

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.05.013

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221018.1722.006.html\(2022-10-19\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221018.1722.006.html(2022-10-19))

Nesfatin-1、瘦素在肥胖儿童的表达水平及临床意义*

杨娟,冷茂东,孙倩倩,方盼盼,弓伟华,杨建丽,任冲,杨俊梅[△]

(郑州大学附属儿童医院检验科/郑州市儿童感染与免疫重点实验室,郑州 450018)

[摘要] **目的** 检测 Nesfatin-1 和瘦素在肥胖儿童外周血中的表达水平,探究二者表达水平的相关性和临床意义。**方法** 选取 2022 年 1—4 月该院门诊或住院的 80 例患儿为研究对象,根据 BMI 将 40 例肥胖儿童作为肥胖组,40 例 BMI 正常的健康儿童作为对照组。采集两组外周血,采用贝克曼全自动生化分析仪(AU5800)检测血清生化指标水平,采用罗氏化学发光分析仪(cobas 602)检测血清中胰岛素水平,采用 ELISA 检测血清 Nesfatin-1 和瘦素水平。**结果** 与对照组比较,肥胖组 Nesfatin-1 $[(6\ 599.84\pm 3\ 647.73)\text{ng/L vs.}(1\ 022.04\pm 422.99)\text{ng/L}]$ 、瘦素水平 $[(8\ 530.85\pm 4\ 603.02)\text{ng/L vs.}(1\ 695.01\pm 1\ 153.63)\text{ng/L}]$ 更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 Nesfatin-1、瘦素水平与 BMI 呈正相关,Nesfatin-1 和瘦素水平也呈正相关($P<0.05$)。**结论** Nesfatin-1 和瘦素协同参与肥胖儿童体重调节。

[关键词] 儿童;肥胖;Nesfatin-1;瘦素;体重指数**[中图分类号]** R725.8**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)05-0701-04**Expression levels and clinical significance of Nesfatin-1 and leptin in children with obesity***YANG Juan, LENG Maodong, SUN Qianqian, FANG Panpan, GONG Weihua, YANG Jianli, REN Chong, YANG Junmei[△]

(Department of Laboratory, Zhengzhou Key Laboratory of Children's Infection and Immunization/Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450018, China)

[Abstract] **Objective** To detect the expression levels of Nesfatin-1 and leptin in the peripheral blood of obese children, and further to explore the correlation and the clinical significance of the expression level of Nesfatin-1 and leptin. **Methods** From January to April, 2022, a total of 80 outpatients or inpatients in this hospital were selected as research objects. According to body mass index (BMI), 40 obese children were taken as the obesity group and 40 healthy children with BMI in the normal range were selected as the control group. The peripheral blood of the two groups was collected, and the serum biochemical indexes were detected by Beckman fully automatic biochemical analyzer (AU5800), insulin level was detected by Roche chemiluminescent analyzer (cobas 602), and serum Nesfatin-1 and leptin levels were detected by ELISA. **Results** Compared with the control group, the levels of Nesfatin-1 $[(6\ 599.84\pm 3\ 647.73)\text{ng/L vs.}(1\ 022.04\pm 422.99)\text{ng/L}]$ and leptin $[(8\ 530.85\pm 4\ 603.02)\text{ng/L vs.}(1\ 695.01\pm 1\ 153.63)\text{ng/L}]$ in the obesity group were higher, and the differences were all significantly significant ($P<0.05$). The levels of Nesfatin-1 and leptin in the two groups were positively correlated with BMI, and the levels of Nesfatin-1 and leptin were also positively correlated ($P<0.05$). **Conclusion** Nesfatin-1 and leptin are involved in the weight regulation of obese children.

