

本文引用: 赵杰, 齐永芬. 血管外膜旁/自分泌的生物活性多肽及其在血管损伤性疾病中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(10): 837-845. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.10.002.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-10-0837-09

· 专家论坛 ·

## 血管外膜旁/自分泌的生物活性多肽及其在血管损伤性疾病中的作用

赵杰<sup>1,2,3</sup>, 齐永芬<sup>1,2,3</sup>

(1. 北京大学基础医学院心血管生物活性分子研究室, 2. 北京大学医学部分子心血管学教育部重点实验室, 3. 北京大学基础医学院病原生物学系, 北京市 100083)

[专家简介] 齐永芬, 北京大学基础医学院教授, 博士研究生导师。主要从事心血管疾病发病的活性多肽机制研究以及血管钙化发病的机制研究。主持过国家自然科学基金重大研究计划的重点项目、多项国家自然科学基金面上项目以及教育部和北京市基金课题。先后以第一完成人获教育部科学技术成果二等奖、华夏医学二等奖、中华医学科技奖三等奖以及北京市科技成果三等奖。在 *Kidney Int*、*Cardiovasc Res*、*Arterioscler Thromb Vasc Biol*、*Basic Res Cardiol*、*Cell Death Dis* 等杂志发表多篇 SCI 研究论文。H-index: 36。作为副主编或编委参与编写多部教材。



[摘要] 血管外膜属疏松结缔组织, 其组织学构成主要包括外弹力层、滋养血管、神经末梢及周围疏松结缔组织, 成纤维细胞是其主要的细胞成分。既往认为血管外膜仅发挥滋养血管、维持血管张力与结构稳态的功能。近年的研究发现血管外膜旁/自分泌多种生物活性多肽, 这些生物活性多肽在血管稳态维持和损伤性疾病如动脉粥样硬化、腹主动脉瘤、高血压、肺动脉高压、血管钙化、血管成形术后再狭窄中发挥至关重要的作用。关注并加强对血管外膜旁/自分泌的生物活性多肽的生物学效应以及在血管稳态维持和损伤性疾病中作用的研究, 对于血管稳态的维持和血管损伤性疾病发病机制的认识具有重要意义。

[关键词] 血管外膜; 血管周围脂肪组织; 成纤维细胞; 旁/自分泌; 生物活性多肽; 血管损伤性疾病

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

### Paracrine/autocrine bioactive polypeptides from vascular adventitia and roles of these peptides in vascular injury diseases

ZHAO Jie<sup>1,2,3</sup>, QI Yongfen<sup>1,2,3</sup>

(1. Laboratory of Cardiovascular Bioactive Molecule, School of Basic Medical Sciences, Peking University, 2. Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education, Peking University Health Science Center, 3. Department of Pathogen Biology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100083, China)

[ABSTRACT] The vascular adventitia is layered with loose connective tissue, which includes external elastic lamina, vasa vasorum, and nerve ending. Fibroblasts are the main cellular components of the adventitia. In the previous studies, the vascular adventitia is considered to only play roles in nourishing blood vessels and maintaining the tension and structure of blood vessels. Recent studies have found that vascular adventitia secretes a variety of bioactive polypeptides as an autocrine/paracrine manner. These bioactive polypeptides play a vital role in the maintenance of vascular homeostasis and vascular injury diseases such as atherosclerosis, abdominal aortic aneurysm, hypertension, pulmonary arterial hypertension, vascular calcification and restenosis after angioplasty. Paying attention to and strengthening the research on

[收稿日期] 2021-07-02

[修回日期] 2021-08-07

[基金项目] 国家自然科学基金重大研究计划重点项目(91339203); 国家自然科学基金面上项目(31872790、32071113)

[作者简介] 赵杰, 博士研究生, 研究方向为心血管疾病发病和防治的生物活性多肽机制, E-mail: zhaojie1993828@163.com。通信作者齐永芬, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病发病和防治的生物活性多肽机制, E-mail: yongfenqi@163.com。

the biological effects of paracrine/autocrine bioactive polypeptides from vascular adventitia and their roles in the maintenance of vascular homeostasis and injury diseases has important significance for the maintenance of vascular homeostasis and the understanding of the pathogenesis of vascular injury diseases.

[KEY WORDS] blood vessel adventitia; perivascular adipose tissue; fibroblast; paracrine/autocrine; bioactive polypeptide; vascular injury disease

血管壁由内膜、中膜和外膜3层结构组成。外膜作为血管最外层的疏松结缔组织,主要由成纤维细胞、脂肪细胞、免疫调节细胞、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组成,其中成纤维细胞是外膜最主要的细胞。既往认为血管外膜只起支撑血管和滋养血管的作用,具有运输血液、调节血压及进行营养物质、电解质、气体、激素、代谢物质交换的功能。近年大量实验资料提示血管外膜可多方面调节血管功能,参与诸多心血管疾病的发病过程。已有大量文献报道在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)、腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)、高血压、肺动脉高压、血管钙化、血管成形术后再狭窄等血管损伤性疾病中,外膜成纤维细胞可被激活,转化为肌成纤维细胞,进而向中膜和新生内膜迁移、增殖,参与血管重塑<sup>[1-3]</sup>。近年的研究发现激活的外膜成纤维细胞、血管周围脂肪组织(perivascular adipose tissue, PVAT)通过旁/自分泌多种生物活性多肽,参与血管结构与功能的自稳态平衡的维持和血管重构的发生发展。关注并加强对血管外膜旁/自分泌的生物活性多肽的生物学效应以及在血管稳态维持和损伤性疾病中的作用的研究,对于血管稳态的维持和血管损伤性疾病发病机制的认识具有重要意义。

## 1 血管外膜成纤维细胞的活化、增殖与迁移

成纤维细胞作为血管外膜最主要的细胞,在生理情况下可以分泌多种生物活性物质,如胶原纤维、弹性纤维、网状纤维,调节血管的结构和功能。此外,成纤维细胞还可分泌多种生物活性多肽,参与血管收缩舒张功能,维持血管的张力与结构稳态<sup>[2]</sup>。生理情况下,成纤维细胞处于静息状态。当血管受到损伤时,成纤维细胞发生活化,其增殖、迁移、收缩功能显著增加,炎症因子、趋化因子和黏附分子的表达明显增多。血管外膜成纤维细胞活化后部分转化为肌成纤维细胞,是血管重塑的一个重要特征<sup>[2,4]</sup>。多项研究表明,在缺氧、缺血、炎症因子刺激下,血管损伤早期即出现血管外膜成纤维细胞增殖,血管外膜显著增厚,提示血管外膜是血管

