棕色脂肪和白色脂肪棕色化的调控研究新进展

徐宜兰　方启晨

摘　要　棕色脂肪主要功能是将化学能形式储存的能量转化为热能,棕色脂肪的增加和激活,可促进能量消耗并限制体重增长。而白色脂肪棕色化的米色脂肪具有和棕色脂肪相似的形态、基因表达和功能,两者与机体的能量代谢稳态关系密切。近年发现棕色脂肪和白色脂肪棕色化的众多调控因素,这些调控因素对于探索代谢紊乱相关的糖尿病、肥胖等具有重要意义,并促使棕色脂肪和白色脂肪棕色化成为目前的研究热点。

关键词　肥胖　米色脂肪　棕色脂肪　白色脂肪棕色化

中图分类号　R589　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2017.02.002

传统观念认为,哺乳动物体内脂肪组织分两类,即白色脂肪组织和棕色脂肪组织。其中白色脂肪细胞有一个大的单腔脂滴及位于细胞周边的细胞核,线粒体含量较少,主要以甘油三酯的形式储存能量,空腹时释放游离脂肪酸维持机体代谢和活动需求。同时白色脂肪组织还是一个内分泌器官,可以分泌瘦素、脂联素等多种脂肪因子,调节机体胰岛素敏感度和能量代谢。与白色脂肪细胞相比,棕色脂肪细胞含有多个小的脂滴以及大量线粒体,其主要作用是通过位于线粒体内膜上的解偶联蛋白 1(uncoupling protein 1,UCP1),诱导呼吸链的质子泄漏而释放热能,维持动物体温和能量平衡。棕色脂肪组织主要受交感神经支配,且含有丰富的血管。近年来一些研究发现,棕色脂肪组织也能够产生一些分泌因子,如神经调节蛋白 4、成纤维生长因子 21(fibroblast growth factor 21,FGF21)、血管内皮生长因子、骨形成蛋白、白介素 -6、脂联素等,通过非产热依赖性机制促进机体代谢平衡[1~3]。传统观念认为人类的棕色脂肪只存在于新生儿,然而,通过正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography - computed tomography,PET - CT)技术,几个独立的研究团队在 2009 年确认了其在成人体内的存在及功能[4]。由此发现了一种被称为"米色脂肪细胞"的脂肪细胞,此种米色脂肪细胞可在白色脂肪和棕色脂肪细胞间转化。在基础情况下,米色脂肪细胞与白色脂肪细胞相似,含一个大的单腔脂滴,细胞内 UCP1 水平很低;当寒冷或 β 受体激动剂等刺激长期存在时,米色脂肪细胞就表现为棕色脂肪的特征,细胞内出现多腔脂滴,UCP1 水平升高,并且产热,而此诱导转化成为棕色脂肪表型的过程称为白色脂肪棕色化[5]。研究表明,人体内存在米色脂肪和经典棕色脂肪,而激活棕色脂肪功能可促进能量消耗、抑制肥胖,同时可以改善糖脂代谢紊乱,这使棕色脂肪和白色脂肪棕色化成为肥胖及其相关代谢疾病的治疗靶标[6]。

一、棕色脂肪活性及白色脂肪棕色化的诱导因素

1. 寒冷:寒冷暴露对棕色脂肪以及白色脂肪棕色化有重要的调节作用。在生理状态时寒冷刺激可通过交感神经释放肾上腺素激活棕色脂肪,增加产热基因和脂代谢相关基因表达,同时促进米色脂肪在皮下脂肪的聚集。关于寒冷暴露对机体的影响,在小鼠和人类均有研究报道。小鼠 10℃寒冷暴露 2 ~ 6h,表现为肩胛间棕色脂肪氧化代谢、体表温度和线粒体及产热相关基因表达水平均升高,其中棕色脂肪特异性基因 UCP1 的 mRNA 和蛋白水平均升高[7]。健康成人在 19℃暴露 2h 后,FDG - PET/CT 可见锁骨上和脊柱旁的脂肪组织内氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose,FDG)有明显吸收,特定区域脂肪组织 FDG 的吸收可代表棕色脂肪组织的代谢活性,提示寒冷暴露可诱导和激活脂肪组织的棕色化,且寒冷暴露激活的锁骨上脂肪 FDG 吸收与机体的体重指数(body mass index,BMI)和内脏脂肪呈明显负相关[8]。此外,寒冷暴露或 β 肾上腺素受体激动剂在刺激人类和小鼠产热的同时,诱导脂肪组织的 FGF21 表达,FGF21 通过上调脂肪组织的过氧化物酶体增殖物激活受体共激活因子 1α(peroxisome proliferators - activated receptors

