

白细胞介素-26 在促进慢性乙型肝炎患者肝细胞炎症损伤中的作用研究*

蒋黎¹, 谭朝霞¹, 朱研¹, 吕化杰¹, 田志强^{2△}

1. 陆军军医大学第一附属医院全军感染病研究所, 重庆 400038;

2. 陆军军医大学全军免疫学教研室, 重庆 400038

摘要:目的 探讨白细胞介素(IL)-26 与乙型肝炎病毒(HBV)感染所致炎症和纤维化程度的相关性。

方法 选取 210 例慢性 HBV 感染者作为研究组, 其中慢性乙型肝炎(CHB)轻中度组(99 例)、CHB 重度组(63 例)、重型肝炎组(48 例); 另以 20 例健康人群作为对照组。完成肝脏穿刺活检者共 41 例。检测所有受试者血清 IL-26 表达水平, 分析 IL-26 及其相关因子[IL-17、IL-1β、IL-6 和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]在各组 CHB 患者血清中表达的相关性, 检测 IL-26 在 CHB 患者肝组织中的表达及其与肝脏炎症和纤维化的相关性。**结果** IL-26 在各型 CHB 患者血清中的表达水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 以重型肝炎组尤为明显, 但各组 CHB 患者间 IL-26 水平差异无统计学意义($P > 0.05$), IL-26 表达强度与临床分型之间无明显关系($P > 0.05$)。IL-26 的表达与 IL-1β 及 TNF-α 表达相关($P < 0.05$), 但与 IL-6 和 IL-17 的表达无相关性($P > 0.05$)。此外, IL-26 的表达随丙氨酸氨基转移酶升高而升高, 而 IL-26 水平与性别、年龄无关($P > 0.05$)。肝组织中 IL-26 的表达强度与肝组织炎症活动度分级之间无明显关系($P > 0.05$), 而与肝组织纤维化程度分期呈正相关($P < 0.05$)。**结论** IL-26 在慢性 HBV 感染者血清中有过表达现象, 在肝组织中表达强度随肝组织纤维化程度分期的增加而升高, IL-26 可能在 HBV 感染所致炎症和肝纤维化过程中有促进作用。

关键词:慢性乙型肝炎; 白细胞介素-26; 肝细胞; 炎症损伤; 肝纤维化

中图分类号:R512.6+2;R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)13-1796-05

Role of IL-26 in promoting hepatocyte inflammation in patients with chronic hepatitis B*

JIANG Li¹, TAN Zhaoxia¹, ZHU Yan¹, LYU Huajie¹, TIAN Zhiqiang^{2△}

1. Institute of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Institute of Immunology, Army Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between interleukin-26 (IL-26) and the degree of inflammation and fibrosis caused by hepatitis B virus (HBV) infection. **Methods** A total of 210 patients with chronic HBV infection were selected as the research objects, including 99 cases of CHB mild to moderate group, 63 cases of CHB severe group, 48 cases of severe hepatitis group, and 20 cases of healthy people were selected as control group. And 41 cases were conducted liver biopsy. The level of IL-26 in all subjects and its related factors, namely IL-17, IL-1β, IL-6 and tumor necrosis factor-α (TNFα), in serum of patients with CHB were detected. The level of IL-26 in liver tissue of patients with CHB and its correlation with hepatic inflammation and fibrosis were detected. **Results** The expression level of IL-26 in serum of CHB patients was significantly higher than that of control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), especially in severe hepatitis group, but there was no significant difference in the level of IL-26 between CHB patients in each group ($P > 0.05$), indicating that there was no significant relationship between the expression intensity of IL-26 and clinical classification. The expression of IL-26 was correlated with the expression of IL-1β and TNF-α ($P < 0.05$), but there was no correlation between IL-26 and the expressions of IL-6 and IL-17 ($P > 0.05$). In addition, the expression of IL-26 increased with the high level of transaminase, but the increase of IL-26 level was not related to gender and age ($P > 0.05$). There was no significant correlation between the expression of IL-26 and the grade of inflammation activity, but there was a positive correlation between the expression of IL-26 and the grade of fibrosis ($P < 0.05$). **Conclusion** IL-26 is over-expressed in serum of chronic HBV infection patients. The expression intensity of IL-26 in liver tissue increases with the increase of fibrosis stages. IL-26 may play a role in promoting inflammation and liver fibrosis caused by HBV infection.

