文章编号:1000-5404(2009)01-0017-04

专家述评

代谢综合征的临床特征与发病机制

祝之明 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所高血压内分泌科,全军高血压代谢病中心,重庆市高血压研究所,重庆 400042)

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是近年来国内外关注的热点,其主要特征为多重心血管代谢危险因素聚集,关键的病理生理机制涉及腹型肥胖与胰岛素抵抗,重要的临床后果为动脉粥样硬化性心血管病和2型糖尿病[1]。目前,我国代谢综合征发病率>15%,患者超过2亿。如何将代谢综合征的诊断标准应用于临床,揭示其发病机制及提出干预策略是研究的焦点[2]。2000年以来,我们充分利用高血压代谢病中心这一新的交叉学科平台,组建了由心血管、代谢内分泌和肾脏等多学科人才构成的学科团队,侧重在以下几方面对代谢综合征开展了系列研究,奠定了我们在国内代谢综合征领域领先的学术地位。

1 代谢综合征诊断标准的临床适用性

1999年WHO和2001年的美国国家胆固醇教育计划成人治疗方案第3次报告(NCEP-ATPⅢ)均提出代谢综合征诊断标准,但2个标准中的某些参数主要针对西方人群,如何调整这些参数,以适应国人,指导临床实践,缺乏研究[3,4]。我们分别采用WHO和NCEP-ATPⅢ、WHO和ATPⅢ亚太[体质量指数(BMI)和腰围(WC)采用亚太地区肥胖标准]4种代谢综合征诊断标准进行比较,并首先将代谢综合征标准应用于临床诊断,代谢综合征的临床诊断率ATPⅢ为38%,WHO为46.7%,为普通人群的3倍,WHO与ATP诊断代谢综合征的一致率为79.6%[5,6]。提示代谢综合征诊断可以应用于临床实践,以便早期综合干预[7]。

2 代谢综合征心血管危险性的评估

预测和评估代谢综合征患者的心血管事件危险度,对临床防治有重要意义[8-10]。我们用Framingham心血管病事件和国人缺血性心血管病(ischemic cardiovascular disease, ICVD)事件预测模型评估了代谢综合征患者和2型糖尿病患者的10年心血管事件危险性,结果显示代谢综合征组的绝对危险显著高于糖尿病组(Framingham模型为9.55% *vs* 1.47%;ICVD模型为8.62% *vs* 4.28%)。Framingham模型评估男性绝对危险大于5%的比例明显高于女性;而ICVD模型评估女性绝对危险大于5%的比例明显高于男性。将心血管危险性的预测值与心肌核素显像提示患者的心肌缺血程度比较,显示Framingham的绝对危险越高心肌缺血程度有越重的趋势[11]。

3 代谢综合征的靶器官损害特点

代谢综合征既涉及心血管系统,又累及代谢内分泌系统,聚集的危险因素协同作用,对靶器官造成的危害更大,也更复杂[12,13]。我们侧重研究了以下几个重要器官的变化特点。

3.1 心脏重构和功能异常

对代谢综合征、单纯糖尿病和高血压患者行超声心动图检查,结果显示代谢综合征组左房内径、左室后壁、室间隔厚度、瓣膜退行性变的比例明显高于糖尿病和高血压组。心脏重塑(肥厚和向心性重塑)率在各组中依次为有高血压的代谢综合征为80%、高血压为64%、无高血压的代谢综合征为41%、糖尿病为33%,其中左室肥厚率在高血压代谢综合征、高血压、无高血压代谢综合征和糖尿病中分别为41%、25%、19%和10.6%,结果提示多重危险因素聚集较单一危险因素对心脏重塑影响更大[14-17]。

3.2 心肌缺血

代谢综合征易合并冠心病,我们应用核素心肌灌注单光子发射计算机断层显像(SPECT MPI)方法诊断代谢综合征患者冠心病,结果显示代谢综合征组心肌缺血率为81.7%,其中重度缺血情况为56.8%,明显高于其他2组($P<0.05$);心脏负荷运动能进一步提高心肌缺血的检出率,相关因素分析显示BMI、腹围、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)与心肌缺血关系密切[18]。

