

减重代谢手术治疗肥胖症合并高血压的机制

刘晶 郭晨浩 王小涛 侯以森 韩建立

【摘要】 减重代谢手术能使肥胖合并高血压患者血压下降,其机制可能包括减重术后脂肪组织减少、脂联素释放增加、瘦素水平降低、压力感受性反射改善、交感神经系统抑制、肾脏钠排泄改善、胃肠道激素和肠道菌群结构和功能改变等。

【关键词】 减重手术;高血压;肥胖症

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.05.009

我国高血压患病人群达 2.45 亿,但知晓率和控制率仅为 46.9% 和 15.3%^[1],与发达国家如美国(80% 和 44%)相比差距明显^[2]。肥胖合并高血压患者发生心血管事件的风险是正常人群的 8.7 倍^[3],依从性差及自我管理困难使其血压控制不理想。研究发现,肥胖症合并高血压人群实施减重代谢手术(MBS)后血压明显改善^[4-5]。

1 肥胖定义及其与高血压的关系

肥胖的定义为脂肪细胞过度增殖和异常积累以至损害人体健康。体质指数(BMI)是评估肥胖程度最常用的指标, $24 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$ 为超重, $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖^[6]。随着 BMI 的增加,高血压、2 型糖尿病和高脂血症的患病率呈线性增加,因此,高血压也被认为是一种代谢障碍性疾病。儿童期肥胖可使成年冠状动脉钙化、心室肥厚等器官损害风险的发生率显著增加^[7]。成年肥胖男性的平均收缩压(SBP)和舒张压(DBP)分别比体质正常男性高 9 mmHg 和 7 mmHg,女性则分别高 11 mmHg 和 6 mmHg^[8],肥胖是成年期高血压的最强预测因子,已经成为全球严重的公共卫生问题。

2 MBS 治疗高血压

对高血压主要采取生活方式干预与多种降压药联合治疗。研究表明,体质减轻 5 kg 以上,SBP 与 DBP 分别能下降 6.6 mmHg 和 5.1 mmHg,这种降压效果在 $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$ 的患者中更为显著^[9]。

MBS 是治疗肥胖症的有效方法,其减重疗效确

切已经得到公认。目前 MBS 术式主要为 Roux-en-Y 胃旁路手术和腹腔镜袖状胃切除术,而腹腔镜可调节胃绑带术及胆胰分流并十二指肠转位术临床应用较少。有研究表明,MBS 可以显著缓解肥胖人群高血压,术后 1 个月血压即有明显下降,且与体质减轻无直接相关关系,随着时间的推移,高血压缓解率可能与术式关系并不显著^[10]。Schauer 等^[4]观察到术后 12 个月口服降压药数量明显减少,60% 的患者停止药物治疗后血压仍能够控制在正常水平。5 年后,使用 3 种及以上降压药的患者数量由基线水平的 61.2% 下降到 20.4%。Mingrone 等^[11]研究发现,80% 接受 MBS 的患者减少或停止了高血压药物治疗。

MBS 对肥胖患者高血压的缓解明显优于运动干预及药物治疗,并且能够显著降低死亡率及心血管风险^[12]。目前国际公认 MBS 可用于治疗肥胖症合并 2 型糖尿病,MBS 也有望成为治疗肥胖症合并高血压的新选择。

3 减重手术的降压机制

3.1 交感神经系统活性增强

与正常体质人群不同,在肥胖人群和动物模型中均发现交感神经系统活动过多,而副交感神经活动减少。交感神经系统的过度活动对肾脏、骨骼肌影响显著,肥胖人群的高脂肪及高碳水化合物饮食使肾上腺 α -1 和 β 受体激活,增强肾脏水钠重吸收以及肾素分泌,影响压力性尿钠排泄,细胞内游离钙或钠的滞留刺激血管平滑肌收缩,使动脉压升高,以维持向致密斑区的钠供应^[13]。同时,肥胖症人群肌肉交感神经活动增加,瘦素和前阿黑皮素原通路激活中枢交感神经系统,使血管收缩力、外

