

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.26.004

不同肥胖亚型血清 sCD163、TNF- α 、CRP 水平与内脏脂肪指数的相关性研究*

张培培¹, 王晓丽², 唐潇潇³, 孙侃², 常向云^{2 Δ}

(1. 石河子大学医学院, 新疆石河子 832000; 2. 石河子大学医学院第一附属医院内分泌代谢科, 新疆石河子 832000; 3. 新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科, 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 目的 讨论不同肥胖亚型内脏脂肪指数(VAI)与血清 sCD163、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)水平的关系。方法 获取研究对象一般资料等信息,检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(PBG)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、丙氨酸转氨酶(ALT)、非酒精性脂肪肝(NAFLD)、尿酸(UA)等指标。将研究对象分为:体质量正常代谢正常(MHNW)组、代谢正常性肥胖(MHO)组、体质量正常代谢异常(MONW)组、代谢异常性肥胖(MAO)组。用 ELISA 法测定血清 sCD163、TNF- α 及 CRP 的浓度。结果 MONW、MHO、MAO 组 VAI 高于 MHNW 组($P < 0.05$)。MONW、MHO、MAO 组血清 sCD163、TNF- α 、CRP 水平均高于 MHNW 组($P < 0.05$)。血清 sCD163 与 VAI、UA、NAFLD、DBP、PBG、ALT 呈正相关($P < 0.05$);血清 TNF- α 与 VAI、UA、NAFLD、DBP、FBG 呈正相关($P < 0.05$);血清 CRP 与 VAI、UA、NAFLD、DBP、PBG、ALT 呈正相关($P < 0.05$)。结论 MONW、MHO、MAO 3 组人群中 VAI 与血清 sCD163、TNF- α 、CRP 水平密切相关。

[关键词] 肥胖;内脏脂肪指数;跨膜单核巨噬细胞血红蛋白清道夫受体;肿瘤坏死因子 α ;C 反应蛋白质

[中图分类号] R723.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)26-3375-04

Study on correlation between serum sCD163, TNF- α and CRP levels with visceral fat index in different obese subtypes*

ZHANG Peipei¹, WANG Xiaoli², TANG Xiaoxiao³, SUN Kan², CHANG Xiangyun^{2 Δ}

(1. Medical School of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, First Affiliated Hospital of Medical College, Xinjiang Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 3. Department of Clinical Psychology, Xinjiang Autonomous Region People's Hospital, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between visceral fat index (VAI) with serum sCD163, TNF- α and CRP levels in different types of obesity. **Methods** The information such as general data were obtained from the study subjects. The indicators of fasting blood glucose (FBG), postprandial 2 h blood glucose (PBG), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), glycosylated hemoglobin (HbA1C), alanine aminotransferase (ALT), non-alcoholic fatty liver (NAFLD) and uric acid (UA) were detected. The study subjects were divided into body mass normal metabolism (MHNW) group, metabolic normal obesity (MHO) group, normal body mass metabolic abnormality (MONW) group, and metabolic abnormal obesity (MAO) group. The serum of sCD163, TNF- α and CRP concentrations were detected by ELISA. **Results** VAI in the MONW, MHO and MAO groups was higher than that in the MHNW group ($P < 0.05$). The levels of serum sCD163, TNF- α and CRP in the MONW, MHO and MAO groups were higher than those in the MHNW group ($P < 0.05$). Serum sCD163 was positively correlated with VAI, UA, NAFLD, DBP, PBG and ALT ($P < 0.05$); serum TNF- α was positively correlated with VAI, UA, NAFLD, DBP and FBG ($P < 0.05$); serum CRP was positively correlated with VAI, UA, NAFLD, DBP, PBG and ALT ($P < 0.05$). **Conclusion** VAI is closely related to serum sCD163, TNF- α and CRP in the MHO, MONW and MAO groups.

