

[文章编号] 1007-3949(2005)13-06-0779-03

•临床研究•

## 中心型肥胖患者内皮舒张功能与血清瘦素相关

林伟强, 黄子扬

(福建医科大学附属第二医院心内科, 福建省泉州市 362000)

[关键词] 内科学; 内皮舒张功能与瘦素相关分析; 超声描记术; 肥胖, 中心型; 内皮舒张功能; 瘦素; 血管舒张

[摘要] 目的 探讨中心型肥胖患者内皮依赖性舒张功能异常与血清瘦素的关系。方法 按配对方法分为中心型肥胖组和对照组, 用放射免疫法检测血清瘦素水平, 用高分辨超声技术检测肱动脉内皮舒张功能。结果 中心型肥胖组肱动脉内皮依赖性舒张功能较对照组明显减退(6.71% ± 3.60% 比 13.81% ± 3.71%,  $P < 0.01$ ), 非内皮依赖性舒张功能差异无显著性(19.71% ± 6.63% 比 18.60% ± 6.35%,  $P > 0.05$ )。中心型肥胖组血清瘦素水平明显高于对照组, 男性肥胖组与男性对照组比较(8.63 ± 3.73 μg/L 比 3.05 ± 1.56 μg/L,  $P < 0.01$ )、女性肥胖组与女性对照组比较(16.73 ± 6.93 μg/L 比 7.93 ± 3.66 μg/L,  $P < 0.01$ ) 差异均有显著性。Pearson 相关分析显示肱动脉内皮依赖性舒张功能与血清瘦素水平呈显著负相关。结论 中心型肥胖者存在内皮依赖性舒张功能异常, 它与血清瘦素水平的增高有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Relationship between Endothelium-Dependent Vasodilatation in Abdominally Obese Patients and Serum Leptin

LIN Wei-Qiang, and HUANG Zi-Yang

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China)

[KEY WORDS] Obesity; Endothelium; Leptin; Ultrasonography; Vasodilatation; Correlation Analysis

[ABSTRACT] **Aim** To study the relationship between endothelium-dependent vasodilatation in abdominally obese patients and serum leptin. **Methods** The patients were matched into abdominally obese group and control group according to age and sex. The concentration of leptin was assayed by radioimmunoassay. The endothelium-dependent vasodilatation was measured by high resolution ultrasound in the two groups. **Results** The brachial flow-mediated vasodilatation in abdominally obese group was much lower compared with that in control group (6.71% ± 3.60% vs 13.81% ± 3.71%,  $P < 0.01$ ). However, there was no significant difference in response to nitroglycerin between the two groups (19.71% ± 6.63% vs 18.60% ± 6.35%,  $P > 0.05$ ). The concentration of serum leptin in abdominally obese group was much higher than that in control group, the obese male vs the controlled male is 8.63 ± 3.73 μg/L vs 3.05 ± 1.56 μg/L ( $P < 0.01$ ); the obese female vs the controlled female is 16.73 ± 6.93 μg/L vs 7.93 ± 3.66 μg/L ( $P < 0.01$ ). The brachial flow-mediated vasodilatation was negatively correlated with the concentration of serum leptin according to Pearson correlation analysis. **Conclusions** The endothelium-dependent vasodilatation dysfunction in abdominally obese patients is negatively correlated with the increase of the concentration of serum leptin.

中心型肥胖与胰岛素抵抗密切相关, 是心血管疾病的危险因素。瘦素是肥胖基因编码的蛋白质产物, 肥胖患者由于存在瘦素抵抗, 瘦素水平反而增高。内皮舒张功能异常是动脉粥样硬化的早期征象<sup>[1]</sup>, 而中心型肥胖是否是内皮舒张功能受损的危险因素, 尚有争议<sup>[2, 3]</sup>。瘦素与血管内皮功能关系复杂, 一些基础研究提示瘦素在一定程度上影响着动脉粥样硬化的形成过程<sup>[4]</sup>。目前国内文献对于

