

· 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0431

盐皮质激素受体过度活化诱导肥胖脂肪组织重塑

温润芝¹, 王丽², 赵乃倩²✉

(1. 山西医科大学第二临床医学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第二医院老年科, 山西 太原 030001)

【摘要】 肥胖是在一定的遗传背景的基础上, 由多种环境因素长期作用引起的一种慢性疾病。其中, 盐皮质激素受体 (MR) 过度活化作为一种环境因素, 在肥胖脂肪组织重塑中具有重要作用。肥胖状态下, 脂肪组织 MR 的过度活化可通过促进脂肪组织分化和脂肪生成以及诱导脂肪组织炎症反应、氧化应激、脂肪因子分泌紊乱和胰岛素抵抗等机制诱导肥胖脂肪组织重塑, 而肥胖脂肪组织重塑是肥胖相关代谢性疾病的决定性因素。而且, 使用 MR 拮抗剂可在一定程度上逆转由于 MR 过度活化所引起的肥胖脂肪组织重塑。因此, 明确 MR 过度活化在肥胖脂肪组织重塑中的作用及其机制具有重要意义。

【关键词】 肥胖; 盐皮质激素受体; 盐皮质激素受体拮抗剂

Mineralocorticoid receptor overactivation-induced remodeling of obese adipose tissue

WEN Runzhi¹, WANG Li², ZHAO Naiqian²✉

(1. The Second Clinical College of Medicine of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Geriatric, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Corresponding author: ZHAO Naiqian, E-mail: Naiqianzhao@sxmu.edu.cn

【Abstract】 Obesity is a chronic disease caused by the long-term interaction of multiple environmental factors on a specific genetic background. Among these factors, the overactivation of mineralocorticoid receptors (MR) plays a significant role in adipose tissue remodeling in obesity. In the obese state, the MR overactivation in adipose tissue can promote adipose tissue differentiation and adipogenesis, and induce adipose tissue inflammation, oxidative stress, adipokine secretion disorders, and insulin resistance. These mechanisms contribute to adipose tissue remodeling in obesity, which is a key determinant of obesity-related metabolic diseases. Moreover, the use of MR antagonists can partially reverse the adipose tissue remodeling in obesity caused by MR overactivation. Therefore, it is of significant importance to clarify the role and mechanisms of MR overactivation in adipose tissue remodeling in obesity.

【Key words】 Obesity; Mineralocorticoid receptor; Mineralocorticoid receptor antagonist

近半个世纪以来, 肥胖已成为全球性流行病^[1]。截至 2022 年, 依照世界卫生组织的定义, 在全球成年人中, 体质量指数 (body mass index, BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 的超重个体约占 43%, BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 的肥胖个体约占 16%。目前, 我国是世界上超重和肥胖人数最多的国家^[1,2]。肥胖是 2 型糖尿病、高血压、心血管疾病、慢性肾脏病、非酒精性脂肪性肝病和多种类型癌症等慢性疾病发生和发展的重要原因^[2,4]。

脂肪组织分为白色脂肪组织 (white adipose

tissue, WAT) 和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 两类。WAT 是脂肪的主要储存场所, 在能量平衡、代谢稳态和胰岛素敏感性的调节中起着关键作用。BAT 可加快 WAT 中脂肪的分解代谢, 是机体非战栗性产热的主要来源, 对于体温维持和能量平衡发挥重要作用。WAT 分为内脏脂肪组织 (visceral adipose tissue, VAT) 和皮下脂肪组织 (subcutaneous adipose tissue, SAT), 在肥胖形成和进展的过程中经历了一系列结构和功能的动态变化, 称为肥胖脂肪组织重塑^[5,6]。具体表现:

收稿日期: 2024-10-22

基金项目: 山西省基础研究项目 (202403021222464); 山西省社会发展项目 (201803D31131)

作者简介: 温润芝, 硕士研究生, 研究方向: 内分泌与代谢性疾病, E-mail: wenrunzhi@sxmu.edu.cn; 赵乃倩, 通信作者, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 内分泌与代谢性疾病, E-mail: Naiqianzhao@sxmu.edu.cn