[Key words] obesity; visceral fat index; transmembrane mononuclear macrophage hemoglobin scavenger receptor; tumor necrosis factor α ; C-reactive protein

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660149)。 作者简介:张培培(1989—),在读硕士,主要从事内分泌及代谢性疾病的研究。

 Δ 通信作者, E-mail: cxyshzdx@126.com。

目前,全世界有超过 14 亿成人和 4 千万 5 岁以上儿童超重或者肥胖^[1]。不同部位的脂肪在机体代谢中的作用不同,研究表明内脏型肥胖和胰岛素抵抗^[2]、高血压、血脂异常、血糖异常^[3]等关系密切。肥胖作为一种慢性低度炎症状态已得到公认,腹型肥胖尤其是内脏型肥胖是慢性低度炎症状态的重要原因。以往的研究大多采用体质量指数(BMI)、腰围、腰臀比(WHR)等指标反映肥胖情况,但均存在一定的局限性。结合腰围、BMI、TG、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),内脏脂肪指数(VAI)的概念在 2010 年被提出^[4],用 VAI 是反映内脏脂肪聚集的良好指标,并能预测糖尿病等代谢性疾病的发生风险。本研究通过观察不同肥胖类型人群的 VAI 及其临床特点,探讨 VAI 与血清 sCD163、TNF- α 、CRP 等炎症指标的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 10—12 月就诊于石河子大学医学院第一附属医院的 156 例成年患者作为病例组。纳入标准:参照《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》和 NCEP ATP-III 的定义及 2010 年中华医学会肝脏病学制订的非酒精性脂肪肝(NAFLD)诊断标准。将入选的 156 例研究对象分为 3 组:代谢异常性肥胖(MAO)组(56 例)、代谢正常性肥胖(MHO)组(54 例)和体质量正常代谢异常(MONW)组(46 例)。排除标准:(1)严重循环、消化、泌尿系统疾病及恶性肿瘤;(2)垂体、甲状旁腺等内分泌代谢病;(3)慢性病需长期用药或自身免疫性疾病者。另选取性别、年龄、族别相匹配的同期体检健康的成年人 45 例作为健康对照组(MHNW 组)。本研究经该院伦理委员会同意,且均签署知情同意书。

1.2 方法 嘱研究对象空腹、排尿后测身高、体质量;站立位,经肋弓下缘和髂嵴上缘的连线中点绕腹一圈检测腰围;经臀部最隆起部位测臀围;嘱受试者安静休息 5 min,测量收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。使用高压液相法(日本-ADAMSTMA1c HA-8180 糖化血红蛋白分析仪)测定糖化血红蛋白(HbA1c)。采

集空腹静脉血 5 mL,1 000 \times g 离心(美国 Thermo-scientific 离心机)6 min,检测血清中空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(PBG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等的浓度(罗氏 Modular DPP-H7600 生化分析仪)。计算 WHR=腰围(cm)/臀围(cm)、BMI=体质量(kg)/身高²(m²)。计算 VAI^[4]:VAI(男)=腰围/(39.68+1.88 \times BMI) \times (TG/1.03) \times (1.31/HDL-C);VAI(女)=腰围/(36.58+1.89 \times BMI) \times (TG/0.81) \times (1.52/HDL-C)。

1.3 实验室指标检测 采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定(美国 Bio-Rad 检测仪、sCD163、CRP、TNF- α 试剂盒)血清 sCD163、CRP 和 TNF- α 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料满足正态分布时以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布、方差不齐的计量资料数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;采用 Kskal-Wallis H 检验,用单因素方差分析对各组 VAI、血清 sCD163、TNF- α 、CRP 水平比较进行分析,计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验;多变量间相关性采用 Spearman 相关分析;采用多元线性逐步回归对影响因素进行分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料及生化结果 201 名研究对象平均年龄为(63.6 \pm 11.2)岁,4 组研究对象的年龄和性别差异无统计学意义($P>0.05$);4 组间 VAI、尿酸(UA)、SBP、FBG、DBP、PBG、HbA1c、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、NAFLD 差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 各组血清 sCD163、TNF- α 、CRP 水平 MHNW 组的血清 sCD163、CRP、TNF- α 均低于 MONW、MAO 和 MHO 组($P<0.01$),MAO 组的血清 sCD163、CRP、TNF- α 水平高于 MONW 和 MHO 组($P<0.01$)。MHO 组的血清 sCD163、CRP 明显比 MONW 组高($P<0.05$),见表 2。