[Key words] children; obesity; Nesfatin-1; leptin; body mass index

肥胖是由于体内能量摄入和消耗失衡而引起,可以发生于任何年龄。近年来由于社会经济的发展

人们营养状况的提高,肥胖发生率越来越高。肥胖和代谢综合征相关,包括内脏肥胖、高血压、胰岛素抵抗

和血脂障碍等,会导致心血管疾病和2型糖尿病,严重威胁儿童的身体健康。下丘脑是调节能量平衡的关键中枢,且有丰富的肽类调节饱腹感^[1]。Nesfatin-1是最近发现的一种使食欲减退的肽类,来源于核连蛋白-2,参与食欲、体重、营养和能量代谢的调节^[2-3]。核连蛋白-2表达于中枢神经系统和外周组织,Nesfatin-1由于其亲脂性低,可以通过非饱和和跨膜扩散跨越血脑屏障。研究表明,肥胖儿童外周血中Nesfatin-1水平不同于体重正常儿童,可能参与体重的调节^[4-5]。瘦素主要由脂肪组织分泌,能够引起动物产生饱腹感,从而摄食减少,且增加能量消耗。血清中瘦素水平在肥胖患儿相对于正常体重患儿明显增高^[6]。目前国内外对Nesfatin-1在肥胖患儿血清水平的研究数量有限,且研究结论存在分歧,缺少肥胖患儿血清Nesfatin-1与瘦素水平的相关性研究,因此,本研究旨在探讨Nesfatin-1与瘦素在肥胖患儿血清中的水平,并分析二者的临床意义及相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1—4月本院门诊或住院的80例患儿为研究对象。排除标准:(1)诊断为内分泌疾病,如甲状腺功能亢进或减退、库欣综合征等;(2)急性或慢性感染性疾病;(3)有药物使用史,如类固醇或抗精神病药物;(4)合并慢性疾病,如心血管、胃肠道或呼吸系统疾病等。根据2009年李辉等制订的2~18岁儿童超重肥胖筛查BMI界值(专家标准)对纳入病例是否肥胖进行诊断,并分为肥胖组和对照组,每组40例。

1.2 方法

1.2.1 身体指标测量

使用身高体重测量仪测量每个研究对象的身高与体重。其中测量体重时,研究对象需要脱去鞋子并穿质量较轻的衣服,身高体重的测量分别精确到0.1 cm和0.1 kg。 $BMI(kg/m^2) = \text{体重}/\text{身高}^2$ 。

1.2.2 血清指标检测

肥胖组和对照组在空腹8~12 h状态下抽取静脉血3 mL,静置0.5 h后离心获取血清,以进行后期相关指标的检测。采用贝克曼全自动生化分析仪(AU5800)检测血清中血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的浓度。采用罗氏化学发光分析仪(cobas 602)检测血清中胰岛素水平。胰岛素抵抗的稳态模型评估(the homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)的计算方式为: $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血$

糖/22.5。青春前期儿童HOMA-IR>2.5和青春前期儿童HOMA-IR>4.0定义为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)^[7]。

1.2.3 血清中Nesfatin-1和瘦素水平的检测

采用基于ELISA原理的商品化试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)对血清中Nesfatin-1和瘦素水平进行检测,线性相关性系数 ≥ 0.990 ,批内变异系数 $< 10\%$ 。每份血清标本50倍稀释,根据试剂盒说明书进行ELISA操作,使用安图酶标仪(PHOMO)在450 nm波长处测量各个反应孔的吸光度(A)值。采用倍比稀释的方法,将1 000 ng/L的Nesfatin-1和瘦素标准品工作液分别配置成1 000.00、500.00、250.00、125.00、62.50、31.25、15.63、0 ng/L的标准品工作液,用于标准曲线的制作。根据制作的标准曲线的公式计算每个反应孔对应标本浓度,再乘以50即为标本终浓度。

1.3 统计学处理

采用SPSS21.0软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示,比较采用秩和检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;使用Pearson相关或Spearman秩相关分析关联性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

肥胖组体重和BMI水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组一般资料比较($n=40$)

项目	肥胖组	对照组	χ^2/t	P
男/女(n/n)	27/13	24/16	0.487	0.485
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	9.81 \pm 1.86	9.53 \pm 2.49	0.554	0.581
身高($\bar{x} \pm s$,cm)	145.64 \pm 11.51	141.02 \pm 16.47	1.454	0.150
体重($\bar{x} \pm s$,kg)	57.33 \pm 12.65	35.27 \pm 11.90	8.032	< 0.001
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	26.18 \pm 3.83	17.07 \pm 2.23	13.008	< 0.001

2.2 两组生化指标、Nesfatin-1及瘦素水平比较

肥胖组胰岛素、血糖、HOMA-IR、IR比例、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、ALT、AST、Nesfatin-1和瘦素水平高于对照组,高密度脂蛋白水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 Nesfatin-1、瘦素水平与身体指数、各生化指标的相关性分析

