

本文引用: 高 倩, 宋晓霞, 张笑茹, 等. 血管周围脂肪组织参与改善心血管疾病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(4): 363-368. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.04.012.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-04-0363-06

· 文献综述 ·

血管周围脂肪组织参与改善心血管疾病的研究进展

高 倩, 宋晓霞, 张笑茹, 张钟月, 王敏杰

内蒙古医科大学基础医学院, 内蒙古呼和浩特市 010010

[摘 要] 心血管疾病(CVD)的发病率逐年攀升,其中动脉粥样硬化(As)位居中国 CVD 发病率和死亡率首位。传统理论认为,动脉粥样硬化性 CVD 的发病机制与氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)积累导致的内皮功能紊乱和炎症反应有关。然而,最新的研究证明,血管周围脂肪组织(PVAT)能够通过血管外膜途径对 CVD 的发生与发展产生积极影响。本文对 PVAT 与 CVD 的联系、促进 CVD 改善的有效途径,以及 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)对 PVAT 的调控作用进行了综述,旨在探索 CVD 的有效干预靶点。

[关键词] 血管周围脂肪组织; 心血管疾病; 棕色脂肪组织; AMP 活化蛋白激酶

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on the involvement of perivascular adipose tissue in improving cardiovascular diseases

GAO Qian, SONG Xiaoxia, ZHANG Xiaoru, ZHANG Zhongyue, WANG Minjie

School of Basic Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010010, China

[ABSTRACT] The incidence of cardiovascular diseases (CVD) has been increasing year by year, with atherosclerosis (As) being the leading cause in terms of both incidence and mortality for CVD in China. Traditional theories suggest that the pathogenesis of atherosclerotic CVD is associated with endothelial dysfunction and inflammatory responses caused by the accumulation of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL). However, recent studies have demonstrated that perivascular adipose tissue (PVAT) can positively influence the occurrence and development of CVD through the vascular adventitia pathway. This article reviews the connection between PVAT and CVD, effective pathways for promoting CVD improvement, and the regulatory role of AMP-activated protein kinase (AMPK) on PVAT, aiming to explore effective intervention targets for CVD.

[KEY WORDS] perivascular adipose tissue; cardiovascular diseases; brown fat tissue; AMP-activated protein kinase

根据流行病学的统计分析显示,心血管疾病(cardiovascular diseases,CVD)已位居全球疾病死亡率首位^[1]。血管周围脂肪组织(perivascular adipose tissue,PVAT)与 CVD 密切相关,它作为血管壁的组成部分,能够调节血管稳态并对 CVD 发病机制产生影响^[2]。PVAT 由棕色、米色及白色脂肪组织构成。棕色脂肪组织(brown adipose tissue,BAT)含有大量的线粒体,而米色脂肪组织(beige adipose tissue,BeAT)的线粒体含量稍低,二者均通过产热来维持机体的代谢平衡;白色脂肪组织(white adipose

tissue,WAT)则以储存多余的热量为主。脂肪细胞在特定刺激下由白色样表型向棕色样表型的转化被称为米色化或棕色化。研究显示,PVAT 的米色化可能通过增加能量消耗和降低炎症反应在动脉粥样硬化(atherosclerosis,As)中发挥积极影响^[3]。此外,巨噬细胞(macrophage,M ϕ)的极化状态与炎症反应密切相关^[4]。因此,寻找能有效诱导 PVAT 米色化以及诱导 M ϕ 向 M2 型极化的药物,对 CVD 的预防和治疗具有重要意义。值得注意的是,AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)在

[收稿日期] 2024-09-27

[修回日期] 2024-12-17

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81703511);内蒙古自治区自然科学基金项目(2019MS08136)

[作者简介] 高倩,硕士研究生,研究方向为心血管药理学,E-mail:gq1988d@163.com。通信作者王敏杰,博士,副教授,研究方向为心脑血管药理学,E-mail:wangminjie@immu.edu.cn。

