

· 论 著 ·

脐血可溶性瘦素受体与胎儿生长发育关系探讨

田鸾英, 张静, 高武红, 陈实

(深圳市南山区妇幼保健院新生儿科, 广东 深圳 518052)

[摘 要] 目的 瘦素是肥胖基因的蛋白产物, 除参与调节机体能量代谢外, 与胎儿的生长发育密切相关, 但其作用机制尚不清楚。本研究旨在探讨脐血可溶性瘦素受体与胎儿生长发育的关系及其可能机制。方法 67例足月新生儿根据出生体重分为小于胎龄儿(SGA)组23例, 适于胎龄儿(AGA)组44例。采用ELISA法测定脐血和母血中瘦素及可溶性瘦素受体水平, 并采用体脂含量估测新生儿营养状态。结果 ①脐血可溶性瘦素受体水平与脐血瘦素水平及新生儿出生体重、体脂含量呈负相关(r 分别为 -0.405 , -0.366 , -0.356 , P 均 <0.05)。②脐血可溶性瘦素受体与母血瘦素及可溶性瘦素受体无明显相关性(r 分别为 0.233 和 0.058 , P 均 >0.05)。③SGA组脐血可溶性瘦素受体明显高于AGA组[(18.24 ± 6.02) ng/ml vs (13.80 ± 4.37) ng/ml], $P < 0.01$; 而SGA组的瘦素含量低于AGA组[(6.79 ± 4.59) ng/ml vs (16.30 ± 11.62) ng/ml], $P < 0.01$ 。④脐血可溶性瘦素受体水平男性高于女性[(16.89 ± 4.37) ng/ml vs (13.95 ± 5.29) ng/ml], $P < 0.05$; 而脐血瘦素水平则是男性低于女性[(10.28 ± 8.28) ng/ml vs (15.70 ± 12.11) ng/ml], $P < 0.05$ 。结论 可溶性瘦素受体可能通过对血清中游离瘦素水平的调节实现对胎儿生长发育的调控作用。同时测定瘦素和可溶性瘦素受体可能更有利于进一步了解瘦素的病理生理作用机制。

[中国当代儿科杂志, 2003, 5(5): 447-449]

[关 键 词] 瘦素; 可溶性瘦素受体; 脐血; 胎儿; 生长, 发育

[中图分类号] R714.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2003)05-0447-03

Relationship Between Soluble Leptin Receptor in Cord Blood and Fetal Growth and Development

Luan-Ying TIAN, Jing ZHANG, Wu-Hong GAO, Shi CHEN. Department of Pediatrics, Nanshan Women and Children Health Hospital, Shenzhen, Guangdong 518052, China (Email: tianluanying@sohu.com)

Abstract: **Objective** Leptin, the obesity gene product, plays a key role in the regulation of energy metabolism and is correlated with fetal growth and development, but the mechanisms are not clearly understood. This study aimed to explore the relationship between soluble leptin receptor (sOB-R) in cord blood and fetal growth and development. **Methods** According to the birth weight, 67 full-term newborns were divided into two groups: the small for gestational age group (SGA group, $n=23$) and the appropriate for gestational age group (AGA group, $n=44$). The levels of leptin and sOB-R were assayed by ELISA and the nutritional state of the newborns was evaluated with body fat content measured by the Weststrate formula. **Results** The sOB-R level in cord blood was negatively related to leptin in cord blood, birth weight and body fat content ($r = -0.405$, -0.366 , -0.356 respectively; all $P < 0.05$) and it was not related to maternal leptin level and sOB-R. The sOB-R level in cord blood in the SGA group was significantly higher than that in the AGA group [(18.24 ± 6.02) ng/ml vs (13.80 ± 4.37) ng/ml; $P < 0.01$], whereas the leptin level in the SGA group was much lower than that in the AGA group [(6.79 ± 4.59) ng/ml vs (16.30 ± 11.62) ng/ml; $P < 0.01$]. The sOB-R level in cord blood in male infants was higher than that in female ones [(16.89 ± 4.37) ng/ml vs (13.95 ± 5.29) ng/ml; $P < 0.05$], but the leptin level in the former was lower than that in the latter [(10.28 ± 8.28) ng/ml vs (15.70 ± 12.11) ng/ml; $P < 0.05$]. **Conclusions** sOB-R in cord blood may have effects on fetal growth and development by regulating the serum level of free leptin. Quantification of both circulating leptin and sOB-R levels may be more valuable for understanding the mechanism of leptin.

