

[文章编号] 1007-3949(2005)13-05-0613-06

•临床研究•

高血压合并糖耐量减低患者血清瘦素水平 与尿微量白蛋白的相关性

李梦¹, 胡健¹, 方慧娟¹, 樊新², 李佳宇³

(中国医科大学附属第一医院 1. 心内科; 2. 放射治疗科; 3. 肾内科; 辽宁省沈阳市 110001)

[关键词] 内科学; 高血压病合并糖耐量减低; 瘦素; 尿微量白蛋白; 尿白蛋白排泄率

[摘要] 目的 通过分析血清瘦素水平与尿微量白蛋白、体质指数、空腹胰岛素和稳态模型评价胰岛素抵抗指数等指标的相关性,探讨其在高血压合并糖耐量减低发生机制中可能起到的作用。方法 采用放射免疫法检测 198 例高血压病患者和 47 例正常对照者的血清瘦素、尿白蛋白排泄率、空腹胰岛素、血清与尿 β_2 微球蛋白等指标。结果 女性血清瘦素水平显著高于男性 ($P < 0.001$)。高血压患者中糖耐量减低者的血清瘦素水平和尿白蛋白排泄率显著高于对照组 ($13.6 \pm 8.0 \mu\text{g/L}$ 比 $3.87 \pm 1.48 \mu\text{g/L}$ 和 $18.8 \pm 12.5 \mu\text{g/min}$ 比 $5.47 \pm 2.19 \mu\text{g/min}$, $P < 0.05$) 及糖耐量正常者 ($13.6 \pm 8.0 \mu\text{g/L}$ 比 $6.08 \pm 2.03 \mu\text{g/L}$ 和 $18.8 \pm 12.5 \mu\text{g/min}$ 比 $10.0 \pm 5.2 \mu\text{g/min}$, $P < 0.05$), 低于合并糖尿病患者 ($13.6 \pm 8.0 \mu\text{g/L}$ 比 $16.6 \pm 8.7 \mu\text{g/L}$ 和 $18.8 \pm 12.5 \mu\text{g/min}$ 比 $30.5 \pm 12.3 \mu\text{g/min}$, $P < 0.05$)。其中肥胖者的血清瘦素水平显著高于非肥胖者 ($15.1 \pm 9.0 \mu\text{g/L}$ 比 $11.6 \pm 6.0 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$)。尿微量白蛋白者血清瘦素水平显著高于尿白蛋白正常者 ($16.0 \pm 9.9 \mu\text{g/L}$ 比 $11.7 \pm 5.6 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$)。本实验在控制了性别和体质因素后,糖耐量减低组的血清瘦素水平与尿白蛋白排泄率 ($r = 0.543$, $P < 0.001$)、尿 β_2 微球蛋白 ($r = 0.337$, $P < 0.01$)、血清 β_2 微球蛋白 ($r = 0.230$, $P < 0.05$)、脉压 ($r = 0.364$, $P < 0.001$)、胰岛素抵抗指数 ($r = 0.325$, $P < 0.01$)、空腹胰岛素 ($r = 0.302$, $P < 0.01$) 和收缩压 ($r = 0.290$, $P < 0.01$) 呈显著正相关。多因素 Backward 逐步回归分析表明,性别、尿白蛋白排泄率、胰岛素抵抗指数和脉压与血清瘦素相关最显著。结论 性别和体质指数是影响瘦素水平的决定性因素。高血压患者中合并 IGT 的发生发展是多因素综合作用的结果,此阶段可能已存在早期肾功能损伤。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Correlation between Leptin and Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Impaired Glucose Tolerance

LI Meng¹, HU Jian¹, FANG Hui Juan¹, FAN Xin², and LI Jia Yu³

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Radiotherapy; 3. Department of Nephrology. The First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Impaired Glucose Tolerance; Leptin; Microalbuminuria; Urinary Albumin Excretion Rate

