

本文引用: 陈缘静, 陈弋, 刘霞, 等. 脂肪组织纤维化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(5): 432-440. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.05.010.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-05-0432-09

脂肪组织纤维化的研究进展

陈缘静, 陈弋, 刘霞, 孙旻

(海军军医大学药理学系临床药理学教研室, 上海市 200433)

[摘要] 脂肪组织纤维化是指脂肪组织的细胞外基质发生不当重塑并造成异常沉积。脂肪组织纤维化作为脂肪组织功能障碍的重要标志, 与肥胖、胰岛素抵抗等代谢功能障碍密切相关。而逆转脂肪组织纤维化, 有助于恢复脂肪组织功能、改善胰岛素抵抗, 进而改善肥胖等患者代谢异常情况。文章总结了脂肪组织纤维化病理机制的最新研究进展以及逆转脂肪组织纤维化的潜在药物靶点, 以期深入了解这一病理过程, 研发治疗药物提供方向。

[关键词] 脂肪组织纤维化; 缺氧; 脂肪祖细胞; 药物靶点

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

The research progress of adipose tissue fibrosis

CHEN Yuanjing, CHEN Yi, LIU Xia, SUN Yang

(Department of Clinical Pharmacology, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] Adipose tissue fibrosis is caused by improper remodeling of the extracellular matrix, which leads to abnormal deposition in adipose tissue. As the hallmark of adipose tissue dysfunction, adipose tissue fibrosis has a close relationship with metabolic dysfunction such as obesity and insulin resistance. Therefore, reversing adipose tissue fibrosis can restore the function of adipose tissue, enhance the sensibility of insulin and then improve patients' metabolic abnormalities such as obesity. This review summarizes the latest research progress in the pathological mechanism of adipose tissue fibrosis and the potential drug targets for reversing adipose tissue fibrosis, in order to provide a greater insight into this pathological process and provide the direction of drug development.

[KEY WORDS] adipose tissue fibrosis; hypoxia; adipocyte progenitors; drug target

脂肪组织纤维化,是指细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在脂肪组织中异常沉积的现象,主要表现为胶原发生交联、肌成纤维细胞激活等,是脂肪组织功能异常的重要标志^[1-2]。脂肪组织(adipose tissue, AT)中的纤维化对代谢调节过程具有重要影响,但目前有关研究及药物研发仍相对较少^[2]。肥胖、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、放射性治疗辐射影响等都是脂肪组织纤维化的诱发因素,而肥胖是最主要的诱因^[3-4]。肥胖后脂肪组织功能异常是肥胖诱发其他代谢性疾病的主要原因,对于心血管稳态失衡也会产生重要影响^[5]。

改善脂肪组织纤维化有利于脂肪组织正常生

长,改善肥胖患者的代谢^[6]。研究显示,脂肪组织纤维化水平可作为减重及代谢手术判断预后的一个重要指标^[7];降低脂肪组织纤维化水平可以改善全身葡萄糖稳态^[8]。故阐明脂肪组织纤维化机制,研发逆转脂肪组织纤维化的方法及药物,在修复脂肪组织功能,继而治疗肥胖、胰岛素抵抗及相关疾病中尤为重要。

1 脂肪组织纤维化发生的病理机制

生理情况下,为适应脂肪组织生长,ECM发生降解并通过成纤维细胞分泌的各类ECM成分(如胶原蛋白、基质金属蛋白酶等)形成新支撑骨架以

[收稿日期] 2022-08-19

[修回日期] 2023-01-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82073907);上海市“科技创新行动计划”(20ZR1470100和20S11902700)

[作者简介] 陈缘静,硕士研究生,研究方向为药理学,E-mail:1040445984@qq.com。通信作者孙旻,副教授,硕士研究生导师,研究方向为药理学,E-mail:DawnySun@126.com。

维持脂肪组织基本形态^[9]。肥胖时,迅速扩张的脂肪组织中 ECM 更容易重塑并导致纤维化,表现出结构刚性增强的特征,限制脂肪组织正常生长并发生炎症^[2,10]。同时,脂肪组织扩张过程通常伴随持续缺氧状态,不仅进一步加重纤维化,而且诱发炎症;炎症反应的加重,反过来使缺氧和纤维化进一步恶化^[9,11]。此外,脂肪祖细胞是脂肪组织扩张的基础,并与巨噬细胞关系密切,其异常分化同样是纤维化发生的重要原因^[12]。这些因素间相互作用,共同影响脂肪组织纤维化,进而导致脂肪组织功能障碍(图 1)。

一方面,脂肪组织功能异常会诱发脂肪组织胰岛素抵抗^[1],进而影响全身胰岛素敏感性,这是导致其他代谢性疾病的主要原因;并且脂肪组织功能异常会改变入血的脂肪因子分泌,进而导致心血管稳态失衡^[5]。另一方面,脂肪组织纤维化限制脂肪组织扩张,并使脂肪发生异位(如肝脏、胰腺、心外膜及血管周围等)沉积,过度的脂肪异位沉积还会促进胰岛素抵抗和炎症,从而导致脂肪组织功能障碍^[2]。其中,肝脏中的脂肪异位沉积与非酒精性脂肪肝具有密切关系;心外膜及血管周围脂肪异位沉积是促进动脉粥样硬化的重要因素^[13-14]。

