

IL-18、IL-1 β 水平与非酒精性脂肪性肝病的关系

陈艳丽 张 宝 管石侠 侯丽丽 蒋建华

摘要 目的 探讨血清炎症因子白细胞介素 18(IL-18)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD) 的关系。方法 选取 NAFLD 患者作为 NAFLD 组($n=46$)、正常对照者作为对照组($n=45$) ,对被选人群进行问卷调查、体格测量、人体成分分析及肝脏超声检查。收集其体检报告。ELISA 法检测血清 IL-18、IL-1 β 。结果 NAFLD 组体质指数(BMI)、内脏脂肪面积、体脂百分比、腰臀百分比、白细胞计数、中性粒细胞绝对数、淋巴细胞计数、空腹血糖、三酰甘油(TG)、极低密度脂蛋白、谷丙转氨酶、血尿酸及 IL-18、IL-1 β 均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。同时,相关分析显示血清 IL-18 及 IL-1 β 水平与 BMI、TG 均有相关性。结论 在 NAFLD 患者血清中炎症因子 IL-18、IL-1 β 均明显升高,IL-18、IL-1 β 参与的慢性炎症反应可能是 NAFLD 的病因之一。

关键词 非酒精性脂肪性肝病; 白细胞介素 18; 白细胞介素 1 β

中图分类号 R 589.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)02-0181-04

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 被定义为在无过度饮酒情况下,肝脏脂肪堆积^[1],其疾病谱包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 及与之相关的肝硬化^[2]。NAFLD 与肥胖、2 型糖尿病关系密切,现在大多认为 NAFLD 是代谢综合征的一部分,共同的病理机制是胰岛素抵抗和系统性炎症^[3]。炎症小体是病原相关分子模式及损伤相关分子模式的内源性或外源性的感受器,切割促炎因子如白细胞介素 18(interleukin-18, IL-18) 和白介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的前体^[4]。IL-18 是 T 细胞介导肝损伤的必须媒介,由于 IL-18 在分泌 γ -干扰素的同时产生大量的肿瘤坏死因子 α 、白介素 6 等细胞因子加剧了免疫功能和代谢紊乱,在

肝损伤中起着重要作用^[5]。IL-1 β 可通过促进胰岛 β 细胞的一氧化氮生成和细胞凋亡而引起 β 细胞选择性的破坏,诱导胰岛素抵抗。白介素家族已被许多实验证实可以影响胰岛素、血糖代谢及调节代谢障碍。该研究通过检测 NAFLD 人群 IL-18、IL-1 β 炎症标志物水平,探讨 IL-18、IL-1 β 与 NAFLD 之间的关系。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择 2013 年 7 月在安徽医科大学第一附属医院体检中心健康体检人群符合 NAFLD 的诊断标准的 46 例 NAFLD 患者为 NAFLD 组,以同期同一单位体检正常者 45 例作为对照组。NAFLD 人群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 2010 年修订的《非酒精性脂肪性肝病诊断标准》^[6]。入选对象均排除病毒性肝炎及其他肝脏疾病、严重心脑血管疾病、严重感染、肿瘤和长期服药史。对照组男 28 例,女 17 例,年龄 41~71(51.68 \pm 8.40) 岁; NAFLD 组男 30 例,女 16 例,年龄 41~71(52.10 \pm 8.60) 岁。各组在年龄、性别比例等方面差异无统计学意义,组间均衡性好,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查 采用自行设计的健康状况调查表对研究对象进行面对面调查,内容包括一般信息、生活方式、疾病史等,由调查员填写问卷。

1.2.2 一般指标检测 所有受试者在清晨空腹进行体格检查,由经过培训的工作人员测量身高、体重、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。

1.2.3 人体成分指标 采用韩国 Biospace Inbody 720 人体成分分析仪进行人体成分检测,记录相关指标,包括体质指数(body mass index, BMI)、内脏脂肪面积(visceral fat area, VFA)、体脂百分比(percent body fat, PBF)、腰臀比(waist-hip ratio, WHR)。其中 WHR 指腰与臀之间的周长比率,通常用来判断腹部肥胖,因为与其密切相关。女性 WHR \geq 0.85、男性 WHR \geq 0.90 时可判断为腹部肥胖; VFA 用来判断

2014-10-23 接收

基金项目:安徽省年度科研项目(编号:1301043019)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院临床营养科,合肥 230022

作者简介:陈艳丽,女,硕士研究生;

