

本文引用: 石晓东, 阮承超. 脂肪功能紊乱参与心血管稳态失衡调控的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(1): 21-26.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-01-0021-06

· 代谢与心血管疾病专栏 ·

# 脂肪功能紊乱参与心血管稳态失衡调控的研究进展

石晓东, 阮承超

(复旦大学基础医学院生理与病理生理学系, 上海市 200032)

[关键词] 肥胖; 脂肪组织; 心血管疾病; 内分泌; 旁分泌

[摘要] 随着生活水平及生活方式的改变, 以肥胖为特征的代谢性心血管疾病呈逐年增加的趋势。肥胖诱导脂肪组织的病理性扩充所导致的脂肪功能紊乱和脂肪因子内分泌失调参与心血管疾病发生发展的全过程。本文旨在综述不同类型的脂肪组织及新近发现的脂肪因子在生理或病理状态下, 通过内分泌或旁分泌作用, 参与心血管稳态维持或心血管疾病的调节, 从而为肥胖相关的代谢性心血管疾病的防治提供新思路和新靶点。

[中图分类号] R33;R5

[文献标识码] A

## Research progress of adipose dysfunction involved in the regulation of cardiovascular homeostasis imbalance

SHI Xiaodong, RUAN Chengchao

(Department of Physiology and Pathophysiology, College of Basic Medicine, Fudan University, Shanghai 200032, China)

[KEY WORDS] obesity; adipose tissue; cardiovascular disease; endocrine; paracrine

[ABSTRACT] With the changes of living standard and lifestyle, metabolic cardiovascular diseases characterized by obesity are increasing by years. The disorder of adipose function and adipocytokines, because of adipose tissue's pathological expansion induced by obesity, participates in the whole process of the occurrence and development of cardiovascular disease. This article reviews different types of adipose tissue involve in maintenance of cardiovascular homeostasis or regulation of cardiovascular disease by endocrine or paracrine effects under physiological or pathological conditions. Therefore, it provides new ideas and new targets for the precise treatment of obesity-related metabolic cardiovascular diseases.

心血管疾病严重危害人类健康。大规模流行病学调查、临床数据分析以及动物模型实验研究表明, 以脂肪功能紊乱为特征的代谢失调是心血管疾病的首要危险因素之一。随着生活水平的提高, 生活方式的改变, 以肥胖为特征的代谢性心血管疾病呈逐年增加的趋势。纠正脂肪组织代谢功能紊乱已经成为心血管疾病的防治新策略。

## 1 脂肪组织的类型与功能

原核生物和单细胞真核生物将脂质储存在脂滴。多细胞生物通过专门的细胞, 即脂肪细胞来容

纳脂滴。哺乳动物包括两种类型的脂肪组织, 即白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT), 两种脂肪组织的分布、形态和功能都不相同<sup>[1]</sup>。

哺乳动物以白色脂肪组织为主, 主要分布在皮下和腹部, 主要由含有单个脂滴的大脂肪细胞组成, 线粒体明显少于棕色脂肪细胞, 负责储存能量, 储存形式为甘油三酯, 同时分泌多种脂肪因子<sup>[2]</sup>。最大的脂肪组织库是腹部皮下白色脂肪组织(subcutaneous white adipose tissue, SWAT)和围绕内脏的内脏白色脂肪组织(visceral white adipose tissue, VWAT)<sup>[3]</sup>, 除此以外, 白色脂肪组织还包括腹股沟

[收稿日期] 2021-08-04

[修回日期] 2021-10-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81922004、81870180)

[作者简介] 石晓东, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病的基础与转化医学, E-mail 为 15150689766@163.com。通信作者阮承超, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的基础与转化医学, E-mail 为 ruancc@fudan.edu.cn。

白色脂肪、附睾白色脂肪等,肥胖者中白色脂肪细胞表现为体积增大及功能障碍,同时伴有巨噬细胞等炎症细胞的浸润,巨噬细胞通过表达促炎细胞因子,导致肥胖相关的胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>。