壁的主要“损伤感知部位”,外膜成纤维细胞增殖可能是血管修复的始动环节<sup>[2,5-6]</sup>。此外,外膜成纤维细胞迁移也参与了血管损伤时新生中膜、内膜的形成<sup>[2]</sup>。载脂蛋白E基因敲除(apolipoprotein E gene knockout, ApoE<sup>-/-</sup>)小鼠自体静脉移植时,其移植的静脉外膜祖细胞可以分化为血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)并迁移至内膜,加重As的形成<sup>[7]</sup>。通过小鼠胸主动脉外膜祖细胞/巨噬细胞共培养发现,巨噬细胞分泌的基质金属蛋白酶8(matrix metalloproteinase-8, MMP-8)通过激活整合素/MMP-10/Notch1信号促进外膜祖细胞向VSMC的转化<sup>[8]</sup>。外膜成纤维细胞的转化、增殖与迁移在血管性疾病的损伤修复中具有重要作用。

## 2 血管外膜旁/自分泌的生物活性多肽及其在血管损伤性疾病中的作用

近年大量的研究发现血管外膜成纤维细胞、PVAT细胞通过旁/自分泌多种生物活性多肽,参与血管结构与功能的自稳态平衡的维持和血管重构的发生发展。这些活性多肽具有相对分子质量小(一般小于10 kDa)、结构简单、组织分布广泛、生物效应多样、合成与代谢迅速和免疫原性低等特点,是心血管自稳态调节的最重要成分,其功能紊乱在血管损伤性疾病中具有重要作用。

### 2.1 肾上腺髓质素家系的生物学效应及在血管损伤性疾病中的作用

肾上腺髓质素家系包括肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM)和中介素(intermedin, IMD)/肾上腺髓质素2(adrenomedullin 2, ADM2)及两者前体原分子的不同剪切片段。1993年Kitamura等<sup>[9]</sup>发现的ADM具有强效的舒张血管、降低血压以及增强心肌收缩力作用。2004年美国和日本学者相继发现的肾上腺髓质素家系新成员——IMD/ADM2,其前体由148个氨基酸残基组成<sup>[10-11]</sup>。IMD前体在内肽酶作用下可被剪切为含47个和40个氨基酸残基的活性片段,即IMD1-47和IMD8-47<sup>[12]</sup>。2005年,我们实验室发现在IMD前体氨基酸序列的

Arg93-Arg94 处能被内肽酶水解切割产生由 53 个氨基酸残基组成的片段,即 IMD1-53<sup>[13]</sup>。目前认为 IMD1-53 是 IMD 前体降解的主要活性片段,该片段具有强大的生物学效应<sup>[14]</sup>。

**2.1.1 肾上腺髓质素的生物学效应及在血管损伤性疾病中的作用** ADM 在人体的各组织中都有表达,特别是在肾上腺髓质、心脏、血管和肺中高度表达。ADM 具有舒张血管、降低血压、抑制成纤维细胞和 VSMC 增殖以及增强心肌收缩力等心血管效应,其通过与降钙素受体样受体 (calcitonin receptor-like receptor, CRLR)/受体活性修饰蛋白 (receptor activity modifying protein, RAMP) 复合物结合,激活下游多条信号通路,发挥生物学效应,参与疾病的发生发展<sup>[15]</sup>。

外源性给予 ADM 显著改善了高脂膳食诱导的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉的 As,降低了小鼠总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白的含量,减少了 As 的斑块面积<sup>[16]</sup>。Iring 等<sup>[17]</sup>发现 ADM 参与高血压的发生发展,在血流剪切力刺激下,内皮细胞特异性敲除 ADM 小鼠通过抑制主动脉环磷酸腺苷/蛋白激酶 A/内皮型一氧化氮合酶 (cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/endothelial nitric oxide synthase, cAMP/PKA/eNOS) 信号通路的活化,收缩血管,升高血压。在高氧诱导的支气管肺发育不良及肺动脉高压小鼠模型中,ADM 基因缺失降低 eNOS 的表达,减少一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的生成,促进肺上皮细胞的凋亡及胶原物质的沉积,最终加重肺动脉高压所引起的小鼠肺损伤<sup>[18]</sup>。上述结果表明 ADM 可通过促进 NO 形成进而降低血压。ADM 对血管钙化具有拮抗作用。在果糖诱导的胰岛素抵抗以及尼古丁和维生素 D3 联合诱导的大鼠血管钙化模型中发现,ADM 可通过抑制骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 等成骨标记物的表达,恢复 VSMC 收缩表型分子平滑肌蛋白 22 $\alpha$ 、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白的表达,活化 cAMP/PKA 信号通路进而上调骨桥蛋白来减轻大鼠主动脉中的钙沉积,改善血管钙化<sup>[19-20]</sup>。上述研究提示 ADM 作为一种内源性生物活性肽抑制血管钙化的发生发展。

Hirabayashi 等<sup>[21]</sup>研究发现 ADM 基因敲除小鼠发生视网膜中央静脉阻塞后再灌注明显减少,凝血因子、白细胞黏附分子表达增多,氧化应激过度激活。外源性给予 ADM 可增加血管的再灌注,并明显减轻视网膜毛细血管内皮细胞损伤。ADM 对调节血管内皮屏障的通透性亦至关重要。在内皮细

胞特异性敲除 ADM 和 ADM 受体 RAMP2 的小鼠中,血管生成减少,血管通透性增高,血管周围出现明显的炎症细胞浸润<sup>[22]</sup>。这些研究提示,ADM 通过调控炎症、氧化应激、NO 形成及成骨标记物的表达等多种机制抑制 As、高血压、肺动脉高压、血管钙化等血管损伤性疾病的发生发展,维持血管的稳态。

**2.1.2 中介素的生物学效应及在血管损伤性疾病中的作用** IMD 在全身广泛存在,尤其在心脏及血管壁的内膜、中膜和外膜中高度表达,具有中枢性升压、外周性降压、扩张血管、增强心率、增加心输出量和血流灌注等心血管效应<sup>[12]</sup>。

