

· 临床研究 ·

## 手足口病患儿血清 IL-6、IL-10、IL-17 水平的变化及其临床意义

黄小霏, 范 联, 陈国华

(广东省佛山市妇幼保健院儿科 528000)

**摘要:**目的 探讨手足口病(HFMD)患儿外周血白介素(IL)-6、IL-10、IL-17 水平及其在 HFMD 发展过程中的变化。方法 采用酶联免疫吸附实验(ELISA)双抗体夹心法测定 56 例 HFMD 患儿(急性期、恢复期)及同期 40 例健康对照组儿童血清 IL-6、IL-10、IL-17 的含量;并对 HFMD 患儿急性期、恢复期及健康对照组进行两两比较;HFMD 患儿中重症患儿、普通患儿及健康对照组进行两两比较,了解 IL-6、IL-10、IL-17 在 HFMD 发展过程中的变化。结果 (1)HFMD 患儿急性期 IL-6、IL-10 及 IL-17 水平显著高于健康对照组( $P < 0.01$ );恢复期 IL-6 及 IL-17 水平与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。而 IL-10 水平仍高于健康对照组( $P < 0.01$ )。(2)HFMD 重症患儿急性期 IL-6、IL-10 及 IL-17 水平高于普通型患儿,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );至恢复期,重症组仍未能恢复正常水平,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。(3)急性期 IL-6 与 IL-10 呈负相关关系( $P < 0.05$ );IL-6 与 IL-17 呈正相关关系( $P < 0.01$ );IL-10 与 IL-17 呈负相关关系( $P < 0.05$ )。恢复期,IL-6 与 IL-10 呈负相关关系( $P < 0.05$ );IL-6 与 IL-17 呈正相关关系( $P < 0.01$ );IL-10 与 IL-17 无相关关系( $P > 0.05$ )。结论 HFMD 患儿急性期炎症细胞因子(IL-6、IL-17)水平显著升高,而抑制性细胞因子 IL-10 水平升高持续到恢复期。

**关键词:**手足口病;白细胞介素类;儿童

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.30.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)30-3157-03

**The change and clinical significance of serum IL-6, IL-10 and IL-17 level in children with hand, foot and mouth disease**

Huang Xiaofei, Fan Lian, Chen Guohua

(Pediatric Department, the Maternal and Child Health Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China)

**Abstract:** **Objective** To study the changes and clinical significance of serum interleukin(IL)-6, IL-10, IL-17 levels in the children with hand foot and mouth disease(HFMD). **Methods** The serum concentration of IL-6, IL-10, IL-17 in 56 cases of HFMD children(acute stage and recovery stage) and 40 cases of healthy controls were measured by ELISA. The cytokines levels were compared pairly. **Results** (1)Compared with healthy controls, The levels of IL-6, IL-10 and IL-17 in acute stage of HFMD were significantly increased in HFMD children( $P < 0.01$ ). There was no significant difference of the levels of IL-6 and IL-17 between the convalescence of HFMD and healthy children( $P > 0.05$ ), However the levels of IL-10 in recovery stage of HFMD were higher than healthy children( $P < 0.01$ ). (2)In acute stage, the levels of IL-6, IL-10, IL-17 in severe children of HFMD were higher than those in general children( $P < 0.01$ ), and also significantly difference from those in healthy controls in recovery stage( $P < 0.01$ ). (3) Spearman correlation analysis revealed that IL-6 and IL-17 were negatively correlated with IL-10( $P < 0.05$ ); IL-6 positively correlated with and IL-17 in acute stage( $P < 0.01$ ). In recovery stage IL-6 was negatively correlated with IL-10( $P < 0.05$ ), positively correlated with IL-17( $P < 0.01$ ); IL-10 and IL-17 have no correlative relation( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The levels of IL-6 and IL-17 were significantly increased in acute stage of HFMD children. The persistent elevation of serum IL-10 level was found in HFMD patients after convalescence.