棕色脂肪在人体内主要存在于肩胛骨间、颈背部、腋窝、纵隔及肾脏周围,棕色脂肪组织中包含丰富的毛细血管和交感神经,脂肪细胞中包含多室脂滴及大量的线粒体,丰富的线粒体和血管使脂肪组织呈现棕色,其功能主要通过代谢葡萄糖和脂肪产生热量。这种产热功能在很大程度上是由解偶联蛋白1(uncoupling protein 1,UCP1)介导的,UCP1将跨线粒体内膜的质子势能与ATP解偶联,因此能够快速氧化自身的脂肪储存和循环底物,从而产生热量并提高代谢率<sup>[5]</sup>。另外,当白色脂肪组织受到冷刺激、 $\beta$ 肾上腺素或者一些药物作用时,白色脂肪组织中会出现棕色样脂肪组织,称为米色脂肪组织<sup>[6]</sup>。米色脂肪在出生后发育,可高度诱导,与棕色脂肪一样具有高代谢活性,能增加能量消耗,减轻体质量、胰岛素敏感性和改善葡萄糖耐量,因此米色脂肪也成为了代谢疾病的潜在治疗靶标<sup>[7]</sup>。

## 2 脂肪白色/棕色化异常与心血管疾病

白色脂肪组织是人体最大的器官之一,可以分泌多种脂肪因子。在健康条件下,WAT通过存储脂质而充当脂质库,从而防止脂质在循环中积聚,因此具有抗动脉粥样硬化(athrosclerosis,As)作用。相反,在肥胖期间,WAT增多会导致WAT功能失调,从而影响循环血脂促进As的发生<sup>[8]</sup>。当白色脂肪组织受到某些刺激时,会出现棕色样脂肪组织,称为米色脂肪组织,该过程称为白色脂肪“褐变”<sup>[8]</sup>。肥胖患者体内棕色脂肪减少,产热减少,因此需要新的途径来增加适应性生热能力。运动诱发的肌肉因子和肝因子参与脂肪组织的褐变调节,冷暴露也会导致白色脂肪组织褐变,并改变WAT基因表达和脂质代谢,从而促进适应性生热并维持体温<sup>[9-10]</sup>。研究发现炎症因子可能会对白色脂肪褐变产生负面影响,肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ )和内毒素脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)在肥胖下的脂肪组织中均升高,并降低了脂肪细胞中的UCP1水平,细胞凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal regulating kinase-1,ASK-1)参与此过程,能够抑制肥胖中白色脂肪的褐变<sup>[11]</sup>。

刺激WAT中米色脂肪细胞的发育可以减少

WAT产生的不利影响,并有助于改善代谢健康<sup>[9]</sup>。米色脂肪与心血管疾病之间的关系尚不清楚,但心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue,EAT)作为一种代谢激活的米色脂肪组织,既有保护作用又有有害作用<sup>[12-13]</sup>,提示米色脂肪与心血管疾病之间存在相互关联。

白色脂肪储存过多的能量,而棕色脂肪具有热性,并以热量的形式散发能量,棕色组织的非寒战产热是寒冷环境中维持体温的主要热源,对人体的研究表明,冷暴露后通过<sup>18</sup>F-FDG PET/CT可以观察到与BAT有关的葡萄糖和脂质代谢参数得到改善,并且可以改善As的发生发展<sup>[9-10]</sup>。Becher等<sup>[14]</sup>通过对52487名患者的134529个<sup>18</sup>F-FDG PET/CT扫描图像进行回顾性分类,得到了与既往研究相一致的结果,具有BAT的个体代谢情况显著改善,不仅仅限于糖尿病,还包括血脂异常、冠状动脉粥样硬化、充血性心力衰竭和高血压。这些都说明了BAT活性与心血管疾病风险有关,鉴于成年人几乎没有BAT,选择性诱导WAT褐变比激活BAT更具有抑制肥胖的潜力。

## 3 具有心血管保护作用的脂肪因子

脂肪组织被认为是体内最大的内分泌器官之一,不仅用于能量的储存,还可以合成和释放大量的激素、细胞因子、细胞外基质蛋白以及血管活性因子等,这些因子统称为脂肪因子<sup>[15]</sup>。肥胖会导致脂肪因子分泌发生改变,这些改变可能直接导致胰岛素抵抗、肝脂肪变性、2型糖尿病和心血管疾病的发展<sup>[12]</sup>。许多脂肪因子的表达和分泌,如表1所示,瘦素、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 和单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1,MCP-1)等在肥胖者的脂肪组织中上调,促进与肥胖相关的代谢性疾病和心血管疾病发生<sup>[13]</sup>,另外脂肪细胞也分泌一些保护性抗炎脂肪因子,如脂联素、FGF-21、BMP-4等保护型脂肪因子,从而发挥心血管保护作用<sup>[12]</sup>。

