

· 学术探讨 ·

从脂肪组织血管生成探讨益气活血方药治疗肥胖症

吴 凡¹ 陈 广² 胡美霖¹ 陆付耳¹

摘要 脂肪组织血管系统与脂肪细胞功能活性关系密切,其不仅为脂肪细胞提供氧气及营养物质,而且在调节脂肪细胞代谢中也发挥重要作用。在机体生命周期内,因代谢需求的变化,脂肪组织类别、形态、功能亦随之发生改变,而血管生成直接参与了调控脂肪细胞可塑性。因而明确血管生成在脂肪组织中的作用,可能为肥胖症及相关代谢性疾病的治疗提供新思路。益气活血方药可用于治疗肥胖症,可能具有调节脂肪组织血管系统作用。本文回顾近年研究,阐述血管生成与脂肪组织功能关系,并探讨益气活血方药对脂肪组织血管生成的作用。

关键词 血管生成; 益气活血; 脂肪组织; 肥胖症

A Review of Benefiting Qi and Activating Blood Herb on Treating Obesity from Adipose Tissue Angiogenesis WU Fan¹, CHEN Guang², HU Mei-lin¹, and LU Fu-er¹ 1 Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan (430030); 2 Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan (430030)

ABSTRACT Recent studies showed that adipose vasculature system, which not only supplied oxygen and nutrients for adipocytes and also played an important role in adipocytes metabolism, was closely associated with adipocyte activity. During the entire adulthood, the type, form and function of adipose tissue change with the metabolic status of the host, and angiogenesis is directly involved in regulating adipocyte plasticity. Therefore, to clarify the effect of angiogenesis in adipose tissue may provide a new therapeutic strategy for obesity and related metabolic diseases. Benefiting qi and activating blood (BQAB) was used for clinical treatment of obesity, suggesting the possibility of regulating vasculature function in adipose tissue. This paper reviews the recent studies, elaborates the relationship between angiogenesis and adipose tissue function, and explore the effect of BQAB on adipose tissue angiogenesis.

KEYWORDS angiogenesis; benefiting qi and activating blood; adipose tissue; obesity

肥胖症是一种多因素导致的慢性代谢性疾病,主要因为能量摄取与消耗失衡导致体内脂肪细胞体积增大及细胞数量增加,使体脂占体重百分比超过正常范围并在局部异常沉积。调查表明,全球超重及肥胖人群总数从 1980 年的 8.57 亿已增长到 2016 年的 23.1 亿^[1]。随着肥胖症发病率不断增长,肥胖相关性

疾病如糖尿病、高脂血症、非酒精性脂肪肝、心血管疾病等亦呈不断增长趋势,使得肥胖症成为世界范围内亟待解决的重大公共卫生问题。脂肪形成在肥胖症发病过程中处于中心环节^[2],对脂肪细胞分子水平的深入研究有助于降低肥胖症发病率。

脂肪血管系统可多方面调节脂肪组织功能,包括维持细胞基本生存、分泌各类生理活性因子并提供不同类型脂肪前体细胞等^[3]。Bråkenhielm E 等^[4]研究发现,血管生成抑制剂 TNP-470 可预防野生小鼠高脂饮食诱导的肥胖及 ob/ob 小鼠肥胖表型,药物干预组小鼠脂肪血管生成及总体脂量显著减少,表明血管生成在脂肪组织形成中至关重要。益气活血法为中医临床常用治法,实验及临床研究均表明,益气活血方药具有明显的抗肥胖症效应^[5-7]。另有研究表明,益气

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81774259, No. 81673928)

作者单位: 1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所 (武汉 430030); 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合科 (武汉 430030)

通讯作者: 陆付耳, Tel: 027-83663237, E-mail: felu@tjh.tjmu.edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20190307.161

活血方可通过影响血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达水平,最终调控血管生成^[8,9]。鉴于此,本文探讨益气活血方药对脂肪组织血管生成的作用。

1 脂肪组织及血管系统概述

哺乳动物中,脂肪组织分为白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)、棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT),WAT 为通常所指的脂肪组织,作为体内的储能仓库,直接导致肥胖症的发生。BAT 在代谢功能上与 WAT 截然相反,BAT 通过其解偶联蛋白 1(uncoupling protein 1, UCP1)介导的细胞呼吸解偶联作用,使储存的能量以热能形式消散^[2]。研究表明,人体 BAT 活性与 BMI 呈明显负相关^[10],提示活化的 BAT 有助于增加耗能、抵抗肥胖。此外,人体内尚存在米色脂肪,即棕色样脂肪,在某些因素作用下,白色脂肪细胞转变为代谢活跃的“棕色脂肪细胞”,称为米色脂肪细胞^[11]。该功能转换过程称为褐变,米色脂肪细胞代谢上表现为消耗能量的高代谢状态。

