

• 短篇论著 •

免疫治疗对特应性皮炎患者血清白细胞介素-4水平的影响

李雪娇¹, 钱春艳², 谭开明¹, 何凤屏², 吴平², 胡春梅², 刘芳珍¹

摘要:目的 研究特异性免疫治疗对特应性皮炎患者血清白介素-4的影响。方法 在符合特应性皮炎诊断的43例患者进行气传变应原皮内试验及外周血嗜酸粒细胞(EOS)、血清总IgE(TIgE)、白细胞介素-4(IL-4)水平检测,对血清IL-4高于正常且皮试结果(++)及以上的31例患者进行皮下注射特异性免疫治疗,并于特异性免疫治疗后1年及2年后再进行血清IL-4检测,对患者在治疗前后及不同治疗阶段血清IL-4值进行比较。结果 AD患者在特异性免疫治疗前表现为血清高IL-4值(429.19 ± 79.04)pg/L,经过1~2年的特异性免疫治疗后IL-4水平分别降低为(167.09 ± 52.90)pg/L和(101.46 ± 44.15)pg/L。治疗前、治疗1年后与2年后IL-4值比较差异有统计学意义($F=254.32$ 和 $F=454.23$, P 均 <0.01)。结论 特异性免疫治疗可降低AD患者血清IL-4水平。

关键词: 特应性皮炎; 特异性免疫治疗; 白细胞介素

中图分类号: R758.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-9727(2012)11-1373-03

Effect of immunotherapy on serum interleukin -4 in patients with atopic dermatitis. LI Xue-jiao¹, QIAN Chun-yan², TAN Kai-ming¹, et al. (1. Department of dermatology of Yuebei Municipal People's Hospital, Shaoguan 512026, Guangdong, P. R. China)

Abstract: Objective To study the impact of specific immunotherapy (SIT) on IL-4 levels in atopic dermatitis (AD). Methods The 43 patients with atopic dermatitis diagnosed by using airborne allergen test, original intradermal test and detection of peripheral blood eosinophils (EOS), serum total IgE (TIgE), serum interleukin -4 (IL-4). The 31 cases with serum IL-4 levels higher than normal and the skin test results (++) were treated with subcutaneous injection of specific immunotherapy. The serum IL-4 levels before treatment, a year after treatment and 2 years after treatment were tested and compared. Results The serum IL-4 levels in the patients before treatment with SIT, a year after treatment with SIT and 2 years after treatment were 429.19 ± 79.04 pg/L, (167.09 ± 52.90) pg/L and (101.46 ± 44.15) pg/L, all showing significant statistical differences ($F=254.32$ and $F=454.23$, $P<0.01$). Conclusion Specific immunotherapy can reduce the levels of IL-4 of AD patients.

Key words: Atopic dermatitis; Specific immunotherapy; Interleukin

特应性皮炎 (Atopic dermatitis, AD) 又称遗传过敏性皮炎, 是一种婴儿、儿童、青少年常见的慢性炎症性皮肤病。AD的病因复杂, 目前认为与遗传、免疫及对生理药理介质反应异常有关, 环境因素在发病中相当重要, 常是内在因素与外在因素相互作用所致, 病程迁延顽固, 严重影响患者的生活质量。近年来研究表明, AD患者的体液免疫和细胞免疫存在有许多异常, 包括血清IgE、白细胞介素-4、5(IL-4、IL-5)水平增高、T辅助细胞1/T辅助细胞2(Th1/Th2)失衡等, 在AD患者皮肤损害中Th2细胞增高对一些变应原如尘螨或花粉是特异性的, 因此, 对有明确气传变应原的AD患者进行特异性免疫治疗 (Specific immunotherapy SIT) 往往能收到满意的疗效。本项目通过检测AD患者SIT前后血清IL-4水平变化, 旨在探讨SIT对AD患者血清IL-4的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 人选患者共31例, 其中男性患者17

例, 女性患者14例, 年龄6.5~17岁, 平均年龄10.6岁, 均为我院门诊变态反应室2010年1月~2012年8月就診患者, 临床诊断符合英国特应性皮炎委员会诊断标准 (Hsni fin and Rajka 诊断标准)^[1], 病程1~12.5年, 其中有10例患者伴有过敏性鼻炎和哮喘。

