

本文引用: 殷琨, 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. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.08.012.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-08-0719-06

· 文献综述 ·

血管周围脂肪组织在动脉粥样硬化炎症发展中的作用

殷琨, 袁佳栋, 葛卓望, 张亚臣

(上海交通大学医学院附属新华医院心血管内科, 上海市 200082)

[关键词] 血管周围脂肪组织; 动脉粥样硬化; 炎症因子; 炎症细胞; 血管炎症

[摘要] 动脉粥样硬化被认为是一个多细胞、多因子参与的慢性炎症性疾病, 血管外层在其中发挥了重要作用。血管周围脂肪组织在肥胖、炎症等病理状态下, 会通过脂肪细胞表型转化进而释放脂肪因子及炎症因子并调节各类炎症细胞, “从外向内”调控血管的免疫反应, 进一步调控动脉粥样硬化。对血管周围脂肪组织进行干预可能是防治动脉粥样硬化的新策略。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Roles of perivascular adipose tissue in inflammation during the development of atherosclerosis

YIN Chengye, YUAN Jiali, GE Zhuowang, ZHANG Yachen

(Department of Cardiovascular Medicine, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200082, China)

[KEY WORDS] perivascular adipose tissue; atherosclerosis; inflammatory factor; inflammatory cell; vascular inflammation

[ABSTRACT] Atherosclerosis is considered as a chronic inflammatory disease that involves multiple cell types and factors. The outside layer of the vessels plays a vital role during pathological development. Under pathological conditions such as obesity and inflammation, perivascular adipose tissue (PVAT) will release adipokines and inflammatory factors through adipocyte phenotype transformation and regulate various inflammatory cells. PVAT regulates the immune response of blood vessels in an “outside-inside” manner and further regulates atherosclerosis. Intervention of PVAT may be a new strategy for prevention and treatment of atherosclerosis.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性炎症血管病。一般认为 As 起始于内皮功能损伤和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)堆积,引起血管全层炎症浸润,最终形成斑块。许多危险因素会促进 As 的进展,其中高血脂、高脂饮食和肥胖与 As 存在显著相关^[1]。

血管周围脂肪组织(perivascular adipose tissue, PVAT)是在血管外膜周围包裹的一层脂肪组织,除了储能和支撑作用外,还是一个重要的内分泌器官。PVAT 通过自分泌、旁分泌、外泌体等方式释放脂肪因子,影响近端或远端血管的病理生理过

程^[2-3]。PVAT 与血管外膜间不存在其他物理阻隔,紧密相连,没有清晰的解剖学界限,且有垂直于血管方向的血管滋养管,放射状排布在血管壁上,连接血管内膜和外膜。与其他部位的脂肪组织相比, PVAT 抗炎基因的表达更多,而促炎基因表达较少^[4],且有成簇的炎症细胞包绕在外膜的边界外,提示 PVAT 对血管炎症起重要调节作用。

本文总结 As 病理发展过程以及 PVAT 的病理生理作用,阐述 PVAT 影响 As 炎症发生与发展的分子机制。

[收稿日期] 2021-03-12

[修回日期] 2021-10-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82070249)

[作者简介] 殷琨, 博士研究生, 研究方向为心血管疾病的分子机制, E-mail: ycy_luna115@hotmail.com。通信作者张亚臣, 主任医师, 博士, 研究方向为动脉粥样硬化发生机制及防治研究, E-mail: zhangyachen1965@163.com。

1 As 病理发展的“从外向内”理论

在传统的 As 发展理论中,As 被认为是一种“从内向外”发展的炎性疾病,起始于内皮功能障碍,导致内皮通透性增高。循环内的 LDL 进入血管内膜并转化为氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),引起炎症细胞迁移进入内膜,造成局部炎症。炎症因子与炎症细胞共同参与,引发炎症的级联反应,使炎症蔓延到局部血管全层,甚至涉及 PVAT。

