

慢性炎症调控脂肪组织的纤维化

王伟庆, 周 越

<https://doi.org/10.12307/2023.860>

投稿日期: 2022-11-21

采用日期: 2023-01-05

修回日期: 2023-02-08

在线日期: 2023-02-22

中图分类号:

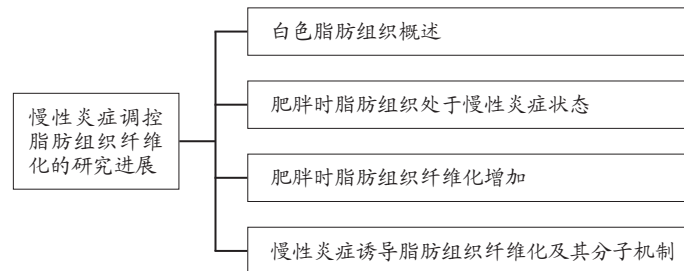
R459.9; R318; R589.2

文章编号:

2095-4344(2024)08-01307-06

文献标识码: A

文章快速阅读: 炎症相关信号参与调控脂肪组织纤维化的分子机制



文题释义:

脂肪组织炎症: 营养摄入过多后, 脂肪细胞会产生促炎细胞因子, 导致大量白细胞被募集到脂肪组织最终引发炎症, 从而破坏内环境稳态。破坏机体内环境稳态的其他因素还包括脂肪细胞增生肥大、血管生成受损导致的局部缺氧、内质网应激、巨噬细胞浸润及细胞外基质重塑引起的脂肪细胞变性。

脂肪组织纤维化: 是指脂肪组织中脂质过度堆积之后促使形成缺氧微环境及慢性低度炎症, 影响细胞外基质成分的生成与降解, 进而引起细胞外基质过度沉积最终导致代谢功能障碍, 促进癌症的发生发展。

摘要

背景: 近年来有研究显示, 肥胖与慢性炎症密切相关, 由于能量摄入过量使内脏脂肪组织发生炎性巨噬细胞浸润和炎症反应, 对于脂肪组织纤维化的调节至关重要。

目的: 总结炎症相关信号参与调控脂肪组织纤维化的相关分子机制, 通过抗炎途径为治疗脂肪组织纤维化和相关代谢性疾病提供参考依据。

方法: 检索中国知网、PubMed数据库相关文献, 中文检索词为“炎症、炎症因子、炎症信号、脂肪纤维化、脂肪组织纤维化”; 英文检索词为“inflammation, inflammatory factors, inflammatory signal, lip fibrosis, adipose fibrosis, adipose tissue fibrosis”, 检索时限为2003年1月至2022年12月, 最终纳入符合标准的52篇文献进行综述。

结果与结论: ①在肥胖期间, 内脏脂肪组织通过脂肪细胞增生和肥大进行扩张以储存多余的能量, 发生重塑或功能改变后引起的缺陷主要包括血管新生受损、白色脂肪组织缺氧促进脂肪细胞凋亡、巨噬细胞浸润以及脂肪组织纤维化, 脂肪组织纤维化对于脂肪细胞的自然生长具有不利影响; ②触发脂肪组织慢性炎症的因素包括多种信号刺激, 如缺氧导致的脂肪细胞死亡、细胞外基质重塑引起的机械信号转导以及脂肪源性因子失调; ③脂肪细胞分泌的白细胞介素 1β 、肿瘤坏死因子 α 、C型凝集素和脂联素炎症因子以及NF- κ B、TGF- β /Smad、MAPK等炎症相关的信号通路共同调控脂肪组织纤维化进程。

关键词: 炎症; 脂肪组织纤维化; 巨噬细胞; 脂肪; 肥胖; 炎症因子; 能量; 抗炎

Chronic inflammation regulates adipose tissue fibrosis

Wang Weiqing, Zhou Yue

School of Sports and Human Sciences, Beijing Sport University, Beijing 100084, China

Wang Weiqing, Master candidate, School of Sports and Human Sciences, Beijing Sport University, Beijing 100084, China

Corresponding author: Zhou Yue, PhD, Professor, School of Sports and Human Sciences, Beijing Sport University, Beijing 100084, China

Abstract

BACKGROUND: In recent years, studies have shown that obesity is closely related to chronic inflammation. Due to excessive energy intake, inflammatory macrophage infiltration and inflammatory response occur in visceral adipose tissue, which is crucial for the regulation of adipose tissue fibrosis.

OBJECTIVE: To summarize the molecular mechanism of inflammation-related signals involved in the regulation of adipose tissue fibrosis and to provide reference for the treatment of adipose tissue fibrosis and related metabolic diseases through anti-inflammatory pathways.

METHODS: Relevant documents were retrieved from CNKI and PubMed, and the Chinese and English search words were “inflammation, inflammatory factors, inflammatory signals, lip fibrosis, adipose fibrosis, adipose tissue fibrosis” respectively. The search period was from January 2003 to December 2022. Finally, 52 documents meeting the criteria were included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: During obesity, visceral adipose tissue expands through adipocyte proliferation and hypertrophy to store excess energy, and defects caused by remodeling or functional changes mainly include impaired angiogenesis, adipocyte apoptosis promoted by white adipose tissue hypoxia, macrophage infiltration, and adipocyte fibrosis. Adipose tissue fibrosis has adverse effects on the natural growth of adipose cells. The factors that trigger chronic inflammation of adipose tissue include a variety of signal stimuli, such as adipocyte death caused by hypoxia, mechanical signal transduction caused

北京体育大学运动人体科学学院, 北京市 100084

第一作者: 王伟庆, 男, 1998年生, 山东省泰安市人, 汉族, 北京体育大学在读硕士, 主要从事代谢性疾病运动干预效果与机制研究。

通讯作者: 周越, 博士, 教授, 北京体育大学运动人体科学学院, 北京市 100084

<https://orcid.org/0000-0002-5760-0555>(王伟庆)

引用本文: 王伟庆, 周越. 慢性炎症调控脂肪组织的纤维化 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(8):1307-1312.



by extracellular matrix remodeling and lipogenic factor imbalance. Inflammatory factors such as interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , C-type lectins and adiponectin secreted by adipocytes and other inflammatory signaling pathways such as nuclear factor- κ B, transforming growth factor- β /Smad and MAPK jointly regulate the process of adipose tissue fibrosis.

