

白色脂肪棕色化及其调控因素

吕丹 陈树春 李晓思

【摘要】 近年,对脂肪组织的起源、分化、作用及调节的认识有了新的进展。体内的白色脂肪组织负责储存能量并分泌一些脂肪因子参与各种代谢性疾病的发生,而棕色脂肪组织主要负责产热和消耗能量。因此,“白色脂肪棕色化”对肥胖及许多相关疾病有着巨大的治疗潜力,可为这些疾病的治疗提供新的选择。“白色脂肪棕色化”这一过程受多种因素调控,如多种转录调节剂、蛋白质和激素等,因此未来可通过干预这些调控因素来研究相关疾病的新治疗方法。

【关键词】 白色脂肪组织;棕色脂肪组织;白色脂肪棕色化

Browning of white adipose tissue and its regulating factors Lyu Dan*, Chen Shuchun, Li Xiaosi.

* Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: Chen Shuchun, Email: guang6701@sina.com

【Abstract】 Recently, great progress has been achieved in the understanding of the origin, differentiation, function, and regulation of adipose tissue. While white adipose tissue in the body is responsible for storing energy and secreting adipocytokines which involved in various metabolic diseases, brown adipose tissue is mainly responsible for producing heat and energy consumption. So 'browning of white adipose tissue' has great potential to be used in the treatment of obesity and many related diseases, which can provide new options for the treatment of these diseases in the future. The process of 'browning of white adipose tissue' is regulated by many factors, such as a variety of transcriptional regulators, proteins and hormones, so new intervention method may be achieved by targeting these regulatory factors.

【Key words】 White adipose tissue; Brown adipose tissue; White adipose tissue browning

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:321-323)

由于现代社会物质条件的丰富和久坐的生活方式,越来越多的人患有肥胖及其相关疾病,如 2 型糖尿病、心血管疾病、高脂血症等。众所周知,白色脂肪组织(WAT)的脂肪细胞包含单个大脂滴,在能量储存中发挥作用。相反,棕色脂肪组织(BAT)主要负责产热来消耗能量。因此,通过“白色脂肪棕色化”来减少能量储存、增加能量消耗从而治疗相关疾病已成为近些年研究的一个热点。本文将简单介绍 WAT、BAT 在人体的作用,并对“白色脂肪棕色化”的调控因素进行综述。

1 WAT 的作用

WAT 广泛分布在体内皮下组织和内脏周围,主要功能是将体内过剩的能量储存起来,以供机体在需要的时候使用,是体内脂肪的主要储存形式。它在调节全身脂肪酸平衡中起重要作用。在能量丰

富时脂肪组织通过对甘油的酯化反应以甘油三酯的形式储存游离脂肪酸,并在能量不足时将它们释放回血液循环。

WAT 除在能量储存中发挥重要作用外,还是一个公认的内分泌和旁分泌器官,它可产生多种蛋白质如脂联素、瘦素、抵抗素、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、纤溶酶原激活物抑制剂-1、心房钠尿肽和血管紧张素原等^[1-2]。WAT 产生的这些脂肪因子参与了包括 2 型糖尿病、心血管疾病、动脉粥样硬化、高脂血症和高血压等多种疾病的发病。

2 BAT 的作用

BAT 是哺乳动物体内非颤抖产热的主要来源,对于维持动物的体温和能量平衡起重要作用。以往认为棕色脂肪仅在啮齿类动物和人类婴儿中具有功能,但最近的研究表明健康成年人的锁骨上部及颈部区域、脊柱旁、纵隔、主动脉旁和肾上腺部位均存在大量具有代谢活性的 BAT^[6]。新生儿体内 BAT 可能为 40 ~ 200 g,成人 BAT 为 100 ~ 200 g^[7]。

BAT 的主要生理作用是产热和调节体温。棕

色脂肪细胞含有丰富的线粒体,并特异性表达解耦联蛋白 1 (UCP1)。人类 BAT 中 UCP1 的表达水平是 WAT 的几百倍甚至几千倍。UCP1 通过消耗由营养物质氧化磷酸化形成的线粒体内膜的质子梯度进行产热,同时阻断 ATP 的生成。有研究证实在小鼠模型中,UCP1 的缺乏与体重增加有关,这是由于棕色脂肪介导的产热受损。已有研究表明有功能活性的 BAT 数量的下降与体重指数增加有关^[8]。体内有功能活性的 BAT 较多的个体腹部脂肪量和体脂含量较低。此外,动物实验也证实 BAT 具有从血液中清除脂质的作用^[9-10]。

3 促进“白色脂肪棕色化”的调控因素

WAT 通过储存过剩能量并分泌一些有害的脂肪因子参与许多代谢性疾病的发生;而棕色脂肪通过产热消耗过剩能量,在防治多种代谢性疾病及其并发症中有着巨大潜力。因此,近年来越来越多的研究提出通过“白色脂肪棕色化”来改善糖、脂代谢,治疗相关疾病。“白色脂肪棕色化”后即为浅棕色/米色脂肪,它的特征介于白色脂肪与经典的棕色脂肪之间。在啮齿类动物的研究中,已经证实了在特殊刺激(如慢性冷暴露或 β -肾上腺素能刺激)时的“白色脂肪棕色化”过程,这一过程受多种转录调节剂、蛋白质和激素的影响^[11]。

