

文献综述

血管周围脂肪组织双重调控动脉粥样硬化的研究进展

寇海芯, 常鑫迪, 郭帅杰, 张一凡, 刘萍

上海中医药大学附属龙华医院心病科

摘要: 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是由于血管细胞与炎症因子之间复杂的相互作用形成的。在 AS 发展过程中, 血管外膜炎症因子与血管周围脂肪组织 (perivascular adipose tissue, PVAT) 有着密切联系。PVAT 通过分泌不同因子调控 AS 的发生发展过程, 其包含的棕色脂肪组织可能对 AS 有积极调控作用。因此, 激活 PVAT 使其棕色化可能成为治疗 AS 等心血管疾病的新靶点。目前发现多种中药有效成分及复方可促进脂肪组织棕色化。本文就 PVAT 双重调控 AS 的途径及脂肪组织棕色化研究进展进行综述。

关键词: 动脉粥样硬化; 血管周围脂肪组织; 棕色脂肪组织; 脂肪组织棕色化

通讯作者: 刘萍: liuping0207@126.com

Received: 9 September 2024

Revised: 7 November 2024

Accepted: 20 November 2024

前言

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是冠心病、脑梗死等心脑血管疾病的重要病理基础, 严重危害人类健康。AS 主要是由血管细胞和炎症因子之间复杂的相互作用形成, 包括血管内皮功能障碍、炎性细胞募集、脂质氧化和泡沫细胞形成等。^[1] 目前发现血管周围脂肪组织 (perivascular adipose tissue, PVAT) 与该过程有密切联系。

1. PVAT 概述

PVAT 是一种包裹动脉的脂肪组织, 围绕大动脉的 PVAT 与外膜层相邻, 而小血管和微血管的血管周围脂肪是血管壁本身的组成部分。PVAT 包括脂肪细胞、神经细胞 (自主神经)、免疫细胞和基质血管部分,^[1] 其中脂肪细胞是 PVAT 最主要的细胞成分, 发挥最核心的作用。哺乳动物的脂肪组织按形态和功能分为白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT)、棕色脂肪组织

(brown adipose tissue, BAT) 和米色脂肪组织 (beige adipose tissue, BeAT)。PVAT 是在部位、形态、功能上与以上脂肪组织既有相同点又有差异的一类特殊脂肪组织。从形态上看, PVAT 被认为是 WAT 的一种亚型, 但 PVAT 的脂肪细胞体积较之更小、脂滴积累更少、分化程度更低, 基因表达模式却与 BAT 中的脂肪细胞相似。^[2] PVAT 中同时包含 BAT 和 WAT, 在不同的解剖位置其 BAT/WAT 的分布比率不同。^[3]

PVAT 除了能为血管提供物理支撑和保护, 生理状态下的 PVAT 还能通过释放生物活性分子, 如脂肪因子、抗炎因子、气体分子等对血管系统发挥血管舒张、抗氧化和抗炎作用。PVAT 中的巨噬细胞、T 细胞与嗜酸性粒细胞一起促进 PVAT 对血管壁的抗炎和抗收缩作用。^[4] 但当 PVAT 功能紊乱时, 其分泌的保护性因子和抗炎因子减少, 而许多旁分泌因子如脂肪因子 (瘦素、

脂联素)、血管生成因子、炎症因子(MCP-1、IL-6、TNF- α)等释放增加,直接或间接作用于内皮细胞和血管平滑肌细胞从而促进血管炎症的发生,加重AS病变程度(图1、2,表1)。

2. PVAT 对 AS 的双重调控

2.1 PVAT 对抗 AS 的途径

健康状态下的PVAT通过释放气体分子如NO与H₂S,抗炎脂肪因子如脂联素、网膜素和Apelin等达到抗氧化和抗炎的作用,发挥抗血管收缩和血管保护功能。

2.1.1 气体分子 NO 与 H₂S

PVAT通过分泌气体分子NO和H₂S发挥抗AS的作用。AS与内皮功能密切相关,而NO是保证内皮功能正常的重要分子,并且能够促进脂肪分解,对脂肪组织具有直接抗炎作用。NO由内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)合成,是一种重要的血管扩张剂,具有抑制血管平滑肌增殖、血小板聚集、白细胞黏附和血管炎症等多种抗AS特性。健康个体去除PVAT后NO的生成减少,肥胖患者中可以观察到功能失调的PVAT中NO分泌减少,^[5]均提示PVAT参与了血管NO的生成。PVAT还能通过降低细胞间黏附分子(intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1)表达,增加eNOS表达,促进糖尿病大鼠血管内皮损伤后的快速修复,促进血管重构。^[6]

