

• 论 著 •

匹多莫德对儿童过敏性紫癜 Th17/Treg 细胞免疫的影响

刘彩霞,姚 远,李兴朝

(湖北医药学院附属太和医院儿科二病区,湖北十堰 442000)

摘要:目的 了解匹多莫德对儿童过敏性紫癜(HSP)正辅助性 T 细胞 17(Th17)与调节性 T 细胞(Treg)免疫的影响。方法 选取 60 例 HSP 患儿,将其随机分为匹多莫德治疗组和常规治疗组,每组各 30 例,选取 30 例健康儿童作为对照组。常规治疗组患儿给予常规治疗,匹多莫德治疗组患儿在常规治疗的基础上加用口服匹多莫德分散片治疗。对 3 组儿童的 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群比例,血浆白细胞介素 17(IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、干扰素诱导蛋白-10(IP-10)表达水平及 HSP 患儿的皮疹缓解时间、血尿和蛋白尿缓解率、治疗 1 月内皮疹复发率进行检测和比较。结果 经治疗,匹多莫德治疗组的 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群比例与对照组的差异均无统计学意义($P>0.05$),而常规治疗组患儿的 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群比例与对照组的差异有统计学意义($P<0.05$),匹多莫德治疗组患儿的血浆 IL-17、IFN- γ 、IP-10、TNF- α 表达水平与对照组的差异均无统计学意义($P>0.05$),而常规治疗组患儿的 IL-17、IFN- γ 表达水平仍然显著高于对照组,匹多莫德治疗组患儿的单纯血尿缓解率显著高于常规治疗组,治疗 1 月内复发率显著低于常规治疗组。结论 应用匹多莫德治疗儿童 HSP,可纠正患儿机体内 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群功能的失衡,降低 IL-17、IFN- γ 等的表达水平,抑制自身免疫反应,可达到显著缓解肾功能损害、降低短期复发率的效果,有利于改善患儿的预后。

关键词:过敏性紫癜; 匹多莫德; 正辅助性 T 细胞 17; 调节性 T 细胞(Treg)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.01.035

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)01-0082-03

Effects of pidotimod on Treg /Th17 cell immunity in children with Henoch- Schonlein purpura

Liu Caixia, Yao Yuan, Li Xinchao

(Department of Pediatrics, Affiliated Taihe Hospital, Hubei Medical College, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Objective To observe and analyze the effects of pidotimod on the immunity of Treg /Th17 cells in the children with Henoch-Schonlein purpura (HSP). **Methods** 60 cases of HSP were selected and randomly divided into the pidotimod treatment group and the conventional treatment group, 30 cases in each group. 30 healthy children were selected as the control group. The conventional treatment group was given the routine therapy, while the pidotimod treatment group was added with oral pidotimod dispersible tablets on the basis of the routine therapy. The ratios of Treg cell subsets and Th17 cell subsets, the plasma expression levels of interleukin-17 (IL-17), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ) and interferon inducible protein-10 (IP-10) among 3 groups and the time for rash relief, remission rate of hematuria and proteinuria, recurrence rate within 1 month in HSP children were observed and compared. **Results** The ratios of Treg cell subsets and Th17 cell subsets after treatment had no statistical difference between the pidotimod treatment group and the control group ($P>0.05$), while which had the statistical difference between the conventional treatment group and the control group ($P<0.05$); the plasma IL-17, IFN- γ , IP-10 and TNF- α expression levels had no statistical differences between the pidotimod treatment group and the control group ($P>0.05$), but the IL-17 and IFN- γ expression levels in the conventional treatment group were still significantly higher than those in the control group. the remission rate of simple hematuria in the pidotimod treatment group was significantly higher than that in the conventional treatment group, while the recurrence rate within 1 month after treatment was significantly lower than that in the conventional treatment group. **Conclusion** The application of pidotimod therapy in the treatment of children with HSP can significantly correct the imbalance of Treg cell subsets and Th17 cell subset, decrease the expression levels of the cytokines such as IL-17 and IFN- γ , suppress the autoimmune reaction so as to achieve the effects of significantly alleviating the impairment of renal function and reducing the short term recurrence rate, which is benefit for the improvement of prognosis in the children patients with HSP.

