

· 论 著 ·

不同糖代谢状态患者与血清 IL-6、IL-18 水平的相关性研究

刘艳秋, 解长银, 李红林, 李绪飞

(江苏省淮安市第一人民医院分院检验科 223002)

摘要:目的 探讨不同糖代谢状态与白细胞介素(IL)-6、IL-18 水平的关系。方法 分别选取糖尿病前期组、2 型糖尿病(T2DM)组和健康对照(NC)组患者各 30 例,采集空腹静脉血测定空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等指标,采用酶联免疫法测定静脉血清中 IL-6、IL-18 水平。结果 糖尿病前期组和 T2DM 组的 IL-6、IL-18 水平较 NC 组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。IL-6 水平与 FPG、TG、IL-18 呈正相关,IL-18 水平与 FPG、TG、IL-6 呈正相关($P < 0.05$),IL-6 和 IL-18 均与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$),但与 TC、LDL-C 无明显相关性($P > 0.05$)。结论 IL-6 和 IL-18 参与了 T2DM 的发病机制,其血清水平可作为糖尿病前期人群筛查和逆转干预效果评价的指标。

关键词:糖尿病前期; 2 型糖尿病; IL-6; IL-18

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.031

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)14-1977-03

Study on correlation between patients with different glucose metabolism status and levels of serum IL-6 and IL-18

LIU Yanqiu, XIE Changyin, LI Honglin, LI Xufei

(Department of Clinical Laboratory, Branch Hospital, Huaian Municipal First People's Hospital, Huaian, Jiangsu 223002, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relation between different glucose metabolism status and the IL-6 and IL-18 levels. **Methods** The pre-diabetes group, type 2 diabetes mellitus(T2DM) group and healthy control group(NC) were selected with 30 cases in each group. Fasting venous blood was collected for detecting fasting plasma glucose (FPG), triglyceride(TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) levels. Serum IL-6 and IL-18 levels were measured by adopting the enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). **Results** The IL-6 and IL-18 levels in pre-diabetes and T2DM groups were significant increased compared with those in the NC group, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The IL-6 level was positively correlated with FPG, TG and IL-18($P < 0.05$), the IL-18 level was positively correlated with FPG, TG and IL-6($P < 0.05$). But IL-6 and IL-18 were negatively correlated with HDL-C($P < 0.05$), however, had no correlation with TC and LDL-C ($P > 0.05$). **Conclusion** IL-6 and IL-8 participated in the pathogenesis of T2DM, their serum concentrations can be used as the evaluation indexes of pre-diabetes screening and reverse intervention effect.

Key words: pre-diabetes; type 2 diabetes; IL-6; IL-18

2 型糖尿病(T2DM)发病的主要病理生理基础是胰岛素抵抗(IR),近年来,源于大规模临床试验和流行病学的炎症学说在 IR 中的作用备受关注。T2DM 的病因而归结为胰岛 β 细胞分泌胰岛素缺陷和胰岛素作用障碍。大规模的临床流行病学研究、遗传流行病学研究、对葡萄糖耐量受损(IGT)的干预试验及对糖尿病发病率的前瞻性研究均证实胰岛素抵抗是 T2DM 的重要致病因素^[1]。国内外研究表明,对糖尿病前期人群进行生活方式干预或药物干预,可使一部分人的血糖水平逆转至正常状态,可使 T2DM 发生率减少 50% 左右^[2-3]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1~5 月在本院就诊的患者作为研究对象:糖尿病前期组 30 例,空腹血糖异常和糖耐量异常患者,男 13 例,女 17 例,30~77 岁,平均(62.81±15.07)岁;T2DM 组 30 例,男 15 例,女 15 例,40~79 岁,平均(57.77±9.95)岁;选取同期在本院体检的健康者 30 例作为健康对照组(NC 组),男 16 例,女 14 例,40~73 岁,平均(55.73±9.97)岁。各组间年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。排除各种急慢性感染、甲状腺功能异常、肝肾功能疾病和心功能不全、肿瘤、风湿等。

