



## 乳腺脂肪组织调节乳腺发育的研究进展\*

江楠楠<sup>1)</sup> 刘建新<sup>2)</sup> 石恒波<sup>2)\*\*</sup><sup>(1)</sup> 浙江理工大学生命科学与医药学院, 杭州 310018; <sup>(2)</sup> 浙江大学动物科学学院, 杭州 310058)

**摘要** 乳腺是哺乳动物哺育子代的重要器官, 其通过分泌乳汁给予子代提供充足的营养物质, 乳腺的健康发育对泌乳以及提高子代的存活率具有重要意义. 脂肪组织是乳腺重要的组成部分, 在乳腺发育和循环重构过程中, 乳腺脂肪组织随之呈现规律性的形态和功能变化, 乳腺脂肪组织的动态变化是乳腺循环性发育重构的重要特征. 脂肪组织能够分泌特殊的“脂肪因子”调节上皮细胞的功能和乳腺的发育, 并且存在与上皮细胞相互转换的潜能. 本综述综合近年来乳腺脂肪组织的相关研究进展, 为后续研究脂肪组织调节乳腺发育的机制提供基础数据.

**关键词** 乳腺, 脂肪组织, 更迭, 发育

**中图分类号** Q952

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2020.0301

乳腺是哺乳动物所特有的器官, 其主要功能是分泌乳汁以哺育后代. 相较于其他器官, 乳腺大部分组织的发育在出生后完成<sup>[1]</sup>. 乳腺主要是由上皮组织和周围的基质组成<sup>[2]</sup>, 而脂肪组织是基质的主要组成部分. 妊娠之前的乳腺中, 脂肪组织可占比90%以上<sup>[3]</sup>. 乳腺脂肪组织包括白色脂肪细胞、前体脂肪细胞和棕色脂肪细胞等<sup>[4]</sup>. 除此之外, 基质中还包含了内皮细胞、成纤维细胞、造血干细胞祖细胞以及免疫细胞等<sup>[1, 5]</sup>. 脂肪组织在乳腺发育的不同阶段会发生形态和功能上的改变, 主要体现在乳腺脂肪组织不仅具有支撑乳腺的作用, 还可以作为内分泌组织器官, 分泌“脂肪因子”, 对乳腺的发育和泌乳过程产生影响<sup>[6-8]</sup>. 对于奶畜而言, 乳腺是否健康发育一定程度上影响着泌乳量的多少和奶畜的经济效益. 近年来, 大量文章聚焦了在乳腺不同发育阶段脂肪细胞的分化过程以及功能, 为研究乳腺发育的过程奠定了基础. 本综述立足于乳腺脂肪组织在乳腺发育不同阶段的功能和生理状态, 综述其对乳腺发育的影响, 为后续研究脂肪组织调节乳腺发育的机制提供理论参考.

## 1 乳腺发育概述

哺乳动物乳腺发育具有种间差异性, 不同物种的乳腺发育不完全一致, 目前大量的研究集中在利

用小鼠作为动物模型. 以模式动物小鼠为例, 小鼠乳腺在出生前形成初级的导管结构<sup>[9]</sup>. 在出生后和青春期之间, 乳腺处于相对静止的状态, 与整个身体的发育保持同步<sup>[10]</sup>. 在此阶段, 乳腺包含成纤维细胞、由结缔组织组成的基质以及简单的初级导管网络, 但导管仅延伸至乳腺脂肪垫的小部分, 乳腺大部分区域都由脂肪细胞组成. 小鼠在青春期(约5周龄)发生上皮细胞的增殖和分化过程, 发生原发性腺体形态分支. 小鼠终末乳芽(terminal endbuds, TEB)由帽细胞、肌上皮细胞和腔上皮细胞等组成. 青春期, 乳腺进入快速发育期, 导管在TEB的带领下, 向乳腺脂肪垫延伸, 形成二级、三级分支<sup>[10]</sup>. 青春末期, TEB达到脂肪垫的边缘, 导管的发育完成. 小鼠妊娠大约第18天时<sup>[11]</sup>, 大部分乳腺脂肪垫被可泌乳的腺泡所替代. 乳腺分化的高峰发生在妊娠期19~21 d之间, 并在分娩时形成结构完全的腺泡结构<sup>[9]</sup>. 泌乳开始后, 腺泡膨胀并完全充满乳汁, 乳汁通过导管分泌至体外. 小鼠乳腺的泌乳过程持续3周左右, 腺泡

\* 国家重点研发计划(2018YFE0111700)和中央高校基本科研业务费专项资金(2020QNA6029)资助项目.

