

文章编号 1006-8147(2017)05-0419-04

论著

不同体质指数儿童青少年瘦素、脂联素、FGF-21与胰岛素抵抗的相关性分析

胡楠¹, 刘艳², 李素芬², 金娜娜², 高鹏飞², 何庆¹

(1.天津医科大学总医院内分泌代谢科, 天津 300052; 2.天津海滨人民医院内分泌科, 天津 300280)

摘要 目的:探究不同体质指数(BMI)儿童青少年脂肪炎性因子瘦素(LEP)、脂联素(APN)、人成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)与胰岛素抵抗(IR)的相关性。方法:收集7~16岁12476例儿童青少年体检资料,根据BMI分为肥胖、超重及正常组;选取30例志愿者为研究对象,检验空腹血糖、胰岛素和血清LEP、APN、FGF-21等,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)并分析LEP、APN、FGF-21与之的相关性。结果:与正常组相比,两组LEP明显升高,肥胖组HOMA-IR、FGF-21明显升高,APN明显降低;与超重组相比,肥胖组HOMA-IR、LEP与FGF-21明显升高($P<0.05$)。Pearson相关分析提示HOMA-IR与LEP、FGF-21呈正相关($r=0.563, 0.301; P<0.05$);与APN呈负相关($r=-0.376; P<0.001$)。结论:儿童青少年肥胖易产生胰岛素抵抗,可能与脂肪组织分泌脂肪炎性因子有关,检测血清LEP、APN、FGF-21可以为预测胰岛素抵抗提供参考。

关键词 体质指数;瘦素;脂联素;FGF-21;胰岛素抵抗;儿童青少年

中图分类号 R589.2

文献标志码 A

Relations of IR to LEP, APN and FGF-21 among children with different BMIs

HU Nan¹, LIU Yan², LI Su-fen², JIN Na-na², GAO Peng-fei², He Qing¹

(1.Department of Endocrinology and Metabolism, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. Department of Endocrinology, Coastal People's Hospital of Tianjin, Tianjin 300280, China)

Abstract Objective: To explore the relations of IR to the levels of leptin (LEP), adiponectin (APN) and fibroblastic growth factor-21 (FGF-21) among children with different BMIs. **Methods:** The physical reports of 12 476 children from 7 to 16 years old were selected. According to BMI, overweight group, obesity group and normal group were set as test groups, with 30 volunteers being selected as study subjects to each group respectively. The fasting blood-glucose, insulin and serum LEP, APN and FGF-21 of these study subjects were tested to figure out HOMA-IR and its relations to LEP, APN, FGF-21. **Results:** Compared with normal group, the levels of LEP were significantly higher in both overweight and obesity group, and the levels of HOMA-IR and FGF-21 in obesity group increased significantly, but its levels of APN decreased sharply; Compared with overweight group, the levels of HOMA-IR, LEP and FGF-21 among obesity group increased markedly ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that HOMA-IR was positively associated with LEP and FGF-21 ($r=0.563, 0.301; P<0.05$), but was negatively correlated with APN level ($r=-0.376; P<0.001$). **Conclusion:** Children obesity can lead to IR, which may result from adipose tissue secreting inflammatory cytokines. Test serum LEP, APN and FGF-21 can provide reference for prognosing IR.

Key words BMI; Leptin; adiponectin; FGF-21; insulin resistance; children

随着儿童青少年肥胖问题日益突出,肥胖相关疾病如胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和代谢综合征(metabolic syndrome, MS)等发病率显著增高。研究表明,脂肪组织在IR和MS发病过程中发挥重要作用^[1]。脂肪组织作为特殊的内分泌细胞,可以产生多种激素,如瘦素(LEP)、脂联素(APN)及人成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)等。通过这些脂肪因子对IR等肥胖相关疾病进行前瞻性评估成为目前

国内外研究热点,其中以成人LEP、APN或LEP/APN报道较多^[2],而FGF-21是最新发现的和糖脂代谢有关的因子^[3],可以改善IR,保护胰岛 β 细胞的存活^[4]。本研究选取儿童青少年这一特定人群,通过比较不同体质指数(BMI)脂肪炎性因子LEP、APN、FGF-21和基础胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的差异,了解脂肪炎性因子与HOMA-IR之间的关系,探究其对评估儿童青少年IR的意义。

