



脂肪衰老与代谢紊乱

张彦康, 张婷, 邱瑾, 马欣然, 徐凌燕*

华东师范大学生命科学学院, 上海市调控生物学重点实验室, 上海 200241

* 联系人, E-mail: lyxu@bio.ecnu.edu.cn

收稿日期: 2023-08-09; 接受日期: 2023-10-15; 网络版发表日期: 2024-04-03

国家自然科学基金(批准号: 32222024, 32022034)资助

摘要 衰老往往伴随着机体代谢紊乱, 导致多种衰老相关疾病, 严重降低老年人群生活质量。多组织转录全景图谱显示, 脂肪组织可能是首先衰老的器官之一, 在衰老进程中扮演重要角色。年龄增长是引发脂肪衰老的内因, 而肥胖是加速脂肪衰老及相关疾病的重要外因。年龄增长和肥胖均导致脂肪衰老和功能障碍, 继而导致系统性代谢紊乱, 加速多种衰老相关疾病进展。脂肪衰老表现为脂肪组织重分布、产热脂肪功能减退、脂肪干细胞增殖能力下降、脂肪组织炎症与纤维化、脂肪组织分泌谱改变等。脂肪组织作为机体代谢网络中的中心器官, 可通过分泌蛋白、代谢物、外泌体及非编码RNA等与其他组织器官进行对话, 从而调整整体代谢稳态, 而脂肪衰老可能引起机体代谢功能紊乱。因此, 靶向脂肪组织进行干预, 可能改善脂肪功能障碍继而缓解衰老相关疾病。此外, 抗衰老策略也部分通过脂肪组织发挥作用。本文综述了衰老脂肪组织的特征, 脂肪衰老与代谢紊乱的联系, 重点讨论了脂肪在机体代谢稳态维持中的重要作用及与其他器官的对话机制, 并展望靶向干预脂肪衰老, 缓解衰老相关疾病, 延长寿命与健康寿命的可能性。

关键词 衰老, 肥胖, 脂肪组织, 代谢紊乱, 器官对话

随着医疗技术进步, 人类寿命增加, 人口老龄化加剧, 我国已进入老龄化社会, 成为全球老年人口最多的国家。衰老及其相关的多种慢性疾病是导致人类死亡的最大原因, 并且衰老伴随着整体代谢紊乱, 导致多器官产生各种疾病, 极大地威胁老年人群的身心健康, 严重降低生活质量, 也带来庞大的医疗费用负担, 给医疗系统造成巨大压力。因此, 提高老年人生活质量, 增加健康寿命, 减轻老年人疾病负担仍然是一项巨大挑战。另一方面, 丰富的物质条件使得现代社会肥胖高发, 由此引起的“中年发福”等问题凸显, 导致糖尿

病、脂肪肝、心血管疾病等代谢性疾病患病率增加, 增加死亡风险, 严重威胁公共健康, 而目前仍缺乏有效的干预手段。

值得注意的是, 随着老龄化人口增加, 老年人群中肥胖和代谢功能障碍的发生率也有所上升。患有肥胖症的老年人面临不良事件, 如代谢功能衰退、运动能力下降、骨折、认知能力退化及死亡的风险增加。肥胖与衰老都是增加疾病和死亡风险因素的状态, 具有很多相似之处。例如, 肥胖与端粒长度缩短、表观遗传年龄增加、氧化还原失衡、线粒体功能障碍、全身

引用格式: 张彦康, 张婷, 邱瑾, 等. 脂肪衰老与代谢紊乱. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 789–804
Zhang Y K, Zhang T, Qiu J, et al. Adipose tissue aging and metabolic dysfunction (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 789–804, doi: 10.1360/SSV-2023-0080

慢性炎症等衰老特征相关, 可能导致预期寿命降低, 增加衰老相关疾病的易感性, 加速糖尿病、心血管疾病和神经退行性疾病等发展^[1,2]。肥胖状态的典型特征是脂肪组织功能障碍, 而脂肪组织功能障碍也已被认为是衰老过程的一个重要标志, 进而导致衰老过程中的整体代谢改变、多器官损伤和全身性促炎症状态^[3]。最近的研究表明, 脂肪组织是衰老过程中最先受影响的组织之一, 衰老相关的免疫反应首先发生在白色脂肪组织中^[4]。脂肪衰老导致的脂肪代谢功能紊乱会诱发脂质异位堆积、脂毒性损害其他代谢器官、炎症增加, 继而引发脂肪肝、心血管疾病、糖尿病等系统性代谢疾病, 加速衰老进程, 是代谢性疾病和寿命缩短的重要诱因^[5,6]。减少过量脂肪组织堆积、预防或延缓脂肪组织功能障碍的干预措施已被证明可能延长寿命和健康寿命^[7,8]。

因此, 更好地了解脂肪衰老与代谢紊乱之间的联系, 可能最终为衰老及衰老相关疾病开辟新的治疗途径。本文将综述衰老脂肪的特征, 脂肪衰老与代谢紊乱的联系, 重点讨论脂肪在机体代谢稳态维持中的重要作用及脂肪与其他器官的对话机制, 并展望靶向干预脂肪组织, 缓解衰老与衰老相关疾病, 最终延长寿命与健康寿命的可能性。

1 衰老与脂肪组织

1.1 衰老

在细胞水平上, 衰老被认为是不可逆的细胞生长增殖停滞^[9]。广义上, 衰老被定义为生物体随年龄增长而发生的功能减退^[10]。随着年龄增长, 细胞、组织和器官损伤不断积累, 机体生理功能逐步恶化, 引发心血管疾病、2型糖尿病、骨质疏松、认知功能障碍等多种衰老相关疾病, 导致老年人生活质量下降和死亡风险增加。因此, 维持在衰老过程中减退的生理功能, 对于改善衰老相关疾病, 促进健康衰老尤为重要。

生物体的所有生物功能都离不开代谢, 衰老与代谢功能障碍密切相关。衰老过程会受到细胞或机体代谢状态影响, 一些代谢应激状态如肥胖等会加速衰老, 而细胞和机体衰老状态又反过来促进代谢障碍相关表型^[9]。值得注意的是, 饮食和运动干预等改善代谢的方式同样对缓解衰老有益。近年来研究也发现, 脂代谢在衰老调控中发挥重要作用。此外, 多种衰老相关疾病如

糖尿病、心血管疾病和认知功能障碍等也与能量代谢密切相关。因此, 衰老与代谢之间的关系错综复杂, 干预代谢系统可能是延缓衰老的有效手段。

1.2 脂肪组织

作为体内最大的能量储存器及代谢活跃的内分泌器官, 脂肪组织在体内代谢稳态平衡中具有重要地位。脂肪组织具有高度适应性和可塑性, 正常状态下能够响应温度和营养等外界因素, 进行能量储存或能量消耗, 维持代谢稳态^[11]。而脂肪衰老则表现出线粒体损伤、内质网应激、营养感应失调, 分泌促炎和促纤维化因子等衰老特征, 可塑性降低, 功能衰退, 破坏机体代谢稳态^[12]。因此脂肪在代谢性疾病的发生发展中扮演重要角色。此外, 脂肪组织具有异质性, 由包括成熟脂肪细胞、前脂肪细胞、祖细胞、血管内皮细胞和免疫细胞等在内的多种类型细胞组成^[13]。脂肪组织还具有内分泌功能, 可通过分泌瘦素或脂联素等多种脂肪因子或细胞因子调控整体能量平衡、食物摄入、脂质和血糖稳态、产热和免疫反应等生理过程^[14]。

脂肪可依据解剖位置、形态和功能大致分为三种类型: 白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)、棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)和米色脂肪组织^[11]。其中WAT是最丰富的脂肪组织形式, 分布在全身各处。在小鼠中, 白色脂肪组织的主要功能是储存甘油三酯。颈部间隙的棕色脂肪和皮下米色脂肪则通过产生热量来消耗能量。在大型哺乳动物肉用牛、绵羊中, 棕色脂肪主要与新生幼畜维持体温相关, 并会随着成熟过程逐渐转变为白色脂肪, 因此在皮下、内脏、肌内和肌间等各脂肪库中的脂肪都主要为白色脂肪, 且其分布与食用价值和经济效益相关^[15]。成年人类拥有多种类型的WAT储存库, 以及包括颈部腹侧和锁骨上区域的功能性BAT和米色脂肪。白色脂肪的特征是单房大脂滴和较少的线粒体数量, 而棕色脂肪则具有多房小脂滴, 由于其线粒体含量较高, 整体呈现出棕色样外观, 并表达高水平的解偶联蛋白Ucp1。米色脂肪细胞通常分散于皮下白色脂肪组织中, 在基础状态下与白色脂肪细胞类似, 但在冷暴露、 β 3-肾上腺素刺激、温热或运动等刺激条件下, 发生棕色化过程, 表现出类似棕色脂肪细胞的特征^[16-18]。米色脂肪这种可诱导的产热能力在增加能量消耗方面具有巨大潜力, 因此成为代谢性疾病潜在的治疗靶点。

2 脂肪组织衰老

对衰老小鼠多种组织的靶向蛋白质组学分析, 发现白色脂肪在衰老过程中脂质代谢、碳代谢、电子传递链复合物和炎症相关途径发生显著改变^[19]. 最近对不同年龄段小鼠多种组织的转录组分析表明, 白色脂肪组织衰老在衰老过程中是早期发生事件^[4]. 与3月龄小鼠相比, 衰老相关基因表达差异首先在中年小鼠的WAT中被检测到, 且差异基因主要与细胞因子介导的炎症反应, T细胞、B细胞积累等途径相关. 进一步分析发现, WAT可能是多种衰老相关血浆蛋白质的来源, 这些衰老相关蛋白质可能加速机体衰老过程^[4].

