

白色脂肪组织褐变的抗肥胖作用研究进展

陈士勇, 王 欣, 付建飞, 张慧琴, 邹祖全, 张晓宏*

(宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211)

摘要: 肥胖在发达国家和发展中国家广泛流行, 成为世界性公共卫生问题. 寻找安全、有效的措施拮抗肥胖形成已势在必行. 近年来的研究证实了成年人体内存在功能性褐色脂肪组织, 但是其活性却呈现随年龄增加而递减的趋势. 与褐色脂肪组织不同, 白色脂肪组织人体内分布广泛. 最近的研究证实白色脂肪组织具有很强的可塑性, 在特定情况下能够呈现褐色脂肪表型、获得褐色脂肪的产热活性, 并证实某些信号因子以及某些植物化学物可介导白色脂肪组织褐变.

关键词: 肥胖; 褐色脂肪组织; 白色脂肪组织; 褐变

中图分类号: Q26; R589.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2014) 01-0119-05

肥胖在发达国家和发展中国家广泛流行, 已成为世界性的公共卫生问题. 鉴于肥胖是高血压、糖尿病、心脑血管疾病乃至恶性肿瘤等多种疾病发生的重要危险因素, 所以控制肥胖是预防相关慢性病的關鍵. 已知哺乳动物脂肪组织有白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT) 2 种类型, 脂肪组织代谢在肥胖形成中起重要作用. BAT 具有抗肥胖作用, 主要与其含有丰富的线粒体、能特异性表达解耦联蛋白 1(uncoupling protein 1, UCP1), 介导氧化磷酸化解偶联, 使物质氧化产生的化学能以热能形式散失有关^[1]. 人体内褐色脂肪组织随年龄增加而减少的现实, 制约了 BAT 在人类肥胖防治中的应用. WAT 已被公认的功能为以甘油三酯的形式储存多余能量和分泌瘦素、脂联素等细胞因子调节机体代谢. 最近人们对 WAT 功能又有了全新的认识: 发现 WAT 在一定干预条件下可向褐色转变(获得褐色表型、具有产热效能), 发挥拮抗肥胖形成的作用. 与 BAT 不同, WAT 在人体内分布广泛. 为此, 诱导 WAT 褐变在肥胖防治中更具可行性和现实意义. 笔者就近年来 WAT 褐变领域的研究进展作一综述,

为以脂肪组织为靶点、探索安全有效的肥胖防治手段提供科学依据.

1 褐色脂肪组织与肥胖

BAT 不仅是啮齿类动物和人类新生儿在寒冷的环境下维持体温的关键, 而且参与调节机体能量平衡. Commins 等^[2]和 Dulloo 等^[3]对动物模型的研究显示, BAT 可拮抗实验动物肥胖及胰岛素抵抗等代谢综合症形成. Vijgenl 等^[4]对病态肥胖患者的研究显示, 寒冷暴露下 BAT 阳性患者产热与能耗显著高于 BAT 阴性者, 且 BAT 活性与 BMI、体脂含量、体脂百分比呈负相关. Virtanen 等^[5]利用(¹⁸F-FDG) PET/CT 对健康成人扫描发现, 人体锁骨区域大约分布有 63 g BAT, 这些褐色脂肪 1 年内所消耗的能量相当于 4.1 kg WAT.

然而, 除了在新生儿阶段 BAT 含量较高外, 成年人体 BAT 含量随年龄增长而减少, 活性也随之降低^[6]. 与人体内广泛分布的白色脂肪组织相比, 成人体内天然存在的 BAT 含量微乎其微, 仍不足以抵御现今社会高能量、高脂肪摄取情况下肥胖发生; 相反, 如能对 WAT 进行改造、使其获得褐色脂

收稿日期: 2013-04-07.

宁波大学学报(理工版) 网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 国家自然科学基金(30972466, 81172660); 浙江省自然科学基金(LY12H26001); 宁波市自然科学基金(2010A610019, 2010A610057); 宁波市领军和拔尖人才培养工程项目; 宁波市科技创新团队(2011B82014); 浙江省教育厅科研项目(Y200908119); 宁波大学科研项目(XK11347).

第一作者: 陈士勇(1986-), 男, 山东济宁人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 褐色脂肪组织功能与代谢机制. E-mail: chenshiyong0910@163.com

*通信作者: 张晓宏(1972-), 女, 黑龙江哈尔滨人, 博士/教授, 主要研究方向: 代谢病的分子机制. E-mail: zhangxiaohong1@nbu.edu.cn

肪组织的产热效能,对于控制人类肥胖可能更具现实意义.

