

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2007)03-0263-04

夏秋花粉症患者血浆 sIgE、类胰蛋白酶、IL-8, IL-12 和嗜酸性粒细胞趋化因子水平测定及临床意义

姚奇健¹, 何韶衡¹, 林小平² (¹ 汕头大学医学院变态反应学和炎症学研究所, 广东 汕头 515031, ² 沈阳军区总医院全军呼吸内科及变态反应性疾病诊治中心变态反应室, 辽宁 沈阳 110016)

Detecion of sIgE , tryptase , IL-8 , IL-12 , and eotaxin in plasma of patients with pollinosis in summer or autumn and their clinical implications

YAO Qi-Jian¹, HE Shao-Heng¹, LIN Xiao-Ping²

¹Institute of Allergy & Inflammation, Medical College, Shantou University, Shantou 515031, China, ²Room of Allergy, PLA Center for Diagnosis and Treatment of Respiratory and Allergic Diseases, General Hospital of Shenyang Military Area Command, Shenyang 110016, China

【Abstract】 AIM To investigate the correlations between plasma levels of tryptase, interleukin-8 (IL-8), interleukin-12 (IL-12) and eotaxin in the patients with grass pollinosis in summer and autumn and their clinical significances. **METHODS** A total of 37 patients with grass pollinosis and 23 healthy controls were recruited into the study. Plasma tryptase levels were determined by Unicap Tryptase fluoroimmunoassay. The levels of IL-8, IL-12 and eotaxin were detected by double sandwich ELISA method. **RESULTS** The plasma level of IL-8 was significantly increased in the patients with pollinosis as compared with healthy controls ($t = 2.56, P < 0.05$). In contrast, the plasma level of IL-12 was significantly decreased in the patients with pollinosis as compared with the healthy controls ($P < 0.05$). But the levels of tryptase and eotaxin had no significant differences between the patients and the volunteers ($P > 0.05$). The significant correlations were only between IL-8 and IL-12 ($P < 0.01$) and between IL-8 and eotaxin ($P < 0.05$). **CONCLUSION** Occurrence of pollinosis is related to many inflammatory cells including mast cells and inflammatory mediators. The down-regulation of Th₁ cytokines may contribute to the pathogenesis of pollinosis.

【Keywords】 pollinosis; tryptase; interleukin-8; interleukin-12; eotaxin; mast cell

收稿日期 2005-11-22; 接受日期 2006-04-05

基金项目 国家自然科学基金(30570813)

通讯作者: 何韶衡. Tel (0754)8900405 Email: shoahenghe@hotmail.com

作者简介: 姚奇健. 硕士生(导师何韶衡). Tel (0754)8900380

Email littleholmes@163.com

【摘要】目的: 检测夏秋季花粉症(pollinosis)患者血浆类胰蛋白酶(Tryptase), IL-8, IL-12 和嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)水平, 探讨其临床意义. 方法: 夏秋花粉症患者 37 例, 正常对照 23 例. 采用双抗体夹心酶联免疫吸附实验(ELISA)检测 IL-8, IL-12 和嗜酸性粒细胞趋化因子水平, Unicap 系统检测血浆类胰蛋白酶. 结果: ①花粉症患者血浆 IL-8 水平明显高于对照组($t = 2.56, P < 0.05$); ②患者血浆 IL-12 水平明显低于对照组($P < 0.05$); ③患者血浆 Tryptase 和 Eotaxin 水平与对照组无显著差异($P > 0.05$); ④患者血浆 Tryptase, IL-12 和 Eotaxin 三者之间无相关性($P > 0.05$), Tryptase 与 IL-8 也无相关性($P > 0.05$), 而 IL-8 与 IL-12 间存在显著负相关($P < 0.01$), IL-8 与 Eotaxin 间存在明显正相关($P < 0.05$). 结论: 花粉症的发生与肥大细胞及多种炎症细胞、炎症介质有关, 其发病亦与 Th₁ 细胞下调机制有关.