Liao 等<sup>[23]</sup>发现 IMD 可以改善高脂膳食喂养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 As 的发展,其机制可能是 IMD 通过活化 cAMP/PKA/三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 信号通路促进 RAW264.7 巨噬细胞系中胆固醇的流出。此外,外源性 IMD 可通过抑制内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)/C/EBP 同源蛋白介导的巨噬细胞凋亡和随后的 Nod 样受体蛋白 3 炎症小体触发的炎症反应,改善高脂膳食喂养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的 As 病变和斑块的不稳定性<sup>[24]</sup>。巨噬细胞来源的泡沫细胞形成是早期 As 的标志,在促进 As 斑块的不稳定中起着重要作用。IMD 可减少 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠巨噬细胞来源的泡沫细胞的形成,下调巨噬细胞表面 CD36 的表达,降低细胞内胆固醇的含量,并抑制氧化型低密度脂蛋白的摄取<sup>[25]</sup>。我们的研究<sup>[26-28]</sup>发现 IMD 可显著抑制 AAA 的发生发展,在血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠和氯化钙诱导的野生型小鼠以及 IMD 转基因和敲除小鼠 AAA 模型中发现,外源性及内源性 IMD 通过 cAMP/PKA 通路降低腹主动脉 MMP 活性,减少 VSMC 凋亡,降低 NADPH 氧化酶 2 (NADPH oxidase 2, NOX2) 和 NOX4 所诱导的氧化应激及活性氧水平,抑制 ERS,拮抗 Notch1 信号通路介导的炎症以及巨噬细胞 M1 型极化,抑制 AAA 的发生发展。这些结果表明 IMD 作为一种内源性旁/自分泌的心血管调节肽可抑制或延缓 AAA 的发生发展。

IMD 具有显著的舒张血管和降低血压的作用。在高脂膳食诱导的肥胖型高血压大鼠中,IMD 通过抑制 NOX 活性、活性氧产生、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 活化及 Toll 样受体 4 表达而降低室旁核交感神经的兴奋,阻止血压的进一步升高<sup>[29-30]</sup>。在缺氧诱导的大鼠肺动脉高压模型中,IMD 可通过增加 NO 的表达发



挥舒张肺动脉的作用<sup>[31]</sup>。IMD 亦可通过修复黏附连接、细胞骨架和毛细血管渗漏,激活磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt)/eNOS 信号通路,促进脂多糖诱导的急性呼吸窘迫综合征小鼠的肺微血管内皮细胞屏障的稳定<sup>[32]</sup>。因此,IMD 被认为是抑制肺动脉高压的潜在靶点。

我们实验室研究<sup>[33]</sup>发现 IMD 可显著抑制血管钙化的发生发展,外源性 IMD 可通过上调基质 Gla 蛋白改善尼古丁和维生素 D3 所诱导的大鼠主动脉钙化。IMD 亦可通过 CRLR/RAMP3 复合物激活 cAMP/PKA 上调抗衰老因子  $\alpha$ -Klotho,进而减轻 5/6 肾切除术和维生素 D3 诱导的大鼠慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)血管钙化<sup>[34]</sup>。IMD 亦可通过抑制 ERS、延缓 VSMC 向成骨样细胞转化、抑制巨噬细胞的炎症反应从而改善同型半胱氨酸诱导的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 As 性钙化<sup>[35]</sup>。IMD 还可通过上调衰老大鼠钙化 VSMC 中沉默信息调节因子 1 的蛋白表达和去乙酰化酶活性,进而抑制衰老大鼠的 VSMC 向成骨样细胞转化,从而改善衰老相关的血管钙化<sup>[36]</sup>。急性冠状动脉综合征患者血浆内 IMD 水平与冠状动脉狭窄程度成正相关<sup>[37]</sup>。在大鼠颈总动脉球囊拉伤和 IMD 转基因小鼠颈动脉损伤模型,发现外源性 IMD 及内源性 IMD 抑制 VSMC 的增殖、迁移和表型转换,并通过活化 cAMP/PKA 信号通路维持 VSMC 收缩表型,抑制 VSMC 的 ERS,从而抑制新生内膜形成<sup>[38-39]</sup>。近来的研究表明 IMD 可增强血管内皮屏障的稳定性。IMD 可通过结合 CRLR/RAMP2 复合物进而激活 cAMP,抑制人脐静脉内皮的收缩,增强细胞间黏附,从而增强血管内皮屏障的稳定性<sup>[40]</sup>。IMD 还可通过促进视网膜血管内皮细胞中 CRLR/ $\beta$ -arrestin 1/Src 复合物的形成,并促使复合物以网格蛋白内吞途径进入到细胞质中进而激活下游的 ERK1/2,诱导静息的内皮细胞增殖,扩大血管内腔,增加血流灌注<sup>[41]</sup>。上述结果表明,IMD 有望成为 As、AAA、高血压、肺动脉高压、血管钙化、动脉狭窄等血管损伤性疾病防治的新靶点。

## 2.2 内皮素 1 的生物学效应及在血管损伤性疾病中的作用

内皮素 1 (endothelin-1, ET-1) 作为缩血管肽类激素,可以分为 ET-1、ET-2、ET-3 三个同源异构体。其中 ET-1 是于 1987 年发现的 ET 中表达量最多、缩血管效应最强的肽类激素。ET-1 是由 21 个氨基酸残基组成的活性多肽,具有收缩血管、促进 VSMC 增

殖迁移和 ECM 合成、诱导心律失常和心肌缺血等多种生物学效应。血管内皮细胞、VSMC 和血管外膜成纤维细胞均可分泌 ET-1<sup>[42]</sup>。As、高血压、心肌梗死和心力衰竭等心血管疾病发生时,心脏和血管组织的 ET-1 分泌显著增加<sup>[43]</sup>。ET-1 与 As、高血压、肺动脉高压和血管钙化的发生发展密切相关。在链脲佐菌素诱导的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠糖尿病 As 模型中,ET-1 过表达可上调 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉 NOX1 表达,促进活性氧的产生及单核/巨噬细胞的浸润,增加 As 的面积<sup>[44]</sup>。此外,小鼠内皮细胞 ET-1 过表达可促进血浆醛固酮水平的升高,增加小鼠肠系膜动脉对去甲肾上腺素的敏感性,导致血压升高<sup>[45]</sup>。小干扰 RNA 靶向拮抗 ET-1 的表达可抑制大鼠心脏超氧化物产生,减轻心肌肥厚,抑制寒冷所诱导的血压升高<sup>[46]</sup>。抗内皮素 A 型受体(endothelin type A receptor, ETAR)的特异性抗体(ETRQB-002)可通过减轻大鼠和小鼠的肺小动脉和右心室的重塑,降低右心室压,改善野百合碱诱导和 Sugan 联合缺氧诱导的肺动脉高压<sup>[47]</sup>。此外,ETAR 阻断剂的应用可减少 CKD 大鼠胸主动脉巨噬细胞浸润和炎症因子表达,抑制 VSMC 向成骨样细胞转化,降低血管僵硬,减轻血管钙化<sup>[48]</sup>。因此,ET-1 可通过收缩血管、促进氧化应激和炎症因子的产生及单核/巨噬细胞浸润、诱导 VSMC 转化等方式破坏血管稳态,加重血管损伤性疾病的发生和发展。抑制 ET-1 的效应可能是防治血管损伤性疾病的重要途径。

