

• 综述 •

肥胖与心脏结构及功能的改变

刘琳 高鑫

【摘要】 肥胖者心血管疾病风险增加。研究发现肥胖引起的心脏结构及功能的改变,主要表现为心室重构和心室肥厚,以及心室舒张和收缩功能障碍,这些结构及功能异常严重时可引起心脏衰竭。而肥胖者心脏结构和功能的改变受到多种因素影响,包括血流动力学异常、代谢紊乱、炎症反应、线粒体功能障碍和氧化应激以及神经体液因素。多数研究都发现,减轻体重尤其是减重手术能够逆转肥胖引起的心脏结构和功能改变。

【关键词】 肥胖;心脏结构;心脏功能

Relationship between obesity and changes of cardiac structure and function Liu Lin, Gao Xin.

Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Gao Xin, Email: happy20061208@126.com

【Abstract】 The risk of cardiovascular disease is increased in obese patients. Changes in cardiac structure and function such as ventricular remodeling and hypertrophy as well as diastolic and systolic dysfunction exist in obese patients. These structural and functional abnormalities can eventually cause heart failure. These changes are caused by multiple factors, including the hemodynamic abnormalities, metabolic disorders, inflammation, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and neurohormonal factors. Most studies have found that changes in cardiac structure and function can be reversed by medications of weight loss, especially by bariatric surgery.

【Key words】 Obesity; Cardiac structure; Cardiac function

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 187-189)

肥胖是一种多因素引起的慢性代谢性疾病,其发病率逐年增高,已成为全球普遍存在的问题。肥胖增加了全因死亡率和心因性死亡率,可作为心血管疾病的独立危险因素。研究显示,肥胖可导致相关心脏结构和功能的改变,从而增加心血管疾病的发病率。近些年,肥胖对心脏结构及功能的影响成为研究热点。

1 肥胖时心脏结构的改变

肥胖者可出现左心房体积增大,左心室肥厚和扩张,部分出现右心室肥厚及扩张。超声心动图可以发现左心房内径、左心室室壁厚度、左心室舒张末期内径、收缩末期内径与体重指数呈正相关。

肥胖与左心室肥厚独立相关。近期的一项荟萃分析显示,肥胖者中 56% 有左心室肥厚,且与体重指数呈正相关,证实肥胖和左心室肥厚的相关性^[1]。早期的观点认为肥胖与离心性左心室肥厚相关,而后来的研究则表明肥胖者以向心性左心室肥厚为主要表现。一项对 22 个超声心动图研究的荟萃分

析发现,左心室离心性肥厚比向心性肥厚更多见(分别为 66% 和 34%)^[1]。但近期的一项心脏磁共振研究发现,男性肥胖者中左心室向心性肥厚更多见,而女性肥胖者中两者持平^[2]。

许多研究显示肥胖者有左心房体积增大,是肥胖影响心脏结构的早期表现之一。早期的 Framingham 心脏研究提示体重指数对左心房内径的影响超过年龄与血压;心血管健康研究也表明,左心房体积与其他任何指标相比,与体重指数的相关性最强。新近研究发现,随着肥胖严重程度的增加,左心房前、后径和纵径逐渐变大,左心房呈椭圆形^[3]。同时发现,肥胖者房颤的发生风险增加,该风险完全是由左心房体积增加引起的。对饮食诱导的肥胖绵羊模型进行心脏磁共振检查后发现两侧心房体积均增大和心包脂肪增加^[4]。

有关肥胖者右心室的研究比较少。为数不多的研究发现,肥胖者右心室体积增大、右心室肥厚,并且独立于睡眠呼吸障碍。有研究对 4 127 例受试者进行心脏磁共振检查后发现,超重和肥胖者表现为右心室重量增加和右心室舒张末期容积增大,这些差异在校正身高、左心室体积、高血压后仍然存在^[5]。

