

内皮细胞功能障碍是肥胖发病机制的早期事件

章桂芬, 王 桦*

武汉大学中南医院全科医学科 (武汉 430071)



【摘要】肥胖在各个年龄阶段的患病率越来越高,是导致全身各系统各种疾病的危险因素,包括心血管疾病、外周血管动脉粥样硬化、2型糖尿病等。内皮细胞分布在血管腔内,通过协调血液流动、营养素、激素、其他细胞因子的分布,调节炎症活动和血管生成等功能来维持血管内稳态。肥胖会伴有血管内皮细胞功能障碍和血管密度降低。内皮细胞功能障碍与肥胖相关。近年来,针对血管内皮细胞或者其相关因子的研究可能成为治疗肥胖相关代谢紊乱的潜在策略。

【关键词】肥胖; 脂肪组织; 缺氧; 炎症; 内皮功能障碍

Endothelial dysfunction is an early event in the pathophysiology of obesity

Gui-Fen ZHANG, Hua WANG*

Department of General Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

*Corresponding author: Hua WANG, E-mail: hospwh@sina.com

【Abstract】 The prevalence of obesity was increasing at all ages. Obesity was also a risk factor for various systemic diseases, including cardiovascular disease, peripheral vascular atherosclerosis, type 2 diabetes and so on. Endothelial cells were distributed in the vascular lumen, and regulated the homeostasis by coordinating the distribution of blood flow, nutrients, hormones and other cytokines, regulating inflammatory activity and angiogenesis. Obesity was accompanied by dysfunction of vascular endothelial cells and decrease of vascular density. Endothelial dysfunction was associated with obesity. In recent years, research on vascular endothelial cells or its related factors may become a potential treatment strategy to overcome obesity-related metabolic disorders.

【Keywords】 Obesity; Adipose tissue; Hypoxia; Inflammation; Endothelial dysfunction

肥胖在全世界的患病率越来越高。研究报告指出,全球男性肥胖率从1975年的3.2%增长至2016年的10.8%;女性肥胖率从6.4%增长至14.9%,如果保持同样的增长速度,

预计到2030年,全球将有11.2亿肥胖人群^[1]。肥胖已经成为影响全世界健康的重要问题,影响到青少年到老年各个年龄阶段,是导致全身各系统各种疾病的危险因素,包括心血

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2020.05.08

基金项目: 湖北省老龄办重点项目研究基金 (HBLLB2017004)

* 通信作者: 王桦, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, E-mail: hospwh@sina.com

<http://www.jnewmed.com>

管疾病、外周血管动脉粥样硬化、2型糖尿病、非酒精性脂肪肝、肾脏病、胃肠道疾病、癌症、多囊卵巢综合征和心理疾病等。肥胖导致的缺氧、炎症和氧化应激都会导致血管内皮细胞功能障碍。已经在大脑、肌肉、肾脏、肝脏、白色和棕色脂肪等多个组织和器官中观察到这种血管病变。这是肥胖患者易罹患许多临床疾病的原因之一。所以了解肥胖和血管内皮细胞功能障碍的确切关系具有重要意义。

1 肥胖的病理生理

肥胖是一种生物、遗传、行为、环境综合作用，互相影响的异质性疾病。缺乏运动，高热量饮食和遗传倾向都会导致肥胖发生。此外，人体产生的多种内源性物质都与肥胖息息相关。如瘦素可以通过控制中枢神经系统下丘脑来调节食欲和饱腹感^[2]，生长素可以作用于下丘脑增加饥饿感，并在进食时增强胃酸分泌和促进胃肠蠕动^[3]，因此，人体缺乏瘦素和生长素容易导致肥胖的发生。

人体内脂肪组织主要由大量的脂肪细胞组成，也包含部分的巨噬细胞和成纤维细胞。主要分为白色脂肪组织(White adipose tissue, WAT)和棕色脂肪组织(Brown adipose tissue, BAT)^[4]。WAT是人体最大的能量库，有储能、保持体温等作用，BAT在成人体内含量较少，主要新生儿体内含量较多，在寒冷刺激下，可以产生热能。当脂肪在人体各个器官中的积累而使脂质存储超过正常水平时，输入的脂肪可能被储存在其他重要器官的血管内或血管外，包括骨骼肌、心脏、肾脏和肝脏，从而导致这些重要器官的局部病变^[5]。

