

## 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者瘦素-胰岛素抵抗与肺功能的相关研究

潘海燕 卢小卓 汪得喜 曾瑜 钟海波

**【摘要】** **目的** 研究慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者瘦素(Leptin)-胰岛素抵抗与肺功能的关系。**方法** 选择 56 例 AECOPD 患者,按空腹血糖(FBG)水平将其分成两组:高血糖组(FBG $\geq$ 6.2 mmol/L)42 例,低血糖组(FBG 3.1~6.2 mmol/L)14 例,并设正常对照组 20 例[FBG 为(5.49 $\pm$ 1.06)mmol/L]。所有入选者均常规测定 FBG、C-反应蛋白(CRP)、血清白蛋白(ALB);采用放射免疫法测定 Leptin、空腹血清胰岛素(FISN)、胰岛素敏感性(ISI)。肺功能及呼吸阻抗测定并记录如下指标:1 秒用力呼气容积(FEV1)、1 秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV1/FVC)、最大呼气流量(PEF)、最大呼气中段流量(MMEF)、呼吸总阻抗(Zrs)、气道总阻力(R5)、中心气道阻力(R20)、呼吸阻抗中弹性阻力和惯性阻力之和(X5, X20)、中心阻力(Rc)、周边阻力(Rp)、共振频率(Fres)。**结果** 与正常对照组比较,高血糖组 FBG、FISN、CRP 均显著升高,体质指数(BMI)、ALB、ISI 均显著降低,差异均有显著性( $P$ 均 $<$ 0.01),而 Leptin 差异无显著性( $P$  $>$ 0.05);低血糖组 CRP、FISN 显著升高,BMI、ALB、Leptin、ISI 均显著降低,差异均有显著性( $P$  $<$ 0.05 或  $P$  $<$ 0.01)。与低血糖组比较,高血糖组 FBG、FISN、Leptin、CRP 均显著升高,ISI 显著降低,差异均有显著性( $P$ 均 $<$ 0.01),而 BMI、ALB 无明显变化( $P$ 均 $>$ 0.05)。相关性分析显示:Leptin 与 Zrs、R5、R20、Rc、BMI 呈显著正相关( $P$ 均 $<$ 0.01),与 FEV1、X20 呈显著负相关( $P$  $<$ 0.01 和  $P$  $<$ 0.05),与 FEV1/FVC、PEF、MMEF、X5、Rp、Fres 则无显著相关性( $P$ 均 $>$ 0.05);ISI 与 FEV1/FVC、FEV1、PEF、MMEF 呈显著正相关( $P$  $<$ 0.05 或  $P$  $<$ 0.01),与 Zrs、R5、R20、X5、Rc、Rp、X20、BMI 呈显著负相关( $P$  $<$ 0.05 或  $P$  $<$ 0.01),而与 Fres 则无明显相关性。高血糖组平均住院天数[(25.00 $\pm$ 0.13)d]较低血糖组[(17.93 $\pm$ 0.22)d]显著延长( $P$  $<$ 0.01),合并多脏器功能衰竭发生率(14%,6/42 例)明显高于低血糖组(7%,1/14 例),差异有显著性( $P$  $<$ 0.01)。**结论** AECOPD 在应激状态下可诱发高血糖,Leptin-胰岛素抵抗可加重肺功能损害,延长患者住院天数。