* 基金项目:重庆市基础与前沿研究计划项目(cstc2015jcyjA10119)。

作者简介:蒋黎,女,副主任医师,主要从事病毒性肝炎发病机制方面的研究。△ 通信作者,E-mail:tzhq009@163.com。

Key words: chronic hepatitis B; interleukin-26; hepatocyte; inflammatory injury; hepatic fibrosis

乙型肝炎病毒(HBV)感染是全球性的健康问题。在中国有 60%~70% 的人群感染过 HBV,其中 7.2% 左右的人群表现为慢性 HBV 感染^[1],最终导致肝脏组织炎症和肝细胞坏死,甚至发生肝纤维化等病理变化,驱动“慢性肝炎→肝硬化→肝癌”的进展。乙型肝炎的发病机制迄今尚未完全阐明,但大量研究表明,肝脏的病理损伤并非是 HBV 在肝细胞内繁殖的直接结果,而机体的免疫应答才是直接影响慢性 HBV 感染病程和转归的重要因素^[2-3]。HBV 感染的免疫应答(损伤、保护等)极为复杂,是免疫细胞及细胞因子综合作用的结果。T 细胞是人体重要的获得性免疫细胞,根据表面 CD 分子的不同,分为 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞两类亚群。CD8⁺ T 细胞主要介导细胞免疫应答,即细胞毒性 T 细胞(CTL),是 HBV 感染过程中的主要效应细胞。CD4⁺ T 细胞主要以分泌细胞因子、调节细胞和体液免疫应答为主,主要有 Th1、Th2、Th17、Treg、Tfh 等。Th17 细胞是一群独立于 Th1、Th2 细胞外的效应性 CD4⁺ T 细胞,Th17 细胞在多种炎症性疾病[包括慢性乙型肝炎(CHB)]中扮演着重要角色^[4]。新近研究发现,Th17 细胞除分泌白细胞介素(IL)-17 引起炎性细胞浸润和肝组织损伤

外,还可分泌一种新的细胞因子——IL-26 而发挥重要的促炎作用^[5-6]。目前,IL-26 在 CHB 中的表达及其与炎症损伤的相关性研究尚少见报道。本研究旨在通过分析慢性 HBV 感染者血清和肝组织中 IL-26 的表达水平,探讨 IL-26 与 CHB 患者体内肝脏炎症损伤和纤维化的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 210 例慢性 HBV 感染者均来自 2014 年 1 月至 2017 年 12 月陆军军医大学第一附属医院感染病房住院经临床和辅助检查确诊的患者。所有患者均除外其他病毒性肝炎、HIV 感染、自身免疫性肝炎、血吸虫肝病、血色病、肝豆状核变性、甲状腺功能亢进及肝血管病变等。其中 CHB 轻中度组患者 99 例,CHB 重度组患者 63 例,重型肝炎组患者 48 例;另选取同期在陆军军医大学第一附属医院进行健康体检的健康对照者 20 例作为对照组,所有受试者入组时临床资料比较见表 1。收集受试者中完成肝脏穿刺活检者共 41 例。慢性肝炎病变的分级、分期:将炎症活动度分级(G)及纤维化程度分期(S)分别分为 1~4 级和 1~4 期。G 按汇管区、汇管区周围炎症及小叶内炎症程度分级,当二者不一致时,总的 G 以高者为准^[7]。

