

## 代谢综合征患者白细胞介素 6 水平与 HDL 亚类分布的相关性分析

丁新新<sup>1</sup>, 仇梦霞<sup>1</sup>, 肖梨花<sup>2</sup>, 丁 岚<sup>3</sup>, 张彩平<sup>1</sup>, 张 敏<sup>1</sup>, 欧 淳<sup>1</sup>, 田 英<sup>1</sup>, 龙石银<sup>1</sup>

(1. 南华大学生物化学与分子生物学教研室, 2. 南华大学附属第二医院检验科,  
3. 南华大学药学中心, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 代谢综合征; HDL 亚类; 白细胞介素 6; 双向电泳-免疫印记法

[摘要] 目的 探究代谢综合征 (MS) 患者血浆白细胞介素 6 (IL-6) 水平与高密度脂蛋白 (HDL) 亚类分布及其相关性。方法 收集 MS 组患者 135 例和对照组健康体检人群 77 例的血样, 酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定 IL-6 含量, 按 IL-6 浓度将 MS 患者分为低 IL-6 组 ( $IL-6 \leq 66.76$  ng/L)、中 IL-6 组 ( $66.76$  ng/L  $< IL-6 < 113.84$  ng/L)、高 IL-6 组 ( $IL-6 \geq 113.84$  ng/L)。双向电泳-免疫印迹法测定血浆 HDL 亚类的相对含量, 全自动生化分析仪测定血脂浓度及载脂蛋白含量。分析不同性别对 IL-6、血脂、载脂蛋白及 HDL 亚类分布的影响, 及 IL-6 水平与 HDL 亚类分布的相关性。结果 与对照组比较, MS 组 IL-6、pre $\beta$ 1-HDL、HDL<sub>3b</sub>、HDL<sub>3c</sub>、TC、TG、LDLC 含量以及 LDLC/HDLc 和 ApoB<sub>100</sub>/ApoAI 均显著增高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 而 HDL<sub>2a</sub>、HDL<sub>2b</sub>、pre $\beta$ 2-HDL、ApoAI 和 HDLC 含量显著降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与对照组同性别比较, MS 组男性或女性 HDL 亚类的相对含量有差异 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 与同组男性比较, 对照组和 MS 组女性血脂、血浆载脂蛋白水平差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。MS 患者血浆 IL-6 含量的升高与 HDL 亚类分布异常存在相关性, 即 IL-6 的含量与小颗粒的 pre $\beta$ 1-HDL、HDL<sub>3b</sub> 水平呈正相关, 与大颗粒 HDL<sub>2b</sub> 水平呈负相关。结论 MS 患者血浆 IL-6 水平升高, 且 HDL 颗粒呈变小趋势, 高水平的 IL-6 可能与 HDL 亚类分布异常和血脂紊乱有关。

[中图分类号] R589

[文献标识码] A

### Correlation coefficients between the distribution of HDL subclasses and the plasma interleukine-6 in patients with metabolic syndrome

DING Xin-Xin<sup>1</sup>, QIU Meng-Xia<sup>1</sup>, XIAO Li-Hua<sup>2</sup>, DING Lan<sup>3</sup>, ZHANG Cai-Ping<sup>1</sup>, ZHANG Min<sup>1</sup>, OU Chun<sup>1</sup>, TIAN Ying<sup>1</sup>, LONG Shi-Yin<sup>1</sup>

(1. Department of Biotechnology and Molecular Biology, University of South China, 2. Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital, University of South China, 3. Department of Pharmacy, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Metabolic syndrome; High density lipoprotein subclasses; Interleukine-6; Two dimensional gelelectrophoresis-immunodetection

[ABSTRACT] Aim To investigate the association between high density lipoprotein (HDL) subclasses and IL-6 concentration in patients with metabolic syndrome (MS). Methods The MS subjects ( $n = 135$ ) and healthy controls ( $n = 77$ ) were selected. The levels of IL-6 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits. According to the levels of plasma IL-6, the MS subjects were divided into three groups: low IL-6 group ( $IL-6 \leq 66.76$  ng/L), middle IL-6 group ( $66.76$  ng/L  $< IL-6 < 113.84$  ng/L), and high IL-6 group ( $IL-6 \geq 113.84$  ng/L). The contents of plasma HDL subclasses were determined by Two Dimensional Gelelectrophoresis-Immunodetection. The levels of plasma

[收稿日期] 2017-05-24

[修回日期] 2017-09-04

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81600291); 湖南省研究生科研创新项目 (CX2016B474); 湖南省教育厅项目 (15B211, 15C1217); 湖南省高层次卫生人才“225”工程项目基金、湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目 (2015-230); 衡阳市科技局项目 (2015KJ15); 南华大学科技创新团队基金、南华大学留学回国人员启动基金 (2013XQD52)

