

儿童肥胖相关血管异常的生活干预研究

范洪 张小琴 李竞

【摘要】 目的 通过饮食、运动干预评估与儿童肥胖相关的血管内皮功能障碍及颈动脉内膜中层厚度增加的可逆性。**方法** 将 78 名 9~12 岁超重、肥胖儿童,随机分配至单纯饮食控制组(A组)、饮食控制加运动组(B组);B组又分为起始的短期运动 6 周组(SE组)及持续运动 1 年组(CE组)。用高分辨血管外超声法检测肱动脉内皮功能(内皮依赖性血管舒张,EDD)及颈总动脉内膜中层厚度(IMT),并测定体脂含量、血脂水平。**结果** 干预 6 周后,A组($6.36\% \pm 0.81\%$ 和 $5.32\% \pm 0.84\%$, $P < 0.01$)、B组($7.46\% \pm 0.91\%$ 和 $5.20\% \pm 0.87\%$, $P < 0.01$)均有内皮功能改善;而 B 组改善有统计学意义($P < 0.01$)。1 年后,SE 组($6.38\% \pm 1.04\%$ 和 $5.22\% \pm 0.96\%$, $P < 0.05$)、CE 组($8.29\% \pm 0.78\%$ 和 $5.38\% \pm 0.65\%$, $P < 0.001$)内皮功能均改善,CE 组改善更为显著($P < 0.05$);CE 组颈动脉内膜中层增厚明显减轻($0.57\text{ mm} \pm 0.05\text{ mm}$ 和 $0.59\text{ mm} \pm 0.07\text{ mm}$, $P < 0.001$)。**结论** 通过单纯控制饮食或同时短期锻炼,肥胖相关的内皮功能障碍可部分逆转;而饮食控制同时持续锻炼 1 年,内皮功能改善更为持久,可使增厚的颈动脉内膜中层厚度部分恢复。

【关键词】 超重/肥胖;血管异常;动脉粥样硬化;生活干预

Effects of life style intervention on obesity-related vascular dysfunction in children FAN Hong*, ZHANG Xiao-qin, LI Jing. *Department of Endocrinology, Peace Hospital of Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China
Corresponding author: FAN Hong, Email: wysws@tom.com

【Abstract】 Objective To evaluate the reversibility of obesity-related arterial dysfunction and thickening carotid intima-media through dietary and/or exercise intervention programs. **Methods** Seventy-eight 9 to 12 year-old overweight children, were randomly assigned to group A: only dietary modification, group B: diet plus a supervised structured exercise program for 6 weeks (SE) and subsequently for 1 year (CE). The prospectively defined primary end points were assessed through ultrasound-derived arterial endothelial function (endothelium-dependent dilation) of the brachial artery and intima-media thickness of common carotid artery. **Results** At 6 weeks, both interventions were associated with improved arterial endothelial function [group A: (6.36 ± 0.81)% vs. (5.32 ± 0.84)%, $P < 0.01$; group B: (7.46 ± 0.91)% vs. (5.20 ± 0.87)%, $P < 0.01$]. A combination of diet and exercise were associated with a significantly greater improvement in endothelial function than on diet alone ($P < 0.01$). At 1 year, there appeared significantly less thickening of the carotid wall in group CE [$(0.57 \pm 0.05)\text{ mm}$ vs. (0.59 ± 0.07)mm, $P < 0.001$]. Compared with children in group SE [$(6.38 \pm 1.04)\%$ vs. (5.22 ± 0.96)%, $P < 0.05$], vascular function appeared significantly better in group CE [$(8.29 \pm 0.78)\%$ vs. (5.38 ± 0.65)%, $P < 0.001$]. **Conclusion** Obesity-related vascular dysfunction in young children was partially reversible with diet alone but more obvious when combined with exercise training for 6 weeks. Sustained improvements at 1 year was seen in those who persisted in diet program plus regular exercise.

【Key words】 Overweight/Obesity; Vascular dysfunction; Atherosclerosis; Life style intervention

儿童肥胖症患病率逐年上升,成为全球性公共卫生问题之一。研究证明,动脉粥样硬化早期阶段在儿童期已开始;超重、肥胖儿童较正常儿童显示了

受损的内皮依赖性血管舒张(EDD),且颈动脉内膜中层厚度(IMT)增加^[1],儿童肥胖与动脉内皮功能障碍及动脉壁增厚独立相关^[1,2];而后二者是致动脉粥样硬化的关键早期事件及促进粥样斑块形成的动脉损害的标志。为评估儿童中上述早期损害的可逆性,本研究将肥胖儿童随机分组,干预前后进行研究,以探讨改善肥胖相关血管异常的可能有效策略。