1.2 方法 采用 Olympus AU680 型自动生化分析仪测定空腹血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)水平。血清白细胞介素(IL)-6 和 IL-18 采用酶联免疫法检测,试剂盒由美国 Rapidbio(RB)公司提供,操作按说明书。主要仪器包括:北京普朗公司的 DNM-9602 型酶标仪和天津通力信达仪器厂生产的 DH3600A 型恒温箱。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,各组检测结果均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间均数比较采用 t 检验,两变量相关分析使用 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间年龄、性别差异均无统计学意义($P > 0.05$),糖尿病前期组和 T2DM 组的 IL-6、IL-18 水平较 NC 组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),糖尿病前期组 FPG、TG 水平较 NC 组升高($P < 0.05$),T2DM 组的 IL-6、IL-18 水平较糖尿病前期组明显升高($P < 0.01$),T2DM 组 FPG、TG 水平较 NC 组明显升高,HDL-C 水平降低($P < 0.01$),T2DM 组 FPG 水平较糖尿病前期组明显升高($P < 0.01$),HDL-C 水平降低($P < 0.01$)。

0.01),TC、LDL-C 水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 不同糖代谢状态患者临床资料和 IL-6、IL-18 水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	NC 组	糖尿病前期组	糖尿病组
FPG(mmol/L)	5.37±0.31	6.31±0.50☆	10.46±2.58*▲
TC(mmol/L)	4.6±0.53	5.11±1.13	4.57±1.13
TG(mmol/L)	0.95±0.31	1.79±1.25☆	2.45±1.69*
HDL-C (mmol/L)	1.43±0.20	1.38±0.44	1.08±0.29*▲
LDL-C (mmol/L)	2.98±0.54	3.38±0.98	3.00±1.02
IL-6(ng/L)	34.49±7.96	57.61±7.92*	65.93±8.65*▲
IL-18(pg/mL)	892.26±109.53	1 496.03±192.75*	1 684.85±218.16*▲

注:与 NC 组比较,☆ $P<0.05$,* $P<0.01$;与糖尿病前期组比较,▲ $P<0.01$ 。

2.2 血清 IL-6、IL-18 单因素 Pearson 相关性分析见表 2。IL-6 水平与 FPG、TG、IL-18 呈正相关(r 分别为 0.587 2、0.342 5、0.801 4, $P<0.05$);IL-18 水平与 FPG、TG、IL-6 呈正相关(r 分别为 0.531 6、0.475 7、0.801 4, $P<0.05$);IL-6 和 IL-18 均与 HDL-C 呈负相关(r 分别-0.289 4、-0.308 1, $P<0.05$),与 TC、LDL-C 均无明显相关性($P>0.05$),见表 2。

表 2 血清 IL-6、IL-18 多因素相关性分析

指标	IL-6		IL-18	
	r	P	r	P
FPG	0.587 2	<0.05	0.531 6	<0.05
TC	0.005 7	0.963 8	0.105 0	0.405 3
TG	0.342 5	<0.05	0.475 7	<0.05
HDL-C	-0.289 4	<0.05	-0.308 1	<0.05
LDL-C	0.018 0	0.886 9	0.095 5	0.449 0
年龄	0.216 2	0.083 7	0.035 2	0.780 6
IL-6	—	—	0.801 4	<0.05

注:—表示无数据。

3 讨 论

糖尿病是一组以慢性血糖升高为特征的代谢性疾病,由胰岛素分泌和(或)作用缺陷所引起。T2DM 不仅是高血糖性疾病,更是一种炎症性疾病。降低炎症标志物水平,可以减少 T2DM 的危险。探讨糖尿病前期人群外周血中炎症因子表达水平与正常糖耐量(NGT)人群的差异时,发现糖尿病前期患者 IL-6 和 IL-18 水平显著高于 NGT 组,说明糖尿病前期发生、发展过程中伴有炎症反应,检测炎症因子对评价糖尿病前期人群具有一定的预测作用^[4]。空腹血糖受损(IFG)和 IGT 的发病机制尚未完全阐明,一般认为是遗传因素与环境因素长期相互作用下,引起 β 细胞功能异常和 IR^[5]。

