综 述

血管周围脂肪与心血管疾病的相关研究进展

刘晓岚[1]，周登莲[2]，罗　茂[3]，邓　鑫[3]
1.西南医科大学临床医学院　临床医学专业（泸州　646000）；2.西南医科大学　教务处（泸州　646000）；
3.西南医科大学　药物研究中心（泸州　646000）

【摘要】 血管外膜上存在的血管周围脂肪细胞被认为是一种特殊的内分泌细胞，不仅能够对炎症刺激做出反应，还能与交感神经系统和邻近血管细胞进行交流，从而释放出脂肪细胞因子和其他信号介质以维持血管内稳态。血管周围脂肪细胞具备表型异质性（白色和棕色脂肪细胞），在饮食等条件诱导的肥胖情况下发生功能障碍，促进血管炎症、血管收缩和平滑肌细胞增殖，参与促进血管疾病的发展。围绕血管周围脂肪细胞调节血管功能作用的研究已成为近期研究热点，但其影响血管疾病的机制仍不清楚。本文围绕血管周围脂肪细胞调节血管疾病的机制展开讨论，着重阐述近期的发现和目前研究领域的局限性。

【关键词】 脂肪因子　血管　动脉粥样硬化　肥胖　炎症
【中图分类号】 R543.5　文献标志码 A　doi：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.04.017

Research advances in the association between perivascular adipose and cardiovascular disease

LIU Xiao-lan[1], ZHOU Deng-lian[2], LUO Mao[3], DENG Xin[3]
1.*Department of Clinical Medicine, College of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 2.*Department of Academic Affairs of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 3.*Drug and Functional Food Research Center of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*

【**Abstract**】 Perivascular adipocytes in the vascular adventitia are considered a special type of endocrine cells that can not only respond to inflammatory stimulation, but also communicate with the sympathetic nervous system and adjacent vascular cells, thereby releasing adipokines and other signaling mediators to maintain vascular homeostasis. Perivascular adipocytes exhibit phenotypic heterogeneity (both white and brown adipocytes) and may become dysfunctional in diet-induced obesity, promote vascular inflammation, vasoconstriction, and proliferation of smooth muscle cells, and participate in the progression of vascular diseases. The role of perivascular adipocytes in regulating vascular function has become a recent research hotspot, while the mechanism of its effect on vascular diseases remains unclear. This article discusses the mechanism of perivascular adipocytes in regulating vascular diseases, with a focus on recent findings and limitations of the current research field.

【**Key words**】 Adipokine　Vessel　Atherosclerosis　Obesity　Inflammation

近年关于心血管疾病相关细胞的研究大多为血管壁干细胞，因其增殖分化潜能在修复和重塑血管中起着至关重要的作用。但人体内除脑血管系统外，大多数的血管都被血管周围脂肪组织（perivascular adipose tissue，PVAT）包围。因此对于PVAT作用及机制的探索也成为一个热点。PVAT中数量最多的是

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81800434）；西南医科大学科研项目（2019ZQN016）
第一作者简介：刘晓岚，本科。
通信作者：邓　鑫，助理研究员，硕士。E-mail：xindengcn@swmu.edu.cn

成熟脂肪细胞和前脂肪细胞，数量相对较少的是间充质干细胞、内皮细胞和炎症细胞。研究表明，PVAT是一种具有支持作用，同时又有内分泌和旁分泌功能的器官。在生理条件下，PVAT分泌血管保护性脂肪因子，促进血管舒张并发挥抗炎、抗纤维化和抗氧化作用[1]。但在某些条件下，PVAT与心血管疾病的发生可能呈正相关，例如功能障碍的血管周围脂肪细胞在炎症条件下产生的细胞因子可促进血管疾病的发生。血管周围脂肪细胞可通过直接传递脂肪细胞因子和分泌外泌体途径，与PVAT中的其它细胞和血管细胞通信，同时它产生的趋化因子可招募血管周围巨噬细胞和其他免疫细胞进入PVAT。血管周围脂肪细胞具有明显的表型异质性，与不同解剖位置的白色或棕色脂肪细胞的特征有关[2]。动物模型中棕色样血管周围脂肪细胞可能表现出抗动脉粥样硬化的特性，但棕色样血管周围脂肪细胞在成人中较少见[3]。人冠状动脉周围的血管周围脂肪细胞主要呈白色脂肪样，与皮下或肾周脂肪细胞相比，它们的形状更不均匀，细胞更小，分化状态更低。这些提示PVAT可能作为一种独特的脂肪类型参与调控血管疾病。

