

## · 综述 ·

# 肥胖影响下高血压与高血脂相关联的分子机制研究进展

许同丽<sup>1</sup>, 刘钦弘<sup>2</sup>, 王寅初<sup>2,3,4,5\*</sup>, 崔玉琳<sup>3</sup>, 李文军<sup>3</sup>, 秦松<sup>3</sup>(1. 山东中医药大学青岛中医药科学院, 济南 250000; 2. 烟台大学药学院, 山东 烟台 264005; 3. 中国科学院烟台海岸带研究所, 山东 烟台 264003; 4. 国家基础学科公共科学数据中心, 北京 100190; 5. 中国科学院海洋大科学研究中心, 山东 青岛 266071)

**摘要:** 过去几十年全球肥胖人数不断增多, 并且仍然具有上升的趋势, 与肥胖随之而来的是心脑血管患病风险的增加。研究发现, 身体质量指数增加与一些心脑血管疾病的发生具有相关性。高血压、高血脂作为常见的慢性心血管疾病, 受到肥胖影响尤为明显, 引起了近年来学术界的广泛关注。不仅如此, 肥胖影响下高血压与高血脂的发生是显著关联的, 两者的协同作用还能够引发多种心脑血管疾病。目前关于三者相互作用机制的专门研究相对较少。因此, 本文在分别总结肥胖影响高血压与高血脂分子机制的基础上, 总结归纳肥胖影响下高血压与高血脂相关联的分子机制, 指出共同作用分子, 为未来心脑血管疾病的研究提供参考。

**关键词:** 肥胖; 高血压; 高血脂; 关联; 作用机制

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)04-0545-11

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20233283

引用本文: 许同丽, 刘钦弘, 王寅初, 等. 肥胖影响下高血压与高血脂相关联的分子机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(4): 545-555.

## Research Progress in the Molecular Mechanism of the Relationship Between Hypertension and Hyperlipidemia Under the Influence of Obesity

XU Tongli<sup>1</sup>, LIU Qinrong<sup>2</sup>, WANG Yinchu<sup>2,3,4,5\*</sup>, CUI Yulin<sup>3</sup>, LI Wenjun<sup>3</sup>, QIN Song<sup>3</sup>(1. Qingdao College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China; 2. School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China; 3. Yantai Institute of Coastal Zone, Chinese Academy of Sciences Yantai 264003, China; 4. National Public Science Data Center for Basic Disciplines, Beijing 100190, China; 5. Marine Research Center of Chinese Academy of Sciences, Qingdao 266071, China)

**ABSTRACT:** In the past few decades, the global obesity population has been increasing, and still has an upward trend. With obesity, the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases has increased. It's found that an increase in body mass index is associated with the occurrence of some cardiovascular and cerebrovascular diseases. Hypertension and hyperlipidemia, as common chronic cardiovascular diseases, are particularly affected by obesity, which has attracted extensive attention in recent years. Moreover, the occurrence of hypertension and hyperlipidemia under the influence of obesity is significantly related, and their synergy can also cause a variety of cardiovascular and cerebrovascular diseases. However, there is still less work to study these three factors at the same time. Therefore, on the basis of summarizing the molecular mechanisms of obesity affecting hypertension and hyperlipidemia, this paper summarizes the relevant molecular mechanisms of hypertension and hyperlipidemia under the influence of obesity, and points out the co-acting molecules, providing a reference for future research on cardiovascular and cerebrovascular diseases.

**KEYWORDS:** obesity; hypertension; hyperlipidemia; relation; action mechanism

据 2021 年 WHO 统计显示, 在过去几十年中, 全球  $\geq 18$  岁成年人肥胖的年龄标准化患病率一直在上升, 预计未来还会进一步增加<sup>[1]</sup>。肥胖与心血管代谢、消化、呼吸、神经等 21 种疾病密切相关, 这 21 种疾病间相互关联 (许多是双向关联), 这种关联会加速肥胖相关共病的进展<sup>[2]</sup>。肥

胖也是导致高血压、高血脂等心血管疾病的主要原因。Lyll 等<sup>[3]</sup> 研究发现, 体质量指数每增加  $4.83 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 心脑血管患病风险呈相关性增加, 且不受年龄、性别、吸烟、饮酒等因素的影响。

另外, 高血压、高血脂之间存在着很强的关联性, 在肥胖条件下, 二者可以协同诱发一些其

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFA0903000); 国家科技条件基础平台国家基础学科公共科学数据中心课题 (NBSDC-DB-22)

作者简介: 许同丽, 女, 硕士生 E-mail: ywtxll@163.com \*通信作者: 王寅初, 男, 博士, 助理研究员 E-mail: yewang@yic.ac.cn

他心血管疾病。高血压患者的血压水平与血清总胆固醇水平息息相关，一般在日常的治疗中，建议早期高血压患者同时进行降低胆固醇 (triglycerides cholesterol, TC) 的治疗，同时，高胆固醇患者可能会引发自身高血压的发生<sup>[4]</sup>，所以高胆固醇患者在治疗的同时，有必要进行高血压的预防。不仅如此，一些其他心脑血管疾病也受到协同影响，如动脉硬化、脑卒中等<sup>[5]</sup>，高血压、高血脂不仅会促进脑卒中的发生，而且还会导致脑卒中的发病年龄不断降低<sup>[6-7]</sup>。不仅如此，据报道，肥胖与高血压患者感染 COVID-19 的比例占总感染人数的很大一部分，并且恶化的风险更大，这也表明了肥胖确实会提高其他疾病的发病风险<sup>[8]</sup>。

由于肥胖与高血压高血脂之间存在着密切的联系，本文综述了近年来关于肥胖与高血压、高血脂之间关系的研究进展，总结了影响高血压、高血脂的节点及通路，为未来心脑血管疾病的研究提供参考。

### 1 肥胖影响高血压的分子机制

高血压是指持续收缩压>130 mmHg(1mm Hg=0.133 kPa) 或舒张压>80 mmHg<sup>[9]</sup>，是最常见的慢性非传染性疾病。来自 NHANES 的数据表明，体质指数 (body mass index, BMI)>30 kg·m<sup>-2</sup> 的肥胖个体高血压患病率为 42.5%，而正常人群为 15.3%。肥胖者相比于正常人群，患高血压的可能性高 4.5 倍<sup>[10]</sup>。这是由于肥胖者过多的脂肪细胞能够释放更多的生物活性因子，即脂源性激素，亦称为脂肪组织衍生因子，包括瘦素、脂联素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、肾素、血管紧张素、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等约 30 种，这些脂肪组织衍生因子能够对血压的调节起到直接或者间接的作用<sup>[11]</sup>。

肥胖导致高血压的机制复杂，因此，本文按照脂肪衍生因子的功能和类型进行总结，从影响血管内皮功能、瘦素、脂联素等多个方面，阐述二者之间的作用机制，见图 1。

#### 1.1 血管内皮功能相关因子

血管内皮对于调节血管功能和维持血管稳态具有重要作用，其不仅是人体中最大的内分泌器官，而且是血管张力和血流的关键调节器<sup>[12]</sup>。血管内皮能够对血压进行调节，主要是由于内皮细胞可以合成并分泌一氧化氮 (nitric oxide, NO)。

