

论著·临床研究

非酒精性脂肪肝患者血清 HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 水平与 HOMA-IR 的相关性研究

付淑姣, 杨志欣

(成都市西区医院消化内科, 四川成都 610000)

摘要:目的 探讨非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 患者血清高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂 (Vaspin) 水平与胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 的相关性。方法 选取 2016 年 7 月至 2018 年 10 月该院收治的 188 例 NAFLD 患者作为研究对象。选取同期进行体检的健康者 100 例作为健康对照组。比较 2 组间的基本资料、HMGB1、IL-1 β 、Vaspin 水平, 进行单因素分析、多元 Logistic 回归分析及 Pearson 相关分析。结果 与健康对照组比较, NAFLD 组总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS)、HOMA-IR、HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 均显著高于健康对照组 ($P < 0.05$)。多元 Logistic 回归分析结果显示, HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 是 NAFLD 患者胰岛素抵抗的独立影响因素。随着患者病情严重程度的加重, HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin、FINS、HOMA-IR 水平不断升高 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 与 NAFLD 患者 FINS、HOMA-IR 均呈正相关 ($P < 0.05$)。结论 HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 可能参与 NAFLD 患者胰岛素抵抗现象的发生、发展。

关键词:非酒精性脂肪肝; 高迁移率族蛋白 B1; 白细胞介素-1 β ; 脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂; 胰岛素抵抗指数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.020

中图法分类号:R575,R446.1

文章编号:1673-4130(2019)17-2132-04

文献标识码:A

Study on the correlation between serum HMGB-1, IL-1 β , Vaspin and HOMA-IR in patients with non-alcoholic fatty liver disease

FU Shujiao, YANG Zhixin

(Department of Gastroenterology, Chengdu West District Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum high mobility group protein B1 (HMGB1), interleukin-1 β (IL-1 β), Vaspin and insulin resistance index (HOMA-IR) in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** From July 2016 to October 2018, 188 patients with NAFLD were selected. A total of 100 healthy persons were selected as healthy control group. The basic data and the levels of HMGB1, IL-1 β and Vaspin were compared between the two groups. Univariate analysis, Logistic regression analysis and Pearson correlation analysis were performed. **Results** The total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), HOMA-IR, HMGB-1, IL-1 β and Vaspin in NAFLD group were significantly higher than those in healthy control group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that HMGB-1, IL-1 β and Vaspin were independent influencing factors of insulin resistance in NAFLD patients. The levels of HMGB-1, IL-1 β , Vaspin, FINS and HOMA-IR increased with the severity of the disease ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that HMGB-1, IL-1 β and Vaspin were positively correlated with FINS and HOMA-IR in NAFLD patients ($P < 0.05$). **Conclusion** HMGB-1, IL-1 β and Vaspin may be involved in the occurrence and development of insulin resistance in NAFLD patients.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; high mobility group protein B1; interleukin-1 β ; fat-specific serine protease inhibitor; insulin resistance index

作者简介:付淑姣,女,研究员,主要从事消化疾病研究。

本文引用格式:付淑姣,杨志欣.非酒精性脂肪肝患者血清 HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 水平与 HOMA-IR 的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(17):2132-2134.

非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 是非酒精因素引起的以肝脏脂肪过度沉积为特征的临床病例综合征^[1]。如果不及时控制病情,可发展至脂肪性肝炎、肝硬化及肝衰竭,甚至还可能出现原发性肝癌。NAFLD 患者普遍存在胰岛素抵抗,脂肪细胞除了能储存能量,还可分泌多种影响胰岛素敏感性的细胞因子^[2]。高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 均是炎性介质,可能参与 NAFLD 的慢性炎症^[3]。脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂 (Vaspin) 是一种新发现的脂肪因子,可调节糖脂代谢,改善胰岛素敏感性^[4]。为探讨 NAFLD 患者血清 HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 水平与胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 的相关性,本文选取本院收治的 188 例 NAFLD 患者作为研究对象。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 7 月至 2018 年 10 月本院收治的 188 例 NAFLD 患者作为研究对象。纳入标准:均符合中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组制订的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 (2010 年 1 月修订)》^[5];无饮酒史或每周饮酒量低于 40 g。排除标准:自身免疫性肝炎、酒精性肝病、病毒性肝病等其他肝脏疾病患者;近期接受过保肝降酶治疗者;恶性肿瘤患者;精神疾病患者;妊娠及哺乳期妇女。NAFLD 组中男 101 例,女 87 例;年龄 27~70 岁,平均 (48.26 \pm 8.25) 岁;轻度脂肪肝 73 例,中度脂肪肝 63 例,重度脂肪肝 52 例。选取同期进行体检的健康人 100 例作为健康对照组,男 53 例,女 47 例;年龄 28~72 岁,平均 (48.04 \pm 7.24) 岁。2 组受试者均无高血压、糖尿病、肝肾功能异常、感染性疾病等。