基金项目:“136”兴医工程(2019XY003);山西省科技厅(201703D321011)
作者单位:030032 太原,山西医科大学第三医院普通外科
通信作者:韩建立, E-mail: 1292225922@qq.com

周血管阻力增强^[14]。此外,肥胖人群血浆瘦素水平较高,存在瘦素抵抗,刺激中枢及外周交感神经系统活动增强,导致尿钠减少,血压显著升高。

Seravalle 等^[15]研究发现,患者行 MBS 术后 6 个月,SBP 下降(10.2 ± 4.5) mmHg、心率下降(11.0 ± 2.4) 次/min、血浆瘦素下降(53.6 ± 8.8) $\mu\text{g/L}$ 、肌交感神经冲动下降(15.0 ± 3.4) 次/100 次心率,压力感受性反射对交感神经控制明显改善。12 个月后,患者体质量减轻、血浆瘦素水平下降,交感神经抑制仍维持在稳定状态,甚至随着时间的推移而增强。因此,MBS 术后血浆瘦素水平下降,压力感受性反射对降低肥胖人群交感神经活动有积极作用。

3.2 脂肪因子

超重和肥胖者脂肪组织过多,肥大的脂肪细胞伴有巨噬细胞的浸润,能分泌多种生物活性物质和促炎介质,称为脂肪因子。在生理条件下,脂肪细胞释放脂联素、瘦素、抵抗素、趋化素等脂肪因子,提高胰岛素敏感性,发挥抗动脉粥样硬化作用。在肥胖症人群中,脂肪细胞过度增殖使内部血供减少,持续缺氧,产生应激反应,血管紧张素原、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6 等促炎脂肪因子以及瘦素分泌增加,脂联素分泌减少^[16],对糖脂代谢造成严重影响,加重胰岛素抵抗,增强交感神经活性,引起血管内皮功能障碍、顺应性丧失,导致血管舒缩功能障碍,发展为高血压。Framingham 心脏风险研究发现,内脏脂肪是心血管事件的独立预测因子,其分泌的超敏 C 反应蛋白与心血管损害高度相关,可以显著增加心血管事件的发生风险^[17]。

Lehmann 等^[18]观察到 MBS 术后 4 周患者皮下脂肪显著减少,1 个月后内脏脂肪分数下降,循环中瘦素、趋化素和血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 等脂肪因子水平下降,血清脂联素水平升高,脂肪细胞形态与功能障碍显著改善。另有研究发现,MBS 术后 3 个月胰岛素抵抗显著改善与脂肪组织减少有关,这表明脂肪组织的减少对减轻炎症反应、改善代谢和血管功能障碍有积极作用^[19]。

3.3 炎症反应

正常体质量人群血管周围脂肪组织对邻近小动脉有抗收缩作用,肥胖患者由于全身低度炎症反应而丧失这一功能,其血管周围脂肪组织中存在巨噬细胞浸润,脂肪酸通过激活巨噬细胞中的 G 蛋

白耦联受体,参与内分泌、旁分泌控制释放促炎细胞因子^[20],诱导促炎 M1 巨噬细胞极化和炎症因子如 IL-10 和转化生长因子- β 的释放减少,导致脂肪组织中保护性脂肪因子脂联素显著减少。同时,血管内皮细胞氧化应激增加,一氧化氮生成减少,一氧化氮合酶活性降低,活性氧生成增加。血管外膜成纤维细胞迁移、增殖,产生胶原沉积,促进血管硬化、纤维化^[21]。线粒体氧化能力降低,导致耗氧量与三磷酸腺苷(ATP)生成解耦联,增加超氧化物生成以及对脂肪酸的暴露。大脑内小胶质细胞的激活和神经炎症反应使中枢交感神经活性增强。以上因素共同作用,导致动脉血管病理性重构,舒张功能降低,引发血管内皮细胞损伤,产生升压效应。