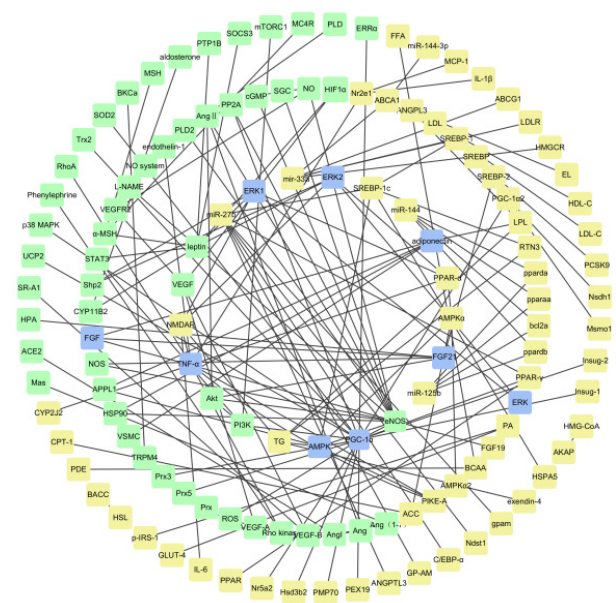


图 1 肥胖影响高血压、高血脂作用的分子生物学机制网络机制涉及的生物分子以不同颜色标记：蓝色为高血压、高血脂 2 种疾病共有，黄色为仅高血脂相关，绿色为仅高血压相关。靶点顺序按照其影响的广泛性由外向内依次增多。

Fig. 1 Molecular biological mechanisms of obesity on hypertension and hyperlipidemia

Biological molecules involved in the network mechanism were marked in different colors: blue for both hypertension and hyperlipidemia, yellow for hyperlipidemia only, and green for hypertension only. The targets were arranged in increasing order of their broad impact from outer to inner.

NO 可通过激活可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylyl cyclase, SGC) 刺激环状 3'-5'鸟苷酸 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 产生信号，进而作用于肌动蛋白-肌球蛋白轻链，诱导平滑肌松弛<sup>[13]</sup>，从而实现对血压的调节，见图 2。

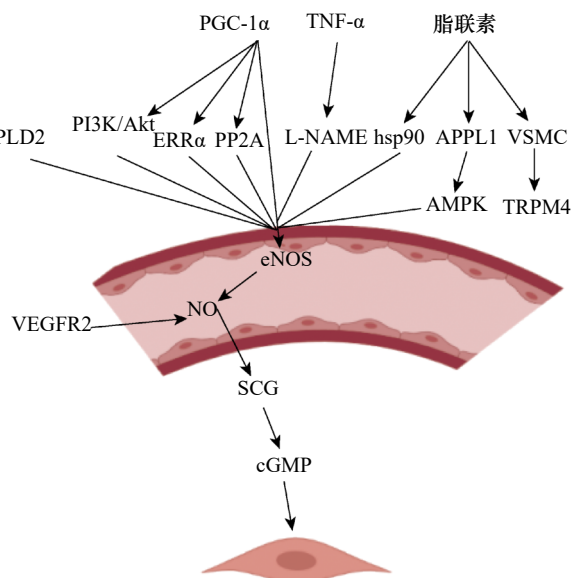


图 2 多信号分子调节内皮细胞因子 eNOS  
Fig. 2 Multisignal molecules regulate endothelial cytokines eNOS

然而，肥胖会影响 NO 释放，导致内皮损伤，破坏血管舒张机制<sup>[14]</sup>，从而影响血压的调节。这个过程主要是由于肥胖条件导致内皮型一氧化氮合成酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 功能受损，降低了 NO 的活性，进而损伤了血管舒张反应，NO 和 cGMP 诱导的平滑肌松弛失效<sup>[15]</sup>。

肥胖条件下，除了 eNOS 功能受损外，eNOS 的表达还受到氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activate deceptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 的直接或者间接影响。PGC-1 $\alpha$  是转录共调节因子超家族的成员之一，其可以直接或间接地影响 eNOS 的表达。直接影响方面，PGC-1 $\alpha$  可作用于 eNOS，抑制其解偶联，从而增强血管内皮 NO 的生成，改善血管内皮功能<sup>[16]</sup>。间接影响方面，血管内皮特异性 PGC-1 $\alpha$  通过激活雌激素相关受体  $\alpha$  (estrogen-related receptor  $\alpha$ , ERR $\alpha$ )<sup>[17]</sup>，或抑制蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 的磷酸化，进而抑制 PP2A-A/eNOS 的相互作用，间接促进 eNOS 中第 1177 位丝氨酸的磷酸化；也可以直接作用于磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路，改善血管紧张素 II (angiotensin II, AngII) 诱导的 eNOS 功能障碍<sup>[18]</sup>，促进 eNOS 的表达，进而增强 NO 的活性，改善血管内皮功能障碍，从而降低高血压的发生或发展。

eNOS 也受到其他因素的影响。磷脂酶 D (phospholipase D, PLD) 有 2 个亚型，PLD1 和 PLD2，其中 PLD2 与血压升高有关。Nelson 等<sup>[19]</sup> 研究发现，缺乏 PLD2 的小鼠，eNOS 表达水平会降低，相应地减少了 NO 的产生，最终导致高血压。此外，肥胖个体的内脏脂肪小动脉中，TNF- $\alpha$  增多，导致内皮素-1/NO 系统失衡，使得肥胖个体动脉中 eNOS 的直接抑制剂 N-硝基-L-精氨酸甲酯诱导的血管收缩迟钝，从而使血压发生变化<sup>[20]</sup>。

另外，Mazidi 等<sup>[21]</sup> 还发现，VEGF 可以通过 VEGFR2 刺激 NO 的表达和活性，在控制血压方面起到重要作用。

肥胖除了通过影响内皮细胞 NO 的合成和分泌来调节血压外，也可以作用于内皮细胞。A1 类清道夫受体 (scavenger receptor-A1, SR-A1) 是一种识别受体，其主要表达在巨噬细胞的膜表面，

能够调控巨噬细胞的多种生物学功能。管周脂肪组织 (perivascular adipose tissue, PVAT) 是包绕在人体内除脑血管以外几乎所有血管周围的一种脂肪组织。Wang<sup>[22]</sup> 指出，肥胖发生时，PVAT 中的 SR-A1 可能会通过抑制巨噬细胞 VEGF-B 的表达，减少 VEGF-B 的旁分泌作用，从而阻止脂质在血管内皮细胞中的积聚，保护内皮功能，减缓血压增高。

## 1.2 瘦素

瘦素相对分子质量为 16 kDa，由 167 个氨基酸组成，具有球形蛋白的三级结构<sup>[23]</sup>，瘦素抵抗发生时，会导致饱腹感降低、营养过度消耗和总体质量增加。肥胖者相对于正常人群脂肪含量较高，脂肪组织的增多会导致瘦素在基因水平过度表达<sup>[24]</sup>，并且其血清含量与体脂成正比。因此，瘦素也是肥胖者血压调节的关键节点，见图 3。

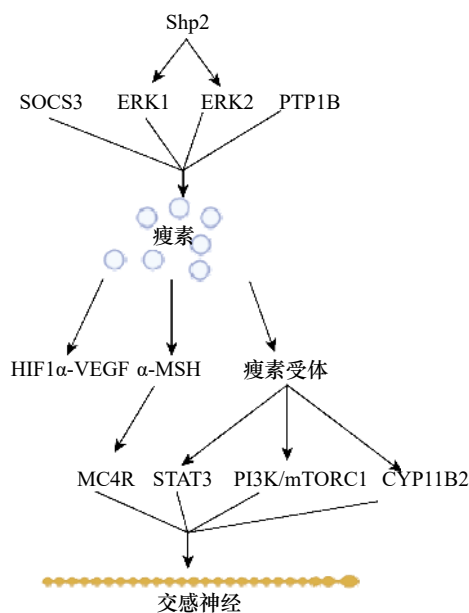


图 3 多信号分子调节瘦素  
Fig. 3 Multisignal molecules regulate leptin

瘦素调节神经肽，从而调节交感神经，影响血压。瘦素可能会通过中枢调节下丘脑和局部外周的交感反应，增加交感神经流出，进而导致动脉压升高<sup>[25]</sup>，瘦素可以作用于下丘脑星形胶质细胞中的 HIF1 $\alpha$ -VEGF 信号通路，促进肥胖诱导的高血压的发生<sup>[26]</sup>。瘦素激活丙烯酰胺皮质素神经元，导致  $\alpha$ -促黑细胞激素 ( $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone,  $\alpha$ -MSH) 的释放， $\alpha$ -MSH 是黑素皮质素系统中的关键神经肽<sup>[27]</sup>，其可以激活黑素皮质素 3 受体、4 受体 (MC3R, MC4R)，在



