

脂肪细胞死亡的研究进展

张迪越^{1,2#} 宋建峰^{1,2#} 邓沱^{1,2,3*}¹中南大学湘雅二医院代谢内分泌科, 国家代谢性疾病临床医学研究中心, 长沙 410011;²糖尿病免疫学教育部重点实验室, 长沙 410011; ³芙蓉实验室, 长沙 410078)

摘要 脂肪细胞死亡是脂肪组织慢性炎症及冠状结构(crown-like structure, CLS)形成的关键因素, 与肥胖等多种慢性疾病密切相关。脂肪细胞死亡驱动了巨噬细胞向促炎表型转化, 并通过释放信号分子参与了脂肪组织的重塑, 在正常生理和肥胖病理过程中有着重要作用。该文重点阐述了坏死、凋亡、焦亡和铁死亡四种死亡类型及其分子特征, 同时归纳了导致脂肪细胞死亡的多种原因。脂肪细胞死亡引发的炎症级联反应, 推动了胰岛素抵抗、恶性肿瘤等疾病的发生发展。深入解析不同死亡类型的分子调控网络和互作机制, 为代谢性疾病的防治提供了理论依据和治疗靶点。

关键词 肥胖; 脂肪细胞死亡; CLS; 脂肪组织炎症

Research Progress of Adipocyte Death

ZHANG Diyue^{1,2#}, SONG Jianfeng^{1,2#}, DENG Tuo^{1,2,3*}

¹Department of Metabolism and Endocrinology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, and National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Changsha 410011, China; ²Key Laboratory of Diabetes Immunology, Ministry of Education, Changsha 410011, China; ³FuRong Laboratory, Changsha 410078, China)

Abstract Adipocyte death is a key driver of chronic adipose tissue inflammation and the formation of CLS (crown-like structure), and is closely associated with obesity and various chronic diseases. Adipocyte death promotes macrophage polarization toward a pro-inflammatory phenotype and contributes to adipose tissue remodeling through the release of signaling molecules, playing important roles in both physiological and pathological conditions. This review focuses on four major forms of cell necrosis, apoptosis, pyroptosis, and ferroptosis, along with their molecular characteristics, and summarizes the multifactorial causes of adipocyte death. The inflammatory cascades triggered by adipocyte death drive the development and progression of diseases such as insulin resistance and malignancies. A deeper understanding of the molecular regulatory networks and crosstalk among these cell death pathways may provide a theoretical basis and potential therapeutic targets for the prevention and treatment of metabolic disorders.

Keywords obesity; adipocyte death; crown-like structure; adipose tissue inflammation

肥胖作为全球重大公共卫生挑战, 是糖尿病、心血管疾病及恶性肿瘤等多种致死性疾病的独立危险因素^[1-3]。慢性炎症是肥胖相关疾病的核心机制之

一^[1-2], 而内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)则是炎症反应的关键来源^[4-5]。脂肪组织炎症通过诱导全身性胰岛素抵抗, 驱动糖尿病及心力衰竭的

收稿日期: 2025-09-25

接受日期: 2026-01-29

国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(批准号: 82361168636)和国家自然科学基金重点项目(批准号: 82130024)资助的课题

#共同第一作者

*通信作者。Tel: 13755063233, E-mail: dengtuo@csu.edu.cn

Received: September 25, 2025 Accepted: January 29, 2026

This work was supported by the International (Regional) Cooperation and Exchange Program of National Natural Science Foundation of China (Grant No.82361168636) and the Key Project of the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82130024)

#These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-13755063233, E-mail: dengtuo@csu.edu.cn

生发展^[6-8],并促进内皮功能障碍、高血压和动脉粥样硬化等血管病变^[9-10]。此外,其与肿瘤微环境的交互作用还可加速恶性肿瘤发生^[11-12]。研究表明,靶向脂肪组织炎症可有效改善肥胖相关代谢紊乱^[13-14]。因此,解析脂肪组织炎症的分子机制与病理效应,对肥胖相关疾病的防治至关重要。

肥胖脂肪组织以脂肪细胞肥大、促炎细胞浸润以及炎症因子分泌增加为特征^[2,15],其标志性改变为冠状结构(crown-like structure, CLS)的形成。在肥胖的小鼠和人类脂肪组织中,90%以上的巨噬细胞分布于死亡的脂肪细胞周围^[16]。脂肪细胞死亡是脂肪组织重塑和维持组织稳态的关键环节,而肥胖诱导的脂肪细胞死亡往往具有病理性,包括坏死^[16]、凋亡^[17]、焦亡^[18]、铁死亡^[19]等方式,在形态上通常表现为脂肪细胞过度肥大后崩解,细胞碎片诱导巨噬细胞聚集并环簇着死亡脂肪细胞,形成类似“花环”的CLS^[16];与此同时,脂肪细胞死亡的多种形式可能伴随细胞内容物释放,触发脂肪组织慢性炎症并加剧胰岛素抵抗^[20]。CLS是脂肪组织炎症的直接标志,其数量与肥胖及代谢紊乱程度呈正相关^[21],但其形成的详细机制并未明确。CLS中的巨噬细胞通过分泌大量促炎因子放大局部炎症反应,并引发全身慢性炎症^[16,22]。由此可见,脂肪细胞死亡是肥胖脂肪组织炎症的根本来源^[23]。VAT更易形成CLS^[22],提示其为肥胖诱导的慢性炎症的核心发生部位,表明VAT的研究具有重要意义。

脂肪组织死亡是CLS形成和脂肪组织慢性炎症的始动因素。因此,阐明脂肪细胞死亡的机制是理解脂肪组织炎症病理过程的关键。本文旨在系统综述脂肪细胞死亡的病理生理过程、类型、原因及其在代谢性疾病和肿瘤中的作用,以揭示相关分子机制,为干预肥胖及相关代谢性疾病提供新靶点。

1 脂肪细胞死亡的病理生理过程

1.1 脂肪细胞死亡促进脂肪组织炎症的发生发展

脂肪细胞的死亡并非只是细胞生命周期中的被动过程,更是一个主动引发局部炎症反应的重要因素^[23]。这种炎症反应在脂肪组织微环境中尤为显著,并在代谢性疾病(如胰岛素抵抗和2型糖尿病)的发生与发展中发挥了关键作用^[20,24]。

脂肪细胞死亡通过释放脂质与炎症介质,激活局部免疫系统并招募巨噬细胞浸润,加剧脂肪组织炎

症^[20]。肥胖时,高热量饮食诱导脂肪细胞大量吸收脂质,导致脂肪细胞过度肥大^[25],发生功能障碍,并显著增加死亡风险。死亡细胞释放出的内容物直接引发局部免疫反应,促进巨噬细胞募集和活化,形成CLS^[16](图1)。此外,脂肪细胞死亡驱动巨噬细胞从抗炎的M2型向促炎的M1型转变,加剧炎症反应^[26]。这一系列反应形成恶性循环,加剧脂肪组织的慢性炎症,最终影响全身代谢状态,增加胰岛素抵抗、心血管疾病等并发症的风险。

