

# 炎症与肥胖相关性高血压研究进展

徐梦丹 戴秋艳

**【摘要】** 炎症反应在肥胖相关性高血压的病理生理学机制中发挥重要作用。(1)脂肪组织是炎症反应的重要器官,其分泌各种脂肪细胞因子作为促炎症介质,后者对肥胖相关性高血压的发生具有促进或抑制作用。巨噬细胞和淋巴细胞在脂肪组织的浸润和激活促进了炎症反应的发生。(2)脂肪组织局部或全身循环中肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活,促进血压升高。(3)炎症反应引起胰岛素介导的血管收缩和舒张功能平衡失调,导致微血管功能障碍。

**【关键词】** 炎症;肥胖;高血压

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.06.002

肥胖相关性高血压的病理生理学机制可归纳为:脂肪组织功能障碍,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活以及微血管功能障碍,上述机制的本质均为炎症反应<sup>[1]</sup>。

## 1 脂肪组织功能障碍

多项研究表明,肥胖患者处于低水平的系统炎症状态<sup>[2]</sup>。脂肪组织是发生炎症反应的重要器官,其过程主要包括:(1)炎症细胞在脂肪组织的浸润和激活;(2)脂肪组织分泌促炎症介质;(3)脂肪组织对炎症信号的应答反应<sup>[1]</sup>。

### 1.1 炎症细胞在脂肪组织的浸润和激活

巨噬细胞和淋巴细胞在脂肪组织的浸润可能在肥胖相关的慢性炎症过程中发挥着重要作用<sup>[3]</sup>。巨噬细胞可以分为 M1 型和 M2 型,M1 型主要分泌促炎症介质,参与促炎症过程;M2 型主要参与免疫调节和组织重构<sup>[4]</sup>。肥胖患者低水平的炎症主要由巨噬细胞在脂肪组织的活化和聚集介导,其中巨噬细胞的浸润发挥着重要的作用<sup>[5]</sup>。存在于内脏脂肪组织中的 T 淋巴细胞参与了脂肪组织炎症过程和胰岛素抵抗的发生<sup>[6]</sup>。自然杀伤 T 细胞在饮食诱导的肥胖、脂肪组织炎症的产生和糖耐量异常中发挥关键作用<sup>[7]</sup>。

### 1.2 脂肪组织分泌促炎症介质

在肥胖诱导的炎症中,脂肪组织是炎症介质的重要来源。1993 年,Hotamisligil 等<sup>[8]</sup>研究发现,肥胖小鼠的脂肪组织可以分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),且这种脂肪细胞起源的 TNF- $\alpha$  在肥胖诱导的胰岛素抵抗中起直接作用,证实了肥胖与炎症之间存在关联。继 TNF- $\alpha$  之后,脂肪组织分泌的其他一系列细胞因子和趋化因子相继被报道,如白细胞介素(IL)-6 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等。脂肪组织能够分泌促炎症介质的观点被广泛接受。此外,某些脂肪因子也有细胞因子的特征,并能调节炎症反应。因此,这两类脂肪起源的因子被统称为脂肪细胞因子(adipocytokines)。以下介绍几种重要的脂肪细胞因子在肥胖性高血压中的作用。

**1.2.1 TNF- $\alpha$**  TNF- $\alpha$  是首次在肥胖小鼠脂肪组织中被发现的细胞因子,随之提出了代谢炎症的概念<sup>[8]</sup>。大量研究表明,TNF- $\alpha$  直接参与了肥胖诱导的胰岛素抵抗<sup>[9-10]</sup>。在体研究表明,循环中的 TNF- $\alpha$  和胰岛素抵抗之间有显著关联<sup>[11]</sup>。

**1.2.2 脂联素** 脂联素主要由脂肪细胞、骨骼肌、内皮细胞以及心肌细胞合成<sup>[13]</sup>。脂联素具有抗炎、抗动脉粥样硬化、促进血管生成、降低胰岛素抵抗和改善内皮细胞功能的作用,可以降低冠心病以及糖尿病的风险<sup>[12]</sup>。脂联素水平的降低与高血压的发生相关,其机制主要是 RAAS 和交感神经系统的