Key words: inflammation; adipose tissue fibrosis; macrophage; fat; obesity; inflammatory factor; energy; anti-inflammation

How to cite this article: WANG WQ, ZHOU Y. Chronic inflammation regulates adipose tissue fibrosis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(8):1307-1312.

0 引言 Introduction

肥胖在世界范围内日益流行，导致 2 型糖尿病^[1]、非酒精性脂肪性肝病等多种临床疾病的风险增加^[2]。脂肪组织被认为是人体最大的内分泌器官之一，不仅用于能量储存，而且还会发生细胞反应和维持代谢稳态，与全身生理和代谢控制相结合^[3]。在肥胖发生过程中，除了白色脂肪的含量增加以外，还可能诱发白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 炎症和纤维化^[4-5]。白色脂肪组织炎症的具体诱发因素主要包括脂肪细胞肥大、血管生成受损导致的局部缺氧、内质网应激、巨噬细胞浸润及细胞外基质重塑引起的脂肪细胞变性，而脂肪组织纤维化是细胞外基质蛋白质在不利重塑后过量增加和积累的结果，与肥胖之间的关系复杂并且二者之间的因果关系也有待明确^[6]。

目前，脂肪组织纤维化发生发展过程中与炎症相关的信号及转导途径被广泛报道^[7]。文章主要就脂肪组织纤维化过程中炎症相关信号的最新研究进行综述，以助于加深对脂肪组织纤维化的理解与认识，为通过抗炎途径治疗脂肪组织纤维化和相关代谢性疾病提供参考依据。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

- 1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2022 年 12 月进行文献检索。
- 1.1.2 检索文献时限 2003 年 1 月至 2022 年 12 月。
- 1.1.3 检索数据库 中文数据库：中国知网；英文数据库：PubMed。
- 1.1.4 检索词 中文检索词为“炎症、炎症因子、炎症信号；脂肪纤维化、脂肪组织纤维化”。英文检索词为“inflammation, inflammatory factors, inflammatory signal, lip fibrosis, adipose fibrosis, adipose tissue fibrosis”。
- 1.1.5 检索文献类型 研究性原著和文献综述。
- 1.1.6 手工检索情况 手工检索纳入 4 篇在检索文献期限之前的经典参考文献。
- 1.1.7 检索策略 以 PubMed 数据库为例，文献检索策略见图 1。

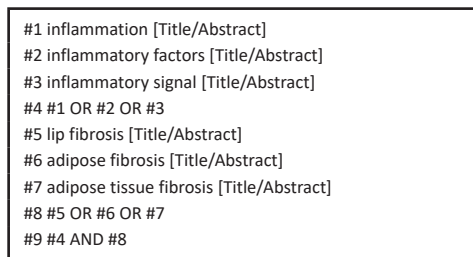


图 1 | PubMed 数据库检索策略

- 1.1.8 检索文献量 中文文献 19 篇，英文文献 1221 篇。
- 1.2 纳入标准 ①中英文期刊论文；②与脂肪组织炎症相关的文献；③与脂肪组织纤维化相关的文献；④与炎症 / 炎症因子 / 炎症信号导致脂肪组织纤维化相关的文献；⑤论文中论据、论点充分且可靠的文献。
- 1.3 排除标准 ①与研究主题无关的文献；②重复性研究文献；③无法获得全文的文献；④逻辑不严谨且论据不充分的文献；⑤ Meta 分析类文献。
- 1.4 资料整合 共检索到 1 240 篇相关文献 (中文数据库 19 篇，英文数据库 1 221 篇)，排除 1 187 篇，实际纳入 52 篇，中文 4 篇 (中国知网)，英文 48 篇 (PubMed 数据库)。文献筛选流程见图 2。

2 结果 Results

2.1 白色脂肪组织 白色脂肪组织是脂肪组织的主要成分之一，在白色脂肪组织中除了主要的脂肪细胞还有其他细胞，如脂肪祖细胞、间充

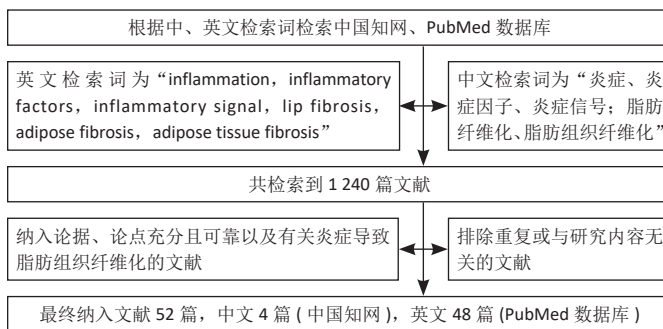


图 2 | 文献筛选流程图

质干细胞、前脂肪细胞、成纤维细胞、内皮细胞和巨噬细胞等，在生命过程中分别执行不同的功能^[6]。脂肪生成是脂肪细胞从血液中提取游离脂肪酸和甘油合成三酰甘油然后储存起来的过程；相反，脂肪分解是三酰甘油分解成游离脂肪酸和甘油，释放到血液中并被其他器官用作能量消耗的过程。白色脂肪组织不仅通过调节脂肪生成和分解在体内储存或释放能量，而且还分泌多种激素、信号分子，在调控全身能量稳态和新陈代谢中发挥着关键作用^[8-10]。正常生理条件下，白色脂肪组织具有调节能量消耗与摄入保持平衡、维持内环境稳态的能力，如果因为摄入量过多使合成大于分解则会引发肥胖症及其他代谢性疾病。在肥胖发展过程中，由于摄入脂肪以及其他能源物质过多，脂肪细胞储存三酰甘油的能力超过最大限度，脂肪水解导致大量的游离脂肪酸向肾脏、肝脏和骨骼肌等其他器官运输，这一过程称为脂质异位沉积，通过引发脂肪毒性促进细胞凋亡、炎症发生，进而损伤器官 / 组织的正常生理功能^[11-12]。