研究表明,小鼠附睾白色脂肪组织(epididymal white adipose tissue, eWAT)中炎性巨噬细胞和炎症因子基因的表达水平与脂肪细胞死亡率呈正相关。小鼠在高脂饮食喂养4周到16周之间,脂肪细胞死亡率不断升高,同期炎性巨噬细胞的标志基因以及炎症因子基因的表达水平升高;到高脂饮食喂养20周时,脂肪细胞死亡率下降,以上基因表达水平也下降^[22]。这说明eWAT中炎性巨噬细胞的浸润以及炎症因子的分泌与脂肪细胞死亡息息相关。激光损伤模型证实死亡脂肪细胞周围的巨噬细胞显著表达M1型标志物(如CD11c、CD86和CD9),而不表达M2型标志物(如CD206和CD301)^[23]。M1型巨噬细胞主要通过分泌促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-6)促进炎症反应,而M2型巨噬细胞则通过分泌抗炎细胞因子(如IL-10和TGF- β)发挥抗炎作用^[27]。脂肪细胞死亡能够促使巨噬细胞转变为促炎表型,促进脂肪组织炎症进程^[23]。

除了巨噬细胞的促炎作用之外,多核巨细胞(multinucleated giant cells, MGCs)通过清除死亡脂肪细胞及触发炎症也参与肥胖相关脂肪组织病理进程。在高脂饮食肥胖小鼠模型中,死亡脂肪细胞周围形成大量MGCs,其表达MHCII及T细胞共刺激标志物(CD80/CD86)^[28],提示它们可能通过抗原呈递作用激活T细胞,驱动脂肪组织炎症。MGCs常见于肉芽肿性炎症中,参与免疫反应和炎症的启动、维持与调节,能够表达促炎因子(如IL-1、TNF- α 等)以及抗炎因子(如TGF- β 等)^[28-29],因此,MGCs的出现与脂肪组织炎症的发生和发展密切相关。值得注意的是,脂肪组织中存在MGCs的患者空腹胰岛素、血糖水平及HOMA指数相较于无MGCs组呈现升高趋势,提示MGCs形成与人类胰岛素抵抗密切相关^[28]。

综上,脂肪细胞死亡在肥胖及相关代谢疾病中发挥关键作用,通过多机制驱动脂肪组织炎症。其引发的免疫应答不仅重塑脂肪组织免疫微环境,更

通过调控巨噬细胞极化及MGCs形成等途径加快代谢性疾病进展。这些发现不仅深化了对肥胖相关代谢紊乱机制的理解,更为临床治疗提供了潜在靶点。

1.2 脂肪细胞死亡促进脂肪组织重构

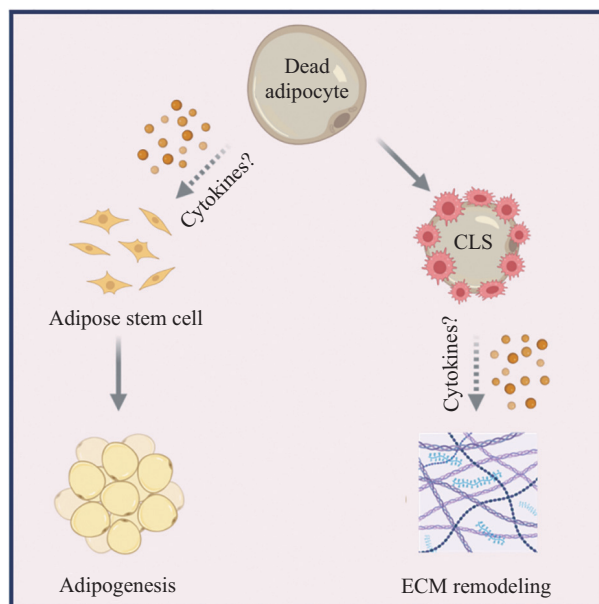
脂肪组织的高度可塑性使其能通过细胞形态、数量、分化状态及分布的适应性变化,响应生长、肥胖等生理需求^[30]。该特性在肥胖相关的脂肪组织重构中起关键作用^[31]。脂肪组织重构是指脂肪组织在结构和功能上的适应性变化过程,包括脂肪细胞的增生、肥大、死亡以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的重塑。这一过程通常在肥胖、炎症、代谢紊乱等情况下发生,涉及脂肪细胞的数量和种类的改变、免疫细胞的浸润、血管生成等^[32]。适度的重构可维持能量储存与组织内稳态,但过度的重构(如脂肪细胞肥大、纤维化等)将驱动代谢疾病发生^[33]。

脂肪细胞死亡能够促进脂肪细胞新生以维持脂肪组织的稳态(图1)。研究发现,成年人脂肪细胞的数量保持相对恒定,肥胖患者减肥手术后两年脂肪细胞数量保持不变^[34]。碳14测年法进一步证实,成人每年约有10%的脂肪细胞发生死亡,但同时约

有10%的新生细胞产生^[35]。因此,脂肪细胞死亡可能会触发某种信号,促进脂肪细胞的再生,从而维持脂肪细胞数量的恒定^[34]。研究发现,诱导小鼠脂肪细胞死亡,可促进脂肪祖细胞的增殖,脂肪谱系示踪显示,新生脂肪细胞显著富集于死亡脂肪细胞周围,表明死亡事件可能通过释放局部信号驱动脂肪细胞再生^[36]。

此外,小鼠eWAT中脂肪细胞死亡自高脂饮食喂养4周起始,随饲养时间延长逐渐加剧,至16周时死亡率峰值达80%,伴随脂肪细胞数量显著减少;然而至20周,脂肪细胞死亡率显著降低,数量快速回升且细胞体积缩小,提示此阶段eWAT发生了新生脂肪细胞的大量补充。同时,ECM胶原沉积在16周时显著增加,20周时明显减少^[37]。由此看来,脂肪细胞死亡可能促进脂肪细胞再生,同时吸引大量巨噬细胞聚集。这些巨噬细胞不仅可清除死亡脂肪细胞的碎片,还会分泌蛋白酶,水解ECM中各种纤维蛋白,从而促进脂肪组织重构^[30](图1)。

综上所述,脂肪细胞死亡通过促进脂肪前体细胞分化、巨噬细胞浸润以及ECM重塑,可能在脂肪组织重构中发挥重要作用(图1)。然而,死亡脂肪细



死亡的脂肪细胞能够吸引巨噬细胞聚集在其周围构成冠状结构(CLS), CLS中的巨噬细胞可能分泌某些细胞因子,促进细胞外基质重构,并且死亡的脂肪细胞可能通过分泌某些细胞因子促进脂肪干细胞(ASC)分化为新的脂肪细胞。

Dead adipocytes can attract macrophages to gather around them to form CLS (crown-like structure). Macrophages in CLS may secrete certain cytokines to promote extracellular matrix remodeling. Moreover, dead adipocytes may promote adipose-derived stem cells to differentiate into new adipocytes by secreting certain cytokines.

图1 脂肪细胞死亡的病理生理过程

Fig.1 Pathophysiological processes of adipocyte death

胞促进脂肪细胞新生的具体机制还不清楚,这可能是未来研究的一个重要方向。

2 脂肪细胞死亡的类型

2.1 坏死

细胞坏死(necrosis)是指细胞由于严重的损伤或病理因素(如缺血、毒素、炎症等)导致的非程序性死亡过程^[38]。与细胞凋亡不同,细胞坏死通常是突发性的,细胞膜破裂,细胞内容物泄漏到周围组织,引发炎症反应^[39]。目前认为介导细胞坏死的关键蛋白有受体相互作用蛋白激酶1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)、受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3)以及混合谱系激酶结构域样假激酶(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL),在一些上游信号的刺激下,RIPK1被激活,进而促进RIPK3磷酸化,最终导致MLKL磷酸化并聚集在细胞膜上形成膜孔,接着使得细胞发生破裂并释放大量的细胞内容物^[40-42]。

