

本文引用:余仁强,周勤,马路一. 儿童肥胖与心血管疾病危险因素的关系研究进展[J]. 新乡医学院学报,2016,33(1): 78-80. DOI:10.7683/xyxyxb.2016.01.023.

【综述】

## 儿童肥胖与心血管疾病危险因素的关系研究进展

余仁强<sup>1</sup>, 周勤<sup>1</sup>, 马路一<sup>2</sup>

(1. 南京医科大学附属无锡妇幼保健院新生儿科, 江苏 无锡 214002; 2. 大连医科大学附属第一医院儿科, 辽宁 大连 116011)

**摘要:** 儿童肥胖是遗传、环境、内分泌等因素相互作用导致的一种慢性营养障碍性疾病。肥胖相关的血脂异常、高血压、高血糖与胰岛素抵抗等是心血管疾病的危险因素。本文就近年有关儿童肥胖与心血管疾病危险因素的关系进行综述。

**关键词:** 肥胖; 心血管疾病; 危险因素; 儿童

**中图分类号:** R723.14 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)01-0078-03

儿童肥胖是遗传、环境、内分泌等因素相互作用导致的一种慢性营养障碍性疾病。目前, 儿童肥胖已成为全球性的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。尽管过去 10 a 儿童肥胖患病率已趋于平稳, 但比率仍然极高<sup>[2]</sup>。儿童肥胖不仅可导致自卑、自杀等社会、心理问题, 而且可增加成年期动脉粥样硬化性心脑血管疾病的发病率<sup>[3,4]</sup>。儿童肥胖与多种心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的危险因素密切相关, 如高脂血症、高血压、高血糖、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 等。本文就近年有关儿童肥胖与 CVD 危险因素的关系进行综述。

### 1 儿童肥胖与 CVD 危险因素的关系

**1.1 肥胖与血脂异常** 儿童肥胖增加血脂异常的风险。研究显示, 50.4% 的儿童超重和肥胖患者伴有血脂异常, 其中高三酰甘油血症、低高密度脂蛋白、高非高密度脂蛋白、高胆固醇血症和高低密度脂蛋白血症的发生率分别为 31.9%、29.7%、15.8%、11.9% 和 11.7%<sup>[5]</sup>。目前, 鲜有肥胖相关血脂异常机制的研究。2009 年一项纳入 261 个家庭 1 644 名北欧人群受试者的研究显示, 游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 水解酶基因遗传变异增加患者外周血三酰甘油水平, 降低高密度脂蛋白水平, 导致肥胖相关

血脂异常的发生, 但是这种遗传变异是通过增加脂质的生物合成还是减少脂蛋白的降解发挥作用尚不清楚<sup>[6]</sup>。

**1.2 肥胖与高血压** 研究显示, 肥胖儿童高血压发病率远远高于非肥胖儿童, 且肥胖本身可导致高血压<sup>[7]</sup>。一项包括 4 609 名学龄儿童的横断面调查显示, 肥胖的发生率为 7.6%, 其中 39.7% 伴有血压升高<sup>[8]</sup>。目前, 肥胖性高血压的发病机制尚不清楚, 其可能机制为: (1) 肥胖相关的高胰岛素血症和 IR 导致肾交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 过度激活, 血管收缩, 肾血流量减少, 进而激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 导致水、钠潴留, 血压升高<sup>[9]</sup>; (2) 肥胖时大量增多的腹部脂肪组织, 尤其是肾脏脂肪组织使肾实质受压, 激活 SNS 而使血压升高<sup>[9]</sup>; (3) 脂肪组织分泌的瘦素增多, 激活 SNS 导致血压升高<sup>[10]</sup>; (4) 肥胖产生的促炎性细胞因子和氧化应激引起血管内皮功能障碍, 导致血管顺应性降低, 血压升高<sup>[11]</sup>。

