

利尿钠肽与代谢综合征的研究进展

樊德慧¹ 金娟² 韩宇博² 田苗¹ 刘莉²

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院心血管科, 黑龙江 哈尔滨 150040)

【摘要】 代谢综合征(MS)是一组以肥胖、血糖、血压和血脂异常为主要表现的全身代谢紊乱性综合征,其发病率逐年增高,已成为全球公共卫生问题,MS各组成要素均可增加心血管疾病及2型糖尿病的发病风险及死亡率,严重威胁着人类的健康,因此治疗MS已成为目前亟待解决的问题。利尿钠肽是由心脏、脑及血管内皮等分泌的肽类物质,主要分为心房钠尿肽、脑钠肽及C型利尿钠肽,具有利钠、利尿和舒张血管等作用。最新发现利尿钠肽还具有调节糖脂代谢的作用,在防治肥胖及MS中起到关键性的作用。现旨在通过探讨利尿钠肽与MS各组成要素的关系,为MS的治疗提供新思路。

【关键词】 利尿钠肽;代谢综合征;肥胖;胰岛素抵抗;心血管危险因素

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.10.018

Natriuretic Peptide and Metabolic Syndrome

FAN Dehui¹, JIN Juan², HAN Yubo², TIAN Miao¹, LIU Li²

(1. *Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China*)

【Abstract】 Metabolic syndrome (MS) is a group of systemic metabolic disorder syndrome with obesity, abnormal blood glucose, abnormal blood pressure and abnormal blood lipid. Its incidence is increasing year by year, which has become a global public health problem. All elements of MS can lead to an increase in the risk and mortality of cardiovascular disease and type 2 diabetes, which seriously threaten human health. Therefore, the treatment of MS has become an urgent problem. Natriuretic peptide is a kind of peptide secreted by the heart, brain and vascular endothelium. It is mainly divided into atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide, which have diuretic, natriuretic, and vasodilatory properties. Recently, it was found that natriuretic peptide can also regulate the metabolism of glucose and lipid, and play a key role in the prevention and treatment of obesity and MS. The purpose of this paper is to provide new ideas for the treatment of MS by exploring the effect of natriuretic peptide on the components of MS.

【Key words】 Natriuretic peptide; Metabolic syndrome; Obesity; Insulin resistance; Cardiovascular disease

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一组以全身代谢紊乱为主要临床特征的综合征,包括中心性肥胖、高血压、致动脉粥样硬化性血脂异常和血糖异常等,也有学者建议将高尿酸血症、睡眠呼吸暂停综合征、慢性炎症和高凝状态等纳入这一综合征范畴,使得这一疾病更加复杂。在中国随着城市化进程的加快及生活方式的改变,MS的发病率日益增高,尤其是在儿童及青少年人群中患病率也呈现出上升趋势,到2017年中国MS患者已达到15.5%^[1]。根据全球关于肥胖及2型糖尿病发病率的流

行病学调查,推测MS在全球的患病率可达到10亿人次^[1],可见MS已然成为了全球公共的卫生难题。MS各要素均为心血管疾病的独立危险因素,而各组分叠加后所造成的心血管疾病及2型糖尿病风险较单一因素所造成的风险明显增高,严重威胁着人类的健康。近期研究发现利尿钠肽(natriuretic peptides, NPs)在利尿、利钠和舒张血管作用的基础上,同时还具有调节机体代谢的作用^[2]。越来越多的证据表明MS患者体内的NPs明显降低^[3],证实NPs参与MS的病理生理过程。内分泌学者也

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873284);黑龙江省博士后资助经费项目(LBH-Z18253);黑龙江中医药大学双一流及优势特色学科建设项目(HLJSYL1001);黑龙江中医药大学校科研基金科技创新团队项目(2019TD01);黑龙江中医药大学校科研基金博士创新项目(2019BS02)

