

肥胖相关脂肪组织微环境与脂肪干细胞特征的研究进展

韩雪雅 张海燕*

(首都医科大学基础医学院细胞生物学系, 北京 100069)

摘要 肥胖是目前引起多种心脑血管及代谢性疾病的关键因素之一。机体肥胖引起脂肪组织微环境的改变, 如炎症细胞浸润、炎症因子及细胞外基质增加等, 是肥胖相关疾病发生的病理学基础。最近的研究表明, 肥胖相关脂肪组织微环境的改变, 直接或间接影响脂肪干细胞的干性维持、分化潜能以及能量代谢等。脂肪干细胞的特征改变引起脂肪组织结构与功能稳态调节的失衡, 加重肥胖的进程。该文综述最近有关机体肥胖与脂肪组织微环境的变化特征, 以及肥胖相关脂肪组织微环境与脂肪干细胞特征改变的相互关系, 旨在揭示肥胖发生和发展的分子机制。

关键词 肥胖; 脂肪组织; 脂肪干细胞; 炎症; 纤维化

Research Progress on Obesity-Related Adipose Tissue Microenvironment and the Characteristics of Adipose Stem Cells

HAN Xueya, ZHANG Haiyan*

(Department of Cell Biology, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract Obesity is one of the key factors causing cardiovascular, cerebrovascular and metabolic diseases. The pathological basis of obesity-related diseases is the change of microenvironment caused by obesity, such as inflammatory cell infiltration, the increase of inflammatory factors secreted by inflammatory cells, and extracellular matrix. Recent studies show that the obesity related-adipose tissue microenvironment affects the characteristics of ASCs (adipose stem cells) which involved in the maintenance of adipose tissue structure and function homeostasis, such as the ability of stemness maintenance, differentiation potential and energy metabolism. In order to elucidate the mechanism of development of obesity, this review shows the research progress of obesity, microenvironment of adipose tissue, and the characteristics changes of ASCs.

Keywords obesity; adipose tissue; adipose stem cell; inflammation; fibrosis

随着肥胖人群的不断增多, 与肥胖密切相关的疾病, 如胰岛素抵抗、2型糖尿病、脂肪性肝病、心脑血管疾病、神经系统疾病、肌肉骨骼疾病和呼吸道疾病、乳腺癌等的发病率逐年上升^[1], 肥胖已成为全球公共健康问题。

研究证实, 机体肥胖时, 脂肪细胞肥大或增生, 引起脂肪组织扩张; 脂肪因子和炎症因子的分泌异常; 脂肪组织中巨噬细胞等炎症细胞的浸润增加, 使得脂肪组织呈持续、低度慢性炎症状态, 引发组织内细胞外基质(extracellular matrix, ECM)分泌、沉

收稿日期: 2020-05-18

接受日期: 2020-07-17

国家自然科学基金面上项目(批准号: 8177061)和北京市自然科学基金面上项目(批准号: 5172009)资助的课题

*通讯作者。Tel: 010-83950409, E-mail: culture@ccmu.edu.cn

Received: May 18, 2020

Accepted: July 17, 2020

This work was supported by the General Project of the National Natural Science Foundation of China (Grant No.8177061), and Beijing Natural Science Foundation of China (Grant No.5172009)

*Corresponding author. Tel: +86-10-83950409, E-mail: culture@ccmu.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5389>

积增加,导致脂肪组织纤维化和功能异常^[1]。在上述脂肪组织炎症及纤维化等肥胖相关微环境的作用下,参与脂肪组织稳态调节的脂肪干细胞(adipose stem cells, ASCs)^[2]的干性维持、能量代谢和分化能力等特征明显改变,继而影响了脂肪细胞分化和功能成熟等过程的动态调节,进一步加重肥胖的进程。本文综述最近有关肥胖与脂肪组织微环境及脂肪干细胞特征及功能改变的研究进展,旨在探究脂肪干细胞在肥胖发展过程中的作用机制,为改善或治疗肥胖及其相关代谢综合征提供重要的依据。

1 肥胖对脂肪组织微环境的影响

脂肪组织主要由细胞和非细胞两部分组成。脂肪组织中的细胞成分包括脂肪细胞、血管内皮细胞、脂肪干细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等;非细胞成分包括脂肪因子、抗炎因子及细胞外基质。脂肪组织的非细胞成分是脂肪组织微环境(adipose tissue microenvironment, ATME)的主要组织部分,是脂肪细胞赖以生存与执行功能的细胞外环境,具有调节脂肪组织稳态的作用^[3]。

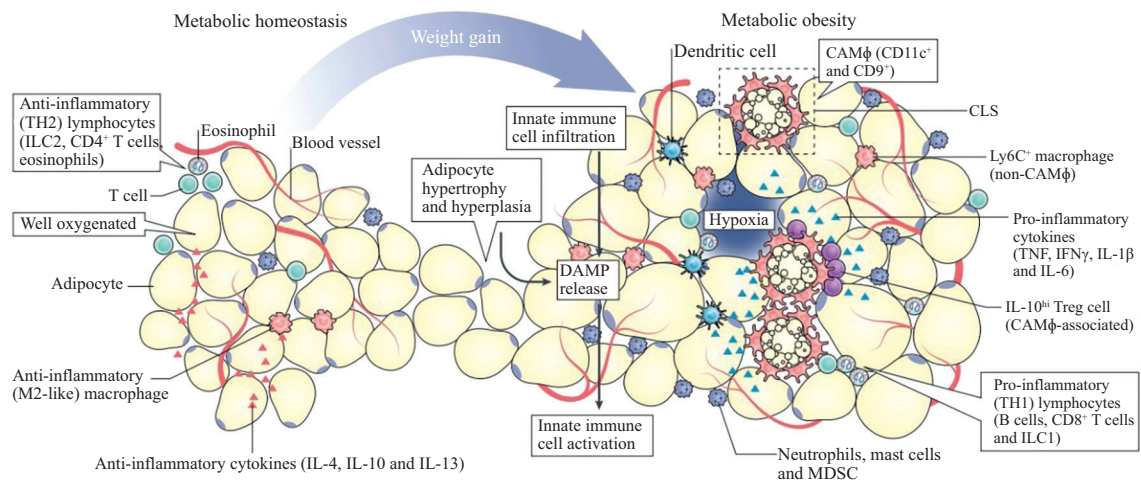
研究表明,体重增加会引起脂肪细胞中脂质贮存增多,脂肪细胞肥大或增生,引起脂肪组织缺氧,继而造成脂肪细胞应激反应增加,释放损伤相关分

