

老龄化引起的脂肪组织重新分布与代谢功能障碍

李影* 高扬 曾瑛

(重庆师范大学生命科学学院, 重庆 401331)

摘要 在生物的一生中, 脂肪总量以及脂肪组织分布变化很大。在老龄阶段, 脂肪组织从皮下转移到腹部内脏、骨髓、肌肉、肝脏和其他的异位位点, 引发脂肪功能障碍。脂肪的异位沉积增加了代谢综合征发生的危险。随着年龄的增加, 前体脂肪细胞的增殖和分化能力下降, 致使机体持续处于游离脂肪酸过多所产生的脂毒性状态。前体脂肪细胞和巨噬细胞以部位依赖的方式影响着年龄相关的脂肪组织炎症。脂肪组织炎症进一步导致老年人脂肪生成减少, 脂毒性增加, 细胞应激通路激活, 这加剧了前体脂肪细胞和免疫细胞的炎症反应, 最终导致系统功能障碍。该文就老龄化引起的脂肪组织重新分布和代谢功能障碍研究进展作一简要综述。

关键词 老龄化; 脂肪再分布; 代谢功能障碍; 脂肪细胞

Aging-caused Fat Redistribution and Metabolic Dysfunction

Li Ying*, Gao Yang, Zeng Ying

(College of Life Science, Chongqing Normal University, Chongqing 401331, China)

Abstract The total amount of fat mass and fat tissue distribution change dramatically throughout the life of a living being. In old age, fat mass is redistributed from subcutaneous site to abdominal viscera, bone-marrow, muscle, liver and other ectopic sites, which causes the dysfunction of adipose tissue and increases the risk of metabolic syndrome. With aging, declines in preadipocyte proliferation and differentiation contribute to increased systemic exposure to lipotoxic free fatty acids. Age-associated fat tissue inflammation is related to changes of preadipocyte and macrophage in a depot dependent manner. Fat tissue inflammation frequently leads to further decrease of lipogenesis, increase of lipotoxic and activation of cellular stress pathway, which aggravates the inflammation response of preadipocyte and immune cells, and leads to the systemic dysfunction finally. This review focused on the progress in the study of aging-caused fat redistribution and metabolic dysfunction.

Key words aging; redistribution of fat; dysfunction of metabolism; adipocyte

到本世纪末, 预计世界总人口中约有三分之一超过60岁^[1]。在发达国家, 超重和肥胖的中、青年人越来越多, 66%的美国成年人超重或者肥胖^[2]。在老年阶段, 机体脂肪总量趋于下降或者保持稳定, 但会出现大量的脂肪重新分布, 脂肪从皮下转移到腹部内脏、肌肉、肝脏、骨髓、骨骼肌、心脏和胰岛-β

细胞和其他的异位位点^[3-6]。脂肪的重新分布增加了老年人和脂代谢障碍个体患代谢综合征类疾病(如: 糖尿病、高血压、高血脂、动脉粥样硬化等)的风险^[3-4,7-8]。在老龄化的过程中, 脂代谢障碍的病人会选择性地失去皮下脂肪(subcutaneous adipose tissue), 增加腹部脂肪(visceral adipose tissue)、肌内脂肪(intermuscular adipose tissue)^[9], 引起胰岛素抵抗、血脂异常、高甘油三酯血症和高胆固醇症。相较于年轻女性, 脂肪的重新分布和代谢失调在老年女性中更为多发^[3]。皮下脂肪功能障碍致使脂肪组织不能储存较多的能量, 腹腔有害脂肪增加, 引起代谢疾病。内脏脂肪和肌内脂肪含量的增加已成为胰岛素反应

收稿日期: 2013-08-07 接受日期: 2013-10-08

重庆市自然科学基金(批准号: cstc2011jjA80016)资助的课题

*通讯作者。Tel: 023-65910315, E-mail: liyingcqu@sohu.com

Received: August 7, 2013 Accepted: October 8, 2013

This work was supported by the Chongqing Natural Science Foundation Project (Grant No.cstc2011jjA80016)

