

DOI: 10.3724/cbls.2026104

CSTR: 32203.14.cbls.20260104

文章编号: 1004-0374(2026)06-0972-09



刘峰, 国家特聘专家, 湖南省特聘专家, 北美华人糖尿病学会顾问委员会主席, 中南大学湘雅二医院特聘教授及代谢综合征研究中心负责人。曾任美国德州大学医学健康中心圣安东尼奥分校药理系和生物化学系终身教授以及以 Joe & Teresa Long 命名的 *Chair in Pharmacology* 冠名教授, 北美华人糖尿病学会创始人及第一任主席, 国家重大科学研究计划首席科学家, 国家自然科学基金委衰老重大研究计划专家组成员, 中国细胞生物学学会衰老细胞生物学分会副会长、中国健康促进基金会衰老干预与慢病防治专委会副主任委员。先后获得美国糖尿病学会 *Career Development Award*、美国心脏病学会 *Lyndon Baines Johnson* 总统奖以及北美华人糖尿病学会 *Achievement Award*, 先后主持美国 NIH、美国糖尿病学会、美国心脏病学会以及中国国家自然科学基金委、科技部等研究项目 20 余项。主要研究方向为肥胖、2 型糖尿病、代谢相关脂肪性肝病以及衰老相关疾病发病机制与干预。

脂肪组织衰老: 系统性衰老的早期感应器与关键驱动者

刘娟宏¹, 刘 峰^{1,2,3*}

(1 中南大学湘雅二医院代谢内分泌科, 内分泌与代谢性疾病国家临床医学中心, 中南大学代谢综合征研究中心, 长沙 410011; 2 芙蓉实验室, 长沙 410013; 3 湖南省心血管代谢医学重点实验室, 长沙 410013)

摘要: 越来越多的研究显示, 代谢功能衰退并非衰老过程中被动出现的结果, 而更可能是决定衰老速度与个体差异的核心驱动力。本文整合多层证据, 提出“代谢稳态失衡驱动衰老”框架: 营养感知失调、NAD⁺与氧化还原紊乱、线粒体质量控制受损等代谢稳态被破坏, 构成衰老的早期事件。其中, 脂肪组织因最早、最敏感地响应营养、免疫与环境压力, 通过代谢弹性下降、免疫-代谢重塑介导的纤维化及器官间通讯异常, 将局部失衡扩散至肝、肌、血管和大脑, 推动系统性衰老。基于此, 我们重新审视热量限制、间歇性禁食、运动、mTOR-AMPK-Sirtuin 调控、线粒体干预及肠促胰岛素类药物的代谢基础, 并展望多组学代谢时钟及靶向脂肪组织的精准干预。综上, 脂肪组织可能是系统性衰老的早期感知器与驱动器, 为抗衰策略提供了新方向。

关键词: 脂肪组织; 衰老; 代谢稳态; 代谢弹性

中图分类号: Q419; Q493.5; R339.3+8 文献标识码: A

Adipose tissue: The early sensor and driver of systemic aging

LIU Juan-Hong¹, LIU Feng^{1, 2, 3*}

(1 National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Metabolic Syndrome Research Center, and Department of Metabolism and Endocrinology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China; 2 FuRong Laboratory, Changsha 410013, China; 3 Hunan Provincial Key Laboratory of Cardiovascular and Metabolic Medicine, Changsha 410013, China)

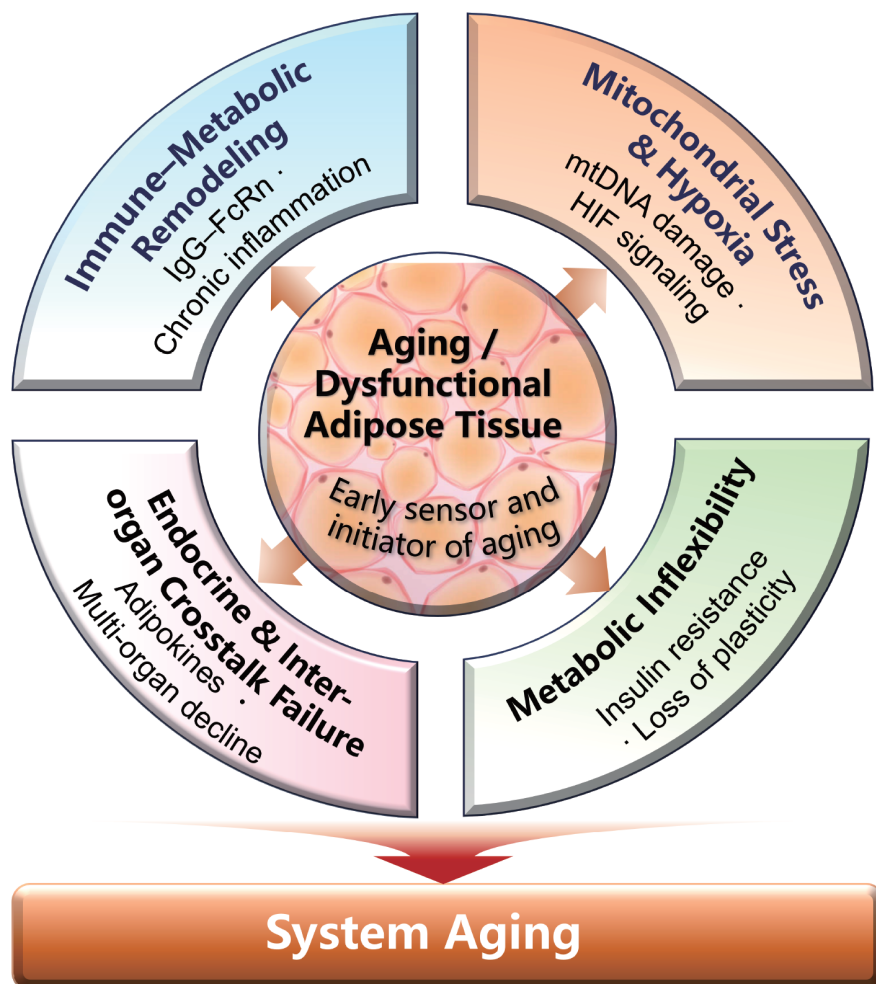
Abstract: Aging is increasingly recognized as a metabolically driven process rather than a passive consequence of cumulative molecular damage. Increasing evidence indicates that disturbances in metabolic homeostasis emerge early and play an active role in shaping the rate and heterogeneity of aging. These metabolic perturbations not only precede overt functional decline