过度激活,内皮细胞功能障碍和肾脏压力性利尿钠的受损<sup>[13]</sup>。低脂联素血症能增加原发性高血压患者的动脉僵硬度<sup>[14]</sup>,可能是引起肥胖相关性高血压的重要因素。然而,亦有研究表明,在体型消瘦的患者中,低脂联素血症也会导致高血压,并且独立于其他危险因素<sup>[15]</sup>。因此,脂联素与高血压的关系有待进一步研究。

**1.2.3 瘦素** 瘦素是一种相对分子质量为 16 000 的肽类激素,主要由白色脂肪组织产生<sup>[16]</sup>,在下丘脑发挥降低食物摄入和提高能量利用的作用。瘦素水平与白色脂肪组织的量直接相关<sup>[17]</sup>。研究表明,瘦素可以促进胰岛素抵抗,升高血压,促进动脉粥样硬化,提高心肌梗死风险,促进血管炎症、血管平滑肌细胞肥厚和增殖、氧化应激及内皮功能障碍<sup>[12]</sup>。多项研究表明,瘦素水平与血压呈正相关,提示瘦素可能诱导了高血压<sup>[18]</sup>。瘦素在冠状动脉疾病中表现出强大的扩血管作用<sup>[19]</sup>。此外,动脉内注射瘦素对血管平滑肌有舒张作用<sup>[19]</sup>。上述各项研究结果不一致,可能是由于瘦素对血管的急性和慢性作用不同。急性高瘦素血症可促进血管舒张;而慢性静脉输注瘦素可以提高心率和平均动脉压,这是由于交感神经的激活和儿茶酚胺水平的提高,以及高瘦素血症诱导的内皮功能障碍,后者可能发挥了关键作用<sup>[20]</sup>。

**1.2.4 抵抗素** 抵抗素是一种相对分子质量为 12 500 的肽类<sup>[21]</sup>。在人血管内皮细胞,抵抗素可以促进内皮素-1(ET-1)、MCP-1 和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的释放;由核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)介导,促进多种促炎症细胞因子的表达,如 IL-1、IL-6、IL-12 以及 TNF- $\alpha$  等;通过磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)和 p44/42 信号途径,促进人主动脉血管平滑肌细胞增殖;通过 p38 和 p44/42 途径,促进人冠状动脉内皮细胞增殖和迁移<sup>[22-23]</sup>。抵抗素水平的提高与胰岛素抵抗、内皮细胞功能障碍、血管平滑肌细胞增殖相关,可引起血压升高,在冠心病的进展中亦发挥一定作用。

**1.2.5 Apelin** 1998 年,日本学者 Tatamoto<sup>[24]</sup>首次分离出血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)相关蛋白(APJ)的天然配体,即小分子内源性活性多肽 Apelin。Apelin 是一种保护性的心血管活性小分子,与受体 APJ 组成 Apelin/APJ 系统,具有减轻动脉粥样硬化、巨噬细胞炎症、心房颤动及心力衰竭

的作用<sup>[25]</sup>。Hongxian 等<sup>[26]</sup>发现,在饮食诱导的肥胖高血压大鼠模型中,肾周脂肪组织以及血浆中的 Apelin/APJ mRNA 表达水平均明显下降,且血浆 Apelin 与体质量和收缩压呈负相关。

### 1.3 脂肪组织对炎症细胞产生反应

巨噬细胞的浸润在肥胖患者脂肪组织炎症反应中发挥了重要作用<sup>[5]</sup>。单核巨噬细胞聚集至脂肪组织的分子机制尚未完全明确。有学者认为,NF- $\kappa$ B 途径可能在其中起桥梁作用<sup>[27]</sup>。巨噬细胞针对不同的刺激可能发挥不同的功能。在体型消瘦的个体和胰岛素敏感的环境中,巨噬细胞向 M2 型或选择性活化的巨噬细胞转化<sup>[28]</sup>。营养过剩的状态会导致脂肪组织肥大,并分泌趋化因子,巨噬细胞分化成 M1 型或经典的极化巨噬细胞。极化的 M1 型巨噬细胞释放 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS),引起 NF- $\kappa$ B 途径的激活,从而发生炎症反应<sup>[29]</sup>。

