

细胞生物力学视角下的儿童肥胖研究进展

彭舟^{1,2}, 王晓雨³, 郭锡熔^{1,2}

1. 上海市同仁医院, 上海交通大学医学院附属同仁医院, 虹桥国际医学研究院, 上海 200336;

2. 上海市同仁医院, 上海交通大学医学院附属同仁医院内分泌科, 上海 200336; 3. 蚌埠医科大学生命科学学院

摘要: 近年来细胞生物力学在肥胖防治中的研究逐渐受到关注。儿童肥胖是成年代谢性疾病早期关键的防治窗口, 细胞生物力学可为儿童肥胖的防治提供新的可能。传统上主要聚焦于宏观层面的运动力学, 而近年来的研究已进一步深入至细胞和分子水平。为了解细胞生物力学下儿童肥胖研究进展, 以细胞生物力学和儿童肥胖为检索词, 通过计算机系统检索 PubMed、Web of Science 及 CNKI 等数据库, 检索时限为 2011—2025 年, 纳入近五年文献率 90% 以上。本文通过介绍生物力学作用元件, 总结饮食运动管理和遗传因素相关的细胞生物力学研究成果, 并对细胞生物力学视角下儿童肥胖的未来发展进行了展望, 以期儿童肥胖的研究拓展研究思路, 提供参考。

关键词: 细胞生物力学; 儿童肥胖; 细胞外基质; 机械信号转导; 肥胖防治

中图分类号: R174 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2025)10-1086-05 doi:10.11852/zgetbjzz2025-0303

Research progress of pediatric obesity from the perspective of cellular biomechanics

PENG Zhou^{1,2}, WANG Xiaoyu³, GUO Xirong^{1,2}

1. Hongqiao International Medical Research Institute, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China; 2. Department of Endocrinology, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China; 3. College of Life Sciences, Bengbu Medical College

Corresponding author: GUO Xirong, E-mail: xrguo@shsmu.edu.cn

Abstract: In recent years, cellular biomechanics has gained increasing attention in the field of obesity prevention and management. Childhood obesity serves as a critical early intervention window for preventing adult metabolic diseases, and cellular biomechanics may offer novel strategies for addressing this issue. Traditionally, research has focused on macro-level exercise mechanics, but recent studies have delved deeper into cellular and molecular mechanisms. To explore advances in childhood obesity research from a cellular biomechanics perspective, a systematic search was conducted in PubMed, Web of Science, and CNKI databases using keywords such as cellular biomechanics and childhood obesity, covering publications from 2011 to 2025, with over 90% of the included literature from the past five years. This review introduces key biomechanical elements, summarizes findings related to dietary and exercise interventions as well as genetic factors, and discusses future directions for childhood obesity research from a cellular biomechanics standpoint. By exploring these insights, this article aims to inspire new research approaches and serve as a valuable resource for understanding pediatric obesity from a cellular biomechanic perspective.

Keywords: cell biomechanics; pediatric obesity; extracellular matrix; mechanical signal transduction; prevention and treatment of obesity

我国儿童肥胖人口数近年来呈爆发式上升趋势, 预计到 2030 年我国儿童肥胖患病率将增至 15.1%^[1-2]。儿童肥胖影响患儿身心健康, 临床实践逐渐意识到, 儿童肥胖是成年代谢性疾病早期防治的关键窗口; 阻遏儿童肥胖的早期发生, 不仅能有效降低儿童肥胖的发生风险, 对于成年期代谢性疾病的防治也具有事半功倍的效果。

儿童肥胖受到生物力学调控。生物力学是在外部机械力或自身力的影响下的生物学反应, 它在脂肪组织的生长、代谢和功能调节中起着关键作用。有研究表明, 机械负荷与脂肪的沉积有关。久坐的儿童因缺乏机械刺激, 脂肪组织更容易积累, 而运动可以改变细胞的力学环境, 减少脂肪沉积^[3]。近年来人们试图从微观细胞生物力学视角探讨肥胖的干

