

青少年肥胖患者血清可溶性尿激酶型 纤溶酶原激活物受体检测的临床意义*

梁彦¹, 张沛欣², 冯苗苗³ (1. 铜川市人民医院肾脏内分泌科, 陕西铜川 727000;

2. 空军军医大学唐都医院肾脏内分泌科, 西安 710038;

3. 西安市杨家村第三军队离退休干部休养所卫生所内科, 西安 710061)

摘要:目的 探讨可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)作为新炎症标志物在青少年肥胖患者中的作用。方法

招募120例年龄在12~17岁之间的青少年入组,肥胖青少年60例为试验组,健康青少年60例为对照组。采用酶联免疫吸附测定法检测血清瘦素、脂联素, suPAR, IL-6和纤维蛋白原。结果 试验组青少年的suPAR, 瘦素、白细胞介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hsCRP)及纤维蛋白原水平均明显高于对照组($t=4.319\sim12.398$, 均 $P<0.05$);试验组血清脂联素水平明显低于对照组($t=3.664$, $P<0.05$)。ROC分析结果显示血清suPAR区分肥胖青少年与对照组的ROC曲线下面积为0.85, 显著大于脂联素及IL-6($Z=2.655, 2.030$, 均 $P<0.05$), 小于瘦素($Z=2.012$, $P<0.05$)。血清suPAR区分肥胖青少年与对照组的最佳临界值为 $4.53\mu\text{g/ml}$, 对应的敏感度为67%, 特异度为90%。结论 青少年肥胖患者血清suPAR显著升高, 其可能成为肥胖相关的全身亚临床炎症反应及免疫激活的新型生物标志物。

关键词:可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体; 青少年; 肥胖

中图分类号: Q983.23; R446.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)02-068-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.02.018

Study on Detection of Serum Soluble Urokinase Activator Receptor in Obese Adolescents

LIANG Yan¹, ZHANG Pei-xin², FENG Miao-miao³

(1. Department of Endocrinology, Tongchuan People's Hospital, Shaanxi Tongchuan, 727000, China; 2. Department of Endocrinology, Tangdu Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China; 3. Department of Medicine,

Health Center for Retired Cadres of the Third Army in Yangjiacun, Xi'an, Xi'an 710061, China)

Abstract: Objective To evaluate the role of suPAR in adolescent obesity. **Methods** Total of 120 participants, 60 obese individuals and 60 healthy controls, aged between 10 and 17 year, were included in the study. Serum suPAR, IL-6, leptin and adiponectin were measured using ELISA method. **Results** Serum suPAR, IL-6, fibrinogen, hsCRP and leptin levels in obese individuals were significantly higher than those of controls ($t=4.319\sim12.398$, all $P<0.05$). Serum adiponectin levels in obese individuals were significantly lower than those of controls ($t=3.664$, $P<0.05$). The area under the ROC curve of suPAR was higher than that of adiponectin and IL-6 ($Z=2.655$ and 2.030 , all $P<0.05$), and lower than that of leptin ($Z=2.012$, $P<0.05$). The sensitivity and the specificity were 67% and 90% respectively while the cut-off values were $4.53\mu\text{g/ml}$. **Conclusion** Serum suPAR was significantly higher in the obese individuals than those of controls. SuPAR may be a good novel biomarker for systemic subclinical inflammation and immune activation linked to adolescent obesity.

Keywords: soluble urokinase-type plasminogen activator receptor; adolescent; obesity

青少年肥胖正迅速成为全球公共卫生日益严重的问题,肥胖会对健康造成一系列不良反应,如代谢综合征、2型糖尿病、胰岛素抵抗及心血管疾病^[1]。近年来,不断有研究发现肥胖与机体慢性炎症反应密切相关,瘦素、脂联素、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hsCRP)和纤维蛋白原等多种炎症相关因子在肥胖个体中表达异常^[2-3]。尿激

酶纤溶酶原激活受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR)存在于中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞等多种类型细胞中,在机体受到炎症刺激时,从细胞表面裂解,形成可溶性尿激酶纤溶酶原激活受体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR)。有研究发现 suPAR 在多种生理病理过程中发挥重要作用,如纤溶酶原激活,细胞黏附、增殖,组织重塑