## 2.3 尾加压素 II 的生物学效应及在血管损伤性疾病中的作用

尾加压素 II (urotensin II, U II) 是最初从鱼尾下垂体中发现的由 11 个氨基酸残基组成的环状肽,是迄今所知哺乳动物体内最强的缩血管活性肽,其主要分布在中枢神经系统和心血管组织中,具有促进成纤维细胞及 VSMC 增殖和迁移、促进心肌细胞肥大、收缩血管、升高血压、增强心率、增加心输出量的生物学效应,其特异性受体为 G 蛋白偶联受体 14 (G protein-coupled receptor 14, GPR14)<sup>[49-50]</sup>。

研究发现,As 大鼠肾脏中 U II 及其受体 GPR14 的表达增加,使用 U II 受体拮抗剂 Urapidil 后明显抑制 Janus 蛋白酪氨酸激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 信号通路的活化进而减轻 As<sup>[51]</sup>。U II 与肺动脉高压的发生亦密切相关。U II 受体拮抗剂 KR36676 可以通过抑制 ERK1/2 和核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 的活化从而降低肺小动脉壁厚度,抑制肺动脉平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)增殖,减轻炎症反应,改善野百合碱诱导

的大鼠肺动脉高压<sup>[52]</sup>。KR36676 亦可通过抑制大鼠主动脉 ERK 激活来拮抗 U II 诱导的 VSMC 增殖和血管收缩,减少血管新生内膜的形成<sup>[53]</sup>。此外,颈动脉粥样硬化发生钙化患者的血浆中 U II 含量显著增加<sup>[54]</sup>。并且 U II 可增加人主动脉 SMC 中钙的沉积及碱性磷酸酶的活性,促进人主动脉 SMC 的钙化<sup>[54]</sup>。血管外膜也是 U II 旁分泌作用的靶点,U II 可通过活化大鼠主动脉外膜成纤维细胞蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、钙调神经磷酸酶和 Rho 激酶促进成纤维细胞增殖、迁移、表型转化以及胶原物质的合成和分泌,进而促进血管重塑<sup>[55]</sup>。说明 U II 是诱导血管纤维化产生的重要机制。上述研究表明拮抗 U II 及其受体可有效减轻 As、肺动脉高压、血管钙化和血管重塑等血管功能障碍性疾病。

### 3 血管周围脂肪组织旁/自分泌的生物活性多肽及其在血管损伤性疾病中的作用

外膜按照结构分为两层,内层为成纤维细胞组成的致密层,外层为脂肪细胞、成纤维细胞组成的 PVAT。生理状态下,PVAT 通过分泌血管活性多肽发挥抗炎、调节氧化还原状态、改善血管内皮、舒张血管的作用<sup>[56]</sup>。PVAT 的脂肪细胞以旁/自分泌的方式分泌脂联素 (adiponectin, APN)、瘦素 (leptin, LPN)、肾素-血管紧张素 (renin-angiotensin, RAS) 等多种血管活性多肽,进而通过调控炎症、氧化应激、增殖和凋亡等方式在血管损伤性疾病中发挥作用<sup>[57]</sup>。

#### 3.1 脂联素的生物学效应及在血管损伤性疾病中的作用

APN 是 Scherer 等<sup>[58]</sup>于 1995 年从小鼠 3T3-L1 脂肪细胞中分离出来的由 244 个氨基酸组成的脂肪因子。APN 在心血管方面具有抑制 VSMC 增殖和迁移、抑制炎症反应、促血管生成、降低血压、减轻心肌肥厚、改善心脏重塑的功能,其广泛分布于脂肪组织、血管壁<sup>[57,59]</sup>。APN 对 As、AAA、肺动脉高压、血管钙化等血管损伤性疾病具有强的保护作用。高相对分子质量 APN 通过促进 3T3-L1 脂肪细胞中的磷酸酪氨酸衔接蛋白 1/腺苷酸活化蛋白激酶/葡萄糖转运蛋白 4 信号通路的活化,减轻糖脂毒性诱导的脂肪细胞的炎症,改善脂肪细胞的脂质代谢和胰岛素敏感性<sup>[60]</sup>。APN 亦可减轻 Ang II 诱导

的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 AAA 的形成。APN 基因缺失增加 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠巨噬细胞浸润及促炎因子的表达,增强 MMP-2 和 MMP-9 的活性,促进 AAA 的发生和发展<sup>[61]</sup>。此外,APN 和 APN 基因修饰的脂肪干细胞的联合应用可抑制肺动脉 SMC 增殖,减轻野百合碱所诱导的大鼠的肺动脉高压<sup>[62]</sup>。CKD 并发腹主动脉钙化的男性患者血清 APN 的水平远高于 CKD 无腹主动脉钙化的患者<sup>[63]</sup>。APN 与吡格列酮的联合应用亦显著降低 1 型糖尿病大鼠血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白的含量,增加高密度脂蛋白的含量,改善脂质代谢紊乱并减轻主动脉僵硬度和氧化应激<sup>[64]</sup>。因此,APN 作为脂肪组织分泌的活性肽,可以通过抑制炎症反应、减少 VSMC 增殖和活性氧生成等方式在 As、AAA、肺动脉高压、血管钙化等血管损伤性疾病中发挥保护作用。

