

80-82.

[6] 范青,蔡丽英,霍成,等. 51 例肺癌患者术后化疗期的营养状况调查[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(13): 1311-1313.

[7] Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored patient-generated subjective global assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer[J]. Euro J Clin Nutr, 2002, 56(8): 779-785.

[8] Ockenga J, Freudenreich M, Zakosky R, et al. Nutritional assessment and management in hospitalised patients: implication for DRG-based reimbursement and health care quality[J]. Clin Nutr, 2005, 24(6): 913-919.

[9] Pirlich M, Schütz T, Norman K, et al. The German hospital malnutrition study[J]. Clin Nutr, 2006, 25(4): 563-572.

[10] 吴萍, 卞大荣. 微型营养评价法与主观全面评价法的比较[J]. 同济大学学报, 2009, 12(3): 126-128.

[11] 罗茜, 曹伟新, 吴蓓雯. 不同营养评价方法对消化系统恶性肿瘤患者营养状况评价的意义[J]. 外科理论与实践, 2010, 15(4): 393-397.

[12] 马静, 叶文峰, 钟毓瑜, 等. 主观评价方法(SGA)在肿瘤患者营养状况评价中的应用[J]. 中国临床营养杂志, 1996, 4(4): 176-178.

[13] Guigoz Y, Vellas BJ, Garry PJ. Mini nutritional assessment; a practical assessment tool for grading the nutri-

tional state of elderly patients[J]. Facts Res Gerontol, 1994, Suppl 2: 15-59.

[14] 戚锐锋, 单利. 恶性肿瘤患者营养评价[J]. 新疆医科大学学报, 2005, 28(8): 780-782.

[15] 陆连芳, 周岩冰. 微型营养评定法评价胃肠道肿瘤患者营养状况的应用[J]. 肠外与肠内营养, 2008, 15(4): 239-241.

[16] 朱步东, 赵启成, 黄晓蕾, 等. 微型营养评定法在恶性肿瘤患者中的应用[J]. 卫生研究, 2002, 31(6): 442-444.

[17] 夏萍, 史俏蓉, 霍永忠. 欧洲营养风险筛查方法 NRS-2002 简介及应用现状[J]. 现代预防医学, 2007, 34(15): 75-77.

[18] Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002[J]. Clin Nutr, 2003, 22(4): 415-421.

[19] Jiang Z, Chen W, Zhan W. Investigation for 15 098 patients in 13 metropolitans using NRS tool [J]. Clin Nutr, 2007, 2(1): 133-134.

[20] Matos LC, Tavares MM, Amara L. TFH and grip strength as a hospital admission nutritional risk screening method [J]. Eur J Clin Nutr, 2007, 6(19): 1128-1135.

[21] 荫士安, 葛可佑. 膳食调查方法及其评价[J]. 国外医学卫生学分册, 1993, 20(4): 219-223.

(收稿日期: 2012-02-22)

## 瘦素与肥胖 高血压的初步探讨

史俊敏, 吴晓勇 综述, 伍贤鼎 审校(贵州省贵阳市第一人民医院检验科 550001)

【关键词】 瘦素; 高血压; 肥胖

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 16. 036 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)16-2037-03

瘦素(leptin)是 Zhang 等<sup>[1]</sup>在 1994 年发现由肥胖基因编码, 脂肪细胞合成分泌的肽类激素。它是一种脂肪组织分泌的脂源性内分泌多肽激素, 进入血液循环后作用于瘦素受体, 参与糖、脂肪及能量代谢的调节, 促使机体减少摄食、增加能量释放、促进脂肪消耗等多种生物效应。已有众多研究表明, 瘦素与肥胖、高血压、胰岛素抵抗、脂类代谢异常等存在相互联系<sup>[2]</sup>。