【关键词】 花粉症; 类胰蛋白酶; 白细胞介素 8; 白细胞介素 12; 嗜酸性粒细胞趋化因子; 肥大细胞

【中图分类号】R765.21

【文献标识码】A

0 引言

花粉症(pollinosis), 又名枯草热(hayfever), 是指一组因接触变应原花粉而引起的呼吸道和眼部过敏症状的疾病, 其临床症状的发生发展与花粉的播散季节密切相关^[1], 多种炎症细胞及其分泌的介质均参与花粉症的发生机制^[2]. 夏秋季导致过敏的花粉以草木类为主, 在我国则以蒿草和豚草最为常见^[3]. 我们对该类患者血浆特异性 IgE(sIgE)、类胰蛋白酶(Tryptase)、IL-8、IL-12 及嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)水平做了检测, 以了解这些炎性因子在夏秋花粉症患者体内的作用.

1 对象和方法

1.1 对象 入选 37(男 21, 女 16)例患者均为 2004-07/2004-08 于沈阳军区总医院变态反应门诊就诊患者. 年龄(37.8 ± 11.4)岁, 病程 2 ~ 31 a. 另选健康者(对照组)23(男 13, 女 10)例, 年龄(39.8 ± 13.3)岁. 诊断标准 ①典型的夏秋季(6 ~ 10 mo)发作的变应性鼻炎、结膜炎或哮喘的临床症状、病史和体征; ②变应原皮肤点刺实验: 蒿草和豚草其中任何一项 SI

≥++ ,其他吸入性变应原如 :尘螨、猫毛、狗毛、真菌、蟑螂、树类花粉 SI≤+ ;③血清蒿草、豚草特异性 IgE(sIgE)抗体阳性(≥0.35 Kua/L) ,或阴性 ,但 SI ≥++ ;④各入选者均无免疫治疗史(表 1)。

表 1 花粉症患者的一般情况

No	性别 (F/M)	年龄 (岁)	病程 (年)	变应原	诊断
01	M	53	14	蒿草、豚草	R
02	F	28	5	蒿草、豚草	R
03	F	39	2	蒿草、豚草	R
04	M	36	11	蒿草、豚草	R
05	M	53	15	蒿草、豚草	R
06	F	21	2	蒿草、豚草	R
07	M	34	9	蒿草、豚草	R
08	M	41	10	蒿草、豚草	R
09	F	44	10	蒿草、豚草	R
10	M	40	22	蒿草、豚草	R
11	F	31	8	蒿草、豚草	R
12	M	38	10	蒿草、豚草	R
13	M	14	7	蒿草、豚草	R
14	M	28	6	蒿草、豚草	R
15	F	45	3	蒿草、豚草	R
16	M	34	3	蒿草、豚草	R
17	M	43	6	蒿草、豚草	R
18	M	52	5	蒿草、豚草	R
19	F	47	4	蒿草、豚草	R
20	F	18	2	蒿草、豚草	R
21	F	22	2	蒿草、豚草	R
22	M	16	5	蒿草、豚草	A
23	F	60	18	蒿草、豚草	R, A
24	F	53	3	蒿草、豚草	R, A
25	F	24	3	蒿草、豚草	R, A
26	F	36	6	蒿草、豚草	R, A
27	M	37	8	蒿草、豚草	R, A
28	M	40	15	蒿草、豚草	R, A
29	M	40	5	蒿草、豚草	R, A
30	M	38	6	蒿草	R
31	F	42	11	蒿草	R
32	M	46	2	蒿草	R
33	M	41	8	蒿草	A
34	F	42	8	蒿草	R, A
35	M	53	2	豚草	R
36	M	42	5	豚草	A
37	F	45	31	豚草	A