\*\* 通讯联系人.

Tel: 0571-88981341, E-mail: shihengbo@zju.edu.cn

收稿日期: 2020-12-26, 接受日期: 2021-01-20

结构一直维持到3周后幼崽断奶<sup>[12]</sup>。上皮组织的退化阶段是通过失去吮奶刺激或停止母乳喂养（断奶）和乳汁淤积而开始的。断奶两天内，乳腺的退化是可逆的，即幼崽重新开始吮奶后，乳腺的泌乳功能得以恢复。然而，在断奶约48 h后，乳腺开始进行不可逆的级联重构和上皮细胞的程序性细胞死亡。在此阶段，脂肪细胞也出现了形态和功能上的改变。乳腺完全退化后（在小鼠中大约需要3周），乳腺回复到未妊娠的成年期状态，但小叶腺泡数量增加<sup>[10]</sup>。

与小鼠相比，奶畜的乳腺发育状况存在一定的差异。奶畜的妊娠周期相对更长，例如奶山羊妊娠周期为150 d左右，奶牛的妊娠周期为280 d左右。小鼠幼崽断奶后，乳腺完全退化，而奶牛等反刍动物则存在妊娠期和哺乳期的重合，即奶畜仍处于哺乳期时将其进行再次配种。妊娠奶畜干奶后，乳腺先进入退化期，大约产前-4周开始，乳腺重新发育，为下一次哺乳做准备。

## 2 脂肪细胞在乳腺发育周期中的更迭变化

在乳腺不同的发育阶段，上皮组织以及脂肪组织也随之呈现出形态和结构的变化，伴随着广泛的增殖、凋亡及分化。在妊娠期和泌乳期，乳腺导管迅速膨胀形成产奶的腺泡结构，腺泡由大量的分泌型上皮细胞组成。此阶段，周围成熟脂肪细胞不仅数量显著减少，体积也呈现缩小的状态。断奶后，分泌型上皮细胞会大量凋亡，脂肪组织重新填满整个乳腺<sup>[13]</sup>。在此后的妊娠-泌乳-断奶的循环周期中，乳腺脂肪组织也呈现周期性的变化，主要表现为：脂肪细胞循环性的去分化和转分化过程<sup>[14]</sup>。

### 2.1 妊娠期脂肪细胞去分化

Wang等<sup>[15]</sup>利用强力霉素诱导的成熟脂肪细胞特异性追踪系统，探究小鼠在泌乳期和退化期脂肪细胞的分化过程。强力霉素可以使脂肪细胞永久表达乳糖操纵子（LacZ），而移除饲料中的强力霉素后，任何新形成或新发育的脂肪细胞都不会表达LacZ<sup>[16]</sup>。结果表明，妊娠期乳腺脂肪细胞发生去分化，乳腺脂肪细胞失去成熟的脂肪细胞特征。此阶段脂肪细胞不仅失去脂滴，并且去分化为表达血小板衍生生长因子受体 $\alpha$ （platelet derived growth factor receptor  $\alpha^+$ ，PDGFR $\alpha^+$ ）的前体脂肪细胞的形态和分子特征<sup>[2]</sup>。而幼崽断奶后，乳腺脂肪组织重新扩张，脂肪细胞再次成熟分化，而这些扩张的乳腺脂肪细胞可能来自于先前存在的去分化脂肪

细胞。脂肪细胞的这种去分化和分化过程持续周期较长，即使两个妊娠周期之后仍能检测到表达LacZ的脂肪细胞。这些结果提示，泌乳周期中乳腺脂肪细胞存在周期性的去分化和分化过程。

