

## 血清瘦素浓度与原发性高血压的关系

章建梁<sup>1</sup>, 秦永文<sup>1</sup>, 郑兴<sup>1</sup>, 邱健力<sup>1</sup>, 毛红娟<sup>1</sup>, 龚莉<sup>1</sup>, 邹大进<sup>2</sup>

(中国人民解放军第二军医大学长海医院 1. 心血管内科, 2. 内分泌科; 上海市 200433)

**[关键词]** 内科学; 血清瘦素浓度与原发性高血压的关系; 放射免疫法; 瘦素; 肥胖症; 高血压, 原发性  
**[摘要]** 为探讨血清瘦素浓度与原发性高血压和肥胖度的关系, 测定 115 例 1 级原发性高血压患者、96 例 2 级原发性高血压患者和 47 例正常血压者的空腹血清瘦素浓度、收缩压、舒张压、体重指数、体内脂肪含量和空腹血糖, 血清瘦素用放射免疫法测定。分析瘦素与其它各项参数的相关性。结果发现, 1 级高血压组和 2 级高血压组血清瘦素浓度均高于同性别的正常组, 但经协方差校正体内脂肪含量后, 同性别三组间血清瘦素浓度差异无显著意义; 男女血清瘦素浓度分别与收缩压、舒张压、年龄、体重指数、体内脂肪含量及空腹血糖呈显著正相关, 女性血清瘦素浓度与收缩压及舒张压的相关性强于男性, 但校正体内脂肪含量后, 男女血清瘦素浓度与收缩压及舒张压均无相关性; Logistic 回归分析发现, 男女血清瘦素浓度均非高血压的独立预测因素。结果提示, 男女血清瘦素浓度与原发性高血压均无直接关系, 而与人体肥胖程度密切相关。

**[中图分类号]** R5

**[文献标识码]** A

### The Relationship between Serum Leptin Level and Essential Hypertension

ZHANG Jian-Liang, QIN Yong-Wen, ZHENG Xing, QIU Jian-Li, MAO Hong-Juan, GONG Li, and ZOU Da-Jin

(Department of Cardiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[KEY WORDS]** Leptin; Obesity; Hypertension; Body Mass Index; Body fat percentage; Blood glucose

**[ABSTRACT]** **Aim** To explore the relationship between serum leptin and essential hypertension, degree of obesity.

**Methods** Serum leptin concentrations were measured by radioimmunoassay. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), body mass index (BMI), body fat percentage and fasting blood glucose (FPG) were determined in 115 patients with grade 1 hypertension (51 males, 64 females), 96 patients with grade 2 hypertension (36 males, 60 females) and 47 normotensives (23 males, 24 females). The correlation between leptin and other parameters were analyzed. **Results** Serum leptin concentrations were strongly correlated with BMI and BF percentage in both male and female ( $P < 0.001$ ). The concentration level was significantly lower in normotensives group than in grade 1 hypertension group and in grade 2 hypertension group among same gender. The difference in serum leptin concentrations between the three same gender groups disappeared when body fat percentage was corrected by analysis of covariance. Serum leptin concentrations in male and female separately were significantly correlated with SBP, DBP, age, BMI, body fat percentage and FPG ( $P < 0.05 \sim P < 0.001$ ). There was a more highly significant correlation between serum leptin concentrations and SBP, DBP in female than in male, but after adjustment for body fat percentage, partial correlation analysis showed that serum leptin concentrations were not correlated with SBP, DBP in both male and female. Logistic regression analysis revealed that serum leptin concentration was not a significant independent predictor of blood pressure in both male and female. **Conclusion** Serum leptin concentrations are not directly related to essential hypertension in both male and female, but the concentration levels are actually correlated with body fat percentage.