2 白色脂肪组织褐变的抗肥胖作用

近年来的研究资料证实, WAT 具有强可塑性,在一定条件下可向褐色转变,且褐变的 WAT 具有较强的抗肥胖作用. Tsukiyama 等^[7]发现,抑制真核翻译起始因子 4E (eukaryotic translation initiation factor 4E, Eif4e)结合蛋白 1(Eif4e-binding protein 1, Eif4ebp1)基因表达,可诱导 WAT 中出现多房性、表达 UCP1 的褐色样脂肪细胞,产热因子过氧化物酶增殖体激活受体 γ 辅激活因子(peroxisome proliferator-activated receptor-coactivator, PGC) 1 α 表达上调,实验动物表现为代谢速率增加,体脂含量减少. Mori 等^[8]报道 miR-196a 高表达的转基因鼠的能耗增加、肥胖抵抗与 WAT 中生成 UCP1 表达的褐色样脂肪细胞有关. Mercader 等^[9]的研究证实,维甲酸干预引起的实验动物体脂含量降低、代谢增强与 WAT 中多腔室的褐色样脂肪细胞增多有关,因为这些细胞可表达 PGC-1 α 、UCP1 等褐色脂肪细胞特异基因. 上述资料提示,诱导 WAT 褐变可在肥胖防治中发挥重要作用.

3 诱导 WAT 向褐色转变的途径

3.1 开发靶向药物

现有的研究资料显示,PPAR γ 和 $\beta 3$ 肾上腺素受体($\beta 3$ -adrenergic receptor, $\beta 3$ -AR)是介导 WAT 褐变的信号途径. 研究证实 PPAR γ 激动剂罗格列酮干预的 ob/ob 鼠 WAT 中线粒体含量增加,线粒体生成相关基因表达上调, WAT 能耗增加^[10]. $\beta 3$ -AR 激动剂 CL316, 243 也被发现可增加 WAT 富含线粒体的多室性、UCP1 表达阳性的浅褐色脂肪细胞的形成,促进脂肪分解、显著减轻动物体重作用^[11]. 但是,上述两类靶向药物在诱导人体 WAT 褐变中具有很大局限性,其原因在于 $\beta 3$ -AR 在人体内 WAT 分布较少^[12],现有 PPAR γ 受体激动剂存在增加体重、增加心衰风险等不良反应^[13]. 近年来的相关研究证实,除了上述 2 个信号途径外,还存在一些信号因子在诱导 WAT 褐变中发挥重要作用. 针对这些信号因子,开发靶向药物必将成为肥胖防治的新方向.

3.1.1 PRDM16

PRDM16(PRD1-BF1-RIZ1 homologous domain containing 16),是调控前体细胞分化为褐色脂肪细胞的分子开关^[14]. PRDM16 曾被认为仅在 BAT 中存在. Seale 等^[15]研究发现 PRDM16 还可在 WAT、尤其是皮下脂肪组织中选择性表达. PRDM16 高表达的转基因小鼠,腹股沟 WAT 中出现表达 UCP1、PGC-1 α 等褐色脂肪特异基因的褐色样脂肪细胞,而白色脂肪标志基因抵抗素(resistin, Retn)表达下调,动物表现为能耗增加、葡萄糖耐受性升高和肥胖抵抗. 但是如对来自腹股沟 WAT 的白色脂肪细胞进行 PRDM16 基因沉默,细胞内产热基因表达与氧化磷酸化解耦联均显著减少, Retn 基因表达增加. 同时发现 PRDM16 表达不足时, $\beta 3$ -AR 激动剂诱导的 WAT 褐变作用明显受抑. 这些研究证实, PRDM16 除了参与前体细胞向褐色脂肪细胞的分化外,对于诱导 WAT 褐变、增强机体产热活性也具有重要作用.

3.1.2 PGC-1 α

研究发现 PGC-1 α 可以刺激核呼吸因子 1 和 2 (nuclear respiratory factors 1/2, NRF1/2)基因表达,与 NRF1 共同结合于线粒体转录激活因子 (mitochondrial transcription activating factor a, mtTFA)的启动子区,增强 mtTFA 表达,促进线粒体 DNA 复制、转录,刺激线粒体生物合成^[16-17]. Tiraby 等^[18]对 PGC-1 α 转染的人皮下白色脂肪细胞和 PGC-1 α 过表达的转基因鼠的研究已经证实, PGC-1 α 可以诱导白色脂肪细胞褐变、增强细胞代谢活性以及整体代谢速率. 此外, PGC-1 α 还可以共活化 PPAR α 、维甲酸受体、甲状腺受体等信号因子,增强褐色脂肪特异基因 UCP1 的表达,促进氧化磷酸化解耦联、增加产热^[19-20]. 综上可见, PGC-1 α 在诱导白色脂肪细胞褐变中发挥了关键的作用.