### 2.2 妊娠及泌乳期脂肪细胞转分化

转分化的定义为从一种表型到另一种表型的生理性和可逆的直接转化。转分化是生理刺激等外在因素作用下，基因组重编程导致细胞形态和功能的直接转化。小鼠妊娠期间乳腺腺泡大量扩张，逐渐取代大部分脂肪组织。近年来，研究人员发现乳腺脂肪细胞和上皮细胞之间存在一定的转分化过程。Cinti<sup>[17]</sup>利用电子显微镜，为转分化假说提供了支撑，转分化的细胞主要包括以下几种形态特征：a. 部分脂肪细胞形态改变，形成脂肪细胞和上皮细胞的中间体形式；b. 部分脂肪细胞形成了早期腺泡细胞的结构，包括脂质间隔小段、线粒体肥大、过氧化物酶体过多以及丰富的内质网等。而妊娠及泌乳阶段，部分类腺泡上皮细胞的胞质仍被单个大脂质滴填充，但这些细胞已经具备了分泌型上皮细胞的特征，包括：上皮连接、中央管腔、顶端微绒毛和极化致密的蛋白质样分泌颗粒等。此外，它们还拥有发达的分泌工具，包括高尔基体和堆积的粗面内质网等，并对乳清酸性蛋白（whey acidic protein, WAP）表现出免疫反应性<sup>[18]</sup>。Morroni等<sup>[11]</sup>认为这些介于脂肪细胞和上皮细胞之间的中间体细胞源自于乳腺白色脂肪细胞的转分化。Giordano等<sup>[3]</sup>将这些转分化细胞定义为“粉色脂肪细胞”。“粉色脂肪细胞”符合脂肪细胞的定义，具有以下特征：a. 其为能够储存大量脂质的实质细胞；b. 仅在妊娠和泌乳期间出现在乳腺脂肪组织中；c. 宏观上妊娠的乳腺是粉红色的。

脂肪细胞除了可以转分化为分泌型“粉色脂肪细胞”，还可以转分化为成纤维细胞<sup>[14]</sup>。Marangoni等<sup>[19]</sup>进行基因命运图谱研究，证实了脂肪组织损失与真皮纤维化之间的联系，并表明脂联素阳性的上皮祖细胞转分化为真皮成纤维细胞。除了成纤维细胞外，脂肪细胞还可以转分化为癌症相关的成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts, CAFs）等<sup>[20]</sup>。因此，脂肪细胞确实可能存在转分化功能。

### 2.3 乳腺退化期脂肪细胞的分化

小鼠断奶后，乳腺脂肪细胞则会重新扩张直至填充整个乳腺。该时期乳腺脂肪细胞的动态变化被认为是脂肪细胞的肥大过程导致的<sup>[21]</sup>，即脂肪细胞的分化。与成年期相比，小鼠妊娠期乳腺中分离

出的脂肪细胞的脂肪形成能力也翻了一番<sup>[6]</sup>. 大多数白色脂肪组织的扩张主要通过两种机制发生:

a. 机体产生新的成熟白色脂肪细胞; b. 通过脂质产生和/或摄取使现有脂肪细胞肥大<sup>[22]</sup>.

Zwick 等<sup>[21]</sup> 利用小鼠模型, 使用体内脂肪细胞前体分析和成熟脂肪细胞遗传追踪, 发现成熟的脂肪细胞肥大是退化过程中乳腺白色脂肪细胞扩张的主要机制. 在脂肪细胞肥大过程中, 上皮细胞来源的乳脂进入了脂肪细胞. 结果表明, 哺乳期存在体积较小的成熟脂肪细胞, 在退化期肥大, 横截面积增加了 4.1 倍. 成熟脂肪细胞的产生分多个步骤发生: 脂肪细胞祖细胞增殖以生成前体脂肪细胞祖细胞, 最终分化为成熟脂肪细胞, 并在它们充满脂滴时经历肥大过程<sup>[22]</sup>. 结果表明, 在退化的早期(可逆)阶段, 脂肪细胞祖细胞发生了增殖. 但此研究中并未发现上皮细胞和脂肪细胞之间的转分化过程<sup>[21]</sup>.

以上研究证实了在乳腺发育的不同阶段, 脂肪细胞会发生广泛的更迭. 然而, 不同的研究之间尚存在一定的争议, 如 Wang 等<sup>[15-16]</sup> 利用强力霉素诱导的成熟脂肪细胞特异性追踪系统中, 并没有观察到脂肪组织的转分化过程. 另外, 不同物种之间的乳腺发育过程也存在很大的差异. 目前大多数研究都将小鼠作为模型动物, 探究乳腺脂肪细胞的更迭情况. 而奶畜的乳腺作为经济型器官产生巨大经济效益的同时, 也是研究乳腺发育和乳腺再生性的模型, 脂肪细胞在其周期性重构中的研究却相对较少.

