

本文引用: 张 猛, 赵洪婷, 姚永忠. 脂肪组织棕色化与动脉粥样硬化的关系研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(2): 165-170. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.02.009.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-02-0165-06

· 文献综述 ·

脂肪组织棕色化与动脉粥样硬化的关系研究进展

张 猛¹, 赵洪婷², 姚永忠¹

(1. 南京医科大学鼓楼临床医学院普通外科, 江苏省南京市 210008; 2. 南京大学医学院江苏省医学分子技术重点实验室, 江苏省南京市 210093)

[摘 要] 脂肪组织棕色化会影响动脉粥样硬化的进展。本综述首先介绍环境温度改变对动脉粥样硬化的影响, 接着介绍多种方法诱导脂肪组织棕色化对动脉粥样硬化的影响, 最后介绍铁代谢在脂肪组织棕色化中的作用以及通过铁代谢调节脂肪组织棕色化治疗动脉粥样硬化的新思路, 总结了脂肪组织棕色化与动脉粥样硬化的关系研究进展。

[关键词] 动脉粥样硬化; 脂肪组织棕色化; 铁代谢异常

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on the relationship between adipose tissue browning and atherosclerosis

ZHANG Meng¹, ZHAO Hongting², YAO Yongzhong¹

(1. Department of General Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210008, China; 2. Jiangsu Key Laboratory of Molecular Medicine, Medical School of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210093, China)

[ABSTRACT] Adipose tissue browning may affect the progression of atherosclerosis. This paper first introduces the effects of ambient temperature changes on atherosclerosis, and then introduces the effects of various methods to induce adipose tissue browning on atherosclerosis, finally introduces the role of iron metabolism in adipose tissue browning and the new idea for the treatment of atherosclerosis by regulating adipose tissue browning through iron metabolism, and summarizes the research progress of the relationship between adipose tissue browning and atherosclerosis.

[KEY WORDS] atherosclerosis; adipose tissue browning; iron metabolism disorders

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)相关的心血管疾病目前仍然是全世界范围内导致人类死亡的最主要原因^[1]。流行病学研究表明, 心血管疾病的发生率和死亡率在环境温度改变时会显著增加^[2]。环境温度的改变会影响脂肪组织棕色化。寒冷刺激^[3]、肾上腺素能受体的激活、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)的激活^[4]或骨形态发生蛋白 4(bone morphogenetic protein-4, BMP-4)的激活^[5], 均可诱导脂肪组织棕色化, 但是否可以用于治疗 As 还存在争议。最新研究证实, 铁缺乏抑制脂肪细胞棕色

化^[6], 脂肪组织棕色化过程中系统铁重新分配^[7]。本文将总结脂肪组织棕色化与 As 的关系研究进展。

1 环境温度的改变影响 As 进展

As 相关的心血管疾病目前仍是全世界大部分地区导致人类死亡的主要原因^[1]。心血管疾病的发病率及死亡率在众多人群中显示出季节性波动的特点, 寒冷天气和炎热天气均能形成其发病的高峰^[3]。近期一项关于环境温度与心肌梗死发病率的 Meta 分析显示, 环境温度与心肌梗死呈 U 型关

[收稿日期] 2022-08-02

[修回日期] 2022-09-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81870348)

[作者简介] 张猛, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为脂肪组织在动脉粥样硬化发生发展中的作用, E-mail: 978139861@qq.com。通信作者姚永忠, 博士, 教授, 研究方向为脂肪组织在动脉粥样硬化发生发展中的作用, E-mail: loyal1006@hotmail.com。

系,环境温度每增加 1 ℃,心肌梗死住院率相对危险度为 1.016 (95% CI: 1.004 ~ 1.028); 温度每降低 1 ℃,心肌梗死住院率相对危险度为 1.014 (95% CI: 1.004 ~ 1.024)^[8]。随着全球气候的变暖,有专家预测到 2099 年,每年将额外有 39 000 名美国人因心血管疾病或中风而死亡^[9]。中国糖尿病人群数据显示,糖尿病患者心肌梗死的入院率与寒冷季节的温度(12 ~ 24 ℃)呈线性负相关,同时在温度达到 28.8 ℃时,糖尿病患者心肌梗死的入院率开始增加^[10]。这些研究提示环境温度增高及降低(相对于最适温度)均会增加心血管疾病,但其机制尚不明确。环境温度改变会影响机体适应性产热反应,包括颤抖性和非颤抖性两种形式。颤抖性产热反应由肌肉介导,非颤抖性产热反应由脂肪组织介导。

