎症发生有关<sup>[8]</sup>。CXCR3 在儿童发育和疾病发展中发挥重要的作用,如伤口愈合、各种神经炎症及心血管疾病<sup>[9]</sup>。而 AD 作为一种炎症疾病,其发病与炎症因子密不可分,笔者推测 IP-10 和 CXCR3 可能与 AD 的发生、发展存在联系。本研究通过对比 AD 患儿与体检健康儿童 IP-10、CXCR3 水平,探讨 IP-10 和 CXCR3 在 AD 中的临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 3 月至 2022 年 3 月在本院诊断为 AD 的 114 例患儿作为 AD 组,其中男 65 例,女 49 例;年龄 1~10 岁,平均(3.50±0.86)岁。选择同期在本院体检健康的 108 例儿童作为对照组,其中男 59 例,女 49 例;年龄 1~11 岁,平均(3.75±1.13)岁。本研究经本院伦理委员会审批通过,所有研究受试者及其家属知情并同意。AD 患儿纳入标准:(1)诊断符合《特应性皮炎的诊断标准》<sup>[10]</sup>中有关 AD 的标准;(2)首次患病。排除标准:(1)伴严重心、肺功能异常;(2)自身免疫性疾病;(3)研究前使用免疫抑制剂治疗;(4)精神异常,不能正常交流。

## 1.2 方法

**1.2.1 收集资料** 收集嗜酸性粒细胞绝对值、嗜酸性粒细胞百分比、钙离子、总 IgE、体质量指数(BMI)等指标。

**1.2.2 特应性皮炎评分(SCORAD)** 根据 SCORAD 将 AD 组患儿分为轻度组(评分<25 分,38 例)、中度组(评分 25~50 分,42 例)、重度组(评分>50 分,34 例)。

**1.2.3 血清 IP-10 和 CXCR3 水平检测** AD 患儿检

查当天和对照组体检当天清晨空腹抽取静脉血 10 mL,以 4 500 r/min 离心 20 min,离心半径为 10 cm,取其上清液置于-20℃冰箱待用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IP-10 和 CXCR3 水平,IP-10 检测试剂盒(货号:YM-PD9468)购自上海远慕生物科技有限公司,CXCR3 检测试剂盒(货号:CSB-E08850h-1)购自上海恒斐生物科技有限公司,试验过程按照试剂盒说明书进行。使用 EnVision 酶标仪(珀金埃尔默企业管理有限公司)检测吸光度值,绘制标准品的回归曲线,按照曲线方程计算血清 IP-10 和 CXCR3 水平。

**1.3 统计学处理** 研究数据采用 SPSS25.0 统计软件完成。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较采用独立样本 *t* 检验;3 组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 法分析 IP-10 和 CXCR3 的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IP-10 和 CXCR3 对 AD 的诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组基本资料的比较** 两组年龄、性别、BMI、钙离子比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与对照组比较,AD 组嗜酸性粒细胞绝对值、嗜酸性粒细胞百分比、总 IgE 水平均升高( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组基本资料比较( $\bar{x} \pm s$  或  $n/n$ )

项目	AD 组 ( $n=114$ )	对照组 ( $n=108$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄(岁)	3.50±0.86	3.75±1.13	1.861	0.064
性别(男/女)	65/49	59/49	0.128	0.720
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	19.09±3.87	19.21±3.98	0.228	0.820
嗜酸性粒细胞绝对值( $\times 10^9/L$ )	0.36±0.05	0.14±0.03	39.484	<0.001
嗜酸性粒细胞百分比(%)	3.87±0.80	1.76±0.40	24.644	<0.001
钙离子(mmol/L)	2.50±0.35	2.43±0.32	1.553	0.122
总 IgE(IU/mL)	31.09±5.87	20.24±3.62	16.469	<0.001
SCORAD(分)	36.48±5.27	—	—	—

