

## 肥胖对动脉粥样硬化的影响

孙恒, 齐潇雁, 肖新华

(南华大学附属第一医院内分泌代谢科, 湖南省衡阳市 421001)

[专家简介] 肖新华, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。湖南省高层次卫生人才“225”工程学科带头人, 南华大学船山人才。兼任中华医学会糖尿病分会胰岛素抵抗组委员、中国老年学和老年医学学会糖尿病分会常务委员、湖南省糖尿病学会副主任委员, 湖南省预防医学会肥胖专业委员会副主任委员。英国 Liverpool 大学皇家医院访问学者。主要研究方向为肥胖及糖尿病的发病机理。主持国家自然科学基金 3 项, 教育部重点项目 1 项, 教育部留学归国基金 1 项和湖南省自然科学基金 2 项。发表论文 60 余篇, 其中 SCI 论文 12 篇, 参编专著 5 部。获得湖南省科技进步二等奖 1 项。

[关键词] 肥胖; 异位脂肪沉积; 外泌体; 棕色化; 动脉粥样硬化

[摘要] 肥胖是一种由多种因素引起的慢性代谢性疾病, 表现为体内脂肪堆积过多和(或)脂肪分布异常。动脉粥样硬化的主要病变特征是动脉内膜下脂质沉积, 伴有平滑肌细胞和胶原纤维增多, 逐步发展形成动脉粥样硬化性斑块。大量的基础和临床研究表明, 肥胖能够加剧动脉粥样硬化的发生危险, 其可能的机制包括脂代谢异常、胰岛素抵抗、炎症、内皮功能障碍等, 但是迄今为止肥胖对动脉粥样硬化的影响机制尚未完全清楚。本文将重点从心外膜及血管周围的异位脂肪沉积、新型脂肪因子、脂肪组织相关外泌体、脂肪棕色化等新的观点阐述肥胖对动脉粥样硬化的影响, 为肥胖致动脉粥样硬化的防治提供一些新的思路。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A



### The impact of obesity on atherosclerosis

SUN Heng, QI Xiaoyan, XIAO Xinhua

(Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] obesity; ectopic fat depots; exosome; adipose browning; atherosclerosis

[ABSTRACT] Obesity is a chronic metabolic disease caused by a variety of factors, manifested by excessive accumulation of body fat and/or abnormal fat distribution. The main pathogenesis of atherosclerosis is lipid accumulation within the artery walls, the proliferation of smooth muscle cell and fibrous matrix, and development of atherosclerosis plaques. A large number of basic and clinical studies have shown that obesity is a well-established risk factor for atherosclerosis, and its potential mechanisms include abnormal lipid metabolism, insulin resistance, inflammation, and endothelial dysfunction. However, the mechanistic link between accumulation of adipose tissue and development of atherosclerosis is not clear. This article will focus on the opinions of epicardial adipose tissue and perivascular adipose tissue, new adipokines, adipose-derived exosomes, and adipose browning, in order to state the impact of obesity on atherosclerosis and to provide a new perspective for the study of intervention strategies for atherosclerosis.

1948 年世界卫生组织(WHO)已将肥胖列入疾病分类名单, 1997 年首次将肥胖定义为疾病, 是一种由多种因素引起的体内脂肪堆积过多和(或)脂

肪分布异常的慢性代谢性疾病<sup>[1]</sup>。随着经济发展和生活方式的改变, 肥胖已成为全球流行性疾病。至 2015 年, 中国和美国已是成年人肥胖人口数最多

[收稿日期] 2019-06-10

[修回日期] 2019-09-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81870595); 湖南省卫计委重大专项(A2017011)

[作者简介] 孙恒, 硕士, 研究方向为糖尿病与肥胖防治, E-mail 为 sunheng1002@outlook.com。通信作者肖新华, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为肥胖防治, E-mail 为 xinhua0102@163.com。

