

内脏脂肪组织与心肌纤维化研究进展

吴锦旭, 张鸣宇, 周滔

(南方医科大学第三附属医院心血管内科, 广东省广州市 510630)

[关键词] 内脏脂肪组织; 脂肪细胞因子; 心肌纤维化; 生物电阻抗分析

[摘要] 肥胖与心肌纤维化关系密切, 尤其是内脏脂肪组织与心肌纤维化的相关性, 引起了医学界的重视。既往有众多研究证实内脏脂肪组织通过分泌瘦素、脂联素等多种脂肪细胞因子参与心肌纤维化, 其作用机制较为复杂。而最近研究表明内脏脂肪组织还能通过产生骨桥蛋白促进心肌纤维化。新兴起的测定内脏脂肪组织的生物电阻抗分析法亦将为其进一步的临床应用及研究奠定基础。文章就内脏脂肪组织参与心肌纤维化机制及其测定方法作一综述。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Research progress of visceral adipose tissue and myocardial fibrosis

WU Jinxu, ZHANG Mingyu, ZHOU Tao

(Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510630, China)

[KEY WORDS] visceral adipose tissue; adipocytokines; myocardial fibrosis; bioelectrical impedance analysis

[ABSTRACT] Obesity is closely related to myocardial fibrosis, especially the correlation between visceral adipose tissue and myocardial fibrosis, which has attracted the attention of the medical community. A number of studies have confirmed that visceral adipose tissue participates in myocardial fibrosis by secreting a variety of adipocytokines such as leptin and adiponectin, and its mechanism of action is complicated. Recent studies have shown that visceral adipose tissue can also promote myocardial fibrosis by producing osteopontin. The emerging bioelectrical impedance analysis method for measuring visceral adipose tissue will also lay the foundation for further clinical application and research. This article reviews the involvement of visceral adipose tissue in the production of myocardial fibrosis and its determination method.

心肌纤维化是指心肌成纤维细胞过度增殖以及细胞外基质过度沉积引起的心脏结构改变。心肌纤维化增加心肌的僵硬度和降低心肌顺应性, 从而引起舒张功能障碍, 最终导致心力衰竭, 威胁人类生命和健康。脂肪组织是人体最大的内分泌和旁分泌器官, 它不仅能储存多余的能量, 还能分泌多种生物活性的脂肪细胞因子^[1]。脂肪组织包括内脏脂肪组织和皮下脂肪组织。相比于皮下脂肪组织, 内脏脂肪组织才是心血管疾病的重要危险因素^[2]。减少内脏脂肪组织积聚可以降低心血管疾病残余风险^[3]。内脏脂肪组织与心肌纤维化发生发展有关, 既往众多文献报道^[4-6] 内脏脂肪组织通过分泌脂肪细胞因子参与心肌纤维化发生发展, 比

如瘦素、脂联素、抵抗素、内脂素等脂肪细胞因子, 其中以瘦素及脂联素研究为典型代表, 瘦素与脂联素相对立, 瘦素促进心肌纤维化而脂联素抑制心肌纤维化。内脏脂肪组织主要分为腹部内脏脂肪组织和胸部内脏脂肪组织, 其中胸部内脏脂肪组织又可分为心外膜脂肪组织、心包外脂肪组织以及部分主动脉周围脂肪组织。其中, 心外膜脂肪组织是最靠近心脏的内脏脂肪组织, 与心血管疾病关系尤为密切。心外膜脂肪组织中脂肪细胞因子的水平高于腹部内脏脂肪组织, 表明心外膜脂肪组织与心肌纤维化关系更为密切^[5]。更进一步研究发现, 内脏脂肪组织除通过分泌脂肪细胞因子参与心肌纤维化外, 还可以产生功能性蛋白促进心肌纤维化, 近

[收稿日期] 2018-11-06

[修回日期] 2019-01-23

[基金项目] 广东省自然科学基金-博士启动纵向协同(2018030310287)

[作者简介] 吴锦旭, 硕士研究生, 主要研究方向为冠心病介入治疗, E-mail 为 1306829000@qq.com。通信作者周滔, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要研究方向为冠心病介入治疗, E-mail 为 xnzhou tao@sina.com。

