

肥胖状态下脂肪组织血管新生机制研究进展

高新雨 白宁宁 胡瑞玮 严寒 方启晨

摘要 血管新生在维持机体正常功能和内环境稳态中发挥关键作用,且对机体生理和病理过程中血管系统的结构和功能的稳定有重要影响。近年来肥胖症的发生率日益增加,逐渐成为全球流行病,而在肥胖症的发生、发展过程中,脂肪组织的扩张、重塑与血管新生密切相关,本文拟对近年来有关肥胖状态下脂肪组织血管新生变化及相关机制做一综述。

关键词 肥胖 脂肪组织 血管新生

中图分类号 R589

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.11.043

肥胖是一种复杂的代谢紊乱状态,为最常见的公共卫生问题之一。根据世界卫生组织(WHO)定义,超重和肥胖指可能损害健康的异常或过多的脂肪堆积,对于成年人来说,超重指BMI为25.0~29.9kg/m²,肥胖指BMI≥30kg/m²。脂肪组织是一个内分泌器官,由脂肪细胞、前脂肪细胞、血管细胞、成纤维细胞和免疫细胞等组成,可以合成并分泌多种多样的生物活性因子,称为脂肪因子,例如:脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α),成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生的内皮细胞生长因子(platelet derived endothelial cell growth factor, PD-ECGF)、转化生长因子(transforming growth factor-β, TGF-β)等。这些脂肪因子可以在脂肪组织内局部起作用,也可以通过释放到体循环对远处的器官或组织产生作用,并通过相互作用以控制血管的生长和功能。与其他组织比较,脂肪组织显示出巨大的可塑性,可以根据需要生长、退化和再生,与此同时异常的脂肪组织扩张将导致多种疾病,例如糖尿病、高血压、冠心病、高脂血症、胆石症、脂肪肝等,威胁人类的健康。最近一系列研究表明,肥胖不仅涉及脂肪组织病理性扩张,还往往伴随血管新生异常,且研究发现调节血管生成具有影响脂肪组织发育的潜力,因此其可能成为一种预防和治疗肥胖症的新方法。

一、血管新生的定义及发生、发展过程

新血管的形成包括血管发生和血管新生,血管发生是指由原位内皮细胞分化产生血管,即由内皮前体/祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)从头形成血管,而血管新生指通过出芽等形式从已存在的毛细血管或微静脉上产生新血管,形成新的分支,再扩展延伸形成新的毛细血管网的过程^[1]。生理性血管新生对于月经周期和妊娠期间女性生殖器官(例如卵巢和子宫内膜)的伤口愈合,生长和作用必需的^[2]。而持续、不受控制地血管新生是癌症和糖尿病微血管并发症的关键病理特征。

既往研究发现脂肪组织血管新生有两种可能触发机制,(1)由增殖和扩大的脂肪细胞产生的缺氧信号触发血管新生。(2)由发育和(或)代谢信号触发血管新生,并且平行或先于脂肪细胞增殖和扩张^[3]。通常情况下,血管新生被激活后,血管基膜破裂降解,驻留在脂肪组织脉管系统内的静止多能祖细胞通过VEGF刺激内皮细胞增殖,形成表达Delta样配体4(Delta-like ligand 4, Dll4)的接头细胞,其通过激活Notch信号通路抑制邻近细胞中VEGF信号的转导,进而使邻近内皮细胞生长受抑,形成新的毛细血管萌芽,与此同时,内皮细胞和壁细胞之间紧密作用决定血管发芽、生长的方向以及血管的渗透和收缩特征^[4,5]。

二、脉管系统以及血管新生在脂肪组织发育中的作用

脂肪组织高度血管化,每个脂肪细胞周围都分布广泛的毛细血管网络。在生长的脂肪组织中,脉管系统可以通过多种途径影响脂肪细胞生成。包括:(1)血液提供营养物质、氧气,以及富含生长因子和细胞因子的血浆,供脂肪细胞生长和发育,并及时清除脂

基金项目:上海市自然科学基金资助项目(15ZR1431700)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院糖尿病研究所、上海市糖尿病重点实验室、上海市第六人民医院内分泌代谢科

