

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00442

• 学术园地 •

# 肥胖性高血压机制研究进展

罗益滨<sup>1△</sup>, 朱天怡<sup>2△</sup>, 陈震<sup>3</sup>, 武晋晓<sup>1\*</sup>, 彭晓君<sup>4</sup>

- 1. 北京军区总医院内分泌科, 北京 100700
- 2. 第二军医大学研究生院, 上海 200433
- 3. 北京军区总医院医务部, 北京 100700
- 4. 北京军区总医院内科学教研室, 北京 100700

**[摘要]** 肥胖是原发性高血压的第一危险因素。肥胖性高血压发病率与日俱增, 已经成为一个不容忽视的全球性问题, 但其机制尚未完全阐明。本文复习了近年来的相关文献, 着重从低血清脂联素、瘦素及瘦素抵抗、胰岛素及胰岛素抵抗、肾素-血管紧张素系统激活 4 个方面阐述了肥胖性高血压的发生、发展机制。

**[关键词]** 肥胖性高血压; 脂联素; 瘦素; 胰岛素; 肾素-血管紧张素系统

**[中图分类号]** R 544.1      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 0258-879X(2010)04-0442-03

## Mechanisms of obesity-related hypertension: recent progress

LUO Yi-bin<sup>1△</sup>, ZHU Tian-yi<sup>2△</sup>, CHEN Zhen<sup>3</sup>, WU Jin-xiao<sup>1\*</sup>, PENG Xiao-jun<sup>4</sup>

- 1. Department of Endocrinology, General Hospital, PLA Beijing Military Area Command, Beijing 100700, China
- 2. Postgraduate College, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
- 3. Medical Department, General Hospital, PLA Beijing Military Area Command, Beijing 100700, China
- 4. Department of Internal Medicine, General Hospital, PLA Beijing Military Area Command, Beijing 100700, China

**[Abstract]** Obesity is the most important risk factor of primary hypertension. Rapid increase of obesity-related hypertension has become a worldwide problem. But the specific mechanism of the condition remains to be fully understood. This paper reviews the latest literatures and tries to explain the mechanism of obesity-related hypertension from the following four aspects: hypoadiponectinemia, leptin and resistance of leptin, insulin and resistance of insulin and the activation of renin-angiotensin system(RAS).

**[Key words]** obesity-related hypertension; adiponectin; leptin; insulin; renin-angiotensin system

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(4): 442-444]

肥胖是原发性高血压的独立危险因素之一<sup>[1]</sup>。在许多发达国家中, 约 75%~80% 的高血压患者有不同程度肥胖, 65%~75% 的原发性高血压患者同时并有肥胖<sup>[2]</sup>。国内形势也不容乐观<sup>[3]</sup>。近年来, 对肥胖性高血压(obesity-related hypertension)机制的相关研究已成为热点, 相关研究不少, 但尚未达成广泛共识。本文拟从低血清脂联素、瘦素及瘦素抵抗、胰岛素及胰岛素抵抗、肾素-血管紧张素系统(RAS)激活 4 个方面对肥胖性高血压的发生、发展机制进行阐述。

### 1 低血清脂联素

血清脂联素的研究是近几年在代谢综合征(MS)相关研究中较受关注的一个内容。脂联素是脂肪组织分泌最丰富的蛋白产物, 具有多种生理功能。特别在于它能抑制血管平

滑肌细胞的增殖, 故低血清脂联素在高血压的发病过程中可能发挥重要作用。Yatagai 等<sup>[4]</sup>的研究显示, 血清脂联素水平在肥胖人群中降低, 在腹型肥胖人群中降低则更明显, 且与胰岛素抵抗呈负相关。王东霞等<sup>[5]</sup>检测了 109 例肥胖者的血清脂联素, 发现血压为影响脂联素水平的相对独立危险因素。Matsushita 等<sup>[6]</sup>发现低脂联素血症与 MS 独立相关, 其相关性明显强于其他炎症因子。卜瑞芳等<sup>[7]</sup>对 163 例 MS 患者的对照研究表明: 简单直线相关分析显示 MS 组空腹血清脂联素水平与收缩压呈负相关。同时由于脂联素减少, 还可降低胰岛素敏感性, 增加炎症反应和血压水平<sup>[8]</sup>。

### 2 瘦素及瘦素抵抗

瘦素是调节机体质量和能量平衡的关键性因子<sup>[9]</sup>, 它是

**[收稿日期]** 2009-10-04      **[接受日期]** 2010-01-26

**[作者简介]** 罗益滨, 第二军医大学海军临床医学专业五年制 2005 级学员. E-mail: luoyibin@yeah.net; 朱天怡, 第二军医大学 2009 级硕士生. E-mail: xxqf@hotmail.com

△共同第一作者(Co-first authors).

