

# 脂肪组织炎症在冠状动脉粥样硬化中的机制研究进展

刘旭芳 呼日乐巴特尔 宋肖倩

内蒙古民族大学临床医学院

DOI:10.32629/bmtr.v8i3.20476

**[摘要]** 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是全球范围内导致死亡和残疾的主要疾病之一。近年来,脂肪组织不仅仅是能量储存器官,更是活跃的内分泌和免疫器官,通过分泌多种生物活性因子参与冠心病发生发展的观点日益受到重视。本文系统综述了心外膜脂肪组织、血管周围脂肪组织等特定脂肪库的炎症反应在冠心病发病机制中的作用,深入探讨了炎症因子分泌失衡、免疫细胞活化及相关信号通路在促进冠状动脉粥样硬化过程中的关键机制,并总结了基于脂肪组织炎症的潜在治疗靶点和临床干预策略。理解脂肪组织炎症在冠心病中的作用,对于开发新的防治策略具有重要意义。

**[关键词]** 冠心病; 心外膜脂肪组织; 血管周围脂肪组织; 脂肪组织炎症; 动脉粥样硬化

中图分类号: R541.4 文献标识码: A

## Advances in the Mechanisms of Adipose Tissue Inflammation in Coronary Atherosclerosis

Xufang Liu, HURELE Baateer, Xiaoqian Song

College of Clinical Medicine, Inner Mongolia Minzu University

**[Abstract]** Coronary atherosclerotic heart disease(CHD) is one of the leading causes of death and disability worldwide. In recent years, the notion that adipose tissue is not merely an energy storage organ but also an active endocrine and immune organ, participating in the occurrence and development of CHD through the secretion of various bioactive factors, has received increasing attention. This article systematically reviews the role of inflammatory responses in specific fat depots such as epicardial adipose tissue (EAT) and perivascular adipose tissue (PVAT) in the pathogenesis of CHD. It further explores the key mechanisms by which the imbalance in inflammatory factor secretion, immune cell activation, and related signaling pathways promote coronary atherosclerosis, and summarizes potential therapeutic targets and clinical intervention strategies based on adipose tissue inflammation. Understanding the role of adipose tissue inflammation in CHD is of great significance for the development of novel prevention and treatment strategies.

**[Key words]** coronary atherosclerotic heart disease (CHD); epicardial adipose tissue (EAT); perivascular adipose tissue (PVAT); adipose tissue inflammation; atherosclerosis

## 引言

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD) 简称冠心病, 是全球范围内发病率与死亡率最高的心血管疾病之一<sup>[1]</sup>, 其病理核心为动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS), 本质是脂质代谢异常与血管壁慢性炎症反应相互作用的病理过程, 涉及血管内皮细胞、平滑肌细胞与多种免疫细胞、炎症介质的复杂交叉调控<sup>[2]</sup>。既往关于冠心病炎症机制的研究多聚焦于血管壁局部的炎症级联反应, 而近年来越来越多的证据表明, 分布于心脏的心外膜脂肪组织 (Epicardial Adipose Tissue, EAT) 和血管周围脂肪组织 (perivascular adipose tissue, PVAT) 并非单纯的解剖学结构, 而是具有独立内分泌功能的特异性脂肪库, 其通过旁

分泌、血管分泌及内分泌途径与邻近的心肌和血管组织进行信号交流, 在冠心病的发生、发展及预后中发挥着不可忽视的关键作用<sup>[3,4]</sup>。本文旨在系统综述脂肪组织炎症在冠心病中的作用机制和研究进展, 同时结合临床无创评估与靶向干预的研究现状, 为深入理解冠心病的病理生理过程和开发新的治疗策略提供理论依据。

### 1 脂肪组织炎症与冠心病关联的机制

1.1 炎症因子分泌失衡: 连接脂肪炎症与血管损伤的核心纽带

#### 1.1.1 促炎因子的致病机制

经典促炎细胞因子中, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 通过 TNFR1 受体激活经典 NF- $\kappa$ B 通路,

诱导 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化和泛素化降解,使 NF- $\kappa$ Bp65/p50 二聚体转位入核,上调血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 及单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的表达,增强单核细胞与内皮细胞的黏附与迁移,这是动脉粥样硬化早期的关键启动步骤<sup>[5]</sup>。白细胞介素-6 (interleukin-6,IL-6) 通过激活酪氨酸激酶-信号转导及转录激活因子 3 (Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription 3, JAK-STAT3) 通路,诱导 EAT 从棕色脂肪表型向白色脂肪表型转化,同时促进血管平滑肌细胞 (Vascular Smooth Muscle Cell, VSMC) 增殖迁移,加剧血管炎症与斑块形成<sup>[6-9]</sup>。

