

# 代谢综合征的研究进展

李 宾, 姜晓峰<sup>△</sup>

(哈尔滨医科大学附属第四医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150001)

**摘要:** 代谢综合征涉及有机体多种代谢因素的异常, 其中胰岛素抵抗、中心性肥胖、致动脉粥样硬化性血脂异常、内皮功能障碍, 以及肠道菌群失调等是代谢综合征的几个重要诱因。有研究显示, 慢性炎症与机体肥胖、胰岛素抵抗及内皮功能障碍等密切相关, 在代谢综合征的发病过程中起着非常重要的作用。研究认为, 改变生活方式(饮食和运动)是改善代谢综合征人群临床症状的首选干预措施, 而对那些虽生活方式改变而未能充分降低疾病风险的人群, 应考虑合理的药物治疗。本文将从代谢综合征的定义, 流行病学, 潜在发病机制, 以及一些天然中药降低代谢综合征风险因素中的作用进行阐述。

**关键词:** 代谢综合征; 糖尿病; 肥胖; 高血压; 血脂; 中药; 风险因素

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.24.003

**中图法分类号:** R259

**文章编号:** 1673-4130(2018)24-2996-06

**文献标识码:** A



姜晓峰

20 世纪以来, 人们逐渐观察到一些常见的代谢异常疾病, 如肥胖、高血压、糖尿病、血脂异常等常常同时出现在同一个体中, 即多个代谢异常在个体聚集的现象, 我们通常称之为代谢综合征(MetS)。代谢综合征能够大大增加患病个体心血管疾病的发生风险<sup>[1]</sup>, 随着城市化的

进行了第一个国际公认的代谢综合征定义, 即机体出现胰岛素抵抗(空腹血糖受损、糖耐量异常、2 型糖尿病)并伴随以下任意 2 个及以上危险因素: 肥胖、高脂血症(高三酰甘油血症、低密度脂蛋白增高、胆固醇增高)、高血压、微量清蛋白尿<sup>[3]</sup>。目前, 多个组织和机构已经提出了该定义的若干次更新<sup>[1,4-6]</sup>。

## 2 代谢综合征的流行病学特征

在全世界范围内, 代谢综合征的患病率通常与肥胖的患病率相对应, 根据年龄、性别、种族、民族及不同的诊断标准, 患病率差异很大。据统计, 女性的总体患病率低于男性。在欧洲, 女性代谢综合征患病率为 38%, 男性为 41%<sup>[7]</sup>; 在中东地区, 女性患病率介于 32.1%~42.7%, 男性患病率介于 20.7%~37.2%<sup>[8]</sup>; 在美国, 35% 的成年人和 50% 的 60 岁以上人口被诊断为代谢综合征(女性占 35.6%, 男性占 30.3%)<sup>[9]</sup>。我国的统计数据显示, 60 岁及以上年龄组的人群代谢综合征患病率为 58.1%, 且北方人群高于南方人群<sup>[10]</sup>。

## 3 代谢综合征的病理生理学机制

机体免疫和代谢系统的异常是引起代谢综合征的重要原因, 在长期的进化过程中, 有机体形成了免疫和代谢反应的共同通路, 两者在功能上相互依赖, 保持动态平衡, 但是当一方长期处于优势地位时, 往往产生不良的后果。两者的代谢异常引起的胰岛素抵抗、致动脉粥样硬化血脂异常、内皮功能障碍、高血压、肠道菌群失调, 以及中心性肥胖是构成该综合征的几个因素, 一般多认为中心性肥胖是代谢综合征的

进行, 过量的能量摄入、运动量减少以及久坐等不良生活方式的形成, 代谢综合征逐渐成为世界范围内不断升级的公共卫生问题。目前代谢综合征的发病机制尚不完全明确, 研究认为, 肥胖是代谢综合征的主要组成成分和初始化因素, 它能诱导机体出现胰岛素耐受, 继而出现机体糖脂代谢异常、高血压等临床症状。就目前而言, 早期诊断及改变生活方式是控制代谢综合征的有效方式, 对于那些因预防措施和生活方式改变而未能充分降低疾病风险因素的人, 应考虑通过针对性药物治疗, 逐步减少疾病的各个风险组分。