[ABSTRACT] **Aim** To examine the association between serum leptin and microalbuminuria (MA), body mass index (BMI), fasting serum insulin (FINS), homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR) and evaluate function of the correlation in mechanism of hypertension with impaired glucose tolerance (IGT). **Methods** This study included 198 hypertensives and 47 healthy subjects. Hypertensives were divided into 3 groups according to their glucose tolerance: NGT, IGT and DM groups. Serum leptin, urinary albumin excretion rate (UAER), FINS, serum beta2-microglobulin (β_2 -MG) and urinary β_2 -MG concentrations were determined by radioimmunoassay. **Results** Baseline clinical characteristics of patients and the controls showed that serum leptin concentrations in females were significantly higher as compared with males ($P < 0.001$). In IGT group, serum leptin levels and UAER were higher than in control group ($13.6 \pm 8.0 \mu\text{g/L}$ vs $3.87 \pm 1.48 \mu\text{g/L}$ and $18.8 \pm 12.5 \mu\text{g/min}$ vs $5.47 \pm 2.19 \mu\text{g/min}$, $P < 0.05$) and NGT group ($13.6 \pm 8.0 \mu\text{g/L}$ vs $6.08 \pm 2.03 \mu\text{g/L}$ and $18.8 \pm 12.5 \mu\text{g/min}$ vs $10.0 \pm 5.2 \mu\text{g/min}$, $P < 0.05$), but lower than in DM group ($13.6 \pm 8.0 \mu\text{g/L}$ vs $16.6 \pm 8.7 \mu\text{g/L}$ and $18.8 \pm 12.5 \mu\text{g/min}$ vs $30.5 \pm 12.3 \mu\text{g/min}$, $P < 0.05$). Serum leptin concentrations of obese patients were higher than non-obese ones ($15.1 \pm 9.0 \mu\text{g/L}$ vs $11.6 \pm 6.0 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$). Serum leptin levels of patients with microalbuminuria were significantly higher than subjects with normoalbuminuria ($16.0 \pm 9.9 \mu\text{g/L}$ vs $11.7 \pm 5.6 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$). After adjustment for sex and the degree of body fat mass, leptin was positively correlated with UAER ($r = 0.543$, $P < 0.001$), urinary β_2 -MG ($r = 0.337$, $P < 0.01$), serum β_2 -MG ($r = 0.230$, $P < 0.05$), pulse pressure ($r = 0.364$, $P < 0.001$), HOMA-IR ($r = 0.325$, $P < 0.01$), FINS

[收稿日期] 2004-09-06

[修回日期] 2005-05-25

[作者简介] 李梦, 医学硕士, 主治医师, 研究方向为高血压病和冠心病的诊断、防治和基础研究, 联系电话 024-23256666-6226 或 024-81116230, E-mail 为 eulalia@sina.com。胡健, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为高血压病和冠心病及其心血管病危险因素的治疗。方慧娟, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向为高血压病和冠心病的防治。

($r = 0.302$, $P < 0.01$) and systolic blood pressure ($r = 0.290$, $P < 0.01$). Multiple backward regression analysis showed sex, UAER, HOMA-IR and pulse pressure were significantly related to leptin. **Conclusions** Sex and BMI are the most significant determinants of serum leptin concentrations. The development of hypertension with IGT is decided by interrelation of many factors, furthermore, renal function might have been damaged in this stage.

糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)是从正常糖耐量(normal glucose tolerance, NGT)发展为糖尿病的必经阶段,具有较高的心血管并发症的患病率及死亡率^[1]。研究提示,IGT首先出现胰岛素抵抗,随之发生胰岛 β 细胞功能异常。由于瘦素与胰岛素抵抗、糖代谢异常、高血压和脂质代谢紊乱密切相关,从而使人们对肥胖及相关疾病如高血压、糖尿病等的发病机制研究进入了一个新阶段。尿微量白蛋白(microalbuminuria, MA)不仅是评估高血压病和糖尿病肾功能损伤的敏感指标,而且已被证实为心血管疾病独立的危险因素,是内皮细胞功能受损的标志^[2]。本文旨在通过分析血清瘦素水平与MA、血压、血糖、胰岛素等指标的相关性,探讨其相关性在高血压合并IGT患者发病过程中可能起到的作用,进而对该类患者的早期诊断、早期预防与治疗提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象与分组

选取2003年5~12月住院高血压病患者198例,男94例,女104例,年龄 59.1 ± 7.6 岁。诊断均符合1999年WHO/ISH标准,即收缩压 ≥ 140 mm Hg和(或)舒张压 ≥ 90 mm Hg,除外继发性高血压、冠心病、肾功能不全失代偿期等。按照1997年美国糖尿病协会(ADA)提出的糖尿病诊断标准,将患者分成3组:(1)糖耐量正常(normal glucose tolerance, NGT)组52例,空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) < 7.0 mmol/L和口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)中2 h血糖(2 h plasma glucose, 2hPG) < 7.8 mmol/L。(2)IGT组92例,患者FPG < 7.0 mmol/L和2hPG在7.8~11.1 mmol/L。根据尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)分为两个亚组:尿白蛋白正常组51例,年龄 58.9 ± 10.4 岁,UAER < 20 $\mu\text{g}/\text{min}$;④尿微量白蛋白组41例,年龄 58.2 ± 11.8 岁,UAER在20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 之间。(3)新诊断的2型糖尿病组54例:FPG ≥ 7.0 mmol/L和(或)2hPG ≥ 11.1 mmol/L。对照组为同期门诊体检合格、经详细询问病史排除心、脑、肾和内分泌疾患的健康者47例,男22例,女25例,年龄 59.1 ± 7.6 岁。根据亚太地区成年人肥胖分级标准,将以上4组受试者各分为两个亚组:肥胖者体质指数(body

mass index, BMI) ≥ 25 ,非肥胖者BMI < 25 。

1.2 一般资料的搜集

记录性别、年龄、测量身高、体重、腰围、臀围和血压,计算BMI、腰臀比和稳态模型评价胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance, HOMA-IR), $\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{空腹血清胰岛素(fasting serum insulin, FINS)} / 22.5$ 。