#### 3.2 瘦素的生物学效应及在血管损伤性疾病中的作用

LPN 是 PVAT 分泌的一种具有促进氧化应激和炎症反应、促进内皮细胞和 VSMC 增殖、促血管生成、升高血压、促进心肌纤维化和心脏重塑作用的脂肪因子<sup>[65]</sup>。研究表明,LPN 可以促进 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉脂质及胶原蛋白的沉积,增加 As 斑块的面积<sup>[66]</sup>。3T3-L1 脂肪细胞通过释放 LPN 和脂肪酸结合蛋白 4 促进巨噬细胞、主动脉 SMC 和内皮细胞中白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18) 受体的表达,诱导 IL-18 与巨噬细胞、主动脉 SMC 和内皮细胞的结合,促进 Ang II 诱导的 AAA 的发生<sup>[67]</sup>。LPN 亦参与血压的调节。外源性 LPN 通过促进肥胖雌性小鼠血浆中醛固酮及醛固酮合成酶的表达诱导小鼠的血压升高及内皮功能障碍<sup>[68]</sup>。瞬时受体电位 M7 (transient receptor potential melastatin 7, Trpm7) 通道是小鼠颈动脉体中最丰富的通道,LPN 可通过 Trpm7 通道增强小鼠颈动脉体的活性,诱导小鼠血压升高<sup>[69]</sup>。Chai 等<sup>[70]</sup>研究发现,2 型糖尿病患者下肢动脉钙化的程度与患者血浆 LPN 水平呈正相关。在  $\beta$ -磷酸甘油和氯化钙诱导建立的人 VSMC 钙化模型中,LPN 通过活化 PI3K/Akt 信号通路上调骨形态发生蛋白 2 和 Runt 相关转录因子 2 的表达,促进 VSMC 表型转换,诱导血管钙化。而在高脂膳食诱导的代谢综合征大鼠模型中,PVAT 分泌的 LPN 显著增加,诱导 p38 MAPK 激活,促进 VSMC 增殖和表型转化,加剧血管重塑<sup>[71]</sup>。上述结果表明 LPN 可通过促进 VSMC 增殖、内膜增生及炎症和氧化应激的发生加重 As、AAA、高血压、血管钙化和血管重塑。



### 3.3 肾素-血管紧张素系统的生物学效应及在血管损伤性疾病中的作用

RAS 系统是维持血压、水和电解质平衡及心血管功能稳态的内分泌系统,经典的 RAS 系统由血管紧张素原、肾素、血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)、Ang II、Ang II 1 型受体(Ang II type 1 receptor, AT1R)和 AT2R 组成,即 ACE/Ang II/AT1R 经典轴。血管紧张素原经肾素代谢产生 Ang I, Ang I 被 ACE 水解产生 Ang II, ACE2 可降解 Ang II 生成 Ang(1-7)。此后研究发现 ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴可以反向调控 ACE/Ang II/AT1R 轴。ACE/Ang II/AT1R 轴的激活导致炎症反应、氧化应激、交感神经系统激活、血管收缩、血压升高、心肌肥厚、心律失常和心力衰竭的发生<sup>[72-73]</sup>。除经典 RAS 系统外,肾脏、肾上腺、心脏、血管、胰腺、肝脏、脑及脂肪等局部组织也存在 RAS 系统<sup>[74]</sup>,这些组织的 RAS 系统可独立于经典 RAS 系统发挥生物学效应。RAS 系统中血管紧张素原、ACE、Ang I、Ang II、Ang(1-7)、肾素受体、AT1R 和 AT2R 在血管外膜的 PVAT 中高度表达,PVAT 分泌的 RAS 系统可联合或独立于经典 RAS 系统发挥生物学效应<sup>[57,75]</sup>。

**3.3.1 ACE/Ang II/AT1R 轴的生物学效应及在血管损伤性疾病中的作用** 血管外膜 RAS 系统在高血压、肺动脉高压和血管钙化等血管损伤性疾病中发挥重要作用。文献报道 Ang II 可通过增强 ACE2/Mas 双基因敲除小鼠肾脏中 AT1/ERK1/2/Smad3 信号通路和 NF- $\kappa$ B 的活化,加重肾脏炎症和纤维化,诱导血压的进一步升高<sup>[76]</sup>。AT1R 拮抗剂氯沙坦可抑制大鼠下丘脑室旁核 AT1R/PKC $\gamma$ /Ras 相关 C3 肉毒毒素亚基 1 信号通路的活化,减轻氧化应激,抑制高盐诱导的高血压的形成<sup>[77]</sup>。近端肾小管特异性敲除 AT1R 小鼠通过减少近端肾小管的液体重吸收及肾脏钠转运蛋白的表达,减轻 Ang II 诱导的高血压<sup>[78]</sup>。此外,特发性肺动脉高压患者血清中肾素、Ang I、Ang II 水平明显升高,肺动脉中 ACE、Ang II、AT1R 水平明显升高。氯沙坦可通过抑制 AT1R 信号转导来减轻野百合碱所诱导的大鼠肺动脉高压<sup>[79]</sup>。在高脂膳食诱导的去卵巢 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉钙化模型中,Ang II 通过激活 NF- $\kappa$ B 受体活化因子配体促进钙沉积,加重主动脉钙化。使用 Ang II 受体阻断剂可明显减轻血管钙化<sup>[80]</sup>。此外,在大鼠心肌梗死心力衰竭的模型中发现,胸主动脉中 ACE/Ang II/AT1R 轴和 AT2R 过度活化,从而降低胸主动脉对 NO 的生物利用度,诱发氧化应

激,削弱 PVAT 的抗收缩作用,进而促进胸主动脉功能障碍<sup>[81]</sup>。

**3.3.2 ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴的生物学效应及在血管损伤性疾病中的作用** 作为反向调节 ACE/Ang II/AT1R 轴的 ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴具有舒张血管、抑制 VSMC 增殖及迁移、抗炎和抗血栓形成的作用<sup>[73]</sup>。具有类似 Ang(1-7)作用的非肽化合物 AVE0991 通过抑制 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉 PVAT 中趋化因子及炎症因子的表达,逆转巨噬细胞 M1 型极化,减轻 As 的发生发展<sup>[82]</sup>。Ang(1-7)还具有改善 AAA 的作用。Ang(1-7)和 AVE0991 通过激活 Mas 受体进而减轻氧化应激并抑制 p38MAPK/ERK1/2 信号通路的活化,逆转 Ang II 诱导的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 AAA 的发展<sup>[83]</sup>。此外,Ang(1-7)亦可通过减轻炎症反应、降低 MMP-2 表达和减少 VSMC 凋亡抑制 Ang II 诱导的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 AAA 的发生和发展<sup>[84]</sup>。Ang(1-7)对高血压及肺动脉高压也具有拮抗作用。Ang(1-7)可诱导自发性高血压大鼠肠系膜动脉、冠状动脉和肺动脉中 Mas 受体的活化,并激活 NO/环磷酸鸟苷/蛋白激酶 G 途径来减轻 Ang II 诱导的内皮功能障碍,降低血压<sup>[85]</sup>。临床研究报道,肺动脉高压患者的外周血中 ACE2 活性和 Ang(1-7)浓度降低,而 Ang II 水平明显升高<sup>[86]</sup>。Ang(1-7)的过表达可抑制肺动脉 SMC 增殖,促进肺动脉环舒张,逆转缺氧诱导的大鼠肺动脉高压<sup>[87]</sup>。