## 1 代谢综合征的定义

代谢综合征也称为胰岛素抵抗综合征、X 综合征、高三酰甘油血症等, 代谢综合征是一种重要的心血管疾病危险因素<sup>[2]</sup>。世界卫生组织于 1998 年给出

**专家简介:** 姜晓峰, 哈尔滨医科大学附属第四医院检验科主任, 内科学博士, 教授, 博士生导师, 任中国中西医结合学会检验医学专业委员会副主任委员、《医学参考报》(检验医学频道) 副主编、中国生物化学与分子生物学会理事、中华医院管理学会临床检验管理专业委员会委员、黑龙江省医学会分子诊断学会主任委员等, 为黑龙江省卫生系统“有突出贡献中青年专家”, 主要从事哮喘发病机制及临床诊断研究, 获主持国家自然科学基金等课题十余项, 发表 SCI 文章 30 篇。<sup>△</sup> **通信作者,** E-mail: Jiangxiaofeng12359@163.com。

**本文引用格式:** 李宾, 姜晓峰. 代谢综合征的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24): 2996-3001.

重要始发因素,胰岛素抵抗是代谢综合征的主要发病机制。

**3.1 胰岛素抵抗** 胰岛素抵抗是指胰岛素介导的机体对葡萄糖的摄取及利用率降低,机体为了保持机体内环境的稳定和血糖正常,代偿性地增加胰岛素的分泌而导致的高胰岛素血症状态。PIETILAINEN 等<sup>[11]</sup>研究发现,除了遗传因素外,中心性肥胖、腹部内脏脂肪含量、肝脏脂肪含量和胰岛素抵抗呈正相关。LEE 等<sup>[12]</sup>的研究表明,在胰岛素抵抗组人群中,中心性肥胖、高三酰甘油血症、低高密度脂蛋白血症、高血压及 2 型糖尿病的发生率显著升高。机体出现胰岛素耐受时,外周血游离脂肪酸水平明显升高<sup>[13]</sup>。降低血液游离脂肪酸水平能有效改善机体对胰岛素的敏感性。BODEN 等<sup>[14-16]</sup>认为游离脂肪酸是连接肥胖、胰岛素耐受、2 型糖尿病等关键事件的连接点,该事件在代谢综合征的发生发展过程中起到了关键的作用。一方面升高的游离脂肪酸水平能够干扰葡萄糖代谢的多个环节,导致肌细胞对葡萄糖的摄取能力降低<sup>[17-19]</sup>,另一方面游离脂肪酸的增加对胰腺的  $\beta$  细胞具有一定的脂毒性,能够在一定程度上影响胰腺  $\beta$  细胞对胰岛素的分泌,随着时间的推移,胰腺  $\beta$  细胞无法产生足够的胰岛素来纠正组织对胰岛素的抵抗,最终导致机体高血糖水平和 2 型糖尿病的出现<sup>[20]</sup>,另外游离脂肪酸水平的升高也是引起机体氧化应激<sup>[21]</sup>、血管内皮功能障碍<sup>[22-23]</sup>的重要因素。

机体胰岛素抵抗存在多种调节机制,主要包括遗传性的和非遗传性的,任何一个环节的异常都能引起机体胰岛素抵抗。其中胰岛素受体底物(IRS-1)蛋白的磷酸化是调节胰岛素发挥作用过程中的关键事件之一,生理状态下,胰岛素结合到胰岛素的  $\alpha$  亚单位,引起  $\beta$  亚单位酪氨酸残基自身磷酸化,这种自身磷酸化促使胰岛素受体底物 IRS-1、IRS-2 与之结合,介导下游反应,行使胰岛素的生物学功能<sup>[24]</sup>。值得注意的是,肿瘤抑制因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )可通过内分泌和旁分泌途径抑制肌肉组织胰岛素受体的酪氨酸激酶活性,抑制胰岛素受体底物-1(IRS-1)的磷酸化<sup>[25-26]</sup>和抑制葡萄糖转运体 4(GLUT-4)的表达<sup>[27]</sup>,使胰岛素信号转导过程受阻。实验表明,IRS-1 在丝氨酸残基处能够被多种激酶磷酸化,从而调节 IRS-1 蛋白参与的胰岛素受体信号传导途径,最终调节胰岛素的作用能力<sup>[26]</sup>。放射免疫分析显示,丝氨酸 307 位点是 IRS-1 发生磷酸化的主要位点,该位点的突变能够导致 TNF- $\alpha$  对胰岛素引起的 IRS-1 酪氨酸磷酸化的抑制作用消失<sup>[28]</sup>。另一种在胰岛素抵抗和代谢性疾病的发展中起关键作用的激酶是人核因子  $\kappa$ B 抑制物激酶  $\beta$ (IKK- $\beta$ ),实验表明,在肝脏中特异性调节 IKK- $\beta$  的活性能够产生胰岛素抵抗<sup>[29]</sup>。

