

肥胖

心血管系统疾病

主编 朱智明 宾建平
高 方 吴宏超

北京医科大学出版社

2

M

肥胖与心血管系统疾病

主编 朱智明 宾建平

高方 吴宏超

审阅 石湘芸 丁青艾

北京医科大学出版社

(京)新登字 147 号

FEIPANG YU XINXUEGUAN XITONG JIBING

图书在版编目(CIP)数据

肥胖与心血管系统疾病/朱智明等主编. —北京:北京
医科大学出版社,1999.6

ISBN 7-81034-963-5

I. 肥… II. 朱… III. 肥胖-关系-心脏血管疾病 IV. R
54

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 16899 号

北京医科大学出版社出版发行

(100083 北京学院路 38 号 北京医科大学院内)

责任编辑:冯晓燕 丁丽华

责任校对:王怀玲

责任印制:张京生

北京医科大学印刷厂印刷 新华书店经销

* * *

开本:850×1168 1/32 印张:6.75 字数:173 千字

1999 年 6 月第 1 版 1999 年 6 月北京第 1 次印刷 印数:1-4000 册

定价:15.50 元

主要编写人员

(以章节先后为序)

朱智明	北京海军总医院心内科	主治医师	(医学硕士)
高方	广州南方医院内分泌科	主治医师	(医学硕士)
宾建平	广州南方医院心内科	主治医师	(医学博士)
吴宏超	广州珠江医院心内科	主治医师	(医学博士)

协助或指导编写和参加工作人员

(以姓氏笔画为序)

王浩	王丽华	石湘芸	陆洁	李立平	苏海明
周国中	赵云涛	高连如	揭荣荣	穆洪霞	瞿文生

献给教育和培养我们的老师

当我们还是十六七岁的时候,我们同时迈进了第一军医大学的门坎,开始了对医学的求索之路,走上生命之旅。我们期待,我们欢笑。5年的大学生活,我们是同学、同窗、又是战友。有数不清的老师给我们知识,给我们关怀和照顾。我们自己情同手足,亲如兄弟。5年的轰轰烈烈之后又走向了天南地北。我们有的攻读了硕士,有的攻读了博士,有的还到国外进一步学习。把老师给予我们的知识,奉献给人民,奉献给社会,奉献给祖国。这本小册子是我们友谊的纪念,也是我们进一步在心血管领域合作的一个新起点。同时谨敬献给长期以来支持和帮助过我们工作的同事和朋友,献给教育和培养我们的老师。

朱智明 宾建明 高 方 吴宏超

1998年春天于北京、广州和美国弗吉尼亚州

序

肥胖是当今常见的营养失衡性疾病,它与高血压病、冠心病、高脂血症、Ⅱ型糖尿病及某些癌症的高发率有关并成为全球重要的公共健康问题。肥胖本身不仅是心血管疾病的独立危险因素,而且还加剧心血管疾病的发展并影响心血管疾病的预后。但是肥胖的发病机制尚未完全阐明。1994年Zhang等人首先克隆出了人的肥胖基因,进而发现了肥胖基因编码的mRNA表达产物——肥胖蛋白。为揭示肥胖的发生与发展提供了新的途径与思路;也为揭示肥胖与心血管疾病之间的关系打开了大门。本书由从事心血管疾病和内分泌疾病临床和基础研究工作的4位年轻医师主要编写,他们收集了近年来国内外有关肥胖与心血管疾病相关的研究文献,并结合自己的临床与实验工作,主要阐述了肥胖与心脏结构、功能,肥胖与冠心病,肥胖与高血压病之间的联系。对我国临床与实验研究工作有一定的指导意义,并为从事肥胖与心血管疾病研究工作的同道们提供了一份宝贵和有价值的参考材料。