1.3 口服葡萄糖耐量试验

禁食12 h后,清晨抽取受试者空腹静脉血,5 min内饮入75 g葡萄糖水,给糖后2 h采血1次,同步测定2hPG。空腹静脉血同时送检FPG、FINS、血清 β_2 微球蛋白(beta 2-microglobulin, $\beta_2\text{-MG}$)。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法;FINS、血清 $\beta_2\text{-MG}$ 测定采用放射免疫分析法,试剂盒由解放军总医院科技开发中心放射免疫研究所提供。

1.4 血清瘦素浓度测定

受试者血清瘦素(serum leptin, SL)浓度测定采用放射免疫法,试剂盒由解放军总医院科技开发中心放射免疫研究所提供,可测浓度范围为0.2~33 $\mu\text{g}/\text{L}$,批间变异 $< 15\%$ 、批内变异 $< 10\%$ 。空腹静脉血测定前置室温或冷水中复融、混匀后,4 $^{\circ}\text{C}$ 3 kr/min离心5 min,取上清100 μL 与 ^{125}I -瘦素、瘦素抗血清各100 μL 混匀,4 $^{\circ}\text{C}$ 放置24 h,而后加入PR试剂500 μL ,充分混匀,室温放置20 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 3.5 kr/min离心25 min,吸弃上清液,采用FJ-2008PS全自动免疫计数器测定各管沉淀的放射性计数。以B/T计算出NSB、S0结合率,以B/B0计算标准及待测样品结合百分率,绘制标准曲线,并查出样品值。

1.5 尿白蛋白排泄率测定

受试者留取24 h尿并记录尿量,采用中国原子能科学研究院同位素研究所提供的放射免疫试剂盒测定UAER、解放军总医院科技开发中心放射免疫研究所提供的放射免疫分析药盒测定尿 $\beta_2\text{-MG}$ 。

1.6 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有的数据均通过SPSS10.0处理,对于正态分布的变量采用方差分析进行多组间比较,采用 t 检验进行两组间比较,非正态分布的变量经对数转换后采用 t 检验,两个正态分布的连续变量间相关关系的检验采用Pearson公式计算以及偏相关分析,多变量的线性回归分析采用多因素Backward逐步分析。以 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 各组受试者多项临床指标的比较

表 1. 各组受试者的多项临床指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of clinical characteristics among controls and patients grouped according to glucose tolerance

指 标	对照组	NGT 组	IGT 组	糖尿病组
<i>n</i>	47	52	92	54
年龄 (岁)	59.1 ± 7.6	62.2 ± 8.2 ^c	58.6 ± 11.0 ^b	61.1 ± 10.0
BMI (kg/m ²)	24.1 ± 5.2 ^{cd}	24.8 ± 3.0 ^d	25.5 ± 3.0 ^a	26.3 ± 3.1 ^{ab}
腰臀比	0.85 ± 0.06 ^{bd}	0.87 ± 0.06 ^a	0.86 ± 0.06 ^d	0.89 ± 0.06 ^{ac}
FPG (mmol/L)	5.18 ± 0.43 ^{cd}	5.36 ± 0.51 ^{cd}	5.61 ± 0.49 ^{abd}	7.84 ± 1.24 ^{abc}
2hPG (mmol/L)	6.20 ± 0.67 ^{cd}	6.67 ± 0.60 ^{cd}	8.63 ± 0.85 ^{abd}	15.0 ± 6.9 ^{abc}
收缩压 (mm Hg)	122.5 ± 12.9 ^{bcd}	151.5 ± 14.7 ^a	149.7 ± 24.7 ^{ad}	158.1 ± 24.4 ^{ac}
舒张压 (mm Hg)	78.3 ± 9.4 ^{bcd}	91.3 ± 9.8 ^{ac}	87.2 ± 11.3 ^{ab}	88.6 ± 10.7 ^a
脉压 (mm Hg)	44.2 ± 8.0 ^{bcd}	60.3 ± 14.2 ^{aod}	62.5 ± 18.7 ^{abd}	69.4 ± 22.5 ^{abc}
FINS (mIU/L)	6.0 ± 2.4 ^{bcd}	9.5 ± 4.1 ^{acd}	16.4 ± 9.5 ^{abd}	18.8 ± 9.2 ^{abc}
HOMA-IR	1.4 ± 0.6 ^{bcd}	2.3 ± 1.0 ^{acd}	4.1 ± 2.5 ^{abd}	6.5 ± 3.4 ^{abc}
SL (μg/L)	3.9 ± 15.5 ^{bcd}	6.1 ± 2.0 ^{acd}	13.6 ± 8.0 ^{abd}	16.6 ± 8.7 ^{abc}
UAER (μg/min)	5.5 ± 2.2 ^{bcd}	10.0 ± 5.1 ^{acd}	18.8 ± 12.5 ^{abd}	30.5 ± 12.3 ^{abc}
尿 β ₂ -MG (mg/L)	0.15 ± 0.09 ^{bcd}	0.32 ± 0.15 ^{ad}	0.30 ± 0.17 ^{ad}	0.60 ± 0.29 ^{abc}
血 β ₂ -MG (mg/L)	1.85 ± 0.43 ^{bcd}	2.42 ± 0.87 ^{ad}	2.53 ± 1.04 ^{ad}	3.11 ± 1.26 ^{abc}