随着对 As 和 PVAT 更深入的研究,越来越多的证据提示 As 可能是“从外向内”发展的。从 PVAT 的组织特点来看,血管外膜和 PVAT 是血管壁内炎症细胞聚集最多的地方。在高脂的诱导下,PVAT 在血管外膜边缘会形成巨噬细胞和 T 细胞的细胞团簇,提示被募集的炎症细胞也许会向内参与血管炎症的发展^[5]。有研究分析了 30 例人冠状动脉的尸检病理,发现冠状动脉外 PVAT 和血管滋养管储存了大量 LDL 和 ox-LDL^[6]。血管的机械损伤也可以引起血管外膜的炎症发生。在人和小鼠的 As 模型中,血管外膜炎症细胞的聚集和增殖早于内膜功能的障碍,提示病变从外膜向内蔓延的可能性^[7]。在病理组织层面,也观察到外膜增厚在内膜增生和内皮损伤前发生^[8]。血管滋养管增生通常被认为起源于内皮功能障碍。当 As 发生时,血管内膜增生会引起细胞缺氧,诱导血管滋养管增殖以为内膜供氧。但是也有研究显示外膜增厚和血管滋养管的增殖显著早于内膜增生^[9],可能提示相比于为内膜供氧,血管滋养管更多是作为“管道”,从血管外层向内层传输炎症细胞和相关细胞因子,引起内膜的 As 病理变化。无论是用炎性 PVAT 移植,还是用外膜破坏来干预正常血管,血管内膜都观察到了内皮损伤和内膜增生,证明血管外层的炎症可以导致内膜破坏^[10-11]。上述研究为 As“从外向内”的理论提供了证据,即 As 可能起源于 PVAT 和血管外膜的炎症,通过血管滋养管将 ox-LDL、炎症细胞和促炎因子输送到内膜,引起内皮 As 病变。

值得注意的是,“从外向内”理论并未推翻 As “从内向外”病理发展的理论,更多的是作为一种补充学说。

2 生理状态下血管周围脂肪组织对血管炎症的影响

健康状态下的 PVAT 除了作为血管的支撑组织

外,还能抑制血管炎症,同时起到扩张血管的作用。PVAT 里有丰富的免疫细胞,其中 B 淋巴细胞对抑制局部炎症起重要作用。生理情况下,PVAT 中大部分的 B 淋巴细胞都是对血管具有保护作用的 B1 细胞,这种细胞会分泌 M 型免疫球蛋白(immunoglobulin type M, IgM),抑制炎症因子的释放和泡沫细胞的形成^[12-13]。

PVAT 中的脂肪细胞除了供能和支撑作用外,还具有强大的分泌功能。其中,脂肪细胞分泌的脂肪因子也具有抑制炎症和抗血管收缩的作用。脂联素由 PVAT 内的脂肪细胞产生和分泌,是一种重要的血管保护物质,通过旁分泌影响血管的其他细胞功能,可以通过抑制中层平滑肌的收缩,起到扩张血管的作用^[14]。脂肪细胞分泌的网膜素、分泌型卷曲相关蛋白 5(secreted frizzled related protein 5, SFRP5)和低密度脂蛋白相关蛋白 1 在生理状态下也能抑制炎症细胞的聚集和免疫炎症反应^[15-17]。

PVAT 还能分泌多种炎症因子。在生理状态下,PVAT 中的巨噬细胞分泌的白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)在所有分泌的炎症因子中占主导地位,具有抗炎作用,其在健康血管中的分泌量远高于肥胖和 As 状态^[18]。

3 病理状态下血管周围脂肪组织对血管炎症的影响

在肥胖、炎症等病理状态下,PVAT 会出现功能失调,引起内皮功能障碍、抗收缩失调和促进细胞氧化应激反应、炎性介质释放、炎症细胞招募等,加剧 As 的发生发展。PVAT 的功能失调主要表现为脂肪细胞的表型转化。

