·临床研究·

肿瘤坏死因子样细胞凋亡弱诱导物/成纤维细胞生长因子诱导早期反应蛋白14轴及下游核因子κB通路的关键因子mRNA及蛋白表达差异与老年肥胖的相关性

赵艳姣,卓娅·买买提乌斯满,刘金玲,王红梅*
(新疆维吾尔自治区人民医院综合保健内科二病区,乌鲁木齐 830000)

【摘 要】 **目的** 研究老年人外周血单个核细胞(PBMC)中肿瘤坏死因子样细胞凋亡弱诱导物(TWEAK)/成纤维细胞生长因子诱导早期反应蛋白14(Fn14)轴及下游核因子κB(NF-κB)通路的关键因子mRNA及蛋白表达差异与老年人中心性肥胖的相关性。**方法** 2017年9月至2018年5月在新疆农牧区常住居民横断面流行病学调查数据库中随机抽取80例研究对象,根据是否为中心性肥胖分为对照组($n=40$)和中心性肥胖组($n=40$),提取空腹外周血中PBMC,采用待实时荧光定量聚合酶链反应、Western blotting方法检测TWEAK、Fn14、IκB激酶α(IKKα)、IκB激酶β(IKKβ)、NF-κBp65的mRNA、蛋白表达。采用SPSS 26.0软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用t检验及χ^2检验。相关性分析采用双变量Pearson相关分析法。**结果** 中心性肥胖组外周血PBMC中的Fn14、IKKα、IKKβ的mRNA表达高于对照组($P<0.05$);TWEAK、NF-κBp65的mRNA表达也高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。中心性肥胖组的Fn14、IKKα、IKKβ蛋白表达水平高于对照组($P<0.05$),两组间TWEAK、NF-κBp65蛋白表达水平差异无统计学意义($P>0.05$)。双变量Pearson相关性分析显示,上述因子的mRNA表达水平,TWEAK与Fn14呈正相关($r=0.472$;$P<0.01$),Fn14与IKKα、IKKβ均呈正相关($r=0.262$,0.275;$P<0.05$);IKKα、IKKβ与NF-κBp65均呈正相关($r=0.747$,0.692;$P<0.01$)。**结论** 新疆农牧区常驻老年人中心性肥胖与外周血PBMC中Fn14、IKKα、IKKβ的蛋白、mRNA的高表达相关,TWEAK/Fn14可能通过调节IKK激活NF-κB炎症通路,参与人类肥胖的发生、发展。

【关键词】 老年人;中心性肥胖;TWEAK;Fn14;NF-κB通路
【中图分类号】 R589.2 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.02.016

Correlation between obesity and difference of mRNA and protein expression of key factors of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis/fibroblast growth factor-induced early reactive protein 14 and downstream nuclear factor-kappa B pathway in the elderly

Zhao Yanjiao, Zhuoya·Maimaitiwusiman, Liu Jinling, Wang Hongmei*
(Second Department of Cadre Health Care Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China)

【Abstract】 **Objective** To study the correlation between central obesity and the difference of mRNA and protein expression of the tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK)/fibroblast growth factor-induced early reactive protein 14 (Fn14) and downstream nuclear factor-kappa B (NF-κB) pathway in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in the elderly. **Methods** From September 2017 to May 2018, 80 subjects were randomly selected from the database of cross-sectional epidemiological survey of permanent residents in agricultural and pastoral areas of Xinjiang. According to whether they had central obesity or not, they were divided into the control group ($n=40$) and the central obesity group ($n=40$). PBMC were extracted from fasting peripheral blood, and the mRNA and protein expressions of TWEAK, Fn14, inhibitor of kappa B kinase-α (IKKα), inhibitor of kappa B kinase-β (IKKβ) and NF-κBp65 were detected by quantitative real-time polymerase chain reaction and Western-blotting. SPSS 26.0 was used for statistical analysis. Data comparison between two groups was performed using t-test or χ^2 test, depending on data type. Correlation was analyzed using bivariate Pearson correlation analysis method. **Results** The mRNA expression of Fn14, IKK α, IKK β, TWEAK and NF-κBp65 in PBMC in the central obesity group was higher than that in the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The protein