1.2 过敏原检测与SIT治疗 所有人选患者均进行气传变应原皮内试验 (抗原由广州医学院第二附属医院过敏反应科提供), 操作方法及结果判读按《变态反应实验技术》^[2]进行, 所有患者均有皮试尘螨(++)及以上, 其中有5例患者合并有蟑螂(++)。所有患者均进行SIT, 治疗分常规治疗和维持治疗阶段, 注射方法为皮下注射, 注射部位为上臂三角肌下缘, 注射起始质量浓度由皮试阳性程度而定, 合并蟑螂皮试阳性者则采取尘螨、蟑螂混合脱敏, 尘螨皮试(++)者起始质量浓度为 25×10^{-8} g/L, 尘螨皮试(+++)者起始质量浓度为 25×10^{-10} g/L, 皮试反应过强者则采用终末滴定法来确定起始质量浓度。常规脱敏治疗从低浓度低剂

基金项目 2010年韶关市医药卫生科研计划项目 (No. Y10044)

作者单位 1. 粤北人民医院皮肤科, 广东 韶关 512026; 2. 粤北人民医院检验科, 广东 韶关 512026

作者简介 李雪娇 (1977~), 女, 广东韶关人, 本科, 主治医师, 主要从事过敏性疾病的变应原检测与特异性免疫治疗。

量开始,每周2次,从0.1mL开始,每隔2~3d注射1次,每次递增0.2mL,注射完0.8mL后进入下一质量浓度级,下一质量浓度级为上一质量浓度级的10倍,如此反复直至治疗质量浓度达 $25 \times 10^{-2} \text{g/L}$,注射剂量由0.8mL增至1.0mL后转入维持治疗,治疗间隔逐渐减为1周1次,2周1次,3周1次~4周1次,总疗程2年,在SIT治疗的同时根据病情给予其他抗过敏治疗和外用药物治疗。

1.3 血清IL-4检测 入选患者于进行SIT前进行外周血嗜酸粒细胞(EOS)、血清总IgE(TIgE)、白细胞介素-4(IL-4)水平检测。所有患者均有血清IL-4水平及TIgE升高,31例患者中有20例外周血EOS升高,并于SIT治疗后1年和治疗结束后复查IL-4水平。检测血清IL-4试剂购自深圳市伯劳特生物制品有限公

司,采用双夹心抗体ELISA方法,操作步骤严格按照说明书进行。

1.4 统计学处理 应用方差分析,统计软件为SPSS13.0软包, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗前、治疗1年及治疗2年后血清IL-4检测结果见表1。患者进行SIT治疗前高血清IL-4值(429.19 ± 79.04),治疗1年后表现为不同程度的降低(167.09 ± 52.90),治疗2年后继续降低或保持低水平(101.46 ± 44.15)。经单因素方差分析 $F=254.32$, $P=0.000$ 可认为各组总体均数不等或不全等,经线性趋势检验 $F=454.23$, $P=0.000$ 可认为各组均数间呈线性趋势。各组均数两两比较, P 均 ≤ 0.01 ,可认为组与组之间差异有统计学意义。

表1 AD患者治疗前后的血清IL-4值均数比较(pg/L)

Table 1 Comparison of the mean of serum IL-4 values in patients with AD before and after treatment(pg/L)

| 治疗时间 Time of treatment | 例数 No. case | $\bar{x} \pm s$ | 方差分析 Analysis of variance | 趋势检验 Trend test | 各组两两比较 Each pairwise comparison |
|-------------------------------|----------------|--------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| 治疗前 Before treatment | 31 | 429.19 ± 79.04 | $F=254.32$ $P=0.000$ | $F=454.23$ $P=0.000$ | $P=0.000$ |
| 治疗后1年 A year after treatment | 31 | 167.09 ± 52.90 | | | |
| 治疗后2年 2 years after treatment | 31 | 101.46 ± 44.15 | | | |

注:血清IL-4水平正常值范围为60~200 pg/L。Note:Normal range of serum IL-4 was 60~200 pg/L。

3 讨论

AD是临床常见慢性复发性皮肤变态反应性疾病,确切病因和发病机制尚未完全明了,目前认为是在遗传基础上,特应性变应原诱发的变态反应性疾病。近年国内外的研究显示AD患者的体液免疫和细胞免疫存在有许多异常,包括血清IgE、IL-4水平、IL-5水平增高、Th1/Th2失衡等,而Th1/Th2的平衡与消长则是免疫调节的中心环节。Th1主要分泌 γ -IFN、IL-2、IL-12等,而Th2则主要分泌IL-4、IL-5、IL-10等,这些细胞因子积极参与AD的发生、发展,其中IL-4与 γ -IFN是调节Th1/Th2的主要因子。