子(damage-associated molecular patterns, DAMP)到微环境中,招募大量免疫细胞至受损区域,形成“冠状结构”(crown-like structure, CLS)(图1中虚框部分)和促炎型免疫反应,最终导致脂肪组织的炎症和纤维化^[4](图1)。

1.1 肥胖引起脂肪组织慢性炎症的发生

脂肪组织慢性炎症是肥胖发生、发展的重要病理过程^[1]。在肥胖发展过程中,脂肪组织中抗炎因子白介素-4(interleukin-4, IL-4)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)及白介素-13(interleukin-13, IL-13)等和促炎因子白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)及干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)调节失衡,导致脂肪组织炎症微环境的发生。

1.1.1 肥胖激活机体的固有免疫系统 脂肪组织中含有多种免疫细胞,其中T辅助性2型(T helper type 2, Th2)细胞通过控制T淋巴细胞亚群的活性,共同监督和维持脂肪细胞的完整性和对激素敏感性。Th2细胞可通过释放一系列的细胞因子,如IL-4、IL-13等,调节其他免疫细胞,包括嗜酸性粒细胞、肥大细胞等。巨噬细胞被Th2细胞维持在极化的M2型,或称选择性激活表型(alternatively activated phenotype),以表达甘露糖受体CD206(mannose receptor CD206)为特征^[5]。M2型巨噬细胞通过分泌抗炎因



TH1: T辅助性1型细胞; TH2: T辅助性2型细胞; DAMP: 损伤相关分子; CAM ϕ : 与冠状结构形成相关的巨噬细胞; Ly6C⁺: 淋巴细胞6C抗原; Treg细胞: 调节性T细胞; ILC1: 固有免疫细胞1群; MDSC: 髓系来源的抑制性细胞; CLS: 冠状结构(图中虚线框部分)。

TH1: type 1 T helper; TH2: type 2 T helper; DAMP: damage-associated molecular patterns; CAM ϕ : CLS-associated macrophage; Ly6C⁺: lymphocyte antigen 6C; Treg cell: T regulatory cell; ILC1: group 1 innate lymphoid cell; MDSC: myeloid- derived suppressor cell; CLS: crown-like structure (the dotted line in the figure).

图1 体重增加导致脂肪组织炎症微环境发生的过程示意图(根据参考文献[4]修改)

Fig.1 Schematic diagram of the microenvironment of adipose tissue inflammation caused by weight gain (modified from reference [4])

子IL-10或其他细胞因子维持脂肪细胞对胰岛素的敏感性^[1]。

研究表明, 肥胖的脂肪组织中, 嗜酸性粒细胞和Th2细胞、调节性T细胞(regulatory T, Treg)的细胞数量保持不变或减少, 巨噬细胞是肥胖脂肪组织中最丰富的免疫细胞^[6]。研究发现, 进食高热量食物以后, 脂肪组织中巨噬细胞的数量与脂肪组织的炎症和胰岛素抵抗密切相关^[5]。同时, 肥胖引起脂肪组织中M2型巨噬细胞的激活, 转换成以表达CD11c为特征的M1型巨噬细胞, 或称经典激活表型(classically activated phenotype)。M1型巨噬细胞产生的促炎因子, 如TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和IFN γ 等分泌到脂肪组织中, 形成脂肪组织的炎症微环境, 促进胰岛素抵抗的发生^[7]。在饮食诱导的肥胖小鼠脂肪组织中, B细胞和NK细胞也被激活^[8]。

肥大的或死亡的脂肪细胞被M1型巨噬细胞包裹形成的“冠状结构”被认为是脂肪组织炎症的生物学标志^[9]。“冠状结构”激活巨噬细胞识别受体(NRLs或TLRs), 通过炎症小体激活下游信号, 如IKK β -NF- κ B或JNK1等, 调节脂肪组织对胰岛素的敏感性^[10-12]。HAN等^[13]发现, 特异性敲除巨噬细胞JNK2基因的小鼠在高脂饮食诱导后可发生肥胖, 但脂肪组织并未发生胰岛素抵抗, 并且激活的M1型巨噬细胞明显减

少, 这表明脂肪组织中巨噬细胞JNK2的表达与脂肪组织对胰岛素敏感性的调节密切相关。

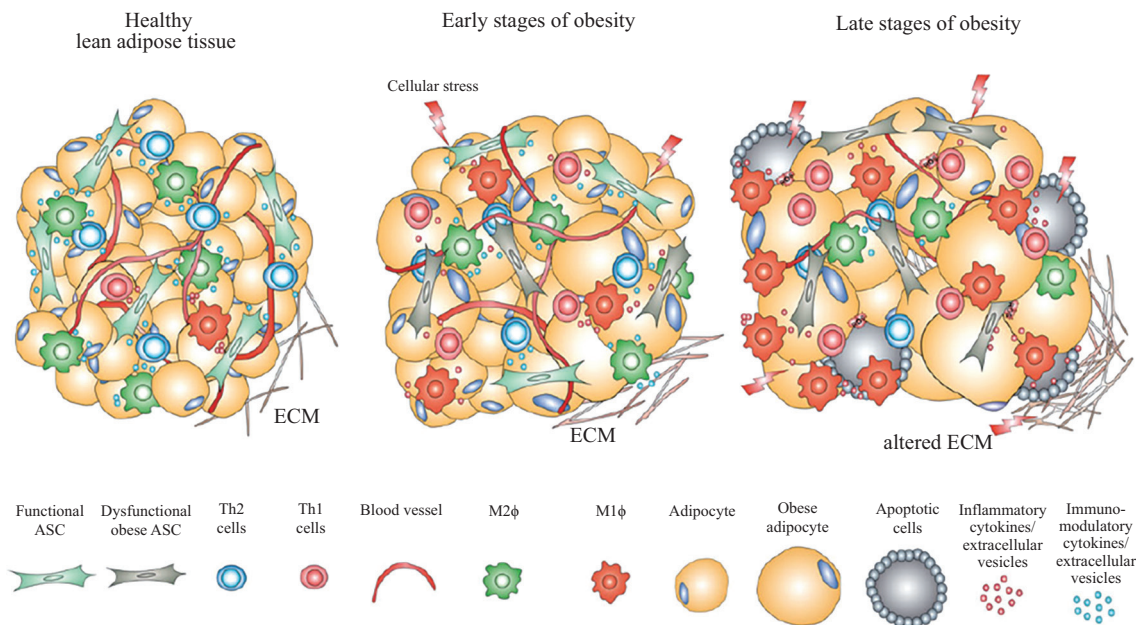
1.1.2 肥胖促进脂肪细胞及脂肪干细胞分泌炎症因子 在肥胖发展过程中, 脂肪细胞贮存的脂质不断增加, 最终导致脂肪细胞的肥大, 直至死亡(凋亡或坏死), 如图2所示。