**【关键词】** 肺疾病,阻塞性,慢性; 呼吸功能试验; 相对生物学效应

**The investigation of the relationship between Leptin - insulin resistance and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation** PAN Hai-yan, LU Xiao-zhuo, WANG De-xi, ZENG Yu, ZHONG Hai-bo. Department of Respiratory, Red Cross Hospital of Guangzhou, the Fourth Affiliated Hospital, Medical College of Jinan University, Guangzhou 510220, Guangdong, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the relationship between Leptin - insulin resistance and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with acute exacerbation. **Methods** Fifty - six patients with COPD with acute exacerbation were divided into two groups according to the fasting plasma glucose level [the hyperglycemia group; fasting blood glucose (FBG) $\geq$ 6.2 mmol/L,  $n=42$ . the hypoglycemia group; FBG 3.1 - 6.2 mmol/L,  $n=14$ ], and 20 normal healthy controls [the control group, FBG (5.49 $\pm$ 1.06) mmol/L] were also included in the study. All patients had complete data of FBG, C - reactive protein (CRP), albumin (ALB), Leptin, fasting serum insulin (FISN), counting insulin sensitivity index (ISI), and pulmonary function tests [forced expiratory volume in one second (FEV1), FEV1 in percentage of forced vital capacity (FEV1/FVC), peak expiratory flow (PEF), maximal mid - expiratory flow (MMEF), total respiratory impedance (Zrs), airway resistance at 5, 20 Hz (R5, R20), airway resistance of capacitance and inertance at 5, 20 Hz (X5, X20), core resistance (Rc), periphery resistance (Rp), frequency resonant (Fres)]. **Results** The FBG, FISN, CRP were significantly higher and body mass index (BMI), ALB, ISI were significantly lower in the hyperglycemia group compared with control group (all  $P$  $<$ 0.01), but there was no difference in Leptin level ( $P$  $>$ 0.05). However, BMI, ALB, Leptin, ISI were significantly decreased and CRP, FISN were significantly increased in hypoglycemia group compared with the control group ( $P$  $<$ 0.05 or  $P$  $<$ 0.01). FBG, FISN, Leptin, CRP were significantly higher and ISI was significantly lower in hyperglycemia group compared with the hypoglycemia group (all  $P$  $<$ 0.01), but there was no significant difference in BMI and ALB (both  $P$  $>$ 0.05). The serum levels of Leptin was significantly positively correlated with Zrs, R5, R20, Rc, BMI (all  $P$  $<$ 0.01), and with significantly negative correlations with FEV1, X20 ( $P$  $<$ 0.01 and  $P$  $<$ 0.05), but had no correlation with FEV1/FVC, PEF, MMEF, X5, Rp, Fres (all  $P$  $>$ 0.05). ISI had significant positive correlations with FEV1/FVC, FEV1, PEF, MMEF ( $P$  $<$ 0.05 or  $P$  $<$ 0.01), but it had significant negative correlations with Zrs, R5, R20, X5, Rc, Rp, X20, BMI ( $P$  $<$ 0.05 or  $P$  $<$ 0.01), and no correlation with Fres. Multiple organ failure (MOF) was found in 6 cases (14%) in hyperglycemia group, one case (7%) was found in the

second group, the incidence of MOF in hyperglycemia group was significantly higher compared with the hypoglycemia group ( $P < 0.01$ ). The length of hospital stay was prolonged in hyperglycemia group, compared with hypoglycemia group [(25.00±0.13) days vs. (17.93±0.22) days,  $P < 0.01$ ]. **Conclusion** High glucose and Leptin - insulin resistance may aggravate the impairment of pulmonary function, prolong the length of hospital stay in the patient with COPD.

**【Key words】** pulmonary disease, chronic obstructive; respiratory function test; relative biological effects

肺功能是评价慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者健康生活质量(HTQOL0)及病情发展严重程度的重要指标。反复急性加重是 COPD 的特点,而每次急性加重都伴随着肺功能的下降。营养与能量代谢对肺功能的影响至关重要,瘦素(Leptin)是能量代谢激素。关于 COPD 急性加重(AECOPD)时应激性血糖及 Leptin 水平的升高已有许多报道,但对于 AECOPD 的血糖、Leptin 水平变化对患者肺功能的影响如何还了解不多。现将我们的有关研究报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:**选择我院 2002—2003 年呼吸科住院的 AECOPD 患者 56 例,诊断均符合 2002 年中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》标准<sup>[1]</sup>,经各项检查排除糖尿病、心肾功能不全等疾病。AECOPD 指在疾病过程中,患者短期内咳嗽、咯痰、气短和(或)喘息加重,痰量增多,呈脓性或黏液脓性,可伴发热等炎症明显加重的表现<sup>[1]</sup>。根据空腹血糖(FBG)水平将患者分成两组。高血糖组(FBG≥6.2 mmol/L)42 例,其中男 29 例,女 13 例;平均年龄(62.89±1.02)岁;糖化血红蛋白(HbA1c)为 0.059±0.002。低血糖组(FBG 3.1~6.2 mmol/L)14 例,其中男 9 例,女 5 例,平均年龄(64.24±0.25)岁;HbA1c 为 0.058±0.010。另外选择 20 例门诊健康体检者作为正常对照组[FBG 为(5.49±1.06)mmol/L],其中男 15 例,女 5 例;平均年龄(61.98±6.32)岁;HbA1c 为 0.056±0.079。3 组年龄、HbA1c 水平差异均无显著性,有可比性。

