

CD40-CD40L系统与儿童肥胖的相关性

李桔^{1,2} 许君^{1,3} 邹朝春¹ 顾金爱² 顾华莲²

(1. 浙江大学医学院附属儿童医院, 浙江 杭州 310051; 2. 绍兴市上虞人民医院, 浙江 绍兴 312300;
3. 杭州市儿童医院, 浙江 杭州 310000)

[摘要] **目的** 探讨CD40-CD40L系统与儿童肥胖的相关性。**方法** 选取肥胖儿童76例为肥胖组,同时选取体重指数(BMI)正常的74例儿童为对照组。比较两组儿童形态学指标和生化指标,以及血清CD40和CD40L水平,并采用偏相关分析和多元线性回归分析研究肥胖组儿童CD40和CD40L与其他临床指标的相关性。**结果** 肥胖组BMI、腰围/身高之比、收缩压、舒张压、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿酸、三酰甘油、载脂蛋白B、空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、血小板计数、CD40L及平均颈动脉内膜中层厚度均高于对照组($P<0.05$),而高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白A1均低于对照组($P<0.05$)。以年龄和性别为控制因素,偏相关分析显示,CD40L与身高、体重、BMI、舒张压、胆汁酸、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白B及血小板计数呈正相关($P<0.05$);CD40与腰围/身高之比和血小板计数呈正相关($P<0.05$)。多元线性回归分析显示,ALT、AST、总胆固醇、血小板计数是CD40L水平的独立影响因素($R^2=0.266$, $P<0.05$)。**结论** CD40-CD40L系统与肥胖及肥胖相关的血脂紊乱和高血压密切相关,CD40和CD40L可能成为代谢综合征早期预警的新指标,为相关慢性病的防治提供新思路。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(3): 251-256]

[关键词] 肥胖; CD40; CD40L; 儿童

Association between CD40-CD40L system and obesity in children

LI Ju, XU Jun, ZOU Chao-Chun, GU Jin-Ai, GU Hua-Lian. Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310051, China (Zou C-C, Email: zcc14@zju.edu.cn)

Abstract: Objective To study the association between CD40-CD40L system and obesity in children. **Methods** A total of 76 obese children were enrolled as the obese group, and 74 healthy children with normal body mass index (BMI) were enrolled as the control group. The two groups were compared in terms of morphological indices, biochemical parameters, and serum levels of CD40 and CD40L. Partial correlation analysis and multivariate linear regression analysis were performed to investigate the correlation of CD40 and CD40L with other clinical indices. **Results** Compared with the control group, the obese group had significantly higher BMI, waist circumference/height ratio, systolic pressure, diastolic pressure, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), uric acid, triglyceride, apolipoprotein B, fasting blood glucose, fasting insulin, glycosylated hemoglobin, platelet count, CD40L, and mean carotid intima-media thickness ($P<0.05$), but significantly lower high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1 ($P<0.05$). With age and sex as the control factors, the partial correlation analysis showed that CD40L was positively correlated with height, weight, BMI, diastolic pressure, bile acid, triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and platelet count ($P<0.05$). CD40 was positively correlated with waist circumference/height ratio and platelet count ($P<0.05$). The multivariate linear regression analysis showed that ALT, AST, total cholesterol, and platelet count were the dependent factors influencing the level of CD40L ($R^2=0.266$, $P<0.05$). **Conclusions** CD40-CD40L system is closely associated with obesity and related hyperlipidemia and hypertension. CD40 and CD40L may be used as new indicators for early warning of metabolic syndrome and provide new ideas for the prevention and treatment of related chronic diseases.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(3): 251-256]

Key words: Obesity; CD40; CD40L; Child

[收稿日期] 2019-09-06; [接受日期] 2020-02-15

[基金项目] 国家自然科学基金(81670786); 浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目; 浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY556)。

[作者简介] 李桔, 女, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 邹朝春, 男, 主任医师。Email: zcc14@zju.edu.cn。

