

·综述·

褐色脂肪组织代谢与肥胖

王湛^a, 曹宇^{b*}

(中国医科大学 a. 临床医学系; b. 基础医学院, 中国辽宁 沈阳 110001)

摘要: 肥胖是由于机体能量储存与消耗的失衡而产生的. 褐色脂肪组织通过产热的形式, 能够将体内过多的能量释放出来, 以减少能量积累, 避免造成肥胖. 现从褐色脂肪组织的结构、分布、功能以及调控机制等方面, 对褐色脂肪组织与肥胖症的关系作一综述, 旨在为防治肥胖症及相关疾病寻找理论基础和实验依据.

关键词: 褐色脂肪组织; 肥胖症; 能量代谢

中图分类号: R339.6

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2011)04-0369-04

Brown Adipose Tissue Metabolism and Obesity

WANG Zhan^a, CAO Yu^{b*}

(a. *Clinical Medicine*; b. *College of Basic Medical Science, China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China*)

Abstract: Obesity may be attributed to the imbalance between body energy storage and consumption. Through heat production, brown adipose tissue can avoid the occurrence of obesity by releasing excess energy from the body and reducing energy accumulation. Now the relationship between brown adipose tissue and obesity from the structure, distribution, functions and regulatory mechanisms etc of the brown adipose tissue was discussed, which aims to provide theoretical and experimental basis for the prevention of obesity and related diseases.

Key words: brown adipose tissue; obesity; energy metabolism

(*Life Science Research*, 2011, 15(4): 369~372)

肥胖是体内脂肪过多的状态. 目前认为, 当体重超过标准体重 20% 或体重指数 (body mass index, BMI) > 25 kg/m² 时, 即可定义为肥胖症 (obesity). 肥胖症的主要表现为体内脂肪含量增加、体脂分布失调以及局部脂肪沉积等, 可引发多种疾病, 如心脑血管疾病、糖尿病、呼吸系统疾病、高脂血症等, 还可增加罹患恶性肿瘤的几率. 世界卫生组织 (WHO) 已将肥胖症确定为一种慢性非传染性流行病, 其日益成为影响人类健康的主要疾病之一. 肥胖症产生最根本的原因是由于能量的摄入大于消耗, 多余能量以脂肪的形式储存于体内, 造成体内脂肪过度聚集所致. 在体内脂肪组织可分为白色脂肪组织 (white adipose tis-

sue, WAT) 和褐色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT). WAT 的主要功能是将体内过剩的能量以中性脂肪的形式储存起来, 以供机体在需要的时候使用, 是体内脂肪的主要储存形式. BAT 的功能主要是产热, 其产热能力为肝脏的 60 倍, 是肌肉有氧呼吸下产热量的 10 倍. 特别是在寒冷环境下, BAT 代谢产生大量热量、调节机体能量平衡、维持体温恒定^[1]. 由于 BAT 代谢产生的能量是以热能的形式散发到体外, 可消耗掉机体的能量, 因此, BAT 的功能活动与肥胖有关. 现主要从 BAT 的结构、分布、功能以及调控机制等入手, 对 BAT 与肥胖症的关系作一综述.

收稿日期: 2011-03-14; 修回日期: 2011-05-12

基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目 (20092122); 辽宁省教育厅科研项目 (L2010566)

作者简介: 王湛 (1990-), 男, 辽宁沈阳人, 94 期七年制 (本硕连读) 临床医学专业学生; * 通讯作者: 曹宇 (1963-), 女, 辽宁沈阳人, 中国医科大学基础医学院教授, 博士, 主要从事体温生理研究, Tel: 024-23256666-5543, E-mail: caoy5955@sina.com.