刘伊丽

1998年于广州

前言

肥胖已成为危害人类健康的重要疾病之一,它与许多疾病的发生与发展有关。尤其与心血管系统疾病有着非常密切的关系。研究肥胖与心血管系统之间的关系一直是医学界的一个热门课题;由于肥胖的发病机理一直未阐明,所以肥胖与心血管系统疾病之间的联系也是未知数。1994年Zhang等人首先克隆出了人的肥胖基因,进而发现了肥胖基因编码的mRNA表达产物——肥胖蛋白。为揭示肥胖的发生与发展提供了新的途径与思路;也为揭示肥胖与心血管疾病之间的关系打开大门。已有学者从研究肥胖蛋白着手,探讨肥胖与心血管系统疾病之间的关系,研究发现循环中的肥胖蛋白与交感神经之间有着密切的联系,与血压也有着明显的关系,与肾脏功能也有关,同时影响着血压。我们发现肥胖蛋白与血脂也有密切的关系,是否与冠心病、心脏结构有关还有待于进一步的研究。肥胖蛋白在肥胖与心血管系统疾病之间充当何种角色还仍然不清楚。我们总结了国内外的一些文献,编写成这本书,希望能为我国在肥胖与心血管系统疾病研究方面提供一些资料,希望能得到广大读者和同行们的批评与指教。

由于我们研究水平的粗浅、编写经验的不足和组织能力的限制,肯定会有这样或那样的错误,我们殷切希望国内同行不吝赐教。本书在编写出版过程中得到朱长根的帮助,谨在此表示衷心的感谢。

朱智明 宾建平 高方 吴宏超

1998年春天于北京、广州和美国弗吉尼亚州

目录

1 肥胖症	(1)
1.1 体脂测定方法	(1)
1.2 肥胖症的分类	(2)
1.3 肥胖的病因及发病机理	(6)
1.4 肥胖致心血管系症群	(9)
1.5 肥胖的治疗	(11)
2 肥胖基因的表达及其表达产物	(15)
2.1 概述	(15)
2.2 ob mRNA	(16)
2.3 肥胖蛋白	(21)
3 肥胖及其代谢	(29)
3.1 脂类的代谢、生理	(29)
3.2 糖的代谢	(32)
3.3 蛋白质代谢	(34)
3.4 肥胖症及正常人的代谢差异	(35)
3.5 肥胖与糖尿病	(42)
4 肥胖与心脏结构及功能	(48)
4.1 肥胖患者心脏结构及功能改变的病理生理顺序	(48)
4.2 肥胖与心脏结构	(49)
4.3 肥胖与心脏功能	(59)
4.4 减肥对心脏结构与功能的影响	(76)
5 肥胖与高血压	(83)
5.1 肥胖与高血压的关系	(83)

5.2 肥胖伴高血压的病理及病理生理变化	(87)
5.3 减肥对肥胖伴高血压患者血压及其病理生理变化的影响	(102)
5.4 肥胖引起高血压的发病机制	(113)
6 肥胖与冠心病	(127)
6.1 肥胖与冠心病危险因素	(127)
6.2 肥胖与冠心病	(131)
6.3 肥胖与冠状动脉旁路手术	(136)
6.4 肥胖与冠状动脉旁路手术并发症	(137)
6.5 心脏康复和运动锻炼对肥胖冠心病患者的影响	(138)
7 综述与研究	(143)
肥胖与高血压(国内研究进展)	(143)
肾脏功能异常与肥胖型高血压的因果关系	(151)
体重指数与血脂水平	(159)
正常血压及高血压肥胖患者心脏结构、血脂、血糖及肝肾功能 的观察	(164)
左心声学造影改善肥胖患者心内膜的辨认	(172)
人血浆肥胖蛋白的放射免疫分析	(179)
肥胖蛋白的小鼠组织分布及特征	(183)
肥胖蛋白在肥胖病发病学上的意义	(187)
肥胖患者血浆肥胖蛋白含量的测定	(191)
肥胖蛋白、肥胖与血脂、血糖、内科疾病	(196)
附:部分英文缩略词表	(203)

1 肥胖症

肥胖是最常见的营养失衡性疾病,由于肥胖常诱发合并高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血脂症、胆囊炎、胆石症、糖尿病、肺功能不全以及某些癌症,而成为全球普遍关注的公共健康问题。肥胖并削弱机体抵抗力,增加死亡率。对于肥胖的研究亦成为医学界的热点之一。

