发疹型药疹与传染性单核细胞增多症血浆细胞因子研究

张春利，陆海涛，刘丽媛，杨玉霞，牛艳东，齐海花，吴景良，刘利君，段昕所\*

承德医学院附属医院皮肤科 河北承德

【摘要】目的 本研究的目的是通过检测发疹型药疹与传染性单核细胞增多症两种疾病患者血浆中IL-2、IL-4、IFN-γ的表达差异来筛选两种疾病实验室鉴别诊断的标志物。方法 选取承德医学院附属医院确诊为发疹型药疹患者、传染性单核细胞增多症患者和健康体检者各20例，用ELISA方法来检测三组受试者血浆中IL-2、IL-4、IFN-γ的表达水平。结果 传染性单核细胞增多症组IL-2、IL-4及IFN-γ水平显著高于发疹型药疹组与对照组（P＜0.05），后两组之间差异无统计学意义（P＞0.05）。Logistic回归模型预测概率为P=1/(1+e^-(-4.78542+0.085604×IL-2+0.22842×IL-4+0.10893×IFN-γ))，联合预测的ROC曲线AUC为0.991，诊断传染性单核细胞增多症的敏感性为100%，特异性为94%。结论 IL-2、IL-4及IFN-γ可作为鉴别传染性单核细胞增多症与发疹型药疹的潜在生物标志物，联合检测具有较高的敏感性与特异性。

【关键词】发疹型药疹；传染性单核细胞增多症；IL-2；IL-4；IFN-γ

【基金项目】河北省省级科技计划资助《代谢组学筛选差异代谢产物对发疹型药疹鉴别诊断研究》，课题号：21377714D

【收稿日期】2025年4月18日 【出刊日期】2025年5月28日 【DOI】10.12208/j.ijcr.20250243

**Study on plasma cytokines in drug-induced exanthema and infectious mononucleosis**

*Chunli Zhang, Haitao Lu, Liyuan Liu, Yuxia Yang, Yandong Niu, Haihua Qi, Jingliang Wu, Lijun Liu,* *Xinsuo Duan\**

*Department of Dermatology, The Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei*

**【Abstract】Objective** This study aimed to identify potential cytokine-based diagnostic markers by comparing the plasma levels of interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), and interferon-gamma (IFN-γ) between the drug-induced exanthema (DIE) and infectious mononucleosis (IM). **Methods** A total of 60 subjects were enrolled, including 20 patients with DIE, 20 patients with IM, and 20 healthy individuals, all diagnosed or examined at the Affiliated Hospital of Chengde Medical University. Plasma levels of IL-2, IL-4, and IFN-γ were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The IM group exhibited significantly higher plasma levels of IL-2, IL-4, and IFN-γ compared to the DIE group and the healthy control (P < 0.05). No significant differences were observed between the DIE group and the control group (P> 0.05). A logistic regression model was established to calculate the probability of IM using the following equation: P=1/(1+e^-(-4.78542+0.085604×IL-2+0.22842×IL-4+0.10893×IFN-γ)) The area under the ROC curve (AUC) for this combined prediction model was 0.991, with a sensitivity of 100% and specificity of 94% for diagnosing IM. **Conclusion** IL-2, IL-4, and IFN-γ may serve as potential biomarkers for distinguishing IM from DIE. Their combined detection offers high sensitivity and specificity.

