

HFD条件下脂肪细胞分泌信号改变

snRNA-seq与CellChat分析显示，高脂饮食组中，乳腺脂肪细胞向内胚层祖细胞的多条关键信号通路显著下调，尤其涉及细胞外基质（ECM）成分和脂肪因子，如层粘连蛋白（Laminin）-整合素、胶原（Collagen）-CD44以及脂联素（Adipoq）-AdipoR1等配体-受体对。这意味着在HFD条件下，脂肪细胞分泌的基质蛋白和细胞因子减少，导致祖细胞获得的外部生长/附着信号不足。相关文献指出，乳腺脂肪组织为导管伸展提供丰富的分泌因子：比如 Landskroner-Eiger 等用脂肪细胞剔除实验发现，失去脂肪组织的乳腺在青春期内呈现分支点和末端芽（TEBs）数量骤减，上皮细胞增殖与凋亡格局均被扰乱，导管延伸被显著抑制^{1 2}。这说明脂肪细胞所分泌的细胞因子和基质成分在正常发育中起关键作用。

正常青春期乳腺导管发育中的关键信号

青春期乳腺导管的伸展依赖端芽（TEBs）的增殖和侵袭性迁移。端芽由多层增殖性上皮细胞构成，其前端被活跃重塑的基底膜包裹^{3 4}。基底膜主要成分为IV型胶原和层粘连蛋白等蛋白聚糖网络⁵。文献表明，层粘连蛋白与细胞表面的β1整合素结合，对于端芽细胞在间质中产生牵引力至关重要：⁶提出“层粘连蛋白和β1整合素对通过基质产生牵引力是必需的，从而对于正常青春期乳腺端芽结构和功能至关重要”。实际实验中，应用抗β1整合素抗体或抗层粘连蛋白抗体，会显著减少端芽数量和导管网络范围，而正常α6整合素并非关键受体^{7 6}。这说明层粘连蛋白-β1整合素轴在导管向脂肪垫延伸时，提供了必要的粘附和力学支持。

此外，基质胶原与上皮细胞表面受体（如CD44）相互作用也参与形态维持和迁移。CD44是一种细胞粘附受体，可结合透明质酸和胶原等ECM成分。在乳腺发育中，CD44表达于基底（肌上皮）层并调节细胞层粘附。Louderbough 等发现，CD44缺失小鼠导管伸长延迟、末端芽形成缺陷，表明CD44参与保持导管结构完整和细胞极性⁸。这提示正常情况下胶原-CD44信号帮助端芽稳定其结构并完成向前推进。

另一方面，脂肪细胞分泌的脂肪因子也参与调节上皮行为。例如脂联素（Adipoq）是一种典型脂肪因子，乳腺脂肪细胞会产生并作用于附近的上皮细胞。研究表明，局部脂联素可影响乳腺上皮细胞的增殖、分化和凋亡：Rahál 等发现在某些上皮细胞系中，脂联素可促进腺泡分化、改变雌激素受体信号，并抑制增殖⁹。虽然脂联素在不同阶段的作用复杂（例如可能抑制某些细胞增殖），但总体看，其调节上皮细胞命运和分化的能力暗示了在正常发育期间对上皮祖细胞命运的影响。在青春期导管延伸阶段，适度的脂联素信号可能有助于维持上皮-间质之间的协调。

综上所述，正常乳腺发育中，脂肪细胞分泌的层粘连蛋白、胶原等ECM分子通过整合素和CD44介导细胞附着与牵引，支持端芽穿过脂肪基质的侵袭式生长^{6 8}；同时脂联素等脂肪因子调控上皮细胞的增殖与分化状态⁹。这些信号共同构建了乳腺发育所需的微环境和力学条件。

信号下调引发的发育障碍机制

当HFD降低脂肪细胞分泌的层粘连蛋白、胶原及脂联素等信号后，正常导管发育可能通过以下途径受阻：

- **上皮祖细胞分化程序缺失或延迟：** 在正常发育中，上皮祖细胞依赖周围微环境中的信号进行分化和增殖。如上所述，脂联素-受体信号能影响上皮细胞的分化和增殖⁹。当Adipoq-AdipoR1通路被抑制时，上皮细胞可能缺乏必要的分化促发信号，导致前体细胞停滞或分化动力不足。与此同时，ECM粘附信号的减弱（如层粘连蛋白和胶原减少）也可影响上皮细胞极性和增殖。Landskroner-Eiger 等观察到，去除脂肪细胞后乳腺上皮的增殖和凋亡格局改变，末端芽增殖减弱²。这说明，当脂肪来源的分泌物减少时，上皮祖细胞难以按照正常程序增殖分化，进而延缓导管形成。