只有极少数研究针对肥胖者心脏瓣膜。曾有研

究发现减肥药物可引起二尖瓣和主动脉瓣关闭不全,使得肥胖者的瓣膜病受到关注。Framingham 心脏研究发现肥胖者心脏瓣膜返流低于正常体重者。但是,肥胖者较难得到清晰的超声心动图成像这一问题使定量评估瓣膜病变得较为困难。

2 肥胖时心脏功能的改变

研究表明超重和肥胖者即使没有临床症状,心功能也已经出现异常改变。传统的超声心动图多使用负荷依赖性指标如左心室射血分数(EF)、二尖瓣舒张早期血流峰值速度(E)和二尖瓣舒张晚期血流峰值速度(A)的比值(E/A)等来评价心室功能,上述指标易受到负荷状态的影响,可出现“假性正常化”,敏感性低。目前,多普勒超声心动图通过测量心肌组织的收缩期和舒张期运动速度,不受负荷条件和心脏结构的影响,在评价心室功能方面更为敏感,甚至可以发现一些亚临床的心室功能改变。评价收缩功能指标有心室中层缩短分数、心肌收缩速度和收缩应变率、心室扭转率等;评价舒张功能指标有二尖瓣瓣环舒张早期峰值速度(Ea)、二尖瓣瓣环舒张晚期峰值速度(Aa)、Ea/Aa 及 E/Ea 比值、舒张早期组织速度和应变速率等。

传统超声心动图显示体重指数与 EF 值之间无关,即使在体重指数 $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ 的患者中 EF 值也可以为正常。研究发现,EF 正常的肥胖者左心室收缩速度及应变率降低,并出现左心室扭转,即有收缩功能异常^[6]。在肥胖的儿童和青少年中也观察到左心室收缩功能轻度异常。在不同的肥胖动物模型中有不同的发现。在肥胖糖尿病 Zucker 大鼠、转基因高脂喂养的肥胖胰岛素抵抗小鼠和转基因心脏脂肪变性小鼠中可以发现,左心室收缩功能轻度减退。瘦素缺乏肥胖小鼠左心室收缩功能正常,饮食诱导的肥胖大鼠左心室收缩功能正常或轻度减退^[7]。

大量研究表明肥胖者有左心室舒张功能异常,并且随着肥胖严重度增加,舒张功能障碍加重。研究发现,肥胖者舒张早期心肌组织运动速度和应变率降低,Ea、Ea/Aa 与体重指数呈负相关,E/Ea 与体重指数呈正相关,表明左心室舒张功能受损。左心室舒张功能障碍常早于或伴随收缩功能减退而出现,即使是超重时也存在舒张功能障碍^[8]。动物研究发现,瘦素缺乏肥胖小鼠、饮食诱导的肥胖小鼠、饮食诱导的肥胖兔、饮食诱导的肥胖绵羊和心脏脂肪变性的转基因小鼠均有左心室舒张功能障碍^[7]。

研究表明,肥胖者有显著的早期右心室收缩功能和舒张功能受损。肥胖者右心室收缩期峰值速度、收缩应变和应变率、舒张早期速度降低;肥胖儿童有右心室收缩期峰值应变降低;肥胖成年人有右

心室纵向应变降低^[5,9-10]。总之,超重和轻度肥胖者有相似且程度较轻的右心室收缩功能降低。

3 肥胖导致心脏结构及功能改变的机制

肥胖者心脏结构和功能改变受多种因素影响,血流动力学异常为始动因素。肥胖者循环血量及心输出量增加,同时外周阻力不低,高排高阻的模式促使心脏重构(向心性和离心性肥厚),当室壁增厚不能代偿心室扩张时,心室收缩和舒张功能下降^[11]。心肌细胞逐渐肥大、纤维化,最终出现心力衰竭和肺动脉高压。

