

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.28.018

IL-10 基因多态性与汉族人群原发性胆汁性肝硬化 发病率 病情及预后的关系

李 宏¹, 童 燕², 张耀东²

(1. 新疆石河子大学医学院第一附属医院生殖医学科 832000; 2. 湖北省黄冈市妇幼保健院检验科 438000)

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素-10(IL-10)基因多态性与汉族人群原发性肝硬化(PBC)发病率、病情及预后的关系。**方法** 选取 2011 年 5 月至 2015 年 5 月间在该院就诊并确诊为 PBC 的患者 480 例作为研究对象(观察组),并以同期 480 例健康体检人群为对照组,检测患者血清中 IL-10 基因-1082A/A 多态性,采用 Child 分级和 MELD 评分评价患者病情,并采用 Logistics 回归性分析探讨 PBC 患者死亡的危险因素。**结果** 观察组患者 IL-10 基因-1082G/A 基因型为 A/A 占 47.5%(76 例),明显高于对照组患者的 14.2%,基因型为 A/A 的患者患 PBC 的风险是 C/C 的 2.8 倍,A/C 患者患 PBC 的风险为 C/C 的 1.6 倍,含 A 基因患者患 PBC 的风险为不含 A 基因的 1.9 倍,观察组基因型为 A/A 患者 IL-10 和肿瘤坏死因子 α 水平分别为 (33.6 ± 9.5) 、 (18.9 ± 7.3) ng/L,明显高于其他基因型,A/A 基因型患者 Child 分级评分和 MELD 评分分别为 (8.6 ± 1.8) 分和 (31.5 ± 3.6) 分,明显高于 A/C、C/C、Any A 基因型的患者,IL-10 基因-1082A/A ($P=0.01$)、IL-10 ($P=0.02$)、MELD 评分 ($P=0.01$) 是 PBC 患者死亡的独立危险因素。**结论** IL-10-592A/A 基因型为 A/A 的患者 PBC 发生率明显增加,病情更严重,是患者预后不良的独立危险因。

[关键词] 肝硬化,胆汁性;白细胞介素 10;多态性,单核苷酸;预后**[中图分类号]** R575.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)28-3671-03

Relationship between IL-10 gene polymorphism and incidence, disease condition and prognosis of primary biliary cirrhosis in Han nationality

LI Hong¹, TONG Yan², ZHANG Yoadong²

(Department of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital of Shihezi University Medical College, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Maternal and Child Helath Hsopital, Huanggang, Hubei 438000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between interleukin-10 gene polymorphism and the incidence, condition and prognosis of primary cirrhosis in Han nationality. **Methods** A total of 480 patients with primary biliary cirrhosis(observation group) who were diagnosed in the hospital from May 2011 to May 2015 were enrolled in this study. 480 healthy people in the same period were selected as the control group. The IL-10 gene-1082A/A polymorphism was detected in all subjects, and the condition of the observation group was evaluated by Child classification and MELD score. Logistics regression analysis was used to investigate the risk factors of death in patients with primary cirrhosis. **Results** In the observation group, the IL-10 -1082G/A genotype of A/A accounted for 47.5% (76 cases), which was significantly higher than the control group(14.2%). The risk of PBC in patients with genotype A/A was 2.8 times that of C/C, the risk of PBC in patients with genotype A/A was 1.6 times that of C/C, and the risk of PBC in patients with A gene was 1.9 times that of A-free gene. The levels of IL-10 and TNF- α in the observation group whose genotype were A/A were (33.6 ± 9.5) and (18.9 ± 7.3) ng/L, respectively, which were significantly higher than other genotypes. The Child score and MELD score of patients with A/A genotype were (8.6 ± 1.8) and (31.5 ± 3.6) , respectively, which were significantly higher than those of A/C, C/C, Any A genotype. IL-10 gene-1082A/A ($P=0.01$), IL-10 ($P=0.02$), and MELD score ($P=0.01$) were independent risk factors for death in patients with PBC. **Conclusion** Patients with IL-10-gene-1082A/A genotype of A/A have an increased rate of primary biliary cirrhosis and a more serious condition, which is an independent risk factor for poor prognosis.