的国家。其中,中国成人男性超重患病率 25.71%,女性 22.78%,成人男性肥胖患病率 5.02%,女性 5.51%<sup>[2]</sup>。评估肥胖常用的指标包括体质指数(BMI)、腰臀围比(WHR)、腰围身高比(WHtR)、腰围(WC)等。一般认为 BMI 是反映全身肥胖程度的指标,而 WHR、WC 反映体内脂肪分布,是常用的中心性肥胖指标。WHO 针对西方人群推荐的超重与肥胖诊断标准为: BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> 为超重, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 为肥胖。2000 年,中国肥胖问题工作组提出了中国成年人群超重与肥胖的 BMI 诊断标准, BMI  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> 为超重, BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> 为肥胖<sup>[3]</sup>。中国成人中心性肥胖的腰围切点(男性  $\geq 85$  cm, 女性  $\geq 80$  cm)。中心性肥胖(腹型肥胖)是肥胖的一种类型,腹内脂肪蓄积为主要表现,与动脉粥样硬化心血管疾病(atherosclerosis cardiovascular disease, ACVD)的关联更为密切<sup>[4]</sup>。

肥胖在 ACVD 的发生和发展过程中起着重要作用<sup>[5]</sup>。肥胖所致的内脏脂肪沉积和脂质代谢异常被认为是 ACVD 最主要的独立危险因素<sup>[6]</sup>。肥胖能够加剧动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生危险,其可能的机制尚未完全清楚。本文将从心外膜及血管周围的异位脂肪沉积、脂肪因子、脂肪组织相关外泌体、脂肪棕色化等新的观点阐述肥胖对 As 的影响,为肥胖所致 As 的防治提供一些新的思路。

## 1 心外膜及血管周围的异位脂肪沉积与 As

肥胖会导致脂质在非脂肪组织内(如肝脏、肌肉、胰腺、心外膜及血管周围等)的过多堆积。其中与 As 密切相关的最具代表性的是心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)与血管周围脂肪组织(perivascular adipose tissue, PVAT)。

有报道发现,冠状动脉粥样硬化斑块好发于 EAT 丰富的区域,并且冠心病患者 EAT 较皮下脂肪组织(subcutaneous adipose tissue, SAT)的活性氧簇的水平明显升高,而抗过氧化物水平降低<sup>[7]</sup>。在肥胖条件下, EAT 异常增多,引起组织缺氧及功能异常、巨噬细胞浸润、游离脂肪酸分泌增多,导致促进 As 的炎症因子(如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MCP-1)的释放增加<sup>[8]</sup>。EAT 增加二型分泌型磷脂酶 A2(secretory phospholipase A2-II A, sPLA2-IIA)的分泌,产生游离脂肪酸和溶血磷脂,加剧活性氧的蓄积,并增加冠状动脉粥样硬化纤维帽胶原的沉积,

促进动脉粥样硬化斑块的发展<sup>[9]</sup>。

PVAT 除了对血管具有机械支撑的作用以外,其自身的内分泌功能可以调节血管的舒缩反应,影响血管局部炎症微环境。由于 PVAT 与血管相邻,功能障碍性 PVAT 的旁分泌作用可能比其他部位的脂肪组织对 As 进展有更明显的后果<sup>[10]</sup>。现如今“血管外脂肪-血管轴”已经成为研究脂代谢及心血管疾病的新视角。PVAT 在血管重塑中的作用主要决定于抗炎与促炎脂肪因子的失衡。在生理条件下, PVAT 主要通过保护性脂肪因子(如脂联素)的介导,通过 Akt/FOXO3T 通路抑制巨噬细胞自噬<sup>[11]</sup>, PI3/Akt 磷酸化激活 eNOS 提高 NO 水平<sup>[12]</sup>,起到抗 As 的作用。而在肥胖条件下, PVAT 脂肪组织体积增加,分泌功能发生改变, PVAT 相关的炎症脂肪因子表达增多,如瘦素通过蛋白酶 C- $\beta$  通路加剧冠状动脉内皮细胞功能紊乱<sup>[13]</sup>;紧张素通过 MAPK 通路促进血管平滑肌细胞增殖<sup>[14]</sup>;内脂素通过诱导巨噬细胞表型改变导致胰岛素抵抗促进 As<sup>[15]</sup>;另外有研究发现, PVAT 受局部 RAS 调控<sup>[16]</sup>, ACEI/ARB 可以减轻 PVAT 局部炎症,延缓 As 进程<sup>[17]</sup>。