脂肪细胞肥大导致其功能紊乱, 分泌大量炎症因子, 如TNF、IL-1B、IL-6、IL-8和MCP-1等^[15]。CHEN等^[16]及ZHAO等^[17]最近的研究发现, 高脂饮食诱导小鼠脂肪组织中血清淀粉样蛋白A3(serum amyloid A3, Saa3)和可溶性致瘤素抑制剂(soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2)表达增加, 可招募巨噬细胞, 使其分泌MCP-1及CKCL2等炎症因子, 导致脂肪组织炎症的发生。当脂肪细胞死亡后, 细胞内的成分释放进入脂肪组织微环境中, 趋化炎症因子, 加重脂肪组织的炎症。

研究发现, 肥胖患者及肥胖大鼠的脂肪干细胞均可分泌促炎因子如TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8及MCP-1等^[18]。

1.2 肥胖相关脂肪组织纤维化的形成

脂肪组织在组织学上呈疏松状, 细胞外基质为脂肪细胞提供了一个支架, 细胞外基质的硬度、结构和可塑性是肥胖发展过程中决定脂肪组织扩展的



ECM: 细胞外基质; ASC: 脂肪干细胞; Th1细胞: T辅助性1型细胞; Th2细胞: T辅助性2型细胞; M1φ: M1型巨噬细胞; M2φ: M2型巨噬细胞。
 ECM: extracellular matrix; ASC: adipose stem cell; Th1 cell: type 1 T helper; Th2 cell: type 2 T helper; M1φ: M1 macrophage; M2φ: M2 macrophage.

图2 肥胖导致脂肪组织纤维化发生的过程及脂肪干细胞表型改变(根据参考文献[14]修改)
 Fig.2 The process of adipose tissue fibrosis and the phenotypic changes of adipose stem cells during the development of obesity (modified from reference [14])

关键因素。研究发现,肥胖导致细胞外基质的产生和降解失调,使得大量细胞外基质沉积于脂肪细胞周围,细胞外基质的弹性下降,脂肪细胞自由扩展的空间减少,不能适当地储存多余的脂肪,这些多余的脂肪就会沉积在脂肪组织或其他器官中,促进脂毒性的发生,引起脂肪组织纤维化。脂肪组织的纤维化是肥胖所致机体适应性调节障碍的结果^[19]。

1.2.1 肥胖与脂肪组织细胞外基质组成和结构的改变 胶原蛋白和非胶原蛋白组份是细胞外基质的主要组成部分。其中胶原蛋白是哺乳动物组织中主要的结构蛋白,约占人体总蛋白含量的30%^[19]。

KHAN等^[20]研究发现,db/db肥胖小鼠附睾白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)中沉积大量的胶原蛋白,包括I型胶原、IV型胶原和VI型胶原,其中VI型胶原是肥胖诱导脂肪组织纤维化中最重要的细胞外基质;敲除小鼠脂肪组织中的VI型胶原 $\alpha 1$,可改善高脂饮食或基因型诱导的肥胖小鼠脂肪组织纤维化和机体代谢功能的紊乱。SUN等^[21]发现,过表达VI型胶原 $\alpha 3$ 则促进小鼠脂肪组织中的胶原沉积,引起脂肪组织的炎症和胰岛素抵抗。DIVOUX等^[19]发现,肥胖人脂肪组织中的脂肪细胞被纤维状的I型和III型胶原包绕,VI型胶原则呈微纤维样状。REGGIO等^[22]发现,IV型胶原在肥胖人的脂肪组织中含量较高,并且更有序地分布在脂肪细胞周围。

血小板反应蛋白1(thrombospondin 1, THBS1)是细胞外基质中的一种重要的糖蛋白,主要分布在内脏脂肪组织中。DALLMEIJER等^[23]研究发现,敲除肥胖小鼠THBS1,脂肪组织中脂肪细胞体积明显减小、炎症“冠状结构”数量显著下降、促炎性M1型巨噬细胞的数量也显著减少,说明THBS1与肥胖诱导的脂肪组织炎症具有密切的关系。

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种参与脂肪组织细胞外基质调节的非胶原多功能糖蛋白。ZEYDA等^[24]发现,肥胖人和小鼠脂肪组织巨噬细胞中的骨桥蛋白表达显著上调。LANCHA等^[25]发现,敲除肥胖小鼠骨桥蛋白,巨噬细胞含量明显减少,血液中炎症因子TNF- α 、IL-6、MCP-1等的mRNA水平显著下调;小鼠脂肪组织纤维化面积明显减少,I型胶原 $\alpha 1$ 、VI型胶原 $\alpha 1$ 、VI型胶原 $\alpha 2$ 及VI型胶原 $\alpha 3$ 的mRNA水平下调,说明敲除肥胖小鼠骨桥蛋白可减少肥胖诱导的巨噬细胞浸润、炎症的产生以及脂肪组织纤维化的形成。

