

脂肪细胞分化的调控机制及其对机体代谢的影响

李滢镕^{1,2}, 孙一凡¹, 余 飘¹, 于莉莉^{1,2*}

¹新乡医学院基础医学院 河南新乡

²新乡市肝肠肿瘤免疫检查点药物研发工程中心 河南新乡

【摘要】肥胖是目前世界性的健康问题之一，常伴随有胰岛素抵抗、血脂异常、肝脂肪变性、凝血病和高血压等。肥胖是由于脂肪细胞的数目增多或单个细胞体积增大引起的。脂肪细胞在能量储存中起到了关键作用，同时对机体能量代谢平衡也产生了重要影响。事实上，脂肪细胞的增大增多可以有效地隔离脂质防止对其他组织，如肌肉、肝脏和心脏中的脂质堆积，这也与肥胖相关的病理状态下维持代谢功能密切相关。这篇综述将对脂肪细胞分化的调控机制进行探讨，并讨论其对机体代谢平衡的影响。

【关键词】肥胖；脂肪细胞；细胞分化；代谢平衡

【基金项目】国家自然科学基金（81500675；82070895），新乡医学院研究生科研创新支持计划资助项目（YJSCX202148Y）

【收稿日期】2023 年 2 月 2 日 **【出刊日期】**2023 年 3 月 18 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230108

Regulation mechanism of adipocyte differentiation and its effect on metabolism

Yanrong Li^{1,2}, Yifan Sun¹, Piao Yu¹, Lili Yu^{1,2*}

¹School of Basic Medical Sciences, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan

²Xinxiang Engineering Technology Research Center of immune checkpoint drug for Liver-Intestinal Tumors, Xinxiang, Henan

【Abstract】 Obesity is one of the worldwide health problems, which is often accompanied by insulin resistance, dyslipidemia, hepatic steatosis, coagulation and hypertension. Adipocytes not only play a key role in energy storage, but also have an important impact on the balance of energy metabolism. In fact, the increase of adipocytes can effectively isolate lipids and prevent the accumulation of lipids in other tissues, such as muscle, liver and heart, which is also closely related to the maintenance of metabolic function in obesity-related pathological conditions. This review will explore the regulatory mechanism of adipocyte differentiation and discuss the effect of adipocytes on metabolic balance.

【Keywords】 Obesity; Adipocyte; Cell differentiation; Metabolic balance

营养过剩已成为威胁公共健康的挑战之一。肥胖患病率逐年上升，并导致一系列的代谢异常，包括胰岛素抵抗、高血脂、非酒精性脂肪肝、高血压和心血管疾病等。虽然脂肪细胞的主要功能是通过储存和动员甘油三酯来调控能量平衡，但它们作为内分泌和旁分泌器官也发挥着关键作用。脂肪细胞还能通过分泌瘦素、脂联素等多种因子调控葡萄糖代谢、免疫反应、炎症反应和血管生成等多种生理和病理过程^[1]。

机体内现有脂肪细胞肥大性扩张和脂肪形成的平衡对代谢健康有着重要影响。肥胖过程中脂肪组织主

要通过两种方式进行增大，包括肥大（即现有脂肪细胞大小的增加）或增生（前脂肪细胞分化形成新的脂肪细胞）。脂肪细胞具有显著的肥大潜能，其直径可以增加几百微米。研究表明，一个特定储存库中脂肪细胞的数量主要是在生命早期决定的，并且在成年后基本稳定^[2]。然而，在热量长期过剩期间，前脂肪细胞依旧可以分化出新的脂肪细胞，这有助于脂肪组织的扩张^[3,4]。

脂肪细胞体积大小与全身胰岛素敏感性相关^[5]。当脂肪细胞体积扩大时，随着其与邻近细胞和细胞外基

*通讯作者：于莉莉

质成分的接触增加, 脂肪细胞经历机械应力增加, 当其体积增大到接近氧扩散极限时, 脂肪细胞则会经历缺氧。肥大脂肪细胞的机械和低氧应力的增加会导致脂肪组织炎症, 这与更多的促炎性脂肪因子有关, 从而使肥胖相关的代谢低下^[6]。肥大的脂肪细胞可能表现出与较小脂肪细胞不同的生化特性, 包括脂解升高, 促炎细胞因子分泌增加^[6]和抗炎脂肪因子的分泌减少^[7]。因此, 通过促进脂肪生成的脂肪组织扩张不仅将多余的能量分配给许多较小的新形成的脂肪细胞, 也将减少肥大脂肪细胞的数量, 而且, 通过脂肪生成产生较小的脂肪细胞与增加血管生成、减少脂肪储存库的低氧应激和随后的炎症有关^[8]。这也是肥胖患者中脂肪生成和脂肪组织相互协调使得白色脂肪组织能够正常执行代谢功能的原因之一。因此, 阐明脂肪细胞成脂分化的调控机制对于预防及治疗肥胖相关代谢疾病相当关键。此篇综述中, 我们将概述白色脂肪细胞的生理功能及成脂分化的调控机制, 并讨论成脂分化对机体代谢的影响及白色脂肪形成在代谢健康中的有益作用。

