

肥胖引发心血管疾病的相关机制研究进展

刘文清, 熊昱鹏, 李丽华, 米娜瓦尔·胡加艾合买提*

新疆医科大学第一附属医院全科医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年7月18日; 录用日期: 2023年8月9日; 发布日期: 2023年8月16日

摘要

肥胖(obesity)易引发心血管疾病(CVD), 会增加CVD患者的发病率、反复住院等风险, 且与CVD患者死亡率的升高独立相关。研究显示, 肥胖引起的局部或全身性生理病理变化, 如慢性炎症反应、脂肪组织释放脂肪因子、血流动力学变化、心脏形态和心室功能的改变以及胰岛素抵抗(IR)等可能是导致CVD疾病发生的相关机制。研究肥胖引发各类CVD的具体机制, 可以早期评估和干预肥胖人群中潜在的CVD患者, 从而对预防CVD的发生提供帮助。

关键词

肥胖, 心血管疾病, 慢性炎症, 脂肪因子, 肥胖悖论

Research Progress on the Mechanism of Obesity-Induced Cardiovascular Disease

Wenqing Liu, Yupeng Xiong, Lihua Li, Minawaer·Hujiaaihemaiti*

Department of General Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jul. 18th, 2023; accepted: Aug. 9th, 2023; published: Aug. 16th, 2023

Abstract

Obesity is prone to cardiovascular disease (CVD), which increases the morbidity and repeated hospitalization of CVD patients, and is independently related to the increase of mortality in CVD patients. Studies have shown that local or systemic physiopathological changes caused by obesity, such as chronic inflammatory response, adipokines released from adipose tissue, hemodynamic changes, changes in cardiac morphology and ventricular function, and insulin resistance (IR) may be related mechanisms for the development of CVD disease. Studying the specific mechanism of

*通讯作者。

obesity causing various types of CVD can help prevent the occurrence of CVD by early evaluation and intervention of potential CVD patients in obese people.

Keywords

Obesity, Cardiovascular Diseases, Chronic Inflammation, Adipokines, Obesity Paradox

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肥胖(obesity)是指能量摄入和能量消耗长期失衡引起的脂肪过度堆积,其流行率在发达和发展中国家不断增加,现已成为全球死亡的第五大风险,每年至少有 340 万成年人死于肥胖[1] [2] [3],对人们的健康造成了极大的威胁。肥胖被广泛描述为一种发展多种心血管疾病(CVD)的危险因素,包括冠心病(ACD)、心力衰竭(HF)、高血压(HTN)、心房颤动(AF)、室性心律失常和心源性猝死(SCD)等[4],Elsa 等[5]一项研究表明了中年超重和肥胖者患 CVD 的风险分别增加 31%和 76%,晚年超重和肥胖者患 CVD 的风险分别增加 22%和 40%。另有研究表明,在 CVD 患者中,与体重正常的患者相比,肥胖患者的短期和长期存活率有所提高,给 CVD 患者带来了生存优势,这种现象被称为“肥胖悖论”[6]。本综述尝试总结肥胖与 CVD 之间的关系以及其生理病理机制,对 CVD 疾病的早期干预治疗,提高患者生存质量具有重要意义。

2. 肥胖与动脉粥样硬化及冠状动脉粥样硬化性疾病(CAD)