基金项目: 国家重点研发计划 (2021YFC2701900, 2021YFC2701903); 国家自然科学基金 (82170869, 82200951)

作者简介: 彭舟 (1988—), 男, 助理研究员, 博士, 主要研究方向为儿童肥胖的临床和基础研究。

通信作者: 郭锡熔, E-mail: xrguo@shsmu.edu.cn

预策略,所谓细胞生物力学就是研究细胞如何感知、响应和适应机械力,主要内容涉及细胞的力学特性、机械信号传导和细胞行为调控。它在生理和病理过程中起重要作用^[4]。但在儿童肥胖研究领域,目前对于细胞生物力学的关注度并不高,且缺乏系统全面的梳理。传统的力学研究可能无法解释细胞层面的机制,而微观研究还没有被系统整合到儿童肥胖的防治中。传统宏观生物力学与微观细胞生物力学在时空尺度、技术手段和伦理模型上都存在差异。宏观力学研究与微观细胞生物力学研究之间的研究鸿沟亟待弥补。基于此,本文主要对近年来细胞生物力学在肥胖防治中的研究进行梳理,综述了肥胖相关细胞生物力学研究前沿进展,涉及儿童肥胖细胞生物力学变化相关的重要作用元件,以及运动、饮食和遗传干预下细胞生物力学相应机制,并对细胞生物力学视角下儿童肥胖的未来研究进行了展望,以期儿童肥胖防治提供参考依据。

1 儿童肥胖的细胞生物力学微环境变化

1.1 细胞外基质信号改变 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是生物力学研究中最重要元件,由蛋白质、蛋白聚糖、多糖、及多种生物活性因子构成。ECM 既为细胞提供结构支持增加组织刚性,也为细胞的信息传递提供了媒介^[5]。在肥胖人群中,肥胖相关的 ECM 重塑表现为 ECM 分子的大量积累,以及 ECM 膜受体(如整合素和 CD44)的激活,ECM 发生动态重塑^[6]。Kang 等^[6]利用胰岛素水平升高和血糖水平升高的钳夹技术,研究了 ECM 与整合素在胰岛素抵抗中的特殊作用。7 名患有肥胖症的青少年参与了一项为期 3h 的口服葡萄糖耐量测试以及腹部多层核磁共振成像扫描,发现儿童肥胖与 ECM 重塑是一个相互作用的过程,ECM 的异常硬化不仅对代谢产生影响,而且影响胰岛素抵抗,加剧代谢综合征^[7]。此外,在一项脂肪细胞特异性 ILK 缺陷型小鼠(ILK lox/loxAdCre)的研究中,结果发现 ECM 重塑还会引发脂肪组织的功能障碍,ECM 过度沉积会限制脂肪组织的膨胀,导致脂毒性、异位脂肪沉积(如肝脏、肌肉和胰岛),加剧代谢综合征^[8]。而通过 ECM 相关酶(MMPs 激活剂、TIMP 抑制剂)的调节、TGF- β /Smad 信号通路抑制、运动与饮食的干预可有效降低 ECM 的沉积,改善肥胖相关胰岛素的敏感性^[8]。