早在2005年,研究人员从电镜结果发现,肥胖db/db小鼠的死亡脂肪细胞呈现坏死样死亡的特征,包括基底膜破裂、胞质内容物外溢及脂滴碎裂^[16]。此外,研究发现在脂肪移植术后形成的纤维化坏死结节中,囊腔中心区磷酸化MLKL蛋白阳性面积显著增加,提示脂肪细胞坏死样死亡^[43]。还有研究发现,SARS-CoV-2病毒的刺突蛋白亚基1(S1)会激活脂肪细胞中的RIPK1/RIPK3-MLKL磷酸化级联反应诱导坏死,可能促进病毒在脂肪组织内传播^[44]。

目前,肥胖诱导脂肪细胞坏死的机制研究仍较匮乏。鉴于脂肪细胞在肥胖及代谢疾病中的关键作用,深入探究其通过多途径诱导坏死的机制,并解析其对脂肪组织结构及全身代谢的影响,仍是未来研究的核心方向。

2.2 凋亡

细胞凋亡(apoptosis)是一种程序性的细胞死亡,细胞在基因调控下进行有序、非炎性的自我毁灭^[45-46]。其通过内源性和外源性信号激活特定的酶介导细胞死亡^[47]。其中半胱天冬酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase)会被广泛激活——Caspase-8和Caspase-9是激活的关键酶,它们会进一步激活下游的Caspase-3。Caspase-3可分解细胞中的结构蛋白,导致细胞核碎裂、DNA降解、细胞膜出现磷脂反转等,最终引起细胞死亡^[48]。

研究发现高糖和高脂饮食喂养6周的C57BL/6J小鼠的eWAT中Tunel染色阳性细胞比正常饮食小鼠多,且活化的Caspase-3表达水平及其酶活性显著升高,表明肥胖时小鼠脂肪细胞发生凋亡增多;在*Bid*基因全身敲除小鼠中,高脂饮食诱导的eWAT凋亡及巨噬细胞浸润减少,伴随胰岛素敏感性和肝脂肪变性的改善,以及糖耐量的提升,提示肥胖时脂肪细胞发生凋亡增多,促进巨噬细胞浸润,并导致胰岛素抵抗和肝脂肪变性^[17]。此外,研究发现,高脂饮食喂养3天后,小鼠脂肪细胞的Fas表达水平显著升高,且脂肪组织中FasL⁺ iNKT细胞比例和数量也随喂养时间的延长持续增加,到第8周出现显著差异;脂肪细胞死亡率同步增高^[36]。因为Fas-FasL是经典的死亡受体-配体对,激活凋亡通路,因此他们推测肥胖时脂肪细胞上的Fas与iNKT细胞上的FasL相结合,诱导脂肪细胞凋亡。该研究结果进一步表明,高脂饮食喂养8周的C57BL/6J小鼠的脂肪细胞,高表达Caspase-3和Caspase-8,且促凋亡基因*Bax*与抗凋亡基因*Bcl2*的比值显著升高,进一步提示肥胖小鼠脂肪细胞凋亡加剧^[36]。

脂肪细胞凋亡是当前研究最深入的脂肪细胞死亡方式,其分子机制主要分为内源性和外源性两大途径。在内源性途径中,肥胖时溶酶体通透性提高,导致组织蛋白酶被释放到胞质中,激活促凋亡蛋白BAX和BID,二者迁移到线粒体外膜,与线粒体中的蛋白[细胞色素C、凋亡蛋白活化因子-1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)和Caspase-9]形成凋亡体,进而激活Caspase-3导致细胞凋亡^[49]。此外,线粒体功能障碍产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)也可以反作用于溶酶体,加快溶酶体分解和加剧细胞损伤。同时,肥胖时脂肪细胞内质网应激增加,导致C-Jun氨基末端激酶(C-Jun N-terminal kinase, JNK)、Caspase-12激活,这些蛋白也可诱导BAX和BID的激活,再经上述的通路诱导脂肪细胞凋亡^[20,50-51]。另外,活化的Caspase-12还能够直接激活Caspase-3导致脂肪细胞凋亡。脂肪细胞死亡的外源性途径是由Fas、TNFR1和TRAIL-Rs等死亡受体启动的^[52]。受体与天然配体结合后会触发细胞内级联反应,激活Caspase-8和Caspase-10,二者既能直接活化Caspase-3诱导凋亡,也可通过激活BAX/BID形成凋亡体间接活化Caspase-3^[52]。另外,脂肪细胞特异性敲除*Yap/Taz*基因的小鼠出现大量脂肪细胞死亡,并于

高脂饮食后表现为严重脂肪营养不良及体重显著减轻。该模型中促凋亡因子BIM水平显著上调, 而抑制BIM表达可减少脂肪细胞凋亡, 证明转录共激活因子YAP/TAZ可通过调控BIM抑制脂肪细胞死亡^[53]。

综上所述, 脂肪细胞凋亡在肥胖过程中可能起着重要作用, 但是脂肪细胞凋亡对于脂肪组织炎症的发生发展是否有促进作用还需要更多的证据来证明。

2.3 焦亡

细胞焦亡(pyroptosis)是一种由病原体感染或危险信号触发的程序性炎性死亡方式, 其发生主要由NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)等的激活所介导^[54-55]。其典型特征包括细胞肿胀、细胞膜穿孔、内容物释放以及强烈的炎症反应^[40]。这一过程依赖于Caspase-1和Caspase-4/5/11的激活, 这些酶会切割并激活炎症因子如IL-1 β 和IL-18, 并介导Gasdermin D蛋白形成孔洞, 最终引起细胞裂解^[56]。细胞焦亡在免疫防御和疾病发展中具有重要作用^[57]。

电镜结果显示, 肥胖小鼠的脂肪细胞超微结构异常, 表现为胞质变薄、线粒体和内质网体积增大、胞质糖原和钙沉积增加及胆固醇结晶形成, 以上提示肥胖的脂肪细胞可能处于氧化应激状态, 此现象在高血糖db/db小鼠中较正常ob/ob小鼠更显著, 且在VAT中的发生率显著高于皮下脂肪组织^[58]。肥胖时, 脂肪细胞中能量过剩导致线粒体应激和内质网破坏, 引起氧化应激和ROS的产生; 细胞为了减轻ROS和自由基产生的损伤, 会增加抗活性氧酶, 如超氧化物歧化酶-1(superoxide dismutase-1, SOD-1)、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶1(glutathione peroxidase 1, GPX1)的表达水平^[59-60]。RT-qPCR和免疫组化结果证实, 遗传性肥胖小鼠的脂肪组织中抗活性氧酶表达水平增加, 这进一步佐证了氧化应激的存在。鉴于细胞内氧化应激可激活炎症小体诱导焦亡^[61], 研究进一步发现遗传性肥胖和高脂饮食诱导肥胖小鼠的内脏脂肪细胞中NLRP3和Caspase-1表达量增多。以上结果表明脂肪细胞过度扩张诱导细胞氧化应激, 激活NLRP3炎症小体形成, 最终导致脂肪细胞焦亡。

MONJI等^[18]也发现, 肥胖时脂肪组织中炎症小体相关基因*Casp1*、*Nlrp3*、*Aim2*、*Pycard*, 以及炎症因子基因*Il-1b*和*Tnf*表达水平显著升高, 推测肥胖时脂肪细胞的死亡类型可能是焦亡。接着他们检测

*Caspase-1*全敲小鼠的eWAT和腹股沟白色脂肪组织(inguinal white adipose tissue, iWAT), 发现*Caspase-1*全敲小鼠的eWAT中CLS形成显著减少, 说明*Caspase-1*敲除后脂肪细胞死亡显著减少。以上数据同样支持肥胖小鼠脂肪细胞发生焦亡。