收稿日期: 2025-12-30; 修回日期: 2026-01-15

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (82330025)

*通信作者: E-mail: liuf001@csu.edu.cn

but also influence the vulnerability of multiple organs to age-associated diseases. Among metabolic organs, adipose tissue is particularly susceptible to early aging-associated remodeling, undergoing profound structural and functional changes characterized by mitochondrial dysfunction, immune activation, fibrotic remodeling, and dysregulated endocrine and extracellular vesicle signaling. Importantly, these local changes propagate systemically through endocrine, immune, neural, and vesicle-mediated communication, driving metabolic decline in the liver, muscle, vasculature, and brain. Accordingly, aging-associated adipose tissue dysfunction emerges as both an early sensor and an active driver of organismal aging, positioning adipose tissue at the center of metabolism-aging crosstalk. In this review, we propose a metabolism-driven aging model in which adipose tissue acts as an early sensor and amplifier of aging signals, highlighting adipose metabolic resilience as a strategic target to delay aging. We summarize the pathophysiological alterations that occur in aging adipose tissue, emphasizing coordinated changes across multiple dimensions. These include immune-metabolic remodeling marked by chronic low-grade inflammation and dysregulated IgG-Fc receptor signaling; mitochondrial stress and hypoxia characterized by mitochondrial dysfunction, mtDNA damage, and aberrant HIF signaling; and progressive metabolic inflexibility manifested as insulin resistance and loss of metabolic plasticity. Concurrently, impaired endocrine function and disrupted inter-organ crosstalk, driven in part by altered adipokine and vesicle secretion, further contribute to functional deterioration across organ systems. We also discuss how established and emerging interventions—including caloric restriction, time-restricted eating, physical activity, mitochondrial-targeted approaches, and incretin-based therapies—can be reconsidered from the perspective of adipose tissue function. We suggest that strategies aimed at preserving adipose tissue metabolic resilience and maintaining inter-organ communication may offer an effective means to delay systemic aging and promote healthy aging.



Key words: adipose tissue; aging; metabolic homeostasis; metabolic elasticity

长期以来,衰老被视为随机损伤的累积过程,而代谢紊乱通常被理解为这一过程的“下游表现”。然

而,来自模式生物、系统分析及大规模人群研究的最新证据正在重塑这一传统范式:代谢稳态的破坏并

非衰老的结果,而更有可能是驱动衰老发生、加速衰老进程的核心力量^[1,2]。这一观点的转变,使我们得以以新的视角理解衰老,它不仅是细胞结构与功能的渐进性衰退,更是代谢稳态不断丧失、器官间通讯紊乱以及系统韧性下降的综合体现。

在细胞层面,营养感知通路(mTOR、AMPK、insulin/IGF-1)、NAD⁺代谢、氧化还原平衡以及线粒体质量控制共同调节细胞的代谢适应性。随着年龄增长,这些系统性下降会诱发炎症放大、表观遗传漂移、衰老表型积累及抗压能力减弱,这些经典“衰老标志物”越来越被视为代谢失稳的下游后果^[1]。因此,确定代谢稳态最早从何处、何时开始失衡,或许是揭开衰老起源的关键。

在所有代谢器官中,脂肪组织正逐渐显现为衰老进程中最早、最关键的节点^[3-5]。作为营养过剩、免疫激活与环境应激的整合器,脂肪组织远非传统意义上的“储能器官”,而是动态的内分泌与免疫枢纽。近期研究显示,脂肪炎症、免疫重塑等介导的纤维化、脂质缓冲能力下降、产热受损及“代谢弹性”丧失常常先于其他器官出现,并可通过体液因子、外泌体及神经通讯驱动肝脏、肌肉、血管和大脑功能衰退^[6-11]。这些发现共同支持一个新概念:脂肪组织可能是系统性衰老的早期感应器与放大器^[12]。

