

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.034>

白色脂肪组织在不同类型肥胖和代谢状态人群中的差异及作用

岳海清 综述 周后德 审校

(中南大学湘雅二医院代谢内分泌科, 国家代谢性疾病临床医学研究中心、
代谢性骨病学湖南省重点实验室, 长沙 410011)

[摘要] 肥胖已日益成为严重的全球性健康问题, 大部分肥胖可导致机体一系列代谢异常, 此类肥胖被称为代谢异常型肥胖(metabolically unhealthy obesity, MUO); 还有一类虽然按体重指数标准被称之为肥胖, 但机体代谢水平正常, 被称为代谢正常型肥胖(metabolically healthy obesity, MHO)。不同类型肥胖和代谢状况人群间的具体差异和发病机制尚不明确。白色脂肪组织的向心性分布、异位累积, 解剖学结构改变和能量代谢、内分泌功能的异常, 以及细胞外基质重塑在肥胖代谢状态改变的发生发展过程中扮演了关键作用, 从而成为不同类型肥胖发生的重要中间环节。

[关键词] 脂肪组织; 代谢正常型肥胖; 代谢异常型肥胖

Difference and effect of white adipose tissue in different types of obesity and metabolic status

YUE Haiqing, ZHOU Houde

(Department of Metabolism and Endocrinology, Second Xiangya Hospital, Central South University, National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Hunan Provincial Key Laboratory for Metabolic Bone Diseases, Changsha 410011, China)

Abstract Obesity is a rising threat to the global health. Most kinds of obesity are linked to a serious of metabolic diseases, which are considered as metabolically unhealthy obese (MUO). Besides, a distinct subset called metabolically healthy obesity (MHO) is characterized by the abnormal body mass index (BMI) and yet the absence of metabolic disturbances. Differences and mechanisms underlying the metabolic risks remain unclear in people with diverse types of obesity and metabolic status. Central and ectopic fat accumulation, impaired adipose tissue expandability and altered lipid metabolism of fat cells, and extracellular matrix remodeling play a key role in the development of obesity metabolism, and thus become an important intermediate link in the occurrence of obesity of different type population.

Keywords adipose tissue; metabolically healthy obesity; metabolically unhealthy obesity

收稿日期 (Date of reception): 2020-05-06

通信作者 (Corresponding author): 周后德, Email: houdezhou@csu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81970762, 81770880, 81800788); 湖南省科技厅项目 (2015JC3012, 2018SK52511)。This work was supported by the National Natural Scientific Foundation of China (81770880, 81800788, 81970762) and Science & Technology Department of Hunan Province (2015JC3012, 2018SK52511), China.

白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)既是能量储存的场所, 又是重要的内分泌器官。内脏WAT功能障碍在肥胖、胰岛素抵抗、代谢综合征等代谢异常发生的病理机制中起关键作用^[1]。通常我们认为WAT对健康有害, 因为含有大量脂滴的白色脂肪细胞参与并影响胰岛素敏感性、脂质代谢和低级炎症, 最终导致代谢紊乱^[2]。WAT的结构和功能紊乱引发肥胖相关并发症, 如高血压、脂代谢紊乱和糖尿病, 但并非所有肥胖者都有代谢性疾病的高发病风险, 有一部分人群虽然按照体重指数(body mass index, BMI)标准可诊断为肥胖, 但其血脂、血糖等代谢组分均正常, 这部分人被称为代谢正常型肥胖(metabolically healthy obesity, MHO)^[3]。

“MHO”的概念很早被提出^[4], 但至今没有明确定义, 通常认为这部分人群符合肥胖的诊断标准($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, 欧美为 $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)却没有代谢综合征的表现^[3]。研究^[5]显示与之对应的代谢异常型肥胖(metabolically unhealthy obesity, MUO)人群白色脂肪细胞明显肥大, 引发胰岛素抵抗, 产生大量的脂肪因子, 这类人群往往有明显的腹型肥胖, 发生肥胖并发症的概率也很高。MHO和MUO人群有部分可能存在重叠, MHO人群有些最终可能转变为MUO人群。但是与MUO人群相比, MHO人群的临床表现、干预措施、预后都有显著差异^[6], 因而, 以两类人群为研究目标, 探索脂肪组织在不同肥胖人群中的差别及其可能的参与机制, 有助于理解不同类型肥胖和代谢状况人群的内在差异和发病机制。