3.1.3 BMP7

骨形成蛋白 7(bone morphogenic protein, BMP7)不仅调控褐色脂肪前体细胞的分化,而且参与调控 UCP1 表达. Tseng 等^[21]将 BMP7 高表达的 C3H10T1/2 细胞植入裸鼠皮下 WAT、发现移植部位 WAT 出现多室的、表达 UCP1 的褐色样脂肪细胞,并指出该类细胞的形成与 PGC-1 α 表达增加、NRF-

1 以及线粒体特异蛋白 Tfam 和细胞色素 C 水平明显升高有关. 此外, 还有研究报道 BMP7 与 PPAR γ 激动剂罗格列酮、 β 3-AR 激动剂 CL316,243 联合应用, 可明显增强 WAT 中 UCP1 等褐色脂肪特异基因表达^[22].

3.1.4 FGF21

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor-21, FGF21)是维持机体正常体温和能量代谢的重要调节因子. Fisher 等^[23]研究表明, FGF21 通过转录后调节机制、升高 WAT 中 PGC-1 α 蛋白水平, 进而增加褐色脂肪细胞标志基因 UCP1、CIDEA(Cell death-inducing DFFA-like effector a, CIDEA)、DIO2 (deiodinase iodothyronine type II, DIO2)等表达; FGF21 过表达的转基因鼠脂肪酸氧化增加、产热增强、体重下降, 而饮食摄入量并未改变; 相反, FGF21 敲除鼠的腹股沟与肾周 WAT 褐变严重受阻, 褐色脂肪特异基因表达显著降低, 产热减少, 对寒冷的适应能力下降. 提示 FGF21 参与调节 WAT 褐变、调控产热.

3.1.5 COX-2

环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)是前列腺素合成的限速酶, 是 β 肾上腺素信号通路在 WAT 中的效应器, 参与介导 WAT 褐变. Vegiopoulos 等^[24]研究发现, COX-2 过表达不仅可促进前列腺素 E_2 与 I_2 释放, 上调 PGC-1 α 蛋白水平、诱导 UCP1 表达, 促使 WAT 褐变, 抵抗饮食诱导肥胖; 还可增强寒冷暴露与去甲肾上腺素激动剂的诱导白色脂肪细胞褐变作用.

此外, miRNA-196a^[8]、螺旋转录因子(forkhead box protein C2, FOXC2)^[25]等也被证实具有诱导 WAT 褐变作用. 因此, 深入探究 WAT 褐变机制、明确潜在的分子机制和调控因子, 对于开发具有诱导 WAT 褐变作用的靶向药物具有重要意义.

3.2 从植物化学物中筛选褐变诱导剂

来自天然食物的植物化学物具有安全、毒副作用低的优点. 研究发现, 某些植物化学物也具有明确的诱导 WAT 褐变的作用. Hao 等^[26]报道, 橄榄油提取物—羟基酪醇显著上调 3T3-L1 成熟白色脂肪细胞 PGC-1 α 及其下游 NRF1、NRF2 等线粒体转录相关蛋白水平和活性, 明显增强线粒体生成和线粒体复合物 I、II、III、V 的活性、增加脂肪酸

