

· 儿童保健 ·

肥胖儿童血浆脂联素与肿瘤坏死因子- α 的变化及意义

颜伟健¹, 吴静¹, 莫娟¹, 黄超文², 彭烈武³, 徐丽⁴

(1. 中南大学湘雅医院内分泌科, 湖南 长沙 410008; 2. 湖南省中小学教师继续教育指导中心, 湖南 长沙 410002;
3. 长沙市开福区教育科研培训中心, 湖南 长沙 410005; 4. 湖南一师二附小, 湖南 长沙 410005)

[摘要] 目的 儿童肥胖症与血浆脂联素(ADPN)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的变化密切相关。该文通过分析肥胖儿童血浆ADPN和TNF- α 的变化及其相互关系,探讨儿童肥胖症的发病原因,为儿童肥胖症的预防提供科学依据。**方法** 265名儿童随机分为肥胖组(147人)和正常对照组(118人),分别测定腰围(WC),臀围,腰臀比(WHR),体脂百分比(%BF),收缩压(SBP),舒张压(DBP),甘油三酯(TG),总胆固醇(TC),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),空腹血糖(FBG),空腹胰岛素(FINS),ADPN,TNF- α ,计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),并分析ADPN,TNF- α 与体质量指标、糖脂代谢指标及二者的相关关系。**结果** ①肥胖组儿童ADPN水平低于正常组儿童($P < 0.05$),且与TNF- α ,BMI,WHR,HOMA-IR,%BF,FINS,SBP,TG呈显著负相关(均 $P < 0.05$);②肥胖组儿童TNF- α 水平高于正常组儿童($P < 0.01$),且与BMI,WHR,%BF,FINS,HOMA-IR,TG,SBP呈显著正相关($P < 0.01$),与HDL($P < 0.05$)呈负相关;③多元逐步回归分析显示ADPN,BMI和TNF- α 是影响BF%的主要因素($R^2 = 0.926$),且ADPN和TNF- α 的交互作用有统计学意义。**结论** 肥胖儿童ADPN水平显著下降、TNF- α 水平显著升高,且均是影响儿童体脂的主要因素。ADPN与TNF- α 的交互作用提示二者在机体内可相互影响,共同参与儿童肥胖的形成。

[中国当代儿科杂志,2009,11(1):47-50]

[关键词] 脂联素;肿瘤坏死因子- α ;肥胖症;儿童

[中图分类号] R723.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)01-0047-04

Plasma levels of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in children with obesity

YAN Wei-Jian, WU Jing, MO Juan, HUANG Chao-Wen, PENG Lie-Wu, XU Li. Department of Endocrinology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Wu J, Email: wujing0731@hotmail.com)

Abstract: Objective To examine plasma adiponectin (ADPN) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels and their correlation in children with obesity in order to investigate the roles of both in the development of childhood obesity. **Methods** One hundred and forty-seven children with obesity and 118 normal children who were randomly sampled from five primary schools from the Kaifu District in Changsha were enrolled. Physical shape indexes, including height, weight, waist circumference, hip circumference, and waist to hip ratio (WHR) were measured. Body mass index (BMI) was calculated. Blood pressure was measured. Percentage of body fat (%BF) was measured with dual energy X-ray absorptiometry. Plasmal levels of ADPN and TNF- α were detected using ABC-ELISA. Blood concentrations of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) were measured by automatic biochemistry analyzer. Fasting blood glucose level was measured by glucose oxidase method. Fasting blood insulin level was assayed by radioimmunity. Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was performed. **Results** Plasma ADPN levels in obese children significantly decreased compared with those in normal children (8.12 ± 2.54 mg/L vs 12.22 ± 4.68 mg/L; $P < 0.05$), and had a negative correlation with plasma TNF- α levels, BMI, WHR and HOMA-IR ($P < 0.01$), and with %BF, fasting insulin, systolic blood pressure and TG ($P < 0.05$). Plasma TNF- α levels in obese children significantly increased compared to normal children (171.38 ± 34.33 ng/L vs 91.07 ± 21.60 ng/L; $P < 0.01$) and positively correlated with BMI, WHR, %BF, fasting insulin, HOMA-IR, TG and systolic blood pressure ($P < 0.01$), and negatively with HDL ($P < 0.05$). Multiple stepwise regression analysis showed that ADPN, BMI and TNF- α were main influential factors for %BF ($R^2 = 0.926$, $P < 0.01$). There was a significant interaction between ADPN and TNF- α ($P < 0.05$). **Conclusions** Plasma ADPN levels decreased and plasma TNF- α levels increased in children with obesity and both were main influential factors for %BF in children. There was an