1 WAT 的生理分布、结构和功能

WAT主要分布于腹部、大腿、臀部等处的皮下部位和网膜、肠系膜、肾周等处的内脏部位, 又分别称为皮下白色脂肪组织(subcutaneous WAT, sWAT)和内脏白色脂肪组织(visceral WAT, vWAT), 很多遗传性突变以及性别、激素、饮食等因素都可导致sWAT和vWAT的分布出现变化, 而且sWAT和vWAT有着截然不同的调节功能^[7]。

WAT中白色脂肪细胞介导WAT的能量储存、释放和内分泌功能。在能量过剩状态下, WAT发生扩张, 通过增加白色脂肪细胞的数目(脂肪细胞增生)和体积(脂肪细胞肥大)来储存过量的营养, 防止脂质沉积在骨骼肌和肝脏等其他代谢组织中, 产生脂毒性^[8]。在能量缺乏时, 发生脂肪动员或脂肪溶解, 并将产物运输到靶组织中^[9], 合成所

需的三磷酸腺苷以满足能量需求。同时, WAT也是高度活跃的内分泌器官, 可以合成和分泌脂联素、瘦素等脂肪因子^[10], 使WAT得以与其他组织相互作用, 共同调节进食、能量代谢以及胰岛素敏感性等生理功能。

WAT中除脂肪细胞外, 还有一些细胞外基质; 细胞外基质对细胞黏附、迁移和修复等功能起到重要支持作用^[11]。WAT的细胞外基质主要由结构蛋白(主要是I型、II型、IV型、V型和VI型胶原)和黏附蛋白(纤维粘连蛋白、弹性蛋白、层粘连蛋白和蛋白聚糖)构成, 对重塑和维持WAT正常功能有重要作用^[12]。基质重塑异常会导致血管生成异常, 脂肪细胞缺氧甚至坏死, 引发慢性、低级别的炎症反应和间质纤维化, 巨噬细胞、 $CD4^+$ T淋巴细胞等炎症细胞浸润, 最终导致胰岛素抵抗^[13]。

因而, WAT正常的生理结构与功能, 对于维持正常的能量和代谢平衡具有重要意义。脂肪组织的分布、结构或功能任何一方面发生改变, 都可能引发代谢异常, 最终导致代谢性疾病的发生。为了表述方便, 下文中提及的脂肪组织均指WAT, 脂肪细胞均指白色脂肪细胞。

2 WAT 在 MHO 和 MUO 人群中的病理变化、差异及影响

随着体重增长, WAT分布、结构和功能改变呈现出三方面特点: 首先是WAT在身体不同部位扩张不均衡; 其次WAT扩张体现在白色脂肪细胞体积增大和/或数目增多, 同时脂肪细胞的脂质分解释放功能、内分泌功能发生改变; 再次是细胞外基质重塑以提供组织扩张的支架, 但血管生成不足可能导致供氧不足, 引发WAT低级别的炎症反应。

2.1 脂肪组织分布

分布于身体不同部位的WAT具有不同的生理功能, 对代谢状态的影响也是有显著差异的^[14]。具体来说, sWAT累积可能并不是引发代谢性疾病的危险因素, 而vWAT和异位脂肪累积(脂肪累积于肝、心和骨骼肌内或周围)则可能引发胰岛素抵抗, 损伤正常糖代谢功能, 导致心血管疾病^[14]。已有大量研究^[15-17]证实代谢状况截然不同的MHO和MUO人群的脂肪分布是有明显差异的。

流行病学研究显示校正BMI和性别后, MHO人群的vWAT通常少于MUO人群, sWAT多于MUO

人群^[15]。总脂肪含量不变的基础上, 下肢sWAT所占比例越高, 越容易发生MHO, 出现突发性心血管疾病的风险也较低^[16]。然而, 肥胖程度相同但内脏出现脂肪累积的人群容易发生MUO, 此型特点是高胰岛素血症、糖耐量受损和脂肪代谢异常^[17]。结合性别因素看, MHO女性人群的下肢脂肪(腿部皮下脂肪)可能超过MUO女性, 但MHO男性人群的下肢脂肪和MUO男性无显著性差异, 这可能与女性容易在gynoid区累积脂肪(“梨型肥胖”), 男性容易在android区累积脂肪(“苹果型肥胖”)有关^[18]。

