

文章编号 1006-8147(2016)03-0222-04

论 著

# 肥胖儿童 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 6 的表达及意义

王媛<sup>1,2</sup>, 刘戈力<sup>1</sup>

(1.天津医科大学总医院儿科,天津 300052;2.天津市公安医院儿科,天津 300042)

**摘要** 目的:探讨肥胖儿童血清 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 6(CTRP6)与体内抗炎因子和炎症因子的相互关系,及其对体格指标和糖脂代谢的影响。方法:根据肥胖及代谢综合征的诊断标准将肥胖儿童分为代谢综合征组(62例)和单纯性肥胖组(77例),同时选取同期就诊的同年龄范围的体质量正常儿童 62 例为对照组。测定 3 组儿童体格参数、血常规、CTRP6、白介素-10(IL-10)、白介素-6(IL-6)和单核细胞趋化因子蛋白-1(MCP-1)浓度;代谢综合征组及单纯性肥胖组同时检测血脂、空腹血糖(FPG)和空腹胰岛素(FINS)。结果:代谢综合征和单纯性肥胖组 CTRP6 及 IL-10 低于对照组,IL-6 及 MCP-1 高于对照组,其中,代谢综合征组的 CTRP6 及 IL-10 又低于单纯性肥胖组,IL-6 及 MCP-1 高于单纯性肥胖组,差别均有统计学意义( $P<0.001$ )。代谢综合征组的血清总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、FPG、FINS、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)高于单纯性肥胖组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)低于单纯性肥胖组,差别具有统计学意义( $P<0.05$ )。CTRP6 与 IL-10、HDL-C 呈正相关;与 IL-6、MCP-1、FPG、FINS、TG、TC、LDL-C 呈负相关。多元逐步回归分析显示 FPG、TG 和 MCP-1 可能是 CTRP6 水平的独立关联因素。结论:CTRP6 作为一种新型抗炎脂肪因子,对调节糖脂代谢有一定的作用,对改善肥胖所致的炎症状态及其相关并发症有重要意义。

**关键词** C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 6;肥胖儿童;糖脂代谢**中图分类号** R589**文献标志码** A

## Expression and significance of C1q/ TNF-related protein 6 in obese children

WANG Yuan<sup>1,2</sup>, LIU Ge-li<sup>1</sup>

(1.Department of Pediatrics, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. Department of Pediatrics, Public Security Hospital of Tianjin, Tianjin 300042, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the relationship between serum C1q/TNF-related protein 6 (CTRP6) and anti-inflammatory cytokines as well as inflammatory factors in obese children, and to explore its impact on physical indicators and lipid metabolism. **Methods:** Metabolic syndrome group (62 cases) and the simple obesity group (77 cases) based on the diagnostic criteria of obesity and metabolic syndrome in obese children were involved, and 62 cases of children with body mass in normal range were set as control group at the same time. Children's physical parameters, routine blood test, serum concentration of CTRP6, interleukin-10 (IL-10), interleukin-6 (IL-6) and monocyte chemoattractant factor protein-1 (MCP-1) in three groups were determined; while serum lipids, fasting plasma glucose (FPG) and fasting insulin (FINS) in metabolic syndrome group and the simple obesity group were obtained. **Results:** It is showed that simple obesity group had less metabolic syndrome, lower serum concentration of CTRP6 and IL-10 but higher serum concentration of IL-6 and MCP-1 than the control group. The similar result was obtained between the metabolic syndrome group and the simple obesity group, and the difference was statistically significant ( $P<0.001$ ). Serum total cholesterol(TC), triglyceride(TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), FPG, FINS, insulin resistance index (HOMA-IR) were higher in metabolic syndrome group than the simple obesity, but high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was lower compared with the simple obesity group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). CTRP6 was positively correlated with IL-10, HDL-C; and negatively correlated with IL-6, MCP-1, FPG, FINS, TG, TC, LDL-C. Stepwise regression analysis showed that FPG, TG, and MCP-1 were independent factors for CTRP6 levels. **Conclusion:** CTRP6, as a novel anti-inflammatory adipokines, could regulate glucose and lipid metabolism, which has significant influence on improving the state of obesity-induced inflammation and associated complications.

