

# 幽门螺杆菌感染对慢性荨麻疹患者外周血 $\gamma$ -干扰素和白细胞介素-4的调控机制

王鲁梅 卢婉娇 莫瑞玲 张斌 李俊杰

**【摘要】目的** 探讨并发幽门螺杆菌感染的慢性荨麻疹患者外周血 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )和白细胞介素-4(IL-4)的调控机制。**方法** 随机选取2014年7月至2015年5月于本院就诊且具有较为典型临床表现的慢性荨麻疹患者共70例,选择同期于本院体检的50例健康人为对照组;筛选抗-Hp阴性和抗-Hp阳性患者,采用ELISA法检测其外周血IFN- $\gamma$ 和IL-4水平。**结果** 慢性荨麻疹患者与对照组患者抗-Hp阳性率存在较大差异;对照组患者中抗-Hp阳性和抗-Hp阴性者IFN- $\gamma$ 水平差异无统计学意义。慢性荨麻疹患者组中抗-Hp阳性患者IFN- $\gamma$ 和IL-4水平分别为( $298.74 \pm 35.46$ ) pg/ml和( $251.31 \pm 29.98$ ) pg/ml,低于抗-Hp阴性患者的( $322.45 \pm 50.02$ ) pg/ml和( $214.45 \pm 51.01$ ) pg/ml,差异均具有统计学意义( $t = 1.734, P = 0.034, t = 3.569, P = 0.028$ );慢性荨麻疹患者IFN- $\gamma$ 及IL-4水平为( $122.74 \pm 81.36$ ) pg/ml和( $297.12 \pm 79.14$ ) pg/ml,对照组患者分别为( $89.46 \pm 34.56$ ) pg/ml和( $1512.12 \pm 151.24$ ) pg/ml,差异具有统计学意义( $t = 2.374, P = 0.016, t = 1.072, P = 0.034$ )。**结论** 幽门螺杆菌感染对慢性荨麻疹患者外周血单个核细胞产生IFN- $\gamma$ 和IL-4具有调控作用,可以导致Th细胞亚群失衡,进而导致患者免疫功能异常程度加重。

**【关键词】** 幽门螺杆菌; 慢性荨麻疹;  $\gamma$ -干扰素; 白细胞介素-4

**Regulatory mechanism of *Helicobacter pylori* infection on peripheral interferon gamma and interleukin-4 in peripheral blood of patients with chronic urticaria** Wang Lumei, Lu Wanjiao, Mo Ruiling, Zhang Bin, Li Junjie. Department of Dermatology, Dongguan People's Hospital, Guangdong 523029, China  
Corresponding author: Li Junjie, Email: wanglumei120@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the regulatory mechanism of interferon gamma and interleukin-4 in peripheral blood of patients with chronic urticaria complicated by *Helicobacter pylori* infection. **Methods** Total of 70 patients with typical clinical manifestations of chronic urticaria from July 2014 to May 2015 in our hospital were selected, randomly. While 50 healthy people were collected in the same period as control group. The levels of IFN- $\gamma$  and IL-4 were detected by ELISA after screening of patients with anti-Hp negative and anti-Hp positive. **Results** The anti-Hp positive rate of patients with chronic urticaria were significantly different from that in the control group. The levels of IFN- $\gamma$  between anti-Hp positive and anti-Hp negative in patients of the control group were with no significant differences. The levels of IFN- $\gamma$  and IL-4 in anti-Hp positive patients with chronic urticaria were ( $298.74 \pm 35.46$ ) pg/ml and ( $251.31 \pm 29.98$ ) pg/ml, respectively, significantly lower than those in anti-Hp negative patients, which were ( $322.45 \pm 50.02$ ) pg/ml and ( $214.45 \pm 51.01$ ) pg/ml ( $t = 1.734, P = 0.034; t = 3.569, P = 0.028$ ). The levels of IFN- $\gamma$  and IL-4 in patients with chronic urticaria were ( $122.74 \pm 81.36$ ) pg/ml and ( $297.12 \pm 79.14$ ) pg/ml, significantly higher than those in the control group, which were ( $89.46 \pm 34.56$ ) pg/ml and ( $1512.12 \pm 151.24$ ) pg/ml, with significant differences ( $t = 2.374, P = 0.016; t = 1.072, P = 0.034$ ). **Conclusions** IFN- $\gamma$  and IL-4 could regulate the activity of chronic urticaria in peripheral blood mononuclear cells of patients with Hp infection, and could cause the imbalance of Th cell subsets, which leading to the immune function of patients with abnormal severity.

