

Effect and Treatment of Adipose Tissue on Blood Pressure in Patients with Hypertension and Obesity

Yu Jia Xingsheng Zhao*

Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010059, China

Abstract

High blood pressure is a leading cause of premature death worldwide, is a serious disease that significantly increases the risk of heart, brain, kidney diseases and other diseases. However, we know that hypertension is closely related to obesity, which increases the risk of hypertension; according to the World Health Organization (WHO), an estimated 1.28 billion adults aged 30-79 years worldwide have hypertension; hypertension reaches 245 million, which is a significant health and economic burden. The mechanisms involved include sympathetic nervous system activation, renin-angiotensin-aldosterone system activation, brain neural mechanism, kidney damage, vascular changes, adipose tissue lesions, immune and inflammatory mechanisms, this review focuses on the influence of adipose tissue derived.

Keywords

hypertension; obesity; adipose tissue; cardiovascular disease

高血压合并肥胖患者脂肪组织对血压的影响及治疗

贾宇 赵兴胜*

内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010059

摘要

高血压是世界范围内导致过早死亡的主要原因, 是一种严重疾患, 会显著加剧罹患心脏、大脑、肾脏疾病以及其他疾病的风险。然而, 我们已知高血压与肥胖密切相关, 肥胖会增加高血压的患病风险; 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 统计, 全世界估计有12.8亿30~79岁成年人患有高血压, 中国高血压患病人群达2.45亿, 这是一个重大的健康和经济损失。肥胖相关性高血压可能涉及的机制包括交感神经系统激活、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、大脑神经机制、肾脏损伤、血管改变、脂肪组织病变、免疫和炎症机制等, 本综述重点探讨脂肪组织衍生分泌因子在肥胖期间对血压的影响, 旨在通过改善脂肪组织功能、减少脂肪组织来更好地控制血压。

关键词

高血压; 肥胖; 脂肪组织; 心血管疾病

1 脂肪组织的类型

肥胖反应为脂肪组织的增加。脂肪组织 (adipose tissue, AT) 是指由大量群集的脂肪细胞构成, 它们影响血压水平、胰岛素敏感性、内皮功能、纤溶活动及炎症反应, 参与多种重要病理生理过程。AT 已由过去单纯作为能量储存的器官而成为一个极其重要的内分泌系统。有两种主要的脂肪组织, 分别为白色脂肪组织和棕色脂肪组织。

第一, 白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 在全身脂肪组织中所占比例最大, 在成年人中占脂肪的 90%

以上, 在瘦的男性中约占总体重的 15%~25%, 在瘦的女性中约占总体重的 30%~40%, 在肥胖的受试者中, WAT 的数量增加了总体重的 40%~70%^[1] 它们可以在腹腔和皮下的主要器官和血管周围发现^[2], WAT 以甘油三酯的形式储存多余的能量, 腹部脂肪有两个主要的隔层: 内脏脂肪组织和皮下脂肪组织。越来越多的数据表明, 内脏脂肪与心血管疾病有关, WAT 的增加, 尤其是在内脏脂肪组织中, 是高血压相对风险的关键决定因素^[3], 与内脏 AT 较少和皮下脂肪较多的同样肥胖的个体相比^[4], 内脏 AT 较多的个体具有更高的高血压患病率^[5], 而皮下脂肪在这方面可能具有保护作用^[6]。

第二, 与 WAT 相比, 棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 在成年人中只占了 4.3%^[7], 见于颈静脉、锁骨上、腋窝、椎旁、纵隔和腹部静脉^[8]。新生儿肩胛间也存在 BAT, 随着时间的推移, 它的大小会减小, 成年人不再被检测到^[9]。BAT 通过一种称为非颤抖生热的过程将能量作为