**1.2 检测指标及方法:**所有入选患者均常规测定 FBG、HbA1c、C-反应蛋白(CRP)、血清白蛋白(ALB)、体重指数(BMI)。采用放射免疫方法测定 Leptin、空腹血清胰岛素(FISN);根据 FBG、FISN 计算胰岛素敏感性( $ISI = 1 / (FBG \times FISN)$ )。采用德国耶格肺功能仪测定肺功能,记录指标有:1 秒用力呼气容积(FEV1)、1 秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV1/FVC)、最大呼气流量(PEF)、最大呼气中段流量(MMEF)、呼吸总阻抗(Zrs)、气道总阻力(R5)、中心气道阻力(R20)、呼吸阻抗中弹性阻力和惯性阻力之和(X5,X20)、中心阻力(Rc)、周边阻力(Rp)、共振频率(Fres)。

**1.3 统计学处理:**采用 SPSS11.0 统计软件进行数据分析。检测结果用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,并进行相关性分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组指标比较(表 1):**与正常对照组比较,高血糖组 FISN、CRP 均显著升高,BMI、ALB、ISI 均显著降低,差异均有显著性( $P$  均 $< 0.01$ ),而 Leptin 差异则无显著性( $P > 0.05$ );低血糖组 CRP、FISN 显著升高,BMI、ALB、Leptin、ISI 均显著降低,差异均有显著性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与低血糖组比较,高血糖组 FISN、Leptin、CRP 均显著升高,ISI 显著降低,差异均有显著性( $P$  均 $< 0.01$ ),而 BMI、ALB 差异无显著性( $P$  均 $> 0.05$ )。

**2.2 瘦素、ISI 与肺功能及呼吸阻抗各参数的相关性分析(表 2):**AECOPD 患者血清 Leptin 与 Zrs、

表 1 各组之间测定指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of indexes in three groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	FBG(mmol/L)	HbA1c	BMI(kg/cm <sup>2</sup> )	FISN(mU/L)	Leptin(μg/L)	ALB(g/L)	ISI	CRP(mg/L)
高血糖组	42	7.17±0.12 <sup>△△</sup>	0.059±0.002	19.00±0.16 <sup>△△</sup>	17.80±0.39 <sup>△△</sup>	22.66±0.58	24.14±0.65 <sup>△△</sup>	-4.27±4.26 <sup>△△</sup>	120.56±6.67 <sup>△△</sup>
低血糖组	14	5.53±0.11 <sup>**</sup>	0.058±0.010	18.49±1.98 <sup>△△</sup>	8.71±0.52 <sup>**△</sup>	17.31±0.77 <sup>**△△</sup>	24.39±0.43 <sup>△△</sup>	-3.63±0.10 <sup>**△△</sup>	26.32±2.23 <sup>**△△</sup>
正常对照组	20	5.69±0.07	0.056±0.079	23.10±0.59	7.45±0.19	23.57±0.00	37.29±1.31	2.86±0.14	15.64±1.96

注:与高血糖组比较:\*\* $P < 0.01$ ;与正常对照组比较:△ $P < 0.05$ ,△△ $P < 0.01$

基金项目:广东省广州市医药卫生科研基金资助项目(2005-YB-049)

作者单位:510220 广东,广州市红十字会医院暨南大学第四附属医院

作者简介:潘海燕(1958-),女(汉族),江西省人,副主任医师(Email:panhaiyan58@163.com)。

表 2 瘦素、ISI 与肺功能及呼吸阻抗各参数相关分析

Table 2 Correlation analysis of Leptin, ISI, pulmonary function and respiratory impedance parameters

检验值	FEV1/FVC	FEV1	PEF	MMEF	Zrs	R5	R20	X5	Rc	Rp	Fres	X20	BMI	
Leptin	r 值	0.134	-0.656	-0.044	-0.020	0.471	0.545	0.621	-0.145	0.348	0.183	0.015	-0.308	0.527
	P 值	0.553	0.000	0.847	0.931	0.001	0.006	0.001	0.498	0.005	0.393	0.945	0.035	0.000
ISI	r 值	0.538	0.498	0.475	0.482	-0.838	-0.443	-0.633	-0.601	-0.772	-0.489	-0.347	-0.791	-0.444
	P 值	0.008	0.042	0.002	0.020	0.000	0.034	0.001	0.002	0.000	0.018	0.105	0.000	0.034

R5、R20、Rc、BMI 呈显著正相关( $P$  均 $<0.01$ ),与 FEV1、X20 呈显著负相关,差异均有显著性( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ ),与 FEV1/FVC、PEF、MMEF、X5、Rp、Fres 则无显著相关性( $P$  均 $>0.05$ )。ISI 与 FEV1/FVC、FEV1、PEF、MMEF 呈显著正相关( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),与 Zrs、R5、R20、X5、Rc、Rp、X20、BMI 呈显著负相关,差异均有显著性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),而与 Fres 则无显著相关性( $P > 0.05$ )。