### 3 脂肪组织调节乳腺发育

在乳腺中, 脂肪组织发挥支撑作用的同时, 还可以分泌某些物质影响乳腺的发育过程. 催乳素(prolactin, PRL) 在乳腺的发育过程和分泌功能中起着至关重要的作用. 除具有催乳作用外, PRL 显著促进了妊娠期间乳腺上皮的发育. 在青春期导管发育过程中, PRL 主要对导管分支起作用<sup>[23]</sup>. PRL 能够调节乳腺发育的另外一个证据是外源注射 PRL 可使上皮及基质细胞显著增殖<sup>[24]</sup>. 通常认为, PRL 由细胞乳腺上皮细胞分泌, 而 Hovey 等<sup>[24]</sup> 利用清除上皮组织的脂肪垫(cleared fat pad, CFP), 证实了清除上皮结构的脂肪组织在青春期及青春前期表达 PRL, 而在小鼠妊娠期则无法检测到 PRL 的表达. 此实验证实了脂肪组织可以产生 PRL, 且脂肪组织仅在青春期导管发育过程中分泌 PRL 来促

进导管的发育.

脂肪组织可以通过分泌物瘦素(leptin)调节乳腺健康发育. 瘦素是由一条肽链构成的肽类激素, 能够抑制食欲、增加能量消耗、抑制脂肪合成且促进其分解, 主要由脂肪细胞分泌. ob/ob 小鼠是典型的瘦素缺陷型小鼠, 其特征是肥胖、肝脂肪变性、糖尿病、不育和乳腺生理缺陷. 瘦素可以通过激活瘦素受体 OB-Rb 来刺激正常和恶性乳腺上皮细胞的增殖, 对于乳腺发育和肿瘤发生均具有重要作用<sup>[25]</sup>. 缺乏瘦素(ob/ob)或其受体(db/db)的小鼠乳腺发育受阻<sup>[26]</sup>. Thorn 等<sup>[27]</sup> 证实了瘦素酪氨酸残基定向突变, 并发现瘦素依赖型 STAT3 信号对于青春期导管发育是不可或缺的, 其机制可能为瘦素酪氨酸残基 1138 参与瘦素依赖性募集和信号转导, 以及 STAT3 的激活. Brenot 等<sup>[28]</sup> 利用脂肪营养不良小鼠模型, 证实了在丧失生育能力的缺陷型雌性小鼠中注射瘦素后, 幼崽得以成功分娩.

乳腺脂肪组织异常影响乳腺的健康发育. Kamikawa 等<sup>[29]</sup> 发现, 在青春期及成年期进行高脂日粮(HFD)饲喂 16 周后, 小鼠乳腺导管的发育明显受损. Olson 等<sup>[30]</sup> 证实青春期进行高脂饮食会导致小鼠乳腺发育状况改变. 在转录组水平上, HFD 饲喂对导致乳腺胶原和细胞质成分的基因表达改变, 且与炎症和免疫反应有关的基因也受到影响<sup>[31]</sup>. Hernandez 等<sup>[32]</sup> 则证实了 HFD 饲喂可能导致妊娠延长、延迟泌乳、子代体重增加以及破坏乳腺发育. 分别饲喂 HFD 和低脂日粮(LFD)后发现, 泌乳第 4 天 LFD 组腺泡相对正常, 而 HFD 组腺泡腔小且不规则, 并具有更多的脂肪细胞. 泌乳第 1、2 天, LFD 组泌乳量高于 HFD 组. 肥胖小鼠在乳腺腺泡发育中也表现出明显的异常. 此外, 研究证实 HFD 会使乳腺癌的患病率增加, 间接导致乳腺发育受损、泌乳功能不良<sup>[33]</sup>.