期有文献报道内脏脂肪组织亦可以通过产生骨桥蛋白促进心肌纤维化。

1 内脏脂肪组织增加瘦素分泌促进心肌纤维化

瘦素主要由内脏脂肪组织分泌,内脏脂肪组织通过分泌增加的瘦素促进心肌纤维化。体外实验及体内实验^[7]证明瘦素通过促进胶原蛋白合成加重实验小鼠的心肌纤维化;体外实验中给予原代心肌成纤维细胞注射瘦素可显著刺激 I 型前胶原蛋白表达;体内实验中予外源性瘦素注射的小鼠 III 型前胶原蛋白表达增多。高脂肪饮食肥胖组小鼠血清瘦素与胶原蛋白均明显高于标准饮食组小鼠,进一步阻断小鼠瘦素作用,小鼠血清胶原蛋白减少,进而证明内脏脂肪组织通过分泌瘦素促进心肌纤维化^[8]。

心肌纤维化的主要机制之一为肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活,其中主要效应因子包括血管紧张素 II 和醛固酮,其作用机制为促进心肌成纤维细胞增殖并向肌成纤维细胞分化,并促进胶原蛋白、层黏蛋白等细胞外基质合成,最终导致心肌纤维化^[9-10]。瘦素可通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统促进胶原蛋白生成导致心肌纤维化。瘦素缺乏组小鼠血清胶原蛋白等促心肌纤维化标志物尚无增多,但注入瘦素后,小鼠血清胶原蛋白等促心肌纤维化标志物增多,而螺内酯治疗后可降低心肌纤维化标志物,此研究表明瘦素是一种新的醛固酮合成调节剂,瘦素介导的醛固酮分泌增多促进心肌纤维化^[11]。心力衰竭的肥胖患者,尤其是内脏脂肪组织增多者,伴随着瘦素信号的增加,醛固酮分泌增加,并加重心肌纤维化^[12]。心房颤动模型小鼠通过瘦素信号转导调节血管紧张素 II 促进心房纤维化^[13]。在临床研究中,心房颤动患者的心外膜脂肪组织与心房纤维化显著相关,其机制为心外膜脂肪组织分泌瘦素促进心肌纤维化^[14]。

2 内脏脂肪组织减少脂联素分泌促进心肌纤维化

脂联素是内脏脂肪组织分泌的重要脂肪细胞因子,脂联素具有抗心肌纤维化作用,反之,低血清脂联素水平促进心肌纤维化。内脏脂肪组织增多型肥胖者脂联素往往分泌减少,血清脂联素水平与

内脏脂肪组织堆积呈负相关^[15],这种现象可能与内脏脂肪组织增多型肥胖者系统炎症相关^[16-18]。无内脏肥胖心肌梗死患者心肌纤维化发生率较低,而内脏肥胖心肌梗死患者血清低脂联素水平与心肌纤维化发生发展有关^[19]。肥胖与高血压密切相关,肥胖是高血压的一个重要危险因素,其机制之一与内脏脂肪组织分泌活动有关^[20]。在动物实验中,尚冬升等^[21]学者通过对小鼠持续微量泵入血管紧张素 II 建立高血压模型,脂联素基因敲除组的血压和肌成纤维细胞数均比野生组(非脂联素基因敲除)显著增高,从而证明了脂联素抑制心肌纤维化作用。高血压患者血清 I 型前胶原羧基端肽和 III 型前胶原氨基端肽水平明显高于健康人群,利用超声心动图测定高血压患者的左心室心肌积分背向散射积分,血清脂联素水平与心肌平均声强和校正声强呈显著负相关,高血压患者心肌纤维化与低血清脂联素水平有关^[22]。