*Corresponding author. Tel: +86-23-65910317, E-mail: liyingcqu@sohu.com

网络出版时间: 2014-01-26 14:10

URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.02.0242.html>

障碍的标志物,这通常与机体的整体性肥胖无关,而与代谢综合征的发生有关。研究表明,胰岛素抵抗和葡萄糖的失衡更多的是与局部脂肪量有关,而不是机体脂肪的总量。事实上,内脏脂肪含量与葡萄糖不耐症之间的关系在正常体重个体中比超重或肥胖个体中的相关性更大^[8]。同时,腹部脂肪的过多沉积与胰岛素抵抗密切相关^[10-11]。在肥胖和代谢障碍个体的脂肪组织中,巨噬细胞大量增加^[12-15],同时促炎症的T淋巴细胞、肥大细胞一起被激活,使脂肪组织处于前炎症状态并产生胰岛素抵抗。肥胖个体中代谢障碍的脂肪细胞产生炎症因子,进一步加剧了炎症反应。本文在简要介绍脂肪细胞来源的基础上,重点阐述由于老龄化引起的脂肪组织功能障碍及代谢功能障碍,以期为由肥胖引起的代谢疾病的相关研究提供理论依据。

1 脂肪的生成与老龄化

1.1 脂肪细胞的来源

脂肪组织来源于网状结缔组织,由结缔组织和脂肪细胞组成。细胞成分中以前体脂肪细胞(*preadipocyte*)、脂肪细胞为主,前体脂肪细胞在脂肪组织中占细胞总数的15%~50%。此外,还含有网状细胞、间充质细胞、组织细胞和内皮细胞等^[16]。与其他祖细胞类型不同,脂肪细胞祖细胞就存在于脂肪组织中,外周血祖细胞形成脂肪细胞占总脂肪细胞的比例很小。间充质干细胞(*mesenchymal stem cell*)具有自我复制及分化成脂肪细胞和其他类型细胞的能力。以激素、营养素、旁分泌及自分泌因子处理来源于间充质干细胞的前体脂肪细胞,细胞表达转录因子PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*)和C/EBP α (*CCAAT/enhancer binding protein α*)并分化为成熟的脂肪细胞^[6,17]。除了分化为前体脂肪细胞外,间充质干细胞也能分化为骨细胞、软骨细胞、肌肉祖细胞、巨噬细胞和肾系膜细胞^[18]。另外,肌卫星细胞、成骨干细胞和其他间充质干细胞在一定的条件下可以获得脂肪细胞的特性,包括表达aP2(*adipocyte fatty acid-binding protein*)和PPAR γ ,脂滴(*lipid droplets*)聚积,形成脂肪细胞表型。

1.2 老龄化导致前体脂肪细胞的增殖和分化能力降低

脂肪组织的发生是脂肪细胞数目增加和体积增大共同作用的结果,即前体脂肪细胞的增殖和分

化。随着老龄化而出现的不同来源的前体脂肪细胞功能变化导致了老年人脂肪的重新分布和代谢功能障碍^[17],对机体系统产生不良影响。脂肪组织随着衰老而减少的原因不是因为脂肪细胞的数目减少,而是由于脂肪细胞的体积减小^[19],这说明在整个生命过程中都会产生新的脂肪细胞。在衰老的过程中,脂肪祖细胞积累脂肪的能力以及对胰岛素的敏感性下降,进一步导致了体积小、胰岛素抵抗和功能障碍的脂肪细胞增加。与来自年轻个体的前体脂肪细胞比较,从老年人体内分离出前体脂肪细胞并以诱导分化剂处理,细胞内累积较少的脂滴^[20]。甘油三磷酸脱氢酶(*glycerol-3-phosphate dehydrogenase, GPDH*)是脂肪细胞分化决定基因的表达产物,其表达量也会随着年龄的增加而减少。随着年龄的增长而呈现脂肪细胞分化能力的降低至少部分原因是由于生脂的关键转录因子表达减少造成的。与PPAR- γ 家族一样,C/EBPs转录因子家族在脂肪细胞分化的过程中起着重要的作用,它们发出一系列的级联信号使其产生脂肪细胞表型。C/EBP- β 和C/EBP- δ 最先表达,紧接着是C/EBP- α 和PPAR- γ 。一旦C/EBP- α 表达,就会持续促进PPAR- γ 和其自身表达^[21]。脂肪细胞分化及其表型维持都依赖于转录因子的表达。脂肪细胞分化的过程受抗生脂因子抑制剂的影响,包括抗C/EBPs家族的抑制剂,如C/EBP- β 肝型抑制蛋白(C/EBP- β LIP)和C/EBP同源蛋白(CHOP)。它们与C/EBP家族成员形成异源二聚体或者结合到决定分化基因的启动子上,通过阻止分化蛋白的形成来抑制脂肪生成。CUG三核苷酸重复RNA结合蛋白(CUGBP)位于C/EBP- β LIP上游,CUGBP与C/EBP- β mRNA结合后,翻译成脂蛋白的基因C/EBP- β LAP就变成了翻译抑制生脂的基因C/EBP- β LIP。在分化的原代大鼠前体脂肪细胞和脂肪细胞中,C/EBP α 的表达随着年龄的增加而降低^[20]。如果转染C/EBP α 到老龄大鼠的前体脂肪细胞中,会部分恢复前体脂肪细胞的分化能力,说明下游的分化决定基因保留着对C/EBP α 超表达的敏感性。