脂肪细胞可以分为棕色、白色和米色脂肪细胞。棕色脂肪细胞内线粒体较多,主要作用是储藏热量,同时可以减少循环内的脂肪酸和胆固醇,延缓 As 进程^[19]。白色脂肪细胞内线粒体少、脂滴大,具有良好的分泌和促炎功能;以白色脂肪细胞为主的 PVAT 可促进血管局部 As 的形成^[14]。米色脂肪细胞的形态和功能介于两者之间。白色脂肪与棕色脂肪可以在不同条件下进行表型相互转化,这对于 PVAT 中的脂肪细胞调节血管环境至关重要。肥胖和 PVAT 炎症都可以促使 PVAT 中的脂肪细胞出现棕色脂肪白色化的现象,增加细胞促炎基因的表达,进而加速巨噬细胞集中在病变区域,调节 As 初期的发展^[4,7]。虽然也有一些研究发现,肥胖与 As

中后期发展并不存在显著相关^[20],但是当运动增加及体质量减轻时,肥胖引起的 PVAT 脂肪细胞的表型转化可以被逆转,促炎作用被抑制,以降低心血管事件的风险^[21]。除了肥胖以外,一些其他 As 的危险因素也能影响 PVAT,比如在高血压模型中, PVAT 的血管紧张素 II 和血管紧张素 II 受体 1 表达增加,可以促进炎症细胞的原位浸润和促炎因子的表达,从而继发血管全层的炎症和内皮功能障碍^[22]。糖尿病患者发生 As 的颈动脉 PVAT 会表达更多炎症相关因子。而一些糖尿病治疗药物,如吡格列酮和恩格列净,可以在治疗糖尿病的同时抑制 PVAT 的炎症发展,缓解 As 斑块的生成^[23-24]。衰老也是一个和 As 相关的危险因素。衰老的 PVAT 会

产生更多的超氧化物,引起局部氧化应激反应,从而引起血管硬化、收缩功能障碍、棕色脂肪组织活动障碍等多种血管问题,促进 As 的发展^[25-26]。

PVAT 分布不同会影响其对所在血管的作用。在人的 PVAT 中,白色脂肪细胞在颈动脉、冠状动脉、肠系膜动脉和股动脉的 PVAT 中占比较大^[27],而这些都是 As 斑块高发的血管区域^[28]。有研究发现,人胸内动脉的 PVAT 和皮下脂肪组织的成分接近,有更多棕色脂肪用于抵御寒冷,而人冠状动脉的 PVAT 则呈现不一样的表型,这与冠状动脉的 As 易感性相关^[29]。

PVAT 对 As 炎症的影响见图 1。

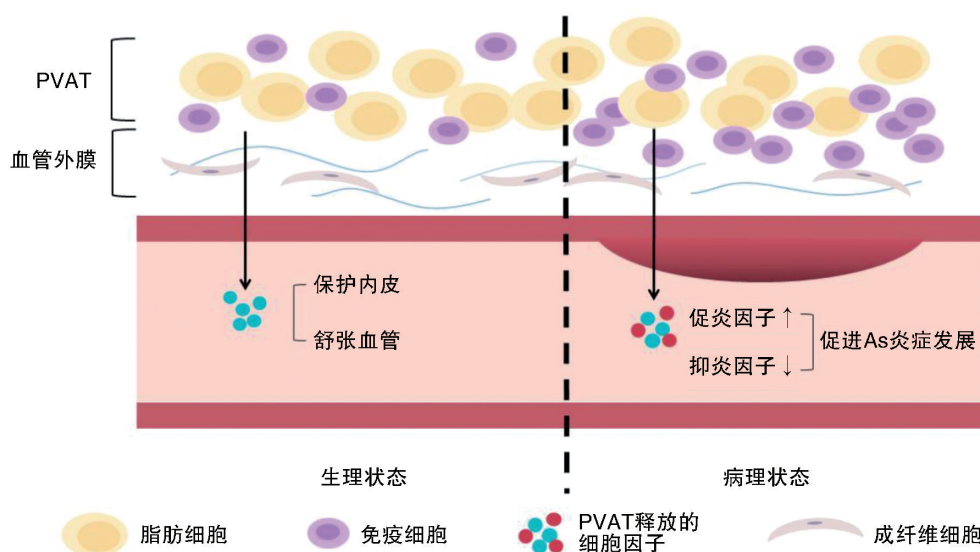


图 1. PVAT 在生理和病理状态下对 As 炎症的作用机制

Figure 1. Mechanism of PVAT on As inflammation under physiological and pathological states