1 BAT 的一般特点及分布

BAT 因其细胞内含有大量的血红蛋白和高水平的血红素卟啉, 细胞呈棕色而得名. 其主要存在于几乎所有幼小的哺乳动物体内, 而在成熟的哺乳动物体内仅有少量存在. 在人体婴幼儿期 BAT 量占体重的比例较高, 随着年龄的增长, 逐渐减少, 在成年人的含量一般低于体重的 2%. BAT 存在的部位为颈部、锁骨上部、胸部、腋下、肩胛间、肩胛下、肾脏周围、主动脉周围、心脏、腹股沟及脊柱两侧等区域^[2]. BAT 细胞体积较小, 细胞表面密布交感神经纤维, 胞质中散在分布着许多小脂滴, 细胞内含有大量线粒体, 细胞间含有丰富的毛细血管, 其结构特点与其产热功能相匹配, 组成了一个完整的产热系统.

2 BAT 的产热机制

2.1 解偶联蛋白

BAT 内含有大量线粒体, 位于线粒体内膜的解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP)的活性和含量是决定 BAT 产热功能的关键因素. UCP 的功能是作为质子载体, 使跨线粒体内膜的质子电化学梯度消失^[3], 导致线粒体呼吸作用中的氧化磷酸化解偶联, 使机体产生的化学能不能用于合成 ATP, 而是以热能形式散失, 从而影响能量代谢率^[4].

目前已发现在人体 UCP 家族成员有 UCP1、UCP2、UCP3、UCP4、UCP5 共 5 种. UCP1 是最早发现的解偶联蛋白, 是一种仅分布在 BAT 线粒体内膜上的在产热中起重要作用的标志性蛋白, 以二聚体形式发挥生物学作用. UCP1 能将脂肪酸阴离子从线粒体内膜的内表面转运到外表面, 在外表面质子化, 电荷变为中性, 再次回到线粒体内膜内表面, 这一过程降低了质子电化学梯度, 并使氧化过程与 ADP 磷酸化过程脱偶联, 使机体的能量消耗和产热增多, 体重下降^[5]. UCP2 广泛分布于全身各组织器官, 如 BAT、心肌、骨骼肌、脑、肺以及胸腺等. UCP2 主要通过改变活性氧种类(reactive oxygen species, ROS), 控制脂毒性和氧化损害作用, 阻止脂肪酸氧化及脂质积累. UCP3 主要分布于骨骼肌线粒体中, 同时 BAT 中也有少量存在^[6]. UCP3 与整个机体能量代谢有关, 调节骨骼肌葡萄糖和线粒体脂肪转运, 提供非战栗性产热作用. UCP4 仅在脑组织表达, 对神经结构、脑组织代谢以及脑的适应性产热有

调控作用. UCP5 存在于多种组织, 在大脑和附睾中含量较高. UCP4、5 表达异常可能主要与神经退行性病变有关, 而与肥胖关系不大.

2.2 β 3 肾上腺素受体

在体内 β 肾上腺素受体分为 3 个亚型, 即 β 1、 β 2 和 β 3. β 1 受体主要分布于心脏组织中, 具有增强心肌收缩力和加快心率的作用; β 2 受体主要分布于支气管、血管平滑肌细胞上, 具有松弛平滑肌的作用. β 3 受体主要存在于脂肪组织, 尤其是 BAT 内^[7]. 在人类和啮齿类的胃、空肠、大肠及膀胱等处均有 β 3 受体分布. 该受体受内源性儿茶酚胺、肾上腺素、去甲肾上腺素等体液因素调节, 在调节脂肪分解、产热上有显著作用^[8,9]. 研究显示, β 3 肾上腺素受体激动剂可有效地加强 WAT 脂解作用, 释放脂肪酸供机体利用^[10]; 在 BAT 中, 可提高 UCP1 mRNA 的表达水平, 刺激 BAT 的解偶联代谢过程, 进而提高非战栗产热作用, 减少脂肪的储积, 起到抗肥胖作用^[11].