1.2.2 基质金属蛋白酶与肥胖相关脂肪组织纤维化 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类中性的内肽酶,包括胶原酶、白明胶酶、基质溶素、弹性蛋白酶等,可裂解胶原蛋白、明胶和弹性蛋白等基质成分,具有调节细胞外基质含量、成分及结构的作用,对生理及病理状态下细胞外基质的重塑起重要作用。

DEROSA等^[26]收集163名肥胖人体质指数(body mass index, BMI)为(35.3 \pm 5.2) kg/m²和165名正常体重人研究发现,血浆中MMP2和MMP9的表达与体重指数呈正相关。SANTIBANEZ等^[27]敲除高脂饮食诱导肥胖的小鼠MMP12发现,小鼠附睾脂肪组织中I型胶原 $\alpha 1$ 、V型胶原 $\alpha 1$ 、VI型胶原 $\alpha 3$ 及转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)基因表达增加,提示高脂饮食条件下小鼠缺乏MMP12会影响脂肪组织中细胞外基质基因的表达,促进脂肪组织的纤维化。

MUIR等^[28]研究发现,在人的内脏脂肪组织中,脂肪细胞的大小与I型胶原 $\alpha 1$ 、VI型胶原 $\alpha 1$ 、MMP2及MMP14转录水平呈负相关,与MMP9转录水平呈正相关,但与III型胶原 $\alpha 1$ 、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)和TGF- β 等纤维生成相关基因的转录水平无关。

1.2.3 肥胖状态下脂肪组织中分泌细胞外基质的细胞类型 目前的研究表明,脂肪细胞前体(adipocyte progenitor cells)及脂肪细胞是肥胖状态下分泌细胞外基质的主要细胞类型^[29]。MARTINS等^[30]发现,当肥胖发生时,脂肪细胞前体可分化成肌成纤维细胞,产生大量的胶原蛋白,促进脂肪组织的纤维化。RODEHEFFER等^[31]研究发现,血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α)阳性(PDGFR α^+)的小鼠脂肪细胞前体,具有肌成纤维细胞表型,可促进细胞外基质的沉积和脂肪组织的纤维化。IWAYAMA等^[32]研究发现,当肥胖发生时,PDGFR α 信号被激活,促进脂肪细胞前体向促纤维化细胞转换。MAECELIN等^[33]研究发现,CD9是一种反映细胞外基质和纤维化基因的细胞表面标记,PDGFR α^+ 的细胞亚群中高表达CD9的细胞(PDGFR α^+ /CD9^{high})具有促纤维化作用,CD9低表达的细胞亚群(PDGFR α^+ /CD9^{low})容易分化形成脂肪细胞。在标准饮食条件下,PDGFR α^+

CD9^{high}细胞具有较强的增殖能力, 纤维化相关基因 *CTGF*、*Inha*和 *Acta2*表达也较高; 在高脂饮食条件下, 小鼠硬膜外脂肪组织中 PDGFR α^+ /CD9^{high}细胞比例增加^[33]。由此认为, 高脂饮食激活PDGF α 通路, 促进脂肪前体细胞向促纤维化表型转换, 驱动脂肪组织的纤维化^[31]。

LIN等^[34]发现, 小鼠慢性肥胖状态下, PDGFR α^+ 脂肪细胞前体在心肌蛋白相关转录因子A(myocardin-related transcription factor A, MRTFA)的调节下表达整合素 $\alpha 5$ (integrin $\alpha 5$, ITG $\alpha 5$), 并聚集在血管周围, 促进纤维化的形成。敲除 *MRTF*, 则可使基质血管部分的前体细胞由纤维祖细胞表型(Sca1⁻、PDGFR α^+ 、ITG $\alpha 5^+$)转换为脂肪祖细胞表型(Sca1⁺、PDGFR α^+ 、CD29⁺、CD34⁺)。

DIVOUX等^[19]发现, 来源于肥胖人皮下脂肪组织基质血管部分细胞中I型胶原 $\alpha 1$ 、III型胶原 $\alpha 1$ 、VI型胶原 $\alpha 1$ 的mRNA水平高于脂肪细胞4~12倍, 说明人白色脂肪组织中胶原蛋白的主要细胞来源于脂肪组织中的基质血管部分。此外, MUIR等^[28]发现, 肥胖人内脏脂肪组织来源的前脂肪细胞(preadipocytes)中I型胶原 $\alpha 1$ 、III型胶原 $\alpha 1$ 、*CTGF*、*LOX*和 *TIMP-1*的mRNA水平比基质血管部分细胞高, 而在基质血管部分细胞中VI型胶原 $\alpha 1$ 、*MMP2*、*MMP9*、*MMP14*和 *TGF- β* 的mRNA水平则比前脂肪细胞高, 因此认为, 基质血管部分细胞中除前脂肪细胞外可能还有其他细胞参与了脂肪组织的纤维化。

SEO等^[35]研究发现, 肥胖小鼠乳腺脂肪组织中脂肪干细胞表现出促纤维化表型, 即 α -SMA表达显著增加, 具有更强的增殖能力, 并且分泌更多的间质细胞来源因子-1(stromal cell-derived factor-1, SCD-1), 说明肥胖小鼠脂肪干细胞分化成肌成纤维细胞的数量增加, 产生细胞外基质增加。

JONES等^[36]从肥胖小鼠腹部脂肪组织中获得脂肪细胞进行基因分析发现, 细胞外基质相关基因如I型胶原 $\alpha 1$ 、VI型胶原 $\alpha 3$ 、纤黏连蛋白(fibronectin, FN)、*MMP2*、*MMP11*、*TGF- $\beta 1$* 和 *ITGA $\alpha 5$* 上调, 说明肥胖发生时脂肪细胞对肥胖引起的脂肪组织纤维化也有一定的影响。HALBERG等^[37]研究发现, 过表达低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , *HIF1 α*)的转基因小鼠, 经高脂饮食饲喂后, 脂肪组织中的细胞外基质相关基因如I型胶原 $\alpha 1$ 、III型胶原 $\alpha 1$ 、VI型胶原 $\alpha 1$ 及 *LOX*的mRNA水平显著增加,