表 1 CHB 患者和对照组临床资料比较

组别	n	男/女 (n/n)	肝脏穿刺 活检(n)	年龄 [M(P ₂₅ ~P ₇₅),岁]	ALT	TBIL	PT	HBV DNA	HBeAg
					[M(P ₂₅ ~P ₇₅),U/L]	[M(P ₂₅ ~P ₇₅),μmol/L]	[M(P ₂₅ ~P ₇₅),s]	($\bar{x} \pm s$,U/mL)	阳性(n)
CHB 轻中度组	99	65/34	20	35(17~59)	190(67~581)	35.4(9.8~89.7)	11.5(8.4~13.4)	3.51×10 ⁷	56
CHB 重度组	63	46/17	10	37(25~69)	692(101~2 019)	115.3(31.6~334.5)	14.9(12.1~16.7)	3.37×10 ⁶	30
重型肝炎组	48	40/8	6	42(27~64)	867(187~2 700)	423.6(687.2~180.4)	24.7(18.9~30.4)	4.82×10 ⁶	15
对照组	20	14/6	5	34(24~54)	36(19~40)	11.4(5.9~19.3)	11.8(9.1~12.4)	—	—

组别	n	G0~1 级(n)	G2~3 级(n)	G4 级(n)	S0~1 期(n)	S2~3 期(n)	S4 期(n)
CHB 轻中度组	99	7	12	1	14	6	0
CHB 重度组	63	1	3	6	2	7	1
重型肝炎组	48	0	1	5	0	4	2
对照组	20	5	0	0	5	0	0

注:—表示无数据;ALT 为丙氨酸氨基转移酶;TBIL 为总胆红素;PT 为凝血酶原时间

1.2 方法

1.2.1 主要试剂与仪器 淋巴细胞分离液(天津市 GBD 公司);RT 试剂盒、聚合酶链反应(PCR)试剂盒、DNA Marker(美国 Fermetas 公司);PCR 仪(德国 EPPENDORF 公司),电泳仪、凝胶成像分析系统(美国 Bio-RAD 公司)。细胞因子 ELISA 检测试剂盒(美国 BD 公司)、RNAiso Plus(日本 TaKaRa 公司)、Super Quick RT Master Mix 反转录试剂盒和 Ultra SYBRMixture(北京康为世纪公司)、Western blot 试剂盒(Thermo Fisher)、实时荧光定量 PCR 引物(上海

生工生物工程技术有限公司)、酶标仪(美国 Bio-RAD 公司)、实时荧光定量 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司)、台式高速冷冻离心机(美国 Heal Force 公司)。

1.2.2 标本采集和处理 抽取所有受试者外周静脉血 10 mL,血清做细胞因子定量测定,用常规淋巴细胞分层液密度梯度离心法分离外周血单个核细胞,用总 RNA 提取试剂盒提取总 RNA,-20 °C 保存。从 20 例健康受试者和 10 例重度慢性 HBV 感染者血清标本中分离淋巴细胞。

1.2.3 细胞因子定量检测 采用 ELISA 检测人血清细胞因子 [IL-17、IL-26、IL-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)], 试剂盒购自美国 BD 公司, 严格按照说明书要求操作, 采用美国 Bio-RAD 公司酶标仪进行检测。

1.2.4 肝组织石蜡包埋标本 将标本进行 4 μ m 连续切片, 做 HE、免疫组织化学和免疫荧光检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理。正态分布或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用方差分析; 变量间相互关系采用 Pearson 直线相关性分析; 偏态分布的计量资料以中位数(四分位数间距) [$M(P_{25} \sim P_{75})$] 表示, 采用秩和检验; 变量间相互关系采用 Spearman 相关性分析; 多个样本比较采用 Kruskal Wallis H 秩检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 慢性 HBV 感染者血清 IL-26 表达水平 慢性 HBV 感染者血清 IL-26 表达水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1A; 各组 CHB 患者血清 IL-26 表达水平见图 1B。

2.2 各组 CHB 患者血清 IL-26 及其相关因子检测结果比较 见表 2。各组 CHB 患者血清 IL-26 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),

