

• 临床研究 •

# 肥胖儿童血清脂肪因子水平检测及其与血管内皮损伤的相关性研究

周雪莲, 张天勇<sup>△</sup>, 杨小凤, 张孝彬, 王 婷, 万志佳, 万 健

(重庆市沙坪坝区妇幼保健计划生育服务中心检验科 400030)

**摘要:**目的 研究肥胖儿童血清脂肪因子瘦素(Leptin)、抵抗素(Resistin)、内脂素(Visfatin)的水平及其与血管内皮损伤的相关性。方法 选取 2013 年 5 月至 2015 年 10 月期间该院就诊的 80 例单纯性肥胖儿童纳入肥胖组,并选取同一时间段内该院体检的 80 例健康儿童作为对照组,测定血清脂肪因子 Leptin、Resistin、Visfatin 水平及外周血内皮祖细胞(EPC)比例、内皮微颗粒(EMP)数目,分析血清脂肪因子水平与外周血 EPC 比例、EMP 数目的相关性。结果 肥胖组儿童的血清 Leptin、Resistin、Visfatin 水平及外周血 EMP 数目显著高于对照组,外周血 EPC 比例显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );不同肥胖程度的肥胖儿童中,肥胖程度越重,血清 Leptin、Resistin、Visfatin 水平及外周血 EMP 数目越高,外周血 EPC 比例越低;Spearman 相关性分析显示,血清 Leptin、Resistin、Visfatin 水平与外周血 EPC 比例呈负相关,而与外周血 EMP 水平呈正相关。结论 肥胖儿童血清中脂肪因子 Leptin、Resistin、Visfatin 水平升高是造成血管内皮损伤的重要环节。

**关键词:**肥胖; 脂肪细胞因子; 内皮损伤; 内皮祖细胞

**DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.08.054 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)08-1184-03**

肥胖是机体脂肪水平过多或分布异常的病理现象,近年来我国肥胖的发病率不断升高,已经成为我国居民严重的健康问题<sup>[1]</sup>。肥胖患者多存在糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗,进而会增加多种心脑血管疾病的发生风险<sup>[2-3]</sup>。研究认为,脂肪组织不仅是能量贮存器官,同时也是重要的内分泌器官,能够合成多种脂肪细胞因子并参与体内多种生物学过程的调控。内皮损伤是心肌梗死、脑梗死等心脑血管疾病发生的共同病理基础<sup>[4]</sup>,胰岛素抵抗与内皮损伤的关系已有相关报道<sup>[5]</sup>,但脂肪细胞因子的合成与内皮损伤的关系尚未见明确报道。本研究分析了肥胖儿童血清脂肪因子水平及其与血管内皮损伤的相关性。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 5 月至 2015 年 10 月期间本院就诊的 80 例单纯性肥胖儿童纳入肥胖组,其中男 52 例,女 28 例;年龄 6~15 岁,平均(10.35±1.52)岁;体质指数(BMI)为(25.12±3.58)kg/m<sup>2</sup>;根据中华医学会儿科学分会儿童保健学组制订的《儿童期单纯肥胖症防治常规》(1999 年)标准,轻度肥胖 22 例,中度肥胖 39 例,重度肥胖 19 例。选择同一时间段内本院体检的 80 例健康儿童作为对照组,其中男 50 例,女 30 例;年龄 5~15 岁,平均(10.12±1.39)岁;BMI 为(19.33±3.14)kg/m<sup>2</sup>。2 组受试儿童均取得知情同意,性别、年龄资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 1.2 试验方法

**1.2.1 血清指标检测** 肥胖组和对照组儿童均于晨起空腹时采集静脉血 5~10 mL,以 3 000 r/min 的速度离心 5 min,分离血清后采用上海西唐生物公司购买的酶联免疫吸附试剂盒测定瘦素(Leptin)、抵抗素(Resistin)、内脂素(Visfatin)的水平。