对于脂肪细胞焦亡的研究目前较少, 诱导脂肪细胞焦亡的机制尚不清楚, 并且脂肪细胞焦亡在脂肪组织炎症中的作用还不够明确。未来还需要深入研究脂肪细胞焦亡的分子机制及其在肥胖相关疾病中的作用。

2.4 铁死亡

铁死亡(ferroptosis)是一种依赖于铁离子和脂质过氧化的新型程序性细胞死亡方式, 于2012年首次被提出^[62]。铁死亡的发生依赖双重因素: 其一是膜脂中富含的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)发生脂质过氧化; 其二是以谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)为核心的细胞内源性抗氧化系统功能失活或耗竭^[40]。酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-coenzyme A synthetase long-chain family member 4, ACSL4)是铁死亡的促进剂, 它将游离的PUFA整合到细胞膜中, 促进脂质的过氧化, 从而推动铁死亡的进程。而GPX4是抑制铁死亡的核心因子, 它利用还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)将磷脂氢过氧化物还原为无害的脂质醇, 从而保护细胞膜免受氧化损伤; 在此过程中, GSH被氧化为谷胱甘肽二硫化物, 其抗氧化能力下降^[62-63]。

脂肪组织中含有的大量PUFA在组织扩张和炎症的过程中经历氧化还原反应, 而且肥胖导致脂肪组织内铁储存的重新分配, 造成脂肪细胞铁过载, 因此肥胖状态下脂肪细胞很容易发生铁死亡^[64-66]。与非肥胖受试者相比, 肥胖者脂肪组织来源的间充质干细胞(mesenchymal stem/stromal cells, MSCs)中的*ACSL4*表达水平升高且高甲基化, 表明MSCs铁死亡与肥胖存在潜在关联^[67]。此外, 肥胖时VAT的稳态依赖于脂肪干细胞(adipose stem cell, ASC)调节, ASC的短缺会阻碍新生脂肪细胞的形成, 导致病理性脂肪细胞肥大, 促进脂肪细胞死亡^[68]。由于VAT中含有丰富的巨噬细胞, 研究人员也发现巨噬细胞中TNF- α 诱导的蛋白8样2(TNF- α induced protein 8-like 2, TIPE2)缺乏会导致巨噬细胞中线粒体过度裂变, 从而通过线粒体转移将线粒体碎片传播到

ASC, 引起ROS超负荷并促进ASC铁死亡, 最终导致VAT功能障碍, 加剧肥胖和代谢紊乱; 而这一系列病理改变可以通过在VAT巨噬细胞中恢复TIPE2得到有效缓解^[68]。最近, 王福佛教授团队^[19]也发现脂肪细胞存在铁死亡, 肥胖相关的铁死亡基因富集于营养、缺氧、应激的反应通路, 提示缺氧限制或应激反应与肥胖期间的铁死亡密切相关。有趣的是, 他们发现在肥胖个体和小鼠的脂肪组织中, 铁死亡的相关标志物表达水平显著降低, 由此他们提出铁死亡在脂肪组织中的作用可能与其他组织有所不同。进一步实验表明, 通过使用非致死剂量的铁死亡激动剂激活铁死亡信号通路, 能够有效减少原代脂肪细胞和高脂饮食喂养小鼠的脂质堆积。特别值得注意的是, 脂肪细胞中特异性过表达*Acs14*或敲除铁蛋白重链(ferritin heavy chain, *Fth*)基因, 能够通过增强铁死亡信号, 显著抑制高脂饮食诱导的脂肪组织过度扩张和代谢紊乱。该研究还揭示了5,15-二羟基二十碳四烯酸(5,15-dihydroxyicosatetraenoic acid, 5,15-DiHETE)的关键作用及其在铁死亡过程中的具体机制^[19]。该分子通过激活铁死亡信号, 促进缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的降解, 从而解除其对c-Myc-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 β (proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 beta, PGC-1 β)通路的抑制, 进而激活产热程序, 抑制肥胖状态下的脂肪组织过度扩张, 并改善代谢紊乱。这项研究提示靶向脂肪细胞铁死亡通路或可成为治疗肥胖及代谢紊乱的潜在方向, 但由于该项研究主要使用体外细胞或动物模型, 缺乏人群证据, 还需要更深入的研究证明该策略在人体中的可行性。

铁死亡作为一种依赖铁离子和脂质过氧化的新型程序性细胞死亡方式, 已逐渐被证实在脂肪组织稳态和肥胖中发挥关键调控作用。由ACSL4介导的脂质重塑与GPX4-GSH抗氧化系统失衡共同构成了脂肪细胞铁死亡的分子基础, 而ASC与巨噬细胞间的代谢交互进一步放大了这一过程。然而, 不同研究对铁死亡标志物的表达趋势存在矛盾, 提示病理性的铁死亡可能导致脂肪组织损伤, 而适度的铁死亡信号对于维持脂肪代谢的灵活性是必要的。这一复杂性和时空特异性, 还需要在脂肪细胞铁死亡的机制层面进一步探索, 才可能实现铁死亡在肥胖等代谢性疾病治疗方面的转化应用。

3 脂肪细胞死亡的原因

如前所述, 脂肪细胞死亡通过触发CLS形成、巨噬细胞极化失衡及慢性炎症, 构成肥胖相关代谢紊乱的病理生理学基础。脂肪细胞死亡这一过程受到了脂肪组织中多种因素形成的互作网络的影响与精密调控。

3.1 机械应力增大

脂肪细胞的ECM是由蛋白质和糖胺聚糖组成的三维网络, 具有支持结构和功能调节的作用^[69], 参与调控脂肪细胞的生长、分化、凋亡以及脂肪组织的代谢功能^[70], 在肥胖、代谢性疾病和脂肪组织重塑过程中尤为重要^[71-72]。肥胖时, 脂肪组织的ECM有大量胶原纤维沉积, 限制了脂肪细胞的扩张并增大了其机械应力。此时脂肪细胞不断增大, 而ECM不断变致密, 加剧机械应力累积, 从而导致脂肪细胞死亡^[70]。KHAN等^[73]通过天狼星红染色分析WT、ob/ob、*Collagen 6*基因敲除的ob/ob(*Col6-KO ob/ob*)三种小鼠的eWAT组织切片发现: 与WT小鼠相比, ob/ob小鼠脂肪组织中的胶原纤维显著增多, 而在*Col6-KO ob/ob*小鼠中胶原沉积显著减少, 伴随脂肪细胞的体积显著增大, CLS的数量显著减少, Tunel染色阳性细胞量显著减少。上述结果证实肥胖时增加的机械应力可促进脂肪细胞死亡, 但其具体机制仍需进一步阐明。

3.2 脂肪细胞过度肥大

肥胖时存在脂肪组织的扩张, 表现为脂肪细胞的增生和肥大。在db/db和ob/ob遗传性肥胖小鼠模型中, 内脏和皮下脂肪组织的脂肪细胞显著大于瘦小鼠, 且与CLS密度呈正相关, 提示脂质过载会导致脂肪细胞膨胀到临界大小, 触发细胞应激与死亡, 尤其是内脏脂肪细胞更为敏感^[74-75]。PARK等^[36]证实, 无论饮食状态如何, 大脂肪细胞的死亡率显著高于小脂肪细胞。MONJI等^[18]研究发现, 最大直径脂肪细胞中*Casp1/Tnf/IL1b*转录上调, 表明炎症通路加速脂肪细胞死亡; 同时HIF-1 α 表达水平增加, 揭示肥大与缺氧协同激活促炎信号通路, 共同驱动脂肪细胞死亡。