中心型肥胖患者内皮舒张功能与瘦素相互关系的临床研究甚少, 本文拟通过检测中心型肥胖患者的肱动脉血管内皮舒张功能及其血清瘦素水平, 探讨两者之间的关系, 以期对动脉粥样硬化早期形成机制有较深入的了解。

### 1 对象与方法

#### 1.1 研究对象

中心型肥胖组参照 WHO 西太平洋地区肥胖症特别工作组诊断建议, 收集 2001 年 9 月至 2003 年 1 月在我院就诊的中心型肥胖患者 30 例, 其中男 15 例, 女 15 例, 年龄 35~55 岁, 平均 45 ± 9 岁, 入选标准 ① 体质指数 > 25; ② 腰臀比男性 > 0.90, 女性 > 0.

[收稿日期] 2004-11-08 [修回日期] 2005-09-10

[作者简介] 林伟强, 硕士, 主治医师, 从事心血管内科临床工作, 联系电话为 0595-22719908, E-mail 为 handsome\_linwq@126.com。黄子扬, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要研究心血管疾病的超声诊断, 联系电话为 13505921339。

85, 腰围男性 > 90 cm, 女性 > 80 cm; (四)排除高血压、糖代谢异常、血脂异常、吸烟史及近期高脂饮食等。正常对照组为健康体检志愿者共 30 例, 男 15 例, 女 15 例, 年龄 30~56 岁, 平均年龄  $44 \pm 10$  岁, 入选对象均无高血压、糖代谢异常、血脂异常、吸烟史及近期高脂饮食史。

将以上两组按年龄、性别分别配对进行比较, 中心型肥胖组与对照组的血压、血糖和血脂均在正常范围, 两组均无吸烟史。经配对 *t* 检验, 两组年龄、性别、血压、血脂和血糖差别均无统计学意义。

### 1.2 腰臀比和血清瘦素测定方法

按统一方法测量血压、身高、体重, 并计算体质指数, 在腋中线肋缘与髂前上嵴的中间水平面测量腰围, 在股骨粗隆水平面测量臀围, 精确度达到 0.1 cm, 计算腰臀比。研究对象采集空腹静脉血备检血清瘦素, 瘦素测定采用放射免疫法双管平行检测,<sup>125</sup>I-Leptin 放射免疫分析药盒由中国原子能科学研究院提供。

### 1.3 肱动脉血管内皮舒张功能检测

参照 2002 年美国心脏病协会的操作标准<sup>[5]</sup>, 采用 Vincmed725 型彩色多普勒超声诊断系统和高分辨率 7.5 MHz 线阵探头, 由一位经验丰富的超声科医师操作, 探查深度 3 cm, 同步记录心电图, 同一位置分别测定肱动脉休息时、反应性充血时和含服硝酸甘油后的内径。检测时患者取仰卧位, 右上肢外展 15 度, 二维超声成像扫描肱动脉, 取右肘弯横纹上 2~15 cm 处的肱动脉纵切面, 调节增益等参数直至肱动脉前后壁内膜分界面显示最清楚时, 在心室

舒张末期同步心电图显示 R 波时, 测量肱动脉前后内膜之间的距离, 分别测量 3 个心动周期, 取其平均值。受试者检测前至少休息 10 min, 在测定休息时的基础内径  $D_0$  后进行反应性充血试验: 将血压计袖带置于肘下, 充气带上缘距肘窝横纹约 2 cm, 充气加压至 300 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 4 min 后迅速将袖带放气减压, 放气后 60~90 s 内测量肱动脉内径  $D_1$ ; 再休息至少 10 min 以上, 待血管内径恢复至试验前基础状态后, 予舌下含服硝酸甘油 0.5 mg, 5 min 后测量肱动脉内径  $D_2$ 。反应性充血后和含服硝酸甘油后肱动脉内径的变化分别以测定基础值的百分比表示:  $[(D_1 - D_0) / D_0] \times 100\%$  代表肱动脉血流介导的内皮依赖性血管舒张功能;  $[(D_2 - D_0) / D_0] \times 100\%$  代表硝酸甘油介导的内皮非依赖性血管舒张功能。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS10.0 软件包进行统计学处理, 所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用配对 *t* 检验, 肱动脉内皮舒张功能与瘦素的关系采用 Pearson 双变量直线相关分析,  $P < 0.05$  认为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 中心型肥胖组与对照组血清瘦素的比较