[收稿日期]2008-03-17;[修回日期]2008-05-05

[基金项目]湖南省教育科学规划课题(重点),编号(XJK03AJ006)。

[作者简介]颜伟健,男,硕士研究生,医师。主攻方向:糖尿病和肥胖。

[通讯作者]吴静,女,副教授,中南大学湘雅医院内分泌科,邮编:410008。

interaction between ADPN and TNF- α , suggesting that they both participate in the development of childhood obesity.
[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (1):47-50]

Key words: Adiponectin; Tumor necrosis factor-alpha; Obesity; Child

我国儿童单纯性肥胖症的发生率逐年上升,不仅严重危害青少年的健康,而且是成人代谢综合征、动脉粥样硬化、2 型糖尿病的重要危险因素^[1~3]。脂联素(adiponectin, ADPN)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)都是由脂肪组织分泌的细胞因子,在机体内具有广泛的生物学作用。已有研究表明,血浆 ADPN 在肥胖儿童中下降^[4],TNF- α 在肥胖儿童中升高^[5]。在对二者的联合研究中,已在小鼠中证实脂联素可拮抗 TNF- α 的表达^[6],在成人中研究,大多数研究表明脂联素水平与 TNF- α 水平呈负相关,可相互抑制表达^[7,8]。但对脂联素和 TNF- α 水平在肥胖儿童中的关系的报道甚少。本研究通过测定肥胖儿童血浆 ADPN 和 TNF- α 变化及其与体脂、糖脂代谢的关系,探讨二者在儿童肥胖症发病中的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机抽取长沙市开福区小学 6~13 岁的单纯性肥胖儿童 147 名(男 81 人,女 66 人),肥胖标准按“中国学龄儿童青少年超重、肥胖体重指数值筛查分类标准”^[9]。另在相同学校选取性别、年龄匹配的正常对照组 118 例(男 65 例,女 53 例),所有受试者入选前均由其家长签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 体质量指标和血压检测 由经过培训的专业人员按照统一的方法对学生的身高和体重各测量 1 次,身高精确至 0.1 cm,体重精确至 0.1 kg,计算各研究对象的体重指数(body mass index, BMI) = 体重(kg)/身高(m)²。腰围(waist circumference, WC)取腋中线髂骨上缘与第十二肋骨下缘连线的中点,沿水平方向绕腹部一周,在正常呼气末测量,读数准确至 0.1 cm。臀围(hip circumference, HC)测量在股骨粗隆水平面上,读数准确至 0.1 cm。腰臀比(waist to hip ratio, WHR) = 腰围(WC)/臀围(HC)。血压测定在受试儿童充分休息 30 min 后,用水银台式血压计测量坐位右臂血压(袖带的长度与儿童臂围相符),标准测量收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP),每例测 2~3 次,取均值。

1.2.2 体脂含量检测 采用美国 Lunar 公司的 DPX-IQ 型双能 X 线骨密度仪(DEXA)测量体脂百分比(percentage of body fat, % BF),测定时要求研究对象只穿贴身衣裤,摘下任何含金属的物件。

1.2.3 血脂、血糖、胰岛素测定 甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)采用德国罗氏 Roche Modular 2P + E 全自动生化分析仪检测;空腹血糖(FBG)用葡萄糖氧化酶法。空腹胰岛素(FINS)采用放射免疫法测定(北京北方生物技术研究提供药盒),计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FBG $\times$ FINS/22.5。

