

· 老年人周围血管疾病诊治专栏 ·

## 血管周围脂肪组织与衰老相关血管疾病研究进展

吕彦泽<sup>1</sup>, 吴雅婷<sup>2</sup>, 郑月宏<sup>1\*</sup>

(中国医学科学院北京协和医院:<sup>1</sup> 血管外科,<sup>2</sup> 神经内科, 北京 100730)

**【摘要】** 血管周围脂肪组织(PVAT)是围绕血管的一种特殊脂肪组织,是血管内稳态的重要调节者,它除了支持组织的作用外,也是一个内分泌器官,在衰老过程中可导致血管功能失调。PVAT可释放多种脂肪细胞因子、趋化因子和生长因子,这些PVAT衍生因子以内分泌和旁分泌的方式调节血管信号和血管功能。在生理条件下,PVAT能够储存和燃烧脂质,产生热量,并从血液中吸收脂肪酸。PVAT还可释放多种血管活性分子,如NO、H<sub>2</sub>S和脂联素等,防止动脉粥样硬化的发展。同时PVAT在动脉粥样硬化的发展过程中起着关键的作用。肥胖、2型糖尿病、血管损伤和衰老等病理条件可导致PVAT功能障碍、血管内皮细胞和平滑肌细胞功能障碍。主要表现为PVAT释放促炎脂肪因子,进一步引起内皮功能障碍、炎症细胞浸润和血管平滑肌细胞迁移,从而导致动脉粥样硬化的发展。PVAT被认为是年龄相关血管疾病的预测因子和潜在治疗干预的靶点。本文总结了PVAT与年龄相关血管疾病的关系,对PVAT在多种血管系统相关疾病中所起的作用进行综述。

**【关键词】** 血管周围脂肪组织;衰老;动脉粥样硬化

**【中图分类号】** R592

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.12.194

## Research progress of perivascular adipose tissue and aging related vascular diseases

LYU Yan-Ze<sup>1</sup>, WU Ya-Ting<sup>2</sup>, ZHENG Yue-Hong<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Vascular Surgery, <sup>2</sup>Department of Neurology, Peking Union Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**【Abstract】** Perivascular adipose tissue (PVAT) is an important regulator of endovascular homeostasis. It is a special adipose tissue around blood vessels. In addition to supporting tissue, it is also an endocrine organ, which can lead to vascular dysfunction in the process of aging. PVAT can release a variety of adipose cytokines, chemokines and growth factors. PVAT-derived factors regulate vascular signaling and inflammation to regulate the function of adjacent layers of the vascular system in an endocrine and paracrine manner. Under physiological conditions, PVAT can store and burn lipids, generate heat, and absorb fatty acids from the blood. PVAT can also release a variety of vasoactive molecules, such as NO, H<sub>2</sub>S and adiponectin, to prevent the development of atherosclerosis. At the same time, PVAT plays a key role in the development of atherosclerosis. When obesity, type 2 diabetes mellitus, vascular injury and aging can lead to PVAT dysfunction, vascular endothelial cell and smooth muscle cell dysfunction. The main manifestation is the release of pro-inflammatory adipokines by PVAT, which further causes endothelial dysfunction, inflammatory cell infiltration and vascular smooth muscle cell migration, thus promoting the development of atherosclerosis. PVAT is considered to be a predictor of age-related vascular diseases and a potential target for therapeutic intervention. In this review, we summarize the relationship of PVAT with age-related vascular diseases, and the role of PVAT in different diseases related to vascular system was reviewed.

**【Key words】** perivascular adipose tissue; aging; vascular diseases

*This work was supported by the Major Research Program of Natural Science Foundation of China (51890894) and the General Program of Natural Science Foundation of China (81770481; 82070492).*

*Corresponding author: ZHENG Yue-Hong, E-mail: yuehongzheng@yahoo.com*

血管周围脂肪组织(perivascular adipose tissue, PVAT)是维持血管稳态的重要组成部分,在衰老过程中参与调节血管功能。PVAT可通过内分泌和旁分泌的方式释放各种脂肪细胞因子、趋化因子和生长因子,从而调节血管系统的信号和调节炎症反应。

在衰老、动脉硬化、肥胖等病理条件下可引起PVAT功能障碍,进一步引起血管内皮细胞和平滑肌细胞功能障碍。在这篇综述中讨论了PVAT与年龄相关血管疾病之间的研究和机制进展,如内皮功能障碍、新生内膜形成、腹主动脉瘤、动脉硬化等。PVAT被