基于此,本文从细胞-组织-系统三个层面整合当前进展,构建一个代谢驱动衰老的统一框架。我们首先阐述代谢稳态如何调控细胞衰老,随后重点讨论脂肪组织作为潜在“衰老起始器官”的机制,最后结合热量限制、间歇性禁食、运动干预、线粒体恢复及肠促胰岛素(incretin)类药物等策略,讨论靶向代谢稳态以延缓衰老的临床前与转化前景,并展望基于多组学、代谢时钟及人群异质性的精准抗衰老路径。

1 代谢稳态失衡主动驱动衰老进程

代谢稳态是维持细胞健康与组织功能的重要基础。细胞依赖营养感知、能量供需调节与应激恢复机制,以应对环境变化并维持稳定的代谢输出。其中mTOR、AMPK与Sirtuins共同构成核心的代谢感知网络,通过感应营养丰度和能量水平,决定细胞是进入合成状态还是启动分解与修复。然而,随着年龄增长,长期营养过剩、胰岛素信号紊乱及慢性炎症的存在,使mTOR持续偏向活化^[13],而AMPK与

Sirtuin活性下降^[14,15],导致细胞逐渐丧失灵活调节代谢的能力。这种从“代谢适应”向“代谢固定化”的转变,是衰老发生的早期驱动力。

代谢稳态破坏不仅削弱细胞的能量供应,还会触发一系列衰老相关反应。ROS和代谢副产物增加会激活DNA损伤反应,内质网应激上升会启动未折叠蛋白反应,而NF- κ B与cGAS-STING通路等炎症信号的持续活化则促使细胞进入衰老状态并分泌SASP。SASP反过来又能加强局部炎症、损伤微环境,并促使邻近细胞进入功能衰退的轨道,使代谢压力具有明显的局部放大效应。

综合来看,代谢稳态失衡引发的一系列变化,其实都指向同一个核心:细胞代谢弹性的下降。所谓代谢弹性,是指细胞在营养、能量或压力变化中,维持功能稳定并快速恢复稳态的能力。相比线粒体体积缩小、炎症水平升高等传统衰老指标,代谢弹性的下降往往更早发生,也是最能反映细胞功能性衰退的关键标志。当细胞无法灵活地进行底物切换、无法在压力出现时迅速恢复代谢平衡时,衰老过程便已被启动。代谢稳态破坏与代谢弹性下降构成细胞层面的衰老基础,其影响不会局限在单个细胞,而会逐步累积至组织层面,引发慢性炎症、纤维化与功能衰退。更重要的是,这一细胞层面的代谢失衡,为下一阶段的组织特异性衰老提供了突破口,尤其是对代谢负荷最敏感、最早承担营养压力的脂肪组织,使其成为全身衰老过程中的“第一击”器官。

2 脂肪组织是系统性衰老的起始器官

脂肪组织不仅是能量储存器官,更是维持机体代谢稳态的关键枢纽,承担营养缓冲、内分泌调节、免疫调控和器官间通讯等多重功能。与肝脏、肌肉或中枢神经系统相比,脂肪组织对营养压力、免疫信号和氧化应激更加敏感,其代谢灵活性在应对热量波动、底物切换及能量危机中起决定性作用。因此,当机体进入老龄阶段,最先出现结构与功能性退化的往往不是传统意义上的高代谢器官,而是这一看似“静态”、实则承担巨大适应性压力的脂肪组织。早在2020年,强力、孙磊教授团队通过对小鼠多个组织的代谢组学分析最先发现,在衰老过程中,白色脂肪,尤其是内脏脂肪,最早表现出衰老表型,并且是衰老表型最为显著的组织之一^[16]。此外,大量证据提示,脂肪组织可能是衰老进程中最早发生代谢弹

性下降、免疫网络重构与微环境崩解的器官,由此引发的局部失衡随后可向全身扩散,成为系统性衰老的起始事件。

在代谢层面,脂肪组织的核心脆弱性在于其对营养超载反应的高度敏感性。正常年轻脂肪组织依赖线粒体活性、脂肪酸氧化和底物灵活切换来维持能量消耗能力,但随着年龄增长,这些调控机制逐渐退化。线粒体密度下降、脂滴动力学紊乱和热量代谢反应迟钝,使老年脂肪组织难以维持代谢弹性,逐步出现储能能力下降、脂毒性增强和局部缺氧等代谢异常^[17]。代谢弹性的衰退不仅使脂肪组织难以抵御营养压力,还会使其成为全身脂质累积、胰岛素抵抗和慢性炎症的源头。

脂肪组织不仅是储能器官,也是调控全身代谢稳态与免疫平衡的核心枢纽。当脂肪组织在肥胖或衰老过程中出现过度扩张时^[18],其微环境首先发生的一项关键变化就是组织缺氧^[19]。在慢性缺氧环境中,脂肪细胞线粒体遭受多重损害,包括呼吸链受抑、ATP产量下降、氧化磷酸化功能抑制和电子传递链效率下降,使脂肪细胞转向依赖糖酵解,同时导致线粒体DNA损伤并向胞浆释放;损伤线粒体DNA作为类病原体相关分子激活cGAS-STING信号通路,触发级联放大的免疫炎症,最终推动系统性炎症、代谢失衡以及机体衰老^[20-22]。