高脂饮食的肥胖小鼠中, MC3R、MC4R 增加了小鼠的交感神经流出, 引起血压升高<sup>[28]</sup>。这种作用机制被认为在与交感神经系统活性增加相关的几种形式的高血压中也发挥关键作用, 包括肥胖性高血压<sup>[29]</sup>。

瘦素不仅可以调节下丘脑的交感反应, 而且对其他部位的交感神经也具有调节作用。瘦素受体可以选择性地激活 STAT3, 从而调节肾脏的交感反应, 进而调节血压。但肥胖发生时, 某些神经元中 STAT3 磷酸化受损, 瘦素受体下游的其他分子途径, 如 PI3K/mTORC1 轴 (PI3K: 磷脂酰肌醇 3-激酶; mTORC: 雷帕霉素复合物 1 的哺乳动物靶点), 可能介导瘦素对肥胖心血管交感神经活性 (sympathetic nerve activity, SNA) 的保护作用<sup>[30]</sup>。来自前脑或者 POMC 神经元的细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) 上游蛋白酪氨酸磷酸酶 Shp2 的缺失, 可以减弱瘦素的升压效应<sup>[31]</sup>。

不仅如此, 瘦素信号负调控因子, 也可能在肥胖相关高血压中发挥重要作用<sup>[29]</sup>。如细胞因子信号转导抑制因子 3(SOCS3) 和蛋白酪氨酸磷酸酶 1b(PTP1B)。瘦素受体激活, 刺激肾上腺皮质醛固酮合成酶 CYP11B2 的表达和醛固酮的生成, 并且瘦素敏感 (PTP1B-KO)<sup>[28]</sup> 雌性小鼠表现出醛固酮水平和肾上腺 CYP11B2 表达的增加, 而雄性小鼠则没有, 这表明雌性小鼠以性别特异性方式分泌瘦素诱导的醛固酮<sup>[32-33]</sup>。

### 1.3 脂联素

脂联素是一种由脂肪组织合成和释放的内分泌因子<sup>[34]</sup>, 其血清含量与 BMI 呈显著负相关<sup>[35]</sup>。脂联素由 244 个氨基酸组成, 其可以由成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)21 刺激脂肪细胞产生, 其能够促进 eNOS 的活性, 增加 NO 的产生, 血液中脂联素的水平与内皮功能和血压相关<sup>[36]</sup>, 见图 2。

脂联素作用于 AMP 激活蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate(AMP)-activated protein kinase, AMPK], 激活 eNOS。APPL1 是一种接头蛋白, 与脂联素受体结合, 在哺乳动物中正向介导脂联素信号转导, 有研究表明, APPL1 参与了 AMPK 的激活<sup>[37-38]</sup>, 而 AMPK 在脂联素的作用下, 能够激活 eNOS, 促进 NO 的产生, 从而导致血管扩张, 调节血压<sup>[39]</sup>。

脂联素还可以通过刺激 HSP90 与 eNOS 的结合, 催化的 eNOS 丝氨酸 1177 处的磷酸化, 同时增加 eNOS 必需辅助因子四氢蝶呤的生物合成, 以此增强内皮 NO 生成<sup>[40]</sup>。

另外, 脂联素也可以直接作用于血管平滑肌细胞, 或通过旁分泌机制刺激邻近脂肪细胞释放 NO, 进而作用于血管平滑肌细胞, 激活 TRPM4 通道, 然后开放电导钙激活的钾通道 (BKCa), 引起心肌细胞超极化, 从而诱导血管扩张<sup>[41]</sup>。

### 1.4 氧化应激相关因子

肥胖发生时, 会引起机体氧化应激增加<sup>[42]</sup>, 某些物质可以通过调节线粒体的氧化性应激水平, 来实现对血压的调节。

PGC-1 $\alpha$  对氧化应激的影响。PGC-1 $\alpha$  会导致超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase, SOD2)、过氧化物酶 Prx3、Prx5 和硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx2) 等心肌线粒体抗氧化酶上调, 进而导致心肌氧化应激水平下降, 不仅如此, PGC-1 $\alpha$  还可以通过抑制活性氧的产生, 间接阻碍 VEGF-A 的激活<sup>[43]</sup>, 相反, PGC-1 $\alpha$  的缺失会使得氧化应激升高, 从而导致血压升高<sup>[44]</sup>。并且在肥胖小鼠的血管平滑肌中, TNF- $\alpha$  可以使得 RhoA/Rho kinase 信号通路传导活性增加, 进而增加脂肪生成促进线粒体氧化应激, 增加苯肾上腺素诱导的血管收缩<sup>[45]</sup>, 导致血压升高。除此之外研究显示, 在氧化应激条件下, 丝裂原活化蛋白激酶可与 PGC-1 $\alpha$  的抑制结构域结合, 从而抑制其活性, 促进解偶联蛋白 2 的表达, 缓解氧化应激相关神经源性高血压<sup>[46]</sup>。

### 1.5 其他

除上述一些影响内皮细胞、瘦素等的作用机制外, 还有一些其他的作用机制来调节血压。如影响血管紧张素 FGF21 不仅可以诱导脂肪细胞分泌和合成脂联素, 来调节血压, 也可以诱导孤束核 (nucleus tractus solitarii, NTS) 和结状神经节 (nodose ganglion, NG) 的 Akt-eNOS-NO 信号通路激活, 导致压力感受性反射敏感性的上调, 从而调节血压<sup>[47]</sup>。此外, FGF21 还可以直接作用于下丘脑神经元, 激活下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA), HPA 轴释放皮质酮, 从而降低血压, 抑制高血压的形成<sup>[48]</sup>。

血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme2, ACE2) 可以通过影响血压紧张素来调节

血压。ACE2 催化血管紧张素 I 的代谢, 产生具有血管舒张作用的血管紧张素 (1-7), 其活性由 Mas 受体介导, 引起血管舒张, 从而影响血压<sup>[28]</sup>。Wang 等<sup>[49]</sup> 研究表明, 脂肪 ACE2 促进雌性肥胖小鼠血管紧张素 (1-7) 的产生, Mas 受体的缺失只会增加肥胖雌性小鼠的血压。由此可见, 血管紧张素 (1-7) 对血压的影响在肥胖雌性小鼠中更为明显。另外, 血管紧张素 II 能够刺激肾上腺醛固酮的产生, 从而会影响血压。

## 2 肥胖影响高血脂的分子机制

高血脂, 即高脂血症, 其表现为血清中总胆固醇、甘油三酯 (triglyceride, TG) 和低密度脂蛋白 (low-density lipoproteins, LDL) 水平过高或高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 水平过低。国家胆固醇教育规划确定, TC<5.18 mmol·L<sup>-1</sup> 为正常值, TG<2.26 mmol·L<sup>-1</sup> 是正常值, 当血清或血浆中的 TC 或 TG 超过正常值时, 称之为高脂血症<sup>[50]</sup>。肥胖的发生会诱发高血脂, 主要是由于肥胖会引发脂质代谢失调, TG 及高、LDL 水平发生变化见表 1<sup>[28,47-67]</sup>, 在肥胖发生后, 脂质堆积明显, 并且脏器受到不同程度的损伤, 血脂参数 [TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)] 显著增高, 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 显著降低, 这直接对血脂造成影响, 另外, 肝脏组织中 TRPV1、SREBP、FAS 蛋白表达显著升高, p-IRS1、p-AMPK、GLUT4、p-ACC 表达显著降低, 通过本文总结可以得知, 这些信号分子也可以间接地影响血脂<sup>[51]</sup>, 并把信号分子总结为图 1 黄色部分。