Hagman 等^[22]发现,MBS 术后 1 个月和 12 个月 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的 mRNA 表达无显著变化,且血中 C 反应蛋白(CRP)、促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 等)并未显著减少。相反,脂肪细胞中免疫细胞数量显著增加且保持在较高水平,这提示炎症反应可能不是肥胖症术后血压降低的主要原因。

3.4 肾素-血管紧张素-醛固酮系统

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)在血压调节中起关键作用。肥胖人群内脏脂肪细胞能产生人体 30% 的血管紧张素原,参与血管功能的旁分泌控制。同时,脂肪因子如补体 C1q、TNF 相关蛋白和瘦素,能够激活 RAAS,增加肾上腺皮质细胞醛固酮的分泌。肾脏周围脂肪组织压迫肾实质,肾交感神经活性增强,肾小管血流量和钠供应减少,使肾脏有效血流量减少,负反馈激活 RAAS 系统^[23],导致血浆中醛固酮水平显著升高,最终使肾小球压力升高,大分子蛋白质滤过增加,肾脏血流动力学发生改变,形成高血压。

研究表明,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^[24]。当内脏型肥胖患者体质量减轻后,脂肪组织减少,醛固酮水平降低,肾脏钠潴留改善,血压下降。

3.5 胃肠道激素

盐、脂肪和碳水化合物通过胃肠道吸收,其功能障碍将导致代谢紊乱。因此,胃肠道是代谢综合征和高血压调节的重要器官,能分泌多种激素。其中胰高血糖素样肽(GLP-1)通过改变肾脏血流动力学、抑制肾近端小管中 Na/H 交换异构体-3

(NHE-3) 的活性发挥利钠作用^[25]。胃和十二指肠 G 细胞分泌的胃泌素通过刺激胆碱能神经或抑制交感神经,抑制肠道中的钠转运。肥胖者胃肠道激素功能紊乱,钠排泄和血压调节发生障碍。

MBS 如袖状胃切除术及胃旁路手术能改善肝脏和大脑等器官信号通路,增加酪酪肽(一种脑肠肽激素)、GLP-1 等水平,改变肠蠕动,促进胃排空,减少对脂肪的吸收,改善胃肠道激素的分泌,增加尿钠排泄。Pedersen 等^[26]发现,MBS 在术后 10 d,尚未出现明显体质量减轻时,降压效果显著,这表明胃肠激素在肥胖者的高血压缓解过程中发挥更大作用。Ricci 等^[27]发现,MBS 术后约 20 个月血压仍下降,之后达到稳定状态。这表明术后激素的即刻改变和体质量持续减轻可能有助于控制血压。

3.6 肠道菌群

与正常人群相比,肥胖者肠道菌群紊乱,主要表现为革兰阴性菌群的增加及 α 多样性的减少^[28],破坏了肠道上皮细胞和免疫细胞稳态^[29],进而改变 T 细胞亚型的激活状态,使血管功能和胰岛素敏感性发生变化。MBS 术后饮食习惯和生活方式的改变使肠道微生物群落结构和功能发生改变,肠道菌群代谢产物短链脂肪酸可改善血管功能及胰岛素抵抗,有利于血压下降^[30]。