激素敏感脂肪酶(hormone-sensitive lipase, HSL)受多种激素的调控并促进甘油三酯分解^[76]。全身*Hsl*基因敲除小鼠因脂解抑制, 脂肪细胞内脂质蓄积, 细胞体积增大, 但其体重和脂肪组织重量没有增加^[77], 故可用于研究单纯的脂肪细胞肥大对脂肪细胞死亡的影响。观察发现, 正常饮食喂养的全身*Hsl*

基因敲除小鼠的eWAT中脂肪细胞肥大且死亡增多,电镜结果显示脂肪细胞的内质网扩大,脂滴浸润细胞核,基底膜破裂,细胞间隙中存在游离脂滴,还可见周围的巨噬细胞摄取这些游离脂滴,以上均为坏死样死亡的特征^[16]。此外,该研究的免疫组化结果表明,浸润在死亡脂肪细胞周围的巨噬细胞富含脂滴蛋白,表明其吞噬了死亡的脂肪细胞碎片。以上结果提示脂肪细胞肥大能够促进自身死亡,进而诱导巨噬细胞浸润并形成CLS。

脂肪三酰甘油酯酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)也能在细胞内水解甘油三酯^[78]。全身*Atgl*基因敲除小鼠即使正常饮食,但仍会因脂解被抑制而出现脂肪细胞肥大、脂肪组织扩张和轻度肥胖等脂质过载的表现,同时棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)中的棕色脂肪细胞增大并出现白色脂肪细胞样表型,并伴随BAT和白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)中CLS形成增加,提示脂肪细胞肥大能够促进脂肪细胞死亡和巨噬细胞浸润^[74]。

脂肪细胞肥大是肥胖进程中的重要特征,直接影响细胞生存与功能。脂肪细胞体积增大并伴随代谢压力升高与功能障碍风险增加,最终可能诱导细胞死亡。因此,解析其分子机制对阐明肥胖及相关代谢疾病发病机制至关重要,也为开发新治疗策略提供潜在靶点。

3.3 脂肪组织缺氧

正常脂肪组织表达血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等促进血管新生以满足代谢需求^[79]。肥胖时脂肪细胞过度扩张,超出了血管供应范围^[59,80]。肥胖引起毛细血管收缩和*Vegf*表达水平降低,使高血管化的BAT转化为WAT,并伴随线粒体数量减少、产热能力下降和葡萄糖代谢障碍^[81]。研究显示,在脂肪细胞特异性*Vegf*基因敲除小鼠的eWAT中,血管减少引发严重缺氧,Caspase-3阳性细胞、巨噬细胞浸润增加及CLS形成,表明缺氧导致脂肪细胞死亡^[82]。

肥胖时的缺氧会促进线粒体产生ROS,导致线粒体损伤和应激,脂肪细胞内与泛素化、自噬相关蛋白PINK1和Parkin的表达水平均显著增加,线粒体自噬和凋亡通路上调,进而引起脂肪细胞的死亡^[81]。此外,缺氧会诱导缺氧诱导因子HIF-1 α 水平升高,使ECM中胶原沉积增加,导致脂肪组织纤维化,增大脂肪细胞

的机械应力并导致其死亡^[83]。缺氧还会引起脂肪细胞中内质网应激标志基因*CHOP*和*GRP78*表达上调,引发内质网应激,从而导致脂肪细胞死亡^[84]。

目前,缺氧已被认为是引发脂肪细胞死亡的关键因素之一,未来的研究需要进一步明确缺氧导致脂肪细胞死亡的具体分子机制,并探寻关键的靶点来减轻缺氧对脂肪组织和全身代谢的负面影响。

3.4 炎症因子刺激

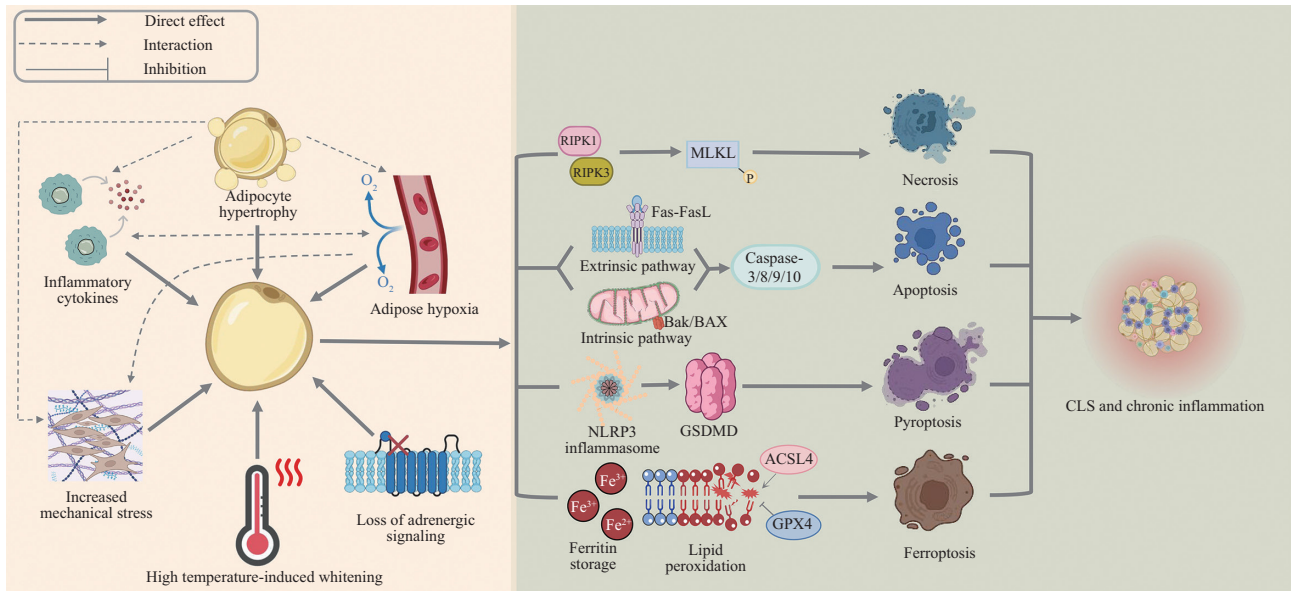
肥胖时随着脂肪组织的扩张和脂肪组织炎症的发展,脂肪细胞和免疫细胞会分泌大量炎症因子,炎症因子损害脂肪细胞的功能并诱导其死亡,从而加剧炎症级联反应,最终促进肥胖及相关代谢疾病的发展。在肥胖状态下,脂肪组织会分泌多种促炎性细胞因子,如TNF- α 和IL-1 β 。这些炎症因子通过多种途径影响脂肪细胞的生存^[85-86]。研究发现,在*Casp1*敲除的脂肪细胞中,IL-1促进脂肪细胞死亡的作用显著降低,说明炎症因子IL-1可能使脂肪细胞发生焦亡^[18]。此外,炎症因子可促进脂肪细胞内ROS的产生,诱导氧化应激反应,损伤细胞结构和功能,进一步促进细胞死亡^[87]。

3.5 高温致白脂化

环境温度会显著影响BAT的形态与代谢功能^[31]。在6 $^{\circ}\text{C}$ 冷刺激条件下的C57BL/6J小鼠,肩胛间棕色脂肪组织(interscapular brown adipose tissue, iBAT)和纵隔棕色脂肪组织(mediastinal brown adipose tissue, mBAT)由典型的多房脂肪细胞组成;而在28 $^{\circ}\text{C}$ 条件下的小鼠,棕色脂肪细胞变为白色样单房脂肪细胞,但细胞大小无明显改变。MAC-2免疫组化染色显示,冷刺激小鼠的iBAT中无CLS, mBAT中偶见CLS。当处于热中性环境时, iBAT中CLS的密度显著增加, mBAT中CLS的密度轻微增加^[74]。脂肪细胞死亡导致CLS形成^[16],以上结果表明高环境温度能够导致棕色脂肪细胞死亡。此外,热中性环境下iWAT中的脂肪细胞面积显著增加,但CLS密度无明显变化。这提示在高环境温度下棕色脂肪细胞转化为白色样单房脂肪细胞后,其脂质储存与生长能力受限,更易死亡并形成CLS^[74]。

