

· 短篇论著 ·

血清炎症因子 IL-18 和 IL-10 在代谢综合征患者中的临床意义

龙惠东 洗乐武 林云恩 曾昭华 梁丽英

【摘要】 目的 研究代谢综合征(MS)患者炎症因子白细胞介素 18(IL-18)和白细胞介素 10(IL-10)的水平变化,探讨两者在 MS 中的意义。方法 收集 62 例 MS 患者,单纯高血压(HT)患者 56 例和正常健康人群(NS)52 例,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 IL-18 和 IL-10 水平。计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。结果 (1)MS 组的体质质量指数、血压、血糖和血脂均高于 NS 组和 HT 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);(2)HT 组血清 IL-18 水平明显高于 NS 组($P < 0.01$),MS 组比 HT 组更进一步升高($P < 0.01$);(3)MS 患者血清 IL-10 水平显著低于 HT 组和 NS 组($P < 0.01$),而 HT 组和 NS 组无统计学差异;(4)血清 IL-18 和 IL-10 水平与 HOMA-IR 相关。结论 血清中 IL-18 和 IL-10 可能参与了代谢综合征的发生发展。

【关键词】 代谢综合征 X; 细胞因子类; 白细胞介素 18; 白细胞介素 10

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一组包括高血压、高脂血症、腹型肥胖、糖耐量减低、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)等危险因素的症状群。发病机制尚未明确,认为其发生的主要基础为 IR 及肥胖,它是一种慢性炎症综合征。目前认为,促炎症因子与抗炎因子反应失衡可能是导致 MS 的一个重要机制^[1]。白细胞介素 18(interleukin-18, IL-18)是一种促炎症因子,而白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)是一种炎症抑制因子。近来有研究^[2-3]表明,IL-18 和 IL-10 的变化可能参与了肥胖、2 型糖尿病等 IR 相关疾病的发病机制,提示 IL-18 和 IL-10 与 IR 有密切关系。本研究通过对 MS 患者 IL-18 和 IL-10 水平测定,探讨炎症因子 IL-18 和 IL-10 在 MS 发生发展中的临床意义。

一、对象与方法

1. 研究对象:收集 2008 年 6 月至 2010 年 6 月广州医学院第一附属医院门诊和病房确诊为 MS 的患者(MS 组)62 例,男 36 例,女 26 例,年龄 36~76 岁,平均(53±11)岁。同时收集同期门诊和住院确诊为单纯血压升高不伴有其他代谢异常的高血压病人(HT 组)56 例,男 31 例,女 25 例,年龄 35~75 岁,平均(52±14)岁。另入选同期门诊健康体检人群(NS 组)52 例,男 32 例,女 20 例,年龄 35~78 岁,平均(52±16)岁。排除继发性高血压患者。本研究通过广州医学院伦理委员会同意,所有受试者均签署知情同意书。

2. MS 诊断标准:按 2004 年中华医学会糖尿病学分会提出的我国 MS 诊断标准,具有以下至少 3 项者诊断为 MS。(1)超重和(或)肥胖:体质质量指数(BMI)≥25.0 kg/m²;(2)空腹血糖(FPG)≥6.1 mmol/L(110 mg/dl),和(或)餐后 2 h 血糖(2 h PG)≥7.8 mmol/L(140 mg/dl),和(或)已接受治疗的糖尿病;(3)高血压:收缩压(SBP)≥140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和(或)舒张压(DBP)≥90 mm Hg,和(或)已接受治疗的高血压;(4)血脂异常: TG≥1.7 mmol/L(150 mg/dl)和(或)男性高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 0.9 mmol/L(35 mg/dl)或女性 HDL-C < 1.0 mmol/L(39 mg/dl)^[4]。

3. 一般指标检测:测量身高、体质量、腰围(WC)、SBP 及 DBP,计算 BMI。

4. 生化指标检测:(1)血清标本收集:晨空腹抽静脉血 3 ml,置入含抑肽酶、10% EDTA 抗凝管内,以 3000 r/min,离心 10 min,分离血浆置于 -20℃ 冰箱中保存,检测血脂、血生化、血糖。血脂用全自动生化分析仪(Beckman Coulter)测定,指标包括总胆固醇(TC)、TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、HDL-C;(2)IL-18 和 IL-10 采用 ELISA 试剂盒(美国 R&D 产品)测定。空腹胰岛素(FINS)使用全自动酶免疫发光分析仪测定。

