

• 临床研究 •

成人血清 IL-1 β 、IL-2r、IL-6、IL-8 和 IL-10 正常参考区间的建立

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院检验科 (福州 35001) 吴文冰 陈 雯 陈 渝 陈良远

【摘要】 目的 建立成人血清 IL-1 β 、IL-2r、IL-6、IL-8 和 IL-10 正常参考区间。方法 收集健康体检者 180 例, 利用 Immulite 1000 自动化学发光免疫分析仪检测血清 IL-1 β 、IL-2r、IL-6、IL-8 和 IL-10 的水平。结果 成人血清 IL-1 β 、IL-2r、IL-6、IL-8 和 IL-10 的 95% 正常参考区间分别为: <5 pg/mL、 <572 U/mL、 <2 pg/mL、 <70.5 pg/mL 和 <5 pg/mL。结论 初步建立本实验室 Immulite 1000 自动化学发光免疫分析仪成人血清 IL-1 β 、IL-2r、IL-6、IL-8 和 IL-10 正常参考区间。

【关键词】 白介素; 参考区间; Immulite 1000

【中图分类号】 R446.11 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2021)05-0016-03

Establishment of adult reference intervals for interleukin-1 β , interleukin-2r, interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 in serum WU Wenbing, CHEN Wen, CHEN Yu, CHEN Liangyuan. Department of Medical Laboratory, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 **Objective** To establish of adult reference intervals for interleukin-1 β , interleukin-2r, interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-10 in serum. **Methods** Serum specimens were collected from 180 cases of healthy individuals. The serum levels of IL-1 β , IL-2r, IL-6, IL-8 and IL-10 were measured by Immulite 1000 automatic chemiluminescent immunoassay. **Results** The 95% reference intervals of IL-1 β , IL-2r, IL-6, IL-8 and IL-10 were <5 pg/mL, <572 U/mL, <2 pg/mL, <70.5 pg/mL and <5 pg/mL respectively. **Conclusion** The normal reference intervals of IL-1 β , IL-2r, IL-6, IL-8, and IL-10 in adult serum of Immulite 1000 automatic chemiluminescent immunoassay in our laboratory were preliminarily established.

【Key words】 interleukin; reference intervals; Immulite 1000

白细胞介素 (Interleukin, IL) 简称白介素, 是指在白细胞或免疫细胞间相互作用的淋巴因子, 其与血细胞生长因子相互协调、相互作用, 共同完成造血和免疫调节功能, 尤其是在感染和肿瘤过程中发挥着重要的作用。但目前大多医院都采用试剂说明书的正常参考区间, 并未建立适合本实验室的正常参考区间。本研究采用西门子的 Immulite 1000 自动化学发光免疫分析仪对正常成人血清 IL-1 β 、IL-2r、IL-6、IL-8 和 IL-10 进行检测, 建立福州地区正常成人血清 IL-1 β 、IL-2r、IL-6、IL-8 和 IL-10 正常参考区间, 以期临床诊断治疗提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象: 根据美国临床和实验室标准化协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) C28-A3 文件^[1]中关于建立参考区间所需样本数量的建议, 我们收集了 2019 年 1—5 月在福建省立医院进行常规体检的 180 名表观健康成年人的

血清作为参考样本, 其中男性 92 名, 女性 88 名, 平均年龄为 (46 ± 14) 岁。入组标准如下: 体格检查、胸片、心电图、腹部 B 超无明显异常; 血常规、尿常规、粪便常规、血沉、C-反应蛋白、肿瘤标志物、自身抗体正常, 心、肝、肾、肺功能相关指标都正常, 乙肝表面抗原阴性, 排除妊娠、哺乳、体质指数 (BMI) 大于 28 的肥胖者的样本。