在肥胖期间，棕色和米色脂肪组织减少，白色脂肪组织通过脂肪细胞增生和肥大进行扩张以储存多余的能量，发生重塑或功能改变后引起的缺陷主要包括血管新生受损、白色脂肪组织缺氧促进脂肪细胞坏死、细胞外基质过度积累、巨噬细胞浸润以及脂肪组织纤维化。细胞外基质过度沉积会增加胶原蛋白、纤维连接蛋白等表达，对于白色脂肪组织自然生长具有不利的影响^[6, 13-14]，见图 3。

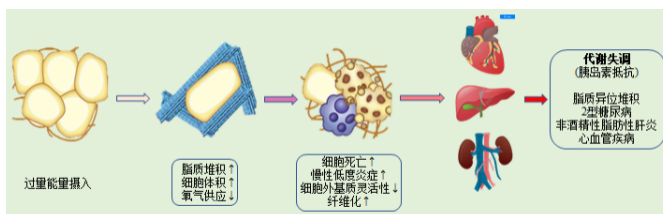


图 3 | 过量能量摄入对于代谢的不利影响

2.2 肥胖与脂肪组织炎症 肥胖引起的炎症与传统炎症并不相同，不会出现“红、肿、热、痛”等症状，研究者将其命名为“慢性低度炎症”^[15]。白色脂肪组织中的慢性低度炎症是肥胖的显著特征，具体表现在以下 3 个方面。首先，肥胖患者血清脂肪源性炎症因子呈现明显变化，包括促炎因子白细胞介素 1、肿瘤坏死因子 α 、C 型凝集素明显增加，抗炎因子脂联素显著下降，这些炎症因子通过调节脂肪组织炎症影响纤维化进程以及器官之间的相互作用^[16]；其次，脂肪细胞体积扩大到氧气扩散的极限时，脂肪细胞在细胞外基质的机械应力和缺氧的低氧应力共同作用下容易发生凋亡，白色脂肪组织中的巨噬细胞能够识别并吞噬凋亡的脂肪细胞，在脂肪细胞之间形成“冠状结构”，因此有学者将冠状结构作为脂肪组织炎症的生物学标志^[17-18]。在正常个体的白色脂肪组织中，“M2”型巨噬细胞高表达精氨酸酶 II，并且产生抗炎分子，如白细胞介素 10，因此能够抑制促炎症细胞激活，有效平衡炎症反应。然而，

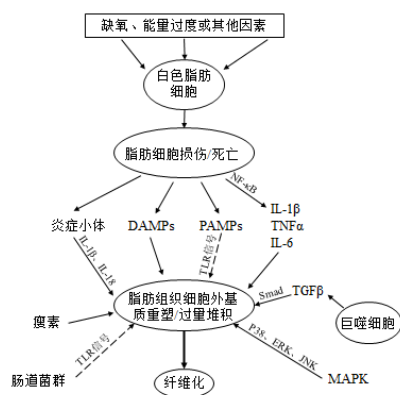
在肥胖的发展过程中,脂肪细胞之间冠状结构中的巨噬细胞特异性表面抗原 F4/80⁺、“M1”型巨噬细胞的相对数量增加,调节性 T 细胞、抗炎因子白细胞介素 10 的相对数量减少,以此诱发慢性低度炎症^[19]。此外,在肥胖发生时巨噬细胞向“M1”促炎症表型发生极化,“M1”型巨噬细胞浸润程度与脂肪细胞大小之间存在正相关,并且炎症巨噬细胞的浸润能够导致全身性炎症。WEISBERG 等^[20]在高脂膳食喂养的 C57BL/6J 和 B6.Cg A^{+/+} 基因型小鼠的研究中发现,白色脂肪组织中巨噬细胞浸润对促炎症因子的释放具有很大贡献。脂肪组织巨噬细胞能够产生并分泌炎症因子,通过自分泌、旁分泌的方式激活 NF- κ B 信号通路、TGF- β /Smad 信号通路,从而调节全身代谢、局部和全身炎症以及细胞外基质的动态重塑^[21]。

综上所述,白色脂肪组织中的慢性低度炎症是饮食诱导肥胖以及代谢性疾病的特征之一。作为对高脂饮食的反应,脂肪细胞首先经历体积扩大,与邻近细胞以及细胞外基质成分接触后承受更大的机械应力,容易表现出缺氧、脂肪分解增加和细胞外基质重塑改变^[6]。然而,这种细胞外基质重塑通常不是良性的,在脂肪细胞体积扩大到氧气扩散的极限时,脂肪细胞在机械应力和缺氧应力的共同作用下容易死亡,死亡后的脂肪细胞具有吸引促炎症巨噬细胞的能力,从而导致白色脂肪组织慢性低度炎症以及脂肪组织纤维化。

2.3 肥胖与脂肪组织纤维化 肥胖诱导的白色脂肪组织扩张驱动细胞外基质的持续产生和沉积,称为细胞外基质重塑。这一过程涉及多种生物学过程,包括脂肪前体细胞增殖、成熟的脂肪细胞肥大、巨噬细胞极化、炎症免疫细胞浸润和脂肪组织纤维化。正常生理条件下,细胞外基质能够与脂肪组织的形态功能相适应,但是在白色脂肪组织发生缺氧和炎症后,则会导致细胞外基质发生病理性扩张,降低白色脂肪组织的灵活性和可塑性,这被认为是多种代谢性疾病的潜在危险因素^[22]。纤维化越来越被视为白色脂肪组织功能障碍的主要标志。通过 Masson 三色和天狼猩红染色检测,饮食诱导的肥胖小鼠白色脂肪组织中现过度的细胞外基质沉积^[23]。转录组标记分析显示,肥胖小鼠腹部脂肪组织中 I 型胶原 α 1、VI 型胶原 α 3、纤维连接蛋白显著上调,在肥胖患者脂肪组织中细胞外基质组分相关的基因表达较非肥胖者显著上调^[24-25]。免疫印记显示,白色脂肪组织中纤维化相关蛋白表达程度与肥胖程度呈正相关,肥胖时脂肪组织纤维化程度增加^[23, 26-27]。免疫组织化学染色显示,与非肥胖者相比,肥胖患者网膜脂肪组织中脂肪细胞间 I 型胶原、VI 型胶原蛋白含量显著增加^[28]。振动控制瞬时弹性成像技术是一种非侵入性测量生物组织硬度的方法,通过该方法测得肥胖患者脂肪组织硬度与免疫组化测得的脂肪组织纤维化程度存在显著正相关^[29]。