[作者简介] 丁新新, 硕士研究生, 研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化, E-mail 为 DINGXINXIN89@163.com。通讯作者龙石银, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化, E-mail 为 longshiyin@126.com。

lipids and the apolipoproteins in the MS subjects and healthy controls were detected by automated biochemical analyzer. It analyzed the impact of different genders on IL-6, lipids, apolipoproteins, HDL subclasses in the subjects and correlation coefficients between the distribution of HDL subclasses and IL-6 in patients with MS. **Results** Compared with control, the levels of IL-6, pre $\beta$ 1-HDL, HDL<sub>3b</sub>, HDL<sub>3c</sub>, plasma total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), LDLC/HDL and ApoB<sub>100</sub>/ApoAI were significantly increased in MS subjects ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), while HDL<sub>2a</sub>, HDL<sub>2b</sub>, pre $\beta$ 2-HDL, apolipoprotein AI (ApoAI) and high density lipoprotein cholesterol (HDL) were significantly decreased in MS subjects ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Compared with the control group of the same sex, the relative content of HDL subclass of male or female in MS group was significantly different ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Compared with the same group of males, the level of lipids, apolipoproteins in control group and MS group were no statistical significance ( $P > 0.05$ ). The correlation analysis showed that IL-6 was positively correlated with the level of pre $\beta$ 1-HDL and HDL<sub>3b</sub> and negatively correlated with the level of HDL<sub>2b</sub>. **Conclusion** The plasma IL-6 levels were increased in MS patients, and the particle size of HDL showed a shift toward smaller size. The increasing of IL-6 may be related to HDL subclasses distribution abnormality and dyslipidemia.

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是多种代谢成分异常聚集的病理状态<sup>[1]</sup>。文献[2]报道,炎症反应与代谢综合征密切相关,炎症因子水平升高已成为代谢综合征异常反应的一部分。MS 患者血浆中炎症标志物白细胞介素 6 (interleukine-6, IL-6) 含量增加<sup>[3]</sup>。IL-6 作为一种脂肪因子和炎症细胞因子,能增加平滑肌细胞内的钙离子 ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 浓度<sup>[4]</sup>、收缩血管、升高血压、参与 MS 的炎症反应和加速动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的进程<sup>[5]</sup>。高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 具有抗炎<sup>[6]</sup>、抗动脉粥样硬化<sup>[7]</sup>的功能,其颗粒大小、密度组成与功能极不均一,用双向电泳-免疫印迹法可将其分为 pre $\beta$ 1-HDL、pre $\beta$ 2-HDL、HDL<sub>3a</sub>、HDL<sub>3b</sub>、HDL<sub>3c</sub>、HDL<sub>2a</sub> 及 HDL<sub>2b</sub> 等亚类<sup>[8]</sup>。本课题组前期研究发现 MS 患者中 HDL 亚类分布异常:即大颗粒 HDL<sub>2b</sub>、HDL<sub>2a</sub> 含量均减少,而小颗粒 pre $\beta$ 1-HDL 含量却增加<sup>[1]</sup>,但其机理有待进一步研究。因此,本文拟综合分析白细胞介素 6 水平与 MS 患者中 HDL 亚类分布是否存在关联,探讨 IL-6 水平是否可作为 MS 患者 HDL 代谢异常的指标,深入研究 MS 和 As 的发病机制,为防治 As 提供理论依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

2014 年 1 月至 2015 年 3 月在南华大学附属第二医院就诊的 MS 患者 135 例,其中男 68 例,女 67 例,年龄  $62.74 \pm 10.39$  岁,并排除有肝、胆、肾、肺等疾病及近 4 周内服用过降脂药物的患者。依据《中国成人血脂异常防治指南》MS 标准<sup>[9]</sup>,具备以下 3 项或更多项选为 MS 组:①中心性肥胖:男性腰围  $> 90$  cm,女性腰围  $> 85$  cm;②甘油三酯 (triglycer-

ide, TG) 水平升高:  $\text{TG} \geq 1.7$  mmol/L;③高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 降低:  $\text{HDL} < 1.04$  mmol/L;④血压 (blood pressure, BP) 异常:  $\text{BP} \geq 130/85$  mmHg;⑤空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 升高:  $\text{FPG} \geq 6.1$  mmol/L,或糖负荷后 2 h 血糖  $\geq 7.8$  mmol/L,或有糖尿病史。对照组为健康体检人群 77 例,其中男 41 例,女 36 例,年龄  $58.44 \pm 16.35$  岁,经询问病史、体格检查与血生化检查,心电图及胸片 X 线检查均正常,排除高血压、冠心病、糖尿病等病史以及近 1 月内服用过调脂药物人群。两组人群年龄、性别比、既往其他病史、饮酒及吸烟情况均无统计学差异。本研究获得南华大学医学伦理委员会批准,与所有受试者签订知情同意书。