脂肪特异性促炎因子中,瘦素通过瘦素受体 (Leptin Receptor, LR) 激活氧化应激与 VSMC 肥大,促炎作用在肥胖相关“瘦素抵抗”状态下占主导<sup>[10,11]</sup>。白脂素 (asprosin) 作为近年来新发现的脂肪因子,在肥胖与胰岛素抵抗状态下表达显著上调,可通过抑制褐色脂肪标志性基因表达减少能量消耗、促进白色脂肪堆积,同时抑制核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2, Nrf2) 通路加剧氧化应激与内皮功能障碍,在脂肪组织炎症与冠状动脉粥样硬化之间发挥重要的桥梁作用<sup>[12-15]</sup>。

### 1.1.2 抗炎因子的血管保护作用及表达异常

与促炎因子的致病作用相反,脂肪组织分泌的抗炎因子通过多种机制发挥血管保护效应,其表达下调是脂肪组织炎症失衡的另一重要特征。脂联素是脂肪组织分泌的关键抗炎脂肪因子,可通过抑制 NADPH 氧化酶活性减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成、促进内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 磷酸化改善血管内皮功能、抑制 NF- $\kappa$ B 通路降低促炎因子表达、抑制 AKT/MAPK/TGF- $\beta$  通路维持 VSMC 收缩表型等多种机制,发挥抗 AS 效应<sup>[16,17]</sup>。研究表明,网膜素-1 主要由内脏脂肪组织基质血管细胞产生,可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) /过氧化物酶体增殖物激活受体  $\delta$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$ , PPAR  $\delta$ ) 途径抑制内质网应激与氧化应激,改善血管内皮功能<sup>[18,19]</sup>。研究结果显示,CHD 患者冠状动脉狭窄段周围脂肪组织中,网膜素-1 的表达水平显著低于无狭窄段,其表达水平与冠脉病变严重程度呈负相关<sup>[20]</sup>。

### 1.2 免疫细胞亚型活化与功能异常

脂肪组织巨噬细胞 (adipose tissue macrophages, ATMs) 是脂肪组织含量最丰富的免疫细胞,其亚型平衡是调控代谢稳态的关键。最新研究表明,中年肥胖中脂肪祖细胞 EVs 的 miR-145-5p 下降通过 SELL-NF- $\kappa$ B 轴加速 M1 型极化及“炎性衰老”<sup>[21]</sup>,CD146 通过与 Gp130 相互作用抑制 STAT3 并激活 JNK 通路双重促进 M1 型极化<sup>[22]</sup>。近年来的研究进一步揭示了 ATMs 的精细亚型分类与调控机制,如定位于脂肪

小叶隔膜的 LYVE1+CD209b+ 间隔巨噬细胞,可通过分泌转化生长因子  $\beta$  1 (Transforming Growth Factor  $\beta$  1, TGF  $\beta$  1) 调控脂肪干细胞分化,其功能异常会直接加剧脂肪组织炎症与代谢紊乱<sup>[23,24]</sup>,而脂肪神经周围的 CD169+CD11c- 神经相关巨噬细胞,会随年龄增长数量减少,导致去甲肾上腺素抵抗并加剧衰老相关脂肪组织炎症<sup>[25]</sup>;代谢重编程是调控 ATMs 活化与表型极化的核心环节。研究证实,琥珀酰辅酶 A 合成酶 ADP 形成亚基  $\beta$  (succinate-CoA ligase ADP-forming subunit  $\beta$ , SUCLA2) 介导的琥珀酸生成可通过缺氧诱导因子 1  $\alpha$  (Hypoxia Inducible Factor 1  $\alpha$ , HIF-1  $\alpha$ ) 通路促进 IL-1  $\beta$  分泌,驱动巨噬细胞向 M1 型极化;而腺苷酸活化蛋白激酶 (Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase AMPK) 可通过磷酸化 SUCLA2 抑制该过程,发挥抗炎效应<sup>[24]</sup>。这种代谢-免疫的交叉调控,为靶向 ATMs 极化治疗脂肪组织炎症提供了新的理论依据。