1.2 方法 临床基本资料:记录所有研究对象性别、年龄,测量身高、体质量,计算体质量指数 (BMI);所有研究对象抽取空腹静脉血 4 mL 2 份,在 3 000 r/min 下离心 10 min,获得血清。采用瑞士罗氏公司 Cobas6000 自动生化分析仪检测空腹血糖 (FPG)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。空腹胰岛素 (FINS) 采用放射免疫法检测,试剂盒来自万华普曼生物工程有限公司。采用稳态模型评价法 (HOMA)

计算 HOMA-IR, HOMA-IR = (FPG \times FINS) / 22.5。血清生化指标:HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 采用 ELISA 法检测,试剂盒来自上海康朗生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间均数比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以率 (%) 表示,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关进行相关性分析,多因素分析采用多元 Logistic 回归分析。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组研究对象基本资料及血清指标的比较 2 组间性别、年龄、病程、BMI、HDL-C 等比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。NAFLD 组 TC、TG、LDL-C、FPG、FINS、HOMA-IR、HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 水平均显著高于健康对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同严重程度 NAFLD 患者 HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 水平及胰岛素抵抗指标的比较 随着患者病情严重程度的加重, HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin、FINS、HOMA-IR 不断升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组基本资料及血清指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	NAFLD 组 (n=188)	健康对照组 (n=100)	χ^2/t	P
例数(男/女, n/n)	101/87	53/47	0.014	0.907
年龄(岁)	48.26 \pm 8.25	48.04 \pm 7.24	0.223	0.824
BMI (kg/m ²)	21.65 \pm 2.37	22.08 \pm 2.25	1.492	0.137
TC(mmol/L)	5.21 \pm 1.89	4.32 \pm 1.96	3.756	0.000
TG(mmol/L)	2.01 \pm 0.71	1.40 \pm 0.56	7.446	0.000
LDL-C(mmol/L)	3.12 \pm 0.63	2.64 \pm 0.72	5.853	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.15 \pm 0.84	1.22 \pm 0.47	0.771	0.441
FPG(mmol/L)	5.61 \pm 0.45	5.09 \pm 0.51	8.908	0.000
FINS(mIU/L)	15.86 \pm 2.74	13.01 \pm 2.58	8.574	0.000
HOMA-IR	3.84 \pm 0.86	2.83 \pm 0.75	9.908	0.000
HMGB-1(ng/mL)	54.28 \pm 7.69	15.42 \pm 3.57	47.836	0.000
IL-1 β (pg/mL)	29.15 \pm 8.64	17.32 \pm 7.63	11.509	0.000
Vaspin(μ g/L)	91.89 \pm 11.24	72.06 \pm 6.31	30.309	0.000

表 2 不同严重程度 NAFLD 患者 HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 水平及胰岛素抵抗指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HMGB-1(ng/mL)	IL-1 β (pg/mL)	Vaspin(μ g/L)	FINS(mIU/L)	HOMA-IR
轻度组	73	43.29 \pm 7.12	25.61 \pm 6.35	78.14 \pm 10.83	11.39 \pm 2.13	3.28 \pm 0.51
中度组	63	55.08 \pm 7.99*	30.14 \pm 7.54*	90.22 \pm 12.35*	15.02 \pm 2.58*	3.97 \pm 0.76*
重度组	52	67.31 \pm 8.74* Δ	41.06 \pm 8.43* Δ	104.38 \pm 16.54* Δ	18.41 \pm 3.05* Δ	4.31 \pm 0.73* Δ

注:与轻度组比较,* $P < 0.05$;与中度组比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 NAFLD 患者 HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 与胰岛素抵抗指标的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示, HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 与 NAFLD 患者 FINS、HOMA-IR 均呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 NAFLD 患者的多元 Logistic 回归分析 以 HOMA-IR 为因变量, 以 HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 为自变量, 多元 Logistic 回归分析结果显示, HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 是 NAFLD 患者胰岛素抵抗的独立影响因素。见表 4。

表 3 NAFLD 患者 HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 与胰岛素抵抗指标的相关性分析

影响因素	FINS		HOMA-IR	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
HMGB-1	0.654	0.000	0.631	0.000
IL-1 β	0.712	0.000	0.704	0.000
Vaspin	0.874	0.000	0.859	0.000

表 4 NAFLD 患者的多元 Logistic 回归分析

影响因素	β 值	SE	χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
HMGB-1	2.341	0.982	5.683	0.017	10.392	1.516~7.216
IL-1 β	0.581	0.234	6.165	0.013	1.788	1.130~2.828
Vaspin	0.713	0.197	13.099	0.011	2.040	1.387~3.002