[Key words] liver cirrhosis, biliary; interleukin-10; polymorphism, single nucleotide gene polymorphism; prognosis

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种累及肝内胆管系统的慢性进展性疾病,多见于中年女性,肝脏组织的病理特点为进展性的、非化脓性、破坏性小胆管炎^[1]。PBC 主要表现为乏力、皮肤瘙痒、胆汁性肝硬化。PBC 患者的发生与多种基因表达有关。PBC 病情危重可能诱发电解质平衡紊乱、诱发消化道出血、肝性脑病等^[2]。IL-10 是机体重要的炎症因子,IL-10 参与体内多种疾病的进展,是由淋巴细胞分泌的重要细胞因子,可以诱导体内多种炎症细胞包括巨噬细胞、中性粒细胞迁移到炎症局部造成并加重脏器损伤^[3-4]。IL-10 基因-1082A/A 多态性与机体多种炎症因子有关,本研究对比分析本院临床资料,探讨 IL-10 患者与患者 PBC 病情及预后的关系,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 5 月至 2015 年 5 月在本院就诊的 480 例 PBC,诊断参照中华医学会指定的相关诊断标准,纳入标准:(1)所有患者均符合 PBC 的相关诊断标准;(2)年龄大于 18 岁;排除标准:(1)合并恶性肿瘤、精神异常或其他认知功能障碍的患者;(2)合并免疫缺陷性或其他影响患者血清 IL-10 水平检测的患者;(3)合并其他慢性系统疾病包括高血压、糖尿病等其他疾病的患者;480 例患者中男 240 例、女 240 例,年龄(23.1±1.9)岁,BMI(23.1±1.9) kg/m²,所有患者均知情同意本研究,且本研究经本院医学伦理委员会批准,并以同期 480 例健康体检者作为对照组。

1.2 方法 采取两组患者血液标本,使用 Promega 公司试剂盒及 Eppendorf 核酸定量仪测定白细胞中 DNA 水平,进一步使用 ABI7500 型测序级扩增仪扩增 IL-10 基因-1082A/A 的相应基因片段,双相测序

法分析 PCR 产物。

1.3 观察指标 (1)病情评估:采用 Child 分级和 MELD 评分评价患者病情,具体参照文献^[5];(2)检测血清中 IL-10 和肿瘤坏死因子 α(TNF-α)水平:抽取外周血 5 mL,TNF-α 和 IL-10 试剂盒购于武汉博士德生物制剂有限公司,检测方法参照试剂说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行数据的统计分析。符合正态分布的计数资料以百分率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;采用非条件 Logistic 回归计算 OR 及 95%CI,以进行危险度评价,并采用 Logistic 回归分析探讨 PBC 患者的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组 IL-10 基因-1082A/A 基因型分布情况 观察组患者 IL-10 基因-1082G/A 基因型为 A/A 占 47.5%,明显高于对照组的 14.2%,基因型为 A/A 的患者 PBC 的风险是 C/C 的 2.8 倍,基因型为 A/C 患者患 PBC 的风险是 C/C 的 1.6 倍,含 A 基因患者患 PBC 的风险为不含 A 基因的 1.9 倍,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 观察组和对照组 IL-10 基因-1082A/A 基因型分布情况[n(%)]

IL-10 基因	观察组 (n=480)	对照组 (n=480)	OR(95%CI)
-1082G/A			
C/C	132(27.5)	81(67.5)	
A/A	228(47.5)	17(14.2)	2.8(2.25~3.26)
A/C	120(25.0)	22(18.3)	1.6(0.84~1.65)
AnyA	360(75.0)	39(32.5)	1.9(1.56~2.36)

表 2 不同基因型患者血清中 IL-10 和 TNF-α 分泌的比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

IL-10 基因-1082 G/A	观察组		对照组	
	IL-10	TNF-α	IL-10	TNF-α
A/A	33.6±9.5 ^{abcd}	18.9±7.3 ^{abcd}	9.9±6.5 ^{abc}	8.5±2.9 ^{abc}
A/C	24.4±6.8 ^{bcd}	13.6±3.6 ^{bcd}	6.5±5.3 ^{bc}	9.3±3.4 ^{bc}
C/C	16.4±3.8 ^{cd}	8.4±3.2 ^{cd}	6.4±2.4 ^c	3.4±1.2 ^c
AnyA	28.8±2.8 ^{abd}	15.8±3.8 ^{abd}	9.6±4.7	7.6±2.1 ^{ab}

^a: $P < 0.05$,与 A/C 比较;^b: $P < 0.05$,与 C/C 比较;^c: $P < 0.05$,与 AnyA 比较;^d: $P < 0.05$,与对照组比较