收稿日期: 2021-05-25; 接受日期: 2021-06-25

基金项目: 国家自然科学基金重大项目(51890894); 国家自然科学基金面上项目(81770481, 2070492)

通信作者: 郑月宏, E-mail: yuehongzheng@yahoo.com

认为是血管疾病的预测因子,同时也是年龄相关血管疾病治疗干预的潜在治疗靶点,尽管在该领域取得了许多进展,但当前实验模型仍有一定局限性,需要进一步研究。

## 1 PVAT 与脂肪的关系

PVAT被认为是血管系统中必不可少的部分,促进PVAT的褐变可能对血管疾病的发生有保护作用。因此,对血管内皮细胞、平滑肌和PVAT的进一步研究有助于加深对血管衰老发病机制的认识<sup>[1]</sup>。目前研究认为PVAT是指分布在大小动静脉和小血管周围的脂肪组织,以及肾盂中的肾动、静脉周围的脂肪组织<sup>[2]</sup>,与神经组织无关<sup>[3]</sup>。因此可认为PVAT是包围不同血管(毛细血管、肺血管和脑血管除外)的脂肪组织。在大血管中,PVAT和血管壁之间有由胶原和弹性纤维、成纤维细胞、血管和交感神经纤维组成的解剖屏障<sup>[4]</sup>。而在小血管中,PVAT就是血管壁的一部分<sup>[2]</sup>。PVAT分泌的物质可通过内分泌或旁分泌<sup>[2,5]</sup>来影响血管中膜和内皮细胞。近十余年研究普遍认为PVAT由于其旁分泌及内分泌功能,对血管稳态和功能有巨大的影响<sup>[3]</sup>,其在生理状态下对血管系统有保护作用,但在病理状态下也有有害的一面<sup>[6-8]</sup>。

PVAT被认为是一类特殊的脂肪组织<sup>[9]</sup>,其起源不同于其他的传统脂肪组织如棕色脂肪组织、白色脂肪组织和米色脂肪组织。PVAT脂肪细胞的起源仍未完全阐明,并表现出沿全身血管不同区域的异质性。脂肪细胞是PVAT的主要细胞类型。此外,PVAT还含有间质部分,包括前脂肪细胞、干细胞、成纤维细胞、炎症细胞和嗜酸性粒细胞、神经和血管细胞,形成脂肪组织微血管系统<sup>[10]</sup>。有研究认为PVAT包括的脂肪细胞呈白色、棕色或两者兼有。目前认为不同部位PVAT的来源不同。在啮齿动物中,胸主动脉中PVAT的棕色脂肪细胞较多,对于维持血管稳态和调节血管内温度是必不可少的<sup>[11,12]</sup>;而腹主动脉PVAT主要为白色脂肪细胞和部分棕色脂肪细胞。人类胸主动脉的表型尚不清楚,棕色脂肪细胞和白色脂肪细胞均有报道<sup>[13,14]</sup>。

### 1.1 PVAT 生理及病理情况下功能

PVAT紧邻血管壁,通过PVAT和血管细胞之间由外向内的信号传递,实现许多因子的旁分泌交换。通过这种方式,PVAT可以调节血管平滑肌细胞张力、细胞增殖和迁移。以前的研究已经证实了PVAT受交感神经支配<sup>[15]</sup>,表明PVAT中的脂肪细胞可以运输和储存去甲肾上腺素<sup>[16]</sup>。最近研究表明PVAT可储存由交感神经末梢释放的儿茶酚胺,避免平滑肌收缩,认为PVAT脂肪细胞和交感神经

之间存在相互作用,以平衡PVAT的促收缩和抗收缩作用<sup>[17]</sup>。此外,在衰老过程中可出现内源性肾上腺素受体激动剂的释放,交感神经活性增加,从而对血管系统造成影响。因此PVAT脂肪细胞中去激素的储存变化可能与血管衰老及动脉硬化相关。

在病理条件下,PVAT具有双重作用。在最初阶段,PVAT具有血管保护性,但随着危险因素持续存在和病理的进展,它会改变表型,并对血管壁产生不利影响。迄今描述的危害血管的表现包括:(1)PVAT抗血管收缩作用的丧失或减少;(2)促进动脉粥样硬化、血管高血压、炎症、氧化应激、重构和钙化;(3)促进血管胰岛素抵抗、炎症和缺氧;(4)促进动脉粥样硬化的形成;(5)增加与年龄相关的动脉硬化;(6)增加更年期的心血管风险<sup>[14]</sup>。有研究发现,在动脉粥样硬化、高血压、腹主动脉瘤和糖尿病的患者中,可在血管病理中观察到广泛的PVAT功能或形态的改变。