瘦素是 ob 基因产生并由脂肪细胞分泌的一种由 167 个氨基酸组成的蛋白质, 它的主要生理功能是调节脂肪的沉积<sup>[1,2]</sup>。流行病学调查显示, 肥胖与高血压的发病率关系密切。而瘦素与肥胖密切相关<sup>[3]</sup>。Shek 等<sup>[3]</sup>给 SD 大鼠滴注大剂量瘦素后, 大鼠动脉压显著升高。人类瘦素与原发性高血压的关系报道较少, 结果也不一致<sup>[4,5]</sup>。考虑到男女瘦素水

平的显著差异, 我们测定了 110 例男性和 148 例女性原发性高血压患者及 47 例正常血压者血清瘦素浓度, 分别了解男女血清瘦素与血压、年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、体内脂肪含量 (body fat percentage)、血糖和血脂等的关系。

### 1 对象与方法

#### 1.1 研究对象

正常血压组 47 例, 男性 23 例, 女性 24 例, 年龄  $51.6 \pm 9.0$  岁, 选自长海医院工作人员。另选取符合 1999 年 WHO/ISH 高血压诊断标准的 1 级原发性高血压患者 115 例, 男性 51 例, 女性 64 例, 年龄 52.

**[收稿日期]** 2003-03-10 **[修回日期]** 2003-11-20

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展规划 (G2000056905) 资助

**[作者简介]** 章建梁, 男, 1962 年出生, 医学博士, 主治医师, 主要从事高血压的临床和科研工作。E-mail: zhangj2002@citiz.net。秦永文, 男, 1952 年出生, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心血管病研究。郑兴, 男, 1957 年出生, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心血管病研究。

8±7.8岁;2级原发性高血压患者96例,男性36例,女性60例,年龄54.4±7.5岁,选自长海医院心血管内科门诊患者。受试前一年未接受任何减肥、调脂及降糖治疗。排除标准为:继发性高血压、糖尿病史;心肌病、心脏瓣膜病、心功能Ⅱ级或以上;脑出血或脑梗死;肾功能不全失代偿期(血肌酐≥186 μmol/L)、明显肝功能异常或有迁延性慢性肝炎病史;妊娠、哺乳期或长期服用避孕药。

## 1.2 检查前准备

所有受试者停用降压药2周,不从事重体力活动,试验前3天保证每日摄取不少于250 g糖类,并保持饮食和体重的相对稳定。

## 1.3 血压测量

受试者在诊室静坐10 min后用水银柱台式测量右侧肱动脉血压,按WHO规定,取Korotkoff第一音为收缩压,第五音为舒张压,血压连续测三次,取平均值。

## 1.4 肥胖度指标

测量受试者的身高、体重,计算BMI和体内脂肪含量:男性的体内脂肪含量=1.2×体重(kg)×身高<sup>-2</sup>(m<sup>-2</sup>)+0.23×年龄-16.2,女性的体内脂肪含量=1.2×体重(kg)×身高<sup>-2</sup>(m<sup>-2</sup>)+0.23×年龄-5.4<sup>[7]</sup>。

## 1.5 血糖和血脂浓度测定

隔夜禁食12 h后抽取静脉血,己糖激酶法测定血糖,酶法测定总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)浓度。由美国Olympas AU1000自动生化分析仪测定。

## 1.6 瘦素浓度测定

受试者空腹血清瘦素浓度采用放射免疫法(北京东亚免疫技术研究所提供试剂盒)测定。结合试剂采用抗完全长度人瘦素免疫得到的多克隆抗血清。该抗血清与血胰岛素、胰岛素原、C肽、胰高糖素及胰岛素样生长因子1均无交叉反应,可测浓度范围为0.25~160 μg/L,批间与批内差异均<5%。

## 1.7 统计学方法

应用SPSS10.0软件包进行统计,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,瘦素经对数转化后使其符合正态分布,统计学方法包括方差分析、协方差分析、相关分析、偏相关分析、逐步回归分析和Logistic回归分析。

# 2 结果

## 2.1 正常组与高血压组各项指标值及比较

男女高血压组血清瘦素浓度均显著高于同性别

正常组(表1, Table 1),但经协方差分析校正体内脂肪含量后,同性别三组间差异不再有显著意义。修正均数及其标准误后男性分别为:正常血压组(5.4±0.7) μg/L,1级原发性高血压组(6.5±0.4) μg/L,2级原发性高血压组(5.8±0.5) μg/L;女性分别为:正常血压组(14.3±1.8) μg/L,1级原发性高血压组(12.8±1.0) μg/L,2级原发性高血压组(14.4±1.0) μg/L。