3 调节 BAT 产热活动, 减少肥胖的因素

3.1 神经调节

BAT 产热活动受中枢神经系统特别是下丘脑神经核团的调节. 在中性温度环境下, 下丘脑视前内侧核 (medial preoptic nucleus, MPO) 的 GABA 能投射神经元高度抑制驱动 BAT 产热活动的兴奋性通路. 在寒冷环境中, 表皮的感觉神经元末梢上的温度感受器将信号传至脊髓后角, 由脊髓后角神经元传入的以谷氨酸为神经递质的信号激活脊髓臂旁外侧核(lateral parabrachial nucleus, LPB)神经元, LPB 神经元又将此信号通过其谷氨酸能神经元投射传入至正中视前核 (median preoptic nucleus, MnPO), 活化 MnPO 中的 GABA 能中间神经元, 进而降低 MPO 中抑制性投射神经元对传出通路中下游核团的紧张性抑制作用, 通过 β 肾上腺素能通路把产热指令传出, 解除对 BAT 的抑制作用^[12]. 支配 BAT 的交感神经释放去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE), NE 与 BAT 细胞膜上 β 3 受体特异结合, 通过 G 蛋白介导, 激活腺苷酸环化酶, 使胞质内 cAMP 升高, cAMP 通过激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA), 进而通过水解甘油三酯, 使游离脂肪酸增加. 游离脂肪酸通过改变 UCP 结构, 促进质子通透, 使线粒体由偶联呼吸转变为非偶联呼吸. 此外, NE 与 BAT 细胞膜 α 受体结合, 通过 α 受

体-G蛋白-磷脂酶C(PLC)途径,使膜上PIP2分解为IP3和DG,引起BAT细胞内DNA合成及有丝分裂增加,增加产热活动,释放机体的能量^[13]。

3.2 体液因素调节

BAT产热活动受体内多种激素的调节,如甲状腺激素、肾上腺素、生长激素、雌激素、褪黑激素、胰岛素等的调节。其中,甲状腺激素的作用尤为重要,是BAT产热不可缺少的调节因素。此外,近年来的研究又相继发现了以下几种内源性调节物质。

3.2.1 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1α

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator- 1α , PGC- 1α)是近年发现的一种新型辅助转录激活因子,主要在褐色脂肪细胞表达,与褐色脂肪细胞的分化及其生理功能关系密切。在体及离体实验均表明,PGC- 1α 通过辅助激活PPAR- γ 等核受体诱导褐色脂肪细胞UCP1表达,促进细胞的能量代谢及线粒体生物合成,增加能量消耗^[14]。机体在寒冷刺激下BAT中的PGC- 1α mRNA显著增多。遗传性肥胖症大鼠,其褐色脂肪细胞的PGC- 1α 及UCP1含量明显减少,能量代谢率下降,提示褐色脂肪细胞PGC- 1α 表达异常可能是肥胖症产生的原因之一^[15]。

3.2.2 PRDM16

PRDM16 (PRD1-BF1-RIZ1 homologous domain containing 16)位于人类第一号染色体的p33~36.23位置,PRDM16是控制褐色脂肪细胞定向分化的一个关键转录因子。研究证明,PRDM16介导的促进褐色脂肪形成的作用并不依赖于其与DNA的直接结合,而是通过基因结构中的锌指结构,与其他一些转录因子形成复合物,间接地发挥作用。由PRDM16与PGC-1s形成的复合物可以促进褐色脂肪特征基因UCP1的表达,使线粒体的密度增加,促进解偶联呼吸。PRDM16和CtBPs转录因子结合,则抑制白色脂肪细胞的形成^[16]。PRDM16能诱导分化前和分化过程中的脂肪细胞转向褐色脂肪细胞,对成熟脂肪细胞不起作用^[17]。但有研究显示,PRDM16的高表达可以使成熟脂肪细胞转化为具有褐色脂肪细胞结构特征的细胞。

3.2.3 FOXC2

FOXC2是属翼状螺旋/叉头转录因子家族成员,在脂肪组织及骨骼肌中均有表达。人FOXC2

基因位于染色体16q24.3,FOXC2由501个氨基酸组成。小鼠FOXC2含493个氨基酸。FOXC2基因在人和小鼠间高度保守,有94%以上的同源序列。研究发现在FOXC2的高表达人体内PGC-1、UCP、PPAR γ 水平明显升高,诱导褐色脂肪组织分化^[18]。进一步,在FOXC2转基因小鼠可见脂肪合成减少,从而减少肥胖的产生^[19]。