当进食热量多于人体消耗量而以脂肪形式储存于体内,使体重超过标准体重 20%者称肥胖症,超过 10%者称超重。肥胖又可分为轻、中、重三种程度,分别是:轻度肥胖为 20%~30%,中度肥胖为 30%~50%,重度肥胖为 >50%。也可用肥胖度来评价,肥胖度 = $\frac{\text{实测体重} - \text{相应身高的标准体重}}{\text{相应身高的标准体重}} \times 100\%$ 。有学者认为肥胖与体重过重是有区别的。体重过重可分为两种情况:一是体内瘦体块过重,而体脂量并不过多,这种情况实际并不是肥胖,而是肌肉发达;另一种情况是体脂过量即肥胖。所以肥胖与否不能仅仅根据体重来判断,而应根据体脂来判断。

1.1 体脂测定方法

1.1.1 体密度测定法

1.1.1.1 计算公式

$$\text{脂肪}\% = \left(\frac{4.95}{\text{体密度}} - 4.5 \right) \times 100$$

$$\text{体密度}(\text{g/ml}) = \frac{\text{空气中体重}(\text{kg}) \times \text{水密度}(\text{g/ml})}{\text{空气中体重}(\text{kg}) - \text{完全浸浴在水中时体重}(\text{kg})}$$

1.1.1.2 判定标准

男性成人 >15% 女性 >25% 为肥胖

1.1.2 身高(H)体重(W)计算法

1.1.2.1 体脂测定

公式

体脂(kg) = 体重(kg) - 瘦体块重(LBM)(kg)

$$\text{男性 LBM(kg)} = \frac{0.297W(\text{kg}) + 19.5H(\text{m}) - 14.013}{0.72}$$

$$\text{女性 LBM(kg)} = \frac{0.184W(\text{kg}) + 34.5H(\text{m}) - 35.270}{0.72}$$

$$\text{体脂}\% = \frac{\text{体脂(kg)}}{\text{体重(kg)}}$$

判定标准同 1.1.1.2

1.1.2.2 体质指数或体重指数(BMI)

公式 BMI = 体重(kg) / [身高(m)]²

判定标准 世界卫生组织及美英标准: BMI 男 >27, 女性 >25。

另外有学者认为 BMI >24 为超重, >26 为肥胖, 亦有人认为不论性别 BMI >24 即为肥胖症。

1.1.2.3 标准体重

公式 标准体重(kg) = [身高(cm) - 100] × 0.9

判断标准 实际体重超过标准体重 20% 即可诊断肥胖症。

1.1.3 总体水测定法

一般认为脂肪组织不含水, 而瘦体块含 72% 的水分, 所以根据总体水量即可算出瘦体的重量:

$$\text{LBM(kg)} = \text{总体水(L)} \div 0.72$$

体脂量 = 总体重(kg) - LBM(kg)

$$\text{总体水(ml)} = \frac{\text{注射}^3\text{H}_2\text{O 浓度(cpm/ml)} \times \text{注射量}}{\text{血样本中}^3\text{H}_2\text{O 浓度(cpm/ml)}}$$

1.1.4 皮肤皱襞测定法

1.1.4.1 测定方法 用拇指及食指捏起皮肤皱襞, 注意不要把

肌肉捏起,然后用卡钳尽可能靠近拇食二指处(约距离 1.27cm),卡钳夹住皮肤皱襞 2~3s 后,读出指针 mm 数,每个部位重测 2 次,2 次读数误差不得 >0.05 。

常选用测量部位:左上臂肱三头肌肌腹后缘部位,其次为肩胛下角下方,左腹壁脐旁 5cm。

1.1.4.2 正常值

表 1-1 正常人肱三头肌皮肤皱襞厚度上限值(mm)