3.3 颈动脉粥样硬化

应用彩色多普勒超声观察代谢综合征患者颈总动脉内膜中膜厚度(IMT)和斑块指数。与高血压、糖尿病组比较,代谢综合征组患者IMT明显增厚,其颈总动脉斑块发生率显著高于糖尿病组和高血压组,且合并微量蛋白尿(MA)阳性患者易出现颈动脉粥样硬化[19-21]。

3.4 外周血管病变

以踝肱指数(ABI)作为评价周围动脉病变指标,观察代谢综合征患者周围动脉病变特征。代谢综合征组周围动脉硬化的发生率明显高于糖尿病组和高血压组。与正常组比较,合并周围动脉硬化的患者体质量指数、腰围、血糖、血脂和血压水平显著增高[22]。

3.5 早期肾功能损害

微量白蛋白尿(MA)既是肾脏受损的早期标志物之一,也

基金项目:全军医学科研"十一五"计划科技攻关项目(06G070)
Supported by the Research Project of "Eleventh Five-year Plan" for Medical Science Development of PLA(06G070)

作者简介:祝之明,男,重庆市人,博士,主任医师,教授,博士生导师,"长江学者"特聘教授,国家杰出青年科研基金获得者。担任全军心血管内科专委会副主任委员、全军内分泌专委会常委、美国心脏协会高血压及动脉粥样硬化研究委员会成员、国际高血压学会(ISH)会员、卫生部心血管病防治研究中心专家委员会委员。承担国家自然科学基金重大项目1项、面上项目6项,"973"计划分课题1项,国家"十一五"重大科技支撑项目分题2项。以第一完成人获国家科技进步二等奖1项,省部级科技进步一、二等奖5项。获中国科协"求是杰出青年实用工程奖",中国青年科技创新优秀奖,首批新世纪百千万人才工程国家级人选,全国优秀科技工作者。主要从事心血管代谢病的基础和临床方面的研究。在SCI收录期刊发表论文40余篇。E-mail:zhuzm@yahoo.com

收稿日期:2008-12-02;修回日期:2008-12-05

可反映心血管系统损害。我们的研究结果显示代谢综合征患者 MA 显著高于单纯高血压和糖尿病患者,而其内生肌酐清除率(Ccr)低于单纯高血压和糖尿病患者,代谢综合征患者存在血脂异常时,MA 和 Ccr 改变更为明显。与高血压和糖尿病相比,在血压和血糖无显著差异的情况下,代谢综合征患者的总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 B(ApoB)与 MA 和 Ccr 有显著的相关性。提示代谢综合征早期肾脏损害较单纯高血压和糖尿病明显,血脂异常对代谢综合征早期肾脏损害有显著影响[23,24]。

4 代谢综合征生物标志物的研究

我们进一步分析高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)和血管紧张素转换酶 2(ACE2)基因多态性是否能作为反映代谢综合征靶器官损害的标志物。血清 hs-CRP 水平不仅与代谢综合征组成成分相关,而且与其心、肾血管损害程度密切联系,动态监测 hs-CRP 水平的变化,对评价代谢综合征的靶器官损害程度和临床疗效有实用价值[25,26]。PPARγ161CC 基因型代谢综合征患者收缩压、脉压、颈动脉 IMT 和斑块指数明显高于其他基因型[27],而 PPARδ + 294T/C 基因多态性则与肥胖和脂质紊乱关系密切,C 等位基因携带者较 TT 基因型患者左室重构明显[28]。代谢综合征患者 ACE2 基因 AG 基因型尿蛋白明显高于 GG 型和 AA 型,GG 基因型 Ccr 明显高于其他 2 种基因型,舒张压、BMI 和空腹血糖(FBG)是 AG 基因型肾脏损害的独立危险因素[29]。此外,我们还建立了高脂诱导的代谢综合征大鼠模型,研究其心血管损害的特征[30-33]。

5 代谢综合征的发病机制

内脏脂肪堆积所致的腹型或内脏脂肪型肥胖,以及胰岛素抵抗在代谢综合征的病理生理过程中起关键作用,明确二者在代谢综合征中的作用机制有重要的临床价值[34]。

5.1 内脏脂肪型肥胖的定量评估、分型及机制

传统的腹型肥胖诊断主要依靠腰围和腰臀比等体质指标,但这些指标有局限性,并不能明确腹部皮下脂肪与内脏脂肪的堆积程度。为深入研究腹型肥胖,我们应用腹部螺旋 CT、64 排 CT、腹部脂肪超声检测、体脂检测、心脏血管超声、生化和分子生物学等方法,开展了以下几方面研究。