通信作者:刘莉, E-mail: liliu429@163.com

认为 NPs 不足对 MS 的各组成要素有直接的影响,研究发现肥胖、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、高血压和血脂异常等均与 NPs 有显著的相关性^[4],因此 NPs 对于机体代谢的调节作用有可能成为 MS 防治的突破点。现就 NPs 与 MS 关系的研究进展加以论述。

1 NPs

NPs 是由心脏、血管内皮及脑组织分泌的肽类物质,主要分为心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 及 C 型利尿钠肽 (C-type natriuretic peptide, CNP)。ANP 和 BNP 是心脏感受到压力负荷及容量负荷时,心肌细胞受到牵拉,由心房和心室肌细胞分泌的一种致密颗粒,主要发挥利尿、利钠和扩血管作用,同时能抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 和交感神经系统^[5]。CNP 主要由内皮细胞、心肌细胞以及成纤维细胞合成,与 ANP、BNP 相比,利钠利尿作用不明显,但其同样具有调节血管张力、抑制醛固酮和减轻心脏负荷等作用^[6]。NPs 活性效应的发挥需通过与 NPs 受体结合,其中 ANP 和 BNP 主要与 A 型利尿钠肽受体 (natriuretic peptide receptor type A, NPRA) 结合,而 CNP 则与 B 型利尿钠肽受体 (natriuretic peptide receptor type B, NPRB) 特异性结合。除此之外 NPs 系统的另一个受体是利钠肽清除受体 (natriuretic peptide clearance receptor, NPRC),但其主要起到清除 NPs 的反作用。NPs 与 NPRA、NPRB 结合后,使细胞内环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 的生成增加,激活 cGMP 依赖性蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG),进而激活下游信号通路,发挥其生物学效应。NPRC 与 NPRA、NPRB 有相似的亲和力,在体内与 G 蛋白偶联,当激活 NPRC 时,细胞内环磷酸腺苷水平下降,降低 NPs 的生物活性。MS 的发病机制尚不明确,目前公认的主要原因之一是能量摄入及消耗的不平衡,而脂肪细胞作为重要的能量储存器官,在 MS 发病中起着关键性的作用。近几年发现 NPs 可促进脂肪动员及分解,尤其是内脏脂肪组织的分解。所谓脂肪动员是指储存在脂滴中的中性脂肪,被脂肪酶水解为游离脂肪酸等并释放入血,进而被其他组织氧化利用的过程,而脂解则是将脂肪转化为能量的过程。NPs 可激活并促进这一过程,增加能量消耗,发挥有利的代谢作用^[3]。大量的研究已证实 MS 患者体内的 NPs 明显低于非 MS 人群^[3]。体内 NPs 不足可能是造成 MS 各组成要素的一个重要因素,且研究证实了 NPs 与肥胖、高血压、胰岛素敏感性和甘油三酯 (triglycerides, TG) 等均有明显的相关性^[7]。NPs 对 MS 的有益作用可能归功于 NPs 的脂肪

