专家论坛

肥胖与缺血性脑血管病关系的研究进展

李雪粉[1]，邸阜生[2]
1.中国医学科学院 北京协和医学院 泰达国际心血管病医院 内分泌科（天津 300457）；2.天津市第三中心医院 内分泌科（天津 300170）

【摘　要】脑血管病是全球第二大死亡原因，常引起痴呆、瘫痪、失语等严重并发症，在所有脑血管病中缺血性脑血管病约占85%。随着我国老龄化进程加快，老年人口规模庞大，缺血性脑血管病的防治是我国面临的重大公共卫生问题。近年研究发现肥胖与缺血性脑血管病的关系密切，但仍存在争议，甚至有“肥胖悖论”学说。肥胖病人通常存在肠道菌群失调，体内脂质和激素稳态失衡，通过促进血小板聚集和血栓形成等机制参与动脉粥样硬化的形成；肥胖者体内长期处于低度慢性炎症和氧化应激状态，导致内皮功能障碍；另外，肥胖会导致脂肪组织内分泌功能紊乱，促炎脂肪因子的分泌增加，进而影响脑血管病的发病。本文就肥胖与缺血性脑血管病的相关性以及机制研究的文献进行论述，以期为缺血性脑血管病的防治提供一些参考依据。

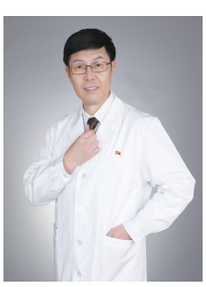
【关键词】肥胖；缺血性脑血管病；肠道菌群；炎症；氧化应激；脂肪细胞因子
【中图分类号】R543.5　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.04.002

Advances in research on the relationship between obesity and ischemic cerebrovascular disease

LI Xuefen[1]，*DI Fusheng*[2]
1. *Department of Endocrinology，TEDA International Cardiovascular Hospital，Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College，Tianjin 300457，China*；2. *Department of Endocrinology，Tianjin Third Central Hospital，Tianjin 300170，China*

【**Abstract**】Cerebrovascular diseases are the second leading cause of death in the world，often causing serious complications such as dementia，paralysis and aphasia. Ischemic cerebrovascular diseases account for about 85% of all cerebrovascular diseases. With the acceleration of the aging process in China and the large scale of the aged population，the prevention and treatment of ischemic cerebrovascular disease has become a major public health problem in China. Recent studies have found a close relationship between obesity and ischemic cerebrovascular disease，but there are still controversies，and even the theory of "obesity paradox". Obese patients usually have intestinal microflora imbalance，imbalance of lipid and hormone homeostasis，and participate in the formation of atherosclerosis through promoting platelet aggregation and thrombosis. Obese patients are in a state of chronic inflammation and oxidative stress，which leads to endothelial dysfunction. Additionally，obesity can bring about endocrine functional disorders of adipose tissue，secretion of pro-inflammatory adipokines increases，and then affect the incidence of cerebrovascular diseases. This article reviews the literatures on the correlation and mechanism between obesity and ischemic cerebrovascular diseases，in order to provide references for the prevention and treatment of ischemic cerebrovascular disease.

【**Key words**】Obesity；Ischemic cerebrovascular disease；Gut microbiota；Inflammation；Oxidative stress；Adipocytokines



专家简介：邸阜生，天津市第三中心医院内分泌科主任，主任医师，教授，硕士研究生导师。中国医师协会内分泌代谢分会全国委员，中国医师协会循证医学专委会全国常委，天津市糖尿病学会副主任委员，天津市中西医结合内分泌代谢分会副主任委员，天津市中医药内分泌糖尿病专业委员会副主任委员。提出了“糖尿病系统医学”“糖尿病代谢康复”等全新概念，将循证医学、整合医学和精准医学等理念引入内分泌代谢疾病的临床实践。研究出了“DSI-MRM糖尿病系统医学&代谢康复诊疗模型”，使糖尿病及并发症治疗一体化；建立了糖尿病“运动评估-运动处方-运动训练”的运动医学临床路径。编写6部高等院校《循证医学》教材。主持参与包括省部级在内医学研究课题10余项，发表各类医学专业论文100余篇。

基金项目：天津市科学技术委员会项目 (15JCYBJC27700)
第一作者简介：李雪粉，主治医师，硕士。
通信作者：邸阜生，E-mail:difusheng@vip.163.com
引用本文：李雪粉，邸阜生. 肥胖与缺血性脑血管病关系的研究进展[J]. 西南医科大学学报，2022，45（4）：282-287.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.04.002

