

代谢相关脂肪性肝病患者 血清高迁移率族蛋白 A1 的表达及意义

程银飞¹, 黄 伟², 陆翠华²

(1. 江苏省如东县人民医院 消化内科, 江苏 南通, 226000; 2. 南通大学附属医院 消化内科, 江苏 南通, 226000)

摘要: **目的** 分析代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)患者血清高迁移率族蛋白 A1(HMGA1)的表达及意义。**方法** 选取如东县人民医院 2020 年 5 月—2021 年 1 月诊断为 MAFLD 的 34 例患者为 MAFLD 组,另选取 36 例健康体检者为对照组。比较 2 组身高、体质量、体质量指数(BMI)、血清白细胞介素-6(IL-6)、血糖(GLU)、糖化血红蛋白(GHb)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、谷氨酸-丙酮酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)及 HMGA1 等指标。**结果** MAFLD 组 HMGA1 含量为(11.97 ± 0.45) ng/mL, 高于对照组的(8.34 ± 0.40) ng/mL, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。HMGA1 与 BMI、IL-6、GLU、GHb、TG、ALT 均呈线性正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。经多元线性回归分析发现, HMGA1 与 IL-6 存在显著相关性($P < 0.05$)。**结论** MAFLD 患者血清 HMGA1 水平显著升高,且与 IL-6 呈正相关,提示 HMGA1 在 MAFLD 发病机制中发挥了重要作用,或可反映病情严重程度。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 高迁移率族蛋白 A1; 白细胞介素-6; 发病机制; 相关性

中图分类号: R 575.5; R 446.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)01-076-04 DOI: 10.7619/jcmp.20212993

Expression and significance of serum high mobility group protein A1 in patients with metabolic associated fatty liver disease

CHENG Yinfei¹, HUANG Wei², LU Cuihua²

(1. Department of Gastroenterology, Rudong County People's Hospital in Jiangsu Province, Nantong, Jiangsu, 226000; 2. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226000)

Abstract: Objective To analyze the expression and significance of serum high mobility group protein A1 (HMGA1) in patients with metabolic associated fatty liver disease (MAFLD). **Methods** A total of 34 patients diagnosed as MAFLD in Rudong County People's Hospital in Jiangsu Province from May 2020 to January 2021 were selected as MAFLD group, and 36 healthy people with physical examinations were selected as control group. Indexes such as height, weight, body mass index (BMI), serum interleukin-6 (IL-6), glucose (GLU), glycated hemoglobin (GHb), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyl transpeptidase (GGT) and HMGA1 were compared between two groups. **Results** The content of HMGA1 in the MAFLD group was (11.97 ± 0.45) ng/mL, which was significantly higher than (8.34 ± 0.40) ng/mL in the control group ($P < 0.01$). HMGA1 was positively correlated with BMI, IL-6, GLU, GHb, TG and ALT ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Multiple linear regression analysis showed that HMGA1 was significantly correlated with IL-6 ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum HMGA1 in patients with MAFLD increases significantly and is positively correlated with IL-6, which indicate that HMGA1 plays an important role in the pathogenesis of MAFLD, and it may reflect the severity of the disease.

Key words: metabolic associated fatty liver disease; high mobility group protein A1; interleukin-6; pathogenesis; correlation

收稿日期: 2021 - 07 - 26

基金项目: 江苏省卫生健康委员会重点项目(ZDB2020006)