**【Keywords】**Drug-induced exanthema; Infectious mononucleosis; IL-2; IL-4; IFN-γ

发疹型药疹（Drug-induced exanthema，DIE）是药物不良反应中最常见的皮肤表现形式之一。通常在首次用药后6天至4个月内发生，尤以6～12天为多见，主要表现为全身性红斑、丘疹性发疹，常伴有发热、腹泻等全身症状。传染性单核细胞增多症（Infectious mononucleosis，IM）是由Epstein-Barr病毒（EBV）感染引起的急性自限性疾病，约10%–20%在发热4–10天后出现红斑、丘疹性皮疹[1]。其中，使用青霉素类抗生素7–8天后，皮疹发生率显著增加[1]。IM患者的皮疹出现时间与药物致敏后的发疹型药疹高度重叠，且皮损类型相似，鉴别诊断困难。若误将发疹型药疹诊断为病毒感染，继续使用致敏药物，进而发展为重症药疹，如中毒性表皮坏死溶解症（toxic epidermal necrolysis, TEN）或史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome, SJS）[2]。反之，若将IM误诊为药疹并中止药物治疗，可能导致病情恶化，出现严重咽喉水肿、神经系统并发症、血小板减少性紫癜、心肌炎、心包炎等，甚至病程迁延，继发脾破裂、脑膜炎等严重并发症，危及生命。因此临床上需要有意义的实验室诊断方法方法。本研究拟通过检测DIE与IM患者外周血中IL-2、IL-4及IFN-γ三种细胞因子的表达水平，探讨两病在免疫学指标上的差异，以期为鉴别诊断提供依据。

\*通讯作者：段昕所（1964-）男，汉，河北石家庄，硕士、主任医师、皮肤病与性病学，研究方向：药物变态反应及皮肤免疫。

# 1 材料与方法

## 1.1 病例选择

本研究纳入2019年10月至2020年12月期间就诊于承德医学院附属医院皮肤性病科或儿科门诊及住院部的患者。包括DIE组患者20例（男9例，女11例）及IM组患者20例（男11例，女9例）。对照组为健康志愿者20例（男11例，女9例），来自该院体检中心，符合健康人标准。统计分析显示：IM组年龄分布为偏态，而DIE组与对照组为正态分布，三组间年龄存在统计学差异（P＜0.05），年龄以M（P25，P75）表示，分别为DIE组55（48.25，65.75）岁，IM组4（3.00，6.00）岁，对照组33（26.50，44.50）岁。

## 1.2 标本采集与保存

采集符合纳入标准的各组受试者外周静脉血5 mL，置于含肝素抗凝剂的采血管中。样本以3500 rpm离心10分钟，提取上清液，分装于无菌无酶的1.5 mL离心管中，按分组及采集顺序编号（Drug 1–20，EB 1–20，Control 1–20），并储存于-80℃超低温冰箱中备用。

## 1.3 试剂与检测方法

所用人IL-2、IL-4及IFN-γ酶联免疫吸附试剂盒购自武汉爱博泰克生物科技有限公司（ABclonal Technology）。检测方法按照试剂盒说明书进行，采用酶联免疫吸附法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）测定血浆中三种细胞因子的表达水平。

## 1.4 统计学分析

使用SPSS 25.0统计软件对实验数据进行分析。计数资料采用χ²检验；计量资料三组比较中，若符合正态分布，采用单因素方差分析（ANOVA）；若不符合正态分布，则采用Kruskal-Wallis H秩和检验。结果以M（P25，P75）表示。P＜0.05为差异具有统计学意义。进一步进行两两比较时，采用P值校正（P＜0.05）判断差异是否显著。采用MedCalc软件进行Binary Logistic回归分析，评估IL-2、IL-4、IFN-γ三项指标的联合诊断效能，构建预测模型：P=1/（1+e-logit（b0+b1X1+b2X2 +b3X3+…+biXi））并绘制受试者工作特征（ROC）曲线，计算AUC值、敏感性、特异性及诊断临界值（cut-off value），以评估各因子及其组合在DIE与IM鉴别诊断中的价值。

# 2 结果

## 2.1 DIE组、IM组与对照组血浆IL-2水平比较

三组IL-2浓度数据均为偏态分布的独立样本。采用Kruskal-Wallis秩和检验分析三组之间的差异，结果显示总体分布差异具有统计学意义（Z=15.736，P＜0.05）。进一步两两比较结果表明，IM组血浆IL-2浓度显著高于DIE组和对照组（P＜0.05）；而发DIE与对照组之间差异无统计学意义（P＞0.05），见图1。