通讯作者:方启晨,主任技师,硕士生导师,电子信箱:qcfang@sjtu.edu.cn

肪组织中的废物。(2)血管提供来自骨髓或其他组织的循环干细胞,其能够分化为前脂肪细胞、脂肪细胞和血管细胞。此外,包括血管周细胞在内的壁细胞也具有干细胞特征,可分化为前脂肪细胞和脂肪细胞。(3)新生血管中的活化的内皮细胞可以产生各种生长因子和细胞因子,以旁分泌的方式作用于脂肪细胞,以促进它们的生长和扩张^[6]。

因此,脂肪组织的扩张与脉管系统的发育密切相关,血管新生作为脉管系统发育过程中的关键事件,通过影响脂肪组织血管的数量,生长和重塑来调节脂肪组织的发育以及增殖、修复等过程。然而,在脂肪组织扩张中,血管的增加并不总是平行发生的,正常的血管新生取决于血管生成因子和血管生成抑制因子之间复杂的平衡。

三、肥胖状态影响血管基本结构与功能

肥胖初期,脂肪组织快速扩张导致组织内氧气扩散达到极限,伴随缺氧作为应激信号促使脂肪组织血管新生,以适应脂肪组织进一步的扩张。然而长期的营养过剩,使脂肪组织扩张超过了组织适宜的血管新生能力,持续缺氧不再能促进 VEGF 等促血管新生因子的产生,此外持续的低氧还伴随组织纤维化以及炎症,并最终导致病理性脂肪组织扩张^[7]。肥胖减少了脂肪组织中毛细血管的密度,但同时有研究发现部分较大血管的数量(α -平滑肌肌动蛋白表达)和胶原蛋白 V 表达水平增加,表明细胞外基质可能参与脂肪组织的血管生成缺陷^[8]。正常情况下内脏脂肪组织的毛细血管密度和血管生成能力均低于皮下组织,但随着病态肥胖的出现皮下毛细血管密度和血管生成能力也降低。体重正常情况下,胰岛素分别激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI₃-激酶)/蛋白激酶 B(v-akt murine thymoma viral oncogene homolog, Akt)途径和促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)级联,促进一氧化氮(NO)和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)的合成,使血管处于舒张状态,而在肥胖患者中,胰岛素促进血管舒张的这种普遍效应丧失,血管舒张功能受损^[9]。

四、肥胖状态下脂肪细胞分泌脂肪因子变化对血管新生的影响

肥胖导致的脂肪组织异常扩张使脂肪细胞分泌脂肪因子水平产生变化,进而影响血管功能及新生,具体包括血管舒张功能受损、血管生成能力改变、缺氧诱导的血管新生反应和炎症诱导的血管损伤等,进

而可能导致脂质代谢改变、胰岛素抵抗、心血管疾病、糖尿病和癌症等常见相关疾病的发生。为了适应脂肪组织大小和代谢率的变化,其脉管系统需要多种血管生成调节剂的持续调节,例如 VEGF-A、瘦素。此外,脂肪组织还产生几种内源性血管生成抑制剂协同调节以防止过多的新血管形成,包括血小板反应蛋白 1 和纤溶酶原激活物抑制剂、脂联素等,尽管也有报道认为脂联素也具有促血管生成活性^[10]。下面具体介绍肥胖状态下部分脂肪细胞分泌脂肪因子的变化:

1. 瘦素:瘦素是一种主要由脂肪组织分泌的蛋白类激素,相对分子质量为 16000,可以通过作用于下丘脑中的目标神经元以限制过度饮食,减少能量摄入,增加能量消耗。瘦素受体不仅存在于丘脑、脂肪组织,还广泛存在于全身各个组织,全身瘦素水平与身体肥胖程度呈正比,且其产生缺陷将导致人类和啮齿动物的病态肥胖^[11]。瘦素在脉管系统中发挥作用主要通过作用于内皮细胞上瘦素受体,上调关键的促血管生成分子如明胶酶 A/B(matrix metalloproteinase, MMP2/9)和组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs),且与关键血管生成介质如 FGF-2、VEGF 及其受体 VEGF-R1 协同上调并起协同作用,刺激血管通透性,从而导致功能性血管生成,对脂肪组织发育起积极作用^[12]。