1.2.4 脂联素与肿瘤坏死因子测定 采用链霉亲和素生物素-酶联免疫吸附试验方法(ABC-ELISA)测定,试剂盒为 R&D. US 公司提供,两试剂盒批内变异均 <10%,批间变异均 <15%。

1.2.5 统计学处理 用 SPSS13.0 进行统计学分析,实验数据中计量资料均用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较,经方差齐性检验后,采用独立样本的 *t* 检验;两因素相互关系用直线相关分析和多元逐步回归分析。*P* < 0.05 为差异有显著性意义。分析中 HOMA-IR 值非正态分布取自然对数改善正态化后再进行统计分析。

2 结果

2.1 肥胖儿童组与对照组体质量指标比较 肥胖组儿童身高,体重,BMI,WC,WHR,% BF 均高于正常组,差异有显著性(*P* < 0.01),(表 1)。

2.2 肥胖组与正常组糖脂代谢指标比较 肥胖组儿童 FINS,HOMA-IR,TG,LDL-C 均高于正常组,HDL-C 低于正常组,统计学意义显著(*P* < 0.01);FPG 与 TC 两组比较无显著性意义(表 2)。

2.3 肥胖组与正常组 ADPN 和 TNF- α 水平及血压比较 肥胖组儿童 ADPN 水平低于正常组,差异有显著性意义(*P* < 0.05);肥胖组儿童 TNF- α 水平,SBP 高于正常组,差异具有显著性(*P* < 0.01);两组 DBP 比较差异无显著性意义(表 3)。

2.4 ADPN 与各指标间直线相关性分析 脂联素与 TNF- α ,BMI,WHR,HOMA-IR 呈明显

负相关,差异有显著性($P < 0.01$),与% BF, FINS, TG, SBP 呈负相关($P < 0.05$),与 HDL-C, LDL-C 无明显相关性(表4)。

2.5 TNF-α 与各参数进行直线相关分析

TNF-α 与 BMI, WHR, % BF, FINS, HOMA-IR, TG, LDL-C, SBP 呈显著正相关($P < 0.05$),与 HDL-C 呈显著负相关($P < 0.05$),(表5)。

2.6 多元逐步回归分析

以 % BF 为 应 变 量,以 ADPN, TNF-α, BMI, WHR, FBG, FINS, HOMA-IR, TG, HDL-C, LDL-C 为自变量进行多元逐步回归分析,自变量检验水准设定为 $\alpha_{入} = 0.05, \alpha_{出} = 0.10$,最终进入回归方程的自

变量为 ADPN, TNF-α, BMI,回归方程为 $Y = 15.836 - 1.620ADPN + 1.115BMI + 0.041TNF-\alpha$ 。模型的回归系数为 $R = 0.962$,决定系数 $R^2 = 0.926$,调整后的决定系数 adjusted $R^2 = 0.920$,模型经方差分析检验差异有显著性意义($F = 149.728, P < 0.01$)。回归方程显示对% BF 影响大小的顺序依次为 ADPN, BMI, TNF-α(表6)。进一步分析 ADPN 和 TNF-α 之间的交互作用,定义新变量 $A = ADPN \times TNF-\alpha$,建立方程 $Y = 19.195 - 2.038ADPN - 0.06 TNF-\alpha + 1.226BMI + 0.04A$,经检验($F = 115.591, P < 0.01$)二者交互作用有显著性意义,经检验 A (Beta = 0.283, $P < 0.05$)。