综上所述,众多研究从内脏脂肪组织形态学、细胞外基质成分、基因表达、蛋白表达以及脂肪组织硬度等方面证实肥胖时脂肪组织纤维化增加,提示通过控制肥胖对于治疗脂肪组织纤维化的意义重大。

2.4 调节白色脂肪组织纤维化炎症相关的分子机制 在脂肪组织纤维化发生进程中脂肪组织慢性炎症的触发可能来自不同的信号刺激,包括缺氧导致的脂肪细胞死亡、细胞外基质重塑引起的机械传导以及脂肪源性的因子失调^[6]。白色脂肪组织中炎症调节因子,包括白细胞介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 、C 型凝集素及脂联素等炎症因子的分泌和募集能够平衡脂肪组织慢性炎症;同时,脂肪组织慢性炎症的发生过程也受到多种信号通路的调控,从而共同调控脂肪组织纤维化进程,见图 4。



上调基质金属蛋白酶 1 在成纤维细胞中的表达，在皮下脂肪组织纤维化的发展中发挥抗炎和抗纤维化的作用。WANG 等^[36]通过给雄性 BALB/c 小鼠注射博来霉素同时用脂联素干预处理，发现脂联素显著降低了肺组织中 α -平滑肌肌动蛋白和 I 型胶原的表达，降低了肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6、白细胞介素 1 β 和白细胞介素 18 的浓度，并且抑制了 IkB- α (Inhibitor kappa B alpha) 的磷酸化和 p65 的核易位，因此减弱了博来霉素诱导的小鼠肺组织中胶原蛋白积累和炎症。

综上所述，现有的研究为脂联素在脂肪组织纤维化中的作用机制提供了有效的启发，并且可能是肾脏纤维化潜在的预防和治疗靶点。脂联素在脂肪组织纤维化中的作用及机制有必要进行深入研究，为探索脂肪组织纤维化及相关病症的发生提供新的潜在治疗靶点和理论依据，见表 1。

表 1 | 炎症因子对脂肪组织纤维化的影响

作者	发表年份	研究结果及意义
UNAMUNO 等 ^[30]	2021 年	通过阻断内脏脂肪组织中 NLRP3 的表达，白细胞介素 1 β 下调，I 型胶原 α 1、IV 型胶原 α 3、VI 型胶原 α 3 和基质金属蛋白酶 2 的 mRNA 表达抑制，炎症反应减轻，脂肪组织纤维化程度明显减弱
GURUNG 等 ^[27]	2019 年	在代谢综合征患者的调查中发现，皮下脂肪细胞肥大程度与胰岛素抵抗指数、白细胞介素 1 β 、脂肪组织纤维化程度以及血管生成的标志物呈显著正相关。肥大的脂肪细胞与脂肪组织炎症和纤维化密切相关，白细胞介素 1 β 在脂肪组织纤维化的发生机制中发挥着关键作用
王杨等 ^[26]	2019 年	通过小檗碱治疗肥胖模型小鼠，脂肪组织中肿瘤坏死因子 α 降低，纤维化缓解
牛盼迪等 ^[31]	2022 年	通过贞木调脂胶囊治疗肥胖模型小鼠，肿瘤坏死因子 α 和纤维化因子的表达降低，小鼠脂肪组织纤维化得到改善，进而改善糖脂代谢紊乱
MATSUI 等 ^[32]	2014 年	通过给 TACE-Tg 小鼠高脂饮食干预，发现与同样进行高脂饮食的野生型小鼠相比，TACE-Tg 小鼠血清中肿瘤坏死因子 α 含量明显增加，脂肪组织中冠状结构显著增加，在冠状结构周围观察到明显的纤维化。
TANAKA ^[16]	2020 年	通过脂肪细胞和腹膜巨噬细胞共培养后，发现除转化生长因子 β 和基质金属蛋白酶抑制剂 1 外， α -平滑肌肌动蛋白、活化的成纤维细胞和胶原蛋白的表达上调；Mincle 通过 Syk 途径增加巨噬细胞中纤维化基因的表达
TANAKA ^[33]	2014 年	通过高脂膳食干预，Mincle 缺陷小鼠体重没有显著变化，但是葡萄糖代谢得到改善、脂肪组织炎症和纤维化程度显著减弱

2.4.2 脂肪组织慢性炎症信号通路与脂肪组织纤维化

NF- κ B 信号通路：NF- κ B 是一种核转录因子，能够调节炎症和细胞凋亡，在炎症性疾病中发挥重要作用。Toll 样受体、白细胞介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 等多种炎症递质可激活 NF- κ B 信号通路，促进促炎基因的表达以及巨噬细胞向“M1”促炎型转变，因此导致脂肪组织炎症和细胞死亡。通过抑制 NF- κ B 信号可有效抑制细胞发生死亡，抑制脂肪组织炎症和纤维化^[37]。WATANABE 等^[38]用异甘草素干预与脂肪细胞共同培养的巨噬细胞后，发现肿瘤坏死因子 α 诱导的脂肪细胞活化得到有效抑制，并且与 NF- κ B 的抑制蛋白 IkB- α 磷酸化抑制高度相关。前脂肪细胞是一类成纤维细胞，在生长过程中不断吸收脂质，最终成为成熟的脂肪细胞；前脂肪细胞的迁移是白色脂肪组织发育的基础，但是过度的迁移可能会导致脂肪组织异常发育和纤维化相关疾病。LIU 等^[39]研究表明，抗癌药物水飞蓟宾 (Silibinin) 可通过诱导自噬负性调节 NF- κ B 的磷酸化抑制 I 型胶原 α 1 的表达，从而促进小鼠前脂肪细胞的迁移。KEOPHIPHATH 等^[40]发现，前脂肪细胞中 NF- κ B p65 亚基被敲除后其增殖能力降低、纤维连接蛋白表达和细胞外基质网络形成减少，脂肪组织纤维化减轻。表明 NF- κ B 可能是调控前脂肪细胞增殖、炎症和细胞外基质重构的重要分子。

