

I 型糖尿病并发慢性胆囊炎与 IL-6 基因多态性的关联研究

吴 军¹, 尚 瑞^{1*}, 郑雪皎²

(1.湖北医药学院附属人民医院消化内科,湖北 十堰 442000 2.湖北医药学院附属人民医院药学部)

摘 要: **目的** 探讨 I 型糖尿病并发慢性胆囊炎与 IL-6 基因多态性的相关性。 **方法** 收集 I 型糖尿病并发慢性胆囊炎患者 110 例和对照者 120 例。采用 PCR 技术进行基因多态性检测,结合问卷调查等进行病例对照研究。 **结果** 结果提示病例组 CC 基因型比例高 GG 基因型比例低;病例组 C 等位基因分布较高。单因素分析提示携带 IL-6 174 C 等位基因的 OR 值为 1.357;高血压现病史的 OR 值为 1.324;多因素 Logistics 回归分析结果提示携带 IL-6 174 C 等位基因、高血压、肥胖/超重以及饮酒史为潜在危险因素。 **结论** IL-6 -174C/G 基因多态性与慢性胆囊炎并发 I 型糖尿病患者的易感性可能存在关联。

关键词: 白细胞介素-6; 慢性胆囊炎; I 型糖尿病; 基因多态性**中图分类号:** R587.1 **文献标识码:** A

慢性胆囊炎常见于急性或亚急性胆囊炎反复发作或胆囊结石引起的胆囊功能异常,患者可能存在细菌感染,是临床上常见的一种慢性炎症性疾病^[1-2]。I 型糖尿病(Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM)也是临床不容忽视的一种慢性疾病,其发生更多地与免疫和遗传因素密切相关。近年来很多研究报道糖尿病患者合并胆囊疾病的发病率有不断增高的趋势^[3-5]。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是一种由单核巨噬细胞分泌的多功能细胞因子,人类的 IL-6 基因定位于 7p21,含五个外显子和四个内含子,其启动子区含有多个不同的调控元件,IL-6 主要在人体的免疫调节中发挥作用,可以参与炎症反应^[6-7]。临床上包括糖尿病以及胆囊疾病在内的许多疾病患者都可能出现血清 IL-6 水平升高,IL-6 基因具有多态性,比如其基因启动子区 3 个位点单核苷酸多态性的分布与慢性乙型肝炎病毒感染、肝细胞癌等许多肝胆消化系统疾病存在关联,同时也有不少报道提示 IL-6 的基因多态性与糖尿病及其大血管病变关联密切^[6-7]。鉴于 IL-6 基因多态性与 T1DM 并发慢性胆囊炎的关联尚鲜有研究涉及,故本研究就此进行初步分析讨论。

1 材料与方法

1.1 一般资料 本研究得到本院伦理委员会批

准。将 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在本院治疗的 T1DM 并发慢性胆囊炎患者 110 例作为病例组,同时收集年龄性别可比的 120 例健康受试者作为对照者。两组性别年龄可比,病例组的 BMI 指数 $28.15 \pm 3.98 \text{ kg/m}^2$,高于对照组 $26.86 \pm 6.52 \text{ kg/m}^2$, $P < 0.05$;病例组的高血压现患例数 65 例,构成比例为 59.09%,高于对照组的 39 例(32.50%), $P < 0.01$;病例组的糖尿病家族史比例高于对照组,分别为 60(例占 54.55%)和 13 例(占 10.83%), $P < 0.01$;吸烟和饮酒史的比例也为病例组较高,吸烟史病例组 15 例(占 13.64%)对照组为 14 例(11.67%), $P < 0.05$;饮酒史病例组 21 例(占 19.09%),对照组 10 例(8.33%), $P < 0.01$ 。详见表 1 所示。

表 1 研究对象临床资料及一般情况的特征分布比较(n, %)

	对照组(n=120)	病例组(n=110)
年龄(岁)	48.51±10.92	47.04±10.02
男性	58(48.33)	56(50.91)
BMI(kg/m ²)	26.86±6.52	28.15±3.98 ^a
T1DM 病程(年)	—	25.94±7.96 ^b
高血压	39(32.50)	65(59.09)
糖尿病家族史	13(10.83)	60(54.55) ^b
吸烟史	14(11.67)	15(13.64) ^a
饮酒史	10(8.33)	21(19.09) ^b

与对照组比, a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$

1.2 诊断标准和排除标准 慢性胆囊炎的诊断标准参照该病临床表现多不典型,有厌油腻食物、腹

胀、暖气、上腹部不适等症状,查体无明显阳性体征等临床表现,并参考尿胆红素阳性而尿胆原减少,辅以 B 超等检查。T1DM 的诊断标准根据 ADA1997 年发布的诊断与分型标准进行^[9]。排除标准:排除 Graves 病、系统性红斑狼疮、桥本氏甲状腺炎等自身免疫性疾病。全部受试者均知情同意,并签署知情同意书。