H₂S具有强大的抗炎和抗氧化的功能,可以通过激活ATP调节的钾通道诱导血管舒张,还能降低内皮细胞黏附分子的诱导,改善内皮功能,发挥抗AS作用。^[7] H₂S供体后的ApoE^{-/-}小鼠的AS斑块面积减少,巨噬细胞浸润、主动脉炎症和血脂状态均有所改善。^[8] H₂S还可以通过半胱氨酸S-硫酸清除自由基,抑制氧化应激发挥作用,从而抑制AS。^[9]

2.1.2 脂联素

脂联素(adiponectin)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。具体作用如下:(1)脂联素通过抑制NF- κ B信号传导和内皮粘附分子表达达到抗炎作用;(2)通过AMPK

相关信号通路抑制血管平滑肌细胞增殖和增加AMPK介导的eNOS磷酸化,刺激血管内皮细胞产生NO,改善人血管中的NO生物利用度,^[2]起到扩张血管的作用。此外,脂联素还可减少缺血再灌注损伤和急性心肌梗死后的病理性心肌重塑。^[10]

2.1.3 Apelin

Apelin是一种脂肪因子,广泛表达于内皮细胞、心肌细胞。Apelin在人体AS中水平升高,在急性心肌梗死患者血浆中减少。因其可通过促进NO产生来阻断与血管紧张素II相关的病理过程,具有离体血管舒张和抗氧化特性,在动物体内模型中具有抗AS作用。然而也有研究发现apelin通过调节细胞周期蛋白D1促进血管平滑肌细胞增殖进而加重AS,并且apelin受体敲低的高脂小鼠的平滑肌细胞病变和AS病变水平显著下降。AS是一个复杂的病理过程,因此apelin在不同条件下对AS的发生发展具有不同作用,需要进一步研究。

2.1.4 其他因子

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。^[11] IL-10、网膜素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。^[12-14] MitoNEET是一种与PVAT的产热、代谢能力等生理功能密切相关的线粒体外膜蛋白,能够增强PVAT功能并减轻局部炎症,抑制AS形成。^[15] 还有研究发现PVAT中的BAs分泌的神经调节蛋白4(neuregulin 4, Nrg 4)可以选择性地抑制典型活化的巨噬细胞的生长,并将巨噬细胞表型转变为替代活化状态,从而产生抗炎作用。^[16]

2.2 PVAT 促进 AS 的途径

病理状态下(肥胖、炎症等)的PVAT会出现功能紊乱,引起内皮功能障碍、促进细胞氧化应激反应、释放炎症介质等,促进AS的发生发展。

2.2.1 内脂素

内脂素(visfatin)是脂肪组织分泌的脂肪

因子,在肥胖患者的体循环和局部 PVAT 中增加,^[17] 在 PVAT 的培养基中也能检测到内脂素。内脂素通过多种途径参与促 AS 发生发展:(1)内脂素通过上调肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、ICAM-1、血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等炎症介质的表达促进单核细胞在血管内皮黏附,促进炎症反应。^[18] (2)内脂素在细胞内使巨噬细胞向具有促炎作用的 M1 型转化。^[19] (3)在 AS 斑块表达的内脂素还能激活转录因子(transcription factor, NF)- κ B 通路释放 IL-6、IL-8、TNF- α 等促炎细胞因子,持续增强 AS 的炎症反应。(4)内脂素能上调 AS 斑块局部巨噬细胞中血小板反应蛋白解整合素金属肽酶-4 的表达,加重 AS 斑块的易损性。^[20] (5)内脂素通过激活缺氧诱导因子依赖性通路诱导内皮细胞产生结缔组织生长因子,从而促进血管重构。^[21] (6)内脂素通过激活 toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 促进内膜平滑肌细胞异常增生。^[22] 综上内脂素能通过参与炎性反应、破坏内皮细胞功能、促进平滑肌细胞增殖等加剧 AS 病变。