脂肪细胞周围沉积大量胶原, 这表明肥胖诱导小鼠脂肪组织中*HIF1 α* 的表达上调是促进细胞外基质合成、分泌增加的关键。

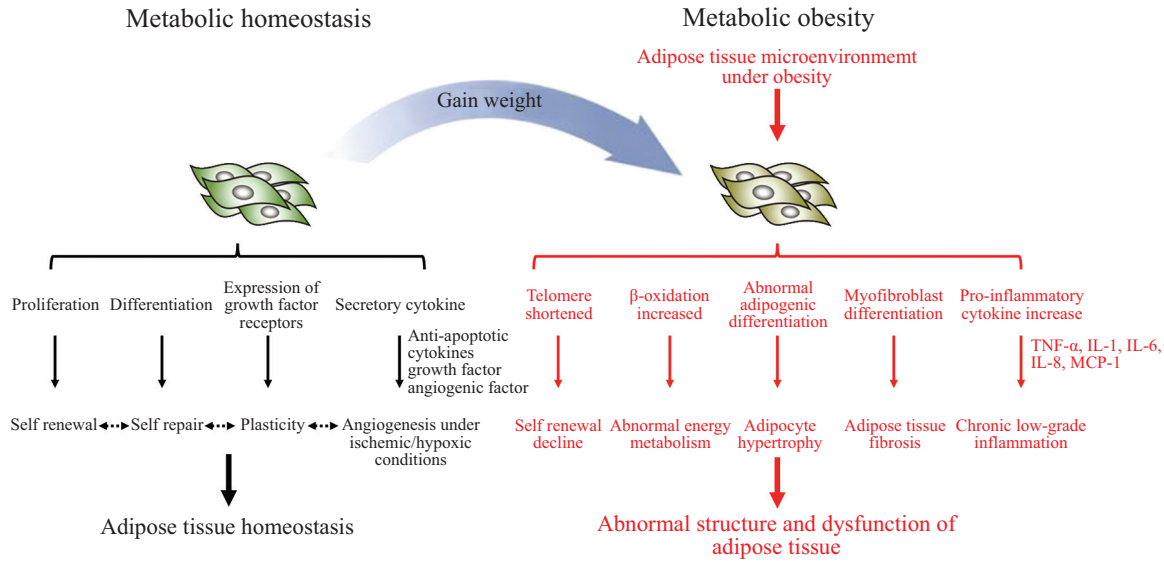
1.3 肥胖状态下脂肪组织中炎症与纤维化的关系

TANAKA等^[38]发现, 炎症“冠状结构”相关的巨噬细胞(CLS-associated macrophages, CAM ϕ)诱导的c型凝集素(macrophage-inducible C-type lectin, Mincle)可引起肥胖脂肪组织的纤维化。在体外, 用Mincle处理ob/ob小鼠附睾脂肪组织基质血管部分的细胞, 发现编码 α -SMA的基因 *Acta2*的mRNA水平显著增加; 用Mincle小分子受体TDM(trehalose-6, 60-dimycolate)处理野生型小鼠, 发现 *Mincle*、*Acta2*和胶原相关基因的mRNA水平显著增加, 而TDM处理敲除 *Mincle*的小鼠, 上述基因则未增加, 这说明肥胖脂肪组织的炎症与纤维化的发生密切相关。

PARK等^[39]发现, VI型胶原 $\alpha 3$ 亚基链的羧基端C5域(endotrophin)在小鼠乳腺肿瘤细胞中通过激活TGF- β 途径和招募巨噬细胞及内皮细胞, 促进乳腺脂肪组织纤维化、血管生成和炎症的发生。SUN等^[21]研究表明, 用endotrophin抗体预处理高脂饮食饲喂的小鼠, 可减少脂肪组织中的炎症“冠状结构”及巨噬细胞数量。因此认为, 脂肪组织炎症是纤维化的晚期表现。但有些研究则认为, 肥胖脂肪组织的纤维化是脂肪组织长期低度慢性炎症所导致的, 其中促炎因子TGF- β 通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)或Smad2/3等是促进脂肪组织纤维化发生的核心机制^[40]。LUO等^[41]发现, 用TGF- β 处理小鼠附睾的脂肪组织中分离出基质血管部分细胞96 h后, I型胶原 $\alpha 1$ 、III型胶原 $\alpha 1$ 和VI型胶原 $\alpha 3$ 的mRNA水平明显增加, α -SMA的蛋白水平也显著增加, 说明TGF- β 可诱导脂肪组织基质血管部分细胞分化成肌成纤维细胞, 参与肥胖状态下脂肪组织的纤维化。

2 肥胖与脂肪干细胞的特征改变

脂肪干细胞是脂肪组织内环境稳态的主要调节者, 参与脂肪细胞的更新和自主修复^[42]。研究表明, 肥胖可引起脂肪干细胞多潜能特征、增殖能力、分化能力以及能量代谢的改变^[43], 如图3所示。但作用机制尚不明确。因此, 研究肥胖相关的脂肪组织微环境对脂肪干细胞的影响对于治疗或改善肥胖及其并发症具有重要的意义。



TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-1: 白细胞介素-1; IL-6: 白细胞介素-6; IL-8: 白细胞介素-8; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1。◀↔▶表示可相互调节。
TNF- α : tumor necrosisfactor- α ; IL-1: interleukin-1; IL-6: interleukin-6; IL-8: interleukin-8; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1. ◀↔▶ means adjustable to each other.