2 脂肪组织与适应性产热

在哺乳动物中存在三种形式的脂肪组织,分别为白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)、棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)和米色脂肪组织(beige adipose tissue),后两种类型的脂肪组织具有产热的功能^[11]。产热脂肪细胞(米色脂肪细胞和棕色脂肪细胞)将碳水化合物和脂肪的化学能转化为热量,以应对寒冷刺激,促进全身能量消耗^[7]。谱系追踪和基因表达研究指出,这三种类型脂肪细胞发育起源都不相同^[6]。与白色脂肪细胞相比,棕色脂肪细胞多房、小脂滴,且含有高基础水平的线粒体解偶联蛋白 1 (mitochondrial uncoupling protein 1, UCP1)。棕色脂肪细胞利用 UCP1 从储存的脂肪酸中产生热量^[11]。BAT 参与机体的非颤抖性产热,维持冬眠动物及新生儿的核心温度。婴儿时期 BAT 主要分布在肩胛间区,与啮齿类动物 BAT 类似;成年后会随年龄退化消失。近期解剖学及葡萄糖示踪剂研究显示,成年后,“BAT”主要分布于主动脉、颈部及脊柱周围和锁骨上区^[11]。米色脂肪组织广泛分布于啮齿类动物皮下白色脂肪的间隙中,在寒冷刺激下或 β 肾上腺素能受体激动剂处理后被激活,UCP1 表达增高,形态及功能与 BAT 类似^[3]。转录组学分析显示,小鼠米色脂肪组织与 PET/CT 在成年人中检测到的“BAT”非常接近^[12],提示成年人大部分“BAT”具有米色脂肪的分子特征,而不是啮齿动物的经典 BAT。

由于棕色脂肪细胞表达的 UCP1 水平显著高于米色脂肪细胞^[4],因此米色脂肪组织曾经被认为在全身能量消耗中作用不大。但是在经典 BAT 含量

极少的成年人中,米色脂肪组织(即分布于主动脉、颈部和脊柱周围及锁骨上区的“BAT”)是非颤抖性产热的主要能量来源^[11]。在一项对 443 名成人的研究^[13]中,在校正年龄和体质指数后,米色脂肪组织活性(利用 PET/CT 检测)仍与动脉炎症呈负相关。而且,最近的动物研究表明,米色脂肪组织还可以通过不依赖 UCP1 的产热机制^[14-15]及非产热机制(例如抗炎和抗纤维化活性)^[16]在调节全身能量稳态中发挥关键作用。这些研究表明米色脂肪组织除了产生热量之外还有多方面的作用。Chen 等^[17]在小鼠中鉴定出一种新的米色脂肪细胞群,由具有不同细胞起源的多种产热脂肪细胞亚型组成,可以在没有 β 3 肾上腺素能受体信号传导的情况下控制产热和葡萄糖稳态。这些数据表明,产热脂肪(BAT 和米色脂肪组织)对全身代谢影响深远。产热脂肪总量或活性的增加可减轻代谢负担并改善能量代谢,开辟利用脂肪组织产热过程治疗 As、肥胖和 2 型糖尿病等代谢性疾病的新的治疗途径^[18]。

3 诱导脂肪组织产热治疗 As

寒冷刺激是诱导米黄色脂肪细胞激活的最常见的办法^[3]。一项针对健康成人的纵向研究^[19]发现,寒冷刺激诱导的 BAT 和米黄色脂肪组织活性(利用 PET/CT 检测)与 As 标志物呈负相关,并与健康血管功能呈正相关。但动物实验发现,与热中性刺激(30 ℃)相比,4 周或 8 周的寒冷刺激(4 ℃)能显著增加血清胆固醇和低密度脂蛋白水平,加重 ApoE^{-/-}和 LDLR^{-/-}小鼠的 As,并增加斑块的不稳定性。同时,ApoE^{-/-}小鼠 UCP1 敲除完全阻止了寒冷刺激(4 ℃)导致的 As 病变加重^[20]。近期的研究显示,与 22 ℃的环境温度相比,8 周的稍冷刺激(16 ℃)能降低血清总胆固醇和甘油三酯水平,并能减轻 As^[21-22]。因此,不同程度环境温度的降低对于 As 的影响并不相同,甚至相反。寒冷刺激(4 ℃)不仅会诱导米黄色脂肪细胞激活(白色脂肪组织棕色化),还会对小鼠的食欲、活动产生一定的影响,因此,适度寒冷刺激可以改善 As,寻找最适的刺激温度亟待深入探究。

