

· 综述 ·

脂肪组织衰老与肥胖症关系的研究进展

胡雯婧 朱惠娟 龚凤英

中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院内分泌科, 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 协和转化医学中心, 北京 100730

通信作者: 龚凤英, Email: fygong@sina.com

【摘要】 脂肪组织在生物体内主要发挥调节代谢的作用, 可以通过感知和储存多余的营养物质来维持糖脂代谢和能量平衡, 但年龄的增加和肥胖的发生会削弱脂肪组织对代谢的调节功能。肥胖动物脂肪组织中衰老细胞的发现提示细胞衰老在肥胖的发生发展中起重要作用。脂肪组织包括前脂肪细胞、成熟脂肪细胞、免疫细胞、内皮细胞等多种类型, 其中, 成熟的脂肪细胞最易衰老。脂肪组织衰老表现为脂肪组织新生障碍、分泌衰老相关分泌表型, 进而诱发炎症反应以及全身胰岛素抵抗, 加剧肥胖的发生发展。目前研发的抗衰老药物主要是清除衰老细胞和抑制分泌衰老相关分泌表型, 通过抗脂肪组织衰老改善肥胖及相关代谢异常成为治疗肥胖的途径。反之, 减重亦可以改善脂肪组织的衰老。

【关键词】 脂肪组织; 细胞衰老; 肥胖症; 衰老相关分泌表型; 抗衰老药物

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2022-I2M-2-002); 国家自然科学基金项目 (82270913); 北京市自然科学基金 (7222137); 国家临床重点专科能力提升项目

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220910-09019

Research progress of adipose tissue senescence and obesity Hu Wenjing, Zhu Huijuan, Gong Fengying. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, the Translational Medicine Center of PUMCH, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Gong Fengying, Email: fygong@sina.com

【Abstract】 Adipose tissue plays a major role in regulating metabolism in living organisms by sensing and storing excess nutrients to maintain glucolipid metabolism and energy balance, however, increasing age and the onset of obesity can diminish the metabolic regulation of adipose tissue. The discovery of senescent cells in the adipose tissue of obese animals has suggested that cellular senescence plays an important role in the development of obesity. Adipose tissue contains a variety of cell types including preadipocytes, mature adipocytes, immune cells and endothelial cells, with mature adipocytes being the most susceptible to senescence. Adipose tissue senescence manifests itself in the form of impaired adipose tissue neogenesis and secretion of senescence-associated secretory phenotypes (SASP), which in turn induces inflammatory responses and systemic insulin resistance, exacerbating the onset and development of obesity. Currently, anti-aging drugs are mainly aimed at removing senescent cells and inhibiting the secretion of SASP, and improving obesity and related metabolic abnormalities through anti-adipose tissue senescence is the way to treat obesity. Conversely, weight-loss can also improve the aging of adipose tissue.

【Keywords】 Adipose tissue; Cellular senescence; Obesity; Senescent-associated secretory phenotypes; Anti-senescence drug

Fund program: The Study was Supported by Grants from the CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS) (2022-I2M-2-002); National Natural Science Foundation of China (82270913); Beijing Natural Science Foundation (7222137); National Key Clinical Specialty Capacity Improvement Project

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220910-09019

当下,人口老龄化加速,肥胖发生率上升,因此带来的社会及健康问题愈发引起人们的关注。有研究表明,参与代谢调节的器官或组织中衰老细胞的积累可以导致代谢稳态失衡,进而诱发多种疾病^[1]。脂肪组织是体内最大的分泌器官,具有储存能量、产热供能、调节体温等维持代谢平衡的功能^[2],脂肪组织功能失衡可导致肥胖及其相关代谢性疾病。有文献表明,肥胖是细胞衰老的诱因之一,而脂肪组织中 DNA 损伤的增加可以抑制脂肪组织再生及促进炎症和胰岛素抵抗(IR),进一步导致肥胖的发生发展^[3]。本文将从衰老的概述、肥胖状态下脂肪组织的衰老和相关代谢表型以及抗衰老药物进行综述。