表 1 两组体质量指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(男/女)	身高(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	WC(cm)	WHR(cm)	% BF
正常组	118(65/53)	133.84 ± 11.32	31.87 ± 6.09	17.07 ± 1.73	58.14 ± 6.98	0.79 ± 0.05	20.21 ± 5.43
肥胖组	147(81/66)	141.82 ± 11.51 ^a	49.55 ± 11.47 ^a	24.26 ± 2.39 ^a	81.86 ± 9.14 ^a	0.89 ± 0.05 ^a	37.93 ± 4.48 ^a

a 与正常组比较, $P < 0.01$

表 2 两组糖脂代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(男/女)	FPG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HOMA-IR	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
正常组	118(65/53)	4.93 ± 0.36	8.47 ± 2.72	0.77 ± 0.33	0.90 ± 0.37	3.86 ± 0.46	1.52 ± 0.30	1.92 ± 0.44
肥胖组	147(81/66)	5.01 ± 0.34	15.73 ± 6.11 ^a	1.48 ± 0.40 ^a	1.21 ± 0.45 ^a	3.97 ± 0.45	1.27 ± 0.25 ^a	2.18 ± 0.47 ^a

a: 与正常组比较, $P < 0.01$

表 3 两组 ADPN、TNF-α 水平及血压比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(男/女)	ADPN(mg/L)	TNF-α(ng/L)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
正常组	118(65/53)	12.22 ± 4.68	91.07 ± 21.60	89.6 ± 9.3	64.7 ± 6.2
肥胖组	147(81/66)	8.12 ± 2.54 ^a	171.38 ± 34.33 ^b	101.8 ± 10.0 ^b	66.2 ± 6.8

a: 与正常组比较, $P < 0.05$; b: $P < 0.01$

表 4 脂联素与各参数相关性分析 ($\bar{x} \pm s$)

指标	TNF-α	BMI	WHR	% BF	FINS	HOMA-IR	TG	HDL-C	LDL-C	SBP
r 值	-0.49	-0.49	-0.45	-0.35	-0.35	-0.37	-0.31	0.26	-0.26	-0.376
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

表 5 TNF-α 与各参数进行直线相关分析

指标	BMI	WHR	% BF	FINS	HOMA-IR	TG	HDL-C	LDL-C	SBP
r 值	0.80	0.54	0.63	0.48	0.50	0.52	-0.39	0.38	0.54
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01

表 6 儿童 %BF 影响因素的多元线性回归分析

	ADPN	BMI	TNF-α
Beta 值	-0.562	0.404	0.166
t 值	-9.462	4.26	2.048
P 值	0.000	0.000	0.04

3 讨论

脂联素是脂肪细胞分泌的一种保护性细胞因子,具有拮抗胰岛素抵抗、改善糖耐量及抗炎等作用。本研究显示,肥胖儿童脂联素水平低于正常儿

童,并发现脂联素浓度与BMI、腰臀比和%BF成明显负相关;Reinehr等^[10]对肥胖青少年体重减轻后发现,脂联素水平相应提高,胰岛素抵抗出现下降,提示脂联素是脂肪和糖代谢中的重要调节因子。尽管本实验肥胖儿童中未发现血糖异常,但显示肥胖组儿童FINS和HOMA-IR高于正常组($P<0.01$),并存在胰岛素抵抗现象;本研究发现脂联素浓度与HOMA-IR及FINS呈负相关,提示脂联素可改善胰岛素抵抗。脂联素可通过增加脂肪酸转运蛋白-1和5-AMP活化蛋白激酶磷酸化活化等促进骨骼肌和肝脏中脂肪酸氧化,减少血清中游离脂肪酸^[11,12]。