Key words: Henoch-Schonlein purpura; pidotimod; Th17/Treg; T lymphocyte subsets; curative effect observation

过敏性紫癜(HSP)是常见的儿童变态反应性疾病,多呈良性、自限性过程,可呈现多样化临床表现,患儿的预后主要与其肾脏受累程度直接相关^[1-2]。而重度过敏性紫癜性肾炎(HSPN)的可出现严重不良的预后^[3]。免疫功能紊乱是 HSP 发病和进展的主要机制,匹多莫德是一种全新合成的免疫调节剂,能够通过调节机体免疫对多种免疫力功能异常性疾病进行辅助预防和治疗,临床上主要用于儿童复发性呼吸道感染的治疗^[4]。本研究针对匹多莫德对 HSP 患儿的正辅助性 T 细胞

17(Th17)与调节性 T 细胞(Treg)免疫的影响进行了观察和分析,现将研究的具体情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月至 2013 年 12 月本院收治的初诊 HSP 患儿 60 例,纳入患儿均符合欧洲抗风湿病联盟和欧洲儿科风湿病学会于 2010 年制定的 HSP 诊断标准,排除合并有血液系统疾病、肝炎、肿瘤、免疫缺陷病及此前 3 个月内有应用糖皮质激素、免疫抑制剂史的患儿。本研究方案经医院伦

理委员会书面审查通过,入组儿童的监护人均对本研究知情并签署知情同意书。应用随机数字表将纳入的患儿分为匹多莫德治疗组和常规治疗组,每组各 30 例。在匹多莫德治疗组中,男 17 例、女 13 例,年龄 4~15 岁,平均(8.9±2.8)岁。在常规治疗组中,男 16 例、女 14 例,年龄 5~14 岁,平均(8.7±2.6)岁。选取同期在保健门诊体检的健康儿童 30 例作为对照组,其中,男 17 例、女 13 例,年龄 5~15 岁,平均(8.9±3.1)岁。3 组儿童在性别构成、年龄等方面的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 常规治疗组患儿给予抗过敏、抗感染、抗凝、改善循环等常规治疗措施,对存在关节痛、腹痛的患儿给予常规剂量的激素治疗。匹多莫德治疗组患儿在上述常规治疗的基础上加用口服匹多莫德分散片,剂量为每日 2 次,每次 400 mg,两组患儿均持续治疗 14 d。

1.3 观察指标 对 HSP 患儿治疗后的紫癜样皮疹的缓解时间、血尿、蛋白尿等肾损害的缓解率及病程 1 月内紫癜样皮疹的复发情况进行观察和比较,采集 3 组儿童的外周血样本(对照组儿童于体检当日,HSP 患儿于皮疹初发 7 d 内及治疗 14 d 后),应用双抗体夹心 ELISA 法对其血浆白细胞介素 17(IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、干扰素诱导蛋白-10(IP-10)水平进行检测和比较,应用流式细胞仪对血样本中的 CD4⁺T 淋巴细胞中的 Treg 细胞和 Th17 细胞比例进行检测和比较。

1.4 统计学处理 本研究所有数据均应用 SPSS 13.0 建立数据库,计量资料比较应用配对 t 检验,多组均数之间的比较应用单因素方差分析,无等级关系的计数资料应用 χ^2 检验,有等级关系的计数资料应用秩和检验(Mann-Whitney U 法)进行处理。

2 结 果

2.1 不同类型 HSP 患儿治疗前的 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群的比较 治疗前,HSP 患儿的 Treg 细胞亚群比例低于对照组,而 Th17 细胞亚群比例则高于对照组,在各类型 HSP 患儿中,腹型和关节型患儿的 Treg 细胞亚群比例显著低于单纯皮疹型或对照组,而 Th17 细胞亚群比例显著高于单纯皮疹型或对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 3 组儿童 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群的比较 治疗后,匹多莫德治疗组的 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群比例

与治疗前的差异均有统计学意义($P<0.05$),且均与对照组差异无统计学意义($P>0.05$),而常规治疗组患儿的 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群比例仍与治疗前的差异均无统计学意义($P>0.05$),而与对照组的差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 不同类型 HSP 患儿的 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群的比较

类 型	Treg/CD4 ⁺ T (%)	Th17/CD4 ⁺ T (%)
腹 型	5.59 (3.48,7.25) ^{cd}	1.15 (0.58,1.52) ^{cd}
关节型	5.78 (3.16,8.53) ^{cd}	1.02 (0.63,1.66) ^{cd}
单纯皮疹型	8.46 (5.79,8.70) ^{ab}	0.64 (0.40,0.79) ^{ab}
对照组	8.81 (7.33,9.67) ^{ab}	0.52 (0.37,0.65) ^{ab}

^a: $P<0.05$,与腹型比较;^b: $P<0.05$,与关节型比较;^c: $P<0.05$,与单纯皮疹型比较;^d: $P<0.05$,与对照组比较。