体外培养来自不同解剖部位正在分化的前体脂肪细胞及体内脂肪组织的试验中,抗脂形成的C/EBP- β LIP表达增加,影响了下游分化决定基因的表达,包括涉及到葡萄糖平衡与脂代谢的基因。年龄越大,CUGBP的表达就会越多,这促进了C/EBP- β LIP的增加^[22]。如果抑制老年动物前体脂肪细胞

中CUGBP表达,会导致细胞中C/EBP- β LIP减少,脂类积累增多。通常情况下,衰老个体细胞分泌的TNF- α 比年轻个体细胞分泌的多。TNF- α 增强了前体脂肪细胞中CUGBP的活性,也增强了原代大鼠前体脂肪细胞中CHOP的表达。CHOP是抑制脂肪形成的, RNA干扰TNF- α 降低了CHOP的表达并且部分恢复了细胞沉积脂肪的能力^[23]。TNF- α 通过一系列的机制抑制胰岛素的作用^[24],同时也有助于抗生脂作用。TNF- α 的分泌量不仅与年龄有关,而且在不同的部位其分泌量也有所不同。在大鼠中,附睾的前体脂肪细胞TNF- α 表达量比肾周的要高^[25],这与附睾脂肪细胞累积脂肪和分化的能力不如肾周脂肪细胞的结果相一致。

1.3 前体脂肪细胞的功能存在部位依赖性

来自不同解剖部位的前体脂肪细胞与脂肪细胞生物学特性差异很大。研究表明,人腹部皮下、肠系膜和大网膜前体脂肪细胞的基因表达图谱不同^[26]。与大网膜前体脂肪细胞相比,肠系膜的前体脂肪细胞与皮下前体脂肪细胞基因表达图谱更为接近,其中的差异基因多是参与脂代谢的基因。发育调控基因的表达差异说明,来自不同脂肪部位的前体脂肪细胞有着各自独特的细胞型^[26-27]。

比较不同部位脂肪沉积能力和一系列基因表达差异如脂肪酸结合蛋白-4(fatty-acid binding protein-4, FABP4)、C/EBP- α 、PPAR- γ 的结果表明,人腹部皮下的前体脂肪细胞具有最强的分化能力,肠系膜的前体脂肪细胞具有中等分化能力,大网膜的前体脂肪细胞分化能力最低。转染C/EBP- α 到大网膜前体脂肪细胞中,细胞累积脂肪的能力增强,说明是C/EBP- α 的上游基因导致了不同部位脂肪生成能力的差异。从原代细胞培养结果来看,皮下、肠系膜和大网膜的前体脂肪细胞增殖和分化能力也存在着显著差异^[26]。原代前体脂肪细胞与前体脂肪细胞株在增殖、分化、TNF- α 诱导凋亡的敏感性以及发育基因表达谱上存在部位依赖性差异是相似的,说明来自不同脂肪部位的脂肪细胞祖细胞的本质是不同的。有研究证实,皮下的前体脂肪细胞会出现激增的情况,而且激增的比率要比大网膜的大很多,但是没有发现这两个部位的前体脂肪细胞在分化能力上的差异,这可能与使用的分化诱导剂不同有关。前体脂肪细胞的增殖能力与年龄增加呈负相关的现象仅发生在皮下,大网膜前体脂肪细胞未发现类似

