

脂肪细胞因子与肥胖的关系

马敬弟¹, 卢 珊², 马向华²

(¹新沂市人民医院内分泌科, 江苏 新沂 221421; ²南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:研究脂肪细胞因子 chemerin、血清瘦素、抵抗素、脂联素水平及其相互关系,探讨肥胖的发生发展机制。方法:通过体格测量测定正常对照组和肥胖组的腰围、臀围;另通过生化法检测瘦素、抵抗素、脂联素、chemerin 的水平、空腹血糖(FBS)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹胰岛素(FINS),同时计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。结果:①肥胖组血清抵抗素、瘦素及 chemerin 水平高于正常对照组,而脂联素水平明显降低($P < 0.05$);②相关性分析显示血清抵抗素、chemerin 与脂联素呈负相关而与腰围、腰臀比、瘦素呈正相关。结论:肥胖患者抵抗素及瘦素、chemerin 明显升高,而脂联素降低,其表达水平与肥胖类型(尤其中心性肥胖)及程度密切相关。

[关键词] 肥胖;抵抗素;瘦素;脂联素;chemerin

[中图分类号] R589.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)12-1743-03

随着人们膳食结构较前明显改变,能量摄入增多,运动减少,导致肥胖人数尤其是青少年肥胖的人数呈上升趋势。据统计,全世界有 20%的人口超重,近 3 亿人肥胖[体质指数(BMI) > 30]^[1-2]。2005 年我国成人超重率为 22.8%,肥胖率为 7.1%,估计人数分别为 2 亿和 6 000 多万^[3]。肥胖是一种低度的慢性炎症过程,过度分化的脂肪细胞可产生大量的脂肪因子如抵抗素、瘦素、chemerin 及脂联素,将会导致脂质代谢紊乱及胰岛素抵抗。很多研究表明肥胖程度和类型与脂肪因子在肥胖患者中血清水平的变化有关。为了探讨脂肪因子在肥胖发生发展中的作用,本文对其及相关体格、生化指标做了如下分析。

1 对象和方法

1.1 对象

自 2012 年 1~6 月在本院正常体检者中选取 30 例作为正常对照组(BMI 18.5~23.9),年龄及性别与单纯性肥胖组相匹配。另在本院内分泌科门诊选取单纯性肥胖者 30 例,按 2000 年制订的中国成人肥胖诊断标准,即 BMI ≥ 24 为入选标准,排除糖尿病等相关疾病。

1.2 方法

身高(cm)、体重(kg)、腰围(WC,cm)、臀围(cm)由专人分别测量。计算 BMI 以及腰臀围比(WHR)。清晨空腹抽静脉血,测定空腹血糖(FBS)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹胰岛素(FINS)、

瘦素、抵抗素、chemerin 和脂联素。评价胰岛素抵抗(IR)采用胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)公式计算,即 $HOMA-IR = FBS(\text{mmol/L}) \times FINS(\text{U/ml}) / 22.5$ 。Olympus AU2700 全自动生化仪测定血糖、血脂。美国 DPC 试剂盒化学发光免疫法测定胰岛素。美国 Linco 公司试剂盒测定血清抵抗素和脂联素,美国 Headquarters 公司 DSL1023100 Human leptin IRMA 试剂盒放射免疫分析法测定瘦素。武汉优尔生科技股份有限公司酶联免疫吸附试剂盒测定血清 chemerin。

1.3 统计学方法

计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS11.0 统计软件,对数据分别进行单因素方差分析和直线相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组脂肪因子及生化指标比较

各组的年龄性别相匹配,无统计学差异。与正常对照组比较,肥胖组中抵抗素、瘦素、chemerin 水平升高,而脂联素水平降低($P < 0.01$,表 1)。两组 BMI、WC、WHR、FINS、HOMA-IR、TG、HDL-C、LDL-C 之间的差异亦具有统计学意义($P < 0.05$),而 FBS 和 TC 则无显著性差异($P > 0.05$,表 2)。

2.2 脂肪因子影响因素的相关分析

以 chemerin 为应变量与其他变量进行相关性分析,发现其与 HDL-C 和脂联素呈负相关,与 BMI、

表1 两组间脂肪因子指标比较

项目	正常对照组 (n = 30)	单纯性肥胖组 (n = 30)
瘦素(μg/L)	19.43 ± 6.68	42.77 ± 16.49**
脂联素(mg/L)	7.29 ± 2.51	2.69 ± 1.32**
抵抗素(μg/L)	15.76 ± 5.39	27.08 ± 6.94**
chemerin(ng/ml)	97.29 ± 5.25	138.34 ± 11.78**