肥胖中的慢性低度炎症信号是导致动脉粥样硬化的主要原因[7]。肥胖使体内的脂肪细胞功能障碍,主要产生和分泌促炎性脂肪因子,这些脂肪因子在体内参与调节炎症、能量消耗、胰岛素抵抗(IR)、脂质代谢以及内皮功能障碍和动脉粥样硬化。其中比较典型的脂肪因子如白细胞介素 6 (IL-6)、抵抗素、瘦素(Leptin)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)均具有致动脉粥样硬化作用[8] [9] [10] [11]。IL-6 通过促进平滑肌细胞(SMC)的增殖和迁移、内皮功能障碍以及炎症介质的募集和激活,使血管炎症永久化,从而导致动脉粥样硬化。另外 IL-6 可激活 JAK-STAT3 通路以诱导心外膜脂肪组织(EAT)从棕色脂肪组织(BAT)表型转化为白色脂肪组织(WAT),而 WAT 具有促动脉粥样硬化作用[12]。抵抗素与体内靶向特异性受体腺苷酸环化酶相关蛋白 1 (CAP1)和 Toll 样受体 4 (TLR4)结合,可触发多种细胞内信号转导途径,诱导血管炎症、脂质积聚和斑块易损性,进而促动脉粥样硬化[13]。瘦素由 WAT 分泌,Annett 等[14]研究发现在小鼠体内注入亚生理到生理范围内的瘦素可以减轻动脉粥样硬化病变。瘦素似乎通过降低高胆固醇血症和肝脏脂肪变性,以及上调胰岛素敏感性和对动脉粥样硬化起保护作用的脂联素,从而间接对抗动脉粥样硬化。Jerzy 等[15]关于瘦素的研究与之相反,表示瘦素具有多种致动脉粥样硬化的潜在作用,如氧化应激、刺激炎症反应、降低对氧磷酶活性、诱导内皮功能障碍、使血管 SMC 肥大和增殖。一些研究表明瘦素可通过与长型瘦素受体(LR)相互作用并介导动脉粥样硬化,瘦素和 LR 缺乏的小鼠在动脉壁损伤时可免受动脉血栓形成和新生内膜增生的影响。目前对于瘦素的相关机制研究仍不完全清楚,将来需要更多的工作来更好地对此机制进行阐明。研究表明,CRP 对单核细胞-内皮细胞的粘附、巨噬细胞中低密度脂蛋白(LDL)的累积、血小板聚集、活性氧生成以及内皮细胞中一氧化氮(NO)的生成起促进作用,这些有利于动脉粥样硬化[16]。TNF- α 被称为内皮细胞激活剂,其能激活转录因子核因子 κ B

(NF- κ B), NF κ B 的活化可上调细胞粘附分子如细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)的表达以及蛋白水平的显著升高,从而增强单核细胞对内皮细胞的粘附,而单核细胞-内皮细胞粘附是动脉粥样硬化发展的关键炎症步骤之一。在动脉粥样硬化早期,内皮内层细胞粘附分子的上调负责促进循环单核细胞粘附到内皮表面。随后,单核细胞迁移到亚内皮层,然后转化为泡沫细胞和巨噬细胞,这正是动脉粥样硬化斑块的一部分。因此 TNF- α 对动脉粥样硬化具有强大的促炎作用,并在动脉粥样硬化炎症级联反应中起着关键作用,并随着动脉僵硬度的增加而增加[17][18][19][20]。肥胖引起脂肪组织释放的脂肪因子可诱导 IR,其可能是动脉粥样硬化的主要危险因素之一。Reardon 等认为 IR 可以激活巨噬细胞中的促动脉粥样硬化内质网应激途径,从而加剧动脉粥样硬化的泡沫细胞形成和主动脉病变[21][22][23]。

研究表明,体重指数(BMI)值较高的患者发生 CAD 更频繁、更严重。体重每增加 10 kg 会使患 ACD 的风险增加 12%。BMI 越高,非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)发展越快,ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者也可以观察到同样的关系。根据现有数据,肥胖是年轻时发生 STEMI 的独立危险因素[3]。肥胖与 HTN、T2DM、MetS 和血脂异常的风险增加相关,这些都是 CAD 的风险因素[24]。尽管有这些知识,但将肥胖与 CAD 的触发联系起来的全体的细胞和分子途径尚不完全清楚,脂肪分布似乎起着关键作用[25]。以上研究表明,肥胖可通过多种机制导致动脉粥样硬化,也可进一步发展为 CAD,其中以慢性炎症反应所起的作用为重中之重。因此,对于肥胖患者,积极控制炎症反应,是降低动脉粥样硬化与 CAD 的发生或延缓其发展的重要措施。

3. 肥胖与高血压(HTN)

HTN 是心脑血管疾病的主要危险因素。目前,全球的 HTN 患病率均呈上升趋势,每年致 1040 万人死亡,给社会和个人带来了巨大的负担。研究发现,肥胖与 HTN 密切相关,肥胖人群的 HTN 风险是正常体重者的 1.28 倍,体重增加 5%与 HTN 发病率增加 20%~30%有关[26][27]。