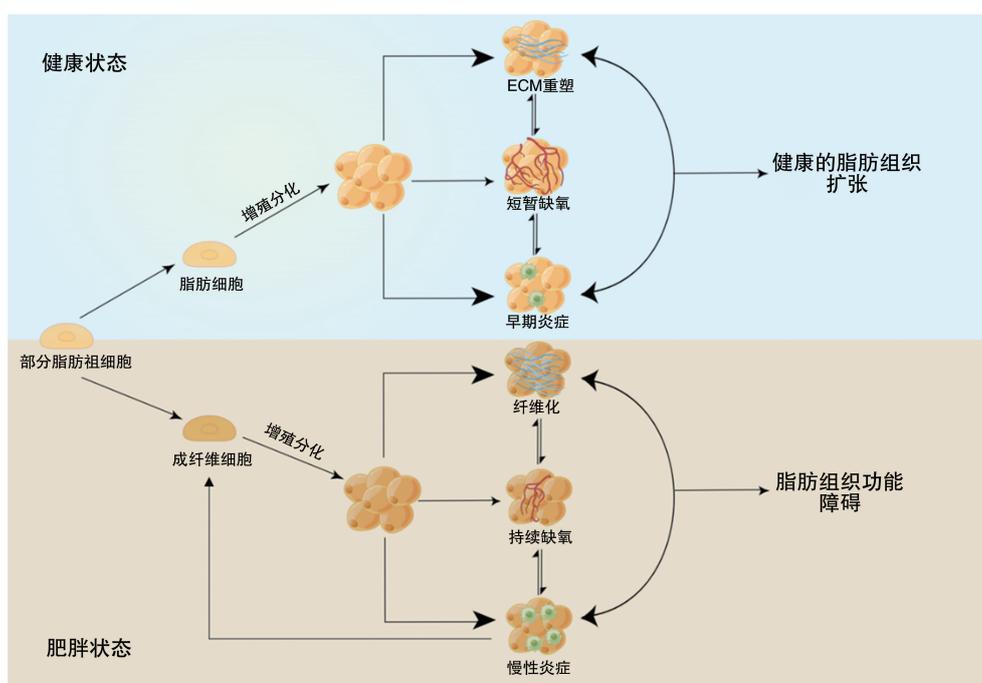


图 1. ECM、缺氧、炎症及脂肪祖细胞与脂肪组织纤维化间的相互关系(本图由 Figdraw 绘制)

Figure 1. Relationships between ECM, hypoxia, inflammation, adipocyte progenitors and adipose tissue fibrosis (by figdraw)

1.1 ECM 重塑不当

ECM 是由结构蛋白、黏附蛋白以及蛋白聚糖组成的复杂网络结构^[1],作为控制脂肪组织分化、迁移、修复和发育的支架,其重塑是必须的。一方面,ECM 重塑是脂肪细胞分化成熟的必要条件并为脂肪组织扩张提供足够空间;另一方面,ECM 中的胶原蛋白、基质金属蛋白酶对脂肪组织中的缺氧状态也具有一定缓解保护作用^[15]。ECM 的主要成分是胶原蛋白(collagen, COL)、纤连蛋白和少量层粘连蛋白,此外,还包括基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)、赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、

透明质酸(hyaluronic acid, HA)等^[2]。这些成分共同作用保证 ECM 的健康重塑并促进新生血管的形成,从而维持脂肪组织外周基质的灵活性,保证脂肪组织正常扩张^[1]。

1.1.1 胶原蛋白 胶原蛋白是 ECM 主要的结构蛋白,并具有多种亚型。IV 型胶原蛋白是构成脂肪细胞基底膜的主要成分,能够防止血管老化并促进血管新生以缓解脂肪组织缺氧状态,是维持脂肪组织完整的必要物质基础^[2,6,15]; I 型胶原蛋白在脂肪组织 ECM 中含量最多,构成维持组织结构和功能的主要框架^[2]; V 型胶原蛋白与脂肪组织炎症反应相关,并抑制脂肪组织内血管生成^[7]。研究表明,在高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导下,肥胖小鼠脂肪

组织中的 I、III、V、VI 型胶原蛋白成分均增加^[7]。胶原蛋白的过度累积是诱发脂肪组织纤维化、胰岛素抵抗的重要原因,其中最重要的是 VI 型胶原蛋白。

VI 型胶原蛋白在脂肪组织中高表达并维持 ECM 稳定性,根据不同的亚单位可分为 COL6 α 1、COL6 α 2、COL6 α 3^[16]。通过研究瘦素缺乏的先天肥胖小鼠 ob/ob 发现,在该品系小鼠上进一步敲除 VI 型胶原蛋白,得到的 COL6-KO 的 ob/ob 小鼠的 ECM 结构更为松散,无法约束脂肪细胞,导致细胞进一步增大。此外,该小鼠的脂肪组织脂质清除率增加、胰岛素敏感性增强、脂肪细胞炎症反应降低^[10]。COL6 α 3 的 C 端球状结构域(C5)可被蛋白酶水解切割生成内生长因子,该物质可以主动驱动纤维化、炎症和胰岛素抵抗^[16]。此外,COL6 α 1 缺陷型

肥胖小鼠的脂肪细胞体积也会增大,ECM 中 VI 型胶原纤维完全消失,即 COL6 α 1 失效会影响 VI 型胶原蛋白其余亚单位的正常分泌,降低脂肪组织纤维化程度。

1.1.2 ECM 调节因子 MMP 是一个钙依赖性和含锌内肽酶家族,通过降解 ECM 中特定成分(如胶原蛋白、纤连蛋白等),从而使原有 ECM 降解,促进新的 ECM 成分生成^[17]。TIMP 则作为 MMP 的一种内源性抑制剂,两者之间的动态平衡会影响 ECM 重塑结果^[2]。

