

# 脂肪组织异常与动脉粥样硬化

王芝嫣 王毅

**【摘要】** 动脉粥样硬化(AS)是与多种心血管疾病相关的慢性炎症过程,吸烟和高脂血症等是其危险因素。近年研究发现,脂肪组织异常可诱导血脂紊乱及局部免疫炎症反应,从多方面影响 AS 的发生发展。

**【关键词】** 脂肪组织;动脉粥样硬化;血脂紊乱;免疫反应

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.05.005

动脉粥样硬化(AS)可引起冠状动脉粥样硬化性心脏病、卒中和外周血管疾病等多种疾病。吸烟、高脂血症等是 AS 发病的危险因素。近期研究发现,脂肪组织异常与 AS 的发生和发展关系密切。

## 1 脂肪细胞和脂肪组织

脂肪组织由多种细胞及结构组成,包括脂肪细胞、巨噬细胞、T 细胞和毛细血管等。脂肪细胞起源于间充质细胞,虽为结缔组织细胞,但研究表明,脂肪细胞不仅储存脂质、参与脂质代谢,还具有内分泌功能<sup>[1]</sup>。另外,存在于脂肪组织的免疫细胞也发挥重要作用。

脂肪组织按照脂肪细胞形态,可分为白色脂肪组织和棕色脂肪组织;按照脂肪分布位置,可分为皮下脂肪组织(SAT)和内脏脂肪组织(VAT)。SAT 主要分布于皮下,约占全身脂肪量的 80%,可调节机体的冷热平衡;VAT 分布于内脏器官周围,具有缓冲、保护脏器的功能。与 SAT 相比,VAT 的内分泌功能更为显著,与心血管疾病、2 型糖尿病等关系更密切。其中,VAT 中的血管外周脂肪组织(perivascular adipose tissue, PVAT)已成为心血管疾病的研究热点。

## 2 脂肪组织在 AS 中的作用

AS 的基本病理变化是动脉壁的慢性炎症。在长期吸烟、血脂异常等危险因素作用下,低密度脂蛋白(LDL)通过受损的内皮进入动脉壁内膜,被氧化修饰成氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)。在趋化因子作用下单核细胞募集至内膜下活化为巨噬细胞,吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞,并分泌多种炎性介质。

在血管内皮生长因子、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等介质作用下,中膜血管平滑肌细胞(VSMC)迁移至内膜,发生表型转化,吞噬脂质并合成活性物质,促进泡沫细胞及脂纹形成,这些均为 AS 的早期改变。可见内皮细胞、单核/巨噬细胞和 VSMC 在 AS 形成中具有重要意义。

临床研究发现脂肪组织量为颈动脉 AS 的独立危险因素<sup>[2]</sup>,提示脂肪组织与 AS 关系密切。脂肪组织的脂质代谢和内分泌功能可影响上述 3 种 AS 关键细胞的结构和生理功能。

### 2.1 脂肪组织异常诱导的血脂紊乱与 AS 的关系

AS 发病的经典脂源性学说认为高脂血症引发内皮损伤,血浆脂蛋白进入内膜并触发 AS 形成。肥胖时,极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、三酰甘油(TG)升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低,表明肥胖与血脂紊乱具有强相关性。

脂肪组织异常诱导血脂紊乱影响 AS 的可能机制主要有以下几个方面:(1)脂肪细胞的数量增多、体积增大,胞内甘油三酯酶活性增高,可产生过多游离脂肪酸(FFA),过量的 FFA 蓄积于肝细胞内并使其产生更多的 VLDL 释放入血。毛细血管内皮细胞表面的脂蛋白脂酶因与 FFA 结合,活性下降,使富含 TG 的 VLDL 的水解和清除受抑,从而产生更多的小而致密的 LDL 颗粒,具有 AS 强致病作用。(2)FFA 可影响内皮细胞结构和功能。FFA 上调细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 p21<sup>WAF1/CIP1</sup>的表达,促使细胞停滞于细胞周期 G1 期而丧失活性<sup>[3]</sup>。FFA 升高可间接增加血管收缩物质内皮素-1 的释放,诱导内皮细胞凋亡。另外,FFA 升高会影响一氧化氮(NO)合成系统,阻断磷脂酰肌醇 3 激酶信号通路,使血管内皮素-1/NO 系统失衡而发生内

