

糖尿病合并新冠肺炎患者白细胞介素-6、白细胞介素-8、白细胞介素-10、TNF- α 水平分析

刘明阳¹, 石庚玉², 翁韵琦^{1*}

¹青岛大学附属医院急诊内科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院重症医学科, 山东 青岛

Email: liuminyang1001@sina.com, *weng031118 @163.com

收稿日期: 2021年4月7日; 录用日期: 2021年4月25日; 发布日期: 2021年5月8日

摘要

目的: 探讨分析糖尿病合并新冠肺炎患者白细胞介素-6、白细胞介素-8、白细胞介素-10、TNF- α 水平情况。方法: 选取青岛大学附属医院援鄂医疗队在华中科技大学附属同济医院光谷院区2020年2月9日至2020年3月31日收治新冠病毒肺炎(COVID-2019)患者中75例, 依据是否合并糖尿病分为COVID-2019组($n = 56$)、合并组($n = 19$), 对比两组患者IL-6、IL-8、IL-10以及TNF- α 指标水平。结果: 两组患者IL-8、TNF- α 指标对比无明显差异($P > 0.05$); 合并组患者IL-6、IL-10指标相比COVID-2019组明显更高($P < 0.05$)。结论: COVID-2019合并糖尿病患者IL-8以及TNF- α 指标与未合并糖尿病患者对比无显著差异, 但合并组患者的IL-6、IL-10指标水平更高。

关键词

糖尿病, 新冠肺炎, 白细胞介素-6, 白细胞介素-8, 白细胞介素-10, TNF- α

Analysis of Interleukin-6, Interleukin-8, Interleukin-10 and TNF- α Levels in Patients with Diabetes Mellitus Complicated with New Crown Pneumonia

Mingyang Liu¹, Gengyu Shi², Yunqi Weng^{1*}

¹Emergency Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: liuminyang1001@sina.com, *weng031118 @163.com

*通讯作者。

文章引用: 刘明阳, 石庚玉, 翁韵琦. 糖尿病合并新冠肺炎患者白细胞介素-6、白细胞介素-8、白细胞介素-10、TNF- α 水平分析[J]. 临床医学进展, 2021, 11(5): 2043-2047. DOI: 10.12677/acm.2021.115292

Abstract

Objective: To investigate and analyze the levels of interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10 and TNF- α in patients with diabetes complicated with new crown pneumonia. **Methods:** Seventy-five patients with newly diagnosed coronavirus pneumonia (COVID-2019) admitted by the Hubei Medical Team of the Affiliated Hospital of Qingdao University from February 9, 2020 to March 31, 2020 in the Guanggu Hospital of tongji hospital, affiliated to Huazhong University of Science and Technology were selected and divided into COVID-2019 group (n = 56) and combined group (n = 19) according to whether diabetes was complicated. The IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α index levels of the two groups of patients were compared. **Results:** There was no significant difference in the IL-8 and TNF- α indexes between the two groups of patients ($P > 0.05$); the IL-6 and IL-10 indexes of the patients in the combined group were significantly higher than those in the COVID-2019 group ($P < 0.05$). **Conclusion:** there is no significant difference in IL-8 and TNF- α indexes between COVID-2019 patients with diabetes and patients without diabetes, but the level of IL-6, IL-10 indexes in patients with diabetes is higher.

Keywords

Diabetes, New Crown Pneumonia, Interleukin-6, Interleukin-8, Interleukin-10, TNF- α

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自 2019 年 12 月以来, 新冠病毒肺炎(COVID-2019)在我国湖北省武汉市爆发并迅速先后蔓延至全国各地。随后, COVID-2019 被中国疾病预防控制中心(CDC)纳入国家乙类传染病, 并采取对 COVID-2019 甲类传染病的防控措施。对于 COVID-2019 患者, 普遍研究认为患者机体内细胞因子风暴是患者病情加重的一个重要原因[1]。青岛大学附属医院援鄂医疗队在华中科技大学附属同济医院光谷院区 2020 年 2 月 9 日至 2020 年 3 月 31 日收治新冠病毒肺炎患者中, 有部分患者合并存在糖尿病, 研究主要探讨糖尿病合并 COVID-2019 患者炎症因子水平情况, 分析糖尿病对 COVID-2019 患者各炎症因子的影响作用。

