

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.04.009

## IL-37、FFA 与 HbA1c 水平在 T2DM 患者中的表达及其相关性分析\*

申 敏<sup>1</sup>, 李 真<sup>2</sup>, 张 红<sup>3</sup>, 陈正涛<sup>4</sup>, 刘庆华<sup>2△</sup>

1. 山东省泰安荣军医院检验科, 山东泰安 271000; 2. 山东第一医科大学附属第二医院检验科, 山东泰安 271000; 3. 山东第一医科大学附属第二医院血液内科, 山东泰安 271000;
4. 山东第一医科大学实验动物学院, 山东泰安 271000

**摘要:**目的 分析白细胞介素-37(IL-37)、游离脂肪酸(FFA)、糖化血红蛋白(HbA1c)在 2 型糖尿病(T2DM)患者中的表达及其相关性。**方法** 选择 2019 年 5—11 月山东第一医科大学附属第二医院收治的 130 例 T2DM 患者为 T2DM 组, 选取该院 100 例体检者作为健康对照组。检测并比较两组 IL-37、空腹血糖(FPG)、FFA、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、HbA1c、载脂蛋白 A1(APOA1)、载脂蛋白 B(APOB)水平; 将 T2DM 患者按照 HbA1c 水平分为 HbA1c<7% 组与 HbA1c≥7% 组, 并比较两组各项指标。分析 T2DM 患者血清 IL-37 水平与 FFA、HbA1c 水平的相关性。**结果** T2DM 组 IL-37、FPG、FFA、TC、TG、HbA1c、LDL-C、APOA1、APOB 水平明显高于健康对照组, HDL-C 水平低于健康对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。HbA1c<7% 组 FPG、FFA、IL-37、APOA1 水平明显低于 HbA1c≥7% 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); HbA1c<7% 组与 HbA1c≥7% 组 TC、TG、HDL-C、LDL-C、APOB 水平比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。T2DM 患者血清 IL-37 水平与 FFA、HbA1c 水平均呈正相关( $r=0.617, 0.682, P<0.05$ )。**结论** T2DM 患者 IL-37、FFA 水平升高, IL-37 与 T2DM 患者血糖控制(HbA1c 水平)的严重程度有很大关系。

**关键词:** 2 型糖尿病; 白细胞介素-37; 糖化血红蛋白; 游离脂肪酸; 载脂蛋白

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)04-0471-04

### Correlation analysis of interleukin-37, free fatty acid and glycosylated hemoglobin control levels in lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus\*

SHEN Min<sup>1</sup>, LI Zhen<sup>2</sup>, ZHANG Hong<sup>3</sup>, CHEN Zhengtao<sup>4</sup>, LIU Qinghua<sup>2△</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Shandong Tai'an Rongjun Hospital, Taian, Shandong 271000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Taian, Shandong 271000, China; 3. Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Taian, Shandong 271000, China; 4. College of Laboratory Animals, Shandong First Medical University, Taian, Shandong 271000, China

**Abstract: Objective** To analyze the expression and correlations of interleukin-37 (IL-37), free fatty acid (FFA) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 130 patients with T2DM admitted to the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University from May to November 2019 were selected as the T2DM group, and 100 physical examination subjects in the hospital were selected as the healthy control group. The levels of IL-37, fasting plasma glucose (FPG), FFA, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), HbA1c, apolipoprotein A1 (APOA1) and apolipoprotein B (APOB) were detected and compared in the two groups. T2DM patients were divided into HbA1c<7% group and HbA1c≥7% group according to HbA1c level, and the indicators of the two groups were compared. The correlations of serum IL-37 level with FFA and HbA1c levels in T2DM patients were analyzed. **Results** The levels of IL-37, FPG, FFA, TC, TG, HbA1c, LDL-C, APOA1 and APOB in T2DM group were significantly higher than those in healthy control group ( $P<0.05$ ), while HDL-C level was lower than that in healthy control group ( $P<0.05$ ). The levels of FPG, FFA, IL-37 and APOA1 in HbA1c<7% group were significantly lower than those in HbA1c≥7% group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference on the levels of TC, TG, HDL-C, LDL-