作者单位:046000 长治医学院附属和平医院内分泌科(范洪);长治医学院附属和济医院内科(张小琴);武汉大学人民医院内分泌科(李竞)

通讯作者:范洪,Email: wysws@tom.com

对象与方法

1. 对象:采用“中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数值分类标准”^[3],于 2005 年 3-6 月在长沙市 6 所小学筛选 78 名超重或肥胖儿童作为研究对象,年龄 9~12 岁。所有对象均排除其他原因所致肥胖,并且无先天性心血管病史及近期服药史。各组年龄、性别匹配。所有对象均向家长讲明目的和要求,并签署知情同意书。

2. 研究方法:

(1) 干预措施:干预对象随机分为两组:40 名单纯饮食控制(A 组)、38 名饮食控制同时体育训练(B 组)。6 周后,B 组中 20 名同意持续训练至 1 年(CE 组),余 18 名停止(SE 组)。

所有对象定期参加饮食指导,选择低热量平衡饮食,每日供能 900~1200 千卡;食谱据年龄及饮食习惯变化,含脂肪 20%~25%、碳水化合物 50%~60% 及蛋白质 25%~30%。训练计划由专业人员制定,前 6 周每周 2 次,之后每周 1 次,每次 75 min。包括 10 min 热身、30 min 耐力训练、10 min 有氧运动、10 min 敏捷性训练、5 min 放松运动以及每一节段间的短时休息。所有儿童在有氧运动期间运动强度保持在预示最快心率的 60%~70%。

(2) 随访:干预前、干预后 6 周、1 年进行各项指标测定;入组儿童均能遵循饮食、运动计划,无失访。

(3) 检测指标:统一方法测量身高、体重、腰围、臀围,计算体重指数(BMI)、腰臀比(WHR);隔夜禁食 12 h 采静脉血标本,测定空腹血糖(FBG)、血清总胆固醇(TCH)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),按 Friedewald 公式计算低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度;用 XR-36 型双能 X 线吸收仪测定瘦体重、体脂和骨矿含量,计算体脂百分比(%)。采用美国 Acuson128XP/10 型彩色多普勒和高频探头,测定舒张末期肱动脉基础内径、反应性充血后内径、含硝酸甘油(0.4 mg)后内径,每次测 3 个心动周期,取平均值。反应性充血产生 EDD、硝酸甘油引起非内皮依赖性血管舒张(NTG),分别以相对于基础内径的百分率表示。采用 HP 5500 超声多普勒 7.15 MHz 探头测定 IMT,每例测 3 次,取其平均值。

以上方案符合医学伦理学标准,入选对象签署知情同意书后执行。

3. 统计学分析:用 SPSS 10.0 软件进行统计分

析,描述性数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,实验前特征及干预后变化的组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内变化分析采用成对资料 *t* 检验和重复测量方差分析。EDD 和 IMT 的决定因素进行单变量和多变量线性回归分析(赋值:运动=1、无运动=0)。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

结 果

1. 干预前资料比较:78 名学生平均 BMI 为 23.33 ± 1.06 ,其中 50 名肥胖,28 名超重。平均年龄 9.9 ± 1.0 岁;49 名为男生。两组年龄、性别、BMI、体脂百分比、WHR、血脂、FBG 具可比性(表 1)。

2. 短期(6 周)干预后比较:A、B 两组 WHR 均下降,但体脂百分比、BMI 无变化。两组 TCH 和 B 组 LDL-C 显著下降,仅 B 组 FBG 轻微下降($P < 0.01$)。两组 EDD 均改善,B 组与 A 组相比 EDD 改善更为明显($P < 0.01$),见表 1。多变量分析显示,运动训练($\beta = 0.530, P = 0.022$)、LDL-C($\beta = 0.529, P = 0.031$)与 EDD 改善呈独立正相关,复相关系数 *R* 为 0.410,而 WHR、BMI 与其无关(表 2)。两种措施同时干预,在超重及肥胖儿童均有内皮功能改善(表 3)。