**2.3 AECOPD 患者并发症及住院时间:**高血糖组多器官功能衰竭发生率(14%, 6/42 例)明显高于低血糖组(7%, 1/14 例),其平均住院天数[(25.00 ± 0.13)d]也比低血糖组[(17.93 ± 0.22)d]明显延长( $P$  均 $<0.01$ )。

### 3 讨论

Leptin 由脂肪组织分泌入血后,不仅调节机体的能量代谢,而且与神经内分泌系统之间组成了多个反馈调节环路,参与体内多种系统的活动,并发挥广泛的生物学效应<sup>[2]</sup>。细胞因子-Leptin 学说认为在炎症反应中多种细胞因子可诱导 Leptin 生成增加<sup>[3-5]</sup>,并直接作用于脂肪组织诱导胰岛素抵抗。缺血/再灌注损伤可以引起组织 Leptin 的浓度变化。林季等<sup>[6]</sup>研究表明,肠缺血/再灌注损伤后血清 Leptin 浓度较损伤前显著下降,且随损伤时间延长而呈逐步升高的趋势。AECOPD Leptin 水平表现出与体重不相称的升高<sup>[7]</sup>,而我们的研究结果显示,这种与炎症相关的 Leptin 代谢紊乱还可能与应激性血糖升高有关。高血糖组 AECOPD 患者随应激性血糖的升高,血中 Leptin 水平表达明显升高造成的 Leptin-胰岛素抵抗,不仅使能量消耗增加<sup>[8,9]</sup>,且直接损害患者的呼吸肌力量和免疫功能,还可导致肺小动脉硬化,毛细血管闭塞<sup>[10,11]</sup>,形成死腔样通气。肺通气/血流比例改变,氧合指数降低,进一步加重组织缺氧,形成恶性循环。同时肌肉氧化能力下降,呼吸肌功能减退,从而导致肺功能下降。

本研究结果显示,Leptin、ISI 与肺通气及反映气道阻力的相关参数存在一定的相关性。但由于观

察病例数不多,其对气道阻抗的直接影响有待进一步探讨。我们认为 AECOPD 患者出现应激性高血糖和 Leptin-胰岛素抵抗,不仅能导致营养代谢紊乱,而且会出现血流动力学及血生化的改变,直接影响肺通气及弥散功能,加重肺功能的损害,延长患者住院天数,并通过神经-内分泌-免疫网络影响全身各脏器功能及预后<sup>[12]</sup>,应引起临床高度重视。因此,了解 Leptin-胰岛素抵抗对 COPD 患者肺功能的影响,可能对临床治疗会提供一点新的思路。

### 参考文献:

- 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J].中华结核和呼吸杂志,2002,25(8):453-460.
- 汪启迪.瘦素与其它相关激素之间的互调作用[J].国外医学·内分泌分册,1999,19(5):197-199.
- Zumbach M S,Boehme M W,Wahl P, et al. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans [J]. J Clin Endocrinol Metab,1997,82(12):4080-4082.
- Takabatake N,Nakamura H,Abe S, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med,1999,159(4 Pt 1):1215-1219.
- 林季,颜光涛,王录焕,等.长管状骨折对血清瘦素和急性期反应蛋白及脏器功能生化指标的影响[J].中国危重病急救医学,2006,18(1):19-23.
- 林季,颜光涛,郝秀华,等.肠缺血/再灌注损伤对 Leptin 浓度变化影响的初探[J].中国危重病急救医学,2003,15(12):722-725.
- 农英,林江涛.慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期饮食摄入与血清瘦素及全身炎症状态关系的研究[J].国际呼吸杂志,2006,26(3):161-163,168.
- 田成功,邵加庆,于镜.瘦素:胰岛素抵抗的独立危险因素[J]? 中华内分泌代谢杂志,2002,18(3):184-187.
- Schols A M,Creutzberg E C,Buurman W A, et al. Plasma Leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med,1999,160(4):1220-1226.
- 沈兴平,舒昌达,何军.高糖及高胰岛素对肺泡巨噬细胞吞噬功能和超微结构的影响[J].中国病理生理杂志,2000,16(4):357-361.
- 张念志,周宝银,张一萌,等.慢性阻塞性肺疾病大鼠模型制备及参七虫草胶囊对肺组织超微结构的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(6):323-326.
- 颜光涛,薛辉,林季,等.肺感染致多器官功能障碍综合征血清瘦素浓度的变化[J].中国危重病急救医学,2005,17(7):399-402.

(收稿日期:2007-08-09 修回日期:2007-08-27)

(本文编辑:李银平)