收稿日期: 2023-04-08; **接受日期**: 2023-08-15
基金项目: 国家自然科学基金(82160276); 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C162); 新疆维吾尔自治区人民医院院内项目(20200207)
通信作者: 王红梅, E-mail: whmdoctor@163.com

expression levels of Fn14, IKK α and IKK β in the central obesity group were higher than those in the control group ($P<0.05$), but there was no significant difference in TWEAK and NF-κBp65 protein expression between the two groups ($P>0.05$). Bivariate Pearson correlation analysis showed that mRNA expression of the above factors was positively correlated with TWEAK and Fn14 ($r=0.472$; $P<0.01$), Fn14 was positively correlated with IKK α and IKK β ($r=0.262$, 0.275; $P<0.05$), and that IKK α and IKK β were positively correlated with NF- κBp65 ($r=0.747$, 0.692; $P<0.01$). **Conclusion** Central obesity in the elderly in the agricultural and pastoral areas of Xinjiang is related to the high expression of Fn14, IKK α, IKK β and mRNA in peripheral blood PBMC. TWEAK/Fn14 may be involved in the occurrence and development of human obesity by regulating IKK to activate NF- κB inflammatory pathway.

【Key words】 aged; central obesity; TWEAK; Fn14; NF-κB pathway

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (82160276), *Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region* (2021D01C162) *and In-hospital Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital* (20200207).

Corresponding author: *Wang Hongmei*, *E-mail*: *whmdoctor@163.com*

肥胖是由能量摄入较高或体力活动较少等因素引起的体内能量正平衡,是多种慢性病的严重危险因素。Yamada 等[1]发现老年人群中心血管疾病、高脂血症和糖尿病的患病率随体质量指数(body mass idex,BMI)增加而增加,且肥胖组的值相对较大。老年肥胖的并发症较多,严重危害身体健康。肥胖的病因涉及多方面,包括由促炎细胞因子水平升高介导的低度慢性炎症状态,与脂肪组织产生并释放各种促炎和抗炎因子有关,如脂肪因子瘦素、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)等细胞因子[2]。肿瘤坏死因子样细胞凋亡弱诱导物(tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)属于肿瘤坏死因子超家族促炎细胞因子,被认为与多种疾病相关,TWEAK/成纤维细胞生长因子诱导早期反应蛋白 14(fibroblast growth factor-induced early reactive protein 14,Fn14)轴也可能参与肥胖的炎症失衡。

TWEAK 与 Fn14 结合可激活下游信号通路,如核因子-κB(nuclear factor-kappa B,NF-κB)通路,这些通路涉及细胞增殖和分化[3]。众所周知,NF-κB 信号通路是多种疾病炎症的核心调节因子。虽然 TWEAK/Fn14 轴和 NF-κB 通路分别被证实在肥胖的发病中具有重要地位,但二者在肥胖发生中的相互作用尚缺乏依据。本研究通过病例-对照研究来分析 TWEAK/Fn14 轴及激活 NF-κB 通路的关键因子表达差异与老年人中心性肥胖的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2017 年 9 月至 2018 年 5 月在新疆农牧区常住居民中采用多级随机抽样方法进行流行病学调查,共 2 100 名居民参与,其中不配合 222 名,数据不完整 40 名,最终完成调查居民 1 838 名。其中中心性肥胖 836 名,无肥胖 1 002 名,按照 1∶1 比例由计算机随机生成的数字分为中心性肥胖组($n=40$)和无肥胖组($n=40$)。调查时,由经过统一培训的专职人员收集性别、年龄、身高、体质量指数、腰围、收缩压、舒张压、民族、学历、婚育史等信息。本研究经新疆自治区人民医院医学伦理委员会认定符合医学伦理(伦理审查号:KY2021031027),所有参与者签署知情同意书。