【作者简介】贾宇 (1998-), 女, 中国内蒙古鄂尔多斯人, 在读硕士, 从事高血压、冠心病研究。

【通讯作者】赵兴胜 (1962-), 男, 中国内蒙古乌兰察布人, 博士, 主任医师、教授, 从事高血压、冠心病研究。

热量耗散,从而保护动物免受体温过低的影响。解耦联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)是棕色脂肪细胞非颤抖产热的关键因子,参与热的产生和能量的分散。

第三,除了发育中预先形成的棕色脂肪细胞,还有可诱导的棕色脂肪细胞,称为米色脂肪细胞,它们往往穿插在WAT中,但也表达UCP1^[10]。在冷刺激或激活脂肪细胞上的交感神经肾上腺素能受体的条件下,白色脂肪细胞可分化为棕色脂肪细胞^[11],这种现象被称为褐变。这些冷诱导的棕色样脂肪细胞的发育起源、分子性质和生理作用最近才得到研究,虽然最近的研究显著增加了对小鼠白色脂肪组织褐变的了解,在小鼠中,米色脂肪细胞在皮下脂肪库中富集,在内脏脂肪库中很少检测到,但对人类白色脂肪组织褐变的了解有限,仍有待进一步研究。

2 脂肪组织对血压的影响

脂肪细胞可以分泌多种细胞因子,称为脂肪细胞因子。在生理条件下,脂肪细胞释放脂联素、瘦素、抵抗素等脂肪因子,脂肪因子可以通过旁分泌功能调节血管张力^[12],在肥胖人群中,脂肪细胞过度增殖脂肪因子分泌的不平衡导致血管舒缩功能障碍促进血压的升高。

2.1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)

肾素、血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)基因在人体脂肪组织中广泛表达,RAS通过调节血管张力、血管结构和肾功能在血压调节中起着核心作用。作为血管紧张素I的前体,血管紧张素原在RAS中起着至关重要的作用,RAAS的所有成分可由人WAT分泌表达,WAT是仅次于肝脏的最丰富的血管紧张素原来源,研究表明血管紧张素原在肥胖个体AT中的表达显著升高^[13],血管周围脂肪细胞、心外膜或肾周脂肪局部分泌血管紧张素原可能在不改变循环血管紧张素原水平的情况下增加这些组织的肾素、血管紧张素系统活性^[14]。脂肪组织还表达血管紧张素II产生所必需的组分和介导其作用的受体。也有研究表明,脂肪细胞分泌的醛固酮量与BMI呈正相关、血浆醛固酮水平与内脏脂肪组织的数量呈正相关,而与血浆肾素活性无关,脂肪细胞产生盐皮质激素释放因子,直接刺激肾上腺皮质细胞分泌醛固酮,体重减轻可降低血清醛固酮水平,从而降低高血压^[15]。

2.2 瘦素

瘦素是一种由脂肪细胞分泌的激素,其主要功能是调节食物摄入和能量消耗,与肥胖有关,在肥胖个体中瘦素水平显著升高^[16],并伴随着心率和血压的增加^[17],瘦素是将体重增加与血压变化联系起来的外周信号,通过激活交感神经系统而导致心率、血压的急剧增加。有确切证据表明瘦素对血压的作用是通过背内侧下丘脑(dorsomedial thalamus, DMH)的神经元回路介导的,如果用特异性抗体、拮抗剂阻断瘦素或抑制DMH中表达瘦素受体的神经元的活性,可

使饮食诱导的肥胖小鼠血压迅速降低,而与体重的变化无关。此外,高瘦素血症可能引起全身氧化应激,降低生物活性NO水平,这可能是由于活性氧降解NO所致,是肥胖患者高血压发生的最重要机制之一^[18]。抑制瘦素信号转导可降低血压升高。

2.3 抵抗素

抵抗素是一种脂肪因子,在内脏AT、包括表皮AT和血管周围AT中富集,并在肥胖期间显著增加^[19]。在小鼠体内,抵抗素通过上调血管紧张素原的表达激活肾素-血管紧张素系统^[20],从而导致血压升高。与小鼠不同,抵抗素在人体内主要产生于巨噬细胞而不是脂肪细胞,抵抗素与人体血压的关系还没有完全证实,其机制有待进一步研究。