从表 1(Table 1) 可看出, 中心型肥胖组血清瘦素水平无论男女性均高于同性别对照组; 同组女性血清瘦素水平高于男性血清瘦素水平 ( $P < 0.01$ )。

表 1. 中心型肥胖组与对照组血清瘦素浓度和内皮舒张功能的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. Comparison of serum leptin and endothelial vasodilatation between abdominally obese and control group

分 组	男性瘦素 ( $\mu\text{g/L}$ )	女性瘦素 ( $\mu\text{g/L}$ )	$D_0$ (mm)	$D_1$	$D_2$
对照组	$3.05 \pm 1.56$	$7.93 \pm 3.66^b$	$3.78 \pm 0.63$	$13.81\% \pm 3.71\%$	$18.60\% \pm 6.35\%$
中心型肥胖组	$8.63 \pm 3.73^a$	$16.73 \pm 6.93^{ab}$	$3.80 \pm 0.62$	$6.71\% \pm 3.60\%^c$	$19.71\% \pm 6.63\%$

a:  $P < 0.01$ , 与同性别对照组比较; b:  $P < 0.01$ , 与同组男性瘦素水平比较; c:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

### 2.2 中心型肥胖组与对照组内皮舒张功能的比较

从表 1(Table 1) 可知, 中心型肥胖组内皮依赖性舒张功能较对照组明显减退 ( $P < 0.01$ )。中心型肥胖组内皮非依赖性舒张功能与对照组相比差异无显著性。

### 2.3 Pearson 相关分析

采用 SPSS10.0 统计软件包, 分别以中心型肥胖组男、女肱动脉内皮依赖性舒张功能为因变量, 血清瘦素浓度为自变量, 进行 Pearson 双变量相关分析发

现, 男性组相关系数  $r$  为  $-0.735$ ,  $P < 0.05$ ; 女性组相关系数  $r$  为  $-0.763$ ,  $P < 0.05$ 。两组内皮依赖性舒张功能均与血清瘦素浓度呈显著负相关。

## 3 讨论

中心型肥胖作为代谢综合征的组成部分, 存在着胰岛素抵抗, 后者与高游离脂肪酸血症<sup>[6]</sup>、肿瘤坏死因子  $\alpha$  和瘦素等有关。肥胖患者瘦素水平增高。

胰岛素刺激瘦素分泌,瘦素反馈抑制胰岛素分泌,高瘦素血症与胰岛素抵抗密切相关<sup>[7]</sup>。本研究表明,中心型肥胖患者存在高瘦素血症,由于腹部脂肪脂解敏感性高,容易分解,游离脂肪酸水平明显增高,导致胰岛素抵抗。

由于血流切应力改变引起的血管舒张称为血流介导的内皮依赖性舒张功能,而应用外源性一氧化氮前体物如硝酸甘油引起的血管舒张则称为内皮非依赖性舒张功能。内皮舒张功能异常是动脉粥样硬化的早期征象,它受到年龄、血压、血脂、血糖、吸烟史和饮食的影响。中心型肥胖是否为内皮舒张功能不全的危险因素呢?目前尚有争议。Helmut 等<sup>[2]</sup>的研究表明中心型肥胖患者下肢动脉对乙酰胆碱的舒张作用明显减弱,而美国的一组资料提示老年人中心型肥胖组肱动脉内皮依赖性舒张功能并未受损<sup>[3]</sup>。这些资料结果的差异与入选标准不同、混杂因素影响可能有关。本研究以单纯中心型肥胖患者(大多数为中年人)为研究对象,排除了年龄、血压、血脂、血糖、吸烟史及饮食因素的影响,结果发现,与对照组比较,中心型肥胖患者内皮依赖性舒张功能明显受损,非内皮依赖性舒张功能无明显差异。