1 资料和方法

1.1 研究对象 对天津大港油田地区所有中小学12476例7~16岁儿童及青少年(小学一年级~高中一年级)进行问卷调查,记录性别、年龄,测量身高(m)、

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81570144,81270144);滨海新区卫生局科技项目(2014BWKZ004)

作者简介 胡楠(1989-),女,硕士在读,研究方向:内分泌与代谢病;

通信作者:何庆, E-mail: hech69@163.com。

体质量(kg),应用公式计算 BMI($BMI = kg/m^2$),根据 BMI \geq 同年龄、同性别的第 85 百分位数为超重, BMI ≥ 95 百分位数为肥胖,余为体质量正常。考虑性别、年龄因素,随机选取 BMI 达到超重标准的志愿者 30 人为超重组[男:女=15:15,平均年龄(10.27 ± 1.87)岁];BMI 达到肥胖标准的志愿者 30 人为肥胖组[男:女=15:15,平均年龄(11.1 ± 2.17)岁];BMI 正常的志愿者 30 名为对照组 [男:女=15:15, 平均年龄(10.20 ± 2.14)岁]。所有入组对象经过询问病史、查体及实验室检验均无先天疾病、心脑血管疾病、甲亢或甲减等病史,无吸烟、饮酒史,并进行简化 OGTT 试验除外异常者。

1.2 研究方法

1.2.1 标本留取 所选 90 例研究对象均禁食 12 h,抽取清晨空腹静脉血 3~5 mL, 促凝后离心分离血清,并分装 2 份:一份即刻进行一般项目检测;另一份密封后置于-80℃保存进行脂肪炎症因子及胰岛素检测。

1.2.2 相关指标测定 (1)一般项目:取即刻血清使用 Hitachi 罗氏 D/P/P/ISE 模块型自动生化分析仪测量空腹血糖及服糖后 2 h 血糖。(2)脂肪炎症因子:-80℃保存血清标本,溶解后使用 ELISA 方法

(R&D 公司)检测瘦素、脂联素及 FGF-21 的水平。(3)胰岛素:-80℃保存血清,溶解后使用直接化学发光法(SIEMENS 公司)检测空腹胰岛素水平,用 HOMA 公式计算基础胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素}(FINS, mU/L) \times \text{空腹血糖}(FBG, mmol/L) / 22.5$ 。

1.2.3 简化 OGTT 试验 所有受试者均进行了简化 OGTT 试验,即根据儿童青少年相应体质量(按照每公斤体质量 1.75 g 计算,总量不超过 75 g)口服相应剂量的葡萄糖,口服葡萄糖 2 h 后抽取静脉血,测 2 h 静脉血糖。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行数据分析。对数据进行正态性及方差齐性检验,偏态分布数据取自然对数值转为正态后进行统计分析。HOMA-IR 分布以性别百分位描述;组间差异比较采用单因素方差分析,率间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关及偏相关分析。

2 结果

2.1 研究对象基本资料 根据 BMI 分为肥胖组、超重组及正常对照组,BMI 肥胖组大于超重组大于对照组($P < 0.05$)。3 组间性别比均为 1:1,年龄均无明显差异($P > 0.05$)。说明研究对象分组的合理性。见表 1。

表 1 各组人群基本资料($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Basic characteristics in various groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女	年龄/岁	身高/cm	体质量/kg	体质指数/(kg/m^2)
正常对照组	30	1/1	10.20 ± 2.14	144.15 ± 15.20	39.18 ± 12.42	17.85 ± 2.58
超重组	30	1/1	10.27 ± 1.87	145.93 ± 11.78	46.22 ± 11.20	$20.90 \pm 1.95^*$
肥胖组	30	1/1	11.1 ± 2.17	$154.07 \pm 16.80^{**}$	$68.73 \pm 20.20^{**}$	$27.7 \pm 3.64^{**}$
F			1.645	3.492	26.406	81.617
P			> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