## 2 脂肪因子失衡与 As

脂肪组织不仅是能量储存器官,也是一种内分泌器官。脂肪组织产生多种脂肪因子,具有促炎或抗炎活性,它们之间的失衡对 As 的形成与发展至关重要。其中保护性脂肪因子功能失调,可能是肥胖致 As 的重要原因。因此,寻找调节 As 的新型脂肪因子可能为防治心血管疾病提供新的方法。

### 2.1 脂联素(adiponectin)

脂联素主要来源于脂肪细胞,是脂肪组织中最丰富的抗炎和血管保护性脂肪因子。脂联素通过抑制 APPL1 途径降低由氧化性低密度脂蛋白或高糖引起的氧化应激,增强保护血管内皮细胞的作用<sup>[18]</sup>。脂联素通过 cAMP 和蛋白激酶 A 的激活,抑制 NF- $\kappa$ B 信号,降低巨噬细胞中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达和释放,同时上调炎症因子 IL-10<sup>[19]</sup>。脂联素不仅可以抑制细胞外调节蛋白激酶(ERK)抑制血管平滑肌细胞增殖,还可以通过减少超氧化物、增加抗氧化物的活性,以及 eNOS/NO 途径抑制高脂血症诱导的血小板聚集,抑制血管内皮生长因子(VEGF)诱导 ROS 的生产<sup>[20]</sup>。因脂联素与肥胖呈负相关<sup>[21]</sup>,肥胖机体脂联素分泌不足将加剧 As 过程。

## 2.2 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (CTRP-9)

CTRP-9 是一种与脂联素高度同源性的新型脂肪因子,其主要通过 AMPK、Akt 等信号通路的激活,增加线粒体生物合成和脂质氧化,提高基础代谢率,降低血浆血脂浓度<sup>[22]</sup>。CTRP-9 基因敲除鼠线粒体细胞色素氧化酶 II 的表达减少,并且下丘脑释放促进食物的神经肽 Y 增加<sup>[23]</sup>。CTRP-9 通过 AdipoR/AMPK/eNOS 通路增加 NO 释放,发挥扩血管作用<sup>[24]</sup>,并通过 cAMP/PKA 通路激活 ERK 抑制血管平滑肌细胞增殖,抑制新生血管内膜的生成<sup>[25]</sup>。CTRP-9 还可以抑制 TNF- $\alpha$  和 MCP1 表达水平,增强动脉粥样斑块稳定性<sup>[26]</sup>。但是 CTRP-9 在肥胖机体表达显著减少,其保护 As 的作用受损。

## 2.3 成纤维细胞生长因子 (FGF-21)

FGF-21 是一种可调节脂质和葡萄糖的稳态以及能量代谢的脂肪因子,最近它还被认为是一种新的氧化应激调节因子<sup>[27]</sup>。肥胖患者血清 FGF21 水平升高<sup>[28]</sup>,血清 FGF21 水平的升高和降低均与全因和 CVD 死亡风险的增加有关<sup>[29]</sup>。FGF-21 可调节 ox-LDL 诱导的 THP-1 巨噬细胞的泡沫细胞形成、巨噬细胞迁移、炎症反应和脂质代谢<sup>[30]</sup>。FGF-21 显著降低动脉粥样硬化大鼠的血脂水平,下调 Rho 激酶和 NF- $\kappa$ B 表达<sup>[31]</sup>。FGF21 可能通过 ERK1/2-PPAR $\gamma$ -LXR $\alpha$  通路上调 ABCA1 和 ABCG1 表达,促进泡沫细胞中的胆固醇流出,从而对动脉粥样硬化具有保护作用<sup>[32]</sup>。