2. 对象与方法

2.1. 对象

选取青岛大学附属医院援鄂医疗队在华中科技大学附属同济医院光谷院区 2020 年 2 月 9 日至 2020 年 3 月 31 日收治新冠病毒肺炎(COVID-2019)重症患者中 75 例, 依据是否合并糖尿病分为 COVID-2019 组(n = 56)、合并组(n = 19), 纳入患者均经新冠病毒核酸式子检测阳性确诊患者, 患者符合新冠肺炎诊疗方案(试行第七版)诊断标准, 合并组患者符合糖尿病诊断标准。COVID-2019 组患者男女比 29:27, 患者年龄范围 16~91 (58.41 ± 18.04)岁; 合并组患者男女比 8:11, 患者年龄范围 48~79 (63.1 ± 9.05)岁。纳入两组患者基础资料对比无明显差异。

2.2. 方法

患者入院后于晨间采集空腹静脉血 3 ml 送检验科进行检查, 采用酶联免疫吸附试验法检验样本白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-10 (IL-10)、TNF- α 水平情况, 严格按操作说明书操作, 检测试剂盒均购自 eBioscience 公司(美国)。

2.3. 统计学方法

应用 SPSS20.0 统计学软件对研究涉及数据进行统计分析, 两组患者 IL-6、IL-8、IL-10 以及 TNF- α 指标水平对比采用 t 值检验。并以 $P < 0.05$ 表示数据对比存在统计差异。

3. 结果

两组患者 IL-8、TNF- α 指标对比无明显差异($P > 0.05$); 合并组患者 IL-6、IL-10 指标相比 COVID-2019 组明显更高($P < 0.05$)。见下表 1。

Table 1. The levels of inflammatory cytokines in 2 groups were compared

表 1. 两组患者炎症因子指标水平对比

分组	n	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
COVID-2019 组	56	12.12 \pm 15.19	20.34 \pm 44.12	5.27 \pm 0.22	8.13 \pm 2.31
合并组	19	24.58 \pm 26.86	25.05 \pm 16.56	6.32 \pm 2.16	8.96 \pm 3.43
t		2.502	0.453	3.630	1.188
P		<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

4. 讨论

IL 是由多种细胞类型所产生一类细胞因子, 是作为一类能起到双向调节免疫系统细胞因子, IL 家族主要参与到免疫细胞分化与激活过程[2]。IL 可分为 IL-1 细胞因子、共 γ 链细胞因子、IL-10 细胞因子以及 IL-12 细胞因子等家族。而 TNF 是一类促炎性细胞因子, 其具体可分 TNF- α 、TNF- β 两类。TNF 由单核巨噬细胞、包括 B 细胞、NK 细胞以及 T 细胞等其他免疫细胞所产生。但患者机体受病毒感染以后, 其外周血中的 TNF- α 高表达能通过激活 T 细胞促进 IL-1、IL-8 和 IL-12 等细胞因子的产生及分泌, 从而促使机体发生巨噬细胞募集、发热等炎症反应[3]。对于 COVID-2019 患者, 普遍研究认为, 患者机体内细胞因子风暴是患者病情加重的一个重要原因, 白细胞介素类、TNF 在患者机体内发挥重要作用。研究发现, 糖尿病患者本身是新冠肺炎的高危因素[4], 而新冠肺炎的危重症组的 IL-6、IL-10 与明显高于重症组[5], 而目前的回顾性分析发现 IL-6 在新冠肺炎的患者中有明显的升高[6], 并且在炎症因子风暴中起到重要的作用[7], COVID-2019 合并糖尿病患者的预后更差, 提示在 COVID-2019 合并糖尿病患者机体中的炎症反应可能相对更严重[8], 根据武汉的回顾性研究发现, 伴有糖尿病的新冠肺炎的死亡率明显高于不伴有糖尿病的新冠肺炎的患者[9], 而在控制好糖尿病后, 死亡率明显下降[10], 这与伴有糖尿病的新冠肺炎患者可能更容易出现细胞因子风暴有关, 而在引起细胞因子增多的种类中, 可能不同的细胞因子起到的作用不同。

研究对比分析 COVID-2019 与 COVID-2019 合并糖尿病患者的炎症因子发现, 两组患者 IL-8、TNF- α 指标水平对比均未见明显的统计差异, 提示 IL-8 以及 TNF- α 指标在患者机体内发挥作用但不对糖尿病患者预后起到决定性作用。而合并组患者 IL-6、IL-10 数值相比 COVID-2019 组患者明显更高, IL-6 是一类重要免疫调节因子, IL-6 能参与体液免疫调节以及肺部炎症反应过程, IL-6 水平升高一般出现在炎症反