以上研究强调了 NF- κ B 在脂肪组织纤维化进展中起关键作用，未来可深入探讨 NF- κ B 在脂肪组织纤维化及相关疾病中的作用，有望为相关临床疾病的防治提供有益参考，见表 2。

TGF- β /Smad 信号通路：转化生长因子 β 在调节炎症、细胞增殖和维持组织稳态方面发挥关键作用。转化生长因子 β 可以通过多种信号途径促进纤维化的发生，其中 TGF- β /Smad 是促进纤维化发生最经典的途径。转化生长因子 β 通过刺激成纤维细胞的活化和增殖有利于细胞

表 2 | NF- κ B 信号通路在脂肪组织纤维化中的作用

作者	发表年份	研究结果及意义
WATANABE 等 ^[38]	2016 年	通过异甘草素处理与脂肪细胞共同培养的巨噬细胞后，发现肿瘤坏死因子 α 诱导的脂肪细胞活化程度与 NF- κ B 的抑制蛋白 IkB- α 的磷酸化抑制高度相关
LIU 等 ^[39]	2019 年	通过水飞蓟宾处理前脂肪细胞后，可诱导自噬负性调节 NF- κ B 的磷酸化，抑制小鼠 I 型胶原 α 1 的表达和前脂肪细胞 I 型胶原的迁移
KEOPHIPHATH 等 ^[40]	2009 年	通过敲除前脂肪细胞中 NF- κ B p65 亚基后，前脂肪细胞的增殖能力降低、纤维连接蛋白表达和细胞外基质网络形成减少，脂肪组织纤维化减轻

外基质蛋白的沉积并抑制其降解，并且表达水平与纤维化和疾病的严重程度密切相关^[31, 41]。例如，在细胞层面，MEMETIMIN 等^[42]发现转化生长因子 β 1 能够提高小鼠前脂肪 3T3-L1 细胞的细胞外基质蛋白的表达水平，促进纤维化的发展。巨噬细胞特异性血小板反应素 1 在脂肪组织中高度表达，并与脂肪组织炎症和转化生长因子 β 1 呈正相关，巨噬细胞特异性血小板反应素 1 缺失小鼠在长期高脂肪喂养过程中也观察到巨噬细胞衍生的转化生长因子 β 1 信号传导减弱，脂肪组织纤维化缓解。在动物研究层面，牛盼迪等^[31]利用 C57BL/6 肥胖模型小鼠，发现贞木调脂胶囊治疗后 TGF- β 1/Smads 信号通路得到抑制并且减轻了内脏脂肪组织纤维化，糖脂代谢也得到改善。此外，王杨等^[26]发现小檗碱能够降低肥胖小鼠脂肪组织中转化生长因子 β 1 的表达并且减轻肥胖小鼠脂肪组织纤维化。HASEGAWA 等^[43]研究表明，GTF2IRD1 将 PRDM16 和 EHM1T1 招募到其启动子 / 增强子区域来抑制转化生长因子 β 依赖性促纤维化基因的转录，通过 PRDM16 复合物抑制肥胖相关的脂肪组织纤维化可以改善全身葡萄糖稳态。WANG 等^[24]发现血清类黏蛋白缺陷小鼠表现出肥胖表型，脂肪组织中胶原蛋白过度沉积，细胞外基质调节因子如基质金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶 13、基质金属蛋白酶 14 的表达升高。通过外源性血清类黏蛋白刺激能够降低小鼠脂肪组织中转化生长因子 β 1 水平并改善脂肪组织纤维化。在人体实验研究层面，REGGIO 等^[44]通过评估白色脂肪组织中 IV 型胶原和转化生长因子 β 的关系，发现在脂肪组织中 IV 型胶原的表达与转化生长因子 β 基因的表达密切相关，IV 型胶原紊乱可能导致肥胖患者脂肪组织和细胞的病理改变，并且受到转化生长因子 β 的调节。LUO 等^[23]研究发现，抗糖尿病的一线药物二甲双胍通过阻断 TGF- β /Smad3 通路能够改善肥胖患者白色脂肪组织纤维化；WANG 等^[45]得出了类似的结果，发现小檗碱通过抑制 TGF- β /Smad3 通路能够减少炎症巨噬细胞浸润，减轻附睾脂肪组织纤维化。

综上，TGF- β /Smad 信号通路的激活具有促进脂肪组织纤维化的作用，因此限制转化生长因子 β 的活化可能是防止脂肪组织纤维化的机制之一。这些研究为转化生长因子 β 在脂肪组织纤维化进展中的作用提供了参考。值得注意的是，在脂肪组织纤维化的相关研究中，除了与转化生长因子 β 相关的经典通路依赖 Smad 信号发挥作用以外，非 Smad 信号途径也会发挥作用。转化生长因子 β 与受体相互作用可以触发 Ras 同源基因 Rho/ROCK 信号、p38 信号、JNK 信号等非 Smad 信号途径的调控，进而参与炎症和脂肪组织纤维化的发生及发展，见表 3。

MAPK 信号通路：MAPK 信号通路是细胞中一条重要的分子通路，包含三级信号传递过程：MAPK 激酶激酶、MAPK 激酶和 MAPK 组成，这 3 种激酶依次激活，在上游激活蛋白的作用下以三级磷酸化激活的方式依次活化将信号转入细胞核内，共同调节细胞的生长、分化、对于环境的应激适应、炎症反应等多种生理病理过程^[46]。