肥胖初起时,皮下脂肪细胞增生和肥大以储存更多的脂肪,但随着脂肪合成的持续增加,皮下脂肪细胞数目和体积的增加终将达到极限值,其脂肪储存能力也随之达到了极限;皮下脂肪组织的这种病理性扩张会因组织缺氧而导致脂肪细胞变性和坏死,进而引起炎症细胞浸润和脂肪组织纤维化,并最终造成脂肪组织功能障碍;在这种情况下,过多的脂肪开始转移至肝脏、心脏和胰腺等内脏器官周围及其实质细胞中,形成所谓的脂质异位沉积;WAT是一种内分泌器官,具有分泌脂肪因子和细胞因子以及调节葡萄糖和脂肪代谢的功能,皮下脂肪组织和内脏脂肪组织的病理性扩张,尤其是内脏的脂质异位沉积可损伤WAT的分泌功能和代谢功能。这种脂肪组织重塑是肥胖诱导2型糖尿病和心血管疾病等各种代谢性疾病的决定性因素^[2,7]。

肥胖是在一定的遗传背景的基础上,由多种环境因素长期作用引起的一种慢性疾病^[8]。高热量饮食以及久坐少动等不健康的生活方式是导致肥胖最常见的环境因素,除此之外,盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)过度活化在肥胖及肥胖所致的脂肪组织重塑中所起的作用也日益引起研究者的关注^[1,9]。MR是一种类固醇激素受体,皮质醇和醛固酮为其生理性配体^[10]。MR过度活化是指过量的皮质醇和醛固酮等配体持续作用于MR,使之处于高度激活状态,诱导MR信号通路相关靶基因的过度表达,最终造成靶组织和靶器官损害的一种病理状态。研究显示,体内皮质醇的活性由11 β -羟类固醇脱氢酶(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 β -HSD)调节。11 β -HSD有11 β -HSD1和11 β -HSD2两种亚型,11 β -HSD1可将无活性的可的松转化为活性的皮质醇,11 β -HSD2则起相反作用。在脂肪组织中,11 β -HSD2表达水平较低,致使脂肪组织局部的皮质醇水平较高,是脂肪组织MR过度活化的一个重要始动因素^[11-13]。与非肥胖者相比,肥胖者血浆中的醛固酮水平明显升高,皮下脂肪组织中MR表达增强,表明过量醛固酮所致的MR过度活化与肥胖的发生发展密切相关^[14-15]。进一步的研究显示,MR过度活化可通过促进脂肪组织分化和脂肪生成,诱导脂肪组织炎症反应、氧化应激和脂肪因子分泌紊乱,导致肥胖相关代谢性疾病的发生和发展,也提示盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)对于

肥胖、肥胖脂肪组织重塑及肥胖相关代谢性疾病可能具有潜在的治疗作用^[9]。因此,回顾MR过度活化在肥胖脂肪组织重塑中的作用及其机制,对于进一步明确肥胖及肥胖相关代谢性疾病的发病机制,发掘新的治疗药物具有重要意义。

1 盐皮质激素受体过度活化与肥胖的相关性

流行病学研究发现,在非洲裔受试者中,腰围随着血浆醛固酮水平的升高而增加,说明血浆醛固酮水平与肥胖的发生发展有关^[14]。由于MR mRNA表达水平升高是MR过度活化的一个标志,研究者对MR mRNA表达水平和肥胖的关系进行了研究。在肥胖受试者的VAT中,MR mRNA表达水平较SAT升高;与体质量(体重)正常的受试者相比,肥胖受试者成熟脂肪细胞MR mRNA表达水平升高^[16]。在接受腹部手术患者的VAT标本中,MR mRNA的表达水平随着BMI的增加而升高^[17]。对代谢综合征小鼠模型进行的研究发现,与体重和血糖都较为正常的db/+对照小鼠相比,肥胖2型糖尿病db/db小鼠VAT和SAT中MR mRNA表达水平升高,同时,MR的靶基因血清/糖皮质激素诱导激酶1的表达水平也升高^[16-17]。这些研究提示,脂肪组织中MR过度活化可能是肥胖发生和发展的原因。

2 盐皮质激素受体过度活化诱导肥胖脂肪组织重塑

研究显示,基线血浆醛固酮水平可预测新发肥胖的发生^[18]。原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是肾上腺自主生成过量醛固酮的一种疾病,其临床表现为MR过度活化的结果。与原发性高血压患者相比,PA患者中腹型肥胖的发生率明显升高;经MRA治疗后,腹型肥胖可得到明显改善^[13]。MR在WAT和BAT中均有表达。在WAT中,醛固酮可以剂量依赖的方式促进细胞内脂质蓄积和脂肪生成,而上调白色脂肪细胞MR表达,同样可增加其脂质蓄积和脂肪生成;反之,MR基因缺失、MR表达下调或MRA处理可抑制白色脂肪细胞的脂质蓄积和脂肪生成^[13]。散布在WAT中的一些脂肪细胞可在寒冷等刺激下转变