### 2.1 脂质代谢

肥胖发生时脂质代谢过程受到影响, 造成脂质堆积, 这是肥胖个体最显著的特点, 不仅如此, 脂质代谢的改变也造成血脂含量的变化, 导致血脂异常。肝脏是脂质代谢的主要器官, 肝脏中一些因子会造成脂质的堆积, 如 NMDAR, 这对于血脂调节来说是不利的, 但也有些因子, 如 CYP2J2、PGC-1 $\alpha$  等, 它们会推动脂质代谢朝着有利的方向进行。

CYP2J2 在肝脏中可以减少脂质堆积。Chen 等<sup>[52]</sup> 研究表明, CYP2J2 过表达可抑制高脂饮食诱导的 PPAR- $\alpha$  的表达, 激活肝脏 AMPK $\alpha$  亚单位, 增加乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl coa carboxylase,

ACC) 磷酸化, 增加肉毒碱棕榈酰转移酶 1 的表达, 造成血清和肝脏中 TG 的含量降低, 并减少了高脂饮食诱导的脂质堆。

在肝脏中, NMDAR 不仅会造成脂质堆积,

表 1 影响高血脂的作用机制

Tab. 1 Mechanism of action that affects hyperlipidemia

作用方式	上游信号分子	下游信号分子	对血脂影响 (血脂下降/上升)	参考文献
脂质代谢	CYP2J2	PPAR- $\alpha$ ↓	↓	[47]
	PPAR- $\alpha$	AMPK $\alpha$ ↑	↓	[47]
	AMPK $\alpha$	ACC ↑	↓	[47]
	ACC	CPT-1 ↑	↓	[47]
	PIKE-A	TNF- $\alpha$ ↑	↑	[54]
	TNF- $\alpha$	PIKE-A ↑	↓	[54]
	PIKE-A	AMPK ↑	↓	[54]
	AMPK $\alpha$ 2	BCAA ↓	↓	[49]
	BCAA	PDE ↑	↓	[50]
	BACC	HSL ↑	↓	[50]
	FGF19	PA ↓	↑	[55]
	PA	p-IRS-1 ↓	↑	[55]
	PA	GLUT-4 ↓	↑	[55]
	NMDAR	ERK1 ↓	↑	[39]
	NMDAR	ERK2 ↓	↑	[39]
	ERK1	PPAR- $\alpha$	↑	[39]
	ERK2	PPAR- $\alpha$	↑	[39]
	NMDAR	TNF- $\alpha$ ↓	↑	[39]
	NMDAR	IL-6 ↓	↑	[39]
	PPAR- $\gamma$	PGC-1 $\alpha$	↓	[28]
	PGC-1 $\alpha$	Nr5a2 ↑	↓	[28]
	PGC-1 $\alpha$	Hsd3b2 ↑	↓	[28]
	PGC-1 $\alpha$	PMP70 ↑	↓	[28]
	PGC-1 $\alpha$	PEX19 ↑	↓	[28]
	miR-27b	ANGPTL3 ↓	↓	[51]
	miR-27b	GP-AM	↓	[51]
	miR-27b	C/EBP- $\alpha$ ↓	↓	[52]
	miR-27b	SREBP-1c ↓	↓	[52]
	miR-27b	PPAR- $\gamma$ ↓	↓	[52]
	miR-27b	Ndst1 ↓	↓	[52]
	miR-27b	gpam ↓	↓	[52]
miR-144	ppar db	↑	[52]	
miR-144	bcl2a	↑	[52]	
miR-144	pparaa	↑	[52]	
miR-144	pparda	↑	[52]	
miR-125b	ppar db	↑	[52]	
miR-125b	bcl2a	↑	[52]	
miR-125b	pparaa	↑	[52]	
miR-125b	pparda	↑	[52]	

续表 1

作用方式	上游信号分子	下游信号分子	对血脂影响 (血脂下降↓/上升↑)	参考文献
甘油三酯	exendin-4	TG ↓	↓	[55]
	RTN3	TG	-	[55]
	RTN3	SREBP-1c	↓	[55]
	HSPA5	SREBP-1c	↓	[58-59]
	SREBP-1c	AMPK	↓	[58-59]
	AMPK	TG	↓	[58-59]
	adiponectin	LPL ↑	↓	[60]
	LPL	TG ↓	↓	[60]
高、低密度脂蛋白与胆固醇	AKAP	HMG-CoA ↓	↓	
	PGC-1α	Insug-1 ↑	↓	[39]
	PGC-1α	Insug-2 ↑	↓	[39]
	PGC-1α2	Msmo1 ↓	↓	[39]
	PGC-1α2	Nsdh1 ↓	↓	[39]
	FGF21	SREBP-2 ↓	↓	[62]
	PCSK9	LDL ↓	↓	[63]
	LDL	LDL-C ↓	↓	[64]
	ANGPL3	HDL-C	↑	[65]
	ANGPL3	LPL ↓	↑	[65]
	ANGPL3	EL ↓	↑	[65]
	mir-33a	SREBP-1	↑	[62]
	SREBP-1	HMGR ↑	↑	[62]
	SREBP-1	LDLR ↑	↑	[62]
	mir-33a	ABCA1	↑	[62]
mir-33a	ABCG1	↑	[62]	
炎症与胰岛素抵抗	Nr2e1	IL-1β	↑	[66]
	Nr2e1	TNF-α	↑	[66]
	Nr2e1	MCP-1	↑	[66]
	miR-144-3p	ABCA1 ↑	↓	[67]
	BCAA	FFA ↑	↑	[52]

还会造成脂质代谢失调。*N*-甲基-D-天冬氨酸受体 (*N*-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR) 可以显著提高肝细胞的脂滴水平和 TG 含量, 并且可以显著降低脂肪酸氧化相关基因的表达, 但不影响脂肪酸合成相关基因的表达, 由此造成脂质堆积。不仅如此, NMDAR 还可以下调 ERK1/2/PPARα 途径, 从而影响脂肪酸氧化, 造成脂质积累<sup>[44]</sup>。此外, 在高脂饮食小鼠中, 使用 NMDAR 的拮抗剂, TNF-α 和白细胞介素-6 的血清浓度水平显著降低, 从而减轻了肥胖引起的脂质代谢失调<sup>[53]</sup>, 这说明 NMDAR 对脂质代谢的影响还可以通过调节炎症因子来实现。与 NMDAR 截然相反, PGC-1α 既可以减少脂质堆积, 也可以促进脂肪酸氧化。在肝脏中 PPARγ 可以与 PGC-1α 结合, 促进