注:—表示无数据。

**2.2 两组 IP-10 和 CXCR3 水平比较** AD 组血清 IP-10 和 CXCR3 水平均较对照组升高( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 3 组血清 IP-10、CXCR3 水平和 SCORAD 比较** 重度组 IP-10、CXCR3 水平和 SCORAD 均高于中度组和轻度组( $P < 0.05$ ),中度组高于轻度组( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 IP-10 和 CXCR3 的相关性** 相关性分析显示,

AD 组血清 IP-10 与 CXCR3 水平呈正相关 ( $r = 0.671, P < 0.001$ )。

表 2 两组 IP-10 和 CXCR3 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IP-10(pg/mL)	CXCR3(ng/mL)
AD 组	114	4.13 ± 1.02	8.08 ± 1.21
对照组	108	2.56 ± 0.42	5.99 ± 1.13
t		14.847	13.283
P		<0.001	<0.001

表 3 3 组血清 IP-10、CXCR3 水平和 SCORAD 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IP-10 (pg/mL)	CXCR3 (ng/mL)	SCORAD (分)
轻度组	38	3.12 ± 1.00	7.04 ± 1.20	17.00 ± 5.02
中度组	42	4.15 ± 1.01 <sup>a</sup>	8.12 ± 1.21 <sup>a</sup>	37.50 ± 5.08 <sup>a</sup>
重度组	34	5.24 ± 1.04 <sup>ab</sup>	9.19 ± 1.23 <sup>ab</sup>	57.00 ± 5.78 <sup>ab</sup>
F		39.097	28.240	516.428
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与中度组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.5 ROC 曲线分析血清 IP-10 和 CXCR3 对 AD 的诊断价值** ROC 曲线显示,IP-10 和 CXCR3 诊断 AD 发生的曲线下面积(AUC)分别为 0.893 和 0.895,二者联合诊断 AD 的 AUC 为 0.961,二者联合诊断的 AUC 高于 IP-10 和 CXCR3 单项诊断 ( $P < 0.001$ )。见图 1。

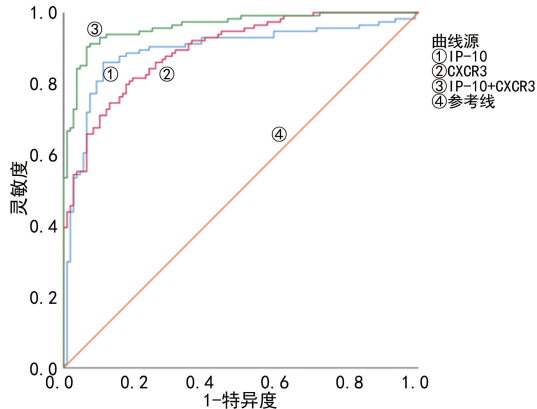


图 1 血清 IP-10、CXCR3 诊断 AD 的 ROC 曲线

### 3 讨论

AD 是一种多因子异质性疾病,是遗传和表观遗传因素、环境因子、免疫缺陷和上皮屏障功能障碍相互作用的结果<sup>[11]</sup>。不同地区 AD 的患病率不同,这种疾病通常发生在儿童早期,大约 85% 的病例在 5 岁左右可能发病,到 7 岁时疾病明显缓解,在一小部分人群中,该病可能开始于成年期<sup>[12]</sup>。AD 对患儿的心理健康和 生活质量有重大影响,通常有哮喘、过敏性鼻炎、食物过敏和精神性疾病等共病,AD 的患病率