3.1 细胞因子调节 As 炎症的分子机制

PVAT 作为分泌器官,可以分泌游离脂肪酸、脂肪因子、炎症因子等细胞因子,调节血管的生理病理活动。在病理情况下,这些细胞因子的分泌和释放也会相应发生改变,对 As 的免疫应答过程起重要的调节作用。比如在肥胖状态下,PVAT 游离脂肪酸的释放会增加,通过旁分泌影响血管内膜和中膜的功能,导致内皮功能障碍和平滑肌促炎因子释放增加^[30-31]。增多的游离脂肪酸通过增加巨噬细胞表面 ox-LDL 受体的表达,促进巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取,增加炎性介质的分泌。

3.1.1 脂肪因子 PVAT 释放的脂肪因子中,有一部分具有抗血管炎症的作用。在病理情况下,这些具有抗炎作用的脂肪因子释放量显著减少,从而

加剧 As 的发展。脂联素是一种较早发现的具有抗炎功能的脂肪因子,它可以作用于血管内其他细胞,特别是内皮细胞,以降低细胞黏附因子的表达,从而抑制单核细胞黏附血管壁^[32];也可以通过抑制巨噬细胞的核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路促进 IL-10 的分泌,诱导巨噬细胞分化成抗炎的 2 型巨噬细胞^[33]。当 PVAT 出现功能障碍时,脂联素的表达和释放会显著下降,使其无法发挥抗炎作用,加剧 As 的免疫应答反应。在 As 发生时,病灶 PVAT 中 SFRP5 表达的下降则会激活 Wnt 非经典通路,使 PVAT 释放更多促炎因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等,加剧 As 的炎症反应^[15]。临床研究也证

实, SFRP5 与冠状动脉心脏病有显著相关性^[34]。

瘦素是 PVAT 分泌的一种小分子物质, 有促进炎症的作用, 也是一个和 As 炎症显著相关的生物标志物^[34-35]。As 时, 瘦素分泌增加, 激活巨噬细胞; 瘦素通过上调 MCP-1 进而加剧巨噬细胞趋化迁移到瘦素分泌的区域, 增加巨噬细胞促炎因子的表达与释放^[36]。瘦素也可以促进 T 淋巴细胞表达干扰素和 IL-4, 促进 T 淋巴细胞向 Th1 细胞分化, 以促进细胞免疫反应^[37]。

3.1.2 炎症因子 PVAT 在功能障碍时, 组织中的细胞会调控炎症因子的表达量, 如 IL-1、IL-6、TNF- α 、MCP-1、 γ 干扰素等, 不仅可以直接激活免疫应答, 还可以通过抑制抑炎脂肪因子如脂联素, 间接促进炎症的发生。高脂饮食喂养的小鼠模型中, MCP-1 的表达量相比普通饮食小鼠增加了 6 倍。肥大的脂肪细胞能通过 c-Jun 氨基末端激酶和 NF- κ B 途径, 增加 MCP-1 的释放和表达, 从而促进单核细胞向巨噬细胞方向进行表型分化, 促进局部的炎症反应^[38]。此外, MCP-1 还支持内皮细胞的内皮间质转化, 促进血管生成, 提示 MCP-1 可以促进病灶局部的血管滋养管增殖, 加速炎症在血管壁层的蔓延。IL-6 除了激活淋巴细胞免疫应答的功能外, 在 As 血管处还可以激活内皮细胞, 促进单核细胞向血管壁迁移, 加速 As 发展^[39]。

