

交感神经与肥胖性心脏重塑致病机制的研究进展

吴 园 包明威

摘 要 肥胖是心血管疾病的独立危险因素,如高血压、冠心病、心力衰竭等。虽然肥胖引起心血管疾病的机制尚不完全清楚,但交感神经系统在肥胖相关并发症的发病过程中越来越重要,其中交感神经过度兴奋的可能机制包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、胰岛素抵抗、细胞因子如瘦素和脂联素分泌异常等。本文将对交感神经过度兴奋在肥胖性心脏重塑发病机制中的作用进行综述,为肥胖症患者心脏重塑的治疗提供新思路。

关键词 肥胖 交感神经系统 心脏重塑 代谢紊乱 阻塞性睡眠呼吸暂停

中图分类号 R541.8

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.12.002

随着经济的发展和人们生活水平的提高,超重和肥胖在全球范围内流行,我国超重和肥胖率也不断上升。根据2015~2019年全国患病率数据估计,按照中国标准,6岁以下儿童的超重率为6.8%,肥胖率为3.6%;6~17岁的儿童和青少年的超重率为11.1%,肥胖率为7.9%;成人(≥ 18 岁)的超重率为34.3%,肥胖率为16.4%^[1]。肥胖是遗传和环境因素共同作用的慢性代谢性疾病,是高血压、糖尿病、心力衰竭等多种疾病的危险因素。研究发现,过度肥胖会升高血压,占原发性高血压的65%~75%,原发性高血压是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)和肾脏疾病的主要驱动因素^[2]。此外,肥胖增加CVD的风险与体内脂肪分布有关,与周围型肥胖比较,中心型肥胖患者更易出现脂肪细胞分泌异常^[3]。

肥胖性心脏重塑的机制复杂,可能与交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)过度激活、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活、脂肪因子分泌异常、阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)有关,导致心肌纤维化、心室功能障碍,促进心血管事件及病死率增加^[4,5]。因此,研究肥胖相关性心脏病,尤其是心脏重塑的致病机制,探索有效的治疗手段,对降低肥胖患者CVD的发生、提高其生存率具有重要意义。

一、肥胖性心脏重塑时 SNS 过度激活

Vileigas等^[6]研究发现,肥胖大鼠的左心室收缩

和舒张末期内径、后壁厚度及心脏质量均增加,说明肥胖会导致心脏结构改变。Sun等^[7]研究发现,高脂饮食的肥胖小鼠不仅表现为心脏结构改变,还表现出明显的舒张功能受损。另一项动物实验表明,通过肾交感神经消融术可预防心肌梗死模型犬的心室重构和SNS重构,同时可降低血浆中去甲肾上腺素水平^[8]。Cao等^[9]研究也发现,高脂饮食的肥胖大鼠表现出SNS过度兴奋及心肌肥厚,同时血压和心率也明显升高。Liu等^[10]研究发现,与体重不足或体重正常的人比较,超重或肥胖患者的动脉和左心房内径、室间隔和左心室后壁厚度、左心室舒张和收缩末期内径、左心室质量均增加,而左心室射血分数和缩短分数则降低。无论是在动物实验还是在临床研究中,均得出肥胖性心脏重塑发生时存在SNS过度兴奋的结论。

二、肥胖性心脏重塑时 RAAS 与 SNS 的联系

肥胖会导致机体代谢紊乱,如高胰岛素血症、高瘦素血症等,以上代谢紊乱会引起SNS激活,同时SNS过度兴奋会进一步加重上述代谢紊乱^[11,12]。肥胖时,SNS通过激活 β 肾上腺素能受体介导肾脏球旁细胞的肾素释放,引起RAAS激活。RAAS广泛存在于全身系统,肾素可将血管紧张素原转换为无生理活性的血管紧张素I(angiotensin I, Ang I),Ang I在血管紧张素转换酶的作用下转换为血管紧张素II(angiotensin II, Ang II),其可使全身小动脉收缩,引起下丘脑神经垂体释放血管升压素,刺激肾上腺皮质分泌醛固酮,促进肾小管重吸收水钠,从而升高血压。有研究表明,RAAS激活引起高血压时会增加心脏的后负荷,导致心脏重塑的发生^[5]。另外,Ang II是一种可以影响平滑肌和心肌增殖的生长因子,因此激活

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81770507)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心血管内科、武汉大学心血管病研究所、心血管病湖北省重点实验室