动员及脂解作用,这一靶点的出现为治疗 MS 提供了新思路。

2 NPs 与 MS 各组分的关系

2.1 NPs 与肥胖

MS 患者多以中心性肥胖和腹部脂肪的堆积为主要特征,临床上一般用腹围和体重指数来反映肥胖。肥胖是 MS 发病的关键危险因素之一,也是 MS 的重要特征之一。最新研究发现 NPs 通过 cGMP/PKG 通路,激活体内 p38 MAPK,上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子-1 α 及解偶联蛋白 1 表达水平,从而使脂肪酸消耗增加,减少脂肪堆积,进而改善肥胖,另一方面 NPs 通过 cGMP/PKG 通路促进激素敏感性脂酶介导的脂蛋白和 TG 降解,增加脂肪分解^[8]。研究表明肥胖和超重人群体内的 NPs 明显降低,且腹型肥胖与低水平的 NPs 相关性更为明显,腰围每增加 1 个标准差,BNP 及 ANP 分别降低 16% 和 10%^[9]。Gentili 等^[10]观察到肥胖者体内 NPRA/NPRC 比值明显降低,说明 NPRA/NPRC 比值在脂肪组织中占有重要地位,NPRC 的增加使体内的 NPs 生物学效应明显减弱,降低了 NPs 介导的脂解作用。N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 和 BNP 均是由 BNP 前体在内切酶的作用下产生,其与 BNP 相比无生物学活性,半衰期较长,且在体内不被 NPRC 清除。研究证实排除年龄的影响,随着体重、腰围和腰臀比的增加,循环中的 NT-proBNP 显著降低,同时还在女性队列中观察到腹型肥胖与 NT-proBNP 成负相关,但这一现象在男性中并不明显^[11]。由于 NPs 不足或 NPs 传导信号通路异常,出现利钠障碍,从而导致肥胖。CNP 也被证实肥胖青少年体内明显降低^[12]。CNP 过表达可上调脂肪酸 β -氧化和脂解相关的基因表达,同时也可抵抗高脂饮食喂养小鼠诱导的肥胖,减少其脂肪含量及内脏脂肪肥大数量^[13]。

2.2 NPs 与血糖

MS 的另一个关键特征是 IR。研究发现 NPs 以 cGMP 依赖方式促进葡萄糖摄取,抑制炎症介质的分泌,改善胰岛素敏感性及 IR,同时 NPs 可直接抑制胰高血糖素的分泌^[14]。反之长期高血糖状态可导致心肌细胞及内皮细胞受损,也可影响体内 NPs 的分泌。而 IR 通过激活 PI3K 途径,降低 NPRA,增加 NPRC,抑制 NPs 的分泌,减弱 NPs 介导的糖代谢作用,加重 IR 并促进糖尿病的发展^[15]。Kim 等^[16]研究发现成年人血浆中 NT-proBNP 水平越低,IR 越明显。研究表明 NPs 是 2 型糖尿病发病的独立预测因子,体内 NPs 不足即使在校正体重指数之后仍与糖尿病发病风险明显相关,随着体内 ANP 和 BNP 水平的增加,2 型糖尿病的发病风险分别降低 12% 和 16%^[2]。NPRA 基因敲除后 NPs 信号通路受阻,导致小鼠

的 β 细胞数量也随之减少,胰岛素水平降低,空腹血糖升高^[17];而 NPRC 敲除情况下 NPs 清除减少,小鼠胰岛素敏感性得到改善,同时葡萄糖的摄取率增加^[18],以上证据表明 NPs 系统通路中的任何一个环节的异常,都会影响机体的糖代谢。研究也已证实,外源性输注 ANP 通过阻断 ATP 敏感的 K^+ 通道,增加 Ca^{2+} 内流,以 NPRA 依赖的方式诱导胰岛素分泌^[19],还能刺激 β 细胞的增殖,增加周围组织对葡萄糖的摄取及利用,改善胰岛素的敏感性^[20]。在糖耐量正常的健康人群中行葡萄糖耐量测试期间,输注 BNP 后通过增加葡萄糖的分布,而降低血糖浓度^[21]。Bae 等^[21]证实 CNP 过表达能改善高脂饮食喂养小鼠的糖耐量及 IR。NPs 系统不仅对血糖及胰岛素代谢有影响,而且能预测糖尿病及心血管疾病的发病,对于防治糖尿病及 MS 有重要意义。