脂肪组织异位累积常发生在肝、骨骼肌、心等脏器, 肝是最易累积脂肪的器官之一^[19]。MUO人群肝三酰甘油含量比MHO人群高^[20], 有非酒精性脂肪肝的人群比肝内三酰甘油含量正常的人群更容易发生多器官胰岛素抵抗^[21]。脂肪组织异位累积影响脏器功能, 如分泌脂肪因子和炎性介质, 促进心血管疾病的发生^[22]。尚未有研究探索MHO和MUO人群其他脏器的脂肪组织分布差异。

2.2 白色脂肪细胞结构和功能

除了分布差异, MHO和MUO人群的WAT的结构和功能也存在差异。这是源于不同部位WAT的扩张能力不同, 内分泌、脂质储存释放等功能储备也有差异^[7]。与sWAT不同, vWAT在能量过剩时通常发生病理性扩张, 会引发vWAT出现病理异常^[23]。

2.2.1 脂肪细胞增殖分化功能

脂肪细胞的增殖分化功能和WAT扩张性密切相关^[24], 此功能的完整性在不同类型肥胖人群中显著差异。有研究分别取MHO和MUO人群的腹部sWAT, 检测白色脂肪细胞的增殖分化水平, 发现MHO人群腹部sWAT的脂肪细胞增殖分化水平高于MUO人群, 同时检测了脂肪生成相关基因(如CD36分子、葡萄糖转运蛋白4、碳水化合物反应元件结合蛋白、脂肪酸合成酶和单酰甘油-O-酰基转移酶1)的表达, 发现MHO人群腹部sWAT的脂肪生成能力要高于MUO人群^[25]。而且这些基因的表达和胰岛素敏感性呈正相关^[26], 中等程度的体重增加后MHO人群比MUO人群表达增加更明显^[27]。

脂肪细胞增殖分化功能的维持有利于保证脂肪组织的能量缓冲活性, 确保代谢健康^[24], 但脂肪细胞增殖分化能力是有限的, 组织扩张的能力也是有限的, 一旦超过临界值, 组织出现异常增殖分化, WAT异常扩张, 就会引发肥胖相关的系统性胰岛素抵抗和炎性反应, 后者也是出现MUO的两

大标志特征^[28]。

2.2.2 脂肪细胞体积

白色脂肪细胞肥大是WAT功能异常的重要病理学特征之一。一系列研究^[29-30]显示腹部sWAT的脂肪细胞体积峰值或平均值越高, 胰岛素敏感性越低, MUO人群的脂肪细胞体积明显大于代谢更健康的人群。Mori等^[10]发现: MUO人群vWAT的脂肪细胞体积明显大于MHO人群, O'Connell等^[28]的研究也发现MUO人群的平均网膜脂肪细胞体积比MHO人群明显增加, 脂肪细胞大小和胰岛素抵抗、三酰甘油水平、脂肪肝和纤维化等代谢指标之间具有显著的相关性, 脂肪细胞本身的大小比脂肪实际含量更有决定意义。

脂肪细胞储存脂肪的能力是有限的, 当超出了其储存限度时(亦即脂肪细胞体积不能再扩大时), 过量脂肪酸溢出, 并在骨骼肌、心或者肝等部位发生异位累积, 从而导致脏器功能受损, 引发脏器胰岛素抵抗^[31]。因而募集新的或者小型的脂肪细胞有利于维持代谢健康。

2.2.3 脂肪动员

脂肪动员是WAT参与脂代谢调节的重要功能之一^[9]。研究^[32]发现: 对于存在胰岛素抵抗的超重肥胖人群, 其游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的基础释放率和血清浓度可能高于胰岛素敏感人群。也有研究^[33]发现: 将肥胖人群与消瘦人群, 或者胰岛素敏感性更高的人群相比, 血清FFA的基础浓度、饭后浓度及24 h平均浓度无显著性差异, 因此尚不确定循环FFA为MUO人群发生胰岛素抵抗的病因。