2.2.2 瘦素

瘦素(leptin)是由肥胖基因编码的肽类激素,主要由脂肪细胞合成分泌。PVAT分泌的瘦素以旁分泌方式诱导血管平滑肌细胞增殖或内皮功能障碍。瘦素能促进免疫细胞如 CD4 T 细胞中促炎细胞因子的产生以及单核细胞的募集,促使其分化成巨噬细胞后吞噬氧化型低密度脂蛋白形成泡沫细胞,^[23] 进而引发 AS。人外周血 B 细胞中的瘦素信号还能转导激活 JAK2/STAT3 和 p38 MAPK/ERK1/2 通路增加 IL-6、TNF- α 和 TLR4 等炎症因子的表达。

2.2.3 其他促炎因子

抵抗素、IL-6、干扰素- γ 、TNF- α 等其他促炎因子主要通过参与炎性反应促进 AS。抵抗素(resistin)由人类 AS 斑块中的巨噬细胞分泌,能够减少 NO 产生,抑制过氧化氢酶活性和刺激活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,还能损害胰岛素刺激的葡萄糖摄取功能。PVAT分泌的 IL-6 通过诱导内皮细胞和平滑肌细胞的氧化应激促炎;^[24] 干扰素- γ 能够收缩血管,并且损害内皮依赖性舒张氧化应激促进炎症;^[14] TNF- α 通过诱导其它炎症因子的分泌和产生 ROS 促炎,还能增加内皮素-1 和血管紧张素水平收缩血管。