* 与正常对照组相比, $P < 0.05$;# 与超重组相比, $P < 0.05$

2.2 研究对象临床资料 肥胖组、超重组及对照组空腹血糖和 2 h 血糖均无明显差异($P > 0.05$)。肥胖组胰岛素水平及 HOMA-IR 均显著高于超重组和对照组($P < 0.05$),但超重组与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 各组人群临床资料($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Clinical data in various groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	空腹血糖/ (mmol/L)	胰岛素/ (mU/L)	HOMA-IR	2 h 血糖/ (mmol/L)
正常对照组	30	4.74 ± 0.40	11.68 ± 4.89	2.47 ± 1.07	5.95 ± 0.62
超重组	30	4.95 ± 0.50	16.79 ± 11.25	3.83 ± 2.93	5.57 ± 1.05
肥胖组	30	4.84 ± 0.45	$26.07 \pm 10.82^{**}$	$5.63 \pm 2.48^{**}$	6.06 ± 0.87
F		1.319	13.907	10.662	2.405
P		> 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05

* 与正常对照组相比, $P < 0.05$;# 与超重组相比, $P < 0.05$

2.3 脂肪炎症因子 LEP 在超重组、肥胖组中均显著高于正常组,且肥胖组大于超重组大于正常组($P < 0.05$);APN 在肥胖组中显著低于正常组($P < 0.05$),但肥胖组与超重组以及超重组与正常组之间无明显差异($P > 0.05$);FGF-21 肥胖组显著高于正常组和超重组($P < 0.05$),但超重组与正常组无明显差异($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 HOMA-IR 与 LEP、APN、FGF-21 水平的相关性 Person 相关分析显示,在 3 组中 HOMA-IR 与 LEP、FGF-21 水平呈正相关($r = 0.563, 0.301, P < 0.05$);与 APN 呈负相关($r = -0.376, P < 0.001$)。LEP 与 FGF-21 变量的相关性大致相同,而 APN 却相反。见表 4。

表3 各组人群炎症因子指标($\bar{x}\pm s$)Tab 3 Inflammatory factors in various groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FGF-21/ (pg/mL)	LEP/ (pg/mL)	APN/ (ng/mL)
正常对照组	30	100.53±10.56	7041.51±358.12	9361.97±875.58
超重组	30	121.36±18.73	14614.80±557.74*	8204.96±765.81
肥胖组	30	181.18±12.95**	27655.30±2182.04**	6635.04±252.96*
<i>F</i>		4.356	30.535	3.279
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

* 与正常对照组相比, $P<0.05$; # 与超重组相比, $P<0.05$

表4 血清 LEP、APN、L/A 值、FGF-21 与 HOMA-IR 的相关分析

Tab 4 Correlation analysis of serum LEP, APN, FGF-21 and HOMA-IR

变量	LEP		APN		FGF-21	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
HOMA-IR	0.563	<0.001	-0.376	<0.001	0.301	<0.05

3 讨论

儿童青少年肥胖正在成为严重的公共卫生问题。近30年来,经济发达大城市的学龄儿童超重合并肥胖率上升了4~6倍,比发达国家流行早期更为迅猛^[5]。儿童肥胖与许多成年期慢性病如高血压、高脂血症、糖尿病、动脉粥样硬化性心脑血管疾病有非常密切关系。而研究表明IR在这些肥胖相关性疾病中起到十分重要的作用。目前评价IR的金标准一般认为是高胰岛素正常血糖钳夹试验(钳夹法),但此法昂贵费时,由牛津大学Turner等提出的HOMA-IR是目前临床评价IR乃至胰岛β细胞功能的常用指标,并用于预报2型糖尿病及心血管疾病的进展情况和MS的确诊。本研究中,肥胖组的HOMA-IR平均值,显著高于超重及正常组,也表明随着儿童青少年BMI增加,产生IR风险越高。然而,由于种族、年龄及发育差异,且胰岛素测定方法难以标化,目前国际上基于HOMA-IR建立的IR评价标准尚不统一,尚需在HOMA-IR基础上进一步完善IR评价指标。

近年来,随着人们对脂肪组织内分泌功能研究,发现脂肪炎症因子参与人体糖、脂等各方面代谢,脂肪炎症因子分泌失调或功能异常,是连接肥胖和IR相关疾病的分子基础^[6]。本研究中,我们通过检测不同BMI儿童青少年3种常见脂肪炎症因子LEP、APN、FGF-21,探讨其评价IR的参考价值。结果显示LEP水平超重组、肥胖组均显著高于正常组,且肥胖组大于超重组大于正常组($P<0.05$);APN水平肥胖组显著低于正常组($P<0.05$),但与超重组以及超重组和正常组无明显差异($P>0.05$);肥胖组