## 4 结 语

血管外膜不仅是血管壁的支撑结构,其丰富的组成成分还使其功能具有多样性,尤其是血管外膜及 PVAT 分泌的生物活性多肽具有多种生物学效应,以旁/自分泌方式在血管结构和功能稳态维持中发挥重要的调节作用。一些舒张血管、降低血压、抑制细胞增殖的活性多肽具有保护血管和抑制血管损伤性疾病发生发展的作用;而一些收缩血管、升高血压、促进细胞增殖的活性多肽则促进血管损伤性疾病的发生发展。因此,明确血管外膜分泌的各种生物活性多肽各自独立的生物学效应以及彼此间的相互作用,对于血管稳态的维持以及血管损伤性疾病的发病机制、疾病诊断、预后判定和新药研发具有重要的意义。

### [参考文献]

- [1] MILUTINOVIĆ A, ŠUPUT D, ZORC-PLEŠKOVIĆ R. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of cor-

- onary arteries; an updated review [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20(1): 21-30.
- [2] COEN M, GABBIANI G, BOCHATON-PIALLAT M L. Myofibroblast-mediated adventitial remodeling an underestimated player in arterial pathology [J]. *Arter Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2391-2396.
  - [3] WANG D, WANG Z, ZHANG L, et al. Roles of cells from the arterial vessel wall in atherosclerosis [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 8135934.
  - [4] WANG D, RABHI N, YET S F, et al. Aortic carboxypeptidase-like protein regulates vascular adventitial progenitor and fibroblast differentiation through myocardin related transcription factor A [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 3948.
  - [5] 胡维诚. 外膜是血管病变的积极参与者 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14(1): 1-3.  
HU W C. The adventitia is an active participant in vascular lesions [J]. *Chin J Arterioscler*, 2006, 14(1): 1-3.
  - [6] 漆仲文, 李 萌, 朱 科, 等. 外膜滋养血管在动脉粥样硬化易损斑块中的研究现状 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(6): 542-546.  
QI Z W, LI M, ZHU K, et al. Research advance of outer membrane vasa vasorum in atherosclerotic vulnerable plaque [J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(6): 542-546.
  - [7] CHEN Y, WONG M M, CAMPAGNOLO P, et al. Adventitial stem cells in vein grafts display multilineage potential that contributes to neointimal formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8): 1844-1851.
  - [8] YANG F, CHEN Q, YANG M, et al. Macrophage-derived MMP-8 determines smooth muscle cell differentiation from adventitia stem/progenitor cells and promotes neointima hyperplasia [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(1): 211-225.
  - [9] KITAMURA K, KANGAWA K, KAWAMOTO M, et al. Adrenomedullin; a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, 192(2): 553-560.
  - [10] ROH J, CHANG C L, BHALLA A, et al. Intermedin is a calcitonin/calcitonin gene-related peptide family peptide acting through the calcitonin receptor-like receptor/receptor activity-modifying protein receptor complexes [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(8): 7264-7274.
  - [11] TAKEI Y, INOUE K, OGOSHI M, et al. Identification of novel adrenomedullin in mammals; a potent cardiovascular and renal regulator [J]. *FEBS Lett*, 2004, 556(1-3): 53-58.
  - [12] BELL D, MCDERMOTT B J. Intermedin (adrenomedullin-2): a novel counter-regulatory peptide in the cardiovascular and renal systems [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(Suppl 1): S247-S262.
  - [13] YANG J H, JIA Y X, PAN C S, et al. Effects of intermedin (1-53) on cardiac function and ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 327(3): 713-719.
  - [14] NI X Q, ZHANG J S, TANG C S, et al. Intermedin/adrenomedullin 2: an autocrine/paracrine factor in vascular homeostasis and disease [J]. *Sci China Life Sci*, 2014, 7(8): 781-789.
  - [15] FISCHER J P, ELS-HEINDL S, BECK-SICKINGER A G. Adrenomedullin-current perspective on a peptide hormone with significant therapeutic potential [J]. *Peptides*, 2020, 131: 170347.
  - [16] PAN C S, ZHANG J, YU F, et al. Adrenomedullin ameliorates the development of atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. *Peptides*, 2010, 31(6): 1150-1158.
  - [17] IRING A, JIN Y J, ALBARRÁN-JUÁREZ J, et al. Shear stress-induced endothelial adrenomedullin signaling regulates vascular tone and blood pressure [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(7): 2775-2791.
  - [18] MENON R T, SHRESTHA A K, REYNOLDS C L, et al. Adrenomedullin is necessary to resolve hyperoxia-induced experimental bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in mice [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(3): 711-722.
  - [19] ZHOU Y B, GAO Q, LI P, et al. Adrenomedullin attenuates vascular calcification in fructose-induced insulin resistance rats [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2013, 207(3): 437-446.
  - [20] CAI Y, TENG X, PAN C S, et al. Adrenomedullin up-regulates osteopontin and attenuates vascular calcification via the cAMP/PKA signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(10): 1359-1366.
  - [21] HIRABAYASHI K, TANAKA M, IMAI A, et al. Development of a novel model of central retinal vascular occlusion and the therapeutic potential of the adrenomedullin-receptor activity-modifying protein 2 system [J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(2): 449-466.
  - [22] OCHOA-CALLEJERO L, POZO-RODRIGÁLVAREZ A, MARTÍNEZ-MURILLO R, et al. Lack of adrenomedullin in mouse endothelial cells results in defective angiogenesis, enhanced vascular permeability, less metastasis, and more brain damage [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33495.
  - [23] LIAO H, WAN S, ZHANG X, et al. Intermedin ameliorates atherosclerosis by increasing cholesterol efflux through the cAMP-PKA pathway in macrophage RAW264.7 cell line [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5462-5471.
  - [24] REN J L, CHEN Y, ZHANG L S, et al. Intermedin 1-53 attenuates atherosclerotic plaque vulnerability by inhibiting CHOP-mediated apoptosis and inflammasome in macrophages [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 436.
  - [25] DAI X Y, CAI Y, SUN W, et al. Intermedin inhibits macrophage foam-cell formation via tristetraprolin-mediated decay of CD36 mRNA [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(2): 297-305.
  - [26] NI X Q, ZHANG Y R, JIA L X, et al. Inhibition of Notch1-mediated inflammation by intermedin protects against abdominal aortic aneurysm via PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(4): 5164-5184.
  - [27] NI X Q, LU W W, ZHANG J S, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress by intermedin 1-53 attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in ApoE KO mice [J]. *Endocrine*, 2018, 62(1): 90-106.
  - [28] LU W W, JIA L X, NI X Q, et al. Intermedin 1-53 attenuates abdominal aortic aneurysm by inhibiting oxidative stress [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(11): 2176-2190.
  - [29] KANG Y, DING L, DAI H, et al. Intermedin in paraventricular nucleus attenuates Ang II-induced sympathoexcitation through the inhibition of NADPH oxidase-dependent ROS generation in obese rats with hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4217.