2 血管内皮细胞功能障碍

2.1 血管内皮细胞的病理生理

血管系统分布在全身各处，它是动脉、静脉、毛细血管相互连接形成的网状结构。通过血管对氧气、二氧化碳、营养物质、代谢废物、细胞因子等等的运输和交换，供应机体正常运转。内皮细胞起源于中胚层的细胞，分布在血管腔内，其厚度 $\leq 1\mu\text{m}$ 。研究数据表明一个成年人的身体里包含一万

亿个内皮细胞，与血浆接触的总表面积约为 $4\ 000\text{--}7\ 000\ \text{m}^2$ ，相当于一个美式橄榄球场的大小^[6]。

正常情况下，内皮细胞通过协调血液流动、营养素、激素和其他细胞因子的分布，迁移和增殖血管平滑肌细胞来调节血管内稳态；降低血管紧张度并调节细胞和血管黏附，抑制白细胞粘连，调节炎症活动和血管生成^[7]。内皮细胞分泌的生物活性物质通过平衡炎症因子和抗炎因子、血管平滑肌细胞增殖剂和抗增殖剂、氧化剂和抗氧化剂、血管扩张和收缩、凝血等方式调节和维持完整血管的结构、凝血功能与纤溶系统^[7-8]。例如：血管紧张素II，内皮素1(Endothelin, ET-1)，血栓素A2和前列环素H2等对血管收缩起重要作用；一氧化氮(Nitric oxide, NO)、缓激肽和超极化因子对血管舒张起重要作用^[9]；而血管收缩剂和血管舒张剂的不平衡都可能导致血管内皮功能障碍，导致血管自动调节的失败，影响血管系统的结构和功能完整性以及循环功能。小鼠动物实验表明：内皮细胞可以通过血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)通路，通过旁分泌的途径影响心肌细胞，调节血管生成，促使其发生生理性肥厚^[10]。血管新生内皮细胞是机体代谢调节的重要一环。内皮细胞损伤时再生异常可以导致损伤血管中形成异常的新生内膜，血管闭塞，从而引起动脉粥样硬化等疾病^[11]。内皮细胞与机体代谢密切相关^[10]。然而，内皮细胞在全身代谢中的明确机制和作用仍然是未知的。

大多数健康成年人的内皮细胞是保持静止的，但它同时也具有可塑性，根据机体的需要，可以从静止状态转变为血管生成状态，重新建立组织。一旦血管的生成平衡状态被打破，就会造成机体的损害^[12]。

2.2 肥胖与血管内皮功能障碍相关

内皮细胞和脂肪细胞之间的功能联系是由旁分泌信号通路调节的，最近研究表明肥胖会伴有血管内皮细胞功能障碍和血管密度降低^[13]。内皮细胞功能障碍可能是肥胖发病机制的早期事件^[10]。

2.2.1 肥胖导致的缺氧、炎症、免疫失衡和氧化应激

在正常情况下,随着热量的摄入,白色脂肪组织的扩张和血管重构也相应的发生变化,二者是相对稳定和平衡的,并表现出炎症稳态。然而,肥胖会引起脂肪组织的膨胀扩大。而此时相应组织的血流供应并没有增多,导致脂肪组织缺氧,脂肪细胞缺氧诱导因子(Hypoxia-inducible, HIF)1 α 水平升高^[14]。缺氧的证据在动物模型中尤其明显,不同类型肥胖小鼠脂肪组织中的氧分压都表现出降低^[15-16]。人类研究的证据也同样证明了肥胖状态下脂肪组织缺氧的观点^[17]。大多数脂肪细胞可以对缺氧适应良好,但少部分不能适应缺氧。缺氧导致无氧酵解,乳酸释放量增加,这可能影响炎症的调节。当缺氧发生时,内皮细胞会加快其反应。急性缺氧通过粘附在内皮细胞里的白细胞释放炎性细胞因子,从而导致炎症。脂肪细胞对缺氧的反应也与脂肪因子的产生有关。缺氧使瘦素的产生增加,脂联素的产生减少^[18]。由于脂联素具有抗炎和胰岛素增敏作用,并且可能作为血管生成抑制剂,缺氧诱导的脂联素的产生减少,可能会导致促进炎性反应和促血管生成,同时可能造成胰岛素抵抗^[18]。