基金项目:国家自然科学基金(81470471)

作者单位:200080 上海交通大学附属第一人民医院心内科

通信作者:王毅,Email:wangyipublic@hotmail.com

皮功能紊乱<sup>[4-5]</sup>。(3)体外实验发现,FFA 可使 VSMC 内的环腺苷酸反应元件结合蛋白显著活化,诱导 VSMC 表型转化、增殖和迁移。FFA 可刺激 VSMC 表达 C 反应蛋白、TNF- $\alpha$  增加,但具体机制尚未明确<sup>[6]</sup>。内皮素-1 增多促使胰岛素受体底物-1 磷酸化,也可刺激 VSMC 增殖和迁移<sup>[7]</sup>。(4)FFA 可上调巨噬细胞凝集素样 ox-LDL 受体-1 的表达,加速 ox-LDL 的摄取。FFA 还可直接活化巨噬细胞表面 Toll 样受体,促进炎症介质分泌<sup>[8]</sup>。(5)脂肪因子可对血脂代谢产生影响。

## 2.2 脂肪组织的内分泌功能与 AS 的关系

脂肪细胞具有内分泌功能,可释放多种活性因子,包括 AS 致病因子和保护因子,生理状态下两者保持动态平衡,维护血管正常功能。AS 致病因子有瘦素(leptin)、抵抗素(resistin)、网膜素(omentin)、TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ )和白细胞介素(IL)-6 等,AS 保护因子有脂联素(APN)和 IL-10 等。在肥胖等病理情况下,脂肪细胞合成的脂肪因子处于失衡状态,瘦素、抵抗素、TNF- $\alpha$  和 IL-6 合成增多,而 APN 合成减少。

脂肪因子与血脂代谢密切相关。TNF- $\alpha$ 、IL-6 可直接促使肝脏合成 VLDL 增多,或通过促进脂肪细胞的脂解作用使 FFA 增多,形成恶性循环。近期研究发现,抵抗素 mRNA 水平与致动脉粥样硬化的 LDL 颗粒数呈正相关<sup>[9]</sup>,提示抵抗素也可能参与血脂代谢。而 APN 可活化肝脏和骨骼肌内的腺苷酸活化蛋白激酶,氧化脂肪酸,还可通过增加脂蛋白脂酶活性,提高 VLDL 清除率,降低血浆 TG 水平。肥胖患者 APN 合成减少,加重了血脂紊乱。瘦素可上调脂肪细胞 APN 的表达,延缓 AS 进展<sup>[10]</sup>。除参与血脂代谢外,脂肪因子还参与脂肪组织的炎症反应。

## 2.3 脂肪组织异常诱导的免疫炎症反应与 AS 的关系

生理情况下,脂肪组织内含有多种免疫细胞,如巨噬细胞、T 细胞、B 细胞、NK 细胞等。巨噬细胞为脂肪组织的主要免疫细胞,约占脂肪组织内细胞总数的 5%,以 M2 型居多。脂肪组织内嗜酸性粒细胞分泌 IL-4,可刺激巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞分化,并维持其抗炎作用。其他免疫细胞主要参与维持脂肪组织的生理功能。另外,APN 可通过抑制核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的活化和促进巨噬细胞产生 IL-10,促使抗炎微环境形成<sup>[11]</sup>。