### 1.2 血脂及载脂蛋白含量的测定

受试者空腹 12 h,取 EDTA 抗凝血 3 mL,12000 r/min 高速离心分离血浆,将血浆分为 3 份:一份用全自动生化分析仪 (Olympus AU 400, Japan) 当日测定总胆固醇 (total cholesterol, TC)、TG、HDL、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL)、载脂蛋白 AI (apolipoprotein AI, ApoAI)、载脂蛋白 B100 (apolipoprotein B100, ApoB<sub>100</sub>) 含量;一份于  $-20^\circ\text{C}$  储存,用于测定 IL-6 浓度;一份于  $-80^\circ\text{C}$  保存,用于检测 HDL 亚类的含量。

### 1.3 酶联免疫吸附法测定白细胞介素 6 浓度

按照人 IL-6 酶联免疫吸附法说明书 (欣博盛生物科技公司, EHC007.96) 操作,在 450 nm 波长下用酶标仪测定 OD 值,公式计算 IL-6 的浓度。MS 患者血浆 IL-6 水平符合正态分布,按 IL-6 浓度均值加减标准差作为分割点,将受试者分为低 IL-6 组 ( $\text{IL-6} \leq 66.76$  ng/L)、中 IL-6 组 ( $66.76$  ng/L  $< \text{IL-6} < 113.84$  ng/L)、高 IL-6 组 ( $\text{IL-6} \geq 113.84$  ng/L)。分

析 IL-6 水平与 HDL 亚类分布的相关性。

1.4 免疫印迹试验测定 HDL 亚类

HDL 亚类采用人血浆 HDL 亚类双向免疫印迹法进行测定,将 HDL 各亚类的相对百分含量,与样本中 ApoAI 含量相乘,即为血浆样本 HDL 各亚类的含量。

1.5 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行统计分析,数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间差异采用 One-way ANOVA 及 LSD-t 检验,两个变量间相关关系采用偏相关分析、多元逐步回归分析,以  $P<0.05$  为有统计学意义的判断标准。

2 结果

2.1 两组 IL-6、血脂、载脂蛋白及 HDL 亚类含量的比较

MS 组 IL-6 含量高于对照组 ( $P<0.05$ ),且两组 IL-6 含量均符合正态分布 ( $P=0.117$  和  $P=0.138$ )。与对照组比较,MS 组 IL-6、pre $\beta$ 1-HDL、HDL<sub>3b</sub> 和

HDL<sub>3c</sub> 含量以及 TC、TG、LDLC 含量及 LDLC/HDLC 和 ApoB<sub>100</sub>/ApoAI 比值均显著增高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),而 HDL<sub>2a</sub> 和 HDL<sub>2b</sub> 含量以及 pre $\beta$ 2-HDL、ApoAI、HDLc 含量显著降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。与对照组男性比较,MS 组男性 IL-6、pre $\beta$ 1-HDL、HDL<sub>3b</sub> 和 TG 含量及 LDLC/HDLc 和 ApoB<sub>100</sub>/ApoAI 比值均显著增高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),而 HDL<sub>2a</sub> 和 HDL<sub>2b</sub> 含量以及 ApoAI、HDLc 含量显著降低 ( $P<0.01$ )。与对照组女性比较,MS 组女性 IL-6、pre $\beta$ 1-HDL、HDL<sub>3b</sub> 和 HDL<sub>3c</sub> 含量以及 TC、TG、LDLC、ApoB<sub>100</sub> 含量及 LDLC /HDLc 和 ApoB<sub>100</sub>/ApoAI 均显著增高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),而 HDL<sub>2a</sub>、HDL<sub>2b</sub>、pre $\beta$ 2-HDL、ApoAI、HDLc 含量显著降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。与同组男性比较,对照组和 MS 组女性血脂与血浆载脂蛋白差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。以上表明 MS 患者 IL-6 含量升高、血脂代谢紊乱以及血浆 HDL 亚类颗粒大小呈减小趋势(表 1)。

表 1. 不同性别 IL-6 含量、血脂、载脂蛋白及 HDL 亚类含量的比较  
Table 1. Comparison of the levels of IL-6, lipids, apolipoproteins and HDL subclasses in the subjects of different genders