肝内脂肪酸氧化。并且 PGC-1α 的激活也可上调 Nr5a2 和 Hsd3b2 的转录水平, 触发肝脏雌激素合成, 进一步增强 PGC-1α 的促脂肪酸氧化作用<sup>[54]</sup> 减少脂质堆积。另外, PGC-1α 过表达可使过氧化物酶体膜蛋白 70(70 kDa peroxisomal membrane protein, PMP70)、过氧化物酶体生物发生蛋白 19 (peroxisomal biogenesis proteins 19, PEX19) 和线粒体柠檬酸合酶含量显著升高, 促进长链和极长链脂肪酸氧化<sup>[44]</sup>。另外, AMPKα2 可以阻断支链氨基酸<sup>[55]</sup>(branched chain amino acids, BCAA, 包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸), 增强脂解作用, 减少脂质堆积。BCAA 显著抑制一种关键的抗脂解分子磷酸二酯酶的活性, 故而培养脂肪细胞的脂解显著增加。并且通过测定发现, BACC 显著增加 2 种主要脂肪酶中 HSL 丝氨酸 660 的磷酸化, 从而增强 BACC 促进的脂肪分解作用<sup>[56]</sup>。除了上述一些影响因子外, mRNA 在脂质代谢中也发挥着重要作用, Vickers 等<sup>[57]</sup> 发现 miR-27b 参与肝脏中的脂质代谢。与正常小鼠肝脏相比, 高脂喂食小鼠的肝脏中 miR-27b 的表达显著增加, 并且 miR-27b 调节血脂异常有关基因血管生成素样 3 和甘油-3-磷酸酰基转移酶 1 的表达。miR-27b 抑制脂肪生成基因的表达, 导致 C/EBP-α、SREBP-1c、PPAR-γ、ANGPTL 3、N-脱乙酰酶/非磺基转移酶 1 和 *gpam* 等基因的表达水平显著降低<sup>[58]</sup>, 造成脂质堆积。miR-144 和 miR-125b 也参与脂质代谢, 它们通过调控脂质代谢基因 (*ppardb*、*bcl2a*、*pparA* 和 *pparda*) 的表达, 进而导致脂代谢紊乱<sup>[59]</sup>。

虽然肝脏是脂质代谢的主要场所, 但是一些其他部位, 如 C2C12 肌管, 也会成为脂质代谢的场所。磷脂酰肌醇 3-激酶增强子 A(phosphatidylinositol 3-kinase enhancer-A, PIKE-A) 作为 TNF-α 的一种新型效应物, 在 C2C12 肌管中, 可以增强 TNF-α 对线粒体呼吸和脂质氧化的抑制作用, 导致脂质积累。同时, TNF-α 反过来促进 PIKE-A 和 AMPK 之间的相互作用, 从而在体外和体内都可以抑制 PIKE-A 的活性, 减轻饮食诱导的高脂血症和异位脂质积聚<sup>[60]</sup>。除此之外, C2C12 肌管的脂质代谢也受到 FGF19 的影响, FGF19 减弱了棕榈酸诱导的 p-IRS-1 和 GLUT-4 蛋白的表达, 最终导致 C2C12 肌管脂质代谢紊乱<sup>[61]</sup>。

## 2.2 TG

TG 的血清含量是高血脂的一个重要判断依



据, TG 具有储存能源, 固定和保护内脏的作用。由于肥胖个体体脂含量较高, TG 含量升高, 造成高血脂, 同时, TG 增多也会导致个体肥胖。二者之间的正反馈对血脂来说是恶性循环。

通过研究发现 TG 的合成受到胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 exendin-4 的调控, 也受到网状蛋白 3(RTN3)<sup>[62]</sup> 的影响。Khound 等<sup>[63]</sup> 发现 exendin-4 对 TG 的影响是通过抑制其合成实现的, 而 RTN3 对 TG 水平的影响是通过 RTN3 与热休克蛋白家族 A 成员 5(HSPA5) 竞争性结合激活 SREBP-1c, 诱导 AMPK 的激活来进一步调节 TG 的合成水平<sup>[64-65]</sup> 实现的。

Qiao 等<sup>[66]</sup> 研究发现, 脂联素可增加骨骼肌脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 基因的表达, 提高 LPL 的活性, 从而降低 TG 的含量, 达到调控血脂的作用, 这也说明了血压与血脂有着紧密的联系, 并且这种联系的发生与肥胖密不可分。

### 2.3 TC

TC 是引发高血脂的一个重要因素, 其血清含量受到 HDL 和 LDL 的影响。

一些因素影响 TC 的合成。研究发现, 在高脂饮食的小鼠肝脏中, 一种 A 激酶锚定蛋白 (AKAP) 会导致 TC 合成的必需酶 HMG-CoA 还原酶的表达减少, 从而影响 TC 的合成, 同时还会使脂肪酸合成酶的表达降低<sup>[67]</sup>, 影响脂质代谢, 从而调节血压。在 HepG2 细胞中, PGC-1 $\alpha$  被激活后, 可以上调胰岛素诱导基因 (insulin-induced gene, *Insig*)*Insug-1* 和 *Insug-2* 的表达, 抑制细胞中 TC 的合成<sup>[44]</sup>。不仅如此, 在小鼠原代肌管中, PGC-1 $\alpha$ 2 是 PGC-1 $\alpha$  的一种亚型, PGC-1 $\alpha$ 2 的表达可显著降低 TC 生物合成的上游基因, 甲基甾醇单加氧酶 1 和 NAD(P) 依赖性类固醇脱氢酶的 mRNA 表达, 从而抑制 TC 合成。此外, FGF21 可以通过抑制 SREBP-2, 减少肝脏 TC 的产生<sup>[36]</sup>, 降低血脂, FGF21 也会通过影响脂肪细胞对脂联素的合成和分泌, 以及其他途径来调节血压, 这也再次证明了肥胖、血压、血脂之间存在共同作用机制。

另外, 基因 *miR-33a* 可以通过 SREBP-1 激活 *HMGCR* 和 *LDLR* 基因, 从而增加 TC 的合成和摄取, 不仅如此, 它还可以通过靶向 *ABCA1* 和 *ABCG1* 基因减少 TC 外排<sup>[49]</sup>, 影响血脂。

除控制 TC 的合成和外排外, 也可以通过影

响 HDL 和 LDL 的运输来调节血浆中 TC 的含量。HDL 能够将 TC 运输至全身各处, 从而降低血清中 TC 的浓度, 减少发生高血脂的可能性, 而 LDL 会造成 TC 堆积, 引发高血脂或动脉硬化。例如, PCSK9 是一种糖蛋白, 主要在肝细胞中合成, 也在肠细胞中作为酶原合成, 是一种由 692 个氨基酸残基组成的前蛋白, 它属于原蛋白转换酶超家族, 由 9 种丝氨酸蛋白酶组成<sup>[68]</sup>。其主要作用是调节 LDL 受体水平, 清除 LDL 颗粒, 从而清除血浆低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平<sup>[69]</sup>。而 HDL-C 可以受到脂蛋白代谢调节剂 ANGPTL3 的调节, ANGPTL3 主要在肝脏表达, 在体外 ANGPTL3 可降低 LPL 和内皮脂酶的活性, 而缺失 ANGPTL3 者会被观察到 TG 和 HDL-C 水平降低<sup>[70]</sup>。

### 2.4 炎症和胰岛素抵抗

研究表明, 肥胖引起的炎症反应是引起胰岛素抵抗和相关代谢疾病的主要原因<sup>[71]</sup>, 炎症与胰岛素抵抗也是引发血脂异常的关键因素。有研究发现, 在正常饮食组中, 核受体亚家族 2 组 E 成员 1 (nuclear receptor subfamily 2 group E member 1, Nr2e1) 处理的小鼠, 白细胞介素-1 $\beta$  水平升高, 但对 TNF- $\alpha$  和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的浓度影响不大, 无统计学差异。但在高脂饮食处理后, Nr2e1 对 TNF- $\alpha$  和 MCP-1 血清中的浓度影响明显<sup>[72]</sup>。这说明肥胖会促使 Nr2e1 对炎症因子产生影响, 从而导致血脂异常和全身炎症加重。不仅如此, Wang 等<sup>[59]</sup> 发现 miR-144-3p 可促进 ABCA1 的表达, ABCA1 是 miR-144-3p 的潜在靶点, 是一种细胞膜蛋白, 介导 TC、磷脂和其他代谢物从细胞运输到缺乏脂质的高密度脂蛋白载脂蛋白, 它的表达可以减弱炎症因子, 同时, 还能抑制高脂肪饮食的小鼠 TC 外排。另外, Hsu 等<sup>[58]</sup> 发现 BCAA 可能通过阻断胰岛素对脂肪细胞脂解的抑制作用, 减少脂肪, 增加脂肪酸释放, 加剧高脂血症。