参 考 文 献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告2019概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9):833-854.
- [2] Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, et al. Trends in blood pressure control among US adults with hypertension[J]. JAMA, 2020, 324(12):1190-1200.
- [3] 陈祚, 李苏宁, 王馨, 等. 我国中年人群高血压、超重和肥胖的发病率及其与心血管事件的关系[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(11):1100.
- [4] Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes[J]. N Engl J Med, 2012, 366(17):1567-1576.
- [5] Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension: the GATEWAY randomized trial (gastric bypass to treat obese patients with steady hypertension)[J]. Circulation, 2018, 137:1132-1142.
- [6] 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(9):525-540.
- [7] Schwandt P, Scholze JE, Bertsch T, et al. Blood pressure percentiles in 22051 German children and adolescents: the PEP family heart study[J]. Am J Hypertens, 2015, 28(5):672-679.
- [8] Brown CD, Higgins M, Donato KA, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia[J]. Obes Res, 2000, 8(9):605-619.
- [9] Nguyen Thang, Lau David CW. The obesity epidemic and its impact on hypertension[J]. Can J Cardiol, 2012, 28(3):326-33.
- [10] Samson R, Milligan G, Lewine E, et al. Effect of sleeve gastrectomy on hypertension[J]. J Am Soc Hypertens, 2018, 12(11):e19-e25.
- [11] Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2012, 366(17):1577-1585.
- [12] Stenberg E, Cao Y, Marsk R, et al. Association between metabolic surgery and cardiovascular outcome in patients with hypertension: a nationwide matched cohort study[J]. PLoS Med, 2020, 17(9):e1003307.
- [13] Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The renin angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension: roles in the cardiorenal metabolic syndrome[J]. Med Clin North Am, 2017, 101(1):129-137.
- [14] Grassi G, Pisano A, Bolignano D, et al. Sympathetic nerve traffic activation in essential hypertension and its correlates: systematic reviews and meta-analyses[J]. Hypertension, 2018, 72(2):483-449.
- [15] Seravalle G, Colombo M, Perego P, et al. Long-term sympathoinhibitory effects of surgically induced weight loss in severe obese patients[J]. Hypertension, 2014, 64(2):431-437.
- [16] Nguyen T, Lau DC. The obesity epidemic and its impact on hypertension [J]. Can J Cardiol, 2012, 28(3):326-333.
- [17] Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, et al. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: the Framingham heart study[J]. Am J Med, 2018, 131(6):684-692.
- [18] Lehmann S, Linder N, Retschlag U, et al. MRI assessment of changes in adipose tissue parameters after bariatric surgery[J]. PLoS One, 2018, 13(11):e0206735.
- [19] Hui SCN, Wong SKH, Ai Q, et al. Observed changes in brown, white, hepatic and pancreatic fat after bariatric surgery: evaluation with MRI[J]. Eur Radiol, 2019, 29(2):849-856.
- [20] Conte MS, Desai TA, Wu B, et al. Pro-resolving lipid mediators in vascular disease[J]. Clin Invest, 2018, 128(9):3727-3735.
- [21] Ruan CC, Gao PJ. Role of complement-related inflammation and vascular dysfunction in hypertension[J]. Hypertension, 2019, 73(5):965-971.
- [22] Hagman DK, Larson I, Kuzma JN, et al. The short-term and long-term effects of bariatric/metabolic surgery on subcutaneous adipose tissue inflammation in humans[J]. Metabolism, 2017, 70:12-22.
- [23] Owen JG, Yazdi F, Reisin E. Bariatric surgery and hypertension[J]. Am J Hypertens, 2017, 31(1):11-17.
- [24] Kawarazaki W, Fujita T. The role of aldosterone in obesity-related hypertension[J]. Am J Hypertens, 2016, 29(4):415-423.
- [25] Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and

- safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(4):524-536.
- [26] Pedersen JS, Borup C, Damgaard M, et al. Early 24-hour blood pressure response to Roux-en-Y gastric bypass in obese patients[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2017, 77(1):53-59.
- [27] Ricci C, Gaeta M, Rausa E, et al. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with 5-year follow-up[J]. Obes Surg, 2015, 25(3):397-405.
- [28] Avery EG, Bartolomaeus H, Maifeld A, et al. The gut microbiome in hypertension: recent advances and future perspectives[J]. Circ Res, 2021, 128(7):934-950.
- [29] Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease [J]. Nature, 2017, 551(7682):585-589.
- [30] Bartolomaeus H, Balogh A, Yakoub M, et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage[J]. Circulation, 2019, 139(11):1407-1421.
- (收稿:2021-11-01 修回:2022-02-15)
- (本文编辑:丁媛媛)

NONSOMKING
THE LIFE WILL BE MORE BEAUTIFUL

不吸烟，生活更美好

