

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.36.021

哈萨克族超体质量、肥胖学龄儿童内毒素变化及其与体格测量指标间关系*

李敏¹, 张涛², 徐佩茹^{1△}

(1. 新疆医科大学第一附属医院儿科, 乌鲁木齐 830054;

2. 新疆医科大学第二附属医院泌尿外科, 乌鲁木齐 830063)

[摘要] **目的** 了解新疆哈萨克族学龄儿童超体质量、肥胖学龄儿童内毒素(LPS)变化情况,初步探索 LPS 与体格测量指标间的相关性。**方法** 从参加“新疆学龄儿童超体质量肥胖流行病学调查”的阿勒泰地区世居学龄儿童(共 7 648 名)中选择 104 名为研究对象,测量体质量、身高、腰围、臀围、血压各项体格指标,计算体质量指数(BMI)、腰围身高比(WHtR),并检测 LPS 及血糖血脂等生化指标。**结果** 随着 BMI 的增高,腰围、臀围、收缩压(SBP)、WHtR 均增高;肥胖组的 LPS、三酰甘油(TG)均明显高于超体质量组及对照组;LPS 分别与 BMI 分级(正常、超体质量、肥胖 3 个等级)、腰围、WHtR 呈现正相关($r=0.865, 0.556, -0.477, P=0.000$);WHtR 异常增高的哈萨克族学龄儿童具有更高的血压及 LPS 水平;WHtR 与 SBP 存在正相关($r=0.441, P=0.000$)。**结论** LPS 与哈萨克族学龄儿童超体质量、肥胖相关,腹型肥胖的哈萨克族学龄儿童更易出现 SBP 异常增高及 LPS 水平增高情况。

[关键词] 哈萨克族;肥胖症;内毒素类;腰围身高比**[中图分类号]** R725.8**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)36-5104-03

Change of plasma lipopolysaccharide in Kazakh children with overweight and obesity and its relationship with physical measurement indexes*

Li Min¹, Zhang Tao², Xu Peiru^{1△}

(1. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China;

2. Department of Urological Surgery, Second Affiliated Hospital of Xinjiang

Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

[Abstract] **Objective** To understand the change of plasma lipopolysaccharide(LPS) in Kazakh children with overweight and obesity and to investigate the correlation between LPS and physical measurement indexes. **Methods** One hundred and four children were selected from 7648 native school age children in Altay area participating in the Epidemiological Investigation of Overweight and Obesity of School Age Children in Xinjiang as the research subjects. The physical measurement indexes such as body weight, height, waist circumference(WC), hip circumference(HP) and blood pressure were measured, and the body mass index (BMI) and waist to height ratio(WHtR) were calculated. LPS and biochemical indexes such as blood glucose(FPG) and blood lipid were detected. **Results** With BMI increase, the indexes including WC, HP, systolic blood pressure(SBP) and WHtR were also increased. The serum LPS and TG levels in the obesity group were significantly higher than those in the overweight group and control group. LPS had positive correlation with BMI grade(normal, overweight and obesity), $r=0.865, P=0.000$, and also had positive correlation with WC ($r=0.556, P=0.000$) and WHtR($r=0.477, P=0.000$) respectively; the Kazakh school age children with WHtR abnormal increase had higher blood pressure and LPS level. WHtR and SBP had a positive correlation($r=0.441, P=0.000$). **Conclusion**

LPS is correlated with overweight and obesity in Kazakh school age children. The child with abdominal obesity is easier to appear SBP abnormal elevation and LPS level increase.

[Key words] Kazakh; obesity; endotoxins; WHtR

儿童肥胖症在世界范围内已经成为日益严重的公共卫生问题,而随着肥胖伴发的胰岛素抵抗、高血压等心血管代谢异常疾病对人群的危害也日益引起关注。慢性低度炎症水平在肥胖及其伴随的胰岛素抵抗等疾病发生、发展中起到重要作用^[1-2],而作为激活这种慢性低度炎症的内毒素(lipopolysaccharides, LPS)血症是导致肥胖、代谢紊乱的重要根源之一,动物实验^[3]发现在体内 LPS 水平升高的情况下,低热量饮食同样也会引起肥胖。