* 基金项目:陕西省自然科学基金项目(2013JM4016)。

作者简介:梁彦(1983—),女,硕士研究生,研究方向:肾脏内分泌, E-mail: tcrmyyliangyan@163.com。

通讯作者:冯苗苗(1984—),女, E-mail: 519928430@qq.com。

和全身炎症反应等^[4-5]。然而 suPAR 在青少年群体作为评估肥胖的生物标志物的相关研究目前鲜有报道。本研究旨在监测青少年肥胖个体血清 suPAR 浓度变化,探讨其在青少年肥胖个体中的意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 1 月~2016 年 3 月在我院体检的 120 例青少年作为研究对象纳入本次研究。按照中国学生 7~22 岁身高标准体重值为参考,将实际体重超过标准体重 20% 定义为肥胖,并经体检、询问病史、排除内分泌等继发性肥胖后,将入选的 60 例单纯性肥胖青少年纳入试验组(年龄范围在 11~17 岁间)。随后按照 1:1 匹配的方法选取与试验组研究对象同年龄(出生年月相差 3 个月以内),同性别,体质量正常的青少年 60 例作为对照组(年龄范围在 10~17 岁间)。

1.2 试剂和仪器 瘦素、脂联素、IL-6, hsCRP 和纤维蛋白原检测试剂盒购置美国 Phoenix Biotech 公司, suPAR 检测 ELISA 试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司; RT-6100 酶标分析仪购置 ROYTO 雷杜公司。

1.3 方法 采集试验组和对照组研究对象清晨空腹外周静脉血, 3 000 r/min 离心 5 min 留取上清液 2~8℃ 保存, 当日测定。严格按照说明书检测

步骤操作,采用 ELISA 法检测 suPAR, 瘦素、脂联素、IL-6, hsCRP 和纤维蛋白原浓度。此外,收集所有研究对象体质指数(body mass index, BMI)、血压、空腹血糖、空腹胰岛素和胰岛素抵抗指数等参数。

胰岛素抵抗指数=空腹胰岛素(mU/L)×空腹血糖(mmol/L)/22.5。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据统计分析。计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验组间差异,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 或 t' 检验;两组以上定量资料的比较采用单因素方差分析。各指标相关性采用 Pearson 相关系数描述。对各指标绘制受试者操作特征曲线(receiver-operating characteristic curve, ROC),并计算曲线下面积(area under concentration-time curve, AUC)、敏感度和特异度,不同指标 AUC 比较采用单因素 Z 检验。本研究以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象一般资料比较 见表 1。试验组 BMI、收缩压、空腹血糖、空腹胰岛素均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),胰岛素抵抗指数低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 一般资料比较

项 目	试验组($n=60$)	对照组($n=60$)	t 值	P 值
BMI(kg/m ²)	29.2±1.9	23.3±1.5	18.691	0.000
收缩压(mmHg)	145.3±11.8	119.8±14.2	10.682	0.000
空腹血糖(mmol/L)	8.8±1.0	4.2±1.5	19.482*	0.000
空腹胰岛素(mU/L)	12.3±2.1	7.2±3.1	10.468*	0.000
胰岛素抵抗指数	1.3±0.2	1.7±0.2	-10.442	0.000

注:* t' 检验。

2.2 两组血清各指标对比 见表 2。试验组 suPAR, 瘦素, IL-6, hsCRP 及纤维蛋白原明显高于对照组,差异均有统计学意义($t=4.319 \sim 12.398$,

均 $P < 0.05$);试验组脂联素明显低于对照组,差异有统计学意义($t=-3.664$, $P < 0.05$)。

表 2 两组血清指标对比($\bar{x} \pm s$)

项 目	试验组($n=60$)	对照组($n=60$)	t 值	P 值
suPAR(ng/ml)	6.4±3.3	2.4±2.1	8.020*	0.000
脂联素(μ g/ml)	16.2±4.6	19.7±5.8	-3.664*	0.000
瘦素(ng/ml)	15.4±5.6	4.8±3.5	12.398*	0.000
IL-6(pg/ml)	30.5±10.6	22.6±9.3	4.319	0.000
hsCRP(mg/L)	4.4±2.3	0.5±1.5	10.947*	0.000
纤维蛋白原(g/L)	369.6±89.7	259.4±35.1	8.867*	0.000

注:* t' 检验。

2.3 肥胖青少年血清各指标的临床价值 见表

3,图 1。suPAR,脂联素,IL-6,hsCRP,纤维蛋白原

和瘦素区分肥胖患者与对照组的 AUC 值分别为 0.85(0.78~0.92), 0.68(0.58~0.77), 0.72(0.63~0.82), 0.92(0.88~0.97), 0.87(0.80~0.94) 和 0.94(0.90~0.98)。Z 检验结果显示 suPAR 的 AUC 显著大于脂联素及 IL-6 ($Z=2.655, 2.030$,