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82071740); 山东省泰安市科技创新发展项目(2021NS161)。

作者简介: 申敏, 女, 主管技师, 主要从事临床检验诊断学研究。 △ 通信作者, E-mail: honghuahui2006@163.com。

C and APOB between HbA1c <7% group and HbA1c ≥7% group ( $P>0.05$ ). Serum IL-37 levels correlated positively with FFA and HbA1c levels in T2DM patients ( $r=0.617, 0.682, P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of IL-37 and FFA increase in T2DM patients, and IL-37 relates closely to the severity of glycemic control (HbA1c level) in T2DM patients.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; interleukin-37; glycosylated hemoglobin; free fatty acid; apolipoprotein

流行病学调查表明,2 型糖尿病(T2DM)发病率呈逐年上升趋势,近几年有人提出 T2DM 是一种慢性炎症性疾病,主要通过多种组织释放炎症细胞因子而诱发<sup>[1]</sup>,白细胞介素(IL)-1 家族近年来发现的新成员——IL-37,通过抑制炎症细胞因子的产生而发挥抗炎作用,在各种炎症反应主导的疾病过程中起到保护作用<sup>[2-4]</sup>,但是在 T2DM 中的作用机制还不清楚。血清游离脂肪酸(FFA)是脂肪代谢的中间产物,是人糖脂代谢紊乱的危险因素。本研究通过对 T2DM 患者血清 IL-37、FFA 和糖化血红蛋白(HbA1c)水平的检测及其相关性的分析,探索 3 项指标在 T2DM 疾病过程中的作用,以期为 T2DM 患者的诊断及治疗提供新思路。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2019 年 5—11 月山东第一医科大学附属第二医院(以下简称本院)收治的 130 例 T2DM 患者为 T2DM 组,其中男 65 例,女 65 例;年龄 24~85 岁,平均(56.9±11.7)岁。(1)纳入标准:①年龄 ≥18 岁;②均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》诊断标准<sup>[5]</sup>。(2)排除指标:①糖尿病酮症酸中毒(DKA)、高血糖高渗综合征、乳酸中毒等糖尿病急性并发症;②合并慢性炎症性疾病、恶性肿瘤;③存在肝肾衰竭、免疫性疾病,心功能 3~4 级;④合并糖尿病足(DF)、糖尿病肾病(DKD)5 期等糖尿病严重并发症;⑤2 个月内处于急性应激状态,如接受外科手术,存在活动性感染等。另选取本院 100 例体检者作为健康对照组,其中男 52 例,女 48 例;年龄 25~75 岁,平均(51.1±12.1)岁。T2DM 组与健康对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。根据 2018 年初美国内科医师学会(ACP)更新的关于 T2DM HbA1c 控制目标的指南将 T2DM 患者按照 HbA1c 水平分为 HbA1c <7% 组与 HbA1c ≥7% 组。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准。

**1.2 方法** 所有受试者空腹 10~12 h 后,清晨抽取

静脉血标本 7 mL。取 2 mL 静脉血标本 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,置于-80 °C 冰箱保存,用于 IL-37 水平检测[酶联免疫吸附试验(ELISA)、上海蓝基生物科技有限公司生产试剂];取 3 mL 静脉血标本采用 Beckman Olympus AU5800 全自动生化分析仪检测以下生化指标:总胆固醇(TC,酶法)、甘油三酯(TG,酶法)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C,直接法)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C,直接法)、FFA(酶法)、空腹血糖(FPG,六糖激酶法)、载脂蛋白 A1(APOA1,酶法)、载脂蛋白 B(APOB,酶法)。提取乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)抗凝静脉血 2 mL,采用日本 ARKRAY 公司的 HA-8180 分析仪,采用高效液相色谱法检测 HbA1c 水平。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;IL-37 水平与相关指标的相关性分析采用 Pearson 相关分析法。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 T2DM 组与健康对照组各项指标比较** T2DM 组 IL-37、FPG、FFA、TC、TG、HbA1c、LDL-C、APOA1、APOB 水平明显高于健康对照组, HDL-C 水平低于健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