不同研究之间结果存在差异, 可能由于FFA血液动力学和血清浓度的个体差异性较大, 也可能因为在胰岛素抵抗的人群中, 会发生代偿性的高胰岛素血症, 胰岛素会抑制脂肪组织脂解功能, 反过来影响FFA释放和其在血液中的浓度^[33]。因而sWAT脂解活性的差异并不能解释MHO和MUO人群间胰岛素敏感性的差异。

2.2.4 脂联素表达

脂联素是脂肪组织分泌最多的蛋白质^[10], 与体脂率负相关, 在不同性别人群中均与胰岛素敏感性直接相关^[34]。MHO人群的血脂联素浓度通常高于MUO人群^[35], 原因尚不明确, 可能与MUO人群的慢性高胰岛素血症相关。高浓度胰岛素会长期抑制脂肪组织生成脂联素, 后者分泌减少又进一步促进胰岛素抵抗, 形成一个正反馈系统^[36]。

总之, MHO脂肪组织的结构和正常健康人虽然略有少许差异, 但与MUO人群的差异更大, 其结

构与功能介于正常健康人和MUO人群之间,且更接近于正常健康人。

2.3 细胞外基质重塑和炎症反应

2.3.1 血管生成和氧合水平

脂肪组织是体内血管化程度最高的器官,血管生成受损会导致WAT功能障碍^[13],研究^[34]显示超重肥胖人群sWAT中血管生成因子表达下降,同时胰岛素敏感性降低。血管生成受血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)影响,有研究^[35]探究了胰岛素抵抗水平较高和较低的两个肥胖人群,发现抵抗水平较低的人群VEGF水平较高。这说明脂肪细胞生成和血管生成密切相关,血管生成可通过影响脂肪细胞生成来影响脂肪组织的功能状态,从而影响机体代谢状态。

WAT氧合作用取决于供氧率和耗氧率的平衡。肥胖人群脂肪组织毛细血管密度和血流灌注下降,加上脂肪细胞过度肥大、细胞外基质增多引发氧灌注距离增加,导致其脂肪组织的供氧率通常低于消瘦人群^[36]。迄今有3项研究对比了MHO和MUO人群腹部vWAT间质的氧分压,其中2项研究^[37-38]发现MHO人群vWAT间质氧分压高于MUO人群,而第3项研究^[39]通过微透析提取了vWAT的组织液,体外检测其氧分压,发现MHO人群vWAT间质氧分压低于MUO人群。

2.3.2 间质纤维化

肥胖人群的细胞外基质胶原表达含量高于消瘦人群^[40],组织学证据也显示肥胖人群脂肪组织纤维化程度增加,尤其是网膜vWAT和腹部sWAT发生细胞周围纤维化^[40]。肥胖人群WAT中胶原基因的表达、胶原含量和胰岛素敏感性呈负相关,因而脂肪组织纤维化与胰岛素抵抗相关^[41]。脂肪组织中胶原成分的累积和相关通路的激活会引发胰岛素抵抗、肥胖相关并发症,体重减轻后胶原的表达和含量下降^[42]。已有研究^[43]通过小鼠实验证实脂肪组织纤维化促进MUO发生。

2.3.3 免疫细胞和炎症

肥胖会引发慢性、低级别的非感染性炎症,最终可能引发胰岛素抵抗^[44]。已有研究^[45]发现:脂肪组织间质中免疫细胞的改变可能是肥胖相关的慢性炎症和胰岛素抵抗的原因。巨噬细胞是脂肪组织中最多的免疫细胞,与MHO人群相比,MUO人群腹部sWAT和vWAT中巨噬细胞数目和冠状结构都明显增加,增加原因主要是M1样(炎性)巨噬细胞增多^[46-47]。MHO和MUO人群脂肪组织中炎性CD4⁺T淋巴细胞数目也有差异。CD4⁺T淋巴细

胞主要包含炎性Th17和Th22细胞,MUO人群腹部皮下和内脏脂肪组织中CD4⁺T淋巴细胞总数都明显高于MHO人群^[48]。另外,有研究^[49]通过胰岛素抑制实验,发现腹部sWAT和vWAT中抗炎性CD4⁺Th2淋巴细胞的数目直接影响了器官对胰岛素的敏感性。