图3 肥胖与脂肪干细胞的特征改变示意图

Fig.3 Schematic diagram of the characteristic changes of adipose stem cells with obesity

2.1 肥胖影响脂肪干细胞的增殖能力

已有研究证实, 脂肪干细胞表达OCT4、SOX2和NANOG等多潜能干细胞的标记^[44]。PATEL等^[45]发现, 肥胖人皮下脂肪组织的脂肪干细胞中OCT4、SALL4、SOX15和KLF4的表达明显减少。PÉREZ等^[46]的发现, 肥胖人皮下脂肪组织中脂肪干细胞体外的增殖能力明显减弱, 凋亡比例增加, 端粒酶活性下降及端粒长度明显缩短。这些研究表明, 肥胖人脂肪干细胞的自我更新能力下降。

WAGNER等^[47]发现, 在小鼠肥胖初级阶段, 血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)通过活性氧依赖的Akt/PKB抑制脂肪细胞前体的增殖和分化。

2.2 肥胖对于脂肪干细胞分化能力的影响

机体肥胖明显影响ASCs的分化能力与分化方向。CARTER等^[48]的研究证明, 肥胖人皮下脂肪组织来源的前脂肪细胞分化成脂肪细胞的速度变慢, 非肥胖人来源的脂肪干细胞向脂肪细胞分化在分化第4天开始出现脂滴, 而肥胖者来源的脂肪干细胞在分化第10天才开始出现脂滴, 这可能与脂肪细胞生成相关基因(如PPAR α 、脂联素等)的表达减少有关。PEREZ等^[49]发现, 定向诱导肥胖小鼠皮下脂肪组织的脂肪干细胞成脂肪细胞分化过程中, 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白4(fatty acid binding protein 4,

FABP4)表达也减少。

转录组学^[50]及体外分化^[51]研究表明, 体外培养的皮下脂肪组织的脂肪干细胞的成骨分化能力的降低与体重指数有显著的相关性, 即体重指数升高, 脂肪干细胞定向骨分化形成的细胞外基质矿化受损, 细胞中碱性磷酸酶的mRNA水平降低。AMBROSI等^[47]发现, 高脂饮食导致小鼠骨骼组织中脂肪干细胞的成脂能力增加, 骨重建和骨修复能力明显受损。

研究发现, 经巨噬细胞的培养上清处理后, 脂肪细胞前体的成脂能力减弱, 诱导形成的脂肪细胞的储脂能力也下降, 与脂肪形成相关基因的表达下降, 因此认为, 肥胖导致巨噬细胞分泌的炎症因子抑制脂肪干细胞的成脂分化^[52]。

肥胖促进脂肪细胞前体分化成肌成纤维细胞, 分泌大量胶原蛋白, 加重脂肪组织的纤维化, 这部分内容在上述部分已经进行详细阐述。

2.3 肥胖对于脂肪干细胞能量代谢的影响

干细胞的自我更新和分化过程伴随着细胞内能量代谢的适应性调节, 干细胞以糖酵解为主, 当细胞分化为成熟的功能细胞后, 细胞则转换为以氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHS)为特征的能量代谢^[53]。

PÉREZ等^[46]发现, 肥胖人皮下脂肪组织来源的

脂肪干细胞的线粒体功能异常。当用葡萄糖作为底物时, 肥胖人来源的脂肪干细胞的耗氧量(oxygen consumption rate, OCR)和细胞外的酸化速率(extracellular acidification rate, ECAR)均低于非肥胖组; 而当用脂肪酸作为底物时, 肥胖人来源脂肪干细胞的OCR较高, 说明肥胖来源的脂肪干细胞更多以利用脂肪酸 β -氧化作为能量的来源。同时, 肥胖来源的脂肪干细胞中线粒体含量增加, 活性氧的水平增加。肥胖鼠皮下脂肪组织来源的脂肪干细胞中线粒体的数量显著增加, 活性氧的水平也显著增高^[49], 与肥胖人脂肪干细胞的变化相同。

ALICKA等^[49]发现, 肥胖伴糖尿病人皮下脂肪组织来源的脂肪干细胞的线粒体呈片段状, 线粒体的分裂(fission)速度大于融合(fusion); 而正常人来源的ASCs线粒体呈网状, 线粒体融合大于分裂。肥胖来源的脂肪干细胞产生活性氧分泌增加, 清除自由基关键的酶, 过氧化物歧化物的分泌则减少。EJARQUE等^[54]的发现证实上述研究结论, 他们发现, 肥胖人皮下脂肪组织来源的脂肪干细胞中, 线粒体呼吸链复合体I的亚单位NDUFA9(nuclear DNA-encoded NADH ubiquinone oxidoreductase subunit A9)、复合体II SDHA(succinate dehydrogenase complex subunit A)以及复合体IV COX4-1(cytochrome c oxidase subunit IV isoform I)的表达增加, 线粒体融合蛋白MFN2(mitofusin 2)、OPA1(optic atrophy 1)表达增加。但是, 肥胖脂肪组织微环境的变化是通过何种机制影响脂肪干细胞线粒体功能的研究甚少。

2.4 肥胖影响脂肪干细胞的纤毛结构与功能

脂肪干细胞通过其细胞表面受体与周围环境进行信息交流, 其中脂肪干细胞表面的原纤毛(primary cilium)尤为重要。原纤毛是一种类似触角的细胞突起, 存在于几乎所有的脊椎动物的细胞中, 通过各种信号通路介导细胞与细胞外环境之间的信息交流^[55]。RITTER等^[56]发现, 肥胖人的内脏脂肪组织脂肪干细胞的纤毛明显缩短, 在定向成骨分化过程中纤毛长度未出现相应的伸长、缩短等变化。体外研究表明, 炎症因子TNF- α 和IL-6处理非肥胖人脂肪干细胞会使其纤毛缩短, 与肥胖人ASCs纤毛缩短的现象一致。低剂量Aurora A抑制剂MLN8054或Erk1/2抑制剂PD98059能够恢复肥胖人脂肪干细胞的长度和功能^[57]。

2.5 肥胖与脂肪干细胞的衰老

ALICKA等^[43]研究发现, 肥胖人皮下脂肪组

织来源的脂肪干细胞中衰老标志物 β -半乳糖苷酶(β -galactosidase)染色阳性细胞数显著增多, 说明肥胖促进脂肪干细胞的衰老。KORNICKA等^[58]发现, 肥胖马的皮下脂肪组织脂肪干细胞中 β -半乳糖苷酶阳性细胞比例也明显同样增多, 白藜芦醇(resveratrol, RES)和5-氮胞苷(5-azacytidine, AZA)可显著减少脂肪干细胞中 β -半乳糖苷酶阳性细胞的比例。