**Key words** C1q/TNF-related protein 6; obese children; glucose and lipid metabolism

目前,儿童肥胖的问题日趋严重。肥胖不仅影响儿童现今的身体健康和心理健康,而且很大程度增加了这些肥胖儿童成年后患肥胖相关疾病的概率<sup>[1-2]</sup>。脂肪组织是一个活跃的内分泌器官,可分泌多

种生物活性分子,称为脂肪因子<sup>[3]</sup>,大多数脂肪因子是促炎症反应的,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化因子蛋白-1(MCP-1)和白介素-6(IL-6),促进疾病发展;少数脂肪因子是抗炎症反应的,如 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白(CTRP)家族和白介素-10(IL-10),能预防肥胖相关并发症的发展<sup>[3-4]</sup>。

**作者简介** 王媛(1982-),女,主治医师,硕士在读,研究方向:儿科学;通信作者:刘戈力, E-mail:liugeli2001@126.com。

CTRP6 是 CTRP 家族中的成员之一,与 CTRP9 及脂联素同源,在脂肪组织中大量表达。本文检测肥胖儿童体内 CTRP6 表达的变化,及其与体内抗炎因子和炎症因子的相互关系,探讨其在发病机制中的作用。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 2014 年 8 月-2015 年 5 月在天津医科大学总医院儿科内分泌门诊就诊的肥胖儿童作为研究对象。所有肥胖儿童均经体格检查、病史询问和综合评估,排除遗传因素、内分泌、外伤或其它疾病引起的继发性肥胖症者。肥胖纳入标准为:6~10 岁儿童根据 2011 年美国儿科学会提出的 BMI (体质指数)  $\geq$  同年龄同性别儿童 BMI 的 P95<sup>[5]</sup>, 10~14 岁采用中国肥胖问题工作组推荐的中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查 BMI 界值<sup>[6]</sup>。代谢综合征组纳入标准采用 2012 年中华医学会儿科分会推荐的儿童青少年代谢综合征(MS)诊断标准<sup>[7]</sup>。分为:代谢综合征组 62 例,其中男 38 例,女 24 例,年龄( $11.80 \pm 2.16$ )岁;单纯性肥胖组 77 例,其中男 42 例,女 35 例,年龄( $11.25 \pm 2.19$ )岁;同期因其他原因就诊的同年龄范围的体质质量正常、排除糖脂代谢影响的儿童 62 例作为对照组,其中男 33 例,女 29 例,年龄( $11.49 \pm 2.19$ )岁。

代谢综合征组、单纯性肥胖组和对照组的性别( $P=0.618>0.05$ )及年龄( $P=0.140>0.05$ )差异均无统计学意义,可除外性别、年龄对研究结果的影响。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 体格检查参数测定** 所有儿童均清晨、空腹、脱鞋、着单衣,测量体质质量(W)(kg)、身高(H)(cm)、腰围(WC)(cm),数值精确到 0.1 kg 和 0.1 cm。

安静休息 5 min 后采用立式汞柱血压计,座位测量右上臂肱动脉血压,连续测两次取平均值。

**1.2.2 糖脂代谢指标检测** 所有肥胖儿童均禁食>8 h 后于次日清晨空腹抽取肘静脉血检测血常规、FPG、FINS、TC、TG、HDL-C 及 LDL-C。对照组检测血常规。标本采集及检测过程均由本院专业人员按照规范操作流程执行完成。

**1.2.3 CTRP6、IL-10、IL-6 和 MCP-1 检测** 3 组儿童均禁食>8 h 后于次日清晨空腹抽取肘静脉血 4 mL,于常温下以 3 000 r/min 离心 10 min,收集上层血清置于干净试管中并编号,放于-20℃冰箱储存。将标本收齐后,由天津瑞博星公司专业人员使用 Hermes Criterion Biotechnology 公司提供的 ELISA 试剂盒,分别测定 CTRP6、IL-10、IL-6 和 MCP-1 浓度。

**1.2.4 指标计算** BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )=体质质量(kg)/身高( $\text{m}^2$ )。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG( $\text{mmol}/\text{L}$ ) $\times$  FINS( $\text{mIU}/\text{L}$ )/22.5。