1.2 方法: 采用 Immulite 1000 自动化学发光免疫分析仪及原装配套试剂盒、定标液和质控品。检测对象在清晨、安静状态下空腹采集静脉血 5 mL, 注入无抗凝剂的真空采血管中, 采血后 2 h 内分离得无溶血的血清, 将血清冻存于 -20 °C 冰箱。测定样本之前, 对 IL-1 β 、IL-2r、IL-6、IL-8 和 IL-10 项目进行批内精密度、批间精密度、功能灵敏度 (functional sensitivity, FS)、线性范围的验证, 均达到实验室要求后才开始检测样本。将 180 份样本按每天检测 60 份, 连续 3 d 检测完成。每日检测样本前需通过室内质控。检测前将标本从 -20 °C 冰

箱取出,放在室温复温半个小时以上,待彻底溶解后,充分混匀上机检测。IL-1 β 、IL-2r、IL-6、IL-8、IL-10 的 FS 分别为 5 pg/mL、223 U/mL、2 pg/mL、5 pg/mL 和 5 pg/mL,实际检测过程发现,IL-2r 测定值均大于 FS,而 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 IL-10 接触检测结果会低于 FS,当 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 IL-10 检测值低于 FS 时分别记录为 <5 pg/mL、<2 pg/mL、<5 pg/mL 及 <5 pg/mL。为方便后期统计,参考文献 [2] 中的方法,在不影响统计结果的情况下,低于 FS 的数值按照 $0.5 \times FS$ 处理,即 2.5 pg/mL、1 pg/mL、2.5 pg/mL 及 2.5 pg/mL。

1.3 统计学分析:采用 SPSS 19.0 软件分析。正

态性检验采用 Kolmogorov-Smimov 检验,性别间差异采用 Mann-Whitney U 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检测结果离群值检验、正态性检验及性别间差异检验:各指标检测结果离群值按照 CLSI C28-A3 文件中 D/R 比率规则进行判断,均未发现离群值。正态性检验采用 Kolmogorov-Smimov 检验,所有指标结果 $P < 0.05$,显示所有指标都呈非正态性分布,故检测结果采用百分位数表示。性别间差异检验采用 Mann-Whitney U 检验,所有指标结果 $P > 0.05$,显示所有指标不存在男女间性别差异,结果见表 1。

表 1 IL-1 β 、IL-2r、IL-6、IL-8 和 IL-10 中位数 (25 分位数, 75 分位数) 性别间比较

性别	IL-1 β / (pg/mL)	IL-2r/ (U/mL)	IL-6/ (pg/mL)	IL-8/ (pg/mL)	IL-10/ (pg/mL)
男	<5 (<5, <5)	278 (227, 334)	<2 (<2, <2)	37.3 (15, 45.3)	<5 (<5, <5)
女	<5 (<5, <5)	279 (207, 357)	<2 (<2, <2)	34.9 (15, 44.1)	<5 (<5, <5)
U 值	4422	3395	4931	4215	4319
P 值	0.807	0.877	0.212	0.427	0.187

2.2 IL-1 β 、IL-2r、IL-6、IL-8 和 IL-10 95%参考区间的建立:因 IL-1 β 、IL-2r、IL-6、IL-8 和 IL-10 为非正态分布,同时考虑到细胞因子在正常生理状态下表达量较低,只有在病理状态下才会表达增加,所有参考区间只设置上限,我们采用 95 分位数参考区间,结果见表 2。IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 参考区间和试剂产家的参考区间相同,但 IL-2r 和 IL-8 参考区间和试剂产家的参考区间存在一定的差异,试剂产家共检测了 87 例健康人群标本的 IL-2r,得到的 95%参考区间为 223~710 U/mL,我们得到的 572 U/mL 也在该范围内。试剂产家共检测了 50 例健康人群标本的 IL-8,得到的参考区间为 <62 pg/mL,我们的实验结果为 <70.5 pg/mL,这可能与选择的样本及样本数量有一定的关系。