2.1 肥胖加速脂肪组织衰老

除了伴随衰老过程发生的脂肪衰老外, 环境或营养等因素导致的肥胖是加速脂肪衰老的重要外在因素之一(图1), 肥胖也被认为是导致糖尿病、心血管疾病和癌症等衰老相关疾病发生的主要因素之一^[20]. 有趣的是, 肥胖与衰老状态往往具有相同的表型, 如全身低度慢性炎症、代谢功能障碍、多器官损伤、内分泌紊乱等^[3]. 在脂肪组织中, 肥胖和衰老状态都与脂肪组织功能障碍相关. 在白色脂肪组织中, 肥胖和衰老与慢性低度炎症和胰岛素抵抗相联系^[11,21]. 在棕色脂肪中, 肥胖和衰老都导致其丰度和活性降低^[11]. 这些结果说明, 肥胖和脂肪组织衰老间存在紧密联系. 肥胖个体通常含有更多的衰老细胞, 在肥胖个体的脂肪组织中也发现衰老细胞过量积累^[20]. 在小鼠和人类中, 肥胖和衰老都会导致脂肪组织衰老标志物 β -半乳糖苷酶(senescence-associated β -galactosidase, SA- β -gal)活性和p53表达增加. 肥胖和高胰岛素环境能够激活人类白色脂肪细胞的细胞周期, 促进其衰老相关标志物表达, 加速其衰老进程^[22,23]. 在小鼠中的研究也表明, 肥胖可能通过导致脂肪细胞DNA损伤, 基因组不稳定从而加速衰老^[23]. 而针对肥胖的干预策略, 如热量限制(calorie restriction, CR)和二甲双胍, 也能有效延缓衰老^[12]. 有趣的是, 衰老大鼠热量限制的多组织单细胞转录全景图谱显示, 脂肪组织是发生代谢重编程和炎症改善最剧烈的器官之一^[24].

2.2 脂肪组织衰老的特征

衰老过程中脂肪组织往往表现出一系列标志性特

征^[25], 接下来将从衰老进程中脂肪组织的变化特征, 及与衰老相关疾病的关系进行讨论.

(1) 脂肪量变化及重新分布. 在衰老过程中, 脂肪量和脂肪分布都发生了显著变化. 一般来说, 随着年龄增长, 整体脂肪量增加, 但在极端衰老的阶段, 整体脂肪量也会随年龄增长下降^[26]. 值得注意的是, 不同类型脂肪的脂肪量变化并不相同, 通常WAT的脂肪量随年龄增加, 而BAT的脂肪量随年龄减少^[12]. 除了脂肪量变化, 衰老也会导致脂肪组织在不同脂肪库中的分布改变, 如内脏脂肪(visceral adipose tissue, VAT)增加而皮下脂肪(subcutaneous adipose tissue, SAT)减少^[27,28]. 由于不同脂肪库具有不同的代谢能力, 脂肪在不同脂肪库中的分布往往与机体代谢异常紧密相关. 通常, SAT被认为具有代谢保护作用, 与胰岛素敏感性改善相关, 可能降低代谢综合征风险. 而VAT中脂肪堆积引起腹腔肥胖、慢性炎症, 通常与高胰岛素血症、高血压、胰岛素抵抗和糖耐量降低等相联系, 导致预期寿命缩短.

(2) 产热脂肪功能减退. 产热脂肪在非震颤产热中发挥关键作用, 以热量形式消耗多余的能量, 促进能量代谢. 棕色和米色脂肪的活性增强会增加能量消耗, 改善糖脂代谢, 抵抗脂肪功能障碍和肥胖. 然而, 在衰老过程中, BAT和米色脂肪的数量和产热能力下降, 响应冷刺激或 β 3-肾上腺素受体激活的能力减弱, 米色脂肪棕色化能力受抑制, 使得能量消耗以及能量底物葡萄糖和游离脂肪酸清除受损, 导致老年人体温调节异常和能量代谢失衡^[8,29]. 因此, 衰老相关的产热脂肪功能减退是导致老年人代谢功能障碍, 加速衰老相关疾病进展的驱动因素之一.

产热脂肪功能障碍可能与多种机制相关. 衰老过程中产热脂肪线粒体DNA突变积累导致线粒体功能受损, 巨噬细胞浸润, 促炎因子水平增加, 交感神经活性减弱等都与产热脂肪功能减退相关^[30-32]. 另外, 衰老过程中核心产热调节因子表达发生变化, 如叉头盒蛋白A3(forkhead box protein A3, FOXA3)在衰老过程中受糖皮质激素诱导, 在小鼠棕色脂肪和皮下白色脂肪组织(subcutaneous white adipose tissue, sWAT)中上调, 抑制环磷酸腺苷(cAMP)反应元件结合蛋白1调节的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α (Pgc1 α)转录, 从而抑制线粒体功能和产热^[33,34]. 此外, 调控脂肪分化的经典分子过氧化物酶体增殖物激活受

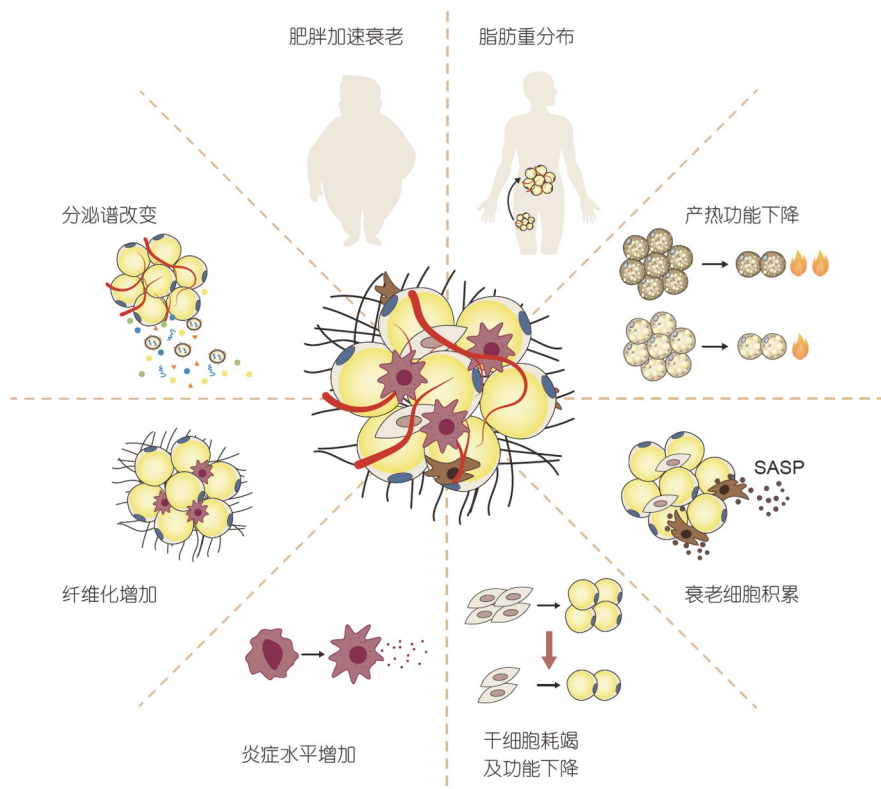


图 1 肥胖加速衰老效应及脂肪衰老主要特征

Figure 1 Obesity accelerates aging and the characteristics of adipose tissue aging

体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 在衰老阶段转而调控能量消耗, 同时衰老导致PPAR γ 的273位点磷酸化水平增加, 引起胰岛素抵抗, 提示脂肪调节因子的时空功能转变^[35].

(3) 衰老细胞积累. 在脂肪组织衰老过程中, 复制衰老、代谢应激等因素诱导衰老细胞产生增加, 在脂肪组织中积累^[12]. 细胞衰老的标志包括 β -半乳糖苷酶活性增加, 以及 $p53$, $p21$, $p16$ 等标志基因表达增加^[36]. 而在衰老或肥胖的大鼠或小鼠的白色脂肪和棕色脂肪中都发现这些标志增加^[23,24]. 衰老细胞积累往往与脂肪组织功能障碍相联系. 白色脂肪组织中衰老细胞积累与脂肪细胞肥大、胰岛素抵抗、血脂异常等相关, 如WAT中 $p21$ 高表达的衰老细胞会导致胰岛素抵抗, 引发机体代谢障碍^[37]. 在棕色脂肪组织中, 衰老细胞积累也与产热功能受损相关, 衰老的S100A8阳性免疫细胞积累并与脂肪细胞和交感神经相互作用, 抑制交感神经支配, 导致BAT产热功能受损^[38]. 因此, 脂肪组织中衰老细胞积累可能是导致功能障碍的重要原因.