脑血管病目前是全球第二大死亡原因[1]，常引起痴呆、瘫痪、失语等并发症，严重影响人类健康和生存质量，因此，如何降低其病死率和致残率，一直是研究和关注的热点。在所有脑血管病中缺血性脑血管病约占85%[2]。越来越多的研究发现，肥胖与缺血性脑血管病关系密切，但尚存在争议，本文就肥胖与缺血性脑血管病的相关性以及机制研究的文献进行论述，以期为缺血性脑血管病的防治提供一些参考依据。

1 肥胖与缺血性脑血管病的相关性

肥胖症是由遗传、环境、行为等多方面因素引起的复杂慢性疾病，并可引起严重的并发症，如2型糖尿病、心脑血管疾病等。通常用体质指数(Body Mass Index，BMI)和腰围来衡量肥胖程度[3]。

近年来，肥胖与人类健康及疾病的关系受到越来越多的关注。研究发现，超重和肥胖与缺血性脑血管病的发病风险显著相关[4]，一项荟萃分析显示，超重病人缺血性卒中的相对危险度RR为1.22(95%*CI*：1.05～1.41)，肥胖病人缺血性卒中的相对危险度RR为1.64(95%*CI*：1.36～1.99)[4]。BMI和缺血性脑血管病的发病风险呈线性相关，这与性别和种族无关[4-5]。一项涉及76 227名中国成年人的队列研究显示，基线BMI每增加2 kg/m^2，总卒中和缺血性卒中的相对危险度RR分别增加6.1%和18.8%[6]。KUMRAL等[7]的研究纳入了9 285名有卒中史的病人，随访时间平均为(60±8)月(52～71月)，发现约1/3的人在基线时患有肥胖，随访5年后发现基线肥胖是发生大动脉、小动脉硬化性卒中复发的独立危险因素，肥胖人群发生高血糖、高血压、高血脂等血管危险因素的比例更高，调整了所有血管危险因素后分析发现在首次卒中发生5年后，肥胖病人的卒中复发率高于体重正常者。研究发现与健康对照相比，脑窦静脉血栓栓塞的儿童中超重/肥胖的患病率明显高于体重正常者，提示超重/肥胖可能是静脉血栓栓塞的危险因素之一[8]。

研究发现腹型肥胖，而不是单纯的高BMI与缺血性卒中的发病风险有因果关系。一项纳入了694 649人的随机对照研究，结果显示高BMI与脑血管疾病的发病风险无显著相关性，而腹部脂肪分布与脑血管疾病有明确的因果关系，腰臀比(Waist-to-Hip Ratio，WHR)每增加10%，大动脉缺血性卒中风险会增加75%，小动脉缺血性卒中风险会增加57%，在校正了BMI的影响后，腰臀比与脑血管病的关联仍然存在。KESHK[9]也发现美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale，NIHSS)严重程度评分与腰围呈正相关，而不是与BMI相关。因此，BMI在病因分析中是一项相对较差的生物学指标，可能是因为BMI忽略了一些重要的健康决定因素，如肌肉含量和体脂分布[10-11]。王鲁雁等[12]研究发现腹围是大动脉僵硬度的主要危险因素之一，且独立于血压、BMI、血糖、血脂等因素的影响，腹型肥胖病人血压处于正常高值者已存在大动脉僵硬度的增加，因此，干预腹型肥胖可能成为血管性疾病的治疗靶点。

虽然肥胖是脑血管病的一个确定的危险因素，但它对急性缺血性脑卒中的临床结局、死亡率的影响仍存在争议。有研究发现，肥胖病人在卒中后的预后较好，也就是“肥胖悖论”学说。KIM等[13]研究表明，肥胖的卒中病人的神经系统症状较轻。一项系统综述纳入了25项非随机对照研究(299 750名病人)探讨超重与卒中后期临床结局的关系，其中10项研究(162 921例病人)报告了BMI值较高的卒中病人的死亡率明显较低，7项研究(92 718例病人)结果显示超重病人的非致死性结局更好。这可能与应激相关的自主神经激活、促炎因子释放增加、氧自由基负荷增加、激素调节失衡进而出现的机体分解代谢状态导致了额外的能量消耗，代谢储备较好的肥胖病人可能受到这种不良的影响较小有关[14]。KUMRAL等[7]研究发现在首次卒中发生5年之内肥胖与卒中的死亡率无明显相关性。与非肥胖病人相比，首次卒中发作5年内肥胖者的中风复发率较低，这与抗高血压药物和他汀类药物的使用显著相关，而5年后，肥胖病人的卒中复发率会增加，肥胖与所有血管事件的发生均显著相关。

