

白色脂肪棕色化及其与疾病相关性的研究

朱子明¹ 李诺凡² 张圆硕¹ 王凯熙² 苏浩¹ 李雅娜³

1. 滨州医学院第一临床学院, 山东 滨州 256600;

2. 滨州医学院第二临床医学院, 山东 滨州 256600;

3. 滨州医学院基础医学院, 山东 滨州 256600

【摘要】 生物组织结构中, 脂肪组织属于重要构成, 其由两种类型组成, 包括白色与棕色两种。其中白色脂肪是我们最常见的脂肪组织, 其功能为能量的存储, 棕色脂肪的功能为产热与耗能, 是大众所不了解的脂肪组织。白色脂肪的棕色化其有着复杂多样的信号通路, 转录因子有过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子-1 α (PGC-1 α)、PR 结构域蛋白 16 (PRDM16), 鸢尾素 (Iri-sin) 与骨形态发生蛋白 (BMPs) 同样会对其产生影响。另外, 米色细胞会受到白色脂肪棕色化的刺激影响, 使生物机体出现产热耗能, 对于心脑血管疾病、脂肪肝、胰岛素抵抗以及肥胖的治疗都有很大的帮助。应强调的是, 白色脂肪棕色化属于双刃剑, 有可能会引起肝脂肪变性、恶病质以及动脉粥样硬化等病情。对此本文将展开白色脂肪棕色化调控因素以及信号通路的研究, 分析对于疾病有哪些影响, 旨在减少其负面影响, 充分展现白色脂肪棕色化价值。

【关键词】 白色脂肪棕色化; 脂肪组织; 疾病

肥胖是一种看起来不像病但却对机体健康影响很大的问题, 近些年渐渐成为社会各界的重点研究话题。有证据表明, 胰岛素抵抗和肥胖问题有直接关系, 肥胖问题会导致心血管类疾病的发病率大幅度上升。人们所了解的脂肪大多为白色脂肪, 实际上脂肪还包括棕色脂肪。白色脂肪的作用在于能量存储, 棕色脂肪的价值在于产热耗能。之所以棕色脂肪有这样的功能是因为棕色脂肪的线粒体内膜中有着解偶联蛋白-1, UCP-1 能够解偶联线粒体氧化呼吸 ATP, 用热能形式将能量释放出去。如果机体此时处于药物或是冷暴露的刺激, 那么白色脂肪就会有如同棕色脂肪一样的细胞出现, 这种细胞叫做米色脂肪, 产热能力很高, 能够实现能量的有效平衡与调节。棕色脂肪和米色脂肪相较于白色脂肪有着一定的肥胖治愈能力。在这样的背景下, 白色脂肪棕色化渐渐成为了肥胖类并发症治疗的重要手段。本文将分析白色脂肪棕色化调控因素与信号通路, 旨在最大化白色脂肪棕色化价值, 控制其消极负面影响。

1 概念

以组织学功能来看脂肪组织的类型有两种,

一种是白色脂肪, 另一种是棕色脂肪。白色脂肪是最常见、主要的脂肪类型, 其内部拥有大单房脂滴, 而线粒体不仅数量少同时体积也比较小。白色脂肪能够在存储能量的同时分泌激素用于调节机体身上的能量, 实现能量平衡。白色脂肪能够消耗机体身上的脂肪与葡萄糖, 这一过程会让机体产生大量颤抖性热量。棕色脂肪内部有着多房性的小脂滴, 并且还有数量非常多、个体比较大的线粒体, 其周围的神经网络与毛细血管能够促进代谢与产热。棕色脂肪当中的 UCP-1 也就是解偶联蛋白非常多, 这种物质能够将线粒体内膜中电位差消除干净, 让氧化磷酸化与呼吸链解偶联。此时会将一些能量释放出来。如果白色脂肪处于药物或是寒冷环境的刺激, 就会转化为米色脂肪^[1]。其含有比较高的 UCP-1 含量, 能够用热量方式将能量三调。所谓白色脂肪棕色化说的就是白色脂肪中有米色脂肪的出现。