我国近期流行病学调查显示, 7~16岁城市中小学生超重的患病率高达19.9%, 而肥胖的患病率则高达8.9%, 其中28.8%的肥胖儿童合并有代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)^[1]。肥胖症和其高血压、高尿酸血症、MetS和心理问题等并发症严重影响儿童的生活质量^[2-6]。已有不少报道显示白细胞分化抗原40(cluster of differentiation 40, CD40)及其配体(CD40 ligand, CD40L)系统与成人心脑血管疾病^[7-8]和糖尿病^[9]等多种成年慢性病密切相关, 在它们的发生发展和预后评价中起到了相当重要的作用。本研究旨在通过测量肥胖儿童形态学指标、血生化指标, 以及血CD40和CD40L水平, 探讨CD40-CD40L系统与儿童肥胖的相关性, 为儿童肥胖和并发症的早期预警和防治提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究选取2016年8~11月期间, 在浙江大学医学院附属儿童医院内分泌科就诊的肥胖儿童76例为肥胖组, 其中男54例, 女22例, 年龄9~13岁, 平均年龄 11.0 ± 1.9 岁。另选取同期来该院体检的体重指数(BMI)正常的儿童74例为对照组, 其中男16例, 女58例, 年龄7~10岁, 平均年龄 8.4 ± 1.4 岁。

肥胖的诊断标准: BMI在中国同性别、同年龄儿童的第95百分位以上^[10]。

排除标准: (1)其他内分泌疾病或药物导致的继发性肥胖儿童; (2)合并急慢性感染性疾病、慢性肝肾疾病以及免疫功能缺陷者。

本研究获浙江大学医学院附属儿童医院伦理委员会批准, 所有研究对象的监护人均知情同意。

1.2 人体形态学参数测量

由经过培训的专业护士严格按照要求测量受试者的身高、体重和腰围, 并计算BMI和腰围/身高之比(W/H)。所有项目均在清晨空腹状态下测量。

1.3 生化指标检测

所有受试对象均隔夜禁食10~12h, 于次日清晨抽取静脉血5mL, 检测血常规、性激素、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FI)、糖化血红蛋白

(HbA1c)、三酰甘油(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)、脂蛋白A(LpA)、载脂蛋白(Apo)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、胆汁酸(BA)和尿酸(UA)等。以上所有指标的检测均由浙江大学医学院附属儿童医院实验检验中心完成。

FI的检测采用ADVIA Centaur XP全自动化学发光仪(西门子公司试剂盒)。FBG、TG、HDL-C、LDL-C、LpA、ALT和AST的检测采用日立7600全自动生化分析仪(安徽伊普诺康生物技术有限公司试剂盒)。TC、Apo和UA的测定亦采用日立7600全自动生化分析仪, 分别采用宁波赛克生物技术有限公司试剂盒、绍兴美迪康生物技术有限公司试剂盒、日本和光纯药工业株式会社试剂盒检测。

1.4 CD40和CD40L检测

利用空腹血清, 采用ELISA方法(德国拜耳公司的试剂盒), 参照使用说明书, 使用CBA软件根据获取的数据绘制标准曲线, 计算样本中CD40和CD40L含量。

1.5 颈动脉中层厚度的测量

由同一名经验丰富的专业技术人员采用高分辨B超监测仪(飞利浦HD7)的10MHz探头测量左、右颈总动脉血管内膜内表面到中层外表面间的距离。于颈总动脉颈膨大近心端1cm处及颈内动脉近段1~2cm处测量后壁颈动脉内膜中层厚度(IMT), 每侧测定3次, 取平均值, 分别计算颈总动脉和颈内动脉IMT的平均值。

1.6 统计学分析

采用SPSS 11.5软件进行统计学处理与分析。正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布计量资料以中位数(范围)表示, 组间比较采用Mann-Whitney秩和检验; 计数资料以例数和百分率(%)表示, 组间比较采用卡方检验。部分非正态分布计量资料经常用对数或自然对数转换后服从正态分布, 采用独立样本 t 检验。采用偏相关分析和多元线性回归分析研究肥胖组CD40和CD40L与其他临床指标的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般体格测量等资料的比较

肥胖组与对照组两组间性别、年龄、出生体重、身高及体重的比较差异有统计学意义（均 $P < 0.001$ ）；肥胖组 BMI、W/H、收缩压（SBP）及舒张压（DBP）均高于对照组，差异有统计学意义（均 $P < 0.001$ ）。见表 1。