通信作者: 陆翠华, E-mail: 864578365@qq.com

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是指基于肝活检组织学或影像学、血液生物标志物检查提示存在脂肪肝,且合并超重/肥胖或2型糖尿病或代谢功能障碍的全身代谢性疾病^[1]。据统计,中国MAFLD的患病率为29.2%^[2],全球患者数量高达10亿^[3],并且尚无理想的治疗药物。研发^[4]发现糖尿病小鼠模型的高迁移率族蛋白A1(HMGA1)显著上调和积聚。鉴于糖尿病有很高的肝病进展风险,本研究推测HMGA1与MAFLD存在一定的关联性。本研究探讨MAFLD患者血清HMGA1的表达及临床意义,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取如东县人民医院2020年5月—2021年1月诊断为MAFLD的34例患者为MAFLD组,另选取同期36例健康体检者为对照组。MAFLD组男19例,女15例;年龄23~75岁,平均 (57.91 ± 12.36) 岁。对照组男20例,女16例;年龄40~76岁,平均 (60.28 ± 9.99) 岁。2组患者性别、年龄等基础资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

MAFLD诊断标准^[1]:基于常规检测手段(包括活检、影像学及生化指标)提示存在脂肪肝,且合并2型糖尿病或超重/肥胖或代谢功能障碍。代谢功能障碍需满足至少以下2项:腹型肥胖、高血压、甘油三酯(TG)水平升高、高密度脂蛋白(HDL)水平下降、血糖升高但无糖尿病、胰岛素抵抗指数升高、超敏C反应蛋白(hs-CRP)升高。

纳入标准:① MAFLD患者及同期体检健康人群;② 患者及家属签署知情同意书。排除标准:① 孕妇或哺乳期妇女;② 合并其他肝病(如病毒性肝炎、自身免疫性肝病、酒精性肝病、肝豆状核变性以及肝脏恶性肿瘤、感染和胆道疾病)者;③ 严重的全身系统疾病者;④ 需要放化疗或者最近服用过免疫抑制剂者;⑤ 外科手术、应激反应、感染、肿瘤等引发急性炎症反应或慢性炎症等影响体内白细胞介素-6(IL-6)水平的疾病者。

1.2 人体测量学指标^[5]

采用标准身高测定尺和RGZ120型体质量计,由专人测定身高、体质量,身高测量精确至0.01 m,体质量测量精确至1 kg,计算体质量指数(BMI)。

1.3 生物化学指标

抽取所有患者清晨空腹静脉血5 mL,将全

血标本室温放置2 h,经 $1\ 000 \times g$ 离心20 min,取上清置于 $-80\ ^\circ\text{C}$ 保存。采用己糖激酶法测定血清血糖(GLU)水平;利用高效液相色谱法测定血清糖化血红蛋白(GHb)水平;利用酶法测定血清TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;利用IFCC速率法测定血清谷氨酸-丙酮酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)水平^[6-7];采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA),采用日立7600自动生化分析仪在450 nm波长下测定IL-6和HMGA1吸光度,计算样品浓度。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据处理,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;HMGA1与生物化学指标的相关性分别采用Pearson线性分析和多元线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清HMGA1含量比较

MAFLD组HMGA1含量为 (11.97 ± 0.45) ng/mL,高于对照组的 (8.34 ± 0.40) ng/mL,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 Pearson相关性分析

HMGA1与BMI、IL-6、GLU、GHb、TG、ALT均呈线性正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与LDL-C、AST、ALP、GGT无相关性($P > 0.05$)。见图1。

2.3 多元线性相关性分析

经多元线性回归分析发现, HMGA1与IL-6存在显著相关性($P < 0.05$)。见表1。

3 讨论

2020年4月,国际专家组^[8]对MAFLD的诊断达成共识,即基于肝活检组织学或影像学、血液生物标志物检查提示存在脂肪肝,且合并超重/肥胖或2型糖尿病或代谢功能障碍^[1]。高迁移率族蛋白(HMG)在多种恶性肿瘤中高表达^[9-11]。研究^[12]发现, HMGB1可介导多种炎症信号转导途径,与肝脏炎症的严重程度密切相关,提示HMGB1在MAFLD的发生、发展中起到非常重要的作用。ZHANG Q H等^[4]研究发现,糖尿病模型小鼠HMGA1显著上调和积聚,体外实验也发现高糖可增加HMGA1的表达。本研究发现MAFLD患者的血清HMGA1含量显著高于对照