**1.3 统计学分析** 采用 SPSS19.0 统计软件对相关数据进行处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料用频数表示;计量资料多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),多组间两两比较采用 LSD 检验,计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验;多变量间相关性采用 Pearson 相关分析;影响因素分析采用多元线性逐步回归分析, $P<0.001$  或  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组体格检查参数比较** 代谢综合征组及单纯性肥胖组的 BMI、WC、收缩压(SBP)及舒张压(DBP)均高于对照组,差别均有统计学意义(均  $P<0.001$ );且代谢综合征组高于单纯性肥胖组,差别具有统计学意义( $P<0.001$ )。见表 1。

表 1 3 组间基本情况比较

Tab 1 Comparison among the three groups

组别	BMI/( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	SBP/(mmHg)	DBP/(mmHg)	WC/cm	WBC/( $10^9/\text{L}$ )
代谢综合征组	$29.47 \pm 4.42^a$	$112.18 \pm 9.54^a$	$74.77 \pm 6.38^a$	$93.23 \pm 10.30^a$	$8.16 \pm 1.51^b$
单纯肥胖组	$28.46 \pm 3.33$	$108.00 \pm 5.42$	$71.99 \pm 3.51$	$93.03 \pm 8.06$	$8.12 \pm 1.42^b$
对照组	$17.08 \pm 2.97$	$100.44 \pm 4.52$	$66.96 \pm 3.02$	$60.20 \pm 4.78$	$6.08 \pm 1.10$
F	196.005	40.911	41.275	333.740	42.91
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.000	0.000
组别	hsCRP/( $\text{mg}/\text{L}$ )	CTRP6/( $\text{pg}/\text{mL}$ )	IL-10/( $\text{ng}/\text{L}$ )	IL-6/( $\text{ng}/\text{L}$ )	MCP-1/( $\text{ng}/\text{L}$ )
代谢综合征组	$3.41 \pm 0.96^a$	$4.47 \pm 0.70^a$	$32.65 \pm 4.08^a$	$14.39 \pm 2.13^a$	$64.47 \pm 8.46^a$
单纯肥胖组	$2.46 \pm 0.97$	$5.76 \pm 0.62$	$47.59 \pm 7.12$	$10.58 \pm 1.70$	$50.31 \pm 6.44$
对照组	$1.18 \pm 0.57$	$7.23 \pm 0.77$	$69.61 \pm 14.55$	$8.93 \pm 1.53$	$38.87 \pm 4.17$
F	78.270	246.743	239.125	152.229	235.430
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 组之间每两组比较  $^aP<0.001$ ;与对照组比较  $^bP<0.001$

2.2 3组血白细胞计数和超敏C反应蛋白结果比较 代谢综合征组及单纯性肥胖组的外周血白细胞(WBC)计数高于对照组,差别具有统计学意义( $P<0.001$ ),而单纯性肥胖组与代谢综合征组的WBC计数差别无统计学意义( $P>0.001$ )。肥胖两组的hsCRP均高于对照组,且代谢综合征组又高于单纯性肥胖组,差别均具有统计学意义( $P<0.001$ )。见表1。

2.3 3组CTRP6、IL-10、IL-6和MCP-1的比较 代谢综合征组及单纯性肥胖组的CTRP6及IL-10低于对照组,IL-6及MCP-1高于对照组,差别均具

有统计学意义( $P<0.001$ )。代谢综合征组的CTRP6及IL-10低于单纯性肥胖组,IL-6及MCP-1高于单纯性肥胖组,差别均有统计学意义( $P<0.001$ )。见表1。

2.4 代谢综合征组和单纯性肥胖组的糖脂代谢指标比较 代谢综合征组的TC、TG、LDL-C高于单纯性肥胖组,HDL-C低于单纯性肥胖组,差别均具有统计学意义( $P<0.05$ )。代谢综合征组的FPG及FINS高于单纯性肥胖组,差别具有统计学意义( $P<0.05$ );代谢综合征组胰岛素抵抗情况较单纯肥胖组严重,差别具有统计学意义( $P<0.001$ )。见表2。

表 2 代谢综合征组和单纯性肥胖组糖脂代谢指标比较

Tab 2 Comparison of glucose and lipid metabolism between metabolic syndrome group and simple obesity group

组别	FPG/(mmol/L)	FINS(mIU/L)	HOMA-IR	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)
代谢综合征组	6.00±1.37	40.19±20.58	10.58±5.86	1.83±0.71	4.43±1.06	1.10±0.52	3.33±0.96
单纯肥胖组	4.53±0.29	22.52±12.14	4.56±2.54	1.01±0.25	4.27±0.59	1.33±0.17	2.93±0.54
<i>t</i>	8.603	8.030	21.394	31.153	9.183	4.439	7.151
<i>P</i>	0.004	0.005	<0.001	<0.001	0.003	0.037	0.008