### 3.1 蛋白质类保护性脂肪因子

脂肪因子绝大多数是蛋白质类家族,包括脂联素、成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21,FGF-21)等。蛋白质类保护性脂肪因子分别对心脏或血管的发生发展过程起积极作用,从而缓解心血管疾病的发生。

3.1.1 脂肪因子的血管功能调节作用 新生内膜的形成以血管平滑肌细胞增殖和迁移到内膜层为特征,近年来大量研究已发现了脂联素、BMP-4

和 FAM19A5 等脂肪因子通过旁分泌或内分泌作用参与此过程。

脂联素是一种由成熟脂肪细胞分泌的蛋白质,其特征在于羧基末端球状结构域和氨基末端胶原结构域,在结构上属于补体 1q(C1q)家族,与胶原蛋白 X、VIII 和 C1q 高度同源<sup>[16-17]</sup>。肥胖个体的脂联素浓度降低<sup>[18]</sup>,这种降低被认为与 As 和肥胖相关的心血管疾病密切相关,其抗 As 的可能机制包括:脂联素通过降低巨噬细胞清道夫受体在基因和蛋白水平的表达,来抑制巨噬细胞向泡沫细胞的转化<sup>[19]</sup>;脂联素通过抑制几种致 As 生长因子,包括血小板源生长因子、碱性成纤维细胞生长因子和肝素结合表皮生长因子,阻断人主动脉平滑肌细胞的增殖和迁移<sup>[20]</sup>;脂联素降低循环甘油三酯水平可以改善内皮功能<sup>[21]</sup>;FXR 激动剂通过刺激脂联素分泌改善心肌梗死后心脏功能障碍和重塑<sup>[22]</sup>。另外,即使在儿童和青少年中,脂联素也与心血管疾病的危险因素有关,在肥胖的儿童中,脂联素水平降低,并且与腹部肥胖成反比,因此儿童时期低水平的脂联素可能预示着成年后 As 的发展,这提示脂联素作为儿童心血管疾病风险的早期指标的可能性<sup>[23]</sup>。

骨形态发生蛋白(bone morphogenic protein, BMP)家族属于转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )超家族,其成员在许多组织的发育和维持中具有重要功能<sup>[24]</sup>。其中 BMP-4 的表达与肥胖和脂肪细胞大小呈正相关,脂肪细胞中 BMP-4 的特异性缺失,导致 WAT 和 BAT 质量增加、WAT 血管生成减少、BAT 白色化以及葡萄糖耐量和胰岛素敏感性紊乱<sup>[25]</sup>。Velecela 等<sup>[26]</sup>通过体内和体外抑制 BMP-4 信号,证明了 Wt1 通过直接抑制 BMP-4 及其下游途径,从而调节心外膜细胞的成熟过程。另外 Souilhol 等<sup>[27]</sup>也发现低剪切力激活 BMP-4-HoxB9-TNF 信号途径,从而引发局部血管炎症。这些发现提示脂肪因子 BMP-4 影响心血管疾病的重要作用。

FAM19A5,也叫 TAF A5,诱导巨噬细胞浸润,促进对酶原吞噬作用,并增加活性氧的产生<sup>[28]</sup>。Wang 等<sup>[29]</sup>发现 FAM19A5 基因在脂肪组织中大量表达,但在肥胖小鼠中下调。在球囊损伤大鼠中, FAM19A5 的过表达显著抑制颈动脉血管平滑肌细胞的增殖、迁移和新生内膜的形成,脂肪特异性 FAM19A5 过表达小鼠与野生型小鼠相比,其血管平滑肌细胞活化受到抑制,从而导致新生内膜形成受到抑制。因此,脂肪因子 FAM19A5 也是治疗心血管疾病的新靶点之一。