与正常组比较,**P < 0.01。

表2 两组间体格及生化指标比较

项目	正常对照组 (n = 30)	单纯性肥胖组 (n = 30)
BMI(kg/m ²)	20.18 ± 3.43	28.69 ± 4.12*
WC(cm)	70.83 ± 6.09	102.13 ± 8.78**
腰臀比	0.77 ± 0.04	0.93 ± 0.01
FBG(mmol/L)	4.65 ± 0.62	5.07 ± 0.63
FINS(mU/L)	5.70 ± 1.96	15.08 ± 5.13**
HOMA-IR	1.17 ± 0.42	3.29 ± 1.15**
TC(mmol/L)	4.30 ± 0.34	4.89 ± 0.97
TG(mmol/L)	1.36 ± 0.19	1.98 ± 0.64**
HDL-C(mmol/L)	1.28 ± 0.14	1.15 ± 0.32
LDL-C(mmol/L)	0.80 ± 0.21	1.03 ± 0.26**

与正常组比较,*P < 0.05,**P < 0.01。

WC、WHR、FINS、HOMA-IR、TG 和抵抗素、瘦素呈正相关,与其他指标无显著相关性。以空腹血清瘦素为应变量与其他变量进行相关性分析,发现其与 LDL-C 和脂联素呈负相关,与 BMI、WC、WHR、FINS、HOMA-IR、TG、chemerin 和抵抗素呈正相关,与其他指标无显著相关性。以空腹血清抵抗素为应变量与其他变量进行相关性分析,发现其与脂联素呈负相关,与 BMI、WC、WHR、FINS、HOMA-IR、LDL-C、chemerin 和瘦素呈正相关,与其他指标无显著相关性。以空腹血清脂联素为应变量与其他变量进行相关性分析,发现其仅与 HDL-C 呈正相关,与 BMI、WC、WHR、FBG、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C、瘦素和抵抗素呈负相关,与其他指标无显著相关性(表3)。

3 讨论

肥胖的发病率与日俱增,已成为全球首要健康问题摆在人们面前。肥胖可累及消化、循环、呼吸等多个系统,严重危害了人类的身体健康。同时肥胖患者的糖尿病、高血压、高血脂、心脑血管病及某些癌

表3 脂肪因子影响因素的相关分析

	chemerin		瘦素		抵抗素		脂联素	
	r	P	r	P	r	P	r	P
BMI	0.489	0.010	0.586	0.010	0.535	0.010	-0.686	0.010
WC	0.526	0.010	0.552	0.010	0.608	0.010	-0.752	0.010
WHR	0.366	0.010	0.603	0.010	0.507	0.010	-0.693	0.010
FINS	0.378	0.016	0.392	0.013	0.362	0.013	-0.692	0.010
HOMA-IR	0.361	0.014	0.388	0.010	0.357	0.031	-0.658	0.010
TC	-	-	-	-	-	-	-0.238	0.164
TG	0.612	0.017	0.551	0.010	0.256	0.092	-0.351	0.010
HDL-C	-0.403	0.010	-0.532	0.010	-	-	0.322	0.010
LDL-C	-	-	-	-	0.289	0.046	-0.332	0.015
chemerin	-	-	0.428	0.010	0.413	0.010	-0.414	0.010
瘦素	0.428	0.010	-	-	0.384	0.010	-0.541	0.010
抵抗素	0.413	0.010	0.384	0.010	-	-	-0.523	0.010
脂联素	-0.414	0.010	-0.541	0.010	-0.523	0.010	-	-

症的发病率也增高。肥胖主要表现为脂肪细胞数目的增多及体积的增大,而脂肪组织不仅是能量储存器官,还是一个内分泌器官,可以分泌多种激素和细胞因子,这些分泌蛋白通称为脂肪细胞因子。

chemerin 是一种新的脂肪细胞因子,它在免疫应答、炎症反应、脂肪细胞分化成熟、脂质代谢等方面发挥作用。chemerin 的主要来源是脂肪组织,尤其是储备能量的白色脂肪^[4]。脂肪细胞的代谢、分化和脂肪组织的炎症反应受其自分泌和旁分泌作用的影

响。研究表明,肥胖患者体内 chemerin 水平呈高表达状态,尤其在腹型肥胖患者体内,随着腰围的增大,chemerin 的含量增高。这与本研究结果是一致的。本研究显示肥胖组 chemerin 水平较对照组明显升高,相关分析发现其与 BMI、WC、WHR、TG、FINS 以及 HOMA-IR 呈正相关,与 Bozaoglu 等^[5]的研究结果也相一致,提示 chemerin 可能参与糖脂代谢过程。在白种人代谢综合征(MS)中研究发现随着腰围的增高,chemerin 水平是增高的^[6],已证明 chemerin