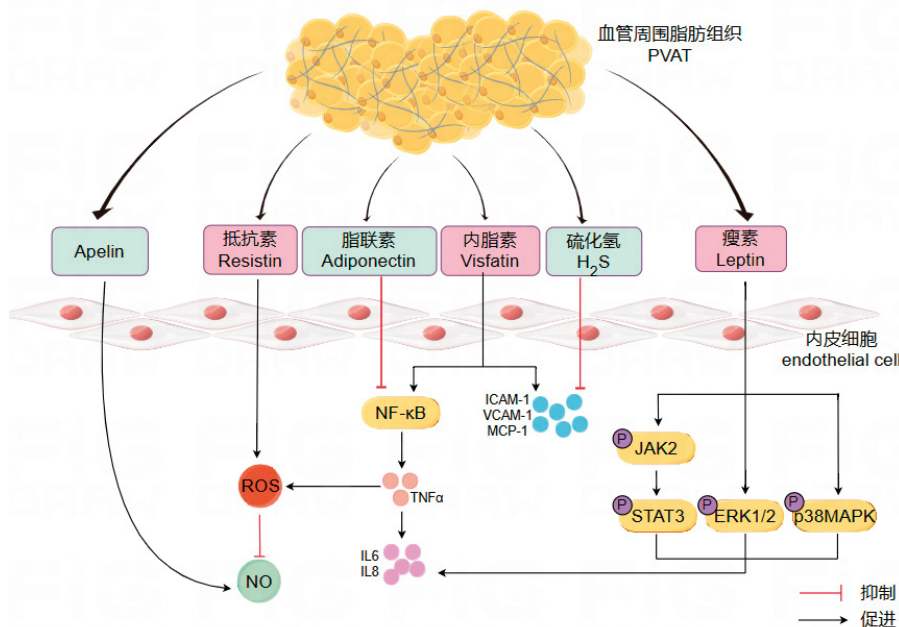


图 1 PVAT 分泌因子影响内皮细胞的作用机制简图

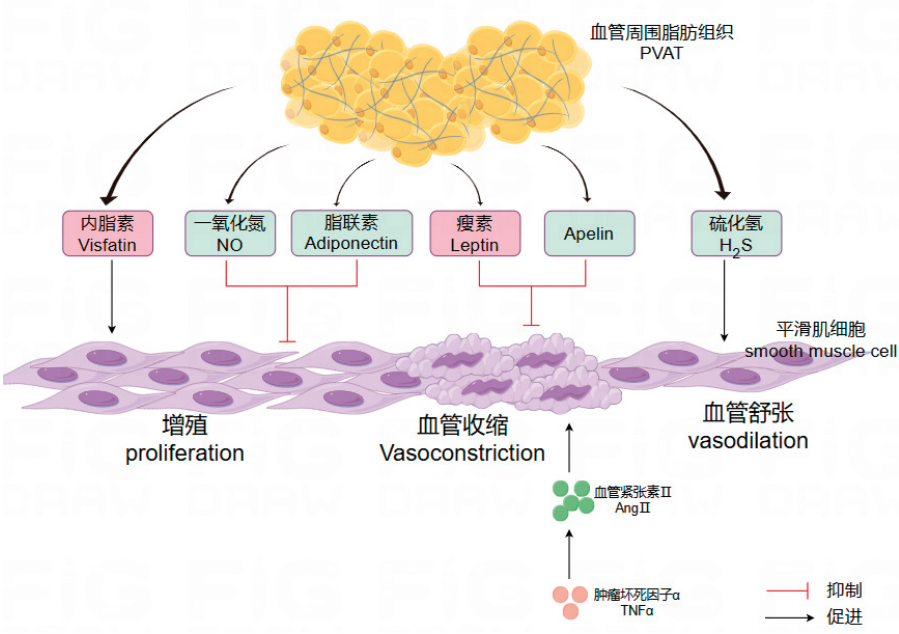


图 2 PVAT 分泌因子影响平滑肌细胞的作用机制简图

表 1 PVAT 因子双重调控 AS 的途径

作用	分泌因子名称	机制
对抗 AS 促进	NO	抗炎；抑制血管平滑肌增殖；促进血管重构
	H ₂ S	抗炎；抗氧化
	脂联素	抗炎；抑制血管平滑肌增殖；促进 NO 产生
	Apelin	促进 NO 产生；抗氧化
	B 细胞	分泌 IgM 抑制炎症因子的释放和泡沫细胞的形成
	IL-10	抑制炎症细胞的聚集和免疫炎症反应
	网膜素	抑制炎症细胞的聚集和免疫炎症反应
	LDL 相关蛋白 1	抑制炎症细胞的聚集和免疫炎症反应
	MitoNEET	增强 PVAT 产热、代谢功能；抗炎
	Nrg4	选择性抑制典型活化的巨噬细胞生长
促进 AS 抑制	内脂素	促炎；损害内皮细胞；促进平滑肌增生
	瘦素	促炎；损害内皮细胞；促进平滑肌增生
	抵抗素	抑制 NO 产生
	IL-6	诱导内皮细胞和平滑肌细胞的氧化应激；促炎
	干扰素-γ	损害内皮依赖性舒张，收缩血管
	TNF-α	促炎；收缩血管

3. 激活 PVAT 促进脂肪组织棕色化

啮齿类动物胸主动脉 PVAT 主要呈棕色表型,而腹主动脉 PVAT 呈白色和棕色的混合表型,^[25]前者比后者表达出更高水平的产热基因和更低水平的炎症基因,这可能是腹主动脉比胸主动脉更容易发生 AS 的原因,棕色表型的脂肪组织更能显示出抗 AS 的特性,由此棕色脂肪组织对 AS 的作用受到广泛研究者的关注。脂肪组织棕色化是指 WAT 在冷暴露、 β 3-肾上腺素能受体激动剂或运动等条件下转化为与 BAT 相似形态和功能性的米色脂肪组织。^[26] Adachi 等^[16]的研究结果表明在雄性和卵巢切除的雌性小鼠中,血管损伤导致巨噬细胞的浸润,从而诱导 PVAT 向 BAT 样表型转化,该过程与脂肪组织棕色化类似,PVAT 的棕色化抑制了血管对损伤的过度炎症反应,表明该过程对 AS 炎症有着抑制作用。BAT 能够发挥适应性产热和消耗能量的功能,冷刺激下的 PVAT 具有与 BAT 类似的产热特性并且可以改善内皮功能障碍,预防 AS。因此,激活 PVAT 棕色化可能成为对抗 AS 的潜在靶点。