的FGF-21水平显著高于超重组及正常组($P<0.05$),超重组和正常组无明显差异($P>0.05$)。表明肥胖儿童青少年存在LEP、FGF-21高表达及APN低表达。顾卫琼等^[2]及阴津华等^[5]的研究都发现肥胖个体的血浆LEP显著增高。唐金凤等^[7]发现肥胖者平均APN浓度降低。FGF-21是最新发现的和糖脂代谢有关的因子^[3],一项基于社区的研究调查了232名中国人,发现超重、肥胖的个体其血浆FGF-21的水平显著高于正常体质量的个体^[8]。另一项包含了60名肥胖儿童和40名与之相应的年龄、性别、青春期的正常体质量儿童中的研究表明,FGF-21水平在肥胖组显著升高^[9]。这些基于亚裔人群的脂肪炎症因子在肥胖人群中显著差异的报道与我们的报道结果一致。于是探讨脂肪炎症因子LEP、APN、FGF-21与IR的相关性是本研究的关键。Pearson相关分析提示HOMA-IR与LEP、FGF-21呈正相关($r=0.563$ 、 0.301 , $P<0.05$);与APN呈负相关($r=-0.376$, $P<0.001$)。表明肥胖儿童青少年产生IR与脂肪组织分泌脂肪炎症因子LEP、APN、FGF-21紊乱有关。其生物学机制目前国内外正处于进一步研究中。

LEP和APN是脂肪细胞分泌的两大重要的细胞因子。LEP通过作用于下丘脑“脂肪-胰岛素”轴,可起到降低食欲和抗肥胖的生理作用,还能抑制胰岛素的分泌及调节胰岛素在靶组织的敏感性^[6,10]。Cohen等^[11]对肝细胞体外培养研究发现,瘦素对胰岛素受体后的信号转导途径存在影响,从而拮抗胰岛素的功能,产生胰岛素抵抗。研究表明^[6],在胰岛素抵抗人群中瘦素水平明显升高,其增高水平与胰岛素抵抗水平相当,尽管瘦素的浓度是高的,但他们体内存在瘦素抵抗和有缺陷的瘦素,血浆瘦素与胰岛素之间的双向作用可能发生紊乱。APN具有调节糖脂代谢,增强胰岛素,抑制肝糖生成、抗炎和抗动脉粥样硬化的作用^[12]。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。Maeda等^[13]用脂联素基因敲除小鼠证明,脂联素缺乏会导致介导的胰岛素信号转导减弱,出现严重的胰岛素抵抗;将脂联素基因导入基因敲除小鼠后,上述现象及胰岛素抵抗都可得到逆转。

FGF-21是最新发现的和糖脂代谢有关的因子^[3]。相关研究表明FGF-21具有与胰岛素类似的作用,能调节组织细胞糖、脂代谢,改善IR,增加机体胰岛素的敏感性^[14]。此外,FGF-21还参与肝糖原的合成,

与胰岛素产生协同作用^[15]。FGF-21 具有明显的降血糖作用,且起效慢、作用强、持续时间长,并且可以独立调节血糖的细胞因子,不会促进有丝分裂,其生物活性的发挥不依赖肝素,有望成为治疗 2 型糖尿病的备选药物。

综上,儿童青少年肥胖易产生胰岛素抵抗,表现为高 LEP、低 APN、高 FGF-21,这些脂肪细胞因子分泌失调或功能异常可能是连接肥胖和 IR 相关疾病的分子基础。检验血清 LEP、APN、FGF-21 与传统 BMI、腰围等指标相比,在识别脂肪组织功能紊乱和异常分布方面,具有更高的准确性和特异性。可以为评价肥胖儿童青少年 IR 提供一定参考价值,进而在预防肥胖引起的相关疾病方面更具前瞻性,为疾病治疗提供了新思路。但本研究为小样本探索性研究,尚需前瞻性大样本的研究。

参考文献:

- [1] Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease[J]. J Endocrinol, 2014, 220(2):47
- [2] 顾卫琼,洪洁,张翼飞,等.肥胖人群中血清瘦素、游离脂肪酸和脂联素水平的相互关系[J].中华内分泌代谢杂志,2003,19(3):15
- [3] Li S M, Wang W F, Zhou L H, et al. Fibroblast growth factor 21 expressions in white blood cells and sera of patients with gestational diabetes mellitus during gestation and postpartum[J]. Endocrine, 2015, 48(2):519
- [4] Gaich G, Chien J Y, Fu H, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes[J]. Cell Metab, 2013, 18(3):333
- [5] 阴津华,黎明,徐璐,等.北京地区儿童青少年胰岛素抵抗分布及其与瘦素/脂联素比值的关系[J].中华糖尿病杂志,2013,5(8):467
- [6] Booth A, Magnuson A, Fouts J, et al. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation[J]. Horm Mol Biol Clin Invest, 2016, 26(1):25
- [7] 唐金凤,杨颖,汪启迪,等.血清脂联素水平与肥胖度的关系[J].中华内分泌代谢杂志,2003,19(3):166
- [8] Zhang X, Yeung D C, Karpisek M, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans[J]. Diabetes, 2008, 57(5):1246
- [9] Reinehr T, Woelfle J, Wunsch R, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(6):2143
- [10] 赵菊兰,夏天,李荣,等.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[J].天津医科大学学报,2016,22(1):34
- [11] Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin[J]. Science, 1996, 274(5290):1185
- [12] Stojanović S, Ilić M D, Ilić S, et al. The significance of adiponectin as a biomarker in metabolic syndrome and/or coronary artery disease[J]. Vojnosanit Pregl, 2015, 72(9):779
- [13] Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30[J]. Nat Med, 2002, 8(7):731
- [14] Xu P, Zhang Y, Wang W, et al. Long-term administration of fibroblast growth factor 21 prevents chemically-induced hepatocarcinogenesis in mice[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(10):3032
- [15] Li H, Zhang J, Jia W. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator from pharmacology to physiology[J]. Front Med, 2013, 7(1):25

(2016-11-02 收稿)

文章编号 1006-8147(2017)05-0422-04

论著

73 例儿童 I 型塑型性支气管炎临床特征分析

郭永盛¹, 邹映雪¹, 翟嘉¹, 赵丽², 沈阳¹, 郭润¹, 黄冰¹
(天津市儿童医院 1.感染及呼吸二科;2.病理科,天津 300134)

摘要 目的:提高临床医生对 I 型塑型性支气管炎(PB)的认识。方法:采用回顾性病例分析方法对 73 例 PB 病人的临床资料进行分析。结果:73 例病例中男 52 例,女 21 例,男:女比为 2.5:1;年龄 10 月~12 岁,平均年龄(6.1±2.8)岁。所有病例均有发热,其中 68 例(占 93.1%)高热,热程平均(13.9±7.6)d;咳嗽亦为主要表现,干咳 65 例(占 89.0%)。胸部影像学显示不同表现,72 例(占 98.6%)为肺炎实变/肺不张;33 例(占 45.2%)合并胸腔积液,5 例(占 6.8%)合并肺气肿,2 例(占 2.7%)合并液气胸。15 例(占 20.5%)患者有呼吸困难,其中 9 例(占 12.3%)出现低氧血症,2 例(占 2.7%)应用无创机械通气治疗。病原学检查发现 66 例(占 90.4%)肺炎支原体(MP)阳性,有 43 例(占 58.9%)存在混合感染,7 例(占 9.6%)为其他病原体感染。所有患者外周血常规无特征性改变,65 例患者(占 89.0%)LDH 升高,57 例(占 78.1%)ESR 增快,56 例(占 76.7%)CRP 升高,64 例(占 87.6%)IL-6 升高,45 例(占 61.6%)D-二聚体升高。所有患儿均于入院后 1~9 d(病程 5~33 d)行纤维支气管镜检查,镜下发现病变部位支气管可见灰白色分泌物栓塞,栓塞物经病理诊断均为 I 型 PB。所有病例均以临床好转或治愈出院,平均住院(10.1±4.1)d。结论:MP 感染是儿童 I 型 PB 的主要病原体,持续高热及影像学进展的病人,应警惕 PB 发生,及早行纤维支气管镜治疗。

作者简介 郭永盛(1978-),男,主治医师,学士,研究方向:儿童呼吸及感染性疾病;通信作者:邹映雪,E-mail:xue11235813@163.com。