表 2 3 组儿童 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群的比较

分组	分类	Treg/CD4 ⁺ T (%)	Th17/CD4 ⁺ T (%)
匹多莫德治疗组	治疗前	5.72(4.62,8.45) ^c	0.73(0.41,1.08) ^c
	治疗后	7.62(4.81,8.72) ^{bd}	0.49(0.35,0.72) ^{bd}
常规治疗组	治疗前	5.68(4.53,8.54) ^c	0.71(0.48,1.03) ^c
	治疗后	6.12(4.66,8.23) ^{ac}	0.66(0.46,0.95) ^{ac}
对照组		8.81(7.33,9.67)	0.52(0.37,0.65)

^a: $P<0.05$,与匹多莫德治疗组比较;^b: $P<0.05$,与常规治疗组比较;^c: $P<0.05$,与对照组比较;^d: $P<0.05$,与治疗前比较。

2.3 3 组儿童血浆 IL-17、TNF- γ 、IFN- γ 、IP-10 表达水平的比较 治疗后,匹多莫德治疗组患儿的血浆 IL-17、IFN- γ 、IP-10 表达水平较治疗前显著下降($P<0.05$),而 TNF-表达水平显著上升($P<0.05$),且与对照组的差异均无统计学意义($P>0.05$),而常规治疗组患儿的 IP-10 表达水平较治疗前显著下降($P<0.05$),TNF-表达水平显著上升($P<0.05$),且与对照组的差异无统计学意义($P>0.05$),但 IL-17、IFN- γ 表达水平较治疗前的差异均无统计学意义($P>0.05$),而且仍然显著高于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 3 组儿童血浆 IL-17、TNF-、IFN-、IP-10 表达水平的比较(pg/mL)

组 别	分类	IL-17	TNF- α	IFN- γ	IP-10
匹多莫德治疗组	治疗前	31.62±6.15 ^c	77.45±53.28 ^c	32.48±5.77 ^c	143.62±79.28 ^c
	治疗后	24.18±6.03 ^{bd}	91.64±68.44 ^d	23.06±4.08 ^{bd}	106.74±46.35 ^d
常规治疗组	治疗前	32.03±6.26 ^c	78.46±56.15 ^c	31.64±5.58 ^c	156.91±81.34 ^c
	治疗后	31.53±5.76 ^{ac}	95.64±70.48 ^d	30.76±5.14 ^{ac}	108.45±48.52 ^d
对照组		22.14±5.05	103.67±89.36	21.38±3.76	99.70±42.63

^a: $P<0.05$,与匹多莫德治疗组比较;^b: $P<0.05$,与常规治疗组比较;^c: $P<0.05$,与对照组比较;^d: $P<0.05$,与治疗前比较。

表 4 匹多莫德治疗组和常规治疗组患儿临床症状缓解和复发情况的比较

组别	皮疹消退时间(d)	单纯血尿缓解率(%)	血尿+蛋白尿缓解率(%)	治疗 1 月内复发率(%)
匹多莫德治疗组	3.0	100.0 [*]	100.0	13.0
常规治疗组	3.8	25.0	83.3	46.7

^{*}: $P<0.05$,与常规治疗组比较。

2.4 匹多莫德治疗组和常规治疗组患儿临床症状缓解和复发情况的比较 匹多莫德治疗组和常规治疗组患儿的皮疹消退时间、血尿+蛋白尿缓解率的差异无统计学意义($P>0.05$),而匹多莫德治疗组患儿的单纯血尿缓解率高于常规治疗组,治疗 1 月内复发率低于常规治疗组,两组之间的差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

3 讨 论

匹多莫德是一种化学合成的、具有口服活性的免疫调节肽,与传统的免疫调节剂相比,匹多莫德具有安全、应用方便和患者耐受性好的优点^[5],相关研究已证实,对 HSP 患者应用匹多莫德治疗可使其在治疗后 6 个月和 1 年内的复发率显著降低,并可观察到患儿外周血 T 细胞亚群和免疫球蛋白水平的改善,可达到调节小儿 Th1/Th2 细胞功能平衡和外周血单核细胞的活力,提升 IFN- γ 、IL-4 等细胞因子的浓度从而减轻 Th1 细胞功能抑制的程度^[6],同时,匹多莫德还可提高 CD4⁺ 细胞亚群比值、CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值,降低 CD4⁺、CD8⁺ 细胞的凋亡率^[7]。本研究结果显示,治疗前,HSP 患儿的 Treg 细胞亚群比例低于对照组,而 Th17 细胞亚群比例则高于对照组,腹型和关节型 HSP 患儿的 Treg 细胞亚群比例显著低于单纯皮疹型或对照组,而 Th17 细胞亚群比例显著高于单纯皮疹型或对照组($P<0.05$),说明 HSP 患儿表现为明显的 Treg 细胞和 Th17 细胞功能失衡和免疫功能亢进,在各种类型的 HSP 患儿中,腹型和关节型 HSP 患儿的自身免疫功能亢进状态更加显著;经治疗,匹多莫德治疗组的 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群比例与对照组的差异均无统计学意义($P>0.05$),而常规治疗组患儿的 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群比例与对照组的差异均有统计学意义($P<0.05$),说明应用匹多莫德治疗儿童 HSP,可使患儿的 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群的比例基本恢复至正常儿童水平,其在免疫调节方面的疗效优于常规治疗方法。经治疗,匹多莫德治疗组患儿的血浆 IL-17、IFN- γ 、IP-10、TNF- α 表达水平与对照组的差异均无统计学意义($P>0.05$),而常规治疗组患儿的 IL-17、IFN- γ 表达水平仍然显著高于对照组($P<0.05$),说明与常规疗法比较,匹多莫德可更加有效地降低 HSP 患儿体内的 IL-17、IFN- γ 等细胞因子的表达水平,能够更加有效地抑制患儿的自身免疫反应。匹多莫德治疗组患儿的单纯血尿缓解率显著高于常规治疗组,治疗 1 月内复发率显著低于常规治疗组($P<0.05$),说明应用匹