肾上腺素能受体和 PPAR γ 是药物诱导脂肪组织棕色化最常见的作用靶点。在小鼠体内已经证明 β 3 肾上腺素能受体激动剂和 PPAR γ 激动剂可以激活脂肪组织棕色化^[4]。使用 β 3 肾上腺素能受体激动剂 CL316243 处理正常表达载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 和低密度脂蛋白受体 (low density

lipoprotein receptor, LDLR) 的 As 模型 E3L. CETP 小鼠, 其能增加脂肪组织对富含甘油三酯的脂蛋白中脂肪酸的吸收, 加速肝脏对残余胆固醇的清除, 降低血浆胆固醇和甘油三酯水平, 减缓 As 的进展^[23]。人体试验证明^[24], 在肥胖人群中使用 $\beta 3$ 肾上腺素能受体激动剂 mirabegron (0.05 g/d, 12 周) 可以诱导皮下脂肪棕色化。目前, mirabegron 在临床上用于治疗膀胱过度活动症。另一项临床研究^[25]发现, 接受 mirabegron 治疗的患者空腹高密度脂蛋白水平升高, ApoB/ApoA1 比值 (心血管风险的生物标志物) 降低, 这表明 mirabegron 治疗可能提供一些心血管益处。需要注意的是, mirabegron 等药物长期激活交感神经系统会增加血压, 可能会加速心脏超负荷或心力衰竭的风险^[11]。但是, 近期一项动物研究^[26]显示, 口服临床相关剂量的 mirabegron, 能增加血浆低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白残留物的水平, 显著促进 ApoE^{-/-} 和 LDLR^{-/-} 小鼠斑块的生长和不稳定; 同时, UCP1 敲除后, mirabegron 对 As 的作用消失。噻唑烷二酮类是 PPAR γ 合成受体激动剂, 可以提高 PRD1-BF1-RIZ1 同源结构域蛋白 16 (PRD1-BF1-RIZ1 homologous domain-containing protein 16, PRDM16) 的表达, 从而促进脂肪组织棕色化^[27], 目前已在临床通过提高胰岛素的敏感性来治疗糖尿病^[28]。噻唑烷二酮类治疗糖尿病所带来的最重要的不良反应是液体潴留, 增加新发或恶化心力衰竭的风险, 但是并不增加心血管相关的死亡风险^[29]。噻唑烷二酮类对于 As 并没有明确的疗效。平滑肌细胞特异性敲除 PPAR γ 会导致血管周围的类 BAT 的脂肪组织 (perivascular adipose tissue, PVAT) 消失, 不影响血浆脂质水平, 直接导致内皮功能异常, 从而加重 ApoE^{-/-} 小鼠的 As^[22]。PVAT 具有支撑血管、调节血管舒缩及影响血管局部炎症的功能^[30]。ApoE^{-/-} 小鼠特异性敲除 BAT 中的 PPAR γ , 导致 PVAT 体积显著减少, 小鼠血浆中极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白水平升高, 加重 As^[31]。BMP-4 可以诱导 UCP1 的表达, 促进脂肪组织棕色化^[5]。近期一项研究显示, 脂肪组织特异性敲除 BMP-4, 导致 PVAT 向 WAT 转变, 不影响血浆脂质水平, 通过促炎因子 (尤其是 IL-1 β) 促进 ApoE^{-/-} 小鼠 As 进展; 同时, 脂肪组织中过表达 BMP-4, 得到了相反的结果^[32]。因此, 通过激活肾上腺素能受体、PPAR γ 或 BMP-4, 诱导脂肪组织棕色化, 在改善心血管健康方面具有很好的作用, 但需要更多的研究来确定这些药物潜在的不良反应^[11]。

脂肪组织棕色化反映脂肪细胞线粒体中含血

红素蛋白及铁硫簇的富集^[7]。并且, 脂肪细胞的产热能力取决于线粒体生物合成, 线粒体生物合成需要铁的参与^[6]。因此, 铁代谢与脂肪组织棕色化受到越来越多科学家的关注。