肥胖导致 HTN 的机制十分复杂,已被普遍接受的是交感神经系统(SNS)过度激活、肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统的刺激、脂肪源性细胞因子的改变、IR 以及肾脏结构和功能的改变,以上的作用可以相互叠加,更进一步促进 HTN 的发生发展。肥胖使 SNS 的过度激活是通过脂肪组织中异常的脂肪因子分泌、刺激 RAAS 系统、使压力感受器功能障碍等作用达到的。此外,肥胖经常与阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)共存,这会导致慢性间歇性缺氧,并导致颈动脉体化学受体激活,从而反射性上调 SNS 活性,而 SNA 可通过外周血管收缩、外周血管阻力增加和肾小管钠重吸收增加导致 HTN [27][28]。肥胖可以使体内的血管紧张素原(AGT)、血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素 II (Ang II)和醛固酮水平升高,RAAS 系统的上调可能通过肾小球内压力的增加导致肾单位损失以及钠、水排泄的减少,进而导致肾输出小动脉狭窄引起肾损伤[28]。脂肪因子如瘦素可能是通过 SNS 介导的通路对肥胖相关 HTN 的发展起作用,该通路的中心是下丘脑中 LR 下游的信号转导,其净效应是使肾脏交感神经活动增加,血压升高[29]。IR 导致血压升高的机制之一是外周血管阻力失调,刺激 SNS,从而导致血管收缩。此外,IR 有助于 HS 相关靶器官损害的发展,特别是细胞膜离子交换受损、交感神经和肾素-血管紧张素系统增强、心钠素活性抑制、钠潴留和血浆体积膨胀导致慢性肾病,左心室肥厚和颈动脉粥样硬化,这些会反向引起血压升高而形成相互作用的恶性循环[30]。所以,通过控制体重或及早的应用降压药物,对于防控肥胖相关性 HTN 的发生以及所引起的并发症具有十分积极的作用。

4. 肥胖与心力衰竭(HF)

HF 的发病率在不断增加,它是全球主要死亡原因之一,在发达国家的流行率约为 3%。与正常体重

相比,超重和肥胖与 HF 的增加独立相关。HF 研究表明,32%~49%的 HF 患者肥胖,31%~40%超重,根据 Framingham 心脏研究的数据,BMI 每平方米增加 1 公斤,男性和女性患 HF 的风险分别增加 5%和 7% [3] [25]。

肥胖引起的代谢变化和血流动力学变化可能会影响其患 HF 的发病率。肥胖通过脂肪因子的作用导致机体的代谢需求增加,进而使血液循环过度、血容量和心输出量增加。血容量的增加使流向左心室(LV)、右心室(RV)的静脉回流增加,这些变化可能导致心脏形态和心室功能的改变,包括 LV 扩张、偏心或同心性 LV 肥厚、LV 收缩以及 RV 功能障碍,最终导致 HF [31]。也有证据表明,肥胖相关的炎症和神经激素变化也介导了以上提到的关系。肥胖和 IR 高度相关,这可能在一定程度上加强了肥胖和 HF 之间的联系。脂肪因子途径的异常,以及肥胖个体中发现的其他炎症细胞因子,可能与 HF 的病理生理学有关。在 Framingham 后代分析中,脂肪细胞表达的脂肪因子抵抗素与 IR 和炎症相关,与不依赖 ACD 和其他危险因素 HF 风险相关[25]。

过量脂肪对心肌的直接影响也是肥胖和 HF 之间的另一机制,脂质代谢的改变会增加动脉粥样硬化,从而增加缺血性心肌病的风险。心肌脂质积聚和纤维化增强也可在各种心律失常的发生中发挥致病作用,这可能有助于 HF 的发展[3]。肥胖也可通过相关的共病增加 HF 的几率。频繁出现的 IR 低心肌的收缩性,RAAS 活性的增强,进而引起心肌细胞肥大和凋亡,使心肌纤维化[3]。因此,积极控制肥胖患者体内的代谢变化以及适时应用改善血流动力学变化的药物,对于预防或减缓 HF 的发生发展具有重要意义。

5. 肥胖与心房颤动(AF)

AF 是影响人类最常见的持续性心律失常,约占心律失常住院人数的三分之一,它的发病率和流行率不断增加,影响全世界 1%~2%的成人人口,AF 也显著增加了死亡率和卫生保健支出。研究表明,肥胖患者发生 AF 的风险是正常体重人群的 1.52 倍,BMI 每增加一个单位,AF 的发展就会增加 4%~8% [3] [32]。