## 2.2 DIE组、IM组与对照组血浆IL-4水平比较

IM组数据呈偏态分布，DIE组与对照组数据符合正态分布。采用Kruskal-Wallis检验分析三组IL-4浓度的差异，结果显示总体分布存在统计学差异（Z=9.681，P＜0.05）。与DIE组和对照组相比，IM组血浆IL-4水平显著升高（P＜0.05）；而DIE组与对照组之间差异无统计学意义（P＞0.05），见图2。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| 图1 DIE组、IM组与对照组血浆IL-2的表达水平（左） | 图2 DIE组、IM组与对照组血浆IL-4的表达水平（中） | 图3 DIE组、IM组与对照组血浆IFN-γ的表达水平（右） |

## 2.3 DIE组、IM组与对照组血浆IFN-γ水平比较

三组IFN-γ数据均为偏态分布的相互独立样本。Kruskal-Wallis秩和检验显示三组IFN-γ浓度的总体分布差异显著（Z=40.283，P＜0.05）。进一步分析显示，IM组血浆IFN-γ水平明显高于DIE组和对照组（P＜0.05），而DIE组与对照组之间差异无统计学意义（P＞0.05），见图3。

## 2.4 IL-2、IL-4、IFN-γ单独及联合用于两组疾病鉴别诊断的效能评估

采用MedCalc软件对DIE组与IM组的IL-2、IL-4和IFN-γ浓度分别绘制ROC曲线，结果见图4。利用Binary Logistic回归方法对多种因子进行联合建模，包括：IL-2联合IL-4、IL-2联合IFN-γ、IL-4联合IFN-γ、以及IL-2联合IL-4和IFN-γ。对各组合的预测概率分别进行ROC曲线分析，结果见图5。比较四条ROC曲线的AUC值后发现，IL-2、IL-4、IFN-γ三项因子联合预测的AUC最大，为0.991，提示其综合诊断效能最优。

联合预测模型的公式为：P=1/（1+e^-（-4.78542+0.085604×IL-2+0.22842×IL-4+0.10893×IFN-γ））当预测概率P＞0.326时，诊断为IM的敏感性为100%，特异性为94%。

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| 图4 血浆IL-2、IL-4及IFN-γ水平的受试者工作特征（ROC）曲线分析（左） | 图5 IL-2联合IL-4、IL-4联合IFN-γ、IL-2联合IFN-γ及IL-2联合IL-4与IFN-γ组合的预测概率（P值）分析（右） |

