

· 论著 ·

败血症患儿血清瘦素水平及其与炎性因子的相关性分析

吴华¹, 马毅¹, 向开富², 万胜明¹, 林吉涛¹

(深圳市宝安人民医院 1. 儿科; 2. 检验科, 广东 深圳 518101)

[摘要] 目的 瘦素在抗感染免疫中可能发挥着重要作用, 该文探讨小儿败血症时血清瘦素水平的变化及其与炎性因子血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)的相关性。方法 检测 17 例败血症患儿入院后 24 h 空腹血清瘦素、CRP、TNF- α 、IL-6 的水平, 并与 15 例健康儿童空腹血清瘦素水平比较, 同时分析患儿血清瘦素水平与 CRP、TNF- α 、IL-6 水平的相关性。结果 ①在败血症急性期, 患儿的血清瘦素水平高于正常对照组, 差异有显著性($P < 0.01$); ②在败血症患儿中血清瘦素水平与 CRP 水平显著相关($r = 0.647, P < 0.01$)、与 TNF- α 之间也存在着显著的相关性($r = 0.596, P < 0.05$), 而在瘦素与 IL-6 之间无相关性($r = 0.250, P > 0.05$)。结论 瘦素作为一种细菌感染的急相反应物可能参与了败血症患儿的抗感染反应。

[中国当代儿科杂志, 2004, 6(5): 391-393]

[关键词] 瘦素; C-反应蛋白; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6; 败血症; 儿童

[中图分类号] R631⁺.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2004)05-0391-03

Levels of serum leptin and their correlations with C-reactive protein, TNF- α and IL-6 in children with septicemia

Hua WU, Yi MA, Kai-Fu XIANG, Sheng-Ming WAN, Ji-Tao LIN. Baoan People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518101, China (Email: wuhuagene@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective The hormone leptin is believed to be an important component of the anti-inflammatory cascade. The serum leptin levels were measured as to evaluate whether the levels correlated with C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in children with septicemia. **Methods** The fasting serum levels of leptin, CRP, TNF- α and IL-6 were measured in 17 children with septicemia and 15 healthy children. **Results** The serum leptin levels in children with septicemia were significantly higher than those in healthy children ($P < 0.01$). In the children with septicemia, there were significant correlations between serum leptin levels and CRP levels ($r = 0.647, P < 0.01$) as well as TNF- α levels ($r = 0.596, P < 0.05$), while no correlation was found between serum leptin and IL-6 levels ($r = 0.250, P > 0.05$). **Conclusions** Leptin could be an acute phase reactant in bacterial infection and could be involved in anti-inflammatory response in children with septicemia.

[Chin J Contemp Pediatr, 2004, 6(5): 391-393]

Key words: Leptin; C-reactive protein; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-6; Septicemia; Child

瘦素是脂肪细胞分泌的一种蛋白激素, 它对食欲控制、能量代谢的调节以及儿童的生长发育均有重要的作用^[1], 近来对瘦素在抗感染免疫中的作用也引起越来越多国外学者的重视, 但国内尚未见相关报道, 因此, 我们观察了 17 例汉族败血症患儿的血清瘦素水平, 并对其与 3 个重要的炎性体液因子

血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的相关性作一初步探讨, 现将结果报告如下。

[收稿日期] 2003-11-09; [修回日期] 2004-03-19

[作者简介] 吴华(1971-), 男, 硕士, 主治医师。主攻方向: 免疫学及遗传学疾病。

[通讯作者] 吴华, 深圳市宝安区人民医院, 邮编: 518101。

1 对象和方法

1.1 对象

病例组:选取我院2002年7月至2003年7月确诊的细菌性败血症住院患儿,共17例,男10例,女7例,年龄6月~8岁,年龄中位数为3.7岁,血培养结果为金黄色葡萄球菌7株,表皮葡萄球菌4株,大肠杆菌3株,克雷伯杆菌、四联球菌、草绿色溶血性链球菌各1株,治愈21例,死亡1例。

对照组:选取同期门诊健康体检的小儿,与病例组患儿在年龄、体重及性别构成相当的15例作为对照组。男9例,女6例,年龄6月至8岁,年龄中位数为3.5岁。

1.2 方法

患儿于入院后24h内空腹抽取外周静脉血4ml,对照组则空腹抽取外周静脉血2ml,血标本予避光,离心,3600 r/min,15 min,取血清作为检测品,放入-80℃冰箱保存待测。血清中瘦素水平采用放免法测定,试剂盒由北京华英生物技术研究提供,标准曲线范围:0.25~60.75 μg/L,灵敏度0.05 μg/L,精密度:批内变异系数为<5%,批间变异系数为7.9%;血清CRP测定采用免疫比浊法,使用BeckmanArray360system全自动微量蛋白分析仪及其配套试剂。IL-6、TNF-α的测定采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法,试剂盒由深圳晶美公司提供。

1.3 统计学分析

全部计量资料均采用中位数(第25百分位数,第75百分位数)表示。由于病例组与对照组所测血清瘦素不符合方差齐性的条件,数据经以10为底的对数转换后再进行两独立样本均数比较的 t 检验,以 $P < 0.05$ 作为有统计学差异的标准(双侧检验)。相关分析采用spearman等级相关分析。统计处理应用SPSS 11.0 for windows软件包。

2 结果

2.1 病例组与对照组血清瘦素水平的比较

在败血症感染急性期,病例组的血清瘦素水平为11.26 μg/L(9.92,14.15)明显高于对照组血清瘦素水平[4.58 μg/L(3.98,5.51)],差异有显著性。