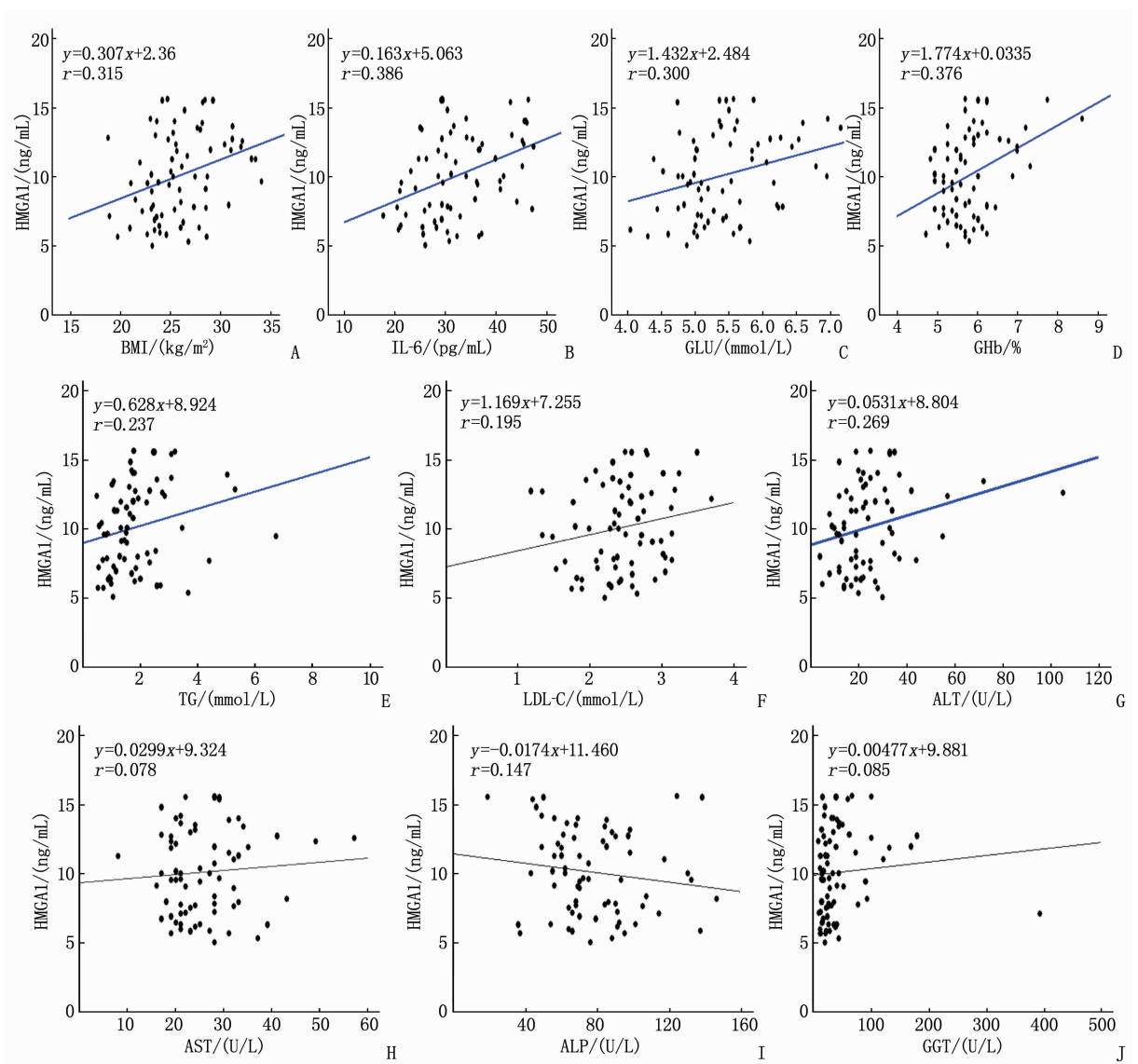


图 1 HMGA1 与各指标的相关性

表 1 多元线性相关性分析

变量	β	SE	t	P
体质量指数	0.194	0.115	1.681	0.098
白细胞介素-6	0.100	0.050	2.012	0.049
血糖	0.700	0.650	1.072	0.288
糖化血红蛋白	0.800	0.650	1.234	0.222
甘油三酯	0.079	0.321	0.245	0.807
低密度脂蛋白胆固醇	0.587	0.657	0.893	0.375
谷丙转氨酶	0.055	0.030	1.815	0.075
谷草转氨酶	-0.100	0.059	-1.693	0.096
碱性磷酸酶	-0.008	0.014	-0.558	0.579
γ -谷氨酰转肽酶	0.001	0.006	0.093	0.926
常量	-6.065	4.353	-1.393	0.169

组,初步证实血清 HMGA1 水平与 MAFLD 的发生密切相关。

本研究经线性相关性分析发现, HMGA1 与

BMI、IL-6、GLU、GHb、TG、ALT 均呈线性正相关。既往关于 BMI 动态变化与 MAFLD 相关性的队列研究^[13-14]显示, BMI 长期处于高水平是 MAFLD 发病的独立危险因素。随着超重/肥胖成为 MAFLD 的重要确诊条件之一, HMGA1 与 BMI 的正相关性提示 HMGA1 有可能在 MAFLD 发生及病情发展过程中起到重要作用。IL-6 作为炎症指标之一,被认为是肝细胞刺激因子,但是 IL-6 信号通路持续处于激活状态不利于肝脏,并可最终引发肝脏肿瘤^[15]。本研究发现血清 HMGA1 与 IL-6 的表达水平呈正相关,提示 HMGA1 与 IL-6 对 MAFLD 的反应高度一致。此外, HMGA1 与 GLU、GHb 呈正相关,亦进一步佐证了血清中 IL-6 与 GLU、GHb 呈正相关,与既往关于 IL-6 通过 NF- κ B、AMPK 等信号路径诱导 MAFLD 患者产生

