

文章编号 1006-8147(2016)01-0034-03

论著

# 单纯性肥胖患者血清脂联素、血清瘦素与肾损伤的相关性分析

赵菊兰, 夏天, 李荣, 李艳伟

(天津医科大学第二医院肾内科, 天津 300211)

**摘要** 目的: 研究单纯性肥胖患者血清脂联素、血清瘦素与尿白蛋白、肾小球滤过率相关性及两种脂肪因子对肾脏的作用。方法: 选取单纯性肥胖患者(肥胖组)60例, 同期健康人(对照组)40例, 测定两组人群血清脂联素、血清瘦素、身高、体质量、肾功能及尿白蛋白等, 计算两组人群瘦素与脂联素比值、体质量指数(BMI)及肾小球滤过率(GFR)。结果: 肥胖组血清脂联素明显低于对照组( $P<0.001$ ); 肥胖组血清瘦素明显高于对照组( $P<0.001$ ); 肥胖组较对照组尿白蛋白差异明显( $P=0.004$ ); 肥胖组血清瘦素/脂联素与对照组差异明显( $P<0.001$ ); 脂联素与 BMI、尿白蛋白为负相关( $r$  分别为:  $-0.421$ 、 $-0.245$ ;  $P$  分别为  $<0.001$ 、 $0.029$ ); 血清瘦素与 BMI 正相关( $r=0.650$ ,  $P<0.001$ ), 与 GFR 负相关( $r=-0.227$ ,  $P=0.043$ ); 瘦素/脂联素与 BMI 正相关( $r=0.511$ ,  $P<0.001$ ); GFR 与 BMI 正相关( $r=0.376$ ,  $P=0.001$ ); 瘦素、瘦素/脂联素、BMI 与尿白蛋白无相关性; 脂联素、瘦素/脂联素与 GFR 无相关性。结论: 单纯性肥胖患者血清脂联素水平下降, 血清瘦素、尿白蛋白水平升高。瘦素/脂联素比值可能是单纯性肥胖患者肾损伤预后的预测因子。

**关键词** 肥胖; 脂联素; 瘦素; 尿白蛋白; 肾小球滤过率; 体质量指数; 瘦素/脂联素

中图分类号 R589.2

文献标志码 A

## Correlation analysis of serum adiponectin and serum leptin to renal damage in patients with simply obesity

ZHAO Ju-lan, XIA Tian, LI Rong, LI Yan-wei

(Department of Nephrology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

**Abstract Objective:** To analyze the correlation among urinary albumin, glomerular filtration rate and two factors, serum adiponectin and serum leptin in patients with simple obesity. And to explore the impact of these two factors in patients with simple obesity on kidney.

**Methods:** Sixty patients with simple obesity (obese group) and forty healthy people (control group) were included. Their height, weight, renal function and urinary albumin were measured. Their body mass index (BMI) and glomerular filtration rate (GFR) were calculated. The levels of serum adiponectin and serum leptin were detected by radioimmunoassay. **Results:** The level of serum adiponectin in obese group was lower than control group ( $P<0.001$ ). The levels of serum leptin and urinary albumin of obese group were higher than control group ( $P<0.001$ ,  $P=0.004$ ). The ratio of leptin/adiponectin was significantly different between the two groups ( $P<0.001$ ). The level of serum adiponectin was negatively correlated with BMI ( $r=-0.421$ ,  $P<0.001$ ) and urinary albumin ( $r=-0.245$ ,  $P=0.029$ ). The level of serum leptin was positively correlated with BMI ( $r=0.650$ ,  $P<0.001$ ) and negatively correlated with GFR ( $r=-0.227$ ,  $P=0.043$ ). BMI was positively correlated with GFR ( $r=0.376$ ,  $P=0.001$ ) and leptin/adiponectin ratio ( $r=0.511$ ,  $P<0.001$ ). No correlation was found between the urinary albumin and BMI, serum leptin, leptin/adiponectin ratio. No correlation was found between GFR and serum adiponectin, leptin/adiponectin ratio. **Conclusion:** Obesity could lead to a decrease in serum adiponectin level and an increase in serum leptin and urinary albumin. These findings suggest that ratio of leptin/adiponectin may be predict ive factor for renal injury in patients with simple obesity.