**【Key words】** *Helicobacter pylori*; Chronic urticaria; Interferon gamma; Interleukin-4

慢性荨麻疹为一种常见的皮肤病<sup>[1]</sup>，近年来慢性荨麻疹患者幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*, Hp）感染率较高，即慢性荨麻疹和幽门螺杆菌感染关系密切<sup>[2-3]</sup>，幽门螺杆菌感染对慢性荨麻疹患者外周血单个核细胞产生IFN- $\gamma$ 和IL-4可能具有一定的调控作用，当Hp消除以后，大多数患者的症状和体征即随之消退<sup>[4]</sup>。Hp感染可能为触发慢性荨麻疹的重要因素之一。Hp是一种螺旋状革兰阴性杆菌，是慢性活动性胃炎的主要致病因子，Hp感染虽然发生在局部但依然可被宿主识别，从而导致全身性的免疫反应<sup>[5]</sup>。有研究发现Hp抗原能够进入血液循环，导致全身免疫反应<sup>[6-7]</sup>；已有体外实验证实Hp感染能够导致人外周血核细胞分泌IFN- $\gamma$ 和IL-4等细胞因子的活动加快，故推测Hp感染后，会导致机体IFN- $\gamma$ 和IL-4水平失衡而致病<sup>[8]</sup>。本研究通过比较慢性荨麻疹患者和健康人血清当抗-Hp的阳性率，检测Hp阳性及Hp阴性慢性荨麻疹患者血清中Th1型细胞因子IFN- $\gamma$ 和Th2型细胞因子IL-4水平，探讨了Hp感染与慢性荨麻疹的相关性，初步探讨HP感染对于慢性荨麻疹患者的IFN- $\gamma$ 和IL-4调控机制，现报道如下。

资料和方法

一、一般资料

随机选取2014年7月至2015年5月于本院就诊且均有较为典型临床表现，即风团损害反复发作，出现皮疹块，局部皮肤发痒或有麻刺感、剧痒或灼热感，以及病程约为6周，有反复发作病史的慢性荨麻疹患者共70例，其中男性35例，女性35例，年龄20~70岁，平均年龄43岁，病程为3个月~40年，平均病程为9.24年。选择同期于本院体检的且无荨麻疹病史的健康人50例为对照组，其中男性24例、女性26例年龄，年龄20~60岁，平均年龄34岁。两组研究对象的性别和年龄等基本资料差异均无统计学意义，具有可比性。本研究获本院伦理委

员会批准，均由患者或近亲属对研究方案签署知情同意书。

二、方法

1. 于70例患有慢性荨麻疹的患者中随机抽取抗-Hp阳性和抗-Hp阴性患者各20例，于对照组中随机抽取抗-Hp阳性和抗-Hp阴性者各15例，采集被测者的外周静脉血10 ml，取5 ml作为待测血清，2 000 r/min、离心20 min（离心半径r = 14 cm），放入冰箱中储存，余5 ml使用肝素抗凝以作为外周全血标本，-20℃冻存、待检。

2. IL-4和IFN- $\gamma$ 的检测：严格按照IL-4、IFN- $\gamma$  ELISA试剂盒的操作方法<sup>[9]</sup>，并采用ELISA法。最终的吸光度（A）值应为所测出的A值减去零孔A值。以标准品的浓度为横坐标，A值为纵坐标，建立坐标系，并用平滑线连接各个坐标点，即可通过标准曲线快速查出所需数据。