a: $P < 0.05$, 与对照组比较; b: $P < 0.05$, 与 NGT 组比较; c: $P < 0.05$, 与 IGT 组比较; d: $P < 0.05$, 与糖尿病组比较。

2.2 非肥胖者和肥胖者各项临床指标对比

非肥胖者和肥胖者各项临床指标见表 2 (Table 2)。在对照组中, 肥胖者的血清瘦素、BMI 和血清 β₂-MG 显著高于非肥胖者 (P 均 < 0.05)。NGT 组中, 肥胖者的血清瘦素、BMI、腰臀比显著高于非肥胖者 (P 均 < 0.05)。

各组受试者的 BMI、腰臀比、空腹血糖、2hPG、收缩压、舒张压、脉压、FINS、HOMA-IR、血清瘦素、UAER、血清 β₂-MG、尿 β₂-MG 比较呈显著性差异 (P 均 < 0.05)。LSD 法平均值多重比较结果见表 1 (Table 1)。

肥胖者 (P 均 < 0.05)。IGT 组中, 肥胖者的血清瘦素、UAER、HOMA-IR、FINS、空腹血糖、收缩压、脉压、尿 β₂-MG、BMI、腰臀比显著高于非肥胖者 (P 均 < 0.05)。糖尿病组中, 肥胖者的血清瘦素、UAER、BMI 显著高于非肥胖者 (P 均 < 0.05)。

表 2. 非肥胖者和肥胖者各项临床指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of clinical characteristics among controls and patients grouped according to their BMI