F 女性 M 男性 R 鼻炎 A 哮喘。

1.2 方法 ①皮肤点刺实验 :皮试方法及阳性判断参阅参考文献 [3]。应用 ALK-ABELLO 公司(丹麦)提供的 12 种常见吸入性变应原皮内点刺液进行检

测 ,包括 :屋尘螨、粉尘螨、猫毛、狗毛、蟑螂、蒿草、豚草、牧草、树类花粉、真菌类 I、真菌类 II。以 0.1 g/L 磷酸组胺及生理盐水分别作为阳性及阴性对照。②样本采集 :分别抽取患者及对照者静脉血 10 mL ,立即置入含 EDTA 的试管中混匀抗凝 4℃ 2000 r/min ,离心 15 min ,收集血浆 , - 20℃ 冷藏备用。③血浆 sIgE 检测 :采用 Pharmacia 公司(瑞典)CAP 系统 Unicap100 荧光酶联免疫(RAST FEIA)法检测 ,具体操作及结果判断依据仪器说明。sIgE 1 级以上(即 > 0.35 kua/L)为阳性结果。④细胞因子检测 :Tryptase 于 Unicap100 系统中检测 ,试剂由 Pharmacia 公司提供。IL-8(BD 公司 ,敏感度 4 ng/L) ,IL-12(BD 公司 ,敏感度 4 ng/L) ,及 Eotaxin(RD 公司 ,敏感度 0.5 ng/L)采用双抗夹心 ELISA 测定。一切操作严格按照试剂盒说明进行 ,采用酶标仪(Molecular Devices , 340PC 型)以 450 nm 读盘。

统计学处理 :数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示 ,用 SPSS 13.0 统计学软件包进行皮试等级间均数比较的方差分析以及 LSD-*t* 检验 ,并对指标间进行相关性分析。

2 结果

2.1 夏秋花粉症患者皮试结果及血浆 sIgE 水平的比较 依蒿草和豚草两种变应原的皮试结果(- ~ 卅) 将全部受试者分别分成 4 组 ,比较患者之间和患者与正常人的血浆 sIgE 水平(表 2)。

表 2 花粉症患者和正常人血浆 sIgE 水平比较

皮试等级	(kua/L , $\bar{x} \pm s$)			
	蒿草		豚草	
	n	sIgE	n	sIgE
卅	9	32.6 ± 38.6 ^{bd}	7	15.8 ± 20.6 ^{bde}
卅	12	12.4 ± 16.7 ^{bd}	10	6.6 ± 10.3 ^{bd}
++	12	3.3 ± 5.5 ^b	16	3.2 ± 5.1 ^b
对照	23	0.35	23	0.35

^b*P* < 0.01 vs 对照组 ,^d*P* < 0.01 vs ++ 组 ,^e*P* < 0.05 ,^f*P* < 0.01 vs 卅组。

2.2 夏秋花粉症患者与健康对照者血浆类胰蛋白酶、IL-8 , IL-12 , 嗜酸性粒细胞趋化因子水平比较 花粉症患者血浆 IL-8 水平明显高于健康对照组 ,差别有统计学意义(*t* = 2.56 , *P* < 0.05)。花粉症患者血浆 IL-12 水平低于健康对照组 ,差别有统计学意义(*t* = -2.02 , *P* < 0.05)。而患者血浆 Tryptase 水平和 Eotaxin 水平与对照组间则无明显差异(*t* = 0.5 , *P* > 0.05 , 表 3)。

表3 花粉症患者和正常人血浆类胰蛋白酶、IL-8、IL-12、嗜酸性粒细胞趋化因子 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	类胰蛋白酶	IL-8	IL-12	嗜酸性粒细胞趋化因子
花粉症	37	2.8 ± 1.7	22.4 ± 9.3 ^a	19.9 ± 68.4 ^a	266.4 ± 112.4
对照	23	2.1 ± 0.5	16.6 ± 1.4	63.3 ± 97.9	252.9 ± 80.2