**2.2 HbA1c <7% 组与 HbA1c ≥7% 组各项指标比较** HbA1c <7% 组 FPG、FFA、IL-37、APOA1 水平明显低于 HbA1c ≥7% 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );HbA1c <7% 组与 HbA1c ≥7% 组 TC、TG、HDL-C、LDL-C、APOB 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

**2.3 T2DM 患者血清 IL-37 水平与 FFA、HbA1c 水平的相关性分析** T2DM 患者血清 IL-37 水平与 FFA、HbA1c 水平均呈正相关( $r=0.617, 0.682, P<0.05$ )。见图 1、2。

表 1 T2DM 组与健康对照组各项指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FPG(mmol/L)	FFA(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
健康对照组	100	4.935±0.443	0.589±0.180	4.451±0.702	1.342±0.764	1.392±0.238
T2DM 组	130	7.815±2.630	0.682±0.270	5.029±1.334	1.982±1.959	1.300±0.281
<i>t</i>		-10.832	-2.978	-3.935	-3.088	2.639
<i>P</i>		<0.001	0.003	<0.001	0.002	0.009

续表 1 T2DM 组与健康对照组各项指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	LDL-C(mmol/L)	APOA1(mmol/L)	APOB(mmol/L)	IL-37(mmol/L)	HbA1c(%)
健康对照组	100	2.450±0.431	0.969±0.147	0.907±0.128	83.749±16.801	5.085±0.440
T2DM 组	130	2.746±0.859	1.272±0.236	1.005±0.289	91.889±25.237	7.463±1.427
t		-3.152	-11.260	-3.157	-2.785	-16.076
P		0.002	<0.001	0.002	0.006	<0.001

表 2 HbA1c <7% 组和 HbA1c ≥7% 组各项指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FPG(mmol/L)	FFA(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
HbA1c <7% 组	66	6.329±1.122	0.600±0.241	4.921±1.252	1.662±1.086	1.305±0.307
HbA1c ≥7% 组	64	9.348±2.857	0.766±0.268	5.141±1.415	2.312±2.534	1.295±0.255
t		-7.937	-3.723	-0.940	-1.909	0.208
P		<0.001	<0.001	0.349	0.059	0.835

组别	n	LDL-C(mmol/L)	APOA1(mmol/L)	APOB(mmol/L)	IL-37(mmol/L)
HbA1c <7% 组	66	2.641±0.865	1.223±0.234	0.958±0.269	86.618±23.708
HbA1c ≥7% 组	64	2.853±0.846	1.322±0.230	1.054±0.303	97.324±25.791
t		-1.408	-2.413	-1.903	-2.465
P		0.161	0.017	0.059	0.015

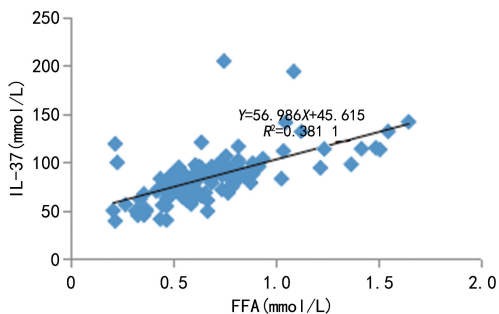


图 1 IL-37 水平与 FFA 水平的相关性

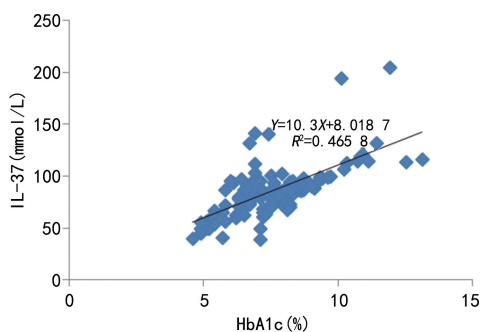


图 2 IL-37 水平与 HbA1c 水平的相关性

### 3 讨论

IL-37 是 2000 年 KUMAR 等<sup>[6]</sup>发现的 IL-1 家族的新成员,正常生理情况下,IL-37 可以表达在人类的许多细胞中,但健康的人体细胞中 IL-37 水平很低,它可以被 Toll 样受体激活剂和促炎症因子激活,如 IL-1β、转化生长因子(TNF)-α 和干扰素(IFN)-γ<sup>[7]</sup>。通过抑制炎症细胞因子的产生,IL-37 可发挥抗炎效果<sup>[8-10]</sup>。IL-37 在调节免疫系统稳态方面起着不可缺少的作用,参与炎症和自身免疫性疾病的发病机制,