指 标	对照组		NGT 组		IGT 组		糖尿病组	
	非肥胖者	肥胖者	非肥胖者	肥胖者	非肥胖者	肥胖者	非肥胖者	肥胖者
<i>n</i>	32	15	28	24	40	52	22	32
年龄 (岁)	60.3 ± 7.7	56.5 ± 7.0	62.5 ± 8.6	61.9 ± 8.0	60.4 ± 10.8	57.2 ± 11.1	63.6 ± 8.1	59.3 ± 10.9
BMI (kg/m ²)	22.2 ± 1.6	28.0 ± 7.7 ^b	22.7 ± 1.8	27.3 ± 2.0 ^b	22.7 ± 1.6	27.7 ± 1.8 ^b	23.4 ± 1.1	28.3 ± 2.4 ^b
腰臀比	0.84 ± 0.06	0.85 ± 0.08	0.84 ± 0.06	0.91 ± 0.04 ^b	0.84 ± 0.06	0.87 ± 0.05 ^b	0.88 ± 0.05	0.90 ± 0.07
FPG (mmol/L)	5.25 ± 0.38	5.02 ± 0.51	5.30 ± 0.58	5.42 ± 0.41	5.46 ± 0.42	5.73 ± 0.51 ^a	7.76 ± 1.56	7.90 ± 0.99
2hPG (mmol/L)	6.10 ± 0.71	6.41 ± 0.53	6.68 ± 0.53	6.65 ± 0.69	8.47 ± 0.76	8.76 ± 0.90	15.5 ± 7.4	14.6 ± 6.6
收缩压 (mm Hg)	122.4 ± 13.5	122.6 ± 12.0	150.2 ± 14.2	153.0 ± 15.5	140.1 ± 25.3	157.1 ± 21.6 ^b	154.6 ± 20.9	160.4 ± 26.6
舒张压 (mm Hg)	77.7 ± 9.2	79.7 ± 9.8	90.8 ± 11.2	91.8 ± 7.9	85.4 ± 11.6	88.6 ± 10.9	85.5 ± 12.6	90.8 ± 8.7
脉压 (mm Hg)	44.8 ± 8.5	42.9 ± 7.0	59.5 ± 11.9	61.2 ± 16.7	54.7 ± 16.3	68.5 ± 18.3 ^b	69.1 ± 14.2	69.6 ± 27.0
FINS (mIU/L)	5.83 ± 2.33	6.23 ± 2.69	9.29 ± 3.81	9.74 ± 4.44	14.2 ± 10.3	18.1 ± 8.6 ^b	16.9 ± 6.5	20.0 ± 10.5
HOMA-IR	1.37 ± 0.59	1.4 ± 0.64	2.21 ± 0.95	2.37 ± 1.12	3.45 ± 2.59	4.64 ± 2.34 ^b	5.78 ± 2.31	6.93 ± 3.93
SL (μg/L)	3.53 ± 1.3	4.61 ± 1.62 ^a	5.5 ± 1.73	6.77 ± 2.17 ^a	11.6 ± 6.0	15.1 ± 9.0 ^a	13.5 ± 7.1	18.7 ± 9.1 ^a
UAER (μg/min)	5.3 ± 1.9	5.8 ± 2.7	10.4 ± 5.9	9.6 ± 4.2	13.2 ± 9.7	23.1 ± 12.9 ^b	25.4 ± 11.8	33.9 ± 11.6 ^b
尿 β ₂ -MG (mg/L)	0.16 ± 0.09	0.13 ± 0.07	0.34 ± 0.17	0.28 ± 0.12	0.23 ± 0.1	0.35 ± 0.2 ^b	0.58 ± 0.29	0.61 ± 0.3
血 β ₂ -MG (mg/L)	1.78 ± 0.42	2.01 ± 0.43 ^a	2.48 ± 0.93	2.36 ± 0.82	2.32 ± 0.87	2.7 ± 1.14	3.01 ± 1.03	3.18 ± 1.41

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与非肥胖者比较。

2.3 高血压合并糖耐量减低患者中尿白蛋白正常者和尿微量白蛋白者各项临床指标对比

合并 IGT 的患者中,尿白蛋白正常者和微量白蛋白尿两个亚组患者各项临床指标见表 3 (Table 3),尿微量白蛋白者患者的 BMI、空腹血糖、2hPG、收缩压、脉压、UAER、尿 β 2-MG、血清 β 2-MG、血清瘦素、FINS、HOMA-IR 均显著高于尿白蛋白正常组(P 均 < 0.05)。

表 3. 高血压合并糖耐量减低患者中尿白蛋白不同的患者各项临床指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Clinical characteristics of hypertensives with IGT grouped according to their UAER

指 标	尿白蛋白正常 ($n=51$)	尿微量白蛋白 ($n=41$)
年龄(岁)	58.9 \pm 10.4	58.2 \pm 11.9
BMI (kg/m ²)	24.8 \pm 2.9	26.4 \pm 2.8 ^b
腰臀比	0.85 \pm 0.06	0.87 \pm 0.05
FPG (mmol/L)	5.51 \pm 0.4	5.74 \pm 0.55 ^a
2hPG (mmol/L)	8.46 \pm 0.8	8.85 \pm 0.87 ^a
收缩压 (mm Hg)	142.1 \pm 20.4	159.1 \pm 26.4 ^b
舒张压 (mm Hg)	85.7 \pm 10.3	89.1 \pm 12.3
脉压 (mm Hg)	56.5 \pm 14.8	70.0 \pm 20.4 ^b
UAER (μ g/min)	9.58 \pm 4.08	30.2 \pm 9.71 ^b
血 β 2-MG (mg/L)	2.35 \pm 0.96	2.77 \pm 1.1 ^a
尿 β 2-MG (mg/L)	0.22 \pm 0.09	0.41 \pm 0.19 ^b
SL (μ g/L)	11.7 \pm 5.6	16.0 \pm 9.9 ^a
FINS (mIU/L)	14.3 \pm 8.6	19.0 \pm 10.0 ^a
HOMA-IR	3.52 \pm 2.25	4.87 \pm 2.64 ^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与尿白蛋白正常者比较。

2.4 各组血清瘦素水平的性别差异

各组受试者不同性别的血清瘦素水平见表 4 (Table 4)。可见血清瘦素水平性别差异显著,女性高于男性($P < 0.001$)。

表 4. 各组受试者不同性别的血清瘦素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4. Comparison of serum leptin concentrations between women and men