3.6 肾上腺素能信号缺失

肾上腺素能信号通过 β -受体-cAMP-PKA通路调控脂肪细胞形态与产热活性,介导脂肪分解及产热基因转录^[88]。在遗传性或高脂饮食诱导的肥胖小鼠中, β_3 肾上腺素能受体表达减少,导致脂肪分解和



脂肪细胞肥大、机械应力增大、高温致白脂化、肾上腺素能信号缺失、脂肪组织缺氧和炎症因子等因素都能导致脂肪细胞死亡。目前已经报道的脂肪细胞死亡的类型有坏死、凋亡、焦亡和铁死亡,图中展示了每种死亡类型的重要环节。脂肪细胞的大量死亡最终导致CLS形成和脂肪组织的慢性炎症。

Adipocyte death is precipitated by a spectrum of pathological insults, including adipocyte hypertrophy, increased mechanical stress, high temperature-induced whitening, loss of adrenergic signaling, adipose tissue hypoxia, and pro-inflammatory cytokine stimulation. Distinct modalities of cell death—namely necroptosis, apoptosis, pyroptosis, and ferroptosis—have been characterized, with their critical molecular mechanisms delineated in the figure. Ultimately, aberrant adipocyte death culminates in the formation of CLS and drives chronic adipose tissue inflammation.

图2 脂肪细胞死亡的类型和原因
Fig.2 Types and causes of adipocyte death

非颤抖性产热功能受损^[89]。肾上腺素刺激使小鼠和人的WAT中的脂肪细胞呈小房形态,是介于白色和棕色脂肪细胞的中间形态^[31]。而 β -肾上腺素能信号缺失时,棕色脂肪细胞转化为白色样单房形态,且该小鼠的BAT中出现大量的CLS,这表明 β -肾上腺素能信号缺失导致棕色脂肪细胞死亡增加^[74]。而长期给予小鼠 $\beta 3$ 肾上腺素能激动剂(CL-316243),能够激活BAT产热并改善肥胖和增强胰岛素敏感性^[90]。综上,肾上腺素能信号对于棕色脂肪细胞的生存至关重要。

脂肪细胞死亡原因众多,但各因素之间并非孤立存在,而是相互影响,形成动态的互作关系。例如,脂肪组织缺氧可导致炎症增强,炎症因子又会招募巨噬细胞浸润和抑制血管形成,加剧脂肪组织的缺氧;脂肪细胞的肥大会增加机械应力,同时压迫血管,加剧组织缺氧,激活炎症反应,严重加速脂肪细胞的死亡。综上所述,脂肪细胞死亡的原因纷繁复杂,极易级联放大或形成恶性循环,加速死亡,对脂肪组织造成严重损害。然而,目前对于脂肪细胞死亡的研究都比较表浅,各种因素如何导致脂肪细胞

死亡,以及某种脂肪细胞死亡是由何种原因引起的,是否还有其他脂肪细胞死亡类型以及其他引起脂肪细胞死亡的原因等,这些问题都不是很明确(图2),未来还需要开展更深入更全面的研究进行探索。

4 脂肪细胞死亡在疾病中的作用

脂肪细胞死亡触发脂肪组织炎症反应,形成CLS,其中的巨噬细胞在清除死亡细胞残骸时释放TNF- α 、IL-6等炎症因子,加剧局部炎症并驱动胰岛素抵抗及2型糖尿病等代谢性疾病的发生,这一系列的病理结局也在动物模型和临床案例中得到广泛体现。

在小鼠脂肪细胞中过表达人类CD59(hCD59),并注射靶向hCD59的中间溶素(intermedilysin, ILY)导致脂肪细胞死亡和CLS形成,可建立急性脂肪细胞死亡模型^[91]。利用该模型发现,脂肪细胞死亡后,血液中的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)水平升高,引发多器官损伤,尤以肝脏炎症与巨噬细胞激活最为显著。在机制上,脂肪细胞死亡后肾上腺素和去甲肾上腺素水平升高,激活脂肪组织中的脂肪分解

途径, 导致大量FFA释放, 进而引发肝脏脂毒性损伤。同时, 脂肪细胞死亡还激活肝脏中的巨噬细胞, 进一步加重肝损伤^[91-92]。

另有研究证明, 肥胖时脂肪细胞死亡能够促进非酒精性脂肪肝的发生^[17]。高脂饮食喂养的肥胖小鼠, 脂肪细胞死亡增多, 血清FFA水平升高, 肝脏甘油三酯水平显著增加, 小鼠出现全身性胰岛素抵抗和脂肪肝。而促凋亡蛋白BID全身敲除的小鼠, 在高脂饮食喂养下, 脂肪细胞死亡减少, 小鼠没有出现胰岛素抵抗和脂肪肝, 这预示抑制脂肪细胞死亡可能成为治疗非酒精性脂肪肝和肥胖相关代谢并发症的新方法^[17]。

同时, 脂肪细胞死亡在临床疾病中也有广泛的报道与研究。肥胖女性绝经后罹患乳腺癌的风险较高且预后较差, 研究表明她们的脂肪细胞大量释放瘦素、IL-6等因子, 促使巨噬细胞的分泌谱变化, 包括释放VEGF, 促进新生血管形成, 增强肿瘤细胞的侵袭性^[93-95]。脂肪细胞死亡形成的CLS在乳腺白色脂肪组织中分布, 乳房炎症水平升高, 导致与雌激素合成相关的芳香化酶表达水平增加, 进而增加患乳腺癌的风险。这说明减轻与脂肪细胞相关的炎症有利于抑制肥胖女性乳腺癌的进展。此外, MARTOSRUS等^[96]进一步发现尿毒症患者肾脏周边脂肪组织中巨噬细胞浸润增加, 该现象与体重指数(body mass index, BMI)无关。他们认为脂肪细胞与巨噬细胞的相互作用是尿毒症炎症的重要来源, 同时尿毒症的环境会促进巨噬细胞的募集, 形成恶性循环。由此推测, 当脂肪细胞死亡增加时, CLS增多, 脂肪组织释放大炎症因子, 从而加剧肾脏炎症。

综上所述, 脂肪细胞死亡在肥胖及相关代谢性疾病中起着重要作用。深入了解脂肪细胞死亡的机制, 关注CLS对免疫细胞、基质细胞、肿瘤细胞的潜在影响, 可能为开发新的治疗策略提供重要信息。未来的研究需要进一步探索脂肪细胞死亡的具体机制, 以及如何通过调节脂肪细胞死亡来预防和治疗相关疾病。

5 总结

肥胖及其相关代谢并发症的全球发病率持续上升, 严重降低患者的生活质量。脂肪组织作为物质代谢和能量转化的重要参与者, 是肥胖及其相关代谢性疾病的关键驱动因素。肥胖时脂肪细胞死亡

不仅是脂肪组织巨噬细胞浸润以及CLS形成的根本原因, 更在促进胰岛素抵抗和脂肪肝的发生发展中发挥重要作用。本文聚焦脂肪细胞死亡, 综述其生物学意义、类型、原因及其病理作用, 以期为肥胖及其相关代谢性疾病的治疗提供新的视角。