在肥胖过程中,脂肪的膨胀性生长伴随着免疫细胞的浸润和炎性细胞因子的产生。脂肪组织通常包含多个免疫细胞。其中,肥胖者的内脏脂肪组织中巨噬细胞增加,巨噬细胞对缺氧有强烈的反应,刺激产生一系列细胞因子的释放,如白细胞介素(Interleukin, IL)-1, IL-6, 肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)- α 等。巨噬细胞是肥胖引发复杂免疫程序的效应器,会引起脂肪组织的慢性炎症反应。同时,这也与胰岛素抵抗和相关代谢疾病的发生有关^[19]。

氧化应激被描述为机体内促氧化剂和抗氧化剂系统之间失衡的状态,从而导致血小板聚集,血栓形成和内皮功能障碍^[20],它还会改变肌肉和脂肪组织中的胰岛素分泌和葡萄糖代谢。据报道,肥胖的小鼠和人类的血浆以及脂肪细胞中都发现了氧化应激的增

加^[10]。肥胖及其相关的代谢异常与氧化应激基因增加,游离脂肪酸(Sterified fatty acid, NEFA)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、IL-6、TNF- α 和低密度脂蛋白表达升高有关^[5]。NEFA也促进内皮细胞的凋亡和坏死。

目前研究表明肥胖者血管内皮稳态受损与上游缺氧、炎症、氧化应激、免疫失衡等多种因素单独或综合作用相关。肥胖患者内皮功能障碍的主要参与因素包括胰岛素抵抗、氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)、脂肪组织相关炎症和NO生物利用度降低等等^[21-22],涉及各个环节,目前的研究尚不能完全明确其中机制。

2.2.2 脂肪与血管生成

血管生成是一个包含多步骤的复杂过程,参与机体伤口愈合、器官修复等各种生理过程。血管生成的事件是由血管生成刺激物激活,增殖内皮细胞;同时通过裂解基底膜成分,内皮细胞侵入脂肪组织的基质,其次内皮细胞形成管腔;最后,毛细血管通过内皮细胞和基底膜的形成排列在脂肪细胞中^[3]。脂肪细胞中新血管的形成是由促血管生成剂和抗血管生成剂之间的平衡调节的。促血管生成分子包括单核细胞、TNF- α 、IL-6等,抗血管生成分子包括内皮抑素、卡利他汀,二者相辅相成,调节血管内皮生成^[23-24]。如果促血管生成分子过度表达,可以通过调节内皮功能促进血管生成^[25]。缺氧通过调节内皮细胞中VEGF,血小板衍生生长因子和各种炎症介质(IL-6, TNF- α)的产生来促进血管生成^[3]。目的是生长毛细血管网,从而增强缺氧区域的血液输送和组织氧合。然而,血管生成刺激显然不能充分补偿,以逆转脂肪组织缺氧。研究认为脂肪组织中的血管生成是通过炎症驱动的^[26]。

2.3 功能失调的内皮细胞增加心血管疾病风险

功能失调的内皮细胞与动脉粥样硬化发生相关。在高脂血症的情况下,ox-LDL会损害内皮型一氧化氮合酶(Endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和NO系统的功能,导致单核细胞进入血管壁的内皮下空间,这

些事件可能是动脉粥样硬化的最早病理生理表现之一^[27]。研究表明由于脂联素的水平下降,导致游离脂肪酸和炎性介质的水平增加,由此损害了内皮细胞胰岛素信号传导,导致胰岛素介导的毛细血管募集受损,进而降低了骨骼肌对葡萄糖的摄取,造成胰岛素抵抗^[28-29]。在肥胖的环境下,内皮细胞极易发生氧化应激介导的炎症反应,开始在血管系统中发生促动脉粥样硬化事件^[6]。由此推测,肥胖会改变血管内皮细胞稳态,增加心血管疾病的风险和死亡率。

3 肥胖的治疗靶点探索

治疗肥胖可以通过加强体育锻炼,限制高热量摄入,改变熬夜、酗酒的不良习惯,保持轻松愉快的心态等方式。此外,外科减重手术也是治疗肥胖的选择。但是人们仍期望有更多的治疗肥胖及其并发症的方法。

大鼠的动物实验指出,对进行4个月的HFD的雄性大鼠通过微型泵连续输注脂联素28天,发现脂联素可以使内皮细胞功能正常化。这可能为肥胖、动脉粥样硬化和代谢性疾病的治疗提供新方法^[30]。