**1.3 肥胖与高血糖** 儿童肥胖与成人肥胖常常伴有不同水平的空腹血糖升高。一项近年的调查研究显示, 根据国际糖尿病联盟的诊断标准, 瑞典儿童肥胖患者空腹血糖受损的发生率为 5.7%, 而这一比例在德国高达 17.1%<sup>[12]</sup>。肥胖导致血糖升高的可能机制为: (1) 肥胖时肥大的脂肪细胞通过分泌 FFA, 影响肌肉等外周组织对葡萄糖的摄取<sup>[13]</sup>; (2) 肝脏糖脂代谢产生大量乙酰辅酶 A, 为肝脏糖异生提供原料; (3) 血浆中增多的 FFA 可导致胰岛  $\beta$  细胞的损伤, 抑制胰岛素的分泌<sup>[13]</sup>; (4) 肥胖导致 IR, 使胰岛素靶器官, 如肝脏、骨骼肌等对胰岛素敏感性降低<sup>[14]</sup>。而循环血葡萄糖水平的增加又促进脂质生产反应, 导致机体脂肪组织的堆积。

DOI: 10.7683/xyxyxb.2016.01.023

收稿日期: 2015-08-05

基金项目: 江苏省妇幼保健重点学科重点建设项目资助 (编号: FXK 201213)。

作者简介: 余仁强 (1986-), 男, 陕西汉中, 硕士, 住院医师, 研究方向: 儿童肥胖相关心血管疾病危险因素的早期干预及新生儿营养和感染免疫。

通信作者: 周勤 (1967-), 女, 江苏宜兴人, 硕士, 主任医师, 研究方向: 新生儿疾病的诊治及儿童保健; E-mail: zhouqin0546@163.com。

**1.4 肥胖与 IR** 研究显示,7.5% ~ 12.5% 的儿童青少年肥胖患者伴有 IR<sup>[15]</sup>。肥胖导致 IR 的病理生理机制极其复杂,与改变能量平衡、脂质代谢和胰岛素受体信号通路有关:(1)脂肪组织脂肪细胞肥大和巨噬细胞浸润,导致肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白-1、白细胞介素-6 等促炎性细胞因子分泌增加,脂联素等抗炎性细胞因子分泌减少,抑制胰岛素信号通路<sup>[16]</sup>;(2)抑制肝脏腺苷酸活化的蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK),促进糖异生及胆固醇、脂肪酸合成,抑制脂肪酸氧化;抑制骨骼肌和白色脂肪组织 AMPK,并抑制葡萄糖的摄取和利用<sup>[17]</sup>;(3)刺激肠道产脂多糖细菌菌株的生长,抑制双歧杆菌等有益菌的增殖,导致血浆脂多糖水平升高,激活 CD14/Toll 样受体 4 复合体,经代谢性内毒素血症途径导致 IR<sup>[18]</sup>。

**1.5 肥胖与代谢综合征 (metabolic syndrome, MS)** MS 是由肥胖、高血糖、高血压及血脂异常等集结发病的一组临床症候群,是心脑血管疾病的共同病理基础和早期阶段<sup>[19]</sup>,是一组心血管疾病危险因素。肥胖是 MS 的始动因素,肥胖时机体通过错综复杂的机制导致高血糖、高血压、IR 及血脂异常等。肥胖儿童 MS 的检出率为 33% ~ 50%<sup>[19]</sup>。

## 2 儿童肥胖引发机体病理生理变化导致的 CVD 风险

**2.1 维生素 D 缺乏** 维生素 D 是一种脂溶性维生素,肥胖时大量增多的脂肪组织通过维生素 D 受体的作用使维生素 D 大量溶解、储存,导致外周血 25-羟维生素 D 水平降低。儿童肥胖患者维生素 D 缺乏的发生率高达 46.6%<sup>[20]</sup>。维生素 D 缺乏时,外周血升高的甲状旁腺素刺激脂肪细胞的生成;通过维生素 D 受体作用促进前脂肪细胞向脂肪细胞的分化;影响脂肪细胞解偶联蛋白 2 的表达,抑制脂肪组织溶解。上述共同作用加剧脂肪组织堆积,形成恶性循环。此外,维生素 D 缺乏可增加颈动脉内膜中层厚度以及 MS 的发生率,增加发生 CVD 的风险<sup>[20-21]</sup>。

**2.2 交感神经系统激活** 儿童肥胖与成人肥胖患者常常伴有自主神经功能紊乱,主要表现为骨骼肌和肾脏 SNS 的过度激活及心脏自主神经功能减弱(心率变异性减弱),进而导致高血压、肾病、内皮功能障碍及心脏结构与功能改变,甚至猝死<sup>[22]</sup>。肥胖的并发症——睡眠呼吸暂停低通气综合征也可通过多种机制刺激交感神经激活<sup>[23]</sup>。