三、统计学处理

应用SPSS 20.0软件进行统计学分析，患者血清中IFN- $\gamma$ 和IL-4水平为计量资料且呈正态分布，计量数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间的比较采用成组设计资料t检测；其余为计数资料，采用 $\chi^2$ 检验、Fisher确切概率检测或非参数检验。以P < 0.05为差异具有统计学意义。

结 果

一、慢性荨麻疹患者与对照组中抗-Hp调查结果

在筛选抗-Hp过程中，发现慢性荨麻疹患者与对照组抗-Hp阳性率分别为69%和42%，差异具有统计学意义（ $\chi^2 = 2.75$ 、P = 0.024）。

二、对照组与慢性荨麻疹患者组血清IL-4和IFN- $\gamma$ 的表达

当伴有Hp感染时，患者组血清IL-4水平显著对照组，而IFN- $\gamma$ 显著低于对照组（P均< 0.05），详见表1。

表1 对照组与荨麻疹患者组血清 IL-4 和 IFN- $\gamma$  的水平（ $\bar{x} \pm s$ , pg/ml）

组别	例数	IFN- $\gamma$	IL-4
对照组	30	1512.12 $\pm$ 151.24	89.46 $\pm$ 34.56
荨麻疹患者组	40	297.12 $\pm$ 79.14	122.74 $\pm$ 81.36
t值		-2.210	26.450
P值		0.017	0.016

### 三、抗-Hp阳性与抗-Hp阴性荨麻疹患者血清IL-4和IFN- $\gamma$ 的表达

患者组中抗-Hp阳性患者血清IL-4水平显著高于抗-Hp阴性患者 ( $P < 0.05$ )，抗-Hp阴性患者血清IFN- $\gamma$ 水平高于抗-Hp阳性患者，差异具有统计学意义 ( $P$ 均  $< 0.05$ )，详见表2。

### 四、对照组中抗-Hp阳性与抗-Hp阴性者血清IL-4和IFN- $\gamma$ 的表达

当患者伴有Hp感染时，对照组研究对象产生IFN- $\gamma$ 、IL-4，但IFN- $\gamma$ 、IL-4的水平在抗-Hp阳性者与抗-Hp阴性者中差异无统计学意义，详见表3。

## 讨 论

慢性荨麻疹为一种通过活化后的肥大和嗜碱性粒细胞释放组胺，合成分泌细胞因子、化学介质，引起红斑风团反应的皮肤科疾病之一，能严重影响患者生活质量<sup>[10-11]</sup>。很多学者认为慢性荨麻疹具有特发性，是因其病因至今仍然难找出。但最近有学者提出Hp感染与其有一定的相关性。现有资料显示，慢性荨麻疹患者较健康人更易感染Hp，部分患者皮肤症状可在根除Hp后消退<sup>[12]</sup>。Hp是慢性细菌感染中最常见的一种具有高度选择性致病菌，会引起被感染者的细胞免疫及体液免疫。而因Hp有很强的环境适应力，被感染者对其产生的免疫反应会受到抑制，故Hp不仅不能被清除，能长期存活于被感染者体内，而且能导致被感染者免疫的平衡遭到破坏<sup>[13-15]</sup>。近几年，关于慢性荨麻疹发病机制已经取得了很大的进展，大多数人认为荨麻疹的发病机制分为超敏和非超敏反应，其中IgE