5.1.1 提出隐性和假性内脏脂肪型肥胖概念 CT 测定腹部脂肪可准确测量腹内脂肪面积(VA)和腹壁脂肪面积(SA)及 VA/SA 值,是判定脂肪分布及含量的金标准。研究证实,VA ≥100 cm^2 可诊断为内脏脂肪型肥胖(VFO)。目前临床单纯以腰围来分析内脏脂肪与 MS 及其靶器官损害的关系有一定局限性,如腰围正常、腹内脂肪超标或腰围超标、而腹内脂肪正常,我们将前者称之为隐性内脏脂肪型肥胖,后者称之为假性内脏脂肪型肥胖。隐性内脏脂肪型肥胖因其腰围正常,在传统的腹型肥胖评估中往往被忽视[35,36]。

我们研究发现,男性隐性 VFO 组 MS 罹患率显著高于非肥胖组;女性假性 VFO 组的 MS 罹患率高于非肥胖组和隐性 VFO 组。研究表明,不同腹型肥胖类型对 MS 危险有显著影响,隐性或假性 VFO 患者同样有较高的心血管代谢风险。

5.1.2 内脏脂肪堆积与代谢紊乱及靶器官损害的关系 腹内脂肪面积与 HDL-C 和 LDL-C 显著相关,与胰岛素水平、动态血压监测的各项指标均具有相关性。腹内脂肪增加与 hs-CRP、肾素-血管紧张素系统、核受体、血清尿酸及血液流变学指标异常等均有显著相关,提示腹内脂肪面积增加与 MS 及其各单一成分疾病密切相关。除了分析腹部脂肪面积外,我们的研究显示腹部脂肪体积增加与 MS 组分及其早期肾损害更为密切。

综合分析内脏脂肪面积与靶器官损害的关系显示,当 VA ≥30 cm^2 时,出现致 HDL-C 降低,LDL-C 升高;当 VA ≥40 cm^2 时,炎症介质 hs-CRP 水平异常升高;当 VA ≥50 cm^2 时,左室质量指数(LVMI)升高;当 VA ≥70 cm^2 时,IMT 出现异常;当 VA ≥ 90 cm^2 时,提示外周血管病变的 ABI 增加;当 VA ≥100 cm^2 时,心肌缺血的发生率和严重程度显著升高,提示腹内脂肪堆积的程度与 MS 的靶器官损害关系密切[37]。

5.1.3 建立了经济易行的腹型肥胖定量诊断方法 CT 和 MRI 是目前定量判断内脏脂肪分布的金标准,但因其检测价格昂贵不便于广泛开展。我们分析了 659 例同时具备 CT、生物电阻抗(体脂仪)和 B 超 3 项检查,以 CT 检查确定的内脏脂肪面积(VA)≥100 cm^2 作为判断内脏脂肪型肥胖(VFO)的诊断标准,应用受试者工作曲线(ROC)分别分析简易体脂参数、体脂仪参数、超声测值判断 VFO 的切点及其敏感度和特异度[38]。各项指标判断 VFO 的最佳切点在男性和女性分别是:腰围为 89.5、85.5 cm;体质量指数为 25、26 kg/m^2;腰臀比为 0.97、0.95;全身脂肪含量为 29%、38%;全身脂肪质量为 18.6、20.4 kg;腹内脂肪厚度为 38.5、34.7 mm。

