

· 综述 ·

棕色脂肪组织与糖代谢的关系

刘玉洁 杨曦 马慧娟

【摘要】 研究证实成人体内存在有活性的棕色脂肪组织(BAT)。BAT是非颤抖产热和饮食诱导产热的主要器官,其产热作用依赖线粒体内膜的解耦联蛋白1(UCP1)。UCP1可使物质氧化与ATP生成解耦联(解耦联呼吸),减少ATP的生成,使能量以热量的形式释放,维持体温与能量的平衡。寒冷暴露、胰岛素、去甲肾上腺素、甲状腺激素等均可诱导UCP1表达使BAT活化,进而促进BAT摄取循环中的葡萄糖,加速循环中葡萄糖的清除。饮食因素以及可诱导BAT活化的因素均可影响BAT对葡萄糖的摄取。

【关键词】 棕色脂肪组织;白色脂肪组织;糖代谢;解耦联蛋白1

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81200638)

Relationship between brown adipose tissue and glucose metabolism Liu Yujie*, Yang Xi, Ma Huijuan.

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

Corresponding author: Ma Huijuan, Email: huijuanma76@163.com

【Abstract】 Studies proved the presence of functional brown adipose tissue (BAT) in adults. BAT is the primary organ of nonshivering thermogenesis and diet-induced thermogenesis. The thermogenesis depends on uncoupling protein 1 (UCP1) in the mitochondrial inner membrane. UCP1 can uncouple the oxidation of fuel substrates from induction of ATP (uncoupled respiration) to decrease ATP production. It sustains the balance of body temperature and energy. The expression of UCP1 is influenced by various factors such as cold exposure, insulin, norepinephrine and thyroxine, which make BAT be activated, and then promotes glucose uptake, and accelerates the glucose clearance in the circulation. Both food and factors inducing BAT's activation have effects on glucose uptake of BAT.

【Key words】 Brown adipose tissue; White adipose tissue; Glucose metabolism; Uncoupling protein 1

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81200638)

肥胖是2型糖尿病的重要危险因素,脂肪组织作为人体最大的内分泌器官,其代谢变化与葡萄糖代谢密切相关。近年来,成人体内棕色脂肪组织(BAT)的发现,使得BAT与糖尿病、肥胖关系的研究成为热点。研究发现,活性BAT可参与机体的物质代谢,在维持葡萄糖稳态方面具有重要作用,现就BAT与糖代谢和胰岛素敏感性的关系做一综述。

1 BAT 及其生理作用

1.1 BAT 概述 在哺乳类动物体内存在两种类型的脂肪组织:白色脂肪组织(WAT)和BAT。WAT可储存体内过剩的能量,而BAT通过产热消耗体内的热量。在人类,BAT主要存在于新生儿时期,且随

着年龄的增长BAT的含量逐渐减少,到成人时BAT完全消失。但近年来,通过PET-CT扫描和组织活检研究均证实健康成人体内存在有活性的BAT。而且BAT的量和活性受年龄、体重指数、性别和周围温度的影响。研究表明,年轻者较年老者、体重指数低者较体重指数高者、女性较男性BAT检出率均高,寒冷条件下BAT的检出率高^[1]。

1.2 BAT的生理作用 BAT是非颤抖产热和饮食诱导产热的主要器官。Cypess等^[2]发现,人体BAT的最大量是170 g,此量的BAT每天可消耗约200 kcal的热量,相当于22 g的WAT或30 μg/L的甘油三酯。

棕色脂肪细胞线粒体内膜的解耦联蛋白1(UCP1)是BAT产热的关键因素。UCP1可使物质氧化与ATP生成解耦联(解耦联呼吸),减少ATP的生成,使能量以热量的形式释放,维持体温与能量的平衡。研究发现,热平衡环境中(22℃)UCP1基因敲除

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.03.14

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学研究生学院(刘玉洁,杨曦),内科学教研室(马慧娟);050051 石家庄,河北省人民医院内分泌科,河北省老年医学重点实验室(马慧娟)