## 2.4 脂质运载蛋白 2 (LCN2)

LCN2 是一种已被证实在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清中明显升高的新型脂肪因子<sup>[33]</sup>,并且与 As 独立相关<sup>[34]</sup>。TNF- $\alpha$  和 LPS(脂多糖)是巨噬细胞和脂肪细胞中 LCN2 表达的强刺激因素<sup>[33]</sup>。LCN2 主要通过调节脂肪组织中的 12-脂氧合酶和 TNF- $\alpha$  的水平来减轻肥胖诱导小鼠的胰岛素抵抗<sup>[35]</sup>。LCN2 也是过氧化体增殖物激活型受体激活的选择性调节剂,在平衡脂质体内能量的消耗方面起重要作用<sup>[36]</sup>。LCN2 在人动脉粥样硬化斑块中高度表达,并与 MMP-9 活性增加有关,而且 LCN2 可能作为一种新的检测高危斑块的成像靶点<sup>[37]</sup>。LCN2 介导肥胖引起的胰岛素抵抗,增加脂质含量,加剧局部炎症反应,促进 As 形成。

# 3 脂肪组织外泌体与 As

外泌体是由细胞分泌的直径约 30 ~ 150 nm 大

小的囊泡样结构,内含多种具有生物学活性的 RNA 和蛋白质,广泛参与细胞间的信息交流。脂肪组织作为一个活跃的内分泌器官,除了释放脂肪因子外,还释放大量的外泌体发挥自分泌、旁分泌和内分泌功能<sup>[38]</sup>。脂肪组织外泌体来源脂肪细胞、脂肪干细胞及脂肪组织巨噬细胞等。

肥大的脂肪细胞释放的外泌体会损害内皮细胞功能,在肥胖相关的 As 中发挥重要作用<sup>[39]</sup>。有学者分别用野生型和 HFD 小鼠内脏脂肪组织相关外泌体处理巨噬细胞后发现,脂肪相关外泌体通过下调 ATP 结合盒转运蛋白 (ABCA1 和 ABCG1) 介导的胆固醇外流显著促进巨噬细胞泡沫细胞的产生,内脏脂肪组织相关外泌体通过降低 LXR-a 水平进而诱导巨噬细胞中脂质积累,通过调节 NF- $\kappa$ B 活性诱导巨噬细胞 M1 表型转变和促炎细胞因子的分泌,加剧了高脂血症载脂蛋白 E 缺陷小鼠的 As<sup>[40]</sup>。巨噬细胞泡沫细胞形成是 As 发展的关键步骤,而内脏脂肪组织相关的外泌体能够显著增强巨噬细胞泡沫细胞的形成,激活单核细胞分化成巨噬细胞并促使胰岛素抵抗<sup>[41]</sup>。

脂肪组织来源干细胞 (adipose-derived stem cells, ADSCs) 的外泌体能够刺激巨噬细胞 M2 相关表型 Arg-1、IL-10 的 mRNA 表达水平,抵抗 LPS 和 IFN- $\gamma$  诱导的巨噬细胞炎症<sup>[42]</sup>。同时,ADSCs 来源外泌体可以下调肥胖小鼠血清甘油三酯和胆固醇水平,升高小鼠附睾及白色脂肪组织 UCP1 蛋白水平,促进高脂喂养小鼠白色脂肪棕色化<sup>[42]</sup>。所以 ADSCs 来源外泌体可能对 As 具有保护作用。

在肥胖条件下,脂肪组织处于低强度的炎症状态,巨噬细胞浸润明显增加,并且主要表现为炎症表型。肥胖小鼠脂肪组织巨噬细胞 (adipose tissue macrophages, ATMs) 来源的外泌体能够导致瘦小鼠糖耐量异常和胰岛素抵抗,而瘦小鼠 ATMs 外泌体能够减轻肥胖小鼠糖耐量异常和胰岛素抵抗<sup>[43]</sup>。有研究发现,ATMs 相关外泌体 miR-29a 由 ATMs 分泌后被转运到脂肪细胞、肌细胞和肝细胞中,抑制脂肪细胞和肌细胞对葡萄糖的摄取,诱发胰岛素抵抗<sup>[44]</sup>。而胰岛素抵抗被认为是心血管疾病和代谢性疾病的共同土壤,是肥胖导致 As 形成的关键环节,所以肥胖 ATMs 外泌体可能通过诱导胰岛素抵抗,参与 As 的形成过程。