3.2 炎症细胞调节 As 的发生发展

肥胖引起 PVAT 功能障碍时, 促进免疫反应的炎症细胞数量增加, 比如 M1 型巨噬细胞、辅助性 T 细胞 1 型细胞、中性粒细胞、B 淋巴细胞等。As 患者的病理解剖研究也提示 As 与 PVAT 局部巨噬细胞和 B 淋巴细胞的聚集呈正相关^[40]。当 PVAT 处在病理状态时, 功能失调的脂肪细胞可以担当抗原呈递细胞的角色, 促进周围的免疫应答。脂肪细胞表面的主要组织相容性复合体 I 和 II 分别激活 CD4 阳性和 CD8 阳性的 T 淋巴细胞, 促进下游免疫应答反应^[41]。

除上述细胞外, PVAT 中其他炎症细胞在 As 病理发展中亦发挥了作用。PVAT 内的嗜酸性粒细胞会释放 IL-4, 激活巨噬细胞向 M2 型分化, 起到抑制炎症的作用^[42-43]。而 PVAT 内丰富的树突状细胞则会促进 T 淋巴细胞表达促炎因子, 加强炎症反应^[44]。PVAT 中分布的自然杀伤细胞则通过分泌 γ 干扰素影响血管的免疫反应^[45]。

4 结 语

越来越多的研究证实, PVAT 在 As 发展的不同

阶段都产生了影响, 甚至可能作为 As 病变发生的始动因素。PVAT 中多种细胞与细胞因子相互作用, 形成交互网络, 通过脂肪表型转化、分泌炎症因子及募集免疫细胞, 直接或间接影响了 As 中的免疫应答反应。

[参考文献]

- [1] ARNETT D K, KHERA A, BLUMENTHAL R S. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: part 1, lifestyle and behavioral factors [J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(10): 1043-1044.
- [2] ZHAO Q, YANG J, LIU B, et al. Exosomes derived from mangiferin-stimulated perivascular adipose tissue ameliorate endothelial dysfunction [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(6): 4797-4805.
- [3] LI X, BALLANTYNE L L, YU Y, et al. Perivascular adipose tissue-derived extracellular vesicle miR-221-3p mediates vascular remodeling [J]. FASEB J, 2019, 33(11): 12704-12722.
- [4] CHATTERJEE T K, STOLL L L, DENNING G M, et al. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding [J]. Circ Res, 2009, 104(4): 541-549.
- [5] TABAS I, WILLIAMS K J, BOREN J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications [J]. Circulation, 2007, 116(16): 1832-1844.
- [6] UCHIDA Y, UCHIDA Y, SHIMOYAMA E, et al. Human pericoronary adipose tissue as storage and possible supply site for oxidized low-density lipoprotein and high-density lipoprotein in coronary artery [J]. J Cardiol, 2017, 69(1): 236-244.
- [7] MOOS M P, JOHN N, GRABNER R, et al. The lamina adventitia is the major site of immune cell accumulation in standard chow-fed apolipoprotein E-deficient mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(11): 2386-2391.
- [8] OGENG'O J, ONGETI K, OBIMBO M, et al. Features of atherosclerosis in the tunica adventitia of coronary and carotid arteries in a black Kenyan population [J]. Anat Res Int, 2014, 2014: 456741.
- [9] HERRMANN J, LERMAN L O, RODRIGUEZ-PORCEL M, et al. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia [J]. Cardiovasc Res, 2001, 51(4): 762-766.
- [10] HORIMATSU T, PATEL A S, PRASAD R, et al. Remote effects of transplanted perivascular adipose tissue on endothelial function and atherosclerosis [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2018, 32(5): 503-510.