**3.2 中心性肥胖** 肥胖是代谢综合征的主要始发因素,近年研究表明,肥胖尤其是中心性肥胖能够诱导

机体产生慢性炎症<sup>[30]</sup>,继而诱导机体产生胰岛素抵抗<sup>[31]</sup>、糖脂代谢异常<sup>[32]</sup>等多重代谢异常聚集的现象。肥胖状态下脂肪组织呈现出脂肪细胞数量增多、体积肥大的特点,随着肥胖和进行性脂肪细胞的不断增大,脂肪细胞发生凋亡的数量增多,出现巨噬细胞浸润增加以及出现多核体(MGC)<sup>[33]</sup>。一直以来,脂肪组织仅被认为是存储能量的器官,但随着研究的不断深入,发现脂肪组织还可以通过自分泌和旁分泌途径产生许多诸如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、瘦素、脂联素等脂肪细胞因子<sup>[34]</sup>,而这些细胞因子在 2 型糖尿病、高血压、心血管疾病等多种代谢型疾病的发病机制中发挥重要的作用。

1993 年,HOSTAMISLIGIL 等<sup>[35]</sup>和 SPIEGELMAN 等<sup>[36]</sup>发现 TNF- $\alpha$  在肥胖小鼠脂肪组织中过表达,缺乏 TNF- $\alpha$  能够改善小鼠对胰岛素的敏感性及葡萄糖水平的稳定,这项研究表明肥胖诱导的炎症能够直接调节机体对胰岛素的抵抗。大量研究表明,在肥胖人群机体脂肪细胞出现增生、肥大、凋亡的过程中,脂肪组织的内分泌功能出现异常,由脂肪组织分泌的脂肪因子谱发生了明显的改变,如具有抗炎作用的脂联素水平下降,具有促炎作用的因子如:TNF- $\alpha$ 、IL-6、瘦素等均表达增高,这些脂肪因子能够激活多个炎症信号通路,进而诱导机体产生大量炎症介质,促使机体长期处于慢性炎症状态,从而诱导胰岛素耐受和代谢综合征的发生。从某种意义上来说,低度的系统性慢性炎症可能是代谢综合征各组分之间彼此连接的枢纽,尽管肥胖个体的肝脏、骨骼肌、脂肪组织等均可见代谢性炎症反应,但一般认为这种代谢性炎症始于脂肪组织。

**3.3 致动脉粥样硬化血脂异常** 血脂水平能够在一定程度上反映血浆脂蛋白在结构、代谢及生物学活性等方面的异常,血脂异常是引起动脉粥样硬化的重要因素。致动脉粥样硬化性血脂异常主要包括:(1)高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低;(2)低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、极低密度脂蛋白(VLDL)、三酰甘油、小而密低密度脂蛋白(sd-LDL)水平升高。机体胰岛素耐受诱导的机体游离脂肪酸水平升高也是引起致动脉粥样硬化性血脂异常的主要原因<sup>[37]</sup>。普遍认为,脂质代谢异常能够引起血管内皮产生大量的泡沫细胞,随后吞噬过量氧化脂质的巨噬细胞发生凋亡,释放游离的氧化脂质形成脂质核心,平滑肌细胞的迁移增殖在脂质核心处形成纤维帽结构形成类似坏死的脂质核心产生斑块,导致动脉粥样硬化的形成<sup>[38-39]</sup>。