### 3 高血压与高血脂在肥胖影响下的关联

肥胖是由多因素引起的一种疾病, 其主要是通过引发其他多种疾病而对机体产生损伤, 包括心血管代谢、消化、呼吸、神经等 21 种疾病密切相关, 这 21 种疾病间相互关联 (许多是双向关联), 加速肥胖相关共病的进展<sup>[2]</sup>。肥胖对血压血脂的影响机制复杂, 肥胖的发生改变了肌体的内

环境,使得机体的炎症反应更为突出,氧化应激反应也更为剧烈等,使得与血压血脂相关的蛋白及通路的表达上调或下降,影响正常的生理进程,从而产生连锁反应,促进高血压、高血脂,或其他心血管疾病的发生或恶化,见图4。

在高血压方面,肥胖发生会影响 eNOS 及脂联素等相关血管内皮调节因子,来调节血管内皮细胞合成及分泌 NO,影响平滑肌,影响血压;肥胖发生也会影响瘦素的生成,进而作用于交感神经,影响血压;另外还会通过一些氧化应激过程等来实现对血压的影响。在高血脂方面,肥胖发生时最直观的表现就是脂质增加,这就会造成正常脂质代谢受到影响,从而引起高血脂的发生,不仅如此,肥胖发生时对 TG,以及高、低密度脂蛋白等也具有不同程度的影响,这些都是影响血脂的直接指标,进而实现对血脂的调节。

二者虽然在具体通路上受到的肥胖的影响各不相同,但这些通路存在交叉点,见图4: FGF21 会通过最终影响脂联素的合成和分泌来影响血压,也可以通过最终影响 TC 的合成来影响血脂;脂联素可以通过多种通路调节血压,也可以通过影响 TG 的含量来调节血脂;以 TNF- $\alpha$  为代表的一些炎症因子也会通过不同的方式分别而影响血压与血脂。由上图可看出 FGF21、脂联素和 AMPK 可形成通路直接影响脂质代谢影响血脂,而其单独节点也可通过不同途径影响血压血脂。

因此,改善肥胖可以改善肥胖相关疾病的进展,尤其对高血压、高血脂等心脑血管疾病的早期预防与控制有着十分重要的意义<sup>[73]</sup>,不仅如此,高血压患者发生肥胖与高血脂的概率也较正常人群偏高<sup>[74]</sup>,所以一般在临床治疗过程中,建议早期高血压患者同时进行降低 TC 的治疗,同时,高 TC 患者也可能会引发自身高血压的发生<sup>[4]</sup>,高血压合并高血脂、肥胖后其心脑血管疾病的发生率和死亡率会显著提高,因此对三者共有的调节节点进行干预也许对降低心脑血管疾病的预防和治疗起到十分重要的作用。见图5。

#### 4 展望

高血压与高血脂在肥胖影响下的关联通路中,共同影响因子也许可以成为开发具有普适性的药物的方向,成为心血管疾病防治的新方向,这需要进一步深入性的实验研究。研究发现阿托伐他汀可以通过减少 LDL、TC 和三酰甘油的生成来实现降脂功能,也可以通过直接激活 eNOS 促进 NO 的合成来调节血压<sup>[75]</sup>,这也说明以作用于高血压和高血脂两者相关靶点或者共同靶点为目标开发普适性药物是可行的。另外三者还有着多种共同作用机制,肥胖、血压、血脂三者都会通过作用于 eNOS 或者 NO,造成内皮损伤,不仅如此,三者还具有一些共同的信号分子,如肥胖发生时,脂联素及其上游因子 FGF21 增多,可以降低血脂,影响血压。除此之外还有 TNF- $\alpha$ 、PGC-

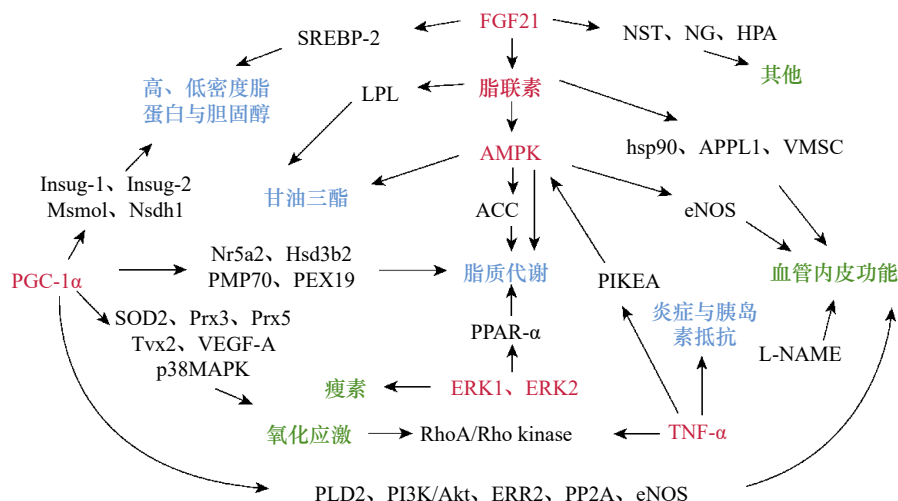


图4 肥胖条件下高血压与高血脂的共同作用节点

红色为高血压与高血脂二者的共同作用节点;蓝色为影响血脂因素,绿色为影响血压因素。

Fig. 4 Common nodes of hypertension and hyperlipidemia under obesity conditions

Red denoted common nodes of hypertension and hyperlipidemia; blue denoted factors affecting blood lipids, and green denoted factors affecting blood pressure.



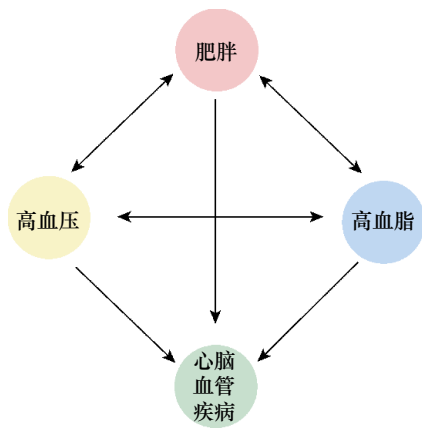


图5 肥胖与高血压、高血脂及心脑血管疾病之间的相互作用关系

箭头的方向表示影响的方向。

Fig. 5 Interaction between obesity and hypertension, hyperlipidemia and cardiovascular diseases

Direction of the arrow indicates the direction of the impact.

1 $\alpha$ 、ERK1、ERK2等(如图1蓝色部分),它们也许会为开发普适性药物提供依据。

同时,本文认为这些共同信号分子,也许是在心脑血管疾病的发生前起到了某种作用,推动了其发生,又或者是在发生后加重了并发症,这些都需要进一步验证。这些机制可能会在未来心脑血管防治药物的开发中发挥引导性作用。

## REFERENCES

- [1] COLLABORATION N R F. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants[J]. *Lancet*, 2016, 387(10026): 1377-1396.
- [2] KIVIMÄKI M, STRANDBERG T, PENTTI J, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: An observational multicohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(4): 253-263.
- [3] LYALL D M, CELIS-MORALES C, WARD J, et al. Association of body mass index with cardiometabolic disease in the UK biobank: A Mendelian randomization study[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(8): 882-889.
- [4] YIN R X, WU J Z, LIN W X, et al. The environmental and genetic evidence for the association of hyperlipidemia and hypertension[J]. *J Hypertens*, 2009, 27(2): 251-258.
- [5] MESCHIA J, BROTT T. Ischaemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 35-40.
- [6] GBD STROKE COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795-820.
- [7] WANG C, DU Z, YE N, et al. Hyperlipidemia and hypertension have synergistic interaction on ischemic stroke: Insights from a general population survey in China[J]. *BMC*

*Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 47.