2 肥胖影响缺血性脑血管病病理生理的机制

2.1 肠道菌群

肠道菌群(gut microbiota，GM)是对寄居于肠道内的细菌、真菌、病毒等多种微生物的统称[15]。肠道出现菌群失调时，影响营养物质的分解和吸收，进而导致机体代谢稳态被破坏，可能会导致免疫性疾病、神经系统疾病等多种疾病的发生发展。肥胖者通常存在肠道菌群失调[16]。一项Meta分析显示，肥胖者肠道菌群的多样性降低，肠道中厚壁菌门、梭杆菌门、变形杆菌、柔膜菌和乳杆菌数量增加，而植物乳杆菌、拟杆菌、疣微菌、甲烷短杆菌、柔嫩梭菌以及副干酪乳杆菌数量下降[17]。

肠道菌群失调可能是脑卒中的一个高危因素[18]。LI等[19]对粪便肠道微生物群进行了分析，缺血性脑卒中病人的粪便微生物中变形杆菌和阿克曼氏菌属增多。缺血性脑卒中与瘤菌群和瘤胃乳杆菌的增加独立相关[20-21]。有学者认为肠道菌群可将食物中的卵磷脂或肉碱、胆碱转化为氧化三甲胺，影响脂质和激素稳态，通过促进血小板聚集和血栓形成，导致动脉粥样硬化[22]。革兰氏阴性菌还可以产生内毒素，诱导炎症、触发低密度脂蛋白的吸收，参与泡沫细胞的形成[23]。另外，肠道菌群失调还影响脑血管病并发症如感染、认知功能障碍、情感障碍、肌肉萎缩、体重下降等的发生。

动物实验发现给缺血性脑损伤小鼠补充益生菌可减轻小鼠的脑损伤程度，并改善小鼠的认知功能[24]。XIA等[25]研究发现缺血性脑血管病病人的肠道菌群指数显著高于正常对照组，肠道菌群指数增高是卒中早期预后不良和卒中程度严重的独立预测因子。肠道菌群失调会介导免疫应答，打破肠道的免疫稳态，树突细胞迁移至肠系膜淋巴结，影响幼稚T细胞向调节性T细胞的极化过程，促使幼稚T细胞向白介素-17+ γδT 细胞极化，使得卒中后肠屏障和血脑屏障受损。白介素-17 + γδT 细胞可分泌炎症因子白介素-17，进而加重神经细胞炎症，促进嗜中性粒细胞、单核细胞的趋化过程，增大脑缺血坏死的面积[26]。肠道菌群失调还通过影响胃泌素、肾上腺皮质激素等神经内分泌激素的分泌影响脑卒中。肠道菌群失调可通过作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴，促进炎性因子的表达，活性氧产生增加，从而抑制脑组织细胞的修复。实验表明，通过应用抗生素等方法改变肠道菌群可减小脑梗死面积，减轻脑水肿和神经功能损害，或可治疗缺血性卒中[26]。

2.2 炎症

肥胖病人由于体内脂肪组织营养素的过度积累，机体出现代谢紊乱，会促使炎症介质如肿瘤坏死因子-α和白介素-6等的释放增加，从而导致机体处于低度慢性炎症和氧化应激状态[27-28]。慢性无菌性炎症不仅是肥胖的病理生理过程中的一部分，还会导致和加重胰岛素抵抗，从而进一步加重肥胖[27-28]。

低度炎症和全身氧化应激会损伤内皮功能，在缺血性脑血管病的发生发展中起重要作用。脑实质缺血后产生局部炎症反应，包括激活内皮细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞等的增生，促使炎症因子、趋化因子的释放，诱导继发性脑细胞损伤[29]。缺血后不久，局部和浸润的巨噬细胞呈现出抗炎的M2表型，以保护神经元免受进一步的损伤，并帮助清除细胞碎片[30]。然后，受伤的脑细胞会释放出有害因子，促使小胶质细胞/巨噬细胞持续处于M1状态，并在随后的几天至几周内释放促炎因子[31]。游离脂肪酸激活 toll 样受体(Toll-like Receptors，TLR)通路，调节许多炎症因子的表达，在胰岛素抵抗和血管功能障碍中发挥重要作用[32-33]。研究显示脑卒中病人的 *TLR4* 基因表达上调[34]，促炎细胞因子释放增加，通过渗漏的血脑屏障进入循环[35]，因此脑卒中病人血清中的高敏C-反应蛋白、C-反应蛋白、白介素-6水平会增高，且血清白介素-6水平越高的病人脑卒中的病情越重[36-37]。