IL-6 是一种多效性因子,其功能十分广泛,是参与体内免疫调节和炎症反应的重要细胞因子之一^[6]。IL-6 在 T2DM 的 IR 及炎症浸润中起着重要作用^[7]。有研究认为,IL-6 等炎症因子和 IR 密切相关^[8-9],IL-6 在正常情况下是胰岛行使功能的促进因子,在病理状态下是损伤因子,以不同剂量的 IL-6 作用于胰岛,低水平 IL-6 促进胰岛素分泌,高水平则抑制胰岛素的分泌。在糖尿病早期,IL-6 增加促进胰岛素分泌导致高胰

岛素血症,当 IL-6 增加到一定程度,则胰岛素的分泌抑制,且对 β 细胞产生损害,进一步加重了糖尿病的发生。研究发现,低水平 IL-6 主要表现为免疫调节作用,高水平 IL-6 则易引起病理损伤,在许多疾病的发病机制中起着重要的作用^[10]。

近年来的研究表明,IL-18 作为一种前炎症细胞因子,通过促炎性因子生成,导致 Th1/Th2 细胞因子失衡及胰岛 β 细胞凋亡而与糖尿病的发生、发展相联系,并且通过多种机制影响糖尿病的大血管和微血管病变的发生。李佩霞等^[11]研究显示,IL-18 是加重糖尿病前期患者 IR 的危险因素,糖尿病前期患者随着血浆 IL-18 水平升高会不断加重 IR,引起血糖水平升高,糖尿病前期患者血浆 IL-18 水平的变化可作为 T2DM 发生、发展的预测指标。高血糖导致的血 IL-18 水平急剧升高,提示 IL-18 与糖尿病患者循环系统的异常有关^[12-13]。肖有为等^[14]通过研究显示,T2DM 患者 IL-18 水平明显升高,与 FPG、TG 均呈正相关。本研究结果显示,T2DM 组和糖尿病前期组 IL-18 水平高于 NC 组,且 IL-18 与 TG 呈正相关,提示随着体内 IL-18 水平不断升高,TG 的产生也增加。

综上所述,炎症因子 IL-6 和 IL-18 参与了 T2DM 的发病机制,血清 IL-6、IL-18 水平可作为糖尿病前期人群筛查诊断和干预效果评价的客观化指标,检测 IL-6 和 IL-18 的血清水平有助于不同糖代谢患者病情及预后的判断。

参考文献

[1] Lane WS,Weinrib SL,Rappaport JM,et al. A prospective trial of U500 insulin delivered by Omnipod in patients with type 2 diabetes mellitus and severe insulin resistance [J]. Endocr Prac,2010,16(5):778-784.

[2] Torres M,Fraile L,Echevarria J,et al. Human papilloma-virus (HPV) genotyping: automation and application in routine laboratory testing[J]. Open Virol J,2011,6(1): 144-150.

[3] Dodd RH,Mccaffery KJ,Marlow LAV,et al. Knowledge of human papillomavirus (HPV) testing in the USA, the UK and Australia: an international survey [J]. Sex Transm Infect,2014,90(3):201-207.

[4] 黄海燕,李雪宏,卢秀兰,等. 糖调节受损者血清炎症细胞因子表达水平的研究[J]医药论坛杂志,2010,31(20):6-8.

[5] Henkel E,Menschikowski M,Koehler C,et al. Impact of glucagon response on postprandial hyperglycemia in men with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus[J]. Metabolism,2005,54(9):1168-1173.

[6] Booth AJ,Bishop DK. TGF- β , IL-6, IL-17 and CTGF di-rect multiple pathologies of chronic cardiac allograft rejection[J]. Immunotherapy,2010,2(4):511-520.

[7] Avouac J,Uzan G,Kahan A,et al. Endothelial progenitor cells and rheumatic disorders[J]. Joint Bone Spine,2008, 75(2):131-137.

[8] van Poelgeest MI, Welters MJ, van Esch EM, et al. HPV16 synthetic long peptide (HPV16-SLP) vaccina-tion therapy of patients with advanced or recurrent HPV16-induced gynecological carcinoma,a phase II trial [J]. J Transl Med,2013,11(1):1-14.