为棕色脂肪细胞,称为白色脂肪棕色化。WAT中棕色化的脂肪细胞可加快WAT中脂肪的分解代谢,而上调MR表达可抑制WAT向BAT的转化,抑制脂肪的分解代谢^[19]。BAT主要位于颈部以及胸部的大血管周围,其数量的增加与BMI的降低有关,表明BAT具有防治肥胖的作用。在BAT中,MR的过度活化可使棕色脂肪细胞中的 β 3-肾上腺素能受体反应受损,进而导致耗氧量、脂肪分解和解偶联蛋白-1(uncoupling protein-1, UCP-1)表达的减少^[9]。UCP-1是一种独特的蛋白质,可使营养物质中的能量以热量的形式散发出去,以防止肥胖和改善胰岛素敏感性。在高脂饮食喂养的小鼠中,使用MRA治疗可减少WAT的扩张,促进WAT向BAT转化,并激活肩胛间棕色脂肪组织(interscapular brown adipose tissue, iBAT)^[20],使iBAT中UCP-1、 β -3肾上腺素能受体、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子1- α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1- α , PGC1- α)等与产热有关的蛋白质表达增加^[21]。这些研究证实,MR过度活化是肥胖脂肪组织重塑的重要原因。

3 盐皮质激素受体过度活化诱导肥胖脂肪组织重塑的机制

3.1 盐皮质激素受体过度活化促进脂肪组织分化和脂肪生成

脂肪组织分化是指由间充质干细胞分化为前脂肪细胞,再由前脂肪细胞转变为成熟脂肪细胞的过程。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)是这一过程重要的转录调节因子^[22]。前脂肪细胞中PPAR γ 的激活可诱导脂肪生成^[23],而PPAR γ 部分缺失小鼠的脂肪生成减少^[24]。MR在小鼠前脂肪细胞分化过程中逐渐上调,醛固酮与MR结合后,通过促进PPAR γ 的表达诱导3T3-L1脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化^[25]。使用MRA或特异性减低MR的表达可通过降低PPAR γ 的表达,阻断脂肪细胞的分化,在小鼠和人类的前脂肪细胞中发挥抑制脂肪生成的作用^[11]。在白色脂肪细胞中,使用醛固酮激活MR可以剂量依赖的方式促进细胞内甘油三酯的蓄积^[25],MR表达上调可增加白色脂肪细胞的脂质含量^[16],而MR基因敲除、表达下调或MRA处理可使脂肪细胞内脂质含量减少^[13]。这

些研究表明,MR过度活化可促进脂肪组织分化和脂肪生成。

3.2 盐皮质激素受体过度活化诱导脂肪组织炎症反应

肥胖状态下,脂肪组织中巨噬细胞浸润和促炎细胞因子分泌增加^[13]。在脂肪组织中,MR活化可使促炎脂肪因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)表达增加,抗炎脂肪因子脂联素表达减少,从而加剧脂肪组织的炎症反应^[9, 26]。除脂肪细胞外,脂肪组织中还有一定数量的驻留免疫细胞,其中最主要的是脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophage, ATM),其免疫表型可随周围微环境的不同刺激而发生改变^[27]。ATM分为M1型和M2型巨噬细胞2种亚群,其中M1型巨噬细胞分泌促炎细胞因子,M2型巨噬细胞分泌抗炎细胞因子^[28]。MR活化可促使M2型巨噬细胞向M1型转化,促进促炎细胞因子的分泌,进而增强脂肪组织的炎症反应^[26]。使用MRA可抑制TNF- α 、MCP-1、IL-6以及M1型巨噬细胞标记物CD68和CD11c的表达^[26],减少脂肪组织中巨噬细胞的浸润^[29],进而减轻脂肪组织的炎症反应。这些研究表明,MR过度活化可通过诱导M2型巨噬细胞向M1型转化,促进促炎脂肪因子的分泌,进而导致脂肪组织的炎症反应。