细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK1/2)、c-Jun N 末端激酶 (JNK) 和 p38 构成经典的 MAPK 通路，参与肥胖诱导的白色脂肪组织炎症和胰岛素抵抗^[46-47]。P38 MAPK 信号通路可以在炎症和细胞凋亡等应激反应中激活，并且在脂肪组织重塑中发挥作用。有研究表示，精氨酸酶 II 通过 p38 MAPK 促进老龄小鼠内脏脂肪组织中白细胞介素 6 的表达和分泌，靶向抑制 P38 MAPK 则有助于减少年龄相关的白色脂肪组织炎症^[48]。GURUNG 等^[27]在患有代谢综合征患者的皮下脂肪细胞中发现，脂肪细胞的肥大程度与白色脂肪组织的胰岛素抵抗、炎症程度和循环单核细胞中 NF- κ B 活性呈显著正相关，用小檗碱治疗后，增加了脂肪细胞 AMPK 的活性，抑制转化生长因子 β 信号通路，改善脂肪组织纤维化。

表3 | TGF- β /Smad 信号通路在脂肪组织纤维化中的作用

作者	发表年份	研究结果及意义
MEMETIMIN 等 ^[42]	2018 年	转化生长因子 $\beta 1$ 能够提高小鼠前脂肪 3T3-L1 细胞的细胞外基质蛋白的表达, 促进附睾脂肪组织纤维化的发展。巨噬细胞特异性血小板反应素 1 缺失小鼠在长期高脂肪喂养过程中巨噬细胞衍生的转化生长因子 $\beta 1$ 信号减弱, 脂肪组织纤维化减弱
牛盼迪等 ^[31]	2022 年	用术调脂胶囊治疗肥胖模型小鼠后, TGF- $\beta 1$ /Smads 信号通路得到抑制, 内脏脂肪组织纤维化减轻, 糖脂代谢改善
王杨等 ^[26]	2019 年	通过小檗碱治疗肥胖昆明小鼠后, 腹股沟脂肪组织中转化生长因子 $\beta 1$ 的表达降低, 脂肪组织纤维化减弱
HASEGAWA 等 ^[43]	2018 年	GTF2IRD1 将 PRDM16 和 EMT1 招募到其启动子区域后, 可抑制转化生长因子 β 依赖性促纤维化基因的转录, 肥胖相关的脂肪组织纤维化得到缓解, 全身葡萄糖稳态改善
WANG 等 ^[24]	2022 年	通过外源性血清类黏蛋白刺激能够降低小鼠脂肪组织中转化生长因子 $\beta 1$ 水平, 改善腹股沟脂肪组织纤维化
REGGIO 等 ^[44]	2016 年	通过评估白色脂肪组织中 IV 型胶原和转化生长因子 β 的关系, 发现在脂肪组织中 IV 型胶原的表达受到转化生长因子 β 的调节, IV 型胶原紊乱可导致肥胖患者脂肪组织和细胞的病理改变
LUO 等 ^[23]	2016 年	通过二甲双胍阻断 TGF- β /Smad3 信号通路后, 发现能改善肥胖患者白色脂肪组织纤维化
WANG 等 ^[45]	2018 年	通过用小檗碱抑制 TGF- β /Smad3 信号通路, 发现能够减少炎症巨噬细胞浸润, 减轻附睾脂肪组织纤维化

JNK 在肥胖和 2 型糖尿病患者的脂肪组织、肝脏中广泛表达。JNK 信号通路在肥胖过程中参与成纤维细胞的凋亡、增殖和胶原蛋白的合成过程, 并且与脂肪组织纤维化密切相关。据报道, 特异性抑制小鼠脂肪组织中 JNK1 和 JNK2 能够抵抗高脂饮食诱导的肥胖及相关的代谢失调, 减少脂肪组织中炎症巨噬细胞浸润^[49]。此外, VAN PELT 等^[50]通过基因芯片和通路分析表明, 与高脂饮食出现率高的肥胖患者相比, 低脂饮食出现率高的肥胖患者 JNK 通路活性更低, 并且脂肪组织纤维化程度也低。WATANABE 等^[38]研究发现, 异甘草素能抑制棕榈酸诱导的“M1”型巨噬细胞活化, 降低 JNK 的表达水平, 改善由于高脂饮食诱导的脂肪组织纤维化。值得注意的是, SUGA 等^[51]发现, 通过抑制 JNK 信号通路可阻止肝细胞生长因子的升高, 诱导损伤脂肪组织的成纤维细胞增加。由此可见, 在 JNK 信号通路中, 并非抑制后就会对于脂肪组织细胞外基质的重塑有利, 反而会增加腹股沟皮下脂肪组织中的成纤维细胞含量, 起到促进脂肪组织纤维化的作用, 提示 JNK 信号通路对于脂肪组织纤维化的作用及机制是复杂的, 有待进一步研究。

3T3-L1 脂肪细胞分化为胰岛素抵抗和肥大的脂肪细胞后用二甲双胍处理, 发现整合素/ERK 通路被抑制, 并且细胞外基质成分如 VI 型胶原、基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 等蛋白和基因的表达出现下调, 从而发挥对胰岛素抵抗和脂肪组织纤维化的保护作用^[52], 提示通过靶向抑制 ERK 能够缓解脂肪组织纤维化的发生, 从而可能限制代谢性疾病的发生和发展。

总之, 以上研究表明了 MAPK 信号通路在白色脂肪组织中发挥直接影响纤维化的作用。因此, 通过靶向抑制 MAPK 有望成为治疗脂肪组织纤维化的新靶点。

3 总结 Conclusions

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 目前, 抗炎途径是缓解肥胖的有效方法, 而如何准确地抑制脂肪组织炎症成为缓解脂肪组织纤维化及脂肪源性疾病的关键步骤。既往学者已经确定了肥胖症伴随着脂肪组织发生炎症, 针对脂肪组织炎症缓解脂肪组织纤维化策略上有不少的研究, 极大地拓宽了人们对于该领域的认识。但由于脂肪组织炎症本身相对复杂多样, 脂肪组织纤维化的诱发因素也较为广泛, 难以对脂肪组织纤维化的相关研究进行全面综述; 此外, 参与脂肪组织纤维化的炎症相关信号缺乏系统的归纳。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 该文从白色脂肪组织整体情况、肥胖时脂肪组织处于慢性炎症状态、肥胖时脂肪组织纤维化增加和慢性炎症诱导脂肪组织纤维化及其分子机制方面, 总结了炎症相关信号调控脂肪组织纤维化的研究进展。