基质金属蛋白酶根据不同作用底物、顺序相似性和结构组织可细分为胶原酶、明胶酶和基质溶解素等(表 1)^[17-19]。

表 1. MMP 分类及其在脂肪组织纤维化中的作用
Table 1. Classification and function of MMP in adipose tissue fibrosis

类型	作用底物	MMP	在脂肪组织中的作用
胶原酶	胶原蛋白,包括 I、II、III 型胶原蛋白等	MMP-1 MMP-8 MMP-13 MMP-18	可能参与 I 型胶原蛋白的降解 尚未见报道 尚未见报道 尚未见报道
明胶酶	明胶、IV 型胶原蛋白等	MMP-2 MMP-9	肥胖时,表达水平 \uparrow ;促进前脂肪细胞成熟分化 肥胖时,表达水平 \downarrow ;促进 AT 周围血管生成
基质溶解素	纤连蛋白、层粘连蛋白、明胶、胶原纤维和蛋白聚糖	MMP-3 MMP-10	肥胖时,表达水平 \uparrow ;抑制脂肪生成 尚未见报道
基质溶解因子	纤连蛋白、明胶和人纤溶酶原	MMP-7 MMP-26	肥胖时,表达水平 \downarrow 尚未见报道
膜型 MMP(MT-MMP)	I、II、III 型胶原蛋白和前 MMP	MMP-15 MMP-16 MMP-24 MMP-17 MMP-25 MMP-14	尚未见报道 肥胖时,表达水平 \downarrow 肥胖时,表达水平 \downarrow 尚未见报道 尚未见报道 肥胖时,表达水平 \uparrow ;在脂肪组织纤维化中发挥双重作用
其他 MMP	组织特异性表达	MMP-19 MMP-20 MMP-21 MMP-23 MMP-28 MMP-12	肥胖时,表达水平 \uparrow 尚未见报道 尚未见报道 尚未见报道 尚未见报道 肥胖时,表达水平 \uparrow ;可能与抑制脂肪形成相关;巨噬细胞特异性 MMP

目前,MMP 在肥胖状态下的基因表达变化尚无一致结论,不同模型下结果存在一定差异,但 MMP-14(MT-MMP1)对于脂肪组织纤维化的形成具有重要作用。研究表明,MMP-14 的作用底物为 COL6 α 3,在不同阶段的肥胖小鼠脂肪组织中诱导 MMP-14 过表达会发挥双重作用^[20]。肥胖初期,

MMP-14 过表达有利于降低循环甘油三酯水平、增强葡萄糖耐量并降低纤维化及炎症程度;而肥胖后期,过表达 MMP-14 则会使小鼠脂肪组织增大、局部纤维化和炎症反应加剧,同时能量消耗受损、葡萄糖和脂质代谢异常^[20]。此外,过表达 MMP-3 会抑制 3T3-L1 前脂肪细胞成熟分化,这可能与过量

MMP-3 会降解脂肪细胞周围基质中的层粘连蛋白和 IV 型胶原蛋白,从而抑制脂肪生成相关^[21]。

TIMP 则通过抑制 MMP 发挥 ECM 调节作用,该家族主要包括 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 和 TIMP-4。TIMP-1 是广谱的 MMP 抑制剂并常作为脂肪组织纤维化的检测指标之一,TIMP-1 基因的缺失会导致肥胖,但具体作用机制仍不明确^[6]。TIMP-3 在脂肪形成过程中下调并受炎症信号影响,参与调节 I 型胶原蛋白的降解^[22]。由此推测上调 TIMP-3 或可减轻胶原堆积从而降低纤维化程度。一项研究以 TIMP-4 敲除鼠为研究对象,证明 HFD 条件下,TIMP-4 的缺乏会降低小鼠体内脂肪堆积程度、减轻白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 肥大并抑制炎症反应,从而减少纤维化程度^[23]。

1.1.3 其他成分 脂肪组织 ECM 中其他成分也对脂肪组织纤维化产生影响。LOX 是一种参与胶原交联和调控 ECM 刚性程度的酶,与纤维化的形成直接相关,肥胖导致的炎症及缺氧是 LOX 表达增加的潜在机制,可能与其是缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的转录靶标相关^[24]。OPN 缺失则会减少 ECM 重塑、降低炎症和纤维化程度^[2]。HA 则可以参与转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 依赖的成纤维细胞增殖以促进脂肪组织纤维化^[9]。

1.2 缺氧

脂肪组织是一种高度动态的器官,可根据体内的能量平衡扩大或缩小^[25]。正常情况下,脂肪组织会促使多余的营养成分发生酯化反应生成甘油三酯,并储存在 WAT 的脂滴中,同时,ECM 重塑并诱导新生血管形成以容纳逐渐扩大的脂滴。肥胖时,脂肪组织为应对更多营养成分会发生更大规模扩张,当相应血管系统生成速度小于扩张速率时就会形成持续的缺氧状态 (图 2),多项研究已证实缺氧与纤维化的关系。

1.2.1 HIF-1 α 的激活 在缺氧状态下发挥主要作用的是缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)。HIF-1 在肿瘤中主要发挥促血管生成作用,以缓解细胞急剧扩增所造成的缺氧状态。对于同样因迅速扩张而造成缺氧的脂肪组织,HIF-1 则不能促进血管生成,这一差异可能与 HIF-1 不能诱导下游靶标 (如血管内皮生长因子 A) 表达,从而导致血管生成密度不足相关^[26]。缺氧条件下,HIF-1 表达增加还会诱导促纤维转录程序启动,上调包括 I、III、IV 型胶原蛋白及 TIMP、LOX 在内的一系列