表 1 两组一般资料的比较

指标	对照组 (n=74)	肥胖组 (n=76)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
男/女(例)	16/58	54/22	36.808	<0.001
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	8.4 $\pm$ 1.4	11.1 $\pm$ 1.9	10.121	<0.001
出生体重($\bar{x} \pm s$, kg)	3.1 $\pm$ 0.5	3.5 $\pm$ 0.7	6.946	<0.001
身高($\bar{x} \pm s$, cm)	131 $\pm$ 8	150 $\pm$ 14	10.320	<0.001
体重($\bar{x} \pm s$, kg)	28 $\pm$ 5	65 $\pm$ 17	18.538	<0.001
BMI($\bar{x} \pm s$)	16.3 $\pm$ 1.7	28.3 $\pm$ 3.0	27.919	<0.001
W/H	0.85 $\pm$ 0.06	0.95 $\pm$ 0.07	8.875	<0.001
SBP [中位数(范围), mm Hg]	100 (90~110)	120 (110~125)	4.270	<0.001
DBP [中位数(范围), mm Hg]	60 (60~70)	75 (70~80)	5.755	<0.001

注：[BMI] 体重指数；[W/H] 腰围/身高之比；[SBP] 收缩压；[DBP] 舒张压。

2.2 两组血生化指标、CD40、CD40L 及 IMT 检测结果的比较

肥胖组 ALT、AST、UA、TG、Apo B、HbA1c、FBG、FI、血小板（PLT）计数、CD40L、IMT 均高于对照组，差异有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）；而 HDL-C 和 Apo A1 则低于对照组，差异有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。见表 2。

2.3 肥胖儿童 CD40 和 CD40L 与基础指标及生化指标的相关性

以肥胖儿童年龄和性别为控制因素，行偏相关统计分析，显示 CD40L 与身高、体重、BMI、DBP、BA、TG、TC、LDL-C、Apo B 及 PLT 计数呈正相关（ $P < 0.05$ ）；CD40 与 W/H 和 PLT 计数呈正相关（ $P < 0.05$ ），与其余各指标无明显相关性（ $P > 0.05$ ）。见表 3。

2.4 肥胖儿童 CD40 和 CD40L 与其他指标的多元线性回归分析

将 CD40 水平作为因变量，上述单因素分析中有统计学意义的变量作为自变量建立多元线性回归模型，结果提示回归方程无统计学意义（ $R^2=0.171$ ， $P=0.073$ ）。

将 CD40L 作为因变量，上述单因素分析中有统计学意义的变量作为自变量建立多元线性回归模型（ $R^2=0.266$ ， $P < 0.05$ ）。结果显示，ALT、AST、TC、PLT 计数是 CD40L 的独立影响因素（ $P < 0.05$ ），见表 4。

表 2 肥胖组与对照组血生化指标、CD40、CD40L 及 IMT 的比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

指标	对照组 (n=74)	肥胖组 (n=76)	t 值	P 值
ln(ALT)(U/L)	2.5 $\pm$ 0.4	3.5 $\pm$ 0.8	10.206	<0.001
ln(AST)(U/L)	3.26 $\pm$ 0.17	3.43 $\pm$ 0.57	2.532	0.013
BA(μ mol/L)	3.5 $\pm$ 2.7	3.8 $\pm$ 3.2	0.602	0.548
UA(μ mol/L)	269 $\pm$ 65	391 $\pm$ 111	8.249	<0.001
ln10(TG)(mmol/L)	2.2 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.5	4.619	<0.001
TC(mmol/L)	4.0 $\pm$ 0.7	4.2 $\pm$ 1.0	1.680	0.095
ln(LpA)(mmol/L)	4.7 $\pm$ 1.1	4.6 $\pm$ 0.8	0.998	0.320
HDL-C(mmol/L)	1.61 $\pm$ 0.31	1.33 $\pm$ 0.23	6.341	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.7 $\pm$ 0.5	2.7 $\pm$ 0.6	0.756	0.451
Apo A1(mg/dL)	152 $\pm$ 63	133 $\pm$ 19	2.569	0.011
Apo B(mg/dL)	63 $\pm$ 14	71 $\pm$ 19	2.997	0.003
HbA1c (%)	6.0 $\pm$ 0.4	6.4 $\pm$ 0.6	3.837	<0.001
FBG(mmol/L)	5.2 $\pm$ 0.5	5.5 $\pm$ 0.8	2.289	0.023
FI(mIU/L)	9 $\pm$ 5	22 $\pm$ 12	9.409	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	285 $\pm$ 55	318 $\pm$ 71	3.214	0.002
CD40(pg/mL)	3.5 $\pm$ 0.7	3.8 $\pm$ 0.8	1.741	0.084
CD40L(ng/mL)	2.6 $\pm$ 0.3	2.7 $\pm$ 0.3	2.520	0.013
IMT(cm)	0.051 $\pm$ 0.007	0.060 $\pm$ 0.010	6.233	<0.001