蒋建华,女,主任医师,副教授,硕士生导师,责任作者, E-

mail: Jjhua@yeah.net

腹部内脏脂肪的横截面积,内脏脂肪的增加意味着肥胖和身体老化,尤其会增加生活习惯性疾病的发病率。

1.2.4 生化指标检测 ① 所有研究对象清晨空腹采静脉血,分离血清。血液细胞计数采用日本 Sys-mex 公司 XE-2100 五分类全自动血细胞分析仪测定白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞绝对数(absolute neutrophil count, NEUT)、淋巴细胞绝对数(absolute lymphocyte count, LYMP),血液生化检查采用 Roche 公司日立-7600 型生化仪测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、三酰甘油(triglycerides, TG)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、尿酸(blood uric acid, UA)。

② IL-18 和 IL-1β 使用 ELISA 试剂盒(苏州卡尔文生物科技有限公司 R&D 分装)测定,严格按照说明书操作。用 Bio-Tek 酶标仪在 450 nm 波长下读取各孔吸光度值,并根据绘制的标准曲线计算出相应的浓度。

2 结果

2.1 两组人群基本指标及人体成分指标比较 比较两组人体成分、血压指标,两组 DBP 差异无统计学意义;而 NAFLD 组的 SBP、BMI、VFA、PBF、WHR 显著高于对照组,差异有统计学意义(P < 0.05, P < 0.01),见表 1。

表 1 两组研究对象基本指标及人体成分指标比较(x̄ ± s)

Table with 5 columns: 相关指标, NAFLD 组, 对照组, t 值, P 值. Rows include SBP(kPa), DBP(kPa), BMI(kg/m²), VFA(cm²), PBF(%), WHR(%).

与对照组比较: * P < 0.05, ** P < 0.01

2.2 两组研究对象血液指标比较 两组人群的 TC、AST 方面差异均无统计学意义;而 NAFLD 组的 WBC、FPG、VLDL、ALT、UA 均显著高于对照组(P < 0.01), NEUT、LYMP、TG 也明显高于对照组(P <

0.05), 差异有统计学意义。见表 2。

表 2 两组研究对象血液指标比较(x̄ ± s)

Table with 5 columns: 相关指标, NAFLD 组, 对照组, t 值, P 值. Rows include WBC, NEUT, LYMP, FPG, TG, TC, VLDL, ALT, AST, UA.

与对照组比较: * P < 0.05, ** P < 0.01

2.3 IL-18 和 IL-1β 浓度比较 血清 IL-18、IL-1β 浓度在 NAFLD 组 [(121.01 ± 39.61)、(23.78 ± 9.40) pg/ml] 均明显高于对照组 [(98.08 ± 40.10)、(19.06 ± 9.42) pg/ml], 差异有统计学意义(t = -2.550、-2.307, P = 0.013、0.024)。

2.4 相关性分析 NAFLD 组 IL-18 与 BMI、TG 呈正相关性(r = 0.361、0.372, P < 0.05), 见图 1、2。IL-1β 与 BMI、TG 呈正相关性(r = 0.345、0.465, P < 0.05), 见图 3、4。

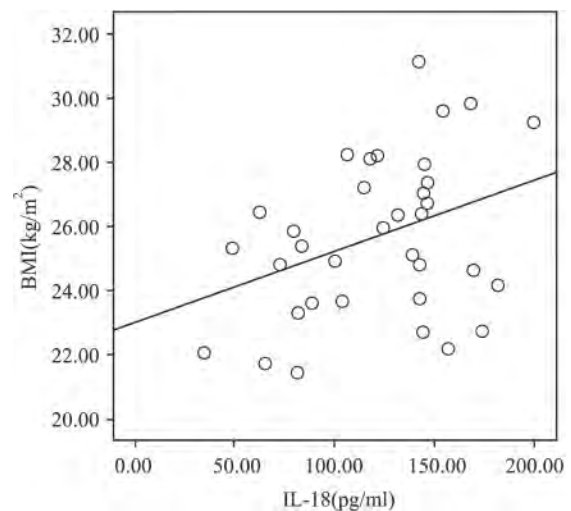


图 1 IL-18 与 BMI 评分散点图

3 讨论

本研究结果显示,NAFLD 组人群 BMI、PBF、WHR、VFA 均明显高于对照组,说明肥胖程度高于对照组,特别是腹型肥胖尤为明显。研究[7]表明超质量、I 度肥胖、II 度肥胖组与正常质量组相比,脂