2.4 脂联素

脂联素是一种脂肪细胞特异性脂肪细胞因子,有扩张血管的作用^[21],在肥胖时有减少的趋势,低脂联素血症本身不足以导致高血压的发展,但在胰岛素抵抗和或盐超载的情况下有助于高血压的发展,需要进一步的研究来确定不同剂量脂联素对血压的反应^[22]。在人类中,内脏肥胖与脂联素的分泌呈负相关,而脂联素的分泌不受皮下AT肥胖的影响^[23],生活方式干预或抗高血压治疗,会使脂联素水平升高从而改善血压^[24],补充脂联素是治疗高血压的潜在有效方法。

2.5 Omentin

Omentin-1是一种新型的脂肪因子,并与肥胖和肥胖相关的疾病有关,主要由内脏脂肪组织和皮下脂肪组织联合产生,它与脂联素一样,在肥胖条件下降低,并通过减轻体重而被诱导增加^[25]。实验证实,在大鼠中Omentin通过刺激内皮型一氧化氮(NO)的产生而诱导大鼠离体血管扩张,Omentin可以用于治疗Ang II或去甲肾上腺素诱导的高血压,此外,Omentin还可以降低正常血压大鼠的血压^[26]。

3 肥胖相关性高血压的治疗

减肥是解决肥胖相关性疾病的首要措施,目前,专门针对肥胖相关高血压患者的临床试验很少,大多数关于肥胖相关高血压患者的数据来自临床亚组分析。饮食和生活方式的改变、药物和减肥手术是肥胖相关高血压的主要治疗方法。通过治疗肥胖来更好地控制血压。

3.1 饮食疗法

地中海饮食在降低收缩压和舒张压方面已经取得了成功,传统地中海饮食的特点是大量摄入橄榄油、水果、坚果、蔬菜和谷类;适度摄入鱼和家禽;奶制品、红肉、加工肉类和甜食摄入量低^[27]。另一种被提出的肥胖管理策略是极低热量生酮饮食,该饮食的特点是低碳水化合物含量(<50g/天),蛋白质1~1.5g/kg理想体重,脂肪15~30g/天,每天摄入约500~800卡路里^[28]。我们可以使用地中海饮食、生酮饮食和卡路里限制的方法,来降低体重从而减少心血管事件的发生率。

3.2 运动疗法

在达到目标体重和维持良好的血压的过程中,增加体育活动是正确饮食的重要辅助手段。缺乏运动是肥胖发生的原因之一,运动对心血管危险因素有许多有利的影响,其中有利的影响包括降低体重指数、血压和腹部肥胖等。目前对于肥胖患者的建议是在绝大多数日子里进行30min或更多时间的有氧运动,同时每周至少进行3次30~45min的力量训练,即使在没有减肥的情况下,有规律地锻炼已被证明能显著减少内脏、腹部、全身和骨骼肌脂肪^[29]。

3.3 药物治疗

事实表明,由于依从性差等原因,很少有患者仅仅通过饮食和运动来维持永久的体重减轻,想要得到令人满意的血压值,往往需配合一些药物。

目前最有前途的药物是肠促胰岛素类似物,如葡萄糖依赖的促胰岛素多肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)和胰高血糖素样肽1(GLP-1)是肠道对摄入的营养物质做出反应时释放的因子,它们在代谢中扮演重要角色,因为它们可以调节食欲和体重,刺激GLP-1受体可降低食欲和食物摄入量,以及胃肠动力和胃排空。这些作用使得GLP-1受体激动剂不仅可以治疗糖尿病,而且可以降低脂肪组织质量和用于减肥^[30]。

在饮食、运动和肥胖药物未能达到目标血压或肥胖患者存在多种并发症风险因素的情况下,应考虑典型的降压药。有五类一线药物几乎普遍用于联合治疗高血压:血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)、钙通道阻滞剂(CCB)、噻嗪类利尿剂和β-阻滞剂。超重高血压患者的一线治疗应包括以下其中之一:长效钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂,因为其对体重的影响是中性的。