1 生理状态下脂肪组织的衰老变化

衰老是一种高度稳定的细胞周期停滞状态,是细胞受到 DNA 损伤刺激以及端粒缩短时的一种表现。当细胞受到内在刺激如氧化应激、细胞过度增殖等;外在刺激如紫外线照射、 γ -射线辐射等,p53-p21^{CIP1/WAF1} 和 p16^{INK4A/pRb} 通路被激活,细胞周期停滞,进而发生细胞衰老^[4]。衰老细胞通常增大并呈扁平状,出现广泛空泡化,一般有以下共同特征:(1)细胞周期停滞。(2)细胞代谢活性增加。(3) β -半乳糖苷酶活性增加。(4)产生一系列细胞因子,统称为衰老相关分泌表型(SASP)。

随着衰老的发生发展,脂肪组织出现重新分布、脂肪祖细胞和干细胞功能减退,以及脂肪细胞本身的衰老^[5]。随着年龄增长,皮下脂肪减少,内脏脂肪增加,棕色脂肪和米色脂肪组织减少、功能下降^[5];此外,脂肪祖细胞和干细胞的增殖和分化能力以及对脂质的吸收和脂质生成能力下降^[5];脂肪细胞在衰老过程中出现自身功能障碍,并分泌 SASP 影响周围细胞的功能。有研究报道,SASP 可以激发炎症反应,抑制前脂肪细胞分化,驱动免疫细胞浸润等^[6]。

2 肥胖状态下脂肪组织的衰老变化

Lee 等^[7]的研究表明,在高脂饮食诱导的肥胖

(DIO)小鼠中,白色脂肪组织(WAT)比肝脏、肾等更易衰老,提示脂肪组织的衰老可能是肥胖及其相关疾病的发病机制之一。肥胖小鼠和人类的脂肪组织中均发现了衰老细胞的累积^[8],脂肪组织中成熟的脂肪细胞、前脂肪细胞、免疫细胞、内皮细胞等都可以发生细胞衰老(表 1)。

2.1 前脂肪细胞衰老 前脂肪细胞是一类具有增殖和向脂肪细胞分化能力的细胞。一方面,肥胖患者衰老的前脂肪细胞的增殖和分化能力均下降^[9];另一方面,衰老的前脂肪细胞可以分泌 SASP 加重局部脂肪组织的炎症,诱导巨噬细胞浸润^[9]。通过 SASP,衰老的前脂肪细胞进一步损害周围前脂肪细胞的成脂能力,并诱导衰老^[3]。研究表明,激活素 A 是衰老前脂肪细胞分泌的 SASP 组分之一,并与高度表达 p16^{INK4a} 的衰老细胞相关,若清除肥胖小鼠脂肪组织中 p16 阳性的衰老细胞,激活素 A 分泌增加的现象被逆转,促进脂肪分化的因子表达上调,皮下脂肪组织扩张,胰岛素敏感性得到改善,成脂能力得到恢复^[3]。

2.2 成熟脂肪细胞衰老 与前脂肪细胞相比,成熟的脂肪细胞更易发生细胞衰老^[10]。Vergoni 等^[11]以 DIO 小鼠为研究对象,在高脂饮食(HFD)喂养后两周,小鼠附睾 WAT 和成熟脂肪细胞可以检测到高水平的活性氧及氧化 DNA 损伤标记物,脂肪细胞中 p53 和 p21 表达上调。由衰老的前脂肪细胞分化出来的成熟脂肪细胞具有更高的 p53 表达水平,若是将成熟脂肪细胞中的 p53 特异性消融,可以观察到衰老小鼠的胰岛素敏感性和脂肪组织炎症均得到改善,并且衰老的皮下 WAT 的棕色化能力得到恢复,能量消耗增加^[12]。有研究证实,SASP 成分之一双微体同源基因 2 的减少是 p53 诱导的脂肪细胞衰老的一个重要驱动因素^[13]。

2.3 免疫细胞衰老 有文献报道,衰老的巨噬细胞可以在老年小鼠的脂肪组织中检测到,Camell 等^[14]发现老年小鼠的脂肪组织中炎症小体途径被激活,

表 1 脂肪组织中不同细胞衰老在肥胖中的作用及机制

细胞类型	作用	机制
前脂肪细胞	损害脂肪组织再生,储脂能力下降	细胞增殖和分化能力下降;分泌 SASP 加重局部脂肪组织的炎症
成熟脂肪细胞	胰岛素抵抗及炎性状态加重,脂解能力受损	细胞功能障碍
免疫细胞	减弱脂肪细胞中的脂解作用,增加内脏 WAT 的炎症和胰岛素抵抗	促进某些细胞因子的表达,如单胺氧化酶 A、骨桥蛋白
内皮细胞	分泌不同的细胞分子来调节脂肪组织的微环境	脂肪酸运输相关基因表达减少,脂肪组织储脂能力下降