(4) 脂肪干细胞耗竭及增殖分化能力下降. 脂肪祖细胞和干细胞(adipose stem and progenitor cells, ASPCs)是脂肪血管基质组分(stromal vascular fraction, SVF)中必不可少的干细胞库, 能够产生成熟的脂肪细胞. ASPCs的分化和增殖潜能保证了脂肪组织的更新、扩张和功能可塑性. 然而, 随着年龄的增长, ASPCs数量减低趋于耗竭, 并且其增殖和分化能力逐渐下降. 来源于老年人的ASPCs比来源于年轻人的ASPCs具有更低分化潜能, 其原因可能是端粒缩短和DNA损伤^[2,10]. 通过单细胞RNA测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)分析SVF中不同亚群在衰老过程中的变化, 特异性地在sWAT中检测到一个衰老依赖的受转录因子Pu.1调控的调节细胞亚群, 该亚群在衰老过程中通过分泌细胞因子抑制邻近前脂肪细胞的增殖和分化^[39]. 由于衰老过程中ASPCs功能障碍, 脂肪组织可塑性受到损害. 一方面, 成脂能力下降导致脂肪细胞储存脂质的能力下降, 加速了脂质在非脂肪组织中的异位堆积, 使得其他组织和器官暴露在

更高水平的游离脂肪酸中, 脂毒性加剧。另一方面, ASPCs不能形成新生脂肪细胞导致现有脂肪细胞增大, 从而引发胰岛素抵抗^[40]。值得注意的是, 衰老过程中ASPCs增殖分化能力下降与脂肪总量增加并不矛盾。衰老过程中脂肪在不同脂肪库中的分布发生了改变, 因此不同脂肪库中的脂肪量变化趋势不一定与总脂肪量变化相一致。ASPCs增殖分化能力下降通常与sWAT减少相联系, 例如上文提到的衰老sWAT中一类调节细胞亚群通过抑制前脂肪细胞增殖及分化导致衰老小鼠sWAT减少^[39]。但是在衰老过程中小鼠通常表现出增加的VAT脂肪量。脂肪量可通过增生和肥大两种方式增加, 增生即前脂肪细胞增殖分化形成新的成熟脂肪细胞, 而肥大指现有成熟脂肪细胞储存更多脂肪导致大小增加^[41]。研究表明, VAT中肠系膜前脂肪细胞的增殖能力本身相比皮下前脂肪细胞较低^[42], 而在衰老过程中, 内脏白色脂肪细胞会增大, 出现肥大表型^[43]。因此, 衰老过程中VAT可能主要通过肥大扩张。此外, 衰老个体由于运动能力受损, 产热能力下调, 整体能量消耗下调, 但由于部分脂肪库的减少及ASPCs功能下降, 储存脂质能力受限, 因此肝脏、肌肉等器官中异位脂肪堆积增加。所有这些因素可能共同导致机体整体脂肪量增加。

(5) 脂肪组织炎症与纤维化。慢性炎症是导致衰老相关疾病的重要原因, 衰老过程中, 各种细胞与组织中往往表达高水平的炎症标志物, 导致慢性炎症状态, 又称为炎性衰老^[44]。炎性衰老与2型糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病和癌症等多种衰老相关疾病有关, 而WAT是衰老过程中炎症因子的主要来源。老年小鼠的WAT表达高水平的促炎因子, 包括IL-1 β , IL-6, TNF- α , Cox-2等, 而协调内脏脂肪组织调节性T细胞的累积、类型和功能的关键分子PPAR γ 的表达水平则低于年轻小鼠^[45]。同时, 前脂肪细胞释放促炎性细胞因子驱使相邻细胞进入促炎状态, 促进内皮细胞-单核细胞粘连和巨噬细胞浸润^[46]。此外, 前脂肪细胞释放的TNF- α 抑制了脂肪生成, 进一步加重了WAT中与衰老相关的功能障碍^[47]。总的来说, 衰老过程中, 脂肪组织中的免疫细胞、前脂肪细胞和成熟脂肪细胞共同参与了衰老过程中WAT的炎症表型。在BAT中, 尽管衰老相关的炎症研究仍然较少, 但已有研究表明, BAT中的炎症会导致BAT能量代谢和产热受损, 进一步导致全身能量代谢平衡失调^[48]。此外, 一些促炎因子也作用于BAT, 抑制产热^[49]。

持续的炎症往往导致组织重塑并引起纤维化进展, 即细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组分过度堆积。在肥胖及衰老过程中, 脂肪组织都经历重塑过程并发展为纤维化, 积累过量的胶原蛋白及其他纤维蛋白。脂肪组织中衰老细胞本身以及释放的衰老相关分泌表型(senescent associated secretory phenotype, SASP)通过改变结构蛋白、基质金属蛋白酶和其他蛋白质的分泌来影响ECM, 导致蛋白水解酶, 如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达失控, 且弹性纤维退化, 导致弹性损失^[50,51]。因此, 老年小鼠的WAT在胶原染色中显示出组织纤维化增加。最近的研究表明, 脂肪组织中这些诱导纤维化的肌成纤维细胞可能是从血小板衍生生长因子受体 α 阳性(PDGFR α^+)脂肪前体细胞发展而来的, 而这些前体细胞一般被认为是米色脂肪的前体细胞^[52,53], 因此纤维化发展往往与抑制产热相关。

(6) 脂肪组织分泌谱改变。脂肪组织现在已被公认为是调节全身能量稳态的内分泌器官, 可合成和分泌大量的生物活性因子, 称为脂肪因子^[54]。脂肪因子生物合成和分泌失调也是衰老相关疾病的一个关键特征^[55]。其中, 瘦素可以通过与中枢神经系统交流调节食欲、饱腹感和能量消耗。在接近80岁的老人中, 瘦素与阿尔茨海默病发病率降低以及脑容量增加有关^[56]。在中枢神经系统中, 瘦素响应能力随着年龄增长下降, 可能会导致认知功能减退, 表明瘦素可能具有改善认知的作用^[57]。另一方面, 脂联素与老年人炎症减轻和代谢状态改善相关, 并与长寿呈正相关^[58], 其机制可能是抑制NF- κ B激活, 抑制促炎细胞因子合成。此外, 脂联素可能通过作用于脂联素受体改善与衰老相关的神经元代谢、肌肉功能和心血管健康^[59]。

脂肪细胞分泌的代谢物也可能在衰老相关的脂肪重塑中发挥作用, 在衰老过程中, 表达含PR域蛋白16(PR-domain containing 16, PRDM16)的脂肪细胞会分泌 β -羟基丁酸(β -hydroxybutyrate, BHB), 阻止前体纤维形成而促进米色脂肪分化。在衰老小鼠中饮食补充BHB也可减少脂肪纤维化并促进米色脂肪形成^[60]。在衰老过程中脂肪细胞合成的神经酰胺等逐渐积累, 抑制产热脂肪组织代谢。而在产热脂肪细胞中抑制神经酰胺合成可以改善脂肪组织功能^[61]。在一种长寿小鼠模型(Ames侏儒症小鼠, df/df)中, 发现一种 ω -3脂肪酸代谢物5-羟基二十碳五烯酸(5-hydroxyeicosapenta-

noic acid, 5-HEPE), 在BAT和血液中水平增加, 导致df/df小鼠产热能力和胰岛素敏感性增加。而该代谢物在人类中与BAT激活正相关, 与体重、胰岛素抵抗和甘油三酯水平呈负相关^[62]。

除脂肪因子与代谢物外, miRNA也参与调控衰老过程。脂肪组织是循环miRNA的重要来源, 可通过分泌miRNA调节远端组织中的基因表达^[63]。在小鼠的脂肪组织和人类的前脂肪细胞中, 调控miRNA生成的Dicer随年龄增长表达下调, 导致miRNA合成减少^[64]。在小鼠中, 脂肪组织特异性Dicer敲除导致脂肪营养不良, 表现出白色脂肪组织量减少, BAT白色化, 炎症增加及胰岛素抵抗^[65]。因此, miRNA的下调可能会削弱脂肪组织对代谢应激的反应能力, 并可能在年龄相关的代谢功能障碍中发挥作用。此外, 热量限制饮食在衰老小鼠中的有益影响在脂肪组织特异性Dicer敲除小鼠中被抑制, 提示CR的代谢获益可能部分由脂肪细胞表达的miRNA所介导^[66]。未来需进一步确定脂肪组织分泌的特定miRNA在衰老及相关疾病中的作用。

3 脂肪组织是机体代谢稳态调控的中心

3.1 脂肪组织功能紊乱导致代谢障碍

脂肪组织是一个高度动态的器官, 正常状态下可以响应不同的环境快速发生重塑^[67]。通常在高脂饮食开始几天内, 就可以观察到白色脂肪通过增加脂质储存和促进脂肪前体细胞增殖而迅速扩张, 而在禁食的24小时内就会观察到脂肪组织迅速减少^[67,68]。米色脂肪细胞可在冷刺激后迅速产热, 而在失去刺激后, 米色脂肪细胞又重新转化为储能状态^[69]。脂肪组织的适应性对机体在不同状态下的代谢稳态及机体功能至关重要, 脂肪组织功能障碍往往伴随着整体代谢稳态失衡。通常先天性脂肪营养不良患者往往伴随着糖尿病、高脂血症及脂肪肝等代谢并发症^[70]。而在小鼠中, 进行棕色或米色脂肪移植则可以改善小鼠全身能量代谢及血糖稳态^[71,72]。

最近研究发现, 衰老导致的机体功能改变部分源于脂肪组织^[73]。同时, 肥胖状态下脂肪衰老增加, 继而导致脂肪组织适应障碍, 引发多器官功能紊乱和系统性代谢失衡。因此, 脂肪组织在衰老和肥胖相关的代谢紊乱进程中发挥重要作用。一方面, 脂肪组织功能紊乱导致脂肪组织储脂能力受损, 加剧脂质在肝脏、

骨骼肌、心脏和胰腺等其他组织或器官的异位积累, 诱发脂毒性^[74-76]。例如, 在胰岛β细胞中, 游离脂肪酸积累通过IRE1α, PERK, ATF6等途径引起内质网应激, 导致β细胞凋亡, 损害胰岛素产生能力^[77,78]。在肝脏中氧自由基、二酰基甘油、胆固醇和磷脂等脂毒性相关脂质通过促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生、激活炎症途径、内质网应激、损害自噬等途径加剧肝脏损伤, 并代偿性增加肝脏脂质合成, 引发肝脏脂肪堆积, 进一步增加非酒精性脂肪肝患病风险增加^[76,79]。肌肉中脂肪异位积累往往导致线粒体功能受损, 肌肉中脂肪含量与糖耐量和胰岛素耐受不良、炎症、肌无力和肌少症等相关^[80,81]。心外膜和心肌中脂肪积累也与心功能障碍相关, 其机制可能涉及到游离脂肪酸和甘油三酯的积累引起的内质网应激、线粒体解偶联、ROS和膜组成/功能的改变, 最终促进炎症反应和细胞死亡^[82]。因此, 脂肪功能障碍导致的脂质异位累积推动衰老相关的各器官退化和功能障碍, 加速代谢紊乱相关疾病进展。

