

# 免疫球蛋白对川崎病患儿 一氧化氮及白细胞介素-6 的影响\*

余振东, 吴波, 杨虹, 刘为敏, 张双船

(北京大学深圳医院免疫科, 518036)

**[摘要]** 目的: 了解一氧化氮(NO)、白细胞介素-6(IL-6)在静脉滴注免疫球蛋白(IVIG)治疗川崎病(KD)患儿中的作用及意义。方法: 收集 38 例川崎病患儿, 用 IVIG 治疗前、治疗 3 d 后血液、尿液标本, 以 30 例正常体检同龄儿童作对照; 以酶联免疫吸附法测定血清及尿液中 NO、IL-6 水平。结果: 治疗前 KD 急性期患儿血清及尿液 NO、IL-6 较对照组显著增高, 经 IVIG 治疗后, KD 患儿血清 NO、IL-6 及尿液 IL-6 含量较治疗前显著降低, 尿液 NO 含量无显著变化。结论: KD 患儿急性期经 IVIG 治疗后, 通过抑制 NO、IL-6 等递质的产生, 从而减轻炎症损害, 使患儿迅速恢复。

**[关键词]** 免疫球蛋白; 川崎病; 一氧化氮; 白细胞介素-6

**[中图分类号]** R979.5; R725.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2004)05-0301-02

## Effect on Producing of NO and IL-6 by IVIG Treatment in Patients with Kawasaki Disease

YU Zhen-dong, WU Bo, YANG Hong, LIU Wei-min, ZHANG Shuang-chuan (*Department of Immunology, Shenzhen Hospital, Beijing University, Shenzhen 518036, China*)

**ABSTRACT Objective:** To find the producing effects on nitric oxide (NO) and interleukin-6 (IL-6) in patients with Kawasaki disease (KD) by intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment. **Methods:** Blood and urine samples were collected from 38 patients with KD before IVIG treatment and 3 days later after the treatment. There were 30 age-matched healthy controls in the study. Serum and urinary NO, IL-6 were measured by ELISA. **Results:** Patients with KD had higher levels of NO and IL-6 than the healthy controls. Serum NO, IL-6, and urinary IL-6 levels significantly decreased after IVIG treatment. The urinary NO levels had no significant change after the treatment. **Conclusion:** IVIG may inhibit the producing of NO, IL-6 in patients with KD which mediate inflammation responses.

**KEY WORDS** Immunoglobulin; Kawasaki disease; Nitric oxygen; Interleukin-6

川崎病(Kawasaki disease, KD)又称黏膜皮肤淋巴结综合征(muco-cutaneous lymph node syndrome, MCLS),是儿童常见的自身免疫性血管炎,其机制不清<sup>[1]</sup>,部分患儿可发生心包炎、心肌炎、心力衰竭、心律失常、冠状动脉病变等严重心血管病变。自静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)治疗该病以来,其心血管并发症发生率大大降低,但其作用机制不详。1999~2002年,笔者通过检测川崎病患儿 IVIG 治疗前、后血清及尿液一氧化氮(NO)、白细胞介素-6(IL-6)等的水平,以探讨 NO、IL-6 在免疫球蛋白治疗川崎病患儿过程中的作用。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 在我院住院 KD 患儿 38 例,均符合日本川崎病研究委员会第 4 次修订标准。其中男 22 例,女 16 例,年龄 8 个月~6 岁,平均 4.2 岁;对照组为体

师,硕士,主要从事临床检验和免疫工作。

检正常,年龄相仿 30 例儿童,平均年龄(3.4 ± 0.5)岁。

**1.2 治疗方法** 治疗组 38 例给予 IVIG(深圳市卫武光明生物制品有限公司,批准文号:国药准字 S19994017)加阿司匹林肠溶片(江苏徐州平光制药有限公司,批准文号:国药准字 H32026317)。IVIG 用法为 100~200 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, qd, 静脉滴注,连用 4~5 d,阿司匹林用量为发热期 50~80 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 热退后为改为 3~5 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, po, qd, 连用 14 d。对照组 30 例,不给予任何药物。

**1.3 检测指标与方法** 在 KD 患儿治疗前以及经 IVIG 治疗 3 d 后采集静脉血并留取尿液标本,所有标本立即分离保存在 -70℃ 冰箱。NO 的检测采用 ELISA 法,试剂为美国 Assay Designs 公司提供;IL-6 的检测采用 ELISA 法,试剂为法国 Diaclone 公司提供;BUN 试剂为英国 RanDox 公司提供;肌酐试剂为上海复星长征医学科学有限公司提供。尿液 NO、IL-6 的含量分别以 mmol · (mol · Ccr)<sup>-1</sup>、pg · (mg · Ccr)<sup>-1</sup> 表

**[收稿日期]** 2003-09-10 **[修回日期]** 2003-10-15

**[基金项目]** 深圳市卫生局科技项目(基金编号: 200304129)

**[作者简介]** 余振东(1966-),男,湖北黄梅人,主管技

示, Ccr(creatinine clearance) 计算方法按文献[2,3]进行。

**1.4 统计学方法** 检测结果以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 SPSS11.5 软件统计分析。

## 2 结果

治疗组 IVIG 治疗前、后 KD 患儿血清和尿液 NO、IL-6 测定结果与对照组比较, 见表 1。由表 1 可见, KD

患儿急性期血清 NO、IL-6 水平显著高于对照组 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ), 经 IVIG 治疗后, 血清 NO、IL-6 水平较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ )。由表 1 可见, KD 患儿急性期尿液 NO、IL-6 水平较对照组显著升高 ( $P < 0.01$ ), 经 IVIG 治疗后, 尿液 IL-6 水平较治疗前显著降低, 而 NO 含量则无显著变化 ( $P > 0.05$ )。