小鼠动物实验中白色脂肪组织中的血管生成素-2通过增强血管生成改善代谢稳态^[31]。VEGF缺失的小鼠在高脂饮食中降低了脂肪血管密度,显示脂肪缺氧、凋亡、炎症和代谢缺陷;相反,在VEGF过表达的小鼠中VEGF表达的诱导导致脂肪血管的增加和缺氧的减少^[32]。所以可以通过血管生成抑制剂如血管抑制素和内皮抑制素来抗血管生成,改善肥胖。如TNP 470通过抑制内皮细胞中的蛋氨酸氨基肽酶2降低食欲,脂肪量和脂肪组织的扩张^[33]。血管抑素和内皮抑素通过减少脂肪量来调节内皮细胞的功能^[34]。

之前的研究表明肥胖会诱导脂肪量和肥胖相关基因(Fat mass and obesity-associated gen, FTO)表达增加,而进一步研究表明小鼠内皮细胞上FTO的缺失虽然对肥胖没有产生影响,却会拮抗肥胖诱导的代谢和血管功能失调,虽然具体机制尚未清楚,但这可能为防治肥胖相关心血管疾病的发生提供潜在的干预靶点^[35]。

研究表明,内皮细胞中胱硫醚 γ 裂合酶(Cystathionine γ Lyase, CSE)在预防动脉粥样硬化中起着重要作用,在CSE过表达的小鼠中可使动脉粥样硬化斑块减小,减低循环中脂质水平,而CSE的敲除与内皮功能障碍和动脉硬化的加速发展有关^[36]。CSE及其相关代谢产物可作为血管疾病潜在的生物标志物加以利用。

4 结语

内皮细胞分布在血管腔内,通过协调血液流动、营养素、激素、其他细胞因子的分布、调节炎症活动和血管生成等功能来调节血管内稳态。肥胖者血管内皮稳态受损与缺氧、炎症、氧化应激、免疫失衡等多种因素单独或综合作用相关。肥胖会伴有血管内皮细胞功能障碍和血管密度降低,功能失调的内皮细胞可能是肥胖病理生理学的早期事件。近年来,针对血管内皮细胞或者其相关因子的研究可能成为治疗肥胖相关代谢紊乱的潜在策略。

参考文献

- 1 Costantino S, Akhmedov A, Melina G, et al. Obesity-induced activation of JunD promotes myocardial lipid accumulation and metabolic cardiomyopathy[J]. *European Heart Journal*, 2019, 40(21): 997-1008. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy903.
- 2 Le RH, Van BG. Study of phendimetrazine bitartrate as an appetite suppressant in relation to dosage, weight loss and side effects[J]. *Can Med Assoc J*, 1962, 87(1): 29-31. DOI: 10.1093/qjmm/14.4.471.
- 3 Nijhawans P, Behl T, Bhardwaj S. Angiogenesis in obesity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110103. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110103.
- 4 White U, Ravussin E. Dynamics of adipose tissue turnover in human metabolic health and disease[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(1): 17-23. DOI: 10.1007/s00125-018-4732-x.
- 5 Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, et al. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): 291. DOI: 10.3390/biom10020291.
- 6 Ghosh A, Gao L, Thakur A, et al. (2017) Role of free fatty acids in endothelial dysfunction[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 50. DOI: 10.1186/s12929-017-0357-5.
- 7 Cristina M. Sena, Fernanda Carrilho, Raquel M. Seiça. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes: Targeting