在人类表皮存在一定数量的朗格汉斯细胞,它是一种免疫活性细胞,具有吞噬细胞功能,能够摄取、处理与携带或提呈抗原。AD患者皮肤朗格汉斯细胞表现异常,在无抗原存在的情况下可直接使T淋巴细胞选择性活化Th进入Th2显性。在人类真皮存在的肥大细胞和朗格汉斯细胞均表达高亲和性IgE受体,这种受体可刺激Th2产生IL-4、IL-5、IL-10等细胞因子,这些细胞因子刺激B淋巴细胞产生IgE,变应原诱导产生的特异性IgE与过敏反应的效应细胞(肥大细胞、EOS等)结合后则产生一系列的临床表现。国内的郭庆等^[3]、喻桃等^[4]、张玉环等^[5]及陈保疆^[6]通过对AD患者血清细胞因子进行检测均提示AD患者体内存在

IL-4升高、Th2优势等异常。

SIT治疗是目前唯一针对变态反应性疾病病因的治疗方法,多用于治疗IgE介导的变态反应性疾病。多数AD患者对气传变应原(包括尘螨、蟑螂等)特别是尘螨过敏,临床上对有尘螨、蟑螂等气传变应原过敏的AD患者进行SIT治疗,通过促使体内产生特异性的IgG抗体(目前认为主要是IgG4抗体)来阻断过敏反应的发生,往往能收到满意的效果^[7-9]。本研究对AD患者进行SIT治疗,并对其治疗前后血清IL-4水平进行检测提示AD患者存在的高血清IL-4水平,经过SIT治疗1年后血清IL-4水平明显降低甚至正常,2年后可降至正常。国内的汤建萍等^[9]及罗静英等^[10]通过研究认为SIT治疗AD是通过降低IL-4水平、调节Th1/Th2的平衡、IgG4/IgE比例而起效的。本研究我们观察到AD患者体内的高水平IL-4经SIT治疗后明显降低甚至正常,我们亦认为SIT可能通过抑制Th2优势、减少IL-4的产生、调节Th1/Th2的平衡从而达到治疗目的。

参考文献:

- [1] (United States) R.B. Odom chief editor. Xu SZ Translation. AN-DREWS dermatitis of the skin. Beijing: Science Press, 2004 56-67.
(美)R.B.奥多姆等主编,徐世正主译.安德鲁斯临床皮肤病学[M].北京:科学出版社,2004 56-67.)

(下转第1377页)

- ment of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2009, 51(1): 11-20.
- [4] Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2007, 357(25): 2576-2588.
- [5] Liaw YF. On-treatment outcome prediction and adjustment during chronic hepatitis B therapy: now and future[J]. Antivir Ther, 2009, 14(1): 13-22.
- [6] Leung N, Peng CY, Hann HW, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir[J]. Hepatology, 2009, 49(1): 72-79.
- [7] Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of Telbivudine, Lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B antigen-positive chronic B[J]. Gastroenterology, 2005, 129(12): 528-536.
- [8] Yu YY, Si CW, Zeng Z, et al. Clinical trials of Oxymatrine preparations for the treatment of chronic hepatitis B [J]. Journal of Internal Medicine, 2001, 40: 843-846. (In Chinese)
(于岩岩, 斯崇文, 曾争, 等. 苦参素制剂治疗慢性乙型肝炎的临床实验[J]. 中华内科杂志, 2001, 40: 843-846)
- [9] Cai X, Wang GJ, Qu Y, et al. Clinical efficacy analysis of Oxymatrine preparations for the treatment of chronic hepatitis B [J]. Journal of Second Military Medical University, 1997, 18(3): 47-49. (In Chinese)
(蔡雄, 王国俊, 瞿瑶, 等. 苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎临床疗效分析[J]. 第二军医大学学报, 1997, 18(3): 47-49.)
- [10] Wang HQ, Zhou YJ, Shi GF, et al. Clinical observation of Oxymatrine combined Fufangbiejiarong tablets for the treatment of decompensated cirrhosis [J]. Journal of Shandong Pharmaceutical, 2003, 43(28): 67. (In Chinese)
(王和群, 周雍军, 石贵福, 等. 苦参素联合复方鳖甲软肝片治疗失代偿性乙型肝炎肝硬化临床观察[J]. 山东医药, 2003, 43(28): 67.)
- [11] Song J, Zhang XR, Zhu DL, et al. The infection of Oxymatrine for the fibroblast proliferation and α -procollagen mRNA expression [J]. Journal of Second Military Medical University, 1999, 20(6): 356-358. (In Chinese)
(宋健, 张兴荣, 朱到梁, 等. 苦参素对成纤维细胞增殖及Ⅲ型胶原 mRNA 的表达的影响[J]. 第二军医大学学报, 1999, 20(6): 356-358.)
- [12] Sun YN, Huang CX, Huang ZQ. The infection of Oxymatrine for the serum of liver fibrosis markers TGF- β 1, TNF- β 1 of patients with chronic hepatitis B [J]. Journal of Armed Medicine, 2003, 14(9): 531-534. (In Chinese)
(孙永年, 黄长形, 黄祝青. 苦参素对慢性乙型肝炎患者血清 TGF- β 1, TNF- β 1 肝纤维化指标的影响[J]. 武警医学, 2003, 14(9): 531-534.)