**1.2.2 内皮功能评估方法** (1)内皮祖细胞(EPC)数量检测方法:取外周血标本,孵育 FITC 标记的 CD34 抗体和 PE 标记的 VEGFR2 抗体 15 min,用红细胞裂解液裂解红细胞,离心后弃去上清,加入 400  $\mu$ L 稀释后的洗涤液及 50  $\mu$ L 固定液,在流式细胞仪上测定 CD34<sup>+</sup> VEGFR2<sup>+</sup> 的细胞百分比,计算双阳性

标记细胞占外周血有核细胞的百分比。(2)内皮微颗粒(EMP)数量检测方法:取外周血 5 mL,900 r/min 离心 10 min 后得到富含血小板的血浆,再次以 2 200 r/min 离心 6 min 得到血小板贫瘠的血浆,孵育 PE 标记的 CD31 抗体和 FITC 标记的 CD42 抗体 30 min 后,在流式细胞仪上测定直径小于 1.0  $\mu$ m 且 CD31<sup>+</sup>/CD42<sup>+</sup> 的细胞数目。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件录入数据并进行统计学处理;计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,正态分布计量资料的组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,偏态分布计量资料的组间和多组间比较均采用非参数 Mann-Whitney 检验;相关性分析采用 Spearman 分析。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2 组儿童的血清脂肪因子水平及内皮损伤指标** 肥胖组儿童血清中 Leptin、Resistin、Visfatin 水平分别为(20.51±2.62)mg/L、(59.42±7.41) $\mu$ g/L、(43.65±7.62) $\mu$ g/L,显著高于对照组的(13.23±1.74)mg/L、(30.68±5.83) $\mu$ g/L、(28.59±4.13) $\mu$ g/L,外周血中 EPC 比例(0.14±0.03)%显著低于对照组的(0.29±0.05)%,EMP 数目(1 769.42±232.57)个/微升显著高于对照组的(1 034.68±172.34)个/微升。2 组间血清 Leptin、Resistin、Visfatin 水平及外周血 EPC 比例、EMP 数目比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 肥胖组中不同肥胖程度儿童的血清脂肪因子水平及内皮损伤指标** 不同肥胖程度儿童的血清 Leptin、Resistin、Visfatin 水平及外周血 EPC 比例、EMP 数目差异有统计学意义( $P < 0.05$ );肥胖程度越重,血清中 Leptin、Resistin、Visfatin 的水平越高,外周血 EPC 比例越低、EMP 水平越高。见表 2。

**2.3 血清脂肪因子与内皮损伤指标的相关性** 采用 Spearman 分析对肥胖儿童血清脂肪因子与内皮损伤指标进行相关性分析,血清 Leptin、Resistin、Visfatin 水平与外周血 EPC 比例呈负相关, $r$  分别为-0.714、-0.668、-0.693;血清 Leptin、Resistin、Visfatin 水平与外周血 EMP 水平呈正相关, $r$  分

别为 0.732、0.684、0.618。

表 1 2 组受试儿童的血清脂肪因子水平及内皮损伤指标比较

组别	n	脂肪细胞因子			内皮损伤指标	
		Leptin(mg/L)	Resistin( $\mu$ g/L)	Visfatin( $\mu$ g/L)	EPC(%)	EMP(个/微升)
肥胖组	80	20.51 $\pm$ 2.62	59.42 $\pm$ 7.41	43.65 $\pm$ 7.62	0.14 $\pm$ 0.03	1 769.42 $\pm$ 232.57
对照组	80	13.23 $\pm$ 1.74	30.68 $\pm$ 5.83	28.59 $\pm$ 4.13	0.29 $\pm$ 0.05	1 034.68 $\pm$ 172.34
t		5.137	5.982	4.482	6.732	5.029
P		0.007	0.003	0.013	0.001	0.009