注：[ln(ALT)] 丙氨酸氨基转移酶（对数转换）；[ln(AST)] 天门冬氨酸氨基转移酶（对数转换）；[BA] 胆汁酸；[UA] 尿酸；[ln10(TG)] 三酰甘油（对数转换）；[TC] 总胆固醇；[ln(LpA)] 脂蛋白 A（对数转换）；[HDL-C] 高密度脂蛋白胆固醇；[LDL-C] 低密度脂蛋白胆固醇；[Apo A1] 载脂蛋白 A1；[Apo B] 载脂蛋白 B；[HbA1c] 糖化血红蛋白；[FBG] 空腹血糖；[FI] 空腹胰岛素；[PLT] 血小板；[IMT] 颈动脉内膜中层厚度。

表 3 CD40、CD40L、IMT 与基础指标及生化指标的相关性

指标	ln(CD40)		ln(CD40L)	
	r 值	P 值	r 值	P 值
身高	-0.002	0.983	0.174	0.033
体重	0.110	0.179	0.213	0.009
BMI	0.144	0.079	0.216	0.008
W/H	0.198	0.015	0.106	0.197
SBP	-0.014	0.860	0.111	0.176
DBP	0.003	0.972	0.187	0.022
ALT	0.140	0.087	0.157	0.055
AST	0.133	0.105	0.067	0.413
BA	0.019	0.817	0.192	0.019
ln(UA)	0.029	0.724	0.153	0.061
TG	-0.039	0.635	0.172	0.036
TC	0.078	0.344	0.237	0.004
LpA	-0.096	0.244	0.011	0.896
HDL-C	-0.082	0.320	-0.094	0.250
LDL-C	0.027	0.743	0.179	0.027
Apo A1	-0.085	0.301	-0.049	0.553
Apo B	0.099	0.230	0.265	0.001
HbA1c	-0.003	0.970	0.044	0.591
PLT	0.182	0.026	0.321	<0.001

注: [ln(CD40)]CD40 (对数转换); [ln(CD40L)]CD40 配体 (对数转换); [BMI] 体重指数; [W/H] 腰围/身高之比; [SBP] 收缩压; [DBP] 舒张压; [ALT] 丙氨酸氨基转移酶; [AST] 天门冬氨酸氨基转移酶; [BA] 胆汁酸; [ln(UA)] 尿酸 (对数转换); [TG] 三酰甘油; [TC] 总胆固醇; [LpA] 脂蛋白 A; [HDL-C] 高密度脂蛋白胆固醇; [LDL-C] 低密度脂蛋白胆固醇; [Apo A1] 载脂蛋白 A1; [Apo B] 载脂蛋白 B; [HbA1c] 糖化血红蛋白; [PLT] 血小板。

表 4 CD40L 多元线性回归分析结果

指标	回归系数	标准误差	t 值	P 值	95%CI
常量	8.863	9.128	0.971	0.333	
ALT	0.058	0.023	2.556	0.012	0.124~8.045
AST	-0.091	0.036	-2.497	0.014	0.143~6.970
TC	1.317	0.492	2.677	0.008	0.588~1.700
PLT	0.023	0.006	3.799	<0.001	0.758~1.319

注: [ALT] 丙氨酸氨基转移酶; [AST] 天门冬氨酸氨基转移酶; [TC] 总胆固醇; [PLT] 血小板。

3 讨论

肥胖尤其是中心性肥胖可引起很多心血管疾病危险因素聚集, 包括高血压、脂质紊乱、糖耐量异常、2 型糖尿病等, 临床称为 MetS。MetS 在儿童和青少年中发病率有逐年增高的趋势, 在

普通儿科人群中约为 3%~6%, 在肥胖儿童中高达 20%~40%, 这与以相同标准定义 MetS 的国外肥胖儿童和青少年的发病情况类似^[11]。同时有研究证实, 成人冠状动脉粥样硬化性心脏病 (简称冠心病) 的危险因素及其病理过程在儿童时期就已存在^[12-13], 而且引起成人 MetS 的风险因素在肥胖儿童 7 岁时呈 4 倍增长^[14]。近年有研究认为这组疾病的共同病理生理基础是胰岛素抵抗和脂代谢紊乱, 是一个慢性亚临床炎症过程, 其中炎症递质 CD40-CD40L 系统参与其发生和发展^[15-16]。