4 铁代谢在脂肪组织棕色化中的作用

铁是人体所必须的微量元素, 在系统及细胞水平受到精确的调控。铁元素缺乏是人最常见的营养不良疾病, 常常导致缺铁性贫血的发生。人体试验和动物研究均发现缺铁性贫血会损伤机体寒冷暴露后的体温维持能力^[33], 为铁代谢参与机体产热提供证据。进一步的研究表明, 铁是脂肪组织棕色化和线粒体呼吸的限速和调节因子^[34-35], 并与氧化还原应激密切相关。mitoNEET 是一种含铁硫簇的线粒体外膜蛋白, 是噻唑烷二酮类的靶标之一, 可调节脂肪组织棕色化^[36]。寒冷刺激上调小鼠 PVAT 中 mitoNEET 水平, PVAT 中过表达 mitoNEET 的转基因小鼠具有耐寒性, 产热基因 (UCP1、Cidea、Evolv3、Dio2、Pgc1 α 、aP2) 的表达增加^[36]。在 16 °C 的环境温度中, 高脂饮食 12 周, PVAT 中过表达 mitoNEET 的 ApoE^{-/-} 小鼠炎症基因 (IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TNF- α) 显著下调, As 明显减轻^[36]。转录组学研究^[37]显示, 白色脂肪细胞棕色化的特征包括铁积累和抗氧化应激机制。棕色化的脂肪细胞的间充质祖细胞表达一组独特的细胞因子和转录调节因子, 参与脂肪组织棕色化的免疫细胞调节。另一项研究中, 他莫昔芬诱导的铁蛋白重链 (ferritin heavy chain, FTH) 全身敲除的小鼠中, 白色脂肪组织及棕色脂肪组织严重萎缩, 线粒体功能损伤, 棕色脂肪细胞中 UCP1 mRNA 水平显著降低, 机体能量支出及产热反应崩溃^[38]。同时研究发现, FTH 全身敲除的小鼠中, 肝脏铁含量正常, 但肝细胞铁含量显著降低, 说明铁在肝脏 Kupper 细胞中累积。另一项研究发现, 共济蛋白 (frataxin, FXN) 的低表达会打乱棕色脂肪细胞线粒体超微结构和氧气消耗, 并出现细胞脂质累积, 增加棕色脂肪细胞铁死亡敏感性; 因此, FXN 低表达小鼠的棕色脂肪组织功能障碍, 产热功能受损, 不能在寒冷温度下维持较高的体温, 并出现高脂血症^[39]。最新研究表明, 在肾上腺素能受体诱导的脂肪组织棕色化过程中, 铁调节蛋白/铁反应元件 (iron-regulatory protein/iron response element, IRP/IRE) 反应增加, 脂肪组织中铁含量增加; 同时, 不稳定铁池的减少可以抑制白色

脂肪细胞的棕色化及线粒体的生物合成^[6]。以上研究表明铁代谢及其相关蛋白在脂肪组织棕色化及棕色脂肪组织激活过程中发挥重要的作用,并且可以利用铁代谢调节脂肪组织棕色化来治疗 As,但是系统铁如何重新分配至脂肪组织供其产热的机制尚不明确。

