

白细胞介素 18 浓度水平与 2 型糖尿病相关性探讨

赵春平, 黄启强, 周 青, 谢金玲, 吴小燕 [遵义医学院第五附属(珠海)医院
检验科, 广东珠海 519100]

【摘要】 目的 分析测定白细胞介素 18(IL-18)与 2 型糖尿病(T2DM)关系,探讨 2 型糖尿病的发病机制。**方法** 对296 例 T2DM 患者及 312 例健康对照组,应用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定两组人群的血清 IL-18 水平,并进行对比分析。**结果** 296 例 T2DM 组血清 IL-18 平均浓度 $[(298.48 \pm 140.38) \text{ ng/L}]$ 高于 312 例健康对照组 IL-18 平均浓度 $[(236.98 \pm 96.01) \text{ ng/L}]$,两者之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** IL-18 浓度水平可能会影响 T2DM 易感;T2DM 可能与 IL-18 中某位点上的基因有一定的关系,研究 IL-18 中某等位基因对 T2DM 的易感有重要意义。

【关键词】 白细胞介素 18; 2 型糖尿病; 浓度水平
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.17.028 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)17-2165-02

Correlation studies on the concentration of interleukin-18 and type 2 diabetes ZHAO Chun-ping, HUANG Qi-qing, ZHOU Qing, XIE Jing-lin, WU Xiao-yan (The Fifth Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zhuhai, Guangdong 519100, China)

【Abstract】 Objective To explore pathogenesis of type 2 diabetes through analyzing relationship of interleukin 18(Interleukin 18, IL-18) with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** 296 cases with type 2 diabetes (T2DM) and the control group (312 cases) were selected in this study. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the serum IL-18 level in two groups. **Results** There had significant difference between two groups ($P < 0.05$). The serum IL-18 average concentration of 296 cases in type 2 diabetes (T2DM) group ($297.38 \pm 142.29 \text{ pg/ml}$) was higher than that in 312 cases of normal control group ($237.53 \pm 96.01 \text{ pg/ml}$). **Conclusion** The concentration of IL-18 may affect the susceptibility to high-risk T2DM. T2DM may be related to the gene at a certain point of IL-18. Study of IL-18 has an important significance on the susceptibility to T2DM.

【Key words】 interleukin 18; type 2 diabetes; concentration

白细胞介素 18(interleukin 18, IL-18), 也称干扰素 γ (IFN- γ)、IFN- γ 诱导因子 (IGIF) 或 IL- γ , 是一种由巨噬细胞、树突状细胞及 B 淋巴细胞等多种细胞分泌的可诱导 Th1 细胞和自然杀伤细胞产生 IFN- γ 的多效性细胞因子, 如 IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和 IFN- γ , 在介导炎症、抗肿瘤及调节机体免疫功能等方面具有重要的作用^[1]。2 型糖尿病 (T2MD) 是一种以高血糖为主要标志的代谢综合征, 因胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 引起糖、蛋白质、脂肪、水、电解质等发生一系列代谢紊乱, 是一种常见病、多发病, 合并多种慢性并发症, T2DM 的病因及发病机制复杂, 至今尚未完全阐明。一般认为该病具有遗传倾向, 所引起的代谢紊乱是遗传因素和环境因素共同参与或相互作用的结果。目前已经发现多种基因与 T2DM 关联, 人们已经认识人类基因多态性 (gene polymorphism) 在阐明人体对疾病易感性、疾病临床表现的多样性以及对药物治疗的反应性上都具有重要作用。本文从探讨 IL-18 浓度水平在 T2MD 和一些自身免疫性疾病中发生发展中的重要作用, 提示 IL-18 中等位基因与 T2DM 发生发展有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例组选取本院 2011 年 5 月至 2012 年 4 月肾内科就诊的 T2DM 患者 296 例, 其中男 138 例, 女 158 例, 年龄 44~64 岁, 平均 52.3 岁, 所有患者均符合 2003 年世界卫生组织 (WHO) 糖尿病诊断标准, 排除明显并发症及其他类型糖尿病, 排除自身免疫性疾病, 其他心、脑、肝、肾等慢性疾病, 各种感染、肿瘤及变态反应性疾病。健康对照组为本院同期健康体检者 312 例, 其中男 147 例, 女 165 例, 年龄 46~65 岁, 平均 54.2 岁, 为本院门诊的健康体检且血糖正常者并无糖尿病史, 无糖尿病家族史, 排除内分泌、自身免疫性疾病及心、脑、肝、肾等慢性疾病。空腹血糖 (FPG) 正常者 (4.0~6.1 mmol/L), 餐