1 脂肪细胞的功能

脂肪细胞包括白色、棕色和米色三种类型。其中, 棕色和米色脂肪细胞专门负责供能和产热, 这篇综述中主要关注的是白色脂肪细胞。脂肪细胞的典型特征是它们能够将甘油三酯包装成一个大的脂滴, 以此储存多余的能量, 从而占据细胞的大部分。除了能量储存功能, 脂肪细胞还提供机械缓冲, 在高机械应力的结构区域, 包括手掌、臀部和脚后跟等中大量存在。除此以外, 在体内, 脂肪组织还为心脏、肾上腺、肾脏和卵巢等器官提供缓冲。

脂肪细胞在能量平衡中也起到关键作用。通常脂肪细胞对全身信号做出反应, 以储存或调动生物体所需的营养物质。在营养缺乏时, 血糖下降, 脂肪细胞受到胰高血糖素或去甲肾上腺素等激素的刺激后, 会激活脂肪酶, 如激素敏感性脂肪酶 (HSL) 和脂肪甘油三酯脂肪酶 (ATGL), 并将非酯化脂肪酸和甘油从脂滴中释放到循环中, 进而给肝脏和骨骼肌等器官供能。而在营养过剩时, 血糖水平升高, 胰岛素抑制 HSL 和 ATGL 的形成, 促进葡萄糖摄取和新生脂肪的生成, 将脂质包装成脂滴, 以便储存多余的营养物质。然而, 在肥胖状态下, 脂肪细胞几乎不能对这些细胞外信号做出正确反应, 尤其是胰岛素信号, 从而导致血糖和血脂升高。

研究发现, 除了能量平衡, 白色脂肪细胞可以分

泌多种信号蛋白, 称为脂肪因子, 参与内分泌代谢平衡。这些脂肪因子有助于协调全身代谢状态。例如, 脂联素抑制肝葡萄糖输出, 减少许多其他组织的纤维化和炎症^[9]; 瘦素作用于大脑的饱腹感中心, 抑制食物摄入, 增加交感神经输出, 促进脂解^[10]; 抵抗素已被证明在各种代谢、炎症和自身免疫疾病中发挥关键作用, 高水平的抵抗素诱导胰岛素抵抗并发挥促炎作用^[11]; 成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 刺激肝糖异生^[10, 12]。还有一些脂肪因子也是脂肪组织代谢功能紊乱的标志, 如肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 6 (IL-6) 和血管紧张素 II (ANG II) 可以促进全身炎症。另外, 脂肪细胞还会分泌一些脂质促进机体胰岛素敏感性, 包括脂肪酸羟基脂肪酸酯 (FAHFAs)^[13]和棕榈油酸酯^[14], 以及促血管生成的单丁酸^[15], 然而, 脂肪细胞分泌的另一些脂质, 比如神经酰胺可能具有强效的胰岛素脱敏活性, 并可能导致与肥胖相关的胰岛素抵抗^[16]。

2 脂肪细胞的分化及其调控机制

脂肪生成是指在成脂过程中, 成纤维细胞样细胞积累营养形成充满甘油三酯的成熟脂肪细胞。成脂分化共有两步, 第一步是定向步骤。首先, 以血小板衍生生长因子受体 α (PDGFR α) 和/或 PDGFR β 的表达为特征的成纤维细胞样细胞, 如间充质前体, 在没有任何形态变化的情况下, 将自身限制在脂肪细胞分化谱系中, 形成前脂肪细胞。在定向之后即是分化, 在此期间特定的前脂肪细胞经历生长停滞, 积累脂质, 最终形成功能性的、对胰岛素敏感的成熟脂肪细胞 (见图 1)。

2.1 早期脂肪细胞定向分化

定向分化是指多能前体仅限于脂肪细胞系而不能形成其他间充质细胞类型的过程, 如成肌细胞、成软骨细胞或成骨细胞。成脂分化的第一步, 即定向分化, 该阶段涉及多能干细胞对脂肪细胞谱系的定向分化。其结果是干细胞转化为前脂肪细胞, 虽在形态上无法与其前体细胞区分开来, 但它们已经失去了分化为其他类型细胞的能力^[17]。