4. 中药有效成分促进脂肪组织棕色化

脂肪组织棕色化过程主要由转录调节因子如线粒体棕色脂肪解偶联蛋白 1 (uncoupling protein-1, UCP1)、过氧化物酶体增殖活化受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)、PR 结构域 16 蛋白 (PR domain-containing 16, PRDM 16)、AMPK 信号通路、过氧化物酶体增殖活化受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator activator receptor gamma coactivator 1 alpha, PGC1 α) 等控制,而目前发现有大量中药有效成分能够调节这些因子促进脂肪组织棕色化进而可能发挥抗 AS 的作用。肥胖是 AS 的危险因素,控制肥胖是防治 AS 的重要方法之一。

中药有效成分如人参、川芎有效成分、竹节参总皂苷、冬虫夏草中的虫草素枸杞提取物、葛根提取物、黄芩苷、槲皮素等通过激活 AMPK 通路上调 PGC-1 α 、UCP1 等因子表达激活 BAT、促进 WAT 棕色化,调节能量代谢,增强产热能力,改善小鼠肥胖。^[27-32] 小檗碱存在于黄连、黄柏等

植物碱中,可通过抑制 TGF- β 1 信号通路诱导糖尿病地鼠内脏 WAT 棕色化及白/棕脂肪组织转换通路基因表达改变。^[33] 在人体脂肪细胞体外实验中,鸢尾素通过调控 PI3K-AKT 信号通路促进人 WAT 棕色化。^[34]

中药复方也能激活 BAT 促进脂肪组织棕色化。泽泻汤可能通过激活 GLP-1R/CAMP/PKA/CREB 信号通路提高高脂饮食诱导的 C57BL/6J 小鼠 UCP1 和 PGC-1 α 表达,以及 3T3-L1 细胞 PPAR α 的蛋白表达,改善线粒体稳态,促进脂质分解和 WAT 棕色化,激活 BAT。^[35] 葛根芩连汤能够激活 PRDM16、PGC1 α 、PPAR α 、PPAR γ 和 SIRT1 促进 BAT 分化成熟,加速机体对葡萄糖和脂肪酸的摄取,激活 UCP1 表达提高能量消耗。^[36] 定心方 III 号方降低 ApoE -/- 小鼠体重、血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平及 AS 损伤,增加 UCP1 和 PPAR γ 表达,抑制白色脂肪细胞标记物 ASC1 表达,促进 WAT 棕色化。^[37]

此外,电针(针刺关元、肾俞、天枢、丰隆)可能通过激活 AMPK/SIRT1 通路和上调 Nrg4 表达改善中老年肥胖大鼠脂质代谢,促进 WAT 棕色化。^[38]

小结

健康状态下的 PVAT 通过分泌气体分子、脂联素等抑制 AS,而在病理状态下其功能紊乱,分泌的内脂素、瘦素等因子加剧 AS 发展。PVAT 中的 BAT 能在特定条件下发挥对抗 AS 的作用,因此通过激活 BAT 或促进 PVAT 棕色化调控相关炎症因子有望成为治疗 AS 的新靶点。已有多项研究发现,许多中药单体及复方可以通过激活相关通路和调节转录因子发挥促进脂肪组织棕色化、改善脂质代谢的重要作用,但其改善 AS 的作用机制尚未得到充分阐明。因此,未来还需要更进一步的基础实验、临床试验为 PVAT 棕色化与 AS 关系及中医药促进脂肪组织棕色化提供更多的实验数据支持。