多莫德治疗儿童 HSP,可更加显著地缓解患儿血尿症状,减轻疾病对肾脏的损害,降低治疗后的短期复发率,有利于促进患儿的康复,改善患儿的预后。

综上所述,应用匹多莫德治疗儿童 HSP,可显著纠正患儿机体内 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群功能的失衡,降低 IL-17、IFN- γ 等细胞因子的表达水平,抑制自身免疫反应,可达到显著缓解肾功能损伤、降低短期复发率的效果,有利于改善患儿的预后^[8-9]。

参考文献

[1] Whitehall J, Edwards M, Shamim S, et al. Ten-year review of henoch-schonlen purpura in campbell town hospital, south-western sydney[J]. J Paediatr Child Health, 2014, 50(10): 840.

[2] Reid-Adam J. Henoch-schönlein purpura[J]. Pediatr Rev, 2014, 35(10): 447-449.

[3] Shao X, Jiang C, Li Y, et al. Function of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in Henoch-Schonlein purpura nephritis in children[J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2014, 52(7): 516-520.

[4] Zuccotti GV, Mameli C. Pidotimod: the past and the present[J]. Ital J Pediatr, 2013, 39(10): 75.

[5] Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, Kharit S, et al. Efficacy and safety of pidotimod in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a multicentre study[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2014, 27(3): 413-419.

[6] Hu SL, Fu XD, Fu AK, et al. The regulatory peptide pidotimod facilitates M2 macrophage polarization and its function[J]. Amino Acids, 2014, 46(5): 1177-1185.

[7] Zhao Y, Huang B, Huang SG, et al. Evaluation of the adjuvant effect of pidotimod on the immune protection induced by UV-attenuated Toxoplasma gondii in mouse models[J]. Parasitol Res, 2013, 112(9): 3151-3160.

[8] 王红雁. 匹多莫德的临床应用[J]. 现代医药卫生, 2011, 27(22): 3435-3436.

[9] 朱霖婷. 匹多莫德治疗小儿反复下呼吸道感染的疗效[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(22): 113-114.

(收稿日期: 2014-11-15)

(上接第 81 页)

for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: revised after the second National Cancer Institute Workshop[J]. Acta Cytol, 1993, 37(2): 115-124.

[5] Meath AJ, Carley ME, Wilson TO. Atypical glandular cells of undetermined significance-Review of final histologic diagnoses[J]. J Reprod Med, 2002, 47(4): 249-252.

[6] Kim SS, Suh DS, Kim KH, et al. Clinicopathological significance of atypical glandular cells on Pap smear[J]. Obstet Gynecol Sci, 2013, 56(2): 76-83.

[7] Seok WI, Lee KB, Lee JM, et al. Clinical analysis of atypical glandular cells of undetermined significance(AGUS) on Pap smear according to menopausal status[J]. Korean J Obstet Gynecol, 2002, 45(1): 967-971.

[8] Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, et al. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands[J]. Br J Cancer, 2006, 94(3): 171-175.

[9] Chhieng DC, Elgert P, Cohen JM, et al. Clinical implications of atypical glandular cells of undetermined significance, favor endometrial origin[J]. Cancer, 2001, 93(6): 351-356.

[10] Schnatz PF, Guile M, O'sullivan DM, et al. clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology[J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(3): 701-708.

[11] Waxman AG. Guidelines for cervical Cancer screening: history and scientific rationale[J]. Clin Obstet Gynecol, 2005, 48(1): 77-97.

(收稿日期: 2014-10-18)