通信作者:包明威,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:mbao@whu.edu.cn

RAAS 会导致平滑肌和心肌的肥厚^[13]。RAAS 活化也可以通过引起胰岛素抵抗导致 SNS 活性增加,进一步促进心室重塑^[14]。Eruzun 等^[15]研究发现,给心力衰竭患者使用 RAAS 阻滞剂后,患者血清内啡肽水平降低,其中内啡肽具有抗纤维化和胰岛素抵抗作用,即使用 RAAS 阻滞剂会改善机体的胰岛素抵抗,从而在预防心脏重塑中发挥作用。另外,对自发性高血压大鼠行肾动脉去交感神经术后,大鼠的心脏重量、心肌厚度、心肌纤维化程度得到明显的改善,而且血浆 RAAS 相关因子水平也明显下降^[16]。所以,RAAS 和 SNS 激活对肥胖性心脏重塑的影响可能是相互的,肥胖时 SNS 激活可激活 RAAS,而 RAAS 激活尤其是 Ang II 水平升高可反向激活 SNS。

三、肥胖时 SNS 过度兴奋引起心脏重塑的相关机制

1. 瘦素抵抗和高瘦素血症:肥胖时脂肪过度堆积,脂肪细胞分泌的细胞因子在增加 SNS 活性、促进动脉粥样硬化中起重要作用,其中最重要的就是瘦素和脂联素,尤其是瘦素。在肥胖个体中,瘦素表现为上调,脂联素表现为下调,这种变化可加重左心室肥大、氧化应激和炎症^[17, 18]。瘦素是一种主要由脂肪细胞分泌的激素,可穿过血-脑脊液屏障与下丘脑受体结合引起厌食,增加产热和饱腹感^[11]。瘦素还可以通过激活颈动脉化学感受器中的瘦素受体,特别是颈动脉球体细胞中的瘦素受体,引起交感神经过度兴奋^[19]。血清中瘦素含量与脂肪质量呈正比,肥胖患者血清瘦素水平升高是因为脂肪储存增加致脂肪组织分泌、释放瘦素增加,常表现为高瘦素血症。Jiang 等^[20]将瘦素受体神经元受抑制的小鼠经正常饮食数周后发现,小鼠均出现了高瘦素血症,且体重和交感神经活动(sympathetic nervous activity, SNA)能力明显增加,而在神经元抑制被解除后,小鼠的高瘦素血症和 SNA 能力得到改善。另外一项研究表明,将瘦素注入肥胖大鼠的脑室可引起平均动脉压、心率及 SNA 能力增加,而向脑室内注入瘦素拮抗剂能完全逆转以上改变^[21]。

2. 低脂联素水平:脂联素也是脂肪细胞分泌的一种细胞因子,可以调节糖脂代谢。脂联素在肥胖相关疾病的发病过程中起重要作用,血浆脂联素水平与内脏脂肪呈负相关,高水平的脂联素可以改善胰岛素抵抗、动脉粥样硬化、预防 CVD 等^[17]。Xia 等^[22]对小鼠的实验表明,脂联素的急性消耗会引起系统性胰岛素抵抗和脂质稳态不良等代谢异常,导致高脂血症。

Liu 等^[18]给小鼠腹腔注射脂联素后发现,心肌细胞凋亡相关蛋白 BAX 表达下调、Bcl-2 表达上调,且给予脂联素抑制剂后以上作用被抑制,说明脂联素在防止心肌细胞凋亡中起一定作用。Liu 等^[18]在细胞实验中也发现了一致的结果,并且还发现脂联素主要通过 PI₃K/Akt 通路来发挥作用,在给予 H9C2 细胞脂联素处理后,显示 PI₃K/Akt 的磷酸化水平升高,而在给予 PI₃K/Akt 信号通路抑制剂处理后,脂联素水平降低。另外, SNS 激活也会影响脂联素代谢。Zhou 等^[23]研究发现,向神经节丛中注射脂联素可以通过调节 SNS 效应抑制快速起搏引起的心房颤动。有资料显示,瘦素、脂联素等脂肪细胞因子可以降低心肌收缩力,这可能构成脂肪因子与心功能障碍之间的联系,脂肪细胞和心肌细胞的瘦素分泌和表达受 IL-6 诱导以及被 TNF- α 抑制,同时,脂联素限制了 TNF- α 诱导黏附分子表达的能力,因此脂联素与瘦素的比值被认为是脂肪组织功能失调的标志以及心脏代谢的危险因素^[17]。以上实验说明肥胖时低水平的脂联素可以激活 SNS,引起血压升高,增加心脏负荷,最终引起心脏结构和功能改变,而肥胖时 SNS 过度兴奋会进一步降低脂联素,形成恶性循环。