与免疫细胞的数目相似,MUO人群脂肪组织中炎性相关基因的表达高于MHO人群,但是这些特定基因表达不一定上升,且即使有差异,差异也往往很小^[50-51]。在MUO人群中,C反应蛋白、纤溶酶原激活物抑制剂-1、IL-6、转化生长因子- α 等炎性相关标志物的血清浓度高于MHO人群^[50]。原因可能在于不同研究采用的MHO和MUO人群定义标准不同,选取的炎性指标不同,还有为了扩大组间差异、使结果有统计学意义而选取的样本量不同。

3 结语

不同类型肥胖人群有不同的代谢状况和发生代谢性疾病的风险,这与不同类型肥胖人群体内脂肪组织的差异密切相关。通常来说,代谢正常型肥胖人群脂肪组织较多分布于腹部皮下,脂肪细胞体积较小,增殖能力较强,细胞外基质纤维化程度较低,炎性细胞浸润少,比代谢异常型肥胖人群的脂肪组织更“健康”。正确认识脂肪组织在不同类型肥胖人群中的差异性,可为鉴别不同类型肥胖提供新的标志物,还可促进肥胖相关代谢并发症的药理学研究。然而,脂肪组织影响代谢结局的具体分子机制尚不明确,还有待进一步探索。

参考文献

1. Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(11): 722-734.
2. Jaganathan R, Ravindran R, Dhanasekaran S. Emerging role of adipocytokines in type 2 diabetes as mediators of insulin resistance and cardiovascular disease[J]. *Can J Diabetes*, 2018, 42(4): 446-456.e1.
3. Brandão I, Martins MJ, Monteiro R. Metabolically healthy obesity-heterogeneity in definitions and unconventional factors[J]. *Metabolites*, 2020, 10(2): 48.
4. Tsatsoulis A, Paschou SA. Metabolically healthy obesity: criteria, epidemiology, controversies, and consequences[J]. *Curr Obes Rep*,

- 2020, 9(2): 109-120.
5. Gómez-Serrano M, Camafeita E, López JA, et al. Differential proteomic and oxidative profiles unveil dysfunctional protein import to adipocyte mitochondria in obesity-associated aging and diabetes[J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 415-428.
 6. Hassan M, Latif N, Yacoub M. Adipose tissue: friend or foe?[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9(12): 689-702.
 7. Talanian JL, Tunstall RJ, Watt MJ, et al. Adrenergic regulation of HSL serine phosphorylation and activity in human skeletal muscle during the onset of exercise[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 291(4): R1094-R1099.
 8. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 316(2): 129-139.
 9. Williams AS, Kang L, Wasserman DH. The extracellular matrix and insulin resistance[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(7): 357-366.
 10. Mori S, Kiuchi S, Ouchi A, et al. Characteristic expression of extracellular matrix in subcutaneous adipose tissue development and adipogenesis, comparison with visceral adipose tissue[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(8): 825-833.
 11. Lin D, Chun TH, Kang L. Adipose extracellular matrix remodelling in obesity and insulin resistance[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 119: 8-16.
 12. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 22.
 13. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women[J]? *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(3): 1020-1025.
 14. Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD. Combatting type 2 diabetes by turning up the heat[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(11): 2269-2279.
 15. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update[J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(1): 359-404.
 16. Vague P. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease[J]. *Am J Clin Nutr* 1956, 4(1): 20-34.
 17. Kim LJ, Nalls MA, Eiriksdottir G, et al. Associations of visceral and liver fat with the metabolic syndrome across the spectrum of obesity: the AGES-Reykjavik study[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(6): 1265-1271.
 18. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases[J]. *Endocrine*, 2014, 46(1): 8-15.
 19. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, et al. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Ann Hepatol*, 2020, 19(4): 359-366.
 20. Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, et al. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors[J]. *Circulation*, 2015, 132(17): 1639-1647.
 21. McLaughlin T, Sherman A, Tsao P, et al. Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(8): 1707-1715.
 22. Yang X, Jansson PA, Nagaev I, et al. Evidence of impaired adipogenesis in insulin resistance[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 317(4): 1045-1051.
 23. Herman MA, Peroni OD, Villoria J, et al. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism[J]. *Nature*, 2012, 484(7394): 333-338.
 24. Fabbrini E, Yoshino J, Yoshino M, et al. Metabolically normal obese people are protected from adverse effects following weight gain[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2): 787-795.
 25. McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, et al. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(11): E1756-E1760.
 26. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, et al. Insulin-sensitive obesity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(3): E506-E515.
 27. Badoud F, Perreault M, Zulyniak MA, et al. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals[J]. *FASEB J*, 2015, 29(3): 748-758.
 28. O'Connell J, Lynch L, Cawood TJ, et al. The relationship of omental and subcutaneous adipocyte size to metabolic disease in severe obesity[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e9997.
 29. Van Pelt DW, Newsom SA, Schenk S, et al. Relatively low endogenous fatty acid mobilization and uptake helps preserve insulin sensitivity in obese women[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(1): 149-155.
 30. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation[J]. *Diabetes*, 2011, 60(10): 2441-2449.
 31. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism[J]. *Diabetes*, 2003, 52(2): 239-243.
 32. Martínez-Larrad MT, Corbatón Anchuelo A, Del Prado N, et al. Profile of individuals who are metabolically healthy obese using different definition criteria. A population-based analysis in the Spanish population[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106641.
 33. Murdolo G, Hammarstedt A, Schmelz M, et al. Acute hyperinsulinemia differentially regulates interstitial and circulating adiponectin oligomeric pattern in lean and insulin-resistant, obese individuals[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(11): 4508-4516.
 34. Matulewicz N, Stefanowicz M, Nikolajuk A, et al. Markers of adipogenesis, but not inflammation, in adipose tissue are independently