脂肪细胞中高度表达,并且在改善 PVAT 微环境方面有显著效果,对防治 CVD 具有积极的调节作用^[5]。因此本文综述了 PVAT 在 CVD 中的研究进展,并重点探讨了 AMPK 在 PVAT 中的调控作用。

1 血管周围脂肪组织与心血管疾病的关系

脂肪组织是人体的重要组成部分,通常用于维持能量及代谢的平衡^[6]。当脂质积累时,血管中的氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)水平会迅速上升,这会触发炎症反应和动脉斑块的形成。PVAT 是指围绕大部分脉管系统的脂肪组织,以其动态性和代谢活跃为特征,与血管壁和免疫系统相互作用^[7]。在正常生理条件下,PVAT 有助于改善游离脂肪酸的代谢、调节血管的舒张发挥抗炎作用^[8];然而,在病理状态下,失衡的 PVAT 通过释放促炎因子和抗血管舒张因子,导致炎症细胞浸润和局部氧化应激,从而引发血管壁的“由外向内”作用,造成血管平滑肌细胞和内皮细胞功能受损,最终导致 CVD 的发生。

动物实验研究表明,PVAT 中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 缺陷会损害 BAT 的产热功能,并增加 M ϕ 浸润,这会加剧 As 并引发血管及全身性炎症^[9];而低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(low density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1) 的缺失同样会导致 PVAT 引发的 As 增加,这与 M ϕ 浸润和炎症细胞因子表达的升高有关^[10]。即 PVAT 中的关键动态因子对调控 PVAT 炎症及 As 至关重要。在一项颈动脉脂肪移植实验中,观察到 PVAT 分泌的

脂联素(adiponectin, ADPN)能够通过抑制蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt)/叉头框蛋白 O3a(forkhead box protein O3a, FOXO3a) 信号通路促进 M ϕ 自噬,从而抑制颈动脉粥样硬化的发生^[11]。研究发现,PVAT 能够通过释放一氧化氮(nitric oxide, NO)和前列腺素 I₂(prostaglandin I₂, PGI₂) 引发血管麻痹^[12]。PVAT 中血管紧张素 II 1a 型受体(angiotensin II type 1a, AT1a) 的激活可导致骨桥蛋白(osteopontin, OPN) 表达显著降低,进而促进血管炎症和动脉瘤的形成^[13]。在主动脉 PVAT 中,由内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 衍生的 NO 产生可能是治疗 As 模型小鼠内皮功能障碍的一个新靶点^[14]。因此,从血管外途径干预 PVAT 可能是一种新的治疗 CVD 的潜在策略。

有研究对 3 组终末期心力衰竭心脏移植后的冠状动脉 PVAT 进行了单细胞 RNA 测序,发现表达分泌型磷蛋白 1(secreted phosphoprotein 1, SPP1) 的 M ϕ 在 As 冠状动脉周围的 PVAT 中积累,其通过与 OPN 和分化簇 44(cluster of differentiation 44, CD44) 或整合素的相互作用,促进了成纤维细胞的迁移和增殖,从而加剧了冠状动脉 PVAT 的纤维化及炎症反应^[15]。计算机断层扫描(computed tomography, CT)被认为是观察和描述 PVAT 的金标准^[16]。一项涉及 180 例样本的研究发现,心肌梗死患者的冠状动脉周围脂肪组织衰减显著高于稳定型冠心病患者 $[-90.6 \pm 5.7) \text{ HU}, P < 0.001]$ 和非冠心病患者 $[-95.8 \pm 6.2) \text{ HU}, P < 0.001]$;同时,稳定型冠心病患者的冠状动脉周围脂肪组织衰减值也显著高于对照组 $(P = 0.01)$ ^[17]。这些研究结果证明,PVAT 炎症在 CVD 中是一个不可忽视的因素^[18-20](图 1)。