代谢异常往往伴随免疫微环境的深刻重塑^[6,7],这一过程是脂肪组织衰老的第二个关键环节。在老化脂肪组织中,巨噬细胞比例增加,趋向促炎表型;B细胞、T细胞及先天淋巴样细胞功能失衡,SASP样因子持续释放,导致慢性炎症低度激活。尤其值得关注的是近年提出的免疫球蛋白G(IgG)-新生儿Fc受体(Fc receptor neonatal, FcRn)介导的免疫-纤维化通路。衰老脂肪组织中IgG异常沉积,通过FcRn增强IgG的局部滞留,进而激活成纤维细胞和巨噬细胞,引发胶原沉积和纤维化反应^[6,7]。纤维化进一步加剧组织缺氧、血流灌注下降和脂肪细胞凋亡,使脂肪组织从“可逆代谢适应”迅速滑入“不可逆结构损伤”。这一通路提出了一个重要观点:免疫反应不仅是衰老的伴随现象,也可能是加速脂肪组织衰老的放大器。

微环境的进一步恶化还会改变脂肪组织的分泌谱,包括脂肪因子、细胞因子和外泌体(extracellular vesicles, EVs)。老化脂肪组织释放的EVs不仅数量

增加,其携带的miRNA、脂质和蛋白质组学特征也发生显著改变^[23-25]。这些EVs能够通过循环进入肝脏、肌肉、大脑甚至免疫系统,重塑受体器官的代谢与炎症状态^[26]。与此同时,脂肪来源的炎症因子(如IL-6、TNF- α 、IGFBP家族)会进一步扰乱全身胰岛素信号、能量分配与应激反应,使局部衰老信号转化为系统性代谢失衡^[27]。此外,交感神经支配下降、棕色脂肪活性衰退和产热反应能力减弱,使脂肪组织调控能量消耗的功能显著弱化,通过神经-代谢通路进一步加速机体衰老。

综上,脂肪组织并非被动卷入衰老,而是衰老过程中最先发生代谢失衡、免疫激活与结构损伤的器官,其局部失稳通过多层级通讯网络驱动全身衰老。因此,将脂肪组织视为衰老的起始器官,不仅有助于重新理解衰老的机制基础,也为开发靶向代谢、免疫和微环境的抗衰策略提供了方向。

3 脂肪组织通过跨器官通讯网络介导系统衰老

脂肪组织衰老的核心意义并不局限于局部功能下降,而在于其对全身代谢稳态的影响具有放大效应。随着脂肪组织出现代谢弹性丧失、免疫激活和微环境恶化,其分泌谱、神经调控和胞外囊泡组成发生系统性改变,使局部衰老信号能够跨越组织边界,影响肝脏、肌肉、肠道与中枢神经系统等多个远端器官。这一跨器官通讯网络在衰老扩散中起到关键桥梁作用,构成从“脂肪起始”到“系统衰老”的核心通路。

脂肪组织在老化过程中发生的分泌型变化是系统衰老扩散的首要基础。老化脂肪组织中促炎性细胞因子(如IL-6、TNF- α)、趋化因子和IGFBP家族蛋白的分泌显著上调,而具有代谢支持作用的脂肪因子(如脂联素)却持续下调^[28]。这种分泌谱重塑不仅影响胰岛素敏感性和肝脏糖脂代谢,还能改变肌肉葡萄糖摄取、抑制棕色脂肪产热,并增强肝脏和骨骼肌的炎症反应。与此同时,脂肪组织中巨噬细胞的活化状态改变也塑造了新的炎症微环境,为促炎信号在循环系统中的传播提供了源头,最终导致脂肪组织由最初的局部炎症反应逐渐向系统性慢性炎症转变,形成衰老过程的炎症背景^[29]。

EVs是脂肪组织向全身传播衰老信号的另一重要方式^[30]。衰老脂肪组织释放的EVs在数量、内容和靶向性上均发生显著改变,并可通过循环作用

于远端器官,从而参与衰老相关的器官间通讯。研究显示,脂肪来源EVs能在肝脏中激活炎症通路、增强脂质累积,在肌肉中抑制线粒体功能,在中枢神经系统中诱导神经炎症^[31]。此外,衰老相关EVs所携带的调控因子具有跨越组织结构屏障的能力,使其成为远端器官衰老同步化的重要分子介质^[32,33]。

自主神经系统的调控退化同样是衰老扩散的重要机制。脂肪组织是交感神经支配密度最高的外周组织之一,其产热、脂解和能量调控均依赖神经信号。然而老化过程中交感神经对脂肪组织的支配能力下降,不仅使棕色脂肪产热反应更加迟钝,也削弱白色脂肪的脂解能力^[34]。更重要的是,自主神经调控的衰退会扰乱机体对温度、能量消耗和应激反应的整合能力,使衰老过程不再局限于代谢层面,而扩展至神经-内分泌系统,从而进一步促进系统性功能衰退^[8,35]。