参数	对照组			MS 组		
	女性( $n=38$ )	男性( $n=39$ )	合计( $n=77$ )	女性( $n=67$ )	男性( $n=68$ )	合计( $n=135$ )
IL-6 (ng/L)	35.17±13.67	37.97±14.53	36.59±14.09	92.32±24.40 <sup>f</sup>	88.30±22.66 <sup>d</sup>	90.30±23.54 <sup>b</sup>
TC (mmol/L)	4.74±1.11	4.82±0.96	4.78±1.03	5.54±1.50 <sup>f</sup>	5.33±1.48	5.43±1.48 <sup>b</sup>
TG (mmol/L)	1.09±0.57	1.20±0.48	1.15±0.53	2.55±2.08 <sup>f</sup>	2.91±2.55 <sup>d</sup>	2.73±2.33 <sup>b</sup>
HDLc (mmol/L)	1.39±0.30	1.31±0.24	1.35±0.27	0.92±0.33 <sup>f</sup>	0.93±0.37 <sup>d</sup>	0.92±0.35 <sup>b</sup>
LDLC (mmol/L)	2.58±0.69	2.90±0.87	2.74±0.80	3.11±0.98 <sup>f</sup>	2.97±1.06	3.04±1.02 <sup>a</sup>
LDLC/HDLc	1.91±0.55	2.29±0.76	2.10±0.69	3.83±2.04 <sup>f</sup>	3.75±2.35 <sup>d</sup>	3.79±2.19 <sup>b</sup>
ApoAI (g/L)	1.34±0.35	1.29±0.20	1.31±0.28	1.19±0.23 <sup>f</sup>	1.16±0.23 <sup>d</sup>	1.17±0.23 <sup>b</sup>
ApoB <sub>100</sub> (g/L)	0.77±0.22	0.85±0.23	0.81±0.23	0.88±0.29 <sup>e</sup>	0.89±0.32	0.88±0.31
ApoB <sub>100</sub> /ApoAI	0.59±0.16	0.66±0.18	0.63±0.18	0.75±0.24 <sup>f</sup>	0.77±0.24 <sup>c</sup>	0.76±0.24 <sup>b</sup>
pre $\beta$ 1-HDL (mg/L)	77.00±19.69	78.17±15.66	77.59±17.66	131.06±37.74 <sup>f</sup>	130.25±49.30 <sup>d</sup>	130.65±43.78 <sup>b</sup>
pre $\beta$ 2-HDL (mg/L)	74.84±21.37	72.47±13.87	73.64±17.89	67.50±17.15 <sup>e</sup>	70.36±13.39	68.94±15.38 <sup>a</sup>
HDL <sub>3a</sub> (mg/L)	244.30±71.62	236.10±46.52	240.15±59.97	265.77±74.61	252.48±70.49	259.07±72.60
HDL <sub>3b</sub> (mg/L)	152.32±56.25	149.63±52.77	150.96±54.17	176.57±42.71 <sup>e</sup>	177.80±43.15 <sup>d</sup>	177.19±42.78 <sup>b</sup>
HDL <sub>3c</sub> (mg/L)	92.55±28.59	87.33±21.30	89.90±25.13	106.14±33.45 <sup>e</sup>	96.93±28.51	101.50±31.29 <sup>b</sup>
HDL <sub>2a</sub> (mg/L)	300.36±80.87	282.21±49.71	291.17±67.10	231.71±53.35 <sup>f</sup>	221.23±51.77 <sup>d</sup>	226.43±52.63 <sup>b</sup>
HDL <sub>2b</sub> (mg/L)	398.62±117.99	381.79±71.44	390.10±96.96	229.10±63.21 <sup>f</sup>	224.13±76.16 <sup>d</sup>	226.59±69.82 <sup>b</sup>

a 为  $P<0.05$ , b 为  $P<0.01$ , 与对照组比较; c 为  $P<0.05$ , d 为  $P<0.01$ , 与对照组男性比较; e 为  $P<0.05$ , f 为  $P<0.01$ , 与对照组女性比较。

2.2 不同 IL-6 水平 MS 患者血脂及载脂蛋白含量的比较

与对照组和低 IL-6 组比较,中 IL-6 组和高 IL-6 组 TG 含量均升高 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ); MS 患者各亚组 LDLC/HDLc 和 ApoB<sub>100</sub>/ApoAI 水平均高于对

照组 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),而 HDLC 含量均低于对照组 ( $P<0.01$ );与低 IL-6 组比较,中 IL-6 组 HDLC 含量显著下降 ( $P<0.05$ ),以上提示 MS 患者 IL-6 水平的升高可能与血脂代谢紊乱有关(表 2)。