收稿日期 2012-08-28 编辑 谢永慧

(上接第1374页)

- [2] Qiao BS. Allergic reaction test technology [M]. Beijing: Science Press, 1992, 133: 172-178 (In Chinese).
(乔秉善. 变态反应实验技术[M]. 北京: 科学出版社, 1992, 133: 172-178.)
- [3] Guo Q, Zeng FQ, Bi ZG, Zhang MH, Gong JQ, Chen M, Zhong BY, Hao F, Zhao B. Atopic dermatitis and eczema patients with serum interleukin-4 and interferon gamma detection[J]. Chin J Dermatol, 2005, 38(6): 354-356 (In Chinese).
(郭庆, 曾凡钦, 毕志刚, 张美华, 弓娟琴, 陈敏, 钟白玉, 郝飞, 赵辨. 特应性皮炎和湿疹患者血清白介素4和干扰素 γ 的检测[J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(6): 354-356.)
- [4] Yu T, Zhang YH. Atopic dermatitis cytokine research progress[J]. China Trop Med, 2006, 6(8): 1487-1489 (In Chinese).
(喻桃, 张玉环. 特应性皮炎细胞因子研究进展[J]. 中国热带医学, 2006, 6(8): 1487-1489.)
- [5] Zhang YH, Chen BJ, Jiao ZS, Zhao HL. Atopic dermatitis patients with mononuclear cell Th1/Th2 and IFN- γ and IL-4 mRNA expression[J]. Tianjin Med J, 2006, 34(12): 833-835 (In Chinese).
(张玉环, 陈保疆, 焦振山, 赵宏丽. 特应性皮炎患者单个核细胞 Th1/Th2 和 IFN- γ 及 IL-4 mRNA 表达[J]. 天津医药, 2006, 34(12): 833-835.)
- [6] Chen BJ. Detection of IL-4, IL-2 and IFN- γ levels in supernatant of PBMCs from patients with Atopic dermatitis [J]. China Trop Med, 2011, 11(10): 1267-1268 (In Chinese).
- (陈保疆. 特应性皮炎患者外周血 IL-4, IFN- γ , IL-2 水平的检测[J]. 中国热带医学, 2011, 11(10): 1267-1268.)
- [7] Liu Y, Shun JF. Allergen specific immunotherapy and in the role of atopic dermatitis [J]. Intern J Dermatol Venereol, 2007, 55(2): 75-77 (In Chinese).
(刘毅, 孙建芳. 变应原特异性免疫治疗及其在特应性皮炎中的作用[J]. 国际皮肤性病杂志, 2007, 33(2): 75-77.)
- [8] Song ZQ, Hao F. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis [J]. Chin J Clin Immunol Allergy, 2008, 2(2): 2-4 (In Chinese).
(宋志强, 郝飞. 特异性免疫治疗在特应性皮炎中的应用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2008, 2(2): 2-4.)
- [9] Tang JP, Zeng YH, Zhou B. A clinical study on specific immunotherapy using allergens for children atopic dermatitis [J]. J Chin physician, 2004, 6(10): 1303-1305.
(汤建萍, 曾迎红, 周斌. 儿童特应性皮炎的特异性免疫治疗的研究[J]. 中国医师杂志, 2004, 6(10): 1303-1305.)
- [10] Luo JY, Li XD, Li ZJ, Li JY, Zhu HL, Liu YM. Effects of specific immunotherapy on serum IL-4, IFN- γ in atopic dermatitis [J]. Southern China J Dermatol-venereol, 2009, 16(6): 372-374 (In Chinese).
(罗静英, 黎小东, 李振洁, 李嘉彦, 朱慧兰, 刘玉梅. 特异性免疫治疗对特应性皮炎患者血清 IL-4, IFN- γ 的影响[J]. 岭南皮肤性病科杂志, 2009, 16(6): 372-374.)

收稿日期 2012-08-31 编辑 崔宜庆