注:SASP:衰老相关分泌表型;WAT:白色脂肪组织

衰老相关基因在脂肪组织巨噬细胞中上调。儿茶酚胺可以促进脂肪分解,但是脂肪组织中衰老的巨噬细胞能上调控制儿茶酚胺降解的基因表达,进而降低去甲肾上腺素的生物利用度,脂肪细胞的脂解作用减弱^[14]。此外,研究表明,CD8⁺CD57⁺T 细胞在 2 型糖尿病患者的内脏脂肪组织中浸润增加,衰老的 CD8⁺CD57⁺T 细胞的数量与高血糖表现呈正相关;衰老的 CD153⁺PD-1⁺CD44^{hi}CD4⁺T 细胞通过产生骨桥蛋白增加内脏 WAT 的炎症和 IR^[15]。

3 脂肪组织衰老的代谢结局

3.1 脂肪组织再生障碍导致肥胖症发生发展 当脂肪组织衰老时,衰老的前脂肪细胞不断累积,自身增殖分化能力下降,阻碍脂肪组织更新^[16],并可以触发相邻健康细胞的功能失调^[17]。有研究证实,用抗衰老药物 L-肉碱给大鼠灌胃,可以显著抑制脂肪组织中 SASP 因子的表达^[18]。非受体酪氨酸激酶 JAK/信号转导子和转录激活子途径可以调节多种细胞因子的产生。研究报道,JAK 失活可以抑制 SASP 分泌,促进脂肪新生,并防止衰老前脂肪细胞诱导的脂肪组织功能障碍^[10]。当脂肪组织再生障碍时,老化的脂肪组织储脂能力下降,影响营养和能量稳态,导致肥胖及各类代谢性疾病的发生。

3.2 炎症和 IR 加重肥胖症及其相关代谢异常 脂肪组织中的巨噬细胞可以通过分泌 SASP 因子促进炎症反应^[5]。而肥胖目前被认为是一种慢性炎症状态,脂肪组织分泌的 SASP 加重了炎症反应,进而加速了肥胖及其相关代谢异常的发生发展。

研究表明,衰老脂肪组织中的炎症反应可以进一步导致 IR^[7,19]。IR 可以导致胰岛素将葡萄糖转换成脂肪,抑制脂肪分解,促进脂肪合成,同样加重肥胖及其相关代谢异常的发生和发展^[20]。在 HFD 喂养的老年小鼠中可以检测到衰老 T 细胞数目增加,高度表达促炎细胞因子和细胞毒性分子,损害肝脏的胰岛素敏感性,导致脂肪组织炎症及小鼠 IR 加重^[21]。Lee 等^[7]的研究表明,固醇调节元件结合蛋白 1c(SREBP1c)可以通过 DNA 修复酶调节肥胖小鼠脂肪组织的衰老及相关代谢障碍,HFD 喂养的 SREBP1c 敲除(SREBP1c-KO)小鼠中脂肪组织的炎症反应增强,IR 增加;在 3 d 内给 SREBP1c-KO 小鼠腹腔注射两次氯磷酸脂质体,清除巨噬细胞,可以观察到脂肪组织的炎症基因 mRNA 表达水平降低,IR 得到改善。给予 HFD 喂养的 SREBP1c-KO 小鼠每两周连续 5 d 口服达沙替尼-a 和槲皮素酪氨

酸激酶抑制剂(DQ),其 WAT 中的炎症状态和 IR 均得到改善^[7]。这些数据表明,衰老脂肪细胞的积累可能是 WAT 炎症和全身 IR 的关键介质。

4 治疗靶点

由上文可知,衰老细胞主要通过抑制脂肪组织的新生和分泌 SASP 等因子促进炎症及全身 IR 的发生,进而导致脂肪组织功能障碍。因此,目前针对衰老的治疗主要包括清除衰老细胞和抑制 SASP 分泌。

