



DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.018

<http://www.gjbl.net/gjblkx/fileup/PDF/201306544.pdf>

## 皮下脂肪组织与内脏脂肪组织

刘琼, 肖新华 综述

(南华大学附属第一医院内分泌科, 湖南 衡阳 421001)

**[摘要]** 肥胖不仅指过多的脂肪积聚, 还包括脂肪的分布异常。内脏脂肪的增加是多种代谢性疾病(如2型糖尿病、心血管疾病等)的高危因素。脂肪组织通过分泌脂肪细胞因子和炎症因子调节胰岛素敏感性和参与胰岛素信号通路。因此, 研究脂肪组织分布与内分泌特点对防治肥胖及其相关疾病具有重要的意义。

**[关键词]** 皮下脂肪组织; 内脏脂肪组织; 脂肪分布; 胰岛素抵抗

## Subcutaneous and visceral adipose tissue

LIU Qiong, XIAO Xinhua

(Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang Hunan 421001, China)

**Abstract** Obesity, not only defined as excessive fat accumulation, but also implies abnormal fat distribution. The increasing visceral adipose tissue is a risk factor for multiple metabolic diseases, such as Type 2 diabetes and cardiovascular disease. Adipose tissue regulates the sensitivity of insulin and insulin signal pathway by secretion of various adipokines and inflammatory factors. Therefore, study of adipose tissue distribution and the characteristics of endocrine is of great significant in prevention and treatment of obesity and related diseases.

**Key words** subcutaneous adipose tissue; visceral adipose tissue; adipose depots; insulin resistance

脂肪组织的储存部位和形式与代谢综合征、糖尿病、心血管疾病等关系密切。脂肪组织分皮下脂肪组织(subcutaneous adipose tissue, SAT)和内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT), 它们在形态学和功能学上均存在明显差异<sup>[1]</sup>, 过多的VAT堆积更容易导致胰岛素抵抗、血脂紊乱、糖尿病和心血管疾病。因此, 研究SAT与VAT的代谢、

分布及内分泌特点对防治肥胖及其引起的胰岛素抵抗有重要意义。

### 1 SAT 与 VAT 的脂肪分解功能的差异

正常脂肪组织通过脂肪的合成与代谢维持体内脂质代谢平衡。随着肥胖的发展, 脂肪组织逐

收稿日期 (Date of reception): 2013-06-17

作者简介 (Biography): 刘琼, 硕士研究生, 主要从事肥胖及非酒精性脂肪肝病的研究。

通信作者 (Corresponding author): 肖新华, Email: xiaoxinhua139@163.com

基金项目 (Foundation items): 国家自然科学基金 (81070667, 81270925); 湖南省自然科学基金重点项目 (12JJ2050)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81270925, 81070667) and the Natural Science Foundation of Hunan Province, P.R. China (12JJ1050).

渐失去正常功能, 脂肪的堆积导致脂肪分解的活跃, 大量游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 进入血液, 产生高FFA血症。FFA又促进脂肪细胞分化、脂肪组织堆积, 从而加重肥胖。肥胖患者脂肪代谢紊乱、脂肪分解增加又引起了FFA大量进入血液, 形成恶性循环。

VAT与SAT一个主要的不同之处在于VAT细胞脂肪分解活动强于SAT细胞<sup>[2]</sup>。随着VAT的聚集, VAT释放大量FFA直接进入门静脉循环, 到达肝脏和其他外周组织, 使这些非脂肪组织出现三酰甘油 (triglyceride, TG) 沉积、代谢变化及胰岛素敏感性降低。因此, 降低VAT聚集对于改善肥胖和减轻胰岛素抵抗有着重要意义。

## 2 脂肪细胞因子分泌功能差异

脂肪细胞通过自分泌、旁分泌和内分泌形式释放大量肽类激素和活性脂肪细胞因子以调节机体代谢, 如瘦素 (leptin), 脂联素 (adiponectin, APN), 单核细胞化学引诱物蛋白1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), 抵抗素 (resistin), 内脏脂肪组织来源的丝氨酸蛋白酶抑制剂 (visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor, Vaspin), 内脏脂肪素 (visfatin)、网膜素 (omentin), 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - $\alpha$ , 白细胞介素 (interleukin, IL)-1, IL-6和IL-8等。各种脂肪细胞因子功能各有差异, 如leptin发挥调节食欲、能量代谢等作用<sup>[3]</sup>, 而TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1和MCP-1直接损害机体对胰岛素的敏感性等。另外, 脂肪细胞还释放补体因子和急性相反应蛋白如血清淀粉样蛋白A (serum amyloid A, SAA)<sup>[4]</sup>和视黄醇结合蛋白4 (retinol binding protein 4, RBP4)<sup>[5]</sup>, 参与机体炎症反应和胰岛素抵抗。