胰岛素抵抗 (IR) 的研究结论相一致^[16]。值得注意的是,动物实验^[17-18]表明敲除 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12 (CTRP12) 的雄性小鼠经高脂喂食后,体内循环 TG 和游离脂肪酸含量明显降低,导致能量消耗减少、体质量增多。CTRP12 还可激活 PI3K-Akt 信号路径,以促进肝细胞对葡萄糖的摄取,改善 IR。

既往研究^[19]在蛋白水平揭示 IL-6 的异常与 MAFLD 的进展有关,体现为 IL-6 在 MAFLD 患者血清中高表达。有研究^[20]在基因多态性层面论证 IL-6 与 MAFLD 的相关性,认为 IL-6 基因多态性与人群中 MAFLD 的存在有关。经多元线性回归分析发现, HMGA1 与 IL-6 存在显著线性正相关,提示 HMGA1 在 MAFLD 致病机制中发挥了重要作用,或可作为 MAFLD 病情严重程度的标志物。

本研究揭示 HMGA1 与 MAFLD 的关系更侧重于代谢功能异常方面,并未对 MAFLD 病理进行分型,为了进一步探讨 HMGA1 与 MAFLD 不同分型的关系,后续将开展动物实验,为 HMGA1 与 MAFLD 关系提供更为直接的证据。此外,鉴于本研究的样本量较少,后续将开展大数量样本研究进一步验证上述结论。

参考文献

[1] ESLAM M, NEWSOME P N, SARIN S K, *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 202-209.

[2] ENOOKU K, NAKAGAWA H, FUJIWARA N, *et al.* Altered serum acylcarnitine profile is associated with the status of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and NAFLD-related hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10663.