然而,肥胖使脂肪组织内稳态失衡,大量炎症

细胞浸润,其中巨噬细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、辅助性 T 细胞 1(Th1 细胞)、中性粒细胞增多,辅助性 T 细胞 2(Th2 细胞)、调节性 T 细胞(Treg 细胞)减少<sup>[12]</sup>。巨噬细胞可增多至脂肪组织内细胞总数的 45%~60%,且以促炎性 M1 型巨噬细胞居多,其主要来自单核细胞趋化因子-1(MCP-1)等募集的外周单核细胞<sup>[13]</sup>。另外,M1 型巨噬细胞聚集于坏死脂肪细胞的大脂滴周围,并在局部增生。肥大的脂肪细胞可通过活化 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、NF- $\kappa$ B 诱导细胞应激,细胞供氧量不足引起缺氧诱导因子增多,刺激脂肪细胞合成 MCP-1 等炎症细胞因子,使更多的巨噬细胞募集至脂肪组织中,促进脂肪组织内炎症反应发生<sup>[14]</sup>。

脂肪组织的炎症反应可促使多种炎症细胞因子产生,通过血管滋养管或旁分泌影响血管壁功能:(1)IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  可促使内皮细胞内的肌动蛋白和细胞骨架中的微管蛋白结合,导致细胞变形,使 LDL 易于进入内皮下间隙。(2)IFN- $\gamma$  可使巨噬细胞的清道夫受体表达上调,进而调控巨噬细胞摄取 ox-LDL;IFN- $\gamma$  还可抑制 VSMC 合成胶原,促使斑块破裂出血。(3)IL-6 可刺激巨噬细胞产生基质金属蛋白酶,降解细胞外基质,降低粥样斑块的稳定性。研究发现,抑制 IL-6 信号通路可使内皮细胞活化程度降低,迁移至内膜下间隙的 VSMC 及单核细胞减少,AS 进展延缓<sup>[15]</sup>。

## 2.4 脂肪细胞与免疫细胞相互作用对 AS 的影响

脂肪组织出现炎症反应时,脂肪细胞可作为 T 细胞的抗原提呈细胞。脂肪细胞表面表达主要组织相容性复合体(MHC)Ⅱ类分子及 CD80/86 等协同刺激分子,可激活 CD4<sup>+</sup> T 细胞<sup>[16]</sup>。小鼠棕色脂肪细胞还表达 MHC I 类分子,可能参与 CD8<sup>+</sup> T 细胞的激活。T 细胞受抗原刺激后分化为 Th1、Th2、CD8<sup>+</sup> T 细胞等不同亚型,参与脂肪组织的炎症反应。另外,Huh 等<sup>[17]</sup>发现脂肪细胞还表达 CD1d,可专职提呈脂质抗原。有学者推测自然杀伤性 T 细胞可能通过识别脂肪细胞 CD1d 提呈的抗原而激活,但具体途径尚未明确。

脂肪细胞分泌的脂肪因子可改变免疫细胞的分化类型及合成功能。瘦素可激活巨噬细胞,上调其表面趋化因子受体的表达,促进巨噬细胞募集。对于 T 细胞,瘦素可促进 IFN- $\gamma$  合成并抑制 IL-4 释放,促使 T 细胞向 Th1 细胞转化<sup>[18]</sup>。Th1 细胞增多可加重脂肪组织的炎症反应,促进 AS 发生。

另外, APN 可刺激巨噬细胞分泌 IL-10, 诱导巨噬细胞向 M2 型转化。

活化的免疫细胞可影响脂肪细胞的分化及内分泌功能。脂肪组织内巨噬细胞可下调前脂肪细胞 CCAAT 增强子结合蛋白  $\alpha$  的表达, 抑制其向成熟脂肪细胞的分化<sup>[19]</sup>。已有研究表明脂肪细胞分化程度越低, 其产生的炎性介质越多。活化的巨噬细胞可吞噬死亡的脂肪细胞, 形成多核巨细胞, 长期维持脂肪组织内的慢性炎症状态。巨噬细胞除吞噬作用外, 分泌的 TNF- $\alpha$  可使脂肪细胞的 APN 合成减少, IL-6、MCP-1、IL-8 和 TNF- $\alpha$  释放增多<sup>[20]</sup>。因此, 在脂肪细胞与免疫细胞相互作用下, 脂肪组织内炎症持续存在。