氧化. Shen 等^[27]研究证实, R- α -硫辛酸与乙酰-L-肉碱联合应用可促进 PPAR γ / α 、PGC-1 α 及核呼吸因子表达, 增加 3T3-L1 脂肪细胞内线粒体生成; 还可以升高脂肪酸氧化限速酶—肉碱棕榈酰转移酶(carnitin epalmitoyl transferase, CPT)1 α mRNA 水平, 增强脂肪氧化. Liu 等^[28]研究发现, 表没食子儿茶素干预可上调 3T3-L1 脂肪细胞 PPAR γ 和 CCAAT 增强子结合蛋白 β / α (CCAAT enhancer-binding protein β / α , CEBP β / α)表达、增加线粒体含量和 DNA 拷贝数, 上调线粒体复合物 I、II、V 活性、增加脂肪酸氧化, 抑制脂质堆积. Mercader 等^[29]对 3T3-L1 白色成熟脂肪细胞与原代鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryonic fibroblasts, MEF)的研究报道, 白藜芦醇可上调 CPT-1 α 、降低抑制脂肪酸氧化的受体交互蛋白 140(receptor interacting protein 140, RIP-140)mRNA 水平, 增加线粒体含量及 DNA 拷贝数, 诱导 UCP1 表达、增强脂肪酸氧化和氧化磷酸化解偶联、减少细胞内脂质含量. Maeda 等^[30]研究发现, 褐藻素不影响 BAT 中 UCP1 表达水平, 但是可诱导高脂饮食的实验动物腹部 WAT 褐变, 上调 UCP1 mRNA 和蛋白表达水平, 增加脂肪分解代谢相关基因表达. 此外, 槲皮素^[31]等植物化学物的抗肥胖作用也被证实与增加白色脂肪细胞中线粒体含量、上调 UCP1 表达、诱导白色脂肪细胞褐变, 增强脂肪酸氧化和能量消耗有关. 为此, 从天然食物中筛选具有诱导 WAT 褐变作用的功能性植物化学物, 可成为肥胖防治的又一方向.

4 结语

PET-CT 技术的发展, 证实了成人体内存在具有代谢活性的 BAT, 激发了新一轮的 BAT 拮抗肥胖作用研究热潮. 综合现有的文献, 我们发现开发靶向药物、筛选功能性植物化学物可成为诱导 WAT 褐变、使其拥有产热活性, 增加机体产热效能的有效途径. 然而人类认识 WAT 褐变的里程才刚刚开始, 还有许多难题需要解决, 如实验动物模型与人体存在差别, 结果外推面临挑战; WAT 褐变对能量消耗的贡献及对整体代谢的影响还需探讨等. 相信随着人类对 WAT 褐变及其调控机制研究的逐渐深入, 必将发现更多有意义的靶分子和靶途径, 为防治肥胖提供更加安全、有效的选择.

参考文献:

- [1] Tews D, Wabitsch M. Renaissance of brown adipose tissue[J]. *Hormone Research in Paediatrics*, 2011, 75(4): 231-239.
- [2] Commins S P, Watson P M, Padgett M A, et al. Induction of uncoupling protein expression in brown and white adipose tissue by leptin[J]. *Endocrinology*, 1999, 140(1): 292-300.
- [3] Dulloo A G, Miller D S. Energy balance following sympathetic denervation of brown adipose tissue[J]. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 1984, 62(2): 235-240.
- [4] Vijgen G H E J, Bouvy N D, Teule G J J, et al. Brown adipose tissue in morbidly obese subjects[EB/OL]. [2011-02-24]. <http://www.plosone.org/article/info>.
- [5] Virtanen K A, Lidell M E, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360:1518-1525.
- [6] Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, et al. Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans[J]. *Obesity*, 2012, 19(9):1755-1760.
- [7] Tsukiyama-Kohara K, Poulin F, Kohara M, et al. Adipose tissue reduction in mice lacking the translational inhibitor 4E-BP1[J]. *Nature Medicine*, 2001, 7(10):1128-1132.
- [8] Mori M, Nakagami H, Rodriguez-Araujo G, et al. Essential role for miR-196a in brown adipogenesis of white fat progenitor cells[EB/OL]. [2012-04-24]. <http://www.plosbiology.org/article/info>.
- [9] Mercader J, Ribot J, Muranoet I, et al. Remodeling of white adipose tissue after retinoic acid administration in mice[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(11):5325-5332.
- [10] Wilson-Fritch L, Nicoloro S, Chouinard M, et al. Mitochondrial remodeling in adipose tissue associated with obesity and treatment with rosiglitazone[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2004, 114(9):1281-1289.
- [11] Collins S, Daniel K W, Petro A E, et al. Strain-specific response to β 3-adrenergic receptor agonist treatment of diet-induced obesity in mice[J]. *Endocrinology*, 1997, 138(1):405-413.
- [12] Krief S, Lonnqvist F, Raimbault S, et al. Tissue distribution of beta 3-adrenergic receptor mRNA in man[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1993, 91(1):344-349.
- [13] Fukui Y, Masui S, Osada S, et al. A new thiazolidinedione, NC-2100, which is a weak PPAR-gamma activator, exhibits potent antidiabetic effects and induces uncoupling protein 1 in white adipose tissue of KKAY obese mice[J]. *Diabetes*, 2000, 49(5):759-767.
- [14] Seale P, Bjork B, Yang W L, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch[J]. *Nature*, 2008, 454(7207):961-967.
- [15] Seale P, Conroe H M, Estall J, et al. PRDM16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(1):96-105.
- [16] McCarty M F. Up-regulation of PPAR γ coactivator-1 α as a strategy for preventing and reversing insulin resistance and obesity[J]. *Medical Hypotheses*, 2005, 64(2):399-407.
- [17] Choi Y S, Lee K U, Pak Y K. Regulation of mitochondrial transcription factor A expression by high glucose[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004, 1011(1):69-77.
- [18] Tiraby C, Tavernier G, Lefort C, et al. Acquisition of brown fat cell features by human white adipocytes[J]. *JBiol Chem*, 2003, 278(35):33370-33376.
- [19] Barbera M J, Schluter A, Pedraza N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activates transcription of the brown fat uncoupling protein-1 gene: A link between regulation of the thermogenic and lipid oxidation pathways in the brown fat cell[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(2):1486-1493.
- [20] Cassard-Doulcier A M, Larose M, Matamala J C, et al. In vitro interactions between nuclear proteins and uncoupling protein gene promoter reveal several putative transactivating factors including Ets1, retinoid X receptor, thyroid hormone receptor, and a CACCC box-binding protein[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(39): 24335-24342.
- [21] Tseng Y H, Kokkotou E, Schulz T J, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure[J]. *Nature*, 2008, 454(7207):1000-1004.
- [22] Schulz T J, Huang T L, Tran T T, et al. Identification of inducible brown adipocyte progenitors residing in skeletal muscle and white fat[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108(1):143-148.
- [23] Fisher F M, Kleiner S, Douris N, et al. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis[J]. *Genes & Development*, 2012, 26(3):271-281.
- [24] Vegiopoulos A, Muller-Decker K, Strzoda D, et al. Cyclooxygenase-2 controls energy homeostasis in mice