3.3 盐皮质激素受体过度活化诱导脂肪组织氧化应激

肥胖状态下,脂肪组织活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成超过脂肪组织的抗氧化能力,使之处于一种氧化应激状态^[30],而ROS主要在线粒体还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶的作用下生成^[9, 26]。与非肥胖小鼠相比,肥胖小鼠NADPH氧化酶的NOX亚基表达增加,过氧化氢酶和超氧化物歧化酶等抗氧化酶表达减少;使用MRA依普利酮或小干扰RNA阻断MR表达可降低NADPH氧化酶NOX亚基p22和p47的表达,同时增加抗氧化酶的表达,减少肥胖小鼠和3T3-L1脂肪细胞醛固酮介导的ROS生成^[29]。MR过度活化可使脂肪组织中线粒体耗氧量以及过氧化氢生成增加,给予MRA处理后,线粒体耗氧量以及过氧化氢生成明显减少^[31-32]。这些

研究表明,MR过度活化可诱导脂肪组织的氧化应激。

3.4 盐皮质激素受体过度活化诱导脂肪因子分泌紊乱

脂肪组织是一种内分泌器官,可分泌IL-6、TNF- α 、瘦素和脂联素等一系列脂肪因子,脂肪因子分泌紊乱是肥胖及肥胖相关代谢性疾病发生发展的重要机制^[33]。瘦素是脂肪细胞分泌的一种脂肪因子,在肥胖个体中瘦素水平升高,且瘦素水平与胰岛素抵抗、腰围和BMI呈正相关^[34]。使用MRA处理可降低高脂高果糖饮食喂养小鼠的瘦素水平,并明显减轻肝组织中甘油三酯的蓄积^[35]。脂联素是脂肪组织分泌的另一种脂肪因子,具有抗炎、改善脂质代谢和增强胰岛素敏感性的作用,在肥胖及其相关代谢疾病中脂联素表达水平降低^[36]。使用MRA处理后,肥胖小鼠脂肪组织中脂联素水平明显升高,促炎因子水平明显降低^[9]。这些研究表明,MR过度活化可诱导脂肪因子分泌紊乱。

3.5 盐皮质激素受体过度活化诱导胰岛素抵抗

与对照组小鼠相比,脂肪细胞特异性过表达MR的小鼠表现出了胰岛素耐量试验受损,使用MRA螺内酯阻断MR的活化后可以逆转这种现象^[16]。慢性炎症是肥胖患者发生胰岛素抵抗的主要原因^[37]。脂肪组织中MR的活化可促进TNF- α 、IL-6、IL-8、MCP-1和TLR4等一系列促炎脂肪因子的分泌,这些促炎脂肪因子可激活胰岛 β 细胞中的核因子- κ B和c-Jun氨基末端激酶,导致胰岛素受体底物-1的丝氨酸磷酸化,进而损害胰岛素的信号传导,并最终导致胰岛素抵抗^[26]。此外,MR过度活化还可导致胰岛素增敏因子PPAR γ 和脂联素表达减少^[38]以及ROS生成增加^[11],这些因素均可导致胰岛素抵抗^[37]。使用MRA处理可增加肥胖小鼠PPAR γ 及脂联素表达、降低其葡萄糖耐量试验后的血浆葡萄糖水平以及改善胰岛素抵抗^[9]。这些研究表明,MR过度活化可诱导胰岛素抵抗。

4 盐皮质激素受体拮抗剂改善肥胖脂肪组织重塑

动物实验显示,螺内酯、依普利酮和非奈利酮等MRA可改善肥胖小鼠的脂肪组织重塑。一

项基于C57BL/6J小鼠的研究发现,螺内酯可以减轻高脂饮食喂养的肥胖小鼠的体重增加和WAT扩张,改善高脂饮食引起的葡萄糖耐量受损,并通过降低自噬率促进WAT棕色化^[9]。其他研究也显示,依普利酮可降低肥胖小鼠的体重,减少其脂肪组织中肥大细胞的数量,减少M1型巨噬细胞的浸润,减低促炎脂肪因子TNF- α 和MCP-1的表达,增加抗炎脂肪因子脂联素和PPAR γ 的表达,减低ROS生成,改善肥胖小鼠的胰岛素抵抗^[9]。在C57BL/6J小鼠模型中,研究者们探究了螺内酯与非奈利酮对高脂饮食诱导肥胖的影响,结果显示非奈利酮可以增加高脂饮食喂养的小鼠肩胛间棕色脂肪细胞的募集以及UCP-1、PGC1- α 和 β -3肾上腺素能受体的表达,同时改善胰岛素抵抗,螺内酯则没有展现出类似的代谢改善效果^[20]。由于非奈利酮是一种选择性MRA,而螺内酯是一种甾体化合物,为醛固酮的竞争性抑制剂,这一研究提示,在高脂饮食诱导的肥胖C57BL/6J小鼠中,选择性MRA对BAT中MR的阻断作用要强于甾体类MRA。