- [8] PEREZ A, NALJAYAN M, SHUJA I, et al. Hypertension, obesity, and COVID-19: A collision of pandemics[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2021, 23(6): 36.
- [9] WHELTON P K, CAREY R M, ARONOW W S, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NM A/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of High blood Pressure in Adults: Executive Summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(19): 2199-2269.
- [10] LANDSBERG L, ARONNE L J, BEILIN L J, et al. Obesity-related hypertension: Pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: A position paper of the The Obesity Society and The American Society of Hypertension[J]. *Obesity(Silver Spring)*, 2013, 21(1): 8-24.
- [11] SHI J Y, LU C H. Role of perivascular adipose tissue in hypertension[J]. *J Guangxi Med Univ(广西医科大学学报)*, 2021, 38(9): 1824-1828.
- [12] DENG L H, WEN Y, ZHANG Y J, et al. Research progress on the relationship between vascular endothelial dysfunction and hypertension[J]. *Chin J Hypertens(中华高血压杂志)*, 2021, 29(10): 935-940.
- [13] CABRERA-PASTOR A, TAORO-GONZALEZ L, FELIPO V. Hyperammonemia alters glycinergic neurotransmission and modulation of the glutamate-nitric oxide-cGMP pathway by extracellular glycine in cerebellum *in vivo*[J]. *J Neurochem*, 2016, 137(4): 539-548.
- [14] MOCCIA F, NEGRI S, FARIS P, et al. Targeting the endothelial Ca<sup>2+</sup> toolkit to rescue endothelial dysfunction in obesity associated-hypertension[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(2): 240-257.
- [15] KIM H Y, LEE Y J, HAN B H, et al. Mantis ootheca induces vascular relaxation through PI3K/AKT-mediated nitric oxide-cyclic GMP-protein kinase G signaling in endothelial cells[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2017, 68(2): 215-221.
- [16] ZHAO Q B, ZHANG J F, WANG H F. PGC-1 $\alpha$  overexpression suppresses blood pressure elevation in DOCA-salt hypertensive mice[J]. *Biosci Rep*, 2015, 35(3): e00217.
- [17] CRAIGE S M, KRÖLLER-SCHÖN S, LI C Y, et al. PGC-1 $\alpha$  dictates endothelial function through regulation of eNOS expression[J]. *Sci Rep*, 2016(6): 38210.
- [18] LI J, GENG X Y, CONG X L. PGC-1 $\alpha$  ameliorates AngiotensinII-induced eNOS dysfunction in human aortic endothelial cells[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016(83): 90-97.
- [19] NELSON R K, JIANG Y P, GADBERY J, et al. Phospholipase D2 loss results in increased blood pressure via inhibition of the endothelial nitric oxide synthase pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9112.
- [20] VIRDIS A, DURANTI E, ROSSI C, et al. Tumour necrosis factor-alpha participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: Role of perivascular adipose tissue[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(13): 784-794.
- [21] MAZIDI M, REZAIE P, KENGNE A P, et al. VEGF, the

- underlying factor for metabolic syndrome; fact or fiction?[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(Suppl 1): S61-S64.
- [22] 王岩. SR-A1VEGF-B 反应轴在肥胖相关性高血压中的作用及其机制研究[D]. 南京医科大学, 2020.
- [23] OBRADOVIC M, SUDAR-MILOVANOVIC E, SOSKIC S, et al. Leptin and obesity: Role and clinical implication[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021(12): 585887.
- [24] LÖNNQVIST F, ARNER P, NORDFORS L, et al. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects[J]. *Nat Med*, 1995, 1(9): 950-953.
- [25] LU S C, AKANJI A O. Leptin, obesity, and hypertension: A review of pathogenetic mechanisms[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2020, 18(9): 399-405.
- [26] GRUBER T, PAN C C, CONTRERAS R E, et al. Obesity-associated hyperleptinemia alters the gliovascular interface of the hypothalamus to promote hypertension[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(6): 1155-1170. e10.
- [27] SHI Z G, LI B X, BROOKS V L. Role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the sympathoexcitatory effects of leptin[J]. *Hypertension*, 2015, 66(5): 1034-1041.
- [28] FAULKNER J L, BELIN DE CHANTEMÈLE E J. Sex differences in mechanisms of hypertension associated with obesity[J]. *Hypertension*, 2018, 71(1): 15-21.
- [29] DO CARMO J M, DA SILVA A A, WANG Z, et al. Role of the brain melanocortins in blood pressure regulation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(10 Pt A): 2508-2514.
- [30] BELL B B, RAHMOUNI K. Leptin as a mediator of obesity-induced hypertension[J]. *Curr Obes Rep*, 2016, 5(4): 397-404.
- [31] DO CARMO J M, DA SILVA A A, SESSUMS P O, et al. Role of Shp2 in forebrain neurons in regulating metabolic and cardiovascular functions and responses to leptin[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(6): 775-783.
- [32] HUBY A C, ANTONOVA G, GROENENDYK J, et al. Adipocyte-derived hormone leptin is a direct regulator of aldosterone secretion, which promotes endothelial dysfunction and cardiac fibrosis[J]. *Circulation*, 2015, 132(22): 2134-2145.
- [33] BELIN DE CHANTEMÈLE E J, ALI M I, MINTZ J D, et al. Increasing peripheral insulin sensitivity by protein tyrosine phosphatase 1B deletion improves control of blood pressure in obesity[J]. *Hypertension*, 2012, 60(5): 1273-1279.
- [34] YAMAUCHI T, KAMON J, WAKI H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity[J]. *Nat Med*, 2001, 7(8): 941-946.
- [35] TANG J F, YANG Y, WANG Q D, et al. Relationship between serum adiponectin concentration and adiposity[J]. *Chin J Endocrinol Metab(中华内分泌代谢杂志)*, 2003, 19(3): 166-168.
- [36] HUANG Z, XU A M, CHEUNG B M Y. The potential role of fibroblast growth factor 21 in lipid metabolism and hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(4): 28.
- [37] DEEPA S S, ZHOU L J, RYU J, et al. APPL1 mediates adiponectin-induced LKB1 cytosolic localization through the PP2A-PKCzeta signaling pathway[J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25(10): 1773-1785.
- [38] ZHAO L N, FU Z, WU J, et al. Globular adiponectin ameliorates metabolic insulin resistance via AMPK-mediated restoration of microvascular insulin responses[J]. *J Physiol*, 2015, 593(17): 4067-4079.
- [39] CHENG K K, LAM K S, WANG Y, et al. diponectin-induced endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL1 in endothelial cells. diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(10): 3218.
- [40] XIA N, LI H G. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(20): 3425-3442.
- [41] WESTON A H, EGNER I, DONG Y, et al. Stimulated release of a hyperpolarizing factor (ADHF) from mesenteric artery perivascular adipose tissue: Involvement of myocyte BKCa channels and adiponectin[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169(7): 1500-1509.
- [42] DANDONA P, GHANIM H, CHAUDHURI A, et al. Macronutrient intake induces oxidative and inflammatory stress: Potential relevance to atherosclerosis and insulin resistance[J]. *Exp Mol Med*, 2010, 42(4): 245-253.
- [43] GARCÍA-QUINTANS N, SÁNCHEZ-RAMOS C, PRIETO I, et al. Oxidative stress induces loss of pericyte coverage and vascular instability in PGC-1 $\alpha$ -deficient mice[J]. *Angiogenesis*, 2016, 19(2): 217-228.
- [44] ZHANG Q Q, QIN H. Research progress on regulation of PGC-1 $\alpha$  in obesity-related metabolic diseases[J]. *Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报)*, 2021, 37(6): 741-745.
- [45] DA COSTA R M, FAIS R S, DECHANDT C R P, et al. Increased mitochondrial ROS generation mediates the loss of the anti-contractile effects of perivascular adipose tissue in high-fat diet obese mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(20): 3527-3541.
- [46] CHAN S H, WU C A, WU K L, et al. Transcriptional upregulation of mitochondrial uncoupling protein 2 protects against oxidative stress-associated neurogenic hypertension[J]. *Circ Res*, 2009, 105(9): 886-896.
- [47] HE J L, ZHAO M, XIA J J, et al. FGF21 ameliorates the neurocontrol of blood pressure in the high fructose-drinking rats[J]. *Sci Rep*, 2016(6): 29582.
- [48] LIANG Q N, ZHONG L, ZHANG J L, et al. FGF21 maintains glucose homeostasis by mediating the cross talk between liver and brain during prolonged fasting[J]. *Diabetes*, 2014, 63(12): 4064-4075.
- [49] WANG Y, SHOEMAKER R, THATCHER S E, et al. Administration of 17 $\beta$ -estradiol to ovariectomized obese female mice reverses obesity-hypertension through an ACE2-dependent mechanism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308(12): E1066-E1075.
- [50] LI D, DONG K X, LIU Y H, et al. Research progress on lipid-lowering components and lipid-lowering mechanism of lipid-lowering traditional Chinese medicine[J]. *Jiangxi Med J(江西医药)*, 2020, 55(11): 1736-1740.
- [51] CHEN J, WU R Y, CHEN Y, et al. Effects and mechanism of bisdemethoxycurcumin on glucose and lipid metabolism in obese mice[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2022, 39(6): 751-756.