* $P < 0.05$ vs 对照。

2.3 夏秋花粉症患者血浆类胰蛋白酶、IL-8、IL-12和Eotaxin绝对值的相关性 夏秋花粉症患者血浆Tryptase、IL-12和Eotaxin三者之间彼此无相关性,Tryptase与IL-8也无相关性,而IL-8与IL-12间存在显著负相关($r = -0.506, P < 0.01$)。IL-8与Eotaxin间存在显著正相关($r = 0.401, P < 0.01$)。

3 讨论

近年的研究表明,肥大细胞在过敏性炎症中起了多重作用。肥大细胞在过敏性哮喘和鼻炎的患者体内可以分泌 Th_2 型细胞因子,诱导B细胞IgE的表达和分泌,通过肥大细胞-IgE-FcεR1的级联反应机制被激活,分泌出一系列前炎症性因子,可上调内皮细胞和成纤维细胞的细胞因子和化学因子的表达。此外,肥大细胞还可以诱导中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、T细胞、嗜酸性粒细胞在过敏性炎症局部的募集^[4]。用草类花粉作为变应原在非花粉季节刺激花粉症患者的鼻黏膜,黏膜层的肥大细胞的数目可在刺激后1h后迅速增多,在受刺激后的1wk后才回到基线^[5]。类胰蛋白酶是肥大细胞被高亲和力受体FcεR1激活后分泌的特异性中性蛋白酶,可视为肥大细胞活化的标志^[6]。类胰蛋白酶能诱导中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润^[7]、持续性增加微血管通透性^[8]、刺激上皮细胞释放IL-8,上调细胞间黏附分子的表达^[9]。国外的其他研究表明,类胰蛋白酶在花粉症鼻黏膜局部表达增强^[10]。但我们的研究发现,花粉症血浆中的类胰蛋白酶水平与正常人无差异,推测可能是类胰蛋白酶仅在炎症局部起作用,进入血液循环量较少。

肥大细胞活化时可分泌IL-8、Eotaxin等炎症介质。在炎症局部,Tryptase增加血管通透性和募集中性粒细胞的作用与IL-8的释放有关^[11]。IL-8亦可由气道活化上皮细胞、内皮细胞、单核细胞等细胞分泌^[12],这可以解释本实验中花粉症血浆IL-8与Tryptase水平并无明显相关性。IL-8本身具有强的趋化和刺激中性粒细胞的作用,并促进中性粒细胞的释放,加重气道炎症,同时活化的中性粒细胞也可产生IL-8^[13]。IL-8还具有趋化淋巴细胞的作用,可调节淋

巴细胞的再循环,影响其对抗原的识别和杀伤。本实验中,花粉症患者的血浆IL-8水平明显增高,表明IL-8和中性粒细胞也参与了花粉症的病理生理过程。

嗜酸性粒细胞趋化因子具有诱导嗜酸性粒细胞在炎症局部募集的作用,变应性鼻炎患者鼻腔灌洗液中可发现Eotaxin水平的增高^[14]。本实验中,花粉症血浆Eotaxin水平与对照组无差别,提示Eotaxin可能也是主要在炎症局部起作用。而Eotaxin水平与Tryptase水平无相关性,表明肥大细胞不是Eotaxin的唯一来源。但Eotaxin的水平却与IL-8成呈正相关关系,推测除了肥大细胞外,Eotaxin和IL-8还有共同的来源,可能是来自活化的上皮细胞。

近年来, Th_1/Th_2 细胞因子失衡在过敏性疾病的发病机制中的作用得到广泛关注。本实验室其它研究^[15]发现,花粉症发作期血浆IFN- γ 明显降低,并与IL-4呈明显负相关,证实 Th_1/Th_2 失衡在花粉症的发病机制中可能起一定作用。IL-12是 Th_1 类细胞因子,可调节 $TH1/TH2$ 平衡,在本实验中被列入了研究范围。在动物模型中,IL-12能与IL-18协同作用抑制 Th_2 型细胞的发生发展,减少IgE的产生,降低气道高反应性,减少气道灌洗液中炎症细胞的渗出。本实验结果显示,IL-12在花粉症体内明显下降,破坏了 Th_1/Th_2 细胞因子的平衡,对花粉症发病机制有促进作用。而IL-8与IL-12水平呈负相关,意味着 Th_1 细胞的下调可能促进IL-8的分泌,加剧局部炎症的发展。