5.1.4 阐明了腹型肥胖的特征及脂肪生成的某些分子机制 在临床研究的基础上,我们继续深入探讨了腹型肥胖产生的分子机制,探讨了内源性大麻素 1 型受体(CB1R)与核受体 PPARδ 的关系,以及肾素 - 血管紧张素系统在内脏脂肪生成中的作用,结果显示高脂诱导的代谢综合征大鼠的脂肪组织 PPARδ 下调、大麻素受体 1(CB1)上调,运动可上调 PPARδ 和下调 CB1,进一步分析 2 者关系表明上调 PPARδ 可抑制 CB1,减少脂肪组织生成[39-41]。拮抗肾素-血管紧张素系统(RAS)已广泛应用于心血管及代谢病的临床治疗,但目前对脂肪组织的 RAS 的了解不多。我们探讨了代谢综合征大鼠脂肪的 RAS 的变化,结果显示拮抗血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)能抑制脂肪细胞分化,而 ARB 能拮抗其作用。考虑到某些环境因素在代谢性心血管病的发病中起重要作用,如西南地区人们的饮食习性与嗜辣有关,因此,我们研究了辣椒中的主要活性物质辣椒素对脂肪代谢的作用,辣椒素作用的靶点也是一类 TRP 通道,称之为 TRPV1,既往主要发现其在神经系统表达,主要感受温度、痛觉及辣味,因此也称之为热通道。我们首次证实在啮齿类动物和人的脂肪组织中存在丰富的 TRPV1 的表达,肥胖时脂肪 TRPV1表达下降及功能受损,辣椒素可激活 TRPV1 致脂肪细胞内钙增加,减少脂质在细胞内的堆积,抑制高脂诱导的肥胖[42]。

5.2 胰岛素和高血糖对血管功能的作用

胰岛素抵抗和糖尿病与代谢综合征关系密切,2 者既构成其组分也参与其发生、发展,且在代谢综合征所致的血管并发症中起重要作用。我们从临床和实验两方面探讨胰岛素和高血糖对血管功能的影响,结果显示高浓度的胰岛素能显著抑制 AngⅡ介导的血管平滑肌细胞(VSMC)的 $[Ca^{2+}]i$ 增加及血管收缩,而对去甲肾上腺素(NE)的作用影响不大。高浓度胰岛素对血管反应性的作用表明,在存在血管内皮时,增加胰岛素

浓度能明显抑制AngⅡ引起的缩血管反应,而在去除血管内皮后,胰岛素的这种抑制作用明显减弱,AngⅡ介导的缩血管反应明显增强。高胰岛素抑制 AngⅡ作用与其抑制 AngⅡ所致细胞内钙信号增加有关,提示高浓度胰岛素抑制血管反应性依赖于血管内皮的完整性,血管内皮受损可致胰岛素扩血管作用减弱。高糖和高胰岛素对血管功能和调控血管舒缩信号分子的影响不同,高糖可致血管细胞诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达减少,[Ca^{2+}]i升高,使 RhoA、ROCK-1 表达明显升高;而高胰岛素致 iNOS、eNOS 表达明显升高,[Ca^{2+}]i明显降低,不影响 RhoA/ROCK-1。给予胰岛素和葡萄糖刺激时,胰岛素可拮抗高糖对上述 4 种分子的蛋白表达及[Ca^{2+}]i的增加,结果提示高糖损害血管平滑肌细胞正常收缩舒张反应,而胰岛素可拮抗高糖对 VSMC 收缩舒张功能的损害作用[43]。

糖尿病时多合并心血管损害,我们侧重观察了糖尿病时血管损害的特征及调控机制,结果显示约 40% 糖尿病患者有体位性低血压,如同时合并高血压,则体位性低血压的发生率可达 67%,这种异常与高胰岛素血症和外周神经病变有一定联系。另外,研究高血压和糖尿病患者餐后血压变化表明餐后高血压患者血压升高,而糖尿病患者血压则降低。针对糖尿病时易发生外周血管栓塞,其机制与血小板功能激活和聚集增加有关,我们提出了糖尿病时血小板功能异常可能与 TRPCs 功能异常有关,首先证实人血小板存在 TRPCs 分布,高浓度的葡萄糖只能显著增加 TRPC6 的表达,并增加第二信使(DAG)介导的钙内流,其作用与激活 PI3K 信号通路有关,而糖尿病患者的血小板 TRPC6 功能异常,其介导的钙内流增加可能是导致糖尿病时血小板激活,易出现血管并发症的重要原因[44]。

6　代谢综合征的综合干预

代谢综合征系多种心血管危险因素聚集,病情复杂,需综合干预,目前尚缺乏规范化的代谢综合征治疗指南,对代谢综合征的处理主要参照高血压、糖尿病和血脂紊乱等单病治疗指南[45]。依据 AHA/ADA/NIHBL 专家建议,代谢综合征综合干预应主要包括两部分:生活方式改变和药物治疗[46]。但应如何在临床实践中贯彻综合干预的理念,干预效果如何,存在什么问题均需进一步明确。针对上述问题,近年来对在我科住院的患者开展了以下几方面的工作。