3.1.2 脂肪因子与心脏重构 不同于脂肪因子可以通过旁分泌作用参与血管功能调节,其对心脏的调节作用主要是通过内分泌作用来发挥的。当 BAT 被热激活时,棕色脂肪细胞表达并释放大量的 FGF-21, Ruan<sup>[30]</sup>等发现腺苷 A2A 受体可以促进棕色脂肪组织来源的 FGF-21,从而减轻高血压心脏重构。另外重组 FGF-21 蛋白可显著改善血浆胆固醇代谢,从而减轻 As<sup>[31]</sup>,这些证据证实 BAT 释放 FGF-21 以内分泌方式影响心血管疾病的发生发展。

### 3.2 脂肪来源的脂质和代谢小分子的心血管调节作用

除了蛋白质类脂肪因子,脂质和代谢物类脂肪因子对心血管疾病也有重要意义,其中 12,13-二羟基-9-十八碳烯酸(12,13-dihydroxy-9Z-octadecenoic acid, 12,13-diHOME)和神经酰胺是新近发现的保护性脂肪因子。

12,13-diHOME 是一种氧化亚油酸代谢物,能够以自分泌和内分泌方式,增加 BAT 和骨骼肌对脂肪酸的摄取,降低循环甘油三酯,并与人类的肥胖症和胰岛素抵抗呈负相关<sup>[32]</sup>。研究发现 BAT 对心血管疾病有保护作用<sup>[33]</sup>,但具体机制未知。Pinchard 等<sup>[34]</sup>证明 BAT 通过释放脂肪因子 12,13-diHOME 消除高脂肪饮食对心脏功能和重构的有害影响,并且注射 12,13-diHOME 也增加离体心肌细胞的收缩功能和钙摄取,说明 BAT 以内分泌方式释放 12,13-diHOME,增强心脏功能。

神经酰胺是鞘脂在脂质代谢中的重要代谢产物。研究证实肥胖会导致局部组织缺氧,引起 HIF-2 $\alpha$  上调,进而促进编码唾液酸酶 3 基因的表达来增加神经酰胺的产生,导致高脂饮食诱导的肥胖小鼠出现胰岛素抵抗<sup>[35]</sup>。Zhang 等<sup>[36]</sup>发现轻微冷暴露可导致 HIF-2 $\alpha$  上调,进而降低脂肪神经酰胺水平,减轻高脂饮食引起的 As。

## 4 脂肪来源的干细胞参与调节心血管疾病

脂肪组织既包括脂肪细胞,也包括基质血管部分(stromal vascular fraction, SVF),SVF 由成纤维细胞、前脂肪细胞、内皮细胞和免疫细胞等组成,这些细胞包围脂肪细胞形成脂肪组织<sup>[37]</sup>。Zuk 等<sup>[38]</sup>首次从人类脂肪组织的 SVF 中分离出一群多能干细胞,即脂肪组织来源的干细胞(adipose-derived stem cell, ASC)。研究发现使用大鼠心肌细胞的提取物可以将人的 ASC 分化为心肌细胞。另有研究发现 ASC 会自发分化成心肌细胞。几项体内研究也证



明 ASC 有分化为心肌细胞、内皮细胞和平滑肌细胞的能力<sup>[39-41]</sup>。另外,ASC 能够分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), VEGF 是血管生成的主要调节剂,因此 ASC 在心血管再生医学中具有很大潜力<sup>[42]</sup>。研究证明 ASC 能促血管新生,ASC 中 miR-145 的下调能诱导缺血肌肉中血管网的形成<sup>[43]</sup>,而血栓烷能通过血栓烷-前列腺素受体介导的钙蛋白酶依赖性  $\beta$ -catenin 信号通路抑制 ASC 分化为内皮细胞<sup>[44]</sup>。

表 1. 与心血管疾病相关的脂肪因子

Table 1. Adipokines associated with cardiovascular disease

脂肪因子	脂肪因子
保护性脂肪因子	非保护性脂肪因子
脂联素	血管紧张素原
BMP	C 反应蛋白
FAM19A5	MCP-1
胰岛素样生长因子 1	骨调素
网膜素	血管内皮生长因子
环前列腺素 2	补体 C1q TNF 相关蛋白 1
血清淀粉样蛋白 A	内脂素
FGF-21	
12,13-diHOME	
神经酰胺	