情况^[26]。这就解释了为什么在衰老的过程中,脂肪部位不同,老龄化的影响不同;也解释了随着年龄的增加出现的皮下脂肪组织丢失而大网膜脂肪组织比较稳定的现象。

附睾前体脂肪细胞释放的TNF- α 比肾周前体脂肪细胞多,因而更容易凋亡。同样,人大网膜脂肪细胞对TNF- α 诱导的凋亡比皮下脂肪细胞更敏感。至少在年轻肥胖个体中,巨噬细胞是TNF- α 的主要来源。巨噬细胞释放的TNF- α 阻碍了老年啮齿类动物前体脂肪细胞的分化。研究表明,在肥胖和脂肪代谢障碍个体中,腹腔中巨噬细胞的数量比皮下脂肪中巨噬细胞数量多。然而,关于年龄与脂肪部位关系及年龄与巨噬细胞被招募关系的相关研究较少。在大鼠中,随着肥胖程度的增加,巨噬细胞的数量增加主要发生在皮下脂肪。在生物的一生中,内脏脂肪中巨噬细胞的数量都保持在较高的水平。以上研究表明,以前认为对身体有益的皮下脂肪也会随着年龄的增长产生功能障碍,对机体产生有害影响。不同脂肪部位的前体脂肪细胞增殖和分化能力不同,因而不同来源的脂肪组织特性也不同^[28]。随着老龄化而出现的不同来源的前体脂肪细胞功能变化导致了老年人脂肪的重新分布和代谢功能障碍^[29]。细胞的自身机制和微环境的持续影响是导致前体脂肪细胞生物学特性改变的主要原因。

1.4 老龄化导致脂肪在非脂肪组织异位累积

在机体衰老的过程中,脂肪在除脂肪组织的其他部位如肝脏、骨骼和肌肉等组织中异常累积。发生这一现象的可能原因是:在肌肉、骨髓和其他组织中的多能间充质干细胞异常分化,生成脂肪细胞样细胞,取代其组织所特有的细胞类型。在所有的间充质细胞类型中,巨噬细胞与前体脂肪细胞最为接近,都表达aP2、PPAR γ 和许多其他相同的细胞因子。与其他的间充质细胞一样,从老龄小鼠分离的前体脂肪细胞不能分化为具有完全功能的脂肪细胞,只是呈现脂肪细胞的部分表型^[22]。

2 脂毒性的形成与老龄化

2.1 脂毒性的形成

随着老龄化而出现的不同来源的前体脂肪细胞功能变化导致了老年人脂肪的重新分布和代谢功能障碍^[17]。来自老年个体前体脂肪细胞中的游离脂肪酸通过产生脂毒性破坏生脂。在前体脂肪细胞、

巨噬细胞和其他的免疫效应器中游离脂肪酸通过刺激脂解、诱导细胞因子的释放来使其进入一个自我构建的恶性循环中。脂肪组织的主要作用是以中性甘油三酯(triglyceride)的形式储存能量。甘油三酯可从非脂前体中合成,也可以通过脂类水解的游离脂肪酸(free fatty acids)再酯化生成甘油三酯。脂酶可将细胞内的甘油三酯迅速水解,生成甘油和游离脂肪酸,游离脂肪酸被转运到线粒体内氧化。在老年小鼠的试验中,由于载脂蛋白基因表达异常使脂肪动员受到破坏。在禁食应激刺激下,年轻小鼠能够通过激活脂蛋白脂酶来维持正常的能量平衡,而年老的小鼠则很难适应这样的应激刺激^[29]。尽管如此,在能量平衡的情况下,如果脂肪生成出现障碍,脂肪细胞内甘油三酯水解超过游离脂肪酸酯化,游离的脂肪酸释放到循环系统,如果释放的量较大,则会引起代谢失调^[30]。如果游离脂肪酸向其他组织器官释放过多,尤其是脂肪酸在氧化缺陷部位异常积累,则会引起系统功能障碍。脂肪酸所产生的细胞毒性叫做脂毒性(lipototoxicity)^[31],其中饱和脂肪酸(saturated fatty acids)包括棕榈酸和硬脂酸比不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acids)如棕榈烯酸、油酸、亚油酸的毒性更大,这可能与饱和脂肪酸产生神经酰胺有关。小的脂肪细胞可以通过合成甘油三酯来抵抗脂肪酸过多所产生的脂毒性。在人的一生中,都可以由前体脂肪细胞生成脂肪细胞,同时抵抗脂毒性。然而,在个体衰老的过程中,甚至前体脂肪细胞也变得对脂毒性敏感。来自老龄大鼠的前体脂肪细胞用油酸处理,细胞内呈现大量的围绕着细胞核的小脂滴,这是典型脂毒性细胞所具有的细胞形态学特征,同时,半胱氨酸蛋白酶活性增加,这与细胞凋亡时的变化一致。另外,用油酸处理后,来自老龄大鼠的前体脂肪细胞与来自年轻大鼠的前体脂肪细胞比较,分化决定基因表达水平降低。在老年个体中,前体脂肪细胞在毒素的作用下会凋亡得更快,并且分化成正常脂肪细胞的能力减弱^[32]。分化能力的降低可能与有害脂肪酸的增加有关,有害脂肪酸的增加减弱了脂肪细胞的抵抗力并加速了前体脂肪细胞的凋亡和脂肪组织的失调。