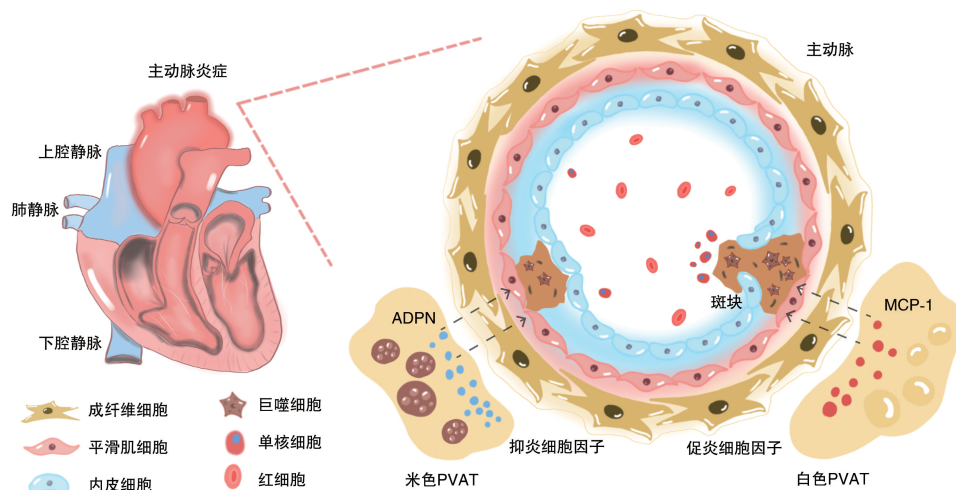


图 1. PVAT 与动脉粥样硬化性 CVD 的关系

MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1)

Figure 1. The relationship between PVAT and atherosclerotic CVD

2 血管周围脂肪组织参与调控心血管疾病的机制

2.1 调控血管周围脂肪组织中的巨噬细胞向 M2 型极化

PVAT 由脂肪细胞、成纤维细胞、免疫细胞等多种细胞类型构成^[21]。除了脂肪细胞, PVAT 中的免疫细胞共同构建了一个免疫微环境, 这个环境对血管功能有着显著影响^[22]。在众多免疫细胞中, 脂肪组织中的 M ϕ 作为参与和影响 CVD 的关键因素, 已被广泛研究并得到证实^[4,23]。特别是 M ϕ 的极化, 它是影响炎症反应的关键因素。M ϕ 极化指 M ϕ 在不同的微环境信号刺激下, 向具有不同表型和功能状态的 M1 促炎型或 M2 抑炎型转化^[24]。

由上可知, PVAT 功能失调会导致主动脉周围血管区域的 M ϕ 浸润, 促炎细胞因子的增加, 从而加剧主动脉壁血管炎症和 As 病变。此外, 随着 As 斑块大小的增加, 斑块周围 PVAT 中 M ϕ 数量也随之增加^[25]。目前, 通过药物干预调控 PVAT 中的 M ϕ 极化, 以防治 CVD 已成为研究的热点。研究发现, 京尼平苷能够通过提升 PVAT 中 C-X-C 基序趋化因子配体 14 (C-X-C motif chemokine ligand 14, CXCL14) 的表达, 诱导斑块 M ϕ 的 M2 型极化, 从而保护 ApoE^{-/-} 小鼠免受高脂饮食诱导的 As。当体内 CXCL14 被敲除后, 这种保护作用也随之消失^[26]。M1 型 M ϕ 主要依赖糖酵解代谢, 而 M2 型 M ϕ 则主要依赖三羧酸循环及氧化磷酸化。这两种代谢途径的转换与 M ϕ 极化状态密切相关。有研究表明在高血压模型小鼠中, M ϕ 分泌的沉默信息调节因子 3 (silent information regulator 3, SIRT3) 的减少, 在调控 PVAT 炎症中起着关键作用^[27]。这一调控主要依赖于从氧化磷酸化到糖酵解的代谢转变。糖酵解的增加使下游 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体激活, 并导致炎症因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的分泌增加, 从而引起 M ϕ 向 M1 型极化和 PVAT 功能紊乱^[27]。在临床研究中, 研究者发现冠心病患者的 PVAT 中, M1/M2 型 M ϕ 的比例增高, 且与 As 的严重程度呈正相关^[25]。一项针对 82 名患者的最新研究揭示, 冠状动脉粥样硬化斑块附近的 PVAT 中, M1/M2 型 M ϕ 的密度比与动脉阻塞程度的增加、脂质含量的升高以及平滑肌细胞减少有关, 不仅如此, PVAT 中 M1/M2 型 M ϕ 比例还与血栓形成密切