脂肪细胞死亡是一个复杂的生物学过程, 其初衷是清除衰老脂肪细胞, 并通过促进ASC分化为新的脂肪细胞来实现脂肪细胞的更新换代。然而, 目前关于脂肪细胞死亡的研究仍停留在较浅显的层面, 对细胞微环境及其深层机制的探索还不够深入。特别需要注意的是, 死亡的脂肪细胞如何通过特定机制促进脂肪细胞新生以推动脂肪组织更新, 这一过程的清晰机制仍有待完善; 以及不同类型的脂肪细胞死亡方式是否会产生不同的生物学效应, 其对脂肪组织炎症的发生发展是否有不同的作用, 目前仍不清楚。还有一个重要的问题是: 脂肪细胞的死亡是随机事件, 还是特定亚群的脂肪细胞对死亡更为易感? 如果后者成立, 那么导致这些细胞易感的关键因素是什么? 这些都是未来研究的重要方向。

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] DENG T, LYON C J, BERGIN S, et al. Obesity, inflammation, and cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11: 421-49.
- [3] COLLABORATORS G B D O, AFSHIN A, FOROUZANFAR M H, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 13-27.
- [4] MATHIS D. Immunological goings-on in visceral adipose tissue [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(6): 851-9.
- [5] BRESTOFF J R, ARTIS D. Immune regulation of metabolic homeostasis in health and disease [J]. *Cell*, 2015, 161(1): 146-60.
- [6] WU H, BALLANTYNE C M. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity [J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1549-64.
- [7] REILLY S M, SALTIEL A R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(11): 633-43.
- [8] SHIMIZU I, YOSHIDA Y, KATSUNO T, et al. P53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(1): 51-64.
- [9] SAXTON S N, CLARK B J, WITHERS S B, et al. Mechanistic links between obesity, diabetes, and blood pressure: role of perivascular adipose tissue [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1701-63.
- [10] OIKONOMOU E K, ANTONIADES C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(2): 83-99.

- [11] LENGYEL E, MAKOWSKI L, DIGIOVANNI J, et al. Cancer as a matter of fat: the crosstalk between adipose tissue and tumors [J]. *Trends Cancer*, 2018, 4(5): 374-84.
- [12] 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.
- [13] KUSMINSKI C M, BICKEL P E, SCHERER P E. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(9): 639-60.
- [14] GOLDFINE A B, SHOELSON S E. Therapeutic approaches targeting inflammation for diabetes and associated cardiovascular risk [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 83-93.
- [15] TRIM W V, LYNCH L. Immune and non-immune functions of adipose tissue leukocytes [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(6): 371-86.
- [16] CINTI S, MITCHELL G, BARBATELLI G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(11): 2347-55.
- [17] ALKHOURI N, GORNICKA A, BERK M P, et al. Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(5): 3428-38.
- [18] MONJI A, ZHANG Y, KUMAR G V N, et al. A cycle of inflammatory adipocyte death and regeneration in murine adipose tissue [J]. *Diabetes*, 2022, 71(3): 412-23.
- [19] WANG X, WU Q, ZHONG M, et al. Adipocyte-derived ferroptotic signaling mitigates obesity [J]. *Cell Metab*, 2025, 37(3): 673-91, e7.
- [20] EGUCHI A, FELDSTEIN A E. Adipocyte cell death, fatty liver disease and associated metabolic disorders [J]. *Dig Dis*, 2014, 32(5): 579-85.
- [21] APOVIAN C M, BIGORNIA S, MOTT M, et al. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(9): 1654-9.
- [22] STRISSEL K J, STANCHEVA Z, MIYOSHI H, et al. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications [J]. *Diabetes*, 2007, 56(12): 2910-8.
- [23] LINDHORST A, RAULIEN N, WIEGHOFER P, et al. Adipocyte death triggers a pro-inflammatory response and induces metabolic activation of resident macrophages [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 579.
- [24] KURODA M, SAKAUE H. Adipocyte death and chronic inflammation in obesity [J]. *J Med Invest*, 2017, 64(3/4): 193-6.
- [25] GHABEN A L, SCHERER P E. Adipogenesis and metabolic health [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4): 242-58.
- [26] KRAAKMAN M J, MURPHY A J, JANDELEIT-DAHM K, et al. Macrophage polarization in obesity and type 2 diabetes: Weighing down our understanding of macrophage function [J]? *Front Immunol*, 2014, 5: 470.
- [27] WYNN T A, CHAWLA A, POLLARD J W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease [J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 445-55.
- [28] BRAUNE J, LINDHORST A, FRÖBA J, et al. Multinucleated giant cells in adipose tissue are specialized in adipocyte degradation [J]. *Diabetes*, 2021, 70(2): 538-48.
- [29] HERNANDEZ-PANDO R, BORNSTEIN Q L, AGUILAR LEON D, et al. Inflammatory cytokine production by immunological and foreign body multinucleated giant cells [J]. *Immunology*, 2000, 100(3): 352-8.
- [30] MO Y Y, HAN Y X, XU S N, et al. Adipose tissue plasticity: a comprehensive definition and multidimensional insight [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(10): 1223.
- [31] FRONTINI A, CINTI S. Distribution and development of brown adipocytes in the murine and human adipose organ [J]. *Cell Metab*, 2010, 11(4): 253-6.
- [32] AUGER C, KAJIMURA S. Adipose tissue remodeling in pathophysiology [J]. *Annu Rev Pathol*, 2023, 18: 71-93.
- [33] SUN K, KUSMINSKI C M, SCHERER P E. Adipose tissue remodeling and obesity [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(6): 2094-101.
- [34] SPALDING K L, ARNER E, WESTERMARK P O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans [J]. *Nature*, 2008, 453(7196): 783-7.
- [35] JO J, GAVRILOVA O, PACK S, et al. Hypertrophy and/or hyperplasia: dynamics of adipose tissue growth [J]. *PLoS Comput Biol*, 2009, 5(3): e1000324.
- [36] PARK J, HUH J Y, OH J, et al. Activation of invariant natural killer T cells stimulates adipose tissue remodeling via adipocyte death and birth in obesity [J]. *Genes Dev*, 2019, 33(23/24): 1657-72.
- [37] KIM C, MCEWEN L N, PIETTE J D, et al. Risk perception for diabetes among women with histories of gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(9): 2281-6.
- [38] MA D, WANG X, LIU J, et al. The development of necroptosis: what we can learn [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2023, 28(6): 969-87.
- [39] PASPARAKIS M, VANDENABEELE P. Necroptosis and its role in inflammation [J]. *Nature*, 2015, 517(7534): 311-20.
- [40] TANG D, KANG R, BERGHE T V, et al. The molecular machinery of regulated cell death [J]. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347-64.
- [41] HOLLER N, ZARU R, MICHEAU O, et al. Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase rip as effector molecule [J]. *Nat Immunol*, 2000, 1(6): 489-95.
- [42] SCHOCK S N, CHANDRA N V, SUN Y, et al. Induction of necroptotic cell death by viral activation of the RIG-I or STING pathway [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(4): 615-25.
- [43] LIU X, YAO Y, ZHU Y, et al. Inhibition of adipocyte necroptosis alleviates fat necrosis and fibrosis after grafting in a murine model [J]. *Aesthet Surg J*, 2024, 44(8): Np585-Np605.
- [44] FRÜHBECK G, CATALÁN V, VALENTÍ V, et al. FNDC4 and FNDC5 reduce SARS-CoV-2 entry points and spike glycoprotein S1-induced pyroptosis, apoptosis, and necroptosis in human adipocytes [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(10): 2457-9.
- [45] ELMORE S. Apoptosis: a review of programmed cell death [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495-516.
- [46] FLEISHER T A. Apoptosis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1997, 78(3): 245-9.
- [47] D'ARCY M S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(6): 582-92.
- [48] XU X, LAI Y, HUA Z C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20180992.