3. 胰岛素抵抗和高胰岛素血症:胰岛素抵抗是指各种原因导致胰岛素摄取和利用葡萄糖的效率下降,机体代偿性分泌过多胰岛素以维持血糖的稳定。胰岛素抵抗引起的高胰岛素血症刺激钠的再吸收,促进钠潴留,增加循环血容量。有研究表明,高胰岛素血症可能会引起 SNA 能力增加和肾钠潴留,如果以上变化长期、持续存在,会升高血压,增加心脏负荷^[24]。Cao 等^[25]在肥胖大鼠研究中发现,高盐饮食降低了白色脂肪组织和骨骼肌中的 2-脱氧葡萄糖摄取,加重了炎症,并损害了葡萄糖转运体的运输,摄入正常盐的肥胖大鼠脂肪-脑-肌肉轴的 RAAS、SNS 活性和活性氧产生增加;高盐摄入时,肥胖大鼠的胰岛素敏感度降低了 32%,但抑制 RAAS 和 SNS 的活性时,胰岛素敏感度提高了 62%。同时,瘦素可以改善高胰岛素血症。有研究表明,向糖尿病大鼠侧脑室持续注入瘦素 7 天,大鼠的血糖水平完全恢复正常^[26]。Jiang 等^[20]研究也发现,瘦素缺乏的小鼠在 19~20 周龄时,雄性和雌性小鼠均发生高血糖和高胰岛素血症。另外,高胰岛素血症也刺激 RAAS 和 SNS 激活,介导血管平滑肌细胞的肥大和生长,导致动脉粥样硬化加速,也就是说肥胖增加了循环血容量和周围血管阻力,引起心脏负荷增加,进而导致心脏的结构和功

能发生改变^[27]。

4. 心脏血流量增加与血压异常:体重迅速升高会增加局部血流量、心排出量和动脉压,这是由于随着体重的增加,脂肪组织需要更多的血流量,导致心排出量增加。肥胖患者不仅心排出量增加,心脏的收缩和舒张功能也有一定程度的减退。在持续高脂饮食的大鼠模型中发现,体重和血压平行增加,这与人类体重迅速增加或减轻时观察到的血压变化相似^[2]。交感神经活性增高表现为血浆中去甲肾上腺素释放增多,去甲肾上腺素可兴奋血管平滑肌的 α_1 受体,引起血管收缩,从而升高血压^[28]。交感神经可控制外周血管阻力、心排出量、肾钠重吸收等,从而促进高血压的发生;同时,血浆中高钠水平也会加剧肥胖引起的心肌肥厚^[11]。Ala^[29]研究发现,使用钠葡萄糖共转运体2抑制剂可以降低血压,减少肥胖及CVD的发生。另外,交感神经过度兴奋引起RAAS激活也会导致血管收缩、水钠潴留,进一步升高血压。

5. 阻塞性睡眠呼吸暂停:OSA又称鼾症,是一种病因复杂的呼吸睡眠疾病,临床表现为夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停,白天嗜睡、头痛等,其直接原因是上气道的狭窄、阻塞以及呼吸中枢调节障碍。肥胖、CVD及OSA之间有密切联系,据估计,OSA在难治性高血压患者中的患病率为73%~82%,在心房颤动患者中为76%~85%,在2型糖尿病患者中为65%~85%,在脑卒中患者中为71%,在接受减肥手术的患者中为71%~77%^[30]。OSA的发病通常与肥胖有明显相关性,肥胖和OSA都是CVD的危险因素,OSA引起的交感神经过度兴奋、血儿茶酚胺上调、全身炎症反应和氧化应激显著增加CVD的风险及病死率^[31]。Nicholl等^[32]研究发现,OSA患者的夜间低氧血症与RAAS上调有关,其中严重低氧血症患者的肾血流量对Ang II的反应降低,使用持续气道正压治疗后,重度低氧血症患者肾血流量对Ang II的反应增强,但对中度低氧血症患者无明显影响。Salsone等^[33]通过记录肥胖伴有OSA患者的心率变异性来估计SNS兴奋与否,发现严重OSA组的低频/高频比率明显高于非OSA组,说明严重的OSA患者伴有SNS激活。