基金项目:上海市自然科学基金资助项目(15ZR1431700)

作者单位:200233　上海市糖尿病重点实验室、上海市糖尿病研究所、上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科

通讯作者:方启晨,电子信箱:fqichen@163.com

gamma coactivator - 1α, PGC - 1α)水平,促进皮下脂肪的米色脂肪聚集和皮下脂肪棕色化,然而 FGF21 敲除小鼠在对寒冷的耐受力和白色脂肪棕色化方面受损[9]。寒冷暴露对棕色脂肪的激活主要是通过 β3 肾上腺素受体 - 环腺苷酸 - 蛋白激酶 A 信号通路,诱导棕色脂肪细胞 UCP1 蛋白表达,促使储存的甘油三酯发生脂解作用释放游离脂肪酸并提升产热基因表达水平。最新的研究发现,组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase 1, HDAC1)是棕色脂肪产热过程的负性调节因子,寒冷暴露和 β 肾上腺素受体激活可使得 HDAC1 与棕色脂肪特异性基因的启动子区分离,从而促进棕色脂肪特异性基因的表达[10]。此外,寒冷刺激诱导的适应性产热也涉及其他调节因子,JAK2(janus kinase2, JAK2)是各种激素和生长因子调节脂肪发育和功能的信号转导因子,在寒冷暴露的棕色脂肪中 JAK2 和 UCP1 均升高,但 JAK2 敲除小鼠表现有棕色脂肪的标志基因水平下降和中心体温降低,表明其在棕色脂肪适应性产热中也发挥重要作用[11]。转录因子及其辅助因子 ATF2(activating transcription factor, ATF - 2)、Zfp516(zinc finger protein 516, Zfp516)和 PGC - 1α 等也参与寒冷暴露对脂肪组织适应性产热的调节。

2. 运动:运动可提升棕色脂肪祖细胞的数量和棕色脂肪标志基因 UCP1 的表达水平,同时运动还可促进白色脂肪棕色化,表现为运动后小鼠的白色脂肪线粒体数目增加和 UCP1、PGC - 1α 和 Dio2(Deiodinase Iodothyronine, Type Ⅱ)等棕色脂肪标志基因水平升高[12]。小鼠和人类运动均促进 PGC - 1α 在肌肉表达,且 PGC - 1α 可调节棕色脂肪 UCP1 表达水平和产热,因此骨骼肌内过表达 PGC - 1α 的小鼠常作为运动模型,观察到小鼠腹股沟脂肪的棕色脂肪标记基因 UCP1 和 CIDEA(cell death - inducing DFFA - like effector A, CIDEA)表达增加,提示运动促进小鼠皮下脂肪棕色化。相反,也有文献报道,小鼠运动训练促进内脏脂肪的 UCP1 等棕色脂肪特异性基因表达,对皮下脂肪并无影响,此外,运动诱导的小鼠白色脂肪棕色化还会受饮食影响。运动小鼠的皮下腹股沟脂肪出现棕色化表型,涉及脂肪组织产热和氧化能力的蛋白,PGC - 1α、UCP1、甘油三酯水解酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)、腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)磷酸化水平和棕榈酸酯氧化水平,但运动诱导的棕色化表型在高脂饮食小鼠明显减弱[13,14]。近年来发现的肌肉因子鸢尾素(IRISIN),是人纤维连结蛋白Ⅲ型域包含蛋白 5(fibronectin type Ⅲ domain - containing protein 5, FNDC5)分裂后的产物,运动训练后 PGC - 1α 的升高可促进 IRISIN 分泌,因此也称为运动调节的肌肉因子。在小鼠,IRISIN 可提升白色脂肪细胞内 UCP1 和 CIDEA 的表达水平,血清 IRISIN 水平升高后可增加能量消耗、降低体重和改善饮食诱导的胰岛素抵抗[15]。在人类的研究发现,12 周的训练后,糖尿病前期患者和健康对照组的 PGC - 1α 和 FNDC5 水平仅轻度升高,两组白色脂肪的 UCP1、PRDM16 表达水平和血清内的 IRISIN 水平无明显改变,表明长期的运动对人类白色脂肪棕色化的调节甚微,由此可见运动对白色脂肪棕色化的调节作用同样存在种属差异[16]。