年龄 (岁)	上限值		年龄 (岁)	上限值		年龄 (岁)	上限值	
	男	女		男	女		男	女
初生~	10	10	9~	13	18	21~	17	28
3个月	11	11	10~	15	19	22~	18	28
6个月	14	14	11~	17	20	23~	18	28
9个月	15	15	12~	18	21	24~	19	28
1~	15	16	13~	18	21	25~	20	29
2~	14	15	14~	17	21	26~	20	29
3~	13	14.5	15~	15	23	27~	21	29
4~	12.5	14	16~	14.5	24	28~	22	29
5~	12	14	17~	15	24	29~	22	29
6~	12	14	18~	16	25	30~	23	30
7~	12	15	19~	17	27			
8~	12.5	16	20~	17	28			

表 1-2 肩胛下角下部皮肤皱襞厚度平均值(正常)

年龄 (岁)	皮肤皱襞厚度 (mm)		年龄 (岁)	皮肤皱襞厚度 (mm)	
	男	女		男	女
0	6.5	7	41	16.3	17.0
6	5.5	7	46	17.3	20.8
11	7.5	9	51	17.3	21.0
16	9	12	56	18.8	22.5
21	12.1	13.2	61	16.8	22.4
26	12.4	13.2	66	14.5	20.9
31	15.1	13.6	71	14.3	22.6
36	15.7	16.9	76~80	14.8	21.6

若以男性体脂>15%，女性体脂>25%为肥胖，计算时可参阅下表。

表 1-3 肩胛下角皮肤皱襞厚度(mm)与体脂间的相应值

皮肤皱襞厚度 (mm)	体脂 (%)	皮肤皱襞厚度 (%)	体脂 (%)
0	4.5	16	23.0
1	5.6	17	24.1
2	6.8	18	25.3
3	7.9	19	26.4
4	9.1	20	27.6
5	10.2	21	28.7
6	11.4	22	29.9
7	12.0	23	31.0
8	13.7	24	32.2
9	14.9	25	33.3
10	16.0	30	39.1
11	17.2	35	44.9
12	18.3	40	50.7
13	19.5	45	56.4
14	20.6	50	62.2
15	21.8		

1.1.5 其它测定方法

1.1.5.1 X线测定法 因为脂肪密度比肌肉或其它组织密度小，较易透光。因此可用于测定皮下脂肪厚度。

1.1.5.2 超声波测定法 有学者认为应用超声波测定法可真实地反映皮下脂肪的厚度。

1.1.5.3 CT测定法 以脐为水平CT检查确定内脏脂肪面积/皮下脂肪面积比值(V/S)为指标 V/S>0.4 为内脏型肥胖，V/S<0.40 为皮下型肥胖。

1.1.5.4 锥削指数 (conicity index) 又称 C 指数。

$$C \text{ 指数} = \frac{\text{腹围}}{[0.109 \frac{\text{体重(kg)}}{\text{身高(m)}}]}$$

C 指数的四分位数: 0.74~1.09; 1.10~; 1.16~; 1.22~1.50。

1.1.5.5 腰围/臀围(WHR) 男性 $WHR > 0.92$, 女性 $WHR > 0.81$ 为向心性肥胖; 男性 $WHR < 0.92$, 女性 $WHR < 0.81$ 为周围型肥胖。

1.1.6 总结

测定体脂的方法很多, 有学者认为以皮肤皱襞法较为可靠, 实用, 值得不断总结、提高。在我们查阅的大约 100 篇有关研究肥胖的文献中以身体质量指数应用最多, 其次为皮肤皱襞法, 再次为标准体重。我们还总结了 104 例肥胖患者及非肥胖正常人, 按超出标准体重 20% 即可诊断为肥胖症为标准, 诊断肥胖症 49 例。BMI ≥ 24 为标准诊断肥胖症 67 例, BMI ≥ 25 为标准诊断肥胖症 54 例, BMI ≥ 27 为标准诊断肥胖症 34 例, 经统计学分析显示 BMI ≥ 24 及 BMI ≥ 27 与前者有显著性差异, 而 BMI ≥ 25 与前者比较无显著性差异, 从而说明以 BMI ≥ 25 为标准诊断肥胖症与按超出标准体重 20% 为标准诊断肥胖症相符。而谢自敬等研究认为 BMI > 25 及 BMI > 27 时的代谢改变与 BMI > 24 时完全相同, 并没有因 BMI > 25 及 BMI > 27 发生新的代谢紊乱。因此, 被许多作者广泛采用的 BMI > 25 的指标及 WHO 推荐的 BMI > 27 似乎并没有比 BMI > 24 更具特征, 从 BMI 伴随的代谢改变可明显看出 BMI > 24 为诊断肥胖的最佳临界点; 而 BMI > 25 及 BMI > 27 与 BMI > 24 并无太大不同, 因此他们提出肥胖的诊断标准以 BMI > 24 为好。