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 010-66721629-8227, E-mail: medmag@163.com

通过定位克隆有 ob/ob 的小鼠模型而发现的<sup>[10]</sup>,主要由脂肪细胞合成及分泌。瘦素的生理功能有很多<sup>[9,11]</sup>,包括促增殖功能以及调节下丘脑-垂体-肾上腺轴、糖和胰岛素代谢、脂肪分解、免疫应答、红细胞生成和血管再生等。瘦素与血压的相关性主要表现在它有舒张或者收缩血管的作用,可能是直接作用于血管壁而起作用的<sup>[12]</sup>。Lembo 等<sup>[13]</sup>报道,瘦素促进血管内皮释放一氧化氮,因此它可能降低血压。以上实验是在已施行交感神经切断术的大鼠上观察到的。但 Luo 等<sup>[14]</sup>证明,瘦素具有增高血压的效应,且高血压患者的瘦素水平也较血压正常者高。Schutte 等<sup>[15]</sup>的研究显示,瘦素与收缩压、脉压呈直接正相关,与动脉壁顺应性呈负相关,提示瘦素可能是高血压病发生、发展的一个重要因素,尤其是肥胖性高血压。而且 Quehenberger 等<sup>[16]</sup>的体外实验证实,在人脐静脉内皮细胞中,瘦素诱导的内皮素-1 是一种强有力的缩血管物质。上述实验似乎说明瘦素同时有降低和升高血压的作用。但是 Galletti 等<sup>[17]</sup>通过对不同程度的男性肥胖患者的 8 年随访研究显示,循环中瘦素浓度是独立于体质量指数和胰岛素抵抗之外的另一个重要的高血压危险因子。由此推测,可能是瘦素抵抗和高瘦素血症引起的交感神经激活推动了肥胖性高血压的发展。

### 3 胰岛素及胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是代谢综合征的核心因素之一,程志清等<sup>[18]</sup>报道,高血压肥胖大鼠(模型组)脂肪系数、血压、血糖明显高于非肥胖大鼠(普食组),且模型组和普食组大鼠的血清胰岛素及胰岛素敏感指数具有显著性差异。胰岛素及胰岛素抵抗导致肥胖性高血压主要由以下几个方面引起:(1)促进远端肾单位钠重吸收。胰岛素直接或通过 RAS 活性增高间接促进肾小管对水钠的重吸收,导致血容量及心排量增加。目前认为胰岛素引起体内钠水滞留、外周循环容量加大是引起高血压的原因之一<sup>[19]</sup>。(2)刺激小动脉平滑肌增生。胰岛素也是一种生长因子,能增强有丝分裂因子的活性,促进血管平滑肌细胞的增殖,使平滑肌细胞从血管中层向内膜下迁移,使动脉内膜增厚,管壁僵硬增加,阻力增加<sup>[20]</sup>。(3)细胞膜内外离子( $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Na}^{+}$ )转运异常。大量研究表明,高血压红细胞膜上  $\text{Na}^{+}$ - $\text{K}^{+}$ -ATP 酶活性降低,并认为与胰岛素抵抗有关<sup>[21]</sup>。高胰岛素血症能降低细胞膜  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶活性,使细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加,特别是血管平滑肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增高时,使兴奋-收缩耦联增强,血管收缩或痉挛,促使外周血管阻力增加,以及阻力血管对加压物质敏感性增加,血压升高。此外,高胰岛素血症还有促进内皮素的分泌、刺激交感神经系统产生更多的去甲肾上腺素、影响内皮功能和引起内皮细胞病变等作用,不再赘述。

### 4 RAS 激活

一般认为,原发性高血压的成因之一与体内的水钠潴留有关,而 RAS 的激活是导致水钠潴留的主要原因<sup>[22]</sup>。RAS 是进化过程中高度保守的内分泌网络,在维持机体血压和电解质平衡中发挥重要作用<sup>[23]</sup>。经典 RAS 途径是,在肝脏合成的前体蛋白血管紧张素原(AGT),经过天冬氨酰蛋白酶