表 1 治疗组治疗前后血清和尿液 NO、IL-6 测定结果与对照组比较

项目	例数	血清		尿液	
		NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-6/ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$	NO/ $\mu\text{mol} \cdot (\text{mmol} \cdot \text{Ccr})^{-1}$	IL-6/ $\text{pg} \cdot (\text{mmol} \cdot \text{Ccr})^{-1}$
治疗组	38				
治疗前		152.3 ± 18.	102.3 ± 83.	437.2 ± 243.8 <sup>*2</sup>	152.3 ± 68.
治疗后		2 <sup>*1*3</sup> 43.8 ± 8.3	1 <sup>*2*3</sup> 30.2 ± 27.9	401.6 ± 30.5	4 <sup>*2*3</sup> 37.6 ± 34.1
对照组	30	38.6 ± 7.2	2.7 ± 0.8	192.1 ± 27.7	19.5 ± 8.2

注: 与对照组比较, <sup>\*1</sup> $P < 0.05$ , <sup>\*2</sup> $P < 0.01$ ; 与治疗前比较, <sup>\*3</sup> $P < 0.05$

## 3 讨论

KD 是一种以全身血管炎为主要病理的急性发热性炎症性小儿疾病, 1967 年日本川崎富作首次报道, 本病可引起严重心血管病变, 近年发病增多。KD 病因尚未明确, 本病在急性期存在明显免疫失调, 早期及时适当治疗, 可使患儿逐渐康复。研究表明早期静脉输入 IVIG 加口服阿司匹林治疗可降低 KD 冠状动脉瘤的发生率。IVIG 治疗 KD 的作用机制尚未完全明确, 可能有以下几个方面: ①大剂量免疫球蛋白中含有抗内皮细胞或中性粒细胞等自身抗体; ②刺激低亲和力 FcIgG 受体; ③抑制细胞因子诱发的内皮细胞活化; ④中和致病因子或毒素; ⑤结合补体活化产物和阻止补体介导组织的损伤。NO 在宿主防卫与炎症反应中起着重要作用, 近年来大量研究资料表明, NO 生成过多及一氧化氮合酶 (iNOS) 表达增加对心血管系统有显著的损伤作用。对于 KD 患儿血清 NO 增高的原因, Osorio 等<sup>[4]</sup>认为, KD 患儿经由尿液排出 NO 减少, 从而导致血液 NO 含量上升; Wang 等<sup>[5]</sup>则观察到 KD 患儿经 IVIG 治疗后, 由于 IVIG 抑制血液中 MNCS 的 iNOS 从而导致血液中 NO 含量下降, 而尿液 NO 含量无变化, 因此他认为这是由于 KD 患儿体内 NO 产生过多导致 NO 含量增高。笔者观察发现, KD 患儿经 IVIG 治疗后血清中 NO 显著下降, 而尿液中 NO 含量无显著变化, 与 Wang 等<sup>[5]</sup>的研究一致。Schussler 等<sup>[6]</sup>还发现 IVIG 能减少 NO 的产生及防止血栓形成。IL-6 是 KD 急性期血管炎症变化的重要介质, 在 KD 发病机制中起重要作用。Gupta 等<sup>[7]</sup>认为 IVIG 治疗 KD 患儿后, IL-6 水平的下降, 导致急性时相蛋白含量减少, 降低对组织的损伤, 从而减轻 KD 患儿发热、炎症等临床

症状。笔者同时观察到 KD 患儿急性期尿液 IL-6 含量显著升高, 与 Ohta 等<sup>[8]</sup>报道一致。Ohta 等认为, 通过检测尿液 IL-6 水平可作为监测 KD 患儿肾脏功能的重要指标。

综上所述, 在 KD 急性期, 经 IVIG 治疗可抑制患儿体内 NO、IL-6 等炎性递质的产生, 从而减轻炎症损害, 取得较好疗效。

### [参考文献]

- [1] Kim D S, Han B H, Lee S K, *et al.* Evidence for selection of 11 amino acid CDR<sub>3</sub> dominans in N kappa III derived immunoglobulin light in Kawasaki disease [J]. *Scand J Rheumatol*, 1997, 26(5): 350-354.
- [2] Ajayi A A. Estimation of creatinine clearance from serum creatinine; utility of the cockroft and gault equation in nigerian patients [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991, 40(4): 429-431.
- [3] Waller D G, Fleming J S, Ramsey B, *et al.* The accuracy of creatinine clearance with and without urine collection as a measure of glomerular filtration rate [J]. *Postgrad Med*, 1991, 67(783): 42-46.
- [4] Osorio J C, Xu X, Vogel T, *et al.* Plasma nitrate accumulation during the development of pacing-induced dilated cardiac myopathy in conscious dogs is due to renal impairment [J]. *Nitric Oxide*, 2001, 5(1): 7-17.
- [5] Wang C L, Wu T Y, Li C J, *et al.* Decreased nitric oxide production after intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease [J]. *J Pediatr*, 2002, 141(4): 560-565.
- [6] Schussler O, Lantoine F, Devynck M A, *et al.* Human immunoglobulins inhibit thrombin-induced Ca<sup>2+</sup> movements and nitric oxide production in endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(43): 26473-26476.

- [7] Gupta M, Noel G J, Schaefer M, *et al.* Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood of normal children and its implication in Kawasaki disease treatment [J]. *J Clin Immunol*, 2001,21(3):193 – 199.
- [8] Ohta K, Seno A, Shintani N, *et al.* Increased levels of urinary interleukin-6 in Kawasaki disease [ J ]. *Eur J Pediatr*, 1993,152(8):647 – 649.