2 调控因子

白色脂肪棕色化诱因是冷暴露, 使白色脂肪棕色化以及提高棕色脂肪活性的调控因子有: PPARs、PGC-1 α 、PRDM16、Iri-sin、BMPs 等。

2.1 PPARs 其由 α 、 β 、 γ 总共三种亚型组成, PPAR α 能够激活棕色脂肪中的 UCP-1, 实现氧化分解脂肪酸目的。另外还能让 PRDM16 与 PGC-1 α 进行产热。PPAR γ 能够增加棕色活性, 能够和早期 B 淋巴细胞的因子相结合, 让脂肪细胞逐渐转化为棕色细胞, 有些时候也能和 PGC-1 α 产生共同作用, 提高线粒体氧化水平, 让白色脂肪里面棕色脂肪进行表达。激活脂肪中的 PPAR γ , 增加 PPAR α 成纤维细胞生长因子 21。在 PPAR γ 与 PPAR α 的共同作用下, 达到白色脂肪棕色化, 让能量消耗速度增加。

2.2 PRDM16 白色脂肪中 PRDM16 的影响很大, 关系到白色脂肪交感神经能否顺利生长。PRDM16 和 C 末端结合蛋白共同生成复合体, 用于控制白色脂肪的特异性基因, 此外还能配合 PPAR γ 一同刺激生成棕色细胞。PRDM16 能够让 PPAR α 诱导转录 PGC-1 α , 并对 UCP-1 上调, 实现白色脂肪的棕色化诱导, 提高能量消耗效率。

2.3 PGC-1 α 该因子对于线粒体生物的产热与合成来说重要性突出, 能够引导一些白色脂肪朝向棕色化转化。另外还能影响到间充质干细胞 (MSC) 同步分化至棕色脂肪。棕色脂肪里面, PGC-1 α 与 NT-PGC-1 α 会受到低温的诱导影响, 能够实现和各种调节因子的结合, 合成调节线粒体生物、糖原代谢以及脂肪酸氧化, 并让棕色细胞生成大量热能。

2.4 BMPs 张霓裳的研究表明, BMP4 与 BMP7 可以让 MSC 逐渐变成脂肪细胞^[2]。其中小鼠的白色脂肪中使用 BMP4 可以明显提高米色脂肪的数量。棕色细胞表达可以让细胞从棕色变成白色。在 BMP7 的作用下, PRDM16 会出现分化棕色脂肪的情况。

2.5 Iri-sin 这种技术能够转化脂肪的类型, PGC-1 α 能够让 III 型纤连蛋白组件表达上调, 在剪切与修饰后 Fndc5 变成 Irisin 并进入血液里面, 推进白色脂肪棕色化进程。徐樱溪研究表明, Fndc5 突变以后, 小鼠最大耗氧量与糖耐量都在变小^[3]。其结果便是白色脂肪棕色化不会受到明显的运动诱导。

3 信号通路

信号通路主要包括 AMPK、 β 3、mTORC1。

首先是 AMPK 作为主要细胞传感器, 其和棕色脂肪产热以及白色脂肪的棕色化关系密切。周

颖认为, 树莓中有大量膳食纤维与多酚^[4]。多吃树莓能够激活 Sirt1 与 AMPK 通路, 能够强化胰岛素敏感度, 并让米色脂肪开始生成。黄酮化合物在 PPAR 与 AMPK 的激活下, 促进了甲状腺素与肾上腺素释放, 让白色脂肪开始朝向棕色化方向发展。

其次是 β 3, 对于白色脂肪的棕色化来说, β 3 属于重要途径, 其能够让机体内出现大量 cAMP, 并且还能让蛋白激酶 A 得到激活, 实现 PPAR γ 的调控, 升高 UCP-1 的表达水平, 促使生成更多的米色脂肪。micro RNA 如同 γ 干扰素与 cAMP 的信使一样, 上调激活, 靶向抑制 IFN- γ , 这样就能在冷暴露下, 让机体白色脂肪开始棕色化。