脂联素通过激活腺苷-磷酸活化蛋白激酶抑制心肌纤维化。给予脂联素基因敲除组小鼠与野生型组小鼠输注血管紧张素 II 1 周建立高血压小鼠模型,两组小鼠血压水平相当,但脂联素基因敲除组小鼠发生更严重的心肌纤维化;脂联素通过腺苷-磷酸活化蛋白激酶途径激活巨噬细胞自噬,并抑制血管紧张素 II 诱导的炎症反应,从而抑制心肌纤维化^[23]。此外,脂联素通过激活腺苷-磷酸活化蛋白激酶从而抑制活性氧介导基质金属蛋白酶活性,进而抑制心肌纤维化及心室重塑^[24]。当磷酸酪氨酸衔接蛋白(adaptor protein containing PH domain,PTB domain and, leucine zipper motif 1, APPL1)基因敲除后,脂联素对腺苷-磷酸活化蛋白激酶途径的激活作用被显著抑制,脂联素通过腺苷-磷酸活化蛋白激酶途径抑制心肌纤维化依赖于 APPL1^[25]。

脂联素缺乏会减弱某些药物的抗纤维化作用。众所周知,血管紧张素受体拮抗剂有抗心肌纤维化作用,然而有研究^[26]表明替米沙坦可以抑制胶原容积分数,抑制心肌纤维化过程与脂联素表达增加有关。法尼醇 X 受体激动剂(the farnesoid X receptor, FXR)可以减轻心肌梗死模型小鼠的心肌细胞损伤和炎症,并且改善其心肌纤维化及心室重塑,然而,敲除心肌梗死模型小鼠的脂联素基因后,FXR 激动剂的这种心脏保护作用减弱^[27]。

3 内脏脂肪组织增加抵抗素分泌促进心肌纤维化

抵抗素是由内脏脂肪组织分泌的含 108 个氨基

酸残基的脂肪细胞因子,分泌过多的抵抗素促进心肌纤维化。向大鼠体内注入含抵抗素基因腺病毒10周后,抵抗素被诱导过表达,大鼠心肌发生了重塑,同时I型、III型胶原蛋白及纤维连接蛋白等促纤维化因子水平显著升高,提示分泌增加的抵抗素可能促进心肌纤维化^[28]。在肥厚型心肌病患者中,应用心脏磁共振晚期钆增强评定心肌纤维化,研究发现血清抵抗素与心肌纤维化显著相关,亦提示抵抗素可能参与心肌纤维化^[29]。

活性氧(reactive oxygen species, ROS)被认为与心肌肥厚、心力衰竭等多种心血管疾病有关^[30-31],心肌纤维化是心肌肥厚与心力衰竭的重要病理基础,研究表明ROS与心肌成纤维细胞分化控制有关^[32],此外,肿瘤坏死因子 α 在糖尿病引起的心肌纤维化中起重要作用^[33]。Chemaly等^[28]人研究发现,体外心肌细胞过表达抵抗素会诱导肿瘤坏死因子 α 表达增加,亦显著增加细胞内ROS的产生,表明抵抗素可能通过激活肿瘤坏死因子 α 及ROS通路促进心肌纤维化。然而,目前抵抗素激活肿瘤坏死因子 α 及ROS的机制尚未明确。

4 内脏脂肪组织增加内脂素分泌促进心肌纤维化

Fukuhara等^[34]人在内脏脂肪组织中分离提取了大量内脂素后,有研究^[6]表明在高糖状态下诱导大鼠心肌成纤维细胞增殖以及I型前胶原蛋白表达的过程中,内脂素mRNA及蛋白亦随着显著增加,提示内脂素可能在心肌纤维化过程中起调节作用。在体外研究^[35]中,内脂素可以促进大鼠心肌成纤维细胞增殖,并且上调I型、III型胶原蛋白mRNA及蛋白的表达,进一步研究表明p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)抑制剂、细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)抑制剂、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)抑制剂均可阻断这种效应,表明内脂素可能通过激活p38MAPK、ERK1/2以及PI3K等信号分子促进心肌纤维化。