ECM 成分表达,从而发生纤维化^[27]。此外,HIF 还会影响炎症反应。HIF-1 α 通过上调炎症相关基因诱导炎症发生,故 HIF-1 α 敲除小鼠具有更好的抗炎和抗纤维化能力,表现为巨噬细胞浸润减少和炎症细胞因子表达减少^[27]。

HIF 含有一个氧高度调节的活性 α 亚单位和一个 β 亚单位并具有多种亚型,其中 HIF-1 和 HIF-2 两种亚型主要参与细胞适应性缺氧过程。在正常组织的氧合作用下两者的 α 亚单位会被氧敏感的脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylase enzymes, PHD) 羟化,并发生泛素化和蛋白酶体降解。而当氧分压降低时,PHD 受到抑制并使 HIF 的 α 亚单位发生积累 (图 2),HIF-1 α 和 HIF-2 α 在脂肪组织中呈现出相反作用。HIF-1 α 激活后主要发挥促血管生成作用,并促进纤维化和炎症反应^[26];而 HIF-2 α 被证明可以减轻 HFD 所导致的炎症^[9]。通过研究二甲双胍和白藜芦醇对缺氧和纤维化的作用发现,二甲双胍可以减少 3T3-L1 细胞中 ATP 产生并防止脂肪组织缺氧以抑制 HIF-1 α 的活化,而白藜芦醇则通过调节 AMPK/SIRT1 通路促进蛋白酶体降解以减少 HIF-1 α 的积累。尽管两者作用机制不同,但均减少了脂肪组织中由 HIF-1 α 活化诱导产生的纤维化和炎症反应^[28]。

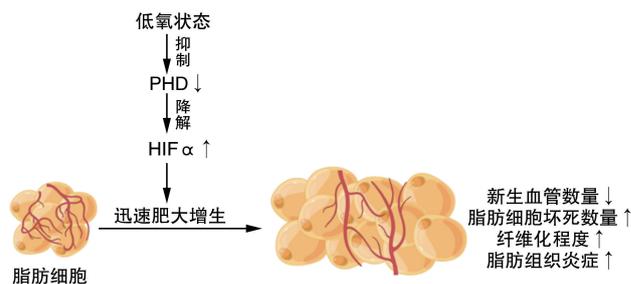


图 2. 缺氧对于脂肪组织纤维化的影响 (本图由 Figdraw 绘制)

Figure 2. Effects of hypoxia on adipose tissue fibrosis (by figdraw)

1.2.2 对血管生成的影响 血管系统不仅提供脂肪组织正常生长所必需的各类激素、营养物质、生长因子等,同时承担着清除代谢废物、控制脂肪组织微环境变化 (如缺氧、酸中毒) 等作用^[29]。

脂肪组织扩张过程中会分泌和产生各种血管生成因子,包括血管生成素 1 (angiopoietin-1, ANG-1)、血管生成素 2 (angiopoietin-2, ANG-2) 以及血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 等,促使 WAT 中预先存在的血管发育

成新血管,而血管密度降低或生成不足是影响脂肪组织纤维化的一个重要因素^[25,29]。研究证实,过表达 ANG-2 基因可促进血管生成并增强小鼠的抗炎和抗纤维化能力^[30]。在肥胖小鼠和人群中,VEGF-A 表达下调^[9]。一项研究发现脂肪组织中局部过表达 VEGF-A 可以增加血管密度,抑制缺氧和纤维化并减轻炎症,从而预防脂肪组织功能障碍;但该研究也表明,在功能失调的脂肪组织中使用 VEGF-A 抑制剂 Mcr84 能改善胰岛素敏感性,抗 Mcr84 处理则会使血管密度降低^[31]。因此,关于 VEGF-A 在脂肪组织中对血管生成的影响有待进一步确证。

1.3 炎症

炎症不仅是脂肪组织适当扩张和重塑的必需过程,而且在 HFD 早期对新陈代谢产生积极的影响^[32]。肥胖时,脂肪组织更易发生慢性炎症反应。脂肪组织炎症不仅与脂肪组织纤维化相关,还会促进棕色脂肪组织白色化,进而造成血管局部动脉粥样硬化形成^[33]。目前这种慢性炎症的初始诱导机制尚无定论,但根据脂肪细胞不同致死原因可大致分为两种:由持续缺氧所诱导和由刚性 ECM 结构限制所诱导^[1,10]。可以明确的是,炎症与缺氧和纤维化具有密切关系。

脂肪组织中浸润的免疫细胞主要是巨噬细胞,根据功能可分为 M1 和 M2 两种亚型。M1 型巨噬细胞是指由 Th1 细胞因子(如干扰素、内毒素和肿瘤坏死因子等)诱导的主要的、活化的、具有促炎特性的亚型;而 M2 型巨噬细胞则通常表现出抗炎活性。Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 是诱导巨噬细胞产生炎症和纤维化的关键途径^[25]。该受体可在饱和脂肪酸的作用下增加局部炎症并加重 WAT 纤维化;内毒素可通过作用于 TLR4 在巨噬细胞中促使巨噬细胞诱导型 C 型凝集素(Mincle)聚集,使其刺激 ECM 的合成降解和纤维细胞的增殖分化^[25,34]。此外,从 Mincle 缺陷型小鼠体内提取的脂肪组织间质纤维化程度更低,与野生型小鼠相比,巨噬细胞数量并无明显差异,但冠状结构(crown-like structure, CLS)的数量更少^[34]。CLS 是脂肪组织功能障碍后期 M1 型巨噬细胞围绕坏死脂肪细胞所形成的一种结构,该结构有利于脂滴的清除,是脂肪组织炎症的标志。同时, Mincle 很可能由 M1 型巨噬细胞分泌^[35]。由此推测,通过 CLS 区域可以粗略判断纤维化的程度。