2.2 饱和脂肪酸更易产生脂毒性

饱和脂肪酸(如棕榈酸)的脂毒性尤其明显。在前体脂肪细胞缺少诱导分化剂的情况下,饱和脂肪酸诱导了应激反应,并引起前体脂肪细胞内凋亡蛋

白的表达^[33],而以不饱和脂肪酸处理,则可以逆转凋亡^[25,33-36]。更重要的是,饱和脂肪酸会引起脂肪组织炎症。体外研究表明,用饱和脂肪酸对3T3-L1脂肪细胞进行预处理,脂肪细胞表现出氧化应激反应并表达前炎症细胞因子,如单核细胞趋化因子-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、TNF- α 和白细胞介素-6(interleukin-6)^[35-38]。以棕榈酸处理3T3-L1脂肪细胞,产生更多的MCP-1^[21],而在细胞中加入外源的TNF- α 则加强了MCP-1的释放。在脂肪细胞与巨噬细胞共培养的实验中,也出现了TNF- α 释放量增加的现象^[35-36]。饱和脂肪酸(棕榈酸、月桂酸)诱导了巨噬细胞中TNF- α 的表达,进而促进脂解作用并增加了脂肪细胞中MCP-1的表达。在巨噬细胞和脂肪细胞共培养的实验中,通过检测炎症因子的变化表明,至少在某种程度上,即使没有细胞间的直接接触,巨噬细胞和脂肪细胞也会通过旁分泌机制建立联系。更为重要的是,来自肥胖个体的脂肪细胞诱导了T细胞反应并产生干扰素- γ ,干扰素- γ 的释放进一步激活巨噬细胞^[37-38]。饱和脂肪酸对老年人脂肪组织功能的正常发挥是尤为有害的,因为随着年龄的增加,前体脂肪细胞不可避免的对脂毒性更加敏感。而即使是年轻的个体,前体脂肪细胞和脂肪细胞中的棕榈酸也会产生脂毒性。

2.3 MAD细胞(mesenchymal adipocyte-like default cells)的形成

由炎症因子、脂毒性以及年龄相关的变化激活细胞的应激反应都会导致MAD细胞的形成。MAD细胞来源于异常分化的间充质细胞,导致脂肪在非脂肪组织累积。在形态上,MAD细胞不完全表现为脂肪细胞的表型特征,而是维持了原有细胞型的部分特点。在基因表达方面,MAD细胞表达了脂肪细胞中表达的基因PPAR γ 。由于老龄化而导致的应激反应通路的激活使肌肉、骨髓、脂肪和其他组织中分化功能异常的间充质干细胞分化为MAD细胞。随着老龄化的推进,MAD细胞使非脂肪组织沉积大量脂肪,甚至来自老年个体的前体脂肪细胞也像MAD细胞一样,不能分化为具有完全功能的脂肪细胞^[18]。

在老年个体、肥胖个体和脂代谢障碍个体中,常常会出现脂肪组织的功能异常。代谢失调的脂肪细胞开始分泌促炎症因子和趋化因子。这些因子会改变T细胞亚群,吸引肥大细胞,招募单核细胞,并激活巨噬细胞,巨噬细胞分泌的各种因子加速了脂肪

细胞中脂肪酸的释放,阻止前体脂肪细胞分化为脂肪细胞。所有这些过程都有助于脂肪组织和其他组织产生脂毒性,诱发细胞的应激反应,甚至产生更多的炎症因子和趋化因子,进一步阻碍正常生脂,并释放出更多的脂毒性脂肪酸^[31]。

3 脂肪炎症与老龄化

3.1 前体脂肪细胞在形成炎症的过程中起着重要的作用

在肥胖个体中往往是脂肪组织炎症和细胞衰老同时出现^[28,39]。在小鼠上,DNA损伤突变诱导产生了早老症并导致了脂肪组织功能障碍^[40]。前体脂肪细胞在形成炎症的发病机制中起着重要作用,但到目前为止,大家还没有充分认识到其关键作用。最近的研究表明,促炎症细胞因子和趋化因子主要在前体脂肪细胞中表达,而不是脂肪细胞^[41-42]。将人前体脂肪细胞与脂肪细胞共培养(在缺乏巨噬细胞的情况下),细胞中产生了TNF- α 、白细胞介素-6和MCP-1,随着脂肪细胞分化过程的推进,炎症因子的表达随之减少。以脂多糖处理细胞,前体脂肪细胞表达的脂联素和PPAR- γ 减少,脂联素和PPAR- γ 与胰岛素敏感性有关。这说明应激刺激的前体脂肪细胞会招募淋巴细胞、肥大细胞和巨噬细胞到脂肪组织中并引起炎症反应,破坏脂肪生成,产生胰岛素抵抗,导致代谢失调。抑制前体脂肪细胞中TNF- α 的分泌,部分恢复了前体脂肪细胞的生脂作用,说明减少炎症细胞因子或细胞应激反应的药理性干预可以推迟由于老年化导致的代谢功能障碍。