### 1 瘦素来源

1953 年有学者提出脂肪稳定(lipostasis)学说, 认为在下丘脑与机体脂肪组织之间存在一种尚未被识别的信号反馈机制, 这种机制使人和动物机体的质量保持相对平衡, 即在一定范围内波动, 如无病理状况不会过于肥胖, 也不至于过于消瘦。美国 Jackson 实验室的 Coleman<sup>[3]</sup>为验证此学说, 做了一系列为以后发现瘦素作为先导的著名的联体共生(parabiosis)实验。他研究的是两种在遗传上有缺陷的小鼠, 一种为 ob/ob 小鼠, 在第 6 对染色体上有基因突变, 另一种是 db/db 小鼠, 在第 4 对染色体上有基因突变, 两种小鼠表型十分相似, 均多吃少动, 代谢率低, 先肥胖后发展至糖尿病。他将两种不同遗传型的病态小鼠, 或病态小鼠与正常小鼠间人工造成 3 种双联鼠实验模型, 每对鼠单独饲养, 以观察其变化, 结果发现了令人震惊的现象: (1) db/db 小鼠与正常小鼠相连, db/db 小鼠依然肥胖, 而正常小鼠却饥饿致死; (2) ob/ob 小鼠与 db/db 小鼠相

连, ob/ob 小鼠进食减少, 饥饿致死, 而 db/db 小鼠依然肥胖; (3) ob/ob 小鼠与正常小鼠相连, ob/ob 小鼠进食减少, 体质量减轻, 而正常小鼠并无变化。Coleman 认为: 正常小鼠产生一种物质, 这种物质正是 ob/ob 小鼠所缺少的, 故可使 ob/ob 小鼠减肥; 而 db/db 小鼠也产生一种物质, 对其本身并无作用, 但可使正常小鼠和 ob/ob 小鼠消瘦, 使其饥饿致死。1994 年, 洛克菲勒大学的研究者利用分子生物学方法成功地克隆了小鼠和人的肥胖基因, 并将其所表达的蛋白命名为瘦素(leptin)。

瘦素是由 ob 基因编码的 mRAN 表达产物, 是由 L167 个氨基酸组成的分泌性蛋白质类激素, 相对分子质量为  $16 \times 10^3$  的单链蛋白质。瘦素由脂肪细胞合成并释放入血, 在分泌入血过程中去掉其中 21 个氨基酸构成的 N 端分泌性信号肽, 最终形成有 146 个氨基酸的瘦素, 通过血清瘦素水平可了解脂肪细胞肥胖基因表达情况。同时, 血清瘦素又是脂肪组织向脑内传达能量储存情况的感受器信号的一种激素, 它以内分泌、外分泌或旁分泌的形式, 透过血脑屏障后, 作用于大脑脉络丛、下丘脑、肝、胰、肺、肾等部分瘦素受体, 产生一系列生物学效应。后来研究证明, 瘦素不只是由白色脂肪组织分泌, 其他组织如胎盘、乳腺上皮细胞、肝星状细胞及胃黏膜上皮细胞中也可检测到。人们开始认识到, 瘦素受体不仅存在于与能量代谢有关的下丘脑、骨骼肌及脂肪组织, 还广泛存在于内分泌系统以外的全身各个组织中。

## 2 瘦素生物学效应

瘦素以摄食反馈环路中的传入饱食信号作用于下丘脑的体质量调节中枢,引起食欲减退,增加身体能量消耗,使体质量减轻。这是由于瘦素与下丘脑受体结合后改变了下丘脑神经其他基因产生特定神经肽的表达,从而调节身体能量平衡。研究表明,瘦素受体位于下丘脑腹内侧面、侧面及弓状核的毛细血管内皮细胞,是一种长的跨膜 G 蛋白耦联受体,为瘦素的效应受体。有研究者也认为,瘦素通过下丘脑神经内分泌途径使其能量消耗<sup>[4]</sup>。首先,瘦素与下丘脑受体结合,增加交感神经系统活性,使去甲肾上腺素释放增加,并作用于脂肪细胞膜上的受体,导致脂肪细胞内解耦联蛋白(uncoupling protein, UCP)表达量增加,使身体贮存的能量转变成热能释放。目前,已知的瘦素受体有 a、b、c、d、e 和 f 等类型,脉络丛表达的受体主要是 a 型,其功能是将外周的瘦素转运至中枢,称为受体中介的细胞转运。b 型受体主要表达在下丘脑,其作用是调控食欲及瘦素与其他中枢神经肽的相互作用,通过抑制神经肽 Y 的合成与释放来调节体质量。C 型受体的功能是与循环血液中的瘦素结合,储备并将瘦素转运至靶组织。