此外,脂肪组织衰老通过神经、内分泌和EVs等路径,引发下游器官的代谢失衡与免疫应答,使衰老呈现出明显的跨器官连锁反应。比如,肝脏在接受脂肪来源的炎症与代谢信号后,会出现脂质利用异常、昼夜节律紊乱和内质网应激增强,其代谢输出能力下降反过来会加重全身营养负荷^[36]。骨骼肌在炎症及EVs信号作用下发生线粒体损伤,进一步降低葡萄糖摄取与氧化能力,加剧全身胰岛素抵抗^[37]。肠道在炎症背景下屏障完整性下降、菌群多样性减少,微生物代谢产物的改变又能通过循环系统作用于肝脏与免疫系统,放大系统性失衡^[37,38]。中枢神经系统则因神经炎症与能量供应不足出现调控能力下降,进一步加速代谢紊乱与行为衰退^[39]。这一系列的跨器官反馈效应表明,脂肪组织衰老不是局部事件,而是推动系统性衰老的关键开关^[12],其信号通过循环、囊泡和神经等多路径传递,使衰老呈现出明显的网络放大特征。

4 靶向脂肪起始衰老模型的干预策略

在“脂肪组织作为衰老起始器官”的框架下,抗衰老干预的目标已不再仅是减轻体重、改善血糖或延长寿命,而是更加聚焦于恢复代谢弹性、修复脂肪组织微环境、降低系统性炎症,并重建跨器官通讯网络。多种研究显示,无论是生活方式干预还是药物治疗,真正有效的抗衰老策略往往同时作用于这些关键节点,通过改善脂肪组织功能来逆转或延缓衰老

的系统级效应(图1)。因此,从机制角度重新组织抗衰老干预具有重要意义。

首先,恢复代谢弹性是应对衰老最基础的策略。代谢弹性反映了个体在底物切换、能量波动和生活节律变化中的适应能力,而这一能力的下降往往早于炎症和线粒体衰退。热量限制和限时饮食是最能提升代谢弹性的干预手段之一^[40,41],它们显著改善营养感知通路(如mTOR/AMPK)、增强胰岛素敏感性,并提升脂肪组织的底物氧化能力。限时饮食通过压缩进食窗口强化昼夜节律信号,使脂肪组织与肝、肌肉对营养的应答更加同步,从而降低代谢波动所带来的压力^[42,43]。运动则通过提高线粒体密度与脂肪氧化能力,使脂肪组织恢复热量消耗与能量调节功能^[44]。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂(GLP-1RA)不仅改善食欲与体重,还能够减轻脂肪组织炎症、提升代谢灵活性,被视为恢复代谢弹性的药物策略之一^[45,46]。综合来看,这类干预通过提升代谢灵活性,为延缓脂肪组织早衰奠定了基础。

其次,提升线粒体质量控制是逆转脂肪组织能量危机的重要途径。NAD⁺前体(如NMN、NR)可增强氧化代谢与Sirtuin活性,从而改善线粒体功能并降低氧化压力^[47,48]。自噬增强剂如Spermidine或某些AMPK激活剂能够促进受损线粒体清除,使脂肪细胞更好地应对营养压力^[49,50]。线粒体动态平衡(融合-分裂)调节剂在动物模型中显示可改善脂肪组织代谢与炎症水平,这提示线粒体质量控制可能是延缓脂肪起始衰老的重要分子靶点。相比单纯改善能量代谢,这些干预直接作用于脂肪组织的“代谢基础设施”,从而提升其对代谢挑战的应对能力。

另外,抑制免疫-纤维化放大环路是直接针对脂肪衰老核心机制的策略。随着IgG-FcRn介导的免疫滞留与胶原沉积的加剧,脂肪组织的结构损伤与免疫激活常呈现自我强化趋势,使衰老从可逆走向不可逆^[6,7]。因此,调控免疫反应或抑制纤维化进程具有特殊意义。抗炎药物(如IL-1或TNF通路抑制剂)、抗纤维化小分子(TGF- β 通路调控剂)和FcRn抑制剂等都在不同模型中显示可改善脂肪组织炎症与纤维化。调节脂肪组织中巨噬细胞极化状态,使其从促炎向抗炎表型转化,也能显著降低组织炎症负荷。此外,调控脂肪细胞、B细胞、浆细胞或IgG生成等策略也可能阻断免疫与纤维化之间的正反馈通