此外,肥大细胞也与纤维化过程相关。Buechler 等^[10]在文献中表明,肥大细胞可能通过肥大细胞蛋白酶 6,增强成纤维细胞中 V 型胶原蛋白

的表达,从而参与纤维化过程。研究人员通过比较正常人群与代谢综合征(metabolic syndrome, MS)患者的皮下脂肪组织活检切片发现,MS 患者的肥大细胞数量更多,并与纤维化和血管生成的标志物呈现显著正相关^[36]。

1.4 脂肪祖细胞

脂肪组织正常扩张依赖于脂肪祖细胞(adipocyte progenitors, AP)的增殖分化。当环境中存在促纤维化刺激因素时,对该刺激敏感的细胞转分化生成肌成纤维细胞表型,发生这种转化的标志是细胞会表达 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、形成应激纤维并产生大量 ECM 蛋白和自分泌因子,这一过程被认为是脂肪组织纤维化发生的细胞基础^[37]。目前,这种细胞基础已被证实与 AP 密切相关。

表达血小板衍生生长因子受体 α 阳性(patelet derived growth factor receptor α , PDGFR α^+)的脂肪祖细胞是生成脂肪组织 ECM 成分的重要来源之一,并在 AP 成熟分化过程中表现出双重作用。正常情况下,该类细胞具有形成新脂肪细胞的潜能;而当周围环境存在促纤维化因素时,该类细胞表型会从脂肪细胞表型转变为成纤维细胞表型并在脂肪组织中增殖从而抑制脂肪形成,导致纤维化发生^[25]。有研究指出该转变可能与 Spry1 基因相关, Spry1 缺乏会导致小鼠性腺 WAT 中的 PDGFR α^+ 血管基质组分(stromal vascular fraction, SVF)细胞的数量增加,表现出增殖特性和纤维化增加趋势^[38]。同时, AP 的纤维化特性也与巨噬细胞相关。TGF- β 家族是巨噬细胞诱导人脂肪祖细胞肌成纤维细胞表型的关键介质^[12];肥胖促使 WAT 中的 CD9 巨噬细胞衰老积累并产生 OPN 以协同血小板衍生生长因子,促使 AP 增殖并激活纤维化程序^[39]。

此外,表达 PDGFR β^+ 的脂肪祖细胞也与纤维化存在一定关联。LY6C $^-$ PDGFR β^+ 细胞代表具有高度脂肪生成潜力的特殊脂肪祖细胞库;而 LY6C $^+$ PDGFR β^+ 细胞则代表纤维炎症祖细胞(fibro inflammatory progenitors, FIP)^[40]。HIF-1 α 控制着 PDGFR β^+ 细胞的纤维化表型,抑制 HIF-1 α 会促进脂肪形成,从而改善肥胖脂肪组织纤维化^[41]。

2 脂肪组织纤维化的潜在干预靶点及药物

随着脂肪组织发生纤维化的机制进一步明确,针对其中的异常环节进行干预有望治疗脂肪组织纤维化及研发相关药物。尽管目前尚无针对治疗

脂肪组织纤维化的药物上市,但已有许多研究报道了在体内外模型上成功逆转脂肪组织纤维化的干预靶点及药物。

2.1 钙蛋白酶

钙诱导的钙蛋白酶活化是一种不可逆的反应,因此钙蛋白酶受到内源性抑制剂钙蛋白酶抑制剂(calpain inhibitor, CAST)的严格调节。研究表明,肥胖小鼠中的钙蛋白酶含量增加、活性增强,且过表达 CAST 可以降低巨噬细胞的聚集程度并显著抑制 HFD 诱导产生的炎症和胶原沉积(如 I、Ⅲ、V 和 VI 型胶原)^[42]。因此,针对性抑制钙蛋白酶,减弱其在胶原合成及炎症中的作用,有望实现对纤维化的治疗。

2.2 盐皮质激素受体

盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)的激活可能增加细胞周围纤维化并促进 2 型糖尿病患者的脂肪组织功能失调^[43]。一项临床研究将糖尿病患者随机分配到高剂量盐皮质激素抑制剂依普利酮组或安慰剂组,用药 26 周后通过脂肪组织活检来评估两组的纤维化程度。结果表明,抑制 MR 在 ECM 重塑中的作用,可以显著减少脂肪组织纤维化程度^[43]。因此,MR 抑制剂具有治疗脂肪组织纤维化的前景,但其本身存在的利尿、降压等作用,可能限制其应用。

2.3 心肌相关转录因子 A

Anvari 等^[44]建立了体外 AT 模型研究缺氧环境中的脂肪细胞与成纤维细胞的相互作用,并发现通过 RhoA/ROCK 信号通路抑制心肌相关转录因子 A(myocardin-related transcription factor A, MRTF-A)/MKL1 的核易位可以改善脂肪组织缺氧状态,减少应激纤维的产生。该研究进一步证实了缺氧与纤维化的关联性,并表明缺氧会诱导 MKL1 发生核易位从而增加应激纤维,使用 ROCK 抑制剂 Y27 可以部分缓解缺氧状态。