**Key words:** hand foot and mouth disease; interleukins; child

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是肠道病毒引起的常见小儿急性传染病之一,多发生于 5 岁以下的婴幼儿,临床症状主要为发热和手足、口腔等部位的皮疹、溃疡,个别患者可并发心肌炎、肺水肿、无菌性脑膜脑炎等致命性并发症。肺水肿、肺出血被认为是最常见的致死性并发症<sup>[1]</sup>。神经源性肺水肿(neurogenic pulmonary edema, NPE)的发病机制目前尚未能明确,冲击伤理论和渗透缺陷理论一直被试图用来解释 NPE。但是这些理论尚不能完全解释肠道病毒 71(enterovirus 71, EV71)相关性肺水肿, EV71 感染后的 NPE 发病机制可能与多种因素有关。其中,细胞因子和趋化因子可能在肺水肿的发病机制中起重要作用。本文对 2011 年 2 月至 2011 年 8 月广东省佛山市妇幼保健院儿科感染病区资料完整的 56 例 HFMD 患儿进行研究,分析 HFMD 患儿血白介素(IL)-6、IL-10、IL-17 水平以及观察三者 HFMD 发病过程中的变化。

**1 资料与方法****1.1 一般资料**

**1.1.1 HFMD 患儿** 选自 2011 年 2 月至 2011 年 8 月在佛山市妇幼保健院感染病区住院资料完整患者共 56 例,所有 56 例患儿均符合《手足口病预防控制指南(2010 年版)》诊断标准。年龄 9 个月至 4 岁(平均 23 个月)。其中,男 36 例,女 20 例。临床主要表现:发热 41 例(74%),口腔溃疡(疱疹)56 例(100%),手足部皮疹 56 例(100%),神经系统受累(惊跳、手足抖动等)11 例(21%),呼吸、循环受累(表现为呼吸、心率增快)4 例(6%)。住院时间 5~19 d,平均住院时间 7 d;退热时间 3~9 d,中位数时间 5 d;口腔溃疡消退时间 4~10 d,中位数时间 6 d;皮疹消退时间 7~11 d,中位数时间 8 d。

**1.1.1.1 HFMD 临床分期** 急性期:临床表现为皮疹、口腔溃疡伴/不伴发热等,重症病例伴神经系统或呼吸、循环系统损害症状时,约为病程第 1~4 天。恢复期:临床表现为无发热,口腔溃疡及皮疹基本消退,重症病例神经系统受累症状和心肺功能逐渐恢复,约为病程第 7~14 天。

**1.1.1.2 HFMD 临床分型** 根据《指南》分为普通型:手、足、

口、臀部皮疹,伴或不伴发热,共有 45 例患者。重型:除普通型临床表现外,伴随神经系统表现为精神差、嗜睡、易惊、头痛、呕吐、谵妄甚至昏迷,肢体抖动等;或(和)呼吸系统表现为呼吸浅促、呼吸困难或节律改变等;或(和)循环系统表现为出冷汗,心率增快或减慢,脉搏浅速或减弱甚至消失;血压升高或下降等。共有 11 例患者(11 例患者均有神经系统表现,其中合并有呼吸、循环系统受累表现 4 例患者)。

**1.1.1.3 治疗情况** 所有病例在确诊当天选择使用利巴韦林,出现重症表现使用丙种球蛋白及甘露醇脱水治疗,其中 4 例因神经系统损害合并呼吸、心率增快加用肾上腺皮质激素治疗。全部临床治愈。

**1.1.2 健康对照组** 选自同时期保健科常规体检儿童 40 例,年龄 6 个月至 3 岁 8 个月(平均 20 个月)。其中,男 26 例;女 14 例。否认近期有呼吸道、消化道等感染病史,否认有 HFMD 等传染病接触史。

## 1.2 方法

**1.2.1 标本采集** 于急性期和恢复期抽取 HFMD 患儿静脉血各 3 mL,同期抽取健康对照组儿童静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,留取血清,无菌分装后置于 -80 °C 冰箱备用。