- [30] SUN J, REN X S, KANG Y, et al. Intermedin in paraventricular nucleus attenuates sympathoexcitation and decreases TLR4-mediated sympathetic activation via adrenomedullin receptors in rats with obesity-related hypertension[J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(1): 34-46.
- [31] TELLI G, TEL B C, YERSAL N, et al. Effect of intermedin/adrenomedullin 2 on the pulmonary vascular bed in hypoxia-induced pulmonary hypertensive rats[J]. *Life Sci*, 2018, 192: 62-67.
- [32] FAN S, QI D, YU Q, et al. Intermedin alleviates the inflammatory response and stabilizes the endothelial barrier in LPS-induced ARDS through the PI3K/Akt/eNOS signaling pathway[J]. 2020, 88: 106951.
- [33] CAI Y, XU M J, TENG X, et al. Intermedin inhibits vascular calcification by increasing the level of matrix  $\gamma$ -carboxyglutamic acid protein[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(4): 864-873.
- [34] CHANG J R, GUO J, WANG Y, et al. Intermedin 1-53 attenuates vascular calcification in rats with chronic kidney disease by upregulation of  $\alpha$ -Klotho[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(3): 586-600.
- [35] REN J L, HOU Y L, NI X Q, et al. Intermedin 1-53 ameliorates homocysteine-promoted atherosclerotic calcification by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2020, 25(3): 251-264.
- [36] CHEN Y, ZHANG L S, REN J L, et al. Intermedin 1-53 attenuates aging-associated vascular calcification in rats by up regulating sirtuin 1[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7): 5651-5674.
- [37] QIN Y W, TENG X, HE J Q, et al. Increased plasma levels of intermedin and brain natriuretic peptide associated with severity of coronary stenosis in acute coronary syndrome[J]. *Peptides*, 2013, 42: 84-88.
- [38] ZHU Q, NI X Q, LU W W, et al. Intermedin reduces neointima formation by regulating vascular smooth muscle cell phenotype via cAMP/PKA pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 266: 212-222.
- [39] XUE C D, CHEN Y, REN J L, et al. Endogenous intermedin protects against intimal hyperplasia by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *Peptides*, 2019, 121: 170131.
- [40] ASLAM M, PFEIL U, GÜNDÜZ D, et al. Intermedin (adrenomedullin 2) stabilizes the endothelial barrier and antagonizes thrombin-induced barrier failure in endothelial cell monolayers[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(1): 208-222.
- [41] WANG L J, XIAO F, KONG L M, et al. Intermedin enlarges the vascular lumen by inducing the quiescent endothelial cell proliferation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(2): 398-413.
- [42] BARTON M, YANAGISAWA M. Endothelin: 30 years from discovery to therapy[J]. *Hypertension*, 2019, 74(6): 1232-1265.
- [43] JANKOWICH M, CHOUDHARY G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 30(1): 1-8.
- [44] OUERD S, IDRIS-KHODJA N, TRINDADE M, et al. Endothelin-1 overexpression in type 1 diabetes worsens atherosclerosis and immune cell infiltration via NOX1[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(4): 1144-1153.
- [45] BERILLO O, COELHO S C, MAHJOUR N, et al. Aldosterone contributes to hypertension in male mice inducibly overexpressing human endothelin-1 in endothelium[J]. *J Hypertens*, 2021, 39(9): 1908-1917.
- [46] CHEN P G F, SUN Z. AAV delivery of endothelin-1 shRNA attenuates cold-induced hypertension[J]. *Hum Gene Ther*, 2017, 28(2): 190-199.
- [47] DAI Y, CHEN X, SONG X, et al. Immunotherapy of endothelin-1 receptor type A for pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(20): 2567-2580.
- [48] LARIVIERE R, GAUTHIER-BASTIEN A, UNG R V, et al. Endothelin type A receptor blockade reduces vascular calcification and inflammation in rats with chronic kidney disease[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(2): 376-384.
- [49] SUN S L, LIU L M. Urotensin II: an inflammatory cytokine[J]. *J Endocrinol*, 2019. DOI: 10.1530/JOE-18-0505.
- [50] PEREIRA-CASTRO J, BRÁS-SILVA C, FONTES-SOUSA A P. Novel insights into the role of urotensin II in cardiovascular disease [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(11): 2170-2180.
- [51] WANG T, XIE Y Q, MIAO G X, et al. Urotensin receptor antagonist urantide improves atherosclerosis-related kidney injury by inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathway in rats [J]. *Life Sci*, 2020, 247: 117421.
- [52] LEE J H, PARK B K, OH K S, et al. A urotensin II receptor antagonist, KR36676, decreases vascular remodeling and inflammation in experimental pulmonary hypertension[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40: 196-202.
- [53] KIM Y A, LEE D G, YI K Y, et al. Blockade of urotensin II receptor prevents vascular dysfunction[J]. *Biomol Ther*, 2016, 24(5): 523-528.
- [54] ALBANESE I, DASKALOPOULOU S S, YU B, et al. The urotensin II system and carotid atherosclerosis: a role in vascular calcification[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 149.
- [55] ZHANG Y G, LI J, LI Y G, et al. Urotensin II induces phenotypic differentiation, migration, and collagen synthesis of adventitial fibroblasts from rat aorta[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(6): 1119-1126.
- [56] FERNÁNDEZ-ALFONSO M S, SOMOZA B, TSVETKOV D, et al. Role of perivascular adipose tissue in health and disease[J]. *Compr Physiol*, 2017, 8(1): 23-59.
- [57] AGABITI-ROSEI C, PAINI A, CIUCEIS C D, et al. Modulation of vascular reactivity by perivascular adipose tissue (PVAT) [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(5): 44.
- [58] 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.
- [59] PATHAK M P, DAS A, PATOWARY P, et al. Contentious role of 'good adiponectin' in pulmonary and cardiovascular diseases; is adiponectin directed therapy a boon or a bane? [J]. *Biochimie*, 2020, 175: 106-119.
- [60] PANDEY G K, VADIVEL S, RAGHAVAN S, et al. High molecular weight adiponectin reduces glucolipotoxicity-induced inflammation and improves lipid metabolism and insulin sensitivity via AP-PLI-AMPK-GLUT4 regulation in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 288: 67-75.
- [61] YOSHIDA S, FUSTER J J, WALSH K. Adiponectin attenuates abdominal aortic aneurysm formation in hyperlipidemic mice[J].