2.4 肽酶 D

最新研究表明,巨噬细胞产生的肽酶 D(peptidase D, PEPD)既可以作为脂肪组织纤维化的生物标志物,还可能成为脂肪组织纤维化和肥胖相关胰岛素抵抗的治疗靶点。研究表明,PEPD 在肥胖人群和小鼠中的表达和活性降低,并被释放进入体循环,通过表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号传导增强巨噬细胞和脂肪细胞纤维炎症反应,导致脂肪组织纤维化和胰岛素抵抗的发生^[45]。

2.5 二肽基肽酶 IV 抑制剂

研究发现,二肽基肽酶 IV(dipeptidyl peptidase-4, DPP4)抑制剂不仅能够预防心脏、肾脏和肝脏中的纤维化,对于脂肪组织纤维化同样具有改善作用。DPP4 抑制剂维格列汀可以抑制 TGF- β 1 表达从而改善肥胖小鼠的 ECM 异常沉积;体外细胞实验进一步阐明,维格列汀通过保留 DPP4 的作用底物 NPY,并激活 NPY Y1 受体发挥改善 ECM 异常沉积的作用^[46]。DPP4 抑制剂已有多种药物上市,未来有望成为脂肪组织纤维化治疗药物。

2.6 AMPK 激动剂

AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)与脂肪组织能量代谢密切相关,是 2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝等多种代谢疾病的重要靶点^[47],研究表明激活 AMPK 同样是缓解脂肪组织纤维化的重要途径。常见 AMPK 激动剂二甲双胍已被证实具有这一效应,二甲双胍通过激活 AMPK 来抑制 TGF- β 1 信号通路,改善 ECM 异常重塑^[48]。二甲双胍在临床应用已久,安全性高,用于治疗脂肪组织纤维化指日可待。

2.7 α 1-酸性糖蛋白

α 1-酸性糖蛋白(orosomucoid, ORM)具有免疫调节、药物输送和屏障维持等作用^[49]。ORM 具有多种亚型,在外周,ORM1 是主要的亚型。目前,针对 ORM 在脂肪组织中发挥作用的相关研究发现,ORM 可以在肥胖小鼠的脂肪等组织中被诱导,负反馈作用于下丘脑抑制摄食,并在外周肝脏、肌肉等组织中促进糖原合成,还可改善分化的脂肪细胞的葡萄糖和胰岛素耐受性,从而改善机体的能量代谢^[50-53]。最新研究表明,ORM 同样与脂肪组织的纤维化相关。ORM1 基因缺陷会导致肥胖小鼠的胶原异常沉积,并增加脂肪组织 ECM 中与纤维化相关基因的表达。同时,研究也证实采用外源性 ORM 给药可以改善肥胖小鼠脂肪组织 ECM 的异常合成及降解,其作用机制是通过刺激小鼠下丘脑 AMPK 活性并降低 TGF- β 1 水平^[53]。因此,ORM 有望成为治疗脂肪组织纤维化的新型药物及新靶点。

2.8 天然植物成分

在抗纤维化的研究中,各种天然药物成分展现出了巨大的潜力。研究表明,小檗碱(berberine, BBR)除缓解包括肥胖和 2 型糖尿病在内的多种代谢紊乱外,同样能够减轻脂肪组织纤维化。BBR 可针对 ECM 重塑和炎症等环节进行作用,显著减弱 HFD 导致的胶原沉积并降低纤维化相关基因的表达,还可以激活 AMPK 通路同时降低免疫细胞的浸

润和极化^[54]。此外,异甘草素具有良好的抗炎作用,主要表现为通过抑制脂肪细胞和巨噬细胞之间炎症旁分泌环路和各种先天免疫,从而减轻脂肪组织纤维化程度^[55]。

3 总结及展望

肥胖对于脂肪组织的病理性变化至关重要,同时也是导致纤维化发生的重要诱因。脂肪组织中纤维化的发生是一个多因素相互影响和作用的结果,脂肪组织为适应多余的营养成分必须发生扩张,而扩张必定伴随着 ECM 的重塑以及血管的生成,前者功能失调会直接导致胶原的沉积,而后的生成不当则会造成缺氧状态并进一步加重纤维化的程度;与此同时,ECM 重塑不当导致的刚性增强以及缺氧状态的发生,都会使脂肪细胞死亡或坏死并诱使免疫细胞浸润,导致炎症的发生,而炎症不仅与 AP 相关并会反过来影响缺氧和纤维化。因此,仍需要进行更多相关研究来阐明这个发生过程中的细节问题,帮助人们更进一步了解脂肪组织中的纤维化从而研发并制定相应的治疗药物及方案。

此外,尽管目前已有许多研究通过干预纤维化关键靶点,在细胞及动物模型上成功逆转脂肪组织纤维化,但至今尚无直接针对脂肪组织纤维化进行治疗的上市药物。已上市药物中具有抗脂肪组织纤维化作用的药物,如二甲双胍、小檗碱等,将有望拓展该适应证。此外,已有针对性治疗肺纤维化及肝纤维化的上市药物,例如吡非尼酮,是一种治疗特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)的药物,该小分子药物可以在肺、肝和肾中响应,通过抑制胶原合成发挥抗纤维化的作用,但其确切作用机制及在脂肪组织中的作用尚不明确,值得进一步研究。尼达尼布,同样可以用于治疗 IPF,基于其对 PDGFR α 和 PDGFR β 的抑制作用,推测其或有望通过减少 AP 向成纤维细胞表型分化,以在脂肪组织纤维化中发挥作用。综上,基于已经阐明的脂肪组织纤维化发生、发展的分子机制,从已上市的药物中寻找与导致脂肪组织纤维化的异常环节相关的药物,也是开发针对治疗脂肪组织纤维化的一种途径。

[参考文献]

[1] MARCELIN G, SILVEIRA A L M, MARTINS L B, et al. Deciphering the cellular interplays underlying obesity-induced

adipose tissue fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10): 4032-4040.