1.3 PCR 法检测外周血 IL-6 174C/G 基因型

根据文献涉及 PCR 引物扩增目标材料,分别以 Hin1I 酶切前、后的模板 DNA,进行 IL-6 174C/G 基因的扩增,扩增体系为 20 μ L:混匀离心;设置 RT-PCR 反应条件:95 $^{\circ}$ C 10 min,40 个循环,在 ABI StepOne/StepOnePlus 实时荧光定量 PCR 仪上完成,通过软件分析扩增情况,循环结束后进行熔解曲线分析。每个样品设两个复孔,结果取其平均值。计算基因型频率和等位基因频率,并结合问卷调查和临床检查的相关信息进行病例对照分析研究。研究对象外周静脉血 5 mL,EDTA 抗凝,-20 $^{\circ}$ C 保存备用,于试剂盒法血液基因组 DNA 提取。

1.4 统计学方法 实验所得数据采用 SPSS 17.0 统计软件包进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以构成比例表示,统计学检验中采用 t 检验或卡方检验对一般资料及两组基因型和等位基因频率的分布进行比较,使用单因素和多因素 Logistics 回归模型进行危险因素讨论,所有统计学检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 判定差异有显著性。

2 结 果

2.1 血 IL-6 174G/C 基因多态性 本研究中,病例组和对照组中 IL-6 三种基因型的分布特征比较结果提示存在差别,病例组 CC 基因型比例高,比例为 40.91%,对照组为 28.33%, $P < 0.05$;而 GG 基因型病例组为 7.27%,对照组为 19.17%, $P < 0.05$;此外,C 等位基因分布在病例组为 52.73%,对照组为 15.00%, $P < 0.01$ 。如表 2 所示。

表 2 两组人群血 IL-6 174G/C 基因多态性比较($n, \%$)

	例数	基因型			等位基因	
		CC	GC	GG	G	C
病例组	110	45(40.91) ^a	57(51.82)	8(7.27) ^a	104(47.27) ^b	116(52.73) ^b
对照组	120	34(28.33)	63(52.50)	23(19.17)	204(85.00)	36(15.00)

与对照组比,a; $P < 0.05$,b; $P < 0.01$

2.2 影响 T1DM 并慢性胆囊炎的潜在危险因素分析 单因素分析结果提示携带 IL-6 174 C 等位基因的 OR 值为 1.357(1.037 ~ 1.776);高血压现病史的 OR 值为 1.324(1.187 ~ 1.476);超重或肥胖以及饮酒史也都表现为危险因素,OR 值分别为 1.165(1.087 ~ 1.249)和 1.113(1.046 ~ 1.184);在单因素分析的结果基础上,并结合临床实际,对可能影响本病发生的潜在因素进行多因素 Logistics 回归分析,结果提示携带 IL-6 174 C 等位基因、高血压以及肥胖/超重为潜在危险因素,OR 值及其 95%可信区间饮酒史的 OR 值详见表 3。

3 讨 论

白细胞介素是细胞因子网络中重要成分之一,是具有多种功能的细胞因子,在人体中白介素会通过复杂的细胞信号传导途径调节细胞的生长、分化、

凋亡、转化等过程^[6-7]。IL-6 的基因多态性一方面可能来源于基因组中重复序列拷贝数的差异,另一方面也可能来源于单拷贝序列的变异^[8]。最近越来越多的研究结果显示,IL-6 相关信号传导通路异常激活、过度表达减弱或缺失等与众多慢性病的发生以及发展过程均存在关联。另有研究提示,在慢性结石性胆囊炎组织中,重组人猬因子 SHH(Sonic Hedgehog,SHH)信号通路异常激活与胆囊上皮细胞的过度增殖以及恶变可能存在联系,同时钙粘蛋白抑癌基因表达下调可能导致胆囊上皮细胞结构和功能破坏,与此同时 IL-6 的表达上调有可能引起胆囊上皮细胞的过度增殖,这三者存在一定相关性^[9]。不同种族背景的人群中对 T1DM 患者 IL-6 174 GG 基因型频率进行分析可见明显升高趋势以及 CC 基因型的明显减低,另也有研究结果支持糖尿病发生危险性与 IL-6 基因-174 G/C 多态性没有明显相关^[10-11]。