早期研究证实, 骨形态发生蛋白 2 (BMP2) 和骨形态发生蛋白 4 (BMP4) 不仅使成纤维细胞定向分化为脂肪细胞, 还是体外成脂分化必不可少的^[18]。BMPs 与 BMP 受体结合并发出信号, 通过激活其异二聚体伴侣 SMAD1、SMAD5 和 SMAD8 来激活 SMAD4 转录因子。然后, 激活的 SMAD4 能够通过刺激过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的转录来促进终末分化。

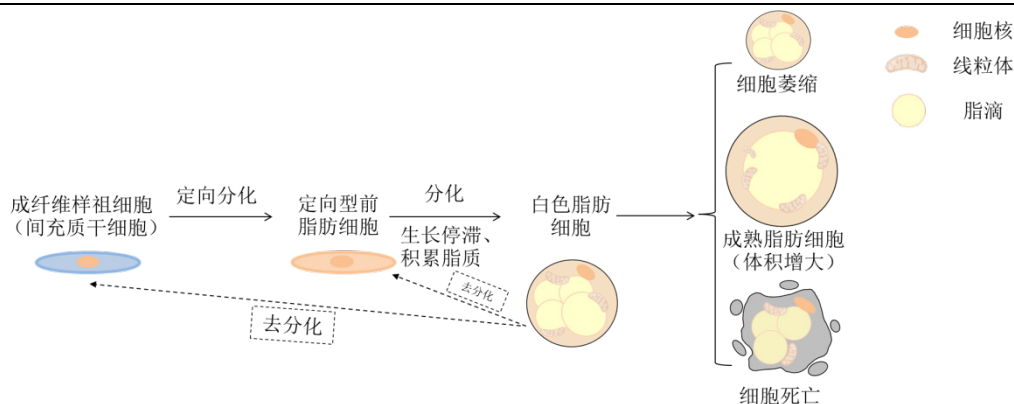


图1 脂肪细胞分化

研究表明, 几乎所有增殖的前脂肪细胞都位于脂肪组织的血管壁上, 而在其他组织中, 因此这些细胞类似于壁细胞 (也称为血管平滑肌细胞) 能够表达常见的壁标志物, 例如 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、血小板衍生的生长因子 α/β (PDGFR α/β) 及其受体^[19]。研究证实, 在高脂饮食喂养期间, 血管周围的 α -SMA⁺ 细胞和 PDGFR β ⁺ 细胞有助于小鼠脂肪生成模型的构建。通过对成脂细胞系中富集的因子进行筛选, 研究发现转录因子 ZFP423 优先表达于成纤维细胞中, 其作用是促进成纤维细胞对成脂 BMP 信号敏感^[20], 锌指转录蛋白参与脂肪形成的调控, 因此 ZFP423 也是脂肪细胞前体的标志之一。

2.2 脂肪细胞的分化

脂肪细胞分化是通过脂肪细胞特定基因的表达调控的。影响分化的因素有两个, 一是单个细胞之间的交流, 二是细胞外环境。细胞分化的最终结果之一是产生能够执行特殊功能的细胞。例如, 骨骼肌细胞产生大量的肌动蛋白和肌球蛋白, 软骨细胞产生硫酸软骨素和胶原蛋白, 红细胞产生血红蛋白, 外分泌腺细胞产生消化酶前体。因此, 在脂肪细胞中, 使细胞产生和储存脂质的蛋白便是负责分化的主要分子。细胞分化的部分原因在于控制这些“特化”蛋白质的合成。

核激素受体 PPAR γ 是脂肪形成的主要调节因子, 是在体外培养和体内脂肪细胞分化过程中都必不可少的^[21]。作为重要的转录因子, PPAR γ 可以调节脂肪特异性基因 AP2 等的表达。许多脂质代谢产物被认为是 PPAR γ 的内源性配体, 包括多不饱和脂肪酸、类花生酸和前列腺素。然而, 这些物质在脂肪组织中的亲和力或丰度较低, PPAR γ 的生理配体尚不清楚^[22]。合成噻唑烷二酮类药物 (TZDs, 也称为格列酮类) 的成员是强效的 PPAR γ 配体, 在体外和体内都能刺激脂肪生

成。然而, 尽管 TZDs 类药物通常被认为是安全的, 但一些有争议的报道 (如这些药物的心脏副作用和与其使用相关的体重增加的问题) 限制了其作为促成脂化合物在临床中的应用^[23]。

