

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.05.020

白细胞介素-1家族细胞因子水平与非酒精性脂肪性肝病 及非酒精性脂肪性肝炎病程进展的相关性分析*

陈晓萌 高 琰 王克迪 宁 炜 苏建荣[△]

(首都医科大学附属北京友谊医院检验科 北京 100050)

摘要 目的:探讨并分析血清白细胞介素-1受体拮抗剂(IL-1RA)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-18(IL-18)水平与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)病程进展的相关性。方法:选取我院收治的54例NAFLD患者为研究对象,根据NAFLD活动度积分(NAS)积分分为非NASH组和NASH组;另选取同期来我院体检的30例健康人群作为对照组。比较各组临床特征及相关生化指标,分析血清IL-1RA、IL-1 β 、IL-18水平与各生化指标及NAS积分的相关性。结果:NAFLD患者体重指数(BMI)、丙氨酸转氨酶(ALT)、谷氨酰转氨酶(GGT)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(GLU)、IL-1 β 和IL-18水平均显著高于对照组($P<0.05$),血清IL-1RA、高密度脂蛋白(HDL)低于对照组($P<0.05$),其中NASH组患者ALT、AST、GGT、IL-1 β 和IL-18水平高于非NASH组($P<0.05$),非NASH组血清IL-1RA水平高于NASH组($P<0.05$)。相关性分析结果显示,相关性分析结果显示,血清IL-1RA水平与NAS积分呈负相关($P<0.05$),与BMI、ALT、GGT、TG、低密度脂蛋白(LDL)呈正相关($P<0.05$),IL-1 β 和IL-18水平与NAS评分呈正相关($P<0.05$)。结论:血清IL-1RA、IL-1 β 和IL-18水平与NAFLD及NASH患者病情进展有关,可反应其病变严重程度,血清IL-1RA后期持续分泌不足使其对炎症的抑制作用减弱可能是NAFLD患者病情进展至NASH的重要原因。

关键词:非酒精性脂肪性肝病;非酒精性脂肪性肝炎;IL-1RA;IL-1 β ;IL-18;相关性

中图分类号:R575.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)05-886-04

Analysis of Correlation Between IL-1 Family Cytokines and Progression of NAFLD and NASH*

CHEN Xiao-meng, GAO Yan, WANG Ke-di, NING Wei, SU Jian-rong[△]

(Department of Clinical Laboratory, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100050, China)

ABSTRACT Objective: To investigate and analyze the correlation between serum levels of interleukin-1RA (IL-1RA), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-18 (IL-18) and the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods:** 54 patients with NAFLD in our hospital were selected as the research object, According to NAFLD activity score (NAS), they were divided into non-NASH group and NASH group. Another 30 healthy people who came to our hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. The correlation between serum IL-1RA, IL-1 β , IL-18 levels and biochemical indexes and NAS scores was analyzed. **Results:** The body mass index(BMI), alanine aminotransferase(ALT), glutamyl-transferase(GGT), triglyceride(TG), fasting blood glucose (GLU), IL-1 β and IL-18 levels in NAFLD patients were significantly higher than those in the control group($P<0.05$), and the serum levels of IL-1RA, high density lipoprotein(HDL) were lower than those in the control group ($P<0.05$). The levels of ALT, AST, GGT, IL-1 β and IL-18 in NASH patients were higher than those in non-NASH patients. The serum level of IL-1RA in non-NASH group was higher than that in NASH group($P<0.05$). The results of correlation analysis showed that serum IL-1RA level was negatively correlated with NAS score ($P<0.05$), positively correlated with BMI, ALT, GGT, TG and low density lipoprotein (LDL)($P<0.05$), and the levels of IL-1 β and IL-18 were positively correlated with NAS scores ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum levels of IL-1RA, IL-1 β and IL-18 are related to the progression of NAFLD and NASH, and can reflect the severity of NAFLD and NASH. Inadequate secretion of IL-1RA in late stage may be an important reason for the progression of NAFLD to NASH.