**1.2.2 细胞因子的测定** IL-6、IL-10、IL-17 测定均采用 ELISA 方法,应用美国 R&D Systems 公司酶联免疫诊断试剂盒,严格按照试剂盒说明书进行操作,采用深圳 Rayto RT-6100 型酶标仪进行检测。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 软件进行分析处理,实验数据用  $\bar{x} \pm s$  表示。采用单因素方差分析进行组间比较,并用 LSD 进行两两比较。各白介素间相关关系采用 Pearson 相关分析进行统计分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 HFMD 患儿急性期、恢复期血清 IL-6、IL-10、IL-17 水平比较** 急性期:IL-6、IL-10、IL-17 水平明显升高,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。恢复期:IL-6、IL-17 水平较急性期下降,与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );IL-10 水平较急性期下降,但仍高于对照组,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 HFMD 患儿血清 IL-6、IL-10、IL-17 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	n	IL-6	IL-10	IL-17
急性期	56	47.45 ± 12.55 <sup>▲</sup>	61.42 ± 20.63 <sup>▲</sup>	43.57 ± 14.35 <sup>▲</sup>
恢复期	56	27.32 ± 11.82	50.83 ± 18.23 <sup>▽</sup>	25.29 ± 10.54
对照组	40	20.57 ± 6.27	25.19 ± 6.78	18.34 ± 6.23
F		33.109	24.619	27.192
P		0.000	0.000	0.000

△:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; ▲:  $P < 0.01$ , 与恢复期比较; ▽:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

**2.2 HFMD 患儿重症组、普通组血清 IL-6、IL-10、IL-17 水平比较** 急性期:重症组与普通组血清 IL-6、IL-10、IL-17 水平均明显升高,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );重症组与普通组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 2。恢复期:IL-6、IL-17 水平重症组与普通组均较急性期下降,普通组与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但重症组与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );IL-10 水平重症组与普

通组均较急性期下降,但仍高于对照组,两组与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 2 急性期 HFMD 重症组与普通组血清 IL-6、IL-10、IL-17 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	n	IL-6	IL-10	IL-17
重症组	11	61.04 ± 8.87 <sup>▲</sup>	70.94 ± 18.74 <sup>▲</sup>	58.30 ± 12.38 <sup>▲</sup>
普通组	45	43.84 ± 9.22 <sup>▽</sup>	54.24 ± 15.42 <sup>▽</sup>	37.48 ± 10.08 <sup>▽</sup>
对照组	40	20.57 ± 6.27	25.19 ± 6.78	18.34 ± 6.23
F		87.160	42.052	61.737
P		0.000	0.000	0.000

△:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; ▲:  $P < 0.01$ , 与普通组比较; ▽:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

表 3 恢复期 HFMD 重症组与普通组血清 IL-6、IL-10、IL-17 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	n	IL-6	IL-10	IL-17
重症组	11	35.31 ± 16.09 <sup>▲</sup>	51.69 ± 19.44 <sup>▲</sup>	30.03 ± 14.22 <sup>▲</sup>
普通组	45	24.56 ± 7.06	43.90 ± 8.14 <sup>▽</sup>	22.29 ± 7.10
对照组	40	20.57 ± 6.27	25.19 ± 6.78	18.34 ± 6.23
F		10.156	30.397	6.951
P		0.000	0.000	0.002

△:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; ▲:  $P < 0.05$ , 与普通组比较; ▽:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

## 2.3 HFMD 患儿血清 IL-6、IL-10、IL-17 水平间的相关分析

IL-6 与 IL-10 呈负相关关系( $r = -0.738, P < 0.01$ ); IL-6 与 IL-17 呈正相关关系( $r = 0.956, P < 0.01$ )。IL-10 与 IL-17 呈负相关关系( $r = -0.592, P < 0.01$ )。恢复期:IL-6 与 IL-10 呈负相关关系( $r = -0.502, P < 0.05$ ); IL-6 与 IL-17 呈正相关关系( $r = 0.65, P < 0.01$ ); IL-10 与 IL-17 无相关关系( $r = -0.35, P > 0.05$ )。