3.1 过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPAR) γ 和 PPAR γ 协同刺激因子-1 α (PGC-1 α) 转录因子 PPAR γ 参与脂肪细胞形成之前的转录级联反应,可指导棕色和白色脂肪细胞的分化^[12]。PGC-1 α 是一个转录激活剂,通过增加 PPARs 以及其他转录因子的表达和激活发挥功能。PPAR γ 激动剂诱导“白色脂肪棕色化”和脂肪组织源性干细胞向棕色脂肪细胞分化,这个过程包括线粒体的生物合成和重塑,UCP1 和其他线粒体基因的诱导^[13-14]。

3.2 PR 结构域家族的第 16 个成员 (PRDM16) 和 PPAR α PRDM16 是一个在 BAT 高水平表达的转录调控因子,已经表明它可调控骨骼肌细胞和棕色脂肪细胞之间的双向细胞转换。棕色脂肪前体细胞 PRDM16 的缺失引起棕色脂肪特征丢失并促进其向肌细胞分化^[15]。相反,PRDM16 在骨骼肌细胞的异位表达可诱导它们向棕色脂肪细胞分化^[15]。PPAR α 主要通过诱导调节因子 PRDM16 和 PGC-1 α 发挥作用,促进人类 WAT 出现棕色脂肪细胞表型。在培养的人和鼠白色脂肪细胞中都可观察到 PPAR α 激动剂(苯扎贝特、GW7647、WY-14,643)能够诱导线粒体的产生和脂肪酸氧化。此外,经过

苯扎贝特治疗的大鼠的 WAT 质量减少。

3.3 环氧合酶(COX)2 和前列腺素(PG) 研究显示,前列腺素合成的限速酶 COX2 和 WAT 衍生的 PGE₂ 和 PGI₂ 参与诱导腹股沟白色脂肪细胞中 UCP1 的表达,但不参与诱导经典的肩胛间 BAT 中 UCP1 的表达^[16]。长期的冷暴露和 β_3 -肾上腺素能受体激动剂治疗可诱导啮齿类动物 WAT 的 UCP1 表达,而这一作用在 COX2 缺陷小鼠和给予 COX 抑制剂的野生型小鼠中被抑制^[16]。相反,WAT 中 COX2 的过表达引起 WAT 棕色化,增加了全身能量消耗,并可预防饮食诱导的肥胖。研究表明,用 PGE₂ 或 PGI₂ 培养间充质干细胞可诱导其向棕色脂肪细胞表型分化^[16]。这些结果提示,WAT 中 UCP1 的诱导是依赖于 COX 的,这对能量平衡的控制和白色脂肪棕色化非常重要。此外,儿茶酚胺类也可诱导 WAT 的 COX2 活化和 COX2 过表达,引起 WAT 中 BAT 的重新募集并增加全身能量消耗,对抗肥胖。

3.4 骨骼肌分泌的肌肉活性因子 (myokines) 和 irisin 骨骼肌分泌的肌肉活性因子是由肌纤维表达和释放的一种肽类。它启动生物活性蛋白的分泌功能,参与骨骼肌与其他组织(包括脂肪细胞)之间的内分泌“交流”。Irisin 是最近发现的一种新的骨骼肌分泌的肌肉活性因子,是 FNDC5(含 III 型纤连蛋白域蛋白、一种膜蛋白)的一种裂解产物,在运动时释放入血并作用于白色脂肪细胞刺激 UCP1 的表达和“白色脂肪棕色化”^[17]。Irisin 是 PGC-1 α 依赖性骨骼肌分泌的肌肉活性因子,肌肉中 PGC-1 α 水平的增加可刺激 irisin 水平的增加,irisin 触发 WAT 内前体细胞向具有棕色脂肪细胞特征(如极度丰富的 UCP1)的细胞分化^[17]。循环中 irisin 水平的适当增加(通过重组腺病毒方法)可引起皮下 WAT 棕色化并改善肥胖小鼠的肥胖和体内葡萄糖平衡^[17]。这些结果都表明 irisin 可促进 WAT 的棕色化,从而对各种代谢性疾病及其并发症起治疗作用。但是,目前 irisin 刺激白色脂肪棕色化的具体机制尚未明确,也未发现 irisin 受体。

3.5 成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) FGF21 是脂质代谢、血糖平衡和胰岛 β 细胞功能的一种重要调节剂。它主要由肝脏产生,但在应答冷暴露和 β -肾上腺素能刺激时 BAT 和有棕色化倾向的 WAT(皮下和肾周)也可产生 FGF21^[18]。脂肪组织产生的 FGF21 以自分泌/旁分泌的方式发挥作用:增加脂肪组织中 UCP1 和其他产热基因的表达,并且这