2.5 CTRP6与其他指标相关性分析 CTRP6与IL-10、HDL-C呈正相关;与BMI、IL-6、MCP-1、FPG、FINS、TG、TC、LDL-C呈负相关;与WC、HOMA-IR相关性无统计学意义。见表3。

表 3 CTRP6与其他指标相关性分析

Tab 3 Correlation analysis between CTRP6 and other indexes

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
WC	0.105	0.219
BMI	-0.607	<0.001
IL-10	0.672	<0.001
IL-6	-0.626	<0.001
MCP-1	-0.662	<0.001
FPG	-0.414	<0.001
FINS	-0.339	<0.001
HOMA-IR	-0.043	0.738
TG	-0.436	<0.001
TC	-0.419	0.008
LDL-C	-0.247	0.003
HDL-C	0.177	0.037

2.6 CTRP6影响因素的多元逐步回归分析 以CTRP6为因变量,以年龄、BMI、SBP、DBP、IL-10、IL-6、MCP-1、FPG、FINS、TC、TG、HDL-C和LDL-C为自变量,进行多元逐步回归分析,结果显示MCP-1、FPG和TG是CTRP6水平的独立影响因素。见表4。

表 4 CTRP6影响因素的多元逐步回归分析

Tab 4 The multiple stepwise regression analysis on the influencing factors of CTRP6

指标	$\beta$	<i>SE</i>	标准化 $\beta$	<i>t</i>	<i>P</i>	$\beta$ 95%CI
MCP-1	-0.024	0.008	-0.226	-3.126	0.002	-0.039~-0.009
FPG	-0.170	0.067	-0.217	-2.525	0.013	-0.304~-0.037
TG	-0.283	0.131	-0.197	-2.158	0.033	-0.542~-0.024
常数项	7.829	0.437		17.902	<0.001	6.964~8.694

### 3 讨论

CTRP家族成员均以三聚体形式作为基本单位,CTRP<sub>s</sub>主要形成高度稳定、具有生物活性的同源三聚体,部分也可形成异源三聚体。CTRP家族成员有4个共同的蛋白结构域:N-末端的信号肽、中间短的可变区、胶原样结构域和C-末端的球状C1q结构域<sup>[8]</sup>。C1q是由肝脏释放的经典补体途径的一个组成部分,而且是清除病原体和凋亡细胞的关键部分。球状C1q结构域的三维结构与C-末端TNF同源结构域(THD)相似,现认为其是与其他蛋白或受体相互作用的区域,并在多聚体结构的形成过程中发挥重要作用。

CTRP6是2004年Wong等<sup>[9]</sup>发现的CTRP家族的成员之一,在脂肪组织中大量表达,与脂联素和CTRP9同源。有动物研究表明,肥胖小鼠和脂联素敲击小鼠的血浆CTRP6的水平较高<sup>[10]</sup>。CTRP6通过p42/44促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)依赖途径,



通过激活 ERK1/2,剂量依赖性增加巨噬细胞 IL-10 的表达<sup>[11]</sup>,增加抗炎症因子 IL-10 在人单核巨噬细胞中的表达<sup>[12]</sup>,起到抗炎作用。CTRP6 可通过激活 MAPK 途径,激活心肌细胞磷酸化,调节基础和胰岛素介导的葡萄糖摄取,显著降低正常或胰岛素抵抗小鼠的血糖水平,并降低胰岛素抵抗小鼠的胰岛素水平,从而很大程度上改善了糖脂代谢<sup>[13]</sup>,可预防肥胖相关的糖脂代谢紊乱。