2. VEGF:血管内皮生长因子(VEGF)为血管内皮细胞特异性分泌的能直接作用于血管的促分裂原,具有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用。VEGF-A 的主要来源是脂肪组织中的脂肪细胞,且在内脏脂肪组织中表达最高,但肥胖人群中循环 VEGF 水平的变化是有争议的,有部分研究表明高脂饮食后,受试者血清中的 VEGF 水平上升,但也有研究发现肥胖人群血清 VEGF-A 表达下降^[13,14]。此外,VEGF-A 基因选择性剪接可以产生许多生物学作用不同的 VEGF-A 剪接异构体,例如促血管新生的 VEGF-A165a 和抗血管新生的 VEGF-A165b,研究发现肥胖受试者脂肪组织中 VEGF-A165b 的表达增强,且在减肥手术后下降^[15]。

3. 脂联素:脂联素是一种循环脂肪细胞衍生的细胞因子,具有胰岛素敏化,抗炎和抗凋亡等特性,通过结合脂联素受体 1、2 及 T-钙黏蛋白发挥作用。脂联素与肥胖、非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、糖尿病以及其他胰岛素抵抗状态

呈负相关,其缺乏除了会导致代谢紊乱外,还可引发冠状动脉硬化性心脏病、脂肪肝炎、胰岛素抵抗、NAFLD 以及多种癌症。此外,脂联素和其他影响脂质代谢的介质(如他汀类药物)可增加骨髓内 EPCs 的募集。在体外,脂联素通过目前不明的机制改善了 EPCs 集落的生长。在血管内皮损伤或组织缺血的情况下,它促进 EPCs 向血管损伤区域迁移,在那里它们变成成熟的内皮细胞^[16]。且脂联素的血浆水平与循环 EPCs 的数量呈正比^[17]。然而肥胖患者中,脂联素的血浆浓度往往偏低,伴随循环 EPC 的数量下降,进而影响脂肪组织血管新生^[18]。

五、肥胖状态下低氧和炎症因素对血管新生的影响

除脂肪细胞分泌的脂肪因子外,脂肪组织的低氧状态和其他细胞类型(如炎症细胞和基质细胞)也对血管新生有重要作用。肥胖患者的脂肪组织往往伴随慢性炎症以及大量巨噬细胞和白细胞浸润,这些细胞将促进一系列血管生成因子和细胞因子的产生,进而调控血管新生。

1. 低氧:随着脂肪细胞生长并超过氧的扩散能力,脂肪组织缺氧。研究发现低氧抑制前脂肪细胞的分化,并刺激瘦素和血管上皮生长因子从成熟脂肪细胞分泌,并且这种效应可以引发和促进涉及巨噬细胞募集,脂肪因子分泌,葡萄糖利用增加,胰岛素抵抗和乳酸产生等炎症过程,因此缺氧通常被认为是肥胖患者血管生成的刺激因素之一^[18]。缺氧可诱导高水平的缺氧诱导转录因子(hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α),其在肥胖患者的脂肪组织中增加,并在减重手术体重减轻后表达下降,在肥胖模型小鼠中也有同样的趋势,暗示 HIF-1 α 与肥胖紧密相连^[19]。HIF-1 α 是控制编码血管生成生长因子如瘦蛋白,VEGF-A、MMP-2 和 MMP-9 的基因的转录因子,这些因子可由低氧脂肪细胞分泌,刺激血管内皮细胞,从而引发促血管生成机制^[20]。但并不是所有的证据都支持 HIF-1-VEGF 轴在缺氧时的反应,例如过表达模型小鼠,当过表达 HIF-1 α 时并不出现促血管新生反应,反而出现纤维化和局部炎症,且与急性脂肪组织扩增不同,肥胖 ob/ob 小鼠的缺氧反应不能诱导 VEGF 表达,而是观察到血管密度降低,原因可能是扩大的脂肪细胞大小导致代谢需求的下降,因此不会表现缺氧^[21]。