各种代谢紊乱也参与了发病过程。近几年,心肌脂毒性引起广泛关注。研究发现,肥胖者存在胰岛素抵抗,心肌脂肪酸摄取过度,心肌耗氧增加,脂肪酸代谢中间产物如长链非酯化脂肪酸、神经酰胺等积聚损害心肌细胞^[12]。心肌脂肪酸摄取大于利用可导致脂肪酸和甘油三酯积聚于心肌细胞,使心肌细胞肥大和凋亡,导致心脏功能障碍。对肥胖动物模型的研究发现,心肌中脂质过度沉积、甘油三酯水平升高同左心室肥厚和功能障碍相关。由于脂肪细胞同许多影响脂质吸收和转运的酶和蛋白相关,因此对转基因的脂肪变性动物模型研究发现,心肌细胞过度表达过氧化物酶体增殖物活化受体 α 、酰基辅酶 A 合成酶、脂肪酸转运蛋白等均和心脏重构相关。

另外,肥胖者存在线粒体功能障碍和氧化应激。研究发现肥胖者的心肌氧化应激标志物增加,并且肥胖小鼠的心脏线粒体活性氧簇产生增加,表明肥胖者氧化应激增加。当线粒体暴露于过多脂肪酸和超氧化物时,线粒体解耦联蛋白被激活使线粒体功能障碍,线粒体耗氧量增加和 ATP 生成率降低使心肌能量代谢受损,最终导致心脏功能障碍^[13]。

动物模型和临床研究中的证据表明,肥胖与全身性的炎症反应有关^[14]。炎症反应通路的激活和各种炎症细胞因子(如白细胞介素-6、 β -1、心房利钠肽、肿瘤坏死因子- α 等)参与了心肌细胞肥大、凋亡、纤维化和心脏重构^[15]。

研究显示,肥胖者有交感神经系统激活,而交感神经张力增加一方面可加重血流动力学因素,加速左心室重构,另一方面儿茶酚胺可能对心室肥厚有直接作用。此外,肥胖者还有肾素-血管紧张素系统的激活^[16]。这两种神经系统的激活相互联系、相互协同,共同导致了肥胖者血压升高和心脏重构。

4 减重对心脏结构和功能的恢复

证据表明,减轻体重能逆转肥胖引起的心脏结构和功能改变。研究发现,不考虑减轻体重的方法,减重 1 年可使心肌肥厚、舒张功能障碍和主动脉扩

张逆转^[17]。通常减轻体重的方法有生活方式调整和减重手术。轻、中度肥胖者的主要治疗方法是减少热量摄入和通过改变生活方式增加热量消耗。研究发现,低热卡饮食可以改善左心室肥厚和舒张功能障碍,使扩张的左心房体积缩小^[18]。除了热量的摄入量,饮食中营养素的成分也影响心脏结构和功能。Haufe 等^[19]对超重和肥胖人群给予低脂、低碳水化合物饮食 6 个月后发现,体重减轻改善了左心室重量,且 N-3 多不饱和脂肪酸的摄入对左心室重量有独立改善作用。因此,肥胖者应该限制碳水化合物和脂肪的摄入。然而,仅靠生活方式干预不能达到持久减重。有研究对肥胖者进行饮食控制使体重减轻 5%~10%,并随访了 2 年,发现饮食引起的体重减轻改善了心脏结构和功能,但随后的体重反弹使之前的获益部分丧失^[20]。

目前诸多研究表明减重手术可以明显改善心脏结构和功能,已成为最有效而持久的减重策略。研究发现,重度肥胖的青少年在行胃分流手术后,左心室向心性肥厚逆转,左心室舒张功能改善^[21]。另一项研究对 423 名减重手术者随访 2 年后发现,左心室重量减少和右心室扩张改善^[22]。一项荟萃分析纳入了约 20 000 例患者,平均随访近 5 年,发现减重手术能显著减少心血管疾病危险因素,并改善心脏的结构与功能^[23]。荟萃分析显示,手术前约有 44% 的患者患高血压,24% 患糖尿病,44% 患高血脂;手术后 63% 的患者血压下降,73% 的患者糖代谢紊乱得到改善,还有 65% 的患者血脂水平得到改善。其中 713 例患者行超声心动图显示,手术后左心室重量及舒张功能得到显著的改善^[23]。因此,可以认为减重手术有利于降低心血管疾病的危险因素,能改善左心室重构和心脏的舒张功能。

