

白介素-5 和白介素-13 血清水平 与不同肥胖表型的关联分析

柳宁^{1,2}, 庄思琪¹, 付瑶阳¹, 唐玲丽¹, 唐浩能¹

1. 中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011; 2. 岳阳职业技术学院医学院, 湖南 岳阳 414000

摘要: 目的 探究白介素-5(interleukin-5, IL-5)和白介素-13(interleukin-13, IL-13)血清水平与不同肥胖表型的关联, 为肥胖及相关代谢性疾病的防控提供新思路。方法 2018 年 11 月—2019 年 4 月在中南大学湘雅二医院进行健康体检的人群中选择肥胖人群, 基于代谢异常情况分为代谢异常型肥胖(metabolically unhealthy obesity, MUO)组和代谢健康型肥胖(metabolically healthy obesity, MHO)组(每组 72 人), 同期选取体重及代谢正常并与肥胖人群进行性别、年龄匹配的体检人群 73 人设为健康对照(healthy control, HC)组; 检测 IL-5 和 IL-13 血清水平, 通过 logistic 回归分析两种细胞因子与不同肥胖表型的关联, 通过逐步线性回归分析两种细胞因子的主要影响因素。结果 IL-13 的 MHO 组和 HC 组间的比较有统计学意义($P < 0.05$), IL-5 的 MHO 组和 HC 组间的比较无统计学意义。MUO 组的 IL-5 和 IL-13 的血清水平升高明显, 与 MHO 组和 HC 组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。IL-5 和 IL-13 血清水平与 MHO 表型的发生未存在显著关联, 但均与 MUO 表型的发生存在显著的正向关联: IL-5 每升高 2 pg/ml, MUO 表型发生的优势比增加 81% ($OR = 1.81, 95\% CI: 1.40 \sim 2.35, P < 0.001$), IL-13 每升高 10 pg/ml, MUO 表型发生的优势比增加 5% ($OR = 1.05, 95\% CI: 1.03 \sim 1.07, P < 0.001$); 多元线性逐步回归分析显示收缩压(systolic blood pressure, SBP) ($\beta = 0.296, P = 0.000$) 和空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ($\beta = 0.217, P = 0.008$) 是 IL-5 水平的独立影响因素, 腰围(waist circumference, WC) ($\beta = 0.186, P = 0.018$) 和尿酸(uric acid, UA) ($\beta = 0.200, P = 0.019$) 是 IL-13 的独立影响因素。结论 IL-5 与 IL-13 与代谢健康型肥胖表型无显著相关, 与代谢异常型肥胖表型具有显著正向关联, 两种细胞因子可能在肥胖的发生发展进程中具有不同的作用。

关键词: 肥胖表型; 代谢异常型肥胖; 代谢健康型肥胖; 细胞因子; 白介素-5; 白介素-13

中图分类号: R589.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2020)10-1176-06 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.10.006

基金项目: 国家自然科学基金(81600666)

作者简介: 柳宁(1981-), 女, 湖南岳阳人, 在读硕士, 讲师, 研究方向: 肥胖和代谢性疾病的发病机制和生物标志物。

通信作者: 唐浩能, E-mail: 505462@csu.edu.cn。

节性; 水果中富含多种维生素, 相关研究也显示水果的摄入与血脂异常患病率呈负相关^[14]; 鱼虾等水产品其本身含有大量 n-3 等不饱和脂肪酸, 能有效降低血清脂质水平^[15]。

参考文献

- [1] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
- [2] 李鹏, 李勇, 郭志刚. 中国人群血脂流行病学研究 25 年回顾与展望[J]. 心血管病学进展, 2007, 28(5): 776-780.
- [3] 关云琦, 王璇, 王丽敏, 等. 中国老年人群慢性病患病状况和疾病负担研究[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(3): 277.
- [4] 林彤, 董晨祺, 甄杰, 等. 2013—2015 年北京市部分社区中老年人膳食质量状况及其与血脂血糖的相关性[J]. 卫生研究, 2018, 47(3): 378-383.
- [5] 宓伟, 练武, 杨曼丽, 等. 烟台市老年人膳食模式及其影响因素[J]. 卫生研究, 2017, 46(1): 27-31.
- [6] 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419.
- [7] 戴月, 袁宝君, 潘晓群, 等. 江苏省 18 岁以上人群血脂异常流行特点分析[J]. 卫生研究, 2008, 37(4): 451-453.
- [8] Moeller SM, Reedy J, Millen AE, et al. Dietary patterns: challenges and opportunities in dietary patterns research an Experimental Biology

workshop, April 1, 2006[J]. J Am Diet Assoc, 2007, 107(7): 1233-1239.