关键转录因子通过脂肪组织调节乳腺发育. 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )是核受体超家族的成员, 是脂肪细胞分化的“主要调节剂”<sup>[34]</sup>. PPAR $\gamma$ 是脂肪组织中调控脂肪酸代谢的核心转录因子, 它调控脂肪酸代谢基因网络, 影响脂滴的形成, 是脂肪细胞脂肪酸沉积的决定因子<sup>[35]</sup>. 乳腺脂肪细胞中, 特异性敲除 PPAR $\gamma$ 后, 脂肪组织无法正常发育, 最终导致乳腺导管发育完全受阻<sup>[36]</sup>. PPAR $\gamma$ 结合蛋白(PPAR binding protein, PBP)是 PPAR 的结合蛋白, PBP

突变的乳腺在青春期导管伸长延迟, 妊娠和哺乳期腺泡密度降低, 且无法产生乳汁以喂养幼崽<sup>[37]</sup>. 这些功能分子造成乳腺脂肪组织形成受损, 进而影响乳腺发育. 不同时期脂肪细胞调节乳腺发育的机

制如图1所示.

尽管这些研究证据表明脂肪细胞可以影响乳腺发育, 但脂肪细胞与上皮细胞如何互作共同调节乳腺发育的具体机制尚不完全明确.

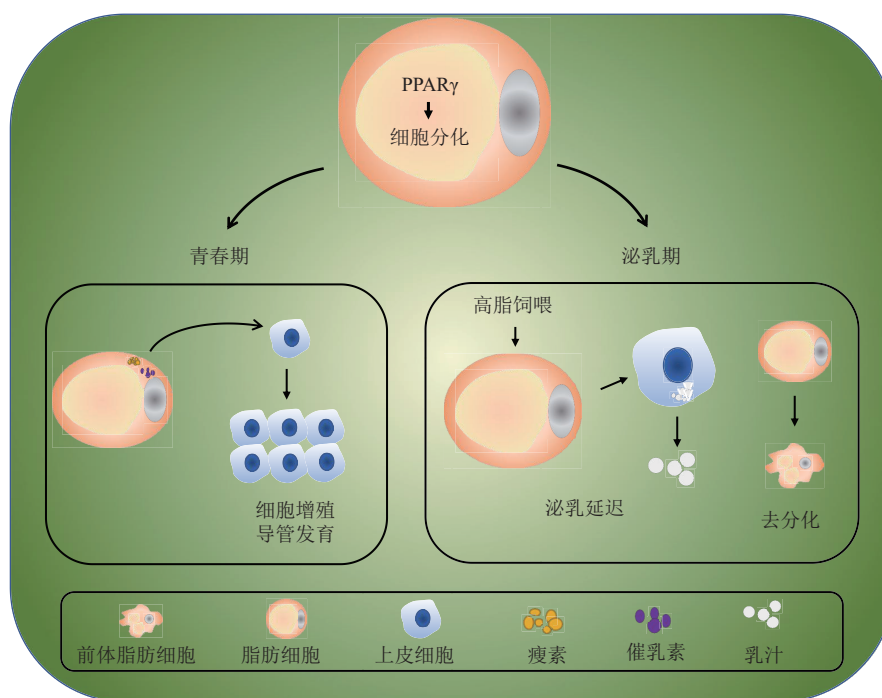


Fig. 1 The mechanism of adipocytes in regulating the mammary gland development

图1 脂肪细胞调节乳腺发育的作用机制

PPAR $\gamma$ 调节脂肪细胞的成熟与分化. 在青春期, 脂肪细胞分泌催乳素和瘦素以促进上皮细胞增殖, 并诱导乳腺导管的延伸. 在泌乳期, 部分脂肪细胞可以去分化形成未成熟的脂肪细胞前体; 脂肪组织分泌的催乳素等促进泌乳. 在高脂喂养情况下, 脂肪细胞过度肥大, 功能改变, 造成上皮细胞的乳汁合成能力下降.

#### 4 乳腺脂肪组织的物种间差异

脂肪细胞在乳腺中的功能和形态变化在小鼠等模式动物中有了较为深入的研究, 但奶畜(牛、羊等)作为较大的泌乳型经济动物, 其乳腺脂肪细胞的功能研究则相对较少. 而相较于啮齿类动物断奶期的乳腺组织完全退化, 奶畜等反刍动物的乳腺周期性重构过程具有独特性. 目前, 奶牛等奶畜的生产管理中使得妊娠期和干奶期重叠, 乳腺在干奶期存在退化和孕期的再发育过程<sup>[38]</sup>, 我们将奶畜这一特殊的乳腺不完全退化和再发育过程称之为乳腺重构. 对于奶牛等奶畜而言, 维持一定干奶期的乳腺重构对其最大化乳汁产量至关重要<sup>[39]</sup>. 在干奶期早期, 乳腺脂肪细胞呈现扩张的趋势. 而干奶期晚期, 乳腺脂肪组织收缩, 泌乳性上皮组织则扩