但各组 CHB 患者间 IL-26 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), IL-26 表达强度与临床分型之间无明显关系 ($P > 0.05$)。各组 CHB 患者血清 IL-17 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但各组 CHB 患者间 IL-17 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), IL-17 表达强度与临床分型之间无明显关系 ($P > 0.05$)。各组 CHB 患者血清 IL-1 β 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 重型肝炎组高于 CHB 轻中度和重度组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), IL-1 β 表达强度在肝衰竭患者与 CHB 轻中度组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。各组 CHB 患者血清 IL-6 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但各组 CHB 患者间 IL-6 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组 CHB 患者血清 TNF- α 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), CHB 重度组 TNF- α 水平较高, 与 CHB 轻中度组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。此外, 比较 IL-26 和其余细胞因子的相关性发现, IL-26 的表达与 IL-1 β 及 TNF- α 的表达相关 ($r = 0.50, 95\% CI: 0.36 \sim 0.61, P < 0.05, r = 0.36, 95\% CI: 0.20 \sim 0.50, P < 0.05$), 但 IL-26 与 IL-6 和 IL-17 的表达无相关性 ($P > 0.05$)。

表 2 各型 CHB 患者和对照组血清 IL-26、IL-17、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-26(ng/mL)	IL-17(pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
CHB 轻中度组	99	2.54 \pm 1.75*	56.25 \pm 14.28*	81.14 \pm 25.32**	47.17 \pm 28.92*	21.62 \pm 3.22*
CHB 重度组	63	2.68 \pm 2.63*	48.27 \pm 18.38*	92.08 \pm 30.08**	72.23 \pm 25.32*	28.70 \pm 4.21*
重型肝炎组	48	4.19 \pm 1.89**	67.25 \pm 14.21*	110.25 \pm 35.72** Δ	103.11 \pm 32.34**	90.52 \pm 14.23** $\Delta\Delta$
对照组	20	0.34 \pm 0.17	28.86 \pm 19.32	22.40 \pm 12.22	37.52 \pm 26.78	11.60 \pm 4.22

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 CHB 轻中度组比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$

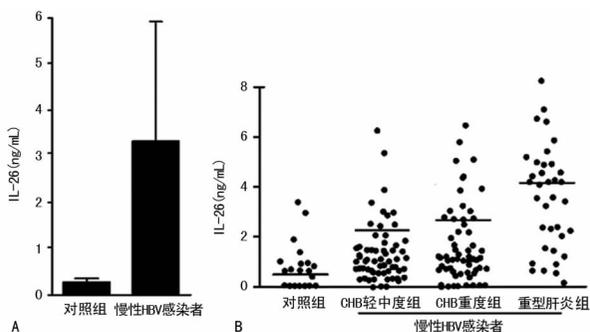


图 1 慢性 HBV 感染者血清 IL-26 的表达

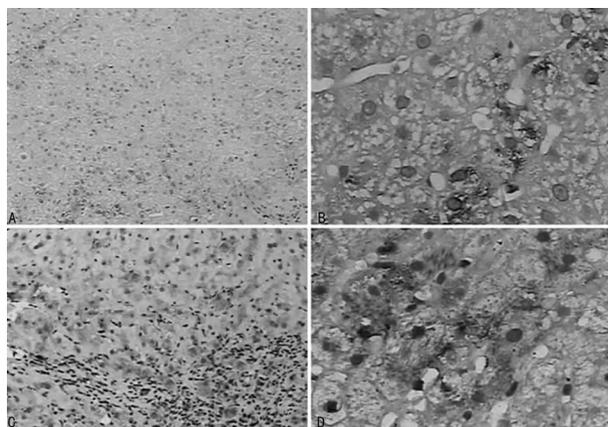
表 3 不同 G 分级患者 IL-26 表达强度分布情况

G 分级	<i>n</i>	IL-26 表达(<i>n</i>)				秩均值
		0	(+)	(++)	(+++)	
G0~1 级	8	4	1	2	1	68.11
G2~3 级	16	3	6	2	5	71.92
G4 级	12	2	1	5	4	71.15

2.3 CHB 患者肝组织中 IL-26 表达与炎症活动的相关性 见表 3。经 Kruskal Wallis H 秩检验显示, CHB 轻中度组、CHB 重度组、重型肝炎组 3 组之间 IL-26 表达强度差异无统计学意义 ($H = 0.24, P > 0.05$); Spearman 相关性分析显示, IL-26 表达强度与 G 分级无相关性 ($P > 0.05$)。G1、G4 级的表达情况见图 2。