3.2 脂肪组织协调其他代谢器官调控代谢稳态

另一方面, 脂肪组织可通过分泌蛋白、代谢物、外泌体及非编码RNA等多种中介因子与肝、脑、肠、肌肉、胰腺、心等其他代谢器官进行交流, 调控系统性代谢稳态(图2)。如冷暴露促进BAT产生由二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)生物合成的抗炎和促脂解介质MaR2, 缓解肝脏及脂肪组织炎症, 改善胰岛素敏感性^[83]。BAT中高表达的神经调节蛋白4(neuregulin 4, NRG4)也可作用于肝脏抑制脂肪生成, 缓解肝脏脂肪堆积^[84]。脂肪组织同时也是循环miRNA的重要来源, 可释放包裹miRNA的外泌体进入肝脏, 调控肝脏FGF21的表达, 并改善葡萄糖耐量^[63]。脂肪释放的脂肪因子Adipsin通过催化补体C3A生成, 作用于胰岛β细胞, 抑制胰岛β细胞去分化和死亡, 增加胰岛素水平改善高血糖^[85]。脂肪组织脂解伴随着脂肪酸结合蛋白4(fatty acid binding protein 4, FABP4)产生, 而FABP4可与腺苷激酶(adenosine kinase, ADK)和核苷二磷酸激酶(nucleoside diphosphate kinase, NDPK)形成复合物, 保护胰岛β细胞并增强其功能^[86]。产热脂肪在激活状态下释放3-甲基-2-氧戊酸、5-氧脯氨酸和β羟基丁酸等代谢物, 促进骨骼肌细胞线粒体中的氧化代谢^[87]。此外, 脂肪组织分泌的瘦素在肠道稳态维持

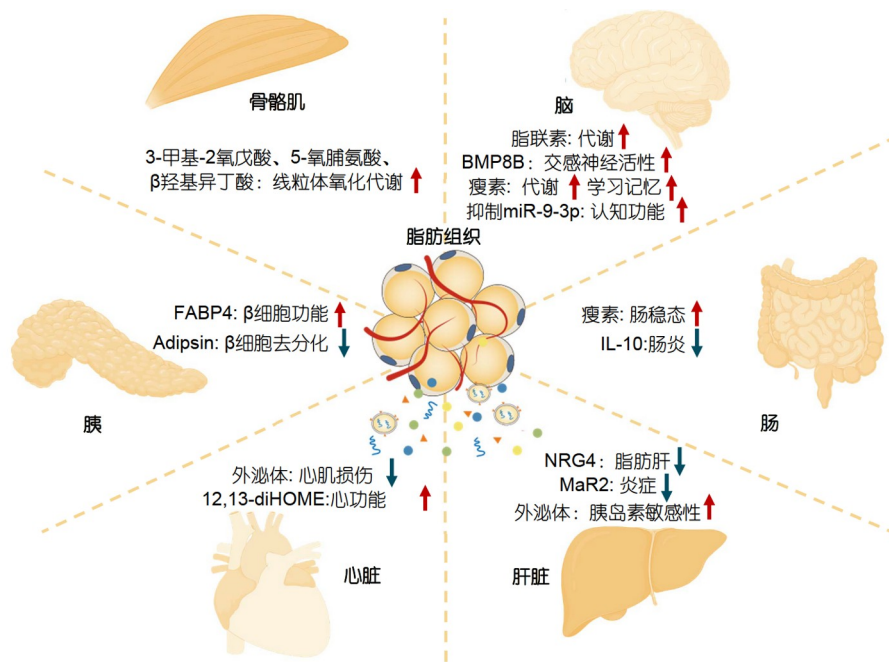


图2 脂肪组织通过分泌蛋白、代谢物、外泌体及非编码RNA等多种媒介因子调控其他器官功能与代谢稳态

Figure 2 Adipose tissue regulates multiple organ functions and metabolic homeostasis via secreted proteins, metabolites, extracellular vesicles and non-coding RNAs

中发挥重要作用, 肠道中瘦素受体敲除导致肠道菌群紊乱, 并且阿米巴虫易感性增加, 肠道功能受到破坏^[88]. 并且脂肪组织可通过自噬途径调控IL-10分泌改善肠炎^[89], 而脂肪组织中稳态失调也会影响肠道脂质吸收功能^[90]. 在心脏代谢方面, BAT分泌代谢物12,13-diHOME及包裹miR-125b-5p, miR-128-3p和miR-30d-5p等miRNA的外泌体, 通过调控心脏钙循环及MAPK等途径参与心脏保护并改善心功能^[91,92]. 脂肪内分泌同样对脑功能有重要影响. 瘦素和脂联素等脂肪因子作用于下丘脑, 调控机体整体代谢稳态^[93-95]. BAT特异分泌的骨形态发生蛋白8B(bone morphogenetic protein 8B, BMP8B)也可作用于下丘脑, 通过调节AMPK调控交感神经活性, 促进BAT产热^[96]. 此外, 瘦素作用于海马神经元, 在维持空间学习能力和记忆能力等方面发挥作用^[57]. 同时, 脂肪也可通过外泌体携带miRNA与脑进行对话^[97].

4 靶向脂肪组织改善衰老

总之, 衰老在脂肪组织中产生了深远的影响. WAT和BAT衰老既有其相同之处, 又有不同之处. WAT和

BAT衰老都会导致其脂肪量变化, 且组织的衰老细胞积累增加, 脂肪干细胞耗竭, 增殖分化及脂肪形成能力下降, 炎症、纤维化水平增加, 分泌因子及代谢物等改变. 但是, WAT和BAT衰老的具体影响仍有不同, 伴随着年龄增长, WAT整体脂肪量增加而BAT脂肪量则减少. BAT含有丰富的线粒体, 代谢活性高, 具有产热功能, 衰老主要抑制了BAT的产热能力. 而在WAT中, 衰老引起的炎症反应则更为明显. 此外, 脂肪组织具有内分泌能力, 可分泌多种活性物质与其他组织器官相互交流. 近年来, 脂联素、瘦素、FABP4等白色脂肪高表达的脂肪因子及其内分泌功能已被鉴定. 尽管一些脂肪因子如瘦素在BAT中表达水平较低, 但BAT也有特异分泌的因子, 如NRG4和BMP8B等, 又称为棕色脂肪因子^[98]. 虽然WAT和BAT在衰老过程中的变化及与其他器官相互交流的共性和特性仍需要进一步研究, 但鉴于脂肪组织在机体代谢调控网络的中心地位, 靶向脂肪组织干预衰老可能有助于改善衰老相关疾病, 延长寿命(图3).

4.1 靶向白色脂肪

研究表明, 小鼠WAT中核受体相互作用蛋白1(nu-

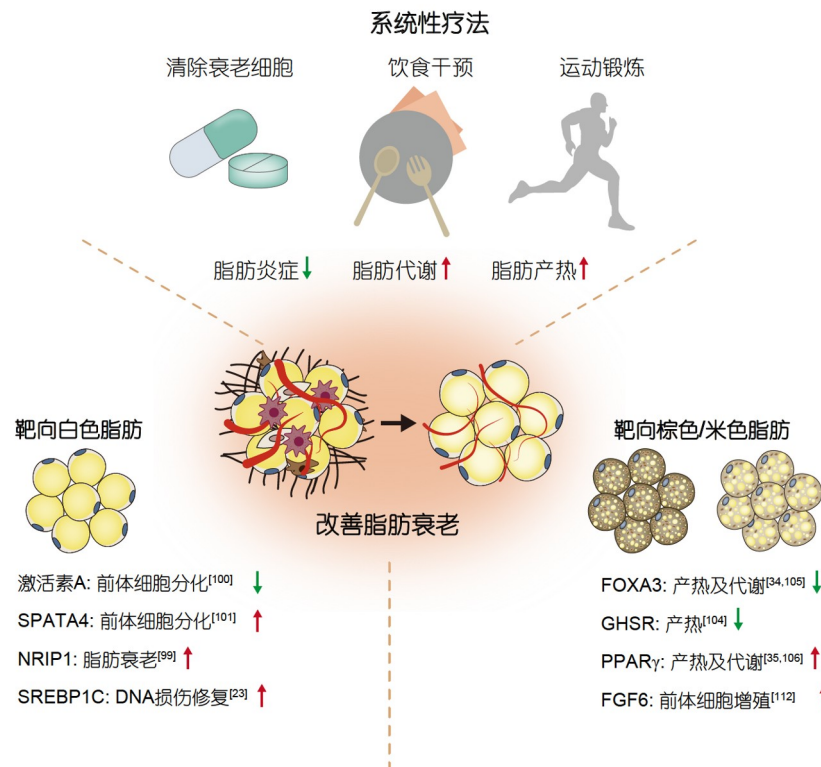


图3 靶向脂肪组织的抗衰老疗法
Figure 3 Adipose tissue-targeted anti-aging therapies

clear receptor interacting protein 1, NRIP1)表达在衰老过程中增加,而*Nrip1*缺失显著上调自噬,减少WAT中衰老细胞数量,降低促炎细胞因子水平,延长小鼠健康寿命^[99]。在肥胖小鼠的WAT中,甾醇调节元件结合转录因子1c(sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP1c)可能以独立于调控脂代谢的方式与PARP1相互作用而调节DNA损伤反应, SREBP1c敲除加速脂肪细胞衰老,导致免疫细胞浸润,脂肪组织重塑及胰岛素抵抗,而清除衰老脂肪细胞可减轻脂肪组织炎症并改善胰岛素抵抗^[23]。此外,肥胖和衰老往往伴随脂肪生成受损,在WAT中衰老的脂肪祖细胞通过分泌激活素A作用于其他非衰老祖细胞抑制分化与脂肪生成,而利用酪氨酸激酶JAK抑制剂抑制激活素A产生则增加了脂肪生成能力,降低脂毒性,改善胰岛素敏感性^[100]。精子发生相关蛋白4(spermatogenesis-associated protein 4, SPATA4)在WAT中也促进前脂肪细胞分化,增加脂肪因子表达,在衰老小鼠中过表达SPATA4显著减轻了异位脂肪分布、炎症和胰岛素抵抗^[101]。

