

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.20.018

# T 淋巴细胞相关细胞因子对慢性免疫性血小板减少症儿童甲状腺功能的影响

姚虹, 宋贤响<sup>△</sup>

徐州市儿童医院检验科, 江苏徐州 221006

**摘要:**目的 探讨 T 淋巴细胞相关细胞因子对慢性免疫性血小板减少症(ITP)儿童甲状腺功能的影响。

**方法** 选取该院慢性 ITP 患儿 62 例作为慢性组,另选取同期急性 ITP 患儿 60 例作为急性组,体检健康儿童 60 例作为健康组。观察比较各组 T 淋巴细胞相关细胞因子和甲状腺功能情况。**结果** 慢性组治疗后白细胞介素(IL)-2、IL-17 和  $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ )水平较急性组治疗后和健康组体检时明显升高,而 IL-4 水平明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );慢性组治疗后甲状腺素(T4)、游离甲状腺素(FT4)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平明显高于健康组体检时和急性组治疗后,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。IFN- $\gamma$  高值组 T4、FT4、TGAb 和 TPOAb 较低值组明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );IL-17 高值组 TGAb 和 TPOAb 较低值组明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );IL-2 高值组 TGAb 较低值组明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 慢性 ITP 患儿多存在明显的甲状腺功能异常,其 IFN- $\gamma$ 、IL-17 和 IL-2 水平升高会影响 T4、FT4、TGAb 和 TPOAb 水平。

**关键词:**免疫性血小板减少症; T 淋巴细胞; 细胞因子; 儿童

中图法分类号:R725.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)20-2990-04

## Effects of T lymphocyte-related cytokines on thyroid function in children with chronic immune thrombocytopenia

YAO Hong, SONG Xianxiang<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221006, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of T lymphocyte-related cytokines on thyroid function in children with chronic immune thrombocytopenia(ITP). **Methods** A total of 62 children with chronic ITP in the hospital were selected as the chronic group, 60 children with acute ITP were selected as the acute group, and 60 healthy children were selected as the healthy group at the same time. T lymphocyte related cytokines and thyroid function were observed and compared in each group. **Results** The levels of interleukin (IL)-2, IL-17 and  $\gamma$  interferon (IFN- $\gamma$ ) in chronic group after treatment were significantly higher than those in acute group after treatment and healthy group during physical examination, while the level of IL-4 was significantly lower, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). The levels of thyroxine (T4), free thyroxine (FT4), anti-thyroglobulin antibody (TGAb) and anti-thyroid peroxidase antibody (TPOAb) in chronic group were significantly higher than those in healthy group and acute group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of T4, FT4, TGAb and TPOAb in the high IFN- $\gamma$  value group were significantly higher than those in the low IFN- $\gamma$  value group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). TGAb and TPOAb in high IL-17 group were significantly higher than those in low IL-17 group, and the difference were statistically significant ( $P < 0.05$ ). TGAb in the high IL-2 group was significantly higher than that in the low IL-2 group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Most children with chronic ITP have significant thyroid dysfunction, and the elevated levels of IFN- $\gamma$ , IL-17 and IL-2 may affect the levels of T4, FT4, TGAb and TPOAb.

**Key words:** immune thrombocytopenia; T lymphocytes; cytokines; child

免疫性血小板减少症(ITP)是由免疫因素引起的血小板减少性的出血性疾病,发病的原因多为体液免疫引起的抗血小板抗体的产生和细胞免疫异常引起的免疫耐受受损等<sup>[1]</sup>。虽然多数儿童 ITP 具有自限

性的特点,但是仍有 10%左右的患儿转为慢性 ITP,需要长期使用糖皮质激素和免疫抑制治疗。有研究认为,体液免疫导致的血小板抗体产生是 ITP 发病的直接原因,其参与了前期 ITP 的发生、发展,但是随着

作者简介:姚虹,女,副主任技师,主要从事临床检验研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: xianxiangs@126.com。

本文引用格式:姚虹,宋贤响. T 淋巴细胞相关细胞因子对慢性免疫性血小板减少症儿童甲状腺功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(20):2990-2993.