2. 炎症细胞:一直以来,肥胖被普遍认为是一种低度慢性炎症状态,脂肪组织在肥胖状态下促炎因子浸润增加,如 M1 巨噬细胞、CD8⁺T 细胞、NK 细胞、 β

细胞、肥大细胞、TNF- α 、c 反应蛋白(C reaction protein,CRP)、IL-6 和 IL-8 等,一定程度上可以促进血管新生^[22]。炎症细胞还释放血管生成因子,包括:VEGF、血管生成素、成纤维细胞生长因子(FGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、转化生长因子(TGF- β)等,对内皮细胞具有促有丝分裂和迁移作用。研究发现在血管内皮细胞的管状形态发生过程中 TNF- α 依赖 VEGF-A,沉默信息调节因子 1(silent information regulator1, SIRT1),MMP-2 和 MMP-9 起促血管生成作用^[23]。血管密度降低时,巨噬细胞可能在脂肪组织中表达 PDGF 以促进肥胖症中的毛细血管形成。慢性炎症和血管生成的常见刺激因素是缺氧诱导 HIF-1 α 的表达,它可以增加血管生成基因如 VEGF 和促血管生成素-2(angiotensin-2, Ang-2)的转录^[24]。

六、肥胖状态下血管新生异常影响胰岛素敏感度

脂肪细胞肥大与胰岛素抵抗密切相关,早期通过 O-(氯乙酰氨基酰基)烟曲霉醇(TNP-470)处理肥胖小鼠,发现脂肪血管密度的降低与胰岛素敏感度的改善相关,表明脂肪血管生成在调节胰岛素敏感度中可能起到关键作用,最近也有一系列研究支持这一观点^[25]。但由于 TNP-470 除了具有抗血管生成活性外,有研究表明其可以显著抑制食物摄入并增加能量消耗,导致体重增加减少且具有神经毒性作用,所以不能确定胰岛素敏感度改善与血管新生相关性。最近针对血管新生调节胰岛素敏感度的研究主要集中在 VEGF,VEGF 既可以调节胰岛细胞产生胰岛素的量,也可以调节脂肪组织和肌肉组织等外周器官对胰岛素的敏感度,但由于 VEGF 调节胰岛素敏感度的机制十分复杂,至今对其研究还没有明确结论。

七、脂肪组织血管新生作为肥胖和代谢疾病的治疗靶点

当前,肥胖已经成为干扰现代人健康和生活品质的重要因素之一,如何停止并逆转肥胖带来的一系列不良后果一直是大家关注的焦点。近年来,随着大家对血管新生的研究日益深入,抗血管新生治疗为对抗肥胖提供了新的方向,血管生成调节剂可用于治疗一些肥胖相关病症,包括糖尿、心血管疾病、癌症和炎症疾病。预计基于血管生成的治疗剂将成为对抗这些常见和致命的人类疾病的关键方式之一。事实上,抗血管生成成分现在经常用于与化学治疗剂联合治疗各种人类癌症。此外,VEGF-A165b 是 VEGF-A 的

抑制性同种型,已被描述为人类肥胖症中的新型抗血管生成因子^[15]。在眼科领域,抗血管生成药物疗法在年龄相关性黄斑变性患者中显示出显著的视力改善益处^[5]。但目前的研究主要停留在动物水平,且由治疗带来的部分不良反应还无法避免,例如以血管生成模式为靶点的 VEGF / VEGFR - 2 信号通路的人体临床试验表现出有限的有效性和偶尔的不良反应^[26]。

适当的血管新生对于肥胖状态下体内脂肪组织的平衡至关重要,血管新生是肥胖中脂肪组织生长和扩增所必需的,因此可能成为治疗肥胖的新靶标,但由于其复杂性,未来还需要更多相关研究来明确其完整机制以及应用于人体后带来的临床疗效与不良反应。