2.4 CHB 患者肝组织中 IL-26 表达与纤维化的相关性 见表 4。经 Kruskal Wallis H 秩检验显示, CHB 轻中度组、CHB 重度组、重型肝炎组 3 组之间 IL-26 表达强度差异有统计学意义 ($H = 33.35, P < 0.05$); 经扩展 t 检验显示, S2~3 期与 S0~1 期、S4 期与 S0~1 期、S4 期与 S2~3 期的 IL-26 表达强度两两比较差异均有统计学意义 ($t = 2.61, 5.14, 2.94, P < 0.05$)。Spearman 相关性分析显示, IL-26 表达强度与 S 分期呈正相关 ($P < 0.05$)。线性趋势检验显示, IL-26 表达强度与 S 分期有线性关系 ($P < 0.05$), IL-

26 表达强度随着 S 分期的增加而增高。S1、S4 期的表达情况见图 3。

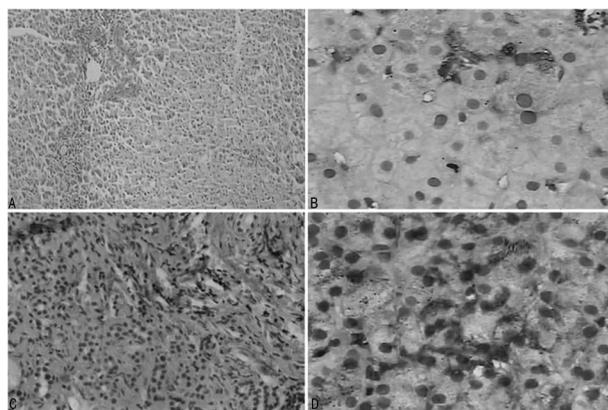


注:A 为 CHB 患者肝组织 G1 级免疫组化染色 IL-26 在肝细胞中表达评分(+)(SABC 法,100×);B 为 CHB 患者肝组织 G1 级免疫组化染色 IL-26 在肝细胞中表达评分(+)(SABC 法,400×);C 为 CHB 患者肝组织 G4 级免疫组化染色 IL-26 在肝细胞中表达评分(+++) (SABC 法,100×);D 为 CHB 患者肝组织 G4 级免疫组化染色 IL-26 在肝细胞中表达评分(+++)(SABC 法,400×)

图 2 CHB 患者肝组织 G1、G4 的表达情况

表 4 不同 S 分期患者 IL-26 表达强度分布情况

S 分期	n	IL-26 表达(n)				秩均值
		0	+	++	+++	
S0~1 期	16	1	3	5	7	45.89
S2~3 期	17	0	2	5	10	66.76
S4 期	3	0	0	0	3	94.63



注:A 为 CHB 患者肝组织 S1 期免疫组化染色 IL-26 在肝细胞中表达评分(+)(SABC 法,100×);B 为 CHB 患者肝组织 S1 期免疫组化染色 IL-26 在肝细胞中表达评分(+)(SABC 法,400×);C 为 CHB 患者肝组织 S4 期免疫组化染色 IL-26 在肝细胞中表达评分(+++) (SABC 法,100×);D 为 CHB 患者肝组织 S4 期免疫组化染色 IL-26 在肝细胞中表达评分(+++)(SABC 法,400×)

图 3 CHB 患者肝组织 S1、S4 期表达情况

3 讨 论

IL-26 是 KNAPPE 等^[8] 和 FICKENSCHER 等^[9] 用消减杂交方法在松鼠猴属疱疹病毒(HVS)感染的 T 淋巴细胞中首先发现的,属于 IL-10 家族。IL-26 受体复合体(IL-26R)是由 IL-10R2 和 IL-20R1 2