## 2.2 男女血清瘦素水平与其他指标的相关分析

110例男性血清瘦素浓度(6.1±3.4) μg/L,范围1.2~21.7 μg/L,与年龄、BMI、体内脂肪含量、收缩压、舒张压、血糖、总胆固醇和TG呈显著正相关;148例女性血清瘦素浓度(13.7±8.8) μg/L,范围2.5~62.5 μg/L,与年龄、BMI、收缩压、舒张压、血糖和TC呈显著正相关。以年龄、BMI、收缩压、舒张压、血糖、TC和TG为自变量的逐步回归分析结果显示,与血清瘦素水平有关入选因子男女均为BMI和年龄。以年龄、体内脂肪含量、收缩压、舒张压、血糖、TC和TG为自变量的逐步回归分析结果显示,与血清瘦素水平有关入选因子男女均仅为体内脂肪含量。偏相关分析显示,校正体内脂肪含量后,男女血清瘦素水平与收缩压、舒张压及年龄均无相关性。

## 2.3 Logistic回归分析

以正常血压组、1级原发性高血压组和2级原发性高血压组为反应变量,以年龄、BMI、血糖、TC和TG为协变量,男性组在作单因素分析时,瘦素( $P<0.01$ )、BMI( $P<0.0001$ )、TG( $P<0.05$ )与反应变量的关系显著。当作多因素Logistic回归分析时仅BMI( $P<0.001$ )与反应变量的关系显著。女性组在作单因素分析时,瘦素( $P<0.001$ )、BMI( $P<0.0001$ )、血糖( $P<0.05$ )和TG( $P<0.05$ )与反应变量的关系显著,当作多因素Logistic回归分析时仅BMI( $P<0.001$ )与反应变量的关系显著。

# 3 讨论

动物实验发现,由于ob基因(即瘦素基因)的缺陷,ob/ob小鼠体内不能合成瘦素,其结果是,动物持续不停地超量摄食,体内脂肪堆积,导致肥胖。人类肥胖的原因远较动物复杂,研究表明,在人类绝大多数肥胖者中没有发现ob基因突变引起的瘦素缺乏,而是ob基因表达增强,血瘦素水平升高,提示肥胖者普遍存在瘦素抵抗,表现为瘦素由外周向脑脊液转运障碍即瘦素的中枢性抵抗,也可能存在外周组织的瘦素抵抗<sup>[8]</sup>。本文结果发现男女各组血清瘦

表 1. 正常血压者和高血压病患者临床及实验室参数

Table 1. Clinical and laboratory data in essential hypertension patients and normotensive subjects ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	男 性			女 性		
	正常血压组	1 级原发性高血压	2 级原发性高血压	正常血压组	1 级原发性高血压	2 级原发性高血压
例数	23	51	36	24	64	60
年龄 (岁)	52.0 $\pm$ 9.7	51.2 $\pm$ 9.2	53.4 $\pm$ 9.0	51.2 $\pm$ 8.5	54.1 $\pm$ 6.4	55.0 $\pm$ 6.4
收缩压 (mmHg)	118.2 $\pm$ 9.4	144.9 $\pm$ 9.4 <sup>a</sup>	155.1 $\pm$ 9.8 <sup>ab</sup>	108.4 $\pm$ 9.3	147.1 $\pm$ 6.4 <sup>a</sup>	163.2 $\pm$ 10.8 <sup>a</sup>
舒张压 (mmHg)	74.3 $\pm$ 11.1	93.6 $\pm$ 3.8 <sup>a</sup>	101.9 $\pm$ 4.7 <sup>ab</sup>	70.8 $\pm$ 9.2.1	92.1 $\pm$ 4.5 <sup>a</sup>	100.1 $\pm$ 6.5 <sup>ab</sup>
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	23.5 $\pm$ 2.2	27.1 $\pm$ 2.9 <sup>a</sup>	27.3 $\pm$ 2.4 <sup>a</sup>	22.2 $\pm$ 1.9	27.0 $\pm$ 3.0 <sup>a</sup>	27.9 $\pm$ 3.5 <sup>a</sup>
体内脂肪含量	24.1 $\pm$ 3.6	28.1 $\pm$ 3.7	28.9 $\pm$ 3.4	33.0 $\pm$ 2.4	39.4 $\pm$ 3.9	40.7 $\pm$ 4.3
总胆固醇	5.1 $\pm$ 1.1	5.4 $\pm$ 0.8	5.4 $\pm$ 0.9	5.1 $\pm$ 0.8	5.6 $\pm$ 0.9 <sup>a</sup>	5.5 $\pm$ 0.9 <sup>a</sup>
甘油三酯	1.5 $\pm$ 1.2	2.0 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>	2.3 $\pm$ 1.2 <sup>a</sup>	1.0 $\pm$ 0.6	2.1 $\pm$ 1.4 <sup>a</sup>	2.1 $\pm$ 1.1 <sup>a</sup>
血糖 (mmol/L)	5.1 $\pm$ 0.6	5.2 $\pm$ 0.8	5.2 $\pm$ 0.6	5.0 $\pm$ 0.4	5.2 $\pm$ 0.6	5.4 $\pm$ 0.9
瘦素 ( $\mu$ g/L)	4.2 $\pm$ 2.6	6.8 $\pm$ 3.4 <sup>a</sup>	6.5 $\pm$ 3.7 <sup>a</sup>	8.6 $\pm$ 4.3	13.3 $\pm$ 8.4 <sup>a</sup>	16.1 $\pm$ 9.7 <sup>a</sup>