中心性肥胖的诊断标准:根据《中国居民肥胖防治专家共识》[4],无肥胖为男性腰围<90 cm、女性腰围<85 cm;中心性肥胖为男性腰围≥90 cm、女性腰围≥85 cm。

纳入标准:年龄≥60 岁;能独立行走,未使用辅具。排除标准:认知障碍;言语障碍;精神疾病;疾病急性发作期;重要器官功能衰竭;近期手术史;服用激素类药物;感染性疾病;恶性肿瘤及肺结核等消耗性疾病。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测指标 每位研究对象采集空腹静脉血至少 5 ml,放入乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid,EDTA)抗凝管中,轻轻颠倒 8~10 次,充分混匀;立即进行梯度离心,分离血清与外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),血清样本测定血清谷草转氨酶(aspartate transaminase,AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、肌酐(creatinine,Cr)、总胆固醇(total cholesterol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)含量。将分离好的 PBMC 添加 1 ml Trizol 试剂,储存于-80℃冰箱,待实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction,qRT-PCR)检测 mRNA 表达;另外一部分 PBMC 直接储存于-80℃冰箱,用于 Western blotting 检测蛋白表达。

1.2.2 PCR 检测 采用 PCR 检测 PBMC 中 TWEAK、Fn14、IκB 激酶-α(inhibitor of kappa B kinase-α,IKKα)、IκB 激酶-β(inhibitor of kappa B kinase-β,IKKβ)、NF-κBp65 的 mRNA 表达。使用 primer5 软件设计 TWEAK、Fn14、IKKα、IKKβ、

NF-κBp65基因引物序列,详见表1;反应体系包括Evagreen 2×qPCR master mix 10 μl、上游引物0.6 μl、下游引物0.6 μl、cDNA 2 μl、RNase-free water6.8 μl,总反应体积为20 μl。PCR条件:预变性95 ℃ 10 min、1个循环,变性95 ℃ 15 s,退火/延伸60 ℃ 60 s,共40个循环。通过SYBR法进行荧光定量检测,采用$2^{-\Delta\Delta ct}$的方法计算基因的相对表达量。

表1 荧光定量mRNA检测引物信息

Table 1 Primer information for fluorescent quantitative mRNA detection

Primer	Amplified direction	Sequence(5′ to 3′)	Product size
TWEAK	Forward	CCACTCTCCACCTCACTAGC	151bp
TWEAK	Reverse	TCTTAGTGCCTGAAGTGGGG	
Fn14	Forward	GATCCAGTGACAATGTGCCC	195bp
Fn14	Reverse	GCAACCAGACACCTTGGAAG	
IKKα	Forward	TGTACCAGCATCGGGAACTT	151bp
IKKα	Reverse	TCAGGAACATCACAGGCCTT	
IKKβ	Forward	AATCTCGCCTTCTTCCAGCT	181bp
IKKβ	Reveres	TGAGCTGCTGAGACATGGAA	
NF-κBp65	Forward	CTACGACCTGAATGCTGTGC	162bp
NF-κBp65	Reverse	CTGCCAGAGTTTCGGTTCAC	

TWEAK: tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; Fn14: fibroblast growth factor-induced early reactive protein 14; IKKα: inhibitor of kappa B kinase-α; IKKβ: inhibitor of kappa B kinase-β; NF-κBp65: nuclear factor-kappa-B p65.