2.2 败血症患儿血清瘦素水平与各炎症因子的相关性

在败血症患儿中感染急性期的血清CRP水平为140.2 mg/L(100.0,175.3),TNF-α水平为92.21 ng/L(64.37,131.8),IL-6水平为852 ng/L(530,1521)。患儿的血清瘦素水平与CRP水平之间的相关性最强($r = 0.647, P < 0.01$),瘦素与TNF-α之间也存在着相关性($r = 0.596, P < 0.05$),而在瘦素与IL-6之间没有相关性发现($r = 0.250, P > 0.05$)(见图1~3)。

图1 败血症患儿血清瘦素与CRP的相关性

Figure 1 Correlation between serum leptin levels and CRP levels

图2 败血症患儿血清瘦素与TNF-α的相关性

Figure 2 Correlation between serum leptin levels and TNF-α levels

图3 败血症患儿血清瘦素与IL-6的相关性

Figure 3 Correlation between serum leptin levels and IL-6 levels

leptin levels and IL-6 levels

3 讨论

近年来,瘦素与免疫系统之间的关系越来越引起众多学者的重视,1998年Bornstein等^[2]报道感染可使成人瘦素表达水平明显升高,其后国外多个学者相继有类似(包括成人和儿童病例)的报道发表,本文结果亦表明小儿败血症中,在感染急性期,患儿的血清瘦素水平显著高于正常对照组。近年一些研究发现某些炎性因子如细菌内毒素^[3]、细胞因子TNF- α 、IL-1等可诱导脂肪细胞表达瘦素^[4],这可能是急性感染时血清瘦素水平升高的重要原因。因此,本文对败血症患儿血清瘦素与几个重要的炎性细胞因子之间的相关性作了初步探讨。

CRP是机体处于应激状态时由肝脏大量合成的急相蛋白之一。生理状态下含量甚微,在感染性疾病中CRP可明显升高,是一个非特异性炎症指标。本研究表明,在败血症患儿感染的急性期,血清瘦素水平与CRP呈显著相关,这一结果与国外Orbak等^[5]的研究类似,提示瘦素也可能可以作为一种急相反应蛋白,是否两者之间存在着调控关系,目前还没有直接证据,但在临床上由于CRP对疾病的严重度、预后的判断具有一定的价值,说明瘦素或者也可以作为疾病的一种标志物。

TNF- α 与IL-6在感染综合征的发生发展中起着重要作用。TNF- α 主要由激活的单核-巨噬细胞产生,正常情况下,较低水平的TNF- α 对维持机体内环境的稳定及组织更新改建起重要的调节作用,但炎症中TNF- α 的大幅升高可诱导有害的炎性反应。在成人败血症的观察中^[6],血中瘦素水平与TNF- α 存在显著的相关性,本研究亦在小儿败血症中观察到同样的结果。动物实验^[4]表明TNF- α 可直接与脂肪细胞膜表面的TNF受体结合,诱导细胞信号转导而激活瘦素基因表达,另一方面瘦素对TNF- α mRNA的表达也有调控作用,这种相互作用可能通过避免TNF- α 诱导的有害刺激的炎性反应瀑布,起着保护机体的作用,对本研究而言,TNF- α 与瘦素的这种相互作用也可能是败血症中二者之间存在显著相关性的根本原因。

对成人的一些研究表明在感染综合征中血瘦素和IL-6的浓度呈显著相关,Torpy等^[7]报道成人败血症中,瘦素在生存组中较死亡组平均高3倍,而

IL-6则低10倍,且两者浓度呈显著负相关,因此作者推测IL-6对瘦素起抑制作用。但本研究在小儿败血症中并未发现这一相关性存在,一方面这一结果还需更多的研究来验证,另一方面Moore等^[8]认为在感染综合征中瘦素的生理作用在儿童与成人之中可能有所不同,是否由于小儿免疫系统和瘦素所处的特殊阶段(生长发育期),导致血瘦素和IL-6的浓度无关,有待进一步研究。

总之,本研究表明,作为一种内分泌激素,瘦素可能参与到败血症患儿抗感染免疫反应中,由此可见,瘦素很可能是连接能量平衡、营养状况和免疫功能的重要环节,对这其中的病理生理机制,以及瘦素在成人与小儿感染中作用的异同,都是有待解决的重要课题。

[参 考 文 献]

- [1] 潘晓梅,唐沂,李腾,刘小红,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] Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negrao AB, Gold P, et al. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(1): 280-283.
- [3] Landman RE, Puder JJ, Xiao E, Freda PU, Ferin M, Wardlaw SL. Endotoxin stimulates leptin in the human and nonhuman primate [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(3): 1285-1291.
- [4] Finck BN, Johnson RW. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha induces leptin production through the p55 TNF receptor [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000, 278(2): R537-543.
- [5] Orbak Z, Ertekin V, Akcay F, Ozkan B, Ors R. Serum leptin levels in neonatal bacterial septicemia [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2003, 16(5): 727-731.
- [6] Maruna P, Gurlich R, Frasko R, Haluzik M. Serum leptin levels in septic men correlate well with C-reactive protein (CRP) and TNF-alpha but not with BMI [J]. Physiol Res, 2001, 50(6): 589-594.
- [7] Torpy DJ, Bornstein SR, Chrousos GP. Leptin and interleukin-6 in sepsis [J]. Horm Metab Res, 1998, 30(12): 726-729.
- [8] Moore SE, Morgan G, Collinson AC, Swain JA, O'Connell MA, Prentice AM. Leptin, malnutrition, and immune response in rural Gambian children [J]. Arch Dis Child, 2002, 87(3): 192-197.

(本文编辑:吉耕中)