表 1 各组临床特征及生化结果

项目	MHNW 组($n=45$)	MHO 组($n=54$)	MONW 组($n=46$)	MAO 组($n=56$)	P
男/女(n/n)	19/26	18/36	20/26	21/35	0.714
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	69.9 \pm 11.0	62.6 \pm 12.1	66.5 \pm 10.1	62.1 \pm 10.3	0.253
SBP(mm Hg, $\bar{x}\pm s$)	136 \pm 24	134 \pm 20	146 \pm 19 ^{ab}	152 \pm 17 ^{abc}	<0.01
DBP(mm Hg, $\bar{x}\pm s$)	76 \pm 11	77 \pm 10	79 \pm 10	85 \pm 11 ^{abc}	<0.01
HbA1c(%, $\bar{x}\pm s$)	5.91 \pm 0.82	5.97 \pm 0.73	7.54 \pm 1.58 ^{ab}	7.29 \pm 1.11 ^{abc}	<0.01
FBG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.23 \pm 1.03	5.40 \pm 1.20	7.41 \pm 2.49 ^{ab}	7.38 \pm 2.02 ^{abc}	<0.01
PBG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	7.14 \pm 1.98	6.89 \pm 2.06	11.38 \pm 4.03 ^{ab}	11.50 \pm 3.73 ^{abc}	<0.01
ALT[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	12.49(11.0,16.90)	15.00(10.9,21.00)	13.40(9.76,20.00)	19.0(13.90,23.76) ^{ac}	<0.01

续表 1 各组临床特征及生化结果

项目	MHNW 组(n=45)	MHO 组(n=54)	MONW 组(n=46)	MAO 组(n=56)	P
AST[U/L,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	19.0(17.65,23.00)	19.0(18.00,22.00)	16.49(13.00,21.26)	18.0(16.00,24.9)c	0.017
UA[μmol/L,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	284(230.0,321.0)	301(256.0,346.7) ^{ac}	296.1(259.0,337.3) ^a	314(281.5,381.0) ^{abc}	<0.01
NAFLD(%)	20	38 ^{ac}	54 ^a	69 ^{abc}	<0.01
VAI(±s)	1.21±0.53	1.41±0.60 ^{ac}	3.93±2.46 ^a	4.14±2.74 ^{abc}	<0.01

^a:P<0.05,与 MHNW 组比较;^b:P<0.05,与 MHO 组比较;^c:P<0.05,与 MONW 组比较

表 2 各组血清 sCD163、TNF-α、CRP 水平比较(±s)

项目	MHNW 组(n=45)	MHO 组(n=54)	MONW 组(n=46)	MAO 组(n=56)	P
sCD163(ng/mL)	107.12±35.01	216.73±43.09 ^a	208.49±43.69 ^{ab}	312.89±37.80 ^{abc}	<0.01
TNF-α(pg/mL)	74.81±16.22	99.98±19.60 ^a	96.23±23.54 ^a	135.30±17.86 ^{abc}	<0.01
CRP(ng/mL)	771.49±215.90	1 356.55±214.37 ^a	1 244.10±213.86 ^{ab}	2 027.72±235.51 ^{abc}	<0.01

^a:P<0.05,与 MHNW 组比较;^b:P<0.05,与 MHO 组比较;^c:P<0.05,与 MONW 组比较

2.3 血清 sCD163、TNF-α、CRP 水平与 VAI 及临床指标的相关性分析 血清 sCD163、TNF-α、CRP 与 VAI、NAFLD、SBP、DBP、HbA1c、FBG、PBG、ALT、UA 均呈正相关(P<0.05),与 AST 无相关性(P>0.05),见表 3。

表 3 sCD163、TNF-α、CRP 与 VAI 及各临床指标间的相关性分析

临床指标	sCD163		TNF-α		CRP	
	r	P	r	P	r	P
SBP(mm Hg)	0.279	<0.01	0.242	<0.01	0.250	<0.01
DBP(mm Hg)	0.271	<0.01	0.236	<0.01	0.269	<0.01
HbA1c(%)	0.411	<0.01	0.378	<0.01	0.411	<0.01
FBG(mmol/L)	0.473	<0.01	0.441	<0.01	0.429	<0.01
PBG(mmol/L)	0.391	<0.01	0.330	<0.01	0.353	<0.01
ALT(U/L)	0.258	<0.01	0.217	<0.01	0.240	<0.01
AST(U/L)	0.012	0.870	-0.022	0.755	0.018	0.801
UA(μmol/L)	0.383	<0.01	0.392	<0.01	0.364	<0.01
NAFLD	0.329	<0.01	0.264	<0.01	0.302	<0.01
VAI	0.459	<0.01	0.400	<0.01	0.420	<0.01