1.2.3 Western blotting 采用Western blotting检测TWEAK、Fn14、IKKα、IKKβ、NF-κBp65蛋白表达情况。将细胞样本经胰酶消化后,加300 μl裂解液充分混匀。4 ℃放置1 h,12 000转/min,4 ℃,离心15 min,收集上清。80 V恒压使溴酚蓝至分离胶处,恒压100 V,90 min。十二烷基磺酸钠-聚丙稀酰胺凝胶电泳结束,将聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride,PVDF)膜在甲醇中浸泡10 s,蒸馏水中漂洗1 min,然后将聚丙烯酰胺凝胶、滤纸及处理过的PVDF膜在Transfer buffer中浸泡10 min,制备转膜“三明治”。转膜后将PVDF膜水洗3次,10 min/次。用含5%脱脂奶粉封闭液封闭转印膜1 h,然后TBST洗3次,10 min/次。随后进行一抗和二抗的孵育。将显色液混合,加2 ml至膜上,化学发光仪检测、拍照。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验;计数资料用例数(百分率)表示,采用χ^2检验。相关性分析采用双变量Pearson相关分析法。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床特征比较

两组间年龄、舒张压(diastolic blood pressure,DBP)及性别构成差异有统计学意义($P<0.05$);但收缩压(systolic blood pressure,SBP)、生化指标、民族、文化程度、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病构成差异均无统计学意义($P>0.05$;表3)。

表2 中心性肥胖组及对照组临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical information between central obesity group and control group ($n=40$)

Item	Central obesity group	Control group	t/χ^2	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	72.15±7.19	76.97±10.29	−2.432	0.018
Gender(male/female, n)	20/20	31/9	6.545	0.011
Nationality(Han/Uygur, n)	23/17	23/17	0.000	1.000
Education level[n(%)]			0.802	0.370
High school or below	17(42.5)	21(52.5)		
College and above	23(57.5)	19(47.5)		
SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	138.20±20.43	137.15±19.11	0.237	0.813
DBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	78.18±12.64	72.20±13.03	2.082	0.041
AST(U/L, $\bar{x}\pm s$)	20.96±6.77	21.66±17.23	−0.242	0.809
ALT(U/L, $\bar{x}\pm s$)	21.82±13.26	20.90±19.97	0.244	0.808
Cr(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	64.90±13.14	76.13±40.55	−1.665	0.103
TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.36±0.52	1.38±0.68	−0.177	0.860
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.16±0.25	1.24±0.69	−0.740	0.461
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.03±0.82	2.06±0.89	−0.124	0.902
Smoking[n(%)]	12(30.0)	10(25.0)	0.251	0.617
Alcohol drinking[n(%)]	9(22.5)	8(20.0)	0.075	0.785
Hypertension[n(%)]	24(60.0)	32(80.0)	3.810	0.051
Diabetes mellitus[n(%)]	12(30.0)	7(17.5)	1.726	0.189
Coronary heart disease[n(%)]	18(45.0)	17(42.5)	0.051	0.822

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; Cr: creatinine; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol. 1 mmHg=0.133 kPa.

2.2 两组外周血 PBMC 各基因 mRNA 含量比较

中心性肥胖组外周血 PBMC 中的 *Fn*14、*IKKα*、*IKKβ* 基因 mRNA 含量高于对照组，且差异有统计学意义（$P<0.05$）；中心性肥胖组 *TWEAK* 及 *NF-κBp*65 基因 mRNA 含量也高于对照组，但差异无统计学意义（$P>0.05$；表 4）。

2.3 两组外周血 PBMC 各因子的蛋白表达水平比较

与对照组相比，中心性肥胖组外周血 PBMC 中的 Fn14、IKKα、IKKβ 蛋白表达水平升高，且差异有统计学意义（$P<0.05$）；两组间 TWEAK、NF-κBp65 差异无统计学意义（$P>0.05$；表 5，图 1）。

2.4 TWEAK/Fn14 及各基因间双变量 Pearson 相关性分析

外周血 PBMC 中 TWEAK 与 Fn14 的 mRNA 水平呈正相关（$P<0.01$），与 IKKα、IKKβ 水平无相关性；而 Fn14 的 mRNA 水平与 IKKα、IKKβ 的水平均呈正相关（$P<0.05$）；IKKα、IKKβ 的 mRNA 水平与 NF-κBp65 的水平也均呈正相关（$P<0.01$；表 6）。