硫氧还蛋白相互作用蛋白是一种促氧化、促炎并且与无菌性炎症有关的促凋亡蛋白。肥胖者血浆硫氧还蛋白相互作用蛋白水平显著升高，血浆硫氧还蛋白相互作用蛋白水平与空腹血糖、空腹胰岛素和糖化血红蛋白水平相关，硫氧还蛋白相互作用蛋白在介导β-细胞功能障碍和细胞凋亡中发挥重要作用，在大脑中，下丘脑的硫氧还蛋白相互作用蛋白可调节脂肪组织和葡萄糖代谢[38]。通过调节硫氧还蛋白相互作用蛋白和胰高血糖素可以逆转小鼠肥胖、糖尿病和肝脏脂肪变性[39]。缺血脑卒中后再灌注恢复血流是恢复氧气和营养的关键，而再灌注可诱发进一步的炎症和损伤。缺血-再灌注与细胞内钙水平的改变和氧自由基的释放有关，可促进硫氧还蛋白相互作用蛋白的表达，导致凋亡通路和炎症信号通路的激活。CAO 等[40]证实，缺血性脑卒中的血脑屏障损伤与硫氧还蛋白相互作用蛋白相关。TIAN 等[41]所做的 mRNA 谱分析表明，硫氧还蛋白相互作用蛋白信号通路是大脑中动脉闭塞后大鼠脑中差异表达的主要基因枢纽之一。

脂质运载蛋白-2也是一种重要的脂肪因子，与腰围呈正相关。研究显示超重/肥胖的急性脑卒中病人的脂质运载蛋白-2水平显著较高，特别是那些NIHSS评分较高的病人，脂质运载蛋白-2可分别通过信号转换器、转录激活因子1和NF-κB信号通路，促使促炎因子如白介素-6、白介素-1β和肿瘤坏死因子-α的分泌增加，导致动脉硬化的进展[9]。

2.3 氧化应激

肥胖引起的代谢紊乱已被证实与氧化应激有关。线粒体是ATP产生的中心，肥胖病人营养物质过剩，使线粒体数量、形态改变，进而导致氧化应激和细胞凋亡[42]。肥胖时脂肪细胞的增大和数量增加还会触发吞噬性白细胞（包括巨噬细胞、中性粒细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞）入侵组织，产生氧化应激反应，通过激活NF-κB和提高转录因子的表达来诱导炎症机制，在机体出现代谢功能障碍时会导致内皮功能障碍[43]。

活性氧和活性氮(RNS)是急性缺血性脑卒损伤的重要介质[44]，活性氧在中枢神经系统中以多种方式产生，主要由星形胶质细胞和小胶质细胞产生。细胞外非血红素铁数量的增加促进了诱导型-氧化氮合酶的表达，可导致一氧化氮合成的增加，通过生成过氧亚硝酸盐，促进氧化应激产生。此外，一氧化氮参与炎症和细胞毒性，抑制线粒体呼吸链，导致神经元细胞凋亡[45]。如果一氧化氮与超氧自由基阴离子发生反应，就会产生高活性过氧亚硝酸，直接增加脑组织损伤[46]。在缺血损伤的脑组织中，活性氧触发核转录因子的表达，可诱导脑组织内皮细胞表面的细胞因子、趋化因子和粘附分子的表达增加[47]。激活蛋白1可以上调趋化因子CXCL2和白介素-6的合成，并与核转录因子-B产生协同作用。在白细胞迁移中，细胞粘附分子（包括选择素、整合素和免疫蛋白）介导中性粒细胞通过破坏的血脑屏障渗透大脑，释放活性氧和蛋白水解酶，产生脑组织损伤。缺血性脑损伤后，活性氧的利用率增加，促进氧化应激，导致线粒体功能障碍，进而导致继发性脑

损伤[29]。另外，活性氧可触发不同的信号转导途径，例如激活半胱天冬酶，促进细胞凋亡和炎症基因的表达。

抗氧化剂被激活后可使机体避免氧化应激的损伤，Nrf2/ARE通路是降低氧化应激最重要的通路之一[48]。动物实验表明，在大鼠脑中动脉闭塞前长期、低剂量给予维生素C对脑损伤有显著的神经保护作用，BKCa通道是维生素C治疗卒中的分子靶点[49]。

2.4 脂肪因子

脂肪组织是机体的能量贮存中心，同时也是强大的内分泌器官，可分泌多种脂肪因子（如脂联素、瘦素、视黄醇结合蛋白-4等），参与机体代谢平衡的调节。脂肪因子是肥胖和脑血管病之间关联的重要机制。肥胖会导致脂肪组织内分泌功能紊乱，从而直接触发促炎脂肪因子（如白介素-6、瘦素、肿瘤坏死因子-α）等分泌增加，而脂联素等保护性因子分泌减少[3,50]。促炎脂肪因子作用于血管组织导致内皮功能障，促进脑血管病的发病；另外还通过激活炎症通路，使机体出现代谢紊乱，间接影响脑血管疾病[3,50]。