**3.4 肾素-血管紧张素系统(RAS)激活** RAS 的激活也是促进代谢综合征发展的重要途径。研究表明,高血糖和高胰岛素血症都能够通过增加血管紧张素原、血管紧张素 II 和 AT1 受体的表达来激活肾素血管紧张素系统,有助于胰岛素耐受患者高血压的形成<sup>[40]</sup>,还有证据表明胰岛素抵抗和高胰岛素血症能够

导致交感神经系统(SNS)的活化,引起肾脏对钠的重吸收,增加心脏输出量,动脉响应血管收缩导致高血压<sup>[41]</sup>。另外,血管紧张素 II 能够通过 1 型受体激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶导致活性氧(ROS)的产生<sup>[42-43]</sup>,诱导低密度脂蛋白氧化和内皮损伤。

**3.5 血管内皮功能障碍** 血管内皮细胞是处于血液和血管壁之间的一道天然屏障,既能隔离血液与血管壁组织,又能释放一氧化氮(NO)、前列环素(PGI<sub>2</sub>)、内皮素(ET1)等小分子物质,具有调节血管紧张度、维持血管张力及调节免疫等功能。内皮功能障碍的特征在于内皮依赖性血管舒张功能受损,动脉顺应性降低,不能发挥正常的生理和保护机制<sup>[44]</sup>。引起血管内皮功能障碍的因素有多种,诸如机体高血糖、高血压、高胰岛素血症、脂质代谢异常、炎症等。此外,血管内皮细胞 NO 的减少、活性氧的增加也是导致内皮功能障碍和致动脉粥样硬化的重要因素<sup>[45]</sup>。

**3.6 肠道菌群失调** 目前的临床及实验证据表明,肠道菌群也是代谢综合征的潜在致病因素,与机体肥胖、炎症等存在密切的关系<sup>[46-47]</sup>。2004 年,科学家 BACKHED 等<sup>[48]</sup>首次发现肠道菌群能够作为一个环境因素调节机体的能量储存,实验显示普通小鼠相比无菌小鼠全身脂肪含量高 40%,与移植鼠肠道菌群的无菌小鼠相比,移植肥胖小鼠肠道菌群后的无菌小鼠体质量明显增加、血糖升高并产生胰岛素抵抗<sup>[49]</sup>。TOMAS 等<sup>[50]</sup>研究表明,高脂饮食能够引起小鼠肠道厚壁菌门、变形菌门、疣微菌门的比例显著增加,拟杆菌门显著减少,同时增加肥胖和 2 型糖尿病的疾病风险。NEAL 等<sup>[51]</sup>研究发现,肠道菌群中革兰阴性杆菌产生的脂多糖是高脂饮食诱发机体出现肥胖、糖尿病和炎症的前提条件,革兰阴性杆菌产生的脂多糖(LPS)能够通过依赖脂蛋白的机制从肠道转运到目标组织,并与免疫细胞表面的复合受体 CD4/TLR4 结合,触发促炎因子的释放。另外与健康人群相比,动脉粥样硬化患者的肠道微生物组成和比例发生了显著的变化,患者体内科林斯菌属比例增加,罗氏菌素和真菌含量下降。通过检测主动脉粥样硬化病变、组织氧化和炎症状态发现,嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 能够通过减少机体氧化应激和炎症反应的方式减缓小鼠的动脉粥样硬化进程。

#### 4 代谢综合征的管理及中药治疗

改变生活方式对于管理代谢综合征的潜在风险因素至关重要,诸如减少能量摄入、增加运动量、戒烟限酒及改变久坐的生活方式是预防和改善代谢综合征的有效方法。对于那些因预防措施和生活方式改变而未能充分降低疾病风险因素的人,应考虑药物治疗,治疗代谢综合征主要是通过使用适当的药物来减少特定的临床风险因素,如降低血糖、血脂和高血压类药物,从而达到降低心血管疾病的风险,目前还没

有公认的方法和药物来全面改善和治疗代谢综合征。并且目前可用的药物和相关的合并症需要长期使用多种药物,这对于患者而言由于多种药物和依从性降低而具有挑战性。因此,人们越来越关注使用中药来降低代谢综合征的风险和进展,尽管目前它们对长期心血管结果和长期依从性的影响尚不完全清楚,但是中药治疗代谢综合征确实具有非常明显的临床价值。