5 内脏脂肪组织产生骨桥蛋白促进心肌纤维化

骨桥蛋白是广泛分布于各种组织、细胞以及血

清中的细胞外基质功能性蛋白,主要在骨、肾、肺、肝等组织和骨细胞、成骨细胞、破骨细胞、内皮细胞等细胞中表达。在给予血管紧张素II诱导的高血压及心肌纤维化模型小鼠中,小鼠心肌骨桥蛋白表达升高先于心肌纤维化,提示骨桥蛋白参与心肌纤维化过程^[36]。高血压模型大鼠中骨桥蛋白表达下降后,心肌间质纤维化和心肌细胞肥大也得到改善,说明骨桥蛋白促进心肌纤维化^[37]。进一步研究,黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)抑制剂可以抑制骨桥蛋白增加胶原的过程,骨桥蛋白可能通过黏附斑激酶促进成纤维细胞分泌胶原^[38]。最近一项研究^[39]中,在内脏脂肪组织、肺、肝、脾等器官中,通过反转录聚合酶链反应检测各器官的骨桥蛋白发现内脏脂肪组织中骨桥蛋白水平高于其他器官的骨桥蛋白水平,免疫荧光法和免疫印迹分析也表明内脏脂肪组织中骨桥蛋白显著增加,证明骨桥蛋白主要来源于内脏脂肪组织;该研究中骨桥蛋白缺陷组及内脏脂肪组织切除组小鼠的心肌纤维化程度均明显减轻,内脏脂肪组织通过产生骨桥蛋白激活成纤维细胞转化为肌成纤维细胞进而促进心肌纤维化。目前关于内脏脂肪组织、骨桥蛋白及心肌纤维化三者关系的临床研究尚缺乏,需要更多临床研究验证。

6 内脏脂肪组织测定方法

临床中内脏脂肪组织的测定方法有多种。计算机断层扫描(computed tomography, CT)是目前测定内脏脂肪组织的金标准,但CT也存在着射线暴露、价格较贵、设备操作复杂及易受肠道蠕动影响等局限性。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)尽管无射线辐射,但较长时间的检查带来伪影、价格昂贵、带金属者禁忌等限制了MRI在内脏脂肪组织测定中的应用。而超声具有相对便宜、无射线辐射的优点,似乎利用超声测定内脏脂肪较为优势,但超声检查对患者体位和探头压力有严格要求,超声测定内脏脂肪组织重复性差。生物电阻抗分析法是近年来新兴起的测定内脏脂肪组织的方法,其工作原理是使微弱的电流通过人体,利用人体不同组织电阻不同这一特性进行分析人体不同组分。众多研究^[40-42]证实生物电阻抗分析法与CT测定的内脏脂肪组织有很好的相关性。应用四端电极多频生物电阻抗分析法测量平卧位患者的内脏脂肪组织,其与CT的相关系数高达0.92^[43]。通过测量内脏脂肪组织的金标准CT评定腹部双扫描

生物电阻抗分析法与全身生物电阻抗分析法的准确性,发现前者具有更高的准确性,腹部双扫描生物电阻抗分析法测量的内脏脂肪组织与 CT 测量的内脏脂肪组织相关系数为 0.89^[44]。尽管 CT 测定内脏脂肪组织的准确性目前仍无法替代,但生物电阻抗分析法操作及设备均较简单,简捷便宜,无射线辐射,可重复性较强^[45],并且精准度较高,这些特性使得它在测定内脏脂肪组织方面有相对优势,可能在临床工作及研究中得到广泛应用。

7 总结与展望

综上所述,内脏脂肪组织与心肌纤维化有着密切的联系,内脏脂肪组织通过分泌脂肪细胞因子及功能性蛋白参与心肌纤维化,如瘦素、脂联素、抵抗素、内脂素、骨桥蛋白等。目前研究主要集中在内脏脂肪组织与心肌纤维化的相关性及其作用机制的动物实验研究,但内脏脂肪组织促进心肌纤维化作用机制复杂,需要更多动物实验进一步探讨。内脏脂肪组织通过产生骨桥蛋白促进心肌纤维化的临床研究以及对内脏脂肪组织及其分泌的脂肪细胞因子和骨桥蛋白进行干预防治心肌纤维化的研究亦尚缺乏,需要大规模临床研究进一步探索。内脏脂肪组织可能成为防治心肌纤维化的新靶点,而简便易行的生物电阻抗分析法测定内脏脂肪组织将为内脏脂肪组织在临床应用及研究夯实基础。

[参考文献]