由此可见,脂肪组织外泌体来源广泛,不同来源的外泌体可能对 As 的影响不同,这些外泌体可以调节脂肪组织内脂质沉积和炎症反应,诱发胰岛素抵抗。肥胖相关外泌体与促炎脂肪因子、炎性细胞



因子一起构成肥胖脂肪组织炎症效应,而As是其功能失衡的共同结果。

#### 4 棕色脂肪组织功能失调与As

脂肪组织按照性质可分为白色脂肪组织和棕色脂肪组织。白色脂肪组织以储能为主,可将机体过剩的能量以甘油三酯的形式在体内积聚。而棕色脂肪组织富含线粒体,可通过产热发挥抑制肥胖的效应<sup>[45]</sup>。棕色脂肪组织多位于颈部、锁骨上方和人体脊柱周围。在肥胖条件下,棕色脂肪功能失调和心血管危险增加密切相关<sup>[46]</sup>。棕色脂肪在生理情况下除产热外还可以释放一些脂肪因子(又称棕色脂肪因子)。棕色脂肪组织通过旁分泌和自分泌的方式分泌FGF-21、IL-6等脂肪因子作用于相应的靶器官,广泛参与调节机体代谢过程。例如,FGF-21和IL-6不仅可以靶向作用于白色脂肪组织促进棕色化,还作用于胰腺,增强胰腺 $\beta$ 细胞功能,促进胰岛素释放,还可以直接影响中枢神经系统调节摄食行为、生物节律等生理活动<sup>[47]</sup>。另外,神经调节素4(NRG-4)能够抑制肝脏内脂肪的合成<sup>[48]</sup>。镍纹样蛋白(meteorin-like protein, Metnl)能够通过激活嗜酸性粒细胞产生IL-4,促进巨噬细胞向M2表型极化<sup>[49]</sup>。

随着肥胖的发展,肥胖人群体内白色脂肪功能基因如脂联素表达下降,瘦素和MCP-1表达升高,炎症因子失衡促进As发展。脂肪棕色化标志基因UCP-1、PRDM16、CIDEA、PGC-1 $\alpha$ 表达下降<sup>[50]</sup>,脂肪酸化减弱,内脏脂肪蓄积,胰岛素抵抗增加。因此在肥胖条件下,棕色脂肪的产热及分泌功能受损,促进高脂血症和As的发展。

人类心脏和血管周围脂肪组织在生命早期呈棕色,但随着年龄的增长和肥胖呈白色样变,功能失调导致局部脉管系统As形成。因此,重新诱导棕色心脏和血管脂肪组织的表型,即“再褐变”,可能是一种更直接的方式降低心血管风险,因为它可能减少血管壁局部炎症和缺氧情况,因此减弱内皮功能障碍和延缓As过程。目前EAT被学者认为可能是一种白色脂肪组织的独特亚型,具有棕色化样的转化潜能,在寒冷、PPAR激动剂或肾上腺素激动剂等条件的作用下,可实现白色与棕色脂肪组织之间转化<sup>[51]</sup>。总之,失调的棕色EAT会打破促炎和抗炎之间的平衡,增加活性氧,损伤内皮细胞功能,促进As的发展。激活现有的棕色脂肪,通过招募棕色脂肪细胞或将白色脂肪细胞“褐变”为“棕色”细胞

可能成为对抗肥胖伴有As新的治疗靶点。

#### 5 存在的问题及展望

综上所述,As发生与肥胖相关的机制研究取得一些进展,但是仍有诸多问题需要进一步阐明。比如肥胖机制是As的原发因素还是继发结果;肥胖机制是As单一的、独立的病理机制,还是多种致病因素的共同致病过程;目前基于肥胖症机制的新型As治疗的药物及方案的有效性等。尽管如此,肥胖与As的机制探究是一个既富有挑战性,又值得进一步研究的方向,更多的基础研究和大规模的临床工作需要进一步进行。

