

肥胖儿童的动脉粥样硬化危险因素

刘蕴玲¹, 梁红日², 程慧玲¹, 聂玮¹

(1. 山东省千佛山医院保健科, 山东省济南市 250014; 2. 威海市立医院内科, 山东省威海市 264200)

[关键词] 儿科学; 肥胖; 动脉粥样硬化; 危险因素; 儿童

[摘要] **目的** 通过比较肥胖和非肥胖儿童动脉粥样硬化的危险因素, 探讨肥胖对儿童发生动脉粥样硬化的影响。**方法** 对 51 例肥胖儿童和 32 例非肥胖儿童常规进行 24 h 动态血压测定, 检测胰岛素、高敏 C 反应蛋白、游离脂肪酸、甘油三酯、总胆固醇、空腹血糖、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平, 采用 B 超检测颈动脉内膜中膜厚度、内皮依赖性血管舒张功能、最大的腹膜前脂肪厚度和最小的皮下脂肪厚度, 酶联免疫吸附法检验血清抵抗素、脂联素, 并计算稳态模型胰岛素抵抗指数。**结果** 肥胖儿童组高敏 C 反应蛋白、胰岛素抵抗指数高于非肥胖儿童组(分别为 1.57 ± 0.06 mg/L、 4.567 ± 2.621 和 1.38 ± 0.05 mg/L、 1.70 ± 0.712), 空腹胰岛素、最小皮下脂肪厚度、最大腹膜前脂肪厚度、24 h 平均收缩压、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、游离脂肪酸也明显增高($P < 0.05$); 肥胖组高密度脂蛋白胆固醇、脂联素低于非肥胖组(分别为 0.27 ± 0.22 mmol/L、 1.477 ± 0.609 mg/L 和 1.14 ± 0.25 mmol/L、 2.795 ± 1.124 mg/L; $P < 0.05$)。但两组颈动脉内膜中膜厚度、24 h 平均舒张压、内皮依赖性血管舒张功能无明显差异。体质指数与 24 h 平均收缩压($r = 0.43$, $P = 0.006$)、高敏 C 反应蛋白($r = 0.461$, $P = 0.018$)、胰岛素抵抗指数($r = 0.463$, $P = 0.007$)、游离脂肪酸($r = 0.358$, $P = 0.029$)呈正相关, 而与脂联素($r = -0.356$, $P = 0.031$)呈负相关。**结论** 肥胖儿童导致动脉粥样硬化的危险因素水平明显增高, 肥胖儿童已经存在动脉粥样硬化慢性炎症的早期改变, 但是还未出现动脉内膜粥样斑块形态学上的改变。

[中图分类号] R72

[文献标识码] A

A Study of Risk Factors for Arteriosclerosis in Obese Children

LIU Yurr-Ling¹, LIANG Hong-Ri², CHENG Hui-Ling¹, and NIE Wei¹

(1. Geriatric Department, Qian Fo Shan Hospital of Shandong University, Jinan 250014; 2. People's Hospital of Weihai, Weihai 264200, China)

[KEY WORDS] Obesity; Arteriosclerosis; Risk Factors; Children

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of obesity on the arteriosclerosis development in children by comparing the risk factors for arteriosclerosis in obese children with those in non-obese children. **Methods** Fifty-one obese children and thirty-two non-obese children were evaluated for endothelium-dependent arterial dilation, intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery, the maximum preperitoneal fat thickness (Pmax) and minimum subcutaneous fat thickness (Smin) by B ultra sonography; 24 h average systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were detected; the serum levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), blood glucose and free fatty acids (FFA), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), high density lipoprotein cholesterol (HDLc) were detected by chemistry; insulin (FIns), by RIA; adiponectin (AD), resistin by ELISA, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), by scatter nephelometer method. **Results** The values of Hs-CRP, HOMA-IR, INS, Smin, Pmax, SBP, TG, LDLC, and FFA were higher in the obese children than in the non-obese children ($P < 0.05$), while HDL-C and adiponectin in the obese children were lower than those in the non-obese children ($P < 0.05$). However, no statistical difference was found between the levels of IMT, DBP, and Endothelium-dependent arterial dilation in the obese children and those in the non-obese children ($P > 0.05$). The BMI was correlated with SBP ($r = 0.43$, $P = 0.006$), hs-CRP ($r = 0.461$, $P = 0.018$), HOMA-IR ($r = 0.463$, $P = 0.007$), FIns ($r = 0.404$, $P = 0.013$), FFA ($r = 0.358$, $P = 0.018$), while it was negatively correlated with AD ($r = -0.356$, $P = 0.031$). However, there was no statistically different relationship between IMT and other biochemical indicators. **Conclusions** The levels of the risk factors for arteriosclerosis were much higher in obese children than those in non-obese children. The results showed that the chronic inflammation situation of arteriosclerosis has already existed in the obese children, but no morphological change in the endarterium was found.

儿童肥胖发病率在最近十年迅猛上升, 肥胖儿

童患心脏病的概率比正常儿童高 3~5 倍, 成年后心脑血管疾病患病率远远高于正常儿童。因此干预儿童肥胖, 预防动脉粥样硬化显得非常重要。本研究旨在比较肥胖儿童和非肥胖儿童动脉硬化危险因素的差别和分析肥胖儿童发生动脉硬化的危险程度。

[收稿日期] 2006-07-19 [修回日期] 2007-01-05

[作者简介] 刘蕴玲, 硕士, 副主任医师, 主要从事代谢综合征与动脉粥样硬化关系研究, E-mail 为 liuyunling@medmail.com.cn。梁红日, 副主任医师, 主要从事心血管疾病的临床工作。程慧玲, 副主任医师, 主要从事临床检验工作。

1 对象和方法

1.1 对象

肥胖儿童 51 名, 其中男 36 名, 女 15 名; 体重正常儿童 32 名, 其中男 19 名, 女 13 名; 均为自愿参加本研究。所有对象均不吸烟, 未服任何药物, 无内分泌功能失调、感染和肾脏病史。儿童肥胖为体重超过同龄、同性别、同身高一标准体重的 20% 以上为肥胖。

1.2 生物化学指标测定

所有入选者测量身高、体重、腰围, 并计算体质指数 (body mass index, BMI)。测定空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、游离脂肪酸 (free fat acid, FFA)。高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 采用速率散射比浊法。按稳态模型计算胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)。空腹胰岛素 (fasting serum insulin, FIns) 采用放射免疫法测定, 脂联素和抵抗素应用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定。

1.3 24 h 动态血压的测定

白天 7 Am~ 10 Pm 每 30 min 充气一次, 夜间 22 Pm~ 次日 7 Am 每 1 h 充气一次。24 h 测得完整血压次数不得少于 32 次。系统测定 24 h 总平均收缩压和舒张压。

1.4 颈动脉内膜中膜厚度测量

采用飞利浦 En Visor C 型超声仪, LA5-Z 探头, 频率 7.5 MHz, 于颈动脉膨大近心端 1 cm 处测量颈总动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT), 每侧测量 3 次, 取平均值。分辨率为 0.1 mm。

1.5 腹部脂肪厚度的测量

使用飞利浦 En Visor C 型超声仪, L121-550 型探头, 频率 7.5 MHz。最大的腹膜前脂肪厚度 (maximum preperitoneal fat thickness, Pmax) 和最小的皮下脂肪厚度 (minimum subcutaneous fat thickness, Smin) 分别代表肝镰状韧带处的内脏脂肪厚度和上腹部皮下脂肪厚度。

1.6 内皮依赖性血管舒张功能的测定

使用仪器为 GEVivid 7 型超声显像系统, 探头为高分辨线阵探头, 频率 4~ 10 MHz, 根据 Celermajer 等^[1]所报告的方法测定肱动脉反应性充血后内皮依赖性血管舒张反应 (flow-mediated endothelium-depen-

dent vasodilatation, FMD), 计算内径百分变化率。

1.7 统计学处理

用直线相关分析法分析 BMI 与动脉粥样硬化危险因素的相关性。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 如方差检验不齐, 则采用 *t'* 检验。使用 SPSS13.0 统计软件进行统计。

2 结果

2.1 肥胖儿童与非肥胖儿童各指标的比较

肥胖儿童 BMI、腰围、收缩压、Pmax、TG、LDLC、FFA、HOMA-IR 以及 hs-CRP 明显高于非肥胖儿童, 而脂联素、HDLC 则低于非肥胖儿童, IMT、舒张压、FMD 在两组无明显的差别, 但肥胖儿童组颈动脉内膜中膜的连续性差 (表 1)。

表 1. 肥胖儿童与非肥胖儿童动脉硬化危险因素比较

指 标	肥胖儿童	非肥胖儿童
年龄 (岁)	10.22 ± 1.98	10.86 ± 2.07
身高 (cm)	152.99 ± 7.43	151.27 ± 9.56
体重 (kg)	71.58 ± 7.02	56.34 ± 6.11 ^a
腰围 (cm)	91.8 ± 6.8	74.9 ± 5.2 ^a
BMI (kg/m ²)	28.77 ± 3.04	22.15 ± 2.48 ^a
收缩压 (mmHg)	119.57 ± 7.3	111.93 ± 5.06 ^a
舒张压 (mmHg)	68.85 ± 6.44	65.08 ± 4.35
Smin (cm)	1.38 ± 0.453	0.93 ± 0.32 ^a
Pmax (cm)	1.06 ± 0.32	0.77 ± 0.25 ^a
IMT (mm)	0.445 ± 0.118	0.435 ± 0.138
TG (mmol/L)	1.24 ± 0.47	0.68 ± 0.21 ^a
HDLC (mmol/L)	0.27 ± 0.22	1.14 ± 0.25 ^a
LDLC (mmol/L)	2.46 ± 0.830	1.95 ± 0.494 ^a
FFA (mmol/L)	633.7 ± 203.2	517.3 ± 188.7 ^a
脂联素 (mg/L)	1.477 ± 0.609	2.795 ± 1.124 ^a
Resistin (μg/L)	4.58 ± 2.55	4.64 ± 2.65
hs-CRP (mg/L)	1.57 ± 0.06	1.38 ± 0.05 ^a
HOMA-IR	4.567 ± 2.621	1.704 ± 0.712 ^b
FIns (mIU/L)	19.47 ± 9.46	7.57 ± 2.83 ^a
内皮依赖性血管舒张功能	3.12% ± 2.37%	4.96% ± 3.46%

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与肥胖儿童比较。

2.2 相关性分析

体质指数 (BMI) 与 24 h 收缩压、FIns、HOMA-IR、FFA、hs-CRP 呈正相关, 而与脂联素呈负相关 (表 2)。

表 2. 体质指数与各指标的相关性

指 标	r	P 值
收缩压 (mmHg)	0.43	0.006
舒张压 (mmHg)	0.006	0.719
内皮依赖性血管舒张功能	-0.171	0.437
IMT (mm)	0.244	0.275
Smin (cm)	0.192	0.256
Pmax (cm)	-0.150	0.377
TG (mmol/L)	0.028	0.8650
HDLc (mmol/L)	-0.048	0.769
LDLc (mmol/L)	-0.118	0.485
血糖 (mmol/L)	0.193	0.281
FIns (mIU/L)	0.404	0.013
HOMA-IR	0.463	0.007
FFA (mmol/L)	0.358	0.029
hs-CRP (mg/L)	0.461	0.018
脂联素 (mg/L)	-0.356	0.031
Resistin (μ g/L)	-0.226	0.178

3 讨论

儿童肥胖是高血压、血脂紊乱、2型糖尿病和动脉粥样硬化的主要危险因素^[2,3]。肥胖后出现腹部脂肪聚集,腹部脂肪聚集通过胰岛素抵抗和高胰岛素血症诱发高血压、高甘油三酯和2型糖尿病,这些均是动脉粥样硬化的危险因素。欧洲对1004例儿童观察发现,BMI与收缩压、舒张压、TG呈正相关,而与HDLc呈负相关,但是未发现与TC和LDLc有相关性^[4]。Vikram等^[5]发现BMI与空腹胰岛素和hs-CRP呈正相关,与脂联素呈负相关,全身脂肪影响脂联素—胰岛素水平,而腹部脂肪主要影响CRP水平。国内也有报道BMI与hs-CRP、胰岛素呈正相关,与胰岛素敏感性呈负相关^[6]。本研究结果发现,BMI与24h平均收缩压、FIns、HOMA-IR、hs-CRP呈正相关,而与脂联素呈负相关。此结果与国内外研究相一致。未发现BMI与平均舒张压有关,而与FFA正相关,而FFA与胰岛素抵抗有明显的关联,胰岛素抵抗将导致动脉粥样硬化。

研究发现青少年肥胖对血管弹性有直接的影响,并且血清脂联素、hs-CRP增高,但是颈动脉IMT比正常儿童没有明显的差别^[7]。本研究发现,肥胖儿童BMI、腰围、平均收缩压、空腹血糖、TG、HOMA-IR、Pmax均高于非肥胖组儿童。直接反应动脉粥样

硬化的慢性炎症标志物hs-CRP在肥胖组儿童增高,它的增高反应血管内皮功能异常^[8,9],内皮功能的异常与胰岛素抵抗、BMI增高的程度有关^[10]。内皮受损,小而密LDLC将在动脉内膜沉积,吞噬细胞浸润,最终形成动脉粥样斑块;对动脉硬化具有保护作用的脂联素在肥胖组降低,而脂联素能够增加胰岛素的敏感性,减少胰岛素抵抗,改善动脉粥样硬化;IMT虽然在两组间没发现明显的差别,但是肥胖组颈动脉内膜中膜的连续性比非肥胖组差。本研究未发现两组间内皮依赖性血管舒张功能有差别,与文献报导不一致,需扩大样本进一步进行研究。

肥胖儿童导致动脉粥样硬化的危险因素明显增多,已经存在胰岛素抵抗和血管慢性炎症,我们的研究结果进一步支持美国心脏病协会指南:尽早预防动脉粥样硬化性心血管疾病应从儿童做起^[11]。因此预防成人动脉粥样硬化应从儿童开始,干预儿童肥胖是预防成人心脑血管疾病的首要任务。

[参考文献]

- [1] Celebmajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spieqelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, **340** (8828): 1111-1115.
- [2] Burke V. Obesity in childhood and cardiovascular risk [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, **33** (9): 831-837.
- [3] Schiel R, Beltschikow, Kramer G, Stein G. Overweight, obesity and elevated blood pressure in children and adolescents [J]. *Eur J Med Res*, 2006, **11** (3): 97-101.
- [4] Reinehr T, Andler W, Denzer C, Siegfried W, Mayer H, Wabitsch M. Cardiovascular risk factors in overweight German children and adolescents: relation to gender, age and degree of overweight [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2005, **15** (3): 181-187.
- [5] Vikram NK, Misra A, Pandey RM, Dwivedi M, Luthra K. Adiponectin, insulin resistance, and C-reactive protein in postpubertal Asian Indian adolescents [J]. *Metabolism*, 2004, **53** (10): 1336-1341.
- [6] 肖云武, 黄雪梅, 邓映霞, 龙辉, 成放群, 翦辉, 等. 儿童肥胖与C反应蛋白、瘦素、胰岛素敏感指数的相关性研究[J]. *中华当代儿科杂志*, 2006, **8** (1): 24-26.
- [7] Gunqor N, Thompson T, Suttort-Tyrrell K, Janosky J, Arslanian S. Early signs of cardiovascular disease in youth with obesity and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2005, **28** (5): 1219-1221.
- [8] Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, Gebala A, Walczak M. Relation of acute phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2005, **26** (5): 473-479.
- [9] Gonzalez MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation and prognosis in cardiovascular disease [J]. *Am J Med*, 2003, **115**: 99s-106s.
- [10] Suheyl Egu F, Hasanoglu A, Turner L, Ozbay F, Aybay C, Gunduz M. Endothelial activation and inflammation in prepubertal obese Turkish children [J]. *Metabolism*, 2005, **54** (10): 1384-1389.
- [11] Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K, et al. American Heart Association: American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood [J]. *J Pediatr*, 2003, **142** (4): 368-372.

(此文编辑 文玉珊)