[3] 夏明锋, 卞华, 高鑫. 从非酒精性脂肪肝到代谢相关性脂肪肝命名变化的思考 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(7): 445-450.

[4] ZHANG Q H, CHEN L, ZHAO Z B, *et al.* HMGA1 mediated high-glucose-induced vascular smooth muscle cell proliferation in diabetes mellitus: association between PI3K/Akt signaling and HMGA1 expression [J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(4): 389-397.

[5] PERLAZA R N A. Facial soft tissue thickness of Colombian adults [J]. *Forensic Sci Int*, 2013, 229(1/2/3): 160. e1-160. e9.

[6] CHEN W, WANG Y, WU J, *et al.* Incomplete capsulotomy and lens fragmentation during femtosecond laser-assisted cataract surgery associated with emulsified anterior chamber silicone oil: a case report [J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12(6): 1047-1049.

[7] RAVE-FRANK M, MALIK I A, CHRISTIANSEN H, *et al.*

Rat model of fractionated (2 Gy/day) 60 Gy irradiation of the liver: long-term effects [J]. *Radiat Environ Biophys*, 2013, 52(3): 321-338.

[8] ESLAM M, SANYAL A J, GEORGE J, *et al.* MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014, e1.

[9] WU D D, LIU J, CHEN J L, *et al.* miR-449a suppresses tumor growth, migration, and invasion in non-small cell lung cancer by targeting a HMGB1-mediated NF- κ B signaling pathway [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(2): 227-235.

[10] WEI F, ZHANG T, DENG S C, *et al.* PD-L1 promotes colorectal cancer stem cell expansion by activating HMGA1-dependent signaling pathways [J]. *Cancer Lett*, 2019, 450: 1-13.

[11] EBISAWA K, MASAMOTO Y, KUROKAWA M. HMGA1 is up-regulated in myelodysplastic syndromes with mutation in pre-mRNA splicing genes and inhibits leukemia cell differentiation [J]. *Blood*, 2020, 136: 32.

[12] ZHANG C, CHEN F, FENG L, *et al.* FBXW7 suppresses HMGB1-mediated innate immune signaling to attenuate hepatic inflammation and insulin resistance in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Mol Med*, 2019, 25(1): 29.

[13] 王珊, 张健, 张杰, 等. 体质量指数轨迹与新发非酒精性脂肪性肝病相关性的队列研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(7): 597-602.

[14] MANSOUR-GHANAIE R, MANSOUR-GHANAIE F, NAGHIPOUR M, *et al.* The role of anthropometric indices in the prediction of non-alcoholic fatty liver disease in the PERSIAN Guilan Cohort study (PGCS) [J]. *J Med Life*, 2018, 11(3): 194-202.

[15] SCHMIDT-ARRAS D, ROSE-JOHN S. IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6): 1403-1415.

[16] SIEWKO K, MACIULEWSKI R, ZIELINSKA-MACIULEWSKA A, *et al.* Interleukin-6 and interleukin-15 as possible biomarkers of the risk of autoimmune diabetes development [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4734063.

[17] TAN S Y, LEI X, LITTLE H C, *et al.* CTRP12 ablation differentially affects energy expenditure, body weight, and insulin sensitivity in male and female mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 319(1): E146-E162.

[18] WANG X L, HUANG T, XIE H. CTRP12 alleviates isoproterenol induced cardiac fibrosis via inhibiting the activation of P38 pathway [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2021, 69(2): 178-184.

[19] 叶晓贤, 杨丽, 雷丽. 血清糖化血红蛋白和 IL-6 对非酒精性脂肪性肝病发病风险的预测价值探讨 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(2): 199-202.

[20] DAMAVANDI N, ZEINALI S. Association of xenobiotic-metabolizing enzymes (GSTM1 and GSTT1), and pro-inflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) genetic polymorphisms with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(2): 1225-1231.