新疆地处中国的西北地区,维吾尔、哈萨克、汉族成人群体

总的肥胖标化患病率(26.9%)是全国平均水平(7.1%)的 3 倍以上^[4],肥胖已成为新疆地区的高发疾病。而新疆儿童群体中也发现哈萨克族儿童较同地区的其他民族儿童肥胖发生率较高^[5],且存在肠道菌群比例失衡^[6]。LPS 主要来源于肠道微生物中的革兰阴性菌,由肠道吸收入血,而课题组前期发现新疆地区哈萨克族儿童超体质量及肥胖组大便样本中拟杆菌门(革兰阴性菌)比率显著低于正常体质量组,乳酸杆菌属、梭菌属及肠球菌属比率高于正常体质量组^[7]。为探讨哈萨克族学龄儿童肥胖后是否存在 LPS 异常增高,以及 LPS 与肥胖儿童

* 基金项目:2013 年高等学校博士学科点专项科研基金联合资助课题(20136517120003);中国博士后科学基金资助项目(2014M562533XB)。

作者简介:李敏(1976—),副主任医师,副教授,博士,主要从事儿童呼吸系统消化疾病研究。△ 通信作者,E-mail: xupeiru126@126.com。

表 1 新疆哈萨克族学龄儿童不同体质量组间体检指标比较(±s)

项目	对照组(n=47)	超体质量组(n=29)	肥胖组(n=28)	F/Z	P
年龄(岁)	7.81±1.84	8.21±1.59	8.61±1.62	1.941	0.149
腰围(cm) ^a	54.23±4.53	60.66±4.21	69.00±13.30	38.426	0.000
臀围(cm) ^a	64.32±6.09	71.34±4.92	79.07±11.25	39.851	0.000
SBP(mm Hg) ^a	92.96±7.56	101.24±9.12	102.48±16.27	16.511	0.000
DBP(mm Hg) ^a	60.21±5.94	63.1±6.93	65.63±11.56	4.656	0.098
HDL(mmol/L)	1.39±0.25	1.36±0.25	1.26±0.31	2.008	0.140
WhtR ^a	0.43±0.03	0.46±0.03	0.51±0.09	30.000	0.000
LPS(pg/mL) ^a	196.25±127.23	500.28±158.36	876.40±208.94	77.119	0.000
TC(mmol/L)	3.99±0.64	4.01±0.63	4.32±1.02	1.908	0.154
TG(mmol/L) ^a	0.78±0.44	0.88±0.33	1.38±0.97	12.160	0.002
LDL(mmol/L) ^a	2.22±0.57	2.23±0.43	2.50±0.63	1.437	0.488
FPG(mmol/L)	4.84±0.53	4.97±0.58	4.89±0.72	0.407	0.667

^a: 方差不齐, 3 组间进行秩和检验。

体内代谢异常的关系, 本次纳入了 104 例儿童进行了相关研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究以参加“新疆学龄儿童超体质量肥胖流行病学调查”的阿勒泰地区世居学龄儿童为研究对象, 共 7 648 名当地世居儿童参加了体格指标检测, 对其中 104 例 6~12 岁哈萨克族儿童抽血进行了 LPS 及血糖血脂等生化指标检测, 本调查方案得到新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准(伦理号 20080115), 并获得所有调查对象的知情同意。超体质量肥胖的判断方法及入选标准: 7 岁以下儿童按照世界卫生组织/国家健康统计中心(WHO/NCHS)推荐的身高标准体质量值, 7 岁及以上儿童根据“中国学龄儿童青少年超体质量、肥胖筛查体质量指数值分类标准”^[8], BMI≥85% 同年龄同性别儿童 BMI 的为超体质量, ≥95% 同年龄同性别 BMI 儿童的为肥胖。按照不同体质量进行分组, 所有儿童分为正常体质量组(对照组)、超体质量组、肥胖组, 入选者 1 个月内未服用抗菌药物, 无腹泻等消化系统疾病。排除标准: (1) 由其他疾病如遗传、内分泌、代谢及中枢神经系统疾病引起的肥胖及肥胖综合征; (2) 合并有其他内分泌、代谢及消化系统疾病; (3) 未征得家长或监护人同意。

1.2 方法

1.2.1 体格测量 使用统一的器械及规范方法进行体格测量, 清晨空腹后专人测量, 包括体质量、身高、腰围、臀围、血压。BMI=体质量(kg)/身高(m²)和腰围身高比(WhtR)=腰围(cm)/身高(cm)。参照梁黎等^[9]的研究, 以 WhtR≥0.46 作为女童超标的参考临界值, WhtR≥0.48 为男童超标的参考临界值。