Key words: Nonalcoholic fatty liver disease; Nonalcoholic steatohepatitis; IL-1RA; IL-1 β ; IL-18; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R575.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)05-886-04

前言

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是临床常见慢性肝病之

* 基金项目:北京市科技计划项目(201502127634)

作者简介:陈晓萌(1986-),女,本科,主治医师,研究方向:临床检验, E-mail: chen29988@sohu.com

[△] 通讯作者:苏建荣(1966-),女,博士,主任医师,研究方向:临床检验, E-mail: poppych@126.com

(收稿日期:2018-12-08 接受日期:2018-12-30)

一,非酒精性脂肪性肝炎(NASH)发病率为 20%~25%,相关肝硬化的发病率约占 2%~8%^[1-3]。其中 NASH 持续存在是肝硬化乃至肝癌的重要危险因素^[4-6]。近年来的研究发现多种细胞因子参与了 NAFLD 的病理生理过程,在 NAFLD 发生发展过程中发挥着关键作用,其中白细胞介素-1 β (IL-1 β)是白细胞介素-1(IL-1)的存在形式之一,多由活化的单核-巨噬细胞产生,能促进炎症细胞从血液至组织的浸润^[7-9]。白细胞介素-18(IL-18)是一种前炎症因子,能促进炎症过程持续发展^[10,11]。白细胞介素-1受体拮抗剂(IL-1RA)是一种天然拮抗剂,抗炎作用突出,是 IL-1 的天然抑制剂^[12],但上述细胞因子水平与 NAFLD 及 NASH 病程进展和炎症程度的相关性目前尚不明确。本文以我院收治的 NAFLD 患者为研究对象,并以健康体检人群作为对照组,旨在探讨 IL-1RA、IL-1 β 和 IL-18 水平在此类患者中的变化及意义,为临床预测 NAFLD 病程进展和无创性诊断 NASH 提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2017 年 6 月~2018 年 12 月收治的 54 例 NAFLD 患者为研究对象,均符合 NAFLD 及 NASH 诊断标准,根据 NAFLD 活动度积分(NAS)将其分为 NASH 组(16 例)和非 NASH 组(38 例);另选取同期来我院体检的 30 例健康人群作为对照组。各组临床资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

记录患者身高、体质量,计算其体重指数(BMI)。晨起空腹抽取静脉血 3~5 mL 检测各生化指标 [丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(GLU)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)等]与 IL-1RA、IL-1 β 和 IL-18 水平。由临床经验丰富的医师进行肝脏穿刺病理检查,取出活检组织后使用 10%福尔马林固定并经 HE 染色后由两位病理学医师进行半定量评分,后依据 NAS 积分分组:NASH 组:NAS 积分 ≥ 5 分;非 NASH 组:NAS 积分 < 5 分^[13]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS24.0 软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,多组间比较进行单因素方差分析,采用 Pearson 相关性分析指标间的关系, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床特征及相关生化指标比较

NAFLD 患者 BMI、ALT、GGT、TG、GLU、IL-1 β 和 IL-18 水平均显著高于对照组($P<0.05$),血清 IL-1RA、HDL 低于对照组($P<0.05$),其中 NASH 组患者 ALT、AST、GGT、IL-1 β 和 IL-18 水平高于非 NASH 组 ($P<0.05$),非 NASH 组血清 IL-1RA 水平高于 NASH 组($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组临床特征及相关生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of clinical characteristics and biochemical indexes in each group($\bar{x}\pm s$)