综上所述,肥胖可以引起心脏结构和功能的改变,主要表现为心室重构和肥厚,并存在舒张和收缩功能障碍,在超重患者即可有上述心脏改变,其中有一些随着体重的减轻是可逆的,而减重手术为首选。超声心动图和心脏磁共振的新技术对于早期发现和评价代谢性疾病引起的心脏结构和功能改变有一定优势。

参 考 文 献

- [1] Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, et al. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(1): 16-25.
- [2] Rider OJ, Lewandowski A, Nethononda R, et al. Gender-specific differences in left ventricular remodeling in obesity: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(4): 292-299.
- [3] Ito K, Date T, Kawai M, et al. Morphological change of left atrium in obese individuals[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 152(1): 117-119.
- [4] Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(1): 90-100.
- [5] Chahal H, McClelland RL, Tandri H, et al. Obesity and right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study[J]. *Chest*, 2012, 141(2): 388-395.
- [6] Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle[J]. *Circulation*, 2008, 117(11): 1436-1448.
- [7] Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Impact of obesity on cardiac metabolism, fibrosis, and function[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2015, 25(2): 119-126.
- [8] Russo C, Jin Z, Homma S, et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(57): 1368-1374.
- [9] Di Salvo G, Pacileo G, Del Giudice EM, et al. Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imaging study[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(22): 2689-2695.
- [10] Orhan AL, Uslu N, Dayi SU, et al. Effects of isolated obesity on left and right ventricular function: a tissue Doppler and strain rate imaging study[J]. *Echocardiography*, 2010, 27(3): 236-243.
- [11] Aurigemma GP, de Simone G, Fitzgibbons TP. Cardiac remodeling in obesity[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(1): 142-152.
- [12] Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women[J]. *Circulation*, 2004, 109(18): 2191-2196.
- [13] Boudina S, Sena S, Theobald H, et al. Mitochondrial energetics in the heart in obesity-related diabetes: direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins[J]. *Diabetes*, 2007, 56(10): 2457-2466.
- [14] Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(6): 2111-2117.
- [15] Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(4): 549-574.
- [16] Cavallera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Trans Res*, 2014, 164(4): 323-335.
- [17] Rider OJ, Francis JM, Ali MK, et al. Beneficial cardiovascular effects of bariatric surgical and dietary weight loss in obesity[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(8): 718-726.
- [18] Takatsu M, Nakashima C, Takahashi K, et al. Calorie restriction attenuates cardiac remodeling and diastolic dysfunction in a rat model of metabolic syndrome[J]. *Hypertension*, 2013, 62(5): 957-965.
- [19] Haufe S, Utz W, Engeli S, et al. Left ventricular mass and function with reduced-fat or reduced-carbohydrate hypocaloric diets in overweight and obese subjects[J]. *Hypertension*, 2012, 59(1): 70-75.
- [20] de las Fuentes L, Waggoner AD, Mohammed BS, et al. Effect of moderate diet-induced weight loss and weight regain on cardiovascular structure and function[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(25): 2376-2381.
- [21] Ippisch HM, Inge TH, Daniels SR, et al. Reversibility of cardiac abnormalities in morbidly obese adolescents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(14): 1342-1348.
- [22] Owan T, Avelar E, Morley K, et al. Favorable changes in cardiac geometry and function following gastric bypass surgery: 2-year follow-up in the Utah obesity study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(6): 732-739.
- [23] Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review[J]. *Heart*, 2012, 98(24): 1763-1777.

(收稿日期: 2014-12-11)