- [9] 刘爽, 李骏, 龚晨睿, 等. 湖北省居民膳食模式与 2 型糖尿病关系的研究[J]. 实用预防医学, 2017, 24(12): 1427-1431.
- [10] 韩少华, 刘茹辛, 贺圣文, 等. 妊娠晚期妇女膳食模式与营养相关疾病的关联性研究[J]. 实用预防医学, 2018, 25(4): 388-394.
- [11] 薛长勇, 张荣欣, 李溪雅, 等. 高脂肪、蔗糖膳食致肥胖的作用机理研究[J]. 营养学报, 1999, 8(1): 47-52.
- [12] Gotoda T, Shirai K, Ohta T, et al. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia[J]. J Atheroscler Thromb, 2012, 19(1): 1-12.
- [13] Pape JA, Newey CR, Burrell HR, et al. Per- arnt - sim kinase (PASK) deficiency increases cellular respiration on a standard diet and decreases liver triglyceride accumulation on a western high-fat high-sugar diet[J]. Nutrients, 2018, 10(12): 1990.
- [14] 周玲丽, 陈秀芳, 陈钢妹, 等. 摄取水果蔬菜对中老年居民血脂状况影响的分析[J]. 中国预防医学杂志, 2019, 20(5): 463-466.
- [15] 陈则华, 胡慧芸, 陈鹰, 等. ω -3 多不饱和脂肪酸调节血脂及抗动脉粥样硬化作用机制研究进展[J]. 医药导报, 2018, 37(11): 1334-1338.

收稿日期: 2019-10-08

Association of serum interleukin-5 and interleukin-13 levels with different obesity phenotypes

LIU Ning^{1,2}, ZHUANG Si-qi¹, FU Yao-yang¹, TANG Ling-li¹, TANG Hao-neng¹

1. The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China;

2. School of Medicine, Yueyang Vocational and Technical College, Yueyang, Hunan 414000, China

Corresponding author: TANG Hao-neng, E-mail: 505462@csu.edu.cn

Abstract: **Objective** To explore the relationship of serum interleukin-5 (IL-5) and interleukin-13 (IL-13) levels with different obesity phenotypes so as to provide new ideas for prevention and control of obesity and related metabolic diseases.

Methods The obese were selected from people underwent physical examination in the Second Xiangya Hospital of Central South University from November 2018 to April 2019, and all of them were divided into the metabolically unhealthy obesity (MUO) group and the metabolically healthy obesity (MHO) group (each $n=72$) according to the abnormality of metabolism. During the same period, 73 persons who had normal body weight and metabolism and were gender- and age-matched with the obese were selected as the healthy control (HC) group. The serum levels of IL-5 and IL-13 were measured. The logistic regression was used to analyze the association of the two cytokines with different obese phenotypes, and the stepwise linear regression analysis was performed to identify the main factors influencing the two cytokines. **Results** There was a statistically significant difference in the comparison of IL-13 between the MHO group and the HC group ($P<0.05$), but no statistically significant difference was found in the comparison of IL-5 between the two groups. The serum levels of IL-5 and IL-13 in the MUO group increased significantly, showing statistically significant differences as compared with the MHO group and the HC group (both $P<0.05$). Serum IL-5 and IL-13 levels were not significantly correlated with MHO phenotype, but significantly and positively correlated with MUO phenotype. Every time IL-5 increased 2 pg/ml, the odds ratio of MUO phenotype increased by 81% ($OR=1.81$, 95% $CI: 1.40-2.35$, $P<0.0001$). Every time IL-13 increased 10 pg/ml, the odds ratio of MUO phenotype increases by 5% ($OR=1.05$, 95% $CI: 1.03-1.07$, $P<0.0001$). Multiple linear stepwise regression analysis showed that systolic blood pressure ($\beta=0.296$, $P=0.000$) and fasting plasma glucose ($\beta=0.217$, $P=0.008$) were the independent factors influencing the level of IL-5, while waist circumference ($\beta=0.186$, $P=0.018$) and uric acid ($\beta=0.200$, $P=0.019$) were the independent factors influencing IL-13. **Conclusions** IL-5 and IL-13 have no significant correlation with MHO phenotype, but have significantly positive correlation with MUO phenotype. The two cytokines may play different roles in the occurrence and development of obesity.