3.3 综述的局限性 文章具有一定的局限性: 第一, 引起脂肪组织纤维化的脂肪源性炎症信号较多, 但相关文献数量较少, 所以未能完成针对各种炎症信号诱导脂肪组织纤维化的相关讨论; 第二, 各种参与脂肪组织纤维化的信号通路之间的联系尚未深入阐述; 第三, 涉及脂肪组织炎症的文献量较大, 所以未能囊括所有相关文献。

3.4 综述的重要意义 该文证实脂肪组织炎症在脂肪组织纤维化中具有重要作用, 为临床治疗肥胖症以及脂肪组织相关代谢性疾病提供理论参考依据, 也为探索其他炎症相关疾病的发病机制和治疗手段提供思路。

3.5 课题专家组对未来的建议 通过建立纤维化动物模型不仅为了探索纤维化的发生机制, 而且还应该包括靶向治疗。未来可以通过探寻更多的炎症因子调控策略用于实现靶向治疗脂肪组织纤维化。在脂肪组织纤维化及相关的代谢性疾病方面不只是为了通过一种特定的途径或分子来挽救疾病, 而可能是需要采用多种抗炎和抗纤维化分子的干预方法。深入探究炎症信号介导的脂肪组织纤维化过程与其他信号通路(如鞘磷脂通路、凋亡相关通路)之间的相互关系, 以及各种炎症信号的相关抑制剂, 有助于为脂肪组织纤维化和相关疾病的发病机制研究提供理论依据。

作者贡献: 王伟庆、周越负责综述构思设计, 王伟庆负责文章写作校对, 王伟庆、周越参与文献收集、分析总结, 周越负责项目指导。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- YING W, FU W, LEE YS, et al. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(2):81-90.
- FUCHS A, SAMOVSKI D, SMITH GI, et al. Associations Among Adipose Tissue Immunology, Inflammation, Exosomes and Insulin Sensitivity in People With Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2021;161(3):968-981.e12.
- SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119.
- MARCELIN G, GAUTIER EL, CLÉMENT K. Adipose Tissue Fibrosis in Obesity: Etiology and Challenges. *Annu Rev Physiol*. 2022;84:135-155.
- SPERRIN M, MARSHALL AD, HIGGINS V, et al. Slowing down of adult body mass index trend increases in England: a latent class analysis of cross-sectional surveys (1992-2010). *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(6):818-824.
- LIU W, LI D, CAO H, et al. Expansion and inflammation of white adipose tissue-focusing on adipocyte progenitors. *Biol Chem*. 2020;402(2):123-132.
- THOMAS D, APOVIAN C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*. 2017;72:120-143.
- LI S, GAO H, HASEGAWA Y, et al. Fight against fibrosis in adipose tissue remodeling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;321(1):E169-E175.
- HEINONEN S, JOKINEN R, RISSANEN A, et al. White adipose tissue mitochondrial metabolism in health and in obesity. *Obes Rev*. 2020;21(2):e12958.
- KITA S, MAEDA N, SHIMOMURA I. Interorgan communication by exosomes, adipose tissue, and adiponectin in metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019;129(10):4041-4049.
- MOTA M, BANINI BA, CAZANAVE SC, et al. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1049-1061.