(REN)的催化转化为无活性的 10 肽血管紧张素 I (Ang I); Ang I 又在血管紧张素转换酶(ACE)的作用下生成 Ang II,并通过循环系统到达远端组织,与心脏、血管、肾脏、肾上腺及脑组织等靶器官的特异性血管紧张素 II 受体(AT1R、AT2R)结合,从而发挥生理效应。而近年来的一系列研究对于上述结论提出新的挑战。不断有局部组织的 RAS 成分表达被发现<sup>[24]</sup>:如脂肪组织、肌肉组织、心脏组织以及脑组织等,故有人进而也开始研究 RAS 系统在局部组织和器官中的生理功能,特别是对脂肪组织。

尚有学者提出各种其他学说,如高血清抵抗素(resistin)<sup>[25]</sup>、阻塞性睡眠呼吸暂停<sup>[26]</sup>、细胞膜离子转运功能障碍<sup>[27]</sup>、交感神经系统过度激活<sup>[28]</sup>等,试图解释肥胖性高血压的机制,但均各执一词,未能达成广泛共识。更新的进展尚需下一步深入的国际多中心联合研究。

### [参考文献]

- [1] 吴锡桂,武阳丰,周北凡,陶寿淇,沈丽卿,王淑玉,等.我国十组人群高血压发病率及其影响因素[J].中华医学杂志,1996,76:24-29.
- [2] Wickelgren I. Obesity: how big a problem[J]? Science, 1998, 280:1364-1367.
- [3] 李立明,饶克勤,孔灵芝,姚崇华,向红丁,翟凤英,等.中国居民 2002 年营养与健康状况调查[J].中华流行病学杂志,2005,26:478-484.
- [4] Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, Fukushima M, Nakamura T, Kuroe A, et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus [J]. Metabolism, 2003, 52:1274-1278.
- [5] 王东霞,顾平,顾明霞,朱大龙.老年腹型肥胖者血清脂联素和糖脂代谢与高血压的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2008,10:18-20.
- [6] Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefuji S, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26:871-876.
- [7] 卜瑞芳,吴文君,王霞娟,沈泓,许岚,顾敏锋,等.血清脂联素水平、胰岛素抵抗与代谢综合征的相关性[J].中外医疗,2009,28:7-8.
- [8] Berg A H, Scherer P E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease[J]. Circ Res, 2005, 96:939-949.
- [9] Rahmouni K, Fath M A, Seo S, Thedens D R, Berry C J, Weiss R, et al. Leptin resistance contributes to obesity and hypertension in mouse models of Bardet-Biedl syndrome[J]. J Clin Invest, 2008, 118:1458-1467.
- [10] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. Nature, 1994, 372:425-432.
- [11] Rahmouni K, Correia M L, Haynes W G, Mark A L. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms[J]. Hypertension, 2005, 45:9-14.
- [12] Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular

- disorders; disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals [J]. *Circ Res*, 2007, 101: 27-39.
- [13] Lembo G, Vecchione C, Fratta L, Marino G, Trimarco V, d'Amati G, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms[J]. *Diabetes*, 2000, 49: 293-297.
- [14] Luo J D, Zhang G S, Chen M S. Leptin and cardiovascular diseases[J]. *Timely Top Med Cardiovasc Dis*, 2005, 9: E34.
- [15] Schutte R, Huisman H W, Schutte A E, Malan N T. Leptin is independently associated with systolic blood pressure, pulse pressure and arterial compliance in hypertensive African women with increased adiposity; the POWIRS study [J]. *J Hum Hypertens*, 2005, 19: 535-541.
- [16] Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler G, et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells *in vitro* [J]. *Circ Res*, 2002, 90: 711-718.
- [17] Galletti F, D'Elia L, Barba G, Siani A, Cappuccio F P, Farinaro E, et al. High-circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men independently of body mass and insulin resistance; results of an eight-year follow-up study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 3922-3926.
- [18] 程志清, 石占利, 黄科, 杨雨民, 周佳. 胰岛素和瘦素抵抗与高血压肥胖相关性的实验研究[J]. *浙江中医学院学报*, 2006, 30: 57-60.
- [19] Sarzani R, Salvi F, Dessi-Fulgheri P, Rappelli A. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans [J]. *J Hypertens*, 2008, 26: 831-843.
- [20] Kashyap S R, Defronzo R A. The insulin resistance syndrome: physiological considerations[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2007, 4: 13-19.
- [21] Potenza M A, Marasciulo F L, Chieppa D M, Brigiani G S, Formoso G, Quon M J, et al. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289: 813-822.
- [22] Reisin E, Jack A V. Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches [J]. *Med Clin N Am*, 2009, 93: 733-751.
- [23] 吴晓明, 姜建国, 黄志立, 张丽君. RAS与肥胖性高血压[J]. *中山大学研究生学刊(自然科学与医学版)*, 2008, 29: 1-6.
- [24] Lu H, Boustany-Kari C M, Daugherty A, Cassis L A. Angiotensin II increases adipose angiotensinogen expression [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292: E1280-E1287.
- [25] 董平栓, 王绍欣, 李志鹏, 王红雷, 范喜梅, 尚喜艳, 等. 肥胖高血压患者血清抵抗素水平与代谢紊乱的临床研究[J]. *医药论坛杂志*, 2008, 29: 84-86.
- [26] Tsioufis C, Thomopoulos K, Dimitriadis K, Amfilochiou A, Tousoulis D, Alchanatis M, et al. The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects [J]. *J Hypertens*, 2007, 25: 141-146.
- [27] 姜黔峰, 商黔惠, 吴芹, 巩亮, 刘晓鹏. 去甲肾上腺素和哌啶嗪对自发性高血压大鼠动脉平滑肌细胞膜  $Ca^{2+}$ -ATPase 活性和 PMCA1 mRNA 表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17: 815-818.
- [28] Sharabi Y, Goldstein D S, Benth O, Saleem A, Pechnik S, Geraci M F, et al. Sympathoadrenal function in patients with paroxysmal hypertension pseudopheochromocytoma [J]. *J Hypertens*, 2007, 25: 2286-2295.

[本文编辑] 孙岩

## • 更正启事 •

## 关于《肾癌转移相关 CXCR4 基因核定位序列的初步研究》一文的更正

本刊 2009 年 30 卷第 9 期第 990-993 页刊登的刘骞等的论文《肾癌转移相关 CXCR4 基因核定位序列的初步研究》因校对中的疏忽,出现几处差错,现作如下更正(论文网络版已进行了相应的更正)。

1. 中文摘要中“与生物信息学分析软件预测结果基本吻合”改为“与生物信息学分析软件预测结果初步吻合”。

2. 材料和方法中“1.3 重组质粒的构建”部分,“以含有全长 CXCR4-EGFP 质粒为模板”应为“以含有全长 EGFP-CXCR4 质粒为模板”。

3. 材料和方法“1.4 Fugene HD 介导转染肾透明细胞癌 A498 细胞株”部分,“12 孔前 6 孔细胞培养板用细胞接种密度为  $1 \times 10^4$ /孔,转染前 1 d 更换无血清 opti-MEM 培养液,  $900 \mu\text{l}$ /孔,第 2 天将  $1.6 \mu\text{g}$  DNA 和  $4 \mu\text{l}$  Fugene HD 用  $100 \mu\text{l}$  opti-MEM 培养液稀释,混匀,室温放置 15 min,将混合物分别滴入余 6 孔中”,更正为“12 孔前 6 孔细胞培养板放置无菌盖玻片,细胞接种密度为  $1 \times 10^4$ /孔,进行细胞爬片。转染前一天更换无血清 opti-MEM 培养液,  $900 \mu\text{l}$ /孔,第 2 天将  $1.6 \mu\text{g}$  DNA 和  $4 \mu\text{l}$  Fugene HD 用  $100 \mu\text{l}$  opti-MEM 培养液稀释,混匀,室温放置 15 min,将混合物分别滴入前 6 孔中”。

4. 结果“2.1 重组表达载体 EGFP-CXCR4(1~267 bp)、EGFP-CXCR4(1~510 bp)、EGFP-CXCR4(1~765 bp)的酶切鉴定”,更正为“2.1 重组 T 载体质粒酶切鉴定”。

因本刊的疏忽给作者和读者带来了不便,在此谨向作者和广大读者致歉。

(本刊编辑部)