6.1　代谢综合征的健康教育和治疗性生活方式改变

对 2001 – 2004 年到我院就诊的符合代谢综合征诊断的 246 例患者进行病情随访、相关指标复查、生活方式和用药情况调查及定期举行健康教育,平均随访时间为 9 个月,分析其生活方式的改善及对代谢综合征的实际控制率情况[47-49]。结果:①随访前后比较,患者在限盐、增加规律运动、限制高脂饮食,减少主食量,增加膳食纤维和牛奶制品摄入,服药依从性和定期就诊方面有显著改善($P<0.01$),但男性患者在戒烟,限制酒精摄入方面改善不明显。②患者 TG、HDL-C、血压、空腹血糖的治疗达标率明显提高($P<0.05$)。体质量指数、腰围、TC、LDL-C 的治疗达标率不够理想。③对代谢综合征各组分的治疗达标率分析表明,5 项完全达标者仅为 5%,4 项为 13.7%,3 项为 18%,2 项为 34.4%,1 项为 24%,均未达标者为 5%,几者之间比较有显著差异($P<0.05$)。研究显示,通过健康教育和定期随访可帮助患者改善部分不良生活方式,提高对代谢综合征部分组分的治疗达标率,但对肥胖和某些不健康生活方式的控制应进一步加强。另外,对 490 例高血压和糖尿病患者进行综合干预,随访时间 7 ~ 14 个月,平均 9 个月,结果显示干预后腰围下降组胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和 hs-CRP 水平显著下降,代谢综合征 3 项以上组分达标率升高达 52.4%,危险因素显著减少;hs-CRP、HOMA-IR、舒张压、甘油三酯的变化值与腰围变化呈正相关,而腰围无下降组,3 项以上组分达标率仅为 38.3%。

6.2　代谢综合征的药物使用

随访显示,246 例患者在降压药、口服降糖药和胰岛素使用率方面明显增加($P<0.05$),调脂药物服药率、有轻度增加($P>0.05$)。随访前后不同种类降压药的服用率,服用钙拮抗剂比例提高 7.7%,服用 β 受体阻断剂比例提高 6.1%,服用利尿剂比例提高2.4%($P<0.05$),而血管紧张素转换酶抑制剂(ACE Ⅰ)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、α 受体阻断剂、复方降压片服药率与随访前比较差异不大。在降糖治疗中,30% 服磺脲类,30% 使用双胍类,8% 应用糖苷酶抑制剂,2% 服胰岛素增敏剂,而胰岛素使用率较随访前增加 21.2%($P<0.05$)。调脂药使用有所增加[他汀类(8.9% *vs* 14.7%),贝特类(9.6% *vs* 15%)]。结果提示患者较注意控制血压和血糖,但调脂治疗还不够。另外,在药物的合理联合应用方面还有待加强。

6.3　综合干预对靶器官损害的影响

将经综合治疗的患者作为干预组 199 例,尚未治疗的患者作为对照组 153 例,干预组周围动脉硬化发生率较对照组明显降低(28.6% *vs* 37.9%),影响干预效果的主要因素有患者是否戒烟、坚持服药、有效控制肥胖和规律运动。另外分析显示在院外血压、血糖和血脂控制差的代谢综合征患者的 MA 出现率和 Ccr 显著高于上述指标控制好的患者。初步明确了代谢综合征防治中的难点和存在的问题,为提高综合控制措施提供了依据[50]。

总之,代谢综合征患者可因其组分不同,存在不同的临床表现,其靶器官损害的程度及相关并发症也有较大的差异。因此,应根据具体情况及各种临床评估指标的不同价值,选用科学、经济和合理的检测评估流程,这对代谢综合征危险性的预测,综合干预和降低心血管事件的发生尤为重要[51]。

关键词:代谢综合征;腹型肥胖;高血压;糖尿病;血脂异常
中图法分类号:R589　　**文献标识码**:A

参考文献:

[1] 祝之明, 徐成斌. 应加强代谢综合征的研究和防治[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(2): 105 – 106.
[2] 祝之明. 代谢综合征研究现状和趋势[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(8): 680 – 682.
[3] 张　刚, 祝之明, 赵志钢, 等. 代谢综合征诊断标准临床应用的比较[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(7): 490 – 491.
[4] 祝之明. 代谢综合征的诊断能否应用于临床实践[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(8): 505 – 507.
[5] 祝之明. 关注肥胖性高血压诊治的特殊性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2008, 10(2): 85.
[6] 陈　静, 田志强, 张伟国, 等. 腹内脂肪面积切点与代谢综合征临床检出率的关系[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(30): 2110 – 2113.
[7] Zhu Z M, Zhang G, Ni Y X, *et al*. Identification of subjects with diabetes mellitus and hypertension using alternative definitions of the metabolic syndrome [J]. Circulation, 2004,109 (20): E256, P129.

[8] 祝之明. 代谢综合征心血管损害标志的临床评估[J]. 诊断学理论与实践, 2007, 6(2): 93 - 96.
[9] 祝之明. 应积极探索心血管代谢危险的全面评估(述评)[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 387 - 389.
[10] 张 刚, 祝之明, 赵志钢, 等. 代谢综合征危险因素的特征[J]. 高血压杂志, 2004, 12(1): 83 - 86.
[11] 刘浩宇, 闫振成, 倪银星, 等. 代谢综合征心血管危险性预测的临床研究[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(8): 696 - 698.
[12] Ni Y X, Zhu Z M, Yu J, *et al*. Increased postprandial blood pressure and pulse pressure cause target organ damages in metabolic syndrome [J]. Am J Hypertens, 2004, 17(5): S63.
[13] 张 刚, 祝之明. 不同代谢综合征诊断与靶器官损害的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2005, 7(3): 145 - 149.
[14] 田志强,钟 健,赵志钢,等. 腹型肥胖对心脏重构的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(2): 155 - 158.
[15] 周芳明, 祝之明, 金玉华, 等. 代谢综合征左室结构和功能特点的临床研究[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(5): 343 - 344.
[16] 蒋 利, 周 林, 钟 健, 等. 糖脂代谢紊乱对女性代谢综合征患者左室结构与功能的影响[J]. 诊断学理论与实践, 2007, 6(2): 119 - 122.
[17] 祝之明, 周芳明, 张 刚, 等. 代谢综合征心血管重塑的特征[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(9): 819 - 820.
[18] 金 婕, 陈 静, 倪银星, 等. 核素心肌灌注显像诊断代谢综合征心肌缺血的研究[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(8): 693 - 695.
[19] 邹 密, 蒋 利, 钟 健, 等. 非糖尿病代谢综合征与颈动脉粥样硬化的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(5): 323 - 325.
[20] 赵志钢, 罗志丹, 祝之明. 代谢综合征患者尿微量白蛋白与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中华高血压杂志, 2006, 14(2): 97 - 101.
[21] 赵志钢, 祝之明, 李彦社. 代谢综合征的颈动脉粥样硬化特征[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(9): 625 - 627.
[22] 徐兴森, 杨万涛, 刘道燕, 等. 高血压合并代谢紊乱及对心肾血管的影响[J]. 中华高血压杂志, 2006, 14(11): 894 - 898.
[23] 倪银星, 金玉华, 张 刚, 等. 多重心血管危险因素的控制与代谢综合征患者早期肾脏损害的关系[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(8): 699 - 701.
[24] 金玉华, 祝之明, 周方明, 等. 代谢综合征肾脏损害及其相关因素的研究[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(19): 1768 - 1770.
[25] 聂 海, 祝之明, 闫振成, 等. 高敏C反应蛋白与代谢综合征组分及靶器官损害的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(12): 1113 - 1117.
[26] Zhao Z, Nie H, He H, *et al*. High-sensitivity C-reactive protein predicts target organ damage in Chinese patients with metabolic syndrome[J]. Metabolism, 2007, 56(12): 1612 - 1619.
[27] 闫振成, 祝之明, 沈成义, 等. 代谢综合征 PPARγ C-161T 基因多态性与颈动脉损害的相关研究[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(7): 543 - 547.
[28] 闫振成, 沈成义, 钟 健, 等. 代谢综合征患者过氧化物酶体增殖物激活受体δ+294T/C基因多态性与血脂、肥胖和左室肥厚的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(6): 529 - 533.