3 讨 论

肥胖会引起老年人多器官免疫系统的改变，使脂肪组织、肝脏、胰岛等呈低度慢性炎症[5]。实际上肥胖与脂肪组织升高有关，脂肪组织生长可能是每个成熟脂肪细胞的脂质负荷增加或数量增多，亦或是两者兼有。脂肪组织除储存能量外，也是一种内分泌细胞，会产生多种炎症分子，称为脂肪细胞因子，如 TNF-α、IL-6、瘦素等[6]，因促炎因子升高导致体内长期处于低度慢性炎症状态。

TWEAK 是 TNF 超家族的Ⅱ型膜蛋白，其膜结合形式（a membrane anchored form，mTWEAK）和可溶性变体（a cleaved soluble form，sTWEAK）都有生物活性，均可结合受体 Fn14，进而控制许多生物活动[7]。Fn14 是 TWEAK 的特异性受体，在细胞外结构域与 TWEAK 相互作用，通过肿瘤坏死因子受体相关因子结合位点与该因子家族蛋白相结合而传导 TWEAK 信号。TWEAK 在成人组织中广泛表达，如单核细胞、骨骼肌和脂肪细胞等。研究表明在肥胖者的皮下和内脏脂肪组织中 TWEAK 及 Fn14 的水平升高[8]，但也有研究表明[9] TWEAK 和相应的激动性抗体具有防止脂肪组织生长的潜力。Ponce-de-Leon 等[10]发现皮下或内脏脂肪与 TWEAK 呈负相关。本研究提示中心性肥胖组人外周血 PBMC 中的 *Fn*14 基因 mRNA 含量及蛋白表达水平明显高于对照组，且差异有统计学意义；而中心性肥胖组 *TWEAK* 基因 mRNA 含量及蛋白表达水平虽高于对照组，但差异无统计学意义。Fn14 作为 TWEAK 的受体，在本研究中二者呈正相关（$r=0.472$，$P<0.01$）。Gomez-Martin 等[11]在肥胖者中检测到 sTWEAK 水平降低，其原因有两种可能：一种是在炎症因子刺激下 Fn14 表达增加，从而增加了 sTWEAK 的可用性，这可能导致血清 sTWEAK 的外周减少[12]；另一种假设提出了分化簇 163（cluster of differentiation 163，CD163）的参与，CD163 是一种单核细胞-巨噬细胞表面受体，已被认为是 sTWEAK 的清道夫受体。可溶性 CD163（a soluble form CD163，sCD163）是一种巨噬细胞特异性血清标志物，炎症条件下升高，在体外可促进 sTWEAK 降解[13]。因此，sTWEAK 的减少可能与 sCD163 的存在有关。本研究中老年中心性肥胖组与对照组之间 TWEAK 表达差异无统计学意义可能与 sTWEAK 的减少有关。

表 4 外周血 PBMC 中基因 mRNA 表达水平分析

Table 4 mRNA expression levels in peripheral blood PBMC （$n=40$，$\bar{x}\pm s$）

Group	TWEAK	Fn14	IKKα	IKKβ	NF-κBp65
Central obesity	1.304±0.585	3.414±2.092	2.218±1.278	2.092±1.122	1.515±1.211
Control	1.133±0.562	1.140±0.655	1.294±0.902	1.253±0.797	1.386±1.122
t	1.339	−5.995	3.735	3.859	−0.433
P value	0.185	<0.001	<0.001	<0.001	0.665

PBMC：peripheral blood mononuclear cell；TWEAK：tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis；Fn14：fibroblast growth factor-induced early reactive protein 14；IKKα：inhibitor of kappa B kinase-α；IKKβ：inhibitor of kappa B kinase-β；NF-κBp65：nuclear factor-kappa-B p65.

表 5 血清分离 PBMC 中各蛋白表达水平分析

Table 5 Analysis of protein expression levels in serum isolated PBMC （$n=40$，$\bar{x}\pm s$）

Group	TWEAK	Fn14	IKKα	IKKβ	NF-κBp65
Central obesity	0.415±0.044	0.471±0.069	0.720±0.115	0.504±0.075	0.869±0.042
Control	0.372±0.044	0.248±0.053	0.455±0.121	0.318±0.054	0.880±0.073
t	1.948	7.257	4.488	5.741	−0.360
P value	0.072	<0.001	0.001	<0.001	0.724

PBMC：peripheral blood mononuclear cell；TWEAK：tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis；Fn14：fibroblast growth factor-induced early reactive protein 14；IKKα：inhibitor of kappa B kinase-α；IKKβ：inhibitor of kappa B kinase-β；NF-κBp65：nuclear factor-kappa-B p65.

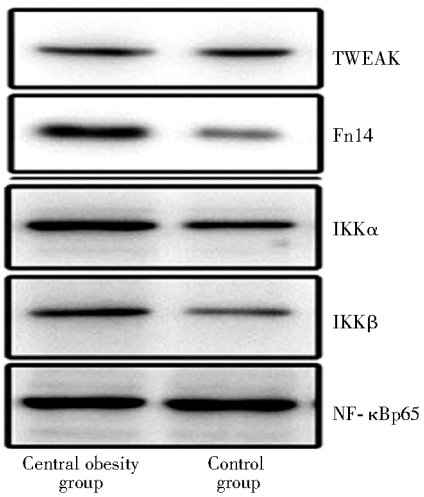

图1 Western blotting 检测各蛋白表达

Figure 1 Protein expression band diagram

TWEAK: tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; Fn14: fibroblast growth factor-induced early reactive protein 14; IKKα: inhibitor of kappa B kinase-α; IKKβ: inhibitor of kappa B kinase-β; NF-κBp65: nuclear factor-kappa-B p65.

表6 外周血 PBMC 中各基因 mRNA 含量相关性分析

Table 6 Correlation analysis of gene mRNA content in peripheral blood PBMC (r)

Variable	TWEAK	Fn14	IKKα	IKKβ	NF-κBp65
TWEAK	1.000	-	-	-	-
Fn14	0.472**	1.000	-	-	-
IKKα	-0.071	0.262*	1.000	-	-
IKKβ	-0.071	0.262*	1.000	-	-
NF-κBp65	-0.228*	-0.072	0.747**	0.692**	1.000

TWEAK: tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; Fn14: fibroblast growth factor-induced early reactive protein 14; IKKα: inhibitor of kappa B kinase-α; IKKβ: inhibitor of kappa B kinase-β; NF-κBp65: nuclear factor-kappa-B p65. -: no datum. *$P<0.05$, **$P<0.01$.

TWEAK 与 Fn14 结合已被证明可激活多种细胞内信号通路,包括 NF-κB 通路。NF-κB 是一种普遍存在的转录因子,与增殖、分化、凋亡、炎症等相关。活化的 NF-κB 可促进大多数炎症细胞因子分泌[14]。NF-κB 作为二聚体发挥作用,在细胞中最常见形式是 p50/p65 和 p50/p50,其次是 p50/c-Rel 和 p52/RelB,取决于细胞类型和激活刺激物。NF-κB 通路是通过 IKK 复合物激活的,该复合物主要由两个催化亚基 IKKα、IKKβ 和一个寡聚调节亚基 IκB 激酶-γ(inhibitor of kappa B kinase-γ, IKKγ)组成[15]。在生理条件下,NF-κB 位于细胞质中,与抑制剂 IκB 结合而无活性。据报道 IKK-β 是多种促炎因子激活 NF-κB 通路的必要亚基。在刺激先天免疫受体(如 Toll 样受体)或细胞因子受体(如 Fn14 受体)后,IKKβ 被激活并磷酸化 IκB 蛋白,导致 IκB 失活后与 NF-κB 解离,诱导 NF-κB 从细胞质转移到细胞核,进而激活基因转录[16],此为 NF-κB 经典途径激活。相比之下,替代途径需激活上游 NF-κB 诱导激酶(NIK 或 MAP3K14)和 IKKα,并将 p100 亚基蛋白水解加工成 p52[17]。研究证实通过 IKK 抑制剂可下调脂肪组织中 IKK/NF-κB 通路,以减弱肥胖的慢性炎症状态[18]。Romo 等[19]发现肥胖释放的细胞外基质可使 IKKα、IKKβ 的 mRNA 和蛋白质水平增加,并激活 NF-κB 通路发挥促炎作用。然而 Tsaousidou 等[20]证明表达刺豚鼠相关肽的神经元中的 IKK2 激活不会导致肥胖。本研究发现,与对照组相比,中心性肥胖组 PBMC 中 *IKKα*、*IKKβ* 基因 mRNA 含量及蛋白表达水平明显升高($P<0.05$);Fn14 的 mRNA 水平与 IKKα、IKKβ 的水平均呈正相关($r=0.262$、0.275;$P<0.05$);*IKKα*、*IKKβ* 与 *NF-κBp65* 基因 mRNA 含量呈正相关($r=0.747$、0.692;$P<0.01$);提示 TWEAK/Fn14 可能与 NF-κB 激活相关。考虑到 NF-κB 转录因子广泛分布于不同类型的细胞中,发挥作用的二聚体类型较多,且具体取决于细胞类型和激活刺激物,故该研究 NF-κBp65 蛋白表达水平减低可能与脂肪细胞中的表达较其他细胞(如骨骼肌细胞、肝细胞等)较低相关,但仍需进一步验证。

综上,本研究通过探讨 TWEAK/Fn14 及激活下游 NF-κB 通路的关键炎症因子表达与老年中心性肥胖的关系,发现新疆农牧区常驻老年人中心性肥胖与外周血 PBMC 中 Fn14、IKKα、IKKβ 的蛋白、mRNA 的高表达相关,TWEAK/Fn14 可能通过调节 IKK 激活 NF-κB 通路,参与老年中心性肥胖的进展。但该研究为横断面研究,只能探究其相关性,且样本量较少,未来需扩大样本量进一步开展前瞻性研究进行验证,并开展细胞及动物实验研究相关机制。

【参考文献】

[1] Yamada T, Kimura-Koyanagi M, Sakaguchi K, *et al*. Obesity and risk for its comorbidities diabetes, hypertension, and dyslipidemia in Japanese individuals aged 65 years[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 2346. DOI: 10.1038/s41598-023-29276-7.

[2] Vella CA, Allison MA. Associations of abdominal intermuscular adipose tissue and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. Obes Res Clin Pract, 2018, 12(6): 534-540. DOI: 10.1016/j.orcp.2018.08.002.

[3] Kharel P, Jia C, Dhital KR, *et al*. TWEAK progress in dermatology: a review[J]. Indian J Dermatol, 2023, 68(4): 425-429. DOI: 10.4103/ijd.ijd_885_22.

[4] 中华营养学会肥胖预防分会, 中华营养学会临床分会, 中华

预防医学会分会, 等. 中国居民肥胖防治专家共识[J]. 中国预防医学杂志, 2022, 23(5): 321-339. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2022.05.001.

[5] Armutcu F, Ozen OA. Inter-organ crosstalk and the effect on the aging process in obesity[J]. Curr Aging Sci, 2023, 16(2): 97-111. DOI: 10.2174/1874609816666230223110458.

[6] Liu X, Du Y, Zhao Z, *et al*. The multiple regulatory effects of white adipose tissue on bone homeostasis[J]. J Cell Physiol, 2023, 238(6): 1193-1206. DOI: 10.1002/jcp.31025.

[7] Zaitseva O, Hoffmann A, Otto C, *et al*. Targeting fibroblast growth factor (FGF)-inducible 14 (Fn14) for tumor therapy[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 935086. DOI: 10.3389/fphar.2022.935086.