ITP 患儿病情转为慢性或治疗中病情反复,其他免疫学指标亦出现明显变化,可能伴发自身免疫性的甲状腺疾病等<sup>[2-4]</sup>。本研究对慢性 ITP 患儿 T 淋巴细胞相关细胞因子进行分析,观察其水平变化情况,同时分析其对甲状腺功能的影响,以期对 ITP 的临床诊治提供参考。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 8 月至 2019 年 12 月在本院就诊的慢性 ITP 患儿 62 例作为慢性组,均按照《儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议》<sup>[5]</sup> 诊断。纳入标准:(1)符合慢性 ITP 的诊断标准;(2)病情反复且病程超过 12 个月。排除标准:(1)合并系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病(除外自身免疫性甲状腺炎);(2)合并其他疾病,如再生障碍性贫血和白血病等;(3)近 1 个月内使用过药物治疗,如大剂量糖皮质激素、丙球蛋白、左旋甲状腺素或者免疫抑制剂等。另选取同期急性 ITP 患儿 60 例作为急性组,体检健康儿童 60 例作为健康组。慢性组男 41 例,女 21 例;年龄 3~15 岁,平均(6.6±2.3)岁。急性组男 38 例,女 22 例;年龄 2~13 岁,平均(4.1±2.0)岁。健康组男 36 例,女 24 例;年龄 2~12 岁,平均(5.3±2.8)岁。本研究获得本院伦理委员会批准,所有患儿及其家属对本研究知情同意,并签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 慢性组、急性组所有患儿的治疗方案选择符合诊疗指南建议,具体方案为人免疫球蛋白 1 g/(kg·d)注射,使用 2 d;泼尼松 2 mg/(kg·d)口服,连用 4~6 周;如果患儿不能耐受,可以换用甲泼尼龙 1.6 mg/(kg·d)注射,疗程不变。所有患儿在治疗过程中均监测其血小板和皮肤黏膜的出血情况,随时调整用药,血小板和出血情况未得到明显改善者,使用地塞米松 0.6 mg/(kg·d)冲击治疗,连用 4 d。如果疗效不佳,可以联用免疫抑制剂和输注血小板等进行治疗。(1)以 IFN- $\gamma$  均值进行分组,高于均值为 IFN- $\gamma$  高值组,低于均值为 IFN- $\gamma$  低值组,比较两组 T4、FT4、TGAb 和 TPOAb 水平;(2)以 IL-17 均值进行分组,高于均值为 IL-17 高值组,低于均值为 IL-17 低值组,比较两组 T4、FT4、TGAb 和 TPOAb 水平;(3)以 IL-2 均值进行分组,高于均值为 IL-2 高值组,低于均值为 IL-2 低值组,比较两组 T4、FT4、

TGAb 和 TPOAb 水平。

**1.2.2 标本采集与处理** 在急性组和慢性组患儿治疗后 3 个月及健康组儿童体检时采集血液标本 4 mL,静置 20 min,待凝固后使用离心机进行离心留取血清,置于-70 °C 冰箱待用。

**1.2.3 检测方法** 采用 BD FACSSanto II 流式细胞仪(美国 BD 公司)进行辅助性 T 淋巴细胞(Th)细胞因子检测,采用多重微球流式免疫荧光发光法进行白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-10、IL-17、 $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )检测,试剂盒购自青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司。选择罗氏 E602 全自动生化免疫分析仪和原装配套试剂,采用电化学发光法检测甲状腺功能相关指标游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)。

**1.3 统计学处理** 使用 Graphpad Prism 5.0 统计软件进行数据处理,呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,多重比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;呈非正态分布的资料使用秩和检验。检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组儿童细胞因子水平比较** 慢性组、急性组治疗后及健康组体检时 IL-2、IL-4、IL-10、IL-17 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,慢性组及急性组 IL-2 和 IL-17 水平高于健康组,IL-4 和 IL-10 水平低于健康组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );慢性组 IL-2、IL-17 和 IFN- $\gamma$  水平高于急性组,IL-4 水平低于急性组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但慢性组与急性组 IL-10 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