致谢

本研究由国家自然科学基金项目 (No. 81873117); 上海市“科技创新行动计划”启明星

计划(扬帆专项)(No. 23YF1448100);上海市浦东新区卫生健康委员会卫生计生科研项目(No. PW2022E-04)共同资助。

References

1. Kim HW, Shi H, Winkler MA, Lee R, Weintraub NL. Perivascular adipose tissue and vascular perturbation/atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(11):2569-76.
2. Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br J Pharmacol.* 2017;174(20):3496-513.
3. Mu WJ, Yang LJ, Song SS, Tang Y. Research progress of different adipose tissues and atherosclerosis. *Chinese Bulletin of Life Sciences.* 2021;33(2):166-75. (in Chinese)
4. Withers SB, Forman R, Meza-Perez S, Sorobetea D, Sitnik K, Hopwood T, et al. Eosinophils are key regulators of perivascular adipose tissue and vascular functionality. *Sci Rep.* 2017;7:44571.
5. Xia N, Horke S, Habermeier A, Closs EI, Reifenberg G, Gericke A, et al. Uncoupling of endothelial nitric oxide synthase in perivascular adipose tissue of diet-induced obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(1):78-85.
6. Liu XN. The role of perivascular adipose tissue in the repair of injured endothelium in diabetic rats [Dissertation]. Beijing: Peking Union Medical College; 2017. (in Chinese)
7. Potor L, Nagy P, Méhes G, Hendrik Z, Jeney V, Pethő D, et al. Hydrogen sulfide abrogates hemoglobin-lipid interaction in atherosclerotic lesion. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:3812568.
8. Du CK, Lin XJ, Xu WJ, Zheng FJ, Cai JY, Yang JC, et al. Sulfhydrated sirtuin-1 increasing its deacetylation activity is an essential epigenetics mechanism of anti-atherogenesis by hydrogen sulfide. *Antioxid Redox Signal.* 2019;30(2):184-97.
9. Xu MX, Liu WX, Liang YT, Zhao DC. Recent research of H₂S and autophagy in cardiovascular diseases. *China Journal of Modern Medicine.* 2020;30(21):34-8. (in Chinese)
10. Guo J, Bian Y, Bai R, Li H, Fu M, Xiao C. Globular adiponectin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by upregulating endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase activity and inhibiting endoplasmic reticulum stress. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;62(2):143-53.
11. Srikakulapu P, Upadhye A, Rosenfeld SM, Marshall MA, McSkimming C, Hickman AW, et al. Perivascular adipose tissue harbors atheroprotective IgM-producing B cells. *Front Physiol.* 2017;8:719.
12. Konanilah ES, Kuhel DG, Basford JE, Weintraub NL, Hui DY. Deficiency of LRP1 in mature adipocytes promotes diet-induced inflammation and atherosclerosis-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(6):1046-9.
13. Leandro A, Queiroz M, Azul L, Seica R, Sena CM. Omentin: a novel therapeutic approach for the treatment of endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med.* 2021;162:233-42.
14. Kumar RK, Kaiser LM, Rockwell CE, Watts SW. Interleukin-10 does not contribute to the anti-contractile nature of PVAT in health. *Vascul Pharmacol.* 2021;138:106838.
15. Xiong WH. Investigation on the function of perivascular adipose tissue in atherogenesis [dissertation]. Hunan: University of South China; 2019. (in Chinese)
16. Adachi Y, Ueda K, Nomura S, Ito K, Katoh M, Katagiri M, et al. Beiging of perivascular adipose tissue regulates its inflammation and vascular remodeling. *Nat Commun.* 2022;13(1):5117.