- related to insulin sensitivity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(8): 3040-3049.
35. Elias I, Franckhauser S, Ferré T, et al. Adipose tissue overexpression of vascular endothelial growth factor protects against diet-induced obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2012, 61(7): 1801-1813.
36. Helmlinger G, Yuan F, Dellian M, et al. Interstitial pH and pO₂ gradients in solid tumors in vivo: high-resolution measurements reveal a lack of correlation[J]. *Nat Med*. 1997, 3(2): 177-182.
37. Seo JB, Riopel M, Cabrales P, et al. Knockdown of Ant2 reduces adipocyte hypoxia and improves insulin resistance in obesity[J]. *Nat Metab*, 2019, 1(1): 86-97.
38. Lawler HM, Underkofler CM, Kern PA, et al. Adipose tissue hypoxia, inflammation, and fibrosis in obese insulin-sensitive and obese insulin-resistant subjects[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4): 1422-1428.
39. Goossens GH, Vogel MAA, Vink RG, et al. Adipose tissue oxygenation is associated with insulin sensitivity independently of adiposity in obese men and women[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9): 2286-2290.
40. Henegar C, Tordjman J, Achard V, et al. Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity[J]. *Genome Biol*, 2008, 9(1): R14.
41. Guglielmi V, Cardellini M, Cinti F, et al. Omental adipose tissue fibrosis and insulin resistance in severe obesity[J]. *Nutr Diabetes*, 2015, 5(8): e175.
42. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(4): 591-601.
43. Sun K, Tordjman J, Clément K, et al. Fibrosis and adipose tissue dysfunction[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(4): 470-477.
44. Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An integrated view of immunometabolism[J]. *Cell*, 2018, 172(1/2): 22-40.
45. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1821-1830.
46. Esser N, L'homme L, De Roover A, et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(11): 2487-2497.
47. Remmerie A, Martens L, Scott CL. Macrophage subsets in obesity, aligning the liver and adipose tissue[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:259.
48. Pandolfi JB, Ferraro AA, Sananez I, et al. ATP-induced inflammation drives tissue-resident Th17 cells in metabolically unhealthy obesity[J]. *J Immunol*, 2016, 196(8): 3287-3296.
49. McLaughlin T, Liu LF, Lamendola C, et al. T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(12): 2637-2643.
50. Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY, et al. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2006, 30(10): 1529-1534.
51. Amouzou C, Breuker C, Fabre O, et al. Skeletal muscle insulin resistance and absence of inflammation characterize insulin-resistant grade I obese women[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0154119.

本文引用: 岳海清, 周后德. 白色脂肪组织在不同类型肥胖和代谢状态人群中的差异及作用[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(6): 1448-1453. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.034

Cite this article as: YUE Haiqing, ZHOU Houde. Difference and effect of white adipose tissue in different types of obesity and metabolic status[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(6): 1448-1453. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.034