[Chin J Contemp Pediatr, 2003, 5(5): 447-449]

[收稿日期] 2003-03-26; [修回日期] 2003-06-06

[基金项目] 深圳市科技立项基金(No. 20104128)

[作者简介] 田鸾英(1964-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 新生儿科主任。

[通讯作者] 田鸾英, 深圳市南山区妇幼保健院新生儿科, 邮编: 518052。

Key words: Leptin; Soluble leptin receptor; Cord blood; Fetal; Infant; Growth, development

自从1994年成功克隆肥胖基因以来,人们对其蛋白产物瘦素(leptin)的研究日益广泛,尤其是瘦素在围生期的病理生理作用备受关注。近年来已发现瘦素除参与调节机体能量代谢外,与机体的生长尤其是胎儿的生长发育密切相关。然而大多数研究局限在leptin水平。我们试图从leptin可溶性受体(sOB-R)水平对其与胎儿宫内生长发育的关系及作用机制进行分析和探讨。

1 对象和方法

1.1 对象

选择2002年1月至2002年6月在我院产科住院经阴道自然分娩并除外窒息和先天畸形及母孕期服用过激素类药物的67例足月新生儿为研究对象。根据新生儿出生体重分为小于胎龄儿组(SGA)23例,出生体重1 850~2 820 g,平均体重($2\,424 \pm 336$) g,平均孕周(38.5 ± 1.6)周;适于胎龄儿组(AGA)44例,出生体重2 730~4 000 g,平均体重($3\,422 \pm 391$) g,平均孕周(39.5 ± 1.4)周。

1.2 体格测量

所有新生儿于生后24 h内由专人负责测量出生体重、身长、头围、二头肌、三头肌、肩胛下角及腋前上棘处皮褶厚度(SFT),并设4处皮褶厚度之和为SFT₄,采用Weststrate公式($F\% = 0.8848 \times SFT_4$

+0.022)估测新生儿体脂含量。

1.3 实验方法

1.3.1 标本采集 胎儿娩出后立即取脐静脉血和孕妇静脉血各3 ml,2 000 rPm/min离心15 min,分离血清,置-20℃保存。

1.3.2 leptin及sOB-R检测 采用DSL ELISA人瘦素检测试剂盒和Chemikine ELISA人瘦素受体检测试剂盒,雷勃Multiskan ascent酶标仪检测。瘦素结果用双对数曲线分析,最低检测浓度为0.05 ng/ml,批内CV<6.2%,批间<6.6%。瘦素受体结果用4参数对数曲线分析,批内CV<5.6%,批间<7.4%。

1.4 统计学方法

采用国际通用的SPSS 10.0软件系统进行数据分析。均数比较采用两独立样本的t检验;单因素相关分析采用直线相关分析;多因素分析采用逐步回归的方法。

2 结果

2.1 AGA组和SGA组脐血及母血瘦素及sOB-R的比较

SGA组的脐血可溶性瘦素受体水平高于AGA组,瘦素含量低于AGA组,差异有统计学意义($P < 0.01$);而母血的可溶性瘦素受体水平及瘦素含量两组间差异无显著性($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组间脐血及母血sOB-R和leptin水平的比较

Table 1 Comparison of sOB-R and leptin in cord serum and maternal serum between the SGA and AGA groups

($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	例数	脐血		母血	
		sOB-R	leptin	sOB-R	leptin
SGA组	23	18.24 ± 6.02	6.79 ± 4.59	25.56 ± 10.77	33.80 ± 14.06
AGA组	44	13.80 ± 4.37	16.30 ± 11.62	26.61 ± 9.69	27.01 ± 14.81
t		3.296	4.683	0.387	1.726
P		<0.01	<0.01	>0.05	>0.05

2.2 脐血可溶性瘦素受体水平单因素相关分析

脐血可溶性瘦素受体水平与脐血瘦素水平及出生体重[($3\,112 \pm 623$) g]、体脂含量[(15.22 ± 3.60) %]均呈负相关, r 分别为-0.405, -0.366和-0.356, P 均<0.05;而脐血瘦素水平与出生体重和体脂含量呈正相关, r 为0.495和0.477, P 均<0.05。脐血可溶性瘦素受体水平与母血可溶性瘦

素受体及瘦素水平均无明显相关性(r 为0.058和0.223, P 均>0.05)。

2.3 脐血可溶性瘦素受体水平复合相关分析

以脐血可溶性瘦素受体水平作为因变量,性别、出生体重、身长、体脂含量及脐血瘦素水平作为自变量,进行逐步回归分析,结果自变量中只有脐血瘦素的方程可取,回归方程为: $Y = 17.883 - 0.209X$, F

$= 11.588$, $P < 0.01$, 有统计学意义。

2.4 脐血可溶性瘦素受体水平的性别差异

脐血可溶性瘦素受体水平男婴为 (16.89 ± 4.37) ng/ml, 明显高于女婴 $[(13.95 \pm 5.29)$ ng/ml], $P < 0.05$; 而脐血瘦素水平则是男性低于女性 $[(10.28 \pm 8.28)$ ng/ml vs (15.70 ± 12.11) ng/ml], $P < 0.05$ 。