表 2. 不同 IL-6 水平 MS 患者血脂及载脂蛋白含量的比较

Table 2. Comparison of the levels of lipids and apolipoproteins in MS of different IL-6

参数	对照组 (n=77)	低 IL-6 组 (n=20)	中 IL-6 组 (n=94)	高 IL-6 组 (n=21)
TC (mmol/L)	4.78±1.03	5.25±1.60	5.48±1.48 <sup>b</sup>	5.39±1.43
TG (mmol/L)	1.15±0.53	1.50±0.77	2.96±2.43 <sup>bd</sup>	2.88±2.54 <sup>bc</sup>
HDLC (mmol/L)	1.35±0.27	1.04±0.37 <sup>b</sup>	0.88±0.33 <sup>bc</sup>	1.02±0.41 <sup>b</sup>
LDLC (mmol/L)	2.74±0.80	3.31±1.25 <sup>a</sup>	3.02±0.99	2.89±0.87
LDLC/HDLC	2.10±0.69	3.69±1.87 <sup>b</sup>	3.97±2.41 <sup>b</sup>	3.13±1.16 <sup>a</sup>
ApoAI (g/L)	1.31±0.28	1.23±0.25	1.15±0.21 <sup>b</sup>	1.22±0.26
ApoB <sub>100</sub> (g/L)	0.81±0.23	0.91±0.32	0.87±0.30	0.94±0.33
ApoB <sub>100</sub> /ApoAI	0.63±0.18	0.75±0.27 <sup>a</sup>	0.76±0.24 <sup>b</sup>	0.77±0.23 <sup>b</sup>

a 为  $P<0.05$ , b 为  $P<0.01$ , 与对照组比较; c 为  $P<0.05$ , d 为  $P<0.01$ , 与低 IL-6 组比较。

2.3 不同 IL-6 水平代谢综合征患者 HDL 亚类组成及含量

与对照组比较,低 IL-6 组 pre $\beta$ 1-HDL 含量升高 ( $P<0.01$ ), HDL<sub>2a</sub> 和 HDL<sub>2b</sub> 含量降低 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ); 中 IL-6 组 pre $\beta$ 1-HDL、HDL<sub>3a</sub>、HDL<sub>3b</sub> 和 HDL<sub>3c</sub> 含量升高 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), HDL<sub>2a</sub> 和 HDL<sub>2b</sub> 含量降低 ( $P<0.01$ ); 高 IL-6 组 pre $\beta$ 1-HDL、HDL<sub>3b</sub> 和 HDL<sub>3c</sub> 含量升高 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), HDL<sub>2a</sub> 和

HDL<sub>2b</sub> 含量降低 ( $P<0.01$ )。与低 IL-6 组比较,中 IL-6 组 HDL<sub>2a</sub> 和 HDL<sub>2b</sub> 含量降低 ( $P<0.01$ ); 高 IL-6 组 pre $\beta$ 1-HDL、HDL<sub>3b</sub> 含量升高 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), HDL<sub>2b</sub> 含量降低 ( $P<0.05$ )。与中 IL-6 组比较,高 IL-6 组 pre $\beta$ 1-HDL 含量升高 ( $P<0.01$ )。表明在 MS 患者血浆 IL-6 含量的升高与血浆 HDL 亚类颗粒减小密切相关(图 1)。