- [2] RUIZ-OJEDA F J, MÉNDEZ-GUTIÉRREZ A, AGUILERA C M, et al. Extracellular matrix remodeling of adipose tissue in obesity and metabolic diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4888.
- [3] GORWOOD J, BOURGEOIS C, MANTECON M, et al. Impact of HIV/simian immunodeficiency virus infection and viral proteins on adipose tissue fibrosis and adipogenesis[J]. *AIDS*, 2019, 33(6): 953-964.
- [4] VALLÉE A, LECARPENTIER Y, GUILLEVIN R, et al. Interactions between TGF- β 1, canonical WNT/ β -catenin pathway and PPAR- γ in radiation-induced fibrosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(52): 90579-90604.
- [5] 石晓东, 阮承超. 脂肪功能紊乱参与心血管稳态失衡调控的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(1): 21-26.
SHI X D, RUAN C C. Research progress of adipose dysfunction involved in the regulation of cardiovascular homeostasis imbalance[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(1): 21-26.
- [6] LIN D, CHUN TH, KANG L. Adipose extracellular matrix remodelling in obesity and insulin resistance[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 119: 8-16.
- [7] MAK K M, PNG C Y M, LEE D J. Type V collagen in health, disease, and fibrosis[J]. *Anat Rec*, 2016, 299(5): 613-629.
- [8] HASEGAWA Y T A, IKEDA K, CHEN Y, et al. Repression of adipose tissue fibrosis through a PRDM16-GTF2IRD1 complex improves systemic glucose homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 180-194. e6.
- [9] 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.
- [10] BUECHLER C, KRAUTBAUER S, EISINGER K. Adipose tissue fibrosis[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(4): 548-553.
- [11] TANAKA M. Molecular mechanism of obesity-induced adipose tissue inflammation; The role of Mincle in adipose tissue fibrosis and ectopic lipid accumulation[J]. *Endocr J*, 2020, 67(2): 107-111.
- [12] BOURLIER V, SENGÈS C, ZAKAROFF-GIRARD A, et al. TGF β family members are key mediators in the induction of myofibroblast phenotype of human adipose tissue progenitor cells by macrophages[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31274.
- [13] 孙恒, 齐潇雁, 肖新华. 肥胖对动脉粥样硬化的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(10): 829-834.
SUN H, QI X Y, XIAO X H. The impact of obesity on

- atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(10): 829-834.
- [14] HASEGAWA Y T A. New perspectives on obesity-induced adipose tissue fibrosis and related clinical manifestations [J]. *Endocr J*, 2022, 69(7): 739-748.
- [15] CATALÁN V, GÓMEZ-AMBROSI J, RODRÍGUEZ A, et al. Role of extracellular matrix remodelling in adipose tissue pathophysiology: relevance in the development of obesity[J]. *Histol Histopathol*, 2012, 27(12): 1515-1528.
- [16] WILLIAMS L, LAYTON T, YANG N, et al. Collagen VI as a driver and disease biomarker in human fibrosis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(13): 3603-3629.
- [17] BERG G, BARCHUK M, MIKSZTOWICZ V. Behavior of metalloproteinases in adipose tissue, liver and arterial wall: an update of extracellular matrix remodeling [J]. *Cells*, 2019, 8(2): 158.
- [18] CHRISTIAENS V, LIJNEN H R. Role of the fibrinolytic and matrix metalloproteinase systems in development of adipose tissue[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2006, 112(4/5): 254-259.
- [19] LARONHA H, CALDEIRA J. Structure and function of human matrix metalloproteinases[J]. *Cells Basel*, 2020, 9(5): 1076.
- [20] LI X, ZHAO Y S, CHEN C, et al. Critical role of matrix metalloproteinase 14 in adipose tissue remodeling during obesity[J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(8): e00564-19.
- [21] WU Y Y, LEE M J, IDO Y, et al. High-fat diet-induced obesity regulates MMP3 to modulate depot- and sex-dependent adipose expansion in C57BL/6J mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 312(1): E58-E71.
- [22] FENECH M, GAVRILOVIC J, TURNER J. Effect of tissue inhibitor of metalloproteinases 3 on DLK1 shedding in cultured human pre-adipocytes and implications for adipose tissue remodelling [J]. *Lancet*, 2015, 385 (Suppl 1): S35.
- [23] SAKAMURI S S V P, WATTS R, TAKAWALE A, et al. Absence of tissue inhibitor of metalloproteinase-4 (TIMP4) ameliorates high fat diet-induced obesity in mice due to defective lipid absorption[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6210.
- [24] PASTEL E, PRICE E, SJÖHOLM K, et al. Lysyl oxidase and adipose tissue dysfunction [J]. *Metabolism*, 2018, 78: 118-127.
- [25] MARCELIN G, GAUTIER E L, CLÉMENT K. Adipose tissue fibrosis in obesity: etiology and challenges [J]. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 135-155.
- [26] HALBERG N, KHAN T, TRUJILLO M E, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(16): 4467-4483.
- [27] WARBRICK I, RABKIN S W. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Obes Rev*, 2019, 20(5): 701-712.
- [28] LI X L, LI J, WANG L L, et al. The role of metformin and resveratrol in the prevention of hypoxia-inducible factor 1 α accumulation and fibrosis in hypoxic adipose tissue[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(12): 2001-2015.
- [29] HEROLD J, KALUCKA J. Angiogenesis in adipose tissue: the interplay between adipose and endothelial cells [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 624903.
- [30] AN Y A, SUN K, JOFFIN N, et al. Angiotensin-2 in white adipose tissue improves metabolic homeostasis through enhanced angiogenesis[J]. *Elife*, 2017, 6: e24071.
- [31] SUN K, WERNSTEDT ASTERHOLM I, KUSMINSKI C M, et al. Dichotomous effects of VEGF-A on adipose tissue dysfunction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(15): 5874-5879.
- [32] UNAMUNO X, GÓMEZ-AMBROSI J, RODRÍGUEZ A, et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(9): e12997.
- [33] 殷理焯, 袁佳栋, 葛卓望, 等. 血管周围脂肪组织在动脉粥样硬化炎症发展中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(8): 719-724.
- YIN C Y, YUAN J L, GE Z W, et al. Roles of perivascular adipose tissue in inflammation during the development of atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(8): 719-724.
- [34] TANAKA M, IKEDA K, SUGANAMI T K Y I, et al. Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4982.
- [35] ICHIOKA M, SUGANAMI T K Y I, TSUDA N, et al. Increased expression of macrophage-inducible C-type lectin in adipose tissue of obese mice and humans[J]. *Diabetes*, 2011, 60(3): 819-826.
- [36] 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[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316(3): E504-E509.
- [37] MARCELIN G, CLÉMENT K. Adipose tissue fibrosis: an aggravating factor in obesity [J]. *Med Sci (Paris)*, 2018, 34(5): 424-431.
- [38] YANG X H, PANDE S, KOZA R A, et al. Sprouty1 regulates gonadal white adipose tissue growth through a PDGFR α / β -Akt pathway[J]. *Adipocyte*, 2021, 10(1): 574-586.