3 讨 论

NAFLD 的发病机制非常复杂, 目前, 二次打击学说普遍受到国内学者的认可。初次打击是指胰岛素抵抗引起的肝细胞脂肪堆积和脂肪变性, 二次打击则是指氧化应激、脂质过氧化及炎症反应等脂肪性病变的肝细胞出现持续性慢性炎症反应^[6]。炎症因子可加剧 IR, 从而加快 NAFLD 的发生、发展。

HMGB-1 是一种促炎细胞介质, 也是一种晚期炎症因子, 在一定刺激作用下可有单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、肿瘤细胞等分泌, 与脓毒血症、慢性乙型肝炎、动脉粥样硬化等多种急慢性炎症反应有关^[7]。帖彦清等^[8]研究表明, 不同类型脂肪肝患者血清 HMGB1 水平均有升高, HMGB 与外周血炎症因子和氧化应激因子具有相关性, 其可能通过调控炎症因子和氧化应激参与脂肪肝的发生、发展。ZENG 等^[9]研究表明, SIRT1/HMGB1 通路是控制 NAFLD 炎症的关键治疗靶点, 丹酚酸 B 通过 SIRT1 介导的 HMGB1 去乙酰化对高脂饮食和棕榈酸诱导的肝脂肪变性和炎症具有保护作用。

白细胞介素-1(IL-1)是一种重要的免疫和炎症调节因子, IL-1 β 属于 IL-1 亚型, 有研究显示, IL-1 β 可促进脂质在肝细胞内的沉积, 参与调节炎症反应、胰岛素抵抗及肝纤维化^[10]。赖敏等^[11]研究表明,

NAFLD 患者血清脂肪因子 Chemerin 明显升高, IL-1 β 与其密切相关。

Vaspin 是来源内脏脂肪组织的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 其作用机制还未完全明确, 但其可能通过减少炎症反应和改善胰岛素抵抗来延缓 NAFLD 病情进展^[12]。余红艳等^[13]研究表明, 血浆 Vaspin 水平与物质及能量代谢密切相关, 可能促进 2 型糖尿病患者脂肪肝的发生。刘师伟等^[14]研究表明, Vaspin 通过激活 IRS/PI3K/Akt/Glut 胰岛素信号通路, 改善 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗。

本研究结果表明, NAFLD 组 TC、TG、LDL-C、FPG、FINS、HOMA-IR、HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 均显著高于健康对照组($P < 0.05$), 提示 NAFLD 患者存在不同程度的糖脂代谢紊乱、炎症反应及胰岛素抵抗。本研究结果还显示, 随着患者病情严重程度的加重, HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin、FINS、HOMA-IR 不断升高($P < 0.05$), 说明 NAFLD 患者病情越严重, 胰岛素抵抗现象和炎症程度越明显。另外, Pearson 相关性分析结果显示, HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 与 NAFLD 患者 FINS、HOMA-IR 均呈正相关($P < 0.05$)。多元 Logistic 回归分析结果显示, HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 是 NAFLD 患者胰岛素抵抗的独立影响因素。分析其可能原因为 NAFLD 患者早期存在糖、脂代谢紊乱, 引起胰岛素抵抗, 导致脂质在肝细胞中沉积, 形成单纯性肝脂肪变, 随着病情进展出现氧化应激及慢性炎症反应, 大量的活性氧可导致脂质过氧化、细胞因子和脂肪因子的产生, HMGB-1 和 IL-1 β 的大量释放, 会加剧肝细胞的炎症病变、坏死和凋亡, 逐渐加剧 NAFLD 的进程; 而高水平 Vaspin 可能是一种与 IR 相关的代偿机制, 当 NAFLD 患者的 IR 持续加重后, 会使得肝脏的氧化应激、脂质过氧化、炎症反应不断加重, 破坏肝细胞功能的完整性, 最终导致 Vaspin 代偿性升高能力下降。所以, HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 可能互相作用, 共同影响 NAFLD 患者的胰岛素抵抗。

4 结 论

HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 可能参与 NAFLD 患者胰岛素抵抗现象的发生、发展。

参考文献

[1] 张海博, 王宇. 非酒精性脂肪肝的现代研究进展[J]. 海南医学, 2017, 28(10): 1651-1653.
 [2] 刘超, 魏亚聪, 冯静, 等. 非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(20): 3994-3998.
 [3] 张莉, 宋海燕, 季光. 非酒精性脂肪肝代谢调控与炎症反应的共同通路[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(5): 395-397.
 (下转第 2138 页)