## 3 讨论

手足口病患儿发病时即有高热持续不退,病情可瞬时突变,重症患儿表现为多器官受损以神经、呼吸和心血管系统为主。国内外研究发现,患儿体内白细胞总数升高、高血糖、肿瘤坏死因子等升高,提示应激、全身炎症反应(SIRS)参与其发病过程<sup>[2-3]</sup>。本研究结果显示,HFMD 患儿发病急性期体内 IL-6、IL-10、IL-17 等细胞因子分泌均显著增高,尤其重症患儿,较普通型患儿细胞因子分泌增高更明显。表明肠道病毒感染呼吸道、消化道黏膜后,引起了 HFMD 患儿体内广泛的免疫炎症反应。肠道病毒越过第一道黏膜屏障后,首先通过病原体相关分子模式(PAMPs)与巨噬细胞膜上 Toll 样受体(TLRs)结合,刺激其分泌 IL-6。IL-6 能透过血脑屏障,促进下丘脑合成 PGE<sub>2</sub>,与 HFMD 患儿高热不退密切相关。而 IL-6 协同 PGE<sub>2</sub> 能促进 Th0 向 Th17 分化并分泌 IL-17,IL-17 与 IL-6 共同促进骨髓内中性粒细胞的分化与向炎症部位募集,与重症 HFMD 患儿体内白细胞总数及中性粒细胞升高相关<sup>[4]</sup>。高水平的前炎症因子 IL-6、IL-17 进而激活其他效应细胞,引起连锁反应及放大效应即瀑布效应引起 SIRS 及多脏器功能障碍综合征(MODS)。

IL-6、IL-17 为促炎因子,IL-10 为抗炎因子。以往认为 SIRS 早期主要产生 IL-6 等前炎症细胞因子,激发炎症反应,

随后机体启动代偿性抗炎反应机制,IL-10 等抗炎因子产生以对抗过度产生的炎性因子。近年来,有研究注意到 SIRS 早期患者可表达高水平促炎因子的同时也有抗炎因子如 IL-10 等超高水平的表达<sup>[5]</sup>。本实验发现,患儿体内促炎因子 IL-6、IL-17 及抗炎因子 IL-10 分泌均升高,提示本病一开始即有免疫抑制和免疫亢进同时存在;而重症患儿比普通患儿体内促炎因子 IL-6、IL-17 及抗炎因子 IL-10 分泌升高明显,提示重症患儿机体处于更复杂的免疫紊乱和动态失衡中。而在恢复期,本研究结果显示普通型患儿 IL-6、IL-17 分泌明显降低,接近正常水平,但重症患儿 IL-6、IL-17 水平仍高于正常水平;而 IL-10 在病程 2 周时无论重症患儿或普通型患儿仍明显高于正常水平,表明 HFMD 患儿在临床症状消失后,短期内机体免疫功能未恢复正常,而重症患儿恢复正常所需时间可能更长。目前,由于样本量较小,尚需更大样本更长时间追踪研究。

Th17 细胞在中枢神经系统炎性反应具有始动作用,Th17 细胞首先在炎性局部血管内聚集、黏附,释放 IL-17 导致血脑屏障破坏;进而率先通过破损血脑屏障,迁移至损伤部位脑组织,启动中枢炎性反应。近年,多位学者分别通过动物实验及临床研究发现<sup>[6-9]</sup>,在自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠模型中,中枢神经系统炎性部位存在大量活化的 Th17 细胞,并通过释放 IL-17 募集颗粒酶-B 高度表达的 CD8<sup>+</sup> 杀伤细胞、中性粒细胞,导致中枢炎性损伤及神经细胞变性、坏死。在侵袭性发展显著的垂体肿瘤,IL-17 表达显著,IL-17R 表达同样也更显著,两者呈明显的相关性<sup>[10]</sup>。在本实验中,伴有神经系统损害(惊跳、手足抖动)的 11 例患儿,血清 IL-17 均处于明显升高水平,至恢复期仍未能恢复正常水平,与文献报道一致,提示细胞因子可能参与 HFMD 中枢神经系统损害。