二、棕色脂肪和白色脂肪棕色化调控因子

1. PRDM16:主要表达在棕色脂肪细胞的含 PR 域的蛋白 16(positive regulatory domain containing 16, PRDM16)可调节米色脂肪和经典棕色脂肪细胞的发育和功能,促进原代脂肪细胞棕色化表型的形成,同时 PRDM16 在 PPARγ 激动剂诱导皮下脂肪内米色脂肪的形成时也有重要作用。现在发现 PRDM16 作为共同调节因子可与转录因子 Zfp516 作用,结合到 UCP1 基因的启动子区,促进 UCP1 的表达,同时 Zfp516 转基因小鼠表现为高基础核心体温、寒冷耐受力增强和抵抗高脂饮食诱导的肥胖[17]。在细胞水平研究发现,原代棕色脂肪细胞敲除 PRDM16,可见棕色脂肪细胞向肌肉细胞表型转变,而表达 PRDM16 的成肌细胞可向棕色脂肪表型转变。脂肪组织特异性突变 PRDM16 基因的小鼠,表现为寒冷暴露或是 β 受体激动剂诱导出现的皮下米色脂肪功能受抑制,但棕色脂肪组织并未受影响,同时可见皮下脂肪表现有内脏脂肪的特点,包括产热功能受损、炎性基因表达和巨噬细胞聚集[18]。但也有研究发现 PRDM16 主要影响出生后小鼠棕色脂肪的功能。在棕色脂肪细胞系尚未形成的胚胎时期,$Myf5^{Cre}$特异性敲除棕色脂肪的 PRDM16 基因,幼年小鼠 6 周大时,其棕色脂肪的体积、形态和组织学结构与野生型小鼠无区别,而 3 个月和 6 个月大的敲除小鼠,表现有棕色脂肪特异性基因 UCP1 的 mRNA 和蛋白水平均明显降低,同时伴有棕色脂肪的线粒体数量减少和功能受损[19]。

2. PGC - 1α:PGC - 1α 是线粒体生物生成、氧化代谢和棕色脂肪产热的主要调节因子,且目前发现 2 型糖尿病患者脂肪组织内 PGC - 1α 基因表达减少。

棕色脂肪内的 PGC－1α 在寒冷暴露时表达增加，其作为调节 UCP1 表达的辅调节因子，同时通过结合转录因子可作用于多种基因的启动子区，这些基因涉及线粒体的生物合成和棕色脂肪的 β 氧化。全身敲除 PGC－1α 的鼠，寒冷暴露诱导的机体体温调节功能受损，但表现为能量消耗增加和中枢调控的机体活动度增加，可以对抗胰岛素抵抗和饮食诱导的肥胖[20]。又有文献报道称，由于替代性的 NT－PGC－1α 的产生，全长 PGC－1α 蛋白链敲除小鼠寒冷暴露时的颤栗性产热能力并没有降低[21]，后续的报道称给予全长 PGC－1α 敲除小鼠高脂饮食，可见产热相关的基因 UCP1 和 Dio2 表达增加，体现了 NT－PGC－1α 对饮食诱导肥胖的保护作用[22]。

3. PPARγ：过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferators－activated receptors gamma，PPARγ）在白色脂肪和棕色脂肪中均含量丰富，是白色脂肪和棕色脂肪分化的必要转录因子，但也有报道称，PPARγ 在白色脂肪细胞内过表达并没有促使白色脂肪发生棕色化。给予来源于白色脂肪组织的原代脂肪细胞 PPARγ 激动剂，可促进线粒体的生物合成和棕色脂肪相关的基因 UCP1 和 PGC－1α 表达[23]。PPARγ 突变的小鼠棕色脂肪细胞可见有单个大脂滴，且寒冷暴露后，UCP1 表达水平较野生型明显减少，表明其产热能力降低，但白色脂肪组织无明显改变[24]。

4. C/EBP：CCAAT 增强子结合蛋白（CCAAT enhancer binding proteins，C/EBP）家族成员参与激活和维持脂肪组织分化的基因表达。C/EBPβ 和 PGC－1α 类似，寒冷暴露二者的表达均增加，肾上腺素刺激和小鼠发育早期，棕色脂肪内的 C/EBPβ 和 PGC－1α、UCP1 一样表达也升高，表明 C/EBPβ 参与脂肪组织的适应性产热和棕色脂肪的激活。C/EBPβ 同时也影响脂肪细胞的形成，在 3T3－L1 原代脂肪细胞干扰 C/EBPβ 表达后，脂肪细胞进入 DNA 合成期比例减少，更多的细胞存在于 DNA 合成前期，且作为 C/EBPβ 靶标的组蛋白 H4 表达也降低[25]。相反，C/EBPβ 在白色脂肪细胞内的过表达，可促进棕色脂肪细胞表型的出现，包括 UCP1 和 PGC－1α 表达增加[26]。