**Key words** obesity; serum adiponectin; serum leptin; urinary albumin; glomerular filtration rate; body mass index; leptin/adiponectin ratio

目前肥胖及超重已经成为全球性的公共卫生问题, 随着我国经济的发展及膳食结构和生活方式的改变, 我国肥胖人数较前明显增加, 与肥胖相关的疾病发病率也呈快速增长态势, 其中肥胖对于肾脏的损伤越来越成为研究的热点。已有大量研究证实, 肥胖会导致蛋白尿的发生及肾脏损害<sup>[1]</sup>, 即肥胖相关性肾病(ORG)。脂联素及瘦素为脂肪细胞分泌

的蛋白质, 本研究旨在分析单纯性肥胖患者血清脂联素、血清瘦素水平变化及其与尿白蛋白、肾小球滤过率(GFR)之间的关系, 探讨两种脂肪因子在ORG发生、发展中的作用以及在预测ORG预后的临床价值。

### 1 对象及方法

1.1 对象 将体质量指数(BMI)  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$  定为肥胖标准。选取单纯性肥胖患者 60 例为肥胖组, 男性 36 例, 女性 24 例, 平均年龄( $27.36 \pm 5.680$ )岁; 同时

作者简介 赵菊兰(1988-), 女, 硕士在读, 研究方向: 肥胖相关性肾病; 通信作者: 夏天, E-mail: Xiatian 01@medmail.com.cn。

排除有高血压、糖尿病、冠心病、原发性及继发性肾病等疾病。选取健康体检者 40 例作为对照组,其中男性 22 例,女性 18 例,平均年龄 $(29.11\pm 5.021)$ 岁。肥胖组及对照组年龄差别及性别构成无统计学差异,具有可比性。

**1.2 方法** (1)一般指标测定:测量两组人群身高、体质量,计算 BMI[BMI=体质量(kg)/身高(m<sup>2</sup>)]。(2)生化指标检测:酶法测定肌酐(CRE),放射免疫法测定尿白蛋白,根据公式计算男性、女性肌酐清除率(Ccr) $\{Ccr=[(140-年龄)\times体质量(kg)]/[0.818\times肌酐(\mu mol/L)]$ ,女性为结果再乘以 0.85}评估 GFR。(3)血清脂联素及瘦素测定:酶联免疫法测定血清脂联素(脂联素酶联免疫试剂盒,灏杨公司、美国 ADL);放射免疫分析法测定血清瘦素(瘦素放射免疫分析试剂盒,南京建成生物工程研究所);计算瘦素与脂联素比值。

**1.3 统计学分析** 采取 SPSS20.0 软件进行数据处

理及统计学分析。正态分布资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。非正态分布资料以中位数及四分位间距[M(P25,P75)]表示,两组间比较采用 Kruskal-Wallis U 检验;相关性分析资料若为正态分布采用 Person 等级相关,若资料为非正态分布采用 Spearman 行相关性分析。均为双侧检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 肥胖组与对照组脂联素、瘦素、瘦素/脂联素、尿白蛋白、GFR 比较** 肥胖组的血清脂联素明显低于对照组,差异显著( $P<0.001$ )。肥胖组血清瘦素明显高于对照组,差异显著( $P<0.001$ )。肥胖组与对照组瘦素/脂联素经统计学检验差异显著( $P<0.001$ )。肥胖组的尿白蛋白明显高于对照组,差异显著( $P=0.004$ )。肥胖组与对照组 GFR 差异无统计学意义( $P=0.351$ )。见表 1。

**2.2 脂联素、瘦素、瘦素/脂联素与 BMI、尿白蛋白、GFR 相关性分析** 见表 2。

表 1 2 组临床资料与实验室结果比较[M(P25,P75)]

Tab 1 Comparison of clinical data and laboratory tests between two groups[M(P25,P75)]

组别	n	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	脂联素/( $\mu$ g/mL)	瘦素/(ng/mL)	瘦素/脂联素	尿白蛋白/(mg/L)	GFR/(mL/min)
对照组	40	23.04(22.17,24.35)	4.940(4.815,5.043)	3.570(1.328,5.013)	0.725(0.273,1.023)	7.500(0.870,10.75)	153.0(143.3,163.3)
肥胖组	60	37.63(33.01,41.58)	3.675(2.735,4.180)	11.42(9.000,15.68)	3.615(2.560,6.060)	12.80(5.025,40.95)	149.0(110.3,173.6)
Z		-6.667*	5.117*	-6.434*	-6.545*	-2.906*	-0.933

\* $P<0.001$ ,<sup>\*</sup> $P=0.004$

表 2 脂联素、瘦素、瘦素/脂联素与 BMI、尿白蛋白、GFR 相关性分析

Tab 2 Correlation analysis about serum adiponectin, serum leptin, leptin/adiponectin ratio and BMI, urinary albumin, GFR

