

基础研究

· 综述 ·

利拉鲁肽对白色脂肪的作用

陈妹妹¹ 梁瑜祯² 李争明² 夏宁¹¹广西医科大学第一附属医院内分泌科, 南宁 530021; ²广西医科大学第二附属医院内分泌科, 南宁 530007

通信作者: 夏宁, Email: xianing12@sina.com

【摘要】 大量研究发现, 减少白色脂肪, 促进白色脂肪棕色化可以对抗肥胖及其共患病。利拉鲁肽作为一种新型降糖药及减重药, 具有降脂减重的作用。然而在动物实验和人体研究中, 利拉鲁肽对血脂的作用不尽一致, 且其在白色脂肪及白色脂肪棕色化中的机制尚未得到阐释。因此, 利拉鲁肽对白色脂肪的作用及其可能机制需要更深入的研究, 旨在更好的探索利拉鲁肽的减重机制。

【关键词】 利拉鲁肽; 白色脂肪; 白色脂肪棕色化

基金项目: 广西省自然科学基金(2017GXNSFAA198198)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20191206-12014

Effect of liraglutide on white fat Chen Meimei¹, Liang Yuzhen², Li Zhengming², Xia Ning¹.

¹Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; ²Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, China

Corresponding author: Xia Ning, Email: xianing12@sina.com

【Abstract】 A large number of studies have found that reducing white fat and promoting the browning of white fat can fight against obesity and its comorbidities. As a new type of hypoglycemic and weight-loss drug, liraglutide has the effect of reducing blood fat and weight. However, in animal experiments and human studies, the effect of liraglutide on blood lipids is not consistent, and its mechanism in the browning of white fat and white fat has not been explained. Therefore, the effect of liraglutide on white fat and its possible mechanism need more in-depth study in order to better explore the mechanism of weight loss of liraglutide.

【Key words】 Liraglutide; White fat; Browning of white fat

Fund program: Natural Science Foundation of Guangxi of China(2017GXNSFAA198198)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20191206-12014

目前, 减少白色脂肪组织(WAT), 促进白色脂肪棕色化, 增加棕色脂肪组织(BAT)能量消耗以对抗肥胖及其共患病的治疗药物的开发是一个热点研究领域。近些年来许多研究证实, 白色脂肪棕色化能够提高机体的能量代谢, 改善肥胖机体胰岛素抵抗, 达到降脂、减重的效果^[1-2]。2014年12月, 利拉鲁肽3 mg/d被美国食品药品监督管理局批准用于减重^[3]。利拉鲁肽作为新的减重药用于临床, 目前尚有许多机制未得到阐释。因此, 本文将对利拉鲁肽在脂肪代谢、白色脂肪及其棕色化作用及机制的研究进行综述, 为探索利拉鲁肽减重机制提供理论依据。

1 脂肪组织分类

脂肪组织是一种含有大量脂肪细胞的结缔组织。现在的观点认为, 脂肪组织不再单纯作为能量储存的器官, 而是产生多种内分泌因子参与机体的能量代谢调节, 是一个极其重要的内分泌系统。哺乳动物体内脂肪组织可分为3类: WAT、BAT和米黄色脂肪组织(beige adipose tissue)。

1.1 WAT WAT广泛分布于全身, 可分为内脏白色脂肪组织(主要包围内脏器官)和浅表白色脂肪组织(主要位于皮下)^[4]。WAT是人体能量储存的主要场所, 主要以甘油三酯的形式储存能量, WAT的过量储存会导致肥胖^[1]。因此, 降低机体WAT

是降低体重的一种有效途径。白色脂肪细胞是白色脂肪中最常见的细胞类型,其线粒体含量较低,且不含解耦联蛋白 1(UCP1)^[5]。

1.2 BAT BAT 是一种特殊类型的脂肪,几乎存在于所有哺乳动物的器官^[4]。BAT 不仅能维持体温稳态,还通过增加能量消耗防止体重增加、肥胖和代谢疾病^[6]。棕色脂肪细胞是 BAT 最常见的细胞类型,其含有大量线粒体和 UCP1,能够把化学能转化为热能^[6-7]。