## 3 瘦素与肥胖

### 3.1 瘦素参与肥胖调节的中枢神经机制

在中枢神经系统内,摄食调节中枢下丘脑是瘦素作用的主要靶点。行为学研究表明,侧脑室连续注射瘦素后,大鼠的摄食量和体质量都明显降低。电生理研究进一步揭示,下丘脑中存在瘦素敏感神经元,例如:微电泳注射瘦素可抑制或兴奋大鼠下丘脑外侧区和室旁核中神经元的活动<sup>[5]</sup>。应用颈总动脉注射瘦素,记录到瘦素可使正常大鼠下丘脑背内侧核神经元兴奋,且其中有一些神经元同时也对机体血糖水平的变化敏感。血糖是传统上认为与摄食起始和终止密切相关的因子之一,瘦素与血糖在下丘脑同一神经元上的会聚为瘦素参与肥胖调节的研究提供了新的方向。瘦素对下丘脑这些摄食相关核团/脑区中神经元活动的调节与瘦素受体的中枢分布相一致,高水平的 Ob-Rb 受体在下丘脑摄食相关核团/脑区中都有表达<sup>[6-8]</sup>。

瘦素可能通过血脑屏障,与下丘脑的特异性受体结合而发挥生理作用。它可通过抑制食欲减少能量摄取、增加能量消耗、抑制脂肪合成等途径调节机体脂肪的沉积。下丘脑是摄食和体质量调节的关键中枢,在下丘脑存在大量的摄食调节因子,主要分为两类:促食欲肽和致厌食欲肽,他们组成神经环路,感受能量储存的外周信号,从而改变这些外周信号的活动。这些神经元都集中在 Ob-Rb 大量分布的下丘脑弓状核。而且,许多研究发现这些神经肽大都是瘦素在下丘脑通过 Ob-Rb 的信号转导的调控子。生理学研究表明,当血中瘦素水平增加,瘦素作用于下丘脑使阿黑皮素原系统合成增加,引起一系列的生理反应,使食欲减少,耗能增加及交感神经兴奋性加强;而当瘦素水平下降时,则作用于下丘脑使神经肽 Y 合成、分泌增加,通过 Y5 受体,机体产生相应的反应,即食欲增加,自主神经功能增强,耗能减少,体温下降,从而恢复脂肪的容量<sup>[9]</sup>。

### 3.2 瘦素抵抗与肥胖

肥胖个体中脂肪组织 ob mRNA 表达增加,血中瘦素水平升高,提示这些肥胖个体对瘦素的反应减弱或无反应,此现象称为瘦素抵抗,表明 ob 基因表达下游环节存在障碍。由于在大多数肥胖者中未筛查到 ob 基因变异,因而推测瘦素抵抗现象在肥胖的发生中起着重要作用。

瘦素抵抗使瘦素不能发挥正常生物学功能,主要有以下 4 种机制<sup>[9-11]</sup>:(1)血脑屏障缺陷,血脑屏障是外周瘦素进入脑的主要通路。研究揭示,外周给予瘦素并不影响 DIO(diet-in-

duced obese)小鼠的摄食量和体质量,而中枢注射瘦素可以降低摄食量和体质量<sup>[9]</sup>;外周给予瘦素不能激活 DIO 小鼠的 STAT3,而脑室内注射瘦素可以明显地诱发 STAT3 的活动;在肥胖大鼠的模型中观察到,瘦素通过血脑屏障的量减少,血脑屏障转导通路的缺陷可能是导致肥胖的主要原因。(2)下丘脑瘦素受体信号的缺陷,瘦素必须和其受体结合才能发挥生理作用。高脂肪的饮食能够减少 DIO 小鼠受体蛋白的水平,使瘦素不能正常地与其受体结合。(3)瘦素信号转导通路缺陷,STAT3 的激活是瘦素信号转导的一个重要机制,而在 DIO 小鼠中多数 STAT3 是不被激活的,表明下丘脑 STAT3 信号的缺陷是 DIO 小鼠中枢瘦素抵抗的主要原因。(4)效应器缺陷,下丘脑瘦素作用的靶神经元的缺陷也可能是中枢瘦素抵抗的一个原因,大量的研究表明,过量喂食 DIO 小鼠高脂肪的食物,可以使下丘脑一些促食欲肽的 mRNA 水平下降,而致厌食欲肽的 mRNA 水平升高。