相关^[28]。在冠状动脉旁路移植术患者的冠状动脉 PVAT 与胸主动脉 PVAT 和皮下脂肪组织的比较中发现: 冠状动脉 PVAT 中 CD68⁺ 和 CD11c⁺ M1 型 M ϕ 的分布显著增加, 而 M2/M1 型 M ϕ 的比例较低, 这表明冠状动脉 PVAT 更容易发生炎症及病变^[29]。综上所述, PVAT 中的 M ϕ 极化在 CVD 中发挥重要作用 (图 2)。

2.2 调控血管周围脂肪组织中的脂肪细胞米色化

在生理条件下, 胸主动脉血管周围脂肪组织 (thoracic aorta perivascular adipose tissue, T-PVAT) 展现出类似 BAT 的特性, 腹主动脉血管周围脂肪组织 (abdominal aorta perivascular adipose tissue, A-PVAT) 展现出类似 BeAT 的特性, 而颈动脉、股动脉和肠系膜动脉等小动脉周围的 PVAT 展现出 WAT 的特性^[2]。BAT 通常以产热形式维持机体代谢, 脂肪组织的米色化对 CVD 具有积极影响。有研究发现长期摄入辣椒素可提高 BAT 水平, 有助于维持和改善中年人及正常至超重人群的代谢健康状况^[30]。此外, 腺苷和褪黑素也被证明可以作为 BAT 激活剂使用^[31-32]。有趣的是, 有研究表明在模型小鼠中, 运动可以调节 BAT 的代谢和 WAT 的米色化^[33]。为了验证该结论是否应用于人类, 研究者对 145 名久坐不动的年轻人进行了为期 24 周的监督运动干预。然而, 研究结果并未显示出运动对 BAT 和 WAT 的调控作用^[34]。至于 BAT 的检测方法, 目前被动微波辐射测量法已被证实是可行的, 它具有无创检测活性 BAT 的潜力, 且无需注射放射性示踪剂^[35]。

为了探究 PVAT 的米色化是否与传统 BAT 有相似的生理功能, 研究发现 BeAT 能够通过调节 M ϕ 炎症反应来减轻血管损伤, 并表明神经调节蛋白 4 (neuregulin 4, NRG4) 可能是治疗血管损伤的一个新靶点。此外, 在急性主动脉夹层患者的 PVAT 中, 检测到 BeAT 标志基因解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 的表达显著增加, 这暗示 BeAT 分泌的 NRG4 可能对人主动脉具有抗急性主动脉夹层的保护作用^[3]。后续的研究也发现骨形态发生蛋白 4 (bone morphogenetic protein-4, BMP-4) 在人体不同脂肪组织中均有表达, 尤其在 PVAT 中表达最为丰富。通过对米色化相关基因的 mRNA 水平检测发现 BMP-4 的表达与米色化呈正相关, 与 WAT 无显著相关性。在动物实验中发现, BMP-4 可以促使 PVAT 中的白色脂肪细胞转化为米色脂肪细胞, 并且能够预防 ApoE^{-/-} 小鼠 As 的发生。有趣的是, 在 22 °C 环境下饲养的小鼠, 其 BMP-4 mRNA 的水平高

于在 30 ℃ 环境下饲养的小鼠^[36]。以上研究证明了米色化的 PVAT 与 BAT 具有相似的生理功能。目前,研究的焦点主要集中在寻找能够激活 PVAT 的