3 讨论

体脂含量通过中枢-外周环路系统的调节以维持平衡。1994年, Zhang等首次从小鼠中成功克隆了肥胖基因, 并发现它编码的产物瘦素具有调节体重、参与机体物质和能量代谢等广泛的生物学效应, 是下丘脑-垂体-性腺轴的调节激素之一。瘦素主要作用于中枢和外周两个部分, 影响机体的代谢。它与神经内分泌系统之间形成了一个双向闭合环路, 一方面瘦素作用于下丘脑、胰腺、甲状腺和性腺, 另一方面又接受这些神经内分泌器官的负反馈调节, 发挥其调节机体能量代谢的生理功能。

我们的研究结果显示, 脐血瘦素水平与新生儿出生体重及体脂含量均呈正相关, 而且SGA组的瘦素水平显著低于AGA组, 与潘小梅的报道一致^[1], 提示瘦素与胎儿生长发育密切相关。有研究表明, 介导瘦素作用的受体是一种单跨膜的细胞表面受体, 与白细胞介素-2、-6及生长激素、促红细胞生成素等细胞因子受体同源, 广泛分布于子宫、胎盘及胎儿软骨、脂肪组织、心、肺、肾、肝、脉络丛等组织中, 从而影响胎儿的生长发育^[2]。

已知在血液中的瘦素有两种存在方式, 即结合瘦素与游离瘦素。目前文献报道的主要是总瘦素的测定, 而游离瘦素才表现出生物学活性, 可能更具有临床意义。可溶性瘦素受体与瘦素有很强的亲和力, 可能参与了血清中游离瘦素水平的调控。在成人肥胖的研究中, 人们发现血清可溶性瘦素受体随基础代谢率(BMI)增高而下降, 可能反映了由于循环瘦素增加而导致的下丘脑瘦素受体合成的下调, 是导致瘦素抵抗的重要因素^[3,4]。在儿童的研究中亦发现血液中的可溶性瘦素受体水平与年龄、BMI及瘦素呈明显负相关^[5]。我们的结果显示脐血中的可溶性瘦素受体与出生体重、体脂含量及脐血瘦素水平均呈负相关。但在进行了多元逐步回归分析后, 只有与瘦素的负相关关系依然存在, 说明单因素相关分析时存在的可溶性瘦素受体与各指标间的负

相关关系是由于瘦素与各体格指标间存在的正相关关系使然。而且, 我们的研究还显示SGA组的可溶性瘦素受体明显高于AGA组, 提示SGA组有活性的游离瘦素水平可能低于AGA组。因此推测, 可溶性瘦素受体可能通过对血清游离瘦素水平的调节参与对胎儿生长发育的调控作用。我们的结果还发现, 脐血可溶性瘦素受体与母血瘦素及母血可溶性瘦素受体间均无明显相关性, 支持“母体-胎儿两单位”学说。

有报道, 儿童时期女孩的瘦素水平高于男孩^[6], 且一直持续到成年期。在新生儿出生时亦存在这种性别差异^[7]。有人推测这种差异是由于: ①女性对刺激瘦素生成的激素如胰岛素、糖皮质激素或其它未知因子具有更高的敏感性; ②雌激素可直接增加大鼠和人的瘦素生成活性, 并改变长形和短形瘦素同型受体之间的平衡, 从而增加组织对瘦素的敏感性。我们的结果显示, 女性脐血可溶性瘦素受体明显低于男性水平, 故推测可溶性瘦素受体可能通过对瘦素结合的调控影响男女血清瘦素水平, 导致性别的差异。

[参 考 文 献]

- [1] 潘小梅, 唐沂, 李静, 刘晓红, 文飞球. 新生儿血清瘦素水平与生长发育关系研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2003, 5(1): 29-30.
- [2] Christou H, Serdy S, Mantzoros CS. Leptin in relation to growth and developmental processes in the fetus[J]. Semin Reprod Med, 2002, 20(2): 123-130.
- [3] Shimizu H, Shimomura K, Negishi M, Masunaga M, Uehara Y, Sato N, et al. Circulating concentrations of soluble leptin receptor: influence of menstrual cycle and diet therapy[J]. Nutrition, 2002, 18(2): 309-312.
- [4] Van Dielen FM, Van't Veer C, Buurman WA, Greve TW. Leptin and soluble leptin receptor levels in obese and weight-losing individuals[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(4): 1708-1716.
- [5] Lahlou N, Issad T, Lebouc Y, Carel JC, Camoin L, Roger M, et al. Mutations in the human leptin and leptin receptor genes as models of serum leptin receptor regulation[J]. Diabetes, 2002, 51(6): 1980-1985.
- [6] Fors H, Hisafumi M. Serum leptin levels correlate with growth hormone secretion and body fat in children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(10): 3586-3590.
- [7] Maffei C, Moghetti P, Vettor R, Lombardi AM, Vecchini S, Tato L. Leptin concentration in newborns, cord blood: relationship to gender and growth-regulating hormones[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 1999, 23(9): 943-947.

(本文编辑: 俞燕)