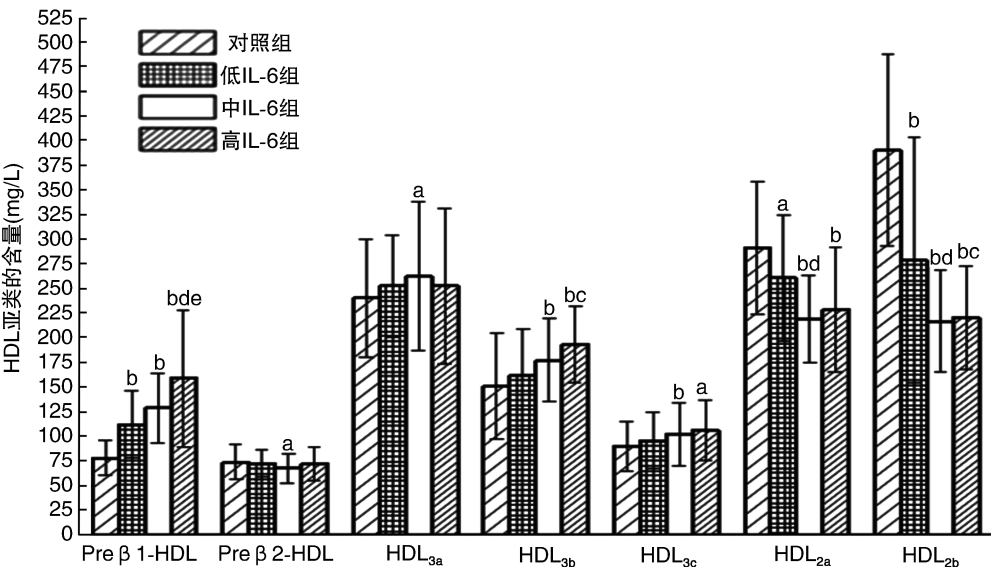


图 1. 不同 IL-6 水平 MS 患者 HDL 亚类的相对含量 a 为  $P<0.05$ , b 为  $P<0.01$ , 与对照组比较; c 为  $P<0.05$ , d 为  $P<0.01$ , 与低 IL-6 组比较; e 为  $P<0.01$ , 与中 IL-6 组比较。

Figure 1. The relative contents of HDL subclasses according to different IL-6 levels in MS

2.4 MS 患者 HDL 亚类与 IL-6、血脂及载脂蛋白的相关性分析

在控制年龄、性别情况下,相关性分析表明:MS 患者血浆 IL-6 水平与 pre $\beta$ 1-HDL、HDL<sub>3b</sub> 呈正相关 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 与 HDL<sub>2b</sub> 水平呈负相关 ( $P<$

$0.05$ )。血浆 TG 含量与 HDL<sub>2a</sub>、HDL<sub>2b</sub> 水平呈显著负相关 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。HDLC 含量与 HDL<sub>3c</sub> 呈负相关 ( $P<0.05$ ), 而与 HDL<sub>2a</sub> 水平呈正相关 ( $P<0.05$ )。以上结果表明血浆 IL-6、TG、HDLC 与 HDL 亚类分布均密切相关(表 3)。



表 3. MS 患者 HDL 亚类相对含量与血脂及载脂蛋白的相关性分析

Table 3. Correlation coefficients between the relative contents of HDL subclasses, lipids and apolipoproteins in MS

参数	preβ1-HDL	preβ2-HDL	HDL <sub>3a</sub>	HDL <sub>3b</sub>	HDL <sub>3c</sub>	HDL <sub>2a</sub>	HDL <sub>2b</sub>
IL-6	0.249 <sup>b</sup>	-0.031	-0.046	0.182 <sup>a</sup>	0.108	-0.063	-0.187 <sup>a</sup>
TC	-0.036	-0.045	-0.054	0.064	-0.065	0.069	0.105
TG	-0.016	-0.151	0.034	0.033	-0.098	-0.224 <sup>b</sup>	-0.220 <sup>a</sup>
HDLC	-0.069	0.159	-0.063	-0.076	-0.181 <sup>a</sup>	0.182 <sup>a</sup>	0.154
LDLC	-0.109	0.013	0.141	0.041	0.142	0.069	0.086
LDLC/HDLC	0.015	0.065	0.206 <sup>a</sup>	0.151	0.183 <sup>a</sup>	-0.063	0.003
ApoAI	0.453 <sup>b</sup>	0.621 <sup>b</sup>	0.389 <sup>b</sup>	0.519 <sup>b</sup>	0.428 <sup>b</sup>	0.713 <sup>b</sup>	0.786 <sup>b</sup>
ApoB <sub>100</sub>	0.084	0.359 <sup>b</sup>	0.136	0.185 <sup>a</sup>	0.238 <sup>b</sup>	0.224 <sup>b</sup>	0.282 <sup>b</sup>
ApoB <sub>100</sub> /ApoAI	-0.152	0.026	-0.079	-0.104	0.019	-0.153	-0.126

表中数据为 *r* 值; a 为 *P*<0.05, b 为 *P*<0.01。

2.5 MS 患者 IL-6 与血浆 HDL 亚类的多元线性回归分析

以 IL-6 为应变量 (Y), 7 个 HDL 亚类为自变量 (X) 建立回归方程, 以回归系数达显著水平为选取变量的标准。经多元线性回归分析, preβ1-HDL、HDL<sub>3b</sub>、HDL<sub>2b</sub> 3 项因素进入方程。所得多元线性回

归方程为  $Y = 75.304 + 0.125X_1 + 0.110X_4 - 0.092X_7$ , 回归方程的相关系数  $R = 0.382$ , 决定系数  $R^2 = 0.146$ , 回归方程的显著性检验:  $F = 7.446, P = 0.000$ 。回归方程线性关系显著, IL-6 与 preβ1-HDL、HDL<sub>3b</sub> 呈显著正相关 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 与 HDL<sub>2b</sub> 水平呈显著负相关 ( $P < 0.01$ ; 表 4)。