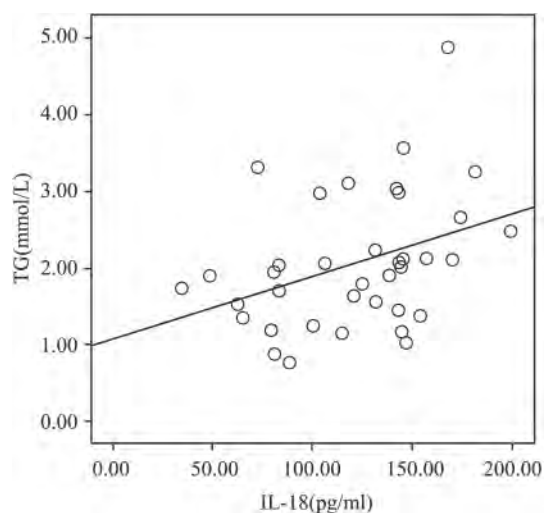


图2 IL-18与TG评分散点图

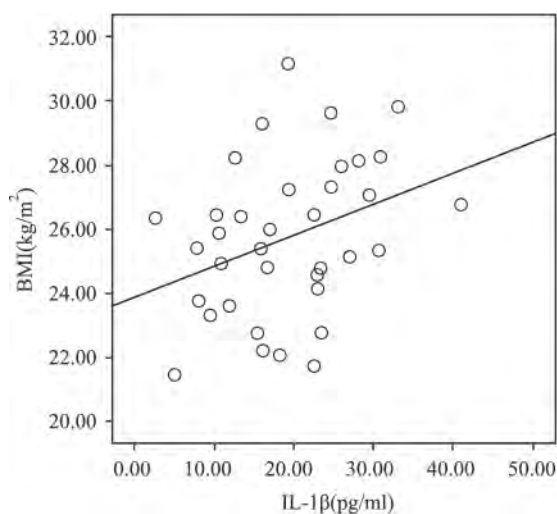


图3 IL-1β与BMI评分散点图

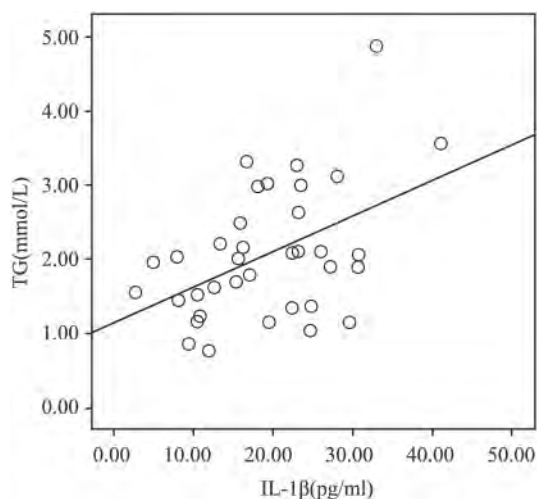


图4 IL-1β与TG评分散点图

脂肪肝患病风险分别增加了1.7、1.9、9.1倍,脂肪肝组较非脂肪肝组超质量或肥胖检出率显著增高。Caballeria et al^[8]发现肥胖个体高达25.2%,将超重者计入可达69.2%;其中46.1%的肥胖者和25.8%的超重者患有NAFLD,这些因素与该疾病密切相关(与正常体重者相比,超重及肥胖者与NAFLD发病的OR值分别为2.19、6.78)。但经多分类协变量分析显示差异无统计学意义,其原因可能是肥胖的程度与脂肪肝无密切关系,但肥胖相关代谢紊乱的程度与脂肪肝的发生密切相关^[7]。

NAFLD组的TG、ALT、VLDL升高明显,可能是由于肥胖者体内脂肪组织增多,体内脂肪酸和游离脂肪酸释出增加,肝脏脂肪氧化磷酸化和脂肪酸 β 氧化受损使脂肪酸分解下降,TG合成增多集聚肝脏形成脂肪肝。肝内TG的合成速度超过VLDL的合成及泌入血液的速度时,便出现TG的堆积^[9],并促使肝脏合成VLDL增加,最终导致肝功能异常。

慢性炎症和氧化应激在NAFLD起着重要的作用。WBC在临床实践中是一个简单经济的炎症标志物。本研究显示,WBC、NEUT、LYMP在NAFLD组较对照组显著增加,表明NAFLD患者体内炎症活动性可能增强。有研究^[10]表明NAFLD组的WBC、NEVT、LYMP显著高于对照组,同时Lee et al^[11]认为慢性低度系统炎症表现为WBC的高水平是非酒精性脂肪性肝病的独立危险因素。Alkhoury et al^[12]证实WBC/LYMP可作为NASH患者疾病严重程度的新的非侵入性标记。