## 2 衰老的定义

细胞衰老是指引起细胞生长停滞和细胞功能受损的应激和损伤反应<sup>[9]</sup>。细胞衰老有两种类型:复制性衰老和应激诱导的细胞过早衰老<sup>[18]</sup>。血管系统(包括内皮细胞和血管平滑肌细胞)的年龄依赖性的结构或生物学变化称为血管老化。内皮细胞衰老可能导致血管功能的促动脉粥样硬化、促炎症和血栓前病变,并导致与年龄相关的血管疾病<sup>[1]</sup>。

衰老的内皮细胞由于内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)表达和磷酸化的减少而减少NO的生成<sup>[19]</sup>。在老化动脉中,内皮细胞促进血管舒张的能力由于内皮细胞中eNOS表达减少或可溶性鸟苷酸环化(soluble Guanylate Cyclase, sGC)活性而显著降低。研究表明,NO供体可抑制与年龄相关的人脐静脉内皮细胞端粒酶活性下调和随后的衰老<sup>[20]</sup>。除内皮细胞衰老外,其他血管组织如平滑肌或PVAT的衰老也可能导致血管衰老。最近的研究表明,PVAT线粒体中的盐皮质激素受体被激活,导致肥胖小鼠脂肪组织过早老化和衰老,导致PVAT抗收缩功能丧失<sup>[21]</sup>。提示PVAT线粒体功能障碍可能与衰老表型有关,值得进一步研究。

同时衰老会增加糖尿病等代谢紊乱及其相关血管并发症的患病率。已有文献证实PVAT可能通过控制肌肉灌注、炎症反应、胰岛素分泌和基础代谢率等因素间接导致胰岛素抵抗和2型糖尿病<sup>[22]</sup>。而在代谢性疾病中,PVAT可导致氧化应激、炎症、促进PVAT表型改变等变化加剧血管功能障碍。

### 2.1 衰老与PVAT 关联

衰老是血管疾病的一个独立的、不可逆转的危

险因素,涉及动脉的功能和结构变化。血管老化的特征包括内皮功能障碍、血管弹性降低和僵硬增加<sup>[23]</sup>。此外,由于一些危险因素,如血压升高、糖脂平衡受损、生活方式因素(吸烟、酒精、盐摄入)和疾病状况等,血管衰老速度可能会加快。

衰老促进PVAT中的超氧化物生成,并导致动脉僵硬<sup>[24]</sup>。既往研究表明,衰老通过促进巨噬细胞浸润和增加血管平滑肌细胞对增殖刺激的敏感性,从而加重血管球囊扩张术后的新生内膜病变<sup>[25]</sup>。另有研究表明衰老通过降低血管PVAT抗收缩作用<sup>[26]</sup>及通过降低棕色脂肪细胞分化能力促进血管重构<sup>[27]</sup>。同时,老化期间的PVAT修饰可能涉及脂肪细胞表型的棕色到白色转变,并且可能是血管疾病的驱动因素<sup>[28]</sup>。重建PVAT的棕色表型可能成为改善年龄相关性血管疾病中血管功能障碍的潜在新靶点<sup>[29]</sup>。

衰老同样也会影响主动脉周围脂肪组织的形态。老年小鼠的主动脉PVAT含有棕色脂肪细胞和白色脂肪细胞的混合物。PVAT向白色脂肪转化可促进炎症和促氧化因子水平的提高。同样,老年大鼠的胸部PVAT表现出脂质沉积和CD11c表达(促炎性巨噬细胞的标志物)的增加,表明炎性PVAT在老龄化血管功能障碍中的潜在作用<sup>[30]</sup>。

衰老同样会加剧肥胖诱导的PVAT氧化应激和炎症。<sup>[31]</sup>肥胖衰老模型小鼠的PVAT表现出氧化应激增加,这是由于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶上调、内皮eNOS表达减少和炎症增加所致<sup>[31]</sup>。通过小鼠的PVAT获得的培养基发现PVAT分泌的促炎细胞因子和趋化因子引起氧化应激和血管功能障碍,证明了PVAT在衰老和肥胖中的作用。最近的研究表明,盐皮质激素受体激活导致肥胖小鼠脂肪组织线粒体功能障碍和过早衰老,并使PVAT抗收缩性减少<sup>[21]</sup>。与年龄相关的血管组织功能障碍包括炎症、分子损伤、细胞功能障碍、细胞衰老等<sup>[14]</sup>。PVAT在年龄相关性血管疾病中的作用至关重要,值得进一步研究。