应急性期, IL-6 水平在一定程度上能反映患者肺部感染程度[11] [12], 合并组患者的 IL-6 水平相比 COVID-2019 组更高, 提示合并组的肺部炎症感染程度更重; IL-10 是一类重要的抑制性细胞因子, IL-10 由 Th2 细胞所分泌生产, 可抑制由 Th1 分泌的 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子合成作用。IL-10 作为重要的抑制性细胞因子, 在糖尿病患者血清中的水平也低于正常人[13], 并且在糖尿病患者尿液中 IL-6、IL-10 水平和血清中水平基本一致[14], 但与糖尿病的一系列并发症关系不大[15], 在合适治疗措施下, IL-6、IL-10 也会下降[16], 在有感染的糖尿病的术后患者和非感染的术后病人中, IL-10 的变化趋势也明显不同[17], 在感染的患者中, IL-10 可能起到比较重要的作用, 本来在糖尿病的患者中 IL-10 是下降的, 但在本次统计中在合并糖尿病的 COVID-2019 患者中 IL-10 却明显升高, 提示在 COVID-2019 合并糖尿病患者中 IL-10 需要大量的分泌, 来抑制 IL-6、IL-8、TNF 作用, 从而达到抑制细胞因子风暴的作用, 使机体能够减少细胞因子风暴带来的病情恶化的机率, 而单纯 COVID-2019 患者由于机体炎性反应较伴有糖尿病组的 COVID-2019 患者轻, 所以不需要分泌过多 IL-10 就可以通过其机体内其他的自身调节能力降低白细胞介素水平, 而随 COVID-2019 患者病情的不断加重, 合并糖尿病患者所分泌的抑制性 IL-10 潜力降低, 从而导致 COVID-2019 合并糖尿病患者的预后较差。

综上所述, COVID-2019 合并糖尿病患者 IL-8 以及 TNF- α 指标与未合并糖尿病患者对比无显著差异, 但合并组患者的 IL-6、IL-10 指标水平更高。目前认为, 糖尿病已经作为 COVID-2019 肺炎进展及预后的危险因素[18], IL-6、IL-10、IL-2、干扰素- γ 和年龄与疾病的严重程度显著相关[19]。IL-10 随着病情的变化会出现明显变化[20], 在新型冠状病毒肺炎患者中, 早期可能会出现 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 升高, 甚至很多重症患者会出现细胞因子风暴, 进一步加重病情, 而在伴有糖尿病的新型冠状病毒肺炎患者中, IL-6、IL-10 升高的更加明显, 提示在伴有糖尿病的新型冠状病毒肺炎患者, IL-6 升高的明显, 在病情中起到较大作用, 而 IL-10 作为抑制性的细胞因子, 需要加强分泌来保持病情稳定, 因此, 在治疗新冠肺炎的患者过程中, 积极控制糖尿病, 对抑制炎症因子风暴及预后可能都有积极的意义, 但这都需要进一步增加统计数据以临床实验来证实。

参考文献

- [1] 钟久昌. 血管紧张素转换酶 2: 新型冠状病毒肺炎炎症风暴的“导火索”和“灭火器” [J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(3): 213-215.
- [2] 杨晨茜, 瞿娇, 刘怡彤, 孟思伟, 王冰琳, 冯美卿, 孙洋. 新型冠状病毒肺炎的免疫失衡及干预策略[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(4): 445-453.
- [3] 唐劲松, 宣春, 林景涛, 张二盈, 钟孟如, 邓娟. C-反应蛋白、白介素-6 及降钙素原检测在新冠肺炎中的临床意义 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(7): 839-841.
- [4] Patel, U., Malik, P., Mehta, D., Shah, D., Kelkar, R., Pinto, C., *et al.* (2020) Early Epidemiological Indicators, Outcomes, and Interventions of COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *Journal of Global Health*, **10**, Article ID: 020506. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.020506>
- [5] Han, H., Ma, Q., Li, C., Liu, R., Zhao, L., Wang, W., *et al.* (2020) Profiling Serum Cytokines in COVID-19 Patients Reveals IL-6 and IL-10 Are Disease Severity Predictors. *Emerging Microbes & Infections*, **9**, 1123-1130. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1770129>
- [6] Cai, Q., Huang, D., Ou, P., Yu, H., Zhu, Z., Xia, Z., *et al.* (2020) COVID-19 in a Designated Infectious Diseases Hospital Outside Hubei Province, China. *Allergy*, **75**, 1742-1752. <https://doi.org/10.1111/all.14309>
- [7] Turnquist, C., Ryan, B.M., Horikawa, I., Harris, B.T. and Harris, C.C. (2020) Cytokine Storms in Cancer and COVID-19. *Cancer Cell*, **38**, 598-601. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.09.019>
- [8] 赵勇, 谢敏, 李会敏, 徐敏芳, 夏方妹, 肖红慧. 2型糖尿病合并新型冠状病毒肺炎患者的临床特征及中医病机分析[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(4): 100-104.
- [9] Elnour, A.A., Don, J., Yousif, I., Gnana, K., Abdi, S., Alhajri, N., *et al.* (2020) The Early Mortality Rate of People Infected with Coronavirus (COVID-2019) in Wuhan, China: Review of Three Retrospective Studies. *Journal of Phar-*