5. 新发现的调节因子：最近，与白色脂肪棕色化相关的转录因子及其辅助因子不断被发现。既往被认为在体温调节、氧化应激和组织缺氧方面起调节作用的热休克因子 1（heat shock factor 1，HSF1），还可诱导白色脂肪棕色化和激活棕色脂肪。HSF1 激动剂处理使 HSF1 通过热休克元件结合于 PGC－1α 启动子区，激活 PGC－1α 基因表达，启动下游靶基因参与脂肪组织产热和棕色化并增加能量消耗[27]。2014 年发现可抑制脂肪生成的干扰素调节因子（interferon regulatory factor 4，IRF4），同样可调节脂肪组织的适应性产热。寒冷暴露和脂肪细胞内的 cAMP 增加可提升 IRF4 水平，促进 PGC－1α 和 PRDM16 基因表达，从而调节产热相关基因 UCP1 等的表达和促进能量消耗[28]。最近研究还发现了 PPARγ 激动剂诱导人类脂肪细胞棕色化所涉及的重要转录因子：KLF11（Kruppel－like factor）。KLF11 在米色脂肪细胞内表达水平很高，PPARγ 激动剂可直接作用于此转录因子，参与噻唑烷二酮所诱导的白色脂肪棕色化和稳定米色脂肪细胞特异性基因的表达[29]。

当前流行的肥胖通常会伴随有胰岛素抵抗、代谢综合征和心血管疾病等，主要是由于大量白色脂肪聚集和棕色脂肪功能异常，如何解决肥胖爆发的危机已经困扰人类数十年。而近年来发现成人体内棕色脂肪的存在和白色脂肪棕色化的现象又为肥胖的研究提供了新的方向。经典棕色脂肪调节的能量代谢对机体的血糖、血脂水平调节均具有重要意义，而作为能量输出渠道的棕色脂肪和白色脂肪棕色化调节较为复杂，目前的研究主要是在细胞和动物水平，且部分调节因子的作用还存在不同或相矛盾的研究结果，对于人体的研究仍需要进一步深入。

参考文献

1 Wang GX, Zhao XY, Meng ZX, *et al*. The brown fat－enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis [J]. Nat Med, 2014, 20(12):1436－1443

2 Fisher FM, Maratos－Flier E. Understanding the physiology of FGF21 [J]. Annu Rev Physiol, 2016, 78:223－241

3 Poekes L, Lanthier N, Leclercq IA. Brown adipose tissue: a potential target in the fight against obesity and the metabolic syndrome [J]. Clin Sci (Lond), 2015, 129(11):933－949

4 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

5 Betz MJ, Enerback S. Human brown adipose tissue: shat we have learned so far [J]. Diabetes, 2015, 64(7):2352－2360

6 Cypess AM, White AP, Vernochet C, *et al*. Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat [J]. Nat Med, 2013, 19(5):635－639

7 Labbe SM, Caron A, Bakan I, *et al*. In vivo measurement of energy substrate contribution to cold－induced brown adipose tissue thermogenesis [J]. FASEB J, 2015, 29(5):2046－2058

8 Saito M, Okamatsu－Ogura Y, Matsushita M, *et al*. High incidence

of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity [J]. Diabetes, 2009, 58(7): 1526 – 1531

9 Fisher FM, Kleiner S, Douris N, *et al.* FGF21 regulates PGC – 1alpha and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis [J]. Genes Dev, 2012, 26(3): 271 – 281

10 Li F, Wu R, Cui X, *et al.* Histone deacetylase 1 (HDAC1) negatively regulates thermogenic program in brown adipocytes via coordinated regulation of H3K27 deacetylation and Methylation [J]. J Biol Chem, 2016, 291(9): 4523 – 4536

11 Shi SY. JAK2 promotes brown adipose tissue function and is required for diet and cold – induced thermogenesis in mice [J]. Diabetologia 2015, 59(1): 187 – 196

12 Xu X, Ying Z, Cai M, *et al.* Exercise ameliorates high – fat diet – induced metabolic and vascular dysfunction, and increases adipocyte progenitor cell population in brown adipose tissue [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 300(5): R1115 – 1125

13 Roca – Rivada A, Castelao C, Senin LL, *et al.* FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e60563

14 Wu MV, Bikopoulos G, Hung S, *et al.* Thermogenic capacity is antagonistically regulated in classical brown and white subcutaneous fat depots by high fat diet and endurance training in rats: impact on whole – body energy expenditure [J]. J Biol Chem, 2014, 289(49): 34129 – 34140