**2.3 慢性低度炎症反应** 肥胖时增多的脂肪细胞上调主要组织相容性复合物 II 类分子的表达,并作为抗原提呈细胞激活 1 型 T 辅助细胞反应,触发脂肪组织的炎症<sup>[24]</sup>;CD8<sup>+</sup> T 细胞、Th17 细胞和 B 细胞也一同参与脂肪组织炎症的产生<sup>[25]</sup>。随着肥胖的进展,脂肪组织巨噬细胞浸润并活化,由 M2 型(替代活化型)向 M1 型(经典活化型,慢性低度炎症的标志)转化,促进促炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6、单核细胞趋化蛋白-1 和纤溶酶原激活物抑制剂-1 等的分泌<sup>[26]</sup>。这些炎性细胞因子通过旁分泌途径直接作用于局部胰岛素靶器官,导致 IR。IR 促进 SNS 激活和 MS 的发生<sup>[27]</sup>。

**2.4 心脏结构与功能的变化** 目前,肥胖患者进行性心肌功能障碍的直接病因尚不清楚,研究显示,容量负荷改变、高血压、IR、交感神经紧张以及心肌代谢紊乱与之密切相关<sup>[28]</sup>。肥胖患者存在多种类型的心室重塑,并伴有心肌向心性肥大,尤其多见于肥胖的高血压患者<sup>[29]</sup>。这种心脏结构改变与心脏舒张功能恶化有关,尽管其心脏收缩功能正常,但有发生射血分数正常的心力衰竭的可能<sup>[30]</sup>。近年来,新兴的二维和三维斑点追踪超声成像技术显示,在血压正常的儿童青少年肥胖患者,即使左心室几何构型正常,也存在左心室整体收缩功能的异常,表现为左心室纵向应变和整体面积峰值应变减低<sup>[31-32]</sup>。

MS 是由肥胖、高血糖、高血压及血脂异常等集结发病的一组临床症候群,是 CVD 的危险因素,而肥胖是 MS 的始动因素。儿童肥胖患者常常伴有包括血脂异常、高血压、高血糖、IR 等在内的一种或多种代谢异常。肥胖诱发维生素 D 缺乏、交感神经系统过度激活、机体慢性低度炎症反应以及心肌结构与功能异常,其在致动脉粥样硬化性 CVD 的发生发展中起重要作用。

### 参考文献:

[1] KARNIK S, KANEKAR A. Childhood obesity: a global public health crisis[J]. *Int J Prev Med*, 2012, 3(1): 1-7.  
[2] CUNNINGHAM S A, KRAMER M R, Narayan K M V. Incidence of childhood obesity in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(5): 403-411.  
[3] LAKSHMAN R, ELKS C E, ONG K K. Childhood obesity[J]. *Circulation*, 2012, 126(14): 1770-1779.  
[4] INGE T H, KING W C, JENKINS T M, et al. The effect of obesity in adolescence on adult health status[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(6): 1098-1104.  
[5] CASAVALLE P L, LIFSHTITZ F, ROMANO L S, et al. Prevalence of dyslipidemia and metabolic syndrome risk factor in overweight