# 3 讨论

DIE是最常见的药物不良反应之一。目前诊断金标准为药物激发试验（drug provocation test，DPT），但其可能诱发严重过敏反应，进而导致重症药疹。因此，斑贴试验、皮内试验及针刺试验作为替代手段被广泛应用，但其阳性率分别为43%、67%和24%，且亦存在诱发药疹加重的风险。另有研究采用淋巴细胞转化实验，其敏感性为60%～80%，特异性可达90%[3]。IM是由Epstein-Barr病毒（EBV）感染引发，诊断主要依赖EBV-CA-IgM、EBV-CA-IgG抗体阳性、EBV-DNA载量升高、外周血涂片中异型淋巴细胞增多，并结合发热、咽充血、淋巴结肿大、肝脾肿大等临床特征进行综合判断[4,5]。既往研究尝试通过检测DIE与病毒感染相关出疹性疾病（如麻疹、风疹、细小病毒感染）患者外周血中IL-2、IL-4及IFN-γ等细胞因子水平以探寻差异。HARI等研究表明，DIE患者IL-4水平升高，IFN-γ未见明显变化；而麻疹、风疹及细小病毒感染者则表现为IFN-γ升高、IL-4无显著变化[6]。TORRES等人采用RT-PCR检测10例药疹与10例病毒性皮疹患者外周血单个核细胞中细胞因子mRNA，结果显示：IL-2 mRNA在DIE中升高更显著，IL-4 mRNA在病毒性皮疹中升高更明显，IFN-γ mRNA在两者中均升高但无统计学差异[7]。因此，血浆IL-2、IL-4及IFN-γ在二者鉴别诊断中的作用仍存在争议，关于IL-2在发疹型药疹与IM中的表达水平，不同研究结论不一。王婷婷等研究发现，DIE患者外周血单核细胞后，IL-2释放显著升高[5]。Shouichi等人进一步证实，无论是IM急性期患者还是慢性活动性EB病毒感染患者，IL-2基因表达均显著高于正常人[4]。Bellini等通过皮肤活检发现，IL-2在DIE与病毒性皮疹组织中均升高，差异无统计学意义[8]。本研究结果显示，与DIE患者和健康对照相比，IM患者血浆IL-2水平显著升高，而DIE组与健康对照组之间无明显差异。ROC分析显示，IL-2的曲线下面积（AUC）为0.865，截断值为8.052 pg/mL时，诊断IM的敏感性为90%，特异性为95%。提示IL-2可能具有鉴别诊断两病的潜在价值。关于IL-4在两者间的差异性，不同研究亦存在争议。HARI等人发现IL-4在发疹型药疹患者外周血中水平升高[7]，而另有研究指出，与健康人相比，IM患者血浆IL-4水平下降，TORRES等在比较药疹与病毒性皮疹的研究中指出，仅12.5%的药疹患者可检测到IL-4 mRNA表达，而在病毒感染组（包括EBV感染）中，该比例达80%[9]。本研究结果表明，IM患者血浆IL-4浓度高于DIE组，差异具有统计学意义；而DIE组IL-4水平虽略高于健康人群，但差异无统计学意义。ROC分析提示，IL-4曲线下面积为0.767，当临界值设定为9.84 pg/mL时，诊断IM的敏感性为94%，特异性为50%。尽管特异性不高，但IL-4在联合检测中仍具有一定参考价值。IFN-γ作为Th1型细胞因子，其在两种疾病中的表达也存在研究分歧。TSUGE与王婷婷等均证实，IFN-γ在DIE患者的淋巴细胞转化实验中水平显著升高，且皮肤活检中也可观察到IFN-γ明显表达[8,10]。而HARI等研究未观察到DIE患者血清中IFN-γ水平的升高[7]。另有研究显示，在IM患儿急性期，IFN-γ显著高于正常人[11]。TORRES研究亦提示，DIE及IM患者PBMC中均可检测到IFN-γ mRNA升高[9]。但DECHAMPS等采用Luminex Assay检测显示两者均无显著升高[12]。在本研究中，IM组血浆IFN-γ水平显著高于DIE组与对照组，差异具统计学意义；而DIE组与健康对照组之间无显著差异。ROC分析结果显示，IFN-γ曲线下面积为0.964，临界值为0.627 pg/mL时，诊断IM的敏感性为100%，特异性为80%，提示IFN-γ在临床鉴别中具有较高诊断价值。进一步地，研究采用Logistic回归模型将IL-2、IL-4、IFN-γ联合分析，构建联合预测方程：Logit（P）=−4.78542+0.085604×IL-2+0.22842×IL-4+0.10893×IFN-γ；预测概率为：𝑃=1/[1+𝑒−Logit（𝑃）]。联合指标的ROC曲线AUC高达0.991，当P值大于0.326时，其诊断IM的敏感性为100%，特异性为94%。提示三项因子联合检测在临床上具有极高的鉴别诊断效能。