### 1.3 信号通路的激活

脂肪组织炎症通过经典炎症通路、代谢相关通路、焦亡及表观遗传调控等多条通路交叉作用放大炎症效应,推动 AS 进展。NF- $\kappa$ B 通路作为核心炎症通路,可被 TNF- $\alpha$ 、IL-1  $\beta$  激活并上调促炎因子与黏附分子表达,加剧脂肪组织炎症与血管损伤,而脂肪细胞特异性 miR-802 可通过靶向 NF- $\kappa$ B 负调控因子 TRAF3 激活经典与非经典 NF- $\kappa$ B 通路,促进巨噬细胞招募与 M1 极化,敲除 miR-802 则能显著改善脂肪组织炎症与胰岛素抵抗<sup>[26]</sup>。脂质过载、氧化应激可激活 NLRP3 炎症小体,经 CASP1 介导 IL-1  $\beta$ 、IL-18 成熟释放并损伤冠脉内皮,脂联素可通过抑制 NLRP3/CASP1/焦亡素 D (Gasdermin D, GSDMD) 通路减少巨噬细胞焦亡,阻断炎症级联反应;代谢相关的 AMPK 通路作为能量感知分子,可磷酸化 SUCLA2 抑制巨噬细胞谷氨酰胺分解,减少琥珀酸生成及 IL-1  $\beta$  分泌,网膜素-1、脂联素均能激活 AMPK 发挥抗炎、改善内皮功能的作用<sup>[24]</sup>,过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$ , PPAR  $\gamma$ )、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\delta$  (Peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$ , PPAR  $\delta$ ) 亚型参与脂肪代谢与炎症调控,PPAR  $\gamma$  激动剂可抑制 M1 型巨噬细胞极化,促进抗炎因子表达,改善脂肪组织功能失调<sup>[27]</sup>。此外,miR-802、miR-155 等表观遗传分子可通过靶向炎症通路关键分子,调控巨噬细胞极化与促炎因子分泌<sup>[26]</sup>。

### 1.4 氧化应激与线粒体功能障碍

氧化应激是脂肪组织炎症的关键驱动因素,在冠心病患者中,PVAT 均表现出 ROS 生成增加、抗氧化防御系统(如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶)功能受损等氧化应激标志物显著上调特征<sup>[28]</sup>。研究表明,冠心病患者 EAT 的 ROS 水平与血液抵抗素、甘油三酯浓度呈正相关,与脂联素水平呈负相关,且确定 1.44mM 为甘油三酯关键阈值,超过该水平后

EAT 的 ROS 产生会显著激增, 这种氧化应激不仅直接损伤脂肪细胞功能, 还可通过氧化修饰蛋白质和脂质激活炎症小体, 进一步放大局部和系统性炎症反应<sup>[22]</sup>。而线粒体功能障碍是脂肪组织氧化应激的核心来源, 最新研究证实, 肥胖和代谢综合征状态下, 脂肪细胞线粒体氧化磷酸化能力下降、电子传递链效率降低, 同时线粒体融合与分裂动力学异常增强, 导致电子漏出增加和超氧阴离子过量产生<sup>[29]</sup>, 与此同时, 冠状动脉周围脂肪组织、EAT 和 PVAT 的褐色样脂肪特征减弱即“白色化”过程, 进一步降低线粒体含量与功能, 最终形成氧化应激、线粒体功能障碍与炎症相互促进的恶性循环, 加速心血管疾病进展<sup>[30]</sup>。

## 2 未来治疗方向

随着对脂肪组织炎症机制理解的深入, 一些新型治疗策略正在涌现。研究显示, 克鲁普尔样因子 7(Kruppel-Like Factor 7, KLF7) 在冠心病患者心外膜脂肪组织中高表达, 通过 JNK-NF- $\kappa$ B 信号通路促进巨噬细胞 M1 极化, 释放 IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子, 加剧局部和全身炎症反应<sup>[31]</sup>; 而敲低 KLF7 可显著抑制炎症因子的释放, 这表明 KLF7 可能是心血管疾病的潜在治疗靶标<sup>[31]</sup>。