张, 为产后泌乳做好准备. 有研究表明, 非妊娠及哺乳期奶牛过度摄食能量会改变脂肪转录组, 其中脂肪生成基因表达增加<sup>[40]</sup>. 而这些脂肪细胞对于乳腺发育是否发挥一定作用尚不清楚. 即使小鼠和牛、羊等反刍动物的乳腺脂肪组织种间差异较大, 但其仍存在一定的相似性. 例如小鼠乳腺导管的发展在青春期结束时就已发育完全, 而腺泡分化的高峰期则在妊娠期. 对于羊来说, 80%的乳腺在妊娠期发育, 且在产犊时发育完全<sup>[41]</sup>. 且产犊前-10天ki67阳性的细胞体积较小, 证实妊娠后期的乳腺生长可能是由这部分体积较小的细胞发育而来<sup>[42]</sup>. 此外, 小鼠乳腺退化发生上皮细胞大规模的死亡以及基质的重塑, 而绵羊干奶期也出现类似的形态学变化, 包括细胞的缩小和重新定位<sup>[43]</sup>. 总之, 不同物种间乳腺发育存在较大的差别, 但可以肯定的

是脂肪组织对所有物种乳腺发育均存在影响. 脂肪组织对乳腺发育的影响在物种间的差异和共同点值得深究.

## 5 研究前景

乳腺是哺乳动物饲养子代的重要器官, 脂肪组织是乳腺的主要组成部分, 其在乳腺不同的发育时期呈现周期性的更迭, 且存在与上皮细胞互作和相互转换的潜能. 研究证实乳腺脂肪组织能够通过分泌特殊的生理因子影响上皮细胞的功能和乳腺的发育, 但具体的作用机制尚待探讨. 在乳腺退化阶段, 乳腺脂肪细胞和上皮细胞是否存在转换机制? 乳腺脂肪细胞周期性更迭的生物学机制是什么? 在乳腺周期性的泌乳-退化过程中, 脂肪细胞周期性更迭的响应驱动力是什么? 解析这些生物学问题, 将对调节乳腺发育和乳腺健康的研究具有重要作用.