表 2 肥胖组中不同肥胖程度儿童的血清脂肪因子水平及内皮损伤指标比较

肥胖程度	n	脂肪细胞因子			内皮损伤指标	
		Leptin(mg/L)	Resistin( $\mu$ g/L)	Visfatin( $\mu$ g/L)	EPC(%)	EMP(个/微升)
轻度肥胖	22	15.96 $\pm$ 2.26	42.67 $\pm$ 6.16	36.52 $\pm$ 6.14	0.22 $\pm$ 0.04	1 284.36 $\pm$ 172.36
中度肥胖	39	19.33 $\pm$ 2.58 <sup>#</sup>	58.37 $\pm$ 7.62 <sup>#</sup>	44.25 $\pm$ 7.85 <sup>#</sup>	0.16 $\pm$ 0.04 <sup>#</sup>	1 782.15 $\pm$ 221.36 <sup>#</sup>
重度肥胖	19	26.52 $\pm$ 3.19 <sup>#∇</sup>	71.46 $\pm$ 9.67 <sup>#∇</sup>	50.15 $\pm$ 8.42 <sup>#∇</sup>	0.10 $\pm$ 0.02 <sup>#∇</sup>	2 304.62 $\pm$ 301.46 <sup>#∇</sup>

注：与轻度肥胖比较，\*  $P < 0.05$ ，#  $P < 0.01$ ；与中度肥胖比较，∇  $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

肥胖患者体内普遍存在的病理特征包括糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、微炎症反应及内皮功能损伤，在上述病理基础上会增加心脑血管疾病的发生风险。肥胖也被视作心肌梗死、脑梗死等疾病发生的独立危险因素，而内皮损伤又是多种心脑血管疾病发病的关键环节。目前，关于肥胖患者内皮损伤的发生机制尚未完全明确。脂肪组织不仅是体内重要的能量贮存器官，也是具有强大内分泌功能的内分泌器官。肥胖患者体内的脂肪细胞增生、肥大，进而导致脂肪组织的内分泌功能增强、多种脂肪细胞因子的合成和分泌增多<sup>[7]</sup>。已有研究证实，脂肪组织所合成和分泌的多种细胞因子对糖脂代谢、胰岛素抵抗及炎症反应均具有调控作用<sup>[8-9]</sup>，但是关于脂肪细胞因子与内皮损伤的关系尚未见明确报道。

Leptin、Resistin、Visfatin 是目前研究较多的脂肪细胞因子，在体内发挥多种生物学作用。Leptin 是肥胖基因的表达产物，也是体内最重要的脂肪细胞因子，能够激活核转录因子(NF- $\kappa$ B)并上调多种炎症因子的表达、增强微炎症状态，也能够诱导一氧化氮的释放，造成凝血机制异常及血管内皮功能障碍<sup>[10]</sup>；Resistin 对胰岛素的敏感性具有调节作用，能够诱导胰岛素抵抗的产生并影响糖代谢、引起血管内皮的炎症反应并造成内皮损伤<sup>[11]</sup>；Visfatin 对脂肪细胞的分化和成熟具有促进作用，能够诱导动脉内膜脂质沉积，加速粥样硬化。本研究对血清中脂肪细胞因子水平的分析显示，肥胖组儿童血清中 Leptin、Resistin、Visfatin 的水平显著升高且肥胖程度越重，血清 Leptin、Resistin、Visfatin 水平越高。由此证实肥胖儿童体内脂肪细胞因子 Leptin、Resistin、Visfatin 的分泌显著增多，而肥胖儿童体内升高的 Leptin、Resistin、Visfatin 可能通过各自不同的作用机制来影响内皮功能，造成内皮损伤。

为了进一步明确肥胖儿童体内升高的脂肪细胞因子 Leptin、Resistin、Visfatin 是否会造成血管内皮损伤，笔者分析了脂肪细胞因子水平与内皮损伤程度的相关性。EPC)和 EMP 是目前用于评价内皮损伤程度的常用指标<sup>[12]</sup>。EPC 是一类能够

增殖并分化为成熟血管内皮细胞的前体细胞，对损伤的血管内皮具有修复作用；当 EPC 数目减少时，机体修复内皮损伤的功能减弱、发生内皮损伤的风险增大。EMP 是内皮细胞在炎症因子、氧自由基、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)等损伤因素的作用下从细胞膜上脱落产生的微颗粒，具有内皮细胞的部分抗原特性且能够反映内皮的损伤程度。本研究对外周血 EPC 比例及 EMP 数目的分析证实，肥胖组儿童外周血中 EPC 的比例显著降低且与血清 Leptin、Resistin、Visfatin 水平呈负相关，外周血中 EMP 的数目显著升高且与血清 Leptin、Resistin、Visfatin 水平呈正相关，说明肥胖儿童体内升高的 Leptin、Resistin、Visfatin 与内皮损伤密切相关。