3. 长期(1 年)干预后比较:CE 组 EDD 从 6 周至 1 年不断改善[干预前(5.38 ± 0.65)%、6 周时(7.49 ± 0.67)%、1 年时(8.29 ± 0.78)%]。而 SE 组,EDD 又向干预前的水平下降[干预前(5.22 ± 0.96)%、6 周时(7.39 ± 0.93)%、1 年时(6.38 ± 1.04)%,与 6 周时相比 $P = 0.1$,与 CE 组相比 $P < 0.05$]。A 组也出现相似结果[干预前(5.32 ± 0.84)%、6 周时(6.36 ± 0.81)%、1 年时(5.67 ± 0.45)%,与干预前相比 $P = 0.2$]。1 年时 CE 组及 A 组 IMT 均有显著意义的变化, P 值分别小于 0.001 及 0.05。持续运动儿童的体脂百分比明显改善,伴有 LDL-C、HDL-C 明显变化,而 BMI 变化不明显(表 1);单纯饮食控制组也有 LDL-C 的改善。多变量分析显示,校正年龄、血压、血脂后,持续运动锻炼($\beta = 0.269; P = 0.017$)与 EDD 的长期改善呈独立相关(表 4),复相关系数 *R* 为 0.481。

讨 论

儿童肥胖是高血压、血脂紊乱、2 型糖尿病和动脉粥样硬化的主要危险因素^[4,5],美国心脏病协会

表1 78 名超重/肥胖学生一般资料及干预结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	单纯饮食控制(A组)			饮食控制+运动(B组)					
	干预前	6周后	1年	干预前		6周后		1年	
				SE组	CE组	SE组	CE组	SE组	CE组
例数	40	40	40	18	20	18	20	18	20
性别(男/女)	25/15	25/15	25/15	12/7	12/7	12/7	12/7	12/7	12/7
年龄(岁)	9.90±0.90	10.00±0.90	10.90±1.00	10.00±1.00		10.10±1.00		11.00±1.00	
BMI(kg/m ²)	23.53±1.52	23.14±1.72	23.34±1.54	24.43±1.69		24.32±1.70		-	
WHR	0.89±0.07	0.86±0.05 ^a	0.88±0.07 ^d	0.88±0.05		0.85±0.09 ^b		-	
体脂百分比(%)	33.10±3.90	32.80±3.60	31.90±4.20	33.70±3.70		33.10±4.10		-	
TCH(mmol/L)	4.11±1.13	3.91±1.10 ^a	3.94±1.10 ^a	4.13±1.15		3.90±1.11 ^b		-	
HDL-C(mmol/L)	1.22±0.31	1.16±0.23	1.41±0.32 ^e	1.22±0.34		1.17±0.32		-	
LDL-C(mmol/L)	2.36±0.71	2.27±0.59	2.03±0.55 ^{b,e}	2.37±0.71		2.17±0.67 ^b		-	
LDL-C/HDL-C	2.00±0.69	2.02±0.70	1.44±0.43 ^{c,e}	1.95±0.67		1.86±0.68 ^a		-	
TG(mmol/L)	1.17±0.47	1.17±0.51	1.37±0.67	1.87±1.20		2.57±0.77		1.78±1.05 ^a	
FBG(mmol/L)	4.80±0.63	4.60±0.62	4.59±0.63	1.26±0.56		1.22±0.56		1.22±0.58	
EDD(%)	5.32±0.84	6.36±0.81 ^b	5.67±0.45	4.93±0.51		4.55±0.59 ^b		-	
NTG(%)	15.90±2.25	16.01±1.86	15.98±2.23	4.91±0.52		4.93±0.51		4.53±0.57 ^b	
IMT(mm)	0.58±0.08	0.58±0.07	0.56±0.07 ^a	5.22±0.96		5.38±0.65		7.39±0.93 ^b	
				15.87±2.21		15.94±2.32		-	
				15.80±2.08		15.87±2.23		15.86±2.21	
				0.58±0.07		0.57±0.07		0.58±0.06	
				0.58±0.07		0.59±0.07		0.57±0.07	
				0.57±0.05		0.57±0.05		0.57±0.05 ^f	

注:与干预前比较:^aP<0.05,^bP<0.01,^cP<0.001;与本组6周时比较:^dP<0.05,^eP<0.01;与单纯饮食控制6周后比较:^fP<0.01;1年时与运动6周组比较:^gP<0.05

表2 78 名学生短期干预后对 EDD 的多变量分析结果

变量	β	s_x	$\hat{\beta}$	t 值	P 值
常数项	19.456	14.509	-	1.341	0.163
运动	0.556	0.228	0.530	2.439	0.022
LDL-C	0.330	0.146	0.529	2.260	0.031
WHR	0.072	0.051	0.205	1.402	0.147
BMI	-0.575	0.541	-0.114	-1.061	0.323

表3 78 名学生饮食、运动干预 6 周前后超重、肥胖儿童血管反应性比较($\bar{x} \pm s$)