3.4 手术治疗

对于肥胖和高血压控制不良的患者,减重代谢手术(metabolic and bariatric surgery, MBS)应作为降压治疗的一部分,减肥手术仍然是迄今为止的实现持续减肥最可靠的方法。目前最常用的手术主要为Roux-en-Y胃旁路手术和腹腔镜袖状胃切除术。MBS术后内脏脂肪分数下降、血浆瘦素水平下降、血清脂联素水平升高、脂肪细胞形态和功能障碍显著改善等均有助于血压下降。

4 结语

肥胖相关性高血压是一个重大的公共卫生问题,它的机制尚未完全被阐明,对肥胖相关性高血压的治疗可以先从减肥入手,减少脂肪组织,尤其是白色脂肪组织,来改善脂肪组织的功能,使脂肪组织生成和分泌的脂肪因子在生理学上达到动态平衡,最终改善血压,从而减轻肥胖相关性高血压带来的社会经济负担。

参考文献

[1] Heinonen S, Jokinen R, Rissanen A, et al. White adipose tissue

mitochondrial metabolism in health and in obesity[J]. *Obes Rev*, 2020(2).

- [2] Horrillo R, Gonzalez-Periz A, Martinez-Clemente M, et al. 5-Lipoxygenase Activating Protein Signals Adipose Tissue Inflammation and Lipid Dysfunction in Experimental Obesity[J]. *Journal of Immunology*, 2010,184(7):3978-3987.
- [3] Ca H D. Metabolic Control by Inflammation and Immunity: Obesity-associated extracellular mtDNA activates central TGFbeta pathway to cause blood pressure increase[J]. *American Journal of Physiology*, 2017,312(3aPt1).
- [4] Demarco V G, Aroor A R, Sowers J R. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2014,10(6):364-376.
- [5] Tsou M T, Yun C H, Lin J L, et al. Visceral Adiposity, Pro-Inflammatory Signaling and Vasculopathy in Metabolically Unhealthy Non-Obesity Phenotype[J]. *Diagnostics*, 2020,11(1):40.
- [6] Lee D Y, Lee M Y, Sung K C. Prediction of Mortality with A Body Shape Index in Young Asians: Comparison with Body Mass Index and Waist Circumference[J]. *Obesity*, 2018,26(6).
- [7] Bahler L, Verberne H J, Admiraal W M, et al. Differences in Sympathetic Nervous Stimulation of Brown Adipose tissue between the young and old and the lean and obese.[J]. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2016(3).
- [8] Virtanen K A, Lidell M E, Orava J, et al. Brief Report: Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults[J]. *New England Journal of Medicine*, 2009,360(15):1518-1525.
- [9] Lidell M E, Betz M J, Leinhard O D, et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans[J/OL]. *Nature Medicine*, 2013,19(5):631-634.
- [10] Wu J, Boström P, Sparks L, et al. Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human[J]. *Cell*, 2012, 150(2):366-376.
- [11] Y-J Gao, Lu C, L-Y Su, et al. Modulation of vascular function by perivascular adipose tissue: the role of endothelium and hydrogen peroxide[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2010,151(3).
- [12] B Ga'avez-Prieto, Bolbrinker J, Stucchi P, et al. Comparative expression analysis of the renin-angiotensin system components between white and brown perivascular adipose tissue[J]. *Journal of Endocrinology*, 2008,197(1):55.
- [13] Rahmouni K, Mark A L, Haynes W G, et al. Adipose depot-specific modulation of angiotensinogen gene expression in diet-induced obesity[J]. *American Journal of Physiology Endocrinology & Metabolism*, 2004,286(6):E891.
- [14] Engeli S, Gorzelniak K, Kreutz R, et al. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue[J]. *Journal of Hypertension*, 1999,17(4):555.