血管周围组织干细胞是心血管疾病发生的关键因素,包括脂肪层和外膜在内的血管周围组织被认为在血管发育和疾病进展中起关键作用<sup>[45]</sup>。血管周围脂肪(perivascular adipose tissue, PVAT)由直接附着在血管外壁的脂肪组成,在维持血管稳态中起着至关重要的作用。既往研究认为 PVAT 对心血管的作用归因于 PVAT 分泌的脂肪因子。间充质干细胞是否存在于 PVAT 中,并在血管再生中发挥作用尚不清楚<sup>[46]</sup>。通过对 PVAT 祖细胞群的分析,发现人 PVAT 包含成纤维细胞和平滑肌样脂肪细胞祖细胞<sup>[47]</sup>,Gu 等<sup>[48]</sup>通过单细胞 RNA 测序揭示血管周围脂肪组织干细胞参与体内血管重塑,特别是通过平滑肌细胞分化,此外证明 TGF- $\beta$ 1 和 miR-378a-3p 诱导了代谢重编程,提出 miR-378a-3p 是预防病理性血管重塑的潜在治疗靶点。另外通过对年轻和衰老小鼠血管周围脂肪干细胞进行单细胞 RNA 测序分析,发现衰老引起的 PGC1 $\alpha$  缺失是血管周围脂肪干细胞中的棕色脂肪分化减少的关键调节因子,通过调节 PVAT 的分化过程,参与血管重构的调控<sup>[49]</sup>。

## 5 脂肪解剖部位对心血管疾病发生发展的重要性

腹部肥胖会导致脂肪细胞生物学和脂肪组织炎症的紊乱,从而导致血糖异常、胰岛素抵抗、脂质代谢、心脏衰老和血压调节的改变,这些都促进内皮功能障碍和 As 的形成<sup>[50-51]</sup>。然而大腿或臀部的皮下脂肪堆积,对心血管疾病风险的影响很小或没有影响,说明对肥胖相关的心脏代谢并发症的易感性不仅仅是由全身脂肪量介导的,也可能与脂肪的解剖位置有关,解剖部位的不同可能表明脂肪库的发育起源、模式基因和微环境因素的差异,这些因素决定了它们与心血管生理的关系<sup>[52]</sup>。

## 6 小 结

肥胖和心血管疾病之间的关系十分复杂,各类脂肪组织以及脂肪组织来源的干细胞影响心血管疾病发生发展的具体机制是未来研究的重要方向,其中脂肪组织分泌的脂肪因子在促进血管稳态、抑制心脏重构等方面的机制作用受到很大关注,因此在肥胖期间影响相关脂肪因子水平从而改善心血管疾病的发生发展是未来治疗心血管疾病的重要方向。

### [参考文献]

- [1] OTTAVIANI E, MALAGOLI D, FRANCESCHI C. The evolution of the adipose tissue: a neglected enigma[J]. Gen Comp Endocrinol, 2011, 174(1): 1-4.
- [2] ZWICK R K, GUERRERO-JUAREZ C F, HORSLEY V, et al. Anatomical, physiological, and functional diversity of adipose tissue[J]. Cell Metab, 2018, 27(1): 68-83.
- [3] CHEN S X, ZHANG L J, GALLO R L. Dermal white adipose tissue: a newly recognized layer of skin innate defense[J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(5): 1002-1009.
- [4] ERINGA E C, BAKKER W, SMULDERS Y M, et al. Regulation of vascular function and insulin sensitivity by adipose tissue: focus on perivascular adipose tissue[J]. Microcirculation, 2007, 14(4/5): 389-402.
- [5] YI D, NGUYEN H P, DINH J, et al. Dot1l interacts with Zc3h10 to activate Ucp1 and other thermogenic genes[J]. Elife, 2020, 9: e59990.
- [6] FRIGOLET M E, GUTIÉRREZ-AGUILAR R. The colors of adipose tissue[J]. Gac Med Mex, 2020, 156(2): 142-149.
- [7] AHMAD B, VOHRA M S, SALEEMI M A, et al. Brown/beige adipose tissues and the emerging role of their secretory factors in improving metabolic health: the batokines[J].