Indexes	Control group(n=30)	non-NASH group(n=16)	NASH group(n=38)	F value	P value
Gender	16/14	9/7	22/16	1.623	0.194
Age(years)	41.37 $\pm$ 9.45	42.44 $\pm$ 11.07	41.35 $\pm$ 11.89	1.045	0.347
BMI(kg/m ²)	22.25 $\pm$ 2.36	27.35 $\pm$ 3.11*	28.19 $\pm$ 2.77*	8.359	0.001
ALT(U/L)	14.32 $\pm$ 3.59	41.07 $\pm$ 24.55*	76.11 $\pm$ 27.80**	12.265	0.000
AST(U/L)	--	25.892 $\pm$ 6.342	51.458 $\pm$ 19.880 [#]	11.783	0.000
GGT(U/L)	15.42 $\pm$ 3.26	51.64 $\pm$ 11.28*	83.47 $\pm$ 12.93**	4.985	0.024
TC(mmol/L)	4.59 $\pm$ 0.63	4.82 $\pm$ 0.95	5.34 $\pm$ 1.07	2.631	0.089
TG(mmol/L)	0.95 $\pm$ 0.27	2.54 $\pm$ 1.29*	2.28 $\pm$ 1.30*	2.029	0.121
LDL(mmol/L)	2.39 $\pm$ 0.46	2.88 $\pm$ 0.73	3.32 $\pm$ 0.84*	5.103	0.008
HDL(mmol/L)	1.62 $\pm$ 0.44	1.14 $\pm$ 0.37*	1.12 $\pm$ 0.24*	8.357	0.001
GLU(mmol/L)	4.95 $\pm$ 0.18	5.72 $\pm$ 0.22*	5.75 $\pm$ 0.24*	2.519	0.084
HOMA-IR	--	8.94 $\pm$ 0.12	8.07 $\pm$ 0.13	0.041	0.829
IL-1RA(pg/mL)	623.79 $\pm$ 32.09	434.70 $\pm$ 27.03*	307.23 $\pm$ 38.92**	12.032	0.000
IL-1 β (pg/mL)	28.05 $\pm$ 6.24	39.24 $\pm$ 23.50*	109.59 $\pm$ 41.07**	16.780	0.000
IL-18(pg/mL)	42.38 $\pm$ 12.45	56.70 $\pm$ 34.09*	139.75 $\pm$ 51.28**	21.093	0.000

Note: Comparison with control group, * $P<0.05$. Comparison with non-NASH group, [#] $P<0.05$.

2.2 IL-1RA 水平与相关生化指标、NAS 积分的相关性分析结果

相关性分析结果显示,血清 IL-1RA 水平与 NAS 积分呈负相关($P<0.05$),与 BMI、ALT、GGT、TG、LDL 呈正相关($P<$

0.05)。见表 2。同时,IL-1 β 和 IL-18 水平与 NAS 评分呈正相关($r=0.389$, $P=0.003$; $r=0.425$, $P=0.002$)。

表 2 IL-1RA 水平与相关生化指标、NAS 积分的相关性分析

Table 2 Analysis of correlation between IL-1RA level and relevant biochemical indexes and NAS score

Indexes	r value	P value
Age	0.008	0.954
BMI	0.481	0.001
ALT	0.264	0.043
AST	-0.118	0.402
GGT	0.337	0.008
TC	0.214	0.107
TG	0.357	0.004
LDL	0.348	0.006
HDL	-0.213	0.112
GLU	0.224	0.103
HOMA-IR	0.189	0.226
NAS	-0.449	0.001

3 讨论

NAFLD 是一种除乙醇及其他因素所引发的临床常见慢性肝病,该病以肝脏异常脂质沉积为主要特征,其疾病谱主要包括单纯性非酒精性脂肪肝(NAFL)、NASH、肝纤维化与肝硬化^[14-17]。近年来无创诊断 NAFLD 成为研究热点,研究发现 NASH 患者多表现为脂肪变与小叶内炎症^[18-20],而 IL-1RA 是一种具有抗炎作用的天然拮抗剂,其与 NAFLD 及 NASH 病程进展的关系以及是否可作为鉴定 NASH 的标志物尚需进一步明确。既往研究认为 NAFLD 发病与肥胖、高血压、2 型糖尿病、脂质代谢紊乱、手术、药物以及各种内分泌疾病密切相关^[21-23],但其发病机制仍未完全阐明。多重打击学说是目前较公认的理论,学者们普遍认为 NAFLD 的发生是遗传和代谢因素如氧化应激、胰岛素抵抗、炎症、肠道菌群失调等相互作用的结果^[24-26]。

本研究发现,NAFLD 患者 BMI、ALT、GGT、TG、GLU 均显著高于对照组,IL-1RA 水平、HDL 明显低于对照组,其中 NASH 患者 BMI、ALT、AST、GGT 等较非 NASH 患者更高,且 IL-1RA 水平与 BMI、ALT、GGT、TG、LDL 正相关,与 NAS 评分呈负相关,表明该指标水平与 NAFLD 及 NASH 病程进展及病情严重程度有关。同时,本研究发现 NAFLD 患者 IL-1 β 均显著高于对照组,IL-1RA 则显著降低,提示在 NAFLD 患者中 IL-1 β 发挥促炎作用,而 IL-1RA 水平降低提示其对炎症的抑制作用减弱。IL-18 表达增多会进一步激活 T 细胞与巨噬细胞分泌炎症细胞因子及黏附分子等,进而促进炎症持续发展,导致患者病情进展^[27-29]。本研究中 NAFLD 患者 IL-18 水平高于对照组,提示该细胞因子促进 NAFLD 炎症发展,而 NASH 组患者 IL-1 β 和 IL-18 水平高于非 NASH 组,且 IL-1 β 和 IL-18 水平与 NAS 评分呈正相关,提示其与 NAFLD 及 NASH 患者病情进展有关,可反应患者病变严重程度。有研究发现^[8],NAFLD 患者血清 IL-1RA 水平与 ALT、AST、GGT、肝细胞脂肪变性、小叶内炎症、气球样变及纤维化程度均有相关性,其病理程度越重则 IL-1RA 水平越高,认为该指标可用于评估 NAFLD 患者

