

代谢综合征患者血清 IL-18 水平变化及临床意义

魏 权 黄奋明 卢 俊 张春春

(福建省龙岩人民医院检验科 福建 龙岩 364000)

摘要 目的:研究血清 IL-18 与亚代谢综合征(亚 MS)、代谢综合征(MS)的关系,探讨生活方式改变(TLC)后 IL-18 及相关标记物的变化及其临床意义。方法:16 例对照组,14 例亚 MS 组,34 例 MS 组,采用自动生化仪测定空腹血脂水平,采用乳胶增强免疫比浊法检测 hs-CRP 水平,采用 ELISA 法检测受试者血清 IL-18、IL-6 和脂联素水平。结果:MS 患者血清 IL-18 水平与腰围有明显相关性($r=0.45$, $P<0.01$);与亚 MS 组比较,MS 组 IL-18 水平显著升高($P<0.01$);与正常组比较,MS 组患者的腰围、体重指数、hs-CRP、IL-6 及 IL-18 显著升高($P<0.05$)。TLC 后体重减轻 5%,MS 患者 IL-18、IL-6、hs-CRP 水平显著降低($P<0.01$),脂联素水平显著升高($P<0.01$)。结论:IL-18 可作为亚 MS 和 MS 预测指标,鉴别亚 MS 与 MS,其含量的变化对病情进展的程度及疗效的判定有重要意义。

关键词 IL-18;代谢综合征;肥胖;炎症介质

中图分类号 R589.2 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)06-1142-04

Changes of Serum IL-18 Levels in Metabolic Syndrome Patients and its Significance

WEI Quan, HUANG Fen-ming, LU Jun, ZHANG Chun-chun

(Department of Clinical Laboratory, Longyan People's Hospital, Longyan, Fujian 364000, P. R. China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship of serum IL-18 levels with metabolic syndrome (MS) and pre-MS, to investigate after lifestyle modification the changes of serum IL-18 levels and related biomarkers, as well as their clinic significance. **Methods:** Subjects were divided into control group($n=16$), pre-MS group($n=14$) and MS group($n=34$). The automatic biochemistry analyzer was employed to measure the fasting lipid levels. The level of serum high-sensitivity C-reactive protein was detected by immune turbidimetry. The levels of interleukin-18, IL-6 and adiponectin were detected by ELISA. **Results:** Levels of IL-18 were highly correlated with waist circumference ($r=0.45$, $P<0.01$). Compared with pre-MS group, the level of IL-18 was significantly increased in MS group ($P<0.01$). When compared with control group, the levels of waist circumference, BMI, hs-CRP, IL-6 and IL-18 showed a significant increase in MS group. Weight loss of at least 5% caused by lifestyle modification significantly decreased the serum IL-18 concentration and levels of IL-6 and hs-CRP ($P<0.01$), but increased the adiponectin levels. **Conclusion:** IL-18 may be a useful biomarker for distinguishing MS from pre-MS subjects. The detection of IL-18 and related biomarkers could bring more instructive information in disease severity assessment and prognosis.

Key words: Interleukin-18; Metabolic syndrome; Obesity; Inflammatory mediators

Chinese Library Classification: R589.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)06-1142-04

肥胖和代谢综合征均可增加心血管疾病发生风险,是严重威胁人类健康的疾病,其机制与脂肪组织分泌的促炎细胞因子有关。代谢综合征(Metabolic syndrome, MS)是以腹型肥胖、糖耐量异常、胰岛素抵抗、血脂异常及高血压为共同病理生理基础的一组症候群^[1]。研究表明,MS 危险性并非单个组份简单相加,而是相互增强^[2,3]。目前研究认为,肥胖与胰岛素抵抗是此种代谢性综合征病理生理学的核心。此外,瘦素、脑钠肽、ox-LDL、胱蛋白酶抑制剂 C 等因素均参与 MS 的发生发展^[4,5]。