[9] Mandal P,Bhattacharjee B, Das Ghosh (下转第 1987 页)

- [J]. *Sci Signal*, 2013, 6(268):ra20.
- [22] Mateen S, Raina K, Agarwal C, et al. Silibinin synergizes with histone deacetylase and DNA methyltransferase inhibitors in upregulating E-cadherin expression together with inhibition of migration and invasion of human non-small cell lung cancer cells[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 345(2):206-214.
- [23] Zhang X, Liu G, Kang Y, et al. N-cadherin expression is associated with acquisition of EMT phenotype and with enhanced invasion in erlotinib-resistant lung cancer cell lines[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e57692.
- [24] Pei J, Lou Y, Zhong R, et al. MMP9 activation triggered by epidermal growth factor induced FoxO1 nuclear exclusion in non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7):6673-6678.
- [25] Li X, Ishihara S, Yasuda M, et al. Lung cancer cells that survive ionizing radiation show increased integrin $\alpha 2\beta 1$ - and EGFR-dependent invasiveness[J]. *Lab Dis Paper*, 2013, 8(8):24-47.
- [26] Xu R, Shang C, Zhao J, et al. Activation of M3 muscarinic receptor by acetylcholine promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and invasion via EGFR/PI3K/AKT pathway[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(6):4091-4100.
- [27] Kobayashi K, Hagiwara K. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation and personalized therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Targ Oncol*, 2013, 8(1):27-33.
- [28] da Cunha Santos G, Shepherd FA, Tsao MS. EGFR mutations and lung cancer[J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6:49-69.
- [29] Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8):2240-2247.
- [30] Jackman D, Pao W, Riely GJ, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(2):357-360.
- [31] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. Met amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling[J]. *Science*, 2007, 316(5827):1039-1043.
- [32] Takeuchi S, Wang W, Li Q, et al. Dual inhibition of Met kinase and angiogenesis to overcome HGF-induced EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung cancer[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(3):1034-1043.
- [33] Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(8):786-792.
- [34] Yamamoto C, Basaki Y, Kawahara A, et al. Loss of PTEN expression by blocking nuclear translocation of EGR1 in gefitinib-resistant lung cancer cells harboring epidermal growth factor receptor-activating mutations[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(21):8715-8725.
- [35] Zhang Y, Yao K, Shi C, et al. 244-MPT overcomes gefitinib resistance in non-small cell lung cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(42):44274-44288.
- [36] Wu H, Fan F, Liu Z, et al. Norcantharidin combined with EGFR-TKIs overcomes HGF-induced resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer cells via inhibition of Met/PI3k/Akt pathway[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(2):307-315.
- [37] Zhou JY, Chen X, Zhao J, et al. MicroRNA-34a overcomes HGF-mediated gefitinib resistance in EGFR mutant lung cancer cells partly by targeting Met [J]. *Cancer Lett*, 2014, 351(2):265-271.
- [38] Xie C, Jin J, Bao X, et al. Inhibition of mitochondrial glutaminase activity reverses acquired erlotinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 7(1):610-621.
- [39] Qu G, Liu C, Sun B, et al. Combination of BIBW2992 and ARQ 197 is effective against erlotinib-resistant human lung cancer cells with the EGFR T790M mutation[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(1):341-347.

(收稿日期:2016-01-11 修回日期:2016-03-24)

(上接第 1978 页)

- D, et al. Differential expression of HPV16 L2 gene in cervical cancers harboring episomal HPV16 genomes: influence of synonymous and non-coding region variations[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65647.
- [10] Sheng WH, Chiang BL, Chang SC, et al. Clinical manifestations and inflammatory cytokine responses in patients with severe acute respiratory syndrome[J]. *J Formos Med Assoc*, 2005, 104(10):715-723.
- [11] 李佩霞, 许见钗, 李志海. 探讨糖尿病前期患者血浆 IL-18、PAI-1 水平变化与胰岛素抵抗的相关性[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(3):305-306.
- [12] Esposito K, Nappo F, Giugliano F, et al. Cytokine milieu tends toward inflammation in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(5):1647.
- [13] Aso Y, Okumura K, Takebayashi K, et al. Relationships of plasma interleukin-18 concentrations to hyperhomocysteinemia and carotid intimal-media wall thickness in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(9):317-319.
- [14] 肖有为, 李华, 翟绍忠. 白细胞介素 18 与 2 型糖尿病患者大血管病变的相关性研究[J]. *中国误诊学杂志*, 2004, 4(12):1972-1974.

(收稿日期:2016-01-16 修回日期:2016-03-18)