PPAR γ 最重要的下游作用之一是激活转录因子 C/EBP α 。在培养的成纤维细胞中, C/EBP α 的过度表达足以促进脂肪细胞分化, 尽管这种诱导需要 PPAR γ 。为了充分激活成熟脂肪细胞分化, C/EBP α 和 PPAR γ 在功能上具有协同作用。90%以上的 PPAR γ DNA 结合位点还与 C/EBP α 结合, PPAR γ 需要诱导 C/EBP 家族蛋白来充分激活成熟脂肪细胞中表达基因的转录, 如编码胰岛素受体、AP2 和脂联素。而 C/EBP β 是 C/EBP 家族的另一个成员, 在 PPAR γ 和 C/EBP α 转录中起激活作用。鉴于 C/EBP β 在早期脂肪形成过程中有一过性的高表达, 则 C/EBP β 也可能是早期脂肪形成的关键调节因子^[24]。脂肪酸结合蛋白 4, 即 FABP4, 又称 AP2, 是脂肪细胞中含量最丰富的胞浆蛋白之一, 在脂肪细胞分化过程中也被诱导表达^[25]。当脂肪积累驱动脂肪细胞 AP2 和胰岛素敏感转运蛋白 (GLUT4) 的表达时, 标志着脂肪细胞处于分化的早期阶段。而在脂肪细胞分化完成时, 成熟脂肪细胞表达所有早期脂肪细胞分化的标志以及多肽激素如脂联素和瘦素, 脂肪酶脂肪甘油三酯脂肪酶 (ATGL) 和脂蛋白脂肪酶 (LPL), 以及高水平的脂滴相关蛋白 Perilipin 等。

2.3 去分化

过去脂肪生成一直被视为是一个单向的过程, 但越来越多的研究表明, 脂肪细胞保留着去分化的能力, 且被认为能够返回成纤维细胞样的前体状态。研究表明, 在伤口愈合和哺乳的情况下, 脂肪细胞的去分化是可逆的, 脂肪细胞去分化产生的成纤维细胞能够重塑脂肪细胞^[24,26]。目前尚不清楚这些成纤维样脂肪细

胞前体在多大程度上局限于脂肪细胞系, 以及它们是否能够在体内形成其他类型的细胞。多项研究表明, 减肥过程中脂肪组织的萎缩并不会减少脂肪细胞的数量, 所以脂肪细胞的去分化不会改变脂肪组织中的细胞数量。另外, 了解控制脂肪分化可逆性的机制可能会为某些恶性肿瘤提供关键的见解。脂肪肉瘤是一种类似于脂肪细胞和脂肪前体的恶性肿瘤, 其恶性程度与肿瘤组织中分化良好的脂肪细胞的存活率呈负相关, 因此了解哪些分子信号促进或维持脂肪去分化对抗癌治疗非常关键。

2.4 脂分化的调节信号

2.4.1 胰岛素信号

胰岛素是由胰岛 β 细胞分泌的一种多肽激素, 在血糖升高时分泌增多, 以促进肝脏及周围组织, 如骨骼肌和脂肪细胞吸收葡萄糖以供利用或储存。胰岛素是脂肪细胞体外分化介质中的重要成分。胰岛素信号通过与特定组织中的胰岛素受体高亲和力结合及与所有细胞上的胰岛素样生长因子 1 (IGF1) 受体低亲和力结合来传递。在细胞内, 胰岛素信号级联通过激活胰岛素受体底物, 主要是 IRS1, 接着是 PI3K 和 AKT1 或 AKT2 激酶, 这一级联反应激活 CREB、mTOR 和 FOXO 蛋白家族。

胰岛素信号通路中胰岛素受体、IRS 家族成员、PI3K、AKT1 或 AKT2、mTOR 和 FOXO 家族的破坏会导致体外成脂失败。而在体内使用 AP2 启动子驱动的 Cre 重组酶和从终末期分化的脂肪细胞中消除胰岛素受体并不会阻碍脂肪生成, 这表明在下游信号完整的情况下, IGF1 受体能够补偿体内(至少在后期阶段)胰岛素受体的丢失^[27]。

鉴于胰岛素在葡萄糖代谢中的生理作用, 研究发现胰岛素是前脂肪细胞的一个分化信号。血浆胰岛素的持续升高是营养过剩的一个标志, 对这种营养过剩的适应性反应是增加脂肪细胞的数量, 从而为大量营养物质提供更多的储存场所。然而, 关于胰岛素在脂肪形成中的作用以及前脂肪细胞是如何调节对胰岛素的反应等问题尚不完全清楚^[28]。

2.4.2 BMP 信号

BMP 是转化生长因子- β (TGF- β) 家族中的一类信号分子, 最初被认为具有诱导骨和软骨形成的能力, 但现在被认为是全身的生长因子。BMP 通过 BMP 受体传递信号, 导致 SMAD 蛋白的细胞内磷酸化和活化。骨形态发生蛋白信号是体外脂肪形成所必需的, 而激活的 SMAD4 导致 PPAR γ 的转录和促进脂肪形成。

BMP 家族的不同成员已被证明选择性地促进棕色或白色脂肪细胞分化。比如 BMP4, 是作为白色脂肪组织促脂肪因子, 研究表明循环中 BMP4 水平在肥胖但尚未患有糖尿病的人体中升高, 这表明 BMP 信号的升高可以导致更多的脂肪生成, 以避免肥胖者的代谢下降^[29]。