a:  $P < 0.05$ , 与同性别的正常血压组比较; b:  $P < 0.05$ , 与同性别的 1 级原发性高血压组比较。

表 2. 血清瘦素水平、血压与人体测量指标及代谢指标的 Pearson 相关分析

Table 2. Pearson correlation of serum leptin level, blood pressure with anthropometric and metabolic variables

因素		年龄	收缩压	舒张压	体重指数	体内脂肪含量	血糖	总胆固醇	甘油三酯
收缩压	男性	0.404 <sup>c</sup>		0.577 <sup>c</sup>	0.202 <sup>a</sup>	0.408 <sup>c</sup>	0.275 <sup>b</sup>	0.164	0.185
	女性	0.299 <sup>c</sup>		0.759 <sup>c</sup>	0.436 <sup>c</sup>	0.503 <sup>c</sup>	0.241 <sup>b</sup>	0.119	0.215 <sup>a</sup>
舒张压	男性	0.027	0.577 <sup>c</sup>		0.311 <sup>b</sup>	0.293 <sup>b</sup>	-0.070	0.149	0.253 <sup>a</sup>
	女性	0.111	0.759 <sup>c</sup>		0.506 <sup>c</sup>	0.504 <sup>c</sup>	0.151	0.095	0.204 <sup>a</sup>
瘦素	男性	0.188 <sup>a</sup>	0.255 <sup>a</sup>	0.253 <sup>a</sup>	0.616 <sup>c</sup>	0.636 <sup>c</sup>	0.190 <sup>a</sup>	0.192 <sup>a</sup>	0.206 <sup>a</sup>
	女性	0.192 <sup>a</sup>	0.295 <sup>c</sup>	0.341 <sup>c</sup>	0.491 <sup>c</sup>	0.524 <sup>c</sup>	0.203 <sup>a</sup>	0.199 <sup>a</sup>	0.131

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , c:  $P < 0.001$ 。

素与体重指数和体内脂肪含量呈非常显著的正相关关系,这一结果与国内外报道一致。提示瘦素抵抗现象可能是人类肥胖的基础。

本研究发现,同性别 1 级原发性高血压组和 2 级原发性高血压组血清瘦素浓度显著高于正常血压组,血清瘦素浓度与收缩压及舒张压呈显著正相关。这提示血清瘦素与原发性高血压间有一定的联系。然而以下分析结果不支持两者间有直接关系:①同性别 1 级原发性高血压组和 2 级原发性高血压组间血清瘦素浓度无显著差异;在校正体内脂肪含量后,同性别三组间血清瘦素浓度无显著差异。②偏相关分析显示,校正体内脂肪含量后,男女血清瘦素水平与收缩压和舒张压均无相关性;逐步回归分析显示,与男女血清瘦素浓度有关的人选因子中收缩压及舒张压值并未被选中。③ Logistic 回归单因素分析显示,瘦素作用虽显著,但多因素 Logistic 回归分析中,当体重指数在方程中时瘦素作用不再显著。

本研究结果发现,无论是高血压组还是正常血

压组,女性瘦素水平显著高于男性,与国内外报道一致。其原因可能为男女性激素的差异,脂肪分布的差异,以及体内脂肪含量的差异<sup>[9,10]</sup>。本研究表明,女性血清瘦素浓度与收缩压及舒张压的相关性比男性显著,与 Adamczak 等<sup>[5]</sup>报道一致,提示瘦素对血压的影响与性别有关,但在校正体内脂肪含量后,女性和男性一样,瘦素与血压均无直接相关。