通信作者:马慧娟,Email: huijuanma76@163.com

小鼠表现出饮食诱导的产热过程受损并可发展为肥胖^[3]。诱导UCP1的表达可激活BAT的功能。目前认为,多种因子可以调控UCP1的表达,包括:(1)脂质分解产生的游离脂肪酸可使UCP1的表达上调^[4]。(2)过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 可通过诱导过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子-1 α 表达,使UCP1的表达上调^[5]。(3)心钠肽可通过活化p38 丝裂原活化蛋白激酶使UCP1的表达上调^[6]。(4)去甲肾上腺素(NE)与 β_3 肾上腺素能受体结合后,激活cAMP,然后激活蛋白激酶A,诱导UCP1表达^[7]。(5) T_3 可诱导UCP1的表达,促进线粒体的生物合成^[8]。

2 BAT与糖代谢

研究表明BAT的主要代谢底物是甘油三酯和葡萄糖。BAT可清除循环中75%的葡萄糖和50%的甘油三酯。Chondronikola等^[9]的研究指出,可检测到BAT的受试者在长期寒冷暴露条件下,血浆葡萄糖氧化占静息能耗增加量的30%,而血浆游离脂肪酸氧化占静息能耗增加量的70%。所以BAT与糖、脂代谢存在密切关系。

2.1 BAT对糖代谢的影响 在体研究表明,BAT在维持葡萄糖稳态和胰岛素敏感性中具有重要的作用。Stanford等^[10]将12周龄的雄性C57BL/6小鼠的BAT移植到年龄、性别匹配的正常饮食小鼠和高脂喂养小鼠的内脏中,移植8~12周后,受体小鼠的糖耐量改善,胰岛素敏感性增加,体重降低,脂肪量减少,高脂饮食诱导的胰岛素抵抗得到逆转。增加受体小鼠BAT的移植量,进一步提高了移植的代谢效应。表明BAT对于改善糖耐量和胰岛素抵抗具有重要作用。然而将白细胞介素-6(IL-6)基因敲除小鼠的BAT移植到年龄、性别匹配的正常饮食小鼠和高脂喂养小鼠的内脏中,则没有产生以上的代谢变化,表明IL-6可能是BAT发挥葡萄糖稳态作用和改善胰岛素敏感性所必须的。

尽管有许多关于啮齿类动物BAT在糖代谢中作用的证据,但是BAT在人体糖代谢中的作用机制仍不十分清楚。Matsushita等^[11]通过应用FDG-PET/CT对暴露于寒冷条件下2h后的260名20~72岁健康成人的研究,证实可检测到BAT的个体更年轻,且与肥胖相关的参数如体重指数、机体脂肪量、腹部脂肪面积以及血糖水平均较低。且校正年龄、性别、体脂后,BAT是血糖和HbA1c的独立决定因素。从而证明了BAT在人体糖代谢中的重要作用,而且其作用独立于年龄、性别和体脂。与此一致,Chondronikola

等^[9]通过对在热平衡条件下(22℃)和长期(5~8h)暴露于寒冷条件下的7名可检测到BAT的男性受试者(BAT阳性组)和5名不能检测到BAT的男性受试者(BAT阴性组)的研究,探讨BAT活化对于整体葡萄糖稳态和胰岛素敏感性的影响。结果显示,长期暴露在寒冷环境中可明显升高BAT阳性组的静息能耗、整体葡萄糖处理、葡萄糖氧化和胰岛素敏感性。表明BAT是人类对抗糖尿病的组织。

2.2 影响BAT摄取葡萄糖的相关因素 BAT参与糖代谢的机制主要是通过摄取血浆中的葡萄糖,但影响BAT摄取葡萄糖的具体机制及相关因素仍不明确。饮食因素、胰岛素、寒冷、甲状腺激素以及NE均可影响BAT对葡萄糖的摄取。