2.4.3 糖皮质激素信号

糖皮质激素是一种类固醇激素, 通过糖皮质激素受体发出信号, 抑制炎症, 促进代谢组织中营养物质的动员。糖皮质激素是体外脂肪细胞分化介质的主要成分之一, 被认为是关键的促脂肪信号。在前脂肪细胞中, 糖皮质激素促进生长停滞, 是终末分化所必需的。同时, 它们还上调分化所需的几种转录因子, 包括 C/EBPs 等。此外, 糖皮质激素信号使前脂肪细胞对胰岛素信号敏感, 增强胰岛素信号途径的成脂作用^[30]。在健康者中, 血浆糖皮质激素水平在从睡眠中醒来后不久达到峰值, 并在一天中的其余时间下降, 而在肥胖者中, 血浆糖皮质激素水平持续升高^[31]。

2.4.4 WNT 信号

WNT 是一个高度保守的自分泌和旁分泌配体家族, 尽管 WNT 在胚胎发育和癌症发生中通常具有促进生长的作用, 但它们可能是成熟脂肪细胞生成的抑制因子。经典的 WNT 信号促使 β -连环蛋白的积累。然而, 在前脂肪细胞中, 这种积累会导致 PPAR γ 和 C/EBP α 不能被激活, 最终导致成脂分化失败^[18]。

3 成脂分化障碍与代谢疾病

3.1 脂肪营养不良综合征

脂肪生成不良主要会导致脂肪代谢障碍, 主要特征是完全或者部分脂肪组织缺乏。白色脂肪组织过少可能引发一些病理状态。在这种情况下, 皮下白色脂肪组织中储存脂肪能力不足, 脂肪溢出到其他储存库和器官, 如内脏脂肪、肝脏、骨骼肌和胰岛 β 细胞^[32]。由此产生的脂毒性导致这些器官的代谢功能改变, 随后引起不利的心脏代谢疾病进而发生危险。比如 AGPAT2 和 CAVIN1 基因变异疾病, 表现为先天性全身性脂肪营养不良, 这是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 其临床特征是几乎完全缺乏脂肪组织合并代谢性疾病^[33, 34]。另外比如编码三种脂滴相关蛋白 PLIN1、HSL 和 CIDEC 的基因发生突变会导致家族性部分脂营养不良, 这是一种常染色体隐性遗传或常染色体显性遗传病, 其特征是不同程度的体脂丢失^[35-37]。个体伴有脂肪代谢障碍都有一定的胰岛素抵抗及血脂异常疾病, 脂肪减少的程度决定了并发症的严重程度, 如胰

胰岛素抵抗、血脂异常、肝脏脂肪变性和多囊卵巢综合征。

3.2 肥胖导致的成脂分化障碍

有研究发现, 脂肪细胞的分化与肥胖及慢性炎症的发生关系密切。在营养和能量过剩的状态下, 需要在脂肪组织中储存额外的能量, 当脂肪组织以肥大(即通过扩大现有的脂肪细胞体积)的方式进行扩张时, 会出现脂解受损、脂质合成受损、内分泌功能受损及

炎症等。同时, 脂肪细胞的肥大与其经历的缺氧增加有关, 低氧脂肪组织会增加促纤维化基因的表达, 导致组织纤维化。有时, 缺氧性脂肪细胞发生坏死, 导致免疫细胞的渗透和组织炎症。这些因素结合在一起会降低脂肪组织的功能, 导致成脂分化障碍, 促使血液中的营养物质, 如糖和脂的水平持续升高, 并导致其他组织, 如肌肉和肝脏中的脂肪沉积, 从而发生代谢性疾病(见图2)。