后 2 h 血糖小于 7.8 mmol/L, 两组都排除了各种慢性疾病, 内分泌及自身免疫性疾病, 两组年龄、性别差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.014, P > 0.05$)。

1.2 方法

- 1.2.1 标本样采集** 空腹采集静脉血 2~3 mL, 分离血清。
- 1.2.2 方法** IL-18 定量用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 方法 (试剂来自武汉博士德生物工程有限公司)
- 1.2.3 仪器** MK3 酶标仪 (芬兰雷勃公司生产), 用标准曲线计算结果。
- 1.2.4 操作方法** 严格按试剂说明书操作并在酶标仪 450 nm 测定 A 值, 并拟画标准曲线计算出 IL-18 的浓度水平。
- 1.3 统计学处理** 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 所得数据采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行分析。样本间计量资料比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

病例组血清 IL-18 浓度 $[(297.38 \pm 142.29) \text{ ng/L}]$ 明显高于健康对照组 $[(237.53 \pm 96.01) \text{ ng/L}]$, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 说明 T2DM 患者体内 IL-18 水平较健康人明显增高, 见表 1。

表 1 病例组与对照组 IL-18 浓度水平

组别	<i>n</i>	IL-18 浓度 ($\bar{x} \pm s, \text{ ng/L}$)	<i>u</i> 值	<i>P</i> 值
病例组	296	298.48 ± 140.38	6.723	0.001
对照组	312	236.98 ± 96.01		

3 讨 论

T2DM 是一种多基因遗传性疾病, 遗传和环境因素在其发病中均发挥重要作用。Thorand 等^[2] 认为 IL-18 可以诱导 IR 和促使 T2DM 发生特异性炎症反应, IL-18 水平升高可能是确

定受试者 T2DM 风险增加的标志物。IL-18 参与 IR 的具体机制仍然不清楚,研究发现,在 Th1 细胞 IL-18 可以通过肿瘤坏死因子受体相关因子(IRAK-TRAF6)信号途径激活核因子- κ B(NF- κ B)^[3]。其参与 IR 的机制可能是:(1)抑制胰岛素的 PI-3K/蛋白激酶 B 通路;(2)激活 IKK β /NF- κ B 信号转导通路;(3)通过影响 TNF- α 、IL-6 而作用于 IKK/NF- κ B 及细胞因子信号抑制物(SOCS-3)通路,从而抑制胰岛素信号转导,导致 IR^[4]。多项研究表明,血清 IL-18 增高可能与 T2DM 的发生有关,且 IL-18 升高可作为 T2DM 胰岛素抵抗的标志,提示血清 IL-18 水平与 T2DM 存在着较为密切的关系。本研究发现,在 T2DM 组中血清 IL-18 浓度明显高于健康对照组,表明在 T2DM 患者体内存在一定程度的低度炎症状态。这正符合 T2DM 的炎症病因学理论,即 T2DM 是一种自然免疫和低度炎症性疾病^[5]。有研究发现 T2DM 患者体内 IL-18 增高的同时,FPG 较健康对照组明显升高,IL-18 浓度与 FPG 水平呈正相关^[6]。Esposito 等^[7]发现高血糖引起的血清 IL-18 升高可以被谷胱甘肽所抑制。由此认为氧化应激可能是高血糖引起血清 IL-18 水平升高的一个可能机制,IL-18 可能参与了 T2DM 发生、发展。

周晓兰等^[8]认为 T2DM IL-18 基因启动子区-137G/C 可能与珠海地区汉族人群 T2DM 易感性有关,其中 G 等位基因可能是 T2DM 发病的危险因素之一,IL-18-137G/C 位点 GG 型 SNP 与血清 IL-18 水平变化有一定的相关性,可能是 IL-18 合成和分泌的影响因素。陈军宁等^[9]认为 IL-18 基因-137 G/C 多态性与 DN 发病有相关性,C 等位基因可能是其发病的遗传易感基因;携带 C 等位基因的个体可能通过促进 IL-18 高度表达而增加 DN 发病风险。

本研究再次证明,T2DM 的发生、发展与 IL-18 浓度表达相关。随着分子生物学研究的进展,人们发现 IL-18 基因存在多种多态性位点,更多的应从 IL-18 的基因多态性多个位点进行研究,由于多个位点都位于 IL-18 基因启动子区域中,其 SNPs 可影响 IL-18 的转录和表达,进而影响体内 IL-18 的水