- [12] MILJKOVIC I, KUIPERS AL, CVEJKUS R, et al. Myosteatosis increases with aging and is associated with incident diabetes in African ancestry men. *Obesity* (Silver Spring). 2016;24(2):476-482.
- [13] KOENEN M, HILL MA, COHEN P, et al. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res*. 2021;128(7):951-968.
- [14] LAWLER HM, UNDERKOFER CM, KERN PA, et al. Adipose Tissue Hypoxia, Inflammation, and Fibrosis in Obese Insulin-Sensitive and Obese Insulin-Resistant Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4): 1422-1428.
- [15] HOTAMISLIGIL GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177-185.
- [16] TANAKA M. Molecular mechanism of obesity-induced adipose tissue inflammation; the role of Mincle in adipose tissue fibrosis and ectopic lipid accumulation. *Endocr J*. 2020;67(2):107-111.
- [17] 陆敏, 袁琳, 胡娜, 等. 双歧杆菌三联活菌对肥胖小鼠慢性低度炎症的影响 [J]. *卫生研究*, 2022,51(5):797-802.
- [18] HAKA AS, BARBOSA-LORENZI VC, LEE HJ, et al. Exocytosis of macrophage lysosomes leads to digestion of apoptotic adipocytes and foam cell formation. *J Lipid Res*. 2016;57(6):980-992.
- [19] 罗维, 艾磊, 王俐颖, 等. 下坡跑调节 TRIB3/AKT 通路和巨噬细胞极化改善肥胖小鼠脂肪组织慢性炎症 [J]. *北京体育大学学报*, 2021,44(10): 110-120.
- [20] WEISBERG SP, MCCANN D, DESAI M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12): 1796-1808.
- [21] SCHERER PE. The Multifaceted Roles of Adipose Tissue-Therapeutic Targets for Diabetes and Beyond: The 2015 Banting Lecture. *Diabetes*. 2016;65(6): 1452-1461.
- [22] HAMMARSTEDT A, GOGG S, HEDJAZIFAR S, et al. Impaired Adipogenesis and Dysfunctional Adipose Tissue in Human Hypertrophic Obesity. *Physiol Rev*. 2018;98(4):1911-1941.
- [23] 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. *Diabetes*. 2016;65(8):2295-2310.
- [24] WANG PY, FENG JY, ZHANG Z, et al. The adipokine orosomucoid alleviates adipose tissue fibrosis via the AMPK pathway. *Acta Pharmacol Sin*. 2022; 43(2):367-375.
- [25] JONES JEC, RABHI N, OROFINO J, et al. The Adipocyte Acquires a Fibroblast-Like Transcriptional Signature in Response to a High Fat Diet. *Sci Rep*. 2020; 10(1):2380.
- [26] 王杨, 孔敏, 宋晓瑜, 等. 小檗碱对肥胖小鼠脂肪组织纤维化及肠道菌群的调节作用研究 [J]. *食品研究与开发*, 2019,40(20):201-206.
- [27] GURUNG P, MOUSSA K, ADAMS-HUET B, et al. Increased mast cell abundance in adipose tissue of metabolic syndrome: relevance to the proinflammatory state and increased adipose tissue fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;316(3):E504-E509.
- [28] SOTÁK M, RAJAN MR, CLARK M, et al. Healthy Subcutaneous and Omental Adipose Tissue Is Associated with High Expression of Extracellular Matrix Components. *Int J Mol Sci*. 2022;23(1):520.
- [29] ABDENNOUR M, REGGIO S, LE NAOUR G, et al. Association of adipose tissue and liver fibrosis with tissue stiffness in morbid obesity: links with diabetes and BMI loss after gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):898-907.
- [30] UNAMUNO X, GÓMEZ-AMBROSI J, RAMÍREZ B, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces adipose tissue inflammation and extracellular matrix remodeling. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(4):1045-1057.
- [31] 牛盼迪, 郑筱碧, 张盛昔, 等. 贞忒调脂胶囊对脂肪组织纤维化小鼠的改善作用 [J]. *中药材*, 2022,45(9):2216-2220.
- [32] MATSUI Y, TOMARU U, MIYOSHI A, et al. Overexpression of TNF- α converting enzyme promotes adipose tissue inflammation and fibrosis induced by high fat diet. *Exp Mol Pathol*. 2014;97(3):354-358.
- [33] TANAKA M, IKEDA K, SUGANAMI T, et al. Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis. *Nat Commun*. 2014;5:4982.
- [34] KHORAMIPOUR K, CHAMARI K, HEKMATIKAR AA, et al. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients*. 2021;13(4):1180.
- [35] LUO L, LI J, WU Y, et al. Adiponectin, but Not TGF- β 1, CTGF, IL-6 or TNF- α , May Be a Potential Anti-Inflammation and Anti-Fibrosis Factor in Keloid. *J Inflamm Res*. 2021;14:907-916.
- [36] WANG X, YANG J, WU L, et al. Adiponectin inhibits the activation of lung fibroblasts and pulmonary fibrosis by regulating the nuclear factor kappa B (NF- κ B) pathway. *Bioengineered*. 2022;13(4):10098-10110.
- [37] RAMOS-TOVAR E, MURIEL P. Molecular Mechanisms That Link Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis in the Liver. *Antioxidants* (Basel). 2020; 9(12):1279.
- [38] WATANABE Y, NAGAI Y, HONDA H, et al. Isoliquiritigenin Attenuates Adipose Tissue Inflammation in vitro and Adipose Tissue Fibrosis through Inhibition of Innate Immune Responses in Mice. *Sci Rep*. 2016;6:23097.
- [39] LIU X, XU Q, LONG X, et al. Silibinin-induced autophagy mediated by PPAR α -sirt1-AMPK pathway participated in the regulation of type I collagen-enhanced migration in murine 3T3-L1 preadipocytes. *Mol Cell Biochem*. 2019;450(1-2):1-23.
- [40] KEOPHIPHATH M, ACHARD V, HENEGAR C, et al. Macrophage-secreted factors promote a profibrotic phenotype in human preadipocytes. *Mol Endocrinol*. 2009;23(1):11-24.
- [41] ONG CH, THAM CL, HARITH HH, et al. TGF- β -induced fibrosis: A review on the underlying mechanism and potential therapeutic strategies. *Eur J Pharmacol*. 2021;911:174510.
- [42] MEMETIMIN H, LI D, TAN K, et al. Myeloid-specific deletion of thrombospondin 1 protects against inflammation and insulin resistance in long-term diet-induced obese male mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;315(6):E1194-E1203.
- [43] HASEGAWA Y, IKEDA K, CHEN Y, et al. Repression of Adipose Tissue Fibrosis through a PRDM16-GTF2IRD1 Complex Improves Systemic Glucose Homeostasis. *Cell Metab*. 2018;27(1):180-194.e6.
- [44] REGGIO S, ROUAULT C, POITOU C, et al. Increased Basement Membrane Components in Adipose Tissue During Obesity: Links With TGF β and Metabolic Phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2578-2587.
- [45] WANG L, YE X, HUA Y, et al. Berberine alleviates adipose tissue fibrosis by inducing AMP-activated kinase signaling in high-fat diet-induced obese mice. *Biomed Pharmacother*. 2018;105:121-129.
- [46] LU HD, LIU ZC, ZHOU LY, et al. Influence of the TLR4-mediated p38MAPK signaling pathway on chronic intermittent hypoxic-induced rat's oxidative stress and inflammatory cytokines in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(1):352-360.
- [47] OZAKI KI, AWAZU M, TAMIYA M, et al. Targeting the ERK signaling pathway as a potential treatment for insulin resistance and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(8):E643-E651.
- [48] HUANG J, LIU C, MING XF, et al. Inhibition of p38mapk Reduces Adipose Tissue Inflammation in Aging Mediated by Arginase-II. *Pharmacology*. 2020;105(9-10):491-504.
- [49] ZHANG X, XU A, CHUNG SK, et al. Selective inactivation of c-Jun NH2-terminal kinase in adipose tissue protects against diet-induced obesity and improves insulin sensitivity in both liver and skeletal muscle in mice. *Diabetes*. 2011;60(2):486-495.
- [50] VAN PELT DW, GUTH LM, WANG AY, et al. Factors regulating subcutaneous adipose tissue storage, fibrosis, and inflammation may underlie low fatty acid mobilization in insulin-sensitive obese adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017;313(4):E429-E439.
- [51] SUGA H, ETO H, SHIGEMURA T, et al. IFATS collection: Fibroblast growth factor-2-induced hepatocyte growth factor secretion by adipose-derived stromal cells inhibits postinjury fibrogenesis through a c-Jun N-terminal kinase-dependent mechanism. *Stem Cells*. 2009;27(1):238-249.
- [52] MALEKPOUR-DEHKORDI Z, TEIMOURIAN S, NOURBAKHSH M, et al. Metformin reduces fibrosis factors in insulin resistant and hypertrophied adipocyte via integrin/ERK, collagen VI, apoptosis, and necrosis reduction. *Life Sci*. 2019;233:116682.

(责任编辑: MZH, ZN, WL, LCH)