## 2.2 PVAT与动脉硬化

动脉老化引起的动脉弹性减低和僵硬常对搏动性血流动力学有负面影响,大型研究证实了动脉硬化进展与年龄相关<sup>[32]</sup>,动脉僵硬是衰老过程的结果,也是血管疾病发展的早期表现。血管老化可以通过动脉硬化分析评估。衰老的血管在结构上,动脉管径增大,内膜下增厚,血管平滑肌细胞肥大(内膜/中膜厚度增加),胶原堆积,弹性蛋白变性和碎裂,出现纤维化和钙化(动脉纤维化和僵硬增加)。在功能上,衰老的内皮细胞功能紊乱,NO生物利用度降低,血管舒张功能受损,导致动脉粥样硬化形成,增加了对血管功能障碍的易感性。先前的研究表明PVAT可能与

动脉硬化有关。一些文章认为PVAT具有一种“由外向内”的作用机制<sup>[14]</sup>,这种机制通过PVAT中补体C3和C4与外膜胶原和弹性蛋白纤维结合而导致动脉硬化。

## 3 衰老与血管外科常见疾病

### 3.1 衰老与腹主动脉瘤

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是动脉粥样硬化后较常见的腹部疾病<sup>[33]</sup>。先前的研究表明,胸主动脉周围棕色类PVAT减少促进了小鼠动脉瘤的形成<sup>[33]</sup>。腹主动脉瘤的诊断标准是主动脉直径扩张至正常腹主动脉的1.5倍以上<sup>[35]</sup>。目前普遍认为腹主动脉瘤形成是由于慢性炎症、金属蛋白酶激活、血管平滑肌减少、氧化应激导致血管壁细胞外蛋白降解和破坏,导致腹主动脉结构完整性丧失和血管壁变弱<sup>[35]</sup>。PVAT功能障碍在AAA的发生发展中起重要作用<sup>[36]</sup>。

研究表明PVAT中的基因表达与AAA的关系是动脉瘤扩张部分和正常部分有不同的基因表达<sup>[6,36]</sup>。功能障碍的PVAT表现为炎症反应基因表达增强,并证实PVAT的改变与AAA的发病机制有关<sup>[14]</sup>。这些发现也证实了PVAT可以招募免疫细胞如T细胞和巨噬细胞进入外膜层,导致血管壁的炎症,从而促进动脉瘤的发展<sup>[6]</sup>。衰老、肥胖和环境风险因素增加可引起白细胞进入血管系统,导致巨噬细胞在更易发展为动脉瘤的主动脉区域积聚。巨噬细胞及其前体细胞的募集在腹主动脉瘤的发生发展中起着重要作用。在心血管疾病中,血管紧张素-Ⅱ(angiotensin, Ang-Ⅱ)在调节血管平滑肌细胞增殖、炎症和氧化应激方面发挥重要作用<sup>[14,37]</sup>。Ang-Ⅱ广泛用于在小鼠实验模型中诱发主动脉瘤。动脉瘤的形成往往与动脉粥样硬化并存,并伴有多种炎症细胞的积极参与。真实世界中临床患者的AAA研究通常处于腹主动脉扩张后AAA疾病的中后期,而很少研究导致主动脉扩张的早期条件。在AAA动物模型中的活体研究有助于了解先天免疫和获得性免疫在动脉瘤形成初期的作用。但因为学界对于研究动脉瘤形成的最佳动物模型还没有达成共识。不同处理方法如弹性蛋白酶灌注、Ang-Ⅱ灌注或CaCl<sub>2</sub>局部处理等均会导致动物模型动脉瘤的形成,这些治疗方法使用生理上无法找到的非常高的剂量来诱导主动脉扩张。因此,这些模型并非为在人类身上复制触发动脉瘤形成的炎症过程的最佳解决方案。需要进一步的研究来阐明PVAT在人类AAA进展中的作用。