1.3 Brite/beige 脂肪组织 Brite/beige 脂肪(“米黄色脂肪”)是在出生后的 WAT 中诱导的,称为 WAT 的褐变或 WAT 棕色化^[7-8]。Brite 脂肪细胞分散在 WAT 库中,形态与经典的棕色脂肪细胞相似,包含大量的线粒体和 UCP1^[9]。Brite 脂肪细胞可表达独特的细胞表面标志物,包括 Tmem26 和 Cd137^[10]。研究发现,寒冷、运动和药物等作用可促进白色脂肪发生“棕色化”,部分转化为“米黄色脂肪”,从而增加机体的能量消耗,进而影响体重。因此,促进白色脂肪“棕色化”是降低体重的又一有效途径。

2 利拉鲁肽在脂肪中的作用

2.1 利拉鲁肽对脂肪代谢的影响 研究表明,利拉鲁肽除了能降低 2 型糖尿病患者体重外,亦可以降低糖尿病前期合并肥胖患者及单纯肥胖患者的体重^[11-12]。动物实验亦证实,利拉鲁肽除能降低肥胖糖尿病小鼠的体重外,亦能降低单纯肥胖小鼠的体重^[13-14]。利拉鲁肽降糖机制已经比较清楚,但减重及改善胰岛素抵抗的机制尚不明确。

利拉鲁肽在一定程度上可以降低动物血脂水平。Madsen 等^[15]研究表明,在高脂饲料喂养诱导的肥胖 C57 小鼠中,给予利拉鲁肽治疗能显著降低体重和血浆胆固醇水平。Yang 等^[16]给予 db/db 小鼠和无糖尿病野生型小鼠利拉鲁肽皮下注射治疗 7 周,发现在无糖尿病野生型小鼠中,给药后的小鼠血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)无明显变化;而在 db/db 小鼠中,给药后的小鼠总胆固醇、甘油三酯、LDL-C 和 HDL-C 显著降低。Wu 等^[17]给予高脂饲料喂养的 db/db 小鼠利拉鲁肽治疗 8 周后,发现小鼠体重、血清总胆固醇、甘油三酯、LDL-C 和 HDL-C 水平明显降低。在人体研究中,利拉鲁肽对血脂的影响并不相同,有研究表明,其可以降低受试者血脂水平,也有研究发现其不影响受试者血脂水平。Niina 等^[18]给予 2 型糖尿病患者利拉鲁肽皮下注射治疗 16 周后,发现与安慰剂对照组相比,利

拉鲁肽组餐后 LDL-C、极低密度脂蛋白-胆固醇(VLDL-C)和甘油三酯水平降低,而餐后 HDL-C 未受影响。而 Chen 等^[19]给予新诊 2 型糖尿病患者利拉鲁肽皮下注射治疗 8 周,结果显示,患者血脂未比治疗前降低。Peradze 等^[20]给予没有明显 2 型糖尿病的肥胖患者高剂量(3 mg)短期(5 周)利拉鲁肽治疗,发现治疗后的血清总胆固醇、甘油三酯、VLDL-C、LDL-C 和 HDL-C 与治疗前没有明显变化。在动物实验和人体研究中,利拉鲁肽对血脂的作用不尽一致,原因目前尚未可知,有待未来进一步的研究和探讨。

2.2 利拉鲁肽对白色脂肪的影响 Bouchi 等^[21]发现利拉鲁肽可以降低 2 型糖尿病患者的内脏脂肪含量。Iacobelli 等^[22]发现给予利拉鲁肽 1.8 mg 皮下注射 6 个月能快速减少糖尿病患者的心外膜脂肪组织含量。利拉鲁肽降脂减重的机制还未十分清楚。张楠等^[23]研究表明,在肥胖 2 型糖尿病大鼠中,利拉鲁肽具有明显的降脂作用,其机制可能与增加附睾 WAT 中成纤维细胞生长因子 21(FGF21)的表达进而激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路和抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路有关。但在 Nonogaki 等^[24]的研究中,利拉鲁肽并不能影响 KKAY 鼠睾丸 WAT 中 FGF21 的表达。栗红蕊等^[25]研究发现,在肥胖大鼠中,利拉鲁肽能明显减轻大鼠体重和肾周及睾丸 WAT 过度累积,并能缓解脂肪组织内质网应激。Shao 等^[26]研究发现,在 db/db 小鼠中,利拉鲁肽能降低肾周及睾丸 WAT、减少体重增加和食物摄入量,其机制可能是激活 AMPK 和抑制蛋白激酶 B(Akt)。