四、干预SNS治疗肥胖性心脏重塑

1. 生活方式干预减重:肥胖引起的CVD是典型的生活方式相关疾病,因此,患者应首先进行生活方式的调整,如戒烟限酒、控制饮食和适量运动等,可有效减轻体重。研究发现,体重减轻可降低SNS活性,且患者代谢综合征的表现也得到了改善,如血压及血

糖下降^[34]。

2. 药物减重:临床上他汀类药物和咪唑啉1型受体激动剂已用于抑制SNS兴奋、降低血压、改善心脏重塑^[35]。在动物实验中,Vecchiola等^[27]向肥胖小鼠体内植入丙酮颗粒抑制RAAS活性,可减少体重的增加、改善葡萄糖代谢、减少脂肪细胞的大小和脂质累积,表明RAAS可作为药物治疗心脏结构和功能异常的靶点。

3. 手术减重:除了锻炼和药物减肥,手术干预SNS可能是一个合理的治疗肥胖的方法。虽然手术减重不作为轻中度肥胖患者的首选,但在临床实践中,单纯的饮食减肥无法完全达到改善心脏功能的目的,且维持减肥后的体重非常困难,甚至对有些患者减肥也是难以付诸实践的,因此,伴有CVD的肥胖患者还可以通过减脂手术治疗病态肥胖。肾脏去神经术已经被证明是一种针对SNS来治疗难治性高血压的方法,不仅可以降低肾交感神经的活动,还降低了全身SNA和肌肉交感神经的活动^[35]。颈动脉窦电刺激是一种治疗心脏重塑的新方法,通过有效抑制SNS的活性,改善引起心脏重塑的一系列病理改变,如减轻体重和脂肪组织重量,改善胰岛素抵抗,降低血浆中去甲肾上腺素水平^[9]。Roux-Y胃旁路术是目前重要的临床减重手术方式,可增强内脏SNA,诱导内脏脂肪褐变,并增加静息代谢率^[36]。

综上所述,肥胖、超重人群常合并高血压、冠状动脉粥样硬化、心力衰竭等心脏疾病。肥胖性心脏重塑的发病机制复杂,SNS过度激活在肥胖性心脏重塑中起关键作用,其与RAAS激活、高瘦素、低脂联素、高胰岛素和OSA等有关。目前,对生活方式的干预以及减肥手术被认为可以改善心脏功能,胰岛素增敏剂、降脂药、抗炎抗纤维化等药物治疗也被广泛研究,但目前尚无公认的能有效改善肥胖性心脏重塑的治疗方法。因此,了解肥胖促进心脏损伤的机制,积极探索精准治疗肥胖相关心脏疾病的有效靶点仍然至关重要。

参考文献

- 1 Pan XF, Wang L, Pan A. Epidemiology and determinants of obesity in China[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(6): 373-392
- 2 Hall JE, Do CJ, Da SA, et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(6): 367-385
- 3 郑邦伟. 浅析腹型肥胖对人体健康的危害[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6(11): 195-196