另一个有前景的方向是靶向髓过氧化物酶。最近的研究发现, 髓过氧化物酶缺乏可通过可溶性鸟苷酸环化酶  $\beta$  1 增强血管周围脂肪组织的“褐变”, 增加氧耗, 并减少炎症因子释放<sup>[32]</sup>。这表明抑制髓过氧化物酶可能成为改善肥胖相关血管功能障碍的新策略。

## 3 总结与展望

脂肪组织炎症, 特别是心外膜和血管周围脂肪组织的炎症, 在冠心病的发生和发展中扮演着关键角色。在病理状态下, 这些脂肪组织经历炎症细胞浸润、脂肪因子分泌失衡和氧化应激等变化, 通过旁分泌和血管分泌机制促进内皮功能障碍、动脉粥样硬化斑块形成和斑块不稳定性。目前的研究已经识别出多个与脂肪组织炎症相关的关键分子和通路, 如 KLF7/JNK-NF- $\kappa$ B 通路、PPAR $\gamma$  通路和髓过氧化物酶等, 这些分子可能成为未来治疗的靶点。总体而言, 脂肪组织炎症作为 CHD 可干预的重要病理环节, 通过多学科交叉融合, 整合基础机制研究、临床转化试验与新型无创影像技术, 有望进一步完善 CHD 的炎症防治体系, 推动 CHD 早期筛查、风险分层与靶向治疗策略的创新与发展。

### [参考文献]

[1]刘明波, 何新叶, 杨晓红, 等.《中国心血管健康与疾病报告 2024》要点解读[J]. 心肺血管病杂志, 2025,44(09):899-917.

[2]Chistyakov D V, Chistyakov V V, Sergeeva M G. Oxylipins in Atherosclerosis: Their Role in Inflammation, Diagnosis, and Therapeutic Perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2025,26(21).

[3]Lee S, Sung J M, Andreini D, et al. Association Between Changes in Perivascular Adipose Tissue Density and Plaque Progression[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2022,15(10):1760-1767.

[4]Albano D, Monti C B, Risoletto G A, et al. Correlation of Sarcopenia with Coronary Artery Disease Severity and Pericoronary Adipose Tissue Attenuation: A Coronary CT Study[J]. Tomography (Ann Arbor, Mich.), 2024,10(11):1744-1753.

[5]Karampetsou N, Alexopoulos L, Minia A, et al. Epicardial Adipose Tissue as an Independent Cardiometabolic Risk Factor for Coronary Artery Disease[J]. Cureus, 2022,14(6):e25578.

[6]Kong P, Cui Z, Huang X, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022,7(1):131.

[7]Han J, Meng Q, Shen L, et al. Interleukin-6 induces fat loss in cancer cachexia by promoting white adipose tissue lipolysis and browning[J]. Lipids Health Dis, 2018,17(1):14.

[8]龙彩凤, 韩昊儒, 邓维炎, 等. IL-6 通过 STAT3/Oct-1/ATM 途径调节人脐静脉平滑肌细胞增殖[J]. 中国细胞生物学学报, 2020,42(08):1314-1324.

[9]Zhao J, Zhang M, Li W, et al. Suppression of JAK2/STAT3 signaling reduces end-to-end arterial anastomosis induced cell proliferation in common carotid arteries of rats[J]. PLoS One, 2013,8(3):e58730.

[10]Rosen C J. Antagonizing the Leptin Receptor in Obesity[J]. N Engl J Med, 2023,388(24):2291-2293.

[11]Yamagishi S I, Edelstein D, Du X L, et al. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A[J]. J Biol Chem, 2001,276(27):25096-25100.

[12]Moradi N, Fouani F Z, Vatannejad A, et al. Serum levels of Asprosin in patients diagnosed with coronary artery disease (CAD): a case-control study[J]. Lipids Health Dis, 2021,20(1):88.

[13]Miao Y, Qin H, Zhong Y, et al. Novel adipokine asprosin modulates browning and adipogenesis in white adipose tissue[J]. J Endocrinol, 2021,249(2):83-93.

[14]Wang C, Zeng W, Wang L, et al. Asprosin aggravates nonalcoholic fatty liver disease via inflammation and lipid metabolic disturbance mediated by reactive oxygen species[J]. Drug Dev Res, 2024,85(4):e22213.