表 2 IL-1 β 、IL-2r、IL-6、IL-8 和 IL-10 95 分位数参考区间

	IL-1 β / (pg/mL)	IL-2r/ (U/mL)	IL-6/ (pg/mL)	IL-8/ (pg/mL)	IL-10/ (pg/mL)
95 分位数参考区间	<5	<572	<2	<70.5	<5
试剂产家参考区间	<5	<710	<2	<62	<5

3 讨论

目前发现的白介素数量至少达到 40 种,形成

了庞大的白介素家族,在人体免疫反应中发挥着重要的作用。IL-1 β 是 IL-1 家族中研究最多的成员,IL-1 β 是由多种类型免疫细胞的炎症信号诱导表达的,是炎症介导激活后 caspase-1 所产生的唯一细胞因子。IL-1 信号转导激活包括抗原递呈细胞在内的天然免疫细胞,并促进 CD4⁺ T 细胞向 T 辅助型 1 和 17 细胞分化。研究表明 IL-1 是肿瘤诱导和发展的驱动因子。IL-2r 是由至少 3 种不同的膜状成分组成: α 、 β 和 γ 链,分别命名为 CD25、CD122 和 CD132,这 3 种成分的不同组合构成了 IL-2r 的不同形态,每种形态与 IL-2 的亲合力均不相同。IL-2r 在调节免疫反应中的作用至关重要,在免疫性疾病中具有重要的作用。IL-2 与 T 淋巴细胞表面的 IL-2r 结合,引发一系列细胞内信号反应,导致休眠的 T 细胞激活和增殖,最终产生辅助,抑制和细胞毒性 T 细胞,介导免疫反应^[3-8]。

IL-6 可以调节免疫应答、急性时相反应以及造血功能等,尤其是在机体抗感染和免疫应答中发挥着重要的作用,而且 IL-6 同时具有促炎症和抗炎作用。近来研究表明气道上皮是肺中 IL-6 的主要来源,可能是哮喘的一个生物标志物^[9-11]。IL-8 是感染性疾病中重要的细胞介质,具有很强的化学趋化作用,包括对中性粒细胞的趋化和活化作用以及对淋巴细胞和嗜碱性粒细胞的趋化作用。IL-8 作

为炎症因子,在感染、血液感染及某些自身免疫性疾病中显著升高^[12-13]。IL-10 是一种负性调节细胞因子,参与了免疫应答、肿瘤的进展和其他生物学调节,而且在自身免疫性疾病、重症感染和移植免疫中发挥重要作用。研究表明 IL-10 在肿瘤的免疫刺激、免疫抑制及肿瘤转移中具有关键作用,高水平的 IL-10 和多种肿瘤的预后不良相关,如:多发性骨髓瘤、甲状腺癌和胰腺癌。研究表明 IL-6、IL-8 和 IL-10 水平与肿瘤的进展、转移和治疗效果都密切相关^[14-16]。

目前对白介素的研究主要集中于病理状态下白介素异常增高与疾病的发生、发展及转归的关系,所采用的正常参考范围基本都是基于产家提供的数据,而厂家提供的试剂说明书中参考范围建立时所纳入的人群数都在 50~80 人左右,选择的人群数偏少,有关白介素正常参考范围建立的研究鲜有报道,而白介素的正常参考范围是否会受到地区、种族或其他因素的影响值得我们去探索,因此建立本地区白介素正常参考范围是非常必要的。

我们根据美国 CLSI 的 C28-A3 文件,选择了 180 名的健康体检者来建立本实验室 IL-1 β 、IL-2r、IL-6、IL-8 和 IL-10 的正常参考范围,因为细胞因子在正常生理状态下表达量较低,只有在病理状态下才会表达增加,所有参考区间只设置上限,我们采用 95 分位数参考区间来表示,结果表明 IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 的 95 分位数参考区间分别为 <5 pg/mL、<2 pg/mL 和 <5 pg/mL,这些结果与产家的正常参考范围相吻合。IL-2r 的 95 分位数参考区间为 <572 U/mL,产家提供的参考范围是 223~710 U/mL,我们得到的结果在该范围内。IL-8 的 95 分位数参考区间为 <70.5 pg/mL,产家的正常参考范围是 <62 pg/mL,与我们的实验结果略有差异,形成这些差异的原因可能与我们所选择的健康人群及样本数量有一定的关系,由于条件所限,所得结果有待进一步完善,后期需要更大的样本量和多中心的合作。