##### [参考文献]

- [1] Müller MJ, Geisler C. Defining obesity as a disease[J]. Eur J Clin Nutr, 2017, 71(11): 1256-1258.
- [2] GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years[J]. N Engl J Med, 2017, 377(1): 13-27.
- [3] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 中国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体质指数和腰围切点的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(1): 5-10.
- [4] Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(9): 715-725.
- [5] Piché ME, Poirier P, Lemieux I, et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2018, 61(2): 103-113.
- [6] Roever LS, Resende ES, Diniz AL, et al. Abdominal obesity and association with atherosclerosis risk factors: the Uberlândia Heart Study [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(11): e1357.
- [7] Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernandez E, Fernandez AL, et al. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299(1): H202-209.
- [8] Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, et al. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases [J]. Int J Cardiol, 2019, doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.089.
- [9] Dutour A, Achard V, Sell H, et al. Secretory type II phospholipase A2 is produced and secreted by epicardial adipose tissue and overexpressed in patients with coronary artery disease [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95

- (2): 963-967.
- [10] Qi XY, Qu SL, Xiong WH, et al. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 134.
- [11] Li C, Wang Z, Wang C, et al. Perivascular adipose tissue-derived adiponectin inhibits collar-induced carotid atherosclerosis by promoting macrophage autophagy [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0124031.
- [12] Margaritis M, Antonopoulos AS, Digby J, et al. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide synthase function in human vessels [J]. *Circulation*, 2013, 127(22): 2209-2221.
- [13] Payne GA, Borbouse L, Kumar S, et al. Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C-beta pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(9): 1711-1717.
- [14] Park SY, Kim KH, Seo KW, et al. Resistin derived from diabetic perivascular adipose tissue up-regulates vascular expression of osteopontin via the AP-1 signalling pathway [J]. *J Pathol*, 2014, 232(1): 87-97.
- [15] Wang P, Xu TY, Guan YF, et al. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(2): 370-380.
- [16] Engeli S, Gorzelniak K, Kreutz R, et al. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue [J]. *J Hypertens*, 1999, 17(4): 555-560.
- [17] Fukuda D, Enomoto S, Nagai R, et al. Inhibition of renin-angiotensin system attenuates periadventitial inflammation and reduces atherosclerotic lesion formation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2009, 63(10): 754-761.
- [18] Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): E1321.
- [19] Morita M, Yano S, Yamaguchi T, et al. Advanced glycation end products-induced reactive oxygen species generation is partly through NF-kappa B activation in human aortic endothelial cells [J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(1): 11-15.
- [20] Espinola-Klein C, Gori T, Blankenberg S, et al. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 16(1): 1663-1674.
- [21] Furukawa K, Hori M, Ouchi N, et al. Adiponectin down-regulates acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase-1 in cultured human monocyte-derived macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 317(3): 831-836.
- [22] Yang Y, Li Y, Ma Z, et al. A brief glimpse at CTRP3 and CTRP9 in lipid metabolism and cardiovascular protection [J]. *Prog Lipid Res*, 2016, 64(1): 170-177.
- [23] Wei Z, Lei X, Petersen PS, et al. Targeted deletion of C1q/TNF-related protein 9 increases food intake, decreases insulin sensitivity, and promotes hepatic steatosis in mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(7): E779-790.
- [24] Zheng Q, Yuan Y, Yi W, et al. C1q/TNF-related proteins, a family of novel adipokines, induce vascular relaxation through the adiponectin receptor-1/AMPK/eNOS/nitric oxide signaling pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2616-2623.
- [25] Uemura Y, Shibata R, Ohashi K, et al. Adipose-derived factor CTRP9 attenuates vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation [J]. *FASEB J*, 2013, 27(1): 25-33.
- [26] Li J, Zhang P, Li T, et al. CTRP9 enhances carotid plaque stability by reducing pro-inflammatory cytokines in macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(4): 890-895.
- [27] Gomez-Samano MA, Grajales-Gomez M, Zuarth-Vazquez JM, et al. Fibroblast growth factor 21 and its novel association with oxidative stress [J]. *Redox Biol*, 2017, 11(5): 335-341.
- [28] Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans [J]. *Diabetes*, 2008, 57(5): 1246-1253.
- [29] Li Q, Zhang Y, Ding D, et al. Association between serum fibroblast growth factor 21 and mortality among patients with coronary artery disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(12): 4886-4894.
- [30] Wang N, Li JY, Li S, et al. Fibroblast growth factor 21 regulates foam cells formation and inflammatory response in Ox-LDL-induced THP-1 macrophages [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1825-1834.
- [31] Zhang Y, Liu Z, Zhou M, et al. Therapeutic effects of fibroblast growth factor21 against atherosclerosis via the NFkB pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1453-1460.
- [32] Lin XL, He XL, Zeng JF, et al. FGF21 increases cholesterol efflux by upregulating ABCA1 through the ERK1/2-PPARgamma-LXRalpha pathway in THP1 macrophage-derived foam cells [J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33(8): 514-521.
- [33] Zhang J, Wu Y, Zhang Y, et al. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages [J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(6): 1416-1426.