## 参 考 文 献

- [1] Inman J L, Robertson C, Mott J D, *et al.* Mammary gland development: cell fate specification, stem cells and the microenvironment. *Development*, 2015, **142**(6): 1028-1042
- [2] Wang Q A, Scherer P E. Remodeling of murine mammary adipose tissue during pregnancy, lactation, and involution. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2019, **24**(3): 207-212
- [3] Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, *et al.* White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *European Journal of Endocrinology*, 2014, **170**(5): R159-171
- [4] Zwick R K, Guerrero-Juarez C F, Horsley V, *et al.* Anatomical, physiological, and functional diversity of adipose tissue. *Cell Metab*, 2018, **27**(1): 68-83
- [5] Vijay J, Gauthier M F, Biswell R L, *et al.* Single-cell analysis of human adipose tissue identifies depot and disease specific cell types. *Nat Metab*, 2020, **2**(1): 97-109
- [6] Bandyopadhyay G K, Lee L Y, Guzman R C, *et al.* Effect of reproductive states on lipid mobilization and linoleic acid metabolism in mammary glands. *Lipids*, 1995, **30**(2): 155-162
- [7] Briskin C, Ataca D. Endocrine hormones and local signals during the development of the mouse mammary gland. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 2015, **4**(3): 181-195
- [8] Hovey R C, Aimo L. Diverse and active roles for adipocytes during mammary gland growth and function. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, **15**(3): 279-290
- [9] Richert M M, Schwertfeger K L, Ryder J W, *et al.* An atlas of mouse mammary gland development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2000, **5**(2): 227-241
- [10] Macias H, Hinck L. Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2012, **1**(4): 533-557
- [11] Morroni M, Giordano A, Zingaretti M C, *et al.* Reversible transdifferentiation of secretory epithelial cells into adipocytes in the mammary gland. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(48): 16801-16806
- [12] Truchet S, Honvo-Houeto E. Physiology of milk secretion. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017, **31**(4): 367-384
- [13] Corsa C A S, Macdougald O A. Cyclical dedifferentiation and redifferentiation of mammary adipocytes. *Cell Metab*, 2018, **28**(2): 187-189
- [14] Jopling C, Boue S, Izpisua Belmonte J C. Dedifferentiation, transdifferentiation and reprogramming: three routes to regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, **12**(2): 79-89
- [15] Wang Q A, Song A, Chen W, *et al.* Reversible de-differentiation of mature white adipocytes into preadipocyte-like precursors during lactation. *Cell Metab*, 2018, **28**(2): 282-288. e3
- [16] Wang Q A, Tao C, Gupta R K, *et al.* Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med*, 2013, **19**(10): 1338-1344
- [17] Cinti S. Pink adipocytes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2018, **29**(9): 651-666
- [18] Zaret K S, Carroll J S. Pioneer transcription factors: establishing competence for gene expression. *Genes Dev*, 2011, **25**(21): 2227-2241
- [19] Marangoni R G, Korman B D, Wei J, *et al.* Myofibroblasts in murine cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*, 2015, **67**(4): 1062-1073
- [20] Bochet L, Lehuédé C, Dauvillier S, *et al.* Adipocyte-derived fibroblasts promote tumor progression and contribute to the desmoplastic reaction in breast cancer. *Cancer Research*, 2013, **73**(18): 5657-5668
- [21] Zwick R K, Rudolph M C, Shook B A, *et al.* Adipocyte hypertrophy and lipid dynamics underlie mammary gland remodeling after lactation. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 3592
- [22] Rutkowski J M, Stern J H, Scherer P E. The cell biology of fat expansion. *The Journal of Cell Biology*, 2015, **208**(5): 501-512
- [23] Atwood C S, Hovey R C, Glover J P, *et al.* Progesterone induces side-branching of the ductal epithelium in the mammary glands of peripubertal mice. *The Journal of Endocrinology*, 2000, **167**(1): 39-52
- [24] Hovey R C, Trott J F, Ginsburg E, *et al.* Transcriptional and spatiotemporal regulation of prolactin receptor mRNA and cooperativity with progesterone receptor function during ductal branch growth in the mammary gland. *Developmental Dynamics*, 2001, **222**(2): 192-205
- [25] Hu X, Juneja S C, Maihle N J, *et al.* Leptin—a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *Journal of The National Cancer Institute*, 2002, **94**(22): 1704-1711
- [26] Sainsbury A, Schwarzer C, Couzens M, *et al.* Y4 receptor

- knockout rescues fertility in ob/ob mice. *Genes Dev*, 2002, **16**(9): 1077-1088
- [27] Thorn S R, Giesy S L, Myers M G, Jr, *et al.* Mammary ductal growth is impaired in mice lacking leptin-dependent signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *Endocrinology*, 2010, **151**(8): 3985-3995
- [28] Brenot A, Hutson I, Harris C. Epithelial-adipocyte interactions are required for mammary gland development, but not for milk production or fertility. *Developmental Biology*, 2020, **458**(2): 153-163
- [29] Kamikawa A, Ichii O, Yamaji D, *et al.* Diet-induced obesity disrupts ductal development in the mammary glands of nonpregnant mice. *Developmental Dynamics*, 2009, **238**(5): 1092-1099
- [30] Olson L K, Tan Y, Zhao Y, *et al.* Pubertal exposure to high fat diet causes mouse strain-dependent alterations in mammary gland development and estrogen responsiveness. *Int J Obes (Lond)*, 2010, **34**(9): 1415-1426
- [31] Cheng A A, Li W, Hernandez L L. Effect of high-fat diet feeding and associated transcriptome changes in the peak lactation mammary gland in C57BL/6 dams. *Physiol Genomics*, 2018, **50**(12): 1059-1070
- [32] Hernandez L L, Grayson B E, Yadav E, *et al.* High fat diet alters lactation outcomes: possible involvement of inflammatory and serotonergic pathways. *Plos One*, 2012, **7**(3): e32598
- [33] Cranford T L, Velázquez K T, Enos R T, *et al.* Effects of high fat diet-induced obesity on mammary tumorigenesis in the PyMT/MMTV murine model. *Cancer Biol Ther*, 2019, **20**(4): 487-496
- [34] Tabori Y, Masugi J, Nishino N, *et al.* Role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in maintenance of the characteristics of mature 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*, 2002, **51**(7): 2045-2055
- [35] Shi H, Zhao W, Zhang C, *et al.* Transcriptome-wide analysis reveals the role of PPAR controlling the lipid metabolism in goat mammary epithelial cells. *PPAR Res*, 2016, **2016**: 9195680
- [36] Wang F, Mullican S E, Dispirito J R, *et al.* Lipotrophy and severe metabolic disturbance in mice with fat-specific deletion of PPARgamma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(46): 18656-18661
- [37] Zhu Y, Qi C, Jain S, *et al.* Isolation and characterization of PBP, a protein that interacts with peroxisome proliferator-activated receptor. *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, **272**(41): 25500-25506
- [38] Capuco A V, Ellis S E. Comparative aspects of mammary gland development and homeostasis. *Annual Review of Animal Biosciences*, 2013, **1**: 179-202
- [39] Caja G, Salama A A K, Such X. Omitting the dry-off period negatively affects colostrum and milk yield in dairy goats. *Journal of Dairy Science*, 2006, **89**(11): 4220-4228
- [40] Depreester E, De Koster J, Van Poucke M, *et al.* Influence of adipocyte size and adipose depot on the number of adipose tissue macrophages and the expression of adipokines in dairy cows at the end of pregnancy. *J Dairy Sci*, 2018, **101**(7): 6542-6555
- [41] Hughes K. Comparative mammary gland postnatal development and tumorigenesis in the sheep, cow, cat and rabbit: exploring the menagerie. *Semin Cell Dev Biol*, 2020(DOI: 10.1016/j.semedb.2020.09.010)
- [42] Colitti M, Farinacci M. Cell turnover and gene activities in sheep mammary glands prior to lambing to involution. *Tissue Cell*, 2009, **41**(5): 326-333
- [43] Stewart T A, Hughes K, Hume D A, *et al.* Developmental stage-specific distribution of macrophages in mouse mammary gland. *Front Cell Dev Biol*, 2019, **7**: 250