AF 的特征是心房结构重构和电重构[33]。肥胖影响心脏结构和功能,导致左心房(LA)扩张和 LA 功能障碍,LA 扩张与 AF 复发和进展为慢性 AF 有关,而 LA 功能障碍也被证明增加了新发 AF 的风险。此外, LV 舒张功能障碍引起的急性 LA 伸展被证明对 AF 的促进至关重要。有数据表明,LA 直径每增加 5 mm,AF 发生的危险比为 1.39 [34]。肥胖使心房肌功能和结构特性的改变导致显著的心房电重构。研究表明,与体重正常的 AF 患者相比,肥胖 AF 患者的心房有效不应期更短。肥胖增加与较大的心电图 P 波指数(包括 P 波持续时间、PR 间期和 P 波终末用力)显著相关,表明潜在的心房电生理重塑。由肥胖引起的心肌纤维化是这一过程的核心,它使局部传导异常,引发心房传导减慢、传导异质性增加,有利于折返,进而导致 AF 增加[34] [35]。Christos A 等[36]认为炎症细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 等)的增加与心房重构相关。炎症标记物,如 CRP 与 AF 的发生、复律后复发和血栓栓塞风险相关。所有这些炎症因子都是由 EAT 大量产生和分泌的,特别是在肥胖、缺血性心肌病、DM 的情况下更是如此。

肥胖引起心脏 EAT 的增加还被证明与 AF 负荷独立相关[34] [36]。EAT 积聚通常与心外膜层的脂肪浸润有关,脂肪浸润深入心肌,这可能导致心肌功能紊乱和局部致心律失常基质的形成[32]。有研究表明,EAT 分泌的促纤维化因子对相邻心房心肌的纤维化起促进作用,心房纤维化的丰富性和局限性对其致心律失常性至关重要。目前心脏脂肪组织在 AF 和触发因素发展中的确切作用仍不完全清楚,可能是多方面和复杂的[35]。肥胖中常见的体重增加的代谢后果和伴随的共病,如 HTN、DM、MetS、冠状动脉疾病和睡眠呼吸暂停,也是导致 AF 发生率增加的不良心脏重塑的独立因素[34] [36]。以上研究表明,定期对肥胖患者进行心脏结构及功能的评估,并通过相关措施减轻心脏 EAT 的产生对预防 AF 的发生具有重

要意义。

6. 肥胖与心源性猝死(SCD)

各种研究表明肥胖与 SCD 之间存在关系,目前肥胖被认为是 SCD 最常见的非缺血性原因。肥胖与 SCD 之间的关系已被证明是一种剂量反应关系,BMI 每增加 5 个单位,SCD 的相对风险增加 16%。在弗莱明翰心脏研究中,男性肥胖者患 SCD 的风险比正常体重的人高 2.6 倍;对女性的影响更大,使 SCD 风险增加了 5.8 倍[3] [37] [38]。

肥胖症 SCD 的原因是多方面的,常见的有心律不齐猝死综合征、左心室肥厚(LVH)和冠状动脉疾病[39]。心室复极(QT/QTc 间期)的短期变异被认为是复极不稳定的敏感指标,是室性心律失常和 SCD 的更可靠预测因子,肥胖或超重与 QTc 显著延长和 QT 离散度增强有关而利于发生 SCD [40]。肥胖患者中 LVH 的发生率是非肥胖患者的两倍多。心脏大小增加与心室复极异质性增加有关,这或许与心律失常风险增加有关。已有研究证明,肥胖症患者确实更容易发生心室颤动[37],而心室颤动正是 SCD 的死亡原因之一。肥胖患者同时存在 HTN、DM 和冠状动脉疾病等其他危险因素,这些共病也可能导致心律失常和 SCD 风险[40]。因此,积极控制并减轻肥胖患者的体重,是预防其引发 SCD 的关键。

7. 肥胖悖论

肥胖与普通人群死亡率之间存在关联,但关于肥胖与 CVD 患者死亡率之间关系的报道却相互矛盾。在 CVD 患者中,与体重正常的患者相比,肥胖患者的短期和长期存活率有所提高,肥胖给 CVD 患者带来了生存优势,这种现象被称为“肥胖悖论”[6]。