## 2 RAAS 激活

现有的研究表明,成熟的脂肪细胞可表达血管紧张素原、血管紧张素转换酶、AT1R 和血管紧张素 II 2 型受体(AT2R)等<sup>[30]</sup>。脂肪起源的血管紧张素原可对循环中的 RAAS 发挥作用,并调节血压<sup>[31]</sup>。血管紧张素 II(Ang II)是一种重要的促炎症因子,它通过激活各种趋化因子和细胞因子,诱导炎症反应,引起血管平滑肌细胞增殖和迁移,损伤血管内皮细胞功能,从而引起高血压。研究发现,在高脂饮食诱导的肥胖相关性高血压大鼠模型中,血浆和肾周脂肪组织中 Apelin/APJ mRNA 水平的升高能被培哌普利抑制。在培养的 3T3-L1 细胞中,长期接受 Ang II 的刺激可通过抑制 p38/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号途径,下调 Apelin/APJ 表达,并且上述效应可以被 AT1R 阻滞剂奥美沙坦抑制<sup>[26]</sup>。以上研究均表明,在肥胖相关性高血压病理生理过程中,Ang II 与 AT1R 结合后,可能通过 p38 促分裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)/ERK 途径,下调具有保护作用的 Apelin/APJ 表达,引起血压升高。

## 3 微血管功能障碍

微血管功能障碍是高血压发生、发展的重要机制。肥胖可以导致微血管功能障碍,引起高血压;而血压升高会进一步加重微血管功能障碍,形成恶性循环。微血管功能障碍的机制有许多,其中炎症

反应发挥着重要作用。胰岛素对血管内皮同时具有舒张和收缩作用,最终影响依赖于两者的平衡,通常是中性或舒张作用。胰岛素对血管内皮的舒张作用主要通过一系列信号途径,提高内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的活性,导致 NO 产生增加,引起血管舒张;胰岛素的血管收缩作用主要通过 ET-1 介导<sup>[32]</sup>。肥胖相关的微血管功能障碍可能影响了这一平衡。(1)肥胖与活性氧(ROS)的产生相关,ROS 通过降低 NO 的产生,限制其生物利用度,并通过超氧化物直接使 NO 失活<sup>[33]</sup>。(2)在肥胖状态下,肌肉和肾脏的 eNOS 表达及活性下降,导致 NO 产生减少<sup>[34]</sup>。(3)细胞内胰岛素信号转导途径受损<sup>[35]</sup>。因此,在肥胖患者中,胰岛素介导的血管舒张作用受损,而胰岛素介导的血管收缩作用完好或轻微受损,使血管由舒张转向收缩,导致血压升高。

### 参 考 文 献

- [1] Kang YS. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism[J]. *Electrolyte Blood Press*, 2013, 11(2): 46-52.
- [2] Badimon L, Romero JC, Cubedo J, et al. Circulating biomarkers[J]. *Thromb Res*, 2012, 130 Suppl 1: S12-S15.
- [3] Badimon L. Interleukin-18: a potent pro-inflammatory cytokine in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 96(2): 172-175; discussion 176-180.
- [4] Ishii M, Wen H, Corsa CA, et al. Epigenetic regulation of the alternatively activated macrophage phenotype [J]. *Blood*, 2009, 114(15): 3244-3254.
- [5] Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 105(2): 141-150.
- [6] Ghigliotti G, Barisione C, Garibaldi S, et al. Adipose tissue immune response: novel triggers and consequences for chronic inflammatory conditions[J]. *Inflammation*, 2014, 37(4): 1337-1353.
- [7] Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, et al. Natural killer T cells are involved in adipose tissues inflammation and glucose intolerance in diet-induced obese mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(2): 193-199.
- [8] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance[J]. *Science*, 1993, 259(5091): 87-91.
- [9] Lorenzo M, Fernández-Veledo S, Vila-Bedmar R, et al. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  in myocytes and brown adipocytes[J]. *J Anim Sci*, 2008, 86(14 Suppl): E94-E104.
- [10] Solomon SS, Odunusi O, Carrigan D, et al. TNF- $\alpha$