- [34] Choi KM, Lee JS, Kim EJ, et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease [J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(2): 203-207.
- [35] Law IK, Xu A, Lam KS, et al. Lipocalin-2 deficiency attenuates insulin resistance associated with aging and obesity[J]. *Diabetes*, 2010, 59(4): 872-882.
- [36] Jin D, Guo H, Bu SY, et al. Lipocalin 2 is a selective modulator of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activation and function in lipid homeostasis and energy expenditure[J]. *FASEB J*, 2011, 25(2): 754-764.
- [37] Boekhorst BC, Bovens SM, Hellings WE, et al. Molecular MRI of murine atherosclerotic plaque targeting NGAL: a protein associated with unstable human plaque characteristics[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(3): 680-688.
- [38] Villarroya J, Cereijo R, Villarroya F. An endocrine role for brown adipose tissue? [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(5): E567-572.
- [39] Kranendonk ME, de Kleijn DP, Kalkhoven E, et al. Extracellular vesicle markers in relation to obesity and metabolic complications in patients with manifest cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 37.
- [40] Xie Z, Wang X, Liu X, et al. Adipose-derived exosomes exert proatherogenic effects by regulating macrophage foam cell formation and polarization[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(5): e007442.
- [41] Deng ZB, Poliakov A, Hardy RW, et al. Adipose tissue exosome-like vesicles mediate activation of macrophage-induced insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2009, 58(11): 2498-2505.
- [42] Zhao H, Shang Q, Pan Z, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing M2 macrophages and Beiging in White Adipose Tissue [J]. *Diabetes*, 2018, 67(2): 235-247.
- [43] Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate in vivo and in vitro insulin sensitivity[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 372-384.
- [44] Liu T, Sun YC, Cheng P, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miR-29a regulates obesity-associated insulin resistance [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 515(2): 352-358.
- [45] Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297(5): E977-986.
- [46] Takx RA, Ishai A, Truong QA, et al. Supraclavicular brown adipose tissue 18F-FDG uptake and cardiovascular disease[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(8): 1221-1225.
- [47] Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, et al. Brown adipose tissue as a secretory organ[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(1): 26-35.
- [48] Wang GX, Zhao XY, Meng ZX, et al. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis [J]. *Nat Med*, 2014, 20(12): 1436-1443.
- [49] Rao RR, Long JZ, White JP, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis[J]. *Cell*, 2014, 157(6): 1279-1291.
- [50] Yu J, Lv Y, Di W, et al. MiR-27b-3p Regulation in browning of human visceral adipose related to central obesity [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2018, 26(2): 387-396.
- [51] Distel E, Penot G, Cadoudal T, et al. Early induction of a brown-like phenotype by rosiglitazone in the epicardial adipose tissue of fatty Zucker rats[J]. *Biochimie*, 2012, 94(8): 1660-1667.
- (此文编辑 朱雯霞)