表 4. MS 患者 IL-6 与血浆 HDL 亚类参数的多元线性回归分析

Table 4. Multiple linear regression analysis of IL-6 compared with the plasma HDL subclasses parameters in MS

应变量	自变量	编号	偏回归系数	回归系数的标准误	标准化偏回归系数	<i>t</i> 值	<i>P</i>
IL-6	常数项	—	75.304	9.762	—	7.714	0.000
	preβ1-HDL	X <sub>1</sub>	0.125	0.045	0.233	2.786	0.006
	HDL <sub>3b</sub>	X <sub>4</sub>	0.11	0.048	0.200	2.312	0.022
	HDL <sub>2b</sub>	X <sub>7</sub>	-0.092	0.028	-0.273	-3.240	0.002

3 讨论

大量流行病学调查显示代谢综合征影响中国大约 4.54 亿的成年人, 其患病率为 33.9%, 其中超过一半 MS 成年人的 HDL 代谢减弱<sup>[10]</sup>。MS 不但与代谢异常相关, 而且与生物体内脂肪因子和炎症因子失调密切相关, IL-6 作为主要的炎症因子, 在 MS 的发生、发展过程中发挥着重要的作用<sup>[11]</sup>。为了明确 MS 血浆 IL-6 水平与 HDL 亚类分布的关系, 本研究选用双向电泳-免疫印迹法和 ELISA 法, 研究了 MS 患者血浆 IL-6 水平与 HDL 各亚类分布的规律及相关性。

研究结果发现, 与对照组总人群比较, MS 组总人群血浆的 IL-6、preβ1-HDL、HDL<sub>3b</sub> 和 HDL<sub>3c</sub> 含量以及 TC、TG、LDLC 含量及 LDLC/HDLC 和 ApoB<sub>100</sub>/ApoAI 的比值均显著增高, 而 HDL<sub>2a</sub> 和 HDL<sub>2b</sub> 含量以及 preβ2-HDL、ApoAI、HDLC 含量降低。与对照组同性别比较, MS 组男性或女性 HDL 亚类的相对含

量有差异; 与同组男性比较, 对照组和 MS 组女性血脂、血浆载脂蛋白水平差异均无统计学意义。MS 患者 IL-6 的含量升高与国外已报道的结果保持一致<sup>[12]</sup>。结果显示 MS 患者血脂及 HDL 亚类代谢异常提示 MS 组 HDL 亚类分布异常可能是由于血脂紊乱导致 HDL 亚类成熟障碍<sup>[13]</sup>。

本研究中 MS 患者 IL-6 浓度符合正态分布, 为了进一步明确血浆 IL-6 对血脂及 HDL 亚类颗粒含量的影响, 根据均值加减标准差将 MS 患者 IL-6 分为低、中、高 3 组, 结果显示: 与对照组比较, MS 患者各亚组中的 LDLC/HDLC 与 ApoB<sub>100</sub>/ApoAI 水平均高于对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), MS 患者各亚组中的 HDLC 含量均低于对照组 ( $P < 0.01$ )。与对照组比较, 中 IL-6 组患者 TC、TG、HDLC 的水平及高 IL-6 组患者 TG、HDLC 的水平均有显著性差异, 说明 MS 患者中 IL-6 水平、高 IL-6 水平与血脂代谢紊乱关系密切, 可能由于本实验的样本量仅为 212 例,

MS 患者血浆 IL-6 水平与血脂代谢紊乱关系还需进一步增大临床样本分析。同时 MS 患者 IL-6 含量的升高与血浆 HDL 亚类分布异常有相关性。说明 MS 患者 IL-6 的浓度与血脂紊乱及 HDL 亚类分布异常有关联。

IL-6 的浓度升高可以促进脂肪的氧化分解,增加游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA),降低脂蛋白酯酶 (lipoprotein lipase, LPL) 活性,导致胰岛素的功能受损, TG 的浓度也随之增加。高浓度的 IL-6 导致血脂紊乱,增加 TG 的浓度,提高胆固醇酯转运蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 和肝脂酶 (Hepatic lipase, HL) 的活性。CETP 的活性增加可以使 HDL<sub>2</sub> 中的胆固醇酯更多地转移到极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 和 LDL 中<sup>[14-15]</sup>; HL 可将 HDL<sub>2</sub> 中的三酰甘油部分水解,导致大颗粒的 HDL<sub>2</sub> 降低,小颗粒的 HDL<sub>3</sub> 蓄积, ApoAI 和磷脂从 HDL<sub>2</sub> 的表面脱落生成小颗粒 pre $\beta$ 1-HDL,且当 TG 浓度增加时, RCT 过程中关键酶 LCAT 的活性降低,促使新生 pre $\beta$ 1-HDL 的积聚,成熟的 HDL<sub>2</sub> 因成熟过程受阻而减少<sup>[16]</sup>。由此表明,血浆中高水平的 IL-6 可以增加 TG 的浓度,通过影响 HDL 相应的代谢酶来减弱机体的抗 As 功能。