脂肪组织中有多种免疫细胞,其中巨噬细胞含量最多。在健康小鼠的附睾脂肪垫中,脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophage, ATM)主要是 M2 型^[40]。小鼠 ATM 可能具有的功能包括参与脂肪组织的形成和扩大、抗原递呈以及儿茶酚胺的合成^[40]。在肥胖小鼠中,ATM 占脂肪组织细胞总量的 40%^[41],主要是 M1 型巨噬细胞。由于巨噬细胞在机体铁代谢中扮演关键的角色,因此 ATM 可能也参与脂肪组织铁的处理和利用,维持铁代谢稳态。最近的一项研究发现,在正常小鼠附睾脂肪垫中,有 25% 的 ATM 的铁储存量升高两倍^[42]。并将这类含铁量高的细胞定义为 M^{Fehi} ,余下的 ATM 定义为 M^{Felo} 。虽然 M^{Fehi} 和 M^{Felo} 均是 M2 类型的,但是 M^{Fehi} 细胞含有更高的 M2 基因表达和降低的 M1 基因表达。 M^{Fehi} 的所有铁代谢相关的基因,包括 Cd163、Tfrr1、Hmox1、Fth、Ftl、Slc40a1(编码铁排出蛋白),均提高 2 倍。这说明 M^{Fehi} ATM 倾向于铁循环利用的功能,而不是铁储存的功能。在肥胖组织中, M^{Fehi} ATM 铁循环利用功能障碍,导致脂肪细胞铁过载,减少脂肪细胞脂联素的表达^[43]。其他研究也证实了 M2ATM 具有铁循环利用的功能^[44-45]。因此,脂肪组织棕色化所需的铁,可能来源于 ATM,但仍需要进一步的研究证实。另一项研究认为,脂肪细胞直接从血液中摄取铁,用于线粒体生物合成^[7]。 $\beta 3$ 肾上腺素能受体激活触发两种不同的铁调节信号,一方面诱导肾脏生成促红细胞生成素,抑制肝脏生成铁调素,促进肝脏和脾脏的铁释放入血;另一方面诱导米色脂肪细胞 IRP/IRE 结合,释放缺铁信号,促进转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, TFR1)依赖的铁输入,从而将肝脏和脾脏中储存的铁释放,并重新分配到米色脂肪细胞,用于线粒体生物合成^[7]。 $\beta 3$ 肾上腺素能受体信号消失后,米色脂肪细胞通过减少细胞内铁含量变成白色脂肪细胞^[7]。膜铁转运蛋白 1(ferroportin 1, FPN1)是目前已知的细胞表面唯一的排铁蛋白^[46]。巨噬细胞 FPN1 敲除后,小鼠出现轻微的缺铁性贫血^[47],本课题组还发现小鼠 PVAT 由类 BAT 转变为类 WAT 形态(数据尚未发表)。ApoE^{-/-} 小鼠巨噬细胞 FPN1

敲除显著促进 As 进展^[48],巨噬细胞 FPN1 敲除导致系统铁代谢的改变对于 PVAT 类型的影响及其具体机制是本课题组下一步的研究方向。对于脂肪组织棕色化过程中系统铁重新分配的机制研究,将为诱导脂肪组织棕色化治疗 As 提供全新的思路。

5 结 语

环境温度增高及降低(相对于最适温度)均会增加心血管疾病,影响 As 进程。通过寒冷刺激或激活肾上腺素能受体、PPAR γ 或 BMP-4 导致的脂肪组织棕色化在改善心血管健康方面具有很好的作用,但需关注其可能的不良反应。近期,铁代谢与脂肪组织棕色化受到越来越多的关注,脂肪组织棕色化过程中机体对于系统铁的重新分配是一个复杂且精确的过程,对于这一过程全面深入的研究将为诱导脂肪组织棕色化治疗 As 提供全新的思路。

[参考文献]

- [1] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. Nature, 2021, 592(7855): 524-533.
- [2] STEWART S, KEATES A K, REDFERN A, et al. Seasonal variations in cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(11): 654-664.
- [3] ROSELL M, KAFOROU M, FRONTINI A, et al. Brown and white adipose tissues: intrinsic differences in gene expression and response to cold exposure in mice[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2014, 306(8): E945-E964.
- [4] IKEDA K, MARETICH P, KAJIMURA S. The common and distinct features of brown and beige adipocytes[J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(3): 191-200.
- [5] BABOOTA RK, BLÜHER M, SMITH U. Emerging role of bone morphogenetic protein 4 in metabolic disorders[J]. Diabetes, 2021, 70(2): 303-312.
- [6] YOOK J S, YOU M, KIM Y, et al. The thermogenic characteristics of adipocytes are dependent on the regulation of iron homeostasis[J]. J Biol Chem, 2021, 296: 100452.
- [7] YOOK J S, YOU M, KIM J, et al. Essential role of systemic iron mobilization and redistribution for adaptive thermogenesis through HIF2- α /hepcidin axis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(40): e2109186118.
- [8] SUN Z, CHEN C, XU D, et al. Effects of ambient temperature on myocardial infarction: a systematic review and Meta-analysis[J]. Environ Pollut, 2018, 241: 1106-1114.
- [9] MAZIDI M, SPEAKMAN J R. Predicted impact of increasing average ambient temperature over the coming century on mortality from cardiovascular disease and stroke in the USA