- Biochimie, 2021, 184: 26-39.
- [8] VAN DAM A D, BOON M R, BERBÉE J F P, et al. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 816: 82-92.
- [9] COHADE C, OSMAN M, PANNU H K, et al. Uptake in supraclavicular area fat ("USA-Fat"): description on 18F-FDG PET/CT[J]. J Nucl Med, 2003, 44(2): 170-176.
- [10] MIHALOPOULOS N L, YAP J T, BEARDMORE B, et al. Cold-activated brown adipose tissue is associated with less cardiometabolic dysfunction in young adults with obesity[J]. Obesity (Silver Spring), 2020, 28(5): 916-923.
- [11] LUCCHINI F C, WUEEST S, CHALLA T D, et al. ASK1 inhibits browning of white adipose tissue in obesity[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1642.
- [12] CREWE C, AN Y, SCHERER P E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis[J]. J Clin Invest, 2017, 127(1): 74-82.
- [13] LELIS D F, FREITAS D F, MACHADO A S, et al. Angiotensin-(1-7), adipokines and inflammation [J]. Metabolism, 2019, 95: 36-45.
- [14] BECHER T, PALANISAMY S, KRAMER D J, et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health[J]. Nat Med, 2021, 27(1): 58-65.
- [15] LANDECHO M F, TUERO C, VALENTÍ V, et al. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk[J]. Nutrients, 2019, 11(11): 2664.
- [16] SCHERER P E, WILLIAMS S, FOGLIANO M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes[J]. J Biol Chem, 1995, 270(45): 26746-26749.
- [17] MAEDA K, OKUBO K, SHIMOMURA I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose most abundant gene transcript 1) [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 221(2): 286-289.
- [18] STRAUB L G, SCHERER P E. Metabolic messengers: adiponectin[J]. Nat Metab, 2019, 1(3): 334-339.
- [19] OUCHI N, KIHARA S, ARITA Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages [J]. Circulation, 2001, 103(8): 1057-1063.
- [20] WANG Y, LAM K S, XU J Y, et al. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner[J]. J Biol Chem, 2005, 280(18): 18341-18347.
- [21] KAJIKAWA M T, MARUHASHI T, MATSUMOTO T, et al. Relationship between serum triglyceride levels and endothelial function in a large community-based study[J]. Atherosclerosis, 2016, 249: 70-75.
- [22] XIA Y, ZHANG F, ZHAO S, et al. Adiponectin determines farnesoid X receptor agonism-mediated cardioprotection against post-infarction remodelling and dysfunction [J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(10): 1335-1349.
- [23] ORLANDO A, NAVA E, GIUSSANI M, et al. Adiponectin and cardiovascular risk from pathophysiology to clinic: focus on children and adolescents [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3228.
- [24] DITURI F, COSSU C, MANCARELLA S, et al. The interactivity between TGF $\beta$  and BMP signaling in organogenesis, fibrosis, and cancer[J]. Cells, 2019, 8(10): 1130.
- [25] QIAN S W, TANG Y, LI X, et al. BMP4-mediated brown fat-like changes in white adipose tissue alter glucose and energy homeostasis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(9): E798-E807.
- [26] VELECELA V, TORRES-CANO A, GARCÍA-MELERO A, et al. Epicardial cell shape and maturation are regulated by Wt1 via transcriptional control of BMP4[J]. Development, 2019, 146(20): dev178723.
- [27] SOUILHOL C, GAUCI I, FENG S, et al. Homeobox B9 integrates bone morphogenic protein 4 with inflammation at atheroprone sites[J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(7): 1300-1310.
- [28] WANG W, LI T, WANG X, et al. FAM19A4 is a novel cytokine ligand of formyl peptide receptor 1 (FPR1) and is able to promote the migration and phagocytosis of macrophages[J]. Cell Mol Immunol, 2015, 12(5): 615-624.
- [29] WANG Y, CHEN D, ZHANG Y, et al. Novel adipokine, FAM19A5, inhibits neointima formation after injury through sphingosine-1-Phosphate receptor 2[J]. Circulation, 2018, 138(1): 48-63.
- [30] RUAN C C, KONG L R, CHEN X H, et al. A(2a) receptor activation attenuates hypertensive cardiac remodeling via promoting brown adipose tissue-derived FGF21 [J]. Cell Metab, 2020, 32(4): 689.
- [31] LIU C, SCHÖNKE M, ZHOU E, et al. Pharmacological treatment with FGF21 strongly improves plasma cholesterol metabolism to reduce atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2021, cvab076.
- [32] LYNES M D, LEIRIA L O, LUNDH M, et al. The cold-induced lipokine 12, 13-diHOME promotes fatty acid transport into brown adipose tissue[J]. Nat Med, 2017, 23(5): 631-637.
- [33] RAIKO J, ORAVA J, SAVISTO N, et al. High brown fat activity correlates with cardiovascular risk factor levels Cross-Sectionally and subclinical atherosclerosis at 5-year follow-up[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40