病情进展及严重程度,本研究结论与之相符。本研究还发现,NASH 患者 IL-1RA 水平明显低于非 NASH 患者,可见该指标在 NAFLD 早期处于较高水平,但病情进展至 NASH 会出现持续分泌不足现象,提示后期持续分泌不足使其对炎症的抑制作用减弱可能是疾病持续进展的重要因素。

综上所述,血清 IL-1RA、IL-1 β 和 IL-18 水平与 NAFLD 及 NASH 患者病情进展有关,并可反应其病变严重程度,血清 IL-1RA 后期持续分泌不足可能是 NAFLD 患者病情持续进展至 NASH 的重要原因,可作为鉴定 NASH 的生物标志物,这对于临床诊断、治疗 NAFLD 和评估相关药物疗效均有重要意义。

参考文献(References)

- [1] Saeed WK, Jun DW, Jang K, et al. Mismatched effects of receptor interacting protein kinase-3 on hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24 (48): 5477-5490
- [2] Lakhani HV, Sharma D, Dodrill MW, et al. Phenotypic Alteration of Hepatocytes in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [J]. Int J Med Sci, 2018, 15(14): 1591-1599
- [3] 李明贤,刘尚忠,陈娇艳.非酒精性脂肪性肝炎的临床特点分析[J].中国基层医药, 2015, 22(1): 45-48
- [4] 张娟,彭晓蔓,刘朝奇.内质网应激在非酒精性脂肪性肝炎中的致病机制[J].中国免疫学杂志, 2017, 33(7): 1112-1114
- [5] Patoulas D, Kalogirou M. Empagliflozin promises to bridge the gap between non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes, and cardiovascular disease[J]. Prz Gastroenterol, 2018, 13(4): 337-339
- [6] Janovsky CCPS, Cesena FH, Valente VAT, et al. Association between Thyroid-Stimulating Hormone Levels and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Not Independent from Metabolic Syndrome Criteria[J]. Eur Thyroid J, 2018, 7(6): 302-307
- [7] 陈鹏,焦方舟.炎性小体与肝脏疾病关系的研究进展[J].疑难病杂志, 2018, 17(11): 1286-1290
- [8] 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
- [9] 李枫林, 张宝, 管石侠, 等. 非酒精性脂肪肝病大鼠 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 水平的变化[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(3): 351-354
- [10] 黄晨恺, 何丛. 炎症小体活化与非病毒性肝病的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(5): 546-550
- [11] 万艳, 常剑波, 白艳霞, 等. 血清学指标在非酒精性脂肪性肝病诊断中的意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(5): 963-968
- [12] 赖静兰, 刘玉明, 林春, 等. 血清白细胞介素-1 受体拮抗剂与乙肝肝衰竭预后的相关性[J]. 中华全科医学, 2016, 14(5): 718-720, 745
- [13] 王瀚, 陈进, 臧淑妃, 等. 白细胞介素-1 受体拮抗剂在 NAFLD 患者的变化和意义[J]. 浙江临床医学, 2018, 20(3): 454-455, 458
- [14] Breher-Esch S, Sahini N, Trincon A, et al. Genomics of lipid-laden human hepatocyte cultures enables drug target screening for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. BMC Med Genomics, 2018, 11(1): 111
- [15] Arab JP, Barrera F, Arrese M. The Evolving Role of Liver Biopsy in Non-alcoholic Fatty Liver Disease [J]. Ann Hepatol, 2018, 17(6): 899-902
- [16] Wang Q, Zheng D, Liu J, et al. Atherogenic index of plasma is a novel predictor of non-alcoholic fatty liver disease in obese participants: a cross-sectional study[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 284
- [17] Pattnaik K, Bhuyan P, Singh A, et al. Biopsy Proven Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Analysis of Risk Factors[J]. J Clin Exp Hepatol, 2018, 8(4): 367-374
- [18] Fucho R, Martinez L, Baulies A, et al. ASMase regulates autophagy and lysosomal membrane permeabilization and its inhibition prevents early stage non-alcoholic steatohepatitis [J]. J Hepatol, 2014, 61(5): 1126-1134
- [19] Albhaisi S, Issa D, Alkhouri N. Non-alcoholic fatty liver disease: a pandemic disease with multisystem burden [J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2018, 7(5): 389-391
- [20] Wong SW, Ting YW, Chan WK. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma and its implications[J]. JGH Open, 2018, 2(5): 235-241
- [21] 魏春晓, 万凯明, 吴强, 等. NAFLD 血清肝纤维化指标与 1H-MRS 测定肝内脂肪含量的相关性研究 [J]. 医学影像学杂志, 2015, 25(6): 1017-1021
- [22] Lanuza F, Sapunar J, Hofmann E. Management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Rev Med Chil, 2018, 146(8): 894-901
- [23] Zhou Y, Zheng T, Chen H, et al. Microbial Intervention as a Novel Target in Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Progression[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(5): 2123-2135
- [24] 张雅楠, 郝光霞, 杨翠萍, 等. 自噬在非酒精性脂肪性肝病中的变化及作用[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2017, 37(1): 11-13
- [25] 匡爱霞, 王忠莉, 苟棋玲. 非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(4): 284-285
- [26] 王虎, 滕田, 王莉, 等. 非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(4): 769-773
- [27] 秦青, 周冬生, 梁志清. IL-18 与非酒精性脂肪肝的研究进展[J]. 热带医学杂志, 2012, 12(10): 1297-1299
- [28] 李光第, 赵学凌, 周如丹. IL-18 激活 NF- κ B 细胞信号通路对人脐静脉内皮细胞损伤作用的体外研究 [J]. 重庆医学, 2017, 46(24): 3313-3317
- [29] 周正平, 陈莉. 非酒精性脂肪肝患者细胞因子水平及临床意义[J]. 现代仪器与医疗, 2017, 23(1): 88-89, 97
- [30] 杨美, 郭晓东, 郭超楠, 等. 血清 IL-1RA 水平与非酒精性脂肪性肝病的相关性及无创诊断的临床价值[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(28): 5520-5524