4.2 靶向棕色脂肪和米色脂肪

棕色脂肪具有产热能力,而米色脂肪可通过白色脂肪棕色化过程,产生类似棕色脂肪的表型,因此米色脂肪和棕色脂肪又被称为产热脂肪。产热脂肪是代谢活跃的脂肪组织,增加产热脂肪组织活性,促进产热可能在延缓衰老及衰老相关疾病中也发挥关键作用^[102,103]。衰老小鼠的BAT中生长激素促分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHS-R)表达升高,而GHS-R敲除可以防止BAT与衰老相关的产热受损^[104]。然而,直接靶向BAT缓解衰老的研究仍然较少。腹股沟皮下白色脂肪组织(inguinal white adipose tissue, iWAT)是米色脂肪的主要富集库,徐凌燕、马欣然研究团队在靶向米色脂肪抵抗衰老中做了系列工作,发现FOXA3在饮食诱导的肥胖和衰老进程中表达上调,在小鼠中基因敲除*Foxa3*促进米色脂肪的白色脂肪棕色化过程,改善产热能力和胰岛素敏感性,减少脂肪组织扩张并延长小鼠寿命^[34,105]。针对衰老小鼠

iWAT中PPAR γ S273位点磷酸化水平升高, 以及在iWAT中特异性敲减PPAR γ 引起产热抑制, 脂肪含量增加、胰岛素抵抗的特性^[35], 采用低剂量的PPAR γ 激动剂罗格列酮处理衰老小鼠, 发现可以维持脂肪组织稳态, 改善纤维化和炎症, 抵抗脂肪衰老, 并改善小鼠认知功能, 缓解焦虑, 延长小鼠寿命. 同时, 使用吡格列酮的糖尿病病人相比使用降糖药格列美脲的糖尿病病人表现出更长的寿命^[35,106]. 另外, 利用siRNA在小鼠脂肪中抑制PPAR γ 负调蛋白TLE3或米色脂肪局部给药靶向PPAR γ S273磷酸化位点的选择性激动剂地奥司明(Diosmin)均可以促进脂肪能量代谢, 改善脂肪代谢紊乱^[107,108]. 值得注意的是, 冷暴露和 β 受体激动剂是激活脂肪产热的经典条件, 而较低的温度往往与寿命增加相联系^[109], 促进脂肪产热的 $\beta 3$ -肾上腺素受体激动剂CL316, 243也能够在16月龄3xTg-AD阿尔茨海默小鼠中改善记忆缺陷^[110]. 重要的是, 米色脂肪既可以通过热休克转录因子1(heat-shock transcription factor 1, HSF1)响应寒冷, 也可以响应局部温和热效应激活产热, 安全有效地抵抗和治疗肥胖, 并改善胰岛素抵抗、脂肪肝等代谢紊乱, 因此米色脂肪局部热疗有望成为靶向脂肪延缓衰老的新方式^[16,111]. 而除米色脂肪产热外, 在米色脂肪中促进成纤维细胞生长因子6(fibroblast growth factor 6, FGF6)表达通过ERK信号通路促进PDGFR α 前脂肪细胞增殖, 可以维持脂肪稳态, 改善脂肪细胞肥大及胰岛素敏感性^[112].

4.3 清除衰老细胞

系统性抗衰老疗法, 如清除衰老细胞、饮食干预、运动锻炼的代谢获益至少部分是通过调节脂肪组织介导的^[113,114]. 通过使用靶向衰老细胞抗凋亡通路的小分子药物如达沙替尼和槲皮素联用(D+Q)清除衰老细胞可缓解衰老相关的机体功能障碍, 同时降低衰老小鼠死亡风险, 延长小鼠的寿命^[115]. 此外, D+Q可以减轻脂肪组织炎症, 改善老年人的全身代谢功能^[116]. 其他抗衰老药物, 如二甲双胍, 可以调控脂肪中胶原蛋白表达及线粒体基因^[117]. 年轻小鼠和衰老小鼠的异龄异体共生研究也表明, 年轻小鼠血液中的循环因子抑制衰老小鼠VAT中衰老相关基因*p16*和*p21*表达并降低促炎细胞因子水平, 缓解脂肪组织衰老并改善整体衰老表型^[118].

4.4 饮食干预

饮食干预已被报道具有延缓衰老作用. 目前延长寿命主要的饮食干预模式为CR饮食, 其与脂肪量减少、脂肪组织功能改善、胰岛素敏感性提高、心血管风险因素降低以及肝脏代谢稳态的改善密切相关. CR可在衰老大鼠中降低WAT总量, 减少脂肪细胞大小, 促进脂质代谢及胰岛素敏感性, 并改善BAT线粒体功能障碍, 延长寿命^[119,120]. CR可诱导人类脂肪组织转录重编程, 改善线粒体功能、抵抗衰老相关炎症反应, 进而改善代谢健康^[121]. 此外, CR还可通过促进脂肪组织中嗜酸性粒细胞和M2型巨噬细胞积累, 或改变肠道菌群促进WAT棕色化, 改善脂肪组织代谢稳态和衰老相关疾病^[122,123]. 与CR饮食类似, 间歇性断食饮食方式(intermittent fasting, IF)在代谢健康和延缓衰老等方面具有相似的改善作用, 大量临床研究表明, IF可改善肥胖、糖尿病、心血管疾病及神经系统疾病, 改善衰老^[124,125]; 动物模型研究也证实, IF饮食方式能够延长啮齿类动物及果蝇的健康寿命^[126,127], 而脂肪组织可能部分介导了IF饮食方式的代谢益处^[128,129]. 此外, 限制蛋白质饮食也可改善代谢健康, 延长寿命. 限制蛋白质摄入而不限脂肪或碳水化合物的摄入可延长果蝇寿命^[130]. 在小鼠中, 限制蛋白质饮食可减轻小鼠体重, 缓解肥胖、糖代谢紊乱以及脂肪组织功能障碍, 改善衰老相关的机体功能减退, 延长寿命^[131,132]. 饮食干预可能通过调控动物体内储脂器官中脂滴数量影响寿命, 在秀丽隐杆线虫中, 饮食补充单不饱和脂肪酸通过增加其肠道中的脂滴数量促进长寿, 而在哺乳动物中, 尽管一些非脂质储存细胞中的脂滴数量与其功能呈负相关, 但是否能够利用饮食干预调控脂肪细胞中脂滴数量从而调控衰老进程仍值得探索^[133,134]. 有趣的是, 衰老和饮食干预都会导致肠道菌群组成及代谢发生变化^[135], 而肠道菌群可通过产生代谢物或分泌miRNA等方式调控脂肪组织及机体脂质代谢^[136,137]. 因此, 通过饮食干预肠道菌群调控脂肪组织可能也有助于缓解衰老及相关疾病.

4.5 运动锻炼

运动是另一种延长寿命和健康寿命的干预方式, 可减少肥胖相关代谢紊乱, 改善抑郁, 延长寿命并改善衰老相关代谢稳态^[138-140]. 有氧运动训练可提高小鼠

的能量消耗,减少全身炎症,并延长衰老小鼠的健康寿命.在绝经期女性人群中发现,高水平的体育运动可以减少绝经后的脂肪组织堆积,降低患心血管疾病和代谢性疾病的风险^[141].此外,体育运动还能降低老年人的全因死亡率^[142].运动的有益作用至少在一定程度上由脂肪组织介导.运动可促进肌肉释放鸢尾素(Irisin),而肌肉中Irisin表达在衰老小鼠中降低.重新补充Irisin可改善衰老相关的肌少症,促进白色脂肪棕色化,改善脂肪组织纤维化,肝脏脂质沉积及胰岛素抵抗^[143].另外,研究表明,运动后BAT分泌的12,13-diHOME和皮下脂肪组织分泌的TGF- β 2分别促进小鼠骨骼肌的葡萄糖和脂肪酸代谢,从而改善整体代谢稳态^[144,145].在老年女性中,脂肪组织中 $p16^{INK4a}$ 阳性细胞数量与运动能力及认知功能呈负相关,而体育运动与热量限制联合治疗可显著减少脂肪组织中 $p16^{INK4a}$ 阳性细胞数量,促进机体健康^[146].