- [11] 张薪茹. t-PA 对 ApoE 基因敲除小鼠血管外膜损伤致内膜增生性病变的干预作用[D]. 镇江: 江苏大学, 2017: 1-58.
- ZHANG X R. Interventional effect of t-PA on intimal proliferative lesions induced by vascular adventitia injury in ApoE gene knockout mice[D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2017: 1-58.
- [12] SRIKAKULAPU P, UPADHYE A, ROSENFELD S M, et al. Perivascular adipose tissue harbors atheroprotective IgM-producing B cells[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 719.
- [13] SRIKAKULAPU P, UPADHYE A, DRAGO F, et al. Chemokine receptor-6 promotes B-1 cell trafficking to perivascular adipose tissue, local IgM production and atheroprotection[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 636013.
- [14] NOSALSKI R, GUZIK T J. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(20): 3496-3513.
- [15] OUCHI N, HIGUCHI A, OHASHI K, et al. SFRP5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity[J]. *Science*, 2010, 329(5990): 454-457.
- [16] 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.
- [17] LEANDRO A, QUEIROZ M, AZUL L, et al. Omentin: a novel therapeutic approach for the treatment of endothelial dysfunction in type 2 diabetes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 233-242.
- [18] KUMAR R K, KAISER L M, ROCKWELL C E, et al. Interleukin-10 does not contribute to the anti-contractile nature of PVAT in health[J]. *Vascul Pharmacol*, 2021, 138: 106838.
- [19] HOEKE G, KOIJMAN S, BOON M R, et al. Role of brown fat in lipoprotein metabolism and atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(1): 173-182.
- [20] VIEIRA-POTTER V J, LEE S, BAYLESS D S, et al. Disconnect between adipose tissue inflammation and cardiometabolic dysfunction in Ossabaw pigs[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2015, 23(12): 2421-2429.
- [21] ODERMATT T S, DEDUAL M A, BORSIGOVA M, et al. Adipocyte-specific GP130 signalling mediates exercise-induced weight reduction[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2020, 44(3): 707-714.
- [22] KAWAHITO H, YAMADA H, IRIE D, et al. Periaortic adipose tissue-specific activation of the renin-angiotensin system contributes to atherosclerosis development in uninephrectomized ApoE^{-/-} mice[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(5): H667-H675.
- [23] GANBAATAR B, FUKUDA D, SHINOHARA M, et al. Empagliflozin ameliorates endothelial dysfunction and suppresses atherogenesis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 875: 173040.
- [24] QUESADA I, CEJAS J, GARCIA R, et al. Vascular dysfunction elicited by a cross talk between periaortic adipose tissue and the vascular wall is reversed by pioglitazone[J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(3): e12322.
- [25] FLEENOR B S, ENG J S, SINDLER A L, et al. Superoxide signaling in perivascular adipose tissue promotes age-related artery stiffness[J]. *Aging Cell*, 2014, 13(3): 576-578.
- [26] 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.
- [27] REYNES B, VAN SCHOTHORST E M, KEIJER J, et al. Cold induced depot-specific browning in ferret aortic perivascular adipose tissue[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1171.
- [28] HONOLD S, WILDAUER M, BEYER C, et al. Reciprocal communication of pericoronary adipose tissue and coronary atherogenesis[J]. *Eur J Radiol*, 2021, 136: 109531.
- [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] ARTWOHL M, RODEN M, WALDHAUSL W, et al. Free fatty acids trigger apoptosis and inhibit cell cycle progression in human vascular endothelial cells[J]. *FASEB J*, 2004, 18(1): 146-148.
- [31] 陈晨, 曹野, 覃雅婷, 等. 多不饱和脂肪酸不同构成及配比对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(12): 1018-1024.
- CHEN C, CAO Y, QIN Y T, et al. Effects of different component and ratio of polyunsaturated fatty acids on atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(12): 1018-1024.
- [32] OUCHI N, KIHARA S, FUNAHASHI T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue[J]. *Circulation*, 2003, 107(5): 671-674.
- [33] BARNES M A, CARSON M J, NAIR M G. Non-traditional cytokines: how catecholamines and adipokines influence macrophages in immunity, metabolism and the central nervous system[J]. *Cytokine*, 2015, 72(2): 210-219.
- [34] 李瑶瑶, 董文鹏, 陆华, 等. 血清 Leptin、SFRP5、RBP4 与冠心病的相关性分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(8): 1160-1163.
- LI Y Y, DONG W P, LU H, et al. Correlation analysis

- between serum Leptin, SFRP5 and RBP4 levels and coronary heart disease[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2016, 51(8): 1160-1163.
- [35] 柴三葆, 辛思旭, 袁宁, 等. 瘦素与2型糖尿病患者合并下肢动脉粥样硬化的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(8): 658-661.
- CHAI S B, XIN S X, YUAN N, et al. Correlation between leptin and lower extremity atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(8): 658-661.
- [36] FERNANDEZ-RIEJOS P, NAJIB S, SANTOS-ALVAREZ J, et al. Role of leptin in the activation of immune cells[J]. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010: 568343.
- [37] LORD G M, MATARESE G, HOWARD J K, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression [J]. *Nature*, 1998, 394(6696): 897-901.
- [38] WENSVEEN F M, VALENTIC S, SESTAN M, et al. The "big bang" in obese fat: events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(9): 2446-2456.
- [39] SCHUETT H, OESTREICH R, WAETZIG G H, et al. Transsignaling of interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(2): 281-290.
- [40] 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.
- [41] DENG T, LYON C J, MINZE L J, et al. Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(3): 411-422.
- [42] TERADA K, YAMADA H, KIKAI M, et al. Transplantation of periaortic adipose tissue inhibits atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by evoking TGF-beta 1-mediated anti-inflammatory response in transplanted graft [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(1): 145-151.
- [43] QIN M, WANG L, LI F, et al. Oxidized LDL activated eosinophil polarize macrophage phenotype from M2 to M1 through activation of CD36 scavenger receptor[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263: 82-91.
- [44] QIU T, LI M, TANNER M A, et al. Depletion of dendritic cells in perivascular adipose tissue improves arterial relaxation responses in type 2 diabetic mice[J]. *Metabolism*, 2018, 85: 76-89.
- [45] SUBRAMANIAN S, GOODSPEED L, WANG S, et al. Deficiency of invariant natural killer T cells does not protect against obesity but exacerbates atherosclerosis in LDLR^{-/-} mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 510.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第713页)

- [7] VERLATO R, BOTTO G L, MASSA R, et al. Efficacy of low interatrial septum and right atrial appendage pacing for prevention of permanent atrial fibrillation in patients with sinus node disease: results from the electrophysiology-guided pacing site selection (EPASS) study[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4(6): 844-850.
- [8] LAU C P, TACHAPONG N, WANG C C, et al. Septal pacing for atrial fibrillation suppression evaluation study group: prospective randomized study to assess the efficacy of site and rate of atrial pacing on long-term progression of atrial fibrillation in sick sinus syndrome: septal pacing for atrial fibrillation suppression evaluation (SAFE) study[J]. *Circulation*, 2013, 128: 687-693.
- [9] WANG M, SIU C W, LEE K L, et al. Effects of right low atrial septal vs. right atrial appendage pacing on atrial mechanical function and dyssynchrony in patients with sinus node dysfunction and paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2011, 13(9): 1268-1274.
- [10] HERMIDA J S, KUBALA M, LESCURE F X, et al. Atrial septal pacing to prevent atrial fibrillation in patients with sinus node dysfunction: results of a randomized controlled study[J]. *Am Heart J*, 2004, 148(2): 312-317.
- [11] BAILIN S J, ADLER S, GIUDICI M, et al. Prevention of chronic atrial fibrillation by pacing in the region of Bachmann's bundle: results of a multicenter randomized trial[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001, 12: 912-917.
- [12] DAS A, BANERJEE S, MANDAL S C. A simple method for Bachmann's bundle pacing with indigenous modification of J-stylet[J]. *Indian Heart J*, 2016, 68(5): 678-684.
- [13] 曹鹏, 廉伟, 曹源, 等. 心房结构性重构与阵发性心房颤动的相关性和预测意义[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2020, 28(9): 696-698.
- CAO P, LIAN W, CAO Y, et al. Correlation and predictive significance of atrial structural remodeling and paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Chin J Prev Contr Chron Dis*, 2020, 28(9): 696-698.
- (此文编辑 文玉珊)