3 展望

随着肥胖在全球范围内的大流行, 肥胖已经成为备受关注的全球公共健康问题。研究肥胖引起脂肪组织炎症及纤维化发生的相关分子机制, 对寻找治疗肥胖状态下脂肪组织纤维化及慢性持续性炎症, 预防相关代谢性疾病的发生的方法提供新的思路。

脂肪干细胞是脂肪组织稳态维持的关键细胞, 当肥胖发生时, 脂肪干细胞的表型发生改变, 转化成纤维祖细胞, 参与脂肪组织炎症和纤维化的发生。然而, 肥胖诱导的脂肪组织微环境改变通过何种机制引起脂肪干细胞特征, 目前尚不明确。因此, 深入了解肥胖状态下脂肪组织微环境与脂肪干细胞特征改变之间的关系, 探究肥胖相关脂肪组织微环境影响脂肪干细胞的信号通路, 为改善或治疗肥胖提供可能的依据。

参考文献 (References)

- [1] SALTIEL A R, OLEFSKY J M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 1-4.
- [2] PÉREZ L M, BERNAL A, SAN MARTÍN N, et al. Metabolic rescue of obese adipose-derived stem cells by lin28/let7 pathway [J]. *Diabetes*, 2013, 62(7): 2368-79.
- [3] O'SULLIVAN J, LYSAGHT J, DONOHOE C L, et al. Obesity and gastrointestinal cancer: the interrelationship of adipose and tumour microenvironments [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018; 15(11), 699-714.
- [4] QUAIL D F, DANNENBERG A J. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(3): 139-54.
- [5] FUSTER J J, OUCHI N, GOKCE N, et al. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2016, 118(11): 1786-807.
- [6] AMANO S U, COHEN J L, VANGALA P, et al. Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(1): 162-71.
- [7] NISHIDA K, OTSU K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(4): 389-98.
- [8] STOLARCZYK E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response [J]? *Curr Opin Pharmacol*, 2017,

- 37: 35-40.
- [9] HAKA A S, BARBOSA-LORENZI V C, LEE H J, et al. Exocytosis of macrophage lysosomes leads to digestion of apoptotic adipocytes and foam cell formation [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(6): 980-92.
- [10] VANDANMAGSAR B, YOUM Y H, RAVUSSIN A, et al. The nlrp3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2011, 17(2): 179-88.
- [11] NAGAREDDY PR, KRAAKMAN M, MASTERS S L, et al. Adipose tissue macrophages promote myelopoiesis and monocytosis in obesity [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(5): 821-35.
- [12] KOLB R, PHAN L, BORCHERDING N, et al. Obesity-associated nlr4 inflammasome activation drives breast cancer progression [J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 13007.
- [13] HAN M S, JUNG D Y, MOREL C, et al. Jnk expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation [J]. *Science*, 2013, 339(6116): 218-22.
- [14] LOUWEN F, RITTER A, KREIS N N, et al. Insight into the development of obesity: functional alterations of adipose-derived mesenchymal stem cells [J]. *Obes Rev*, 2018, 19(7): 888-904.
- [15] HOWE L R, SUBBARAMAIAH K, HUDIS C A, et al. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(22): 6074-83.
- [16] CHEN M, LU P, MA Q, et al. Ctnnb1/beta-catenin dysfunction contributes to adiposity by regulating the cross-talk of mature adipocytes and preadipocytes [J]. *Sci Adv*, 2020, doi: 10.1126/sciadv.aax9605.
- [17] ZHAO X, ZHOU L, CHEN Z, et al. The obesity-induced adipokine sst2 exacerbates adipose treg and ilc2 depletion and promotes insulin resistance [J]. *Sci Adv*, 2020, doi: 10.1126/sciadv.aay6191.
- [18] SILVA K R, LIECHOCKI S, CARNEIRO J R, et al. Stromal-vascular fraction content and adipose stem cell behavior are altered in morbid obese and post bariatric surgery ex-obese women [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1): 72.
- [19] DIVOUX A, TORDJMAN J, LACASA D, et al. Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss [J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2817-25.
- [20] KHAN T, MUISE E S, IYENGAR P, et al. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(6): 1575-91.
- [21] SUN K, PARK J, GUPTA O T, et al. Endotrophin triggers adipose tissue fibrosis and metabolic dysfunction [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3485.
- [22] REGGIO S, ROUAULT C, POITOU C, et al. Increased basement membrane components in adipose tissue during obesity: links with tgfbeta and metabolic phenotypes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(6): 2578-87.
- [23] DALLMEIJER A J, SCHOLTES V A, BECHER J, et al. Measuring mobility limitations in children with cerebral palsy: rasch model fit of a mobility questionnaire, mobques28 [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92(4): 640-5.
- [24] ZEYDA M, GOLLINGER K, TODORIC J, et al. Osteopontin is an activator of human adipose tissue macrophages and directly affects adipocyte function [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(6): 2219-27.
- [25] LANCH A, RODRÍGUEZ A, CATALÁN V, et al. Osteopontin deletion prevents the development of obesity and hepatic steatosis via impaired adipose tissue matrix remodeling and reduced inflammation and fibrosis in adipose tissue and liver in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98398.
- [26] DEROSA G, FERRARI I, D'ANGELO A, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 levels in obese patients [J]. *Endothelium*, 2008, 15(4): 219-24.
- [27] MARTINEZ-SANTIBANEZ G, SINGER K, CHO K W, et al. Obesity-induced remodeling of the adipose tissue elastin network is independent of the metalloelastase mmp-12 [J]. *Adipocyte*, 2015, 4(4): 264-72.
- [28] MUIR L A, NEELEY C K, MEYER K A, et al. Adipose tissue fibrosis, hypertrophy, and hyperplasia: correlations with diabetes in human obesity [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2016, 24(3): 597-605.
- [29] KAHN C R, WANG G, LEE K Y, et al. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10): 3990-4000.
- [30] MARTINS V, GONZALEZ D E, LOS SANTOS F, et al. Fizz1-induced myofibroblast transdifferentiation from adipocytes and its potential role in dermal fibrosis and lipotrophy [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(10): 2768-76.
- [31] OLSON L E, SORIANO P, et al. Increased pdgfralpha activation disrupts connective tissue development and drives systemic fibrosis [J]. *Dev Cell*, 2009, 16(2): 303-13.
- [32] IWAYAMA T, STEELE C, YAO L, et al. Pdgfra signaling drives adipose tissue fibrosis by targeting progenitor cell plasticity [J]. *Genes Dev*, 2015, 29(11): 1106-19.
- [33] MARCELIN G, FERREIRA A, LIU Y, et al. A pdgfra-mediated switch toward CD9 high adipocyte progenitors controls obesity-induced adipose tissue fibrosis [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(3): 673-85.
- [34] LIN J Z, RABHI N, FARMER S R, et al. Myocardin-related transcription factor a promotes recruitment of itga5+ profibrotic progenitors during obesity-induced adipose tissue fibrosis [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(7): 1977-87.
- [35] SEO B R, BHARDWAJ P, CHOI S, et al. Obesity-dependent changes in interstitial ecm mechanics promote breast tumorigenesis [J]. *Sci Transl Med*, 2015, doi: 10.1126/scitranslmed.3010467.
- [36] JONES J E C, RABHI N, OROFINO J, et al. The adipocyte acquires a fibroblast-like transcriptional signature in response to a high fat diet [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2380.
- [37] HALBERG N, KHAN T, TRUJILLO M E, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(16): 4467-83.
- [38] TANAKA M, IKEDA K, SUGANAMI T, et al. Macrophage-inducible c-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4982.
- [39] PARK J, SCHERER P E. Adipocyte-derived endotrophin promotes malignant tumor progression [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(11): 4243-56.
- [40] KIM K K, SHEPPARD D, CHAPMAN H A, et al. Tgf-beta1 signaling and tissue fibrosis [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, doi: 10.1101/cshperspect.a022293.
- [41] LUO T, NOCON A, FRY J, et al. Ampk activation by metformin