5 总结与展望

自古以来,“长生不老”一直都是人们美好的愿景,从神话传说中永生的仙人,古代帝王追求的长生不老药,到现代科幻小说中的未来科技,人类都在不断探

索延长寿命的方法.如今,随着生命科学领域的发展,现代科学越来越深入地解析衰老过程的分子和细胞机制,以找到延缓衰老,预防衰老相关疾病的方法.作为重要的能量储存及内分泌器官,脂肪是衰老进程中最先受影响的器官之一,发生脂肪组织重新分布,产热脂肪功能减退,脂肪干细胞耗竭及增殖分化能力下降,炎症与纤维化,分泌谱改变等变化.这些变化相互关联,共同作用引发脂肪组织功能障碍,进一步导致机体系统性变化,从而加速衰老相关疾病的发生发展.脂肪可通过多种方式与其他组织进行对话,调节系统性代谢稳态.因此,靶向干预脂肪组织功能能够改善机体多器官代谢及衰老.确实,延缓衰老的干预策略,包括基因调控、清除衰老细胞、饮食干预或运动锻炼等至少部分通过脂肪组织发挥作用.然而仍然存在一些未解决的问题,例如,调控脂肪组织衰老的机制仍不明确,脂肪组织中细胞间对话以及脂肪及其他器官之间的交流机制也仍需探索.未来通过高通量组学研究的系统生物学策略,结合转基因动物及衰老相关模型建立,联合生物化学与分子生物学、细胞生物学、生理学、医学等学科交叉,深入研究脂肪衰老,可能为抵抗衰老和衰老相关疾病提供更多干预靶点和创新策略.

参考文献

- 1 Tam B T, Morais J A, Santosa S. Obesity and ageing: two sides of the same coin. *Obes Rev*, 2020, 21: e12991
- 2 Tchkonja T, Morbeck D E, Von Zglinicki T, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell*, 2010, 9: 667–684
- 3 Pérez L M, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, et al. ‘Adipaging’: ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue. *J Physiol*, 2016, 594: 3187–3207
- 4 Schaum N, Lehallier B, Hahn O, et al. Ageing hallmarks exhibit organ-specific temporal signatures. *Nature*, 2020, 583: 596–602
- 5 Park M H, Kim D H, Lee E K, et al. Age-related inflammation and insulin resistance: a review of their intricate interdependency. *Arch Pharm Res*, 2014, 37: 1507–1514
- 6 Zamboni M, Nori N, Brunelli A, et al. How does adipose tissue contribute to inflammageing? *Exp Gerontol*, 2021, 143: 111162
- 7 Muzumdar R, Allison D B, Huffman D M, et al. Visceral adipose tissue modulates mammalian longevity. *Aging Cell*, 2008, 7: 438–440
- 8 Tarantini S, Subramanian M, Butcher J T, et al. Revisiting adipose thermogenesis for delaying aging and age-related diseases: opportunities and challenges. *Ageing Res Rev*, 2023, 87: 101912
- 9 Wiley C D, Campisi J. The metabolic roots of senescence: mechanisms and opportunities for intervention. *Nat Metab*, 2021, 3: 1290–1301
- 10 López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, 153: 1194–1217
- 11 Sakers A, De Siqueira M K, Seale P, et al. Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell*, 2022, 185: 419–446
- 12 Ou M Y, Zhang H, Tan P C, et al. Adipose tissue aging: mechanisms and therapeutic implications. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 300
- 13 Corvera S. Cellular heterogeneity in adipose tissues. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83: 257–278
- 14 Funcke J B, Scherer P E. Beyond adiponectin and leptin: adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. *J Lipid Res*, 2019, 60: 1648–1697

- 15 Jiang Z Y, Yu J Y, Tang G J, et al. Characteristics, development, and evaluation of adipose tissues of beef cattle and mutton sheep (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2023, 53: 945–963 [蒋宗佑, 玉金燕, 唐高建, 等. 肉用牛、绵羊脂肪组织特性、发育规律及其评鉴方法. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 945–963]
- 16 Li Y, Wang D, Ping X, et al. Local hyperthermia therapy induces browning of white fat and treats obesity. *Cell*, 2022, 185: 949–966.e19
- 17 Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med*, 2013, 19: 1252–1263
- 18 Aldiss P, Betts J, Sale C, et al. Exercise-induced ‘browning’ of adipose tissues. *Metabolism*, 2018, 81: 63–70
- 19 Yu Q, Xiao H, Jedrychowski M P, et al. Sample multiplexing for targeted pathway proteomics in aging mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 9723–9732
- 20 Santos A L, Sinha S. Obesity and aging: Molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Ageing Res Rev*, 2021, 67: 101268
- 21 Reyes-Farias M, Fos-Domenech J, Serra D, et al. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192: 114723
- 22 Li Q, Hagberg C E, Silva Cascales H, et al. Obesity and hyperinsulinemia drive adipocytes to activate a cell cycle program and senescence. *Nat Med*, 2021, 27: 1941–1953
- 23 Lee G, Kim Y Y, Jang H, et al. SREBP1c-PARP1 axis tunes anti-senescence activity of adipocytes and ameliorates metabolic imbalance in obesity. *Cell Metab*, 2022, 34: 702–718.e5
- 24 Ma S, Sun S, Geng L, et al. Caloric restriction reprograms the single-cell transcriptional landscape of rattus norvegicus aging. *Cell*, 2020, 180: 984–1001.e22
- 25 Aging Biomarker Consortium, Bao H, Cao J, et al. Biomarkers of aging. *Sci China Life Sci*, 2023, 66: 893–1066
- 26 Chumlea W C, Guo S S, Kuczmarski R J, et al. Body composition estimates from NHANES III bioelectrical impedance data. *Int J Obes*, 2002, 26: 1596–1609
- 27 DeNino W F, Tchernof A, Dionne I J, et al. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care*, 2001, 24: 925–932
- 28 Hughes V A, Roubenoff R, Wood M, et al. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80: 475–482
- 29 Berry D C, Jiang Y, Arpke R W, et al. Cellular aging contributes to failure of cold-induced beige adipocyte formation in old mice and humans. *Cell Metab*, 2017, 25: 166–181
- 30 Cedikova M, Kripnerová M, Dvorakova J, et al. Mitochondria in white, brown, and beige adipocytes. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 1–11
- 31 Bahler L, Verberne H J, Admiraal W M, et al. Differences in sympathetic nervous stimulation of brown adipose tissue between the young and old, and the lean and obese. *J Nucl Med*, 2016, 57: 372–377
- 32 Michaud M, Balarzy L, Moulis G, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14: 877–882
- 33 Ma X, Xu L, Mueller E. Forkhead box A3 mediates glucocorticoid receptor function in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 3377–3382
- 34 Ma X, Xu L, Gavrilova O, et al. Role of forkhead box protein A3 in age-associated metabolic decline. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 14289–14294
- 35 Xu L, Ma X, Verma N K, et al. Ablation of PPAR γ in subcutaneous fat exacerbates age-associated obesity and metabolic decline. *Aging Cell*, 2018, 17: e12721
- 36 Kuilman T, Michaloglou C, Mooi W J, et al. The essence of senescence. *Genes Dev*, 2010, 24: 2463–2479
- 37 Wang L, Wang B, Gasek N S, et al. Targeting p21Cip1 highly expressing cells in adipose tissue alleviates insulin resistance in obesity. *Cell Metab*, 2022, 34: 75–89.e8
- 38 Feng X, Wang L, Zhou R, et al. Senescent immune cells accumulation promotes brown adipose tissue dysfunction during aging. *Nat Commun*, 2023, 14: 3208
- 39 Nguyen H P, Lin F, Yi D, et al. Aging-dependent regulatory cells emerge in subcutaneous fat to inhibit adipogenesis. *Dev Cell*, 2021, 56: 1437–1451.e3
- 40 Gustafson B, Hedjazifar S, Gogg S, et al. Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26: 193–200
- 41 Ghaben A L, Scherer P E. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20: 242–258
- 42 van Harmelen V, Röhrig K, Hauner H. Comparison of proliferation and differentiation capacity of human adipocyte precursor cells from the