一项基于PA患者的非对照临床研究表明,PA患者使用依普利酮或螺内酯治疗12个月后,其BMI及内脏脂肪量降低^[39];使用螺内酯或手术治疗6~12个月后,PA患者的胰岛素敏感性改善,提示MRA可能通过减少内脏脂肪量而改善胰岛素敏感性^[13]。在健康人群中进行的一项随机双盲安慰剂对照研究发现,使用螺内酯治疗可增加BAT的代谢活性、产热以及抑制脂质生成,提示MRA可能通过激活BAT进而影响人体的能量平衡^[40]。这些研究一方面进一步证实了MR过度活化在肥胖脂肪组织重塑中的作用,另一方面也揭示了MRA可以减轻肥胖脂肪组织MR过度活化所导致的脂肪组织扩张、炎症反应、氧化应激、脂肪因子分泌紊乱及胰岛素抵抗,表明MRA有望用于肥胖及肥胖相关代谢性疾病的防治。

5 结语与展望

综上所述,MR过度活化作为一种日益受到关注的环境因素,在肥胖脂肪组织重塑中具有重要作用。肥胖状态下,脂肪组织MR的过度活化可通过促进脂肪组织分化和脂肪生成以及诱导脂肪组织炎症反应、氧化应激、脂肪因子分泌紊乱和胰

胰岛素抵抗等机制诱导肥胖脂肪组织重塑,进而导致 2 型糖尿病和心血管疾病等各种肥胖相关代谢性疾病的发生和发展。更为重要的是,使用 MRA 可在一定程度上逆转由于 MR 过度活化所引起的肥胖及其相关的代谢异常。

目前,脂肪组织 MR 过度活化诱导肥胖脂肪组织重塑发病机制中的许多细节还有待阐明,如在肥胖状态下,使 MR 过度活化的激活物除了过量的皮质醇和醛固酮外,还有否尚未被认识的其他激活物存在? MR 在脂肪组织、心脏、血管、脑及免疫系统中均有表达并介导各自不同的生物学效应,是什么关键环节导致了这些不同的生物学效应?此外,MRA 作为一类潜在的肥胖治疗药物,有关其改善肥胖人群脂肪组织重塑的研究还相对较少,评估 MRA 治疗肥胖的效果及安全性的大规模临床试验还有待开展,相信随着研究的深入,随着新型高选择性 MRA 的问世,必将对肥胖及肥胖相关代谢性疾病的防治产生深远影响。