脂肪组织微血管系统主要由内皮细胞和血管支持细胞两类细胞组成。前者为主要细胞类型,参与构成血管腔结构;后者包括周细胞、血管平滑肌细胞,主要参与稳定血管网络^[12]。新生血管从早已存在的血管网络中发育生成,该过程受各类调控因子控制,促进及抑制两种调控因子处于平衡状态^[13]。VEGF 被认为是最强效的生理性血管生成因子,某些激素、细胞因子等亦表现出促血管生成作用。血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1)、脂联素则为常见的生理性血管生成抑制物。研究表明,脂肪血管系统与组织细胞功能保持协调,从多方面调控脂肪组织功能及形态^[14]。

2 脂肪组织与血管生成

2.1 血管生成与 WAT 的关系

WAT 为机体主要的脂肪类型,尽管 WAT 富含微血管系统,但研究表明肥胖人群白色脂肪细胞处于相对缺氧状态^[15],可能原因为其细胞体积较大,导致组织微血管间距增加,从而使脂肪细胞血供相对减少。Ye J 等^[16]发现,肥胖小鼠 WAT 中缺氧诱导基因如缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)、葡萄糖转运蛋白 1 表达明显增加,测量氧分压亦下降。上调的 HIF-1 α 诱导 VEGF 等低氧相关基因表达,VEGF 表达增加促进 WAT 血管生成以代偿缺氧。因而缺氧—HIF-1 α —VEGF 轴可能为 WAT 血管生成的重要驱动因素。同时缺氧引起脂肪组织代谢改变及炎症反应,

导致瘦素、TNF- α 、IL-6 等上调,均可促进血管生成。

Kim KL 等^[17]研究发现应用 VEGF 受体(VEGF receptor, VEGFR) 2 特异阻断剂可显著减少血管生成,而阻断 VEGFR1 不产生以上效应^[14],表明 VEGF/VEGFR2 信号通路为血管生成的主要信号途径。另有研究发现神经肽 Y、叉头框蛋白 C2(forkhead box protein C2, FOXC2)等可通过非 VEGF 途径介导血管生成^[18],提示 WAT 中血管生成可能涉及多种复杂分子机制。目前研究多认为促血管生成在 WAT 中可能促进能量蓄积及脂肪组织生长,有助于肥胖表型出现^[19],抑制血管生成则可导致 WAT 含量减少^[4,20],而产生抗肥胖效应。

2.2 血管生成促进 BAT 产热

BAT 产热特征使其成为近年来抗肥胖症治疗的热门靶点。与 WAT 不同, BAT 中血管生成并不完全依赖 HIF-1 α 。Pino E 等^[21]研究发现,将过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1(peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1, PGC1)基因敲除后,棕色脂肪细胞对缺氧反应丧失,提示 PGC1 在棕色脂肪血管生成中有促进作用,且已有研究证明 PGC1 α 可通过 HIF-1 α 非依赖途径促进 VEGF 表达及血管生成^[22]。而 PGC1 被认为是棕色脂肪特异标志基因,主要表达于活化的 BAT 中,上述结果提示活化的 BAT 与血管生成之间形成正向放大环路,相互促进最终增加脂肪组织能量消耗。

研究表明,活化的 BAT 中血管生成显著增强,组织耗能增加,而应用 VEGFR2 抗体阻断血管生成后,发现 BAT 产热活性显著下降^[14]。Jo DH 等^[23]发现,应用 VEGFR 贝伐单抗处理的小鼠肩胛区 BAT 血管密度降低,细胞中大脂滴增加,线粒体相关基因及 PGC1、UCP1 等产热基因均表达下降,组织产热减少, BAT 呈现“白色化”表现。上述研究均表明促进血管生成可增强 BAT 产热活性,而阻断血管生成则降低了 BAT 产热功能。

2.3 血管生成促进米色脂肪形成

有学者认为,成人体内早先确定的棕色脂肪细胞实则为米色脂肪细胞或两者共同组成,而白色脂肪细胞在寒冷、肾上腺素受体 β_3 刺激等特定环境下功能转变形成的“棕色样细胞”多认为属米色脂肪细胞^[11]。由此可见,研究米色脂肪功能及其代谢转换对成人肥胖症治疗有重要意义。

研究表明,过表达 FOXC2 导致白色脂肪组织血管生成增加,与此同时也促进了米色脂肪细胞形成^[18]。Lim S 等^[24]将成年 C57BL/6 小鼠暴露 4 $^{\circ}\text{C}$