**4.1 姜黄素** 姜黄素是姜黄的衍生物,其活性成分二甲酰基甲烷,具有抗炎和抗氧化特性。姜黄素已被证明可抑制核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)活化,通过减少促炎细胞因子的表达及抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1 的表达减弱炎症级联<sup>[52-53]</sup>;能够通过抑制 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白途径并激活肝星状细胞中的氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ );另外姜黄素可中断瘦蛋白信号传导,从而增加脂联素的表达<sup>[54]</sup>。因此,姜黄素能够通过肥胖的负向调控、对胰岛素敏感的正向调控及减弱机体炎症反应的方式达到治疗代谢综合征的目的。

**4.2 大蒜** 大蒜是一种常用的调味品,因其具有抗氧化和抗血栓形成的特性,因此具有一定的药用价值。PADIYA 等<sup>[55]</sup>发现生大蒜可改善大鼠对胰岛素敏感性。REINHART 等<sup>[56]</sup>研究表明大蒜摄入量降低了总胆固醇和三酰甘油水平。在另一项研究中,GOMEZ-ARBELAEZ 等<sup>[57]</sup>的结果显示,在代谢综合征患者中,陈年大蒜提取物能够有效升高血浆脂联素水平。大蒜的衍生物硫化物具有很好的抗炎、抗氧化作用,有助于对抗 ROS 介导的机体炎症反应,使大蒜能够成为治疗代谢综合征的一种天然药物。

**4.3 肉桂** 肉桂,源自树皮,用作调味剂,是我国中药的传统药材。肉桂提取物和多酚具有降脂、抗炎、抗氧化、抗血栓形成的特性,在中药治疗机体糖耐受受损、胰岛素耐受、2 型糖尿病的过程中具有一定的作用。肉桂中的多酚成分具有胰岛素样活性,能够有效地改善机体的血糖水平和血脂水平。ZIEGENFUSS 等<sup>[58]</sup>的研究表明,使用肉桂水提物能够有效改善代谢综合征患者的空腹血糖水平及血压。小鼠模型研究表明,肉桂提取物可以调节脂肪细胞基因表达,通过葡萄糖转运 4(GLUT4)、MAPK 途径调节机体对糖的摄取能力<sup>[59]</sup>,另外通过下调 GSK3B、IGF1R、IGF2R 和 PIK3R1 等蛋白的表达改善胰岛素信号的传导<sup>[60]</sup>。

**4.4 黄连** 黄连是我国传统中药,主要用于治疗心血管相关问题,包括肥胖、糖尿病、高脂血症、高血糖和脂质代谢紊乱,具有抗动脉粥样硬化、降脂、抗肥胖和抗肝脂肪变性等多种作用<sup>[61-62]</sup>。黄连主含小檗碱(BBR)、黄连碱(COP)、掌叶防己碱(PAL)、药根碱(JAT)和表黄连碱(EPI)等成分,由于它们结构相似,常被统称为黄连生物碱,具有抗动脉粥样硬化的作用<sup>[63-64]</sup>。在胰岛素抵抗的小鼠模型中,使用小檗碱可有效改善小鼠体质量、三酰甘油水平以及胰岛素的敏

感性。研究表明,在人体脂肪细胞和代谢综合征人群中,黄连素能够通过抑制脂肪储存和调节脂肪因子(瘦素、脂联素)水平提高机体对胰岛素的敏感性<sup>[65]</sup>。

**4.5 白藜芦醇** 白藜芦醇(3,5,4'-三羟基二苯乙烯)是植物中存在的多酚类植物抗生素和抗氧化剂,广泛存在于葡萄、葡萄酒、松树、花生、桑椹、蔓越莓、豆类及其他植物中,能够有效应对机体氧化应激和抵御病原体入侵<sup>[66-67]</sup>。DIAZ-GEREVINI 等<sup>[68]</sup> 研究显示,白藜芦醇是一种具有多效性的分子,能够调节转录因子 NF- $\kappa$ B、抑制细胞色素 P450 同工酶 CYP1A1、抑制环氧酶的表达和活性、调节 p53、细胞周期蛋白和各种磷酸二酯酶、抑制促炎分子、抑制低氧诱导转录因子 1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )和血管内皮生长因子(VEGF)的表达。在体外和体内的多项研究表明,白藜芦醇具有有效的抗炎、抗氧化及抗衰老能力,能够改善血管内皮功能,提高机体脂质代谢能力<sup>[69-70]</sup>;ZHU 等<sup>[71]</sup> 研究表明,在 2 型糖尿病患者中,白藜芦醇能够显著改善患者的空腹血糖水平和胰岛素水平。