## Research Progress of Adipose Tissue Regulating Mammary Gland Development\*

JIANG Nan-Nan<sup>1)</sup>, LIU Jian-Xin<sup>2)</sup>, SHI Heng-Bo<sup>2)\*\*</sup>

<sup>1)</sup>College of Life Science and Medicine, Zhejiang Sci-tech University, Hangzhou 310018, China;

<sup>2)</sup>College of Animal Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

**Abstract** The mammary gland is an important organ for mammals to feed the offspring. It provides sufficient nutrients to the offspring by secreting milk. The healthy development of the mammary gland is of great significance to lactation and the survival rate of the offspring. The mammary gland develops through different stages, including embryonic period, puberty, pregnancy, lactation and regression period. The mammary gland is a highly dynamic organ. At different developmental stages, its morphology will undergo significant changes and the cells undergo extensive changes. Adipose tissue is an important part of the mammary gland. In the process of mammary gland development and circulatory remodeling, adipose tissue exhibits regular morphological and functional changes. The dynamic change of mammary gland adipose tissue is a significant feature of mammary gland circulatory development and reconstruction, and it is mainly manifested as changes in morphology and quantity. For example, adolescent mammary gland accounts for more adipocytes, the ratio of pregnancy and lactation decreases, and the ratio of degenerative phase increases, and this process will be repeated in different reproductive cycles. Studies have confirmed that adipose tissue can secrete special physiological factors to regulate the function of epithelial cells and the development of mammary glands, and has the potential to convert with epithelial cells. It is one of the indispensable cellular components in the development cycle of mammary glands. In addition, the abnormal development of adipose tissue also affects the development of epithelial cells and the function of secreting milk. However, it is still unclear how mammary gland adipocyte change in different periods, what is the mechanism, and what functions they play in mammary gland development. In addition, the research on mammary adipose tissue mainly focuses on mice, and there are few researches on other animals, which makes the research on mammary adipose tissue lack species integrity. In summary, this review synthesizes the relevant progress of mammary gland adipose tissue in recent years, and provides basic data for the follow-up study of the mechanism of adipose tissue regulating mammary gland development.

**Key words** mammary gland, adipose tissue, alternation, development

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2020.0301

---

\* This work was supported by grants from National Key Research and Development Program (2018YFE0111700) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (2020QNA6029).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-571-88981341, E-mail: shihengbo@zju.edu.cn

Received: December 26, 2020 Accepted: January 20, 2021