Key words: obesity phenotype; metabolically unhealthy obesity; metabolically healthy obesity; cytokine; interleukin-5; interleukin-13

近几十年来,随着营养和生活方式的迅速转变,肥胖及其相关代谢并发症已成为全球重要的公共卫生问题。中国的肥胖人群大幅上升,截至 2015 年,中国已成为肥胖儿童和肥胖成人最多的国家之一^[1]。大量研究表明肥胖是一种低度的炎症性疾病,随着肥胖的发展,可出现活化的巨噬细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、先天性淋巴样细胞以及 T 细胞等细胞的浸润,脂肪因子和细胞因子水平的失调^[2],并导致糖尿病等代谢性疾病的患病风险增高^[3-4]。

肥胖患者大都伴有不同程度的代谢异常,如高血压、高血糖、高脂血症等,此类肥胖表型即为目前最为常见的代谢异常型肥胖 (metabolically unhealthy obesity, MUO),然而仍有一部分肥胖患者虽出现肥胖体型,但并未表现出明显的代谢异常,这部分肥胖表型被定义为代谢健康型肥胖 (metabolically healthy obesity, MHO)^[5]。已有研究发现两种肥胖表型在炎症水平方面具有显著差异^[6],MHO 表型与较低的全身炎

症程度相关^[7],而 MUO 表型存在较高的炎症状态,合并 2 型糖尿病的情况更普遍,未来发生心血管疾病的风险更大^[6]。尽管不同肥胖表型表现出不同的炎症水平,但目前对于细胞因子在不同肥胖表型的表达水平尚未完全阐明,尤其是近年来 IL-5 和 IL-13 等 2 型细胞因子被证实具有一定的代谢保护作用,然而其与 MUO、MHO 表型的具体关联鲜有报道。因此,本研究比较了不同肥胖表型及健康对照组人群中 IL-5 和 IL-13 的血清水平,并进一步分析这两种 2 型细胞因子与不同肥胖表型的具体关联。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2018 年 11 月—2019 年 4 月在中南大学湘雅二医院进行健康体检的人群中,按照年龄要求 (20~70 周岁) 选择 1 000 名参与者。首先以体重指数 (body mass index, BMI) $>25 \text{ kg/m}^2$ 为纳入标准,并排除急性感染、恶性肿瘤、肝病、血液系统疾病、自身免

疫性疾病、妊娠妇女,共纳入肥胖人群 350 人;同时纳入基于上述排除标准且体重正常 ($BMI: 18.5 \sim 25 \text{ kg/m}^2$) 的体检人群 220 人。进一步在 350 名肥胖人群中根据代谢异常标准,将超过 2 项及以上代谢指标的人群划为 MUO 组,共选取 72 名;而在剩余的肥胖人群中匹配性别、年龄且代谢指标异常数目少于等于 1 项的人群划为 MHO 组,同样选取 72 名;在 220 名正常体重人群中,选择无代谢异常且与 MUO、MHO 组人群的性别和年龄匹配的参与者 73 名,设为健康对照 (healthy control, HC) 组。本研究得到中南大学湘雅二医院伦理委员会批准 (伦理编号:089/2016)。

1.2 方法

1.2.1 肥胖表型的定义 本研究使用 ATP III 标准^[8]来鉴定代谢是否异常 [甘油三酯 (triglyceride, TG) $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$, 男性高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) $< 1.04 \text{ mmol/L}$, 女性 HDL-C $< 1.29 \text{ mmol/L}$, 空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) $> 5.6 \text{ mmol/L}$, 收缩压/舒张压 (systolic blood pressure/diastolic blood pressure, SBP/DBP) $> 130/85 \text{ mmHg}$] ^[9]。根据代谢异常指标数目,参与者中至少存在 2 个或以上代谢异常指标的肥胖表型被定义为 MUO;而代谢异常指标数小于或等于 1 个的肥胖表型则被定义为 MHO ^[10]。