- Atherosclerosis, 2014, 235(2): 339-346.
- [62] LUO L, ZHENG W, LIAN G, et al. Combination treatment of adipose-derived stem cells and adiponectin attenuates pulmonary arterial hypertension in rats by inhibiting pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation and regulating the AMPK/BMP/Smad pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(1): 51-60.
- [63] SAKURA T, OKUNO S, NISHIO E, et al. The association of serum adiponectin with abdominal aortic calcification in Japanese male hemodialysis patients: a cross-sectional observational study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6434.
- [64] AFZAL S, SATTAR M A, JOHNS E J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor agonist (pioglitazone) with exogenous adiponectin ameliorates arterial stiffness and oxidative stress in diabetic Wistar Kyoto rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 907: 174218.
- [65] KATSIKI N, MIKHAILIDIS D P, BANACH M, et al. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(7): 1176-1188.
- [66] GANGULY R, KHANAL S, MATHIAS A, et al. TSP-1 (thrombospondin-1) deficiency protects ApoE<sup>-/-</sup> mice against leptin-induced atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(2): e112-e127.
- [67] LIU C L, REN J, WANG Y, et al. Adipocytes promote interleukin-18 binding to its receptors during abdominal aortic aneurysm formation in mice[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(26): 2456-2468.
- [68] HAN C, WU W, ALE A, et al. Central leptin and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) in diurnal control of blood pressure and hypertension[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(29): 15131-15142.
- [69] SHIN M K, ERASO C C, MU Y P, et al. Leptin induces hypertension acting on transient receptor potential melastatin 7 channel in the carotid body[J]. *Circ Res*, 2019, 125(11): 989-1002.
- [70] CHAI S, CHEN Y, XIN S, et al. Positive association of leptin and artery calcification of lower extremity in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 583575.
- [71] LI H, WANG Y P, ZHANG L N, et al. Perivascular adipose tissue-derived leptin promotes vascular smooth muscle cell phenotypic switching via p38 mitogen-activated protein kinase in metabolic syndrome rats[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2014, 239(8): 954-965.
- [72] WU C H, MOHAMMADMORADI S, CHEN J Z, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular functions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(7): e108-e116.
- [73] SANTOS R A S, SAMPAIO W O, ALZAMORA A C, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/Mas axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7)[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 505-553.
- [74] HERICHOVA I, SZANTOOVA K. Renin-angiotensin system: upgrade of recent knowledge and perspectives[J]. *Endocr Regul*, 2013, 47(1): 39-52.
- [75] SZASZ T, WEBB R C. Perivascular adipose tissue: more than just structural support[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122(1): 1-12.
- [76] NI J, YANG F, HUANG X R, et al. Dual deficiency of angiotensin-converting enzyme-2 and Mas receptor enhances angiotensin II-induced hypertension and hypertensive nephropathy[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(22): 13093-13103.
- [77] SU Q, HUO C J, LI H B, et al. Renin-angiotensin system acting on reactive oxygen species in paraventricular nucleus induces sympathetic activation via AT1R/PKC $\gamma$ /Rac1 pathway in salt-induced hypertension[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43107.
- [78] GURLEY S B, RIQUIER-BRISON A D M, SCHNERMANN J, et al. AT1A angiotensin receptors in the renal proximal tubule regulate blood pressure[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(4): 469-475.
- [79] MAN F S D, TU L, HANDOKO M L, et al. Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(8): 780-789.
- [80] OSAKO M K, NAKAGAMI H, SHIMAMURA M, et al. Cross-talk of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand signaling with renin-angiotensin system in vascular calcification[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(6): 1287-1296.
- [81] FONTES M T, PAULA S, LINO C A, et al. Renin-angiotensin system overactivation in perivascular adipose tissue contributes to vascular dysfunction in heart failure[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(23): 3195-3211.
- [82] SKIBA D S, NOSALSKI R, MIKOLAJCZYK T P, et al. Anti-atherosclerotic effect of the angiotensin 1-7 mimetic AVE0991 is mediated by inhibition of perivascular and plaque inflammation in early atherosclerosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(22): 4055-4069.
- [83] MA H, WANG Y L, HEI N H, et al. AVE0991, a nonpeptide angiotensin-(1-7) mimic, inhibits angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in apolipoprotein E knockout mice[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98(4): 541-551.
- [84] XUE F, YANG J, CHENG J, et al. Angiotensin-(1-7) mitigated angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms in apolipoprotein E-knockout mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(8): 1719-1734.
- [85] ZHANG F, XU Y, PAN Y, et al. Effects of angiotensin-(1-7) and angiotensin II on acetylcholine-induced vascular relaxation in spontaneously hypertensive rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6512485.
- [86] SANDOVAL J, VALLE-MONDRAGÓN L D, MASSO F, et al. Angiotensin converting enzyme 2 and angiotensin (1-7) axis in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(1): 1902416.
- [87] LIU M L, XING S J, LIANG X Q, et al. Reversal of hypoxic pulmonary hypertension by hypoxia-inducible overexpression of angiotensin-(1-7) in pulmonary endothelial cells[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020, 17: 975-985.
- (此文编辑 曾学清)