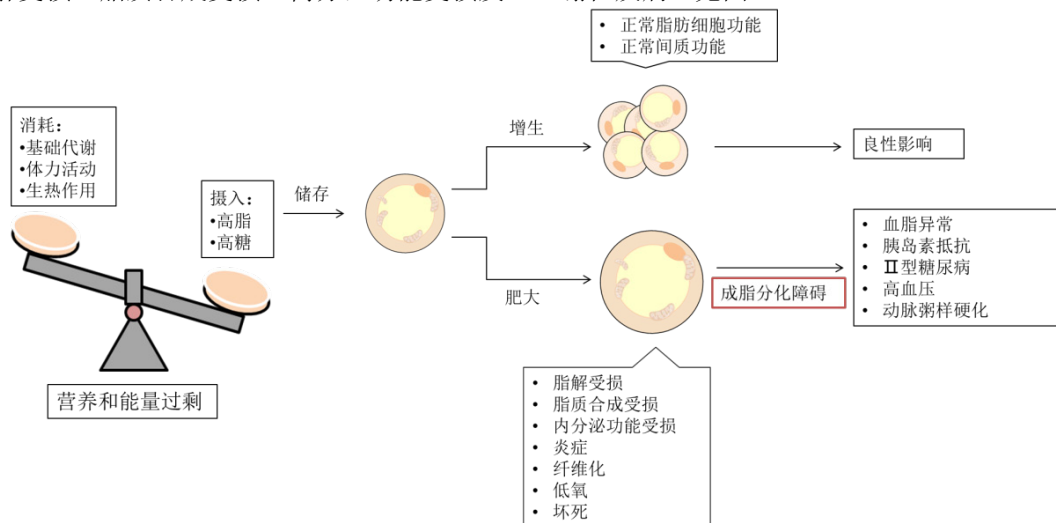


图2: 脂肪组织扩张及成脂分化障碍

3.3 肿瘤侵袭和恶病质

除了在糖尿病和心血管疾病风险中的作用外, 脂肪细胞成脂能力下降在一些癌症的发展和癌症相关的恶病质中也起着作用^[38]。在乳腺癌中, 肿瘤细胞的活性促进周围脂肪细胞中脂质的耗竭, 从而导致脂肪酸的大量释放。乳腺癌细胞摄取这些脂肪酸可诱导显著的新陈代谢重塑, 从而增强肿瘤的侵袭性^[39]。癌症相关性恶病质是一种危及生命状态, 其中脂肪量的损失可能先于体重的下降^[40]。在一些癌症相关性恶病质的患者和动物模型中, 观察到脂解增加以及循环中游离脂肪酸和甘油水平的增加。通过阻断 CIDEA 和细胞能量平衡调节剂 AMP 激酶之间的相互作用, 抑制白色脂肪细胞的脂解和提高脂肪生成, 在一定程度上保护了脂肪量的丢失, 延长了荷瘤小鼠对恶病质的抵抗。

3.4 衰老

衰老通常与器官和组织功能衰退有关, 脂肪组织也不例外。皮下脂肪组织的丢失以及肌肉和肝脏中的异位脂肪沉积是衰老和虚弱的标志。衰老还与成脂能力下降有关, 这限制了前脂肪细胞的增殖和分化能力, 并导致脂肪组织在衰老过程中恶化。此外, 这些衰老

的前脂肪细胞通过分泌促炎细胞因子, 如 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 , 降低脂肪组织的胰岛素敏感性, 这两种细胞因子也都抑制脂肪的生成。衰老的前脂肪细胞还分泌激活素 A, 这是一种属于转化生长因子 β 超家族的蛋白, 类似于转化生长因子 β , 抑制脂肪生成。一些药物, 如达沙替尼和槲皮素、阿奇霉素以及烟酰胺单核苷酸等对衰老细胞的消耗足以维持前脂肪细胞的成脂能力, 并在老年时保留脂肪组织的功能。

脂肪组织的生成可以间接地延长寿命。此外, 包括脂联素和 FGF21 在内的几种脂肪因子都与延长寿命有关^[41]。 FGF21 可以直接激活 $\text{PPAR}\gamma$ 促进脂肪生成^[42], 通过脂肪生成形成的较小细胞表达更高水平的脂肪粘连蛋白^[43]。因此, 在这个健康的、自我强化的循环中, 脂肪组织的增生性扩张会诱导长寿的脂肪因子, 从而维持全身胰岛素敏感性和新陈代谢健康, 并可能进一步促进脂肪生成。

3.5 骨质疏松

在骨质疏松症中, 脂肪分化也可能起作用, 骨基质被脂肪取代。基质细胞约占骨髓细胞的 1%。这些未成熟的间充质前体细胞可以分化为脂肪细胞或成骨细

胞。这两个谱系在一定程度上是由 PPAR γ 调节的, 激活抑制成骨细胞, 有利于这些基质细胞的成脂分化^[44]。骨质疏松症也是由于形成过多的成骨细胞再吸收而引起的, 这也受脂质的调节。

4 结论

脂肪细胞分化在机体代谢健康中起到了关键作用。首先, 脂肪生成是可以有效隔离脂质并防止外周器官的脂毒性。这在胎儿发育阶段和成年阶段都是如此, 在胎儿发育过程中, 脂肪生成缺陷导致脂肪代谢障碍; 在成年期, 肥胖期间的代谢健康与脂肪生成相关, 并可以通过调节脂肪生成促进脂肪代谢健康。其次, 前脂肪细胞表现出显著的异质性和谱系可塑性, 可能位于血管周围。白色脂肪组织包含一组前体脂肪细胞, 能够在体内产生白色和米色脂肪细胞。脂肪前体也存在于脂肪储存库之外, 在皮肤、肌肉和骨骼的动态平衡中具有有益或有害的作用。此外, 脂肪细胞可能会回到成纤维细胞, 即前脂肪细胞样状态, 这表明脂肪细胞的分化可能并不像之前认为的那样是终止的。第三, 局部信号和全身信号, 如炎症、活性氧和其他因素等影响脂肪生成。此外, 成脂前体本身通过调节组织炎症可以影响成脂作用。最后, 脂肪的健康比脂肪的大小更重要, 事实上体重增长过程中脂肪形成的增加可以抵消高脂暴露的负面代谢后果。