研究表明，肥胖者血浆脂联素水平下降，体重减轻后则上升[51]，与肥胖相关的低脂联素血症会加重内皮功能障碍，预测心脑血管疾病的发病[52]。脂联素可通过降低血脑屏障的通透性、微血管基质金属蛋白酶-9的表达和脑实质白细胞的积累来保护血脑屏障的完整性[53]。脂联素还通过抑制核转录因子-B来降低促炎细胞因子的表达，保护血管内皮[54]。血清脂联素水平降低与脑卒中的发病风险显著相关[55]，并且，低浓度和高浓度的脂联素水平均与卒中死亡率的增加相关[56]。一项荟萃分析[57]显示，循环中脂联素水平增高可增加8%的脑卒中风险。动物实验表明肥胖小鼠脂联素长期处于低水平可加重微血管并发症，肥胖通过增加脂联素相关细胞凋亡而加剧了脑组织缺血[58]。

研究发现血清抵抗素水平与脑血管病及其症状的严重程度呈正相关[59-60]，抵抗素水平升高是缺血性脑血管疾病的独立危险因素，特别是动脉粥样硬化性腔隙性脑梗死，而与出血性卒中没有关系[61]。在正常情况下，外周分泌的瘦素会通过血脑屏障到达大脑，特别是下丘脑，研究发现肥胖会导致瘦素在血脑屏障的渗透减少，且肥胖者机体对瘦素的反应性降低，从而导致血清瘦素水平较高。而在接受溶栓治疗的缺血性脑血管病病人中，瘦素水平和梗死面积呈正相关。瘦素可增加巨噬细胞的增殖，通过PI3K/PKC信号通路激活NADPH氧化酶，促进肥胖病人动脉粥样硬化的形成[62]，它还能刺激内皮细胞分泌促炎细胞因子如肿瘤坏死因子-α和白介素-6[63]。此外，研究显示脑卒中病人血清趋化因子水平明显升高，而网膜素-1水平降低，血清网膜素-1水平与脑梗死面积呈负相关[64-65]。研究表明在缺血性脑卒中病人中血清视黄醇结合蛋白-4水平与神经功能缺损评分和脑梗死面积呈正相关[66]，血浆视黄醇结合蛋白-4水平升高可介导线粒体功能障碍等影响内皮功能，促进泡沫细胞形成，导致动脉硬化斑块形成[67]。

3 小结与展望

腹型肥胖，而不是单纯的高体质指数与缺血性脑血管病的发病风险密切相关，肥胖病人的卒中复发率高于体重正常者，但肥胖对急性缺血性脑卒中的临床结局、死亡率的影响目前仍存在争议。肥胖可能以多种机制参与脑卒中的病理生理过程，包括肠道菌群失调、炎症反应、氧化应激、促炎脂肪因子分泌增加等，而这些为缺血性脑血管病的防治提供了一些新思路。

肥胖者通常存在肠道菌群失调，影响机体脂质和激素稳态，通过促进血小板聚集和血栓形成，参与动脉粥样硬化的形成[22]。革兰阴性菌还可以产生内毒素，诱导炎症、触发低密度脂蛋白的吸收，参与泡沫细胞的形成[23]。通过补充益生菌或可降低体重，减轻缺血性脑损伤和认知功能障碍[24,68-69]。合理应用抗生素等方法改变肠道菌群可减小脑梗死面积，减轻脑水肿和神经功能损害，或可治疗缺血性卒中[26]。

肥胖者体内长期处于低度慢性炎症和氧化应激状态，导致内皮功能障碍，另外，肥胖会导致脂肪组织内分泌功能紊乱，促炎脂肪因子的分泌增加，进而影响脑血管病的发病。 富含抗氧化剂硒的大豆制品、多不饱和脂肪酸亚麻酸、维生素C等抗氧化制剂或可减少缺血性卒中发病以及改善卒中的预后[48,70-71]，在肥胖和脑卒中的防治领域有一定的前景。

当然，关于肥胖和缺血性脑血管病的关系和发病机制还需通过更多的临床和基础研究加以明确，针对防治脑卒中的这些新的策略也需要更多的前瞻性、多中心的研究去证实。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] HENDERSON SJ, WEITZ JI, KIM PY. Fibrinolysis: strategies to enhance the treatment of acute ischemic stroke[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(10): 1932-1940.

[2] PARR E, FERDINAND P, ROFFE C. Management of acute stroke in the older person[J]. Geriatrics, 2017, 2(3): 27.

[3] CAO HM. Adipocytokines in obesity and metabolic disease[J]. J Endocrinol, 2014, 220(2): T47-T59.

[4] STRAZZULLO P, D´ELIA L, CAIRELLA G, *et al*. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants[J]. Stroke, 2010, 41(5): e418-e426.