SAT和VAT脂肪细胞因子基因表达的区域差异, 表现在VAT中前炎症因子TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, 依赖激活正常T细胞表达分泌的调节蛋白 (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, RANTES), 巨噬细胞炎症蛋白-1 alpha (macrophage inflammatory protein-1 alpha, MIP-1 $\alpha$ ), 纤溶酶原激活物抑制剂 (plasminogen activator inhibitor, PAI-1) 呈高表达; SAT中leptin, APN和干扰素诱导蛋白10 (interferon-inducible protein-10, IP-10) 高表达, 提示VAT发挥着主要的促胰岛素抵抗作用。血清APN在内脏型肥胖和2型糖尿病等胰岛素抵抗疾病中显著减少, omentin

在肥胖和胰岛素抵抗患者中显著降低<sup>[6]</sup>, visfatin通过旁分泌/自分泌途径作用于VAT, 促进脂肪组织的分化、合成与积聚等, 提示这些脂肪细胞因子的分泌变化不但影响以脂肪形式进行的能量贮存与释放, 还涉及组织对胰岛素的敏感性。

## 3 SAT与VAT的脂肪化和脂肪分布的决定因素

SAT和VAT具有不同的细胞成分、微脉管系统、神经分布、代谢特征、胞外基质成分和内分泌产物。种族、性别和年龄影响脂肪组织分布, 其相关机制尚不清楚。哥本哈根羊模型研究表明, 胎儿时期低营养而在出生早期暴露于高脂饮食的青少年羔羊更易发生内脏型肥胖, 说明出生前和出生后早期营养改变对身体功能和发展方式造成影响<sup>[7]</sup>。SAT的可扩张性可以成为控制高负荷饮食诱导的内脏和异位脂肪蓄积的一个关键因素<sup>[8]</sup>。内脏脂肪聚集与餐后外源性脂肪释放多少呈正相关性, 而皮下脂肪缺乏脂质存储相关基因——二脂酰甘油酰基转移酶 (diacylglycerol acyltransferase, DGAT) 2、固醇调节元件结合蛋白-1c (sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c) 和促凋亡基因A (cell death-inducing Dff45-like effector A, CIDEA), 从而使脂肪向内脏大量聚集<sup>[9]</sup>。

脂肪分布受脂肪组织表面不同受体调控, 如胰岛素受体 (insulin receptor, IR)、Toll样受体4 (Toll like receptor 4, TLR4)、糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR)、盐皮质激素受体、肾上腺素受体和过氧化物酶体增生物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )。研究<sup>[10]</sup>发现: VAT缺陷型IR的表达较SAT显著升高, 提示这种IR可能参与内脏型肥胖、胰岛素抵抗和代谢综合征的发生发展。肾上腺素 $\beta$ 1和 $\beta$ 2受体促进脂肪的分解,  $\alpha$ 2受体抑制脂肪分解。VAT的 $\beta$ 1和 $\beta$ 2受体的亲和力及表达均高于SAT,  $\alpha$ 2受体则较低。研究<sup>[11]</sup>显示: 在肥胖小鼠ob/ob与db/db模型中,  $\beta$ 1和 $\beta$ 2受体的表达均较正常小鼠减少, 提示肥胖患者可能由于肾上腺 $\beta$ 1和 $\beta$ 2受体下降, 引起脂肪堆积, 进而导致胰岛素抵抗和代谢综合征。另有研究<sup>[12]</sup>发现肥胖患者尿醛固酮排泄的增多与SAT有关, 而与VAT无关, 醛固酮在脂肪分化中的作用还有待进一步研究。类固醇激素中GR在脂肪积聚和体脂分布中发挥重要

作用, Cushing病和在接受糖皮质激素治疗的患者增加可逆的内脏脂肪性肥胖<sup>[13]</sup>。类11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶1型(11 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase 1, 11 $\beta$ -HSD1)是脂肪组织局部糖皮质激素活化的关键酶, 它在中心性肥胖患者VAT中的表达明显增多, 可能通过促进内脏脂肪堆积参与中心性肥胖的形成。11 $\beta$ -HSD1选择性抑制剂能够明显改善肥胖大鼠胰岛素抵抗状态, 主要通过增加脂肪因子APN分泌, 减少TNF- $\alpha$ 和IL-6水平, 抑制脂肪组织PPAR- $\gamma$ 表达, 从而抑制脂肪细胞分化成熟以及上调胰岛素信号转导通路而达到其改善胰岛素抵抗的作用。部位特异性上调11 $\beta$ -HSD1可能是连接内脏型肥胖、胰岛素抵抗和代谢综合征的关键纽带。PPAR- $\gamma$ 通过刺激SAT脂质上调和酯化作用, 使脂肪储存空间扩大, 让脂肪回归至皮下脂肪细胞, 另一方面增加VAT能量消耗, 从而达到调节脂肪分布的目的<sup>[14]</sup>。

性激素也可以直接影响脂肪组织的新陈代谢、脂肪的堆积与分布<sup>[15]</sup>。SAT具有较高浓度的雌激素和孕激素的受体, 内脏脂肪具有较高浓度的雄性激素受体, 睾酮影响男性饮食脂肪摄入。睾酮抑制饮食脂肪向VAT转化, 使其向SAT转化<sup>[16]</sup>, 此研究结论为睾酮调节TG聚集于SAT而非VAT提供了依据, 并解释了老年男性人群中中心性肥胖患者增加的原因。雌激素促进皮下脂肪的堆积, 相比同一年龄层的男性, 绝经后妇女VAT直线升高而SAT直线下降<sup>[17]</sup>, 提示给予绝经后女性雌激素治疗有利于减轻中心性肥胖。