1.2 肥胖症的分类

1.2.1 单纯性肥胖症

无明显内分泌、代谢病病因可寻者称单纯性肥胖症。根据得病年龄及脂肪组织病理又可分为 2 型。

1.2.1.1 体质性肥胖症(幼年起病型肥胖症) 特点:(1)有肥胖家族史;(2)自幼肥胖,一般从出生后半岁左右起由于营养过度而

肥胖直至成年；(3)呈全身性分布，脂肪细胞呈增生肥大；(4)限制饮食及加强运动疗效差，对胰岛素较不敏感。

1.2.1.2 获得性肥胖症(成年起病型肥胖症) 特点：(1)起病于20~25岁，由于营养过度及遗传因素而肥胖；(2)以四肢肥胖为主，脂肪细胞单纯肥大而无增生；(3)饮食控制和运动的疗效较好，胰岛素的敏感性经治疗可恢复正常。

1.2.2 继发性肥胖症

继发于神经—内分泌—代谢紊乱基础上的肥胖症有下列：

1.2.2.1 下丘脑病 多种原因引起的下丘脑综合征包括炎症、创伤、脑出血、肿瘤、肉芽肿等均可引起肥胖症。

1.2.2.2 垂体病 见于轻型垂体前叶功能减退症、垂体瘤、空蝶鞍综合征。

1.2.2.3 胰岛素病 由于胰岛素分泌过多、脂肪合成旺盛。(1)胰 β -细胞瘤(胰岛素瘤)；(2)糖尿病Ⅱ型；(3)功能性自发性低血糖症。

1.2.2.4 甲状腺功能减退症 原发性及下丘脑—垂体性者均较胖，可能由于代谢率低下，脂肪动员相对较少，且伴有粘液性水肿。

1.2.2.5 肾上腺皮质功能亢进症 主要为皮质醇增多症，表现为向心性肥胖。

1.2.2.6 性腺功能减退症及其它 (1)女性绝经期及少数多囊卵巢综合征；(2)男性无睾或类无睾综合征；(3)比蒙德综合征(Binmond's Syndrome)；(4)德尔肯病(Dercum's Disease)；(5)比德-巴丹特综合征(Biedl-Bardet Syndrome)；(6)皮克魏金综合征(Pick-Wickian Syndrome)；(7)钠水潴留性肥胖症。

1.3 肥胖的病因及发病机理

1.3.1 概述脂肪合成增加是肥胖的物质基础

如果每日进食热卡超过消耗所需的能量时,即食物摄入和能量消耗间的平衡受到破坏,剩余热量一部分以肝、肌糖原的形式储藏外,其余全部转化为脂肪,机体脂肪组织的量增多,从而导致肥胖。一般认为肥胖是由遗传因素与环境因素相互作用的结果,单纯性肥胖者多有家族史,往往父母肥胖,患者弟兄辈及其本人也自幼肥胖。