表 3 不同基因型 PBC 患者血清中 Child 分级和 MELD 评分的比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	A/A	A/C	C/C	AnyA
Child 评分	8.6±1.8 ^{cd}	6.6±1.2 nd	5.8±1.7 ^{abd}	7.8±1.8 ^{abc}
MELD 评分	31.5±3.6 ^{cd}	18.5±2.6 nd	13.7±2.1 ^{abd}	20.8±3.9 ^{abc}

^a: $P < 0.05$,与 A/A 比较;^b: $P < 0.05$,与 A/C 比较;^c: $P < 0.05$,与 C/C 比较;^d: $P < 0.05$,与 AnyA 比较

2.2 不同基因型患者血清中 IL-10 和 TNF-α 表达水平比较 观察组患者各基因型 IL-10 和 TNF-α 水平明显高于对照组各基因型,观察组患者基因型 A/A 患者 IL-10 和 TNF-α 水平分为(33.6±9.5)、(18.9±

7.3)ng/L,明显高于其他基因型和对照组各基因型,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 不同基因型 PBC 患者 Child 分级和 MELD 评分的比较 A/A 基因型患者 Child 评分和 MELD 评

分分别为(8.6±1.8)分和(31.5±3.6)分明显高于 A/C、C/C、Any A 基因型的患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 PBC 患者死亡的多因素分析 将性别、年龄、肝功能、胆红素水平、IL-10 的基因型、血清中 IL-10、TNF- α 水平作为单因素,以患者死亡为终点事件,采用 Logistic 回归模型分析提示:IL-10 基因-1082A/A ($P=0.01$)、IL-10($P=0.02$)、MELD 评分($P=0.01$)是 PBC 患者死亡的独立危险因素,见表 4。

表 4 PBC 患者死亡的多因素分析

变量	β	SE	HR	95%CI	P
IL-10 基因-1082A/A	0.078	0.049	1.48	1.07~2.16	0.01
IL-10	0.368	0.365	1.36	1.23~1.35	0.02
MELD 评分	1.621	0.376	1.82	1.53~2.25	0.01

3 讨 论

PBC 是一种慢性自身免疫系统疾病,常见于女性,以肝内胆淤积为主要临床特点,可导致严重瘙痒、胆管炎等临床表现,病情进展为终末期肝病可诱发一系列并发症包括消化道出血、肝性脑病等^[5]。PBC 患者体内存在多种自身免疫性抗体,体内多种自身免疫性抗体可导致机体肝脏损伤和其他脏器损伤,PBC 病理进展可最终诱发终末期肝脏疾病导致患者预后不良^[6-7]。积极发现 PBC 患者病理生理机制,进行早期临床干预有助于改善 PBC 患者临床预后。

IL-10 是淋巴细胞分泌的重要细胞因子,与机体炎症反应程度和细胞免疫活化程度密切相关。IL-10 可能通过活化中性粒细胞 MYD88 信号通路,刺激细胞内 NF- κ B 大量分泌,促进胆管上皮细胞损伤,进一步加重 PBC 患者的病情进展^[8-11]。而 IL-10 基因多态性可能参与 PBC 患者发病及患者病情的进展,本研究探讨 IL-10 基因多态性与 PBC 的关系,结果提示基因型 A/A 的患者 PBC 的发病率明显更高,这可能是基因型为 A/A 的患者可以影响血清中 IL-10 的分泌进而影响 PBC 病情的进展,导致 PBC 的发生。基因型为 A/A 的患者可能刺激机体分泌大量的炎症介质,且可能对患者造成免疫炎症损伤而诱发 PBC。

血清中 IL-10 大量活化是导致 PBC 患者预后不良的重要因素,本研究对比不同基因型患者 IL-10 和 TNF- α 水平,结果发现基因型为 A/A 的患者体内 TNF- α 和 IL-10 水平明显更高,而 TNF- α 水平进一步增高可导致患者体内大量炎症细胞活化进一步损伤患者肝细胞和胆管上皮细胞^[12-15]。这就意味着基因型为 A/A 的患者可能通过影响患者血清中炎症介质分泌,加重 PBC 的病理生理进展。

MELD 和 Child 评分是评价肝硬化病变程度的指标,被广泛运用。本研究还对比了观察组患者不同基因型 PBC 患者 MELD 和 Child 评分,结果提示血

清中基因型为 A/A 的患者 MELD 和 Child 评分均明显高于其他基因型患者($P<0.05$)。这提示基因型为 A/A 可能通过调节患者病理机制刺激分泌炎症因子,而影响患者病理进程,加重局部肝脏组织的损伤。笔者进一步采用 Logistics 回归分析探讨患者血清中 IL-10 基因多态性、TNF- α 等因素与患者临床预后的关系,结果提示 IL-10 基因型为 A/A、IL-10 水平及 MELD 评分是患者死亡的独立危险因素,这意味着机体炎症因子分泌在 PBC 病情中具有重要的意义,可能与 PBC 病理机制密切相关。