本研究发现肥胖组 BMI、W/H、SBP、DBP、ALT、AST、UA、TG、Apo B、HbA1c、FI、FBG、PLT、CD40L 及 IMT 均高于对照组, 提示儿童及青少年肥胖可能已经引起高血压、高尿酸、脂质紊乱、糖代谢紊乱等 MetS 的早期表现及动脉粥样硬化早期病变。本研究在选取患儿入组时, 因就诊病例数量有限, 且部分知情同意受阻, 从而造成两组年龄和性别存在差异。为避免其所导致的混杂影响, 本研究进一步行偏相关分析, 发现 CD40 水平与 W/H 和 PLT 计数呈正相关; CD40L 水平与身高、体重、BMI、DBP、BA、TG、TC、LDL-C、Apo B、PLT 计数呈正相关。这表明 CD40-CD40L 系统与肥胖、高血压、高脂血症、血管病变等有密切的关系。尤其 CD40L 的升高, 对诊断高脂血症、高尿酸及脂肪肝等有一定的意义。本研究再进一步行多元线性回归分析, 显示 ALT、AST、TC、PLT 计数是 CD40L 水平的独立影响因素。以上结果提示 CD40-CD40L 系统与高脂血症、肝功能异常及 PLT 相关的血管病变等可能存在相关。另外, 多元线性回归分析未提示年龄和性别为 CD40 和 CD40L 的主要影响因素, 提示两组年龄和性别差异存在统计学意义不是其混杂因素。

本研究发现肥胖组 CD40L 水平高于对照组。目前已有少量关于 CD40-CD40L 系统与中心性肥胖相关性的报道^[17-18]。Nehete 等^[9]研究发现, 肥胖患者血清可溶性 CD40 配体 (sCD40L) 比超重及正常体重者高。Filozof 等^[19]发现腹型肥胖患者体重减轻后血清 sCD40L 水平明显降低。Scherthaner 等^[20]报道, 病态肥胖患者行减肥手术后血 sCD40L 水平明显降低, 且与之相关的胰岛素抵抗和慢性炎症也有所改善。这些结果均表明 CD40-CD40L 系统与中心性肥胖关系密切。Poggi 等^[21]研究发现在人脂肪细胞 CD40L 作用下, 激活 MAPK 并诱导

I κ B 蛋白降解,从而激活和促进 NF- κ B 的核易位,提示 sCD40L 或 T 淋巴细胞表达 CD40L 的增加可能与这些因子在肥胖中的活性升高有关。也有观点认为肥胖导致过多的脂肪组织生成更多的细胞因子,如 IL-6 等,或使得活化的 PLT 数量增多^[7],从而产生 sCD40L 增多,进而导致慢性炎症等。这可间接解释肥胖患者心血管疾病高风险可能与其增高的 sCD40L 水平有关^[11]。在相关机制研究方面,Chatzigeorgiou 等^[22]提出 MHC-II (+) 细胞中的 CD40-TRAF 2/3/5 信号通路对肥胖相关的脂肪组织炎症和代谢并发症有保护作用,而 MHC-II (+) 细胞中 CD40-TRAF6 相互作用则加重了这些并发症。然而迄今关于儿童的报道很少。Desideri 等^[23]报道,肥胖儿童已存在早期的内皮细胞和 PLT 的活化及脂质过氧化的增加,且 sCD40L 与超敏 CRP 呈正相关,提示 sCD40L 可能与儿童血管内皮细胞损伤炎症反应相关,但肥胖儿童的 CD40L 与胰岛素抵抗无显著相关。Amati 等^[24]研究也发现肥胖儿童的血清细胞因子(包括 sCD40L)较正常对照组儿童高,可能提示肥胖儿童存在低度慢性炎症;但给予肥胖儿童低热量饮食,血清细胞因子与基线值比较无任何显著变化。本研究显示肥胖组儿童 CD40L 水平较对照组显著升高,也支持上述观点。然而多元线性回归分析未提示 BMI 及 W/H 等为 CD40-CD40L 系统的独立影响因素。这可能与未对肥胖组严重程度进行分度分析,且样本量太少等因素有关,尚待进一步研究。