**2.2 3 组儿童甲状腺功能相关指标比较** 慢性组、急性组治疗后及健康组体检时 T4、FT4、TGAb 和 TPOAb 比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。慢性组治疗后 T4、FT4、TGAb 和 TPOAb 水平明显高于健康组体检时和急性组治疗后,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 1 3 组儿童细胞因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	IL-17	TNF- $\alpha$	IFN- $\gamma$
健康组	60	8.11±2.73	14.19±3.32	10.45±2.08	14.62±3.27	8.93±2.88	11.22±2.16	8.11±2.56
急性组	60	12.62±2.54 <sup>a</sup>	9.85±2.24 <sup>a</sup>	9.77±2.11	8.12±2.62 <sup>a</sup>	19.03±3.72 <sup>a</sup>	11.67±2.53	8.72±2.67
慢性组	62	19.58±4.76 <sup>ab</sup>	6.03±0.81 <sup>ab</sup>	9.52±2.10	8.82±2.33 <sup>a</sup>	27.55±4.15 <sup>ab</sup>	12.10±2.29	13.43±3.84 <sup>ab</sup>
<i>F</i>		7.331	5.046	0.823	7.095	9.375	0.462	6.730
<i>P</i>		<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与健康组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与急性组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**2.3 慢性组 IFN- $\gamma$  水平对甲状腺功能相关指标的影响** IFN- $\gamma$  高值组 T4、FT4、TGAb 和 TPOAb 水平较 IFN- $\gamma$  低值组明显升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 慢性组 IL-17 水平对甲状腺功能相关指标的影响** IL-17 高值组 TGAb 和 TPOAb 水平较 IL-17 低

值组明显升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.5 慢性组 IL-2 水平对甲状腺功能相关指标的影响** IL-2 高值组 TGAb 较 IL-2 低值组明显升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 2 3 组儿童甲状腺功能相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	T4(nmol/L)	FT4(pmol/L)	T3(nmol/L)	FT3(pmol/L)	TSH(mU/L)	TGAb(kU/L)	TPOAb(kU/L)
健康组	60	104.5 $\pm$ 25.3	22.6 $\pm$ 10.4	2.3 $\pm$ 1.0	3.5 $\pm$ 1.3	3.7 $\pm$ 1.1	65.3 $\pm$ 17.4	22.8 $\pm$ 8.7
急性组	60	112.8 $\pm$ 27.2	21.4 $\pm$ 10.8	2.4 $\pm$ 1.2	3.3 $\pm$ 1.4	3.5 $\pm$ 1.3	73.8 $\pm$ 19.2	26.9 $\pm$ 11.6
慢性组	62	135.4 $\pm$ 30.4 <sup>ab</sup>	40.3 $\pm$ 11.5 <sup>ab</sup>	2.4 $\pm$ 1.1	3.6 $\pm$ 1.6	3.4 $\pm$ 1.4	341.5 $\pm$ 49.6 <sup>ab</sup>	206.7 $\pm$ 27.7 <sup>ab</sup>
F		3.022	4.373	0.424	0.382	0.399	11.980	10.284
P		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与健康组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与急性组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 慢性组 IFN- $\gamma$  水平对甲状腺功能相关指标的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	T4(nmol/L)	FT4(pmol/L)	TGAb(kU/L)	TPOAb(kU/L)
IFN- $\gamma$ 低值组	38	115.6 $\pm$ 22.4	29.8 $\pm$ 9.9	235.8 $\pm$ 37.6	175.4 $\pm$ 20.5
IFN- $\gamma$ 高值组	24	166.7 $\pm$ 29.1	56.9 $\pm$ 10.6	508.5 $\pm$ 43.5	256.2 $\pm$ 25.1
t		5.304	3.271	9.024	4.386
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 慢性组 IL-17 水平对甲状腺功能相关指标的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	T4(nmol/L)	FT4(pmol/L)	TGAb(kU/L)	TPOAb(kU/L)
IL-17 低值组	43	133.8 $\pm$ 26.5	39.4 $\pm$ 11.1	285.4 $\pm$ 38.8	176.1 $\pm$ 21.0
IL-17 高值组	19	139.0 $\pm$ 25.3	42.3 $\pm$ 10.2	468.3 $\pm$ 47.3	275.9 $\pm$ 24.4
t		0.764	0.577	6.420	3.007
P		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表 5 慢性组 IL-2 水平对甲状腺功能相关指标的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	T4(nmol/L)	FT4(pmol/L)	TGAb(kU/L)	TPOAb(kU/L)
IL-2 低值组	35	138.2 $\pm$ 25.5	42.6 $\pm$ 11.4	314.6 $\pm$ 35.7	198.4 $\pm$ 22.2
IL-2 高值组	27	131.8 $\pm$ 22.1	37.3 $\pm$ 8.8	376.4 $\pm$ 42.2	217.5 $\pm$ 20.8
t		0.590	0.625	4.202	0.772
P		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