IL-18 是调节固有免疫的多效性促炎细胞因子,在血管病理中起重要作用^[6]。研究表明,IL-18 水平与 MS 组份、糖尿病的转归、心血管事情等密切相关^[7]。本实验研究了 IL-18 及相关的标记物在亚 MS、MS 及肥胖患者治疗性生活方式改变(Ther-

apeutic Life-style Change, TLC)前后的变化,探讨其临床意义。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2010 年 10 月 1 日-2011 年 3 月 31 日在本院诊断为亚 MS 和 MS 患者,以及健康受试者。根据 2010 版《中国高血压防治指南》确定高血压诊断标准^[8],排除心、脑、肾功能障碍及糖尿病等疾病。根据中华医学会糖尿病学会提出的 MS 标准,具备以下 3~4 项定义为 MS;具备以下 1~2 项定义为亚 MS 组:1) 超重或肥胖: BMI >25.0 kg/m²; 2) 高血糖: 空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 或 2h PG ≥ 7.8 mmol/L,或诊断为糖尿病正在治疗者; 3) 高血压: 血压 $>140/90$ mmHg,或确诊高血压病正在治疗者; 4) 血脂紊乱: 空腹血甘油三酯 1.7 mmol/L,或空腹血 HDL 男 <0.9 mmol/L 或女 <1.0 mmol/L。所有受试者自愿受试,并签署书面知情同意书。

作者简介 魏权,副主任技师,研究方向:临床检验,

E-mail: wq1948@126.com

(收稿日期: 2011-10-05 接收日期: 2011-10-31)

1.2 实验方法

按照代谢综合征危险因素数量分 3 组：正常对照组 (n=16) , 亚 MS 组 (n=14) , MS 组 (n=34)。

测量所有受试者身高、体重、腰围, 计算体重指数 (BMI) ; 取空腹静脉血 5ml, 离心, 取血清, 保存、备用。采用贝克曼 Cx5-Delta 全自动生化分析仪测定空腹 TC、TG、HDL-c、LDL-c 等, 采用免疫比浊法检测 hs-CRP 水平 (试剂盒购自北京科美东雅生物技术有限公司) ; 采用双抗体夹心 ELISA 法测定受试者血清 IL-18、IL-6 及脂联素水平 (试剂盒均购自上海森雄科技实业有限公司)。

1.3 干预手段

为了观察生活方式改变对 IL-18 及相关标记物的影响, 34 例诊断为 MS 患者, 其中 25 位患者体重达到目标水平, 最少减轻 5%。期间所有受试者限制能量摄入, 每日步行时间 ≥ 30 分

钟, 每周 ≥ 4 次, 持续 6-24 周。

1.4 统计学处理

计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。两两比较采用 ANOVA 检验, 干预前后采用配对 t 检验, 相关分析采用 Spearman 秩相关。应用 SPSS13.0 软件进行统计分析, 检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 代谢综合征的组分和炎症标记物的相关关系

如表 1 所示, 代谢综合征组分两两之间有相关性 ($P<0.05$)。其中 BMI 与腰围相关性最高 ($r=0.86$, $P<0.01$) , IL-18 与腰围相关性最强 ($r=0.45$, $P<0.01$) , 与 hs-CRP ($r=0.19$) 和 IL-6 ($r=0.18$) 都有明显相关性 ($P<0.01$)。

表 1 代谢综合征的组分和炎症标记物 Spearman 秩检验

Table 1 Spearman rank correlation of metabolic syndrome traits and inflammatory markers

	BMI	Waist	TG	HDL	SBP	DBP	Glucose	Insulin	Hs-CRP	IL-6	IL-18
BMI	1	0.86 ¹⁾	0.48 ¹⁾	-0.35 ¹⁾	0.36 ¹⁾	0.39 ¹⁾	0.21 ¹⁾	0.49 ¹⁾	0.39 ¹⁾	0.23 ¹⁾	0.28 ¹⁾
Waist		1	0.52 ¹⁾	-0.44 ¹⁾	0.32 ¹⁾	0.36 ¹⁾	0.24 ¹⁾	0.44 ¹⁾	0.38 ¹⁾	0.24 ¹⁾	0.45 ¹⁾
TG			1	-0.39 ¹⁾	0.30 ¹⁾	0.30 ¹⁾	0.17 ¹⁾	0.38 ¹⁾	0.24 ¹⁾	0.18 ¹⁾	0.27 ¹⁾
HDL				1	-0.04	-0.15 ¹⁾	-0.10 ²⁾	-0.31 ¹⁾	-0.13 ¹⁾	-0.05	-0.36 ¹⁾
SBP					1	0.56 ¹⁾	0.19 ¹⁾	0.23 ¹⁾	0.33 ¹⁾	0.31 ¹⁾	0.20 ¹⁾
DBP						1	0.17 ¹⁾	0.24 ¹⁾	0.29 ¹⁾	0.21 ¹⁾	0.18 ¹⁾
Glucose							1	0.31 ¹⁾	0.12 ¹⁾	0.17 ¹⁾	0.13 ¹⁾
Insulin								1	0.25 ¹⁾	0.16 ¹⁾	0.22 ¹⁾
hs-CRP									1	0.51 ¹⁾	0.19 ¹⁾
IL-6										1	0.18 ¹⁾
IL-18											1