- [1] Gao YJ. Dual modulation of vascular function by perivascular adipose tissue and its potential correlation with adiposity/lipoatrophy-related vascular dysfunction [J]. *Curr Pharm Des*, 2007, 13 (21): 2185-2192.
- [2] Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, et al. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2016, 118(11): 1786-1807.
- [3] Le Jemtel TH, Samson R, Milligan G, et al. Visceral adipose tissue accumulation and residual cardiovascular risk [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(9): 77.
- [4] Cavallera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Transl Res*, 2014, 164(4): 323-335.
- [5] Wang CY, Li SJ, Wu TW, et al. The role of pericardial adipose tissue in the heart of obese minipigs [J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(7): e12942.
- [6] Yang R, Chang L, Liu S, et al. High glucose induces Rho/ROCK-dependent visfatin and type I procollagen expression in rat primary cardiac fibroblasts [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(4): 1992-1998.
- [7] Zibadi S, Cordova F, Slack EH, et al. Leptin's regulation of obesity-induced cardiac extracellular matrix remodeling [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2011, 11(4): 325-333.
- [8] Martinez-Martinez E, Jurado-Lopez R, Valero-Munoz M, et al. Leptin induces cardiac fibrosis through galectin-3, mTOR and oxidative stress: potential role in obesity [J]. *J Hypertens*, 2014, 32(5): 1104-1114.
- [9] Samuel CS, Unemori EN, Mookerjee I, et al. Relaxin modulates cardiac fibroblast proliferation, differentiation, and collagen production and reverses cardiac fibrosis in vivo [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(9): 4125-4133.
- [10] Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid receptor-mediated cardiac fibrosis and vascular inflammation [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2008, 17(2): 174-180.
- [11] Huby AC, Antonova G, Groenendyk J, et al. Adipocyte-derived hormone leptin is a direct regulator of aldosterone secretion, which promotes endothelial dysfunction and cardiac fibrosis [J]. *Circulation*, 2015, 132(22): 2134-2145.
- [12] Packer M. Leptin-aldosterone-nephrilysin axis: identification of its distinctive role in the pathogenesis of the three phenotypes of heart failure in people with obesity [J]. *Circulation*, 2018, 137(15): 1614-1631.
- [13] Fukui A, Takahashi N, Nakada C, et al. Role of leptin signaling in the pathogenesis of angiotensin II-mediated atrial fibrosis and fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(2): 402-409.
- [14] Wang Q, Xi W, Yin L, et al. Human epicardial adipose tissue ctgf expression is an independent risk factor for atrial fibrillation and highly associated with atrial fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3585.
- [15] Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome [J]. *Circ J*, 2004, 68(11): 975-981.
- [16] Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue [J]. *Circulation*, 2003, 107(5): 671-674.
- [17] Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women [J]. *Diabetes*, 2003, 52(4): 942-947.
- [18] Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, et al. The role of adipose tissue and adipokines in the manifestation of type 2 diabetes in the long-term period following myocardial infarction [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2016, 8: 24.
- [19] Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, et al. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipo-fibrokinase indicator profiles post-myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 40.
- [20] Kawarazaki W, Fujita T. The role of aldosterone in obesity-related hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(4): 415-423.
- [21] 尚冬升, 边云飞, 杨慧宇, 等. 脂联素在高血压致炎症和心肌纤维化中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(05): 464-468.
- [22] Yan CJ, Li SM, Xiao Q, et al. Influence of serum adiponectin level and SNP +45 polymorphism of adiponectin gene on myocardial fibrosis [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2013, 14(8): 721-728.