活性因子,诱导其米色化,最终达到从血管外膜途径改善 CVD 的目的(图 2)。

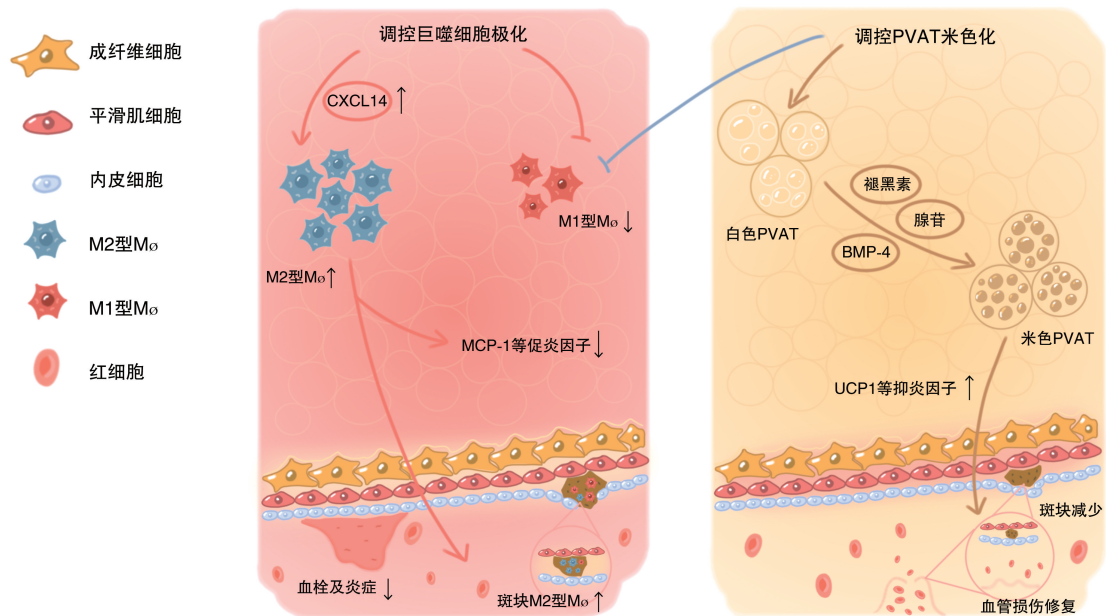


图 2. PVAT 通过介导 M0 极化及脂肪细胞米色化防治 CVD

Figure 2. PVAT prevents CVD by mediating M0 polarization and adipocyte browning

3 血管周围脂肪组织参与调控心血管疾病的 有效干预靶点

目前药效学研究发现中药复方半夏白术天麻汤可减轻 PVAT 炎症,增强 As 斑块的稳定性^[37];磷补充剂也被发现能够缓解由 PVAT 引起的炎症诱导的 CVD^[38]。类似的药物不胜枚举,许多已被证实是通过 AMPK 介导的信号通路来改善 CVD 的^[39-40]。

AMPK 上游激酶对 α 亚基 Thr172 的磷酸化会导致 AMPK 的经典激活^[41]。二甲双胍作为一种典型的 AMPK 激动剂,已被证实能够防止 As 模型小鼠的动脉斑块形成^[42]。此外,AMPK 可能对 PVAT 介导的 CVD 具有治疗潜力。研究表明,PVAT 的米色化及其相关基因在预防 CVD 中具有重要作用。在 AMPK α 1 基因敲除的模型小鼠中,在高脂饮食条件下,PVAT 的抗收缩作用降低,这与 AMPK 活性降低以及 T-PVAT 中 ADPN 分泌减少有关^[43]。同时,研究也表明毛蕊异黄酮可以通过 ADPN/AMPK/eNOS 信号通路恢复 PVAT 功能^[44];而利拉鲁肽则可以通过环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)非依赖性蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)/AMPK 信号通路纠正血管功能障碍,并能通

过 AMPK/eNOS 信号通路诱导米色化相关基因的表达^[45]。以上研究表明,AMPK 能够诱导 PVAT 米色化改善能量代谢,对 CVD 的治疗有一定的研究价值。