【参考文献】

- [1] Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: Clinical presentation and medical history [J]. *Thorax*, 1991, 46(12): 895-901.
- [2] Durham SR. Mechanisms of mucosal inflammation in the nose and lungs [J]. *Clin Exp Allergy*, 1998, 28(suppl 2): 11-16.
- [3] 叶世泰. 变态反应学 [M]. 北京: 科学卫生出版社, 1998: 1102-113.
- [4] Pawankar R. Mast Cells in allergic airway diseases and chronic rhinosinusitis [J]. *Chem Immunol Allergy*, 2005, 87: 111-129.
- [5] Kleinjan A, McEuen AR, Dijkstra MD, et al. Basophil and eosinophil accumulation and mast cell degranulation in the nasal mucosa of patients with hay fever after local allergen provocation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(4): 677-686.
- [6] Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, et al. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis [J]. *N Engl J Med*, 1987, 316(26): 1622-1626.
- [7] He S, Peng Q, Walls AF. Potent induction of a neutrophil and eosinophil-rich infiltrate *in vivo* by human mast cell tryptase: Selective enhancement of eosinophil recruitment by histamine [J]. *Immunol*, 1997, 159(12): 6216-6225.

- [8] He S , Wall AF. Human mast cell tryptase : A potents atimulus of microvascular leakage and mast cell activation [J]. Eur J Pharmacol , 1997 382(1) 89 - 97.
- [9] He S , Anlam A , Geca MD , et al. Inhibitors of tryptase as mast cell stabilising agents in the human airways. Effects of tryptase and other agomists of PAR2 on histamine release [J]. J Pharmacol Exp Ther , 2004 309 (1) 119 - 126.
- [10] Rasp G , Hochstrasser K. Tryptase in nasal fluid is a useful marker of allergic rhinitis [J]. Allergy , 1993 48(2) 72 - 74.
- [11] Compton SJ , Cairns JA , Holgate ST , et al. Human mast cell tryptase stimulates the release of an IL-8-dependent neutrophil chemotactic activity from human umbilical vein endothelial cells(HUVEC) [J]. Clini Exp Immunol 2000 121(1) 31 - 36.
- [12] Mukaida N. Interleukin-8 : An expanding universe beyond neutrophil chemotaxis and activation [J]. Int J Hematol , 2000 72(4) : 391 - 398.
- [13] Rudack C , Maune S , Eble J , et al. The Primary role in biologic activity of the neutrophil chemokines IL-8 and GRO-alpha in cultured nasal epithelial cells [J]. J Interferon Cytokine Res , 2003 , 23(2) : 113 - 123.
- [14] Górski P , Wittczak T , Walusiak J , et al. Eotaxin but not MCP-3 induces eosinophil influx into nasal fluid in allergic patients [J]. Allergy , 2002 , 57(6) 519 - 528.
- [15] 林小平 , 何韶衡 , 谢 华. 花粉症患者血浆 IL-18 IL-4 IFN- γ IgE 和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白水平的相关性研究 [J]. 临床耳鼻喉科杂志 , 2005 , 19(5) : 195 - 197.