2.2.1 饮食因素 不同的饮食组成对于BAT摄取葡萄糖的影响不同。Vosselman等^[12]研究表明,体型较瘦的成年男性在高热量、高碳水化合物饮食后[(1622±222)kcal/d,碳水化合物占78%,蛋白质占12%,脂肪占10%]BAT的葡萄糖摄取增加,且其平均 $[^{18}\text{F}]$ FDG的摄取高于WAT及肝脏。同时研究表明,单次高热量、高碳水化合物饮食可使人类BAT激活,而且高热量、高碳水化合物饮食后BAT的活性低于寒冷条件下BAT的活性,但是由于餐后骨骼肌摄取 $[^{18}\text{F}]$ FDG较寒冷时多,使BAT和其他组织的 $[^{18}\text{F}]$ FDG生物获得性减低,从而可能低估餐后BAT活性。然而,Schlogl等^[13]研究表明,过高能量饮食(饮食中脂肪占60%,蛋白质占20%,碳水化合物占20%,其能量为能量需求的2倍)24h后不能使BAT活化。在偏瘦男性个体,寒冷条件下除了寒冷暴露导致的BAT活性增加外,饮食消耗未导致BAT活性增加。这是由于饮食后BAT活化的不足,还是BAT在寒冷暴露时活化已经达到最大程度仍不清楚。因此饮食组成对于BAT活性的影响尚不能确定,从而也不能确定饮食组成对于BAT摄取葡萄糖的具体影响,需要进一步研究。

空腹及餐后是两种不同的饮食状态。Vrieze等^[14]应用 $[^{18}\text{F}]$ FDG比较了在适度寒冷暴露情况下偏瘦的健康成人空腹及餐后BAT的葡萄糖摄取量。结果表明,在适度的寒冷暴露后,空腹及餐后BAT葡萄糖的摄取量均增加,而在空腹时BAT葡萄糖的摄取量明显高于餐后。餐后BAT葡萄糖摄取量较空腹时减少,一方面是因为饮食诱导的胰岛素分泌导致 $[^{18}\text{F}]$ FDG在肌肉滞留,从而使BAT对 $[^{18}\text{F}]$ FDG的摄取减少。另一方面是因为脂质是BAT的主要代谢底物,餐后BAT的代谢底物转换为脂质,从而使葡萄糖

的摄取减少。然而,碳水化合物和脂质作为人类 BAT 的代谢底物,在空腹及餐后对 BAT 葡萄糖摄取的影响需进一步的研究来证实。

2.2.2 胰岛素 胰岛素可刺激 BAT 摄取葡萄糖,但其具体的机制仍不明确。葡萄糖摄取由葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 家族介导, BAT 中的主要同工型是 GLUT4。Orava 等^[15] 分析了人体 BAT 中与胰岛素信号转导和葡萄糖摄取相关的基因表达,并与 WAT 中上述基因表达水平相比较。结果发现, BAT 和 WAT 中唯一表达不同的基因是 GLUT4。BAT 中 GLUT4 表达水平的升高可部分解释胰岛素刺激的 BAT 中葡萄糖摄取率的增加。也部分说明 BAT 是一种较 WAT 胰岛素敏感性更强的组织。

2.2.3 寒冷 暴露于寒冷环境中可诱导 BAT 活化从而促进 BAT 对葡萄糖的摄取,此过程与循环中甲状腺激素、NE、成纤维细胞生长因子 21 的水平增加相关^[16]。Blondin 等^[17] 研究表明,寒冷适应 4 周后 (每天暴露于 10℃ 2 h,每周 5 d) BAT 的活性增加 45%,且 BAT 总的氧化能力增加 2.2 倍。在寒冷适应后 BAT 的葡萄糖摄取量增加,净葡萄糖摄取也有增加趋势。然而 Hanssen 等^[18] 研究发现,人类空腹 54 h 诱导产生胰岛素抵抗后, BAT 在寒冷暴露条件下摄取葡萄糖的能力降低,而且寒冷刺激的非颤抖产热也减少。体内分子成像与建模表明, BAT 摄取葡萄糖的减少是由于细胞摄取葡萄糖的能力受损而非葡萄糖供应减少。同时研究表明,糖尿病胰岛素抵抗时寒冷诱导的 BAT 摄取葡萄糖的量也减少,表明寒冷诱导的 BAT 活化在胰岛素抵抗时摄取葡萄糖的能力下降。

2.2.4 甲状腺激素 甲状腺激素是 BAT 中线粒体生物合成的主要刺激因子。在啮齿类动物甲状腺激素可通过直接刺激 BAT 的 UCP1 表达,上调 BAT 代谢。Lahesmaa 等^[19] 应用 [¹⁸F] FDG-PET 的技术研究发现,与健康人相比,甲状腺功能亢进症患者 BAT 葡萄糖摄取增加 3 倍,而且在甲状腺功能恢复正常后 BAT 的葡萄糖摄取与健康人无差异。但甲状腺功能亢进症对于 BAT 血流灌注无影响。推测甲状腺激素通过刺激 BAT 的 UCP1 表达使 BAT 的代谢上调,从而使 BAT 摄取葡萄糖增加。