利拉鲁肽不仅能降低内脏 WAT,而且可降低皮下 WAT。另外一项研究发现,日本 2 型糖尿病患者在使用 6 个月利拉鲁肽治疗后,体重减轻,其最可能的原因是总脂肪区域减少,尤其是皮下区域^[27]。但是也有研究发现,利拉鲁肽不仅不降低皮下 WAT,反而增加皮下 WAT。Zhao 等^[28]研究发现,在喂养 20 周高脂饲料的 Wistar 和 Goto-Kakizaki 大鼠中,利拉鲁肽能改善体脂分布,降低体重和内脏 WAT,增加皮下 WAT,并且能促进皮下 WAT 的褐变。

这些研究结果都明确提示利拉鲁肽能降低脂肪和减轻体重,并且其降脂减重可能通过不同的分子机制实现,其减少白色脂肪的作用是通过 AMPK 信号通路发挥的。

2.3 利拉鲁肽对白色脂肪棕色化的影响 自从发

现成年人体存在 BAT, 有关 WAT 棕色化的研究不可胜数。大量文献报道, WAT 棕色化过程受许多分子机制调控和影响。众所周知, 促进 WAT 棕色化的经典分子包括肾上腺素能受体激活剂、PR 家族结构域的第 16 个成员 (PRDM-16)、过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR- γ) 激活剂、骨形态发生蛋白-7 (BMP-7)、前列腺素等。而近些年, 其他调控 WAT 棕色化的分子和因素也陆续被研究和发现。其中包含 FGF21、鸢尾素 (Irisin)、非编码 RNA、昼夜节律因素和其他食物药物成分, 如白藜芦醇、橄榄苦苷、姜黄素、儿茶素、薄荷醇等。在 WAT 棕色化过程中, 很多调控分子是通过依赖 cAMP/蛋白激酶 A 途径、p38MAPK 信号通路和 AMPK 信号通路发挥作用的。

目前也有利拉鲁肽对白色脂肪棕色化影响的研究, 但较少。研究发现, 在高脂喂养的造模肥胖小鼠中, 利拉鲁肽能明显减轻小鼠体重, 其机制可能与促进皮下和内脏 WAT 发生棕色化有关^[29]。吕丹等^[30]研究表明, 利拉鲁肽能降低高脂喂养大鼠的体重, 促进白色脂肪棕色化, 其机制可能与增加脂肪前体细胞向棕色脂肪细胞的分化有关。Zhu 等^[31]研究进一步发现, 利拉鲁肽在 KKAy 小鼠和前脂肪细胞 3T3-L1 中可通过可溶性鸟苷环化酶 (sGC) 依赖途径诱导 WAT 褐变, 从而降低小鼠体重。李永梅^[32]的研究结果也证实利拉鲁肽能够促进前脂肪细胞 3T3-L1 发生棕色样变, 其机制可能是通过 sGC 依赖性途径。Decara 等^[33]研究表明, 在 Sprague-Dawley 大鼠中, 同时给予利拉鲁肽和 β_3 -肾上腺素能受体激动剂能减少大鼠食物摄入、体重增加及肝脏脂肪含量等, 其作用可能与通过激活蛋白激酶 A/Akt/AMPK 信号通路, 增加附睾 WAT (UCP1) 和肌肉 (UCP2/3) 产热因子的表达有关。Zhou 等^[34]研究表明, 利拉鲁肽可通过 AMPK-沉默信息调控因子 1 (SIRT-1)-PPAR- γ 协同刺激因子 1 α (PGC1 α) 信号通路, 促进高脂高糖饮食喂养的小鼠白色脂肪棕色化产热, 从而减轻小鼠体重。而 Lynch 等^[35]研究强调给予利拉鲁肽后恒定自然杀伤 T (invariant natural killer T, iNKT) 细胞诱导的体重减轻, 是通过 iNKT-FGF21 途径促进 WAT 褐变产热而发生的, 且不影响食欲。此外, 王幸^[36]研究表明, 利拉鲁肽可能通过下调 miRNA-27b 来增强前脂肪细胞 3T3-L1 诱导分化的成熟脂肪细胞的棕色化功能。