1.2.2 资料收集 参与者均进行常规体格检查,包括身高、体重、腰围 (waist circumference, WC)、腰臀比 (waist hip ratio, WHR), 并计算 $BMI = \text{体重}/\text{身高}^2 (\text{kg/m}^2)$, 测量其血压。研究对象均隔夜空腹 8 h 以上,次日清晨抽取肘静脉血。入组时,采集研究对象清晨空腹肘静脉血 3 ml, 按照 3 500 r/min 的速度,离心 5 min, 分离血清放置 -80°C 冰箱备用,所有样本采集完毕后进行一次成批检测。采用酶法测定 FPG、TG、HDL-C、血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、血清低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、尿酸 (uric acid, UA)、肌酐 (creatinine, Crea)、非酯化脂肪酸 (non-esterified fatty acid, NEFA); FPG、NEFA 测定试剂盒购自宁波美康生物科技股份有限公司, TG、TC、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、BUN、UA、Crea 测定试剂盒均购自日本合光纯药株式会社,以上项目的测定仪器均为日立公司 Hitachi 7600 全自动生化分析仪。采用高效液相色谱法检测糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c), 使用全自动糖化血红蛋白分析仪进行测定;

白细胞计数 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞 (neutrophil)、嗜酸性粒细胞 (eosinophil) 等血常规参数使用 SYSMEX 全自动血液分析仪 XN-20 检测。

1.2.3 IL-5、IL-13 血清水平检测 IL-5 和 IL-13 血清水平采用武汉华美生物工程有限公司的人类 IL-5 和 IL-13 的 ELISA 检测试剂盒 (IL-5 批号: G23035250; IL-13 批号: H15035251), 血清 IL-13 和 IL-5 的测定均采用双抗夹心 ELISA 法, 严格按照试剂盒说明书操作后, 在 450 nm 处测 OD 值, 使用深圳汇松全自动酶标仪进行检测。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 23.0 和 Empower Stats 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行统计描述, 不符合正态分布采用中位数 (四分位数间距) 进行统计描述; 计数资料采用频数 (构成比) 进行统计描述。三组连续变量之间比较在正态分布时采用单因素方差分析, 非正态分布时采用 Kruskal-Wallis H 检验, 样本率的比较采用 χ^2 检验; 单变量及多变量二元 logistic 回归分析用于检验 IL-5、IL-13 与肥胖表型的关联性; 多元线性回归分析 IL-5、IL-13 的独立影响因素。所有检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组别人群的基线资料分析 BMI、WC、WHR、SBP、DBP、TG、HDL-C、ALT、WBC、UA 在三组之间不完全相等 ($P < 0.05$), 在 MHO 组与 HC 组间的比较、MUO 组和 HC 组间的比较以及 MUO 组和 MHO 组间的比较均有统计学意义 ($P < 0.05$); FPG、TC、LDL-C、HbA1c、Neutrophil 在三组之间不完全相等 ($P < 0.05$), 在 MHO 组与 HC 组间无统计学意义, 在 MUO 组、MHO 组和 HC 组之间有统计学意义 ($P < 0.05$); eosinophil 在三组之间不完全相等 ($P < 0.05$), 在 MHO 与 HC 组间无统计学意义, 在 MUO 与 HC 组间有统计学意义 ($P < 0.05$); AST、CREA 在三组之间不完全相等 ($P < 0.05$), 在 MHO、MUO 与 HC 组间的比较有统计学意义 ($P < 0.05$), 在 MHO 与 MUO 组间的比较无统计学意义; 年龄、性别、NEFA、BUN 三组间差异无统计学意义。

肥胖人群 (MHO、MUO 组) 中 IL-5 及 IL-13 血清水平相比健康对照组 (HC 组) 均不同程度升高, MHO 组和 HC 组间的 IL-13 血清水平比较有统计学意义 ($P < 0.05$), MHO 组和 HC 组间的 IL-5 血清水平比较无统计学意义; IL-5 及 IL-13 MUO 组升高明显, 与 HC 组和 MHO 组的比较均有统计学意义 ($P < 0.05$),