目前临床上检测白介素除了化学发光法外,还有 ELISA 法和流式细胞法,ELISA 法因其成本较低,不需特殊仪器,在中小医院使用较多,但其检测结果受操作者影响较大,而且准确性和重复性不如化学发光法。流式细胞法可测定的白介素种类较全,但操作较复杂,而且需要流式细胞仪,大多用于科研,故目前临床上还是以化学发光法为主。

综上所述,我们建立了本实验室的 IL-1 β 、IL-

2r、IL-6、IL-8 和 IL-10 的正常参考范围,为临床的诊断和治疗提供了实验依据。

参考文献

- [1] CLSI. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory, Approved guideline-3rd edition. CLSI document C28-A3 [S]. Wayne, PA: CLSI, 2008.
- [2] Barug D, Goorden S, Herruer M, et al. Reference values for interleukin-6 and interleukin-8 in cord blood of healthy term neonates and their association with stress-related perinatal factors [J]. PLoS One, 2014, 9 (12): e114109.
- [3] Bent R, Moll L, Grabbe S, et al. Interleukin-1 beta-A friend or foe in malignancies? [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (8): 2155.
- [4] Dinarello C A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity [J]. Immunol Rev, 2018, 281 (1): 8-27.
- [5] Mantovani A, Barajon I, Garlanda C. IL-1 and IL-1 regulatory pathways in cancer progression and therapy [J]. Immunol Rev, 2018, 281 (1): 57-61.
- [6] Arenas-Ramirez N, Woytschak J, Boyman O. interleukin-2: biology, design and application [J]. Trends Immunol, 2015, 36 (12): 763-777.
- [7] Waters R S, Perry J S A, Han S, et al. The effects of interleukin-2 on immune response regulation [J]. Math Med Biol, 2018, 35 (1): 79-119.
- [8] Shao M, Sun X L, Sun H, et al. Clinical relevance of autoantibodies against interleukin 2 in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131 (13): 1520-1526.
- [9] Narazaki M, Kishimoto T. The two-faced cytokine IL-6 in host defense and diseases [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (11): 3528.
- [10] Jones B E, Maerz M D, Buckner J H. IL-6: a cytokine at the crossroads of autoimmunity [J]. Curr Opin Immunol, 2018, 55: 9-14.
- [11] Poynter M E, Irvin C G. Interleukin-6 as a biomarker for asthma: hype or is there something else? [J]. Eur Respir J, 2016, 48 (4): 979-981.
- [12] Solomon P, Dong Y, Dogra S, et al. Interleukin 8 is a biomarker of telomerase inhibition in cancer cells [J]. BMC Cancer, 2018, 18 (1): 730.
- [13] Feng L, Qi Q, Wang P, et al. Serum levels of IL-6, IL-8, and IL-10 are indicators of prognosis in pancreatic cancer [J]. J Int Med Res, 2018, 46 (12): 5228-5236.
- [14] Steen E H, Wang X, Balaji S, et al. the role of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in tissue fibrosis [J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2020, 9 (4): 184-198.
- [15] Rojas J M, Avia M, Martín V, et al. IL-10: A multifunctional cytokine in viral infections [J]. J Immunol Res, 2017, 2017: 6104054.
- [16] Ouyang W, O'Garra A. il-10 family cytokines il-10 and il-22;