激活后维持高水平表达,具有广泛的免疫抑制活性。有研究表明,IL-37 的抗炎效果对脂肪组织炎症的调节和肥胖引起的胰岛素抵抗有一定的作用<sup>[11]</sup>。作为抑制炎症调节代谢途径的抗炎细胞因子,有研究报道 IL-37 在糖尿病中异常表达<sup>[12]</sup>。在机制上,IL-37 可逆转有核细胞中训练免疫(TI)的免疫代谢变化和球蛋白翻译后的修饰特征,从而抑制细胞因子的产生以应对感染。因此,IL-37 作为 TI 的抑制剂出现,并可作为免疫介导的潜在治疗靶点<sup>[13]</sup>。

血清 FFA 是一种中性脂肪的分解产物,是胰岛 β 细胞刺激分泌偶联的必需物质<sup>[14]</sup>,FFA 参与人体多项代谢调控,与 T2DM 的发生、发展有密切关系,能在一定程度上反映 T2DM 患者体内的脂肪代谢状况。FFA 代谢失调是引起胰岛素抵抗和 T2DM 的重要事件,根据 Randle 循环(葡萄糖-脂肪酸循环),FFA 对葡萄糖的优先氧化在胰岛素敏感性和糖尿病代谢紊乱中起重要作用<sup>[15]</sup>。本研究表明,T2DM 患者 IL-37、FPG、FFA、TC、TG、HbA1c、LDL-C、APOA1、APOB 水平明显高于健康对照组,HDL-C 水平明显低于健康对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。FFA 和葡萄糖的慢性过载可直接或通过增加活性氧的产生间接触发炎症通路,观察到的慢性低水平代谢性炎症可能由内皮细胞活化和胰岛素抵抗引起<sup>[16]</sup>。同时,IL-37 水平的升高也表明 T2DM 组已经出现了不同程度的炎症,这说明它们之间存在着紧密的联系。HbA1c <7% 组 FPG、FFA、IL-37、APOA1 水平明显低于 HbA1c ≥7% 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),这表明 T2DM 患者如血糖控制不佳

(HbA1c $\geq$ 7%组)会出现糖脂代谢障碍和不同程度的炎症,且 IL-37、FFA 水平随 T2DM 病情加重而升高,FFA 水平的慢性升高可导致脂质代谢调节障碍,引起脂毒性,说明 IL-37、FFA 在疾病过程中发挥免疫抑制、调节炎症反应的作用<sup>[17]</sup>,炎症细胞因子间的不平衡可能是 T2DM 的发病机制之一。过量的血糖和 FFA 通过氧化应激和内质网应激刺激机体产生大量的炎症细胞因子和趋化因子,持续的高血糖导致机体单核巨噬细胞合成分泌功能异常,炎症介质大量释放到血液中,形成机体微炎症状态,FFA 水平可客观反映 T2DM 患者机体微炎症程度<sup>[18-19]</sup>。本研究结果表明 T2DM 组患者血清中 IL-37 水平升高,体内存在大量炎症介质,因此,IL-37 和 FFA 水平共同反映了身体的炎症程度和 T2DM 病情的严重程度。

本研究相关性分析结果显示,T2DM 患者血清 IL-37 水平与 FFA 水平呈正相关( $r=0.617, P<0.05$ )。而且在许多炎症性疾病的发生和发展过程中 IL-37 都参与其中,说明 IL-37 水平和 FFA 水平分别能客观反映 T2DM 患者的机体炎症程度和脂毒性程度。HbA1c $<$ 7%的 T2DM 患者 IL-37 水平较低,而 HbA1c $\geq$ 7%的 T2DM 患者 IL-37 水平升高,表示 IL-37 水平与 T2DM 疾病的严重程度有很大的关系。相关性分析结果显示,IL-37 水平与 HbA1c 呈正相关( $r=0.682, P<0.05$ ),提示 IL-37 水平与 T2DM 关系密切。