参考文献

- Birbrair A, Zhang T, Wang ZM, *et al.* Pericytes at the intersection between tissue regeneration and pathology [J]. Clin Sci, 2015, 128 (2):81 - 93
- Korn C, Augustin HG. Mechanisms of vessel pruning and regression [J]. Dev Cell, 2015, 34(1):5 - 17
- Corvera S, Gealekman O. Adipose tissue angiogenesis; impact on obesity and type - 2 diabetes [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842 (3):463 - 472
- Majumder S, Zhu G, Xu X, *et al.* G - Protein - coupled receptor - 2 - interacting protein - 1 controls stalk cell fate by inhibiting delta - like 4 - notch1 signaling [J]. Cell Rep, 2016, 17(10):2532 - 2541
- Cao Y. Angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases [B]. Chem Immunol Allergy, 2014, 99:170 - 179
- Cao Y. Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases [J]. Nat Rev Drug Discovery, 2010, 9(2):107 - 115
- Spencer M, Unal R, Zhu B, *et al.* Adipose tissue extracellular matrix and vascular abnormalities in obesity and insulin resistance [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(12):E1990 - 1998
- Schinzari F, Tesaro M, Cardillo C. Endothelial and perivascular adipose tissue abnormalities in obesity - related vascular dysfunction: novel targets for treatment [J]. J Cardiovas Pharmacol, 2017, 69(6):360 - 368
- Lee HP, Lin CY, Shih JS, *et al.* Adiponectin promotes VEGF - A - dependent angiogenesis in human chondrosarcoma through PI₃K, Akt, mTOR, and HIF - alpha pathway [J]. Oncotarget, 2015, 6(34):36746 - 36761
- Huang F, Del - Rio - Navarro BE, Leija - Martinez J, *et al.* Effect of omega - 3 fatty acids supplementation combined with lifestyle intervention on adipokines and biomarkers of endothelial dysfunction in obese adolescents with hypertriglyceridemia [J]. J Nut Biochem, 2018, 64(7):162 - 169
- Mechanick JI, Zhao S, Garvey WT. Leptin, an adipokine with central importance in the global obesity problem [J]. Global Heart, 2018, 13 (2):113 - 127

- Schuler R, Seebeck N, Osterhoff MA, *et al.* VEGF and GLUT1 are highly heritable, inversely correlated and affected by dietary fat intake: consequences for cognitive function in humans [J]. Mol Metab, 2018, 5(11):129 - 136
- Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, *et al.* Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response [J]. Diabetes, 2009, 58(3):718 - 725
- Gealekman O, Guseva N, Hartigan C, *et al.* Depot - specific differences and insufficient subcutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity [J]. Circulation, 2011, 123(2):186 - 194
- Shibata R, Skurk C, Ouchi N, *et al.* Adiponectin promotes endothelial progenitor cell number and function [J]. FEBS Lett, 2008, 582(11):1607 - 1612
- Dong X, Yan X, Zhang W, *et al.* Adiponectin enhances biological functions of vascular endothelial progenitor cells through the mTOR - STAT3 signaling pathway [J]. Physiol Res, 2018, 67(4):563 - 570
- Zhang X, Huang Z, Xie Y, *et al.* Lower levels of plasma adiponectin and endothelial progenitor cells are associated with large artery atherosclerotic stroke [J]. Int J neuroscience, 2016, 126(2):121 - 126
- Ratushnyy A, Lobanova M, Buravkova LB. Expansion of adipose tissue - derived stromal cells at "physiologic" hypoxia attenuates replicative senescence [J]. Cell Biochem Funct, 2017, 35(4):232 - 243
- Ryan S. Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction [J]. J Physiol, 2017, 595(8):2423 - 2430
- Silha JV, Krsek M, Sucharda P, *et al.* Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals [J]. Int J Obesity, 2005, 29 (11):1308 - 1314
- Lolmede K, Durand de Saint Front V, Galitzky J, *et al.* Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3 - F442A adipocytes [J]. Int J Obesity Relat Metab Disord, 2003, 27 (10):1187 - 1195
- Halberg N, Khan T, Trujillo ME, *et al.* Hypoxia - inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue [J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(16):4467 - 4483
- Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low - grade inflammation [J]. J Endocrinol, 2014, 222(3):R113 - 127
- Shin MR, Kang SK, Kim YS, *et al.* TNF - alpha and LPS activate angiogenesis via VEGF and SIRT1 signalling in human dental pulp cells [J]. Int Endodont J, 2015, 48(7):705 - 716
- Hueso L, Ortega R, Selles F, *et al.* Upregulation of angiostatic chemokines IP - 10/CXCL10 and I - TAC/CXCL11 in human obesity and their implication for adipose tissue angiogenesis [J]. Int J Obesity, 2018, 42(8):1406 - 1417
- Peng FW, Liu DK, Zhang QW, *et al.* VEGFR - 2 inhibitors and the therapeutic applications thereof: a patent review (2012 - 2016) [J]. Exp Opin Therapeut Patents, 2017, 27(9):987 - 1004

(收稿日期:2019 - 01 - 08)

(修回日期:2019 - 01 - 25)