见表 1。

表 1 不同组别人群的基线特征

特征	HC 组(<i>n</i> = 73)	MHO 组(<i>n</i> = 72)	MUO 组(<i>n</i> = 72)	<i>F</i> 或 χ^2 或 <i>H</i> 值	<i>P</i> 值 ^a
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	44.48 ± 12.05	44.39 ± 12.74	44.82 ± 12.72	0.024	0.977
性别(<i>n</i> , %)				0.008	0.957
男	48(65.75)	49(68.06)	48(66.67)		
女	25(34.25)	23(31.94)	24(33.33)		
人体测量学指标($\bar{x} \pm s$)					
BMI(kg/m ²)	21.99 ± 1.50	27.38 ± 2.48 ^b	28.15 ± 2.71 ^{bc}	155.670	<0.001
WC(cm)	81.33 ± 2.01	89.74 ± 5.72 ^b	93.29 ± 6.98 ^{bc}	96.495	<0.001
WHR	0.88 ± 0.03	0.93 ± 0.06 ^b	0.95 ± 0.06 ^{bc}	45.585	<0.001
代谢指标[$\bar{x} \pm s$ 或 <i>IQR</i> (<i>Q</i> 1~ <i>Q</i> 3)]					
SBP(mmHg)	114.00 ± 9.38	122.42 ± 12.56 ^b	132.85 ± 15.65 ^{bc}	39.573	<0.001
DBP(mmHg)	69.38 ± 7.07	77.51 ± 10.02 ^b	83.21 ± 10.86 ^{bc}	39.245	<0.001
TG(mmol/L)	0.92(0.76~1.12)	1.23(0.90~1.57) ^b	2.06(1.51~2.91) ^{bc}	79.153	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.55 ± 0.30	1.37 ± 0.23 ^b	1.18 ± 0.33 ^{bc}	28.638	<0.001
FPG(mmol/L)	4.96(4.72~5.26)	5.00(4.68~5.19)	5.64(5.07~6.12) ^{bc}	43.774	<0.001
生化指标[$\bar{x} \pm s$ 或 <i>IQR</i> (<i>Q</i> 1~ <i>Q</i> 3)]					
TC(mmol/L)	4.54 ± 0.74	4.57 ± 0.79	5.06 ± 1.09 ^{bc}	7.764	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.53 ± 0.65	2.62 ± 0.74	3.01 ± 0.91 ^{bc}	7.795	<0.001
NEFA(mmol/L)	0.50 ± 0.20	0.45 ± 0.15	0.46 ± 0.09	2.467	0.087
HbA1c(%)	5.40(5.30~5.60)	5.40(5.27~5.70)	5.70(5.50~6.12) ^{bc}	15.901	<0.001
ALT(U/L)	15.90(11.60~21.40)	20.05(15.38~29.48) ^b	25.80(19.32~36.40) ^{bc}	40.547	<0.001
AST(U/L)	19.20(17.10~22.40)	20.70(18.38~24.75) ^b	22.55(19.25~28.15) ^b	13.831	0.001
WBC(×10 ⁹)	5.60 ± 1.53	6.10 ± 1.45 ^b	7.23 ± 1.70 ^{bc}	20.670	<0.001
Neutrophil(×10 ⁹)	3.27 ± 1.17	3.38 ± 1.13	4.32 ± 1.32 ^{bc}	16.309	<0.001
Eosinophil(×10 ⁹)	0.08(0.05~0.17)	0.12(0.07~0.17)	0.14(0.08~0.18) ^b	8.401	0.021
BUN(mmol/L)	5.38(4.27~6.19)	5.31(4.55~6.00)	5.39(4.42~5.93)	0.272	0.873
CREA(μmol/L)	60.79 ± 21.88	73.28 ± 17.51 ^b	70.41 ± 13.13 ^b	9.724	<0.001
UA(μmol/L)	285.10 ± 68.52	319.99 ± 71.63 ^b	364.48 ± 70.57 ^{bc}	23.247	<0.001
细胞因子($\bar{x} \pm s$)					
IL-5(pg/ml)	9.33 ± 3.71	10.58 ± 4.30	13.28 ± 4.65 ^{bc}	16.393	<0.001
IL-13(pg/ml)	646.92 ± 220.21	741.55 ± 291.69 ^b	881.93 ± 271.69 ^{bc}	14.670	<0.001

注: a 分组间比较采用单因素方差分析, Kruskal-Wallis 秩和检验或 χ^2 检验; b 与 HC 组比较, $P < 0.05$; c 与 MHO 组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 IL-5、IL-13 血清水平与不同肥胖表型的具体关联 进一步利用多因素 logistic 回归分析探讨了 IL-5 和 IL-13 血清水平与 MHO 和 MUO 两种肥胖表型具体关联。结果显示 IL-5 血清水平与 MHO 表型的发生并未存在显著关联。校正相关的混杂因素后, IL-5 血清水平升高与 MHO 表型发生的优势比变化无统计学意义($OR = 1.17, 95\% CI: 0.98 \sim 1.40, P = 0.0884$), 而 IL-13 血清水平升高与 MHO 表型发生的优势比变化关