利益冲突声明: 本研究未受到企业、公司等第三方资助,不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] WELSH A, HAMMAD M, PIÑA I L, et al. Obesity and cardiovascular health[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2024, 31 (8): 1026-1035. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae025.
- [2] YANG Z H, CHEN F Z, ZHANG Y X, et al. Therapeutic targeting of white adipose tissue metabolic dysfunction in obesity: mechanisms and opportunities[J]. *MedComm*, 2024, 5 (6): e560. DOI: 10.1002/mco2.560.
- [3] CHOOI Y C, DING C, MAGKOS F. The epidemiology of obesity[J]. *Metabolism*, 2019, 92 : 6-10. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
- [4] PUZANTIAN H, TOWNSEND R, BANSAL S. Obesity, aldosterone excess, and mineralocorticoid receptor activation: parallel or intersected circumstances[J]. *J Clin Hypertens*, 2024, 26 (12): 1384-1390. DOI: 10.1111/jch.14898.
- [5] VO N, ZHANG Q, SUNG H K. From fasting to fat reshaping: exploring the molecular pathways of intermittent fasting-induced adipose tissue remodeling[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2024, 27 : 13062. DOI: 10.3389/jpps.2024.13062.
- [6] MO Y Y, HAN Y X, XU S N, et al. Adipose tissue plasticity: a comprehensive definition and multidimensional insight[J]. *Biomolecules*, 2024, 14 (10): 1223. DOI: 10.3390/biom14101223.
- [7] IACOBINI C, VITALE M, HAXHI J, et al. Impaired remodeling of white adipose tissue in obesity and aging: from defective adipogenesis to adipose organ dysfunction[J]. *Cells*, 2024, 13 (9): 763. DOI: 10.3390/cells13090763.
- [8] JASTREBOFF A M, KOTZ C M, KAHAN S, et al. Obesity as a disease; the obesity society 2018 position statement[J]. *Obesity*, 2019, 27 (1): 7-9. DOI: 10.1002/oby.22378.
- [9] PARASILITI-CAPRINO M, BOLLATI M, MERLO F D, et al. Adipose tissue dysfunction in obesity: role of mineralocorticoid receptor[J]. *Nutrients*, 2022, 14 (22): 4735. DOI: 10.3390/nu14224735.
- [10] ALVAREZ DE LA ROSA D, RAMOS-HERNÁNDEZ Z, WELLER-PÉREZ J, et al. The impact of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor interaction on corticosteroid transcriptional outcomes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2024, 594 : 112389. DOI: 10.1016/j.mce.2024.112389.
- [11] INFANTE M, ARMANI A, MARZOLLA V, et al. Adipocyte mineralocorticoid receptor[J]. *Vitam Horm*, 2019, 109 : 189-209. DOI: 10.1016/bs.vh.2018.10.005.
- [12] DINEEN R A, MARTIN-GRACE J, AHMED K M S, et al. Tissue glucocorticoid metabolism in adrenal insufficiency: a prospective study of dual-release hydrocortisone therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108 (12): 3178-3189. DOI: 10.1210/clinem/dgad370.
- [13] THUZAR M, STOWASSER M. The mineralocorticoid receptor-an emerging player in metabolic syndrome[J]. *J Hum Hypertens*, 2021, 35 (2): 117-123. DOI: 10.1038/s41371-020-00467-3.
- [14] ZENNARO M C, CAPRIO M, FÈVE B. Mineralocorticoid receptors in the metabolic syndrome[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2009, 20(9): 444-451. DOI: 10.1016/j.tem.2009.05.006.
- [15] WESTGATE C S J, MARKEY K, MITCHELL J L, et al. Increased systemic and adipose 11 β -HSD1 activity in idiopathic intracranial hypertension[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187 (2): 323-333. DOI: 10.1530/EJE-22-0108.
- [16] URBANET R, NGUYEN DINH CAT A, FERACO A, et al. Adipocyte mineralocorticoid receptor activation leads to metabolic syndrome and induction of prostaglandin D2 synthase[J]. *Hypertension*, 2015, 66 (1): 149-157. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04981.
- [17] HIRATA A, MAEDA N, NAKATSUJI H, et al. Contribution of glucocorticoid-mineralocorticoid receptor pathway on the obesity-related adipocyte dysfunction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 419 (2): 182-187. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.01.139.
- [18] CHEN C, ZHU X Y, LI D, et al. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99 (34): e21694. DOI: 10.1097/MD.00000000000021694.
- [19] ARMANI A, MARZOLLA V, FABBRI A, et al. Cellular mechanisms of MR regulation of adipose tissue physiology and pathophysiology[J]. *J Mol Endocrinol*, 2015, 55 (2): R1-R10. DOI: 10.1530/JME-15-0122.
- [20] MARZOLLA V, FERACO A, LIMANA F, et al. Class-specific responses of brown adipose tissue to steroidal and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists[J]. *J Endocrinol Invest*,