因此, 脂肪形成现在成为一个可行的治疗靶点。临床上使用噻唑烷二酮类药物激活 PPAR γ 的治疗可以增加脂肪组织质量, 减小脂肪细胞大小, 并改善机体的代谢。然而, 由于观察到使用噻唑烷二酮类药物会引起体重增加和某些心脏副作用后, 在其最初进入市场时便引起了争议。因此, 对脂肪形成的深入了解有望成为治疗各种疾病的新途径, 包括代谢紊乱、脂肪代谢障碍和组织(如皮肤、肌肉和骨髓)的愈合和再生, 开发新的药物, 使局部作用的脂肪形成调节剂成为可能。

参考文献

- [1] ENGIN A. The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 221-45.
- [2] ANDERSSON D P, ARNER E, HOGLING D E, et al. Abdominal subcutaneous adipose tissue cellularity in men and women [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(10): 1564-9.
- [3] WANG Q A, TAO C, GUPTA R K, et al. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration [J]. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1338-44.
- [4] VISHVANATH L, MACPHERSON K A, HEPLER C, et al. Pdgfrbeta+ Mural Preadipocytes Contribute to Adipocyte Hyperplasia Induced by High-Fat-Diet Feeding and Prolonged Cold Exposure in Adult Mice [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2): 350-9.
- [5] ZHU Q, AN Y A, KIM M, et al. Suppressing adipocyte inflammation promotes insulin resistance in mice [J]. *Mol Metab*, 2020, 39: 101010.
- [6] CATALDI S, APRILE M, MELILLO D, et al. TNFalpha Mediates Inflammation-Induced Effects on PPARG Splicing in Adipose Tissue and Mesenchymal Precursor Cells [J]. *Cells*, 2021, 11(1).
- [7] YE R Z, RICHARD G, GEVRY N, et al. Fat Cell Size: Measurement Methods, Pathophysiological Origins, and Relationships With Metabolic Dysregulations [J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(1): 35-60.
- [8] SUN K, WERNSTEDT ASTERHOLM I, KUSMINSKI C M, et al. Dichotomous effects of VEGF-A on adipose tissue dysfunction [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(15): 5874-9.
- [9] FANG H, JUDD R L. Adiponectin Regulation and Function [J]. *Compr Physiol*, 2018, 8(3): 1031-63.
- [10] ZHU Q, SCHERER P E. Immunologic and endocrine functions of adipose tissue: implications for kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(2): 105-20.
- [11] ACQUARONE E, MONACELLI F, BORGHI R, et al. Resistin: A reappraisal [J]. *Mech Ageing Dev*, 2019, 178: 46-63.
- [12] FASSHAUER M, BLUHER M. Adipokines in health and disease [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(7): 461-70.
- [13] YORE M M, SYED I, MORAES-VIEIRA P M, et al. Discovery of a class of endogenous mammalian lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects [J]. *Cell*, 2014, 159(2): 318-32.
- [14] HAMMARSTEDT A, SYED I, VIJAYAKUMAR A, et al. Adipose tissue dysfunction is associated with low levels of the novel Palmitic Acid Hydroxystearic Acids [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15757.
- [15] NGUYEN T D, WATANABE A, BURLEIGH S, et al. Monobutylin and monovalerin improve gut-blood-brain