炎症是肥胖和糖脂代谢紊乱发生发展的重要因素<sup>[14]</sup>。肥胖引起的炎症反应属于一种无菌的慢性低度炎症,也称为“次炎症状态”,发生机制与机体促炎因子和抗炎因子的平衡被打破有关<sup>[15]</sup>。本研究结果可以看出,肥胖儿童已处于低度炎症状态,表现为 WBC、hsCRP、促炎因子 IL-6 和 MCP-1 的增加及抗炎因子 CTRP6 和 IL-10 的降低,且 CTRP6 与 IL-10、HDL-C 呈正相关,与 IL-6、MCP-1 呈负相关,代谢综合征组的 CTRP6 及 IL-10 低于单纯性肥胖组,IL-6 及 MCP-1 高于单纯性肥胖组,提示 CTRP6 与炎症有关。CTRP6 具有抑制炎症因子的作用,但高浓度的炎症因子又反过来可以抑制 CTRP6 的表达。随着肥胖程度的增加,炎症因子升高,抗炎因子 CTRP6 下降,体内炎症进一步加剧。CTRP6 与 FPG、FINS、TG、TC、LDL-C 呈负相关,且代谢综合征组 FPG、FINS、HOMA-IR 明显高于单纯性肥胖组,表明 CTRP6 与糖脂代谢有关。多元逐步回归分析显示,MCP-1、FPG 和 TG 是 CTRP6 水平的独立影响因素,进一步说明其在糖脂代谢中发挥了重要作用,由此推测,控制肥胖儿童饮食,降低其空腹血糖及甘油三酯水平可增加体内 CTRP6 的表达,可能减少促炎因子的释放,改变体内炎症情况,改善糖脂代谢紊乱,减少肥胖相关并发症的进一步发生发展。本文的结果表明,肥胖和随之发生的糖脂代谢紊乱影响了抗炎因子 CTRP6 和 IL-10 的表达,促炎因子的增高也证实,脂肪细胞 CTRP 家族中 CTRP6 是引起炎症改变的机制之一。

因此,对肥胖儿童早期干预,提高 CTRP6 水平,可控制炎症并保护胰岛  $\beta$  细胞功能,有效防止并延缓血糖异常的进一步发展,减少肥胖相关并发症的发生。目前相关研究甚少,仍需进一步深入研究肥胖儿童体内 CTRP6 的表达机制,以及脂肪组织中的表达,更好阐述肥胖慢性低度炎症的机制,为临床

干预奠定理论基础。

#### 参考文献:

- [1] Crowley D I, Khoury P R, Urbina E M, et al. Cardiovascular impact of the pediatric obesity epidemic: higher left ventricular mass is related to higher body mass index[J]. *J Pediatr*, 2011, 158(5): 709
- [2] Lakshman R, Elks C E, Ong K K. Childhood obesity[J]. *Circulation*, 2012, 126(14): 1770
- [3] Enomoto T, Ohashi K, Shibata R, et al. Adiponin/C1qdc2/CTRP12 protein functions as an adipokine that improves glucose metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(40): 34552
- [4] Ouchi N, Parker J L, Lugus J J, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 85
- [5] Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report[J]. *Pediatrics*, 2011, 128 (Supp5):S213
- [6] Group of China Obesity Task Force . Body mass index norm for screening over weight and obesity in Chinese children and adolescents[J]. *Chin J Epidemiol*, 2004 , 25(2): 97
- [7] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华医学会儿科学分会心血管学组,中华医学会儿科学分会儿童保健学组.中国儿童青少年代谢综合征定义和防治建议[J]. *中华儿科杂志*, 2012,50(6):420
- [8] Schaeffler A, Buechler C. CTRP family: linking immunity to metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(4): 194
- [9] Wong G W, Wang J, Hug C, et al. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(28): 10302
- [10] Ndisang J F, Jadhav A, Mishra M. The heme oxygenase system suppresses perirenal visceral adiposity, abates renal inflammation and ameliorates diabetic nephropathy in Zucker diabetic fatty rats[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e87936
- [11] Kim M J, Lee W, Park E J, et al. C1q TNF-related protein-6 increases the expression of interleukin-10 in macrophages[J]. *Mol Cells*, 2010,30(1):59
- [12] Fujisaka S, Usui I, Ikutani M, et al. Adipose tissue hypoxia induces inflammatory M1 polarity of macrophages in an HIF-1 $\alpha$ -dependent and HIF-1 $\alpha$ -independent manner in obese mice[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(6): 1403
- [13] Tiwari S, Mishra M, Jadhav A, et al. The risk of heart failure and cardiometabolic complications in obesity May be masked by an apparent healthy status of normal blood glucose[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 253657
- [14] Ohashi K, Shibata R, Murohara T, et al. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(7): 348
- [15] Eckel R H. Obesity[J]. *Circulation*, 2005, 111(15): e257

(2015-12-01 收稿)