1 血管周围脂肪细胞功能概述

1.1 血管周围脂肪细胞的起源与区域差异

血管周围脂肪细胞的起源尚不明确，从啮齿动物模型中获得的证据表明，这些细胞可能来自血管平滑肌细胞（VSMC）祖细胞、神经嵴细胞和其他未识别的谱系，其来源主要取决于它们沿着血管树的精确位置[4-6]。啮齿类动物胸主动脉血管周围脂肪细胞的表型与棕色脂肪细胞相似，而腹主动脉主要被白色脂肪细胞包围。在早期发育和血管功能调节方面，人皮下脂肪组织和冠状动脉周围脂肪细胞的基因表达均有差异。从功能上看，人类冠状动脉周围脂肪细胞招募免疫细胞和诱导血管生成的能力增强，提示其可能在促进冠状动脉粥样硬化方面发挥作用[7]。

1.2 旁分泌方式调节血管功能作用

血管周围脂肪细胞分泌的因子可以促进血管收缩或舒张。在生理条件下，PVAT细胞分泌的舒张因子（ADRF）、脂联素、网膜素（omentin）等可能促进血管的健康和稳态。有实验证明单核细胞趋化蛋白1（MCP-1）是一种增强血管病变的信号，其可通过旁分泌途径作用于VSMC并促进内膜新生。高脂饮食（HFD）喂养小鼠PVAT中MCP-1的表达增加6倍，而将这种PVAT移植到正常饮食喂养小鼠颈动脉会促进外膜巨噬细胞浸润和血管生成。然而，PVAT中MCP-1的缺失并没有明显减少外膜炎症细胞的募集，表明血管周围脂肪细胞分泌的其他趋化因子可以有效地支持趋化作用。瘦素也由PVAT产生，生理条件下对血管舒张和血管收缩有多种相反的作用，因此对血压影响不大[8]。然而，在肥胖状态下，瘦素会促进高血压的发生和巨噬细胞释放促炎细胞因子（如TNFα、IL-6等）。Guzik等[9]报道，Ang Ⅱ会使PVAT中的T细胞浸润增加，而血管壁中CCL5的表达也会导致T细胞浸润增加，最终导致高血压和血管功能障碍。由于HFD会增加脂肪组织中CCL5表达，由此可推测PVAT来源的趋化因子可能在T细胞向血管壁募集中发挥重要作用，这表明血管周围脂肪细胞和免疫细胞之间的相互作用是PVAT调节血管功能的一种重要方式[7]。

1.3 PVAT的表型转换特性

人冠状动脉、肌内血管、肱动脉和隐静脉的血管周围脂肪细胞与白色脂肪细胞表型相似，而肾血管、回肠股动脉的周围脂肪细胞同时含有白色和棕色脂肪细胞，表明血管周围脂肪细胞的表型异质性取决于它们的解剖位置与相关血管[10]。而棕色血管周围脂肪组织在人体内少见[3]。

棕色的血管周围脂肪细胞由于非颤抖性产热和脂肪酸燃烧而具有良好的代谢和抗动脉粥样硬化作用，但在肥胖和糖尿病等代谢性疾病中PVAT炎症的血管周围脂肪细胞会变得更白[7]。有趣的是，运动和棕色脂肪细胞诱导剂（如冷暴露、β-肾上腺素能刺激）都可以促进血管周围脂肪细胞的再褐变，以恢复代谢和血管调节功能[11-12]。Pan等在冷暴露条件下研究了血管周围脂肪细胞褐变的机制，他们发现老年小鼠血管周围脂肪细胞褐化的减少伴随着miR-146b-3p的下调，而miR-146b-3P的缺失则会抑制年轻小鼠血管周围脂肪细胞的褐化。细胞的衰老会导致过氧化物酶体增殖物激活受体-γ辅活化子-1α（PGC1α）的丢失，而减少PVAT中常驻基质细胞的棕色脂肪分化。这些数据表明，衰老可能通过特定的信号途径来调节血管周围脂肪细胞的表型转换[13-14]。然而，这些途径与血管周围脂肪细胞生物学和人类血管疾病的相关性尚不确定。

2 血管周围脂肪细胞在血管疾病中的调节作用

2.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是由于一氧化碳(CO)的生物利用度降低、脂质沉积、VSMC增殖、炎性细胞的浸润和血管炎症而引起的内皮功能障碍。