综上所述,临床上迫切需要能有效降低 T2DM 并发症发病风险的早期预警标志物,以实现 T2DM 的早发现、早治疗,减轻患者并发症发生的风险和病死率。本研究结果显示,IL-37 是一个潜在的预测 T2DM 和病情观察的新指标,尤其是其与 FFA 的联合检测,值得进一步深入研究,为 T2DM 的分层治疗、提高临床疗效、降低医疗资源消耗提供参考依据。

## 参考文献

- [1] LIU X, MEI T, CHEN W, et al. Comparison of antidiabetic medications during the treatment of atherosclerosis in T2DM patients[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 5032708.
- [2] BORASCHI D, LUCCHESI D, HAINZL S, et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family[J]. Eur Cytokine Netw, 2011, 22(3): 127-147.
- [3] 张国森, 俞洁, 唐乙丹, 等. IL-37 与口腔疾病的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(105): 92-94.
- [4] 吴桂海. IL-37 减少人冠状动脉内皮细胞 TLR4 激活后炎症因子分泌及其介导的中性粒细胞迁移[D]. 汕头: 汕头大学, 2018.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [6] KUMAR S, MCDONNELL P C, LEHR R, et al. Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family[J]. J Biol Chem, 2000, 275(14): 10308-10314.
- [7] 谢康琪, 谢燕丹, 林玲, 等. 白细胞介素 37 对 Toll 样受体 4 激活人冠状动脉内皮细胞核因子  $\kappa$ B 和细胞间黏附分子 1 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(3): 227-231.
- [8] YE L, HUANG Z. IL-37 restrains autoimmune diseases[J]. Oncotarget, 2015, 6(26): 21775-21776.
- [9] SAKAI N, VAN SWERINGEN H L, BELZAI R M, et al. Interleukin-37 reduces liver inflammatory injury via effects on hepatocytes and non-parenchymal cells[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(10): 1609-1616.
- [10] 徐建勇, 李凌云, 杜静, 等. IL-37 与自身免疫性疾病[J]. 中国科学(生命科学), 2018, 48(1): 30-39.
- [11] LUO Y C, CAI X N, LIU S C, et al. Suppression of antigen-specific adaptive immunity by IL-37 via induction of tolerogenic dendritic cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(42): 15178-15183.
- [12] HUANG G Q, LI M C, TIAN X Q, et al. The emerging roles of IL-36, IL-37, and IL-38 in diabetes mellitus and its complications[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2022, 22(10): 997-1008.
- [13] CAVALLI G, TENGESDAL I W, GRESNIGT M, et al. The anti-inflammatory cytokine interleukin-37 is an inhibitor of trained immunity[J]. Cell Rep, 2021, 35(1): 108955.
- [14] YANG W M, JEONG H J, PARK S Y, et al. Saturated fatty acid-induced miR-195 impairs insulin signaling and glycogen metabolism in HepG2 cells[J]. FEBS Lett, 2014, 588(21): 3939-3946.
- [15] 吴海燕, 杨宇峰. 游离脂肪酸和胰岛素抵抗相关性研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(3): 147-151.
- [16] BORZOUEI S, SHEIKH V, GHASEMI M, et al. Anti-inflammatory effect of combined sitagliptin and vitamin D3 on cytokines profile in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Interferon Cytokine Res, 2019, 39(5): 293-301.
- [17] LIU X, MEI T, CHEN W, et al. Comparison of antidiabetic medications during the treatment of atherosclerosis in T2DM patients[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 5032708.
- [18] SZPIGEL A, HAINAULT I, CARLIER A, et al. Lipid environment induces ER stress, TXNIP expression and inflammation in immune cells of individuals with type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2018, 61(2): 399-412.
- [19] DI PINO A, CURRENTI W, URBANO F, et al. High intake of dietary advanced glycation end-products is associated with increased arterial stiffness and inflammation in subjects with type 2 diabetes[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2017, 27(11): 978-984.