2.3 NPs 与血脂异常

致动脉粥样硬化性血脂异常是导致心血管疾病的主要原因^[22],且在临床中致动脉粥样硬化性血脂异常被视为诊断 MS 的标准之一。MS 患者是以中心性肥胖及 IR 为核心要素,肥胖由于脂肪形态及功能的变化会直接影响体内血脂的转输与代谢;胰岛素是脂解抑制剂,而 IR 抑制了胰岛素这一作用,使体内的游离脂肪酸增加,脂蛋白酯酶活性降低,导致体内的脂质代谢发生障碍^[23]。NPs 作为良好的脂解物质与循环中的脂蛋白有着明显的相关性。NPs 与受体结合后通过 cGMP/PKG 通路,促进脂联素的增加,进而促进脂蛋白脂肪酶的活化,抑制肝脂肪酶的活性,影响体内血脂的代谢^[24]。Masuch 等^[24]研究发现随着 BNP 水平的增加,体内极低密度脂蛋白、中密度脂蛋白和低密度脂蛋白颗粒随之减少,而高密度脂蛋白颗粒随之增加,且血浆中 BNP 水平与总胆固醇 (cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、TG、载脂蛋白 B 等致动脉粥样硬化血脂水平负相关,而与高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 正相关。Del Ry 等^[12]也证实循环中 CNP 水平与 TC、LDL-C、TG 负相关。NPs 与血脂的关系在 MS 人群中也有相似的结果,研究发现 MS 人群中 ANP 水平与 HDL-C 呈正相关^[25],BNP 水平与 TG、TC 和 LDL-C 均呈负相关^[26],NT-proBNP 水平与 LDL-C 及 TC 呈负相关^[27],证实 NPs 参与体内血脂的代谢过程。

2.4 NPs 与高血压

一般情况下,生理范围内的 NPs 通过利尿利钠、舒张血管作用以及其对于 RAAS 及交感神经系统的抑制作用,可调节及维持体内的血压。Goharian 等^[28]在健康中青年人中发现循环中的 ANP 与收缩压、舒张压负相关。

Rubattu 等^[29]研究证实,合并 MS 的高血压患者与单纯高血压患者相比,体内 ANP 和 NT-proBNP 水平更低,而且合并心血管损害的风险更高。NPs 与高血压之间的关系较为复杂,目前普遍认为严重高血压或出现高血压心脏病时,由于心脏负荷增加,心肌细胞受牵拉,循环中的 NPs 水平增高;高血压早期或轻中度高血压,尤其是合并 MS 的患者,其体内的 NPs 水平降低^[30]。另一方面高血压与肥胖有直接相关性,肥胖患者体内的 NPs 水平明显降低,其高血压患病率明显增加^[31]。Asferg 等^[30]发现高血压合并肥胖人群,其体内 NPs 明显降低,且 ANP、BNP 与 24 h 平均收缩压及 24 h 平均舒张压呈负相关。高血压及 MS 受遗传因素影响,相关的遗传因素研究证实,ANP 的基因变异体 rs5068、rs5063 与循环中 ANP 水平相关,携带前者等位基因的人群其体内 ANP 水平较高,同时收缩压水平较低且肥胖及 MS 的患病率也较低,携带后者等位基因的人群,体内 ANP 水平较低,其舒张压的水平也随之明显增高^[32]。近期一项大型队列研究显示,NPRA 的基因编码 NPR1 基因多态性也与血压相关^[33],再次证实了 NPs 相关遗传因素在高血压发病中的地位。为了进一步验证 NPs 对于血压的影响,Bie^[34]通过外源性输注 NPs 观察血压的变化,该研究表明人体内输注 ANP 可使全身阻力血管舒张,心脏负荷降低,进而降低血压;输注 BNP 也能起到类似效果,但所需浓度较高。目前临床上应用的沙库巴曲/缬沙坦通过增加体内 NPs 并抑制血管紧张素 II,不仅可有效降低血压,还明显改善了肥胖高血压患者的 IR^[35]。