在脂代谢方面,本研究发现 CD40 和 CD40L 与高血脂呈一定正相关。多元线性回归分析亦提示 TC 为 CD40L 的独立影响因素。结合国外研究报道^[25-27],肥胖和异常脂蛋白血症者 sCD40L 水平升高,可能与体内 PLT 活化,氧化应激水平升高及炎症指标升高有关,代表着高胆固醇和高凝状态之间的分子机制。具体机制可能为:高胆固醇血症患者 PLT 表面 CD40L 和 P 选择素,以及单核细胞表面 CD40 表达升高,血浆 sCD40L 水平也相应升高。sCD40L 与 CD40 受体分子相互作用,导致基质金属蛋白酶的释放及随后的动脉粥样斑块不稳定,通过分泌细胞因子和化学因子引发血管内皮细胞的炎症反应,组织因子释放后激活血小板,可产生更多 sCD40L,使炎症状态及血栓前状态在血管周围持续存在。李翠芝等^[28]研究还发现冠心病患者 sCD40L 水平与 LpA 呈正相关,与

HDL-C 呈负相关,提示 LpA 和 HDL-C 可能参与了 sCD40L 的正调节。Semb 等^[29]研究家族性高胆固醇患者时,发现他汀类降脂药降低血清中 sCD40L 水平的同时,也显著减低了颈动脉 IMT。故推测该药可通过降低 LpA 和升高 HDL-C 降低 sCD40L 水平,从而起到防治冠心病的作用。

在高血压方面,本研究肥胖组血压较对照组高。偏相关分析结果提示 CD40L 与 DBP 呈正相关。可能的机制源于最近有研究表明,在人类血管细胞中,CD40-CD40L 系统通过诱导血管活性肽及血管紧张素 II 的生成而促进炎症的激活^[30]。高血压患者 PLT 计数、CD40 和 CD40L,以及血浆 sCD40L 均有较显著的增加,但其增加的程度与血压升高程度却无明显联系^[30]。此外,高血压患者血管易损伤的原因也与 sCD40L 释放增多有关,sCD40L 增多通过激活 PLT、增加炎症因子表达等途径,导致高凝状态、血管内皮损伤等。结合多元线性回归提示 PLT 计数为 CD40L 的独立影响因素,然而未提示血压为 CD40-CD40L 系统的独立影响因素。这可能与未对患儿进行高血压程度分度分析,或者患者早期血管损伤较轻等有关,尚待进一步研究。

在动脉粥样硬化方面,本研究得出肥胖组 IMT 较对照组高。既往研究显示,肥胖儿童颈动脉 IMT 明显高于正常健康儿童^[31];成年期动脉粥样硬化性心脑血管疾病的血管损伤可能早在童年期就已经出现^[32]。动脉粥样硬化病变动脉及粥样硬化斑块中的上皮细胞、单核-巨噬细胞和平滑肌细胞上均有 CD40 和 CD40L 表达,而在正常动脉组织中没有或低表达。然而本研究相关分析显示 IMT 与 CD40 和 CD40L 无明显相关,且 IMT 并非 CD40 及 CD40L 的独立影响因素。这可能是由于颈动脉病变处于较早期,且未对肥胖组严重程度进行分度分析,以及样本量太少所致,尚待进一步深入研究。

综上,本研究显示,CD40-CD40L 系统与肥胖及肥胖相关的血脂紊乱、血管病变及高血压密切相关,可能为 MetS 早期预警提供新指标,为相关慢性病的防治提供新思路,但肥胖儿童 CD40-CD40L 系统的表达变化和相关机制均尚待进一步研究证实,需对儿童肥胖患者 CD40-CD40L 水平和作用机制做更深入的研究。

[参考文献]