这些研究结果都提示利拉鲁肽有促进白色脂肪棕色化的作用, 且在白色脂肪棕色化的信号通路研

究主要集中在 sGC 依赖性途径和 AMPK 信号通路中。但是目前研究多集中在小鼠和细胞上, 在人脂肪组织中是否有此作用还尚未得出结论。

3 结语和展望

肥胖不仅是许多疾病的危险因素, 同时会伴随高血压、胰岛素抵抗、糖尿病等, 因此减少肥胖的发生是治疗肥胖相关疾病的有效措施。目前研究结果显示利拉鲁肽可以减少白色脂肪, 并且可以促进白色脂肪的棕色化, 但其对白色脂肪棕色化的研究较少。希望今后能有更多利拉鲁肽对白色脂肪棕色化作用的研究, 为阐明利拉鲁肽减重机制及治疗肥胖提供更多的思路。

参 考 文 献

- [1] Poher AL, Altirriba J, Veyrat-Durebex C, et al. Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance [J]. *Front Physiol*, 2015, 6:4. DOI: 10.3389/fphys.2015.00004.
- [2] Cereijo R, Giral M. Thermogenic brown and beige/brite adipogenesis in humans [J]. *Ann Med*, 2015, 47 (2): 169-177. DOI: 10.3109/07853890.2014.952328.
- [3] Nuffer WA, Trujillo JM. Liraglutide: a new option for the treatment of obesity [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35 (10): 926-934. DOI: 10.1002/phar.1639.
- [4] Chen Y, Pan R, Pfeifer A. Fat tissues, the brite and the dark sides [J]. *Pflugers Arch*, 2016, 468 (11-12): 1803-1807. DOI: 10.1007/s00424-016-1884-8.
- [5] Scheja L. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15 (9): 507-524. DOI: 10.1038/s41574-019-0230-6.
- [6] Shen H, Jiang L, Lin JD, et al. Brown fat activation mitigates alcohol-induced liver steatosis and injury in mice [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129 (6): 2305-2317. DOI: 10.1172/JCI124376.
- [7] Froy O. The circadian clock in white and brown adipose tissue: mechanistic, endocrine, and clinical aspects [J]. *Endocr Rev*, 2018, 39 (3): 261-273. DOI: 10.1210/er.2017-00193.
- [8] Rui L. Brown and beige adipose tissues in health and disease [J]. *Compr Physiol*, 2017, 7 (4): 1281-1306. DOI: 10.1002/ephy.170001.
- [9] Lasar D, Julius A, Fromme T. Browning attenuates murine white adipose tissue expansion during postnatal development [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831 (5): 960-968. DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.01.016.
- [10] White JD, Dewal RS. The beneficial effects of brown adipose tissue transplantation [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 68: 74-81. DOI: 10.1016/j.mam.2019.06.004.
- [11] Russell-Jones D. Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 297 (1): 137-140. DOI: 10.1016/j.mce.