除 AMPK 外,Runx 相关转录因子 1 (Runx-related transcription factor 1, RUNX1) 在心脏重构和肺动脉高压等 CVD 中起重要作用。研究发现,在主动脉夹层模型小鼠和患者中,PVAT 中 RUNX1 的表达增加,并可通过 RUNX1/核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路来调控炎症反应及主动脉夹层的形成^[46]。这表明,抑制 PVAT 中 RUNX1 的表达可能是治疗 CVD 的一个有效靶点。此外,Ras 相关蛋白 Rab-27a (Ras-related protein Rab-27a, RAB27A) 在体内表达广泛,负责协调细胞内分选和货物蛋白的运输。研究者们从接受冠状动脉旁路移植术的严重 CVD 患者身上收集的升主动脉 PVAT 的功能评估中发现,通过在常驻脂肪祖细胞 PVAT 中使用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 敲低 RAB27A,可以导致脂质积累显著减少,成脂分化标志物的表达降低,这表明 RAB27A 可能是调节 CVD 的潜在靶点^[47]。内皮素 1 (endothelin-1, ET-1) 具有促氧化作用,常被认为是血管的负调控因子。有研究指出,脂肪细胞中 ET-1 水平的升高和内皮素受体

的激活会导致核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的核易位减少,进而诱发 PVAT 功能障碍。因此,降低脂肪细胞中 ET-1 的水平可能是维持 PVAT 稳态并改善 CVD 的有效措施^[48]。

4 总 结

综上所述,传统的 CVD 干预策略主要集中在血管内膜层面,通过评估内皮功能等指标来验证干预措施的有效性。本文则从血管外膜层面出发,探寻 PVAT 和 CVD 之间的潜在联系。首先,我们通过脂质代谢与 CVD 建立联系,随后重点分析 PVAT 是如何影响 CVD 的。研究发现,PVAT 在正常生理条件下,可调节代谢、抵抗炎症;而在病理条件下,它可能导致代谢紊乱和促进炎症因子分泌,从而起到“双刃剑”的作用。因此,如何有效调节 PVAT 反应成为一个关键的突破口。研究已经证实,PVAT 的米色化能够改善动脉粥样硬化性 CVD。目前,科研人员正集中精力寻找可促进 PVAT 米色化的药物或化学分子,并致力于建立这些药物或分子调控 PVAT 影响 CVD 的作用通路,以期发现干预的靶点。然而,目前对于 PVAT 如何发挥抗 CVD 的机制研究还不够充分,例如,我们虽知道 AMPK 可正向调控 PVAT,但确切的分子机制仍存在许多未解之谜。

值得注意的是,目前有研究致力于探究 PVAT 的起源,发现产热脂肪组织和 WAT 的起源并不相同^[49]。是否可以从更早期阶段干预 PVAT 的祖细胞,以预防 CVD,也是值得深思和进一步研究的问题。未来应用组学技术对这些机制进行深入研究,将是寻找针对 CVD 的 PVAT 干预靶点的有效途径。

[参考文献]