[29] Zhong J, Yan Z, Liu D, *et al*. Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene A/G polymorphism and elevated blood pressure in Chinese patients with metabolic syndrome [J]. J Lab Clin Med, 2006, 147(2): 91 - 95.
[30] 曹廷兵, 闫振成, 沈成义, 等. 代谢综合征大鼠模型的建立及其相关基因表达变化的研究[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(8): 702 - 705.
[31] 马丽群, 张莉莉, 张雅萍, 等. 代谢综合征大鼠肠系膜脂肪组织中肾素-血管紧张素系统的变化[J]. 中国医学科学院学报, 2006, 28(6): 770 - 775.
[32] 张雅萍,祝之明,闫振成,等. 代谢综合征大鼠肥胖特征及 ERK1/2 和 p38MAPK 的作用研究[J]. 解放军医学杂志, 2006, 31(8): 794 - 797.
[33] 祝之明. 代谢综合征病因探索与临床实践[M]. 北京: 人民军医出版社, 2005:193 - 203.
[34] 祝之明. 肥胖与心血管病变——从流行病学到发病机制(专论)[J]. 中国糖尿病杂志, 2006, 14(6): 402 - 404.
[35] 何洪波, 赵志钢, 蒲云飞, 等. 腹型肥胖的类型与代谢综合征发生的风险[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(18): 1251 - 1254.
[36] 浦云飞, 何洪波, 赵志钢, 等. 腹型肥胖内脏脂肪定量检测的评估及其临床意义[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(34): 2391 - 2394.
[37] 田志强, 陈 静, 闫振成, 等. 代谢综合征患者腹内脂肪与心血管损害的关系[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(8): 687 - 689.
[38] 魏 斌, 赵志钢, 田志强, 等. 腹内脂肪的超声定量检测及其临床价值[J]. 重庆医学, 2006, 35(9): 787 - 788,793.
[39] Zhang L L, Zhu Z M, Cao T B, *et al*. Blockage of PPARδ increases the expression of inflammatory factors in 3T3-L1 cells stimulated with TNFα[J]. J Med Coll PLA, 2006, 21(2): 77 - 81.
[40] Yan Z C, Liu D Y, Zhang L L, *et al*. Exercise reduces adipose tissue via cannabinoid receptor type 1 which is regulated by peroxisome proliferator- activated receptor-delta [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 354(2): 427 - 433.
[41] Shen C Y, Zhu Z M, Yan Z C, *et al*. High fat plus high salt diet induced metabolic syndrome in wistar rat[J]. Am J Hypertens, 2004, 17(5):S220.
[42] Zhang L L, Liu D Y, Ma L Q, *et al*. Activation of transient receptor potential vanilloid type-1 channel prevents adipogenesis and obesity [J]. Circ Res, 2007, 100(7): 1063 - 1070.
[43] 刘道燕, 祝之明, 王利娟, 等. 血管内皮对胰岛素介导的血管反应性的作用[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2004, 4(2): 100 - 103.
[44] Liu D Y, Maier A, Scholze A, *et al*. High glucose enhances transient receptor potential channel canonical type 6-dependent calcium influx in human platelets *via* phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(4): 746 - 751.
[45] 祝之明. 代谢综合征的诊断和治疗[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(12): 1163 - 1166.
[46] 李 茜, 祝之明, 倪银星, 等. 代谢综合征多重危险因素干预的随访研究[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(21): 1499 - 1500.
[47] 沈成义, 闫振成, 祝之明. 有氧运动防治代谢综合征的实验研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2008, 7(1): 43 - 46.
[48] Zhu Z M, Li Q, Ni X, *et al*. Cardiovascular risk control and lifestyle modification in metabolic syndrome patients attending healthcare education[J]. Circulation, 2004, 109(20): E250.
[49] 罗志丹, 闫振成, 陈 静, 等. 腰围变化对代谢综合征综合干预效果的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(8): 508 - 511.
[50] 李 茜, 罗志丹, 倪银星, 等. 代谢综合征周围动脉硬化特征及对其综合干预的影响[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(8): 693 - 695.
[51] 祝之明. 搁置争议积极实践: 代谢综合征的争议与共识[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(30): 2089 - 2090.

(编辑 吴培红)