- [39] RABHI N, DESEVIN K, BELKINA A C, et al. Obesity-induced senescent macrophages activate a fibrotic transcriptional program in adipocyte progenitors [J]. *Life Sci Alliance*, 2022, 5(5): e202101286.
- [40] MARCELIN G, FERREIRA A, LIU Y J, et al. A PDGFR α -mediated switch toward CD9 high adipocyte progenitors controls obesity-induced adipose tissue fibrosis [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(3): 673-685.
- [41] SHAO M L, HEPLER C, ZHANG Q B, et al. Pathologic HIF1 α signaling drives adipose progenitor dysfunction in obesity [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(4): 685-701. e7.
- [42] MUNIAPPAN L, JAVIDAN A, JIANG W H, et al. Calpain inhibition attenuates adipose tissue inflammation and fibrosis in diet-induced obese mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14398.
- [43] JOHANSEN M L, IBARROLA J, FERNÁNDEZ-CELIS A, et al. The mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone suppresses interstitial fibrosis in subcutaneous adipose tissue in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2021, 70(1): 196-203.
- [44] ANVARI G, BELLAS E. Hypoxia induces stress fiber formation in adipocytes in the early stage of obesity [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21473.
- [45] PELLEGRINELLI V, RODRIGUEZ-CUENCA S, ROUAULT C, et al. Dysregulation of macrophage PEPD in obesity determines adipose tissue fibro-inflammation and insulin resistance [J]. *Nat Metab*, 2022, 4(4): 476-494.
- [46] MARQUES A P, CUNHA-SANTOS J, LEAL H, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibition prevents fibrosis in adipose tissue of obese mice [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018, 1862(3): 403-413.
- [47] GLUAIS-DAGORN P, FORETZ M, STEINBERG G R, et al. Direct AMPK activation corrects NASH in rodents through metabolic effects and direct action on inflammation and fibrogenesis [J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(1): 101-119.
- [48] 罗婷. 二甲双胍通过激活 AMPK 抑制肥胖引起的脂肪组织纤维化和胰岛素抵抗 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- LUO T. AMPK activation by metformin suppresses abnormal adipose tissue extracellular matrix remodeling and ameliorates insulin resistance in obesity [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2016.
- [49] LUO Z M, LEI H, SUN Y, et al. Orosomucoid, an acute response protein with multiple modulating activities [J]. *J Physiol Biochem*, 2015, 71(2): 329-340.
- [50] LEI H, SUN Y, LUO Z M, et al. Fatigue-induced orosomucoid 1 acts on C-C chemokine receptor type 5 to enhance muscle endurance [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 18839.
- [51] QIN Z, WAN J J, SUN Y, et al. ORM promotes skeletal muscle glycogen accumulation via CCR5-Activated AMPK pathway in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 302.
- [52] SUN Y, YANG Y L, QIN Z, et al. The acute-phase protein orosomucoid regulates food intake and energy homeostasis via leptin receptor signaling pathway [J]. *Diabetes*, 2016, 65(6): 1630-1641.
- [53] WANG P Y, FENG J Y, ZHANG Z, et al. The adipokine orosomucoid alleviates adipose tissue fibrosis via the AMPK pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(2): 367-375.
- [54] WANG L J, YE X, HUA Y Y, et al. Berberine alleviates adipose tissue fibrosis by inducing AMP-activated kinase signaling in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 121-129.
- [55] HE J J, PENG H, WANG M F, et al. Isoliquiritigenin inhibits TGF- β 1-induced fibrogenesis through activating autophagy via PI3K/AKT/mTOR pathway in MRC-5 cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(8): 810-820.
- (此文编辑 许雪梅)