- omental and subcutaneous adipose tissue depot of obese subjects. *Metabolism*, 2004, 53: 632–637
- 43 Bonzón-Kulichenko E, Moltó E, Pintado C, et al. Changes in visceral adipose tissue plasma membrane lipid composition in old rats are associated with adipocyte hypertrophy with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018, 73: 1139–1146
- 44 Fougère B, Boulanger E, Nourhashémi F, et al. RETRACTED: chronic inflammation: accelerator of biological aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72: 1218–1225
- 45 Wu D, Ren Z, Pae M, et al. Aging up-regulates expression of inflammatory mediators in mouse adipose tissue. *J Immunol*, 2007, 179: 4829–4839
- 46 Mack I, BelAiba R S, Djordjevic T, et al. Functional analyses reveal the greater potency of preadipocytes compared with adipocytes as endothelial cell activator under normoxia, hypoxia, and TNF α exposure. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297: E735–E748
- 47 Tchkonja T, Pirtskhalava T, Thomou T, et al. Increased TNF α and CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein with aging predispose preadipocytes to resist adipogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293: E1810–E1819
- 48 Huang Y, Zhou J H, Zhang H, et al. Brown adipose TRX2 deficiency activates mtDNA-NLRP3 to impair thermogenesis and protect against diet-induced insulin resistance. *J Clin Invest*, 2022, 132: e148852
- 49 Zoico E, Rubele S, De Caro A, et al. Brown and beige adipose tissue and aging. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 368
- 50 Engler A J, Sen S, Sweeney H L, et al. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*, 2006, 126: 677–689
- 51 Sprenger C C, Plymate S R, Reed M J. Aging-related alterations in the extracellular matrix modulate the microenvironment and influence tumor progression. *Intl J Cancer*, 2010, 127: 2739–2748
- 52 Marcelin G, Ferreira A, Liu Y, et al. A PDGFR α -mediated switch toward CD9^{high} adipocyte progenitors controls obesity-induced adipose tissue fibrosis. *Cell Metab*, 2017, 25: 673–685
- 53 Berry D C, Jiang Y, Graff J M. Mouse strains to study cold-inducible beige progenitors and beige adipocyte formation and function. *Nat Commun*, 2016, 7: 10184
- 54 Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36: 461–470
- 55 Arai Y, Takayama M, Abe Y, et al. Adipokines and aging. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18: 545–550
- 56 Lieb W, Beiser A S, Vasan R S, et al. Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging. *JAMA*, 2009, 302: 2565–2572
- 57 Irving A, Harvey J. Regulation of hippocampal synaptic function by the metabolic hormone leptin: Implications for health and disease. *Prog Lipid Res*, 2021, 82: 101098
- 58 Arai Y, Kamide K, Hirose N. Adipokines and aging: findings from centenarians and the very old. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 142
- 59 Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab*, 2013, 17: 185–196
- 60 Wang W, Ishibashi J, Trefely S, et al. A PRDM16-driven metabolic signal from adipocytes regulates precursor cell fate. *Cell Metab*, 2019, 30: 174–189.e5
- 61 Chaurasia B, Ying L, Talbot C L, et al. Ceramides are necessary and sufficient for diet-induced impairment of thermogenic adipocytes. *Mol Metab*, 2021, 45: 101145
- 62 Darcy J, Fang Y, McFadden S, et al. Integrated metabolomics reveals altered lipid metabolism in adipose tissue in a model of extreme longevity. *Geroscience*, 2020, 42: 1527–1546
- 63 Thomou T, Mori M A, Dreyfuss J M, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*, 2017, 542: 450–455
- 64 Mori M A, Raghavan P, Thomou T, et al. Role of microRNA processing in adipose tissue in stress defense and longevity. *Cell Metab*, 2012, 16: 336–347
- 65 Mori M A, Thomou T, Boucher J, et al. Altered miRNA processing disrupts brown/white adipocyte determination and associates with lipodystrophy. *J Clin Invest*, 2014, 124: 3339–3351
- 66 Reis F C, Branquinho J L, Brandao B B, et al. Fat-specific Dicer deficiency accelerates aging and mitigates several effects of dietary restriction in mice. *Aging*, 2016, 8: 1201–1222
- 67 Chouchani E T, Kajimura S. Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue. *Nat Metab*, 2019, 1: 189–200
- 68 Jeffery E, Church C D, Holtrup B, et al. Rapid depot-specific activation of adipocyte precursor cells at the onset of obesity. *Nat Cell Biol*, 2015,

- 17: 376–385
- 69 Altshuler-Keylin S, Shinoda K, Hasegawa Y, et al. Beige adipocyte maintenance is regulated by autophagy-induced mitochondrial clearance. *Cell Metab*, 2016, 24: 402–419
 - 70 Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies—new insights into metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11: 522–534
 - 71 Liu X, Zheng Z, Zhu X, et al. Brown adipose tissue transplantation improves whole-body energy metabolism. *Cell Res*, 2013, 23: 851–854
 - 72 Tran T T, Yamamoto Y, Gesta S, et al. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell Metab*, 2008, 7: 410–420
 - 73 Brigger D, Riether C, van Brummelen R, et al. Eosinophils regulate adipose tissue inflammation and sustain physical and immunological fitness in old age. *Nat Metab*, 2020, 2: 688–702
 - 74 Tchkonja T, Thomou T, Zhu Y, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab*, 2013, 17: 644–656
 - 75 Marcus R L, Addison O, Kidde J P, et al. Skeletal muscle fat infiltration: impact of age, inactivity, and exercise. *J Nutr Health Aging*, 2010, 14: 362–366
 - 76 Koehler E M, Schouten J N L, Hansen B E, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. *J Hepatol*, 2012, 57: 1305–1311
 - 77 Cunha D A, Hekerman P, Ladriere L, et al. Initiation and execution of lipotoxic ER stress in pancreatic β -cells. *J Cell Sci*, 2008, 121: 2308–2318
 - 78 Unger R H, Zhou Y T. Lipotoxicity of beta-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover. *Diabetes*, 2001, 50: S118–121
 - 79 Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*, 2012, 142: 711–725.e6
 - 80 Tardif N, Salles J, Guillet C, et al. Muscle ectopic fat deposition contributes to anabolic resistance in obese sarcopenic old rats through eIF2 α activation. *Aging Cell*, 2014, 13: 1001–1011
 - 81 Delmonico M J, Harris T B, Visser M, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90: 1579–1585
 - 82 Ferrara D, Montecucco F, Dallegrì F, et al. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 21630–21641
 - 83 Sugimoto S, Mena H A, Sansbury B E, et al. Brown adipose tissue-derived MaR2 contributes to cold-induced resolution of inflammation. *Nat Metab*, 2022, 4: 775–790
 - 84 Wang G X, Zhao X Y, Meng Z X, et al. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis. *Nat Med*, 2014, 20: 1436–1443
 - 85 Gómez-Banoy N, Guseh J S, Li G, et al. Adipsin preserves beta cells in diabetic mice and associates with protection from type 2 diabetes in humans. *Nat Med*, 2019, 25: 1739–1747
 - 86 Prentice K J, Saksi J, Robertson L T, et al. A hormone complex of FABP4 and nucleoside kinases regulates islet function. *Nature*, 2021, 600: 720–726
 - 87 Whitehead A, Krause F N, Moran A, et al. Brown and beige adipose tissue regulate systemic metabolism through a metabolite interorgan signaling axis. *Nat Commun*, 2021, 12: 1905
 - 88 Yu Z, Wang Y, Yu Z, et al. Crosstalk between adipose tissue and the microbiota-gut-brain axis in metabolic diseases. *Int J Biol Sci*, 2022, 18: 1706–1723
 - 89 Richter F C, Friedrich M, Kampschulte N, et al. Adipocyte autophagy limits gut inflammation by controlling oxylipin and IL-10. *EMBO J*, 2023, 42: e112202
 - 90 Zhang Z, Funcke J B, Zi Z, et al. Adipocyte iron levels impinge on a fat-gut crosstalk to regulate intestinal lipid absorption and mediate protection from obesity. *Cell Metab*, 2021, 33: 1624–1639.e9
 - 91 Pinckard K M, Shettigar V K, Wright K R, et al. A novel endocrine role for the BAT-released lipokine 12,13-diHOME to mediate cardiac function. *Circulation*, 2021, 143: 145–159
 - 92 Zhao H, Chen X, Hu G, et al. Small extracellular vesicles from brown adipose tissue mediate exercise cardioprotection. *Circ Res*, 2022, 130: 1490–1506
 - 93 Ahima R S, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 1996, 382: 250–252
 - 94 Caron A, Lee S, Elmquist J K, et al. Leptin and brain-adipose crosstalks. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19: 153–165

- 95 Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*, 2007, 6: 55–68
- 96 Whittle A J, Carobbio S, Martins L, et al. BMP8B increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions. *Cell*, 2012, 149: 871–885
- 97 Wang J, Li L, Zhang Z, et al. Extracellular vesicles mediate the communication of adipose tissue with brain and promote cognitive impairment associated with insulin resistance. *Cell Metab*, 2022, 34: 1264–1279.e8
- 98 Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, et al. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13: 26–35
- 99 Wang J, Chen X, Osland J, et al. Deletion of *Nrip1* extends female mice longevity, increases autophagy, and delays cell senescence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018, 73: 882–892
- 100 Xu M, Palmer A K, Ding H, et al. Targeting senescent cells enhances adipogenesis and metabolic function in old age. *eLife*, 2015, 4: e12997
- 101 Li Z, Xu K, Zhao S, et al. SPATA4 improves aging-induced metabolic dysfunction through promotion of preadipocyte differentiation and adipose tissue expansion. *Aging Cell*, 2021, 20: e13282
- 102 Darcy J, McFadden S, Fang Y, et al. Brown adipose tissue function is enhanced in long-lived, male Ames dwarf mice. *Endocrinology*, 2016, 157: 4744–4753
- 103 Darcy J, Tseng Y H. ComBATing aging—does increased brown adipose tissue activity confer longevity? *GeroScience*, 2019, 41: 285–296
- 104 Lin L, Saha P K, Ma X, et al. Ablation of ghrelin receptor reduces adiposity and improves insulin sensitivity during aging by regulating fat metabolism in white and brown adipose tissues. *Aging Cell*, 2011, 10: 996–1010
- 105 Xu L, Panel V, Ma X, et al. The winged helix transcription factor Foxa3 regulates adipocyte differentiation and depot-selective fat tissue expansion. *Mol Cell Biol*, 2013, 33: 3392–3399
- 106 Xu L, Ma X, Verma N, et al. PPAR γ agonists delay age-associated metabolic disease and extend longevity. *Aging Cell*, 2020, 19: e13267
- 107 Qiu J, Fan Q, Xu S, et al. A fluorinated peptide with high serum- and lipid-tolerance for the delivery of siRNA drugs to treat obesity and metabolic dysfunction. *Biomaterials*, 2022, 285: 121541
- 108 Yu J, Hu Y, Sheng M, et al. Selective PPAR γ modulator diosmin improves insulin sensitivity and promotes browning of white fat. *J Biol Chem*, 2023, 299: 103059
- 109 Lee H J, Alirzayeva H, Koyuncu S, et al. Cold temperature extends longevity and prevents disease-related protein aggregation through PA28 γ -induced proteasomes. *Nat Aging*, 2023, 3: 546–566
- 110 Tournissac M, Vu T M, Vrabic N, et al. Repurposing beta-3 adrenergic receptor agonists for Alzheimer's disease: beneficial effects in a mouse model. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13: 103
- 111 Ma X, Xu L, Alberobello A T, et al. Celastrol protects against obesity and metabolic dysfunction through activation of a HSF1-PGC1 α transcriptional axis. *Cell Metab*, 2015, 22: 695–708
- 112 Liu C, Meng M, Xu B, et al. Fibroblast growth factor 6 promotes adipocyte progenitor cell proliferation for adipose tissue homeostasis. *Diabetes*, 2023, 72: 467–482
- 113 Miller K N, Burhans M S, Clark J P, et al. Aging and caloric restriction impact adipose tissue, adiponectin, and circulating lipids. *Aging Cell*, 2017, 16: 497–507
- 114 Cai Z, He B. Adipose tissue aging: An update on mechanisms and therapeutic strategies. *Metabolism*, 2023, 138: 155328
- 115 Xu M, Pirtskhalava T, Farr J N, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med*, 2018, 24: 1246–1256
- 116 Islam M T, Taday E, Allen S, et al. Senolytic drugs, dasatinib and quercetin, attenuate adipose tissue inflammation, and ameliorate metabolic function in old age. *Aging Cell*, 2023, 22: e13767
- 117 Kulkarni A S, Brutsaert E F, Anghel V, et al. Metformin regulates metabolic and nonmetabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults. *Aging Cell*, 2018, 17: e12723
- 118 Ghosh A K, O'Brien M, Mau T, et al. Adipose tissue senescence and inflammation in aging is reversed by the young milieu. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74: 1709–1715
- 119 Valle A, Guevara R, García-Palmer F J, et al. Caloric restriction retards the age-related decline in mitochondrial function of brown adipose tissue. *Rejuvenation Res*, 2008, 11: 597–604
- 120 Narita T, Kobayashi M, Itakura K, et al. Differential response to caloric restriction of retroperitoneal, epididymal, and subcutaneous adipose tissue depots in rats. *Exp Gerontol*, 2018, 104: 127–137