水-甘油通道蛋白7(aquaporin 7, AQP7)是AQP家族中的一员, 它既可以转运水, 也可以转运甘油等小分子物质。女性VAT中AQP7蛋白含量显著高于SAT, 肥胖者SAT及VAT的AQP7 mRNA及AQP7蛋白含量较体质量正常者增高, 揭示AQP7在肥胖的发生发展中起一定作用, 可能通过内脏脂肪AQP7的作用参与胰岛素抵抗。

血管紧张素2受体[angiotensin II (Ang II) Type 2 receptor, AT2R]参与早期的脂肪细胞分化, 在成熟的脂肪细胞和胰岛素抵抗模型中, AT2R激活恢复正常的脂肪细胞形态和改善胰岛素敏感性。在脂肪细胞分化早期, AT2R激动剂C21/M24增加PPAR- $\gamma$ 在腹膜后和皮下前脂肪细胞的表达, 从而使小脂滴和脂质仅仅聚集在皮下前脂肪细胞, 而在成熟脂肪细胞中, C21/M24减少大脂滴聚集, 提示AT2R对改善脂肪分布和胰岛素抵抗有一定作用。

## 4 结 语

随着肥胖人数的增多和人们对肥胖危害认识的不断深入, 关注肥胖, 关注脂肪组织, 俨然已经成为21世纪医疗与科研工作者的一项重大课题。研究脂肪沉积与分布调控的机制、脂肪异位聚集的代谢后果等, 对肥胖尤其是内脏型肥胖及其代谢相关性疾病的临床治疗具有重要意义。

## 参考文献

- Hassan M, Latif N, Yacoub M. Adipose tissue: friend or foe? [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2012, 9(12): 689-702.
- Lima-Martinez MM, Blandenier C, Iacobellis G. Epicardial adipose tissue: more than a simple fat deposit? [J]. *Endocrinol Nutr*, 2013, 60(6): 320-328.
- Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease [J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(7): 762-778.
- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Acute-phase serum amyloid A: an inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(6): e287.
- Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and Type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2005, 436(7049): 356-362.
- de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity [J]. *Diabetes*, 2007, 56(6): 1655-1661.
- Nielsen MO, Kongsted AH, Thygesen MP, et al. Late gestation undernutrition can predispose for visceral adiposity by altering fat distribution patterns and increasing the preference for a high-fat diet in early postnatal life [J]. *Br J Nutr*, 2013, 109(11): 2098-2110.
- Zha JM, Di WJ, Zhu T, et al. Comparison of gene transcription between subcutaneous and visceral adipose tissue in Chinese adults [J]. *Endocr J*, 2009, 56(8): 935-944.
- Lefebvre AM, Laville M, Vega N, et al. Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects [J]. *Diabetes*, 1998, 47(1): 98-103.
- Harada E, Mizuno Y, Katoh D, et al. Increased urinary aldosterone excretion is associated with subcutaneous not visceral, adipose tissue area in obese individuals: a possible manifestation of dysfunctional subcutaneous adipose tissue [J]. *Clin Endocrinol*, 2013, 79(4): 510-516.
- Brönnegård M, Arner P, Hellström L, et al. Glucocorticoid receptor

- messenger ribonucleic acid in different regions of human adipose tissue [J]. *Endocrinology*, 1990, 127(4): 1689-1696.
12. Laplante M, Festuccia WT, Soucy G, et al. Mechanisms of the depot specificity of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  action on adipose tissue metabolism[J]. *Diabetes*, 2006, 55(10): 2771-2778.
  13. Mayes JS, Watson GH. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity [J]. *Obes Revs*, 2004, 5(4): 197-216.
  14. Allan CA, McLachlan RI. Androgens and obesity [J]. *Obes Rev*, 2010, 17(3): 224.
  15. Blouin K, Boivin A, Tcherno A. Androgens and body fat distribution [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 108(3): 272-280.
  16. van der Leeuw J, Wassink AMJ, van der Graaf Y, et al. Age-related differences in abdominal fat distribution in premenopausal and postmenopausal women with cardiovascular disease[J]. *J Steroid Biochem*, 2013, 20(4): 409-417.
  17. Shum M, Pinar S, Guimond MO, et al. Angiotensin II Type 2 receptor promotes adipocyte differentiation and restores adipocyte size in high-fat/high-fructose diet-induced insulin resistance in rats [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(2): E197-E210.

(本文编辑 傅希文)

**本文引用:** 刘琼, 肖新华. 皮下脂肪组织与内脏脂肪组织 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2013, 33(6): 544-547. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.018

**Cite this article as:** LIU Qiong, XIAO Xinhua. Subcutaneous and visceral adipose tissue[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2013, 33(6): 544-547. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.018