员。应加强对检验科工作人员的培训和教育,发现不合格标本后应当及时于临床科室沟通,并将不合格样本的信息详细记录在案。对送检的标本应该及时进行检验,若暂时无法及时检验,应按照规定将其合理地保存在规定的环境下。检验科应该建立规范而详细的分析前标本质量检查流程,避免不合格标本上机检测及错误结果误报。(4)完善信息化管理。建立强大、人性化的信息化系统,不合格标本退回若可直接在检验信息系统上实现,护士在工作站能够得到相关信息,便能迅速重新采集标本并及时送检,同时也可对不合格标本的类型、数量、不合格率、来源科室进行统计,统计数据更能客观指导临床科室采取相应措施进行改进。

4 结 论

做好分析前质量控制至关重要,检验科应该完善各项制度,充分调动检验人员积极性,注重与临床医护人员的沟通,加强对护理人员 and 送服人员的专业培训,做好对患者的宣传教育,才能降低标本不合格率,提高分析前质量管理水平,更好地适应检验医学的飞速发展。

参考文献

[1] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4版.北京:人民卫生出版社,2015:1003-1012.

[2] 府伟灵.中国临床实验室血液标本分析前标准共识[S].北京:人民卫生出版社,2014.

[3] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会.临床实验室质量指标:WS/T 496-2017[S].北京:中国标准出版社,2017.

[4] ROBERT H. Managing the pre-and post-analytical phases of the total testing process[J]. Ann Lab Med, 2012, 32(1):5-16.

[5] 中国合格评定国家认可委员会.医学实验室质量和能力认可准则(ISO15189:2007):CNAS-CL02[M].北京:中国计量出版社,2008:1-36.

[6] CAO L, CHEN M, PHIPPS R A, et al. Causes and impact of specimen rejection in a clinical chemistry laboratory [J]. Clin Chim Acta, 2016, 458(1):154-158.

[7] 李春燕,杨磊.临床检验标本分析前阶段护理质量控制[J].中国护理管理,2011,11(2):10-13.

[8] 卢建强,王伟佳,杜满兴,等.11 024 份血液类不合格标本原因分析及应对措施[J].国际检验医学杂志,2015,36(22):3248-3249.

[9] 王秋桐,安跃震,刑洁.临床检验中心不合格标本分类统计及原因分析[J].国际检验医学杂志,2014,35(21):2945-2946.

[10] 王光,董莉.血液不合格标本的分析及对策[J].国际检验医学杂志,2015,36(17):2593-2594.

(收稿日期:2019-01-14 修回日期:2019-03-24)

(上接第 2134 页)

[4] 杨艳,杨刚毅,李伶,等.内脂素对改善胰岛素抵抗及相关基因的作用[J].解放军医学杂志,2009,34(4):474-477.

[5] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年1月修订)[J].中华内科杂志,2010,49(3):275-278.

[6] 董姝,刘平,孙明瑜.非酒精性脂肪肝发病机制——“二次打击”学说研究进展[J].临床肝胆病杂志,2012,28(7):551-555.

[7] 李俊华,刘近春,张丽霞,等.甘氨酸对非酒精性脂肪肝大鼠血浆 HMGB-1 表达的影响及其意义[J].山西医科大学学报,2010,41(9):757-760.

[8] 帖彦清,张明明,李静,等.不同类型脂肪肝患者血清 HMGB1 水平与氧化应激及炎症反应的关系[J].河北医药,2018,40(6):833-836.

[9] ZENG W J, SHAN W, GAO L L, et al. Inhibition of HMGB1 release via salvianolic acid B-mediated SIRT1 up-regulation protects rats against non-alcoholic fatty liv-

er disease[J]. Sci Rep, 2015, 5:16013.

[10] TILG H, MOSCHEN A R. IL-1 cytokine family members and NAFLD: neglected in metabolic liver inflammation [J]. J Hepatol, 2011, 55(5):960-962.

[11] 赖敏,张仕华,晋琼玉,等.非酒精性脂肪肝患者血清脂肪细胞因子 Chemerin 与 IL-1 β , IL-8 的相关性研究[J].实用医院临床杂志,2017,14(4):64-66.

[12] 童国相,刘慧霞.脂肪因子在代谢综合征中的作用新进展[J].中国医师杂志,2014,16(4):562-565.

[13] 余红艳,邸阜生,王璐,等.糖尿病脂肪肝患者血浆 Vaspin 与代谢指标的相关性研究[J].天津医药,2012,40(11):1121-1124.

[14] 刘师伟,段瑞雪,张佳新,等.丝氨酸蛋白酶抑制剂对棕榈酸诱导的 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗的影响及机制[J].中华临床营养杂志,2018,26(4):235-240.

(收稿日期:2019-01-18 修回日期:2019-03-28)