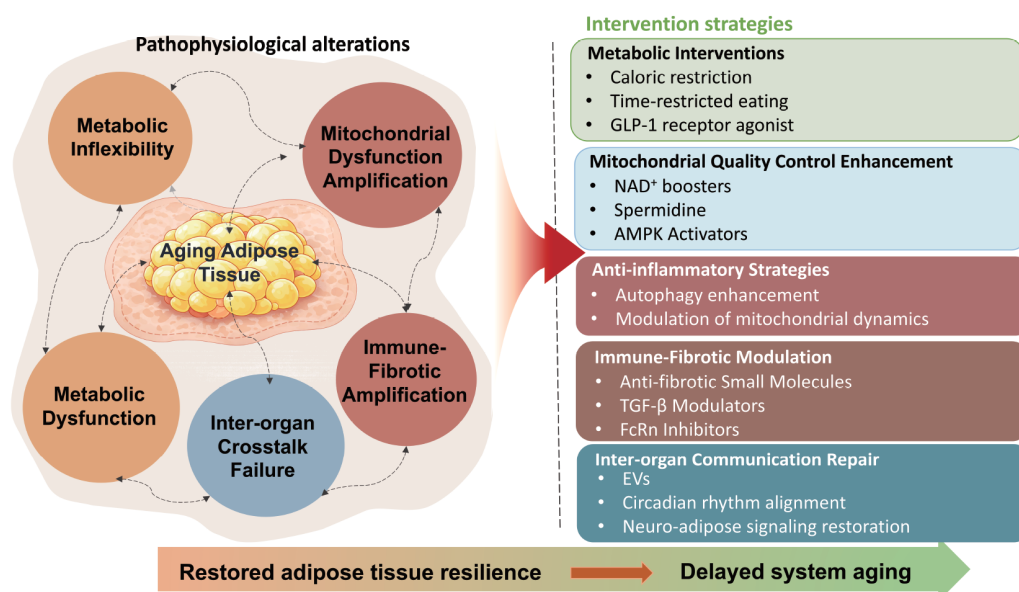


图1 脂肪组织衰老的病理生理改变及其干预策略

衰老脂肪组织发生一系列彼此耦联并具有自我强化特征的病理生理重塑,主要表现为代谢灵活性下降、线粒体功能障碍加剧、代谢失衡、免疫-纤维化反应持续放大以及器官间通讯受损。这些改变并非孤立存在,而是共同构成一个不断扩展的病理网络,持续加重局部脂肪组织功能障碍,并逐步破坏机体整体代谢稳态。针对上述关键病理节点,干预策略可从多个相互关联的层面协同发挥作用,包括以热量限制、限时进食及GLP-1受体激动剂(FcRn)为代表的代谢调控,以NAD⁺增强剂、亚精胺及AMPK激活剂为代表的线粒体质量控制优化,以自噬增强和线粒体动力学调节为核心的抗炎干预,以抗纤维化小分子、TGF-β调节剂及FcRn抑制剂为代表的免疫-纤维化调控,以及通过外泌体(EVs)、昼夜节律重塑和神经-脂肪信号恢复实现的器官间通讯修复。通过靶向这些相互独立而又高度互联的病理环节,上述干预有望协同提升脂肪组织稳健性,减弱代谢异常与慢性炎症信号的扩散,最终延缓全身性衰老进程。

Figure 1 Pathophysiological alterations and intervention strategies targeting adipose tissue aging

Aging adipose tissue undergoes coordinated pathophysiological alterations, including metabolic inflexibility, mitochondrial dysfunction amplification, metabolic dysfunction, immune-fibrotic amplification, and inter-organ crosstalk failure. These alterations form a self-reinforcing pathological network that amplifies local adipose tissue dysfunction and progressively disrupts systemic metabolic homeostasis. Targeted intervention strategies are organized into multiple functional layers, encompassing metabolic interventions (caloric restriction, time-restricted eating, and GLP-1 receptor agonists), mitochondrial quality control enhancement (NAD⁺ boosters, spermidine, and AMPK activators), anti-inflammatory strategies (autophagy enhancement and modulation of mitochondrial dynamics), immune-fibrotic modulation (anti-fibrotic small molecules, TGF-β modulators, and FcRn inhibitors), and inter-organ communication repair (extracellular vesicles, circadian rhythm alignment, and neuro-adipose signaling restoration). By targeting distinct but interconnected pathological nodes, these interventions collectively restore adipose tissue resilience, thereby attenuating the propagation of metabolic and inflammatory signals and ultimately contributing to delayed systemic aging.

路。相比代谢通路干预,这部分策略更具器官靶向性,直接靶向脂肪组织微环境重塑。

最后,重建跨器官通讯网络是系统性抗衰老策略的终极目标。脂肪组织通过分泌脂肪因子、炎症分子、外泌体以及神经调控信号与多个器官保持交流,而跨器官通讯失衡是系统衰老的重要放大器。恢复昼夜节律是其中的关键环节之一,规律的睡眠-觉醒周期和一致的进食时间可重新同步脂肪组织与肝脏、肌肉的代谢节拍,降低器官之间的代谢冲突。肠道微生物调控(如益生菌、膳食纤维或特定菌株移植)则可改善脂肪组织炎症、降低内毒素暴露,并调

节免疫反应与代谢激素。神经调节策略,如增强交感神经对脂肪组织的支配,可能恢复棕色脂肪产热能力,改善能量消耗。EVs工程技术正在成为新型抗衰途径,通过调控EVs的内容物或靶向性,有望直接改变器官之间的信号传递方式。

总体而言,基于“脂肪起始-系统扩散”模型的抗衰策略已超越传统的降糖、减重或延寿逻辑,而是强调代谢、免疫与通讯三个层面的系统性复原。无论是生活方式干预、代谢靶向药物还是免疫微环境重塑,其最终目标均指向一个共同点:恢复脂肪组织的稳态功能,从源头减缓系统性衰老的传播。这种从