- [1] VADUGANATHAN M, MENSAH G A, TURCO J V, et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(25): 2361-2371.
- [2] CHENG C K, DING H, JIANG M, et al. Perivascular adipose tissue: fine-tuner of vascular redox status and inflammation[J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102683.
- [3] ADACHI Y, UEDA K, NOMURA S, et al. Being of perivascular adipose tissue regulates its inflammation and vascular remodeling[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5117.
- [4] HUANG Y, ZHANG K, ZHANG L, et al. Dosage of dual-protein nutrition differentially impacts the formation of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. *Nutrients*, 2022, 14(4): 855.
- [5] STEINBERG G R, HARDIE D G. New insights into activation and function of the AMPK[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(4): 255-272.
- [6] 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.
- [7] MAZITOVA A M, MÁRQUEZ-SÁNCHEZ A C, KOLTSOVA E K. Fat and inflammation: adipocyte-myeloid cell crosstalk in atherosclerosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1238664.
- [8] SAXTON S N, CLARK B J, WITHERS S B, et al. Mechanistic links between obesity, diabetes, and blood pressure: role of perivascular adipose tissue[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1701-1763.
- [9] 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.
- [10] KONANIAH E S, KUHEL D G, BASFORD J E, et al. Deficiency of LRP1 in mature adipocytes promotes diet-induced inflammation and atherosclerosis-brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(6): 1046-1049.
- [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] AWATA W M C, GONZAGA N A, BORGES V F, et al. Perivascular adipose tissue contributes to lethal sepsis-induced vasoplegia in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 863: 172706.
- [13] SAKAUE T, SUZUKI J, HAMAGUCHI M, et al. Perivascular adipose tissue angiotensin II type 1 receptor promotes vascular inflammation and aneurysm formation[J]. *Hypertension*, 2017, 70(4): 780-789.
- [14] BALTIERI N, GUIZONI D M, VICTORIO J A, et al. Protective role of perivascular adipose tissue in endothelial dysfunction and insulin-induced vasodilatation of hypercholesterolemic LDL receptor-deficient mice[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 229.
- [15] FU M, SHU S, PENG Z, et al. Single-cell RNA sequencing of coronary perivascular adipose tissue from end-stage heart failure patients identifies SPP1(+) macrophage subpopulation as a target for alleviating fibrosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(11): 2143-2164.
- [16] ANTONIADES C, TOUSOULIS D, VAVLUKIS M, et al. Perivascular adipose tissue as a source of therapeutic targets and clinical biomarkers[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(38): 3827-3844.
- [17] LIN A, NERLEKAR N, YUVARAJ J, et al. Pericoronary adipose tissue computed tomography attenuation distinguishes different stages of coronary artery disease: a cross-sectional study[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(3): 298-306.
- [18] VICTORIO J A, DAVEL A P. Perivascular adipose tissue oxidative stress on the pathophysiology of cardiometabolic diseases [J]. *Curr Hypertens Rev*, 2020, 16(3): 192-200.
- [19] REN L, WANG L, YOU T, et al. Perivascular adipose tissue modulates carotid plaque formation induced by disturbed flow in mice[J]. *J Vasc Surg*, 2019, 70(3): 927-936.
- [20] 殷程桦, 袁佳栋, 葛卓望, 等. 血管周围脂肪组织在动脉粥样硬化炎症发展中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(8): 719-724.