表 3 IL-6 174G/C 基因多态性等因素与 T1DM 并慢性胆囊炎的关联分析

	变量	β 值	S.E.	OR (95% CI)	P 值
单因素分析	携带 IL-6 174 C 等位基因	0.306	0.137	1.357(1.037~1.776)	<0.05
	高血压	0.280	0.055	1.324(1.187~1.476)	<0.01
	当前超重/肥胖状态	0.153	0.035	1.165(1.087~1.249)	<0.01
	饮酒史	0.107	0.032	1.113(1.046~1.184)	<0.01
	吸烟史	0.166	0.302	1.180(0.653~2.133)	0.5
	糖尿病病程长	0.199	0.365	1.221(0.597~2.498)	0.6
	携带 IL-6 174 G 等位基因	-0.120	0.272	0.887(0.520~1.511)	0.7
	男性	-0.443	0.264	0.642(0.382~1.078)	0.1
多因素分析	携带 IL-6 174 C 等位基因	0.229	0.060	1.258(1.119~1.413)	<0.01
	高血压	0.203	0.087	1.225(1.032~1.454)	<0.01
	当前超重/肥胖状态	0.154	0.051	1.167(1.056~1.289)	<0.01
	饮酒史	0.106	0.051	1.111(1.006~1.228)	<0.05
	吸烟史	0.184	1.933	1.203(0.027~53.127)	0.9
	糖尿病病程长	0.169	0.089	1.184(0.995~1.410)	0.1
	携带 IL-6 174 G 等位基因	-0.022	0.073	0.978(0.848~1.129)	0.8
	男性	-0.029	0.087	0.971(0.819~1.152)	0.7

本研究结果提示病例组 CC 基因型比例高而 GG 基因型比例低,而 C 等位基因分布较高;此外,多因素 Logistics 回归分析提示携带 IL-6 -174 C 等位基因、高血压、肥胖/超重以及饮酒史为潜在危险因素,OR 值分别为 1.258,1.225,1.167 和 1.111。进一步证明 IL-6 -174C/G 基因多态性与慢性胆囊炎并发 1 型糖尿病患者的易感性存在联系,且 C 等位基因是潜在危险因素,同时也提示血压异常、肥胖以及饮酒等环境因素也对 T1DM 并发慢性胆囊炎发病也是促发因素,这与其他研究一致^[12]。

综上,IL-6 174C/G 基因多态性与 T1DM 并发慢性胆囊炎患者的易感性确实存在着一定的关联,且受到一些环境因素的影响。

参考文献:

[1] 王平,陈晓霞,王兴鹏.细胞因子在小鼠慢性胰腺炎中的表达及其意义[J].临床荟萃,2013,28(1):53-55.
 [2] 温言,刘国晖,叶研硕,等.2 型糖尿病与胆囊炎相关因素分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(22):5023-5024.
 [3] 秦德友,康俊玲,程超,等.舒血宁注射液治疗急性脑梗死的疗效及其对血清 IL-6、IL-8、CRP 水平的影响[J].海南医学,2014,25(12):1769-1771.
 [4] 侯小飞,高方友.IL-6 跨信号转导作用与其相关疾病的研究进展[J].海南医学,2016,27(16):2667-2670.
 [5] 苏国生,罗晓璐,黎建源.白介素-6 基因多态性与乙型肝炎肝癌的相关性研究进展[J].海南医学,2012,23(11):120-122.

[6] 中华医学会糖尿病学分会.中国 1 型糖尿病胰岛素治疗指南[J].中国糖尿病杂志,2016,8(10):591-597.
 [7] Kubaszek A, Pihlajamaki J, Punnonen K, et al. The C-174G promoter polymorphism of the IL-6 gene affects energy expenditure and insulin sensitivity [J]. Diabetes, 2003,52(3):558-561.
 [8] Kubaszek A, Pihlajamaki J, Komarovski V, et al. Promoter polymorphisms of the TNF-alpha (G-308A) and IL-6 (C-174G) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the finnish diabetes prevention study[J]. Diabetes, 2003,52(10):1872-1876.
 [9] Hayakawa T, Takamura T, Hisada A, et al. IL-6 gene polymorphism -174G C does not contribute substantially to hyperlipidaemia and type II diabetes mellitus in Japanese men[J]. Diabetologia, 2002,45(3):453-454.
 [10] Testa R, Olivieri F, Bonfigli AR, et al. Interleukin-6-174 G/C polymorphism affects the association between IL-6 plasma levels and insulin resistance in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2006,71(3):299-305.
 [11] Bettaieb A, Koike S, Chahed S, et al. Pancreatic protein tyrosine phosphatase 1B deficiency exacerbates acute pancreatitis in mice [J]. Am J Pathol, 2016, 186(8):2043-2054.
 [12] Gillies N, Pendharkar S A, Asrani V M, et al. Interleukin-6 is associated with chronic hyperglycemia and insulin resistance in patients after acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2016,16(5):748-755.

(本文编辑:秦旭平)