脂肪组织出发的抗衰框架,为未来精准干预策略的研发提供了新的理论基础。

5 展望

随着衰老研究的不断深化,人们逐渐认识到衰老并非单一通路的简单累积,而是由代谢、免疫、神经与跨器官通讯共同塑造的系统性过程。尽管目前大量研究证据提示脂肪组织衰老是机体衰老的一个重要的启动因子,但是脂肪组织衰老的时序性与临界点还需要进一步明确。此外,脂肪组织是否在所有个体中均最先经历衰老?不同脂肪组织(皮下vs.内脏)是否具有不同的衰老阈值?代谢弹性下降是否可以作为预测衰老起点的前驱指标?要回答以上这些问题,需要依赖纵向队列研究、器官特异单细胞组学及体内功能成像等技术来描绘“衰老起始地图”。另外,若脂肪组织确为衰老发源地,那么最有效的抗衰策略可能并非单纯靶向寿命相关通路,而是同时恢复代谢弹性、提升线粒体质量控制、抑制免疫-纤维化放大环路并重塑器官间通讯。未来的药物开发应聚焦于特异性调控脂肪组织功能的机制节点,如FcRn阻断、EVs内容物工程化、自主神经调节、NAD⁺代谢增强等。总而言之,将脂肪组织置于衰老研究的起点位置,为建立跨系统的衰老理论框架提供了基础。未来应通过跨学科技术、机制研究与临床转化共同推进这一模型的完善与应用。随着对脂肪组织-系统衰老轴的理解不断加深,将有望推动抗衰策略从靶向单一分子走向靶向系统稳态重建,最终实现更具前瞻性的健康老龄化方案。

参考文献

- [1] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*, 2023, 186: 243–78.
- [2] Bordone L, Guarente L. Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6: 298–305.
- [3] Zhang Z, Schaefer C, Jiang W, et al. A panoramic view of cell population dynamics in mammalian aging. *Science*, 2025, 387: eadn3949.
- [4] Schaum N, Lehallier B, Hahn O, et al. Ageing hallmarks exhibit organ-specific temporal signatures. *Nature*, 2020, 583: 596–602.
- [5] Trim WV, Walhin JP, Koumanov F, et al. Divergent immunometabolic changes in adipose tissue and skeletal muscle with ageing in healthy humans. *J Physiol*, 2022, 600: 921–47.
- [6] Yu L, Wan Q, Liu Q, et al. IgG is an aging factor that drives adipose tissue fibrosis and metabolic decline. *Cell Metab*, 2024, 36: 793–807.e5.
- [7] Yu L, Yang YX, Gong Z, et al. FcRn-dependent IgG accumulation in adipose tissue unmasks obesity pathophysiology. *Cell Metab*, 2025, 37: 656–72.e7.
- [8] Rogers NH, Landa A, Park S, et al. Aging leads to a programmed loss of brown adipocytes in murine subcutaneous white adipose tissue. *Aging Cell*, 2012, 11: 1074–83.
- [9] Scambi I, Peroni D, Nodari A, et al. The transcriptional profile of adipose-derived stromal cells (ASC) mirrors the whitening of adipose tissue with age. *Eur J Cell Biol*, 2022, 101: 151206.
- [10] Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, et al. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev*, 2009, 8: 339–48.
- [11] Huffman DM, Barzilai N. Role of visceral adipose tissue in aging. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790: 1117–23.
- [12] Liu J, Huang Q, Liu F. Fat talks first: how adipose tissue sets the pace of aging? *Life Med*, 2025, 4: lnaf028.
- [13] Selvarani R, Mohammed S, Richardson A. Effect of rapamycin on aging and age-related diseases-past and future. *Geroscience*, 2021, 43: 1135–58.
- [14] Salminen A, Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network. *Ageing Res Rev*, 2012, 11: 230–41.
- [15] Imai S, Guarente L. NAD⁺ and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol*, 2014, 24: 464–71.
- [16] Zhou Q, Wan Q, Jiang Y, et al. A landscape of murine long non-coding RNAs reveals the leading transcriptome alterations in adipose tissue during aging. *Cell Rep*, 2020, 31: 107694.
- [17] Ma S, Ji Z, Zhang B, et al. Spatial transcriptomic landscape unveils immunoglobulin-associated senescence as a hallmark of aging. *Cell*, 2024, 187: 7025–44.e34.
- [18] Miller KN, Burhans MS, Clark JP, et al. Aging and caloric restriction impact adipose tissue, adiponectin, and circulating lipids. *Aging Cell*, 2017, 16: 497–507.
- [19] Zhang L, Ebenezer PJ, Dasuri K, et al. Aging is associated with hypoxia and oxidative stress in adipose tissue: implications for adipose function. *Am J Physiol Endocrinol Metabol*, 2011, 301: E599–607.
- [20] Woo CY, Jang JE, Lee SE, et al. Mitochondrial