### 3 PVAT 在 AS 中的作用

PVAT 是围绕在大血管周围的脂肪组织, 与血管外膜之间无组织筋膜相隔, 含有丰富的血管滋养管, 为血管壁之间的物质交流提供重要生理结构。生理情况下, PVAT 有血管缓冲作用, 其分泌的炎性因子和脂肪因子处于动态平衡, 通过直接浸润或血管滋养管作用于血管壁各层细胞, 稳定血管壁的结构和功能。由于 PVAT 紧邻血管, 甚至是血管壁的组成部分, 因此可能与 AS 的关系更为密切, 是目前研究的热点。与 SAT 和会阴部脂肪组织相比, 冠状动脉 PVAT 内脂肪细胞分化程度较低, APN 合成减少, 促炎性细胞因子释放增多; C57BL/6J 小鼠喂养高脂饮食 2 周后, 上述差异更为显著, 表明肥胖可致冠状动脉 PVAT 内微环境明显改变。健康人群的 PVAT 可通过钙依赖性钾通道释放血管舒张因子而抑制血管收缩<sup>[21]</sup>。在患有代谢综合征的肥胖人群中, PVAT 内会形成炎性环境, 血管舒张作用降低。在肥胖小鼠中, 主动脉 PVAT 通过环氧合酶依赖性途径合成收缩因子, 增加血管壁对 5-羟色胺和去甲肾上腺素的反应性, 提高 VSMC 的张力<sup>[22]</sup>, 导致内皮损伤。另外, PVAT 释放的瘦素、抵抗素和 TNF- $\alpha$  等介质可通过血管滋养管或直接浸润进入血管内膜和中膜, 通过“由外到内”的途径参与 AS 形成<sup>[23]</sup>。

### 4 小结

目前, 脂肪组织与 AS 的关系已成为肥胖以及心血管疾病发病机制的研究热点。脂肪组织通过分泌生物活性介质, 参与调节脂质代谢及局部免疫炎症反应, 从多方面影响 AS 的形成, 尤其是 PVAT, 其分布特点及血管滋养管与血管内膜斑块

的形成有直接关系。调控脂肪组织的功能及炎症状态对防治 AS 具有重要意义, 可能为防治心脑血管疾病提供新的靶点。

### 参 考 文 献

- [1] Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001, 280(6):E827-E847.
- [2] Lear SA, Humphries KH, Kohli S, et al. Visceral adipose tissue, a potential risk factor for carotid atherosclerosis: results of the Multicultural Community Health Assessment Trial (M-CHAT)[J]. Stroke, 2007, 38(9):2422-2429.
- [3] Artwohl M, Roden M, Waldhäusl W, et al. Free fatty acids trigger apoptosis and inhibit cell cycle progression in human vascular endothelial cells[J]. FASEB J, 2004, 18(1):146-148.
- [4] Steinberg H, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids[J]. Diabetologia, 2002, 45(5):623-634.
- [5] Jung C, Lichtenauer M, Wernly B, et al. Effect of endothelin-1 and endothelin receptor blockade on the release of microparticles[J]. Eur J Clin Invest, 2016, 46(8):707-713.
- [6] Wu D, Liu J, Pang X, et al. Palmitic acid exerts pro-inflammatory effects on vascular smooth muscle cells by inducing the expression of C-reactive protein, inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- $\alpha$ [J]. Int J Mol Med, 2014, 34(6):1706-1712.
- [7] Lin YJ, Juan CC, Kwok CF, et al. Endothelin-1 exacerbates development of hypertension and atherosclerosis in modest insulin resistant syndrome [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 460(3):497-503.
- [8] Ishiyama J, Taguchi R, Yamamoto A, et al. Palmitic acid enhances lectin-like oxidized LDL receptor (LOX-1) expression and promotes uptake of oxidized LDL in macrophage cells [J]. Atherosclerosis, 2010, 209(1):118-124.
- [9] Joksić J, Sopić M, Spasojević-Kalimanovska V, et al. Higher circulating resistin protein and PBMCs resistin mRNA levels are associated with increased prevalence of small dense LDL particles in coronary artery disease patients[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016, 43(1):22-28.
- [10] Hoffmann A, Ebert T, Klötting N, et al. Leptin dose-dependently decreases atherosclerosis by attenuation of hypercholesterolemia and induction of adiponectin [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(1):113-120.
- [11] Barnes MA, Carson MJ, Nair MG. Non-traditional cytokines: how catecholamines and adipokines influence macrophages in immunity, metabolism and the central nervous system[J]. Cytokine, 2015, 72(2):210-219.