3.2.4 瘦素

瘦素(leptin)是由肥胖基因(*ob gene*)编码的16 kDa的单链蛋白质,由脂肪细胞分泌的激素,其主要作用表现在一方面使机体进食减少,能量消耗增加,体重下降;另一方面在适应性产热的过程中也起着重要的作用。

瘦素诱导UCP1的表达是其调节BAT产热的主要途径。瘦素通过提高UCP1 mRNA的表达,加速底物氧化的解偶联过程,促进产热^[20]。瘦素调节BAT代谢、增加机体能量消耗主要通过以下机制。第一,瘦素通过与神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)的拮抗作用促进UCP1基因的表达。NPY是由下丘脑分泌的一种神经性多肽,具有促进摄食和抑制产热的作用。瘦素可以通过与NPY的相互作用来调节UCP1的表达。有研究证明^[21],瘦素还可以抑制NPY的分泌,刺激下丘脑腹内侧核,引起食欲降低以及能量消耗,从而减轻体重;第二,瘦素可作用于中枢神经系统,提高交感神经兴奋性,使去甲肾上腺素释放增加,激活脂肪细胞膜上的 β 3肾上腺素受体,从而达到增加能量消耗,降低体脂的目的。瘦素还可以加速脂肪分解,使血液中脂肪酸含量增加。脂肪酸可以作用于UCP1,解除嘌呤核苷酸与UCP1的结合,打开质子传导通路,进一步促进产热过程^[6]。

3.2.5 脂蛋白脂酶

人类脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)基因位于第8号染色体短臂8p22,LPL是甘油三酯降解为甘油和游离脂肪酸反应的限速酶,与机体的脂质代谢及肥胖密切相关^[22]。WAT中的LPL活性升高有助于机体脂质贮存,BAT中的LPL活性与机体产热有关。当动物脂肪组织的LPL缺乏时,其脂肪代谢发生显著改变,导致体脂堆积。在体内胰岛素和生长激素可增加脂肪细胞内LPL活性^[22];儿茶酚胺可抑制WAT的LPL活性、刺激BAT的LPL活性^[23]。

综上所述,肥胖症的产生是由于能量代谢平衡的改变引起的。BAT通过产热活动,释放体内

过多的能量,以防止能量过度积累造成肥胖.有研究表明,白色脂肪细胞具有一定的可塑性,在慢性冷刺激以及长期的 $\beta 3$ 肾上腺素受体激动剂的刺激下,在鼠腹膜内可见出现褐色脂肪细胞样的结构^[24].设想如果我们能够发现分化褐色脂肪细胞的分子机制,通过增加成人肥胖者体内的褐色脂肪细胞的数量或加强其活动,把多余的能量通过褐色脂肪细胞代谢活动转变为热量,也许将是一种防治肥胖症的有效方法,进而减少与肥胖症关联疾病的发生,但这些还需要进一步的深入研究和探索.

参考文献 (References):