5. IR 评价:采用胰岛素敏感性简易参数,稳态模式评估计算(homeostasis model assessment, HOMA)中的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)公式来评价 IR 的程度, $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ ^[5]。

6. 统计学分析:采用 SPSS 12.0 统计软件分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对数据进行正态检验和方差齐性检验,符合正态分布及方差齐,用单因素方差分析(One-Way ANOVA),组间比较采用 LSD 法和 Pearson 相关分析等,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.21.046

基金项目:广东省科技计划项目(2009B030801359);广东省自然科学基金(9151018201000020)

作者单位:510095 广州医学院附属肿瘤医院重症监护室(龙惠东、洗乐武);广州医学院第一附属医院心内科(龙惠东、曾昭华、梁丽英),病理科(林云恩)

通讯作者:龙惠东,Email:longhd1110@yahoo.com.cn

二、结果

1. 一般情况:三组在年龄、性别等方面差异无统计学意义, P 均 >0.05 , 而 MS 组的 WC、BMI、TC、TG 及 LDL-C、FPG、2 h PG、空腹胰岛素 (FINS)、SBP、DBP、IL-18 及 HOMA-IR 指数等均高于 HT 组和 NS 组, IL-10、HDL-C 明显低于 HT 和 NS 组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), IL-10 在 HT 和 NS 组间无统计学差异。结果见表 1。

表 1 各组临床资料及实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(例, 男/女)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	WC(cm, $\bar{x} \pm s$)	SBP(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	DBP(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2 h PG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FINS(mIU/L, $\bar{x} \pm s$)
MS 组	62	36/26	53 ± 11	27.77 ± 3.03 ^{bc}	93.02 ± 8.09 ^{bc}	148.53 ± 16.72 ^{bc}	91.49 ± 10.91 ^{bc}	6.90 ± 2.17 ^{bc}	8.38 ± 2.02 ^b	13.16 ± 4.63 ^{bc}
HT 组	56	31/25	52 ± 14	23.56 ± 3.24	88.15 ± 6.32 ^b	140.85 ± 12.54 ^b	90.51 ± 10.71 ^b	5.60 ± 2.08	7.28 ± 2.11	10.16 ± 3.83 ^b
NS 组	52	32/20	52 ± 16	22.13 ± 1.85	82.28 ± 7.65	125.85 ± 8.64	76.27 ± 8.58	4.62 ± 1.52	5.56 ± 2.03	8.67 ± 3.62

组别	TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	IL-18(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	IL-10(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)	TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
MS 组	5.73 ± 1.89 ^{bc}	3.92 ± 1.85 ^b	0.94 ± 0.61 ^b	3.74 ± 1.18 ^{bc}	2.84 ± 0.18 ^{bc}	1.63 ± 0.16 ^{bc}	4.04 ± 1.28 ^{bc}	5.73 ± 1.89 ^{bc}	3.92 ± 1.85 ^b
HT 组	4.83 ± 1.55	2.52 ± 1.65	1.02 ± 0.51	2.53 ± 1.31	2.43 ± 0.21 ^b	2.14 ± 0.13	2.53 ± 1.02 ^a	4.83 ± 1.55	2.52 ± 1.65
NS 组	4.52 ± 1.01	1.40 ± 0.81	1.59 ± 0.69	2.12 ± 1.10	0.82 ± 0.35	2.42 ± 0.15	1.78 ± 0.85	4.52 ± 1.01	1.40 ± 0.81

注:与 NS 组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$;与 HT 组比较, ^c $P < 0.01$

2. 血清 IL-18、IL-10 水平与 HOMA-IR 水平的相关分析:在 MS 组,以 IL-18 和 IL-10 水平分别为应变量, HOMA-IR 为自变量,与 HOMA-IR 水平间的相关分析,经直线相关分析显示,IL-18 与 HOMA-IR 呈正相关($r = 0.413$, $P = 0.035$), IL-10 与 HOMA-IR 的相关系数 r 值为 -0.452 , $P = 0.032$,提示两者存在负相关。