综上所述,PBC 是自身免疫系统疾病,患者血清中 IL-10 基因多态性参与体内多种炎症因子的分泌和释放,基因型为 A/A 可增加 PBC 发生的风险,是患者死亡的重要风险因素,值得临床关注。

参考文献

- [1] 李腾达,陈燕,龙曙萍,等.原发性胆汁性肝硬化患者外周血单个核细胞中 IL-37 表达增高及临床意义[J].现代检验医学杂志,2017,32(1):12-15.
- [2] 陈曲波,彭桢平,黎翠翠,等.苯扎贝特对原发性胆汁性肝硬化患者外周血 CD4⁺T 细胞的抑制作用研究[J].中国免疫学杂志,2014(10):1388-1392.
- [3] 肖潇,卞兆连,苗琪,等.白细胞介素-9 在原发性胆汁性肝硬化患者中的表达及其临床意义[J].胃肠病学,2014(8):464-467.
- [4] 唐敏,史旭华,张奉春.原发性胆汁性肝硬化患者外周血淋巴细胞亚群和细胞因子水平及药物对其的影响[J].中华内科杂志,2010,49(2):129-133.
- [5] 彭颖,祁兴顺,郭晓钟. Child-Pugh, MELD 和 ALBI 评分预测肝硬化合并慢加急性肝衰竭患者院内死亡风险[J].临床肝胆病杂志,2016,34(5):863-863.
- [6] 孙永强.原发性胆汁性肝硬化的机制研究及愈肝方联合熊去氧胆酸的疗效评价[D].西安:第四军医大学,2014.
- [7] 梁劲松,毛德文,胡振斌,等.原发性胆汁性肝硬化患者血清抗线粒体抗体、白细胞介素 10 的表达[J].胃肠病学和肝病杂志,2008,17(9):738-740.
- [8] 蒋廷旺,韩志君,熊怀民,等. IL-27 诱导原发性胆汁性肝硬化患者 CD4⁺T 细胞增殖分化作用机制研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2011,31(11):1023-1026.
- [9] 韩志君,孙懿,严子禾,等. IL-27 介导的炎症反应在原发性胆汁性肝硬化中的作用[J].中华微生物学和免疫学杂志,2010,30(8):755-759.
- [10] 邓日辉,陈颖,黄羽,等. IL-1 β 、IL-6 和 IL-23 对原发性胆汁性肝硬化患者 Th17 细胞形成的影响[J].中国免疫学杂志,2010,26(5):449-452.
- [11] 范列英,朱烨,仲人前,等.细胞因子基因多态性与中国人原发性胆汁性肝硬化的相关性[J].中国医学科学院学报,2004,26(5):505-509.
- [12] NIRO G A, POLI F, ANDRIULLI A, et al. TNF- α polymorphisms in primary biliary cirrhosis: a northern and southern Italian experience[J]. Ann N Y Acad Sci, 2009,1173(1):557-563.

腭咽最小横截面积处气流的矢状向速度最大,从而使该处气道壁产生最大的剪切应力和最小的静压力,可能会引起气道塌陷。近年来研究显示,OSA 患者与上气道口咽部最小截面积有显著相关性^[9]。YUCEL 等^[10]亦发现重度 OSA 患者悬雍垂的水平位置在呼气末时显示出极窄的横截面积。有研究表明,上气道大小与矢状向骨性错殆关系不大,但最小横截面积与体积呈高度正相关,即最小横截面积增大时,体积也增大^[11]。本研究测量中亦发现,上气道的最小截面积位置一直位于或略高于悬雍垂的水平位置。因此,通过上气道总体积及最小截面积的测量来评价高原地区低氧环境是否会影响上气道的生长是可靠的。