NPs 不足使其利钠利尿、舒张血管的功能减弱,体内的 RAAS 及交感神经系统被激活,进而导致动脉弹性减退,机体容量负荷增加,心血管风险随之增加。另一方面由于 NPs 不足,NPRA 依赖性的脂肪动员及脂解作用减弱,糖脂代谢异常,引起体内糖脂的异常蓄积及利用失常,进而出现肥胖、IR、2 型糖尿病、高血压及血脂异常等,上述改变又会导致 NPs 释放受损及 NPRC 清除机制的过度表达,使得 NPs 介导的有益作用减弱,从而引起机体代谢的恶性循环,也使心血管病患病风险大大增加。由此可见 NPs 系统对于防治 MS 及心血管疾病的重要性。

3 总结

综上所述,MS 患者体内的 NPs 水平明显降低,NPs 信号传导通路受损,MS 各组成要素也与体内的 NPs 不足密切相关,而且 NPs 的缺乏也会增加心血管疾病的患病风险。NPs 因其对脂肪组织的脂解及脂肪动员作用,促进了体内糖脂代谢及能量的消耗,使其在代谢性疾病中的地位越来越突出,有望成为治疗 MS 等代谢性疾病的新靶点。NPs 不仅能改善机体代谢紊

乱,还能对心脏、肾脏及血管起到保护作用,因此对 MS 所造成的靶器官损伤具有一定的有益作用。同时 NPs 可作为 2 型糖尿病及心血管风险的独立预测因子,在预防代谢性疾病及其靶器官损害中具有指导意义。单一的潜在的机制无法全面诠释 MS 所有组成要素,可能会出现一些矛盾点,尽可能去寻找 MS 各组分之间一些相同的机制,以便能更精确地多靶点治疗 MS。虽然目前 NPs 对于 MS 各组成要素的作用仍有争议,但 NPs 系统为治疗 MS 提供了一个新的思路。