2.2.5 NE NE 可通过脂解作用诱导 BAT 活化,脂解产生的游离脂肪酸可结合于 UCP1 并激活 UCP1。野生型 C57BL/6J 小鼠腹腔注射 NE 后其血浆 2 脱氧葡萄糖 (2-DG) 的清除加速,而且 BAT 和心肌摄取 2-DG 增多。在 UCP1 基因敲除小鼠, NE 刺激的 BAT

的 2-DG 摄取完全消失,而心肌的 2-DG 摄取未改变。表明 NE 可通过诱导 UCP1 表达,增强 BAT 对葡萄糖的摄取^[20]。

研究表明 β_3 肾上腺素能受体激动剂可刺激小鼠 BAT 活化,但在人类中相关阐述较少。Cypess 等^[21] 的研究通过应用米拉贝隆 (用于膀胱过度活动症的选择性 β_3 肾上腺素能受体激动剂),探讨 β_3 肾上腺素能受体激动剂对人类 BAT 的作用。研究指出,米拉贝隆可使人类 BAT 的代谢活性增加并使静息代谢率增加 (203 ± 40) kcal/d,从而证明 β_3 肾上腺素能受体激动剂可促进人类 BAT 活化。另一项研究指出 β_3 肾上腺素能受体激动剂导致的 BAT 代谢活性的长期增加,可降低血浆葡萄糖水平^[22]。

2.3 胰岛素、寒冷、甲状腺激素诱导的 BAT 摄取葡萄糖的增加与 BAT 血流灌注的关系 寒冷条件下 BAT 葡萄糖的摄取增加 12 倍伴随着血流灌注增加 2 倍。胰岛素刺激时 BAT 摄取葡萄糖增加 5 倍,而与血流灌注无关^[18]。甲状腺功能亢进症患者 BAT 的葡萄糖摄取增加 3 倍,但不影响 BAT 的血流灌注^[20]。表明胰岛素、寒冷、甲状腺激素诱导 BAT 活化进而摄取葡萄糖的机制不同,胰岛素和甲状腺激素刺激 BAT 活化时,葡萄糖摄取增加不依赖于血流灌注,而寒冷刺激的 BAT 的活化以血流灌注依赖的方式摄取葡萄糖。

综上所述, BAT 在维持葡萄糖稳态和胰岛素敏感性中具有重要作用。而且 BAT 在人体糖代谢中的作用独立于年龄、性别和体脂。空腹状态、胰岛素、寒冷、NE 均可促进 BAT 对葡萄糖的摄取。鉴于 BAT 在人体葡萄糖代谢中的重要作用,增强 BAT 活性或诱导 WAT 棕色化可作为改善糖代谢,治疗糖尿病的新靶点。

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1055/s-0033-1348264.
- [2] Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (15): 1509-1517. DOI: 10.1056/NEJMoa0810780.
- [3] Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125 (2): 478-486. DOI: 10.1172/JCI78362.
- [4] Haas B, Schlinkert P, Mayer P, et al. Targeting adipose tissue [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2012, 4 (1): 43. DOI: 10.1186/1758-5996-4-43.
- [5] Roman S, Agil A, Peran M, et al. Brown adipose tissue and no-