平。IL-18 基因启动子的多态性有可能通过影响体内 IL-18 的水平,而对 T2DM 发挥致病作用。

参考文献

- [1] Reddy P. Interleukin-18: recent advances[J]. Curr Opin Hematol,2004,11(6):405-410.
- [2] Thorand B, Kolb H, Baumert J, et al. Elevated levels of interleukin-18 predict the development of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Study,1984-2002[J]. Diabetes,2005,54(10):2932-2938.
- [3] 蒋定文. IL-18 与 IL-1 相似的信号转导途径[J]. 国外医学:免疫学分册,2000,23(3):185-187.
- [4] 宁光. 脂肪炎症因子在 2 型糖尿病发病中的重要性[J]. 中华内分泌杂志,2006,22(2):S1-S3.
- [5] 李秀钧, 邬云红. 糖尿病是一种炎症性疾病[J]. 中华内分泌代谢杂志,2003,19(4):251-253.
- [6] 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.
- [7] Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress[J]. Circulation,2002,106(16):2067-2072.
- [8] 周晓兰, 黄启强, 王才友, 等. 珠海地区汉族人群 IL-18 基因启动子 SNP 与 2 型糖尿病的关系[J]. 广东医学,2011,32(22):2956-2958.
- [9] 陈军宁, 尹友生, 李小励, 等. IL-18 基因型及血清 IL-18 水平与糖尿病肾病的相关性[J]. 山东医药,2009,49(37):7-9.

(收稿日期:2012-05-04)

(上接第 2164 页)

(P2 级以下)不允许做结核分枝杆菌的细菌培养。痰涂片抗酸染色检查是全世界结核病实验室都在使用的最基本细菌学检查方法;优点是简便、快速和价廉,当天出结果;缺点是敏感性低、特异性差,无法辨别死菌与活菌。据报道,通常需每毫升 5 000~10 000 条菌才能得到阳性结果,而且各种抗酸分枝杆菌均可着色,需进一步试验才可确定是否为结核分枝杆菌,易漏检(假阴性)或出现假阳性结果。

PCR 是一种以核酸扩增技术为基础的分子生物学诊断技术,由于其具有快速、灵敏、特异的优点,非常适合结核分枝杆菌的快速诊断。2002 年 PCR 经我国卫生部规范重新开放于临床应用以来,已成为病原微生物学诊断领域中备受关注的焦点,并得到广泛的应用^[3-6]。早在 2003 年 3~6 月,本院成立“临床基因扩增检验实验室”时,就对 50 例可疑肺结核患者痰标本进行过对比检测,并将结果以简报形式发在了伊犁州友谊医院院刊(内部资料)上,发现其差异有统计学意义。为进一步探讨 PCR 的临床应用,作者采用实时荧光定量 PCR 技术检测肺结核患者、可疑肺结核患者和非结核患者痰标本,并与涂片检查结果进行比较。结果其中的 124 份临床确诊的肺结核及可疑肺结核患者痰标本,涂片和 PCR 检测阳性率分别为 11.9%(5/42)、57.1%(24/42)和 8.54%(7/82)、37.8%(31/82)。比较两种方法的阳性检测率,差异有统计学意义($P < 0.01$)。以 PCR 阳性率为高,是涂片的 4.8 倍和 4.4 倍,涂片

检测和 PCR 检测的 45 例非结核患者痰标本,结果全部阴性,由于样本量较小,尚未发现 PCR 检测的假阳性现象,但足以证明 PCR 具有较高特异性。

综上所述,PCR 在结核分枝杆菌的临床诊断中,具有很高的应用价值。

参考文献

- [1] 庄玉辉. 加强结核病实验诊断新技术的临床应用研究[J]. 中华检验医学杂志,2001,24(1):70.
- [2] 张金福, 李传友, 陈效友, 等. TaqMan-PCR 技术诊断结核病的临床应用研究[J]. 中国防痨杂志,2003,25(4):250-253.
- [3] 张祖平, 李小月, 李宗光, 等. 荧光定量 PCR 和抗酸染色在联合诊断结核病及其疗效考核中的应用[J]. 安徽医学,2010,31(11):1353-1355.
- [4] 韩纪勤. 荧光定量聚合酶链反应诊断结核病临床应用研究[J]. 山西医科大学学报,2006,37(2):180-181.
- [5] 杨伟洪, 陈罡, 罗殿中. PCR 检测结核杆菌的优越性及局限性分析[J]. 国际医药卫生导报,2006,12(10):141-144.
- [6] 邹静, 李燕芹. 结核分枝杆菌感染的诊断[J]. 上海交通大学学报:医学版,2006,26(2):203-206.

(收稿日期:2012-03-15)