表 4 sCD163、TNF-α、CRP 的影响因素多元线性回归

临床指标	sCD163		TNF-α		CRP	
	β	P	β	P	β	P
常数项	41.240	0.764	30.631	0.125	17.423	0.553
VAI	5.886	<0.05	1.758	<0.05	3.632	<0.05
DBP(mm Hg)	1.228	<0.05	0.460	<0.05	0.849	<0.05
FBG(mmol/L)	-	-	3.618	<0.05	-	-
PBG(mmol/L)	4.846	<0.05	-	-	3.869	<0.05
ALT(U/L)	0.923	<0.05	-	-	0.523	<0.05
UA(μmol/L)	0.185	<0.05	0.078	<0.05	0.130	<0.05
NAFLD	37.448	<0.05	10.016	<0.05	21.414	<0.05

-:无数据

2.4 血清 sCD163、TNF-α、CRP 水平影响因素的多

元线性回归分析 以 sCD163、CRP、TNF-α 为因变量,将 VAI、DBP、HbA1c、FBG、SBP、PBG、ALT、UA、NAFLD 纳入多元线性回归中作为自变量进行统计,血清 sCD163 与 VAI、UA、NAFLD、DBP、PBG、ALT 呈正相关(P<0.05);血清 TNF-α 与 VAI、UA、NAFLD、DBP、FBG 呈正相关(P<0.05);血清 CRP 与 VAI、UA、NAFLD、DBP、PBG、ALT 呈正相关(P<0.05),见表 4。

3 讨论

随着人们对肥胖及相关慢性炎症研究的深入,其发生机制渐渐阐明。巨噬细胞的浸润和内质网应激等是脂肪组织发生慢性炎症的关键因素^[5]。肥胖状态下,脂肪组织中的炎性细胞浸润增加^[6],大量的炎性因子(如 TNF-α)被释放。有研究发现 sCD163 是反映巨噬细胞活化的特异性标志,且与多种炎症疾病关系密切,已被作为预测炎症等级及评估预后的重要指标^[7-9]。在本研究结果中,各组血清 sCD163、TNF-α、CRP 存在显著差异,提示 MHO、MONW、MAO 患者均存在不同程度巨噬细胞活化及慢性炎症反应。MHO 组人群虽然糖脂代谢指标正常,但其血清 sCD163、CRP 水平高于 MHNW 组而低于 MAO 组,提示 MHO 人群体内也存在一定程度的慢性炎症,MHO 可能是 MAO 人群的前期或过渡状态。

肥胖个体发展成为 2 型糖尿病的重要原因是内脏脂肪的过度蓄积,而非皮下脂肪^[10]。目前评估内脏脂肪的方法有磁共振、双能 X 射线等,但其价格昂贵,难以在临床上广泛应用。2010 年 AMTO 等^[4]用腰围、BMI、TG、HDL-C 等临床指标建立数学模型,推导出内脏脂肪指数(VAI)的计算方法。AL-DAGHR 等^[11]报道 VAI 与脂肪组织功能及糖脂代谢紊乱直接相关,可作为反映脂联素水平和评估糖代谢受损风险的间接指标。AMTO 等^[12]进一步研究发现,与常用评价肥胖的指标(BMI、腰臀比等)比较,VAI 与心血

管代谢风险的相关性最强,VAI 是一个能很好预测 2 型糖尿病患者心血管代谢风险的简单工具。

内脏型肥胖患者更容易出现慢性炎症、胰岛素抵抗及代谢紊乱^[10,13]。本研究发现,MONW 组虽然 BMI 正常,但其 VAI 明显升高,提示内脏型肥胖是 MONW 人群的重要特点。MONW 组血清 sCD163、TNF- α 、CRP 均显著升高,提示 MONW 患者存在慢性炎症反应。MONW 人群因内脏脂肪蓄积,TNF- α 、IL-6 等促炎因子增多,抗炎因子减少,致使骨骼肌、肝脏等的胰岛素抵抗和代谢紊乱的发生^[14-15]。本研究中,VAI 与炎症指标 sCD163、TNF- α 、CRP 均存在相关性,MONW 组 SBP、DBP、FBG 等明显高于 MHNW 组,预示 MONW 人群患糖尿病、心血管疾病的风险明显升高。