在生理条件下,血管周围脂肪细胞产生的脂联素等脂肪因子可以通过内皮NO合酶(eNOS)磷酸化抑制斑块形成,减少炎症反应,改善内皮功能。健康血管周围脂肪细胞的产热活性也可以增加血管脂质清除。研究表明,硫化氢(H_2S)可能通过调节动脉粥样硬化斑块巨噬细胞中CX3CR1和C-X3-CX3CL1的表达来抗动脉粥样硬化[10]。动物小鼠在室温下高脂肪喂养期间,产生炎症和功能障碍的血管周围脂肪细胞失去抗动脉粥样硬化的特性,释放更少的脂联素和更多的促炎性脂肪因子(如IL-6,TNFα和MCP-1),从而激活单核细胞向内膜下内皮层的迁移。越来越多的证据表明,炎性的血管周围脂肪细胞在动脉粥样硬化的发病机制中起着重要作用。Öhman等[15]表明,从肥胖小鼠分离的内脏脂肪组织的移植增加了受体低密度脂蛋白受体(LDLR)基因敲除小鼠的内皮功能障碍和动脉粥样硬化,表明肥胖具有促进动脉粥样硬化的作用。Li等[16]报道脂联素/apoE双基因敲除小鼠表现出了血管周围炎症的增加和动脉粥样硬化的发展,表明脂联素是动脉粥样硬化中PVAT炎症的关键调节因子。由于移植的脂肪组织也含有免疫细胞,血管周围脂肪细胞的具体作用很难确定。因此,开发新型的体内实验模型是未来研究迫切需要的。

PVAT还可以通过远程效应导致内皮功能障碍和动脉粥样硬化。功能障碍的血管周围脂肪细胞引发的局部炎症被认为是血管周围脂肪细胞参与动脉粥样硬化发病的主要机制。在同一患者体内,人冠状动脉周围血管的脂肪细胞分泌的促炎细胞因子比源自其它位置的脂肪细胞表达更高。例如,冠脉血管周围脂肪细胞分泌的MCP-1比肾周脂肪细胞多约50倍,比网膜脂肪细胞多3倍[17]。因此,有功能障碍的血管周围脂肪细胞的积聚可能会导致肥胖症患者的全身炎症,从而加重远端部位的内皮功能障碍和动脉粥样硬化。Horimatsu等[18]验证了这一假设,将来自于肥胖小鼠的50 mg PVAT移植到受体LDLR基因被敲除的小鼠的腹主动脉上,会增强远端胸主动脉的内皮功能障碍和动脉粥样硬化。这些效应与体重、血脂水平、身体成分和胰岛素敏感性无关,与血管炎症有关,表明PVAT在血管疾病中具有全身性炎症作用。这还需要进一步地深入研究来阐明内源性PVAT促进系统性血管疾病的程度,特别是对人体的研究。

2.2 非动脉粥样硬化性血管病

尽管PVAT在动脉粥样硬化发病机制中的作用已被广泛研究,但它们在非动脉粥样硬化性血管疾病中的作用,例如内膜增生、腹主动脉瘤(AAA)以及动脉僵硬和血管炎,受到的关注较少。但有数据表明,功能障碍的PVAT可能与这些疾病有潜在的联系,这些疾病也通常以血管壁炎症、氧化应激、VSMC表型转换和新生血管形成为特征。

Sakaue等[19]报道,HFD喂养的肥胖小鼠PVAT可通过eNOS解偶联来增加AAA的形成,这表明PVAT的功能障碍在肥胖状态下对形成AAA发挥作用。同样,将内脏脂肪组织移植到ApoE基因被敲除小鼠的腹主动脉上,发现通过AT1a受体信号通路可促进AAA的形成,这表明主动脉周围的脂肪组织在AAA发病机制中起重要作用;但其没有使用真正的PVAT进行移植。也有报道称,血小板衍生生长因子-D(PDGF-D)在肥胖小鼠PVAT中的高度表达会促进AAA的形成[20]。在脂肪细胞上表达的CCL5可以增加T细胞的浸润,促进AAA的形成,表明血管周围脂肪细胞和免疫细胞之间的交互作用在AAA的发病机制中起重要作用[9,21]。

基于人体的研究数据表明,主动脉硬度与PVAT的数量呈正相关,而与体重指数无关[22],PVAT源的IL-6与人类主动脉硬度和脉搏波速度的增加相关[23-24]。几项研究还表明PVAT和血管炎综合征之间存在关联,如Takayasu动脉炎,在弹性大动脉内的肉芽肿堆积。Takayasu动脉炎患者会表现出更高水平的瘦素和抵抗素,这与炎症标记物(如Pentraxin-3)的表达增加有关[25]。

总之,PVAT和非动脉粥样硬化性血管疾病的发生有联系;但由于目前动物模型的限制,缺乏明确的证据。更重要的是,目前大多数的研究集中在炎症细胞而不是脂肪细胞在PVAT中的作用,因此血管周围脂肪细胞对这些疾病的具体作用仍有待确定。