个受体亚单位组成的,依赖异二聚体来行使功能,2 个受体亚单位均属于 II 型细胞因子受体家族。在健康人体内,IL-26 主要由 Th17 细胞分泌,自然杀伤(NK)细胞亚群(NKp44+ NK 等细胞)也有少量表达。自 IL-26 被发现后,已经在多种疾病中证实了它的促炎作用,如 Crohn's、类风湿关节炎(RA)、多发性硬化(MS)和银屑病等。在对 Crohn's 的研究中发现,IL-26 与肠上皮细胞的 IL-26R(IL-20R1/IL-10R2)结合会导致胞内通路因子 STAT1/3 的磷酸化,传递活化信号,从而诱导肠上皮细胞 IL-6、IL-8 和 TNF 等因子的分泌^[10-13]。

众所周知,IL-10 家族中的许多细胞因子都和慢性 HBV 感染所致的炎症有关,CHB 患者肝内炎性细胞浸润增加可能是造成患者肝脏病理变化的原因^[14]。但患者外周血 IL-26 水平与 CHB 患者疾病分型及肝脏病理的关系,目前还少见报道。IL-26 基因定位于染色体 12q15,这是免疫性和炎症性疾病的易感区域,尤其是 IL-26 在 Crohn's 病等炎症疾病中的研究结果为 CHB 提供了有益的参考。从理论来讲,IL-26 及受体信号通路也应在以炎症为特点的 CHB 中发挥重要作用^[15]。

IL-26 在抗病毒免疫中发挥一定的作用,然而现阶段国内外的研究报道极其有限。本研究证实,IL-26 在慢性 HBV 感染者血清中均有过表达现象,且明显高于对照组,特别是重型肝炎患者。血清中 IL-26 表达水平的高低与临床分型、年龄、性别及病毒水平均无相关性,与 ALT 水平呈正相关。细胞因子检测发现,在 HBV 感染者血清中,伴随 IL-26 水平升高,与之相关联的细胞因子表达有 IL-1 β 及 TNF- α ,而 IL-26 的表达与 IL-17 和 IL-6 无关。在肝组织中,IL-26 表达强度与 S 分期之间不仅存在相关关系,而且为线性关系,由此说明 IL-26 表达强度随 S 分期的增加而增高。而 IL-26 表达强度与 G 分级之间却无明显关系。下一步研究可增加样本量,精细炎症分级来具体讨论。到目前为止,IL-26 的启动受 HBV 感染的影响,以及有关慢性 HBV 感染者中 IL-26 的激活与病毒活化相关的研究较少。

本研究发现,IL-26 作为新的 HBV 免疫应答的细胞因子,可能在 HBV 感染炎症和肝纤维化过程中有促进作用,这将丰富对 HBV 感染免疫损伤致病机制的认识,并为 HBV 感染的防治提供理论依据。

参考文献

[1] SARIN S K, KUMAR M, LAU G K, et al. Asian-pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B; a 2015 update[J]. Hepatol Int, 2016, 10(1): 1-98.
 [2] SU T H, KAO J H, LIU C J. Molecular mechanism and treatment of viral hepatitis-related liver fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(6): 10578-10604.