1.2 胶原重塑 胶原在细胞生物力学中扮演着重要角色,它不仅是结缔组织主要成分,也是 ECM 的关键组成。脂肪组织中存在不同类型的胶原蛋白,

I 型胶原的积累可引起脂肪组织硬化,导致脂肪细胞功能障碍,进而影响整个组织的代谢活动。II 型胶原和 III 型胶原的适当增加可能有助于维持脂肪组织的弹性和适应性,从而改善脂肪细胞的功能和代谢。肥胖状态下,脂肪组织中, I 型、III 型和 VI 型胶原蛋白的表达水平上升,导致 ECM 变得更硬^[9]。在儿童与成年脂肪组织中, I 型、III 型及 VI 型胶原的分布和功能存在显著差异:儿童皮下脂肪组织中, I 型和 III 型胶原丰富,前者形成粗纤维束提供机械支撑,后者构成弹性网络以适应脂肪动态扩张,二者协同维持组织可塑性;而成年后,内脏脂肪 I 型胶原过度沉积导致纤维化, III 型比例下降削弱弹性, VI 型胶原在代谢异常成人中高表达,形成致密纤维囊加剧炎症和胰岛素抵抗。儿童期胶原平衡支持健康生长,而成年失衡则成为代谢紊乱的病理基础,提示早期干预胶原代谢或可延缓纤维化进程^[10]。有文献报道,在男性肥胖儿童群体中,皮下脂肪组织胶原沉积与体重状态密切相关,而内脏脂肪组织胶原沉积虽未显示组间差异,但是超重组巨噬细胞数量显著增加,提示儿童期肥胖可能通过促纤维化微环境改变皮下脂肪结构,为代谢异常发展奠定病理基础^[11]。

ECM 硬度增加,脂肪细胞的可塑性下降,无法正常扩张,导致细胞肥大甚至坏死,最终引发炎症和纤维化^[11]。ECM 变硬,脂肪细胞机械信号传导(如 FAK/YAP/TAZ 通路)被激活,最终影响胰岛素信号传导,降低 GLUT4 介导的葡萄糖摄取能力,加剧胰岛素抵抗^[8]。因此,调节胶原蛋白的组成、分布和类型可能是改善脂肪细胞功能和健康的关键,有望为儿童肥胖防治打开新途径^[12]。

1.3 机械传导蛋白的信使作用 机械传导(mechanotransduction)是细胞感知并转换外界机械信号的过程。这一过程受传导蛋白作用,如连接蛋白、层粘连蛋白、和透明质酸、激动蛋白、微管蛋白和中间纤维(如角蛋白)等影响^[8,13]。此外,细胞质中的信号通路,如 FAK、YAP/TAZ、ERK/MAPK、PI3K/AKT 和 TGF- β 参与其中^[13]。如 PI3K/AKT 信号通路的激活,能够改善糖脂代谢,起到防治肥胖的效果^[14]。染色质免疫共沉淀研究发现, YAP 招募 Wnt5a-1 基因启动子并增加 Wnt5a 的表达,从而激活肥胖小鼠白色脂肪中 FAK/YAP/TAZ^[15-16]。而使用针对性的 FAK 抑制剂(如 VS-4718)能恢复 PPAR γ 活性,促进脂肪细胞分化,提高胰岛素敏感性,从而改善 ECM 硬化严重的肥胖个体;使用 MMPs 激动剂可促进 ECM 降解、降低 ECM 硬度、

改善机械信号传导^[13]。针对 FAK/YAP/TAZ、PI3K/AKT 等主要机械信号通路,仍存在尚待验证的关键节点如机械信号通路是否与调控慢性低度炎症,儿童早期心血管异常及瘦素抵抗有关,是否能够整体改善代谢异常。

1.4 脂滴的力学特性 脂滴(lipid droplets, LDs)不仅是脂肪存储和代谢调节的细胞器,还具有独特的力学生物学特性,能够感知和响应 ECM 硬度、机械应力以及细胞骨架的动态变化。在能量储存过程中,脂滴的积聚依赖于细胞骨架的重排,这一过程伴随白色脂肪细胞机械特性的显著改变^[17]。肥胖时,脂滴增大,表面张力降低,Perilipin 家族蛋白(PLINs)调控脂滴的力学特性,PLIN1 减少脂滴表面张力,PLIN5 在肌肉和肝脏中增加脂滴的柔韧性,保护脂质存储^[18]。通过对脂肪细胞在分化和脂质积累过程中的形状和大小变化进行定量监测,在分化早期阶段,脂肪细胞变得柔韧且更具流动性^[19]。然而肥胖时,脂滴粘性增大,弹性降低,导致脂滴更容易融合,脂解能力下降。