## 5 结 论

代谢综合征已经逐渐成为世界范围内不断升级的公共卫生问题,目前存在许多与代谢综合征有关的病理生理学机制,其中最广为接受的是中心性肥胖和机体慢性炎症状态诱导产生机体胰岛素抵抗、动脉粥样硬化血脂异常、内皮功能障碍、高血压、肠道菌群失调等多种代谢异常于一体的病理生理学状态。改变生活方式仍然是这一人群的首选干预措施。现代生活方式改变将关于饮食和运动的具体建议与行为策略相结合,对于那些因生活方式改变而未能充分降低风险因素的人,应考虑药物治疗。今后还需要更深入的研究探索代谢综合征潜在的病理生理学机制,最终找到能够有效诊断和靶向治疗的方法。

## 参考文献

- [1] ALBERTI K G M M, ECKEL R H, GRUNDY S M, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity[J]. *Circulation*, 2009, 120(16): 1640-1645.
- [2] GALASSI A, REYNOLDS K, HE J. Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis[J]. *Am J Med*, 2006, 119(10): 812-819.
- [3] ALBERTI K, ZIMMET P. Definition, Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications; Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 1999, 15(7): 539-553.
- [4] BALKAU B, CHARLES M A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)[J]. *Diabet Med*, 2010, 16(5): 442-443.
- [5] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)[J]. *JAMA*, 2001, 285(19): 2486-2497.
- [6] EINHORN D, REAVEN G M, COBIN R H, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome[J]. *Endocr Pract*, 2003, 9(3): 237-252.
- [7] BELTRÁN-SÁNCHEZ H, HARHAY M O, HARHAY M M, et al. Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome in the Adult U. S. Population, 1999-2010[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(8): 697-703.
- [8] GAO W. Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? [J]. *Int J Obes*, 2008, 32(5): 757-762.
- [9] AGUILAR M, BHUKET T, TORRES S, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in the United States, 2003-2012[J]. *JAMA*, 2015, 313(19): 1973-1974.
- [10] LIU M, WANG J, JIANG B, et al. Increasing Prevalence of Metabolic Syndrome in a Chinese Elderly Population, 2001-2010[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66233.
- [11] PIETILÄINEN K H, RISSANEN A, KAPRIO J, et al. Acquired obesity is associated with increased liver fat, intra-abdominal fat, and insulin resistance in young adult monozygotic twins[J]. *AJP Endocrinol Metabol*, 2005, 288(4): 768-774.
- [12] LEE S, GUNGOR N, BACHA F, et al. Insulin Resistance: Link to the components of the metabolic syndrome and biomarkers of endothelial dysfunction in youth[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(8): 2091-2097.
- [13] SAVAGE D B, PETERSEN K F, SHULMAN G I. Disordered Lipid Metabolism and the Pathogenesis of Insulin Resistance[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(2): 507-520.
- [14] LUZZATTO G, CORDIANO I, PATRASSI G, et al. Effects of Free Fatty Acids (FFA) on Glucose Metabolism: Significance for Insulin Resistance and Type 2 Diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2003, 111(3): 121-124.
- [15] BODEN G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2011, 18(2): 139-143.
- [16] BODEN G. Free fatty acids (FFA), a link between obesity and insulin resistance [J]. *Front Biosci*, 1998, 3(1): 169-175.
- [17] BODEN G, SHULMAN G I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction[J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 32(s3): 14-23.
- [18] KELLEY D E, MOKAN M, SIMONEAU J A, et al. In-