Toll样受体(Toll-like receptor, TLRs)是脂多糖诱导引起下游促炎症因子表达通路的成员之一。TLRs是细胞对外源病菌起先天免疫反应的关键受体家族,TLR4在前体脂肪细胞和脂肪细胞中都表达^[35,40],而由脂多糖诱导产生的TLR2仅在前体脂肪细胞中表达并使前体脂肪细胞产生比脂肪细胞更大的炎症反应^[41]。TLR的表达会引发细胞内的信号级联反应导致下游NF κ B(nuclear factor κ B)和有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)激活,上调细胞因子的释放。NF κ B是在炎症调节中起重要作用的转录因子,抑制其表达可减少炎症反应^[34]。脂肪细胞与巨噬细胞相互作用,在巨噬细胞中通过TLR4激活NF κ B,引起脂肪细胞释放饱和脂肪酸^[35-36]。从以上的研究能够推断,前体

脂肪细胞在引发炎症的过程中起重要作用,引发了传递旁分泌信号给临近的脂肪细胞的一系列事件;同时,从血液中招募T淋巴细胞、肥大细胞和单核细胞,激活巨噬细胞,破坏脂肪细胞对胰岛素的应答^[31,34]。至少在肥胖个体(也发生在老龄化个体)中,脂肪组织中不同类型细胞间的相互交流使机体处于炎症状态并导致系统代谢障碍。

3.2 脂肪组织中的巨噬细胞进一步加剧了脂肪组织炎症

巨噬细胞可浸润肥胖动物和人的脂肪组织,巨噬细胞的数量与肥胖程度和脂肪组织的再分布关系密切^[43-44]。与皮下脂肪相比,内脏脂肪中有更多的死亡脂肪细胞^[44]。在内脏前体脂肪细胞中表达端粒酶的细胞比在皮下前体脂肪细胞中表达端粒酶的细胞更容易受到TNF- α 的影响而凋亡^[45]。可能的原因是前体脂肪细胞分泌的趋化因子有助于肥胖个体发生炎症反应,MCP-1和其他因子分泌的增加进一步招募T淋巴细胞、肥大细胞和巨噬细胞到脂肪组织并使其激活。

到目前为止,还不清楚皮下脂肪和内脏脂肪组织中的巨噬细胞是怎样随着年龄增加而被招募到脂肪组织并引起炎症反应的。在无论是动物还是人的肥胖个体中,腹腔脂肪比皮下脂肪都累积了更多的巨噬细胞^[4,44]。在年轻动物中,内脏脂肪中巨噬细胞的比例最高,随着年龄的增加,其数目也会持续增加,而皮下脂肪组织的巨噬细胞开始时数量较少,但也会随着年龄的增长而增加。皮下脂肪比腹腔内脏脂肪多10~20倍,因而皮下脂肪中的巨噬细胞也会对整个机体产生系统性的影响^[31]。在人大网膜脂肪组织中,年龄与巨噬细胞的百分比呈显著的正相关,然而皮下脂肪组织中巨噬细胞的数量随年龄的增加变化不大^[4]。充分的证据表明,脂肪组织中巨噬细胞的数量会随着年龄和肥胖程度的增加而增多,且呈现部位依赖性,这与脂肪组织由于炎症反应而引起的脂肪组织功能障碍和系统功能障碍有关。目前,关于脂肪组织中T淋巴细胞和肥大细胞随着年龄增长而增加的具体机制还不清楚。

伴随着老龄化,前体脂肪细胞和巨噬细胞都会引起脂肪组织炎症。功能障碍的前体脂肪细胞释放较多的促炎症因子和趋化因子,这些因子的释放进一步招募并激活巨噬细胞。巨噬细胞产生的细胞因子诱发前体脂肪细胞释放脂毒性的游离脂肪酸,脂