IL-18和IL-1 β 是重要的炎症细胞因子,在机体的免疫和炎症反应中发挥着重要的作用。IL-18是重要的参与炎症反应的前炎症细胞因子,可通过激活单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和内皮细胞产生,在自身免疫性疾病、炎症及感染性疾病中起重要作用。研究^[13]表明,与正常组相比,血清IL-18在肝硬化、NAFLD及NASH患者分别是其7.5、8、16倍。有研究^[14]表明多囊卵巢综合征患者IL-18、IL-1 β 显著高于对照组,与BMI呈正相关性。研究^[5]显示IL-18与TG呈正相关性。有研究^[15]表明糖尿病组血清IL-1 β 与BMI、TG呈正相关性。本研究结果与上述基本一致。IL-1 β 参与慢性炎症的发生、发展,由以上研究推测非NAFLD的发生同样有IL-1 β 的参与。同时NAFLD与肥胖之间的炎症反应关系相互作用,有待进一步的研究。

综上所述,IL-18、IL-1 β 在NAFLD发病机制中

可能起重要作用,但之间的相互作用机制有待进一步研究。通过血清 IL-18、IL-1 β 浓度的变化,从侧面反映 NAFLD 患者肝损伤的程度,对判断 NAFLD 的进展及预后有一定价值。

参考文献

- [1] Kim N H, Park J, Kim S H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population [J]. *Heart* 2014, 100(12): 938-43.
- [2] Farrell G C, Larter C Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis [J]. *Hepatology* 2006, 43(2 Suppl 1): S99-S112.
- [3] Tapan S, Dogru T, Kara M, et al. Circulating levels of interleukin-18 in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Scand J Clin Lab Invest* 2010, 70(6): 399-403.
- [4] Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity [J]. *Nature*, 2012, 482(7384): 179-85.
- [5] 程勇, 言红健, 孟杰, 等. 非酒精性脂肪性肝病肝损伤程度与 IL-18、IL-8 含量的相关性 [J]. *中国老年学杂志* 2011, 31(9): 1528-9.
- [6] 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年修订版) [J]. *临床肝胆病杂志* 2010, 26(2): 120-4.
- [7] 向国卿, 孟宪云, 张浩, 等. 脂肪肝相关危险因素的评估 [J]. *世界华人消化杂志* 2009, 17(10): 1038-41.
- [8] Caballeria L, Pera G, Auladell M A, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22(1): 24-32.
- [9] 乔京贵, 赵聪亚, 张淑芬, 等. 非酒精性脂肪肝的相关指标分析 [J]. *陕西医学杂志* 2012, 41(8): 1009-11.
- [10] 李静, 周利霞, 王俊明, 等. 非酒精性脂肪性肝病胰岛素抵抗程度与全血细胞计数的相关性 [J]. *中国老年学杂志* 2012, 32(16): 3371-3.
- [11] Lee Y J, Lee H R, Shim J Y, et al. Relationship between white blood cell count and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Dig Liver Dis* 2010, 42(12): 888-94.
- [12] Alkhouri N, Morris-Stiff G, Campbell C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Liver Int* 2012, 32(2): 297-302.
- [13] Felipe V, Urios A, Montesinos E, et al. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy [J]. *Metab Brain Dis* 2012, 27(1): 51-8.
- [14] 杨艳, 乔杰, 李美芝, 等. 白细胞介素 18、白细胞介素 1 β 与多囊卵巢综合征发病的相关性研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志* 2008, 24(1): 38-40.
- [15] 王露, 张微. 血清白介素-1 β 水平与 2 型糖尿病及肥胖的相关性分析 [J]. *中国医学工程* 2011, 19(7): 60-1.

Study on the correlation between interleukin-18, interleukin-1 β and nonalcoholic fatty liver disease

Chen Yanli, Zhang Bao, Guan Shixia, et al

(Dept of Clinical Nutriology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the relationship of the serum levels of interleukin-18 (IL-18), interleukin-1 β (IL-1 β) with pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** 46 cases of NAFLD patients, 45 cases of normal controls were selected, questionnaire survey, physical measurement, body composition and liver ultrasound were conducted for selected population. Collect the physical examination report, serum levels of IL-18 and IL-1 β were examined by ELISA. **Results** The body mass index (BMI), visceral fat area, percent body fat, waist-hip ratio, white blood cell, absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count, fasting plasma glucose, triglycerides (TG), very low density lipoprotein, alanine transaminase and blood uric acid, serum levels of IL-18 and IL-1 β were significantly higher in NAFLD group than in control group ($P < 0.05$), with statistical significance. The correlative analysis showed that the serum levels of IL-18 and IL-1 β were correlated with body mass index and triglycerides. **Conclusion** Serum levels of IL-18 and IL-1 β in NAFLD group are higher than those in control group, IL-18 and IL-1 β participating in chronic inflammation may be one of the causes of NAFLD.

Key words nonalcoholic fatty liver disease; interleukin-18; interleukin-1 β