17. Zhou Y, Li H, Xia N. The interplay between adipose tissue and vasculature: role of oxidative stress in obesity. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:650214.
18. Dakroub A, Nasser SA, Kobeissy F, Yassine HM, Orekhov A, Sharifi-Rad J, et al. Visfatin: an emerging adipocytokine bridging the gap in the evolution of cardiovascular diseases. *J Cell Physiol.* 2021;236(9):6282-96.
19. Bermudez B, Dahl TB, Medina I, Groeneweg M, Holm S, Montserrat-de la Paz S, et al. Leukocyte overexpression of intracellular NAMPT attenuates atherosclerosis by regulating PPAR γ -dependent monocyte differentiation and function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(6):1157-67.
20. Dong Z, Li R, Liu XF, Zhang H, Wang F, Gao RL, et al. Research on serum level of visfatin increases the vulnerability of atherosclerotic plaque by up-regulating ADAMTS-4 expression in macrophages. *Journal of China-Japan Friendship Hospital.* 2023;37(3):131-5. (in Chinese)
21. Wu W, Li J, Zhao M, Liu X. HIF-1 α mediates visfatin-induced CTGF expression in vascular endothelial cells. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2017;63(4):28-32.
22. Cai QQ, Luo TT. Advances in the study of the relationship between visfatin and atherosclerotic lesions. *Practical Geriatrics.* 2020;34(5): 499-501. (in Chinese)
23. Kiernan K, MacIver NJ. The role of the adipokine leptin in immune cell function in health and disease. *Front Immunol.* 2021;11: 622468.
24. Antoniadou C, Tousoulis D, Vavlukis M, Fleming I, Duncker DJ, Eringa E, et al. Perivascular adipose tissue as a source of therapeutic targets and clinical biomarkers: a clinical consensus statement from the European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology and Micro-circulation. *Eur Heart J.* 2023;44(38): 3827-44.
25. Tran KV, Fitzgibbons T, Min SY, DeSouza T, Corvera S. Distinct adipocyte progenitor cells are associated with regional phenotypes of perivascular aortic fat in mice. *Mol Metab.* 2018;9:199-206.
26. Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2015;125(2):478-86.
27. Pei Y, Otieno D, Gu I, Lee SO, Parks JS, Schimmel K, et al. Effect of quercetin on nonshivering thermogenesis of brown adipose tissue in high-fat diet-induced obese mice. *J Nutr Biochem.* 2021;88:108532.
28. Qiao Y, Zhang JC, Liu Y, Ma LQ, Mao T, Sun XL. Mechanism research of effective ingredients of Ginseng Radix et Rhizoma and Chuanxiong Rhizoma on regulating white adipose browning by PPAR γ /PGC-1 α /UCP1 pathway. *Chinese Traditional and Herbal Drugs.* 2022;53(2):478-83. (in Chinese)
29. Wang SW, Hu YQ, Wang R, Zhang YF, Xue MZ, Wang YQ, et al. Effect and mechanism of total saponins from panax japonicus on white adipose tissue browning/brown adipose tissue activation in high-fat diet-induced mice. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae.* 2024;30(2): 71-8. (in Chinese)
30. Qi G, Zhou Y, Zhang X, Yu J, Li X, Cao X, et al. Cordycepin promotes browning of white adipose tissue through an AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent pathway. *Acta Pharm Sin B.* 2019;9(1):135-43.
31. Ma L, Zhao ZW, Guo XM, Li J, Xu L, Mei WJ, et al. Tanshinone IIA and its derivative activate

- thermogenesis in adipocytes and induce "beiging" of white adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol.* 2022;544:111557.
32. Zhang YQ, Zhang ZZ, Zhang YW, Wu LM, Gao L, Yao R, et al. Baicalin promotes the activation of brown and white adipose tissue through AMPK/PGC1 α pathway. *Eur J Pharmacol.* 2022;922:174913.
 33. Liu XH, Li GS, Li XY, Gao ZN, Huang L, Liu YL. Berberine inhibits TGF- β 1 pathway to induce browning of visceral white adipose tissue to improve lipid-induced insulin resistance in type 2 diabetic hamsters. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine.* 2021;30(7):694-9. (in Chinese)
 34. Nan WS. Irisin promoting human adipocyte beiging through PI3K-AKT signal pathway [dissertation]. Shandong: Shandong University; 2024. (in Chinese)
 35. Ding J, Zhao J, Wan MM, Su X, Gao G, Xu JY, et al. Effect and mechanism of Zexie decoction in promoting white adipose tissue browning/ brown adipose tissue activation based on GLP-1R/cAMP/PKA/CREB pathway. *China Journal of Chinese Materia Medica.* 2023;48(21): 5851-62. (in Chinese)
 36. Zhang XQ, Xu WH, Xiao XX, Ding JF, Jiang Y, Tu J. Molecular mechanism of Gegen Qinlian decoction in promoting differentiation of brown adipose tissue to improve glucose and lipid metabolism disorders in diabetic rats. *China Journal of Chinese Materia Medica.* 2021;46(17):4462-70. (in Chinese)
 37. Zhang LF. Dingxin recipe III promotes white adipose tissue browning in obese mice through the AMPK/SIRT1 pathway [dissertation]. Guangdong: Southern Medical University; 2023. (in Chinese)
 38. He XL, Li XZ, Xu DW, Li Y, Yang ZX. Electroacupuncture intervention improves lipid metabolism and promotes browning of white adipose tissue by activating AMPK/ Sirt1 pathway and up-regulating Nrg4 content in middleaged and aged obese rats. *Acupuncture Research.* 2023;48(8):764-72. (in Chinese)