[8] Shunkina SD, Komar A, Vulf M, *et al*. Tumor necrosis receptor superfamily interact with fusion and fission of mitochondria of adipose tissue in obese patients without type 2 diabetes[J]. Biomedicines, 2021, 9(9): 1260. DOI: 10.3390/biomedicines9091260.

[9] Tiller G, Fischer-Posovszky P, Laumen H, *et al*. Effects of TWEAK (TNF superfamily member 12) on differentiation, metabolism, and secretory function of human primary preadipocytes and adipocytes[J]. Endocrinology, 2009, 150(12): 5373-5383. DOI: 10.1210/en.2009-0488.

[10] Ponce-de-Leon M, Hannemann A, Linseisen J, *et al*. Links between ectopic and abdominal fat and systemic inflammation: new insights from the SHIP-Trend study[J]. Dig Liver Dis, 2022, 54(8): 1030-1037. DOI: 10.1016/j.dld.2022.02.003.

[11] Gomez-Martin JM, Aracil E, Insenser M, *et al*. Changes in soluble TWEAK concentrations, but not those in amyloid-beta(1-40), are associated with a decrease in carotid intima-media thickness after bariatric surgery in obese women[J]. Obes Facts, 2020, 13(3): 321-330. DOI: 10.1159/000507087.

[12] Maymo-Masip E, Fernandez-Veledo S, Garcia EA, *et al*. The rise of soluble TWEAK levels in severely obese subjects after bariatric surgery may affect adipocyte-cytokine production induced by TNF alpha[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(8): E1323-E1333. DOI: 10.1210/jc.2012-4177.

[13] Escartin R, Font M, Gonzalez-Clemente JM, *et al*. New insights in cytokines in childhood obesity: changes in TWEAK and CD163 after a 2-year intervention program in prepubertal children with obesity[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 909201. DOI: 10.3389/fendo.2022.909201.

[14] Santamaria MH, Rios LD, Corral RS. Chronic trypanosoma cruzi infection activates the TWEAK/Fn14 axis in cardiac myocytes and fibroblasts driving structural and functional changes that affect the heart[J]. Exp Parasitol, 2023, 248: 108491. DOI: 10.1016/j.exppara.2023.108491.

[15] Zamani F, Khalighfard S, Kalhori MR, *et al*. Expanding CYLD protein in NF-kappa beta/TNF-alpha signaling pathway in response to Lactobacillus acidophilus in non-metastatic rectal cancer patients[J]. Med Oncol, 2023, 40(10): 302. DOI: 10.1007/s12032-023-02170-y.

[16] Cai Z, Chen Y. Synergetic protective effect of berberine and ginsenoside Rb1 against tumor necrosis factor alpha-induced inflammation in adipocytes[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 11784-11796. DOI: 10.1080/21655979.2021.1996508.

[17] Chen Q, Lu X, Zhang X. Noncanonical NF-kappa B signaling pathway in liver diseases[J]. J Clin Transl Hepatol, 2021, 9(1): 81-89. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00063.

[18] Jayaraman S, Devarajan N, Rajagopal P, *et al*. Beta-sitosterol circumvents obesity induced inflammation and insulin resistance by down-regulating IKK beta/NF-kappa B and JNK signaling pathway in adipocytes of type 2 diabetic rats[J]. Molecules, 2021, 26(7): 2101. DOI: 10.3390/molecules26072101.

[19] Romo M, Lopez-Vicario C, Perez-Romero N, *et al*. Small fragments of hyaluronan are increased in individuals with obesity and contribute to low-grade inflammation through TLR-mediated activation of innate immune cells[J]. Int J Obes (Lond), 2022, 46(11): 1960-1969. DOI: 10.1038/s41366-022-01187-z.

[20] Tsaousidou E, Paeger L, Belgardt BF, *et al*. Distinct roles for JNK and IKK activation in agouti-related peptide neurons in the development of obesity and insulin resistance[J]. Cell Rep, 2014, 9(4): 1495-1506. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.10.045.

(编辑: 温玲玲)