- [23] Qi GM, Jia LX, Li YL, et al. Adiponectin suppresses angiotensin II-induced inflammation and cardiac fibrosis through activation of macrophage autophagy[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(6): 2254-2265.
- [24] Essick EE, Ouchi N, Wilson RM, et al. Adiponectin mediates cardioprotection in oxidative stress-induced cardiac myocyte remodeling[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(3): H984-H993.
- [25] Dadson K, Chasiotis H, Wannaiampikul S, et al. Adiponectin mediated APPL1-AMPK signaling induces cell migration, MMP activation, and collagen remodeling in cardiac fibroblasts[J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(4): 785-793.
- [26] Guo BY, Li YJ, Han R, et al. Telmisartan attenuates isoproterenol-induced cardiac remodeling in rats via regulation of cardiac adiponectin expression[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(4): 449-455.
- [27] Xia Y, Zhang F, Zhao S, et al. Adiponectin determines farnesoid X receptor agonism-mediated cardioprotection against post-infarction remodeling and dysfunction[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(10): 1335-1349.
- [28] Chemaly ER, Hadri L, Zhang S, et al. Long-term in vivo resistin overexpression induces myocardial dysfunction and remodeling in rats[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(2): 144-155.
- [29] Hernandez-Romero D, Orenes-Pinero E, Garcia-Honrubia A, et al. Involvement of the -420C>G RETN polymorphism in myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Intern Med*, 2015, 278(1): 50-58.
- [30] Costa S, Reina-Couto M, Albino-Teixeira A, et al. Statins and oxidative stress in chronic heart failure[J]. *Rev Port Cardiol*, 2016, 35(1): 41-57.
- [31] Dai DF, Johnson SC, Villarin JJ, et al. Mitochondrial oxidative stress mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and Galphaq overexpression-induced heart failure[J]. *Circ Res*, 2011, 108(7): 837-846.
- [32] Cucoranu I, Clempus R, Dikalova A, et al. NAD(P)H oxidase 4 mediates transforming growth factor-beta1-induced differentiation of cardiac fibroblasts into myofibroblasts[J]. *Circ Res*, 2005, 97(9): 900-907.
- [33] Westermann D, Van Linthout S, Dhayat S, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonism protects from myocardial inflammation and fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy[J]. *Basic Res Cardiol*, 2007, 102(6): 500-507.
- [34] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin; a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. *Science*, 2005, 307(5708): 426-430.
- [35] Yu XY, Qiao SB, Guan HS, et al. Effects of visfatin on proliferation and collagen synthesis in rat cardiac fibroblasts[J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42(7): 507-513.
- [36] Cardin S, Scott-Boyer MP, Praktijnjo S, et al. Differences in cell-type-specific responses to angiotensin II explain cardiac remodeling differences in C57BL/6 mouse substrains[J]. *Hypertension*, 2014, 64(5): 1040-1046.
- [37] Ndisang JF, Chibbar R, Lane N. Heme oxygenase suppresses markers of heart failure and ameliorates cardiomyopathy in L-NAME-induced hypertension[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 734: 23-34.
- [38] Zhao H, Wang W, Zhang J, et al. Inhibition of osteopontin reduce the cardiac myofibrosis in dilated cardiomyopathy via focal adhesion kinase mediated signaling pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(9): 3645-3655.
- [39] Sawaki D, Czibik G, Pini M, et al. Visceral adipose tissue drives cardiac aging through modulation of fibroblast senescence by osteopontin production[J]. *Circulation*, 2018, 138(8): 809-822.
- [40] Lee DH, Park KS, Ahn S, et al. Comparison of abdominal visceral adipose tissue area measured by computed tomography with that estimated by bioelectrical impedance analysis method in Korean subjects[J]. *Nutrients*, 2015, 7(12): 10513-10524.
- [41] Finch P. Intra-abdominal fat; Comparison of computed tomography fat segmentation and bioimpedance spectroscopy[J]. *Malawi Med J*, 2017, 29(2): 155-159.
- [42] Eickemberg M, Oliveira CC, Roriz AK, et al. Bioelectrical impedance and visceral fat: a comparison with computed tomography in adults and elderly[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2013, 57(1): 27-32.
- [43] Nagai M, Komiya H, Mori Y, et al. Development of a new method for estimating visceral fat area with multi-frequency bioelectrical impedance[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2008, 214(2): 105-112.
- [44] Park KS, Lee DH, Lee J, et al. Comparison between two methods of bioelectrical impedance analyses for accuracy in measuring abdominal visceral fat area[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(2): 343-349.
- [45] Yang SW, Kim TH, Choi HM. The reproducibility and validity verification for body composition measuring devices using bioelectrical impedance analysis in Korean adults[J]. *J Exerc Rehabil*, 2018, 14(4): 621-627.

(此文编辑 许雪梅)