毒性脂肪酸分布至不同器官引起脂肪异位沉积、器官功能障碍和代谢疾病, 这些情况会随着老龄化的进行而逐步恶化。目前, 还不清楚与年龄相关的脂肪组织中巨噬细胞的功能。

4 结语和展望

老龄化通常以体内脂肪的再分布即皮下脂肪减少、内脏脂肪增多为特征, 尤其是外周脂肪储存脂肪的能力下降, 会产生更多的游离脂肪酸, 引起脂肪的异位沉积, 产生脂毒性, 导致代谢疾病。随着老龄化而出现的前体脂肪细胞生物学特性的改变如增殖分化能力减弱、脂肪组织功能障碍等方面还需要进一步研究。细胞衰老在脂肪组织炎症、功能障碍、脂肪重新分布和部位依赖性的变化中的作用需进一步研究; 由于解剖部位变化而导致的脂肪组织功能障碍机理还不清楚。不同类型细胞间的相互作用、脂肪源对不同类型细胞的影响以及不同细胞类型对脂肪重新分布和老年人的代谢障碍都需要进一步研究。另一个值得研究的问题是, 随着老龄化而出现的脂肪组织中巨噬细胞逐渐增加的机制。阐明由于老龄化出现的不同位点脂肪功能障碍的机制为进一步的临床干预提供了理论依据, 同时, 阐明这一机制也具有重要的现实意义, 因为脂肪组织与寿命和年龄相关的疾病密切相关, 限制能量的摄入可以使多个物种的寿命增加, 推迟由于老龄化所产生的相关疾病的发生, 敲除啮齿类动物脂肪组织中的胰岛素受体基因, 调控了脂肪组织生长, 延长了动物的寿命。

参考文献 (References)

- Lutz W, Sanderson W, Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. *Nature* 2008; 451(7179): 716-9.
- Wang YC, Colditz GA, Kuntz KM. Forecasting the obesity epidemic in the aging US population. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15(11): 2855-65.
- Zamboni M, Armellini F, Harris T, Turcato E, Micciolo R, Bergamo-Andreis IA, *et al.* Effects of age on body fat distribution and cardiovascular risk factors in women. *Am Clin Nutr* 1997; 66(1): 111-5.
- DeNino WF, Tchernof A, Dionne IJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, *et al.* Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care* 2001; 24(5): 925-32.
- Hughes VA, Roubenoff R, Wood M, FronteraWR, Evans WJ, Fatarone Singh MA. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(2): 475-82.
- Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28 (Suppl 4): S12-21.
- Tchkonia T, Thomou T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen MD, *et al.* Mechanisms and Metabolic Implications of Regional Differences among Fat Depots. *Cell Metab* 2013; 17(5): 644-56.
- Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM, *et al.* Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med* 2005; 165(7): 777-83.
- Garg A, Agarwal AK. Lipodystrophies: Disorders of adipose tissue biology. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791(6): 507-13.
- Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Wajcberg E, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283(6): E1135-43.
- Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278(5): E941-8.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. **Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue.** *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1796-808.
- Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, *et al.* Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005; 46(11): 2347-55.
- Harman-Boehm I, Bluher M, Redel H, Sion-Vardy N, Ovadia S, Avinoach E, *et al.* Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: Effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2240-7.
- Sevastianova K, Sutinen J, Kannisto K, Hamsten A, Ristola M, Yki-Jarvinen H. Adipose tissue inflammation and liver fat in patients with highly active antiretroviral therapy associated lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295(1): E85-91.
- Wabitsch M, Brenner RE, Melzner I, Braun M, Möller P, Heinze E, *et al.* Characterization of a human preadipocyte cell strain with high capacity for adipose differentiation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 8-15.
- Cartwright MJ, Tchkonia T, Kirkland JL. Aging in adipocytes: Potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Exp Gerontol* 2007; 42(6): 463-71.
- Kirkland JL, Tchkonia T, Pirtskhalava T, Han J, Karagiannides I. Adipogenesis and aging: Does aging make fat go MAD? *Exp Gerontol* 2002; 37(6): 757-67.
- Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M, Gaillard D, Ailhaud G, Negrel R, *et al.* **Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium.** *J Clin Invest* 1989; 84(5): 1663-70.
- Karagiannides I, Tchkonia T, Dobson DE, Steppan CM, Cummins P, Chan G, *et al.* Altered expression of C/EBP family members results in decreased adipogenesis with aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 49(6): R1772-80.
- Tang QQ, Zhang JW, Daniel Lane M. Sequential gene promoter interactions of c/ebp β , c/ebp α , and ppargamma during adipogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319 (1): 235-9.