指标	超重		肥胖	
	干预前	6周	干预前	6周
肱动脉内径(mm)	2.82±0.18	2.83±0.21	2.91±0.20	2.91±0.21
EDD(%)	5.67±0.88	7.63±0.85 ^a	4.96±0.86	6.27±0.85 ^a
NTG(%)	15.79±2.75	16.24±1.87	15.90±2.23	16.06±2.21
IMT(mm)	0.54±0.06	0.54±0.07	0.61±0.07	0.60±0.07

注:^aP<0.01

表4 长期干预后对 EDD 的多变量分析结果

变量	β	s_x	$\hat{\beta}$	t 值	P 值
常数项	6.413	12.303	-	0.521	0.594
持续运动	0.425	0.165	0.269	3.806	0.017

指出,尽早预防动脉粥样硬化性心血管疾病应从儿童做起^[6]。对于儿童肥胖尚无安全可靠药物,非药物治疗成为主要手段。肱动脉 EDD 与冠脉内皮功能有较好的相关性,可以预测心血管事件。干预研究 6 周,单纯饮食控制组、饮食控制加运动组的 EDD 均有显著的改善,而后者改善更为明显,多变量回归分析证实了运动对改善动脉功能的独立影响。在超重、肥胖儿童均发现血管反应性的改进,揭示对超重、肥胖儿童给予上述干预措施的潜在益处。持续运动 1 年的长期干预引起了体脂百分比及脂蛋白的改善,并使 EDD、IMT 明显改善并近于正常化。

训练 6 周停止者,早期动脉反应性的改善部分减退,但 1 年时其 EDD 仍然好于单纯饮食控制组,而后的血管功能改善意义不显著,可能仅为暂时性。尽管持续锻炼为自愿性、非随机化,研究结果亦能提示儿童持续运动以及饮食控制对逆转肥胖相关的血管功能障碍有重要作用。内皮异常与将来的心血管事件风险相关联^[7],其功能改善可能会带来长远益处。

运动可改善无血管危险因子或已有确定冠状动脉疾病的成年人的动脉内皮功能,本研究进一步证明了运动对儿童肥胖相关的动脉疾病的益处。此点益处的机制部分被认为与切变应激相关的内皮一氧化氮合成酶的上调以及随之发生的血管扩张物一氧化氮的产生有关。其他可能机制包括胰岛素敏感性的改善、促炎症细胞因子和/或脂蛋白构成的改进^[8-10]。

实验显示,与儿童肥胖相关的内皮功能异常在部分程度上是可逆的,甚至仅通过短期的饮食改进。若加之以个体化的运动训练则可加强有益的动脉效应,当训练持续 1 年时该效应可持续不变。实验揭示了饮食、运动等生活方式改变在改善肥胖相关的动脉疾病所致后果方面的潜在重要性。

本实验干预 1 年后 IMT 的改善有统计学意义,但变化较小,临床意义难以确定;可能反映了干预后内皮结构的改善与儿童迅速发育期血管壁的自然生长相抗衡的相互作用。IMT 与冠状动脉疾病的严重程度及病变范围显著相关,是无症状成年人脑卒中和冠状动脉事件的先兆;每增加 1 个标准差缺血性脑卒中心肌梗死的风险约增加 2 倍^[11];因此,其总体水平的微小变化也可能有重要的健康收益。

总之,实验发现饮食控制、尤其与持续运动相结合,可改善超重和肥胖儿童动脉功能障碍、动脉壁增厚的早期征象;提示通过饮食、运动等生活方式干预来改进儿童肥胖相关的动脉功能障碍应成为减低此

类人群血管病风险的重要策略。

参 考 文 献

- [1] Woo KS, Chook P, Yu CW, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004, 28(7): 852-857.
- [2] Zhu W, Huang X, He J, et al. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr*, 2005, 164(6): 337-344.
- [3] 中国肥胖问题工作组. 中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数数值分类标准. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(2): 97-102.
- [4] Burke V. Obesity in childhood and cardiovascular risk. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33(9): 831-837.
- [5] Schiel R, Beltschikow W, Kramer G, et al. Overweight, obesity and elevated blood pressure in children and adolescents. *Eur J Med Res*, 2006, 11(3): 97-101.
- [6] Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr*, 2003, 142(4): 368-372.
- [7] Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med*, 2000, 32(5): 293-304.
- [8] Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, et al. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett*, 2005, 26(5): 473-479.
- [9] Gonzalez MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med*, 2003, 115(Suppl 8A): S99-106.
- [10] Suheyl Ezgu F, Hasanoglu A, Tumer L, et al. Endothelial activation and inflammation in prepubertal obese Turkish children. *Metabolism*, 2005, 54(10): 1384-1389.
- [11] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*, 1999, 340(1): 14-22.

(收稿日期:2007-11-12)

(本文编辑:尹廉)