- inhibits insulin action in liver and adipose tissue: A model of metabolic syndrome [J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42(2): 115-121.
- [11] Hivert MF, Sullivan LM, Shrader P, et al. The association of tumor necrosis factor alpha receptor 2 and tumor necrosis factor alpha with insulin resistance and the influence of adipose tissue biomarkers in humans[J]. *Metabolism*, 2010, 59(4): 540-546.
- [12] Lee S, Kwak HB. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease [J]. *J Exerc Rehabil*, 2014, 10(2): 54-59.
- [13] Fu Y. Adiponectin signaling and metabolic syndrome[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2014, 121: 293-319.
- [14] Tsioufis C, Dimitriadis K, Selima M, et al. Low-grade inflammation and hypo adiponectinaemia have an additive detrimental effect on aortic stiffness in essential hypertensive patients[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(9): 1162-1169.
- [15] Hui E, Xu A, Chow WS, et al. Hypoadiponectinemia as an independent predictor for the progression of carotid atherosclerosis: a 5-year prospective study[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2014, 12(10): 517-522.
- [16] Go O, Freeman RH, Reams GP, et al. Obesity hypertension: pathophysiological role of leptin in neuroendocrine dysregulation[J]. *Am J Med Sci*, 2014, 347(6): 485-489.
- [17] Tsuda K. Role of hyperleptinemia in the regulation of blood pressure and cardiac function [J]. *Hypertension*, 2014, 63(1): e1.
- [18] Taylor PD, Samuelsson AM, Poston L. Maternal obesity and the developmental programming of hypertension: a role for leptin[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 210(3): 508-523.
- [19] Momin AU, Melikian N, Shah AM, et al. Leptin is an endothelial-independent vasodilator in humans with coronary artery disease: Evidence for tissue specificity of leptin resistance[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(19): 2294-2299.
- [20] Leung YM, Kwan CY. Dual vascular effects of leptin via endothelium: hypothesis and perspective[J]. *Chin J Physiol*, 2008, 51(1): 1-6.
- [21] Weikert C, Westphal S, Berger K, et al. Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7): 2647-2653.
- [22] Barnes KM, Miner JL. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2009, 10(1): 96-107.
- [23] Park HK, Ahima RS. Resistin in rodents and humans[J]. *Diabetes Metab J*, 2013, 37(6): 404-414.
- [24] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 251(2): 471-476.
- [25] Japp AG, Cruden NL, Barnes G, et al. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with

- chronic heart failure [J]. Circulation, 2010, 121 ( 16 ): 1818-1827.
- [26] Wu H, Cheng XW, Hao C, et al. Regulation of apelin and its receptor expression in adipose tissues of obesity rats with hypertension and cultured 3T3-L1 adipocytes[J]. Exp Anim, 2014, 63(2):257-267.
- [27] Schäffler A, Schölmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology[J]. Trends Immunol, 2010, 31(6):228-235.
- [28] Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity[J]. Nat Med, 2009, 15(8):914-920.
- [29] Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC, et al. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue[J]. Proc Nutr Soc, 2011, 70(4):408-417.
- [30] Frigolet ME, Torres N, Tovar AR. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity[J]. J Nutr Biochem, 2013, 24(12):2003-2015.
- [31] Lastra G, Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease: role of adipose tissue, inflammation, and the renin-angiotensin-aldosterone system[J]. Horm Mol Biol Clin Investig, 2013, 15(2):49-57.
- [32] Kim JA, Montagnani M, Koh KK, et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms [J]. Circulation, 2006, 113(15):1888-1904.
- [33] Campia U, Tesaro M, Cardillo C. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness[J]. Br J Pharmacol, 2012, 165(3):561-573.
- [34] Hickner RC, Kemeny G, Stallings HW, et al. Relationship between body composition and skeletal muscle eNOS[J]. Int J Obes (Lond), 2006, 30(2):308-312.
- [35] 芦波, 桂明泰, 符德玉. 肥胖相关高血压的发病机制[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(1):16-25.

(收稿:2015-03-12 修回:2015-04-18)

(本文编辑:丁媛媛)

**To cure sometimes,  
to relieve often,  
to comfort always.**

—Edward Livingston Trudeau

有时，去治愈，  
常常，去帮助，  
总是，去安慰。

——爱德华·利文斯顿·特鲁多