综上所述，肥胖儿童血清中脂肪因子 Leptin、Resistin、Visfatin 水平升高是造成血管内皮损伤的重要环节。

### 参考文献

- [1] 刘嫚,席波,王奇娟,等,1993-2009 年 7~18 岁中国学龄儿童超重肥胖和腹型肥胖率变化趋势[J]. 中国儿童保健杂志,2012,20(2):117-119.
- [2] Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, et al. The role of adipose tissue and adipokines in the manifestation of type 2 diabetes in the long-term period following myocardial infarction[J]. Diabetol Metab Syndr, 2016, 8(8):24.
- [3] Vahlberg B, Zetterberg L, Lindmark B, et al. Functional performance, nutritional status, and body composition in ambulant community-dwelling individuals 1-3 years after suffering from a cerebral infarction or intracerebral bleeding[J]. BMC Geriatr, 2016, 16(1):48.
- [4] Berezin AE, Kremzer AA, Martovitskaya YV, et al. Pattern of endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticles in chronic heart failure patients with preserved and reduced left ventricular ejection fraction[J]. E Bio Med, 2016, 4(4):86-94.

[5] Sharma V, Kearney MT, Davidson SM, et al. Endothelial insulin resistance protects the heart against prolonged ischemia-reperfusion injury but does not prevent insulin transport across the endothelium in a mouse Langendorff model[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2014, 19(6): 586-591.

[6] 金善姬,熊英环,许梅花,等. 脂肪细胞因子与胰岛素抵抗及肥胖关系[J]. 中国公共卫生, 2014, 30(1): 50-52.

[7] Adamiak P, Lacka K. Adipose tissue, adipokines and aging [J]. Pol Merkur Lekarski, 2016, 40(236): 122-128.

[8] Choi KM. The impact of organokines on insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis [J]. Endocr Metab, 2016, 31(1): 1-6.

[9] Olarescu NC, Bollerslev J. The impact of adipose tissue on

insulin resistance in acromegaly [J]. Trends Endocr Metab, 2016, 27(4): 226-237.

[10] Luan B, Goodarzi MO, Phillips NG, et al. Leptin-mediated increases in catecholamine signaling reduce adipose tissue inflammation via activation of macrophage HDAC4 [J]. Cell Metab, 2014, 19(6): 1058-1065.

[11] Ilavenil S, Arasu MV, Lee JC, et al. Trigonelline attenuates the adipocyte differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 cells [J]. Phytomedicine, 2014, 21(5): 758-765.

[12] 李妙男,王洪巨,赵皓,等. 老年急性冠状动脉综合征合并糖尿病患者血浆内皮微粒的变化[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(8): 570-573.

(收稿日期:2016-12-19 修回日期:2017-01-10)

• 临床探讨 •

## Rta-IgG、D-二聚体联合检测对鼻咽癌筛查及其病理分期的临床诊断价值

朱永娟<sup>1</sup>, 刘泽滨<sup>2</sup>, 姜健<sup>3</sup>, 黄炳坤<sup>3</sup>, 孙仕强<sup>4</sup>, 陈小波<sup>1</sup>

(1. 广东省深圳市麒麟山疗养院检验科 518055; 2. 广东省深圳市福田区妇幼保健院检验科 518000; 3. 广东省深圳市福田区中医院检验科 518034; 4. 广东省深圳市麒麟山疗养院 518055)