肥胖悖论的确切机制尚不清楚,而且对于其真实与否,尚未形成共识。许多理论或假说尝试解释肥胖悖论的机制,但仅取得了部分成功[31]。大多数将 HF 作为大多数心血管疾病的最终共同途径。而 HF 是一种分解代谢状态,肥胖患者有更多的新陈代谢储备,因此预后更好。关于神经激素活性的研究,可能部分解释了 HF 患者肥胖与死亡率之间的负相关。尽管慢性 HF 患者交感神经和 RAAS 的激活增强,但肥胖患者对 RAAS 系统的反应可能减弱,使其交感神经活性和去甲肾上腺素水平低于非肥胖的 HF 患者,从而导致更好的预后[31]。内毒素/脂质假说表明血液中的内毒素被脂质所结合,其有害作用被抑制。肥胖增加胆固醇和脂质水平,提供了更多分子与内毒素结合,并将其从循环中清除,防止随后的炎症反应。体脂也可能会降低氧化应激和炎症,降低 B 型利钠肽水平,改善氨基酸和脂肪因子的分泌,从而可能提高肥胖者的存活率[31] [41]。另有文献表明,肥胖悖论可能部分是由于 BMI 作为肥胖测量指标的固有局限性。BMI 可能无法正确测量身体质量的重要组成部分,如瘦体重、体液含量、身体脂肪和脂肪分布,并且可能不适合检查身体组成与健康结果的关系[42]。脂肪组织产生的如脂联素、瘦素等脂肪因子可能通过肌细胞对血管系统的作用以及有利的细胞因子或肌细胞因子起保护作用,其中瘦素参与心肌肥厚的发生、刺激心脏中的脂肪酸和葡萄糖代谢、预防脂肪变性和防止细胞凋亡,具有直接和间接的心血管保护作用[42] [43]。

8. 结论

综上所述,肥胖可通过介导的慢性炎症、诱导 IR、改变血流动力学和心脏结构及功能、重构心脏电生理、引起脂质代谢异常等机制导致 CVD 的发生发展。除上文所提及的相关机制,还存在着其他复杂的机制需进行后续研究,如脂肪因子瘦素的致动脉粥样硬化作用和减轻动脉粥样硬化作用、心脏脂肪组织在 AF 和触发因素发展中的确切机制等。鉴于目前由肥胖导致的 CVD 逐年上升,而 CVD 对人们的生活质量产生极大的负面影响,所以探究肥胖患者引发 CVD 的具体机制,以便对其潜在的危险因素进行早期识别和干预,从而预防 CVD 的发生。