- 2008;11:018.
- [12] Drucker DJ. The biology of incretin hormones[J]. Cell Metab, 2006,3(3):153-165. DOI:10.1016/j.cmet.2006.01.004.
 - [13] Liang Y, Li Z, Liang S, et al. Hepatic adenylate cyclase 3 is upregulated by Liraglutide and subsequently plays a protective role in insulin resistance and obesity[J]. Nutr Diabetes, 2016,6(1):e191. DOI:10.1038/nutd.2015.37.
 - [14] Li Z, Liang Y, Xia N, et al. Liraglutide reduces body weight by upregulation of adenylate cyclase 3 [J]. Nutr Diabetes, 2017,7(5):e265. DOI:10.1038/nutd.2017.17.
 - [15] Madsen MSA, Holm JB, Pallejà A, et al. Metabolic and gut microbiome changes following GLP-1 or dual GLP-1/GLP-2 receptor agonist treatment in diet-induced obese mice[J]. Sci Rep, 2019,9(1):15582. DOI:10.1038/s41598-019-52103-x.
 - [16] Yang SH, Xu RX, Cui CJ, et al. Liraglutide downregulates hepatic LDL receptor and PCSK9 expression in HepG2 cells and db/db mice through a HNF-1 α dependent mechanism [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1):48. DOI:10.1186/s12933-018-0689-9.
 - [17] Wu YR, Shi XY, Yan C, et al. Liraglutide improves lipid metabolism by enhancing cholesterol efflux associated with ABCA1 and ERK1/2 pathway[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1):146. DOI:10.1186/s12933-019-0954-6.
 - [18] Niina M, Sanni S, Elias B, et al. Liraglutide treatment improves postprandial lipid metabolism and cardiometabolic risk factors in humans with adequately controlled type 2 diabetes: a single-centre randomised controlled study[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(1):84-94. DOI:10.1111/dom.13487.
 - [19] Chen XM, Zhang WQ, Tian Y, et al. Liraglutide suppresses non-esterified free fatty acids and soluble vascular cell adhesion molecule-1 compared with metformin in patients with recent-onset type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1):53. DOI:10.1186/s12933-018-0701-4.
 - [20] Peradze N, Farr OM, Perakakis N, et al. Short-term treatment with high dose liraglutide improves lipid and lipoprotein profile and changes hormonal mediators of lipid metabolism in obese patients with no overt type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled, cross-over, double-blind clinical trial[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1):141. DOI:10.1186/s12933-019-0945-7.
 - [21] Bouchi R, Nakano Y, Fukuda T, et al. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: a randomized control trial[J]. Endocr J, 2017, 64(3):269-281. DOI:10.1507/endocrj.EJ16-0449.
 - [22] Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction[J]. Obesity (Silver Spring), 2017, 25(2):311-316. DOI:10.1002/oby.21718.
 - [23] 张楠, 张一, 章秋, 等. 利拉鲁肽诱导肥胖 2 型糖尿病大鼠白色脂肪组织中 FGF21 的表达及机制[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(6):824-830. DOI:10.3969/j.issn.1001-1978.2018.06.017.
 - [24] Nonogaki K, Hazama M. Liraglutide suppresses obesity and hyperglycemia associated with increases in hepatic fibroblast growth factor 21 production in KKAY mice [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014;751930. DOI: 10.1155/2014/751930.
 - [25] 栗红蕊, 崔岩, 王姣, 等. 利拉鲁肽对肥胖大鼠脂肪组织内质网应激的影响[J]. 中国药房, 2014, 25(21):1946-1948. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.21.09.
 - [26] Shao Y, Yuan G, Zhang J. Liraglutide reduces lipogenic signals in visceral adipose of db/db mice with AMPK activation and Akt suppression[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9:1177-1184. DOI: 10.2147/DDDT.S79175.
 - [27] Suzuki D, Toyoda M, Kimura M, et al. Effects of liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on body weight, body fat area and body fat-related markers in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Intern Med, 2013, 52(10):1029-1034. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.8961.
 - [28] Zhao L, Zhu C, Lu M, et al. The key role of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist in body fat redistribution [J]. J Endocrinol, 2019, 240(2):271-286. DOI: 10.1530/JOE-18-0374.
 - [29] Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction[J]. Obesity (Silver Spring), 2017, 25(2):311-316. DOI:10.1002/oby.21718.
 - [30] 吕丹, 陈树春, 王泽普, 等. 利拉鲁肽对高脂喂养大鼠脂肪组织棕色化基因表达影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(4):300-306. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2019.04.013.
 - [31] Zhu E, Yang Y, Zhang J, et al. Liraglutide suppresses obesity and induces brown fat-like phenotype via soluble guanylyl cyclase mediated pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. Oncotarget, 2016, 7(49):81077-81089. DOI: 10.18632/oncotarget.13189.
 - [32] 李永梅. 利拉鲁肽在脂肪细胞分化及白色脂肪棕色样变中的作用机制研究[D]. 天津医科大学, 2018.
 - [33] Decara J, Rivera P, Arrabal S, et al. Cooperative role of the glucagon-like peptide-1 receptor and β 3-adrenergic-mediated signalling on fat mass reduction through the downregulation of PKA/AKT/AMPK signalling in the adipose tissue and muscle of rats [J]. Acta Physiol (Oxf), 2018, 222(4):e13008. DOI: 10.1111/apha.13008.
 - [34] Zhou J, Poudel A, Chandramani-Shivalingappa P, et al. Liraglutide induces beige fat development and promotes mitochondrial function in diet induced obesity mice partially through AMPK-SIRT1-PGC1- α cell signaling pathway [J]. Endocrine, 2019, 64(2):271-283. DOI: 10.1007/s12020-018-1826-7.
 - [35] Lynch L, Hogan AE, Duquette D, et al. iNKT cells induce FGF21 for thermogenesis and are required for maximal weight loss in GLP1 therapy [J]. Cell metab, 2016, 24(3):510-519. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.08.003.
 - [36] 王幸. 利拉鲁肽通过下调 microRNA 27b 表达促进白色脂肪棕色化[D]. 河北医科大学, 2018.

(收稿日期:2019-12-06)

(本文编辑:饶颖)