环境 1 周后,发现锁骨下 WAT 明显转变为米色脂肪组织,且随暴露时间延长,米色脂肪组织持续存在,同时在功能转变过程中,锁骨上脂肪组织血管密度显著增加。提示血管生成促进米色脂肪细胞形成的可能。Wang B 等^[25]进一步研究发现,视黄酸(retinoic acid, RA)通过激活 VEGF/VEGFR2 信号通路,介导血管生成和血小板衍生生长因子受体 α^* 脂肪祖细胞增加,进而促进白色脂肪褐变。实验中发现 RA 处理细胞 VEGF 水平上调,血管生成增加,导致 UCP1、Cidea、Cox7a1 等棕色脂肪特异基因表达上调,白色脂肪细胞褐变。而在 VEGFR2 敲除细胞中,上述效应均消失。动物实验中,RA 处理小鼠及 VEGF 转基因小鼠亦得到同样结果。上述研究均表明,血管生成为促进米色脂肪细胞形成及产热功能的关键因素。

3 益气活血方药对脂肪组织血管生成的影响

3.1 益气活血方药治疗肥胖证的理论基础及现代研究 中医学历代典籍对肥胖症多有论述,最早在《黄帝内经》中已有表述。《素问·阴阳应象大论》有“肥贵人”、“年五十,体重,耳目不聪明矣”的描述;《灵枢》则依据皮肉气血之多少将肥胖人群初步分为“脂人、膏人、肉人”三类。在病因病机上,《素问》“肥贵人则高粱之疾也”“此肥美之所发也,此人必数食甘美而多肥也”说明中医学已认识到过食肥甘厚腻及劳逸失调可导致膏脂积蓄体内,继而形成肥胖。此后,肥胖之证经后世医家进一步发展,提出“肥人多痰湿”、“肥人多气虚”等理论,逐渐形成了完整的证治体系。此外,《灵枢·逆顺肥瘦》曰:“此肥人也,广肩、腋项肉薄,厚皮而黑色,唇临临然,其血黑以浊,其气涩以迟”,肥胖之人,膏脂痰浊瘀阻脉道,则血液黑浊而瘀,血瘀为肥胖重要病机。无形之痰阻碍血行,血积为瘀,肥人多气虚痰湿之体质特征亦促进了血瘀形成。《医学真传·气血》^[26]言“气为血之帅 血为气之母”,故气虚则血行无力,血瘀自生,《仁斋直指方》^[27]言:“肥人气虚生寒,寒生湿;湿生痰。……故肥人多寒湿”,《石室秘录》^[28]曰:“肥人多痰,乃气虚也,虚则气不运行,故痰生之”。故气虚血瘀在肥胖证病因病机中至关重要,气虚则痰湿内生,气虚、痰湿继而血积为瘀。因而益气活血方药在肥胖证的临床治疗中每多获效,益气即补其虚,脾气足则水谷精微运化正常,痰湿何生;活血即祛其实,气血旺则血得以行,瘀血可化。

现代研究方面,杨仕权等^[5]研究发现,活血药物干预组 SD 大鼠体重增长明显减缓,与模型组有显著性差异,表现出抗肥胖症效应。其他研究也表明,运用益气活血方药治疗超重/肥胖 2 型糖尿病患者可显著

降低 BMI,提示益气活血方药临床应用中具有明显的抗肥胖效应^[6,7]。

3.2 益气活血方药对脂肪血管生成的作用 血瘀证与现代医学以组织器官供血不足为特征的某些疾病临床表现类似^[29],肥胖患者脂肪组织相对供血不足的状态,在中医学理论辨证分析中亦可归属于“血瘀”范畴,其主要治法以通为主,而气能行血,气虚气滞均会导致血行不畅,故活血常兼益气。大量研究有表明益气活血方药在调控血管生成及血管功能中有重要作用^[8,9]。黄凤等^[30]研究发现,益气活血方灌胃的 SD 大鼠,其血清 VEGF 水平显著高于对照组,表明益气活血方药正向调控血管生成。魏灿杰等^[31]研究发现,益气活血组 SD 大鼠脑损伤缺氧区新生血管生成显著增加,明显高于益气组、活血组及模型组,亦支持上述观点。

但亦有研究指出,益气活血方药可降低组织 VEGF 表达,抑制血管生成^[9]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinitis, DR)是糖尿病慢性微血管并发症之一,其病理基础即为新生血管的形成。苑维等^[9]发现运用益气活血方干预的糖尿病大鼠与模型组比较,VEGF 水平下降,视网膜新生血管减少,DR 发病及程度下降。

4 小结

在肥胖症及相关代谢疾病日趋高发的今天,深入挖掘中医药中有效治法或方药对临床实践意义重大。笔者从脂肪血管系统角度,论述了血管生成在不同脂肪组织类型及其形成、功能中的重要作用。结合益气活血方药的临床实践与研究进展,笔者推测益气活血方药治疗肥胖症可能通过双向调控脂肪组织血管形成,促进产热脂肪血管生成,抑制储能脂肪血管生成,最终增加机体耗能、减少储能而治疗肥胖症。具体作用取决于组织微环境,但最终建立机体内在稳态为目标,这与中医药整体论治、平调阴阳的理论基础及治疗特点一致。本篇文章探讨了传统中医药益气活血方药对肥胖症的现代作用机制,为治疗肥胖症提供了一点新的思路。