注 1) 两两组比 $P<0.01$ 2) 两两组比 $P<0.05$

Note: Data are Spearman rank correlation coefficients. 1) $P<0.01$, 2) $P<0.05$.

2.2 MS 患者血清 IL-18 与相关生物学指标的表达

与对照组比较, 亚 MS 和 MS 组患者腰围、脂联素、hs-CRP、IL-6 水平显著升高 ($P<0.05$) , HDL-c 显著降低 ($P<0.05$) , MS 组患者腰围显著高于亚 MS 组 ($P<0.05$) ; 脂联素、hs-CRP 水平略高于亚 MS 组, 无统计学意义 ($P>0.05$)。与对照组比较, MS 组患者 BMI 显著升高 ($P<0.05$)。MS 组患者胰岛素、TG 水平显著高于亚 MS 组、对照组 ($P<0.01$)。MS 组患者 IL-18 水平明显高于亚 MS 组和正常对照组 ($P<0.05$) , 亚 MS 组 IL-18 水平显著高于正常对照组 ($P<0.05$) , 如表 2 所示。

2.3 干预前后 MS 患者血清 IL-18 与相关生物学指标的变化

治疗性生活方式改变后, MS 患者 BMI 降低, 但无统计学意义 ($P>0.05$) , 腰围、收缩压比治疗前显著下降 ($P<0.05$)。治疗性生活方式改变后, MS 患者 IL-18、IL-16、Hs-CRP、脂联素、HDL-c、TG 显著降低 ($P<0.01$)。如表 3 所示。

3 讨论

大量研究表明, 肥胖和 MS 患者体内长期存在低水平的炎症。脂肪组织不仅是能量贮存的场所, 更是炎症细胞因子分泌的中心, 这些炎症细胞因子使机体长期处在炎症状态。在众多炎症因子中, IL-18 在心血管疾病中的作用越来越受到关注。IL-18 (Interleukin-18) 是一种多效性炎症细胞因子, 能刺激 TNF- α 和 IL-6 的产生, 在炎症级联反应中发挥重要的作用^[9]。本研究证实: 血清 IL-18 作为关键的标记物, 能鉴别亚 MS 与 MS 患者, 随着病情进展, MS 组份越多, 危险因素越多, IL-18 水平越高。治疗性生活方式改变 (TLC) 能显著性地降低 MS 患者的 IL-18 水平, 这表明 IL-18 可作为判定 MS 严重程度及疗效的标志物。

炎症和固有免疫激活被认为在心血管疾病和糖尿病的发展中起重要作用, 并可能介导 2-型糖尿病与动脉粥样硬化之间的联系^[10]。研究表明, MS 组份同时也是动脉粥样硬化的风险因子, MS、亚 MS 人群是动脉粥样硬化形成的危险人群。IL-18 mRNA 在动脉粥样硬化斑块中高表达, 这表明代谢综合

征与动脉粥样硬化之间存在一定的内在联系;还发现 IL-18 mRNA 在不稳定斑块和巨噬细胞中均高表达^[11]。这表明 IL-18 水平在动脉粥样斑块的稳定性方面起重要作用。虽然腹腔注射 IL-18(30ng/g/day)对血脂代谢无显著作用,但能增加 ApoE 基因敲除小鼠主动脉弓斑块的体积;且 IL-18 基因缺陷的小鼠动脉硬化程度明显减轻^[12,13]。因此,IL-18 作为预防动脉粥样硬化斑块发生的一个重要的作用靶点,研究其水平的变化有着重要的临床意义。流行病学研究表明,IL-18 与体重、腰围、甘油三酯呈正相关,与 HDL 成负相关^[14],这与我们研究结果一致。代谢综