参考文献

- [1] Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(2):12.
- [2] Verboven K, Hansen D, Jocken JWE, et al. Natriuretic peptides in the control of lipid metabolism and insulin sensitivity [J]. *Obes Rev*, 2017, 18(11):1243-1259.
- [3] Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Rappelli A. Role of the natriuretic peptide system in lipogenesis/lipolysis [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2003, 13(4):244-249.
- [4] Ahued-Ortega JA, León-García PE, Hernández-Pérez E. Correlation of plasma B-type natriuretic peptide levels with metabolic risk markers [J]. *Med Clin (Barc)*, 2018, 151(12):481-486.
- [5] Fu S, Ping P, Wang F, et al. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure [J]. *J Biol Eng*, 2018, 12(1):2.
- [6] Lee CYW, Burnett JC. Natriuretic peptides and therapeutic applications [J]. *Heart Fail Rev*, 2007, 12(2):131-142.
- [7] Coué M, Moro C. Natriuretic peptide control of energy balance and glucose homeostasis [J]. *Biochimie*, 2016, 124:84-91.
- [8] Matsuo A, Nagai-Okatani C, Nishigori M, et al. Natriuretic peptides in human heart: novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use [J]. *Peptides*, 2019, 111:3-17.
- [9] Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels [J]. *Circulation*, 2004, 109(5):594-600.
- [10] Gentili A, Frangione MR, Albini E, et al. Modulation of natriuretic peptide receptors in human adipose tissue: molecular mechanisms behind the "natriuretic handicap" in morbidly obese patients [J]. *Transl Res*, 2017, 186:52-61.
- [11] Suthahar N, Meijers WC, Ho JE, et al. Sex-specific associations of obesity and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in the general population [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(8):1205-1214.
- [12] Del Ry S, Cabiati M, Bianchi V, et al. C-type natriuretic peptide is closely associated to obesity in Caucasian adolescents [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 460:172-177.
- [13] Bae CR, Hino J, Hosoda H, et al. Adipocyte-specific expression of C-type natriuretic peptide suppresses lipid metabolism and adipocyte hypertrophy in adipose tissues in mice fed high-fat diet [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2093.
- [14] Coué M, Barquissau V, Morigny P, et al. Natriuretic peptides promote glucose uptake in a cGMP-dependent manner in human adipocytes [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):1097.
- [15] Bordicchia M, Ceresiani M, Pavani M, et al. Insulin/glucose induces natriuretic peptide clearance receptor in human adipocytes: a metabolic link with the cardiac natriuretic pathway [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 311(1):R104-R114.
- [16] Kim F, Biggs ML, Kizer JR, et al. Brain natriuretic peptide and insulin resistance in older adults [J]. *Diabet Med*, 2017, 34(2):235-238.
- [17] Coué M, Moro C. Natriuretic peptide control of energy balance and glucose homeostasis [J]. *Biochimie*, 2016, 124:84-91.
- [18] Wu W, Shi F, Liu D, et al. Enhancing natriuretic peptide signaling in adipose tissue, but not in muscle, protects against diet-induced obesity and insulin resistance [J]. *Sci Signal*, 2017, 10(489):E6870.
- [19] Gruden G, Landi A, Bruno G. Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: new findings and future developments for diabetes research [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(11):2899-2908.
- [20] Benomar K, Espiard S, Loyer C, et al. Atrial natriuretic hormones and metabolic syndrome: recent advances [J]. *Presse Med*, 2018, 47(2):116-124.
- [21] Bae CR, Hino J, Hosoda H, et al. Overexpression of C-type natriuretic peptide in endothelial cells protects against insulin resistance and inflammation during diet-induced obesity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9807.
- [22] 上官娇玲, 凌智瑜. 心血管疾病风险指标新进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(2):59-63.
- [23] Zhang T, Chen J, Tang X, et al. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis [J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1):223.
- [24] Masuch A, Pietzner M, Bahls M, et al. Metabolomic profiling implicates adiponectin as mediator of a favorable lipoprotein profile associated with NT-proBNP [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):120.
- [25] Wang JH, Lee CJ, Hsieh JC, et al. Serum atrial natriuretic peptide level inversely associates with metabolic syndrome in older adults [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2014, 14(3):640-646.
- [26] He WT, Mori M, Yu XF, et al. Higher BNP levels within physiological range correlate with beneficial nonfasting lipid profiles in the elderly: a cross-sectional study [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15:3.
- [27] Spannella F, Giulietti F, Cocci G, et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide is inversely correlated with low density lipoprotein cholesterol in the very elderly [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(6):629-635.
- [28] Goharian TS, Goetze JP, Faber J, et al. Associations of proatrial natriuretic peptide with components of the metabolic syndrome in adolescents and young adults from the general population [J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(6):561-568.
- [29] Rubattu S, Sciarretta S, Ciavarella GM, et al. Reduced levels of N-terminal-proatrial natriuretic peptide in hypertensive patients with metabolic syndrome and their relationship with left ventricular mass [J]. *J Hypertens*, 2007, 25(4):833-839.
- [30] Asferg CL, Andersen UB, Linneberg A, et al. Serum proatrial natriuretic peptide does not increase with higher systolic blood pressure in obese men [J]. *Heart*, 2017, 103(2):154-158.
- [31] Davogusto G, Wang TJ, Gupta DK. Untangling essential hypertension: the potential roles of aldosterone and atrial natriuretic peptide [J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(8):965-967.
- [32] Cannone V, Cabassi A, Volpi R, et al. Atrial natriuretic peptide: a molecular target of novel therapeutic approaches to cardio-metabolic disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13):3265.
- [33] Vandenwijngaert S, Ledsy CD, Lahrouchi N, et al. Blood pressure-associated genetic variants in the natriuretic peptide receptor 1 gene modulate guanylate cyclase activity. [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2019, 12(8):e002472.
- [34] Bie P. Natriuretic peptides and normal body fluid regulation [J]. *Compr Physiol*, 2018, 8(3):1211-1249.
- [35] Jordan J, Stinkens R, Jax T, et al. Improved insulin sensitivity with angiotensin receptor neprilysin inhibition in individuals with obesity and hypertension [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(2):254-263.

收稿日期:2020-01-09