种作用在皮下 WAT 比 BAT 更明显^[18]。最近的研究发现,给予肥胖小鼠 FGF21 可引起脂肪减少、能量消耗及胰岛素敏感性增加。FGF21 基因缺陷小鼠适应长期冷暴露的能力及冷诱导的 WAT 棕色化受损。此外,FGF21 还可通过提高 WAT 中的 PGC-1 α 蛋白水平来增加白色脂肪棕色化^[19]。

3.6 维甲酸类 维甲酸类(也称为维生素 A 酸类)是维生素 A 的代谢产物,可激发多种重要的生物学功能。已有研究证明暴露于维甲酸(反式)的小鼠白色脂肪细胞内脂质含量降低,基础的脂解作用和脂肪酸氧化率以及与这些功能有关的基因表达增加。维甲酸受体激动剂可诱导小鼠胚胎成纤维细胞(MEF)衍生的脂肪细胞中 UCP1 和 PGC-1 α 的表达。经维甲酸治疗小鼠的 WAT 有 BAT 样特征,即线粒体丰富,脂肪酸氧化、产热及 pRb(一种抑癌基因)磷酸化都增加。维甲酸治疗带来的白色脂肪棕色化有助于激活产热过程,限制和减轻肥胖,改善葡萄糖体内平衡。

3.7 骨形态发生蛋白 7(BMP7) BMP7 是转化生长因子 β 家族的一个成员。BMP7 可以通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶和 PGC-1 依赖性途径激活棕色脂肪前体细胞中的棕色脂肪形成过程,包括诱导早期调节剂 PRDM16 和 PGC-1 α 的表达,增加线粒体的生物合成和 UCP1 的表达。研究表明, β_3 -肾上腺素能激动剂和 BMP7 协同作用可诱导小鼠白色脂肪表达棕色脂肪特异性标记(UCP1 和 CIDEA)^[20]。而且,用 BMP7 预孵化可引起小鼠和人 WAT 的前体细胞向棕色脂肪细胞谱系分化^[20]。

3.8 其他 叉头框 C2、血管内皮生长因子、腺苷酸活化蛋白激酶激活剂等也参与了“白色脂肪棕色化”过程。

综上所述,WAT 通过分泌一些脂肪因子参与各种代谢性疾病的发生。而人体内的 BAT 主要用于产热和能量消耗,因此可通过“白色脂肪棕色化”来减轻肥胖并改善相关疾病。而“白色脂肪棕色化”受多种转录调节剂、蛋白质和激素影响,为以后进一步地研究这些相关疾病的治疗提供方向。

参 考 文 献

[1] Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, et al. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2013, 227(2): 216-221.
[2] Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ[J]. Semin Nephrol, 2013, 33(1): 2-13.

[3] Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease[J]. J Endocrinol, 2014, 220(2): 47-59.
[4] DeClercq V, Enns JE, Yeganeh A, et al. Modulation of cardiovascular function by adipokines[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2013, 13(1): 59-72.
[5] Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease[J]. J Endocrinol, 2013, 216(1): 17-36.
[6] Giral M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions[J]. Endocrinology, 2013, 154(9): 2992-3000.
[7] Vijgen GH, Bouvy ND, Teule GJ, et al. Increase in brown adipose tissue activity after weight loss in morbidly obese subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(7): 1229-1233.
[8] 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 (Silver Spring), 2011, 19(9): 1755-1760.
[9] Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance[J]. Nat Med, 2011, 17(2): 200-205.
[10] van der Veen DR, Shao J, Chapman S, et al. A diurnal rhythm in glucose uptake in brown adipose tissue revealed by *in vivo* PET-FDG imaging[J]. Obesity (Silver Spring), 2012, 20(7): 1527-1529.
[11] Boss O, Farmer SR. Recruitment of brown adipose tissue as a therapy for obesity-associated diseases[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2012, 3:14.
[12] Schulz TJ, Tseng YH. Brown adipose tissue: development, metabolism and beyond[J]. Biochem J, 2013, 453(2): 167-178.
[13] Qiang L, Wang L, Kon N, et al. Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of PPAR γ [J]. Cell, 2012, 150(3): 620-632.
[14] Rajakumari S, Wu J, Ishibashi J, et al. EBF2 determines and maintains brown adipocyte identity[J]. Cell Metab, 2013, 17(4): 562-574.
[15] Zafrir B. Brown adipose tissue: research milestones of a potential player in human energy balance and obesity[J]. Horm Metab Res, 2013, 45(11): 774-785.
[16] 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): 1158-1161.
[17] Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. Nature, 2012, 481(7382): 463-468.
[18] Chartoumpakis DV, Habeos IG, Ziros PG, et al. Brown adipose tissue responds to cold and adrenergic stimulation by induction of FGF21[J]. Mol Me, 2011, 17(7-8): 736-740.
[19] Fisher FM, Kleiner S, Douris N, et al. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis[J]. Genes Dev, 2012, 26(3): 271-281.
[20] Schulz TJ, Huang TL, Tran TT, et al. Identification of inducible brown adipocyte progenitors residing in skeletal muscle and white fat[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(1): 143-148.

(收稿日期:2014-05-28)