1.2.2 实验室检查 所有学龄儿童清晨抽取静脉血(空腹 12 h 以上), 使用自动生化仪(Hitachia7060, Tokyo, Japan)酶法检测血脂, 包括高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)。ELISA 检测 LPS, 试剂盒购自北京中昊时代生物技术中心提供, 以上操作均严格按试剂说明书进行。板内 CV<5%、板间 CV<10%, 酶标仪 ELX800 购自美国 Biotek 公司)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示数据, 如符合正态性检验的两样本均数比较采用独立样本 t 检验(方差齐性), 非正态分布或方差不齐时采用秩和检验。如符合正态性检验的三样本均数比较采用 ANOVA 检验(方差齐性), 非正态分布或方差不齐时采用秩和

检验。变量间相关性采用 Spearman 相关分析。检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体格测量指标 3 组间的年龄差异无统计学意义($P > 0.05$), 随着 BMI 的增高, 腰围、臀围、血压、WhtR 均增高, 除了舒张压(DBP)外, 其他指标 3 组间差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 不同 BMI 分组的儿童 LPS 及生化指标比较及相关性分析 LPS、三酰甘油(TG)在 3 组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 肥胖组的 LPS 及 TG 均明显高于超体质量组及对照组, 见表 1。进一步做 Spearman 相关分析, LPS 分别与 BMI 分级(正常体质量、超体质量、肥胖)、腰围、WhtR 呈正相关($r = 0.865, 0.556, 0.471, P = 0.000$)。

2.3 不同 WhtR 分组的儿童血压生化指标比较及相关性分析 按照 WhtR 是否正常分为正常组及异常组, 两组间 LPS 及血压有差别, 异常组的哈萨克族学龄儿童具有更高的血压水平及 LPS 水平。进行 Pearson 相关分析, 显示 WhtR 与收缩压(SBP)存在正相关($r = 0.441, P = 0.000$), 与 DBP 相关性较小($r = 0.362, P = 0.000$), 见表 2。

表 2 新疆哈萨克族学龄儿童不同 WhtR 的血压、生化指标比较(±s)

项目	正常组(n=66)	异常组(n=38)	t	P
SBP(mm Hg)	95.780±9.701	101.390±14.029	-2.406	0.018
DBP(mm Hg)	60.210±7.289	64.670±9.536	-2.078	0.040
LPS(pg/mL)	345.863±264.939	669.583±316.465	-5.584	0.000
TC(mmol/L)	4.001±0.657	4.224±0.918	-1.440	0.153
TG(mmol/L)	0.959±0.636	0.989±0.693	-0.222	0.825
HDL(mmol/L)	1.343±0.254	1.352±0.301	-0.156	0.876
LDL(mmol/L)	2.209±0.560	2.456±0.708	-1.958	0.053
FPG(mmol/L)	4.883±0.603	4.893±0.597	-0.079	0.937

3 讨论

研究发现肥胖处于低度炎症状态, 伴有炎症因子水平增高, 而脂肪组织特别是腹部脂肪组织可能是炎症的主要来源, 然而导致与肥胖、糖尿病相关低度炎症水平的触发因素仍需进一步确定^[10-11]。目前认为这种低度炎症状态主要是由营养和能量过剩触发一系列与传统炎症相似的分子和信号通路引起

的, Toll样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)信号通路介导的炎症级联反应目前发现在肥胖及其相关代谢性疾病发生中起到重要作用。而以革兰阴性杆菌外壁为主要来源的 LPS 能通过激活脂肪细胞和巨噬细胞的 TLR4 信号通路, 从而引起胰岛素抵抗和低度炎症等^[12-13]。

本次研究中检测到肥胖哈萨克族学龄儿童中 LPS 水平明显高于超体质量组及正常体质量组儿童, 进一步行相关分析结果显示, LPS 水平与 BMI 的严重度分级呈现明显的正相关, 虽然不能确定因果关系, 但此种相关性提示了作为炎症因子的 LPS 确与肥胖存在内在关联。本研究结果与既往其他研究结果相似^[14-15], 较多试验发现 LPS 或脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide-binding protein, LBP)与肥胖、代谢综合征、2 型糖尿病相关。Trøseid 等^[16]通过对肥胖患者进行减肥手术干预前后的检测, 发现 LPS 与血糖控制及腹型肥胖相关, 在肥胖者进行减肥手术后体内 LPS 水平明显降低。但作为 LPS 主要来源的肠道菌群为革兰染色阴性菌群, 而课题组前期研究^[6]肥胖的哈萨克族学龄儿童粪便样本中拟杆菌门细菌数和 Bact/Firm 比率显著低于正常体质量组和超体质量组, 作为 LPS 来源的肠道革兰阴性菌门数量比例减少, 而本次试验提示 LPS 血清水平依然增高, 分析其原因, 既往检测的是细菌门, 属于较大的细菌分类, 并未具体鉴定到细菌的种、属, 只是一个相对的比例变化, 具体能导致 LPS 水平增高的细菌种类是否存在增多尚不能清楚, 故而仍需进一步对肥胖哈萨克族学龄儿童检测肠道细菌种类的鉴定。