联非常弱($OR = 1.01, 95\% CI: 1.00 \sim 1.03, P = 0.0370$)。然而, 两种细胞因子均与 MUO 表型的发生存在显著的正向关联。校正相关的混杂因素后, IL-5 血清水平每升高 2 pg/ml, MUO 表型发生的优势比增加 81% ($OR = 1.81, 95\% CI: 1.40 \sim 2.35, P < 0.001$), IL-13 血清水平每升高 10 pg/ml, MUO 表型发生的优势比增加 5% ($OR = 1.05, 95\% CI: 1.03 \sim 1.07, P < 0.001$), 见表 2。

表 2 IL-5、IL-13 血清水平与不同肥胖表型的多因素 logistic 回归分析

肥胖表型	模型 1		模型 2		模型 3		模型 4	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
IL-5(每升高 2 pg/ml)								
HC	1(参考)	1(参考)	1(参考)	1(参考)				
MHO	1.17(0.99~1.39)	0.066	1.18(0.99~1.40)	0.059	1.17(0.98~1.39)	0.074	1.17(0.98~1.40)	0.088
MUO	1.60(1.32~1.95)	<0.001	1.60(1.32~1.95)	<0.001	1.56(1.27~1.91)	<0.001	1.81(1.40~2.35)	<0.001
IL-13(每升高 10 pg/ml)								
HC	1(参考)	1(参考)	1(参考)	1(参考)				
MHO	1.01(1.00~1.03)	0.032	1.02(1.00~1.03)	0.028	1.01(1.00~1.03)	0.031	1.01(1.00~1.03)	0.037
MUO	1.04(1.02~1.06)	<0.001	1.04(1.02~1.06)	<0.001	1.04(1.02~1.06)	<0.001	1.05(1.03~1.07)	<0.001

注:模型 1 未调整混杂因素;模型 2 调整了性别和年龄;模型 3 在模型 2 基础上进一步调整了 TC、LDL-C;模型 4 在模型 3 的基础上进一步调整 HbA1c 和 NEFA。

2.3 肥胖患者 IL-5、IL-13 血清水平的影响因素分析
利用多元线性逐步回归分析了肥胖人群中 IL-5 及 IL-13 血清水平的独立影响因素。分别以 IL-5、IL-13 血清水平为因变量,针对所有肥胖人群构建回归模型,结果显示在校正了性别、年龄、BMI 及相关生化指标的影响后,肥胖人群的 SBP($\beta=0.296, P=0.000$)和 FPG($\beta=0.217, P=0.008$)是 IL-5 血清水平的独立影响因素;而 WC($\beta=0.186, P=0.018$)和 UA($\beta=0.200, P=0.019$)是 IL-13 血清水平的独立影响因素,见表 3。

表 3 肥胖人群 IL-5、IL-13 血清水平影响因素的多元线性回归分析

项目	非标准化系数		标准系数 (β)	P 值
	B	SE		
IL-5				
SBP	0.092	0.025	0.296	0.000
FPG	0.711	0.263	0.217	0.008
IL-13				
WC	8.132	3.385	0.186	0.018
UA	0.780	0.330	0.200	0.019

注:IL-5 纳入模型后最终校正了性别、年龄、BMI、DBP、WC、WHR、TG、TC、HDL-C、LDL-C、NEFA、HbA1c、ALT、AST、WBC、Neutrophil、Eosnophils、BUN、Crea、UA;IL-13 纳入模型后最终校正了性别、年龄、BMI、SBP、DBP、WHR、TG、TC、HDL-C、LDL-C、FPG、NEFA、HbA1c、ALT、AST、WBC、Neutrophil、Eosnophils、BUN、Crea。

3 讨论

肥胖,作为目前全世界流行极广的一种慢性非传染性疾病,其导致的代谢紊乱关键原因在于脂肪组织慢性炎症反应^[2]。肥胖导致大量免疫细胞激活,引起促炎性 Th1 细胞增加和抗炎性 Th2 细胞减少,这种表型转换进一步作用于脂肪组织中的巨噬细胞,促使其从 M2 到 M1 表型的改变^[2],并引发 2 型糖尿病、心血管疾病和其他代谢综合征相关的改变^[4]。因此,肥胖

人群的 Th2 细胞一般处于相对抑制状态,Th2 细胞因子(IL-5、IL-13 等)水平可降低。然而,本研究结果显示,肥胖人群中的 IL-5 和 IL-13 血清水平均明显升高,且在不同肥胖表型人群中的水平具有显著差异,MUO 组 IL-5 和 IL-13 血清水平高于 MHO 组。