[5] RUTTEN-JACOBS LC, LARSSON SC, MALIK R, *et al*. Genetic risk, incident stroke, and the benefits of adhering to a healthy lifestyle: cohort study of 306 473 UK Biobank participants [J]. BMJ, 2018, 363: k4168.

[6] ZHOU BF. Effect of body mass index on all-cause mortality and incidence of cardiovascular diseases--report for meta-analysis of

prospective studies open optimal cut-off points of body mass index in Chinese adults[J]. Biomed Environ Sci, 2002, 15(3): 245-252.

[7] KUMRAL E, ERDOĞAN CE, ARI A, *et al*. Association of obesity with recurrent stroke and cardiovascular events[J]. Rev Neurol (Paris), 2021, 177(4): 414-421.

[8] PEARSON V, RUZAS C, KREBS NF, *et al*. Overweight and obesity are increased in childhood-onset cerebrovascular disease [J]. J Child Neurol, 2013, 28(4): 517-519.

[9] KESHK WA, ZINELDEEN DH, EL-HENEEDY YA, *et al*. Thrombomodulin, alarmin signaling, and copeptin: cross-talk between obesity and acute ischemic stroke initiation and severity in Egyptians[J]. Neurol Sci, 2018, 39(6): 1093-1104.

[10] DALE CE, FATEMIFAR G, PALMER TM, *et al*. Causal associations of adiposity and body fat distribution with coronary heart disease, stroke subtypes, and type 2 diabetes mellitus: a mendelian randomization analysis[J]. Circulation, 2017, 135(24): 2373-2388.

[11] LARSSON SC, BÄCK M, REES JMB, *et al*. Body mass index and body composition in relation to 14 cardiovascular conditions in UK Biobank: a Mendelian randomization study[J]. Eur Heart J, 2020, 41(2): 221-226.

[12] 王鲁雁,孙宁玲,吴云涛,等. 超重伴腹型肥胖的正常高值血压者的动脉僵硬度变化及相关影响因素[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(1): 65-69.

[13] KIM Y, KIM CK, JUNG S, *et al*. Obesity-stroke paradox and initial neurological severity[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(7): 743-747.

[14] SCHERBAKOV N, DIRNAGL U, DOEHNER W. Body weight after stroke: lessons from the obesity paradox[J]. Stroke, 2011, 42(12): 3646-3650.

[15] STEPHENS RW, ARHIRE L, COVASA M. Gut microbiota: from microorganisms to metabolic organ influencing obesity[J]. Obesity (Silver Spring), 2018, 26(5): 801-809.

[16] GAO RY, ZHU CL, LI H, *et al*. Dysbiosis signatures of gut microbiota along the sequence from healthy, young patients to those with overweight and obesity[J]. Obesity (Silver Spring), 2018, 26 (2): 351-361.

[17] CROVESY L, MASTERSON D, ROSADO EL. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review[J]. Eur J Clin Nutr, 2020, 74(9): 1251-1262.

[18] ZENG XL, GAO XX, PENG Y, *et al*. Higher risk of stroke is correlated with increased opportunistic pathogen load and reduced levels of butyrate-producing bacteria in the gut[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 4.

[19] LI N, WANG XC, SUN CC, *et al*. Change of intestinal microbiota in cerebral ischemic stroke patients[J]. BMC Microbiol, 2019, 19(1): 191.

[20] YAMASHIRO K, TANAKA R, URABE T, *et al*. Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171521.

[21] JI WZ, ZHU Y, KAN PC, *et al*. Analysis of intestinal microbial communities of cerebral infarction and ischemia patients based on high throughput sequencing technology and glucose and lipid metabolism[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 5413-5417.

[22] KOETH RA, WANG ZN, LEVISON BS, *et al*. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis[J]. Nat Med, 2013, 19(5): 576-585.

[23] TANG WHW, BÄCKHED F, LANDMESSER U, *et al*. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(16): 2089-2105.

[24] SUN J, LING ZX, WANG FY, *et al*. Clostridium butyricum pretreatment attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in mice via anti-oxidation and anti-apoptosis[J]. Neurosci Lett, 2016, 613: 30-35.

[25] XIA GH, YOU C, GAO XX, *et al*. Stroke dysbiosis index (SDI) in gut microbiome are associated with brain injury and prognosis of stroke[J]. Front Neurol, 2019, 10: 397.

[26] BENAKIS C, BREA D, CABALLERO S, *et al*. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal γδ T cells[J]. Nat Med, 2016, 22(5): 516-523.

[27] ELLULU MS, PATIMAH I, KHAZA'AI H, *et al*. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications[J]. Arch Med Sci, 2017, 13(4): 851-863.