- macy and BioAllied Sciences*, **12**, 223-233. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_282_20
- [10] Biswas, M., Rahaman, S., Biswas, T.K., Haque, Z. and Ibrahim, B. (2020) Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirolgy*, **9**, 36-47. <https://doi.org/10.1159/000512592>
- [11] 魏东, 李颖, 刘蕾, 王毅. 纤维支气管镜吸痰联合抗感染对重症肺炎患者治疗效果及 PCT、IL-6、CRP 水平的影响[J]. 中国医刊, 2018, 53(4): 394-397.
- [12] 唐智敏, 高潏, 杨世忠. 血清 suPAR、D-二聚体及 IL-6 在重症肺炎患者中的表达及临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(9): 1691-1695.
- [13] Rodrigues, K.F., Pietrani, N.T. and Bosco, A.A. (2017) IL-6, TNF- α , and IL-10 Levels/Polymorphisms and Their Association with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity in Brazilian Individuals. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, **61**, 438-446. <https://doi.org/10.1590/2359-399700000254>
- [14] Sangoi, M.B., Carvalho, J.A.M., Guarda, N.S., Duarte, T., Duarte, M.M.M.F., Premaor, M.O., *et al.* (2019) Association between Urinary Levels of Interleukin-6, Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor-Alpha with Glomerular and Tubular Damage Indicators in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Laboratory*, **65**. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.190410>
- [15] Canecki-Varžić, S., Prpić-Križevac, I., Mihaljević, S., Bilić-Ćurčić, I., Alkhamis, T., Wagner, J., *et al.* (2018) Association Between Interleukin-10 Gene (-1082g/A) Polymorphism and Type 2 Diabetes, Diabetes-Related Traits, and Microvascular Complications in the Croatian Population. *Acta Clinica Croatica*, **57**, 71-81. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.01.08>
- [16] Borowska, M., Dworacka, M., Wesołowska, A., Winiarska, H., Krzyżagórska, E. and Dworacki, G. (2016) The Impact of Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes Mellitus on IL-1beta, IL-6 and IL-10 Secretion. *Pharmacology*, **97**, 189-194. <https://doi.org/10.1159/000443897>
- [17] Boyko, V.V. and Riga, A.S. (2020) Type 2 Diabetes Mellitus—IL-8 and IL-10 Profile in Patients with Intraabdominal Postoperative Abscesses. *Wiadomości Lekarskie*, **73**, 220-223. <https://doi.org/10.36740/WLek202002102>
- [18] Costa, F.F., Rosário, W.R., Ribeiro Farias, A.C., de Souza, R.G., Duarte Gondim, R.S. and Barroso, W.A. (2020) Metabolic Syndrome and COVID-19: An Update on the Associated Comorbidities and Proposed Therapies. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **14**, 809-814. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.016>
- [19] Yang, A.P., Li, H.M., Tao, W.Q., Yang, X.J., Wang, M., Yang, W.J. and Liu, J.P. (2020) Infection with SARS-CoV-2 Causes Abnormal Laboratory Results of Multiple Organs in Patients. *Aging*, **12**, 10059-10069. <https://doi.org/10.18632/aging.103255>
- [20] Ouyang, Y., Yin, J., Wang, W., Shi, H., Shi, Y., Xu, B., *et al.* (2020) Downregulated Gene Expression Spectrum and Immune Responses Changed during the Disease Progression in Patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, **71**, 2052-2060. <https://doi.org/10.1093/cid/cia462>