2.3 脂肪营养不良与血管疾病

脂肪营养不良是一种脂肪组织数量严重减少的疾病状态,可促进胰岛素抵抗和高血压,与过度肥胖患者通常表现相似。鉴于血管周围脂肪细胞与血管外膜相邻,并在血管反应性和高血压中发挥调节作用,因此推测脂肪营养不良患者的高血压可能与PVAT的减少或缺失有关。实验动物模型中的脂肪组织消融产生了严重的胰岛素抵抗、血脂异常和肝脏脂肪变性,这为研究脂肪营养不良的全身心血管效

应提供了一个模型。Takemori等[26]使用无白色脂肪组织、PVAT和棕色脂肪组织显著减少的脂肪萎缩性A-ZIP/F1转基因小鼠研究PVAT在血管功能中的作用，这些脂肪萎缩的小鼠表现出了胰岛素抵抗和高血压，结果表明这与缺乏PVAT和上调AT1受体的表达有关。SMPG基因被敲除的小鼠完全没有PVAT，但有正常的白色脂肪组织和棕色脂肪组织，同样显示出高血压和动脉僵硬增加[5,27]。另一方面，Kugo等[28]报道，低灌注诱导形成的AAA可通过去除PVAT而减少，同时血管壁中间充质干细胞的数量也会减少。总之，营养不良状态下的PVAT萎缩可通过多种机制以复杂的方式影响血管功能和疾病状态，阐明其可能有助于我们进一步了解代谢性疾病、高血压、血管僵硬和重塑等。

3 PVAT成像的临床意义

微计算机断层扫描（CT）成像能够同时定位动脉粥样硬化病变与PVAT。Faight等[29]利用这一技术发现在喂食高脂肪饮食30周的ApoE基因被敲除的小鼠中，射线在穿过PVAT的最大体积区域后，能够定位到斑块得发育与管腔开口及其分支动脉起源。PVAT可以通过CT扫描和磁共振成像进行监测和量化，也可以从CT成像数据推断PVAT的生物功能。Antonopoulos等[30]使用CT脂肪衰减指数（FAI），一种常规冠状动脉CT血管造影中获得脂肪细胞脂质质量的指标，从而量化冠状动脉PVAT炎症情况，其研究验证了FAI与脂肪细胞脂质含量相关。不稳定斑块周围的PVAT中FAI较高，在回顾性患者队列中可预测心血管死亡率[30]，这使得早期识别高危斑块有可能实现。此外，PVAT-FAI还被观察到有助于无冠心病患者的风险分层，而这可能对于强化这类患者的初级治疗和预测风险很有益。PVAT成像除了用于预测未来的心肌梗死风险外，Ohyama等[31]报道，冠状动脉CT造影可评估血管痉挛性心绞痛患者冠状动脉血管周围炎症和疾病活动，而PVAT产生的炎性细胞因子可能加重其冠状动脉周围炎症和疾病活动。这些最新数据表明，对PVAT成像的分析可能有助于评估和治疗各种形式的心血管疾病患者。

4 展望

PVAT与血管的相互作用在血管功能调节和疾病方面有着重要影响。但由于当前实验模型的限制，以及动物模型与人体的极大差异，使得许多问题仍然需要继续探索，例如PVAT的功能、表型转换以及与其他细胞类型（即炎症细胞，祖细胞）的信号传导对调节血管疾病的机制。此外，研究表明PVAT可能成为干预和治疗血管疾病新的靶点，因此针对PVAT成像方法和促炎性脂肪因子的精准检测展开研究对于心血管疾病的治疗和预测干预意义重大。

参 考 文 献

[1] Lin A, Dey D, Wong DTL, *et al*. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis: from biology to imaging phenotyping[J]. Curr Atheroscler Rep, 2019, 21(12): 47.

[2] Brown NK, Zhou Z, Zhang JF, *et al*. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease: a review of current research and animal models[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(8): 1621-1630.

[3] Cypess AM, Lehman S, Williams G, *et al*. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans[J]. N Engl J Med, 2009, 360(15): 1509-1517.

[4] Cai XX, Lin YF, Hauschka PV, *et al*. Adipose stem cells originate from perivascular cells[J]. Biol Cell, 2011, 103(9): 435-447.

[5] Chang L, Villacorta L, Li RX, *et al*. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor-γ deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis[J]. Circulation, 2012, 126(9): 1067-1078.