[28] VILAHUR G, BEN-AICHA S, BADIMON L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(9): 1046-1054.

[29] PRAKASH R, CARMICHAEL ST. Blood-brain barrier breakdown and neovascularization processes after stroke and traumatic brain injury[J]. Curr Opin Neurol, 2015, 28(6): 556-564.

[30] HU XM, LI PY, GUO YL, *et al*. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia[J]. Stroke, 2012, 43(11): 3063-3070.

[31] ZHAO XR, WANG H, SUN GH, *et al*. Neuronal interleukin-4 as a modulator of microglial pathways and ischemic brain damage [J]. J Neurosci, 2015, 35(32): 11281-11291.

[32] KIM F, PHAM M, LUTTRELL I, *et al*. Toll-like receptor-4 mediates vascular inflammation and insulin resistance in diet-induced obesity[J]. Circ Res, 2007, 100(11): 1589-1596.

[33] BÖNI-SCHNETZLER M, BOLLER S, DEBRAY S, *et al*. Free fatty acids induce a proinflammatory response in islets via the abundantly expressed interleukin-1 receptor I[J]. Endocrinology, 2009, 150(12): 5218-5229.

[34] NALAMOLU KR, SMITH NJ, CHELLUBOINA B, *et al*. Prevention of the severity of post-ischemic inflammation and brain damage by simultaneous knockdown of toll-like receptors 2 and 4 [J]. Neuroscience, 2018, 373: 82-91.

[35] ROCHFORT KD, CUMMINS PM. The blood-brain barrier endothelium: a target for pro-inflammatory cytokines[J]. Biochem Soc Trans, 2015, 43(4): 702-706.

[36] VENNELA G, SWARNALATAHA G, KUMAR PP. Role of C-reactive protein estimation in early diagnosis of ischemic stroke [J]. J Assoc Physicians India, 2020, 68(1): 68.

[37] STASZEWSKI J, SKROBOWSKA E, PIUSI SKA-MACOCH R, *et al*. IL-1α and IL-6 predict vascular events or death in patients with cerebral small vessel disease-data from the SHEF-CSVD study[J]. Adv Med Sci, 2019, 64(2): 258-266.

[38] BLOUET C, SCHWARTZ GJ. Nutrient-sensing hypothalamic TXNI*P* links nutrient excess to energy imbalance in mice[J]. J Neurosci, 2011, 31(16): 6019-6027.

[39] THIELEN LA, CHEN JQ, JING G, *et al*. Identification of an anti-diabetic, orally available small molecule that regulates TXNI*P* expression and glucagon action[J]. Cell Metab, 2020, 32 (3): 353-365.e8.

[40] CAO GS, JIANG N, HU Y, *et al*. Ruscogenin attenuates cerebral ischemia-induced blood-brain barrier dysfunction by suppressing TXNIP/NLRP3 inflammasome activation and the MAPK pathway[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(9): 1418.

[41] TIAN MJ, ZHU DL, XIE W, *et al*. Central angiotensin II-induced Alzheimer-like tau phosphorylation in normal rat brains [J]. FEBS Lett, 2012, 586(20): 3737-3745.

[42] QIU HW, SCHLEGEL V. Impact of nutrient overload on metabolic homeostasis[J]. Nutr Rev, 2018, 76(9): 693-707.

[43] KOBAYASHI Y. The regulatory role of nitric oxide in proinflammatory cytokine expression during the induction and resolution of inflammation[J]. J Leukoc Biol, 2010, 88(6): 1157-1162.

[44] SUN MS, JIN H, SUN X, *et al*. Free radical damage in ischemia-reperfusion injury: an obstacle in acute ischemic stroke after revas-

cularization therapy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 3804979.

[45] TASKIRAN AS, ERGUL M. The effect of salmon calcitonin against glutamate-induced cytotoxicity in the C6 cell line and the roles the inflammatory and nitric oxide pathways play[J]. Metab Brain Dis, 2021, 36(7): 1985-1993.

[46] CHEN ZQ, MOU RT, FENG DX, *et al*. The role of nitric oxide in stroke[J]. Med Gas Res, 2017, 7(3): 194-203.

[47] KIM JY, PARK J, CHANG JY, *et al*. Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells[J]. Exp Neurobiol, 2016, 25(5): 241-251.

[48] MANZI L, COSTANTINI L, MOLINARI R, *et al*. Effect of dietary ω-3 polyunsaturated fatty acid DHA on glycolytic enzymes and Warburg phenotypes in cancer[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 137097.

[49] LI LY, LI S, HU CB, *et al*. BK_{Ca} channel is a molecular target of vitamin C to protect against ischemic brain stroke[J]. Mol Membr Biol, 2019, 35(1): 9-20.

[50] REXRODE KM. Emerging risk factors in women[J]. Stroke, 2010, 41(10 Suppl): S9-S11.

[51] ACHARI AE, JAIN SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6): 1321.

[52]SHIMABUKURO M, HIGA N, ASAHI T, *et al*. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(7): 3236-3240.

[53] CHENG ZJ, YANG XF, WANG H. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction[J]. Curr Hypertens Rev, 2009, 5(2): 158-165.

[54] SENA CM, PEREIRA A, FERNANDES R, *et al*. Adiponectin improves endothelial function in mesenteric arteries of rats fed a high-fat diet: role of perivascular adipose tissue[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(20): 3514-3526.

[55] STOTT DJ, WELSH P, RUMLEY A, *et al*. Adipocytokines and risk of stroke in older people: a nested case-control study[J]. Int J Epidemiol, 2009, 38(1): 253-261.

[56] NAGASAWA H, YOKOTA C, TOYODA K, *et al*. High level of plasma adiponectin in acute stroke patients is associated with stroke mortality[J]. J Neurol Sci, 2011, 304(1-2): 102-106.

[57] GORGUI J, GASBARRINO K, GEORGAKIS MK, *et al*. Circulating adiponectin levels in relation to carotid atherosclerotic plaque presence, ischemic stroke risk, and mortality: a systematic review and meta-analyses[J]. Metabolism, 2017, 69: 51-66.

[58] WU MH, CHIO CC, TSAI KJ, *et al*. Obesity exacerbates rat cerebral ischemic injury through enhancing ischemic adiponectin-containing neuronal apoptosis[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(6): 3702-3713.

[59] GASBARRINO K, MANTZOROS C, GORGUI J, *et al*. Circulating chemerin is associated with carotid plaque instability, whereas resistin is related to cerebrovascular symptomatology[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(8): 1670-1678.

[60] BOUZIANA S, TZIOMALOS K, GOULAS A, *et al*. Effects of major adipokines and the −420 C > G resistin gene polymorphism on the long-term outcome of patients with acute ischemic stroke[J]. Int J Neurosci, 2019, 129(10): 978-985.

[61] OSAWA H, DOI Y, MAKINO H, *et al*. Diabetes and hypertension markedly increased the risk of ischemic stroke associated with high serum resistin concentration in a general Japanese population: the Hisayama Study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2009, 8: 60.

[62] FORTUÑO A, BIDEGAIN J, BALTANÁS A, *et al*. Is leptin involved in phagocytic NADPH oxidase overactivity in obesity? Potential clinical implications[J]. J Hypertens, 2010, 28(9): 1944-1950.

[63] YANG RH, BAROUCH LA. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences[J]. Circ Res, 2007, 101(6): 545-559.

[64] KAZIMIERCZAK-KABZI SKA A, KAJDANIUK D, SIEMI SKA L, *et al*. Selected adipose tissue hormones in the blood of patients with ischaemic cerebral stroke[J]. Endokrynol Pol, 2020, 71(1): 21-26.

[65] YUE JY, CHEN J, WU QW, *et al*. Serum levels of omentin-1 association with early diagnosis, lesion volume and severity of acute ischemic stroke[J]. Cytokine, 2018, 111: 518-522.

[66] ZHU YY, ZHANG JL, LIU L, *et al*. Evaluation of serum retinol-binding protein-4 levels as a biomarker of poor short-term prognosis in ischemic stroke[J]. Biosci Rep, 2018, 38(5): BSR20180786.

[67] SATISH M, SAXENA SK, AGRAWAL DK. Adipokine dysregulation and insulin resistance with atherosclerotic vascular disease: metabolic syndrome or independent sequelae? [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2019, 12(5): 415-424.

[68] LIU RX, HONG J, XU XQ, *et al*. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention[J]. Nat Med, 2017, 23(7): 859-868.

[69] TIAN PJ, O´RIORDAN KJ, LEE YK, *et al*. Towards a psychobiotic therapy for depression: Bifidobacterium breve CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice[J]. Neurobiol Stress, 2020, 12: 100216.

[70] JEONG DY, JEONG SY, ZHANG T, *et al*. Chungkookjang, a soy food, fermented with Bacillus amyloliquefaciens protects gerbils against ishcmeic stroke injury, and post-stroke hyperglycemia [J]. Food Res Int, 2020, 128: 108769.

[71] ELLULU MS. Obesity, cardiovascular disease, and role of vitamin C on inflammation: a review of facts and underlying mechanisms [J]. Inflammopharmacology, 2017, 25(3): 313-328.

（2022-03-21 收稿，2022-05-21 修回）