- and obese children[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2014, 12(2): 213-223.
- [6] ZHANG Y, SONNENBERG G E, BAYE T M, *et al.* Obesity-related dyslipidemia associated with FAAH, independent of insulin response, in multigenerational families of Northern Euro-pean descent [J], *Pharmacogenomics*, 2009, 10(12): 1929-1939.
- [7] TU W, ECKERT G J, DIMEGLIO L A, *et al.* Intensified effect of adiposity on blood pressure in overweight and obese children[J]. *Hypertension*, 2011, 58(5): 818-824.
- [8] ROSANELI C F, BAENA C P, AULER F, *et al.* Elevated blood pressure and obesity in child-hood: a cross-sectional evaluation of 4 609 schoolchildren [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2014, 103(3): 238-244.
- [9] KOTSIS V, STABOULI S, PAPAKATSIKA S, *et al.* Mechanisms of obesity-induced hyper-tension [J]. *Hypertens Res*, 2010, 33(5): 386-393.
- [10] GRØNTVED A, STEENE-JOHANNESSEN J, KYNDE I, *et al.* Association between plasma leptin and blood pressure in two population-based samples of children and adolescents [J]. *J Hypertens*, 2011, 29(6): 1093-1100.
- [11] FLYNN J. The changing face of pediatric hypertension in the era of the childhood obesity epidemic [J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(7): 1059-1066.
- [12] HAGMAN E, REINEHR T, KOWALSKI J, *et al.* Impaired fasting glucose prevalence in two nationwide cohorts of obese children and adolescents [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(1): 40-45.
- [13] 赵维纲, 朱惠娟. 肥胖致胰岛素抵抗和高血糖的机制、治疗及评测[J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(1): 7-12.
- [14] MORANDI A, MAFFEIS C. Predictors of metabolic risk in childhood obesity [J]. *Horm Res Paediatr*, 2014, 82(1): 3-11.
- [15] SLYPER A H, KASHMER L, HUANG W M, *et al.* Acanthosis nigricans, vitamin D, and in-sulin resistance in obese children and adolescents [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 27(11/12): 1107-1111.
- [16] 余仁强, 马路一, 朱静, 等. 蓝莓花青素对肥胖大鼠血脂、血清炎症因子及胰岛素敏感性的影响 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(8): 619-623.
- [17] YU R Q, WU X Y, ZHOU X, *et al.* Cyanidin-3-glucoside attenuates body weight gain, serum lipid concentrations and insulin resistance in high-fat diet-induced obese rats [J]. *Chin J Con-temp Pediatr*, 2014, 16(5): 534-538.
- [18] YU R Q, YUAN J L, MA L Y, *et al.* Probiotics improve obesity-associated dyslipidemia and insulin resistance in high-fat diet-fed rats [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2013, 15(12): 1123-1127.
- [19] 梁黎, 傅君芬, 杜军保. 中国儿童青少年代谢综合征定义的探索及意义 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(6): 401-404.
- [20] ZHANG H Q, TENG J H, LI Y, *et al.* Vitamin D status and its association with adiposity and oxidative stress in school children [J]. *Nutrition*, 2014, 30(9): 1040-1044.
- [21] NAM G E, KIM DO H, CHO K H, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D insufficiency is associated with cardiometabolic risk in Korean adolescents: the 2008-2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) [J]. *Public Health Nutr*, 2014, 17(1): 186-194.
- [22] LAMBERT E A, STRAZNICKY N E, Lambert G W. A sympathetic view of human obesity [J]. *Clin Auton Res*, 2013, 23(1): 9-14.
- [23] BRZECKA A, PAWELEC-WINIARZ M, Teplicki A, *et al.* Nocturnal parasympathetic modulation of heart rate in obesity-hypoventilation patients [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 832(1): 51-57.
- [24] DENG T, LYON C J, MINZE L J, *et al.* Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(3): 411-422.
- [25] HRUSKOVA Z, BISWAS S K. A new "immunological" role for adipocytes in obesity [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(3): 315-317.
- [26] LUMENG C N, DELPROPOSTO J B, WESTCOTT D J, *et al.* Phenotypic switching of adi-pose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macro-phage subtypes [J]. *Diabetes*, 2008, 57(12): 3239-3246.
- [27] STRAZNICKY N E, GRIMA M T, SARI C I, *et al.* A randomized controlled trial of the effects of pioglitazone treatment on sympathetic nervous system activity and cardiovascu-lar function in obese subjects with metabolic syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9): E1701-E1707.
- [28] PETERSON L R, HERRERO P, SCHECHTMAN K B, *et al.* Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women [J]. *Circulation*, 2004, 109(18): 2191-2196.
- [29] DHUPER S, ABDULLAH R A, WEICHBROD L, *et al.* Association of obesity and hyper-tension with left ventricular geometry and function in children and adolescents [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(1): 128-133.
- [30] MAEDER M T, KAYE D M. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(11): 905-918.
- [31] KIBAR A E, PAC F A, ECE I, *et al.* Effect of obesity on left ventricular longitudinal myocardial strain by speckle tracking echocardiography in children and adolescents [J]. *Balkan Med J*, 2015, 32(1): 56-63.
- [32] VITARELLI A, MARTINO F, CAPOTOSTO L, *et al.* Early myocardial deformation changes in hypercholesterolemic and obese children and adolescents: a 2D and 3D speckle tracking echocardiography study [J]. *Medicine*, 2014, 93(12): e71.

(本文编辑:王 燕)