### 3.2 衰老与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是世界范围内发病率和死亡率较

高的心血管疾病的主要病因之一<sup>[38]</sup>。动脉粥样硬化是一种多因素、复杂的慢性疾病,影响全身动脉血管<sup>[39,40]</sup>。普遍认为低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)颗粒和免疫细胞(巨噬细胞和T细胞)在血管内膜中积聚、血管平滑肌细胞增殖和迁移以及内皮功能障碍可导致动脉壁增厚和硬化。动脉粥样硬化发展和进展的主要危险因素是老龄化、高血压病、吸烟和糖尿病<sup>[40]</sup>。炎症是动脉粥样硬化病因和进展的标志之一,也是动脉粥样硬化斑块形成的关键因素<sup>41</sup>。炎症标志物与心血管疾病发病风险有关,已有研究证实为其独立危险因素<sup>[39,42]</sup>。在人类和动物模型上的几项研究都将PVAT与动脉粥样硬化联系起来<sup>[1]</sup>。PVAT参与动脉粥样硬化形成的理论之一是“由外向内”的信号传导<sup>[43]</sup>。这一假说表明,外部因素刺激PVAT释放促炎介质,进而刺激巨噬细胞和免疫细胞渗透到血管壁,导致内皮功能障碍、单核细胞黏附、高凝和斑块形成。与PVAT相关的炎症是肌成纤维细胞募集和增殖的原因,有助于血管重塑。此外,PVAT炎症触发基质金属蛋白酶的激活,导致转化生长因子- $\beta$ 的产生增加。血管损伤将下调PVAT中抗炎性脂联素的表达,同时上调促炎性脂肪因子的产生。这种促炎状态促进巨噬细胞和B/T细胞在人主动脉外膜界面聚集,导致动脉粥样硬化。因此,PVAT在动脉粥样硬化的炎症反应中起着决定性的作用<sup>[39]</sup>。

## 4 总结

PVAT不仅是围绕血管的起支持组织作用的一种特殊的脂肪组织,同时也是内分泌器官,参与血管内稳态肥胖、高血压和外周血管疾病相关的血管功能障碍。PVAT在动脉粥样硬化的发展过程中起着关键的作用。在生理条件下,PVAT能够储存和燃烧脂质,产生热量,并从血液中吸收脂肪酸。PVAT还释放多种血管活性分子,如NO、H<sub>2</sub>S、脂联素,它们可以防止动脉粥样硬化的发展。在病理生理条件下(如肥胖、高脂血症和糖尿病),PVAT会出现功能紊乱,导致生热能力降低,并且功能障碍的PVAT可释放促炎脂肪因子,导致内皮功能障碍、炎症细胞浸润和血管平滑肌细胞迁移,从而引起动脉粥样硬化的发展。因此,识别其正常和功能紊乱的分泌状态,可为调控PVAT与血管壁的关系开辟新的途径。衰老是动脉粥样硬化发生发展的重要危险因素。与多种机制相关,氧化应激可增强衰老导致的动脉粥样硬化过程。氧化过程中LDL-C导致血管最初的动脉粥样硬化。免疫细胞的渗透导致了促炎状态与氧化应激形成恶性循环。促氧化剂刺激导致不同组织和细胞类型的凋亡细胞死亡和细胞过早衰老,这两

个过程紧密交织在一起。内皮功能障碍和氧化应激是动脉粥样硬化过程的基础,并随着年龄的增长而加剧。调节PVAT表型变化与其他细胞类型(如炎症细胞、神经细胞、前体细胞)的互相作用机制尚不清楚。尽管这一领域最近取得了较多进展,但目前实验模型的局限性使人们在认识上存在许多差距。涉及免疫与PVAT相互作用的研究仅限于衰老和老年相关疾病,应进一步发展,以阐明相关机制,并确定新的治疗靶点。PVAT被认为是血管疾病的预测因子和血管的潜在治疗靶点,值得进一步研究。