分 组	男 性		女 性	
	n	SL(μ g/L)	n	SL(μ g/L)
对照组	22	2.71 \pm 0.89	25	4.89 \pm 1.09 ^a
NGT 组	27	4.80 \pm 1.36	25	7.46 \pm 1.71 ^a
IGT 组	41	9.51 \pm 3.93	51	16.86 \pm 8.98 ^a
糖尿病组	26	9.8 \pm 3.1	28	22.89 \pm 7.29 ^a

a: $P < 0.001$, 与男性比较。

2.5 血清瘦素水平与各项临床指标的相关性分析

瘦素与各项指标的 pearson 相关性分析结果见

表 5 (Table 5)。以性别、BMI、腰臀比为控制因素进行偏相关分析,对照组中,血清瘦素与空腹血糖($r = 0.377, P < 0.05$)呈显著正相关。NGT 组患者中,血清瘦素与 HOMA-IR($r = 0.407, P < 0.01$)、FINS($r = 0.385, P < 0.01$)、空腹血糖($r = 0.31, P < 0.05$)和 2hPG($r = 0.304, P < 0.05$)呈显著正相关。合并 IGT 患者的血清瘦素与 UAER($r = 0.543, P < 0.001$)、脉压($r = 0.364, P < 0.001$)、尿 β 2-MG($r = 0.337, P < 0.01$)、HOMA-IR($r = 0.325, P < 0.01$)、FINS($r = 0.302, P < 0.01$)、收缩压($r = 0.290, P < 0.01$)和血清 β 2-MG($r = 0.230, P < 0.05$)呈显著正相关。糖尿病组患者中,血清瘦素与 UAER($r = 0.455, P < 0.01$)、收缩压($r = 0.312, P < 0.05$)和尿 β 2-MG($r = 0.307, P < 0.05$)呈显著正相关。

2.6 血清瘦素的多因素逐步回归分析

以血清瘦素为因变量,以性别、年龄、空腹血糖、2hPG、收缩压、舒张压、脉压、UAER、血清 β 2-MG、尿 β 2-MG、FINS、BMI、腰臀比、HOMA-IR 作为自变量,进行血清瘦素多因素 Backward 逐步回归分析。结果显示:对照组中,性别、BMI、空腹血糖、尿 β 2-MG 与血清瘦素相关最显著。NGT 组中,性别、BMI、FINS 和空腹血糖与血清瘦素相关最显著。IGT 组中,性别、UAER、脉压和 HOMA-IR 与血清瘦素相关最显著。糖尿病组中,性别、UAER 和腰臀比与血清瘦素相关最显著。

3 讨论

基础实验结果提示,IGT 主要与胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能异常有关^[3]。胰岛素受体相关的 3-磷酸肌醇激酶和蛋白激酶 C 活性受损引起 IGT 患者的肌肉组织对胰岛素诱导的葡萄糖摄取功能缺陷,从而导致胰岛素抵抗^[4]。机体代偿性分泌过多的胰岛素以维持血糖在正常水平,形成高胰岛素血症。本研究表明,随着空腹血糖升高,FINS 水平亦明显增加。有文献报道,当血糖浓度升高并保持在一定水平时,胰岛素水平随血糖升高而增高,但血糖超过一定限度后,葡萄糖的毒性作用会导致胰岛素水平下降,现已证实,血糖分界点在 9~12 mmol/L^[5]。IGT 组和糖尿病组患者空腹血糖并未达到分界点;而且,糖尿病组为新诊断的早期患者,刚进入临床糖尿病阶段,胰岛细胞尚未耗竭,主要还是表现为对胰岛 β 细胞的刺激作用,故 IGT 组和糖尿病组患者均表现为高胰岛素血症,糖尿病组 FINS 水平较 IGT 组显著增加。

表 5. 血清瘦素水平与临床资料的 pearson 相关性分析

Table 5. Pearson correlation coefficients between serum leptin and other clinical characteristics