三、讨论

目前认为,失衡的炎症反应可能是导致 MS 的重要机制之一,其病理生理基础为 IR。当机体出现炎症反应时,IL-6、TNF- α 等细胞因子从脂肪细胞中释放,导致代偿性高胰岛素血症和 IR;同时 IL-6、TNF- α 等均可作用于肝脏,使 C 反应蛋白(CRP)产生增多,CRP 水平升高又可刺激单核细胞释放 IL-6、TNF- α 炎性介质的释放并介导细胞黏附分子-1(ICAM-1)、血管内皮细胞黏附分子-1(VCAM-1)等生成而发挥致炎作用,而 IR 与慢性炎症反应相关,研究已发现 CRP 与 IL-6、TNF- α 等参与了 IR 发生和发展^[6]。而 IL-18 作为一种前炎性因子与这些因子之间有着复杂的关系,可能参与了 MS 的形成和发展。本研究结果表明,MS 患者血清 IL-18 水平明显高于 NS 组,与 HT 组比较,IL-18 水平进一步升高,提示 MS 比高血压具有更严重的炎症反应,也进一步说明炎症与 MS 关系密切。Pearson 相关分析显示血清 IL-18 水平与 HOMA-IR 指数呈正相关,提示 IL-18 与胰岛素敏感性关系密切,IL-18 水平升高可能与 IR 有关。

IL-18 能强烈诱导 T 细胞和自然杀伤细胞产生 IFN- γ ,其作用与 IL-12 协同,促进 IL-1、TNF- α 等促炎因子,白细胞介素类、巨噬细胞炎症蛋白-1、单核细胞趋化蛋白等趋化因子的产生。诱导 T 细胞和自然杀伤细胞表达 Fas 配体等,参与免疫反应调节。由此可见 IL-18 在机体免疫应答、炎症反应、抗肿瘤等方面起着重要作用。IL-18 是一种多效性炎症因子,通过激活转录因子 NF- κ B、AP-1 而发挥促炎症作用。

除促炎因子以外,发现炎症反应同时还释放炎症抑制因子,可抑制 IR。IL-10 又称细胞因子合成抑制因子,是由 B 细胞刺激激活的一种内源性抗炎因子,在免疫反应中具有重要的炎症抑制作用,能明显抑制巨噬细胞和淋巴细胞介导的炎症免疫反应,并能抑制 IL-6、TNF- α 等前炎症因子的生成。机体内前炎症因子与抑制炎症因子之间的相互作用,对炎症反应起重要的调节作用。

本研究结果显示,MS 患者血清 IL-10 水平显著低于 HT 组和 NS 组,HT 组与 NS 组无统计学差异, Pearson 相关分析显示血清 IL-10 水平与 HOMA-IR 指数呈负相关,提示 IL-10 与胰岛素敏感性关系密切,IL-10 水平降低可能与 IR 有关,同时提示可能与腹部脂肪组织有关。腹型肥胖是 MS 的主要特征之一。Manigrasso 等^[7]研究发现,腹型肥胖妇女血清 IL-10 水平下降,而非腹型肥胖妇女血清水平与正常妇女比较没有明显变化。这研究结果提示,肥胖尤其是腹型肥胖者体内存在炎症状态,IL-10 水平升高有利于防止 MS 的发生,过低的 IL-10 水平与 MS 发生有关,其作用机制与抑制炎症反应有关。

综上所述,MS 存在促炎与抗炎因子反应失衡,本研究结果提示 IL-18 和 IL-10 可能与 MS 的 IR 有关,促进 MS 的发生发展。但其确切机制需进一步研究,本研究得出一个提示:IL-18 和 IL-10 炎症反应失衡可能是 MS 发病机制之一。

参 考 文 献

- [1] Navab M, Gharavi N, Watson AD. Inflammation and metabolic disorders. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2008, 11: 459-464.
- [2] Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JL, Villuendas G, et al. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syn-

- drome: relationship to insulin resistance and to obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:806-811.
- [3] Blüher M, Fasshauer M, Tönjes A, et al. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005, 113:534-537.
- [4] 林建珍, 林金秀. 有关代谢综合征诊疗的争论问题. *中华高血压杂志*, 2007, 15:278-280.
- [5] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28:412-419.
- [6] Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20:608-617.
- [7] Manigrasso MR, Ferroni P, Santilli F, et al. Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90:5876-5879.

(收稿日期:2011-07-11)

(本文编辑:戚红丹)

龙惠东, 沈乐武, 林云恩, 等. 血清炎症因子 IL-18 和 IL-10 在代谢综合征患者中的临床意义[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(21):6448-6450.