- [1] NICHOLLS D G, LOCKE R M. Thermogenesis mechanisms in brown fat[J]. *Physiological Reviews*, 1984, 64(1): 1-64.
- [2] GREYER-BECK S, KRUTMANN J. Adipose tissue. Cellular and molecular principles[J]. *Hautarzt*, 2010, 61(10): 838-846.
- [3] LENTES K U, TU N, CHEN H, *et al.* Genomic organization and mutational analysis of the human UCP2 gene, a prime candidate gene for human obesity[J]. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research*, 1999, 19(1-4): 229-244.
- [4] VERTY A N, ALLEN A M, OLDFIELD B J. The endogenous actions of hypothalamic peptides on brown adipose tissue thermogenesis in therat[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(9): 4236-4246.
- [5] MACLELLAN J D, GERRITS M F, GOWING A, *et al.* Physiological increases in uncoupling protein 3 augment fatty acid oxidation and decrease reactive oxygen species production without uncoupling respiration in muscle cells[J]. *Diabetes*, 2005, 54(8): 2343-2350.
- [6] KLINGENSPOR M. Cold-induced recruitment of brown adipose tissue thermogenesis[J]. *Experimental Physiology*, 2003, 88(1): 141-148.
- [7] DEIULIIS J A, LIU L F, BELURY M A, *et al.* Beta(3)-adrenergic signaling acutely down regulates adipose triglyceride lipase in brown adipocytes[J]. *Lipids*, 2010, 45(6): 479-489.
- [8] VRYDAG W, MICHEL M C. Tools to study beta(3)-adrenpceptors[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacology*, 2007, 374(5-6): 385-398.
- [9] PRATHIPATI P, SAXENA A K. Characterization of beta3-adrenergic receptor: determination of pharmacophore and 3D QSAR model for beta3-adrenergic receptor agonism[J]. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 2005, 19(2): 93-110.
- [10] KRAMAROVA L I, BRONNIKOV G E, IGNATEV D A, *et al.* Adrenergic receptor density in brown adipose tissue of active and hibernating hamsters and ground squirrels[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology*, 2007, 146(3): 408-414.
- [11] CANNON B, NEDERGAARD J. Brown adipose tissue: function and physiological significance[J]. *Physiological Review*, 2004, 84(1): 277-358.
- [12] MORRISON S F, NAKAMURA K, MADDEN C J. Central control of thermogenesis in mammals[J]. *Experimental Physiology*, 2008, 93(7): 773-797.
- [13] RICQUIER D, CASTELLA B F. Molecular studies of the uncoupling pretein[J]. *The FASEB Journal*, 1991, 5(9): 2237-2242.
- [14] STPIERRE J, LIN J, KRAUSS S, *et al.* Bioenergetic analysis of peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivators 1 α and 1 β in muscle cells [J]. *The Journal of Biology Chemistry*, 2003, 278(29): 50047-50052.
- [15] PRPIC V, WATSON P M, FRAMPTON I C, *et al.* Adaptive changes in adipocyte gene expression differ in AKR/J and SWR/J mice during diet induced obesity[J]. *The Journal Nutrition*, 2002, 132(1): 3325-3332.
- [16] KAJIMURA S, SEALE P, TOMARU T, *et al.* Regulation of the brown and white fat gene programs through a PRDM16/CtBP transcriptional complex[J]. *Genes & Development*, 2008, 22(10): 1397-1409.
- [17] SEALE P, KAJIMURA S, YANG W, *et al.* Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16[J]. *Cell Metabolism*, 2007, 6(1): 38-54.
- [18] YANG X, ENERBACK S, SMITH U, *et al.* Reduced expression of FOXC2 and brown adipogenic genes in human subjects with insulin resistance[J]. *Obesity Research*, 2003, 11(10): 1182-1191.
- [19] KIM J K, KIM H J, PARK S Y, *et al.* Adipocyte-specific overexpression of FOXC2 prevents diet-induced increases in intramuscular fatty acyl CoA and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2005, 54(6): 1657-1663.
- [20] SCARPACE P J, MATHENY M, POLLOCK B H, *et al.* Leptin increases uncoupling protein expression and energy expenditure[J]. *The American Journal of Physiology*, 1997, 273(1 Pt 1): E226-E230.
- [21] SARMIENTO U, BENSON B, KAUFMAN S, *et al.* Morphologic and molecular changes induced by recombinant human leptin in the white and brown adipose tissues of C57BL/6 mice[J]. *Laboratory Investigation: a Journal of Technical Methods and Pathology*, 1997, 77(3): 243-256.
- [22] BARTELT A, BRUNS O T, REIMER R, *et al.* Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance[J]. *Nature Medicine*, 2011, 17(2): 200-205.
- [23] BERNDT J, KRALISCH S, KLOTING N, *et al.* Adipose triglyceride lipase gene expression in human visceral obesity[J]. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: official journal, German Society of Endocrinology and German Diabetes Association*, 2008, 16(4): 203-210.
- [24] KIM D W, KIM B S, KWON H S, *et al.* Atrophy of brown adipocytes in the adult mouse causes transformation into white adipocyte like cells[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2003, 35(6): 518-526.