- by de novo recruitment of brown adipocytes[J]. *Science*, 2010, 328(5982):1158-1185.
- [25] Cederberg A, Gronning L M, Ahren B, et al. FOXC2 is a winged helix gene that counteracts obesity, hypertriglyceridemia, and diet-induced insulin resistance[J]. *Cell*, 2001, 106:563-573.
- [26] Hao J J, Shen W L, Yu G L, et al. Hydroxytyrosol promotes mitochondrial biogenesis and mitochondrial function in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2010, 21(7):634-644.
- [27] Shen W, Liu J, Tian C, et al. R- α -Lipoic acid and acetyl-L-carnitine complementarily promote mitochondrial biogenesis in murine 3T3-L1 adipocytes[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(1):165-174.
- [28] Liu J, Shen W, Zhao B, et al. Targeting mitochondrial biogenesis for preventing and treating insulin resistance in diabetes and obesity: Hope from natural mitochondrial nutrients[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2009, 61(14):1343-1352.
- [29] Mercader J, Palou A, Bonet M L, et al. Resveratrol enhances fatty acid oxidation capacity and reduces resistin and retinol-binding protein 4 expression in white adipocytes[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011, 22(9):828-834.
- [30] Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, et al. Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows anti-obesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, 332(2):392-397.
- [31] Swick J C. Effect of the flavonoid quercetin on adipocytes[D]. Massachusetts: University of Massachusetts Amherst, 2011.

Progress: Anti-obesity Role of White Adipocyte Tissue Browning

CHEN Shi-yong, WANG Xin, FU Jian-fei, ZHANG Hui-qin, ZOU Zu-quan, ZHANG Xiao-hong^{*}
(Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: Obesity is a public health problem worldwide, and deserves urgent attention in healthcare sectors. Recent studies show that there are active brown adipose tissues in human adults, but their mass and activities will decrease with aging. In contrast, white adipose tissues are distributed widely in the body. Most importantly, there has been great advancement in studying the function of white adipose tissue. The recent finding suggests that white adipose tissue has strong plasticity, and can get brown phenotype and possess capacity of thermogenesis under some conditions. Besides, some signal factors and phytochemicals are found to be able to mediate the browning of white adipose tissue. In the article, the breakthroughs concerned are reviewed with a view of providing some practical insights for obesity treatment and control.

Key words: obesity; brown adipose tissue; white adipocyte tissue; browning

(责任编辑 史小丽)