- **端芽侵袭迁移能力减弱：** 端芽向脂肪垫内部“侵袭”需要细胞与基质间的有效牵拉。层粘连蛋白-β1整合素连接构成了这种力学支撑的基础⁶。胶原-基质与CD44的结合也辅助细胞附着和迁移⁸。如果HFD导致这些分子表达下降，则端芽细胞无法获得足够的附着力去“拉动”自己穿过周围脂肪组织，侵袭式生长受限。例如，Klinowska 等的研究中阻断β1整合素后，端芽数量明显减少⁷；Louderbough 等发现CD44缺失会推迟导管伸长⁸。这提示，在HFD条件下缺乏层粘连蛋白/胶原与细胞受体的相互作用，将使导管前端的“入侵式迁移”机制失效，导管延伸明显减慢。
- **基底膜重塑信号不足，影响管腔结构：** 青春期导管伸展过程中，前端的基底膜需要被部分降解，而在导管延伸后方又需重新合成以支撑新生管道⁴。正常时，基底膜主要由IV型胶原、层粘连蛋白等构成⁵，在端芽尖部形成薄层（便于穿透），在主干部重新堆积以稳定结构。若胶原和层粘连蛋白的供应下降，前端基底膜会过度稀薄甚至无法完整形成，而后部基底膜重建也会不足，导致新管腔失去必要的支撑。例如，Wolf等示意图中显示，正常端芽顶端的基底膜因降解作用而变薄⁴。若相应的基底膜蛋白不能及时补充，管腔可能无法保持开放结构而塌陷。此外，基底膜成分减少也会削弱细胞与基质的粘附信号，使导管壁结构稳定性下降。由此，管腔结构维护受损，进一步阻碍导管网络的成熟。

综上所述，高脂饮食通过下调脂肪细胞分泌的层粘连蛋白、胶原和脂联素等关键信号，削弱了对乳腺上皮祖细胞的外部指令和机械支撑：既损害了祖细胞的分化/增殖程序，也削弱了端芽的入侵牵引和基底膜重塑能力，最终导致青春乳腺导管发育的严重障碍^{6 8 2}。

参考文献： 上述论点综合了相关乳腺发育研究成果。例如，Klinowska 等表明层粘连蛋白-β1整合素相互作用对端芽牵引和导管延伸至关重要⁶；Louderbough 等证明CD44缺失会延迟导管伸长⁸；Rahál 等发现脂肪来源的脂联素调节乳腺上皮分化和增殖⁹；Landskroner-Eiger 等发现脂肪细胞缺失导致TEB数量减少和上皮增殖凋亡改变^{1 2}；CM Wolf 等和Suquet 等综述强调了基底膜成分（胶原、层粘连蛋白）在导管侵袭/管腔形成中的作用^{5 4}。上述研究为理解HFD干预下通讯信号对乳腺发育的影响提供了重要依据。

^{1 2} Morphogenesis of the developing mammary gland: stage-dependent impact of adipocytes - University of Edinburgh Research Explorer
<https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/morphogenesis-of-the-developing-mammary-gland-stage-dependent-imp>

³ Cellular Foundations of Mammary Tubulogenesis - PMC
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4116098/>

⁴ Key stages in mammary gland development: The cues that regulate ductal branching morphogenesis - PMC
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1413974/>

⁵ Regulation of mammary gland branching morphogenesis by the extracellular matrix and its remodeling enzymes - PMC
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC314442/>

^{6 7} Laminin and b1 Integrins Are Crucial for Normal Mammary Gland Development in the Mouse - BioLamina
<https://biolamina.com/publication/laminin-and-b1-integrins-are-crucial-for-normal-mammary-gland-development-in-the-mouse/>

⁸ CD44 Promotes Epithelial Mammary Gland Development and Exhibits Altered Localization during Cancer Progression - PubMed
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22393462/>

⁹ Paracrine-acting adiponectin promotes mammary epithelial differentiation and synergizes with genistein to enhance transcriptional response to estrogen receptor β signaling - PubMed
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21712365/>