中心型肥胖患者腹部皮下、内脏脂肪增多,腹部脂肪的脂解敏感性高,在高浓度瘦素作用下脂肪分解生成大量游离脂肪酸,导致胰岛素抵抗,使得胰岛素介导的内皮依赖性血管舒张功能受损。高游离脂肪酸血症降低一氧化氮合酶的活性,使内皮依赖性舒张功能受损。高浓度瘦素几乎完全抑制胰岛素的作用,也使得内皮舒张功能受损。本研究结果表明:中心型肥胖患者内皮依赖性舒张功能受损,它与中心型肥胖患者的高瘦素血症有关。

近年来,围绕瘦素与内皮细胞、瘦素与动脉粥样硬化之间的关系进行了一些基础研究。在人的动脉粥样硬化斑块处,新生的血管内皮细胞膜上瘦素受体表达增加<sup>[8]</sup>,同时基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶组织抑制物也在新生的血管内皮细胞和巨噬细胞或泡沫细胞中表达增加,瘦素还可诱导冠状动脉平滑肌细胞增殖。应用显微分析方法发现主动脉粥样硬化斑块内新生血管的内膜厚度明显增加,免疫

活性分析显示瘦素受体、血管内皮生长因子<sup>[9]</sup>和基质金属蛋白酶在新生血管内皮细胞和巨噬细胞或泡沫细胞中明显增加<sup>[4]</sup>。瘦素可能是通过促进血管内皮细胞、平滑肌细胞的有丝分裂以及上调基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶组织抑制物的表达,参与内皮细胞分化和基质重建,参与动脉粥样硬化的形成。细胞实验表明,瘦素激活血管内皮细胞的蛋白激酶 A 使脂肪酸氧化增加,剂量依赖性地增加氧自由基生成,导致炎症损伤<sup>[10]</sup>。瘦素还可促进泡沫细胞形成,诱导内皮细胞凋亡,高瘦素血症促进血小板聚集<sup>[11]</sup>。这些研究均表明瘦素在一定程度上参与了动脉粥样硬化的形成。中心型肥胖患者瘦素水平增高,是否因此导致动脉粥样硬化,有待于进一步研究证实。

#### [参考文献]

- [1] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch NM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in child and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992, **340**: 1111-1115
- [2] Helmut O, Steinberg L, Haatham C, Thomas B, Jersel M. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J Clin Invest*, 1996, **97**: 2601-2610
- [3] Ljoseph, Asryan, Sorokin. Body fat distribution and flow-mediated endothelium-dependent vasodilation in older men. *Int J Obesity*, 2002, **26**: 663-669
- [4] Kang SM, Kwon HM, Hong BK, Liojer SD. Expression of leptin receptor in human atherosclerotic lesion: potential role in intimal neovascularization. *Yonsei Med J*, 2000, **41**: 68-75
- [5] Mary C, Todd J, Emelia J, Anderson, Emelia J, Benjamin. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39**: 257-265
- [6] 邵建华, 高妍, 袁振芳. 游离脂肪酸对大鼠骨骼肌细胞胰岛素受体与胰岛素受体底物 1 的表达和酪氨酸磷酸化的影响. *北京医科大学学报*, 1998, **30**: 425-428
- [7] Donahue RP, Prineas RJ, Donahue RD. Is fasting leptin associated with insulin resistance among nondiabetic individuals? The Miami Community Health Study. *Diabetes Care*, 1999, **22**: 1092-1096
- [8] Park HY, Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med*, 2001, **33**: 95-102
- [9] 李建芝, 常青, 唐海兰, 黄华梅, 关洁宾, 李自成. 血管内皮生长因子与家兔动脉粥样硬化病变进展的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (6): 476-478
- [10] Yamagishi S, Edelstein D, Du X, Nakamarak. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein 1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 25096-100
- [11] Nakata M, Yada T, Soejima N. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes*, 1999, **48**: 426-429

(此文编辑 朱雯霞)