已有研究发现 IL-5 和 IL-13 参与抗炎免疫反应,在肥胖引起的代谢性疾病中起到重要作用^[11]。IL-5 能减轻动脉粥样硬化的病理变化^[12],其血清水平在冠状动脉疾病患者及 2 型糖尿病患者体内均下降^[13];IL-13在一定程度上抑制炎症并抵抗肥胖,减轻胰岛素抵抗^[14],保持 β 细胞质量或减缓其下降速度^[15],在控制血糖方面起到重要作用^[16]。然而学界内针对上述观点仍存在争议,有研究结果显示部分肥胖人群中 IL-5 和 IL-13 血清水平仍可出现升高的情况,如德国莱比锡的中心性肥胖患者^[17],年轻的非洲裔美国超重/肥胖女性^[18]以及印度合并肥胖的代谢综合征患者^[19];此外,部分胰岛素抵抗患者的 IL-13 血清水平显著升高^[20],合并肥胖的糖尿病患者 IL-5 血清水平明显高于瘦弱/超重组的糖尿病患者^[21],上述研究表明细胞因子与肥胖及其合并的代谢性疾病的关系可能比目前研究阐述的机制更为复杂。

本研究通过多因素 logistic 分析显示 IL-5 和 IL-13 血清水平与代谢健康型肥胖无显著关联,而与代谢异常型肥胖却存在正向关联,提示 2 型细胞因子在肥胖不断进展过程中可能发挥着不同的作用。由于本研究人群均来自体检人群而非因代谢性疾病就诊的肥胖患者,结合目前已有研究报道结论,本研究推测:在肥胖合并代谢异常的发生发展过程中,IL-5 和 IL-13 这两种细胞因子血清水平可能出现不同甚至相反的变化趋势;其在代谢异常的肥胖体检人群中出现升高,然而随着代谢指标的进一步恶化及心血管事件的最终发生,

这些 2 型细胞因子最终仍然可能受到抑制从而出现降低。因此,未来在合并严重代谢紊乱的肥胖患者中进行研究,有助于进一步明确 IL-5 和 IL-13 在肥胖及相关慢病发生发展过程中的具体作用。

进一步分析了肥胖人群中这两种细胞因子血清水平的影响因素。多元线性逐步回归分析结果显示 SBP 和血清 FPG 水平是 IL-5 的独立影响因素。尽管目前尚未有 SBP 与 IL-5 直接相关的研究报道,但研究发现小鼠体内输注血管紧张素 II 可使 IL-5 水平明显升高^[22],IL-5 的过度表达可减少弹性纤维的断裂和动脉壁的增厚^[22];另一项细胞实验也显示 IL-5 可以抑制 VEGF 诱导的血管内皮细胞增殖^[23],上述体外实验结果提示血压与 IL-5 可能存在关系,值得进一步探讨。Madhumitha 等^[21]发现糖尿病、冠状动脉疾病患者的 IL-5 与 FPG 呈正相关,表明 FPG 与 IL-5 也存在相互作用。对于 IL-13 而言,结果显示 WC 和血清 UA 水平是其独立影响因素。已有研究发现脂肪细胞是 IL-13 产生的重要细胞来源^[24],高脂饮食小鼠和肥胖患者的白色脂肪组织中 IL-13 表达均明显升高^[24],因此,本研究推测中心性肥胖患者腹部脂肪细胞来源的 IL-13 表达增加也将导致 IL-13 血清水平升高;目前尚无 IL-13 与 UA 直接关联的研究报道,但既往研究发现糖尿病肾病患者 IL-13 血清水平升高^[25],是否受到 UA 水平的直接调节则有待进一步的探讨。

本研究仍存在一定局限性。首先,本研究只对两种主要的 2 型细胞因子水平进行了分析,然而由于细胞因子种类众多,其他重要的 2 型细胞因子如 IL-4、IL-33 和 1 型细胞因子也值得进一步探讨;其次,本研究对象来自中国湖南地区的体检人群,因此,结论的应用可能受到一定限制,进一步扩大研究对象进行前瞻性队列研究是下一步研究的方向。

综上所述,本研究发现代谢异常型肥胖人群中的 IL-5 和 IL-13 血清水平显著升高;两种细胞因子血清水平与代谢健康型肥胖表型无显著关联,而与代谢异常型肥胖表型显著正相关,其在肥胖人群中的血清水平受到部分代谢指标的影响。因此,本研究从细胞因子层面为肥胖、代谢综合征等慢病的防控提供了新的思路。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years [J]. N Engl J Med, 2017, 377(1): 13-27.
[2] Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(3): 446-462.