- 4 Callaghan MA, Alatorre-Hinojosa S, Connors LT, *et al.* Plasticizers and cardiovascular health: role of adipose tissue dysfunction [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 626448
- 5 Da SA, Do CJ, Wang Z, *et al.* Melanocortin-4 receptors and sympathetic nervous system activation in hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(6): 46
- 6 Vileigas DF, Marciano C, Mota G, *et al.* Temporal measures in cardiac structure and function during the development of obesity induced by different types of western diet in a rat model [J]. *Nutrients*, 2019, 12(1): 68
- 7 Sun X, Han F, Lu Q, *et al.* Empagliflozin ameliorates obesity-related cardiac dysfunction by regulating sestrin2-mediated AMPK-mTOR signaling and redox homeostasis in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Diabetes*, 2020, 69(6): 1292-1305
- 8 Wang L, Wei G, Song L, *et al.* Effect of renal sympathetic denervation on ventricular and neural remodeling [J]. *Herz*, 2019, 44(8): 717-725
- 9 Cao Q, Zhang J, Yu Q, *et al.* Carotid baroreceptor stimulation in obese rats affects white and brown adipose tissues differently in metabolic protection [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(7): 1212-1224
- 10 Liu C, Li G, Laukkanen JA, *et al.* Overweight and obesity are associated with cardiac adverse structure remodeling in Chinese elderly with hypertension [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17896
- 11 Tanaka M, Itoh H. Hypertension as a metabolic disorder and the novel role of the gut [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(8): 63
- 12 虞子威, 陆梦江, 王玉婷, 等. 棕色脂肪组织与交感神经系统之间双向调节的机制 [J]. *生命科学*, 2021, 33(10): 1197-1205
- 13 Bockmann I, Lischka J, Richter B, *et al.* FGF23-mediated activation of local RAAS promotes cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4634
- 14 Masenga SK, Elijevich F, Koethe JR, *et al.* Hypertension and metabolic syndrome in persons with HIV [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(10): 78
- 15 Eruzun H, Toprak ID, Arman Y, *et al.* Serum endotrophin levels in patients with heart failure with reduced and mid-range ejection fraction [J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 64: 29-32
- 16 陶四明, 陈韵羽, 魏榕, 等. 去肾动脉交感神经对高血压大鼠急性期肾素活性及心室重塑的影响 [J]. *昆明医科大学学报*, 2021, 42(2): 96-102
- 17 D'Marco L, Puchades MJ, Gorris JL, *et al.* Epicardial adipose tissue, adiponectin and leptin: a potential source of cardiovascular risk in chronic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 978
- 18 Liu L, Yan M, Yang R, *et al.* Adiponectin attenuates lipopolysaccharide-induced apoptosis by regulating the Cx43/PI₃K/AKT pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 644225
- 19 Mendoza MF, Kachur SM, Lavie CJ. Hypertension in obesity [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2020, 35(4): 389-396
- 20 Jiang L, Su H, Wu X, *et al.* Leptin receptor-expressing neuron Sh2b1 supports sympathetic nervous system and protects against obesity and metabolic disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1517
- 21 Shi Z, Pelletier NE, Wong J, *et al.* Leptin increases sympathetic nerve activity via induction of its own receptor in the paraventricular nucleus [J]. *Elife*, 2020, 9: e55357
- 22 Xia JY, Sun K, Hepler C, *et al.* Acute loss of adipose tissue-derived adiponectin triggers immediate metabolic deterioration in mice [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(4): 932-941
- 23 Zhou Z, Li S, Sheng X, *et al.* Interactions between metabolism regulator adiponectin and intrinsic cardiac autonomic nervous system: A potential treatment target for atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 302: 59-66
- 24 Da SA, Do CJ, Li X, *et al.* Role of hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: metabolic syndrome revisited [J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(5): 671-682
- 25 Cao W, Shi M, Wu L, *et al.* Adipocytes initiate an adipose-cerebral-peripheral sympathetic reflex to induce insulin resistance during high-fat feeding [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(17): 1883-1899
- 26 Da SA, Pinkerton MA, Spradley FT, *et al.* Chronic CNS-mediated cardiometabolic actions of leptin: potential role of sex differences [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2021, 320(2): R173-R181
- 27 Vecchiola A, Fuentes CA, Solar I, *et al.* Eplerenone implantation improved adipose dysfunction averting RAAS activation and cell division [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 223
- 28 李婧雯, 张晓卉, 尹新华. 肥胖相关高血压的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(4): 1006-1011
- 29 Ala M. SGLT2 inhibition for cardiovascular diseases, chronic kidney disease, and NAFLD [J]. *Endocrinology*, 2021, 162(12): bqab157
- 30 Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review [J]. *JAMA*, 2020, 323(14): 1389-1400
- 31 周嘉, 李宾公. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与心血管疾病关系的研究进展 [J]. *东南国防医药*, 2020, 22(5): 505-509
- 32 Nicholl D, Hanly PJ, Zalucky AA, *et al.* Nocturnal hypoxemia severity influences the effect of CPAP therapy on renal renin-angiotensin-aldosterone system activity in humans with obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*, 2021, 44(5): zsa228
- 33 Salsone M, Vescio B, Quattrone A, *et al.* Cardiac parasympathetic index identifies subjects with adult obstructive sleep apnea: a simultaneous polysomnographic-heart rate variability study [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e193879
- 34 Toschi-Dias E, Trombetta IC, Silva V, *et al.* Diet associated with exercise improves baroreflex control of sympathetic nerve activity in metabolic syndrome and sleep apnea patients [J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(1): 143-151
- 35 周子丽, 黄利强, 梁智星, 等. 交感神经疾病与代谢综合征 [J]. *广东医学*, 2017, 38(14): 2247-2250
- 36 Ye Y, Abu EHM, Morgan DA, *et al.* Endocannabinoid receptor-1 and sympathetic nervous system mediate the beneficial metabolic effects of gastric bypass [J]. *Cell Rep*, 2020, 33(4): 108270

(收稿日期: 2022-03-19)

(修回日期: 2022-04-06)