综上所述，IL-2、IL-4及IFN-γ可作为DIE与IM鉴别的潜在生物标志物。其中，IFN-γ表现出最优的单项诊断能力，而三项联合检测具有最高的灵敏度与特异度。然而，本研究样本量有限，仍需在更大样本基础上进一步验证。此外，由于IM主要发生于儿童，而发疹型药疹多见于成人，年龄因素可能对细胞因子表达存在一定干扰。已有研究表明，在健康人群中，成人外周血中Th1细胞（分泌IL-4）及Th0细胞（分泌IFN-γ与IL-4）水平高于儿童，但关于其他细胞因子的年龄差异目前尚缺乏充分文献支持。因此，后续研究中应尽量匹配患者年龄，进一步明确细胞因子在两类疾病中的差异性及其机制。

# 4 结论

本研究结果表明，血浆细胞因子IL-2、IL-4和IFN-γ在鉴别由DIE与IM具有较高的诊断价值。进一步通过Logistic回归分析构建IL-2、IL-4、IFN-γ三项因子的联合预测模型：P= 1/（1+e-（-4.78542+0.085604IL-2+0.22842IL-4 +0.10893IFN-γ））当预测概率P大于0.326时，诊断为IM的敏感性可达100%，特异性为94%。

参考文献

1. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Ozkaya Parlakay A, et al. Incidence of Antibiotic-Related Rash in Children with Epstein-Barr Virus Infection and Evaluation of the Frequency of Confirmed Antibiotic Hypersensitivity. Int Arch Allergy Immunol. 2018. 176(1): 33-38.
2. Trautmann A, Seitz CS, Stoevesandt J, Kerstan A. Aminopenicillin-associated exanthem: lymphocyte transfor-mation testing revisited. Clin Exp Allergy. 2014. 44(12): 1531-8.
3. 张宇, 姚煦, 王宝玺. 药物超敏反应的体外检测. 中华皮肤科杂志. 2013. 46(7): 523-527.
4. Ohga S, Nomura A, Takada H, et al. Epstein-Barr virus (EBV) load and cytokine gene expression in activated T cells of chronic active EBV infection. J Infect Dis. 2001. 183(1): 1-7.
5. 刘晋丽, 杨春霞. EB病毒抗体检测在儿童传染性单核细胞增多症诊断中的应用. 中国药物与临床. 2019. 19(11): 1900-1901.
6. Muzumdar S, Rothe MJ, Grant-Kels JM. The rash with maculopapules and fever in adults. Clin Dermatol. 2019. 37(2): 109-118.
7. Hari Y, Urwyler A, Hurni M, et al. Distinct serum cytokine levels in drug- and measles-induced exanthema. Int Arch Allergy Immunol. 1999. 120(3): 225-9.
8. Bellini V, Pelliccia S, Lisi P. Drug- and virus- or bacteria-induced exanthems: the role of immunohistochemical staining for cytokines in differential diagnosis. Dermatitis. 2013. 24(2): 85-90.
9. Torres MJ, Corzo JL, Leyva L, et al. Differences in the immunological responses in drug- and virus-induced cutaneous reactions in children. Blood Cells Mol Dis. 2003. 30(1): 124-31.
10. Tsuge I, Okumura A, Kondo Y, et al. Allergen-specific T-cell response in patients with phenytoin hypersensitivity; simultaneous analysis of proliferation and cytokine production by carboxyfluorescein succinimidyl ester (CFSE) dilution assay. Allergol Int. 2007. 56(2): 149-55.
11. Kawada J, Kimura H, Shibata Y, et al. Evaluation of apoptosis in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lympho-histiocytosis. J Med Virol. 2006. 78(3): 400-7.
12. Deschamps O, Ortonne N, Hüe S, et al. Acute exanthemas: a prospective study of 98 adult patients with an emphasis on cytokinic and metagenomic investigation. Br J Dermatol. 2020. 182(2): 355-363.

**版权声明：**©2025作者与开放获取期刊研究中心（OAJRC）所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

IMG_256QQ截图20200118164122