### 3 讨 论

受环境污染等原因的影响, 儿童 ITP 的发病率呈上升趋势, 虽然急性 ITP 的转归良好, 但是仍有部分患儿病情逐渐转变为慢性, 这不仅严重影响患儿的身体健康, 而且随着病情的反复和进展, 有可能合并其他自身免疫性疾病<sup>[3]</sup>。有研究证实, ITP 患者易合并免疫性甲状腺炎和系统红斑狼疮等自身免疫性疾病, 这主要是由于 ITP 的部分发病原因是 Th1/Th2 系统出现失调, 促炎的 Th1 细胞占据优势, 而抑炎的 Th2 细胞缺乏, 因而免疫耐受失衡, 导致自身的免疫系统异常激活, 引起自身免疫反应<sup>[6-7]</sup>。自身免疫性的甲状腺疾病多因自身免疫耐受缺陷, 导致抗甲状腺的相关抗体 TGAb 和 TPOAb 水平升高, 进而影响甲状腺

的功能<sup>[4]</sup>。故本研究主要探讨 T 淋巴细胞相关细胞因子对 ITP 患儿甲状腺功能的影响。

本研究结果发现, 慢性 ITP 患儿 Th1 细胞相关因子 IL-2、IL-17 和 IFN- $\gamma$  水平升高, 说明 Th1 细胞处于激活状态, 这使机体处于异常的炎症状态, 促炎因子的高水平表达能够异常激活免疫细胞, 进而对血小板发生免疫反应; Th2 细胞相关因子 IL-4 和 IL-10 水平明显降低, 这说明抑制炎症的细胞因子表达不足, 不能抑制 B 淋巴细胞等免疫细胞对血小板产生自身免疫反应, 导致免疫耐受缺陷, 引起 ITP。本研究对 3 组儿童的甲状腺功能相关指标进行比较发现, 慢性组 T4、FT4、TGAb 和 TPOAb 水平较急性组和健康组明显升高, 原因可能是慢性 ITP 患儿的病情迁延

不愈,多伴发甲状腺功能异常,免疫耐受缺陷,从而导致甲状腺相关的自身抗体 TGAb 和 TPOAb 的产生,引起甲状腺组织的破坏,最终导致 T4 和 FT4 水平升高,但是这种升高程度较低,没有引起 TSH 的明显变化,说明这种影响可能是短期、可逆转的,尚未发展为甲状腺功能亢进<sup>[8-9]</sup>。

本研究结果显示,IFN- $\gamma$ 、IL-17 和 IL-2 水平均为影响甲状腺功能的指标,但是 IL-17 和 IL-2 仅影响甲状腺相关抗体,IFN- $\gamma$  水平不仅可能会影响慢性 ITP 患儿的最终转归,而且还会影响其甲状腺功能,导致甲状腺功能亢进等。这也说明两种疾病可能存在某种关联。有研究发现,高水平的 T4 和 FT4 也会刺激网状内皮系统的功能,强化其吞噬和破坏血小板的能力,使 ITP 患儿的小血小板破坏更加严重,最终导致 ITP 患儿病情进展和不良转归<sup>[10-11]</sup>。IL-17 和 IL-2 可能主要影响 TGAb 和 TPOAb 水平,而 TGAb 和 TPOAb 可能与桥本氏甲状腺炎有关,这说明 Th1 细胞相关的细胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-17 和 IL-2 的水平升高,促进自身抗原的识别,引起免疫系统对甲状腺组织的识别和攻击,最终引起自身免疫性的甲状腺炎<sup>[12]</sup>。

综上所述,慢性 ITP 患者存在明显的甲状腺功能异常,其发生原因可能是细胞因子的促炎作用,其 IFN- $\gamma$ 、IL-17 和 IL-2 水平升高会影响 T4、FT4、TGAb 和 TPOAb 水平,因此在研究和治疗慢性 ITP 时应关注甲状腺功能。

参考文献

[1] 梁新科,杨志森,黄军刚. 甲状腺功能亢进合并特发性血小板减少性紫癜 1 例[J]. 临床合理用药杂志,2020,13(4):12.