[3] 徐继英,严青华,姚海宏.上海市成年人中心性肥胖者糖尿病的患病风险[J].实用预防医学,2018,25(7):810-813.
[4] 马海燕.代谢综合征及其研究进展[J].医学理论与实践,2010,23(7):792-794.
[5] Sims EAH. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? [J]. Metabolism, 2001, 50(12):1499-1504.
[6] Pajunen P, Kotronen A, Korpi-Hyövähti E, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D survey [J]. BMC Public Health, 2011, 11(1):754.
[7] Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(7):4145-4150.
[8] Teixeira TFS, Alves RDM, Moreira APB, et al. Main characteristics of metabolically obese normal weight and metabolically healthy obese phenotypes [J]. Nutr Rev, 2015, 73(3):175-190.
[9] Camhi SM, Katzmarzyk PT. Differences in body composition between metabolically healthy obese and metabolically abnormal obese adults [J]. Int J Obes (Lond), 2014, 38(8):1142-1145.
[10] Magkos F. Metabolically healthy obesity: what's in a name? [J]. Am J Clin Nutr NLM, 2019, 110(3):533-539.
[11] Spencer LA, Weller PF. Eosinophils and Th2 immunity: contemporary insights [J]. Immunol Cell Biol, 2010, 88(3):250-256.
[12] Knutsson A, Björckbacka H, Dunér P, et al. Associations of interleukin-5 with plaque development and cardiovascular events [J]. JACC: Basic Transl Sci, 2019, 4(8):891-902.
[13] Madhumitha H, Mohan V, Deepa M, et al. Increased Th1 and suppressed Th2 serum cytokine levels in subjects with diabetic coronary artery disease [J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13(1):1.
[14] Darkhal P, Gao M, Ma Y, et al. Blocking high-fat diet-induced obesity, insulin resistance and fatty liver by overexpression of IL-13 gene in mice [J]. Int J Obes, 2015, 39(8):1292-1299.
[15] Rützi S, Howald C, Arous C, et al. IL-13 improves beta-cell survival and protects against IL-1beta-induced beta-cell death [J]. Mol Metab, 2016, 5(2):122-131.
[16] Stanya KJ, Jacobi D, Liu S, et al. Direct control of hepatic glucose production by interleukin-13 in mice [J]. J Clin Invest, 2013, 123(1):261-271.
[17] Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity [J]. PLoS One, 2015, 10(3):e0121971.
[18] Lucas R, Parikh SJ, Sridhar S, et al. Cytokine profiling of young overweight and obese female African American adults with prediabetes [J]. Cytokine, 2013, 64(1):310-315.
[19] Surendar J, Mohan V, Rao MM, et al. Increased levels of both Th1 and Th2 cytokines in subjects with metabolic syndrome (CURES-103) [J]. Diabetes Technol Ther, 2011, 13(4):477-482.
[20] Martínez-Reyes CP, Gómez-Arauz AY, Torres-Castro I, et al. Serum levels of interleukin-13 increase in subjects with insulin resistance but do not correlate with markers of low-grade systemic inflammation [J]. J Diabetes Res, 2018, 2018(1):7209872.
[21] Ahmad R, Al-Roub A, Koshy M, et al. Relationship of IL-5 with Th1 and Th2 cytokines in individuals with or without type-2 diabetes [J]. J Glycomics Lipidomics, 2015, 5(4):1.
[22] Xu J, Ehrman B, Graham LM, et al. Interleukin-5 is a potential mediator of angiotensin II-induced aneurysm formation in apolipoprotein E knockout mice [J]. J Surg Res, 2012, 178(1):512-518.
[23] Bucher F, Lee J, Shin S, et al. Interleukin-5 suppresses vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis through STAT5 signaling [J]. Cytokine, 2018, 110(1):397-403.
[24] Kwon H, Laurent S, Tang Y, et al. Adipocyte-specific IKKβ signaling suppresses adipose tissue inflammation through an IL-13-dependent paracrine feedback pathway [J]. Cell Rep, 2014, 9(5):1574-1583.
[25] Anand G, Vasanthakumar R, Mohan V, et al. Increased IL-12 and decreased IL-33 serum levels are associated with increased Th1 and suppressed Th2 cytokine profile in patients with diabetic nephropathy (CURES-134) [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(11):8008.

收稿日期:2020-05-14