- [52] CHEN G Z, XU R F, ZHANG S S, et al. CYP2J2 overexpression attenuates nonalcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308(2): E97-E110.
- [53] HUANG X T, YANG J X, WANG Z, et al. Activation of N-methyl-D-aspartate receptor regulates insulin sensitivity and lipid metabolism[J]. *Theranostics*, 2021, 11(5): 2247-2262.
- [54] ZHANG C, HUANG Z G, JING H R, et al. SAK-HV triggered a short-period lipid-lowering biotherapy based on the energy model of liver proliferation via a novel pathway[J]. *Theranostics*, 2017, 7(6): 1749-1769.
- [55] HARRIS R A, JOSHI M, JEOUNG N H, et al. Overview of the molecular and biochemical basis of branched-chain amino acid catabolism[J]. *J Nutr*, 2005, 135(6 Suppl): 1527S-1530S.
- [56] ZHANG F Y, ZHAO S H, YAN W J, et al. Branched chain amino acids cause liver injury in obese/diabetic mice by promoting adipocyte lipolysis and inhibiting hepatic autophagy[J]. *EBioMedicine*, 2016(13): 157-167.
- [57] VICKERS K C, SHOUCRI B M, LEVIN M G, et al. microRNA-27b is a regulatory hub in lipid metabolism and is altered in dyslipidemia[J]. *Hepatology*, 2013, 57(2): 533-542.
- [58] HSU C C, LAI C Y, LIN C Y, et al. microRNA-27b depletion enhances endotrophic and intravascular lipid accumulation and induces adipocyte hyperplasia in zebrafish[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 19(1): 93.
- [59] WANG X D, ZHENG Y S, MA Y, et al. Lipid metabolism disorder induced by up-regulation of miR-125b and miR-144 following  $\beta$ -diketone antibiotic exposure to *F<sub>0</sub>*-zebrafish (*Danio rerio*)[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018(164): 243-252.
- [60] TSE M C L, HERLEA-PANA O, BROBST D, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  promotes phosphoinositide 3-kinase enhancer A and AMP-activated protein kinase interaction to suppress lipid oxidation in skeletal muscle[J]. *Diabetes*, 2017, 66(7): 1858-1870.
- [61] GUO A, LI K, TIAN H C, et al. FGF19 protects skeletal muscle against obesity-induced muscle atrophy, metabolic derangement and abnormal irisin levels via the AMPK/SIRT-1/PGC- $\alpha$  pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(7): 3585-3600.
- [62] XIANG R, FAN L L, HUANG H, et al. Increased reticulon 3 (RTN<sub>3</sub>) leads to obesity and hypertriglyceridemia by interacting with heat shock protein family A (Hsp70) member 5 (HSPA5)[J]. *Circulation*, 2018, 138(17): 1828-1838.
- [63] KHOOND R, TAHER J, BAKER C, et al. GLP-1 elicits an intrinsic gut-liver metabolic signal to ameliorate diet-induced VLDL overproduction and insulin resistance[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(12): 2252-2259.
- [64] TAJIMA-SHIRASAKI N, ISHII K A, TAKAYAMA H, et al. Eicosapentaenoic acid down-regulates expression of the selenoprotein P gene by inhibiting SREBP-1c protein independently of the AMP-activated protein kinase pathway in H4IIEC3 hepatocytes[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(26): 10791-10800.
- [65] WANG S J, LI X J, GUO H L, et al. Emodin alleviates hepatic steatosis by inhibiting sterol regulatory element binding protein 1 activity by way of the calcium/calmodulin-dependent kinase kinase-AMP-activated protein kinase-mechanistic target of rapamycin-p70 ribosomal S6 kinase signaling pathway[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(7): 683-701.
- [66] QIAO L P, ZOU C H, VAN DER WESTHUYZEN D R, et al. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism[J]. *Diabetes*, 2008, 57(7): 1824-1833.
- [67] FAN Q Y, YIN X, RABABA'H A, et al. Absence of gravin-mediated signaling inhibits development of high-fat diet-induced hyperlipidemia and atherosclerosis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(4): H793-H810.
- [68] HORTON J D, COHEN J C, HOBBS H H. Molecular biology of PCSK9: Its role in LDL metabolism[J]. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32(2): 71-77.
- [69] VEKIC J, ZELJKOVIC A, STEFANOVIC A, et al. Obesity and dyslipidemia[J]. *Metabolism*, 2019(92): 71-81.
- [70] REESKAMP L F, MILLAR J S, WU L Y, et al. ANGPTL3 inhibition with evinacumab results in faster clearance of IDL and LDL apoB in patients with homozygous familial hypercholesterolemia-brief report[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(5): 1753-1759.
- [71] BIAN Y P, LIU J H. Research progress on lipid-derived exosomes and obesity-induced metabolic inflammation[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2021, 38(8): 1008-1011.
- [72] HE G Z, GU J W, WANG H W, et al. Nr2e1 deficiency aggravates insulin resistance and chronic inflammation of visceral adipose tissues in a diet-induced obese mice model[J]. *Life Sci*, 2021(278): 119562.
- [73] MI G L, WANG C Y, TAO L, et al. Investigation and analysis on the relationship between excessive body mass index and hypertension, hyperlipidemia and hyperglycemia[J]. *Hebei Med J(河北医药)*, 2015, 37(5): 681-683.
- [74] ZHU Z K. Correlation evaluation of hypertension with obesity, hyperlipidemia and hyperglycemia[J]. *Health Way(健康之路)*, 2017, 16(10): 94.
- [75] SHEN Z H. Effect of atorvastatin on vascular endothelial function of patients with hypertension and hyperlipidemia[J]. *World Latest Med Inf(世界最新医学信息文摘)*, 2015, 15(81): 7-9.

收稿日期: 2023-01-20  
(本文责编: 曹粤锋)