与腰围、BMI 这些引起肥胖的临床相关指标具有明显相关性。本研究结果与之一致,这些提示脂肪堆积部位与血清 chemerin 水平密切相关,腰围增大可能是血清 chemerin 水平增高的因素,chemerin 也可能是引起并加速肥胖发展的因子之一。有学者发现,chemerin 通过增强胰岛素受体底物酪氨酸的磷酸化水平,增强胰岛素刺激信号从而引起葡萄糖摄入,提示 chemerin 具有调节胰岛素敏感性的作用^[7]。而本研究也发现肥胖患者高表达胰岛素,同时 chemerin 水平与胰岛素呈正相关,提示肥胖患者增高的 chemerin 水平可能是胰岛素抵抗加重的代偿性反应。这种代偿性反应促使胰腺产生更多的胰岛素,以及提高胰岛素敏感性以维持物质代谢平衡。另外 chemerin 作为一种脂肪因子在参与胰岛素抵抗及脂肪组织分化及代谢方面的分子机制还有待于进一步探讨。

本研究亦显示,在肥胖组中,血清抵抗素及瘦素水平都明显高于正常对照组,而脂联素水平则明显降低。这与本课题组以往实验的结果也是一致的^[8]。大多数肥胖患者存在瘦素抵抗,瘦素被认为是一种脂肪组织分泌的信号物质,可通过减少摄食、增加能量消耗来调节能量代谢,从而使人和动物的体脂保持相对稳定,肥胖时增多,消瘦时减少。瘦素的中枢作用主要通过下丘脑-神经肽通路实现其抑制食欲、调节脂肪组织的储存和分解的作用。人类抵抗素由 108 个氨基酸残基组成,以二硫键连接起来的同型二聚体形式存在。抵抗素参与炎症相关性疾病的发生发展。本课题组既往研究认为抵抗素通过拮抗胰岛素的作用导致糖耐量减退^[9]。脂联素是脂肪细胞分泌最多的蛋白激素,可促进糖吸收和抑制肝糖的输出,刺激脂肪的氧化利用,从而直接改善糖脂代谢。脂联素具有抗炎反应、调节血管内皮细胞软化、抗肿瘤及改善胰岛素抵抗等作用^[10]。通过研究发现瘦素、抵抗素、chemerin 与 FINS 和 HOMA-IR 呈正相关,而脂联素与 FINS 和 HOMA-IR 呈负相关,这与既往的研究结果也是一致的^[11]。这进一步证实了胰岛素抵抗的发生和发展与这些脂肪细胞因子血清水平的改变密切相关。虽然研究表明这些细胞因子之间存在着相互关系,但直接还是间接关系及其具体机制目前尚未明确。

[参考文献]

- [1] Jacobi D, Stanya KJ, Lee CH. Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity[J]. *Adipocyte*, 2012, 1(1):4-12
- [2] Johnson AR, Justin Milner J, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity[J]. *Immunol Rev*, 2012, 249(1):218-238
- [3] Yu W, Ma RC, Hu C. et al. Association between KCNQ1 genetic variants and obesity in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(10):2655-2659
- [4] Ramakrishnan L, Sachdev HS, Sharma M, et al. Relationship of APOA5, PPAR γ and HL gene variants with serial changes in childhood body mass index and coronary artery disease risk factors in young adulthood [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10:68
- [5] Bozaoglu K, Segal D, Shields KA, et al. Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a Mexican American population [J]. *Clin Endocrin Metab*, 2009, 94(8):3085-3088
- [6] Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(5):573-578
- [7] Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, et al. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population: a pilot study [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2008, 152(2):217-221
- [8] 马向华, 戈敏娟. 肥胖青少年血清瘦素水平的研究[J]. *江苏医药*, 2004, 3(3):213-214
- [9] 高小亚, 戈敏娟, 马向华. 单纯性肥胖患者血清瘦素、抵抗素和脂联素水平的研究 [J]. *医学研究生学报*, 2006, 19(6):544-667
- [10] Yan Y, Deng HC, Long J, et al. Comparison on the plasma apolipoprotein-A5, insulin resistance and the secretion function of islet β -cell between the subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance[J]. *Med J Chin PLA*, 2011, 36(7):725-728
- [11] 戈敏娟, 高小亚, 马向华. 单纯性肥胖及 2 型糖尿病患者脂联素水平的研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2005, 25(6):406-408

[收稿日期] 2012-05-17