• 临床研究 •

社区老年人空巢状态与营养不良风险的相关性研究

福建省福州市鼓楼区温泉街道社区卫生服务中心 (福州 350001) 林增钰 袁 音¹ 黄 峰¹ 朱鹏立^{1,2}

【摘 要】 目的 探讨社区老年人空巢状态与营养不良风险的关联, 并分析社会支持在两者间的中介作用。**方法** 对社区老年人群进行横断面研究, 包括调查问卷和体格检查, 完成微型营养评估 (MNA-SF) 和社会支持量表 (SSRS)。采用二元 logistic 回归分析空巢状态对营养不良风险的影响; 根据 Baron & Kenny 依次检验方法分析社会支持的中介效应。**结果** 与非空巢老人相比, 空巢老人营养不良风险明显增加 ($P < 0.001$); 调整年龄、性别、社会经济属性和疾病、用药等协变量后, 空巢老人营养不良风险是非空巢老人的 1.68 (1.06, 2.66) 倍 ($P = 0.027$); 社会支持量表得分每上升 1 分, 营养不良风险下降 3.5% ($P < 0.001$); 中介效应分析提示社会支持在空巢状态与营养不良风险关系中起完全中介效应 ($P < 0.001$)。**结论** 社区老年人群的空巢状态通过影响社会支持水平, 与营养不良风险显著相关。

【关键词】 老年; 空巢; 营养不良**【中图分类号】** R153.3 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)05-0019-04

Association between empty-nest status and malnutrition risk among community-dwelling elderly population

LIN Zengyu, YUAN Yin, HUANG Feng, ZHU Pengli. Wenquan Community Health Service Center in Gulou District, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective To explore the association of empty-nest status with malnutrition risk, and understand the mediating effect of social support between this relation. **Methods** This cross-sectional study was conducted among 1 823 community-dwelling elderly aged 60 and above. All participants completed a systematic questionnaire, which evaluated demographic data, socioeconomic status, lifestyle habits, and clinical information. Nutritional status (the short-form mini-nutritional assessment, MNA-SF) and social support level (social support rating scale, SSRS) were measured. Physical examination were conducted. Binary logistic regression was used to analyze the effect of empty-nest status on malnutrition risk. Linear regression models were fitted according to the Baron & Kenny method for mediation analysis. **Results** The risk of malnutrition was significantly increased in empty-nest elderly, when compared to non-empty-nesters ($P < 0.001$). After adjusting for covariates including age, gender, socioeconomic status, comorbidities and polypharmacy, empty-nest elderly were associated with a higher risk of malnutrition [hazard ratio=1.68, 95% confidence interval (1.06, 2.66), $P = 0.027$]. Per one score increase of SSRS was associated with a 3.5% reduced risk of malnutrition in elderly population ($P < 0.001$). The mediation analysis indicated that social support played a full mediation role between empty-nest status and malnutrition risk. **Conclusion** Through full mediation effect, social support significantly influence the association between empty-nest status and malnutrition risk in a community-dwelling elderly population.

【Key words】 elderly; empty-nest; malnutrition

保持良好营养状态是实现健康老龄化的重要途径。机体在能量消耗、免疫防御和躯体功能维持方面均受到营养状况的显著影响。在老年人群中, 营养不良与衰弱、肌少症的发生发展和死亡风险紧密相关^[1]。空巢老人是一个特殊群体, 指没有子女或未与子女共同居住的 60 周岁及以上老年人, 包括

独居和老年夫妻共同生活两种情况^[2]。国家老龄工作委员会的调查显示, 空巢老人占全国老年人口的比例逐年上升, 预计到 2030 年, 空巢家庭的比例将达到 90%^[3]。研究显示, 空巢老年人与非空巢老年人相比, 生活质量和社会支持的水平均低下, 而抑郁发生的风险升高^[4-5], 可见空巢状态影响老年

基金项目: 福建省科技创新联合资金项目 (2019Y9027)

1 福建医科大学省立临床医学院, 福建省立医院老年科, 福建省临床老年病研究所, 福建省老年医学中心, 福建省老年病重点实验室;

2 通信作者