IL-6、IL-10、IL-17 间存在相互促进与制约关系,其中 IL-6 在协同 TGF- $\beta$  共同诱导促进 Th17 分化方面发挥关键作用,而 IL-10 则协同 TGF- $\beta$  诱导 Treg 细胞分化<sup>[11]</sup>。本研究相关分析同样发现,急性期 IL-6 与 IL-17 呈正相关关系,而 IL-10 与 IL-17 呈负相关关系,提示在疾病的早期促炎因子与抗炎因子之间存在着相互促进与制约作用。

#### 参考文献:

- [1] Wang SM, Ho TS, Shen CF, et al. Enter virus 71, one virus and many stories[J]. *Pediatr Neonatol*, 2008, 49(2): 113-115.
- [2] Castillo L. High elevated ferritin levels and the diagnosis of HLH/Sepsis/SIRS/MODS/MAS [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51(5): 710-711.
- [3] Wang SM, Lei HY, Huang KJ, et al. Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients: roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema [J]. *J Infect Dis*, 2003, 188(4): 564-570.
- [4] Khader SA, Gaffen SL, Kolls JK. Th17 cells at the crossroads of innate and adaptive immunity against infectious diseases at the mucosa [J]. *Mucosal Immunol*, 2009, 2(5): 403-411.
- [5] 付丹, 李成荣, 何颜霞, 等. 婴幼儿脓毒症不同免疫状态细胞因子变化探讨 [J]. *中国小儿急救医学*, 2009, 40(1): 108-109.
- [6] Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 845-858.
- [7] Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 2006, 177(4): 566-573.
- [8] Aranami T, Yamaura T. Th17 cells and autoimmune encephalomyelitis (EAE/MS) [J]. *Allergol Int*, 2008, 57(2): 115-120.
- [9] Liu X, Leung S, Wang C, et al. Crucial role of interleukin-7 in T helper type 17 survival and expansion in autoimmune disease [J]. *Nat Med*, 2010, 16(2): 191-197.
- [10] 邱录斌, 何东升, 廖创新, 等. 白细胞介素-17 及其受体在垂体瘤中的表达及临床意义 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2011, 32(2): 219-225.
- [11] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells [J]. *Nature*, 2006, 441(2): 235-238.
- [12] Luechakietisak P, Kasetsunthorn S. Comparison of hand-sewn and stapled in esophagogastric anastomosis after esophageal cancer resection: A prospective randomized study [J]. *J Med Assoc Thai*, 2008, 91(4): 681-685.
- [13] Raz DJ, Tedesco P, Herbella FA, et al. Side-to-side stapled intra-thoracic esophagogastric anastomosis reduces the incidence of leaks and stenosis [J]. *Dis Esophagus*, 2008, 21(1): 69-72.
- [14] Yamamoto S, Makuuchi H, Shimada H, et al. Clinical analysis of reflux esophagitis following esophagectomy with gastric tube reconstruction [J]. *J Gastroenterol*, 2007, 42(5): 342-345.

(收稿日期:2012-04-16 修回日期:2012-05-23)

(上接第 3156 页)

- [7] Korenaga D, Toh Y, Maekawa S, et al. Intra-operative measurement of the tissue blood flow for evaluating blood supply to the gastric tube for esophageal reconstruction [J]. *Hepatogastroenterology*, 1998, 45(24): 2179-2180.
- [8] Craig SR, Walker WS, Cameron EWJ, et al. A prospective randomized study comparing stapled with hand-sewn oesophagogastric anastomoses [J]. *J R Coll Surg Edinb*, 1996, 41(1): 17-19.
- [9] Hsu HH, Chen JS, Huang PM, et al. Comparison of manual and mechanical cervical esophagogastric anastomosis after esophageal resection for squamous cell carcinoma: A prospective randomized controlled trial [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 25(8): 1097-1101.

(收稿日期:2012-04-11 修回日期:2012-05-12)