- 22 Karagiannides I, Thomou T, Tchkonina T, Pirtskhalava T, Kypreos KE, Cartwright A, *et al.* Increased CUG triplet repeat-binding protein-1 predisposes to impaired adipogenesis with aging. *J Biol Chem* 2006; 281(32): 23025-33.
- 23 Tchkonina T, Pirtskhalava T, Thomou T, Cartwright MJ, Wise B, Karagiannides I, *et al.* Increased TNF α and CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein with aging predispose preadipocytes to resist adipogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(6): E1810-9.
- 24 Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(4): 23-7.
- 25 Takahashi K, Yamaguchi S, Shimoyama T, Seki H, Miyokawa K, Katsuta H, *et al.* JNK- and I κ B-dependent pathways regulate MCP-1 but not adiponectin release from artificially hypertrophied 3T3-L1 adipocytes preloaded with palmitate in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294(5): E898-909.
- 26 Tchkonina T, Lenburg M, Thomou T, Giorgadze N, Frampton G, Pirtskhalava T, *et al.* Identification of depot-specific human fat cell progenitors through distinct expression profiles and developmental gene patterns. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(1): E298-307.
- 27 Gesta S, Blüher M, Yamamoto Y, Norris AW, Berndt J, Kralisch S, *et al.* Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(17): 6676-81.
- 28 Tchkonina T, Giorgadze N, Pirtskhalava T, Thomou T, Villaret A, Bouloumie A, *et al.* Cellular senescence and inflammation in obesity. *Obesity (Suppl)* 2009; 17: S57.
- 29 Araki S, Okazaki M, Goto S. Impaired lipid metabolism in aged mice as revealed by fasting-induced expression of apolipoprotein mRNAs in the liver and changes in serum lipids. *Gerontology* 2004; 50(4): 206-15.
- 30 Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, *et al.* Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(3): 343-68.
- 31 Tchkonina T, Corkey BE, Kirkland JL. Current views of the fat cell as an endocrine cell: Lipotoxicity. *Endocrine Updates* 2006; 26: 105-23.
- 32 Guo W, Pirtskhalava T, Tchkonina T, Xie W, Thomou T, Han J, *et al.* Aging results in paradoxical susceptibility of fat cell progenitors to lipotoxicity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(7): E1041-51.
- 33 Guo W, Wong S, Xie W, Lei T, Luo Z. Palmitate modulates intracellular signaling, induces endoplasmic reticulum stress, and causes apoptosis in mouse 3T3-L1 and rat primary preadipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293(2): E576-86.
- 34 Permana PA, Menge C, Reaven PD. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341(2): 507-14.
- 35 Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: Role of free fatty acids and tumor necrosis factor α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(10): 2062-8.
- 36 Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, Itoh M, Yuan X, Mizuarai S, *et al.* Role of the Toll-like receptor 4/NF κ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(1): 84-91.
- 37 Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, *et al.* Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med* 2009; 15(8): 921-9.
- 38 Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, *et al.* Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* 2009; 15(8): 930-9.
- 39 Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, *et al.* A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med* 2009; 15 (9): 1082-7.
- 40 Baker DJ, Perez-Terzic C, Jin F, Pitel K, Niederlander NJ, Jegannathan K, *et al.* Opposing roles for p16Ink4a and p19Arf in senescence and ageing caused by BubR1 insufficiency. *Nat Cell Biol* 2008; 10(7): 825-36.
- 41 Harkins JM, Moustaid-Moussa N, Chung YJ, Penner KM, Pestka JJ, North CM, *et al.* Expression of interleukin-6 is greater in preadipocytes than in adipocytes of 3T3-L1 cells and C57BL/6J and ob/ob mice. *J Nutr* 2004; 134(10): 2673-7.
- 42 Chung S, Lapoint K, Martinez K, Kennedy A, Boysen Sandberg M, McIntosh MK. Preadipocytes mediate lipopolysaccharide-induced inflammation and insulin resistance in primary cultures of newly differentiated human adipocytes. *Endocrinology* 2006; 147(11): 5340-51.
- 43 Jerschow E, Anwar S, Barzilai N, Rosenstreich D. Macrophages accumulation in visceral and subcutaneous adipose tissue correlates with age. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(Suppl 1): S179.
- 44 Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, Castellucci M, *et al.* Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res* 2008; 49: 1562-8.
- 45 Tchkonina T, Giorgadze N, Pirtskhalava T, Thomou T, DePonte M, Koo A, *et al.* Fat depot-specific characteristics are retained in strains derived from single human preadipocytes. *Diabetes* 2006; 55: 2571-8.