- dysfunction in adipocytes as a primary cause of adipose tissue inflammation. *Diabetes Metab J*, 2019, 43: 247–56.
- [21] Xu S, Lu F, Gao J, et al. Inflammation-mediated metabolic regulation in adipose tissue. *Obes Rev*, 2024, 25: e13724.
- [22] Bai J, Cervantes C, Liu J, et al. DsbA-L prevents obesity-induced inflammation and insulin resistance by suppressing the mtDNA release-activated cGAS-cGAMP-STING pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114: 12196–201.
- [23] Gavaldà-Navarro A, Villarroja J, Cereijo R, et al. The endocrine role of brown adipose tissue: an update on actors and actions. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23: 31–41.
- [24] Cinti S. The endocrine adipose organ. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23: 1–4.
- [25] Sasaki T, Nishimoto Y, Hirata T, et al. Status and physiological significance of circulating adiponectin in the very old and centenarians: an observational study. *Elife*, 2023, 12: e86309.
- [26] Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*, 2017, 542: 450–5.
- [27] Manolopoulos A, Yao PJ, Kapogiannis D. Extracellular vesicles: translational research and applications in neurology. *Nat Rev Neurol*, 2025, 21: 265–82.
- [28] Li N, Zhao S, Zhang Z, et al. Adiponectin preserves metabolic fitness during aging. *Elife*, 2021, 10: e65108.
- [29] Dyachkova U, Vigovskiy M, Basalova N, et al. M2-macrophage-induced chronic inflammation promotes reversible mesenchymal stromal cell senescence and reduces their anti-fibrotic properties. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 17089.
- [30] Gao X, Salomon C, Freeman DJ. Extracellular vesicles from adipose tissue—a potential role in obesity and type 2 diabetes? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 202.
- [31] Price JM, Macleod M, Nicholson T, et al. Obesity reprograms adipose extracellular vesicles to induce muscle atrophy via miR-150-5p-mediated transcriptional silencing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2026, 17: e70204.
- [32] Jin Y, Sun G, Chen B, et al. Delivering miR-23b-3p by small extracellular vesicles to promote cell senescence and aberrant lipid metabolism. *BMC Biol*, 2025, 23: 41.
- [33] Hou J, Chen KX, He C, et al. Aged bone marrow macrophages drive systemic aging and age-related dysfunction via extracellular vesicle-mediated induction of paracrine senescence. *Nat Aging*, 2024, 4: 1562–81.
- [34] Reyes-Farias M, Fos-Domenech J, Serra D, et al. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192: 114723.
- [35] Seals DR, Esler MD. Human ageing and the sympathoadrenal system. *J Physiol*, 2000, 528: 407–17.
- [36] Zhou D, Chen Y, Liu P, et al. Genetics-nutrition interactions control diurnal enhancer-promoter dynamics and liver lipid metabolism. *Cell Metab*, 2025, 37: 1961–79.e7.
- [37] Park S, Cha HN, Shin MG, et al. Inhibitory regulation of FOXO1 in PPAR δ expression drives mitochondrial dysfunction and insulin resistance. *Diabetes*, 2024, 73: 1084–98.
- [38] Rera M, Clark RI, Walker DW. Intestinal barrier dysfunction links metabolic and inflammatory markers of aging to death in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 21528–33.
- [39] Elzinga SE, Guo K, Turfah A, et al. Metabolic stress and age drive inflammation and cognitive decline in mice and humans. *Alzheimers Dement*, 2025, 21: e70060.
- [40] Dos Santos C, Cambraia A, Shrestha S, et al. Calorie restriction increases insulin sensitivity to promote beta cell homeostasis and longevity in mice. *Nat Commun*, 2024, 15: 9063.
- [41] Gong Y, Zhang H, Feng J, et al. Time-restricted feeding improves metabolic syndrome by activating thermogenesis in brown adipose tissue and reducing inflammatory markers. *Front Immunol*, 2025, 16: 1501850.
- [42] Chen J, Xiang J, Zhou M, et al. Dietary timing enhances exercise by modulating fat-muscle crosstalk via adipocyte AMPK α 2 signaling. *Cell Metab*, 2025, 37: 1364–80.e6.
- [43] Oh JH, Yoon EL, Park H, et al. Efficacy and safety of time-restricted eating in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *J Hepatol*, 2025, 83: 1256–65.
- [44] Long-term exercise training has positive effects on adipose tissue in overweight or obesity. *Nat Metab*, 2024, 6: 1657–8.
- [45] Guarente L, Sinclair DA, Kroemer G. Human trials exploring anti-aging medicines. *Cell Metab*, 2024, 36: 354–76.
- [46] Peng W, Zhou R, Sun ZF, et al. Novel insights into the roles and mechanisms of GLP-1 receptor agonists against aging-related diseases. *Aging Dis*, 2022, 13: 468–90.
- [47] Qin X, Li H, Zhao H, et al. Enhancing healthy aging with small molecules: a mitochondrial perspective. *Med Res Rev*, 2024, 44: 1904–22.
- [48] Zhou S, Xiong X, Hou J, et al. NAD $^{+}$ -boosters improve

- mitochondria quality control in Parkinson's disease models via mitochondrial UPR. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12: e08503.
- [49] Peng H, Cheng Q, Chen J, et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate ameliorates lipid accumulation and obesity-associated metabolic syndrome via regulating autophagy and lipolysis in preadipocytes and adipose tissue. *J Agric Food Chem*, 2025, 73: 12272–91.
- [50] Ma L, Ni Y, Hu L, et al. Spermidine ameliorates high-fat diet-induced hepatic steatosis and adipose tissue inflammation in preexisting obese mice. *Life Sci*, 2021, 265: 118739.