参 考 文 献

- [1] Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2 416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults [J]. Lancet, 2017, 390(10113): 2627–2642.
- [2] Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identifi-

- fication and importance of brown adipose tissue in adult humans [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(15): 1509–1517.
- [3] Cao Y. Adipose tissue angiogenesis as therapeutic target for obesity and metabolic diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(2): 107–115.
 - [4] Bråkenhielm E, 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.
 - [5] 杨仕权, 陈贵海, 邓巍, 等. 血府逐瘀合二陈汤对肥胖大鼠内脏脂肪素等脂肪因子含量的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2015, 38(2): 104–110.
 - [6] 孙璐, 唐咸玉, 张鹏, 等. 益气化痰活血法改善超重/肥胖 2 型糖尿病患者糖脂代谢紊乱及肥胖抑制素的临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(6): 180–185.
 - [7] 李吉武, 唐爱华, 赵伟, 等. 温阳益气活血方对肥胖 2 型糖尿病患者肠道菌群变化及脂质代谢的影响[J]. *中医杂志*, 2015, 56(5): 409–413.
 - [8] 王培利, 雷燕, 王承龙. 益气活血中药对血管生成 PI3K 和 MAPK 信号途径的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(9): 1083–1085.
 - [9] 苑维, 金明, 潘琳, 等. 益气活血方对糖尿病大鼠视网膜微血管病变血管内皮生长因子表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(5): 758–760.
 - [10] van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(15): 1500–1508.
 - [11] Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human [J]. *Cell*, 2012, 150(2): 366–376.
 - [12] Corvera S, Gealekman O. Adipose tissue angiogenesis: impact on obesity and type-2 diabetes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(3): 463–472.
 - [13] Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target [J]. *Nature*, 2005, 438(7070): 967–974.
 - [14] Xue Y, Petrovic N, Cao R, et al. Hypo-xia-independent angiogenesis in adipose tissues during cold acclimation [J]. *Cell Metab*, 2009, 9(1): 99–109.
 - [15] Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2009, 33(1): 54–66.
 - [16] Ye J, Gao Z, Yin J, et al. 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.
 - [17] Kim KL, Suh W. Apatinib, an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor 2, suppresses pathologic ocular neovascularization in mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(9): 3592–3599.
 - [18] Xue Y, Cao R, Nilsson D, et al. FOXC2 controls Ang-2 expression and modulates angiogenesis, vascular patterning, remodeling, and functions in adipose tissue [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(29): 10167–10172.
 - [19] Cao Y. Angiogenesis and vascular functions in modulation of obesity, adipose metabolism, and insulin sensitivity [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(4): 478–489.
 - [20] 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.
 - [21] Pino E, Wang H, McDonald ME, et al. Roles for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) and PPAR γ co-activators 1 α and 1 β in regulating response of white and brown adipocytes to hypoxia [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(22): 18351–18358.
 - [22] Arany Z, Foo SY, Ma Y, et al. HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1 α [J]. *Nature*, 2008, 451(7181): 1008–1012.
 - [23] Jo DH, Park SW, Cho CS, et al. Intravitreally injected Anti-VEGF antibody reduces brown fat in neonatal mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0134308.
 - [24] Lim S, Honek J, Xue Y, et al. Cold-induced activation of brown adipose tissue and adipose angiogenesis in mice [J]. *Nat Protoc*, 2012, 7(3): 606–615.
 - [25] Wang B, Fu X, Liang X, et al. Retinoic acid induces white adipose tissue browning by increasing adipose vascularity and inducing beige adipogenesis of PDGFR α ⁺ adipose progenitors [J]. *Cell Discov*, 2017, 3: 17036.
 - [26] 高世试. 医学真传 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1981: 21.
 - [27] 杨士瀛. 仁斋直指方 [M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2006: 389.
 - [28] 陈士铎. 石室秘录 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 9.
 - [29] 周小青, 梁昊, 孙翔, 等. 冠心病中医血瘀证型与冠状动脉造影结果相关性的 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(12): 1470–1477.
 - [30] 黄凤, 段行武, 董建勋, 等. 不同浓度益气活血方含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞体外增殖及 VEGF 表达的影响 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(13): 1132–1135.
 - [31] 魏灿杰, 唐涛, 罗杰坤, 等. 益气活血法对脑出血大鼠脑组织促血管生成素-1 及其受体表达的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(3): 138–141.

(收稿: 2017–10–23 在线: 2019–04–07)

责任编辑: 邱 禹