- biomarkers and alter gut microbiota composition in high-fat fed apolipoprotein-E-knockout rats [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 15454.
- [16] XIA J Y, HOLLAND W L, KUSMINSKI C M, et al. Targeted Induction of Ceramide Degradation Leads to Improved Systemic Metabolism and Reduced Hepatic Steatosis [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(2): 266-78.
- [17] SANCHEZ-RAMIREZ E, UNG T P L, ALARCON DEL CARMEN A, et al. Coordinated metabolic transitions and gene expression by NAD⁺ during adipogenesis [J]. *J Cell Biol*, 2022, 221(12).
- [18] ZHAO J, ZHOU A, QI W. The Potential to Fight Obesity with Adipogenesis Modulating Compounds [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4).
- [19] GAO Z, DAQUINAG A C, SU F, et al. PDGFRalpha/PDGFRbeta signaling balance modulates progenitor cell differentiation into white and beige adipocytes [J]. *Development*, 2018, 145(1).
- [20] GUPTA R K, ARANY Z, SEALE P, et al. Transcriptional control of preadipocyte determination by Zfp423 [J]. *Nature*, 2010, 464(7288): 619-23.
- [21] ROH H C, KUMARI M, TALEB S, et al. Adipocytes fail to maintain cellular identity during obesity due to reduced PPARgamma activity and elevated TGFbeta-SMAD signaling [J]. *Mol Metab*, 2020, 42: 101086.
- [22] SCHUPP M, LAZAR M A. Endogenous ligands for nuclear receptors: digging deeper [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(52): 40409-15.
- [23] HALL J A, RAMACHANDRAN D, ROH H C, et al. Obesity-Linked PPARgamma S273 Phosphorylation Promotes Insulin Resistance through Growth Differentiation Factor 3 [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(4): 665-75 e6.
- [24] SONG T, KUANG S. Adipocyte dedifferentiation in health and diseases [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(20): 2107-19.
- [25] LI H L, WU X, XU A, et al. A-FABP in Metabolic Diseases and the Therapeutic Implications: An Update [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17).
- [26] PLIKUS M V, GUERRERO-JUAREZ C F, ITO M, et al. Regeneration of fat cells from myofibroblasts during wound healing [J]. *Science*, 2017, 355(6326): 748-52.
- [27] BLUHER M, MICHAEL M D, PERONI O D, et al. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance [J]. *Dev Cell*, 2002, 3(1): 25-38.
- [28] GHABEN A L, SCHERER P E. Adipogenesis and metabolic health [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4): 242-58.
- [29] SON J W, KIM M K, PARK Y M, et al. Association of serum bone morphogenetic protein 4 levels with obesity and metabolic syndrome in non-diabetic individuals [J]. *Endocr J*, 2011, 58(1): 39-46.
- [30] HOKIMOTO S, FUNAKOSHI-TAGO M, TAGO K. Identification of DDX5 as an indispensable activator of the glucocorticoid receptor in adipocyte differentiation [J]. *FEBS J*, 2022.
- [31] HACKETT R A, STEPTOE A, KUMARI M. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with type 2 diabetes in the Whitehall II study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12): 4625-31.
- [32] MANN J P, SAVAGE D B. What lipodystrophies teach us about the metabolic syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10): 4009-21.
- [33] BROEKEMA M F, MASSINK M P G, DE LIGT J, et al. A Single Complex Agpat2 Allele in a Patient With Partial Lipodystrophy [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1363.
- [34] PATNI N, VUITCH F, GARG A. Postmortem Findings in a Young Man With Congenital Generalized Lipodystrophy, Type 4 Due to CAVIN1 Mutations [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(3): 957-60.
- [35] LAVER T W, PATEL K A, COLCLOUGH K, et al. PLIN1 Haploinsufficiency Is Not Associated With Lipodystrophy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(9): 3225-30.
- [36] SHIAU M Y, CHUANG P H, YANG C P, et al. Mechanism of Interleukin-4 Reducing Lipid Deposit by Regulating Hormone-Sensitive Lipase [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11974.
- [37] RUBIO-CABEZAS O, PURI V, MURANO I, et al. Partial lipodystrophy and insulin resistant diabetes in a patient with a homozygous nonsense mutation in CIDEC [J]. *EMBO Mol Med*, 2009, 1(5): 280-7.
- [38] ROHM M, ZEIGERER A, MACHADO J, et al. Energy metabolism in cachexia [J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(4).

- [39] DUONG M N, GENESTE A, FALLONE F, et al. The fat and the bad: Mature adipocytes, key actors in tumor progression and resistance [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 57622-41.
- [40] WANG R, WEI L, WAZIR J, et al. Curcumin treatment suppresses cachexia-associated adipose wasting in mice by blocking the cAMP/PKA/CREB signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154563.
- [41] ZHANG Y, XIE Y, BERGLUND E D, et al. The starvation hormone, fibroblast growth factor-21, extends lifespan in mice [J]. *Elife*, 2012, 1: e00065.
- [42] DUTCHAK P A, KATAFUCHI T, BOOKOUT A L, et al. Fibroblast growth factor-21 regulates PPARgamma activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones [J]. *Cell*, 2012, 148(3): 556-67.
- [43] MEYER L K, CIARALDI T P, HENRY R R, et al. Adipose tissue depot and cell size dependency of adiponectin synthesis and secretion in human obesity [J]. *Adipocyte*, 2013, 2(4): 217-26.
- [44] YUAN Z, LI Q, LUO S, et al. PPARgamma and Wnt Signaling in Adipogenic and Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(3): 216-25.
- 版权声明:** ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS