

嗜酸性粒细胞水平与大疱性类天疱疮激素 应用剂量间的关系

左亚刚, 刘冰, 李丽, 晋红中, 孙秋宁

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院皮肤科, 北京 100730

通信作者: 左亚刚 电话: 010-69156393, 电子邮件: zuoyagang@263.net

摘要: 目的 探讨外周血嗜酸性粒细胞 (EOS) 水平与大疱性类天疱疮 (BP) 激素应用剂量间的关系。方法 对 82 例门诊 (33 例) 和住院 (49 例) 的未经任何治疗的 BP 患者进行回顾性分析, 记录 BP 治疗所需激素量及治疗前后外周血 EOS 的数量, 评价 EOS 水平与激素应用剂量间的相关性。结果 82 例初发 BP 患者中, EOS 增高者 69 例 (84.15%), 与正常对照 (10%) 相比, 差异具有统计学意义 ($t=1.99, P<0.001$); 44 例 BP 患者住院后经激素治疗, 病情控制前 EOS 一直处于较高水平, 病情控制后 EOS 很快恢复正常, EOS 数量与病情严重程度一致。经 Spearman 相关分析显示, EOS 水平和激素治疗的最大剂量间具有直线相关性 ($r=0.496, P<0.001$)。5 例患者应用非激素疗法, 治疗后 EOS 水平随病情好转亦随之下降。结论 EOS 水平可作为激素应用剂量的参考指标之一。

关键词: 大疱性类天疱疮; 嗜酸性粒细胞; 病情严重程度

中图分类号: R758.66 文献标志码: A 文章编号: 1000-503X(2012)02-0130-04

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2012.02.006

Correlation between Blood Eosinophil Level and Steroid Doses in Patients with Bullous Pemphigoid

ZUO Ya-gang, LIU Bing, LI Li, JIN Hong-zhong, SUN Qiu-ning

Department of Dermatology, PUMC Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZUO Ya-gang Tel: 010-69156393, E-mail: zuoyagang@263.net

ABSTRACT: Objective To evaluate the correlation between blood eosinophil (EOS) level and steroid doses in patients of bullous pemphigoid (BP). **Methods** A total of 82 untreated BP inpatients ($n=49$) and outpatients ($n=33$) were enrolled in this study. The blood EOS level and the steroid doses before and after treatment were recorded. The correlation between EOS level and steroid doses was analyzed retrospectively. **Results** EOS increased in 69 BP patients (84.15%); on the contrary, only 10% of normal controls had increased EOS ($t=1.99, P<0.001$). In 44 inpatients, the blood EOS remained high before steroid treatment, and quickly returned to normal level after the disease became stable. There was a linear correlation between EOS and steroid doses (Spearman analysis, $r=0.496, P<0.001$). In 5 patients who were treated by non-steroid approach, EOS level also declined after the disease was resolved. **Conclusion** EOS can be one of useful indicators for the application of steroids in the treatment of BP.

Key words: bullous pemphigoid; eosinophi; severity of disease

大疱性类天疱疮 (bullous pemphigoid, BP) 是一种严重的自身免疫性大疱性皮肤病, 好发于老年人, 死亡率高。临床表现为正常皮肤或红斑基础上紧张性水疱和 (或) 大疱, 病理表现为表皮下水疱, 疱液中含有大量的嗜酸性粒细胞 (eosinophil, EOS), 皮损及皮损周围正常皮肤的真皮乳头血管周围大量 EOS 及淋巴细胞浸润, 在表皮真皮结合处聚集更明显^[1-2]。在 BP 患者的血清及疱液中白介素 (interleukin, IL)-5 水平明显增高^[3-4] (IL-5 由 Th2 细胞及 EOS 分泌, 具有调节 EOS 分化、活化和存活的作用)。以上证据表明 EOS 与 BP 发病有一定的相关性。临床工作中亦发现 BP 患者血清中 EOS 数量明显增高, 但一直未引起人们的重视。为了探讨 EOS 与 BP 间的相关性, 以及 EOS 与 BP 治疗所需激素量的关系, 本研究对我院 1990 年 1 月至 2011 年 3 月住院及 2008 年 9 月至 2011 年 7 月门诊就诊的 82 例具有完整临床资料的、未经治疗的 BP 患者进行回顾性分析。

对象和方法

对象 收集 2008 年 9 月至 2011 年 7 月门诊就诊、1990 年 1 月至 2011 年 3 月我院皮肤科病房住院的、入院前未予系统性治疗的 BP 患者, 所有患者均经临床、组织病理、直接和间接免疫荧光证实, 均满足 BP 的诊断标准。共入选 144 例, 其中 56 例因资料不全、6 例因合并恶性肿瘤 (2 例食道癌、1 例肺癌、1 例肺癌合并肝癌、1 例乳腺癌、1 例胰腺癌) 未入选本研究, 实际入选的有效病例为 82 例, 其中男性 49 例、女性 33 例, 男:女为 1.48:1; 年龄 26 ~ 92 岁, 平均 (65.4 ± 23.7) 岁; 病程 2 d 至 10 年。其中门诊患者 33 例 (男性 19 例、女性 14 例)、住院患者 49 例 (男性 29 例、女性 20 例)。所有患者病程中均无哮喘、寄生虫感染、特应性皮炎、嗜酸性粒细胞增多症和高 IgE 综合征病史。正常对照组为 30 名体检正常的年龄、性别匹配的健康人群, 其中男性 16 例、女性 14 例, 平均年龄 (62.8 ± 12.5) 岁。两组在性别、年龄构成上差异无统计学意义。

方法 所有患者根据病程记录, 分析记录患者治疗的激素量 and 治疗方法, 以及 EOS 在病情不同时期的

数量。本文涉及到的激素剂量均为换算为泼尼松的剂量, 换算方法为: 5 mg 泼尼松 (泼尼松龙) ≈ 20 mg 氢化可的松 ≈ 4 mg 曲安西龙 (甲泼尼龙, 甲强龙) ≈ 0.75 mg 地塞米松 ≈ 0.8 mg 倍他米松。

统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本均数比较, 根据方差齐性结果分别采用 *t* 或 *t'* 检验, 两变量间的相关分析采用 Spearman 等级相关。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

治疗前 BP 患者外周血 EOS 数量 82 例未经系统治疗的 BP 患者 EOS 计数值为 (12.65 ± 9.99)% (正常值为 < 5%), 其中 EOS < 5% 者 13 例 (15.85%)、5% ≤ EOS ≤ 10% 者 29 例 (35.37%)、10% < EOS ≤ 20% 者 25 例 (30.49%)、20% < EOS ≤ 30% 者 7 例 (8.54%)、30% < EOS ≤ 40% 者 7 例 (8.54%)、EOS > 40% 者 1 例 (1.22%)。82 例患者中 69 例 (84.15%) EOS 计数值高于正常值, 其中以 EOS 5% ~ 10% 和 10% ~ 20% 为主, 共占 78.26%。30 名正常对照组 EOS 均值为 (3.19 ± 1.78)%, 其中 EOS 增高者 3 例 (10%), 两组 EOS 均值比较差异具有统计学意义 (*t* = 1.99, *P* < 0.001)。

激素或激素结合免疫抑制剂治疗组 EOS 变化规律

治疗前后 EOS 水平的变化: 49 例住院患者中, 44 例接受激素或激素结合免疫抑制剂治疗, 治疗前 EOS 一直处于较高水平, 其平均值为 (26.4 ± 15.1)%, 病情控制后 EOS 很快恢复正常, 其平均值为 (0.20 ± 0.01)%, 治疗前后差异具有统计学意义 (*P* < 0.001), 即 EOS 数量与病情严重程度一致。由于每例患者治疗后取血的间隔不同, 所用激素量亦有差别, 很难进行整体总结分析。故选择 1 例病情较重、激素应用剂量较高、病程较长、记录完整规律的患者进行归纳总结。该患者在治疗 26 d 内病情一直未能控制, 每日新发水疱数量超过 50 个, 激素治疗剂量从 60 mg 升至 180 mg, EOS 水平一直维持在 20% ~ 60%, 26 d 后新发水疱数量减少, EOS 亦随之下降。第 52 天时无新发水疱, EOS 降至正常 (图 1)。

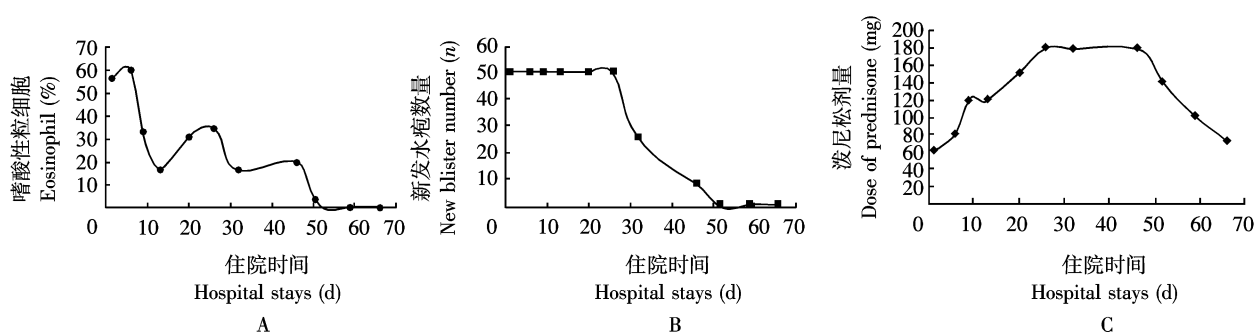


图1 患者在住院后不同时间点的嗜酸性粒细胞水平 (A)、新发水疱数量 (B) 和泼尼松剂量 (C)

Fig 1 Eosinophil level (A), number of new blisters (B), and dose of prednisone (C) at different time points in inpatients

EOS 与激素应用剂量的关系: (1) 为了探讨 EOS 的数量能否预测激素的应用剂量, 对激素应用最高剂量超过 90 mg 和低于 90 mg 的患者进行了分类总结, 在最高剂量超过 90mg 的 21 例患者中, EOS 的平均值为 22.8%, 高于激素剂量低于 90 mg 的 23 例患者 (其 EOS 均值为 14.3%) ($P < 0.05$)。 (2) 采用直线相关分析方法对激素应用最高剂量和 EOS 的最大值进行统计分析, 从另一角度进行验证。经 Spearman 相关分析显示, $r = 0.496$, $P < 0.001$, 差异具有统计学意义, EOS 和激素治疗的最大剂量存在直线相关性关系, 即 EOS 越高, 治疗所需的最大激素量越高。

非激素治疗组 EOS 变化规律 入院后 5 例患者经非激素治疗, 包括氨苯砞 2 例、雷公藤多甙 2 例、米诺环素胶囊结合烟酰胺 1 例, 治疗前 EOS 均值为 10.7%, 病情控制后降至正常, 其均值为 1.98%, 治疗前后比较差异具有统计学意义 ($t = 2.776$, $P < 0.05$)。

激素治疗组和非激素治疗组治疗前 EOS 水平 44 例接受激素或激素结合免疫抑制剂治疗的患者治疗前 EOS 的均值为 $(26.4 \pm 15.1)\%$, 5 例接受非激素疗法的患者治疗前 EOS 的均值为 10.7%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

讨 论

EOS 与大疱性类天疱疮间的关系一直是业内人士关心的热点。文献报道 EOS 与 BP 间有相关性^[5]。BP 患者组织中存在大量的 EOS 浸润, 提示 EOS 可能在水疱形成过程中发挥重要作用。其作用机制与下列因素有关: EOS 通过释放导致组织损伤的细胞因子发挥作用, 主要围绕在 EOS 趋化和激活环节, 如 IL-5、IL-16、IL-17 和 EOS 趋化因子^[6-7]。在真皮浅层散在 EOS 浸润, 在疱液中 EOS 含量更高, 疱液和

血清中均含有高浓度的 EOS 阳离子蛋白和主要碱性蛋白^[8]; 同时, EOS 释放基质金属蛋白酶、弹性蛋白酶和白明胶酶可进一步加重组织损伤^[6]。EOS 产生的白明胶酶能裂解重组的 BP180 蛋白胞外域, 为 EOS 参与水疱形成提供了最直接的证据^[9]。在 BP 患者皮损内的 EOS 强烈表达组织因子^[10], 而组织因子是 BP 致病的关键环节^[11]。种种证据表明 EOS 在 BP 大疱形成过程中发挥重要作用。然而, 国内关于 EOS 与 BP 严重程度间的报道鲜见。

为了证实 EOS 在 BP 发病中的变化规律, 探讨 EOS 在 BP 发病中的作用, 本研究对在我院就诊的 BP 患者进行回顾性分析, 旨在发现能证实两者关系的最基本的基于临床资料的证据。本研究未采用 EOS 绝对值而采用相对值, 原因是大部分 BP 患者外周血白细胞总数升高 (创面破溃伴感染、应激反应等), 即使 EOS 相对值正常, 但其绝对值也会出现明显上升。为了排除白细胞总数对 EOS 的影响, 本研究未采用其绝对值作为评价指标, 文献报道亦采用相对值作为评价指标^[3]。本研究显示 EOS 增多出现在大多数的 BP 患者, 在未经系统治疗的患者高达 84.15%, 此结果比国外报道^[5]的稍高。

本研究绝大多数患者采用激素或激素结合免疫抑制剂治疗, 病情控制前 EOS 一直处于较高水平, 随着病情好转 EOS 恢复至正常水平, 提示 EOS 数量与病情严重程度一致。仅 5 例住院患者接受非激素治疗, 包括氨苯砞、雷公藤多甙、米诺环素胶囊结合烟酰胺治疗, 疾病控制前所有患者 EOS 均增高, 疾病控制后降至正常。提示 EOS 下降并非只在激素或免疫抑制剂治疗的患者, 即使使用其他治疗手段, 当病情控制后其 EOS 的水平也会相应下降。在激素和免疫抑制剂治疗组, EOS 变化过程与水疱变化过程一致。在疾病未得到控制前, 水疱数量越多, EOS 数量亦越多, 当病情控制, 新发水疱数量减少后, EOS 随之下降, 无新发

水疱时, EOS 多趋于正常。此外, 激素或激素结合免疫抑制剂治疗组 EOS 数量明显高于非激素治疗组, 也从另一个侧面说明, 当患者 EOS 水平不太高时, 可选择非激素疗法, 相反, 当患者 EOS 明显高于正常水平, 建议采用激素治疗。此研究结果与国外文献报道^[6]一致。此结果证实 EOS 的水平与病情轻重相一致, 与选择药物类型无关。

为了探讨 EOS 的数量能否预测激素的应用剂量, 本研究分别采用两组比较的 *t* 检验和直线相关分析进行验证。将激素应用最高剂量超过 90 mg 和低于 90 mg 的患者进行了分组 [以 90 mg 作为分界标准是因为在 BP 等大疱性疾病治疗中, 以 1.5 mg/kg (以 60 kg 体重计为 90 mg) 作为大剂量激素的应用剂量]。结果显示超过 90 mg 的治疗组 EOS 水平明显高于低于 90mg 的治疗组。此外, 用直线相关分析得出了相似的结论, 结果显示 EOS 和激素治疗最高剂量间存在相关关系, 即 EOS 水平越高, 激素治疗的最高剂量越高, 提示患者外周血 EOS 的水平可预测该患者所需激素的大致剂量。

近年来, 抗 BP180 抗体和抗 BP180NC16A 抗体检测已有商品化的试剂盒供应, 两者均与 BP 患者病情的严重程度相关^[1,12], 但在无条件开展抗体检测的单位, 可通过检测外周血 EOS 水平判断病情的严重程度及指导激素应用剂量。

本研究的局限性: (1) 本研究只评价了激素应用的最大剂量, 而未对免疫抑制剂的应用情况进行分析。因为很多患者在治疗的不同时期采用了不同的治疗方案, 很难把二者截然分开。另外免疫抑制剂种类繁多, 且无等量换算方法。(2) 在既往的研究报道中, 多数是以水疱的数量和累及面积来衡量疾病的严重程度^[13], 本研究部分病例不能完全再现患者入院时的严重程度, 故未能从临床角度 (如水疱的多少、皮损受累面积等) 评价患者病情的严重程度。(3) 未能对抗 BP180 抗体的水平与 EOS 的关系进行探讨。因为在早期的大多数病历中无抗 BP180 抗体的检测记录。(4) 病例例数限制。

综上, 本研究揭示了 EOS 在 BP 疾病发生、发展过程中的变化规律, 提示 EOS 可作为激素应用剂量的参考指标之一。

参 考 文 献

- [1] Ujii H, Nishie W, Shimizu H. Pathogenesis of bullous pemphigoid [J]. *Dermatol Clin*, 2011, 29(3):439-446.
- [2] Wong MM, Giudice GJ, Fairley JA. Autoimmunity in bullous pemphigoid [J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2009, 144(4):411-421.
- [3] Gounni Abdelilah S, Wellemans V, Agouli M, et al. Increased expression of Th2-associated chemokines in bullous pemphigoid disease. Role of eosinophils in the production and release of these chemokines [J]. *Clin Immunol*, 2006, 120(2):220-231.
- [4] Engineer L, Bhol K, Kumari S, et al. Bullous pemphigoid: interaction of interleukin 5, anti-basement membrane zone antibodies and eosinophils. A preliminary observation [J]. *Cytokine*, 2001, 13(1):32-38.
- [5] Bernard P, Venot J, Constant F, et al. Blood eosinophilia as a severity marker for bullous pemphigoid [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1987, 16(4):879-881.
- [6] Cugno M, Tedeschi A, Asero R, et al. Skin autoimmunity and blood coagulation [J]. *Autoimmunity*, 2010, 43(2):189-194.
- [7] Toosi S, Bystryk JC. Potential role of interleukin-17 in the pathogenesis of bullous pemphigoid [J]. *Med Hypotheses*, 2010, 74(4):727-728.
- [8] Simon D, Hoesli S, Roth N, et al. Eosinophil extracellular DNA traps in skin diseases [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(1):194-199.
- [9] Stähle-Bäckdahl M, Inoue M, Giudice GJ, et al. 92-kD gelatinase is produced by eosinophils at the site of blister formation in bullous pemphigoid and cleaves the extracellular domain of recombinant 180-kD bullous pemphigoid autoantigen [J]. *J Clin Invest*, 1994, 93(5):2022-2030.
- [10] Marzano AV, Tedeschi A, Berti E, et al. Activation of coagulation in bullous pemphigoid and other eosinophil-related inflammatory skin diseases [J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 165(1):44-50.
- [11] Cugno M, Tedeschi A, Asero R, et al. Skin autoimmunity and blood coagulation [J]. *Autoimmunity*, 2010, 43(2):189-194.
- [12] Feng S, Wu Q, Jin P, et al. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid [J]. *Int J Dermatol*, 2008, 47(3):225-228.
- [13] Tsuji-Abe Y, Akiyama M, Yamanaka Y, et al. Correlation of clinical severity and ELISA indices for the NC16A domain of BP180 measured using BP180 ELISA kit in bullous pemphigoid [J]. *J Dermatol Sci*, 2005, 37(3):145-149.

[1] Ujii H, Nishie W, Shimizu H. Pathogenesis of bullous

(收稿日期: 2011-10-16)