- teraction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. [J]. *J Clin Invest*, 1993, 92(1): 91-98.
- [19] SANTOMAURO A T, BODEN G, SILVA M E, et al. Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects [J]. *Diabetes*, 1999, 48(9): 1836-1841.
- [20] BODEN G, LEBED B, SCHATZ M, et al. Effects of Acute Changes of Plasma Free Fatty Acids on Intramyocellular Fat Content and Insulin Resistance in Healthy Subjects [J]. *Diabetes*, 2001, 50(7): 1612-1617.
- [21] PEREIRA S, PARK E, MORI Y, et al. FFA-induced hepatic insulin resistance in vivo is mediated by PKC $\delta$ , NADPH oxidase, and oxidative stress [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(1): 34-46.
- [22] HAN F, HUI Z, ZHANG S, et al. Induction of Haemeoxygenase-1 Improves FFA-Induced Endothelial Dysfunction in Rat Aorta [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(3): 1230-1240.
- [23] WANG B, YU Y, HAN L. Adiponectin improves endothelial dysfunction caused by elevated FFAs levels, partially through cAMP-dependent pathway [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2012, 97(1): 119-124.
- [24] TANIGUCHI C M, EMANUELLI B, KAHN C R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(2): 85-96.
- [25] KANETY H, FEINSTEIN R, PAPA M Z, et al. Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -induced Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1) [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(40): 23780-23784.
- [26] PAZ K, HEMI R, LEROITH D, et al. A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(47): 29911-29918.
- [27] STEPHENS J M, LEE J, PILCH P F. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(2): 971-976.
- [28] AGUIRRE V. The c-Jun NH2-terminal Kinase Promotes Insulin Resistance during Association with Insulin Receptor Substrate-1 and Phosphorylation of Ser307 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(12): 9047-9054.
- [29] YUAN M, KONSTANTOPOULOS N, LEE J, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk $\beta$  [J]. *Science*, 2001, 293(5535): 1673-1677.
- [30] TRAYHURN P, WOOD I S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue [J]. *Br J Nutr*, 2004, 92(3): 347-355.
- [31] Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler N G. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(7): 2558-2564.
- [32] XYDAKIS A M, CASE C C, JONES P H, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6): 2697-2703.
- [33] CINTI S, MITCHELL G, BARBATELLI G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(11): 2347-2355.
- [34] LAU D C, DHILLON B, YAN H, et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288(5): 2031-2041.
- [35] HOTAMISLIGIL G S, SHARGILL N S, SPIEGELMAN B M. Spiegelman, Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance [J]. *Science*, 1993, 259(5091): 87-91.
- [36] SPIEGELMAN B M, HOTAMISLIGIL G S. Hotamisligil, Through thick and thin: wasting, obesity, and TNF  $\alpha$  [J]. *Cell*, 1993, 73(4): 625-627.
- [37] STEINBERG D, PARTHASARATHY S, CAREW T E, et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity [J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(14): 915-924.
- [38] TAKX R A, PARTOVI S, GHOSHHAJRA B B. Imaging of atherosclerosis [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016, 32(1): 5-12.
- [39] REIMANN C, BRANGSCH J, COLLETINI F, et al. Molecular imaging of the extracellular matrix in the context of atherosclerosis [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 113: 49-60.
- [40] VANECKOVÁ I, MALETÍNSKÁ L, BEHULIAK M, et al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms [J]. *J Endocrinol*, 2014, 223(3): 63-78.
- [41] SOWERS J R, WHALEY-CONNELL A, EPSTEIN M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(11): 776-783.
- [42] COOPER S A, WHALEY-CONNELL A, HABIBI J, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(4): 2009-2023.
- [43] WEI Y, WHALEY-CONNELL A T, HABIBI J, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates vascular apoptosis and injury via rescuing protein kinase B activation [J]. *Hypertension*, 2009, 53(2): 158-165.
- [44] SCHUSTER F, HAGER M, METTERLEIN T, et al. In vivo diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility: a microdialysis study [J]. *Anaesthesist*, 2008, 57(8): 767-774.
- [45] HARRISON D G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction [J]. *J Clin Invest*, 1997, 100