(上接第 854 页)

- [23] 黎亮, 赵凤庆, 周俊, 等. ERCP 和 PTCD 治疗结石性梗阻性黄疸的对比研究[J]. 中国现代医生, 2017, 55(9): 78-81
- [24] 胡钢, 钱小星, 杨仁保, 等. ERCP 术后发生胆道感染的危险因素[J]. 肝胆外科杂志, 2015, 23(1): 29-31
- [25] Wang TJ, Ryou M. Evolving techniques for endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gastric bypass patients [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2018, 34(6): 444-450
- [26] Pécsi D, Hegyi P, Szentesi A, et al. The role of endoscopy registries in quality health care. The first data from the Hungarian Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Registry[J]. Orv Hetil, 2018, 159(37): 1506-1515
- [27] Cai X, Zhang H, Luo S, et al. Endoscopic treatment for patients with gastric outlet stricture and biliary obstruction in the absence of endoscopic ultrasound: a retrospective study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018, 30(11): 1332-1336
- [28] 陈保银, 鹿林元. 两种不同途径胆道金属支架植入治疗恶性阻塞性黄疸的对比研究[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25(10): 880-884
- [29] de Clemente Junior CC, Bernardo WM, Franzini TP, et al. Comparison between endoscopic sphincterotomy vs endoscopic sphincterotomy associated with balloon dilation for removal of bile duct stones: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials[J]. World J Gastrointest Endosc, 2018, 10(8): 130-144
- [30] Njei B, Sharma P, McCarty TR, et al. Cannabis Use Is Associated With Increased Risk of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: Analysis of the US Nationwide Inpatient Sample Database, 2004-2014[J]. Pancreas, 2018, 47(9): 1142-1149