## 【参考文献】

- [1] Man AWC, Li H, Xia N. The role of sirtuin 1 in regulating endothelial function, arterial remodeling and vascular aging[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1173. DOI: 10.3389/fphys.2019.01173.
- [2] Gil-Ortega M, Somoza B, Huang Y, *et al.* Regional differences in perivascular adipose tissue impacting vascular homeostasis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(7): 367-375. DOI: 10.1016/j.tem.2015.04.003.
- [3] Grigoras A, Amalinei C, Balan RA, *et al.* Perivascular adipose tissue in cardiovascular diseases — an update[J]. *Anatol J Cardiol*, 2019, 22(5): 219-231. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.91380.
- [4] Ramirez JG, O'Malley EJ, Ho WSV. Pro-contractile effects of perivascular fat in health and disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(20): 3482-3495. DOI: 10.1111/bph.13767.
- [5] Tanaka K, Sata M. Roles of perivascular adipose tissue in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 3. DOI: 10.3389/fphys.2018.00003.
- [6] Fernandez-Alfonso MS, Somoza B, Tsvetkov D, *et al.* Role of perivascular adipose tissue in health and disease[J]. *Compr Physiol*, 2017, 8(1): 23-59. DOI: 10.1002/cphy.c170004.
- [7] Kim HW, Belin de Chantemele EJ, Weintraub NL. Perivascular adipocytes in vascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(11): 2220-2227. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312304.
- [8] Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(20): 3496-3513. DOI: 10.1111/bph.13705.
- [9] Soltis EE, Cassis LA. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness[J]. *Clin Exp Hypertens*, 1991, 13(2): 277-296. DOI: 10.3109/10641969109042063.
- [10] Antonopoulos AS, Margaritis M, Coutinho P, *et al.* Reciprocal effects of systemic inflammation and brain natriuretic peptide on adiponectin biosynthesis in adipose tissue of patients with ischemic heart disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9): 2151-2159. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303828.
- [11] Xiong W, Zhao X, Garcia-Barrio MT, *et al.* MitoNEET in perivascular adipose tissue blunts atherosclerosis under mild cold condition in mice[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 1032. DOI: 10.3389/fphys.2017.01032.
- [12] Chang L, Xiong W, Zhao X, *et al.* Bmal1 in perivascular adipose tissue regulates resting-phase blood pressure through transcriptional regulation of angiotensinogen[J]. *Circulation*, 2018, 138(1): 67-79. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029972.
- [13] Fitzgibbons TP, Kogan S, Aouadi M, *et al.* Similarity of mouse perivascular and brown adipose tissues and their resistance to diet-induced inflammation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011,