- [15]Lu Y, Yuan W, Xiong X, et al. Asprosin aggravates vascular endothelial dysfunction via disturbing mitochondrial dynamics in obesity models[J]. Obesity (Silver Spring), 2023,31(3):732–743.
- [16]Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- $\kappa$ B signaling through a cAMP-dependent pathway[J]. Circulation, 2000,102(11):1296–1301.
- [17]Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity[J]. Nat Med, 2001,7(8):941–946.
- [18]Askin L, Duman H, Ozyildiz A, et al. Association between Omentin-1 and Coronary Artery Disease: Pathogenesis and Clinical Research[J]. Curr Cardiol Rev, 2020,16(3):198–201.
- [19]Wang C, Wang Q, Mai H. Omentin-1 protects against endothelial dysfunction through the AMPK/KLF2/eNOS pathway in adult rat offspring exposed to maternal diabetes[J]. Nutr Diabetes, 2025,15(1):32.
- [20]Askin L, Duman H, Ozyildiz A, et al. Association between Omentin-1 and Coronary Artery Disease: Pathogenesis and Clinical Research[J]. Current cardiology reviews, 2020,16(3):198–201.
- [21]Zhou Q, Gao J, Wu G, et al. Adipose progenitor cell-derived extracellular vesicles suppress macrophage M1 program to alleviate midlife obesity[J]. Nature communications, 2025,16(1):2743.
- [22]Duan H, Jing L, Xiang J, et al. CD146 Associates with Gp130 to Control a Macrophage Pro-inflammatory Program That Regulates the Metabolic Response to Obesity[J]. Advanced science (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Germany), 2022,9(13):e2103719.
- [23]Yu X, Hu Y, Lim H Y, et al. Septal LWE1(+) macrophages control adipocyte stem cell adipogenic potential[J]. Science (New York, N.Y.), 2025,389(6763):eadg1128.
- [24]Peng C, Jiang H, Jing L, et al. Macrophage SUCLA2 coupled glutaminolysis manipulates obesity through AMPK[J]. Nature communications, 2025,16(1):1738.
- [25]Gonzalez-Hurtado E, Leveau C, Li K, et al. Nerve-associated macrophages control adipose homeostasis across lifespan and restrain age-related inflammation[J]. Nature aging, 2025,5(9):1828–1843.
- [26]Yang Y, Huang B, Qin Y, et al. Adipocyte microRNA-802 promotes adipose tissue inflammation and insulin resistance by modulating macrophages in obesity[J]. eLife, 2024,13:e99162.
- [27]涂永梅, 彭洁, 龙子, 等. PPAR- $\gamma$ 在巨噬细胞炎症调控中的作用及机制的研究进展[J]. 癌变·畸变·突变, 2022,34(02):158–161.
- [28]Burgeiro A, Santos D, Fonseca A C R G, et al. Enhanced Mitochondrial Dynamics and Reactive Oxygen Species Levels with Reduced Antioxidant Defenses in Human Epicardial Adipose Tissue[J]. Metabolites, 2025,15(7):481.
- [29]Gandoy-Fieiras N, Gonzalez-Juanatey J R, Eiras S. Myocardium Metabolism in Physiological and Pathophysiological States: Implications of Epicardial Adipose Tissue and Potential Therapeutic Targets[J]. International journal of molecular sciences, 2020,21(7):2641.
- [30]Wiszniewski K, Grudniewska A, Szablowska-Gadomska I, et al. Epicardial Adipose Tissue—A Novel Therapeutic Target in Obesity Cardiomyopathy[J]. International journal of molecular sciences, 2025,26(16):7963.
- [31]Huang W, Xue Y, Zhou Y, et al. KLF7 promotes macrophage activation by activating the NF- $\kappa$ B signaling pathway in epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease[J]. European review for medical and pharmacological sciences, 2020,24(12):7002–7014.
- [32]Hof A, Landerer M, Peitsmeyer P, et al. Myeloperoxidase impacts vascular function by altering perivascular adipocytes' secretome and phenotype in obesity[J]. Cell reports. Medicine, 2025,6(5):102087.

#### 作者简介:

刘旭芳(1996-),女,汉族,内蒙古巴彦淖尔市人,本科,内蒙古民族大学临床医学院,在读硕士,研究方向为心血管内科。

呼日乐巴特尔(1971-),男,蒙古族,内蒙古通辽市人,硕士,内蒙古民族大学附属医院,副主任医师,研究方向为心血管内科。

#### 基金项目:

内蒙古自治区慢性病中(蒙)中西医结合基础研究与转化创新中心开放课题项目(项目编号:2024FYKF014)。