肥胖组Nesfatin-1水平与BMI、总胆固醇、低密度脂蛋白和瘦素水平呈正相关,瘦素水平与BMI、总胆固醇、低密度脂蛋白及Nesfatin-1水平呈正相关

($P < 0.05$)。对照组 Nesfatin-1 水平与年龄、BMI、总胆固醇、低密度脂蛋白及瘦素水平呈正相关,瘦素水

平与年龄、BMI、总胆固醇、低密度脂蛋白及 Nesfatin-1 水平呈正相关($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组生化指标、Nesfatin-1 及瘦素水平比较 ($n = 40$)

项目	肥胖组	对照组	t/χ^2	P
胰岛素($\bar{x} \pm s, \text{mU/L}$)	16.93 ± 6.23	9.86 ± 4.64	5.761	<0.001
血糖($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	5.23 ± 0.41	4.59 ± 0.36	7.425	<0.001
HOMA-IR($\bar{x} \pm s$)	3.94 ± 1.52	2.03 ± 0.97	6.721	<0.001
IR[$n(\%)$]	30(75.0)	9(22.5)	22.064	<0.001
甘油三酯($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	0.95 ± 0.48	0.63 ± 0.24	3.831	<0.001
总胆固醇($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	4.15 ± 0.55	3.75 ± 0.57	3.206	0.002
高密度脂蛋白($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	1.36 ± 0.26	1.54 ± 0.24	-3.216	0.002
低密度脂蛋白($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	2.28 ± 0.35	1.94 ± 0.24	4.997	<0.001
ALT($\bar{x} \pm s, \text{U/L}$)	26.14 ± 13.99	10.90 ± 5.28	6.444	<0.001
AST($\bar{x} \pm s, \text{U/L}$)	25.97 ± 5.86	12.79 ± 4.87	10.940	<0.001
Nesfatin-1($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)	6 599.84 ± 3 647.73	1 022.04 ± 422.99	9.607	<0.001
瘦素($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)	8 530.85 ± 4 603.02	1 695.01 ± 1 153.63	9.111	<0.001

表 3 Nesfatin-1、瘦素水平与身体指数、各生化指标的相关性分析

项目	肥胖组				对照组			
	Nesfatin-1		瘦素		Nesfatin-1		瘦素	
	r	P	r	P	r	P	r	P
年龄	0.024	0.884	0.066	0.687	0.494	0.001	0.439	0.005
BMI	0.439	0.005	0.429	0.006	0.364	0.021	0.473	0.002
胰岛素	0.305	0.055	0.168	0.300	-0.062	0.704	-0.150	0.354
血糖	-0.089	0.584	-0.111	0.493	-0.086	0.598	0.040	0.805
HOMA-IR	0.284	0.076	0.155	0.340	-0.096	0.557	-0.162	0.318
甘油三酯	-0.011	0.945	-0.045	0.784	-0.159	0.329	-0.126	0.440
总胆固醇	0.383	0.015	0.420	0.007	0.427	0.006	0.545	<0.001
高密度脂蛋白	-0.197	0.224	-0.148	0.361	-0.101	0.534	-0.091	0.575
低密度脂蛋白	0.317	0.046	0.361	0.022	0.366	0.020	0.614	<0.001
ALT	0.059	0.718	0.018	0.910	0.128	0.431	-0.095	0.559
AST	-0.053	0.744	-0.067	0.682	0.229	0.156	0.164	0.313
Nesfatin-1	-	-	0.934	<0.001	-	-	0.793	<0.001
瘦素	0.934	<0.001	-	-	0.793	<0.001	-	-

-:无数据。

3 讨 论

儿童肥胖症是一种日益严重的全球性营养障碍,属于世界范围的流行病。这种流行病最初发生在发达国家,由于全球化进展使得该病的高发区逐渐转移至发展中国家,我国作为最大的发展中国家,肥胖已经严重威胁我国儿童的身心健康^[8]。

肥胖由体内能量摄入与消耗平衡失调引起,因此,这是一个由神经内分泌系统、消化系统、运动系统等共同参与的过程。食物摄入调节异常会引起体内

能量摄入增加,进而导致肥胖。食物摄入受消化系统、脂肪组织和脑饱腹感中心共同控制,多种肽类和激素参与到这个过程的病理生理调节。Nesfatin-1 是一种新的厌食性神经肽类,其能够通过抑制食物摄入而参与到进食行为和体重的调节。瘦素在人体表达情况和作用研究较早,其在肥胖人群中表达水平的相关性研究较多,结论明确,其在肥胖人体中表达水平增高,能够调节人体的进食行为和体重。但目前少研究将 Nesfatin-1 和瘦素共同检测,并探讨二者之间