- 301(4); H1425-1437. DOI: 10.1152/ajpheart.00376.2011.
- [14] Queiroz M, Sena CM. Perivascular adipose tissue in age-related vascular disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 59: 101040. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101040.
- [15] Darios ES, Winner BM, Charvat T, *et al.* The adipokine chemerin amplifies electrical field-stimulated contraction in the isolated rat superior mesenteric artery[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(2): H498-507. DOI: 10.1152/ajpheart.00998.2015.
- [16] Ayala-Lopez N, Jackson WF, Burnett R, *et al.* Organic cation transporter 3 contributes to norepinephrine uptake into perivascular adipose tissue[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(11): H1904-1914. DOI: 10.1152/ajpheart.00308.2015.
- [17] Saxton SN, Ryding KE, Aldous RG, *et al.* Role of sympathetic nerves and adipocyte catecholamine uptake in the vasorelaxant function of perivascular adipose tissue [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4): 880-891. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310777.
- [18] Bai B, Vanhoutte PM, Wang Y. Loss-of-SIRT1 function during vascular ageing: hyperphosphorylation mediated by cyclin-dependent kinase 5[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2014, 24(2): 81-84. DOI: 10.1016/j.tcm.2013.07.001.
- [19] Matsushita H, Chang E, Glassford AJ, *et al.* eNOS activity is reduced in senescent human endothelial cells; preservation by hTERT immortalization[J]. *Circ Res*, 2001, 89(9): 793-798. DOI: 10.1161/hh2101.098443.
- [20] Vasa M, Breitschopf K, Zeiher AM, *et al.* Nitric oxide activates telomerase and delays endothelial cell senescence[J]. *Circ Res*, 2000, 87(7): 540-542. DOI: 10.1161/01.res.87.7.540.
- [21] Lefranc C, Friederich-Persson M, Braud L, *et al.* MR (Mineralocorticoid Receptor) induces adipose tissue senescence and mitochondrial dysfunction leading to vascular dysfunction in obesity[J]. *Hypertension*, 2019, 73(2): 458-468. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11873.
- [22] Saxton SN, Clark BJ, Withers SB, *et al.* Mechanistic links between obesity, diabetes, and blood pressure; role of perivascular adipose tissue[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1701-1763. DOI: 10.1152/physrev.00034.2018.
- [23] Meyer MR, Fredette NC, Daniel C, *et al.* Obligatory role for GPER in cardiovascular aging and disease[J]. *Sci Signal*, 2016, 9: ra105(452). DOI: 10.1126/scisignal.aag0240.
- [24] Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease[J]. *Circ Res*, 2018, 123(7): 825-848. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.
- [25] Rodriguez-Menocal L, Faridi MH, Martinez L, *et al.* Macrophage-derived IL-18 and increased fibrinogen deposition are age-related inflammatory signatures of vascular remodeling[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(5): H641-653. DOI: 10.1152/ajpheart.00641.2013.
- [26] Agabiti-Rosei C, Favero G, De Ciuceis C, *et al.* Effect of long-term treatment with melatonin on vascular markers of oxidative stress/inflammation and on the anticontractile activity of perivascular fat in aging mice[J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(1): 41-50. DOI: 10.1038/hr.2016.103.
- [27] Pan XX, Ruan CC, Liu XY, *et al.* Perivascular adipose tissue-derived stromal cells contribute to vascular remodeling during aging[J]. *Aging Cell*, 2019, 18: e12969(4). DOI: 10.1111/acel.12969.
- [28] Kong LR, Zhou YP, Chen DR, *et al.* Decrease of perivascular adipose tissue browning is associated with vascular dysfunction in spontaneous hypertensive rats during aging [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 400. DOI: 10.3389/fphys.2018.00400.
- [29] Aldiss P, Davies G, Woods R, *et al.* 'Browning' the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228: 265-274. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.074.
- [30] Padilla J, Jenkins NT, Vieira-Potter VJ, *et al.* Divergent phenotype of rat thoracic and abdominal perivascular adipose tissues [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 304: R543-552. DOI: 10.1152/ajpregu.00567.2012.
- [31] Bailey-Downs LC, Tuscsek Z, Toth P, *et al.* Aging exacerbates obesity-induced oxidative stress and inflammation in perivascular adipose tissue in mice: a paracrine mechanism contributing to vascular redox dysregulation and inflammation [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(7): 780-792. DOI: 10.1093/gerona/gls238.
- [32] AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, *et al.* Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure; the Baltimore longitudinal study of aging [J]. *Hypertension*, 2013, 62(5): 934-941. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445.
- [33] Sagan A, Mrowiecki W, Mikolajczyk TP, *et al.* Local inflammation is associated with aortic thrombus formation in abdominal aortic aneurysms. Relationship to clinical risk factors [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(5): 812-823. DOI: 10.1160/TH12-05-0339.
- [34] Hamblin M, Chang L, Zhang H, *et al.* Vascular smooth muscle cell peroxisome proliferator-activated receptor-gamma deletion promotes abdominal aortic aneurysms [J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52(4): 984-993. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.05.089.
- [35] Sakalihan N, Michel JB, Katsargyris A, *et al.* Abdominal aortic aneurysms [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 34. DOI: 10.1586/14779072.2015.1074861.
- [36] Piacentini L, Werba JP, Bono E, *et al.* Genome-wide expression profiling unveils autoimmune response signatures in the perivascular adipose tissue of abdominal aortic aneurysm [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(2): 237-249. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311803.
- [37] Police SB, Thatcher SE, Charnigo R, *et al.* Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(10): 1458-1464. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.192658.
- [38] Pan H, Reilly MP. A protective smooth muscle cell transition in atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1194-1195. DOI: 10.1038/s41591-019-0541-0.
- [39] Antoniadis C, Kotanidis CP, Berman DS. State-of-the-art review article. Atherosclerosis affecting fat: What can we learn by imaging perivascular adipose tissue? [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2019, 13(5): 288-296. DOI: 10.1016/j.jcct.2019.03.006.
- [40] Haberka M, Skilton M, Biedron M, *et al.* Obesity, visceral adiposity and carotid atherosclerosis [J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(4): 302-306. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.01.002.
- [41] Kim S, Lee ES, Lee SW, *et al.* Site-specific impairment of perivascular adipose tissue on advanced atherosclerotic plaques using multimodal nonlinear optical imaging [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(36): 17765-17774. DOI: 10.1073/pnas.1902007116.
- [42] Antoniadis C, Antonopoulos AS, Deanfield J. Imaging residual inflammatory cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(6): 748-758. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz474.
- [43] Szasz T, Bomfim GF, Webb RC. The influence of perivascular adipose tissue on vascular homeostasis [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2013, 9: 105-116. DOI: 10.2147/VHRM.S33760.