15 Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, *et al.* A PGC1 – alpha – dependent myokine that drives brown – fat – like development of white fat and thermogenesis [J]. Nature, 2012, 481(7382): 463 – 468

16 Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, *et al.* The effects of acute and chronic exercise on PGC – 1 alpha, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans [J]. FEBS J, 2014, 281(3): 739 – 749

17 Dempersmier J, Sambeat A, Gulyaeva O, *et al.* Cold – inducible Zfp516 activates UCP1 transcription to promote browning of white fat and development of brown fat [J]. Mol Cell, 2015, 57(2): 235 – 246

18 Cohen P, Levy JD, Zhang Y, *et al.* Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch [J]. Cell, 2014, 156(1 – 2): 304 – 316

19 Harms Matthew J, Ishibashi J, Wang W, *et al.* Prdm16 is required for the maintenance of brown adipocyte identity and function in adult mice [J]. Cell metabolism, 2014, 19(4): 593 – 604

20 Lin J, Wu PH, Tarr PT, *et al.* Defects in adaptive energy metabolism with CNS – linked hyperactivity in PGC – 1alpha null mice [J]. Cell, 2004, 119(1): 121 – 135

21 Chang JS, Fernand V, Zhang Y, *et al.* NT – PGC – 1alpha protein is sufficient to link beta3 – adrenergic receptor activation to transcriptional and physiological components of adaptive thermogenesis [J]. J Biol Chem, 2012, 287(12): 9100 – 9111

22 Hee – Jin Jun YJ, Yuvraj Patil, Robert C. Noland, and Ji Suk Chang. NT – PGC – 1α activation attenuates high – fat diet – induced obesity by enhancing brown fat thermogenesis and adipose tissue oxidative metabolism [J]. Diabetes 2014, 63: 3615 – 3625

23 Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, *et al.* Chronic peroxisome proliferator – activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1 – containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes [J]. J Biol Chem, 2010, 285(10): 7153 – 7164

24 Gray SL, Dalla Nora E, Backlund EC, *et al.* Decreased brown adipocyte recruitment and thermogenic capacity in mice with impaired peroxisome proliferator – activated receptor (P465L PPARgamma) function [J]. Endocrinology, 2006, 147(12): 5708 – 5714

25 Zhang YY, Li X, Qian SW, *et al.* Transcriptional activation of histone H4 by C/EBPbeta during the mitotic clonal expansion of 3T3 – L1 adipocyte differentiation [J]. Mol Biol Cell, 2011, 22(13): 2165 – 2174

26 Karamanlidis G, Karamitri A, Docherty K, *et al.* C/EBPbeta reprograms white 3T3 – L1 preadipocytes to a Brown adipocyte pattern of gene expression [J]. J Biol Chem, 2007, 282(34): 24660 – 24669

27 Ma X, Xu L, Alberobello Anna T, *et al.* Celastrol protects against obesity and metabolic dysfunction through activation of a HSF1 – PGC1α transcriptional Axis [J]. Cell Metab, 2015, 22(4): 695 – 708

28 Kong X, Banks A, Liu T, *et al.* IRF4 Is a key thermogenic transcriptional partner of PGC – 1α [J]. Cell, 2014, 158(1): 69 – 83

29 Anne Loft IF, Majken Storm Siersbæk. Browning of human adipocytes requires KLF11 and reprogramming of PPARγ superenhancers [J]. Genes Dev, 2015, 1(29): 7 – 22

(收稿日期:2016 – 05 – 03)
(修回日期:2016 – 05 – 11)

(上接第 2 页)

3 蒋巧巧. 改善生活方式对正常高值血压人群的疗效观察[J]. 中国医师杂志, 2009, 11(3): 371 – 372

4 马世才, 闵海, 马海山, 等. 干预多种不良生活方式预防高血压和2型糖尿病400例临床疗效观察[J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26(3): 224 – 225

5 Julius S, Kaciroti N, Egan BM, *et al.* Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Investigators. TROPHY study: Outcomes based on the Seventh Report of the Joint National Committee on Hypertension definition of hypertension[J]. J Am Soc Hypertens, 2008, 2(1): 39 – 43

6 中国高血压基层管理指南修订委员会. 中国高血压基层管理指南(2014年修订版)[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(1): 24 – 43

7 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2016)[M]. 北京: 人民卫生出版社出版, 2016: 266 – 231

8 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体重指数和腰围切点的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(1): 5 – 10

9 王正珍. 高血压病人群运动指南[M]. 北京: 人民体育出版社, 2011: 83 – 85

(收稿日期:2016 – 11 – 08)
(修回日期:2016 – 11 – 09)