- [1] 儿童代谢综合征中国工作组. 中国六城市学龄儿童代谢综合征流行现状研究[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(6): 409-413.
- [2] York DA, Rössner S, Caterson I, et al. Prevention Conference VII: obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group I: worldwide demographics of obesity[J]. *Circulation*, 2004, 110(18): e463-e470.
- [3] Ogura T, Matsuura K, Matsumoto Y, et al. Recent trends of hyperuricemia and obesity in Japanese male adolescents, 1991 through 2002[J]. *Metabolism*, 2004, 53(4): 448-453.
- [4] Rodríguez-Morán M, Salazar-Vázquez B, Violante R, et al. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10-18 years[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(10): 2516-2517.
- [5] de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Circulation*, 2004, 110(16): 2494-2497.
- [6] Ribeiro JC, Guerra S, Oliveira J, et al. Body fatness and clustering of cardiovascular disease risk factors in Portuguese children and adolescents[J]. *Am J Hum Biol*, 2004, 16(5): 556-562.
- [7] Steven S, Dib M, Hausding M, et al. CD40L controls obesity-associated vascular inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in high fat diet-treated and db/db mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(2): 312-323.
- [8] Li H, Sun K, Zhao R, et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2017, 22: 504-515.
- [9] Nehete P, Magden ER, Nehete B, et al. Obesity related alterations in plasma cytokines and metabolic hormones in chimpanzees[J]. *Int J Inflamm*, 2014, 2014: 856749.
- [10] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国0~18岁儿童、少年体块指数的生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 493-498.
- [11] Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(23): 2362-2374.
- [12] Morrison JA, Friedman LA, Wang P, et al. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later[J]. *J Pediatr*, 2008, 152(2): 201-206.
- [13] Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services[J]. *Pediatrics*, 1998, 102(3): E29.
- [14] Vanhala MJ, Vanhala PT, Keinänen-Kiukaanniemi SM, et al. Relative weight gain and obesity as a child predict metabolic syndrome as an adult[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, 23(6): 656-659.
- [15] Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease[J]. *Am Heart J*, 1999, 138(5 Pt 2): S419-S420.
- [16] Gokulakrishnan K, Deepa R, Mohan V, et al. Soluble P-selectin and CD40L levels in subjects with prediabetes, diabetes mellitus, and metabolic syndrome - the Chennai Urban Rural Epidemiology Study[J]. *Metabolism*, 2006, 55(2): 237-242.
- [17] Harrell JS, Jessup A, Greene N. Changing our future: obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents[J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2006, 21(4): 322-330.
- [18] Knerr I. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents[J]. *MMW Fortschr Med*, 2004, 146(33-34): 41-43.
- [19] Filozof C, Gómez-Garre D, Reinares L, et al. Relationship between plasma levels of soluble CD40L and insulin sensitivity and insulin secretion status in non-diabetic dyslipidemic patients[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 79(1): 48-55.
- [20] Schernthaner GH, Kopp HP, Krzyzanowska K, et al. Soluble CD40L in patients with morbid obesity: significant reduction after bariatric surgery[J]. *Eur J Clin Invest*, 2006, 36(6): 395-401.
- [21] Poggi M, Jager J, Paulmyer-Lacroix O, et al. The inflammatory receptor CD40 is expressed on human adipocytes: contribution to crosstalk between lymphocytes and adipocytes[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(6): 1152-1163.
- [22] Chatzigeorgiou A, Seijkens T, Zarzycka B, et al. Blocking CD40-TRAF6 signaling is a therapeutic target in obesity-associated insulin resistance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(7): 2686-2691.
- [23] Desideri G, De Simone M, Iughetti L, et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(6): 3145-3152.
- [24] Amati L, Marzulli G, Martulli M, et al. Effects of a hypocaloric diet on obesity biomarkers: prevention of low-grade inflammation since childhood[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(7): 893-897.
- [25] 陈少科, 罗静思, 秦映芬, 等. 南宁地区儿童青少年肥胖与代谢综合征相关性的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(10): 969-972.
- [26] Eyzaguirre F, Silva R, Román R, et al. Prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents who consult with obesity[J]. *Rev Med Chil*, 2011, 139(6): 732-738.
- [27] Poriadina GI. Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents (outpatient study results in Moscow)[J]. *Eksp Klin Gastroenterol*, 2010(7): 123-130.
- [28] 李翠芝, 彭朝权, 邹丽媛, 等. 血清可溶性CD40L在冠心病患者中的价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(2): 145-149.
- [29] Semb AG, van Wissen S, Ueland T, et al. Raised serum levels of soluble CD40 ligand in patients with familial hypercholesterolemia: downregulatory effect of statin therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(2): 275-279.
- [30] Hamilton F, Black M, Farquharson MA, et al. Spatial correlation between thyroid epithelial cells expressing class II MHC molecules and interferon-gamma-containing lymphocytes in human thyroid autoimmune disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 1991, 83(1): 64-68.
- [31] Tuna MM, Doğan BA2, Karakılıç E, et al. Evaluation of adipocytokine levels and vascular functions in young aged to middle aged men with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2014, 35(7): 640-644.
- [32] Fang J, Zhang JP, Luo CX, et al. Carotid intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglyceride level and insulin resistance[J]. *Int J Med Sci*, 2010, 7(5): 278-283.

(本文编辑: 邓芳明)