1.3.2 传统理论

以往的研究表明肥胖是通过生理性变化调节的 肥胖的生理调节是能量平衡即食物摄入和能量消耗间的平衡,并认为调节食物摄入的中枢位于下丘脑腹外侧核,为食饵中枢(亦称嗜食中枢),兴奋时食欲旺盛,阻断时则厌食拒食,而下丘脑腹内侧核为饱食中枢(又称厌食中枢),兴奋时有饱感而拒食,阻断时则食欲大增;二者相互调节,相互制约,生理条件下处于动态平衡,使食欲调节于正常范围而维持正常体重。但传入下丘脑的信号物质一直不清楚。目前有三种可能的解释:(1)脂肪淤积理论认为中枢神经系统调节体内脂肪贮存量,可能通过血液循环中某种脂肪代谢产物与下丘脑相互作用控制能量平衡。(2)糖淤积理论认为血浆葡萄糖水平是调节能量储存的关键信号。(3)温度理论认为体温是中枢神经系统控制食物摄入的主要传入信号。脂肪淤积理论由于迄今尚未识别出来自脂肪的信号,未能得到确认。而糖淤积理论以及温度理论都不能合理解释体内能量平衡调节的确切机制。1978年 Coleman 等人在 C57BL/Ks ob/ob 突变的肥胖小鼠和正常的野生型小鼠之间进行交叉循环灌流,肥胖小鼠体重下降和饮食减少,表明肥胖小鼠缺乏一种血源性因子,这一因子具有调节营养的摄入和代谢作用,同时提出了肥胖基因(obese gene, ob)与这一血源性因子的产生有关的假设。

1.3.3 肥胖基因与肥胖蛋白

虽然有学者认为影响体重的因素包括环境的、人体的、温度、人的活动量、情绪状态等。综合考虑各种因素,肥胖基因的作用占 80% 以上。1990年 Friedman 等人描述了具有 5 个单基因突变的小鼠可

导致肥胖表型,及在美国纽约洛克菲勒大学的杰弗里·弗雷曼教授的实验室里,张一影等人克隆出了 ob 基因后,才发现 ob 基因表达产物——肥胖蛋白(obese protein,OP),也有称其为“瘦素”、“莱普停”(Leptin),具有调节体重和代谢的激素样作用,并认为 OP 是控制体重的主要循环因子。与肥胖有关的基因还有 db 基因,此基因同样重要,发生突变失活后会造成同样的肥胖症状,目前认为 db 基因的表达产物为 OP 的受体,接受 OP 传来的信息,主要分布在下丘脑及大脑其它部位。而且常伴随有糖尿病。另外在遗传性高胰岛素肥胖 Zucker 大鼠和糖尿病肥胖 Wistar 大鼠的 fa 基因也与肥胖有关。此外,可编码与脂肪合成或分解代谢有关成分的基因如脂蛋白脂酶、性激素、生长因子及膜传递物质的相关基因也与肥胖有关,但这些相关基因的改变并不足以产生肥胖表型的主要缺陷。

肥胖基因(ob)的突变导致肥胖表型,张一影等人在先天性肥胖的 C57 BL/bJ ob/ob 小鼠第 6 染色体近端的小眼基因和 Wowed-1 基因丛中发现了肥胖基因突变,并进一步发现肥胖动物血循环中明显缺乏 ob 基因的成熟表达产物,ob 基因突变使作为表型的蛋白质 OP 丧失活性。Bray 等人认为 ob 基因突变也受体内激素和代谢变化的影响,这些变化包括热调节、生育过程和性腺、肾上腺、甲状腺等组织器官功能异常。同时 ob 基因的表达也影响和改变身体的这些变化。

肥胖基因表达产物 OP 是由肥胖基因(ob)编码的脂肪组织 mRNA 表达的蛋白质,OP 的生物学效应目前尚未完全阐明,除具有激素样作用调节体内脂肪贮存量,同时具有分泌蛋白的特性,从脂肪组织中分泌到血液中,通过血脑屏障作用于下丘脑腹外侧核上的受体把信号传入,抑制食物摄入和调节能量消耗,起到抗肥胖的作用,而肥胖小鼠由于基因突变不能产生成熟的 OP,致使肥胖动物体内缺乏 OP,我国肥胖成人及肥胖小儿血浆中 OP 水平均显著低于正常成人,因此目前认为肥胖发生机理可能是:肥胖基因突变,肥胖基因表