依赖的超敏反应是慢性荨麻疹的主要发病机制。有学者提出Th1/Th2功能失调和过敏性皮肤病存在很大关系。Th1细胞是一种能分泌IL-12、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 等细胞因子的细胞，而Th2细胞则主要分泌IL-4、IL-5、IL-6、IL-13等细胞因子。两者之间通过分泌不同的细胞因子，使细胞因子实现不同的不同生物学效应，IL-4可与IL-3协同刺激细胞生长及释放组胺，对促发过敏反应形成有着很重要作用；而IFN- $\gamma$ 可抑制IL-4 mRNA的表达及蛋白合成，并能拮抗IL-4的以上作用，抑制过度的Th2反应以此来实现相互制约与调节。机体在正常的生理状况下，Th1、Th2细胞间是处于动态平衡中的。但如果Th1/Th2平衡态遭到破坏，会导致两类细胞因子失去相互制约调节的作用，一旦机体处于Th1/Th2占优势的状态，机体的免疫应答会产生偏离，从而机体导致过敏的产生，这便是Hp感染致病的细胞免疫机制<sup>[16-18]</sup>。随着对Th1/Th2研究的深入，目前国内外学者是以通过检测IFN- $\gamma$ 或IL-4等因子的含量来间接判断Th1/Th2水平，并有结果表明慢性荨麻疹患者中存在Th1/Th2的失衡<sup>[19-20]</sup>。国内如孙仁山、蔡涛等学者也提出Th2细胞因子IL-4在慢性特发性荨麻疹发病中有可能发挥出一定的作用<sup>[21-22]</sup>。有学者指出慢性荨麻疹由于Th2的优势应答，Hp感染可通过使机体Th1/Th2失衡，致使Th2免疫应答漂移，其在慢性荨麻疹发病中有着较大的作用<sup>[23-25]</sup>。

本研究通过比较慢性荨麻疹患者和正常人血清当中抗-Hp的阳性率，在筛选Hp抗体阴性和阳性对象的过程中，发现患慢性荨麻疹患者抗-Hp阳性的比率要显著高于正常组，表明Hp感染对慢性荨麻疹患病具有一定的影响。在Hp刺激下，Hp可刺

表2 慢性荨麻疹患者抗-Hp阳性与抗-Hp阴性患者血清IL-4和IFN- $\gamma$ 的水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IFN- $\gamma$ (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)
抗-Hp阳性组	20	298.74 $\pm$ 35.46	251.31 $\pm$ 29.98
抗-Hp阴性组	20	322.45 $\pm$ 50.02	214.45 $\pm$ 51.01
t值		-1.120	-2.150
P值		0.034	0.028

表3 对照组患者中抗-Hp阳性的与抗-Hp阴性者血清IL-4和IFN- $\gamma$ 的水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IFN- $\gamma$ (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)
抗-Hp阳性者	15	345.33 $\pm$ 52.01	22.45 $\pm$ 5.12
抗-Hp阴性者	15	341.51 $\pm$ 49.12	19.65 $\pm$ 8.41
t值		-0.180	-2.210
P值		0.033	0.028



激正常组产生IFN- $\gamma$ , 且抗Hp阳性者与抗Hp阴性者产生IFN- $\gamma$ 的水平差别较小, 仅测出少量的IL-4。由此推测, Hp感染可激活抗-Hp阳性的慢性荨麻疹患者单核血细胞, 让Th1/Th2失衡, 使Th2应答漂移, 导致Th2细胞分泌的IL-4增加, 而导致了慢性荨麻疹症状的发生。

综上, Hp感染和慢性荨麻疹存在一定的调控机制, 幽门螺杆菌感染对慢性荨麻疹患者外周血单个核细胞产生IFN- $\gamma$ 和IL-4具有调控作用, 可以导致Th细胞亚群失衡, 进而使患者免疫功能异常程度加重。但本研尚不能证明HP感染能通过对机体中IFN- $\gamma$ 、IL-4水平的调控直接导致慢性荨麻疹的发病。