- Inflammation[J]. IntechOpen, 2018. DOI: 10.5772/intechopen.76994.
- 8 Dhananjayan R, Koundinya KS, Malati T, et al. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Indian J Clin Biochem, 2016, 31(4): 372–379. DOI: 10.1007/s12291-015-0516-y.
- 9 Lai WK, Kan MY. Homocysteine-induced endothelial dysfunction[J]. Ann Nutr Metab, 2015, 67(1): 1–12. DOI: 10.1159/000437098.
- 10 Graupera M, Claret M. Endothelial cells: new players in obesity and related metabolic disorders[J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(11): 781–794. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.003.
- 11 Miyagawa K, Shi M, Chen PI, et al. Smooth muscle contact drives endothelial regeneration by BMPR2–Notch1-mediated metabolic and epigenetic changes[J]. Circ Res, 2019, 124(2): 211–224. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313374.
- 12 Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. Nature, 2011, 473(7347): 298–307. DOI: 10.1038/nature10144.
- 13 Stapleton PA, James ME, Goodwill AG, et al. Obesity and vascular dysfunction. Pathophysiology[J]. Pathophysiology, 2008, 15(2): 79–89. DOI: 10.1016/j.pathophys.2008.04.007.
- 14 Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity[J]. Physiol Rev, 2013, 93(1): 1–21. DOI: 10.1152/physrev.00017.2012.
- 15 Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation[J]. Diabetes, 2007, 56(4): 901–911. DOI: 10.2337/db06-0911.
- 16 Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 293(4): E1118–E1128. DOI: 10.1152/ajpendo.00435.2007.
- 17 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. DOI: 10.2337/db08-1098.
- 18 Chen B, Lam KSL, Wang Y, et al. Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 341(2): 549–556. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.01.004.
- 19 Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease[J]. J Clin Invest, 2017, 127(1): 1–4. DOI: 10.1172/JCI92035.
- 20 Ventura A, Luzi L, Pacini S, et al. The p66Shc longevity gene is silenced through epigenetic modifications of an alternative promoter[J]. J Biol Chem, 2002, 277(25): 22370–22376. DOI: 10.1074/jbc.M200280200.
- 21 Sena CM, Pereira AM, Seiça R. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(12): 2216–2231. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.08.006.
- 22 Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 960: 345–379. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_15.
- 23 Risau W, Flamme I. Vasculogenesis[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 1995, 11: 73–91. DOI: 10.1146/annurev.cb.11.110195.000445.
- 24 Miao RQ, Agata J, Chao L, Chao J. Kalistatin is a new inhibitor of angiogenesis and tumor growth[J]. Blood, 2002, 100(9): 3245–3252.
- 25 Lawler J. Thrombospondin-1 as an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth[J]. J Cell Mol Med, 2002, 6(1): 1–12. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2002.tb00307.x.
- 26 Xu F, Burk D, Gao Z, Yin J, et al. Angiogenic deficiency and adipose tissue dysfunction are associated with macrophage malfunction in SIRT1^{-/-} mice[J]. Endocrinology, 2012, 153(4): 1706–1716. DOI: 10.1210/en.2011-1667.
- 27 Cheng LC, Guo BC, Chen CH, et al. Endothelial nitric oxide mediates the anti-atherosclerotic action of torenia concolor lindley var. Formosama yamazaki[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1532. DOI: 10.3390/ijms21041532.
- 28 Kubota T, Kubota N, Kumagai H, et al. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle[J]. Cell Metab, 2011, 13(3): 294–307. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.01.018.
- 29 Karaca Ü, Schram MT, Houben AJ, et al. Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 103(3): 382–387. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.12.012.
- 30 Sena CM, Pereira A, Fernandes R, et al. Adiponectin improves endothelial function in mesenteric arteries of rats fed a high-fat diet: role of perivascular adipose tissue[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(20): 3514–3526. DOI: 10.1111/bph.13756.
- 31 An YA, Sun K, Joffin N, et al. Angiopoietin-2 in white adipose tissue improves metabolic homeostasis through enhanced angiogenesis[J]. Elife, 2017, 6: e24071. DOI: 10.7554/eLife.24071.
- 32 Sung HK, Doh KO, Son JE, et al. Adipose vascular endothelial growth factor regulates metabolic homeostasis through angiogenesis[J]. Cell Metab, 2013, 17(1): 61–72. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.12.010.
- 33 Bråkenhielm E1, Cao R, Gao B, et al. Angiogenesis inhibitor, TNP-470, prevents diet-induced and genetic

- obesity in mice[J]. *Circ Res*, 2004, 94(12): 1579–1588. DOI: 10.1161/01.RES.0000132745.76882.70.
- 34 Kim YM, An JJ, Jin YJ, et al. Assessment of the anti-obesity effects of the TNP-470 analog, CKD-732[J]. *J Mol Endocrinol*, 2007, 38(4): 455–465. DOI: 10.1677/jme.1.02165.
- 35 Kruger N, Biber L A, Good ME, et al. Loss of endothelial FTO antagonizes obesity-induced metabolic and vascular dysfunction[J]. *Circ Res*, 2020, 126(2): 232–242. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315531.
- 36 Bibli SI, Hu J, Sigala F, et al. Cystathionine γ lyase sulfhydrates the RNA binding protein human antigen R to preserve endothelial cell function and delay atherogenesis[J]. *Circulation*, 2019, 139(1): 101–114. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034757.

收稿日期: 2020年6月5日 修回日期: 2020年8月12日

本文编辑: 桂裕亮 杨智华