肿瘤坏死因子- α 是一种重要致炎因子,主要由巨噬细胞分泌,脂肪细胞及前脂肪细胞均可分泌TNF- α ,肥胖者脂肪组织中巨噬细胞数量明显增多,脂肪细胞及前脂肪细胞数目与体积都上升,导致TNF- α 分泌旺盛。本研究显示肥胖儿童TNF- α 水平明显高于正常儿童,TNF- α 与BMI、腰臀比及BF%成正相关,同文献报道一致^[13,14]。Halle等^[5]发现,虽然肥胖儿童中的TNF- α 水平比非肥胖者高,但肥胖儿童中体能高的比体能低的TNF- α 浓度要低,认为单纯性肥胖儿童仅处于一种低水平的炎症状态,TNF- α 是一种保护性反应机制,其可诱导前脂肪细胞和脂肪细胞的凋亡^[15]。本研究直线相关分析,TNF- α 与FINS,BG,HOMA-IR成正相关,说明TNF- α 与胰岛素抵抗有关,TNF- α 引起胰岛素抵抗机制与TNF- α 抑制过氧化物酶增植物激活受体- γ (PPAR- γ)、葡萄糖转运因子-4的功能和腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMPK)的活性,上调核因子- κ B(NF- κ B)功能有关^[16]。

脂联素和肿瘤坏死因子在肥胖个体内的生理作用相互拮抗。本研究脂联素和TNF- α 呈现负性相关,以体脂为应变量的多元逐步回归分析两者均可引入方程,且有交互作用,提示二者在机体内相互影响表达,共同参与肥胖的形成。Maeda等^[17]在肥胖大鼠中发现脂联素mRNA表达及脂联素水平都较低,而TNF- α mRNA表达和TNF- α 水平较高,认为TNF- α 可通过抑制过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR γ)活性介导脂联素基因启动子的功能,而影响脂联素mRNA的表达。

[参 考 文 献]

(本文编辑:吉耕中)

[1] 郑云郎. 儿童肥胖的危害及应对措施[J]. 中国健康教育,

2004, 20(11):1054-1056.

[2] 肖云武,黄雪梅,邓映霞,龙辉,成放群,翦辉,等. 儿童肥胖与C反应蛋白瘦素胰岛素敏感指数的相关性研究[J]. 中国当代儿科杂志,2006,8(1):24-26.

[3] 张斌,陈忠,姚顺芳,胡秀芳,王宏伟. 促酰化蛋白水平与儿童肥胖的关系[J]. 中国当代儿科杂志,2004,6(4):291-293.

[4] Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tatananni PA. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(10):4652-4656.

[5] Halle M, Korsten-Reck U, Wolfarth B, Berg A. Low-grade systemic inflammation in overweight children: impact of physical fitness[J]. Exerc Immunol Rev, 2004, 10:66-74.

[6] Zhao T, Hou M, Xia M, Wang Q, Zhu H, Xiao Y, et al. Globular adiponectin decreases leptin-induced tumor necrosis factor-alpha expression by murine macrophages: involvement of cAMP-PKA and MAPK pathways[J]. Cell Immunol, 2005, 238(1):19-30.

[7] Hector J, Schwarzlöh B, Goehring J, Strate TG, Hess UF, Deuretzbacher G, et al. TNF-alpha alters visfatin and adiponectin levels in human fat[J]. Horm Metab Res, 2007, 39(4):250-255.

[8] Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression[J]. Diabetes, 2003, 52(7):1779-1785.

[9] 中国肥胖问题工作组. 中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数值分类标准[J]. 中国流行病学杂志, 2004, 25(2):97-102.

[10] Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(8):3790-3794.

[11] Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans [J]. Diabetes, 2002, 51(6):1884-1888.

[12] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase[J]. Nature Med, 2002, 8(11):1288-1295.

[13] Moon YS, Kim DH, Song DK. Serum tumor necrosis factor alpha levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents[J]. Metabolism, 2004, 53(7):863-867.

[14] 倪世宁,王大为,顾英霞,刘倩琦,朱子阳,沈金培,等. 单纯性肥胖儿童胰岛素抵抗与肿瘤坏死因子- α 的关系[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(8):469-470.

[15] Prins JB, Niesler CU. Tumor necrosis factor-alpha induces apoptosis of human adipose cells[J]. Diabetes, 1997, 46(12):1939-1944.

[16] Cawthorn WP, Sethi JK. TNF- α and adipocyte biology[J]. FEBS Lett, 2007, 51(11):1-15.

[17] Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein [J]. Diabetes, 2001, 50(9):2094-2099.