合征组份两两之间均有相关性,其中 BMI 与腰围相关性最高,这表明代谢综合征可能不是某个组份单独作用的结果,而是不同组份相互增加的结果。IL-18 与腰围、hs-CRP、IL-6 均有相关性,这表明 IL-18、IL-6、hs-CRP 可能与 MS 的内在的发生机制密切相关。本次研究表明,血清 IL-18、IL-6 和 hs-CRP 水平随代谢综合征危险因素数量增多而升高。这些炎症标志物水平升高表明,慢性炎症参与了代谢综合征的发生发展。MS 组与亚 MS 组比较,只有 IL-18 有显著性差异,这提示 IL-18 可作为鉴别亚 MS 与 MS 的标记物,以判定病情严重程度。

表 2 血清 IL-18 水平与相关指标的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Levels of serum interleukin-18 and related biomarkers in different groups

组别 Group	BMI	腰围 Waistline	血糖 Blood sugar (mmol/L)	胰岛素 Insulin (mmol/L)	HDL-c (mmol/L)	TG (mmol/L)	脂联素 Adiponectin (μ g/ml)	Hs-CRP (mg/L)	IL-6 (μ g/L)	IL-18 (μ g/L)
亚 MS 组	25.8 $\pm$ 2.5	91.0 $\pm$ 6.3*	5.7 $\pm$ 0.4	34.7 $\pm$ 6.5*	1.3 $\pm$ 0.3*	1.2 $\pm$ 0.4*	5.1 $\pm$ 0.6*	1.9 $\pm$ 0.3*	3.7 $\pm$ 0.2*	169 $\pm$ 29
MS group	28.9 $\pm$ 6.4*	99.7 $\pm$ 122* [#]	6.8 $\pm$ 0.7 ¹⁾	51.2 $\pm$ 9.5* [#]	1.0 $\pm$ 0.3*	2.1 $\pm$ 0.7* [#]	4.6 $\pm$ 0.8*	2.5 $\pm$ 0.5*	4.2 $\pm$ 0.3*	345 $\pm$ 86* [#]
Control Group	23.5 $\pm$ 2.7	74.6 $\pm$ 7.1	5.1 $\pm$ 0.2	25.9 $\pm$ 5.7	1.5 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.4	7.2 $\pm$ 0.8	1.2 $\pm$ 0.3	2.8 $\pm$ 0.2	141 $\pm$ 25

注: 1)与对照组比, $P < 0.05$ 2)与亚 MS 组比, $P < 0.05$

Note: 1): $P < 0.05$, compared with control group; 2): $P < 0.05$, compared with pre-MS group

表 3 TCL 前后 MS 组 IL-18 与相关指标的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Changes in circulating interleukin-18 and related biomarkers after lifestyle modification

Group	BMI	腰围 Waistline	收缩压 Systolic pressure	舒张压 Diastolic pressure	TG (mmol/L)	HDL-c (mmol/L)	脂联素 Adiponectin (μ g/ml)	Hs-CRP (mg/L)	IL-6 (μ g/L)	IL-18 (μ g/L)
干预前 Pre-treat	28.9 $\pm$ 6.4	98.7 $\pm$ 12.2	147 $\pm$ 26	89 $\pm$ 13	2.1 $\pm$ 0.7	1.0 $\pm$ 0.3	4.2 $\pm$ 0.8	2.5 $\pm$ 0.5	4.2 $\pm$ 0.3	345 $\pm$ 86
干预后 Pro-treat	26.6 $\pm$ 5.1	89.5 $\pm$ 8.5*	129 $\pm$ 20*	77 $\pm$ 14	1.3 $\pm$ 0.5*	1.4 $\pm$ 0.4*	5.4 $\pm$ 1.1*	2.1 $\pm$ 0.2*	3.4 $\pm$ 0.5*	158 $\pm$ 74*

注: * 与治疗前比, $P < 0.05$

Note: $P < 0.05$, compared with before treatment group.