4.1 清除衰老细胞 研究表明,去除脂肪组织中 p16^{INK4a} 阳性的衰老细胞可以改善与衰老相关的代谢障碍^[10]。DQ 可以靶向抑制促生存因子的表达,进而有效清除衰老细胞^[22]。给予 HFD 喂养的小鼠 DQ 灌胃,其脂肪组织中衰老的前脂肪细胞数量减少,胰岛素敏感性得到改善,并减少了 M1 巨噬细胞浸润及其相关的脂肪组织炎症^[3]。类似的结果在人体脂肪组织中也得到验证,将从患有糖尿病和肥胖的手术患者中分离出的腹部皮下脂肪组织碎片置于器官培养皿中,并将其暴露于 DQ 中,结果显示 DQ 在 2 d 内促进脂肪组织中衰老细胞的凋亡^[22]。

4.2 抑制 SASP 分泌 有研究显示,用 p53 抑制剂 L-肉碱给大鼠灌胃后,JNK/p53 途径被抑制,T 细胞浸润和炎症状态得到改善^[18]。核苷逆转录酶抑制剂拉米夫定通过抑制长间隔元件-1,降低了脂肪组织中的 SASP,减少了 WAT 中的巨噬细胞浸润,并恢复了棕色脂肪组织中解耦联蛋白 1 的表达^[23]。

4.3 其他方式 众所周知,运动可以有效改善肥胖相关的代谢性疾病。有研究表明,运动的有益效应可以通过抗衰老实现^[10]。运动可以缓解脂肪组织的细胞衰老,而且对肝脏、骨骼肌和血管系统等不同器官也具有更广泛的影响。运动的抗衰老作用可能是通过 AMP 活化蛋白激酶通路和(或)减少促炎因子表达介导的^[10]。此外,二甲双胍可以靶向脂肪细胞周期程序,影响脂肪细胞衰老和肥胖相关的脂肪组织炎症^[24];利拉鲁肽治疗减轻了脂肪组织重量和衰老状态,并改善了血管生成^[25]。

5 总结与展望

能量过剩可以诱导脂肪组织中前脂肪细胞、成熟脂肪细胞、免疫细胞、内皮细胞等的细胞衰老,导致脂肪组织的新生障碍以及分泌 SASP。衰老细胞的积累对脂肪组织功能和全身代谢产生有害影响。针对脂肪组织的衰老开发药物,如去除衰老细胞的 DQ 或抑制 SASP 分泌的拉米夫定均有可能改善脂