的关联与临床意义。

本研究纳入 40 例肥胖儿童作为肥胖组,40 例健康对照儿童作为对照组,两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),因而排除了年龄和性别因素对研究结果的影响。同时,选择研究对象时排除了存在感染性疾病、内分泌疾病、慢性疾病等可能影响研究结果的因素。在空腹 8~12 h 后抽取静脉血,离心获取血清进行检测,从而保证检测结果的准确性。

本研究肥胖组 BMI、血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、ALT、AST 水平高于对照组,而高密度脂蛋白低于对照组,说明肥胖症能够影响儿童血脂、血糖代谢状态引起血脂、血糖水平增高,且增加肝脏负担从而影响肝功能。肥胖症是儿童出现 IR 的主要危险因素^[9-10],由于儿童肥胖症发生率增加,IR 又成为影响儿童健康的重要因素^[11]。肥胖组胰岛素、HOMA-IR 水平及 IR 比例高于对照组,表明儿童肥胖症与 IR 紧密关联。目前关于肥胖儿童血清中 Nesfatin-1 水平变化存在分歧,而本研究结果可以作为佐证。有研究发现,Nesfatin-1 在营养不良体重过轻儿童血清中水平增高,可能通过抑制食欲发挥作用^[12]。而本研究 Nesfatin-1 和瘦素水平在肥胖儿童血清中也增高,表明在肥胖儿童处于一种耐受状态,并受到肥胖的影响而代偿性增高。

不同研究模型表明 Nesfatin-1 能够参与脂质代谢的调节,并影响体重。Nesfatin-1 可能是脂质代谢和肥胖及代谢性疾病和心血管系统疾病的关键调节因子,可能成为肥胖、心血管系统疾病和代谢性疾病新的治疗靶标^[13-14]。相关性分析发现肥胖组和对照组血清 Nesfatin-1 和瘦素水平均与 BMI 呈正相关,作为食欲和体重调节的两种重要肽类,其表达水平随 BMI 的增高而升高,从而调节肥胖儿童的体重。肥胖组和对照组血清总胆固醇和低密度脂蛋白水平与 Nesfatin-1 和瘦素水平均呈正相关,由于低密度脂蛋白的主要成分是胆固醇,表明外周血 Nesfatin-1 和瘦素可能参与胆固醇的代谢调节。血清 Nesfatin-1 与瘦素水平相关性分析发现,二者在肥胖和健康儿童血清中的水平均呈正相关。由于 Nesfatin-1 抑制食欲的功能是独立于瘦素通路发挥作用的^[15],因此,推测 Nesfatin-1 与瘦素在肥胖儿童体重调节中的作用是相互协同的。对照组血清 Nesfatin-1 和瘦素水平与年龄呈正相关,表明体重正常儿童血清 Nesfatin-1 和瘦素水平会受年龄影响。但本研究 Nesfatin-1 和瘦素水平与年龄的相关性并不存在于肥胖儿童,可能由于在肥胖儿童 Nesfatin-1 和瘦素的表达水平主要受肥胖影响而升高,年龄的影响可能较小,相对于肥胖是

可以忽略的。

本研究的不足之处在于:(1)样本量较小,未来需要纳入更大样本量进行相关研究。(2)纳入病例包括肥胖儿童和健康儿童,而未探讨 Nesfatin-1 和瘦素在营养不良儿童外周血中的表达和临床意义,未能充分阐释二者在体重调节中的生物学作用。

综上所述,Nesfatin-1 和瘦素在肥胖儿童表达水平增高,处于一种耐受状态,并随 BMI 增加而代偿性增高,从而调节肥胖儿童体重,且 Nesfatin-1 和瘦素在肥胖儿童体重调节中具有协同作用。体重正常儿童 Nesfatin-1 和瘦素水平受年龄和 BMI 共同影响,二者可能参与血清胆固醇水平的调节。