บทความปริทัศน์

ความก้าวหน้างานวิจัยด้านบทบาทของเนื้อเยื่อไขมันรอบหลอดเลือดต่อการควบคุมและป้องกันการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง

โค้ว ไห่ซิน, ฉาง ชินตี้, กัว ไช่ว่เจีย, จาง อี้ฟาน, หลิว ผิง

แผนกโรคหัวใจ โรงพยาบาลหลงหัวสังกัดมหาวิทยาลัยการแพทย์แผนจีนเซี่ยงไฮ้

บทคัดย่อ: ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) เกิดจากการทำงานร่วมกันที่ซับซ้อนระหว่างเซลล์หลอดเลือดและปัจจัยกระตุ้นการอักเสบ ในการพัฒนาไปของภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ส่งผลให้ปัจจัยการอักเสบในเยื่อหุ้มหลอดเลือดมีความเกี่ยวข้องอย่างใกล้ชิดกับเนื้อเยื่อไขมันรอบหลอดเลือด (perivascular adipose tissue) โดยเนื้อเยื่อไขมันรอบหลอดเลือดมีบทบาทในการควบคุมการเกิดและพัฒนาของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งด้วยการปล่อยสารต่างๆ ซึ่งเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาลในเนื้อเยื่อไขมันรอบหลอดเลือดอาจมีส่วนช่วยยับยั้งการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้ ดังนั้นการกระตุ้นเนื้อเยื่อไขมันรอบหลอดเลือดให้เปลี่ยนเป็นเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาลซึ่งอาจเป็นแนวทางใหม่ในการรักษาภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง หรือโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่นๆ ได้เช่นกัน โดยปัจจุบันมีงานวิจัยพบว่าสมุนไพรจีนบางชนิดหรือตำรับยาบางกลุ่มที่สามารถช่วยส่งเสริมการเปลี่ยนแปลงเป็นเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาลได้ บทความนี้จึงได้ทำการรวบรวมข้อมูลและสรุปความก้าวหน้าต่อการศึกษารอบหลอดเลือดของเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาลรอบหลอดเลือดที่มีปัจจัยในการควบคุมและป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

คำสำคัญ: หลอดเลือดแดงแข็ง; เนื้อเยื่อไขมันรอบหลอดเลือด; เนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล; การเปลี่ยนแปลงเป็นเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล

ผู้รับผิดชอบบทความ: หลิว ผิง: liuping0207@126.com

Review Article

Advances in dual regulation of atherosclerotic pathways by perivascular adipose tissue

Kou Haixin, Chang Xindi, Guo Shuaijie, Zhang Yifan, Liu Ping

Department of Cardiology, Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, China

Abstract: Atherosclerosis (AS) is formed due to complex interactions between vascular cells and inflammatory factors. During the development of AS, perivascular inflammatory factors are closely associated with perivascular adipose tissue (PVAT), which regulates the development of AS through the secretion of different factors, and the brown adipose tissue it contains may have a positive regulatory effect on AS. Therefore, activating PVAT and browning it may be a new target for the treatment of cardiovascular diseases such as AS. A variety of Chinese herbal medicine active ingredients and compounds have been found to promote adipose tissue browning. In this paper, we review the pathways of PVAT dual regulation of AS and the progress of adipose tissue browning research.

Keywords: atherosclerosis; perivascular adipose tissue; brown adipose tissue; browning of adipose tissue

Corresponding author: Liu Ping: liuping0207@126.com