编辑 井晓梅

· 经验交流 · 文章编号 1000-2790(2007) 03-0266-01

骨筋膜间室综合征诊治 6 例

李乐涛 陆 斌 张文苑

(武警陕西总队医院外二科 陕西 西安 710054)

【关键词】骨筋膜间室综合征 诊断 治疗

【中图分类号】R686.3 【文献标识码】B

0 引言 骨筋膜间室综合征是由于各种原因所致骨筋膜室内压力增高,使组织的微循环灌注不良,以肌肉和神经急性严重缺血为特征的一种疾病。临床中常能遇到误诊或漏诊,处理不当将引起肢体残废甚至危及生命。我院自 1992-05/2006-01 收治 6 例,现对其进行分析、总结,旨在探讨减少或避免其并发症的发生。

1 临床资料 ① 一般资料:本组男 4 例,女 2 例,平均年龄 24.5(6 ~ 36) 岁。其中,闭合性胫腓骨折 4 例,闭合性股骨干上段骨折 1 例,单纯小腿软组织挫伤 1 例,交通伤 4 例,高处坠落伤 1 例,砸伤 1 例,伤后 2 h 入院 1 例,6 h 入院 3 例,5 d 入院 1 例,20 mo 入院 1 例,6 例均有小腿或大腿剧烈疼痛,局部明显肿胀、踝、足趾、足背、足底皮肤麻木、针刺痛觉迟钝。伸屈趾肌力减弱,足背动脉搏减弱 3 例,搏动消失 3 例,4 例得到早期诊断,1 例左股骨干上段骨折延误诊断 5 d 后转来我院,查左下肢坏死,出现肌红蛋白尿,1 例 20 mo 后由外地来我院时出现右小腿缺血性挛缩后遗症。② 治疗结果:4 例在早期诊断后立即行切开减压,前室切开 1 例,前 + 内室切开 3 例,二期缝合 + 游出植皮闭合伤口 3 例,游出植皮闭合伤口 1

例,随访 6 mo ~ 3 a,平均 2 a,1 例单纯小腿软组织挫伤及 3 例胫腓骨骨折患者愈合,下肢血液循环及功能恢复良好,1 例左股骨骨折在当地已行夹板固定,来我院时左下肢坏死,行左大腿高位截肢,1 例右胫腓骨骨折 20 mo 后骨折愈合,出现足下垂、踝关节僵硬、小腿肌肉萎缩,即小腿缺血性挛缩来我院,后行足跟腱、屈趾肌腱切断延长术,随访 8 mo,足下垂有轻度改变,留轻度跛行。

2 讨论 骨筋膜间室综合征是四肢创伤或骨折后的严重并发症之一,若认识不足,可使其误诊、漏诊,处理不及时,轻者给患者造成终身残疾,重者危及生命。因此,早期诊断与治疗是治疗成功的关键。我们认为一旦早期确诊应立即切开减压,早期切开减压比保守治疗后减压效果好^[1]。决不可犹豫不决,继续观察,若使组织间压力增加持续足够时间和强度,出现脉搏消失,症状和体征典型,发展到中晚期,组织将会发出不可逆性坏死。此时再行切开,即使能保肢,但其疗效已甚差。本组 2 例患者,1 例发生患肢坏死、急性肾功衰致最终截肢,另 1 例发生小腿缺血性肌挛缩。我们认为误诊、误治的原因,主要是当地医务人员对本症缺乏足够认识,在患者出现了患肢异常剧烈疼痛之后,不去分析而盲目主观认为是骨折后疼痛,殊不知骨折的疼痛与骨筋膜室综合征的疼痛有别,后者程度重、剧烈,无缓解时间,持续加重,难以忍受,止痛药物对其作用不大。因此当遇到小腿或大腿骨折患者出现剧烈异常疼痛,且与原发损害不成正比时,应提高警惕,立即请专科或有经验的专科医师会诊,或立即转送规模较大的正规医院,绝不可延误诊断、治疗时机,对有夹板固定的及时松解,这样就能避免或减少误诊、误治的发生。

【参考文献】

- [1] 麦汉溪,段贤斌,肖德明,等. 小腿骨筋膜间综合征的诊断与延误分析 [J]. 中华创伤外科杂志 2005 21(8) 578 - 581.

编辑 王 睿

收稿日期 2006-10-25; 接受日期 2006-11-30

作者简介 李乐涛,副主任医师。Tel (029) 82245006 Email liletao661

@sohu.com