- vel therapeutic approaches to treat metabolic disorders[J]. *Transl Res*, 2015, 165 (4): 464-479. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.11.002.
- [6] Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 1022-1036. DOI: 10.1172/JCI59701.
- [7] Bonet ML, Oliver P, Palou A. Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831 (5): 969-985. DOI: 10.1016/j.bba-lip.2012.12.002.
- [8] Lee JY, Takahashi N, Yasubuchi M, et al. Triiodothyronine induces UCP-1 expression and mitochondrial biogenesis in human adipocytes[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302 (2): C463-C472. DOI: 10.1152/ajpcell.00010.2011.
- [9] Chondronikola M, Volpi E, Brsheim E, et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans[J]. *Diabetes*, 2014, 63 (12): 4089-4099. DOI: 10.2337/db14-0746.
- [10] Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123 (1): 215-223. DOI: 10.1172/JCI62308.
- [11] Matsushita M, Yoneshiro T, Aita S, et al. Impact of brown adipose tissue on body fatness and glucose metabolism in healthy humans[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38 (6): 812-817. DOI: 10.1038/ijo.2013.206.
- [12] Vosselman MJ, Brans B, van der Lans AA, et al. Brown adipose tissue activity after a high-calorie meal in humans[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98 (1): 57-64. DOI: 10.3945/ajcn.113.059022.
- [13] Schlogl M, Piaggi P, Thiyyagura P, et al. Overfeeding over 24 hours does not activate brown adipose tissue in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (12): E1956-E1960. DOI: 10.1210/jc.2013-2387.
- [14] Vrieze A, Schopman JE, Admiraal WM, et al. Fasting and postprandial activity of brown adipose tissue in healthy men[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53 (9): 1407-1410. DOI: 10.2967/jnumed.111.100701.
- [15] Orava J, Nuutila P, Lidell ME, et al. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin[J]. *Cell Metab*, 2011, 14 (2): 272-279. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.06.012.
- [16] Calvani R, Leeuwenburgh C, Marzetti E, et al. Brown adipose tissue and the cold war against obesity[J]. *Diabetes*, 2014, 63 (12): 3998-4000. DOI: 10.2337/db14-1373.
- [17] Blondin DP, Labbé SM, Tingelstad HC, et al. Increased brown adipose tissue oxidative capacity in cold-acclimated humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (3): E438-E446. DOI: 10.1210/jc.2013-3901.
- [18] Hanssen MJ, Wierds R, Hoeks J, et al. Glucose uptake in human brown adipose tissue is impaired upon fasting-induced insulin resistance[J]. *Diabetologia*, 2015, 58 (3): 586-595. DOI: 10.1007/s00125-014-3465-8.
- [19] Lahesmaa M, Orava J, Schalin-Jäntti C, et al. Hyperthyroidism increases brown fat metabolism in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (1): E28-E35. DOI: 10.1210/jc.2013-2312.
- [20] Inokuma K, Ogura-Okamatsu Y, Toda C, et al. Uncoupling protein 1 is necessary for norepinephrine-induced glucose utilization in brown adipose tissue[J]. *Diabetes*, 2005, 54 (5): 1385-1391.
- [21] Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, et al. Activation of human brown adipose tissue by a β 3-adrenergic receptor agonist[J]. *Cell Metab*, 2015, 21 (1): 33-38. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.12.009.
- [22] Wang ZH, Li YF, Guo YQ. β 3-Adrenoceptor activation attenuates atherosclerotic plaque formation in ApoE (-/-) mice through lowering blood lipids and glucose[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34 (9): 1156-1163. DOI: 10.1038/aps.2013.70.

(收稿日期:2015-06-29)

(上接第 197 页)

- [13] Wensveen FM, Jelenčić V, Valentić S, et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16 (4): 376-385. DOI: 10.1038/ni.3120.
- [14] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11 (2): 85-97. DOI: 10.1038/nri2921.
- [15] Lumeng CN, Deyoung SM, Bodzin JL, et al. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity[J]. *Diabetes*, 2007, 56 (1): 16-23.
- [16] Makino-Wakagi Y, Yoshimura Y, Uzawa Y, et al. Ellagic acid in pomegranate suppresses resistin secretion by a novel regulatory mechanism involving the degradation of intracellular resistin protein in adipocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417 (2): 880-885. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.12.067.
- [17] de Raemy-Schenk AM, Troublé S, Gaillard P, et al. A cellular assay for measuring the modulation of glucose production in H4IIE cells[J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2006, 4 (5): 525-533.
- [18] Wei Z, Peterson JM, Wong GW. Metabolic regulation by C1q/TNF-related protein-13 (CTRP13): activation OF AMP-activated protein kinase and suppression of fatty acid-induced JNK signaling[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (18): 15652-15665. DOI: 10.1074/jbc.M110.201087.

(收稿日期:2015-06-25)