和发病率近年来有所上升<sup>[13]</sup>。因此,寻找与 AD 有关的临床诊断指标具有重要价值。

IP-10 的诱导完全依赖于中性粒细胞,已有文献证明皮肤中存在的一些细胞类型可产生 IP-10,包括上皮角质形成细胞、髓样细胞和感觉神经元<sup>[14]</sup>。在 AD 和相关慢性瘙痒障碍的人类和小鼠模型研究中,慢性病变中确实存在中性粒细胞和(或)中性粒细胞趋化因子<sup>[15]</sup>。研究发现,中性粒细胞通过触发形成慢性瘙痒病变所需的分子变化,为急性到慢性瘙痒的过渡提供物质基础,同时导致持续瘙痒<sup>[16]</sup>。IP-10 是促炎趋化因子,是 CXCR3 的配体,IP-10 促发了人类免疫缺陷病毒(HIV)靶细胞向淋巴组织的运输,从而促进了新一轮感染,并帮助建立病毒库<sup>[17]</sup>。研究表明,中性粒细胞在 AD 早期可诱发瘙痒和炎症,包括渗透到皮肤时直接触发瘙痒,或通过改变内源性瘙痒原的表达间接触发瘙痒<sup>[18]</sup>。本研究结果表明,AD 组血清 IP-10 水平较对照组升高,表明 IP-10 与 AD 的发生有关。重度组的 IP-10 水平高于中度组和轻度组,中度组明显高于轻度组,提示随着 AD 患儿严重程度的增加 IP-10 水平升高。

CXCR3 主要在效应白细胞上表达,包括 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞、自然杀伤(NK)细胞、NK T 细胞和 B 细胞的亚群,也被称为 CXCR3A,其有 3 个主要的功能配体: CXCL9、CXCL10 和 CXCL11,均是干扰素  $\gamma$  诱导型<sup>[19]</sup>。CXCR3 配体 CXCL10 可引发小鼠急性和过敏性瘙痒,然而,它在慢性瘙痒中的作用此前并不清楚<sup>[20]</sup>。CXCR3 及其配体在介导中枢神经系统炎症疾病和控制中枢神经系统嗜神经病毒感染方面发挥着至关重要的作用<sup>[21]</sup>。最近,CXCR3 作为共刺激分子的作用被证实,来自 CXCR3 缺陷小鼠的 T 细胞效应功能受损<sup>[22]</sup>。CXCR3 已被报道在几种免疫细胞类型中表达,如效应 T 细胞、CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞、NK 细胞和 B 细胞<sup>[23]</sup>。研究证明,在克氏锥虫感染后,CXCR3 在特定的 CD8<sup>+</sup> T 细胞中表达升高<sup>[24]</sup>。本研究显示,与对照组比较,AD 组血清 CXCR3 水平升高,提示 CXCR3 与 AD 的发生相关。此外,重度组的 CXCR3 水平高于中度组和轻度组,中度组高于轻度组,表明 CXCR3 水平与 AD 的严重程度有关。

相关性分析显示,AD 组血清 IP-10 与 CXCR3 水平呈正相关,提示二者共同调控 AD 的发生发展过程。IP-10 和 CXCR3 联合诊断 AD 的 AUC 高于二者单项诊断,提示 IP-10 和 CXCR3 联合诊断对 AD 的诊断价值较高。综上所述,AD 患儿血清 IP-10 和 CXCR3 呈高表达,且二者呈正相关,二者在 AD 的发病及进展中发挥重要作用。