- 121 Spadaro O, Youm Y, Shchukina I, et al. Caloric restriction in humans reveals immunometabolic regulators of health span. *Science*, 2022, 375: 671–677
- 122 Fabbiano S, Suárez-Zamorano N, Rigo D, et al. Caloric restriction leads to browning of white adipose tissue through type 2 immune signaling. *Cell Metab*, 2016, 24: 434–446
- 123 Fabbiano S, Suárez-Zamorano N, Chevalier C, et al. Functional gut microbiota remodeling contributes to the caloric restriction-induced metabolic improvements. *Cell Metab*, 2018, 28: 907–921.e7
- 124 de Cabo R., Mattson M P. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med*, 2019, 381: 2541–2551
- 125 Stekovic S, Hofer S J, Tripolt N, et al. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. *Cell Metab*, 2019, 30: 462–476.e6
- 126 Ulgherait M, Midoun A M, Park S J, et al. Circadian autophagy drives iTRF-mediated longevity. *Nature*, 2021, 598: 353–358
- 127 Longo V D, Panda S. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metab*, 2016, 23: 1048–1059
- 128 Kim K H, Kim Y H, Son J E, et al. Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF-mediated alternative activation of macrophage. *Cell Res*, 2017, 27: 1309–1326
- 129 Li G, Xie C, Lu S, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell Metab*, 2017, 26: 672–685.e4
- 130 Lee K P, Simpson S J, Clissold F J, et al. Lifespan and reproduction in *Drosophila*: New insights from nutritional geometry. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 2498–2503
- 131 Solon-Biet S M, McMahon A C, Ballard J W O, et al. The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. *Cell Metab*, 2014, 19: 418–430
- 132 Hill C M, Albarado D C, Coco L G, et al. FGF21 is required for protein restriction to extend lifespan and improve metabolic health in male mice. *Nat Commun*, 2022, 13: 1897
- 133 Papsdorf K, Miklas J W, Hosseini A, et al. Lipid droplets and peroxisomes are co-regulated to drive lifespan extension in response to mono-unsaturated fatty acids. *Nat Cell Biol*, 2023, 25: 672–684
- 134 Marschallinger J, Iram T, Zardeneta M, et al. Lipid-droplet-accumulating microglia represent a dysfunctional and proinflammatory state in the aging brain (vol 86, pg 511, 2020). *Nat Neurosci*, 2020, 23: 1308
- 135 Du Y, Gao Y, Zeng B, et al. Effects of anti-aging interventions on intestinal microbiota. *Gut Microbes*, 2021, 13: 1994835
- 136 Ma Y F, Liu J X, Wang H F. Porcine gut microbiota and lipid metabolism: recent advances and future directions (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2023, 53: 616–625 [马燕飞, 刘建新, 汪海峰. 猪肠道微生物与机体脂质代谢研究进展. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 616–625]
- 137 Hu H, He F, Deng Z Y, et al. MicroRNA-microbiota Interaction regulates host lipid metabolism (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2023, 53: 945–963 [胡斌, 贺芳, 邓志颖, 等. MicroRNAs-微生物互作调控机体脂肪代谢研究进展. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 945–963]
- 138 Lee I M, Shiroma E J, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*, 2012, 380: 219–229
- 139 López-Torres Hidalgo J. Effectiveness of physical exercise in the treatment of depression in older adults as an alternative to antidepressant drugs in primary care. *BMC Psychiatry*, 2019, 19: 21
- 140 Brinkley T E, Leng I, Bailey M J, et al. Effects of exercise and weight loss on proximal aortic stiffness in older adults with obesity. *Circulation*, 2021, 144: 684–693
- 141 Juppi H, Sipilä S, Fachada V, et al. Total and regional body adiposity increases during menopause—evidence from a follow-up study. *Aging Cell*, 2022, 21: e13621
- 142 Stensvold D, Viken H, Steinshamn S L, et al. Effect of exercise training for five years on all cause mortality in older adults—the Generation 100 study: randomised controlled trial. *BMJ*, 2020, 371: m3485
- 143 Guo M, Yao J, Li J, et al. Irisin ameliorates age-associated sarcopenia and metabolic dysfunction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 14: 391–405
- 144 Stanford K I, Lynes M D, Takahashi H, et al. 12,13-diHOME: an exercise-induced lipokine that increases skeletal muscle fatty acid uptake. *Cell Metab*, 2018, 27: 1111–1120.e3
- 145 Takahashi H, Alves C R R, Stanford K I, et al. TGF- β 2 is an exercise-induced adipokine that regulates glucose and fatty acid metabolism. *Nat Metab*, 2019, 1: 291–303

- 146 Justice J N, Gregory H, Tchkonja T, et al. Cellular senescence biomarker p16^{INK4a}+ cell burden in thigh adipose is associated with poor physical function in older women. *J Gerontol Ser A*, 2018, 73: 939–945

Adipose tissue aging and metabolic dysfunction

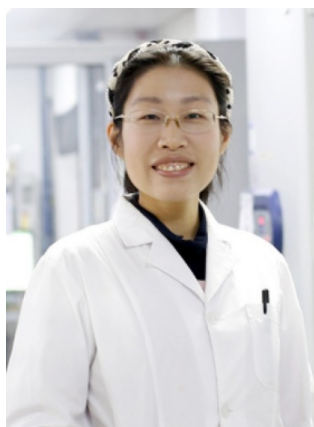
ZHANG YanKang, ZHANG Ting, QIU Jin, MA XinRan & XU LingYan

Shanghai Key Laboratory of Regulatory Biology, Institute of Biomedical Sciences, School of Life Sciences, East China Normal University, Shanghai 200241, China

Aging is often accompanied by metabolic dysfunction, leading to various age-related diseases and significantly reducing the quality of life in the elderly. Multi-tissue transcriptomic atlas reveals that adipose tissue may be one of the most susceptible tissues and plays important roles in the aging process. Increased age is an internal cause for adipose tissue aging, while obesity serves as a prominent external factor that accelerates adipose tissue aging and exacerbates age-related diseases. Both age and obesity lead to adipose tissue aging and functional impairment, resulting in systemic metabolic dysfunction and age-related diseases. Adipose tissue aging is manifested as multiple pathological changes, including fat redistribution, impaired thermogenesis, diminished proliferation and adipogenic capacity of adipose derived stem cells, increased inflammation and fibrosis, senescence associated secretory phenotype. In addition, adipose tissue maintains systemic metabolic homeostasis via communicating with other tissues with secreted proteins, metabolites, extracellular vesicles, and non-coding RNAs, while adipose tissue aging may disrupt the crosstalk. Thus, targeting adipose tissue aging may improve metabolic homeostasis and alleviate age-related diseases. Indeed, some anti-aging therapies exert effects at least partially via adipose tissue. This review summarizes the characteristics of adipose tissue aging, as well as the relationship between adipose tissue aging and metabolic dysfunction with the crosstalk mechanisms. In summary, understanding adipose tissue aging and developing strategies against adipose tissue aging may provide novel insights in combating aging.

aging, obesity, adipose tissue, metabolic dysfunction, crosstalk

doi: [10.1360/SSV-2023-0080](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0080)



徐凌燕, 华东师范大学生命科学学院研究员, 国家自然科学基金优秀青年科学基金获得者. 长期致力于脂肪衰老与代谢调控机制的研究, 揭示衰老进程中米色脂肪前体细胞分化及成熟脂肪细胞产热功能下降, 以及细胞和组织对话失调引起代谢紊乱的作用机制; 开发局部热疗促进白色脂肪棕色化抵抗脂肪衰老的创新干预策略. 以第一/通讯作者(含共同)在*Cell*, *Cell Metabolism*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *Aging Cell*, *Journal of Hepatology*, *Hepatology*等期刊发表论文40余篇.