- [49] EGUCHI A, FELDSTEIN A E. Lysosomal cathepsin D contributes to cell death during adipocyte hypertrophy [J]. *Adipocyte*, 2013, 2(3): 170-5.
- [50] OAKES S A, PAPA F R. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology [J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 173-94.
- [51] OZCAN U, CAO Q, YILMAZ E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes [J]. *Science*, 2004, 306(5695): 457-61.
- [52] NEWTON K, STRASSER A, KAYAGAKI N, et al. Cell death [J]. *Cell*, 2024, 187(2): 235-56.
- [53] WANG L, WANG S, SHI Y, et al. YAP and TAZ protect against white adipocyte cell death during obesity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5455.
- [54] RAO Z, ZHU Y, YANG P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer [J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4310-29.
- [55] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 128.
- [56] SHI J, GAO W, SHAO F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-54.
- [57] WEI X, XIE F, ZHOU X, et al. Role of pyroptosis in inflammation and cancer [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(9): 971-92.
- [58] GIORDANO A, MURANO I, MONDINI E, et al. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(9): 2423-36.
- [59] PATTI M E, CORVERA S. The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(3): 364-95.
- [60] CODOÑER-FRANCH P, VALLS-BELLÉS V, ARILLA-CODOÑER A, et al. Oxidant mechanisms in childhood obesity: The link between inflammation and oxidative stress [J]. *Transl Res*, 2011, 158(6): 369-84.
- [61] ZHOU R, TARDIVEL A, THORENS B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 136-40.
- [62] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-72.
- [63] FRIEDMANN ANGELI J P, SCHNEIDER M, PRONETH B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12): 1180-91.
- [64] ABOU-RJEILEH U, CONTRERAS G A. Redox regulation of lipid mobilization in adipose tissues [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(7): 1090.
- [65] ZAYED M, MASSOUD A, HASSAN F, et al. Harnessing adipose ferroptosis: a promising novel pathway for obesity treatment [J]. *Curr Obes Rep*, 2025, 14(1): 74.
- [66] ORR J S, KENNEDY A, ANDERSON-BAUCUM E K, et al. Obesity alters adipose tissue macrophage iron content and tissue iron distribution [J]. *Diabetes*, 2014, 63(2): 421-32.
- [67] EIRIN A, THALER R, GLASSTETTER L M, et al. Obesity-driven mitochondrial dysfunction in human adipose tissue-derived mesenchymal stem/stromal cells involves epigenetic changes [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(6): 387.
- [68] TAO Y, ZANG J, WANG T, et al. Obesity-associated macrophages dictate adipose stem cell ferroptosis and visceral fat dysfunction by propagating mitochondrial fragmentation [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 7564.
- [69] DE SOUSA NETO I V, DURIGAN J L Q, DA SILVA A S R, et al. Adipose tissue extracellular matrix remodeling in response to dietary patterns and exercise: molecular landscape, mechanistic insights, and therapeutic approaches [J]. *Biology*, 2022, 11(5): 765.
- [70] RUIZ-OJEDA F J, MENDEZ-GUTIERREZ A, AGUILERA C M, et al. Extracellular matrix remodeling of adipose tissue in obesity and metabolic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, doi: 10.3390/ijms20194888.
- [71] OH J, KIM C S, KIM M, et al. Type VI collagen and its cleavage product, endotrophin, cooperatively regulate the adipogenic and lipolytic capacity of adipocytes [J]. *Metabolism*, 2021, 114: 154430.
- [72] JOHNSTON E K, ABBOTT R D. Adipose tissue development relies on coordinated extracellular matrix remodeling, angiogenesis, and adipogenesis [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(9): 2227.
- [73] 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.
- [74] KOTZBECK P, GIORDANO A, MONDINI E, et al. Brown adipose tissue whitening leads to brown adipocyte death and adipose tissue inflammation [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(5): 784-94.
- [75] MURANO I, BARBATELLI G, PARISANI V, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(7): 1562-8.
- [76] ALTHAHER A R. An overview of hormone-sensitive lipase (HSL) [J]. *Sci World J*, 2022, 2022: 1964684.
- [77] WANG S P, LAURIN N, HIMMS-HAGEN J, et al. The adipose tissue phenotype of hormone-sensitive lipase deficiency in mice [J]. *Obes Res*, 2001, 9(2): 119-28.
- [78] SCHREIBER R, XIE H, SCHWEIGER M. Of mice and men: the physiological role of adipose triglyceride lipase (ATGL) [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(6): 880-99.
- [79] CAO Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(9): 2362-8.
- [80] CREWE C, AN Y A, SCHERER P E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 74-82.
- [81] SHIMIZU I, APRAHAMIAN T, KIKUCHI R, et al. Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(5): 2099-112.
- [82] SUNG H K, DOH K O, SON J E, et al. Adipose vascular endothelial growth factor regulates metabolic homeostasis through angiogenesis [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1): 61-72.
- [83] HALBERG N, KHAN T, TRUJILLO M E, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(16): 4467-83.
- [84] HOSOGAI N, FUKUHARA A, OSHIMA K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation [J]. *Diabetes*, 2007, 56(4): 901-11.
- [85] NOV O, SHAPIRO H, OVADIA H, et al. Interleukin-1 β regulates fat-liver crosstalk in obesity by auto-paracrine modulation of adipose tissue inflammation and expandability [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53626.

- [86] XU H, BARNES G T, YANG Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1821-30.
- [87] AKASH M S H, REHMAN K, LIAQAT A. Tumor necrosis factor- α : role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 105-10.
- [88] SAKERS A, DE SIQUEIRA M K, SEALE P, et al. Adipose-tissue plasticity in health and disease [J]. *Cell*, 2022, 185(3): 419-46.
- [89] COLLINS S. B-adrenergic receptors and adipose tissue metabolism: evolution of an old story [J]. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 1-16.
- [90] DE SOUZA C J, HIRSHMAN M F, HORTON E S. CI-316,243, a beta3-specific adrenoceptor agonist, enhances insulin-stimulated glucose disposal in nonobese rats [J]. *Diabetes*, 1997, 46(8): 1257-63.
- [91] KIM S J, FENG D, GUILLOT A, et al. Adipocyte death preferentially induces liver injury and inflammation through the activation of chemokine (c-c motif) receptor 2-positive macrophages and lipolysis [J]. *Hepatology*, 2019, 69(5): 1965-82.
- [92] WEI X, SHI X, ZHONG W, et al. Chronic alcohol exposure disturbs lipid homeostasis at the adipose tissue-liver axis in mice: analysis of triacylglycerols using high-resolution mass spectrometry in combination with *in vivo* metabolite deuterium labeling [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55382.
- [93] ZHOU X, ZHANG J, LÜ W, et al. The pleiotropic roles of adipocyte secretome in remodeling breast cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 203.
- [94] RYBINSKA I, MANGANO N, TAGLIABUE E, et al. Cancer-associated adipocytes in breast cancer: causes and consequences [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3775.
- [95] MORRIS P G, HUDIS C A, GIRI D, et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer [J]. *Cancer Prev Res*, 2011, 4(7): 1021-9.
- [96] MARTOS-RUS C, KATZ-GREENBERG G, LIN Z, et al. Macrophage and adipocyte interaction as a source of inflammation in kidney disease [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2974.