在排除年龄、性别情况下,相关性分析表明 IL-6 水平与 pre $\beta$ 1-HDL、HDL<sub>3b</sub> 呈正相关,与 HDL<sub>2b</sub> 水平呈负相关。血浆 TG 含量与 HDL<sub>2a</sub>、HDL<sub>2b</sub> 水平呈显著负相关。HDLc 含量与 HDL<sub>3c</sub> 呈负相关,而与 HDL<sub>2a</sub> 水平呈正相关。在 MS 患者中, TG/HDLc 是预测 As 发生、发展的指标,血脂异常可以推动 MS 的严重程度。IL-6 升高通过一系列酶类引起血脂紊乱,进而促进 MS。MS 患者血浆 IL-6 水平升高,且 HDL 颗粒呈变小趋势,因此,高水平的 IL-6 可能与 HDL 亚类分布异常和血脂紊乱有关。文献<sup>[17-18]</sup>已证实 HDL 亚类分布异常不仅与高血糖、高血压、高水平的 TC、TG、LDLC、CETP、晚期氧化蛋白产物,低水平的 HDLC、LCAT、网膜素-1 有关,还与炎症因子 IL-1、IL-18 有关,但是究竟哪一种因素是影响 HDL 亚类分布异常最为关键的,还有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] 欧淳, 李娜, 陈浩, 等. 代谢综合征患者血浆网膜素 1 水平与 HDL 亚类分布的相关性分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(6): 576-581.
- [2] Cuevas AM, Lazo M, Zúñiga I, et al. Expression of MYD88 in adipose tissue of obese people: is there some role in the development of metabolic syndrome[J]? Metab Syndr Relat Disord, 2017, 15(2):

80-85.

- [3] Paniagua JA. Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome[J]. World J Diabetes, 2016, 7(19): 483-514.
- [4] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6(10): a016 295.
- [5] Paul MR, Thomas FL. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease[J]. Eur Heart J, 2014, 35(27): 1 782-791.
- [6] Ruiz M, Frej C, Holmér A, et al. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein M limits endothelial inflammation by delivering sphingosine-1-phosphate to the sphingosine-1-phosphate receptor 1[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(1): 118-129.
- [7] Luna-Luna M, Cruz-Robles D, Ávila-Vanzini N, et al. Differential expression of osteopontin, and osteoprotegerin mRNA in epicardial adipose tissue between patients with severe coronary artery disease and aortic valvular stenosis: association with HDL subclasses[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 156.
- [8] 吴新伟, 傅明德, 刘秉文, 等. 人血清高密度脂蛋白亚类免疫印迹检测法[J]. 中国动脉硬化杂志, 1999, 7(3): 253-255.
- [9] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 5(5): 390-419.
- [10] Lu JL, Wang LM, Li M, et al. Metabolic syndrome among adults in china-the 2010 china noncommunicable disease surveillance[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(2): 507-515.
- [11] Morris CJ, Purvis TE, Hu K, et al. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(10): E1 402-411.
- [12] Giles JT, Danielides S, Szklo M, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(3): 626-636.
- [13] Tian L, Li CW, Liu YH, et al. The value and distribution of high-density lipoprotein subclass in patients with acute coronary syndrome[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85 114.
- [14] Greene DJ, Izem L, Morton RE. Defective triglyceride biosynthesis in CETP-deficient SW872 cells[J]. J Lipid Res, 2015, 56(9): 1 669-678.
- [15] Niesor EJ, Magg C, Ogawa N, et al. Modulating cholesteryl ester transfer protein activity maintains efficient pre- $\beta$ -HDL formation and increases reverse cholesterol transport[J]. J Lipid Res, 2010, 51(12): 3 443-454.
- [16] Kanda E, Ai M, Okazaki M, et al. Association of High-density lipoprotein subclasses with chronic kidney disease progression, atherosclerosis, and klotho[J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0166 459.
- [17] 李娜, 龙石银, 陈志军, 等. 代谢综合征患者血浆甘油三酯水平对 HDL 亚类分布的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(3): 285-289.
- [18] 肖梨花, 李娜, 丁岚, 等. 血浆胆固醇含量对代谢综合征患者 HDL 亚类分布的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(5): 509-514.

(此文编辑 朱雯霞)