肪组织功能,包括增强脂肪新生和胰岛素敏感性,减少炎症和免疫细胞浸润。提示,抗衰老药物有望成为肥胖治疗的潜在靶点。但是,目前关于衰老药物的研发大多停留在细胞和动物水平,人群相关的临床试验项目较少,药物剂量和作用机制尚需进一步的深入研究,未来需要更多的针对脂肪组织衰老的减肥药物研发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Englund D A, Zhang X, Aversa Z, et al. Skeletal muscle aging, cellular senescence, and senotherapeutics: current knowledge and future directions [J]. *Mech Ageing Dev*, 2021, 200: 111595. DOI: 10.1016/j.mad.2021.111595.
- [2] Cypess AM. Reassessing human adipose tissue [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(8): 768-779. DOI: 10.1056/NEJMr2032804.
- [3] Palmer AK, Xu M, Zhu Y, et al. Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(3): e12950. DOI: 10.1111/accel.12950.
- [4] Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 75-95. DOI: 10.1038/s41580-020-00314-w.
- [5] Ou MY, Zhang H, Tan PC, et al. Adipose tissue aging: mechanisms and therapeutic implications [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 300. DOI: 10.1038/s41419-022-04752-6.
- [6] Stout MB, Justice JN, Nicklas BJ, et al. Physiological aging: links among adipose tissue dysfunction, diabetes, and frailty [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2017, 32(1): 9-19. DOI: 10.1152/physiol.00012.2016.
- [7] Lee G, Kim YY, Jang H, et al. SREBP1c-PARP1 axis tunes anti-senescence activity of adipocytes and ameliorates metabolic imbalance in obesity [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(5): 702-718. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.03.010.
- [8] Frasca D, Blomberg BB. Adipose tissue, immune aging, and cellular senescence [J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(5): 573-587. DOI: 10.1007/s00281-020-00812-1.
- [9] Smith U, Li Q, Ryden M, et al. Cellular senescence and its role in white adipose tissue [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2021, 45(5): 934-943. DOI: 10.1038/s41366-021-00757-x.
- [10] Liu Z, Wu KKL, Jiang X, et al. The role of adipose tissue senescence in obesity- and ageing-related metabolic disorders [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(2): 315-330. DOI: 10.1042/CS20190966.
- [11] Vergoni B, Cornejo PJ, Gilleron J, et al. DNA damage and the activation of the p53 pathway mediate alterations in metabolic and secretory functions of adipocytes [J]. *Diabetes*, 2016, 65(10): 3062-3074. DOI: 10.2337/db16-0014.
- [12] Fu W, Liu Y, Sun C, et al. Transient p53 inhibition sensitizes aged white adipose tissue for beige adipocyte recruitment by blocking mitophagy [J]. *FASEB J*, 2019, 33(1): 844-856. DOI: 10.1096/fj.201800577R.
- [13] Liu Z, Jin L, Yang JK, et al. The dysfunctional MDM2-p53 axis in adipocytes contributes to aging-related metabolic complications by induction of lipodystrophy [J]. *Diabetes*, 2018, 67(11): 2397-2409. DOI: 10.2337/db18-0684.
- [14] Camell CD, Sander J, Spadaro O, et al. Inflammasome-driven catecholamine catabolism in macrophages blunts lipolysis during ageing [J]. *Nature*, 2017, 550(7674): 119-123. DOI: 10.1038/nature24022.
- [15] Lee YH, Kim SR, Han DH, et al. Senescent T cells predict the development of hyperglycemia in humans [J]. *Diabetes*, 2019, 68(1): 156-162. DOI: 10.2337/db17-1218.
- [16] Gustafson B, Nerstedt A, Smith U. Reduced subcutaneous adipogenesis in human hypertrophic obesity is linked to senescent precursor cells [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2757. DOI: 10.1038/s41467-019-10688-x.
- [17] da Silva PFL, Ogrodnik M, Kucheryavenko O, et al. The bystander effect contributes to the accumulation of senescent cells in vivo [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(1): e12848. DOI: 10.1111/accel.12848.
- [18] Yang LW, Song M, Li YL, et al. L-Carnitine inhibits the senescence-associated secretory phenotype of aging adipose tissue by JNK/p53 pathway [J]. *Biogerontology*, 2019, 20(2): 203-211. DOI: 10.1007/s10522-018-9787-z.
- [19] Ehrhardt N, Cui J, Dagdeviren S, et al. Adiposity-independent effects of aging on insulin sensitivity and clearance in mice and humans [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2019, 27(3): 434-443. DOI: 10.1002/oby.22418.
- [20] Wang M, Tan Y, Shi Y, et al. Diabetes and sarcopenic obesity: pathogenesis, diagnosis, and treatments [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 568. DOI: 10.3389/fendo.2020.00568.
- [21] Yi HS, Kim SY, Kim JT, et al. T-cell senescence contributes to abnormal glucose homeostasis in humans and mice [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 249. DOI: 10.1038/s41419-019-1494-4.
- [22] Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age [J]. *Nat Med*, 2018, 24(8): 1246-1256. DOI: 10.1038/s41591-018-0092-9.
- [23] De Cecco M, Ito T, Petrashen AP, et al. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation [J]. *Nature*, 2019, 566(7742): 73-78. DOI: 10.1038/s41586-018-0784-9.
- [24] Li Q, Hagberg CE, Silva Cascales H, et al. Obesity and hyperinsulinemia drive adipocytes to activate a cell cycle program and senesce [J]. *Nat Med*, 2021, 27(11): 1941-1953. DOI: 10.1038/s41591-021-01501-8.
- [25] Zhang R, Yao K, Chen S, et al. Liraglutide promotes angiogenesis in adipose tissue via suppression of adipocyte-derived IL-6 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 651: 8-19. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.02.007.

(收稿日期: 2022-09-10)