研究表明,脑内注射重组 IL-18 能降低基因敲除小鼠的摄入量,腹腔注射重组 IL-18 可通过 STAT3 磷酸化途径,恢复胰岛素的敏感性,改善高血糖症。这些研究表明,IL-18 在能量代谢和胰岛素敏感稳态方面起重要作用^[15,16]。本研究结果显示,TLC 干预后导致了 IL-18、甘油三酯及血糖水平的降低。IL-18 可能是通过上述通路影响能量代谢从而发挥作用的。血清中 IL-6 含量的 30%是源于人类脂肪组织,因而 IL-6 水平都与脂肪组织关系^[17,18]。TLC 干预后降低了 MS 患者腰围,减少了脂肪组织,从而抑制了 IL-6 的表达。因此,调节 IL-18、IL-6 水平,包括治疗性生活方式改变,可能是一种治疗亚 MS、MS 及肥胖患者的策略。

Evans J 等研究发现,IL-18 基因多态性与 MS 风险因素增高有关^[19,20]。还有学者提出 IL-18 抵抗,来阐明 IL-18 导致代谢紊乱的机制^[15,21]。本研究表明,通过 TLC 减轻 5%的体重导致了 IL-18 降低,可能与这些病理生理途径有关,具体机制仍需进一步研究。

本研究结果揭示了血清 IL-18 水平随着代谢综合征的组份增多而升高,可作为高危 MS 的标记物,其功能的紊乱或 IL-18 抵抗可能与胰岛素抵抗和代谢综合征病理生理机制有潜在联系。治疗性生活方式改变后,代谢综合征患者血清 IL-18 水平降低,这种作用得益于腰围、血压、血脂及炎症因子的改善,这提示改善 IL-18,包括生活方式改变(TCL),可能成为预防或治疗心血管事件的策略之一。

参考文献(References)

- [1] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome [J]. Lancet, 2005, 365:1415-1428
- [2] Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts [J]. Circulation, 2003,108: 1546 -1551
- [3] 杨淑芳,王玉君. 代谢综合征患者血液流变学及多因素相关分析[J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(1):65-67
Yang Shu-fang, Wang Yu-jun. The hemorheology and the correlative analysis of multifactor in metabolic syndrome[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2007, 7(1): 65-67

- [4] Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals [J]. *Circulation*, 2007, 115(11):1345-1353
- [5] 施维东, 全智华. IL-18 心血管事件独立危险因素 [J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(7):1388-1390
Shi Weidong, Quan Zhihua. The independent risk factor of cardiovascular disease: IL-18 [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2011, 11(7):1388-1390
- [6] Dinarello CA. Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases [J]. *Semin Nephrol*, 2007, 27: 98-114
- [7] Trosid M, Seljeflot I, Hjerkin EM, Arnesen H. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular events in elderly men with the metabolic syndrome: synergistic effect of inflammation and hyperglycemia [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32: 486-492
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7): 579-616
Writing Group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2011, 39(7): 579-616
- [9] Wood IS, Wang B, Jenkins JR, et al. The pro-inflammatory cytokine IL-18 is expressed in human adipose tissue and strongly upregulated by TNF α in human adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 337: 422-429
- [10] Kowalska I, Straczowski M, Nikolajuk A, et al. Insulin resistance, serum adiponectin and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome [J]. *Metabolism*, 2008, 57:1539-1544
- [11] Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability [J]. *Circulation*, 2001, 104:1598-1603
- [12] Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E (-/-) mice through release of interferon- γ [J]. *Circ Res*, 2002, 8(90):E34-38
- [13] De Nooijer R, Thusen JH, Verkleij CJ, et al. Overexpression of IL-18 decreases intimal collagen content and promotes a vulnerable plaque phenotype in apolipoprotein-E deficient Mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24:2313-2319
- [14] Hung J, McQuillan BM, Chapman CM, et al. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25:1268-1273
- [15] Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2005, 112:3066-3072
- [16] Netea MG, Joosten LA, Lewis E, et al. Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance [J]. *Nature medicine*, 2006, 12(6):650-656
- [17] Bruun JM, Stallknecht B, Helge JW, et al. Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and weight loss [J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157:465-471
- [18] Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk [J]. *Circulation*, 2004, 109:2818-2825
- [19] Evans J, Collins M, Jennings C, et al. The association of interleukin-18 genotype and serum levels with metabolic risk factors for cardiovascular disease [J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157: 633-640
- [20] Tiret L, Godefroy T, Lubos E, et al. Genetic analysis of the interleukin-18 system highlights the role of the interleukin-18 gene in cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2005, 112(5): 643-650
- [21] Zilverschoon GR, Tack CJ, Joosten LA, et al. Interleukin-18 resistance in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Obes*, 2008, 32:1407-1414