- YIN C Y, YUAN J L, GE Z W, et al. Roles of perivascular adipose tissue in inflammation during the development of atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(8): 719-724.
- [21] NOSALSKI R, GUZIK T J. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(20): 3496-3513.
- [22] SAXTON S N, HEAGERTY A M, WITHERS S B. Perivascular adipose tissue: an immune cell metropolis[J]. *Exp Physiol*, 2020, 105(9): 1440-1443.
- [23] AZUL L, LEANDRO A, BOROUMAND P, et al. Increased inflammation, oxidative stress and a reduction in antioxidant defense enzymes in perivascular adipose tissue contribute to vascular dysfunction in type 2 diabetes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 146: 264-274.
- [24] LIDDIARD K, TAYLOR P R. Understanding local macrophage phenotypes in disease: shape-shifting macrophages[J]. *Nat Med*, 2015, 21(2): 119-120.
- [25] FARIAS-ITAO D S, PASQUALUCCI C A, NISHIZAWA A, et al. B lymphocytes and macrophages in the perivascular adipose tissue are associated with coronary atherosclerosis: an autopsy study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(24): e013793.
- [26] HE P, WANG H, CHENG S, et al. Geniposide ameliorates atherosclerosis by regulating macrophage polarization via perivascular adipocyte-derived CXCL14[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 314: 116532.
- [27] SHI H, KIM H W, WEINTRAUB N L. Macrophage immunometabolism in perivascular adipose tissue[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(2): 731-733.
- [28] FARIAS-ITAO D S, PASQUALUCCI C A, DE ANDRADE R A, et al. Macrophage polarization in the perivascular fat was associated with coronary atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(6): e023274.
- [29] NUMAGUCHI R, FURUHASHI M, MATSUMOTO M, et al. Differential phenotypes in perivascular adipose tissue surrounding the internal thoracic artery and diseased coronary artery[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(2): e011147.
- [30] FUSE S, ENDO T, TANAKA R, et al. Effects of capsinoid intake on brown adipose tissue vascular density and resting energy expenditure in healthy, middle-aged adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2676.
- [31] HALPERN B, MANCINI M C, BUENO C, et al. Melatonin increases brown adipose tissue volume and activity in patients with melatonin deficiency: a proof-of-concept study[J]. *Diabetes*, 2019, 68(5): 947-952.
- [32] LAHESMAA M, OIKONEN V, HELIN S, et al. Regulation of human brown adipose tissue by adenosine and A2A receptors-studies with [^{15}O] H_2O and [^{11}C] TMSX PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(3): 743-750.
- [33] LEHNIG A C, DEWAL R S, BAER L A, et al. Exercise training induces depot-specific adaptations to white and brown adipose tissue[J]. *iScience*, 2019, 11: 425-439.
- [34] MARTINEZ-TELLEZ B, SANCHEZ-DELGADO G, ACOSTA F M, et al. No evidence of brown adipose tissue activation after 24 weeks of supervised exercise training in young sedentary adults in the ACTIBATE randomized controlled trial[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5259.
- [35] CRANDALL J P, O J H, GAJWANI P, et al. Measurement of brown adipose tissue activity using microwave radiometry and ^{18}F -FDG PET/CT[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(8): 1243-1248.
- [36] 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.
- [37] CHEN J, WANG L, WANG Y, et al. Effects of banxia baizhu tianma decoction in alleviating atherosclerosis based on the regulation of perivascular adipose[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 322: 117575.
- [38] DWAIB H S, AJOUZ G, ALZAIM I, et al. Phosphorus supplementation mitigates perivascular adipose inflammation-induced cardiovascular consequences in early metabolic impairment[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(24): e023227.
- [39] 李挺, 王德奖, 徐颖怡, 等. 二甲双胍通过激活 AMPK/STAT3 通路调控巨噬细胞分化抑制小鼠动脉粥样硬化形成[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(4): 287-294.
- LI T, WANG D J, XU Y Y, et al. Metformin regulates macrophage differentiation and inhibits formation of atherosclerosis by activating AMPK/STAT3 pathway in mice[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(4): 287-294.
- [40] ZHANG Y, ZENG M, ZHANG X, et al. Tiaogan dao Zhuo formula attenuates atherosclerosis via activating AMPK-PPAR γ -LXR α pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324: 117814.
- [41] TREFTS E, SHAW R J. AMPK: restoring metabolic homeostasis over space and time[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(18): 3677-3690.
- [42] PULIPAKA S, SINGURU G, SAHOO S, et al. Therapeutic efficacies of mitochondria-targeted esculetin and metformin in the improvement of age-associated atherosclerosis via regulating AMPK activation[J]. *GeroScience*, 2024, 46(2): 2391-2408.
- [43] ALMABROUK T A M, WHITE A D, UGUSMAN A B, et al. High fat diet attenuates the anticontractile activity of aortic PVAT via a mechanism involving AMPK and reduced adiponectin secretion[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 51.
- [44] HAN F, LI K, PAN R, et al. Calycosin directly improves perivascular adipose tissue dysfunction by upregulating the adiponectin/AMPK/eNOS pathway in obese mice[J]. *Food Funct*, 2018, 9(4): 2409-2415.
- [45] HAN F, HOU N, LIU Y, et al. Liraglutide improves vascular dysfunction by regulating a cAMP-independent PKA-AMPK pathway in perivascular adipose tissue in obese mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109537.
- [46] WANG A, DONG S, LIU B, et al. The role of RUNX1/NF- κB in regulating PVAT inflammation in aortic dissection[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 9960.
- [47] BOUCHER J M, ROBICH M, SCOTT S S, et al. RAB27A regulates human perivascular adipose progenitor cell differentiation[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32(5): 519-530.
- [48] LIMA A F R, RODRIGUES D, MACHADO M R, et al. Endothelin-1 down-regulates nuclear factor erythroid 2-related factor-2 and contributes to perivascular adipose tissue dysfunction in obesity[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2024, 138(17): 1071-1087.
- [49] 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.

(此文编辑 王颖)