综上所述,不同肥胖类型中 VAI 存在差异,血清 sCD163、TNF- α 、CRP 升高的程度也不同,提示不同肥胖类型的患者内脏型肥胖程度及炎症状态不同。本研究还证实,VAI 与血清炎症因子 sCD163、TNF- α 、CRP 等均存在相关性,提示内脏脂肪蓄积与肥胖相关慢性炎症存在密切关联,VAI 可能是反应不同类型肥胖人群炎症及代谢状态的良好指标。由于本研究属于病例对照研究,无法证实 VAI 与血清 sCD163、TNF- α 、CRP 等炎症指标之间的因果关系,因此还需要进一步开展前瞻性研究或者动物实验进行验证。

参考文献

- [1] NG M, FLEMING T, ROBINSON M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2014, 384(9945):766.
- [2] 赵俊, 隋忠国, 辛晓玮, 等. 腹型肥胖对成人 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗、分泌功能的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(7):19-21.
- [3] KANG I S, PYUN W B, SHIN J, et al. Association between central obesity and circadian parameters of blood pressure from the Korean ambulatory blood pressure monitoring registry; Kor-ABP registry[J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28:1461-1467.
- [4] AMATO M C, GIORDANO C, GALIA M, et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function

associated with cardiometabolic risk[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33:920-922.

- [5] MAURY E, BRICHARD S M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 314(1):1.
- [6] HAASE J, WEYER U, IMMING K, et al. Local proliferation of macrophages in adipose tissue during obesity-induced inflammation[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(3):562-571.
- [7] WELCH S K, CALVERT J G. A brief review of CD163 and its role in PRRSV infection[J]. *Virus Research*, 2010, 154(1/2):98-103.
- [8] ETZERODT A, MOESTRUP S K. CD163 and inflammation: biological, diagnostic, and therapeutic aspects[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(17):2352-2363.
- [9] KOWAL K, SILVER R, SLAWINSKA E, et al. CD163 and its role in inflammation. *Folia Histochem*[J]. *Cytobiol*, 2011, 49:365-374.
- [10] NEELAND I J, TURER A T, AYERS C R, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults[J]. *JAMA*, 2012, 308(11):1150-1159.
- [11] AL-DAAGHRI N M, AL-ATTAS O S, ALOKAIL M S, et al. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances[J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43:183-189.
- [12] AMATO M C, PIZZOLANTI G, TORREGROSSA V, et al. Visceral adiposity index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2014, 9:e91969.
- [13] LEE J. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes [J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(2):208-222.
- [14] DIVOUX A, MOUTEL S, POITOU C, et al. Mast cells in human adipose tissue: Link with morbid obesity, inflammatory status, and diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 97(9):1677-1685.
- [15] PAYAB M, AMOLI M M, QORBANI M, et al. Adiponectin gene variants and abdominal obesity in an Iranian population[J]. *Eat Weight Disord*, 2017, 22(1):85-90.

(收稿日期:2018-03-15 修回日期:2018-04-26)

(上接第 3374 页)

- [12] XU J N, SONG Z, GUO Q J, et al. Synergistic effect and molecular mechanisms of traditional Chinese medicine on regulating tumor microenvironment and cancer cells[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 206(5):1-14.
- [13] 朱林琳, 罗明惠, 孟亚飞, 等. 缺氧诱导因子 1 α 在大肠腺瘤-腺癌癌变-腺癌中的表达及意义[J]. *中国处方药*, 2015, 115(11):119-119, 120.

[14] 任亚君, 熊枝繁, 曹仕琼, 等. 热休克蛋白 90、缺氧诱导因子——1 α 在大肠癌中的表达及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(20):5733-5735.

[15] 张慧峰, 刘晗, 秦秉玉, 等. 低氧诱导因子-1 α 短发卡 RNA 逆转乳腺癌阿霉素耐药的研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(4):926-928.

(收稿日期:2018-03-11 修回日期:2018-04-27)