**摘要:**目的 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)及免疫比浊法检测鼻咽癌组、疾病对照组及健康对照组 3 组人群血液中 Epstein-Barr(EB)病毒 Rta 蛋白抗体(Rta-IgG)、D-二聚体水平,探讨两者联合检测对鼻咽癌筛查及其病理分期的临床诊断价值。方法 采用 ELISA 和免疫比浊法检测鼻咽癌组 62 例、疾病对照组 65 例及健康对照组 66 例血液标本中 Rta-IgG 和 D-二聚体的水平。结果 经  $\chi^2$  检验及 *t* 检验对 3 组人群检测结果进行比较,数据显示:鼻咽癌组的 Rta-IgG、D-二聚体检测阳性率及水平均显著高于疾病对照组、健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); Rta-IgG、D-二聚体对鼻咽癌筛查的敏感性分别为 77.42%、85.48%,特异性为 82.26%、69.35%,两者联合筛查敏感性提升为 90.32%;鼻咽癌组中,不同临床分期患者血清中 Rta-IgG 的水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); I 期、II 期患者血液中的 D-二聚体水平分别与 III 期、IV 期患者比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), I 期、II 期患者的血液 D-二聚体水平更低。结论 鼻咽癌组的 Rta-IgG、D-二聚体阳性率及血液水平均显著高于其他组,且两者联合筛查能显著提高鼻咽癌的检出率,对临床上针对鼻咽癌的筛查有很好的数据参考意义; III 期、IV 期鼻咽癌患者血液中 D-二聚体水平显著高于 I 期、II 期患者,提示临床上对鼻咽癌进行临床分期时,应重视 D-二聚体水平的检测。

**关键词:**鼻咽癌; EB 病毒; Rta 蛋白抗体; D-二聚体

**DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.08.055 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)08-1186-03**

鼻咽癌是发生于鼻咽腔顶部和侧壁的恶性肿瘤,占头颈部肿瘤的 78%<sup>[1]</sup>,病死率高,早发现、早治疗可提高患者生存率。鼻咽癌早期临床症状无特异性,因此生物学指标对鼻咽癌的早期诊断有重要作用。Epstein-Barr(EB)病毒与鼻咽癌关系密切<sup>[2]</sup>, EB 病毒相关抗体如 Rta 蛋白抗体(Rta-IgG)可作为鼻咽癌辅助诊断的血清学指标<sup>[3]</sup>。D-二聚体是纤维蛋白降解产物,与肿瘤的严重程度有相关性<sup>[4]</sup>。鼻咽癌呈一定的地域集中性,广东是鼻咽癌高发区<sup>[5]</sup>。本研究探讨 Rta-IgG 和 D-二聚体联合检测对鼻咽癌筛查的意义及对鼻咽癌病理分期的诊断价值。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 鼻咽癌组、疾病对照组、健康对照组均为 2013 年 1 月至 2015 年 10 月期间在深圳市麒麟山疗养院或深圳市福田区中医院体检或住院人员。鼻咽癌组共 62 例,均已经病理确诊,其中男 45 例,女 17 例,年龄(51.3 ± 26.4)岁;疾病对照组共 65 例,为非鼻咽癌有相似症状的头颈部其他患者,如鼻出血、耳鸣、鼻塞、鼻炎、颈部淋巴结肿大等,其中男 43 例、女 22 例,年龄(50.8 ± 28.1)岁;健康对照组 66 例,其中男 42

例,女 24 例,年龄(48.3 ± 30.6)岁。各组的年龄和性别差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究对象均排除有严重创伤史、溃疡病病史、血液呈高凝状态疾病患者,以及具有临床体征的心血管或外周血管病患者、近期服用阿司匹林等抗凝药物的患者。

**1.2 仪器与试剂** D-二聚体检测仪器为法国 STAGO COM-PACT 凝血仪,试剂为原装配套试剂,结果  $> 0.9$  mg/L 判为阳性。Rta-IgG 试剂盒购于北京同昕生物技术有限公司,仪器为 Elx800 酶标仪,结果  $> 30$  U/mL 判为阳性。

**1.3 病理分期** 鼻咽癌患者按 2008 年方案进行临床 TNM 分期<sup>[6]</sup>, I、II 期为早期, III、IV 期为晚期。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS18.0 软件进行数据分析;计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 3 组人群标本的 Rta-IgG、D-二聚体检测阳性率比较** 鼻咽癌组 Rta-IgG、D-二聚体检测阳性率均显著高于疾病对照组