- (POCT) for cardiac troponin T in early rule-out of myocardial infarction—a pilot study[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 198:26-30.
- [21] Hillinger P, Twerenbold R, Jaeger C, et al. Optimizing early rule-out strategies for acute myocardial infarction: utility of 1-hour copeptin[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(12):1466-1474.
- [22] Slagman A, Searle J, Mueller C, et al. Temporal release pattern of copeptin and troponin T in patients with suspected acute coronary syndrome and spontaneous acute myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(10):1273-1282.
- [23] Thelin J, Bornä C, Erlinge D, et al. The combination of high sensitivity troponin T and copeptin facilitates early rule-out of ACS: a prospective observational study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013, 13:42.
- [24] Meune C, Zuily S, Wahbi K, et al. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011, 104(1):4-10.
- [25] Searle J, Slagman A, Stockburger M, et al. Use of copeptin in emergency patients with cardiac chief complaints[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4(5):393-402.
- [26] Dupuy AM, Cristol JP, Kuster N, et al. Performances of the heart fatty acid protein assay for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction in ED patients[J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(3):326-330.
- [27] Gami BN, Patel DS, Haridas N, et al. Utility of heart-type fatty acid binding protein as a new biochemical marker for the early diagnosis of acute coronary syndrome[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(1):BC22-BC24.
- [28] Poldervaart JM, Röttger E, Dekker MS, et al. No added value of novel biomarkers in the diagnostic assessment of patients suspected of acute coronary syndrome[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0132000.
- [29] Mehta MD, Marwah SA, Ghosh S, et al. A synergistic role of ischemia modified albumin and high-sensitivity troponin T in the early diagnosis of acute coronary syndrome [J]. *J Family Med Prim Care*, 2015, 4(4):570-575.

(收稿:2017-04-07 修回:2017-07-05)

(本文编辑:胡晓静)

(上接第 273 页)

- [12] Chatzigeorgiou A, Karalis KP, Bornstein SR, et al. Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(10):2583-2592.
- [13] Liu PS, Lin YW, Lee B, et al. Reducing RIP140 expression in macrophage alters ATM infiltration, facilitates white adipose tissue browning, and prevents high-fat diet-induced insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2014, 63(12):4021-4031.
- [14] Wensveen FM, Valentić S, Šestan M, et al. The "Big Bang" in obese fat: events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(9):2446-2456.
- [15] Schuett H, Oestreich R, Waetzig GH, et al. Transsignaling of interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(2):281-290.
- [16] Deng T, Lyon CJ, Minze LJ, et al. Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(3):411-422.
- [17] Huh JY, Kim JI, Park YJ, et al. A novel function of adipocytes in lipid antigen presentation to iNKT cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(2):328-339.
- [18] Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression[J]. *Nature*, 1998, 394(6696):897-901.
- [19] Lacasa D, Taleb S, Keophiphath M, et al. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(2):868-877.
- [20] Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10):2062-2068.
- [21] Malinowski M, Deja MA, Janusiewicz P, et al. Mechanisms of vasodilatory effect of perivascular tissue of human internal thoracic artery[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2013, 64(3):309-316.
- [22] Meyer MR, Fredette NC, Barton M, et al. Regulation of vascular smooth muscle tone by adipose-derived contracting factor[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e79245.
- [23] 王雅琼, 高平进. 血管外周脂肪组织与动脉粥样硬化[J]. *国际心血管病杂志*, 2012, 39(6):339-342.

(收稿:2017-05-31 修回:2017-06-13)

(本文编辑:胡晓静)