指 标	对照组 (n= 47)		NGT 组 (n= 52)		IGT 组 (n= 92)		糖尿病组 (n= 54)	
	r	P	r	P	r	P	r	P
性别	0.744 ^b	0.000	0.661 ^b	0.000	0.457 ^b	0.000	0.762 ^b	0.000
年龄	- 0.238	0.108	0.042	0.766	- 0.083	0.430	0.113	0.416
BMI	0.309 ^a	0.035	0.297 ^a	0.033	0.120	0.255	0.258	0.06
腰臀比	- 0.037	0.804	0.051	0.719	0.030	0.777	0.074	0.596
FPG	0.315 ^a	0.031	0.282 ^a	0.043	0.275 ^b	0.008	0.299 ^a	0.028
2hPG	0.379 ^b	0.009	0.272	0.051	0.091	0.390	0.003	0.98
收缩压	- 0.029	0.844	0.116	0.412	0.237 ^a	0.023	0.061	0.661
舒张压	- 0.089	0.552	0.117	0.409	0.004	0.966	0.129	0.353
脉压	0.056	0.707	0.040	0.777	0.309 ^b	0.003	0.005	0.972
FINS	0.306 ^a	0.036	0.334 ^a	0.016	0.303 ^b	0.003	0.350 ^b	0.009
HOMA1R	0.339 ^a	0.020	0.371 ^b	0.007	0.336 ^b	0.001	0.386 ^b	0.004
UAER	0.199	0.180	0.106	0.453	0.534 ^b	0.000	0.478 ^b	0.000
尿 β 2MG	0.117	0.434	0.007	0.960	0.295 ^b	0.004	0.153	0.269
血 β 2MG	- 0.037	0.804	0.175	0.216	0.149	0.157	0.028	0.843

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$ 。

瘦素主要由 ob 基因编码、脂肪细胞分泌, 通过与其受体结合发挥生理功能。瘦素受体已证实为糖尿病基因编码, 分布于多种组织器官, 具有广泛的生物学效应^[6]。有学者提出, 人体存在着“脂肪-胰岛内分泌轴”, 即通过瘦素和胰岛素的中介作用, 在脂肪组织和胰岛 β 细胞之间建立起一个双向反馈环^[7], 胰岛素与瘦素之间的作用是双向的, 胰岛素对瘦素的分泌有延迟刺激作用, 通过增加脂肪细胞的数目和影响 ob mRNA 的表达促使瘦素合成; 而瘦素在脂肪组织和胰岛素之间起到负反馈信号转导作用, 一方面, 通过作用于 cAMP 依赖性蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C 信号转导系统, 从而抑制胰岛素分泌以及胰岛素基因表达; 另一方面, 通过激活细胞 ATP 敏感的 K^+ 通道、降低 β 细胞内 Ca^{2+} 浓度、引起细胞膜超极化而使胰岛素分泌受抑^[8]。本实验将高血压病患者根据糖耐量状况分组, 尤其是通过设定 NGT 组与 IGT 组进行比较, 较好地控制了血压因素对瘦素、UAER 等指标的影响。而结果中肥胖者的瘦素水平显著增高的现象, 则可能是由于存在转运障碍或是受体后信号系统缺陷引起的瘦素抵抗^[9, 10], 瘦素抑制胰岛素分泌的能力下降, 使正常的“脂肪-胰岛内分泌轴”反馈机制破坏, 导致高胰岛素血症或胰岛素抵抗。

由此可见, 高瘦素血症与瘦素抵抗可通过多种途径导致胰岛素抵抗和高胰岛素血症; 而高胰岛素血症、胰岛素抵抗又能引起瘦素的过度分泌, 如此形成恶性循环, 引起糖、脂代谢紊乱的发生、发展。

本实验结果显示的女性瘦素水平明显高于男性

现象, 与国内外的报道相一致^[11]。在控制了性别、体脂因素之后, 血清瘦素与收缩压和脉压呈显著正相关。有学者认为, ob 基因表达或瘦素水平与 BMI、胰岛素敏感性以及血压之间密切相关, 因此推测瘦素可能在胰岛素抵抗性高血压的发生、发展过程中扮演了重要的角色^[12]。随着对高血压和动脉硬化等肥胖相关性疾病研究的深入, 内皮作为瘦素产生生物学效应的靶点地位已被确认^[13]。另有研究表明, 瘦素可由于受体后缺陷导致内皮细胞一氧化氮合成减少、内皮素-1 释放增加, 使血管张力增加和血压升高^[14]。而且, 瘦素亦可通过调节多种神经肽合成、影响交感神经和肾素-血管紧张素系统而发挥作用^[15]。研究瘦素受体基因时发现, 瘦素受体基因 Gln223Arg 变异与 2 型糖尿病男性收缩压相关, 此结果提示该基因变异是糖尿病男性合并高血压的独立风险因子^[16]。

尿微量白蛋白(MA) 不仅是预测糖尿病和高血压病早期肾功能损伤的敏感指标^[17], 而且与心血管并发症及内皮功能紊乱密切相关^[2], 因而成为近年来研究的焦点。最新研究表明, MA 早在糖尿病发病之前就已成为胰岛素抵抗的一个作用环节, 与肥胖和高血压等因素密切相关^[18]。一项对伴 MA 的 2 型糖尿病患者的肾功能研究发现, 尿微量白蛋白者患者的血浆瘦素水平明显高于尿白蛋白正常者组, 表明在早期肾功能损伤阶段中已存在瘦素抵抗, 而且瘦素抵抗可能加速了这一过程^[19]。更有报道证实, 糖尿病女性患者的瘦素水平与 UAER 存在正相关^[20]。在此过程中, 瘦素可能通过促进肾内皮细胞

增殖、引起内皮功能紊乱而导致肾功能损伤^[21]。本实验尿微量白蛋白者患者的血清瘦素、尿 β_2 -MG和血清 β_2 -MG均显著高于尿白蛋白正常者组;在控制了性别、体脂因素后,IGT组的血清瘦素水平与增高的UAER、尿 β_2 -MG和血清 β_2 -MG呈显著正相关,提示IGT阶段可能即已存在早期肾功能损伤。

综上所述,血清瘦素水平与MA等指标之间存在显著相关性,提示合并IGT的高血压病的发生发展是多因素综合作用的结果。我们不仅应重视进行FINS和OGTT检查以早发现IGT,而且要对IGT患者的血清瘦素、MA进行监测。控制此类患者病情进展的首要措施则是通过积极干预处理—调整饮食、加强锻炼及必要时应用药物以减轻胰岛素抵抗和瘦素抵抗、改善 β 细胞分泌胰岛素功能,从而降低血糖和血压、纠正代谢紊乱。

[参考文献]

- [1] National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: National Diabetes Data Group. *Diabetes*, 1979, **28** (12): 1 039-057
- [2] Gimeno Orna JA, Boned Juliani B, Lou Arnal LM, Castro Alonso FJ. Microalbuminuria and clinical proteinuria as the main predictive factors of cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes. *Rev Clin Esp*, 2003, **203** (11): 526-531
- [3] Shulman GI. Cellular mechanism of insulin resistance. *Clin Invest*, 2000, **106** (2): 171-176
- [4] Vollenweider P, Menard B, Nicod P. Insulin resistance, defective insulin receptor substrate 2-associated phosphatidylinositol-3' kinase activation, and impaired atypical protein kinase C (ζ/λ) activation in myotubes from obese patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 2002, **51** (4): 1 052-059
- [5] Boden G, Ruiz J, Kim CJ, Chen X. Effects of prolonged glucose infusion on insulin secretion, clearance, and action in normal subjects. *Am J Physiol*, 1996, **270** (2): E251-E258
- [6] Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*, 1996, **84** (3): 491-495
- [7] Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, **278** (1): E1-E14
- [8] Kieffer TJ, Heller RS, Leech CA, Holz GG, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic beta cells. *Diabetes*, 1997, **46** (6): 1 087-093
- [9] Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*, 1996, **348** (9021): 159-161
- [10] Rohrer-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The discovery of leptin and its impact in the understanding of obesity. *Eur J Endocrinol*, 1996, **135** (6): 649-650
- [11] Sumner AE, Falkner B, Kushner H, Considine RV. Relationship of leptin concentration to gender, menopause, age, diabetes, and fat mass in African Americans. *Obes Res*, 1998, **6** (2): 128-133
- [12] Shimamoto K. Insulin resistance syndrome and hypertension. *Hokkaido Igaku Zasshi*, 2000, **75** (1): 9-14
- [13] Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J*, 1999, **13** (10): 1231-1238
- [14] Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler C, et al. Leptin induces endothelin 1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res*, 2002, **90** (6): 711-718
- [15] Rayner DV, Trayhurn P. Regulation of leptin production: sympathetic nervous system interactions. *J Mol Med*, 2001, **79** (1): 8-20
- [16] Zheng Y, Xiang K, Zhang R. Association of Gln223Arg variant in leptin receptor gene with metabolic abnormalities and hypertension in type II diabetes mellitus in Shanghai "Han" population. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 1999, **38** (3): 174-177
- [17] 李梦, 胡健, 方慧娟, 樊新, 吴星. 尿微量白蛋白、脉压及肾小球滤过率 in 高血压病早期肾损伤中的意义. *中国医科大学学报*, 2004, **33** (2): 167-169
- [18] Lane JT. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal risk in type 2 diabetes mellitus: a temporal perspective. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, **286** (3): F442-F450
- [19] Fruehwald-Schultes B, Kern W, Beyer J, Forst T, Pfützner A, Peters A. Elevated serum leptin concentrations in type 2 diabetic patients with microalbuminuria and macroalbuminuria. *Metabolism*, 1999, **48** (10): 1 290-293
- [20] Rudberg S, Persson B. Serum leptin levels in young females with insulin dependent diabetes and the relationship to hyperandrogenicity and microalbuminuria. *Horm Res*, 1998, **50** (6): 297-302
- [21] Wolf G, Hamann A, Han DC, Helmchen U, Thaiss F, Ziyadeh FN, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 1999, **56** (3): 860-872