均 $P<0.05$), 小于瘦素 ($Z=2.012, P<0.05$), 差异均有统计学意义。按照约登指数最大原则, 血清 suPAR 区分肥胖青少年与对照组的最佳临界值为 $4.53 \mu\text{g/ml}$, 对应的敏感度为 67%, 特异度为 90%。

表 3

各指标 AUC 值及截断值分析

项 目	AUC	标准误	P 值	95%CI	Cutoff 值	敏感度	特异度
suPAR	0.85	0.04	<0.000	0.78~0.92	4.53	0.67	0.90
脂联素*	0.68	0.05	0.001	0.58~0.77	20.09	0.52	0.78
IL-6	0.72	0.05	<0.000	0.63~0.82	31.96	0.55	0.87
hsCRP	0.92	0.02	<0.000	0.88~0.97	2.87	0.73	0.95
纤维蛋白原	0.87	0.04	<0.000	0.80~0.94	299.38	0.80	0.85
瘦素	0.94	0.02	<0.000	0.90~0.98	8.13	0.81	0.95

注: * 脂联素 AUC=1-图 1 脂联素曲线下面积=1-0.32=0.68。

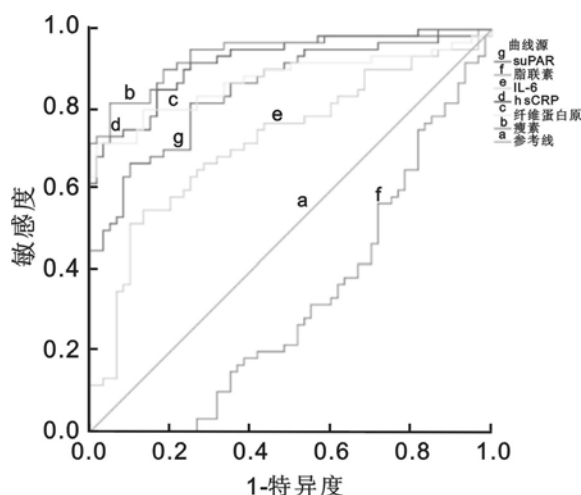


图 1 ROC 曲线分析

3 讨论 近年来,越来越多研究结果显示肥胖可能是一种慢性低度炎症状态,多种炎症相关因子参与肥胖及其并发症发生过程。瘦素是一种由脂肪组织特异性分泌的蛋白,可通过内分泌的方式调节能量摄入和能量消耗,并可降低下丘脑敏感度,在肥胖引起的并发症中起到关键作用^[6-7]。脂联素几乎全部由脂肪细胞分泌,在脂肪和糖类的代谢过程中发挥重要作用,是机体脂质代谢和血糖稳态的调控网络中的重要调节因子。国外有研究报道,肥胖青少年体内脂联素水平显著降低,还有研究认为在肥胖人群与肥胖导致的相关疾病中,脂联素降低可能与心血管疾病及 2 型糖尿病血脂分布异常发生的风险有关^[8-9]。人体总 IL-6 的 30% 来自脂肪组织,所以肥胖者脂肪分泌的 IL-6 可明显增加,减重导致 IL-6 的水平降低^[10]。还有研究发现下丘脑细胞中存在 IL-6 的受体,推测 IL-6 可能直接作用于神经中枢,通过将脂肪组织中的信号传递到下丘脑而发挥调节能量平衡的作用^[11]。大量研究结果证实 hsCRP 和纤维蛋白原均具有预测代谢综合征

发生的临床价值,肥胖个体两者血清水平可显著升高^[12,13]。本研究结果显示试验组瘦素, IL-6, hsCRP 及纤维蛋白原明显高于对照组,脂联素明显低于对照组,与既往多数研究结果相符。

现有的证据表明,肥胖青少年血清 suPAR 的水平可能与肥大细胞在脂肪组织的积累有关,深受肥胖的影响^[4]。suPAR 由被活化的中性粒细胞及巨噬细胞发生炎症反应时产生,在细胞的黏附、迁移及渗出中起重要作用。它可以导致免疫激活,并在一定条件下,引起全身亚临床炎症反应^[14]。在肥胖青少年体内 suPAR 水平可能与巨噬细胞在皮下脂肪组织的聚集相关。本研究结果显示试验组血清 suPAR 水平显著高于对照组,进一步 ROC 曲线分析结果显示血清 suPAR 水平区别肥胖青少年个体的 AUC 为 0.85,显著高于 IL-6 及脂联素,但对应敏感度和特异度分别为 67% 和 90%,敏感度偏低,提示 suPAR 在预测青少年肥胖方面有一定优势,但仍需结合其他参数综合判断。