腹型肥胖是高血压等心血管疾病非常重要的危险因素之一, 作为反映腹型肥胖的指标 WHtR 由于受年龄、人群影响较少, 在临床试验中, Weili 等^[17]提示了 WHtR 与儿童心血管疾病风险因素密切相关。本次调查按照 WHtR 是否异常分为两组, 结果提示 WHtR 异常增高的哈萨克族学龄儿童具有更高的血压水平及 LPS 水平, 进一步相关分析提示 LPS 与 WHtR 呈现正相关。LPS 是体内炎症指标之一, 两者相关性也提示了腹型肥胖患者体内的慢性炎症状态。另一方面, 相关分析显示 WHtR 与 SBP 存在正相关, 提示腹型肥胖的哈萨克族学龄儿童更容易对 SBP 造成影响。儿童高血压以原发性高血压为主, 与肥胖密切相关, 表现为轻、中度血压升高, 无明显的临床症状, 50% 以上的儿童高血压伴有肥胖^[18]。而既往研究也发现了哈萨克族是高血压发病率较高的民族, 本研究也提示了肥胖儿童尤其是腹型肥胖与 SBP 升高相关。而 2010 年版的中国高血压防治指南指出: SBP 与心血管风险的关系更为密切, 由于哈萨克族肥胖儿童表现出更高的 SBP 水平, 提示其将来发生心血管疾病风险更大, 故而需重点监测哈萨克族肥胖儿童群体的血压情况, 以做早期监控及防治。

参考文献

- [1] Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(12): 1225-1230.
- [2] Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 415-445.
- [3] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [4] 刘成, 马翔, 马依彤, 等. 新疆地区汉族、维吾尔族、哈萨克族成年人超体质量和肥胖流行病学调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(10): 1139-1143.
- [5] 李海霞, 李晓梅, 陶静, 等. 新疆维吾尔自治区不同民族中小学生超体质量和肥胖现状分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(1): 9-12.
- [6] Xu P, Li M, Zhang J, et al. Correlation of intestinal microbiota with overweight and obesity in Kazakh school children[J]. *BMC Microbiology*, 2012(12): 283.
- [7] 刘利, 徐佩茹, 李敏, 等. 新疆伊犁地区不同体质量学儿童肠道菌属分布特征分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(7): 502-505.
- [8] 中国肥胖问题工作组. 中国学龄儿童青少年超体质量、肥胖筛查体质量指数值分类标准[J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(2): 97-102.
- [9] 梁黎, 傅君芬, 杜军保. 中国儿童青少年代谢综合征定义的探索及意义[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(6): 401-404.
- [10] Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1796-1808.
- [11] You T, Yang R, Lyles MF, et al. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression; relationship to obesity and metabolic risk factors [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288(4): E741-747.
- [12] Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(11): 3015-3025.
- [13] Leuwer M, Welters I, Marx G, et al. Endotoxaemia leads to major increases in inflammatory adipokine gene expression in white adipose tissue of mice[J]. *Pflugers Arch*, 2009, 457(4): 731-741.
- [14] Gonzalez-Quintela A, Alonso M, Campos J, et al. Determinants of serum concentrations of lipopolysaccharide-binding protein(LBP) in the adult population; the role of obesity[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54600.
- [15] Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, et al. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids and host metabolic regulation [J]. *Nutrients*, 2015, 7(4): 2839-2849.
- [16] Trøseid M, Nestvold TK, Rudi K, et al. Plasma lipopolysaccharide is closely associated with glycemic control and abdominal obesity; evidence from bariatric surgery [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11): 3627-3632.
- [17] Weili Y, He B, Yao H, et al. Waist-to-height ratio is an accurate and easier index for evaluating obesity in children and adolescents[J]. *Obesity*, 2007, 15(3): 748-752.
- [18] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7): 579-616.

(收稿日期: 2017-08-15 修回日期: 2017-09-17)