- (9);2153-2157.
- [46] ORG E, BLUM Y, KASELA S, et al. Relationships between gut microbiota, plasma metabolites, and metabolic syndrome traits in the METSIM cohort[J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1): 70.
- [47] FEDERICO A, DALLIO M, DI SARNO R, et al. Gut microbiota, obesity and metabolic disorders [J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2017, 63(4): 337-344.
- [48] BÄCKHED F, DING H, WANG T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(44): 15718-15723.
- [49] BÄCKHED F, MANCHESTER J K, SEMENKOVICH C F, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(3): 979-984.
- [50] TOMAS J, MULET C, SAFFARIAN A, et al. High-fat diet modifies the PPAR- $\gamma$  pathway leading to disruption of microbial and physiological ecosystem in murine small intestine[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(40): 5934-5943.
- [51] NEAL M D, LEAPHART C, LEVY R, et al. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier[J]. *J Immunol*, 2006, 176(5): 3070-3079.
- [52] AGGARWAL B B. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals[J]. *Annu Rev Nutr*, 2010, 30: 173-199.
- [53] SINGH S, AGGARWAL B B. Activation of Transcription Factor NF- $\kappa$ B Is Suppressed by Curcumin (Diferuloylmethane)[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(42): 24995-25000.
- [54] XU J, FU Y, CHEN A. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma contributes to the inhibitory effects of curcumin on rat hepatic stellate cell growth [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285(1): 20-30.
- [55] PADIYA R, KHATUA T N, BAGUL P K, et al. Garlic improves insulin sensitivity and associated metabolic syndromes in fructose fed rats [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2011, 8: 53.
- [56] REINHART K M, TALATI R, WHITE C M, et al. The impact of garlic on lipid parameters: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutr Res Rev*, 2009, 22(1): 39-48.
- [57] GÓMEZ-ARBELÁEZ D, LAHERA V, OUBIÑA P, et al. Aged garlic extract improves adiponectin levels in subjects with metabolic syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 285795.
- [58] ZIEGENFUSS T N, HOFHEINS J E, MENDEL R W, et al. Effects of a water-soluble cinnamon extract on body composition and features of the metabolic syndrome in pre-diabetic men and women[J]. *J Int Soc Sports Nutr*, 2006, 3: 45-53.
- [59] SHEN Y, HONMA N, KOBAYASHI K, et al. Cinnamon extract enhances glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myocytes by inducing LKB1-AMP-activated protein kinase signaling[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87894.
- [60] CAO H, GRAVES D J, ANDERSON R A. Cinnamon extract regulates glucose transporter and insulin-signaling gene expression in mouse adipocytes[J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(13): 1027-1032.
- [61] TAN H L, CHAN K G, PUSPARAJAH P, et al. Rhizoma Coptidis: A Potential Cardiovascular Protective Agent [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 362.
- [62] KOU S, HAN B, WANG Y, et al. Synergetic cholesterol-lowering effects of main alkaloids from Rhizoma Coptidis in HepG2 cells and hypercholesterolemia hamsters [J]. *Life Sci*, 2016, 151: 50-60.
- [63] HUNG T M, LEE J P, MIN B S, et al. Magnoflorine from Coptidis Rhizoma protects high density lipoprotein during oxidant stress [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(6): 1157-1160.
- [64] HE K, YE X, WU H, et al. The safety and anti-hypercholesterolemic effect of coptisine in Syrian golden hamsters [J]. *Lipids*, 2015, 50(2): 185-194.
- [65] YANG J, YIN J, GAO H, et al. Berberine improves insulin sensitivity by inhibiting fat store and adjusting adipokines profile in human preadipocytes and metabolic syndrome patients [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 363845.
- [66] CATALGOL B, BATIREL S, TAGA Y, et al. Resveratrol; French Paradox Revisited [J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 141.
- [67] VASTANO B C, CHEN Y, ZHU N, et al. Isolation and identification of stilbenes in two varieties of *Polygonum cuspidatum* [J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48(2): 253-256.
- [68] DIAZ-GEREVINI G T, REPOSSI G, DAIN A, et al. Beneficial action of resveratrol; How and why? [J]. *Nutrition*, 2016, 32(2): 174-178.
- [69] BRADFORD P G. Curcumin and obesity [J]. *Biofactors*, 2013, 39(1): 78-87.
- [70] GAMBINI J, INGLES M, OLASO G, et al. Properties of Resveratrol; In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 837042.
- [71] ZHU X, WU C, QIU S, et al. Effects of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes; systematic review and meta-analysis [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2017, 14: 60.