- [3] BUSMAN-SAHAY K O, WALRATH T, HUBER S, et al. Cytokine crowdsourcing: multicellular production of Th17-associated cytokines [J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97(3):499-510.
- [4] PAQUISSI F C. Immunity and Fibrogenesis: The Role of Th17/IL-17 Axis in HBV and HCV-induced Chronic Hepatitis and Progression to Cirrhosis [J]. *Front Immunol*, 2017, 28(8):1195-1198.
- [5] DEY A, ALLEN J, HANKEY-GIBLIN P A. Ontogeny and polarization of macrophages in inflammation: blood monocytes versus tissue macrophages [J]. *Front Immunol*, 2014, 5(1):683-689.
- [6] DAMBACHER J, BEIGEL F, ZITZMANN K, et al. The role of the novel Th17 cytokine IL-26 in intestinal inflammation [J]. *Gut*, 2009, 58(9):1207-1217.
- [7] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 《慢性乙型肝炎防治指南》(2015 年更新版) [J]. *传染病信息*, 2015, 28(6):321-340.
- [8] KNAPPE A, HOR S, WITTMANN S, et al. Induction of a novel cellular homolog of interleukin-10, AK155, by transformation of T lymphocytes with herpesvirus saimiri [J]. *J Virol*, 2000, 74(8):3881-3887.
- [9] FICKENSCHER H, HOR S, KUPERS H, et al. The interleukin-10 family of cytokines [J]. *Trends Immunol*, 2002, 23(2):89-96.
- [10] YOON S I, LOQSDONN J, SHEIKH F, et al. Conformational changes mediate interleukin-10 receptor 2 (IL-10R2) binding to IL-10, and assembly of the signaling complex [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(46):35088-35096.
- [11] NIESS J H, HRUZ P, KAYMAK T. The Interleukin-20 Cytokines in Intestinal Diseases [J]. *Front Immunol*, 2018, 18(9):1373-1379.
- [12] ZHANG J Y, ZOU Z S, HUANG A, et al. Hyper-activated pro-inflammatory CD16 monocytes correlate with the severity of liver injury and fibrosis in patients with chronic hepatitis B [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3):e17484.
- [13] OHNUMA K, HATANO R, AUNE T M, et al. Regulation of pulmonary graft-versus-host disease by IL-26⁺ CD26⁺ CD4 T lymphocytes [J]. *J Immunol*, 2015, 194(8):3697-3712.
- [14] GAO L, CHEN X, ZHANG L, et al. Association of IL-10 polymorphisms with hepatitis B virus infection and outcome in han population [J]. *Eur J Med Res*, 2016, 21(1):23-28.
- [15] TRUONG A D, PARK B, BAN J, et al. The novel chicken interleukin 26 protein is overexpressed in T cells and induces proinflammatory cytokines [J]. *Vet Res*, 2016, 47(1):65-75.

(收稿日期:2019-01-10 修回日期:2019-04-14)

(上接第 1795 页)

综上所述,妊娠期糖尿病患者血清颗粒蛋白前体水平明显升高,且与胰岛素抵抗密切相关,血清颗粒蛋白前体可能参与妊娠期糖尿病的发生和发展。

参考文献

- [1] 彭森,吴华,陈皓,等.血清基质细胞趋化因子-1 α 、成纤维细胞生长因子 21 检测在妊娠期糖尿病产后随访中的价值 [J]. *海南医学*, 2016, 27(22):3666-3668.
- [2] 谭冠文,赵江瑞,孙抗.妊娠糖尿病患者血清中 RBP4 及 NF- κ B 活性的变化及临床意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(12):109-112.
- [3] 欧武英,李闻文,叶芳丽.妊娠糖尿病患者白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 及脂联素水平及其相关性研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(2):64-67.
- [4] 程海燕,卜瑞芳,王霞娟,等.颗粒蛋白前体与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的关系 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(6):520-522.
- [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组/围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组.妊娠合并糖尿病诊治指南(2014) [J]. *糖尿病临床*, 2014, 8(11):489-498.
- [6] 李晓红,陈卓,马润玫,等.脂肪因子网膜素 1 与妊娠期糖尿病胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(6):34-35.
- [7] LI J, LENG J, LI W, et al. Roles of insulin resistance and beta cell dysfunction in macrosomia among Chinese women with gestational diabetes mellitus [J]. *Prim Care Diabetes*, 2018, 12(6):565-573.
- [8] 卢燕,任晓英,王晶璞.肥胖及 2 型糖尿病患者中血浆颗粒蛋白前体的表达 [J]. *中国卫生标准管理*, 2015, 6(32):164-166.
- [9] 高漫云,成明.血清颗粒蛋白前体水平与肥胖和 2 型糖尿病的相关性 [J]. *江苏医药*, 2014, 40(4):428-430.
- [10] QU H, DENG H, HU Z. Plasma progranulin concentrations are increased in patients with type 2 diabetes and obesity and correlated with insulin resistance [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 17(10):360190-360198.
- [11] MATSUBARA T, MITA A, MINAMI K, et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(1):38-50.

(收稿日期:2019-01-16 修回日期:2019-04-20)