- [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 313: 1-7.
- [10] LAM H, CHAN J, LUK A, et al. Short-term association between ambient temperature and acute myocardial infarction hospitalizations for diabetes mellitus patients: a time series study[J]. *PLoS Med*, 2018, 15(7): e1002612.
- [11] PINCKARD K M, STANFORD K I. The heartwarming effect of brown adipose tissue[J]. *Mol Pharmacol*, 2022, 102(1): 460-471.
- [12] 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.
- [13] TAKX R A, ISHAI A, TRUONG Q A, et al. Supraclavicular brown adipose tissue 18F-FDG uptake and cardiovascular disease[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(8): 1221-1225.
- [14] KAZAK L, CHOUGHANI E T, JEDRYCHOWSKI M P, et al. A creatine-driven substrate cycle enhances energy expenditure and thermogenesis in beige fat[J]. *Cell*, 2015, 163(3): 643-655.
- [15] IKEDA K, KANG Q, YONESHIO T, et al. UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis[J]. *Nat Med*, 2017, 23(12): 1454-1465.
- [16] HASEGAWA Y, IKEDA K, CHEN Y, et al. Repression of adipose tissue fibrosis through a PRDM16-GTF2I2RD1 complex improves systemic glucose homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 180-194. e6.
- [17] CHEN Y, IKEDA K, YONESHIO T, et al. Thermal stress induces glycolytic beige fat formation via a myogenic state[J]. *Nature*, 2019, 565(7738): 180-185.
- [18] SAKERS A, DE SIQUEIRA M K, SEALE P, et al. Adipose-tissue plasticity in health and disease [J]. *Cell*, 2022, 185(3): 419-446.
- [19] 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.
- [20] DONG M, YANG X, LIM S, et al. Cold exposure promotes atherosclerotic plaque growth and instability via UCP1-dependent lipolysis [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(1): 118-129.
- [21] ZHANG X, ZHANG Y, WANG P, et al. Adipocyte hypoxia-inducible factor 2 α suppresses atherosclerosis by promoting adipose ceramide catabolism[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 937-951. e5.
- [22] CHANG L, VILLACORTA L, LI R, 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.
- [23] BERBÉE J F, BOON M R, KHEDOE P P, et al. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6356.
- [24] FINLIN B S, MEMETIMIN H, CONFIDES A L, et al. Human adipose beigeing in response to cold and mirabegron [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(15): e121510.
- [25] O'MARA A E, JOHNSON J W, LINDERMAN J D, et al. Chronic mirabegron treatment increases human brown fat, HDL cholesterol, and insulin sensitivity [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5): 2209-2219.
- [26] SUI W, LI H, YANG Y, et al. Bladder drug mirabegron exacerbates atherosclerosis through activation of brown fat-mediated lipolysis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(22): 10937-10942.
- [27] LEE J H, PARK A, OH K J, et al. The role of adipose tissue mitochondria: regulation of mitochondrial function for the treatment of metabolic diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4924.
- [28] DI PINO A, DEFRONZO R A. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(6): 1447-1467.
- [29] HOME P D, POCOCK S J, BECK-NIELSEN H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(1): 28-38.
- [30] 孙恒, 齐潇雁, 肖新华. 肥胖对动脉粥样硬化的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(10): 829-834.
- SUN H, QI X Y, XIAO X H. The impact of obesity on atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(10): 829-834.
- [31] XIONG W, ZHAO X, VILLACORTA L, et al. Brown adipocyte-specific PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) deletion impairs perivascular adipose tissue development and enhances atherosclerosis in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(8): 1738-1747.
- [32] MU W, QIAN S, SONG Y, et al. BMP4-mediated browning of perivascular adipose tissue governs an anti-inflammatory program and prevents atherosclerosis[J]. *Redox Biol*, 2021, 43: 101979.
- [33] ROSENZWEIG P H, VOLPE S L. Iron, thermoregulation, and metabolic rate[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1999, 39(2): 131-148.
- [34] KUSMINSKI C M, HOLLAND W L, SUN K, et al. Mitochondria-driven alterations in adipocyte mitochondrial activity reveal a crucial adaptive process that preserves insulin sensitivity in obesity [J]. *Nat Med*, 2012, 18(10): 1539-1549.