参考文献

- [1] WANG L, YU C C, LI J, et al. Mechanism of action of acupuncture in obesity: a perspective from the hypothalamus [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 632324.
- [2] KMIECIK A M, DZIEGIEL P, PODHORSKA-OKOŁÓW M. Nucleobindin-2/Nesfatin-1-a new cancer related molecule? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8313.
- [3] DOTANIA K, TRIPATHY M, RAI U. A comparative account of nesfatin-1 in vertebrates [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2021, 312: 113874.
- [4] YIN C, LIU W, XU E, et al. Copeptin and Nesfatin-1 are interrelated biomarkers with roles in the pathogenesis of insulin resistance in chinese children with obesity [J]. *Ann Nutr Metab*, 2020, 76(4): 223-232.
- [5] GÜNES H, ALKAN B F, GÜNES H, et al. Can Nesfatin-1 predict hypertension in obese children? [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2020, 12(1): 29-36.
- [6] SITAR-TÄUT A V, COZMA A, FODOR A, et al. New insights on the relationship between Leptin, Ghrelin, and Leptin/Ghrelin ratio enforced by body mass index in obesity and diabetes [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1657.
- [7] ANDRADE M I, OLIVEIRA J S, LEAL V S, et al. Identification of cutoff points for homeostatic model assessment for insulin resistance index in adolescents: systematic review [J]. *Rev Paul Pediatr*, 2016, 34(2): 234-242. (下转第 709 页)

反应的比较[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(17): 1979-1983.

- [13] GRANELL M, PETRINI G, KOT P, et al. Intubation with vivasight double-lumen tube versus conventional double-lumen tube in adult patients undergoing lung resection: a retrospective analysis[J]. *Ann Card Anaesth*, 2022, 25(3): 279-285.
- [14] STOGIANNOU D, PROTOPAPAS A, TZIOMALOS K. Is propofol the optimal sedative in gastrointestinal endoscopy? [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2018, 81(4): 520-524.
- [15] 杨静洁, 王凯利, 李治松. 甲苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚用于老年无痛结肠镜检查的有效性及安全性[J]. *河南外科学杂志*, 2022, 28(2): 37-39.
- [16] SONG X, WANG F, DONG R, et al. Efficacy and safety of remimazolam tosylate combined with esketamine for analgesic sedation in mechanically ventilated ICU patients: a single-arm clinical study protocol [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 832105.
- [17] OKA S, SATOMI H, SEKINO R, et al. Sedation outcomes for remimazolam, a new benzodi-

azepine[J]. *J Oral Sci*, 2021, 63(3): 209-211.

- [18] GUO J, QIAN Y, ZHANG X, et al. Remimazolam tosylate compared with propofol for gastrointestinal endoscopy in elderly patients: a prospective, randomized and controlled study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 180.
- [19] TANG F, YI J M, GONG H Y, et al. Remimazolam benzenesulfonate anesthesia effectiveness in cardiac surgery patients under general anesthesia [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(34): 10595-10603.
- [20] DAI G, PEI L, DUAN F, et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with propofol in induction of general anesthesia [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2021, 87(10): 1073-1079.
- [21] LIU T, LAI T, CHEN J, et al. Effect of remimazolam induction on hemodynamics in patients undergoing valve replacement surgery: a randomized, double-blind, controlled trial [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(5): e00851.

(收稿日期: 2022-06-10 修回日期: 2022-10-10)

(上接第 704 页)

- [8] 吴楠景. 肥胖儿童和青少年代谢综合征的治疗研究进展 [J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(5): 966-968.
- [9] ROHM T V, MEIER D T, OLEFSKY J M, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders [J]. *Immunity*, 2022, 55(1): 31-55.
- [10] BARBER T M, KYROU I, RANDEVA H S, et al. Mechanisms of insulin resistance at the crossroad of obesity with associated metabolic abnormalities and cognitive dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 546.
- [11] VALAIYAPATHI B, GOWER B, ASHRAF A P. Pathophysiology of type 2 diabetes in children and adolescents [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16(3): 220-229.
- [12] ACAR S, ÇATLI G, KÜME T, et al. Increased

concentrations of serum nesfatin-1 levels in childhood with idiopathic chronic malnutrition [J]. *Turk J Med Sci*, 2018, 48(2): 378-385.

- [13] LUO J J, WEN F J, QIU D, et al. Nesfatin-1 in lipid metabolism and lipid-related diseases [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 522: 23-30.
- [14] LIU Y, CHEN X, QU Y, et al. Central nesfatin-1 activates lipid mobilization in adipose tissue and fatty acid oxidation in muscle via the sympathetic nervous system [J]. *Biofactors*, 2020, 46(3): 454-464.
- [15] GUILLEBAUD F, ROUSSEL G, FÉLIX B, et al. Interaction between nesfatin-1 and oxytocin in the modulation of the swallowing reflex [J]. *Brain Res*, 2019, 1711: 173-182.

(收稿日期: 2022-04-26 修回日期: 2022-09-28)