- (5): 1289-1295.
- [34] PINCKARD K M, SHETTIGAR V K, WRIGHT K R, et al. A novel endocrine role for the BAT-released lipokine 12,13-diHOME to mediate cardiac function[J]. *Circulation*, 2021, 143(2): 145-159.
- [35] XIA Q S, LU F E, WU F, et al. New role for ceramide in hypoxia and insulin resistance[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(18): 2177-2186.
- [36] ZHANG X, ZHANG Y, WANG P, et al. Adipocyte hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$  suppresses atherosclerosis by promoting adipose ceramide catabolism[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 937-951. e5.
- [37] SI Z, WANG X, SUN C, et al. Adipose-derived stem cells: Sources, potency, and implications for regenerative therapies[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108765.
- [38] ZUK P A, ZHU M, MIZUNO H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies[J]. *Tissue Eng*, 2001, 7(2): 211-228.
- [39] RIGOL M, SOLANES N, ROURA S, et al. Allogeneic adipose stem cell therapy in acute myocardial infarction [J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(1): 83-92.
- [40] GAUSTAD K G, BOQUEST A C, ANDERSON B E, et al. Differentiation of human adipose tissue stem cells using extracts of rat cardiomyocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(2): 420-427.
- [41] PLANAT-BÉNARD V, MENARD C, ANDRÉ M, et al. Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells[J]. *Circ Res*, 2004, 94(2): 223-229.
- [42] REHMAN J, TRAKTUEV D, LI J, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells[J]. *Circulation*, 2004, 109(10): 1292-1298.
- [43] ARDERIU G, PEÑA E, ALEDO R, et al. microRNA-145 regulates the differentiation of adipose stem cells toward microvascular endothelial cells and promotes angiogenesis [J]. *Circ Res*, 2019, 125(1): 74-89.
- [44] SHEN Y, ZUO S, WANG Y, et al. Thromboxane governs the differentiation of adipose-derived stromal cells toward endothelial cells in vitro and in vivo[J]. *Circ Res*, 2016, 118(8): 1194-1207.
- [45] WU H, ZHOU X, GONG H, et al. Perivascular tissue stem cells are crucial players in vascular disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165: 324-333.
- [46] HU H, GARCIA-BARRIO M, JIANG Z S, et al. Roles of perivascular adipose tissue in hypertension and atherosclerosis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(9): 736-749.
- [47] ANGUEIRA A R, SAKERS A P, HOLMAN C D, et al. Defining the lineage of thermogenic perivascular adipose tissue[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(4): 469-484.
- [48] GU W, NOWAK W N, XIE Y, et al. Single-cell RNA-sequencing and metabolomics analyses reveal the contribution of perivascular adipose tissue stem cells to vascular remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(10): 2049-2066.
- [49] PAN X X, RUAN C C, LIU X Y, et al. Perivascular adipose tissue-derived stromal cells contribute to vascular remodeling during aging [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(4): e12969.
- [50] CHAIT A, DEN HARTIGH L J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 22.
- [51] SAWAKI D, CZIBIK G, PINI M, et al. Visceral adipose tissue drives cardiac aging through modulation of fibroblast senescence by osteopontin production [J]. *Circulation*, 2018, 138(8): 809-822.
- [52] KROTKIEWSKI M, BJÖRNTORP P, SJÖSTRÖM L, et al. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution [J]. *J Clin Invest*, 1983, 72(3): 1150-1162.

(此文编辑 秦旭平)