- [35] KUSMINSKI C M, PARK J, SCHERER P E. MitoNEET-mediated effects on browning of white adipose tissue[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3962.
- [36] XIONG W, ZHAO X, GARCIA-BARRIO M T, et al. MitoNEET in perivascular adipose tissue blunts atherosclerosis under mild cold condition in mice [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 1032.
- [37] MIN S Y, DESAI A, YANG Z, et al. Diverse repertoire of human adipocyte subtypes develops from transcriptionally distinct mesenchymal progenitor cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(36): 17970-17979.
- [38] BLANKENHAUS B, BRAZA F, MARTINS R, et al. Ferritin regulates organismal energy balance and thermogenesis [J]. *Mol Metab*, 2019, 24: 64-79.
- [39] TURCHI R, TORTOLICI F, GUIDOBALDI G, et al. Frataxin deficiency induces lipid accumulation and affects thermogenesis in brown adipose tissue [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1): 51.
- [40] COX N, GEISSMANN F. Macrophage ontogeny in the control of adipose tissue biology[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020, 62: 1-8.
- [41] WEISBERG S P, MCCANN D, DESAI M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1796-1808.
- [42] ORR J S, KENNEDY A, ANDERSON-BAUCUM E K, et al. Obesity alters adipose tissue macrophage iron content and tissue iron distribution[J]. *Diabetes*, 2014, 63(2): 421-432.
- [43] HUBLER M J, PETERSON K R, HASTY A H. Iron homeostasis: a new job for macrophages in adipose tissue? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(2): 101-109.
- [44] CORNA G, CAMPANA L, PIGNATTI E, et al. Polarization dictates iron handling by inflammatory and alternatively activated macrophages [J]. *Haematologica*, 2010, 95(11): 1814-1822.
- [45] RECALCATI S, LOCATI M, MARINI A, et al. Differential regulation of iron homeostasis during human macrophage polarized activation[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(3): 824-835.
- [46] 张 猛, 赵洪婷, 蔡 晶, 等. 巨噬细胞铁代谢 Hepcidin-Fpn1 轴及其在动脉粥样硬化的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(9): 946-952.
- ZHANG M, ZHAO H T, CAI J, et al. Hepcidin-Fpn1 axis of macrophage iron metabolism and its role in atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2018, 26(9): 946-952.
- [47] ZHANG Z, ZHANG F, AN P, et al. Ferroportin1 deficiency in mouse macrophages impairs iron homeostasis and inflammatory responses[J]. *Blood*, 2011, 118(7): 1912-1922.
- [48] CAI J, ZHANG M, LIU Y, et al. Iron accumulation in macrophages promotes the formation of foam cells and development of atherosclerosis[J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 137.
- (此文编辑 文玉珊)

(上接第 164 页)

- [40] RAJU S, FISH J E, HOWE K L. MicroRNAs as sentinels and protagonists of carotid artery thromboembolism[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(2): 169-192.
- [41] ALVAREZ-ERVITI L, SEOW Y, YIN H, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(4): 341-345.
- [42] LI Z, ZHAO P, ZHANG Y, et al. Exosome-based LDLR gene therapy for familial hypercholesterolemia in a mouse model [J]. *Theranostics*, 2021, 11(6): 2953-2965.
- [43] SUZUKI E, FUJITA D, TAKAHASHI M, et al. Stem cell-derived exosomes as a therapeutic tool for cardiovascular disease [J]. *World J Stem Cells*, 2016, 8(9): 297-305.
- [44] XING X, LI Z, YANG X, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells-derived exosome-mediated microRNA-342-5p protects endothelial cells against atherosclerosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(4): 3880-3898.
- [45] SAINT-POL J, GOSSELET F, DUBAN-DEWEER S, et al. Targeting and crossing the blood-brain barrier with extracellular vesicles [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 851.
- [46] KENT O A, MCCALL M N, CORNISH T C, et al. Lessons from miR-143/145: the importance of cell-type localization of miRNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(12): 7528-7538.
- [47] WIKLANDER O P, NORDIN J Z, O'LOUGHLIN A, et al. Extracellular vesicle in vivo biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 26316.
- [48] DE ABREU R C, FERNANDES H, DA COSTA MARTINS P A, et al. Native and bioengineered extracellular vesicles for cardiovascular therapeutics [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(11): 685-697.
- (此文编辑 文玉珊)