## 4 瘦素与高血压

### 4.1 瘦素参与高血压发病的机制

瘦素参与高血压发病的机制目前还不清楚,可能通过高瘦素血症与胰岛素抵抗、交感神经、阻力血管及肾脏的相互作用,而引起血压升高。(1)通过影响胰岛素抵抗参与高血压的发生:胰岛素抵抗被认为是高血压的病理生理基础之一,正常情况下,瘦素使胰岛 β 细胞超级化,从而抑制胰岛素的分泌<sup>[12]</sup>,降低脂肪的储存,在高瘦素血症的病理情况下,瘦素与胰岛素分泌的反馈调节机制受损,使胰岛素分泌增加,进一步加重胰岛素抵抗,促进高血压的发生。(2)瘦素与肾素-血管紧张素-醛固酮系统:高血压患者血管紧张素 II (Ang II) 水平与瘦素、体质量指数(BMI)密切相关,瘦素可诱导脂肪组织产生 Ang II,参与高血压的发生。研究发现,脂肪细胞可分泌和表达血管紧张素原,肥胖基因产物瘦素能调节脂肪组织血管紧张素原的表达,肥胖者血管紧张素原表达增强,导致血浆肾素活性(PRA)增强,Ang II 水平升高。钠潴留、钾缺失,进一步引起血压升高<sup>[13]</sup>。(3)选择性瘦素抵抗与高血压:瘦素抵抗指肥胖个体的血浆瘦素水平较正常个体有明显升高,机体对于内源性瘦素的反应下降,对于外源性瘦素反应弱或无反应,增加的瘦素水平无法抑制肥胖的进展,即所谓对于瘦素减少食欲和降低体质量的作用存在抵抗。新近的研究中有证据表明,这种与肥胖相关的瘦素抵抗现象很可能是选择性的,即交感神经活性得以保留,而抑制食欲和减轻体质量的作用则出现缺失<sup>[14]</sup>。这是瘦素增加动脉血压及产生有害心血管作用的潜在机制。长期的交感神经激活状态能够通过外周血管收缩和肾小管对钠的重吸收增加而导致钠潴留,肾脏血容量及肾小球滤过率的减少,肾血管收缩以及肾素释放增加引起血管紧张素 II 的生成。这些改变均能导致动脉血压的升高。另外瘦素抵抗的选择性也可能与瘦素受体发出的信号转导通路下游的差异性有关。Rahmouni 等<sup>[15]</sup>研究者指出 PI-3K 途径是瘦素控制的肾交感神经传出活动中一个重要的细胞内信号转导通路。这是因为抑制 PI-3K 能够阻止瘦素对肾脏交感神经的激活作用。(4)增加血管阻力:正常情况下,瘦素可通过增强血管内皮一氧化氮(Nitric oxide, NO)合成酶的活性使 NO 合成增加<sup>[16]</sup>,舒张血管。在高瘦素血症时,血管内舒张,收缩因子比例失衡,导致血管张力增加,血压升高。

### 4.2 瘦素抵抗与高血压

瘦素是一种抑制食欲、促进能量消耗的激素,肥胖症者尽管具有较高的血浆瘦素水平,却依然食欲旺盛,这意味着机体对瘦素已不敏感,即所谓的瘦素抵抗状态。新近的研究还发现,这种与肥胖相关的瘦素抵抗现象很可

能是选择性的,即瘦素的部分作用减弱消失了,而有些作用并没有消失。动物实验发现,高瘦素水平的肥胖小鼠,瘦素抑制摄食的作用明显减弱了,即产生了抵抗,而瘦素所致的肾交感神经兴奋作用仍然存在,使得血压水平大大提高,这就是选择性瘦素抵抗,是一个瘦素抵抗的新概念。由于选择性瘦素抵抗的存在,促进了高血压的发展。

### 5 结 论

瘦素作为来自人体的一种天然人类蛋白质,它的发现被誉为是本世纪的重大突破。随着肥胖发生的机制正经历着从多基因控制向单基因控制的转变,ob 基因作为肥胖相关单基因中的重要成员,越来越受到重视;瘦素致高血压机制并不是独立的,他们之间相互影响、相互作用。通过对瘦素与肥胖症、高血压关系的阐述,有利于冠状动脉粥样硬化的防止和治疗。同时,瘦素具有减肥作用,因此可以预见该药有望成为一种有广阔应用前景的更安全、有效的减肥药,因此,研究如何将瘦素应用于人类肥胖的治疗是一个很有研究价值的领域。

### 参考文献

[1] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. Nature, 1994, 372(6505): 425-432.