- suppresses abnormal extracellular matrix remodeling in adipose tissue and ameliorates insulin resistance in obesity [J]. *Diabetes*, 2016, 65(8): 2295-310.
- [42] BADIMON L, CUBEDO J, et al. Adipose tissue depots and inflammation: effects on plasticity and resident mesenchymal stem cell function [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(9): 1064-73.
- [43] ALICKA M, MAJOR P, WYSOCKI M, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells isolated from patients with type 2 diabetes show reduced "stemness" through an altered secretome profile, impaired anti-oxidative protection, and mitochondrial dynamics deterioration [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 765.
- [44] LI X, YUAN J, LI W, et al. Direct differentiation of homogeneous human adipose stem cells into functional hepatocytes by mimicking liver embryogenesis [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(6): 801-12.
- [45] PATEL R S, CARTER G, EL BASSIT G, et al. Adipose-derived stem cells from lean and obese humans show depot specific differences in their stem cell markers, exosome contents and senescence: role of protein kinase c delta (pkc δ) in adipose stem cell niche [J]. *Stem Cell Investig*, 2016, 3: 2.
- [46] PEREZ LM, BERNAL A, DE LUCAS B, et al. Altered metabolic and stemness capacity of adipose tissue-derived stem cells from obese mouse and human [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e123397.
- [47] WAGNER G, LINDROOS-CHRISTENSEN J, EINWALLNER E, et al. HO-1 inhibits preadipocyte proliferation and differentiation at the onset of obesity via ROS dependent activation of akt2 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40881.
- [48] CARTER G, APOSTOLATOS A, PATEL R, et al. Dysregulated alternative splicing pattern of pkcdelta during differentiation of human preadipocytes represents distinct differences between lean and obese adipocytes [J]. *ISRN Obes*, 2013, 2013: 161345.
- [49] PEREZ L M, SUAREZ J, BERNAL A, et al. Obesity-driven alterations in adipose-derived stem cells are partially restored by weight loss [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2016, 24(3): 661-9.
- [50] OÑATE B, VILAHUR G, CAMINO-LÓPEZ S, et al. Stem cells isolated from adipose tissue of obese patients show changes in their transcriptomic profile that indicate loss in stemcellness and increased commitment to an adipocyte-like phenotype [J]. *BMC genomics*, 2013, 14: 625.
- [51] FRAZIER T P, GIMBLE J M, DEVAY J W, et al. Body mass index affects proliferation and osteogenic differentiation of human subcutaneous adipose tissue-derived stem cells [J]. *BMC Cell Biol*, 2013, doi: 10.1186/1471-2121-14-34.
- [52] LACASA D, TALEB S, KEOPHIPHATH M, et al. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(2): 868-77.
- [53] KHACHO M, SLACK R S. Mitochondrial activity in the regulation of stem cell self-renewal and differentiation [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 49: 1-8.
- [54] EJARQUE M, CEPERUELO-MALLAFRÉ V, SERENA C, et al. Adipose tissue mitochondrial dysfunction in human obesity is linked to a specific DNA methylation signature in adipose-derived stem cells [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2019, 43(6): 1256-68.
- [55] MALICKI J J, JOHNSON C A. The cilium: cellular antenna and central processing unit [J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(2): 126-40.
- [56] RITTER A, FRIEMEL A, KREIS N, et al. Primary cilia are dysfunctional in obese adipose-derived mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 10(2): 583-99.
- [57] RITTER A, KREIS N, ROTH S, et al. Restoration of primary cilia in obese adipose-derived mesenchymal stem cells by inhibiting aurora a or extracellular signal-regulated kinase [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 255.
- [58] KORNICKA K, SZLAPKA-KOSARZEWSKA J, ŚMIESZEK A, et al. 5-Azacytidine and resveratrol reverse senescence and ageing of adipose stem cells via modulation of mitochondrial dynamics and autophagy [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 237-59.