这些研究表明,在研究瘦素与原发性高血压关系时,应考虑体脂的影响。文献中有关血清瘦素与血压关系的报道不一致,可能与此有关。

Shek 等<sup>[4]</sup>经动脉或静脉给 SD 大鼠滴注大剂量瘦素 7 天后,血清瘦素浓度升高 8~10 倍,平均动脉压也显著升高。人类与动物不同,如存在瘦素抵抗,人体瘦素与血压的关系可能与动物不一致,这需进一步研究。观察瘦素治疗患者的血压变化有助于进一步明确瘦素与血压的关系。

本结果显示,血压与年龄、体重指数、体内脂肪含量及血糖含量显著相关,这与高血压病的临床发

病情况及文献[11]报道较为一致。大量流行病学调查资料证明,女性和男性在所有年龄段,肥胖组血压比正常体重组血压显著升高;糖耐量下降常伴随着高血压,排除影响动脉血压值的因素(如测量时间、房间温度等)和影响糖耐量的因素(运动、胃排空率等)后,糖耐量下降和高血压的联系也持续存在<sup>[12]</sup>。

#### [参考文献]

- [1] Mistry AM, Swick AG, Rounsos DR. Leptin rapidly lowers food intake and elevates metabolic rates in lean and ob/ob mice. *J Nutr*, 1997, **127** (10): 2 065-072
- [2] 付国香. 脂毒性与肥胖型2型糖尿病. 中国动脉硬化杂志, 2002, **10** (4): 362-364
- [3] Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, **82** (9): 2 904-910
- [4] Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*, 1998, **31** (1 Pt 2): 409-414
- [5] Adamczak M, Kokot F, Wiecek AW. Relationship between plasma renin profile and leptinaemia in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*, 2000, **14** (8): 503-509
- [6] Tsioufis C, Antoniadis D, Stefanadis C, Tzioumis K, Pitsavos C, Kalikazaros I, et al. Relationships between new risk factors and circadian blood pressure variation in untreated subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 2002, **15** (7 Pt 1): 600-604
- [7] Cederholm J, Wibell L. Insulin release and Peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diab Res*, 1990, **10** (2): 167-175
- [8] 田成功, 金嘉琳. 瘦素抵抗. 中国糖尿病杂志, 2002, **10** (3): 188-189
- [9] Wahitsch M, Blum WF, Muche R, Braun M, Hube F, Rascher W, et al. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest*, 1997, **100** (4): 808-813
- [10] Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thorne A, Hoffstedt J, Lonnqvist F, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes*, 1998, **47** (6): 913-917
- [11] 王翠兰. 高血压患者视网膜动脉硬化的相关因素. 中国动脉硬化杂志, 1994, **2** (4): 165-166
- [12] Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure. Role of age and obesity. *Hypertension*, 1997, **30** (5): 1 144-149

(此文编辑 文玉珊)

#### ·会议消息·

## 中国病理生理学会心血管专业委员会 第十一届学术会议征文通知

国际心脏研究会(ISHR)中国分会第八届暨中国病理生理学会心血管专业委员会第十一届学术会议拟于2004年9月18~21日在山东省威海市召开,现将征文事项通知如下。

#### 1 征文内容

未公开发表的关于心脑血管的基础研究、临床研究和疾病防治研究的原始研究论文、系列研究报告和阶段性研究快报。

#### 2 交流形式

(1)特邀报告; (2)专题报告; (3)分组发言; (4)壁报; (5)青年优秀论文竞赛评选。

#### 3 征文要求

3.1 研究论文请寄800~1 000字的摘要,包括目的、方法、结果、结论四大部分。

3.2 参与青年优秀论文竞选的须提交原始研究论文全文一式2份和摘要1份,并附单位介绍信,第一作者的年龄不超过40岁。

3.3 投稿者请汇款100元作为发表费,未被采用者退款。

#### 4 截稿日期

2004年5月30日。

#### 5 征文投递及联系方式

5.1 E-mail地址:blsl30@tom.com;联系电话:010-66937577。

5.2 邮寄地址:北京复兴路28号解放军总医院南六科南十六病室武强收,邮编:100853。