参考文献

- [1] Martin-Rodriguez, E., Guillen-Grima, F., Martí, A., *et al.* (2015) Comorbidity Associated with Obesity in a Large Population: The APNA Study. *Obesity Research & Clinical Practice*, **9**, 435-447. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.04.003>
- [2] 张彦康, 张婷, 李雨, 等. 肥胖治疗的挑战与希望[J]. 自然杂志, 2022, 44(6): 469-479.
- [3] Csige, I., Ujvárosy, D., Szabó, Z., *et al.* (2018) The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *Journal of Diabetes Research*, **2018**, Article ID: 3407306. <https://doi.org/10.1155/2018/3407306>
- [4] Lahey, R. and Khan, S.S. (2018) Trends in Obesity and Risk of Cardiovascular Disease. *Current Epidemiology Reports*, **5**, 243-251. <https://doi.org/10.1007/s40471-018-0160-1>
- [5] Ojalehto, E., Zhan, Y., Jylhävä, J., *et al.* (2023) Genetically and Environmentally Predicted Obesity in Relation to Cardiovascular Disease: A Nationwide Cohort Study. *EClinicalMedicine*, **58**, Article 101943. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101943>
- [6] 王滢莹, 秦俭, 程丽芳. 肥胖悖论与心血管疾病[J]. 心血管病学进展, 2022, 43(1): 52-55.
- [7] López-Diez, R., Shekhtman, A., Ramasamy, R., *et al.* (2016) Cellular Mechanisms and Consequences of Glycation in Atherosclerosis and Obesity. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1862**, 2244-2252. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.05.005>
- [8] Koliaki, C., Liatis, S. and Kokkinos, A. (2019) Obesity and Cardiovascular Disease: Revisiting an Old Relationship. *Metabolism: Clinical and Experimental*, **92**, 98-107. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.011>
- [9] Raman, P. and Khanal, S. (2021) Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 5446. <https://doi.org/10.3390/ijms22115446>
- [10] Koleva, D.I., Orbetzova, M.M., Nikolova, J.G., *et al.* (2016) Pathophysiological Role of Adiponectin, Leptin and Asymmetric Dimethylarginine in the Process of Atherosclerosis. *Folia Medica*, **58**, 234-240. <https://doi.org/10.1515/foimed-2016-0039>
- [11] Choi, K.M. (2016) The Impact of Organokines on Insulin Resistance, Inflammation, and Atherosclerosis. *Endocrinology and Metabolism*, **31**, 1-6. <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.1.1>
- [12] Feng, Y., Ye, D., Wang, Z., *et al.* (2022) The Role of Interleukin-6 Family Members in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 818890. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.818890>
- [13] Zhou, L., Li, J.Y., He, P.P., *et al.* (2021) Resistin: Potential Biomarker and Therapeutic Target in Atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*, **512**, 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.11.010>
- [14] Hoffmann, A., Ebert, T., Klötting, N., *et al.* (2016) Leptin Dose-Dependently Decreases Atherosclerosis by Attenuation of Hypercholesterolemia and Induction of Adiponectin. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1862**, 113-120. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.10.022>
- [15] Beltowski, J. (2006) Leptin and Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, **189**, 47-60. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.003>
- [16] Stancel, N., Chen, C.C., Ke, L.Y., *et al.* (2016) Interplay between CRP, Atherogenic LDL, and LOX-1 and Its Potential Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Clinical Chemistry*, **62**, 320-327. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.243923>
- [17] Lee, J., Ha, S.J., Park, J., *et al.* (2020) *Arctium lappa* Root Extract Containing L-Arginine Prevents TNF- α -Induced Early Atherosclerosis *in Vitro* and *in Vivo*. *Nutrition Research (New York, NY)*, **77**, 85-96. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.03.003>
- [18] Kitagawa, T., Yamamoto, H., Hattori, T., *et al.* (2018) Tumor Necrosis Factor- α Gene Expression in Epicardial Adipose Tissue Is Related to Coronary Atherosclerosis Assessed by Computed Tomography. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **25**, 269-280. <https://doi.org/10.5551/jat.41178>
- [19] Ragab, S.M., Safan, M.A., Obeid, O.M., *et al.* (2015) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) and Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) and Their Relation to Premature Atherosclerosis in β -Thalassemia Children. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, **20**, 228-238. <https://doi.org/10.1179/1607845414Y.0000000180>
- [20] Hamid, A.A., Aminuddin, A., Anuar, N.N.M., *et al.* (2022) *Persicaria minor* (Huds.) Opiz Prevents *in Vitro* Atherogenesis by Attenuating Tumor Necrosis Factor- α -Induced Monocyte Adhesion to Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Life (Basel, Switzerland)*, **12**, Article 1462. <https://doi.org/10.3390/life12101462>
- [21] Ozcan, L. and Tabas, I. (2016) Calcium Signalling and ER Stress in Insulin Resistance and Atherosclerosis. *Journal of Internal Medicine*, **280**, 457-464. <https://doi.org/10.1111/joim.12562>
- [22] Striukova, E.V., Shramko, V.S., Kashtanova, E.V., *et al.* (2022) Adipokine Levels in Men with Coronary Atherosclerosis