指标	r	P
脂联素 vs BMI	-0.421	<0.001
瘦素 vs BMI	0.650	<0.001
瘦素/脂联素 vs BMI	0.511	<0.001
尿白蛋白 vs BMI	0.164	0.145
GFR vs BMI	0.376	0.001
脂联素 vs 尿白蛋白	-0.245	0.029
瘦素 vs 尿白蛋白	-0.094	0.407
瘦素/脂联素 vs 尿白蛋白	0.010	0.928
瘦素 vs GFR	-0.227	0.043
脂联素 vs GFR	0.103	0.364
瘦素/脂联素 vs GFR	-0.154	0.173

## 3 讨论

**3.1 脂联素** 脂联素是由脂肪细胞生成并分泌的大量存在于血浆中的一种蛋白质,含量约介于 3~30  $\mu$ g/mL<sup>[2]</sup>,分子量约为 30 kDa。脂联素有两个受体:脂联素受体 1(AdipoR1)、脂联素受体 2(AdipoR2)。AdipoR1 在肾脏及足细胞中有表达。脂联素具有减轻体质量<sup>[3]</sup>,

调节糖代谢、脂代谢及抗糖尿病及抗动脉粥样硬化<sup>[4-5]</sup>、抗炎<sup>[6]</sup>等生物效应。脂联素只有和其受体结合后才能发挥上述生物作用<sup>[7]</sup>。本研究证实肥胖情况下血清脂联素低表达,另有研究证实脂联素低表达或阻断脂联素受体时会导致 AMPK 活性下降,致使肝脏和骨骼肌脂肪酸氧化作用减弱,甘油三酯生成增多,肝脏内糖异生增强,细胞对葡萄糖的摄取减少等,出现胰岛素敏感性下降、胰岛素抵抗等,同时导致炎症及氧化应激作用增加<sup>[8]</sup>。脂联素对肾脏的作用主要表现在对足细胞的保护作用上。研究证实脂联素敲除小鼠模型会出现蛋白尿及足细胞足突融合、足细胞滤过系膜相关蛋白(zona occludens-1)表达减少。POD-ATTAC 小鼠,当脂联素水平下降后会出现蛋白尿及肾功能异常,相反若该小鼠脂联素高表达,可促使肾脏原有损伤修复及间质纤维化形成减少,上述论述表明脂联素在足细胞出现损伤后也对足细胞有保护作用<sup>[9]</sup>。足细胞培养实验提示,脂联素可诱导 ZO-1 向细胞膜移位,减弱足细胞对白蛋白的渗透作用及改善足细胞功能,脂联素水平下降导致足细胞对白蛋白渗透性增强,出现蛋白尿<sup>[10]</sup>。

炎症及氧化应激是肥胖相关肾病发生的重要机制,脂联素可以激活 AMPK 及抑制 NF- $\kappa$ B 信号以减少炎症及氧化应激作用。脂联素低表达导致上述作用减弱,活性氧及炎症因子如 IFN- $\gamma$ 、NOX4、TLR4 和 TNF- $\alpha$  的表达增多<sup>[1]</sup>,损伤足细胞导致蛋白尿产生。脂联素缺乏时可通过一系列作用损伤足细胞,足细胞作为肾小球滤过屏障,损伤后滤过屏障受损导致出现蛋白尿。本研究证实脂联素与 BMI 为负相关,肥胖导致脂联素水平下降,脂联素缺乏时肾脏滤过屏障-足细胞出现损伤,最终导致出现蛋白尿。