### 参 考 文 献

- [1] 赵寒冰, 张永宏. 幽门螺杆菌感染与慢性荨麻疹的相关性研究[C]. 贵州省医学会消化及内镜学分会学术大会, 2014, 109(3): 113-114.
- [2] Anliker MD, Wüthrich B. Chronic urticaria to atorvastatin[J]. Allergy, 2002, 57(4): 366-366.
- [3] Hein R. Chronic urticaria: impact of allergic inflammation[J]. Allergy, 2002, 57(5): 19-24.
- [4] Fine LM, Bernstein JA. Guideline of chronic urticaria beyond[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2016, 8(5): 396-403.
- [5] Sussman G, Hébert J, Gulliver W, et al. Insights and advances in chronic urticaria: a Canadian perspective[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2015, 11(1): 7.
- [6] Powell RJ, Leech SC, Till S, et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema[J]. Clin Exp Allergy, 2015, 45(3): 547-548.
- [7] Quirk SK, Rainwater E, Shure AK, et al. Vitamin D in atopic dermatitis, chronic urticaria and allergic contact dermatitis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2016, 12(8): 839-847.
- [8] Vita D, Passalacqua G, Caminiti L, et al. Successful combined therapy for refractory chronic urticaria in a 10-year-old boy[J]. Allergy, 2004, 59(9): 1021-1022.
- [9] 张文林, 张建军, 姚明荣, 等. 停跳与不停跳体外循环手术T-淋巴细胞IL-4、IL-7、IFN- $\gamma$ 表达的对比分析[J]. 中国医学创新, 2014, 9(4): 14-16.
- [10] Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, et al. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria[J]. Allergy, 2005, 60(2): 256-258.
- [11] Heng JK, Li JK, Toh MP, et al. A study of treatment adherence and quality of life among adults with chronic urticaria in Singapore[J]. Asia Pac Allergy, 2015, 5(4): 197-202.
- [12] Vena GA, Cassano N, Marzano AV, et al. The role of platelets in chronic urticaria[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2016, 169(2): 71-79.
- [13] Vietri J, Turner SJ, Tian H, et al. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2015, 115(4): 306-311.
- [14] Trinh HKT, Pham DL, Ban GY, et al. Altered systemic adipokines in patients with chronic urticaria[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2016, 171(2): 102-110.
- [15] Azkur D, Civelek E, Toyran M, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria[J]. Allergy Asthma Proc, 2016, 37(6): 450-457.
- [16] Wu CH, Ardenjones MR, Eren E, et al. An observational study of the diagnosis and management of chronic urticaria in the UK[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2015, 167(1): 1-8.
- [17] Lee SJ, Ha EK, Jee HM, et al. Prevalence and risk factors of urticaria with a focus on chronic urticaria in children[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2017, 9(3): 212-219.
- [18] Har D, Patel S, Khan DA. Outcomes of using omalizumab for more than 1 year in refractory chronic urticaria[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2015, 115(2): 126-129.
- [19] Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016, 116(4): 344-348.
- [20] Jagodzinska J, Polaniak R, Birkner E, et al. Analysis of circulating vascular endothelial growth factor and its soluble receptors in patients with different forms of chronic urticaria[J]. Biomed Res Int, 2015, 15(2): 578-581.
- [21] 孙仁山, 陈晓红, 冉新泽, 等. 慢性特发性荨麻疹患者外周血单个核细胞分泌IFN- $\gamma$ 和IL-4水平检测及意义[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2015, 19(3): 149-150.
- [22] 蔡涛, 李惠. 幽门螺杆菌刺激慢性荨麻疹患者外周单个核细胞产生IL-4和IFN- $\gamma$ 的意义[C]. 中华医学会变态反应世界百年中国五十年纪念论坛, 2014, 3(2): 12-14.
- [23] Oyarzabal NA, Vallejo OV, Belar NB, et al. Chronic urticaria due to allergy to wheat alpha-amylase inhibitor proteins[J]. Case Rep Clin Med, 2016, 5(4): 130-133.
- [24] Ulrich W. Anti-IgE for chronic urticaria--Are children little adults after all?[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2015, 26(6): 488-489.
- [25] Rasool R, Masoodi KZ, Shera I A, et al. Chronic urticaria merits serum vitamin D evaluation and supplementation; a randomized case control study[J]. World Allergy Organ J, 2015, 8(1): 15.

(收稿日期: 2016-11-27)

(本文编辑: 孙荣华)

王鲁梅, 卢婉娇, 莫瑞玲, 等. 幽门螺杆菌感染对慢性荨麻疹患者外周血 $\gamma$ -干扰素和白细胞介素-4的调控机制[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(5): 504-507.