[2] SHEKHDA K M. The association of hyperthyroidism and immune thrombocytopenia:are we still missing something[J]. Tzu Chi Med J,2018,30(3):188-190.

(上接第 2989 页)

[10] 黎兴美,周隽. 止痛化症胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫腺肌病的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(20):2234-2237.

[11] 赵永波,张秋晔,韩英俊,等. 丹黄祛瘀胶囊合血府逐瘀丸治疗子宫腺肌病临床观察[J]. 中国实用医药,2009,4(4):169.

[12] 罗健,郑灵芝. 丹黄祛瘀胶囊联合西药治疗子宫腺肌病临床观察[J]. 新中医,2016,48(3):149-151.

[13] 赵秀敏,李杰,彭洋颖,等. 子宫腺肌病患者 CXCL12/CXCR4/CXCR7 mRNA 及其蛋白表达水平[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2020,16(3):309-315.

[14] WANG X, MAMILLAPALLI R, MUTLU L, et al. Chemoattraction of bone marrow-derived stem cells towards human endometrial stromal cells is mediated by estradiol regulated CXCL12 and CXCR4 expression[J]. Stem Cell

[3] 冯媛,耿玲玲,李小青,等. MicroRNA-15a 在儿童原发性免疫性血小板减少症中的表达及其意义[J]. 中国实验血液学杂志,2017,25(6):1772-1775.

[4] TAHIR H, SHERAZ F, SAGI J, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) secondary to subclinical Hashimoto's thyroiditis:role of levothyroxine in improving the clinical outcome of ITP[J]. J Investig Med High Impact Case Rep,2016,4(2):2324709616647085.

[5] 中华医学会儿科学分会血液组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议[J]. 中华儿科杂志,2013,51(5):382-384.

[6] 杨聪聪,刘玉峰,魏林林,等. 人类血小板抗体检测在治疗儿童免疫性血小板减少症中的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(3):213-216.

[7] SHIMANOVSKY A, PATEL D, WASSER J. Refractory immune thrombocytopenic purpura and cytomegalovirus infection;a call for a change in the current guidelines[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis,2016,8(1):e2016010.

[8] 童汝雁,金蛟,黄璟,等. 儿童免疫性血小板减少症预后相关因素[J]. 中华实用儿科临床杂志,2019,34(11):837-841.

[9] MARTA G N, DE CAMPOS F P. Immune thrombocytopenia and autoimmune thyroid disease;a controversial overlap[J]. Autops Case Rep,2015,5(2):45-48.

[10] BASANT K S, 谢晓恬. 儿童免疫性血小板减少症发病机制与诊治研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2017,22(1):51-54.

[11] JANG J H, KIM J Y, MUN Y C, et al. Management of immune thrombocytopenia;Korean experts recommendation in 2017[J]. Blood Res,2017,52(4):254-263.

[12] 吴晓芳,李建琴,胡绍燕,等. miRNA-30a 通过介导 Th17 细胞分化影响免疫性血小板减少性紫癜发病的初步探讨[J]. 中国实验血液学杂志,2020,28(2):588-594.

(收稿日期:2020-12-18 修回日期:2021-07-04)

Res,2015,15(1):14-22.

[15] MEI J, ZHU X Y, JIN L P, et al. Estrogen promotes the survival of human secretory phase endometrial stromal cells via CXCL12/CXCR4 up-regulation-mediated autophagy inhibition[J]. Hum Reprod, 2015, 30(7): 1677-1689.

[16] ZHANG M, QIU L, ZHANG Y, et al. CXCL12 enhances angiogenesis through CXCR7 activation in human umbilical vein endothelial cells[J]. Sci Rep,2017,7(1):8289.

[17] PLUCHINO N, MAMILLAPALLI R, MORIDI I, et al. G-protein-coupled receptor CXCR7 is overexpressed in human and murine endometriosis[J]. Reprod Sci,2018,25(8):1168-1174.

(收稿日期:2021-03-11 修回日期:2021-07-10)