总之, suPAR 是与肥胖相关的全身亚临床炎症反应及免疫激活的一种新型生物标志物。suPAR 在肥胖中与炎症的发病机制有关。通过了解肥胖的发病机制,在预防与治疗肥胖中可以取得良好的效果。但是目前 suPAR 与亚临床炎症反应的确切发病机制仍然不清楚。而本研究由于样本量有限,需要更多的研究来证实 suPAR 在肥胖青少年中的作用。期望在将来可通过扩大样本量,包括增大样本数量,采集样本多范围多区域避免地区差异,结合临床样本全面统计分析来寻找规律。

参考文献:

- [1] 侯冬青,赵小元,刘军廷,等. 儿童青少年肥胖与成年后糖尿病的关联分析[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(1):23-27.

- HOU Dongqing, ZHAO Xiaoyuan, LIU Junting, et al. Association of childhood and adolescents obesity with adult diabetes[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2016, 50(1): 23-27.
- [2] COOKE A A, CONNAUGHTON R M, LYONS C L, et al. Fatty acids and chronic low grade inflammation associated with obesity and the metabolic syndrome [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 785: 207-214.
- [3] IZANO M, WEI E K, TAI C, et al. Chronic inflammation and risk of colorectal and other obesity-related cancers; the health, aging, and body composition study [J]. Int J Cancer, 2016, 138(5): 1118-1128.
- [4] MEKONNEN G, CORBAN M T, HUNG O Y, et al. Plasma soluble urokinase-type plasminogen activator receptor level is independently associated with coronary microvascular function in patients with non-obstructive coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2015, 239(1): 55-60.
- [5] NIKKOLA A, AITTONIEMI J, HUTTUEN R, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor predicts the severity of acute alcohol pancreatitis[J]. Pancreas, 2017, 46(1): 77-82.
- [6] 胡森安, 艾红红, 梁惠霞, 等. 早发冠心病患者红细胞分布宽度与血清瘦素水平及其相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 91-94.
- HU Senan, AI Honghong, LIANG Huixia, et al. Analysis of the relationship between red blood cell distribution width and serum leptin level in patients with premature coronary artery disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(1): 91-94.
- [7] KRAAKMAN M J, KAMMOUN H L, DRAGOLJEVIC D, et al. Leptin-deficient obesity prolongs survival in a murine model of myelodysplastic syndrome[J]. Haematologica, 2018, 103(4): 597-606.
- [8] 刘彦君, 梁君蓉, 庞晓宁. 血清趋化素及 hs-CRP 水平对 2 型糖尿病患者无症状亚临床动脉粥样硬化诊断的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 36-40.
- LIU Yanjun, LIANG Junrong, PANG Xiaoning. Clinical significance of serum chemerin and hs-CRP in the diagnosis of subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(2): 36-40.
- [9] HAMPE L, XU Cheng, HARRIS P W R, et al. Obesity-related metabolic disorders mitigated by peptides designed to modulate adiponectin assembly[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(23): 4478-4492.
- [10] PINI M, CASTELLANOS K J, RHODES D H, et al. Obesity and IL-6 interact in modulating the response to endotoxemia in mice[J]. Cytokine, 2013, 61(1): 71-77.
- [11] PANG J, NGUYEN V T, RHODES D H, et al. Relationship of galectin-3 with obesity, IL-6, and CRP in women[J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(12): 1435-1443.
- [12] VAVERKOVÁ H, KARÁSEK D, NOVOTNY D, et al. Hypertriglyceridemic waist-a simple clinical tool to detect cardiometabolic risk: comparison with harmonized definition of metabolic syndrome[J]. Physiological Research, 2015, 64(Suppl 3): S385-S394.
- [13] WANG N C, MATTHEWS K A, BARINASMITCHELL E J, et al. Inflammatory/hemostatic biomarkers and coronary artery calcification in midlife women of African-American and White race/ethnicity; the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) heart study[J]. Menopause, 2016, 23(6): 653-661.
- [14] SEVIG D Y, BAYRAKTAR B, GÜNDÜZ A, et al. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and interferon- γ -induced protein 10 levels correlate with significant fibrosis in chronic hepatitis B[J]. Wien Klin Wochenschr, 2016, 128(1/2): 28-33.