[2] 邓西龙, 张爱民, 陈明, 等. 抗脂益肝汤联合二甲双胍对非酒精性脂肪肝病患者胰岛素、瘦素抵抗的影响[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(23): 4040-4042.

[3] Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice[J]. Diabetologia, 1978, 14(3): 141-148.

[4] Bodary PF, Gu S, Shen Y, et al. Recombinant leptin promotes atherosclerosis and thrombosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(8): e119-122.

[5] Schwartz MW, Woods SC, Pone D, et al. Central nervous system control of food intake [J]. Nature, 2000, 404(6778): 661-671.

[6] Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R [J]. Cell, 1995, 83(7): 1263-1271.

[7] Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance [J]. Front Neuroendocrinol, 2004, 24(4): 225-253.

[8] Couce ME, Burguera B, Parisi JE, et al. Localization of leptin receptor in the human brain [J]. Neuroendocrinology, 1997, 66(3): 145-150.

[9] Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding [J]. Science, 2004, 304(5667): 108-110.

[10] Enfiopi PJ, Evans AE, Sinnayah P, et al. Leptin resistance and obesity [J]. Obesity (Silver Spring), 2006, 14(5): 254-258.

[11] Tups A. Physiological models of leptin resistance [J]. J Neuroendocrinol, 2009, 21(11): 961-971.

[12] 钱索敏. 血清脂联素、瘦素与多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的关系 [J]. 武警医学, 2008, 19(4): 303.

[13] Francischetti EA, Genelhu VA. Obesity-hypertension: an ongoing pandemic [J]. Int J Clin Pract, 2007, 61(2): 269-280.

[14] 王伊南, 邹大进. 选择性瘦素抵抗: 高血压发病的新机制 [J]. 中华高血压杂志, 2008, 16(11): 967-969.

[15] Rahmouni K, Morgan DA, Morgan CM, et al. Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension [J]. Diabetes, 2005, 54(7): 2012-2018.

[16] Vecchione C, Maffei A, Colella S, et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway [J]. Diabetes, 2002, 51(1): 168-173.

(收稿日期: 2012-02-25)

## 外阴阴道念珠菌检测方法的研究进展

刘志贤 综述, 李剑鸿 审校(湖南省湘潭市第一人民医院检验科 411101)

**【关键词】** 念珠菌; 阴道分泌物; 直接涂片法; 普通细菌培养法

**DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 16. 037 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)16-2039-04**

外阴阴道念珠菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)包括无症状的阴道寄居及有症状的阴道炎。念珠菌外阴阴道炎一般以阴道为主,可同时合并外阴炎,但偶尔可见到念珠菌外阴炎单独存在。大多数念珠菌外阴阴道炎的症状、体征典型,容易作出诊断;对症状及体征不典型者,要根据有无诱发因素及实验室检查而作出诊断<sup>[1]</sup>。女性一生中,阴道组织的解剖学特点及其生物学过程多有利于防御外界病原体的侵袭。不同时期女性阴道的结构和功能特点是<sup>[2]</sup>:(1)从新生儿到青春期,双侧大小阴唇合拢严紧,处女膜完整,阴道的前后壁紧贴,使阴道管腔闭合,外界微生物不易进入。(2)青春期后,由于雌激素的影响,产生乳酸,使阴道 pH 值保持在 4~4.5,弱酸性环境只

有阴道杆菌才能生存,当 pH 值改变,则不能保持阴道内应有的酸碱度,自净作用差,抵抗力低下,就会发生阴道炎等其他疾病,如果不及时治疗会引起并发症,对妇女身心健康危害大,应引起广泛重视。

念珠菌性外阴阴道炎是最常见的阴道疾病,常在月经前发病,主要症状为外阴瘙痒、灼痛,瘙痒尤其以夜间为重,症状严重时患者坐卧不宁、痛苦异常。此外,患者可出现白带增多,可伴有尿尿、性交疼、尿频。最常见的病原菌是白色念珠菌(candidias albicans)、克柔念珠菌(C. Krusei)、光滑念珠菌(C. Glabrata)和热带念珠菌(C. Tropicalis)<sup>[3]</sup>,约 10% 健康妇女和 30% 孕妇可无任何临床症状而阴道带有念珠菌,当人体抵抗力