**3.2 瘦素** 瘦素由 OB 基因编码,主要由白色脂肪产生,是由 167 个氨基酸组成的分泌性蛋白质,其主要生物效应为抑制食欲、促进脂肪代谢及增加能量代谢。瘦素需要与其受体结合后才能发挥生物学效应,其受体主要分布于下丘脑,在肝脏、肺脏、肾脏、心脏、脂肪组织等中也有分布。肥胖时存在瘦素抵抗,且和脂肪细胞大小及 BMI 相关,肥胖时存在的瘦素抵抗能够损伤多器官,包括肾脏<sup>[11]</sup>。肥胖时会出现高瘦素血症,其原因可能与肥胖状态下胰岛素抵抗有一定关系。人类中高瘦素血症与 CKD 相关<sup>[13]</sup>,有研究已证实瘦素可以导致大鼠的肾小球硬化<sup>[14]</sup>。瘦素可以通过直接和间接两种方式损害肾脏<sup>[15]</sup>。瘦素对肾脏直接损伤作用是通过与肾脏瘦素受体结合刺激肾小球内皮细胞、系膜细胞增殖及胶原蛋白(I 型和 IV 型)合成增多,同时诱导 TGF- $\beta$ 1 的表达及分泌。瘦素间接对肾脏的损伤主要通过激活交感神经<sup>[6]</sup>,特别对肾脏交感神经系统激活作用更为突出。傅静奕等<sup>[17]</sup>研究证实瘦素可以使肾小球内血管紧张素 II 受体水平提高,证实瘦素可以激活 RAAS 系统,RAAS 系统激活致使肾小球出现高滤过压。瘦素可致内皮细胞活性氧簇产生增多,过多的活性氧簇超出细胞内抗氧化能力,对机体产生损伤。本研究发现瘦素与 GFR 负相关( $r=-0.227, P=0.043$ ),与尿蛋白无明显相关性( $r=-0.094, P=0.407$ ),提示瘦素可损伤肾脏导致 GFR 下降,但并不一定破坏肾脏滤过屏障导致蛋白尿。已有研究显示高瘦素血症导致 GFR 下降,且肾脏为瘦素主要的排泄器官, GFR 下降导致瘦素排泄减少,两者相互影响<sup>[18]</sup>。本研究中,肥胖组 GFR 较对照组无明显下降且差异无统计学意义,考虑因本研究对象多为 ORG 早期,ORG 早期肾脏血流动力学为血浆流量增加、肾小球呈高滤过状态。

本研究证实肥胖状态下脂联素与瘦素分泌异常,脂联素、瘦素与 BMI、尿白蛋白、GFR 等有相关性。本研究显示脂联素与尿白蛋白负相关,而蛋白

尿是 ORG 主要临床表现,故根据脂联素变化水平可用于预测 ORG 的发生,脂联素亦可用于 ORG 患者以减少蛋白尿、延缓 ORG 进展。本研究显示瘦素与 GFR 负相关,与尿白蛋白无明显相关性,提示高瘦素血症的肥胖患者可无尿蛋白,但已出现肾脏损伤,需要积极给予防治,且瘦素可以用来评估 ORG 患者的预后。肥胖可导致脂联素水平下降及瘦素水平升高,脂联素下降导致尿白蛋白排泄增加,高瘦素血症导致 GFR 水平下降,即瘦素/脂联素值越大对肾脏损伤作用越强、肾脏病变越明显。但本研究中瘦素/脂联素与尿白蛋白、GFR 无相关性,考虑可能原因是本研究为肥胖患者横断面研究,且肥胖组人群大多数为 ORG 疾病初期,可能在对于长期肥胖导致肾脏损伤方面有所欠缺,故今后应开展临床队列研究,以探讨瘦素/脂联素比值对 ORG 患者预后的预测价值。

#### 参考文献:

- [1] Weisinger J R, Kempson R L, Eldridge F L, et al. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity[J]. *Ann Intern Med*, 1974, 81(4):440
- [2] Scherer P E, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(45):26746
- [3] Qi Y, Takahashi N, Hileman S M, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight[J]. *Nat Med*, 2004, 10(5):524
- [4] Hong H R, Jeong J O, Kong J Y, et al. Effect of walking exercise on abdominal fat, insulin resistance and serum cytokines in obese women[J]. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2014, 18(3):277
- [5] Galassetti P. Inflammation and oxidative stress in obesity. metabolic syndrome, and diabetes[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012:943706
- [6] Tang J, Yan H, Zhuang S. Inflammation and oxidative stress in obesity-related glomerulopathy[J]. *Int J Nephrol*, 2012, 2012:608397
- [7] Ochs-Balcom H M, Cannioto R, Nie J, et al. Adipokines do not mediate the association of obesity and colorectal adenoma[J]. *J Cancer Epidemiol*, 2014, 2014: 371254
- [8] Masquio D C, Ganen A D, Campos R M, et al. Cut-off values of waist circumference to predict metabolic syndrome in obese adolescents[J]. *Nutr Hosp*, 2015, 31(4):1540
- [9] de Vries A P, Ruggerenti P, Ruan X Z, et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5):417
- [10] Nolan E, O'meara Y M, Godson C. Lipid mediators of inflammation in obesity-related glomerulopathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28 (Suppl):v22
- [11] Kim J E, Lee M H, Nam D H, et al. Celastrol, an NF- $\kappa$ B inhibitor, improves insulin resistance and attenuates renal injury in db/db mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e62068
- [12] Ramírez S, Claret M. Hypothalamic ER stress: A bridge between leptin resistance and obesity[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(14):1678

(下转第 40 页)