## 参考文献

- [1] 刘聪,徐爽,周晖文,等. 特应性皮炎皮肤屏障受损与“风性开泄”义理钩玄[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3670-3672.
- [2] 余何,张伟明,饶琪,等. 玉屏风颗粒抑制肥大细胞及白细胞介素 31 缓解特应性皮炎大鼠的瘙痒症状[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 8(33): 1017-1024.
- [3] 段函,李东宁,王莉丽,等. 儿童特应性皮炎急性发作期的血浆氨基酸代谢分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(3): 283-289.
- [4] 王静,王莉,马香. 特应性皮炎对儿童过敏进程影响的研究进展[J]. 中国基层医药, 2022, 29(4): 635-640.
- [5] 朱晓娜. 儿童特应性皮炎的治疗进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(5): 327-330.
- [6] 冯茹,粟洋,陈咏梅. 血清趋化因子调节活化正常细胞表达与分泌蛋白、巨噬细胞炎症蛋白-1 $\alpha$ 、干扰素诱导蛋白 10 水平与慢性心力衰竭心功能及预后的关系[J]. 中国医学工程, 2018, 26(8): 26-29.
- [7] 张红杨,年媛媛,孟宪梅,等. CXCL10、CXCR3 在成年人结节性胃炎患者胃黏膜中的表达及意义[J]. 包头医学院学报, 2022, 38(9): 5-9.
- [8] LEE J H, KIM B, JIN W J, et al. Pathogenic roles of CXCL10 signaling through CXCR3 and TLR4 in macrophages and T cells: relevance for arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 163.
- [9] 杨春,殷宇岗,郭华,等. 冠心病患者血清 CXCR3, CXCL5, CXCL12 水平与冠脉病变程度和预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(24): 4713-4718.
- [10] 慕彰磊,张建中. 特应性皮炎的诊断标准[J]. 皮肤科学通报, 2016, 33(2): 97-100.
- [11] 林薇,周琼艳,黄静,等. 特应性皮炎与精神神经因素相互作用的研究进展[J]. 中国医药导报, 2021, 18(5): 33-36.
- [12] 孙健,李辛,杨冬梅. 翻转课堂健康教育在儿童特应性皮炎中的应用[J]. 中国继续医学教育, 2022, 14(5): 184-188.
- [13] 渠莉田,苏惠春,程波. 特应性皮炎与系统性疾病相关性的研究进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(5): 463-466.
- [14] 王建忠,兰少波,黄敏敏. 降钙素原、C 反应蛋白、中性粒细胞、干扰素诱导蛋白 10 联合检测在儿童上呼吸道感染性疾病诊断中的应用价值[J]. 中国基层医药, 2020, 27(17): 2145-2149.
- [15] 王德,刘雪婷,曾丽萍,等. 神经肽 Y 在 DNFB 诱发的 ACD 慢性瘙痒模型小鼠背根神经节中的表达[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(3): 255-260.
- [16] 董新颖,李振军,李永库,等. 嗜中性粒细胞弹性蛋白酶和  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的动态变化及临床价值[J]. 中华保健医学杂志, 2021, 23(5): 485-487.
- [17] PLOQUIN M J, MADEC Y, CASROUGE A, et al. Elevated basal pre-infection CXCL10 in plasma and in the small intestine after infection are associated with more rapid HIV/SIV disease onset[J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(8): e1005774.
- [18] 李迎欣. 中性粒细胞在感染性新生儿败血症早期诊断中的价值与临床应用[J]. 中国医学创新, 2021, 18(21): 167-170.
- [19] 苏璇. CXC 趋化因子受体 3 变体及其配体在肿瘤微环境中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(7): 728-731.
- [20] 聂莉,吴薇,鲁志兵,等. CXCR3 基因在小鼠急性肺损伤中的作用及与白细胞介素-10 的关系[J]. 武汉大学学报(医学版), 2016, 37(2): 191-194.
- [21] CHUNG C Y, LIAO F. CXCR3 signaling in glial cells ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by restraining the generation of a pro-Th17 cytokine milieu and reducing CNS-infiltrating Th17 cells[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 76.
- [22] 郑贵星,陈冰霞,张梦欣,等. 感染伯氏疟原虫小鼠外周血淋巴细胞及其表面分子的检测[J]. 现代免疫学, 2021, 41(4): 265-271.
- [23] 付亚妮,汤勉. 毛细支气管炎患儿单核细胞 TLR4、淋巴细胞 CXCR3 及血清 Mig 的表达及临床意义[J]. 海南医学, 2022, 33(12): 1541-1544.
- [24] PONTES F C, CARISTE L M, FERRI MORASCHI B, et al. CXCR3 chemokine receptor guides Trypanosoma cruzi-specific T-cells triggered by DNA/adenovirus ASP2 vaccine to heart tissue after challenge[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(7): e0007597.

(收稿日期:2023-03-17 修回日期:2023-07-16)