[6] Fu MX, Xu L, Chen XH, *et al*. Neural crest cells differentiate into brown adipocytes and contribute to periaortic arch adipose tissue formation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(8): 1629-1644.

[7] Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(20): 3496-3513.

[8] Bełtowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension[J]. J Hypertens, 2006, 24(5): 789-801.

[9] Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, *et al*. Role of the T cell in the Genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction[J]. J Exp Med, 2007, 204(10): 2449-2460.

[10] Grigoras A, Amalinei C, Balan RA, *et al*. Perivascular adipose tissue in cardiovascular diseases-an update[J]. Anatol J Cardiol, 2019, 22(5): 219-231.

[11] Boa BCS, Yudkin JS, van Hinsbergh VWM, *et al*. Exercise effects on perivascular adipose tissue: endocrine and paracrine determinants of vascular function[J]. Br J Phar-

macol, 2017, 174(20): 3466-3481.

[12] Bussey CE, Withers SB, Saxton SN, *et al*. β_3-Adrenoceptor stimulation of perivascular adipocytes leads to increased fat cell-derived NO and vascular relaxation in small arteries[J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(18): 3685-3698.

[13] Pan XX, Cao JM, Cai F, *et al*. Loss of miR-146b-3p inhibits perivascular adipocyte browning with cold exposure during aging[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2018, 32(5): 511-518.

[14] Pan XX, Ruan CC, Liu XY, *et al*. Perivascular adipose tissue-derived stromal cells contribute to vascular remodeling during aging[J]. Aging Cell, 2019, 18(4): e12969.

[15] Öhman MK, Luo W, Wang H, *et al*. Perivascular visceral adipose tissue induces atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice[J]. Atherosclerosis, 2011, 219(1): 33-39.

[16] Li CL, Wang ZJ, Wang CX, *et al*. Perivascular adipose tissue-derived adiponectin inhibits collar-induced carotid atherosclerosis by promoting macrophage autophagy[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0124031.

[17] Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, *et al*. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes influence of high-fat feeding[J]. Circ Res, 2009, 104(4): 541-549.

[18] Horimatsu T, Patel AS, Prasad R, *et al*. Remote effects of transplanted perivascular adipose tissue on endothelial function and atherosclerosis[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2018, 32(5): 503-510.

[19] Sakaue T, Suzuki J, Hamaguchi M, *et al*. Perivascular adipose tissue angiotensin II type 1 receptor promotes vascular inflammation and aneurysm formation[J]. Hypertension, 2017, 70(4): 780-789.

[20] Zhang ZB, Ruan CC, Lin JR, *et al*. Perivascular adipose tissue-derived PDGF-D contributes to aortic aneurysm formation during obesity[J]. Diabetes, 2018, 67(8): 1549-1560.

[21] Wu HZ, Ghosh S, Perrard XD, *et al*. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity[J]. Circulation, 2007, 115(8): 1029-1038.

[22] Britton KA, Wang N, Palmisano J, *et al*. Thoracic periaortic and visceral adipose tissue and their cross-sectional associations with measures of vascular function[J]. Obesity (Silver Spring), 2013, 21(7): 1496-1503.

[23] Schnabel R, Larson MG, Dupuis J, *et al*. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection[J]. Hypertension, 2008, 51(6): 1651-1657.

[24] Du B, Ouyang A, Eng JS, *et al*. Aortic perivascular adipose-derived interleukin-6 contributes to arterial stiffness in low-density lipoprotein receptor deficient mice[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 308(11): H1382-H1390.

[25] Kawanami D, Maemura K, Takeda N, *et al*. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 314(2): 415-419.

[26] Takemori K, Gao YJ, Ding LL, *et al*. Elevated blood pressure in transgenic lipoatrophic mice and altered vascular function[J]. Hypertension, 2007, 49(2): 365-372.

[27] Chang L, Zhao XJ, Garcia-Barrio M, *et al*. MitoNEET in perivascular adipose tissue prevents arterial stiffness in aging mice[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2018, 32(5): 531-539.

[28] Kugo H, Moriyama T, Zaima N. The role of perivascular adipose tissue in the appearance of ectopic adipocytes in the abdominal aortic aneurysmal wall[J]. Adipocyte, 2019, 8(1): 229-239.

[29] Faight E, Verdelis K, Ahearn JM, *et al*. 3D MicroCT spatial and temporal characterization of thoracic aorta perivascular adipose tissue and plaque volumes in the ApoE-/- mouse model[J]. Adipocyte, 2018, 7(3): 156-165.

[30] Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, *et al*. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(398): eaal2658.

[31] Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, *et al*. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(4): 414-425.

(2020-07-24 收稿)