1.5 线粒体稳态发生改变 线粒体不仅是细胞能量代谢的核心,还具有独特的力学特性,如膜张力、弹性、刚度和流变学特性。肥胖状态下,线粒体力学特性发生显著改变,影响其融合-分裂平衡、能量转换效率以及脂滴代谢,从而加剧代谢紊乱和胰岛素抵抗^[20]。研究发现,ECM 重塑以保守的方式改变线粒体稳态^[21],并增强线粒体应激反应促进动物对抗病原体的防御能力^[21]。肥胖状态下线粒体的膜张力下降,导致线粒体破碎化,ATP 生成减少,脂滴利用受损。肥胖时,线粒体膜成分中饱和脂肪酸沉积,导致刚度下降、流动性下降,线粒体更容易断裂,并发生功能障碍。可通过以下几个方面调控线粒体力学稳态改善肥胖:运动干预增强线粒体膜张力;使用线粒体靶向药物(Mdivi-1, DRP1 抑制剂)减少线粒体分裂,提高力学稳定性;使用饮食诱导肥胖的模型,研究肥胖对线粒体质量的影响,添加 SIRT1 激动剂(白藜芦醇),改善线粒体膜流动性,提高线粒体融合能力^[22];采用软 ECM,促进线粒体融合,提高脂滴利用率^[23]。

2 运动干预下的细胞生物力学

体育运动在儿童和青少年中发挥着重要的健康效应,不仅促进脂解、减少脂肪堆积,还能改善脂肪组织的机械特性^[24]。越来越多的证据表明,运动训练是脂解的有力调节因子,可有效防止脂肪积累并减缓 ECM 的扩张。Li 等^[25]关于运动对脂肪组织纤

维化的影响展开研究,发现有氧运动可以减轻高脂饮食小鼠腹膜脂肪组织中纤维化的基因表达(如 *Col3a1*、*Col6a1*、*Lox* 和纤维连接蛋白)。此外,运动还提高了过氧化物酶体激活受体 γ 的表达,抑制脂肪组织的纤维化^[25]。另一项研究发现,高脂饮食小鼠中 TGF- β 1 和 COL1A1 的 mRNA 表达水平在运动后显著下调,且当运动与饮食(正常饲料)结合时,这些基因的表达进一步被抑制^[26]。Ivan 等^[27]研究发现,骨骼肌在机械负荷刺激下,释放含有肌肉特异性 miR-1 的胞外囊泡(EVs)。在 eWAT 中,miR-1 通过靶向 *Tfap2a* 促进肾上腺素信号传导和脂解。综上,肥胖会显著影响脂肪细胞、骨骼肌细胞和关节细胞的生物力学特性,进而降低运动能力和健康水平。而运动不仅可以通过机械刺激改善细胞的生物力学适应性,还能促进代谢调节,降低肥胖相关疾病的风险。因此,合理的运动干预对于肥胖患儿的健康管理至关重要。

3 饮食干预下的细胞生物力学

饮食行为仍然是脂肪组织表型变化的基石。脂肪组织的 ECM 会根据不同的饮食行为发生重塑,造成力学变化。通过饮食管理,可以调节细胞生物力学,改善肥胖。Wolff 等^[28]报告称,缺乏 Lumican 蛋白的雌性小鼠在睾丸脂肪组织中表现出胶原蛋白(*Col1a1* 和 *Col3a1*)和纤维连接蛋白(*Fn1*) mRNA 表达水平的增加,推测饮食来源的 Lumican 是脂肪组织 ECM 重塑的关键蛋白分子。Li 等^[29]建立一个由多西环素诱导的脂肪组织特异性基质金属蛋白酶-14(MMP14)过表达模型,解释了 MMP-14 在响应高脂饮食(13 周)中的双重效应,为理解 MMP 的多效性提供参考意义。此外,Kim 等^[30]研究发现,高脂饮食可增加 M1 型促炎巨噬细胞比例,增强炎症因子(如 TNF- α 、IL-6)的释放,而间歇性禁食通过增强自噬-溶酶体通路缓解代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎^[31]。转录组研究发现饱和脂肪酸摄入过多会增加肌细胞膜刚性,减少胰岛素信号传导,加重胰岛素抵抗,而摄入多不饱和脂肪酸(如 DHA、EPA)可改善细胞膜的柔韧性,可减少 ECM 僵硬化,提高胰岛素受体的灵活性,增强胰岛素的敏感性^[32]。低碳水饮食、高蛋白饮食有利于调节细胞代谢,促进肌纤维合成,可防止肥胖导致的肌肉流失^[33]。