落计数等实验室指标综合判断<sup>[12]</sup>。本研究发现当以 1.34 ng/mL 为截点时, PCT 鉴别诊断 CNS 血流感染的性能最佳, 灵敏度为 0.857, 特异度为 0.944, 比 Wang 等<sup>[4]</sup>报道的偏高, 检出的 CNS 以表皮葡萄球菌为主与相关报道一致<sup>[5, 13]</sup>。采用 *t* 检验分析发现, 血流感染组的 PCT 水平明显高于血培养污染组, 表明 PCT 可辅助诊断 CNS 血流感染, 指导临床使用抗菌药物。

综上所述, PCT 是诊断血流感染的一个辅助指标, 能够弥补血培养周期长的缺点。在排除干扰的情况下, PCT 能够反映是否有细菌感染, 并进一步区分革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌感染, 同时可有效鉴别诊断 CNS 引起的血流感染和血培养污染, 为临床早期诊断提供依据, 预测抗生素的使用。但临床还需要通过血培养报告确定病原种类及药物敏感性来确定最终的治疗方案。

#### 参考文献:

- [1] 吴攀. 降钙素原鉴别儿童凝固酶阴性葡萄球菌血流感染与污染的价值[J]. 实用预防医学, 2014, 21(10): 1255
- [2] Agarwal S, Akbas N, Soundar E P, et al. Validation of the procalcitonin (PCT) assay: Experience in a pediatric hospital[J]. Clin Biochem, 2015, 48(13/14): 886
- [3] Hattori T, Nishiyama H, Kato H, et al. Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection[J]. Am J Clin Pathol, 2014, 141(1): 43
- [4] Wang H, Yin F, Shen D X, et al. Predictive value of procalcitonin for excluding bloodstream infection: results of a retrospective study and utility of a rapid, quantitative test for procalcitonin[J]. J Int Med Res, 2013, 41(5): 1671
- [5] 刘洋, 万腊根, 余阳, 等. 血清降钙素原对凝固酶阴性葡萄球菌血流感染鉴别诊断的价值[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(3): 185
- [6] Charles P E, Ladoire S, Aho S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria[J]. BMC Infect Dis, 2008, 8(1): 1
- [7] 陈丽萍, 丛立, 陈颖, 等. 血清降钙素原检测对革兰阴性菌或革兰阳性菌血流感染的诊断价值[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(4): 374
- [8] Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012, 73(3): 221
- [9] Elson G, Dunn-Siegrist I, Daubeuf B, et al. Contribution of toll-like receptors to the innate immune response to gram-negative and gram-positive bacteria[J]. Blood, 2007, 109(4): 1574
- [10] 吴志恒, 郭玉霞, 卜婧, 等. 革兰阴性菌和革兰阳性菌血流感染危重患者中致炎症反应的比较[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(1): 27
- [11] Ferwerda B, Alonso S, Banahan K, et al. Functional and genetic evidence that the Mal/TIRAP allele variant 180L has been selected by providing protection against septic shock[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(25): 10272
- [12] Hall K K, Lyman J A. Updated review of blood culture contamination[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(4): 788
- [13] Usha M G, Shwetha D C, Vishwanath G. Speciation of coagulase negative Staphylococcal isolates from clinically significant specimens and their antibiogram[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2013, 56(3): 258

(2015-08-20 收稿)

#### (上接第 36 页)

- [13] Shankar A, Syamala S, Xiao J, et al. Relationship between plasma leptin level and chronic kidney disease[J]. Int J Nephrol, 2012, 2012: 269532
- [14] Nasrallah M P, Ziyadeh F N. Overview of the physiology and pathophysiology of leptin with special emphasis on its role in the kidney[J]. Semin Nephrol, 2013, 33(1): 54
- [15] Weigt C, Hertrampf T, Flenker U, et al. Effects of estradiol, estrogen receptor subtype-selective agonists and genistein on glucose metabolism in leptin resistant female Zucker diabetic fatty (ZDF) rats[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 154: 12
- [16] Fontana V, Cabral de Faria A P, Oliveira-Paula G H, et al. Effects of Angiotensin-Converting enzyme inhibition on leptin and adiponectin levels in essential hypertension[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2014, 114(6): 472
- [17] 傅静奕, 张益民, 曾龙驿, 等. 瘦素对体外培养肾小球肾素-血管紧张素-醛固酮系统和一氧化氮表达的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2009, 25(3): 235
- [18] Pedone C, Roshanravan B, Scarlata S, et al. Longitudinal association between serum leptin concentration and glomerular filtration rate in humans[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0117828

(2015-07-21 收稿)