- rosis on the Background of Abdominal Obesity. *Journal of Personalized Medicine*, **12**, Article 1248. <https://doi.org/10.3390/jpm12081248>
- [23] Reardon, C.A., Lingaraju, A., Schoenfelt, K.Q., *et al.* (2018) Obesity and Insulin Resistance Promote Atherosclerosis through an IFN γ -Regulated Macrophage Protein Network. *Cell Reports*, **23**, 3021-3030. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.010>
- [24] Jahangir, E., De Schutter, A. and Lavie, C.J. (2014) The Relationship between Obesity and Coronary Artery Disease. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **164**, 336-344. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.03.010>
- [25] Mandviwala, T., Khalid, U. and Deswal, A. (2016) Obesity and Cardiovascular Disease: A Risk Factor or a Risk Marker? *Current Atherosclerosis Reports*, **18**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1007/s11883-016-0575-4>
- [26] 史青云, 陈炳华, 罗婉榕, 等. 成年人不同肥胖评价指标对高血压患病风险预测效果的比较[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2022, 43(4): 581-587.
- [27] Shariq, O.A. and McKenzie, T.J. (2020) Obesity-Related Hypertension: A Review of Pathophysiology, Management, and the Role of Metabolic Surgery. *Gland Surgery*, **9**, 80-93. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.12.03>
- [28] Chrysant, S.G. (2019) Pathophysiology and Treatment of Obesity-Related Hypertension. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn)*, **21**, 555-559. <https://doi.org/10.1111/jch.13518>
- [29] Lu, S.C. and Akanji, A.O. (2020) Leptin, Obesity, and Hypertension: A Review of Pathogenetic Mechanisms. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **18**, 399-405. <https://doi.org/10.1089/met.2020.0065>
- [30] Tagi, V.M., Mainieri, F. and Chiarelli, F. (2022) Hypertension in Patients with Insulin Resistance: Etiopathogenesis and Management in Children. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 5814. <https://doi.org/10.3390/ijms23105814>
- [31] Hamzeh, N., Ghadimi, F., Farzaneh, R., *et al.* (2017) Obesity, Heart Failure, and Obesity Paradox. *The Journal of Tehran Heart Center*, **12**, 1-5.
- [32] Hatem, S.N. and Sanders, P. (2014) Epicardial Adipose Tissue and Atrial Fibrillation. *Cardiovascular Research*, **102**, 205-213. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu045>
- [33] 韩素霞, 王娟, 高苏莉, 等. 过表达 c-Ski 改善心房颤动犬模型心房电重构和结构重构[J]. 国际心血管病杂志, 2021, 48(6): 360-364.
- [34] Pathak, R.K., Mahajan, R., Lau, D.H., *et al.* (2015) The Implications of Obesity for Cardiac Arrhythmia Mechanisms and Management. *The Canadian Journal of Cardiology*, **31**, 203-210. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.10.027>
- [35] Hatem, S.N., Redheuil, A. and Gandjbakhch, E. (2016) Cardiac Adipose Tissue and Atrial Fibrillation: The Perils of Adiposity. *Cardiovascular Research*, **109**, 502-509. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw001>
- [36] Goudis, C.A., Korantzopoulos, P., Ntalas, I.V., *et al.* (2015) Obesity and Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review of the Pathophysiological Mechanisms and Links. *Journal of Cardiology*, **66**, 361-369. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.04.002>
- [37] Paratz, E.D., Ashokkumar, S., Van Heusden, A., *et al.* (2022) Obesity in Young Sudden Cardiac Death: Rates, Clinical Features, and Insights into People with Body Mass Index > 50 kg/m². *American Journal of Preventive Cardiology*, **11**, Article 100369. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2022.100369>
- [38] Plourde, B., Sarrazin, J.F., Nault, I., *et al.* (2014) Sudden Cardiac Death and Obesity. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **12**, 1099-1110. <https://doi.org/10.1586/14779072.2014.952283>
- [39] Finocchiaro, G., Papadakis, M., Dhutia, H., *et al.* (2018) Obesity and Sudden Cardiac Death in the Young: Clinical and Pathological Insights from a Large National Registry. *European Journal of Preventive Cardiology*, **25**, 395-401. <https://doi.org/10.1177/2047487317751291>
- [40] Remme, C.A. (2022) Sudden Cardiac Death in Diabetes and Obesity: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *The Canadian Journal of Cardiology*, **38**, 418-426. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.01.001>
- [41] Banack, H.R. and Kaufman, J.S. (2014) The Obesity Paradox: Understanding the Effect of Obesity on Mortality among Individuals with Cardiovascular Disease. *Preventive Medicine*, **62**, 96-102. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.02.003>
- [42] Alagiakrishnan, K., Banach, M., Ahmed, A., *et al.* (2016) Complex Relationship of Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure—Higher Risk of Developing Heart Failure and Better Outcomes in Established Heart Failure. *Annals of Medicine*, **48**, 603-613. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1197415>
- [43] Parto, P., Lavie, C.J., Arena, R., *et al.* (2016) Body Habitus in Heart Failure: Understanding the Mechanisms and Clinical Significance of the Obesity Paradox. *Future Cardiology*, **12**, 639-653. <https://doi.org/10.2217/fca-2016-0029>