4 遗传因素对细胞生物力学信号的调控

肥胖的发生受到遗传、环境和代谢的共同影响,

其中遗传因素可通过调节细胞骨架、机械敏感性、信号通路及能量代谢影响肥胖的发展。近年来研究发现多种肥胖基因(如 *FTO*、*LEP*、*MC4R* 等)不仅影响脂肪代谢,还调控细胞生物力学信号,改变脂肪组织、肌肉、骨骼和免疫系统的机械特性,进而影响肥胖的发生和发展。细胞内的生物力学信号受到细胞骨架基因的遗传调控,细胞骨架由微管、微丝和中间纤维组成,基因的表达调控细胞骨架的组装和重组。Seetharaman 等^[34]揭示了微管与肌动蛋白在机械转导中的交叉作用,促进了机械敏感的细胞粘附和迁移。此外,免疫荧光、蛋白质印迹和 qPCR 技术监测了这两种条件下细胞黏附状态,研究发现黏附分子(如整合素、钙黏蛋白等)与 ECM 相互作用,影响细胞对力学信号的感知和响应^[35]。这些调控作用是遗传水平上的^[36]。生物力学遗传调控不仅深化了生物系统的理解,还为儿童肥胖治疗开辟了广阔的前景。

综上所述,随着儿童肥胖的发病率逐年上升,其引发的代谢性疾病和生长发育异常已成为全球公共健康的重大挑战。细胞生物力学为研究儿童肥胖的发生机制及干预策略提供了独特的视角。脂肪细胞、骨骼肌细胞和内皮细胞的力学特性与其功能密切相关,而肥胖导致的 ECM 硬化、力学信号异常以及核骨架动态变化可能直接参与代谢紊乱的调控。

未来儿童肥胖研究可揭示细胞力学信号如何通过染色质重塑、表观遗传调控、相分离和代谢通路改变影响儿童肥胖的分子机制;临床研究则需要开发基于力学特性的诊断工具,例如结合物理建模,根据脂肪组织硬度刚度预测肥胖风险。同时,运动和饮食干预可被纳入力学微环境调控的临床试验,以评估其对脂肪分化、胰岛素敏感性和炎症反应的长期效应。通过基础与临床的交叉融合,将细胞生物力学与儿童肥胖防治的精准医学体系建立起来,最终实现从早期预测到个性化治疗的全流程优化,为儿童的健康成长提供科学保障。

参考文献

- [1] Jébeile H, Kelly AS, O'Malley G, et al. Obesity in children and adolescents: Epidemiology, causes, assessment, and management[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(5): 351-365.
- [2] Yuan C, Dong Y, Chen H, et al. Determinants of childhood obesity in China[J]. *Lancet Public Health*, 2024, 9(12): e1105-e1114.
- [3] 孔凡明, 朱苗苗, 米靖, 等. 运动与脂肪氧化动力学特征的应用启示[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(29): 4709-4715.

- Kong FM, Zhu MM, Mi J, et al. Application enlightenment of exercise and fat oxidation kinetic characteristics[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2022, 26(29): 4709-4715. (in Chinese)
- [4] 赵川榕, 王湘秀, 王贵学. 力学生物学研究热点与新兴趋势[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2024, 55(1): 1-5.
Zhao CR, Wang XX, Wang GX. Hot topics and emerging trends in mechanobiology research[J]. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2024, 55(1): 1-5. (in Chinese)
- [5] Loganathan R, Rongish BJ, Smith CM, et al. Extracellular matrix motion and early morphogenesis[J]. *Development*, 2016, 143(12): 2056-2065.
- [6] Kang L, Ayala JE, Lee-Young RS, et al. Diet-induced muscle insulin resistance is associated with extracellular matrix remodeling and interaction with integrin alpha2beta1 in mice[J]. *Diabetes*, 2011, 60(2): 416-426.
- [7] Slusher AL, Nouws J, Tokoglu F, et al. Altered extracellular matrix dynamics is associated with insulin resistance in adolescent children with obesity[J]. *Obesity*, 2024, 32(3): 593-602.
- [8] Bugler-Lamb AR, Hasib A, Weng X, et al. Adipocyte integrin-linked kinase plays a key role in the development of diet-induced adipose insulin resistance in male mice[J]. *Mol Metab*, 2021, 49: 101197.
- [9] Musale V, Wasserman DH, Kang L. Extracellular matrix remodelling in obesity and metabolic disorders[J]. *Life Metab*, 2023, 2(4): 100106.
- [10] Tam CS, Tordjman J, Divoux A, et al. Adipose tissue remodeling in children: the link between collagen deposition and age-related adipocyte growth[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): 1320-1327.
- [11] Mujkić R, Šnajder Mujkić D, Ilić I, et al. Early childhood fat tissue changes-adipocyte morphometry, collagen deposition, and expression of CD163+ Cells in subcutaneous and visceral adipose tissue of male children[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(7): 3627.
- [12] Brett AS, Renee RW, Omer M, et al. Dermal adipocyte lipolysis and myofibroblast conversion are required for efficient skin repair[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(6): 880-895.
- [13] Noom A, Sawitzki B, Knaus P, et al. A two-way street cellular metabolism and myofibroblast contraction[J]. *NPJ Regen Med*, 2024, 9(1): 15.
- [14] Su X, Gu D, Xu L, et al. PI3K/Akt pathway expression in children with different obesity degrees and its relationship with glucolipid metabolism and insulin resistance[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6): 6592.
- [15] Choi S, Kang JG, Tran YTH, et al. Hippo-YAP/TAZ signalling coordinates adipose plasticity and energy balance by uncoupling leptin expression from fat mass[J]. *Nat Metab*, 2024, 6(5): 847-860.
- [16] Lee GJ, Kim YJ, Park B, et al. YAP-dependent Wnt5a induction in hypertrophic adipocytes restrains adiposity[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 407.
- [17] Jiang Y, Guo JQ, Wu Y, et al. Excessive or sustained endo-

- plasmic reticulum stress: One of the culprits of adipocyte dysfunction in obesity[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2024, 15: 1882410785.
- [18] DiasAraújo AR, Bello AA, Bigay J, et al. Surface tension-driven sorting of human perilipins on lipid droplets[J]. *J Cell Biol*, 2024, 223(12): e202403064.
- [19] Abuhattum S, Kotzbeck P, Schlüßler R, et al. Adipose cells and tissues soften with lipid accumulation while in diabetes adipose tissue stiffens [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 10325.
- [20] Sué E, Villard C, Manneville JB. Mitochondria: At the crossroads between mechanobiology and cell metabolism [J]. *Biol Cell*, 2023, 115(9): e2300010.
- [21] Zhang H, Tsui CK, Garcia G, et al. The extracellular matrix integrates mitochondrial homeostasis[J]. *Cell*, 2024, 187(16): 4289-4304.
- [22] Jia Z, Feng Z, Wang L, et al. Resveratrol reverses the adverse effects of a diet-induced obese murine model on oocyte quality and zona pellucida softening[J]. *Food Funct*, 2018, 9(5): 2623-2633.
- [23] Spurlock BM, Xie Y, Song Y, et al. Mitochondrial fusion and cristae reorganization facilitate acquisition of cardiomyocyte identity during reprogramming of murine fibroblasts[J]. *Cell Rep*, 2025, 44(3): 115377.
- [24] Calcaterra V, Zuccotti G. Physical exercise as a non-pharmacological intervention for attenuating obesity-related complications in children and adolescents[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(9): 5046.
- [25] Li L, Wei Y, Fang C, et al. Exercise retards ongoing adipose tissue fibrosis in diet-induced obese mice[J]. *Endocr Connect*, 2021, 10(3): 325-335.
- [26] Javaid HMA, Sahar NE, Zhu G, et al. Exercise inhibits NLRP3 inflammasome activation in obese mice via the anti-inflammatory effect of meteorin-like[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3480.
- [27] Ivan JVJ, Bailey DP, Yuan W, et al. Mechanical overload-induced muscle-derived extracellular vesicles promote adipose tissuelipolysis[J]. *FASEB J*, 2021, 35(6): e21644.
- [28] Wolff G, Taranko A, Meln I, et al. Diet-dependent function of the extracellular matrix proteoglycan Lumican in obesity and glucose homeostasis [J]. *Mol Metab*, 2019, 19: 97-106.
- [29] Li X, Zhao Y, Chen C, et al. Critical role of matrix metalloproteinase 14 in adipose tissue remodeling during obesity [J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(8): e00564-19.
- [30] Kim KE, Shin HJ, Ju Y, et al. Intermittent fasting attenuates metabolic-dysfunction-associated steatohepatitis by enhancing the hepatic autophagy-lysosome pathway[J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4574.
- [31] Omrane M, Ben M'Barek K, Santinho A, et al. LC3B is lipidated to large lipid droplets during prolonged starvation for noncanonical autophagy[J]. *Dev Cell*, 2023, 58(14): 1266-1281.
- [32] Anguita-Ruiz A, Bustos-Aibar M, Plaza-Diaz J, et al. Omics approaches in adipose tissue and skeletal muscle addressing the role of extracellular matrix in obesity and metabolic dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2756.
- [33] Pavlidou E, Papadopoulou SK, Fasoulas A, et al. Clinical evidence of low-carbohydrate diets against obesity and diabetes mellitus[J]. *Metabolites*, 2023, 13(2): 240.
- [34] Seetharaman S, Vianay B, Roca V, et al. Microtubules tune mechanosensitive cell responses [J]. *Nat Mater*, 2022, 21(3): 366-377.
- [35] Shi S, Li Q, Cao Q, et al. EMT transcription factors are involved in the altered cell adhesion under simulated microgravity effect or overloading by regulation of E-cadherin [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1349.
- [36] Wang L, Wang S, Shi Y, et al. YAP and TAZ protect against white adipocyte cell death during obesity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5455.

收稿日期:2025-03-27 修回日期:2025-07-14 本文编辑:王悦

(上接第 1085 页)

- [20] Pan DZ, Garske KM, Alvarez M, et al. Integration of human adipocyte chromosomal interactions with adipose gene expression prioritizes obesity-related genes from GWAS [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1512.
- [21] Qin Y, Grimm SA, Roberts JD, et al. Alterations in promoter interaction landscape and transcriptional network underlying metabolic adaptation to diet [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 962.
- [22] Jin L, Wang D, Zhang J, et al. Dynamic chromatin architecture of the porcine adipose tissues with weight gain and loss[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3457.
- [23] Yan T, Yan N, Wang P, et al. Herbal drug discovery for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(1): 3-18.
- [24] Xu L, Yin L, Qi Y, et al. 3D disorganization and rearrangement of genome provide insights into pathogenesis of NAFLD by integrated Hi-C, Nanopore, and RNA sequencing[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(10): 3150-3164.
- [25] Xue A, Wu Y, Zhu Z, et al. Genome-wide association analyses identify 143 risk variants and putative regulatory mechanisms for type 2 diabetes[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2941.
- [26] Greenwald WW, Chiou J, Yan J, et al. Pancreatic islet chromatin accessibility and conformation reveals distal enhancer networks of type 2 diabetes risk[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2078.
- [27] Miguel-Escalada I, Bonàs-Guarch S, Cebola I, et al. Human pancreatic islet three-dimensional chromatin architecture provides insights into the genetics of type 2 diabetes [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(7): 1137-1148.

收稿日期:2025-03-27 修回日期:2025-06-09 本文编辑:王悦