IWASAKI 等^[12]对未经治疗的安氏Ⅲ类患者的气道形态与安氏Ⅰ类患者相比较后得出,安氏Ⅲ类患者的口咽形态较大。殷艺嘉^[13]通过对颌发育不足和上颌发育正常患者上气道的对比分析发现,上颌发育不足对上气道的形态、大小会产生一定的影响,会导致上气道的鼻咽及腭咽的狭窄。同时,骨性安氏Ⅲ类错殆与上气道形态存在相关性^[14],可通过管理上气道来预防和治疗骨性Ⅲ类错殆患者。高原低氧环境对人体的影响是多方面的,与高血压、OSA、心肺及肾功能障碍之间存在明显的相关性。本研究分析显示,青藏高原地区汉族安氏Ⅲ类伴上颌发育不足青少年患者的上气道总体积及最小截面积均小于成都地区的同类生长发育期患者($P < 0.05$),推测高海拔地区空气中的含氧量少可能会影响上气道体积及悬雍垂颈部的生长。迄今为止,关于高海拔地区对上气道影响的研究少见报道,并且由于临床研究涉及不同民族、不同海拔地区等原因,所以大规模进行平原地区与高海拔地区的对比研究很难实现。这就要求在此方面做更多的长期观察和大样本研究,进一步解释在高海拔地区吸入低氧分压氧气对上气道的影响及其具体机制。

参考文献

- [1] 陈雪凌,吴子忠,刘东旭,等.前方牵引联合快速扩弓对安氏Ⅲ类错殆畸形患者上气道影响的 CBCT 研究[J]. 山东大学学报(医学版),2015,53(8):71-77.
- [2] 陈嵘,郭涛,冯雪,等.西安地区就诊Ⅲ类错殆颅面类型垂直向构成分析[J]. 口腔医学研究,2011,27(7):612-614.
- [3] 伍宇轩,黄亚奇.不同缺氧状态与高血压[J]. 中华高血压

杂志,2017,25(3):227-231.

- [4] 宋娟,张志清,康红玉,等.青海地区成人上颌窦间隔锥形束 CT 的研究分析[J]. 口腔医学研究,2017,33(3):282-285.
- [5] 李海军,李劲松,张秉洁.青海撒拉族侧面部几何形态测量分析[J]. 人类学学报,2015,34(4):528-536.
- [6] COLLEONI F, PADMANABHAN N, YUNG H W, et al. Suppression of mitochondrial electron transport chain function in the hypoxic human placenta: a role for miRNA-210 and protein synthesis inhibition[J]. PLoS One, 2013,8(1):e55194.
- [7] 武伟.安氏Ⅲ类伴上颌发育不足生长发育期患者前方牵引联合快速扩弓矫治后上气道三维形态学及计算流体力学的研究[J]. 济南:山东大学,2016.
- [8] MIHAESCU M, MURUGAPPAN S, GUTMARK E, et al. Computational modeling of upper airway before and after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea[J]. Laryngoscope, 2008,118(2):360-362.
- [9] NGUYEN T, CEVIDANES L, CORNELIUS M A, et al. Three-dimensional assessment of maxillary changes associated with bone anchored maxillary protraction[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2011,140(6):790-798.
- [10] YUCEL A, UNLUB M, HAKTANIRA A, et al. Evaluation of the upper airway cross-sectional area changes in different degrees of severity of obstructive sleep apnea syndrome: cephalometric and dynamic CT study[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005,26(10):2624-2629.
- [11] DI CARLO G, POLIMENI A, MELSEN B, et al. The relationship between upper airways and craniofacial morphology studied in 3D. A CBCT study[J]. Orthod Craniofac Res, 2015,18(1):1-11.
- [12] IWASAKI T, HAYASAKI H, TAKEMOTO Y, et al. Oropharyngeal airway in children with Class III malocclusion evaluated by cone-beam computed tomography [J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2009,136(3):318, e1-9, discussion 318-319.
- [13] 殷艺嘉.上颌发育不全成人上气道的 CBCT 研究[D]. 郑州: 郑州大学,2016.
- [14] 祁祎喆,张亚秋,刘珂,等.骨性Ⅲ类错殆患者上气道生长发育的特点[J]. 中国组织工程研究,2017,21(8):1209-1214.

(收稿日期:2018-05-18 修回日期:2018-06-22)

(上接第 3673 页)

- [13] 邓日辉,周迎春,陈曲波.白细胞介素-1 β 和白细胞介素-23 对原发性胆汁性肝硬化患者 Th17 细胞的影响[J]. 广东医学,2014(8):1238-1240.
- [14] 尚雁君,胡志德,孙懿,等.原发性胆汁性肝硬化患者血清 IL-21 增高及其意义[J]. 中华检验医学杂志,2013,36

(3):222-227.

- [15] 史静,袁世梅,李朴,等.检测原发性胆汁性肝硬化患者血清 MIP-3 α 与 IL-17A 的水平及意义[J]. 临床检验杂志,2013,31(2):96-98.

(收稿日期:2018-05-11 修回日期:2018-06-13)