- 2022, 45 (1): 215-220. DOI: 10.1007/s40618-021-01635-z.
- [21] MARZOLLA V, FERACO A, GORINI S, et al. The novel non-steroidal MR antagonist finerenone improves metabolic parameters in high-fat diet-fed mice and activates brown adipose tissue via AMPK-ATGL pathway [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (9): 12450-12465. DOI: 10.1096/fj.202000164R.
- [22] LONGO M, ZATTERALE F, NADERI J, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (9): 2358. DOI: 10.3390/ijms20092358.
- [23] KIM H Y, JANG H J, MUTHAMIL S, et al. Novel insights into regulators and functional modulators of adipogenesis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177 : 117073. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117073.
- [24] FERGUSON D, HUTSON I, TYCKSEN E, et al. Role of mineralocorticoid receptor in adipogenesis and obesity in male mice [J]. *Endocrinology*, 2020, 161 (2): bqz010. DOI: 10.1210/endo/bqz010.
- [25] ZUBIRÍA M G, GIORDANO A P, GAMBARO S E, et al. Dexamethasone primes adipocyte precursor cells for differentiation by enhancing adipogenic competency [J]. *Life Sci*, 2020, 261 : 118363. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118363.
- [26] JIA G, LOCKETTE W, SOWERS J R. Mineralocorticoid receptors in the pathogenesis of insulin resistance and related disorders: from basic studies to clinical disease [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2021, 320 (3): R276-R286. DOI: 10.1152/ajpregu.00280.2020.
- [27] CATRYSE L, VAN LOO G. Adipose tissue macrophages and their polarization in health and obesity [J]. *Cell Immunol*, 2018, 330 : 114-119. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.03.001.
- [28] KADO T, NISHIMURA A, TOBE K. History and future perspectives of adipose tissue macrophage biology [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15 : 1373182. DOI: 10.3389/fphar.2024.1373182.
- [29] HIRATA A, MAEDA N, HIUGE A, et al. Blockade of mineralocorticoid receptor reverses adipocyte dysfunction and insulin resistance in obese mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84 (1): 164-172. DOI: 10.1093/cvr/cvp191.
- [30] BOSCH-SIERRA N, GRAU-DEL VALLE C, HERMENEJILDO J, et al. The impact of weight loss on inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function in subjects with obesity [J]. *Antioxidants*, 2024, 13 (7): 870. DOI: 10.3390/antiox13070870.
- [31] LEFRANC C, FRIEDERICH-PERSSON M, BRAUD L, et al. MR (mineralocorticoid receptor) induces adipose tissue senescence and mitochondrial dysfunction leading to vascular dysfunction in obesity [J]. *Hypertension*, 2019, 73 (2): 458-468. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11873.
- [32] LEFRANC C, FRIEDERICH-PERSSON M, FOUFFELLE F, et al. Adipocyte-mineralocorticoid receptor alters mitochondrial quality control leading to mitochondrial dysfunction and senescence of visceral adipose tissue [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (6): 2881. DOI: 10.3390/ijms22062881.
- [33] ZORENA K, JACHIMOWICZ-DUDA O, ŚLĘZAK D, et al. Adipokines and obesity. potential link to metabolic disorders and chronic complications [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (10): 3570. DOI: 10.3390/ijms21103570.
- [34] HEMAT JOUY S, MOHAN S, SCICHILONE G, et al. Adipokines in the crosstalk between adipose tissues and other organs: implications in cardiometabolic diseases [J]. *Biomedicines*, 2024, 12 (9): 2129. DOI: 10.3390/biomedicines12092129.
- [35] WADA T, KENMOCHI H, MIYASHITA Y, et al. Spironolactone improves glucose and lipid metabolism by ameliorating hepatic steatosis and inflammation and suppressing enhanced gluconeogenesis induced by high-fat and high-fructose diet [J]. *Endocrinology*, 2010, 151 (5): 2040-2049. DOI: 10.1210/en.2009-0869.
- [36] HAN Y, SUN Q, CHEN W, et al. New advances of adiponectin in regulating obesity and related metabolic syndromes [J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14 (5): 100913. DOI: 10.1016/j.jpha.2023.12.003.
- [37] LIU X, TANG Y, LUO Y, et al. Role and mechanism of specialized pro-resolving mediators in obesity-associated insulin resistance [J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23 (1): 234. DOI: 10.1186/s12944-024-02207-9.
- [38] BAVUO O, FUKUDA D, GANBAATAR B, et al. Esaxerenone, a selective mineralocorticoid receptor blocker, improves insulin sensitivity in mice consuming high-fat diet [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 931 : 175190. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175190.
- [39] KARASHIMA S, YONEDA T, KOMETANI M, et al. Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism [J]. *Hypertens Res*, 2016, 39 (3): 133-137. DOI: 10.1038/hr.2015.129.
- [40] THUZAR M, LAW W P, DIMESKI G, et al. Mineralocorticoid antagonism enhances brown adipose tissue function in humans: a randomized placebo-controlled cross-over study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21 (3): 509-516. DOI: 10.1111/dom.13539.

(责任编辑: 林燕薇)