最后是 mTORC1, 其作用在于可以实现脂肪形成过程的调控, 并且还能加快能量代谢、机体发育速度。被活化以后, 其能够增加 FGF21, 让棕色脂肪得到激活, 提高机体的能量消耗水平。王铭在研究中采用 mTOR 双敲除办法^[5]。其结果得出双敲除小鼠的白色脂肪减少, 褐色脂肪增加, 称量体重发现体重明显减轻。虽然进食量和运动量没变, 但身体能量的消耗速度变得更快。即证明了 mTORC1 对白色脂肪的棕色化转化有明显帮助。

4 白色脂肪棕色化积极作用

4.1 肥胖 有相当多的一部分人之所以会有肥胖问题是因为其体内的棕色脂肪与白色脂肪失去了平衡, 其影响很大。棕色脂肪能够减轻肥胖实现集体热调节, 提高身体代谢速度。采取增加人体机体内棕色脂肪或转化白色脂肪提高人体生热能力渐渐成为新时期肥胖治疗与肥胖预防的重要手段。薛凤玲表示肥胖小鼠中食用蜂王浆, 能够看到其体内棕色脂肪、白色脂肪出现许多米色细胞^[6]。并且这期间 BMP8b、PRDM16 以及 UCP-1 的含量也在增加, 推动了白色脂肪的棕色化与生热效率, 能够实现肥胖抑制并增加了小鼠体内的能量消耗速度。辣椒素从其受体通道细胞 AMPK 磷酸化与 Ca^{2+} 升高实现白色脂肪 BMP8b 与 UCP-1 表达, 能够让 PRDM16 与 PPAR γ 实现相互作用, 让白色脂肪朝向棕色化发展, 对减肥有很大帮助。Slpi 与 Mecp2 的结合能够实现 Slpi 表达的下调。小鼠在 Mecp2 与寒冷刺激出现白色脂肪的棕色化现象。

4.2 内分泌 低度炎症是一种和肥胖关系密切的问题, 能够导致非酒精脂肪肝、2 型糖尿病以

及胰岛素抵抗。肥胖治疗好才能让这一问题得到减轻,推动白色脂肪棕色化进程,可以改善机体葡萄糖的耐受量。在 FGF21 的作用下,白色脂肪开始朝向棕色化方向发展,可以改善人体的血糖水平,对减轻体重以及治疗脂肪肝、糖尿病都有很明显的帮助。在 SGLT2 作用下,小鼠体内白色脂肪 UCP-1 与棕色脂肪上调,增加小鼠体内的氧气消耗量与尿葡萄糖的排泄量,可以减轻因肥胖引起的慢性炎症严重度,让能量消耗问题变得更加突出,可以抑制肝脏脂肪的变形问题。刘瑶瑶的研究表示,肝脏 X 受体激动剂与冷暴露状态下的糖尿病小鼠^[7]。其体内 Elvol3、Dio2、UCP-1 中白色脂肪表达量得到大量增加,进而让白色脂肪大量转化为棕色,提高了糖耐量水平。从这一结果可以看出,白色脂肪的棕色化的确能够在糖尿病的治疗中发挥很突出的作用。

4.3 心脑血管 韩军认为,增加棕色脂肪能够有效降低高血压、动脉硬化、血脂异常一类疾病的发病率^[8]。其对于机体体内的高密度蛋白胆固醇、血糖含量有着很好的改善效果。红海藻与马尾藻能够实现对小鼠体内白色脂肪含量的有效控制,下调体内白色脂肪 PPAR γ , 此时棕色脂肪 UCP-1 则在上调,脂肪开始减少,这能减少机体内的总胆固醇、三酰甘油的含量,对脂肪肝发病率有很明显的处理效果。在代谢紊乱的治疗中,扁豆叶提取物作用显著,完成 PRDM16 的激活,可以让 UCP-1 表达得到提高,强化了线粒体的活性,实现了白色脂肪棕色化的推进,在肥胖问题、高血压以及糖尿病的治疗中有相应效果。

5 白色脂肪棕色化消极作用

糖尿病与肥胖已经成为目前的普遍问题,治疗肥胖中,白色脂肪的棕色化渐渐成为非常好的方法,可以有效提高人体机体胰岛素敏感度并降低人体体重。不过有研究显示,白色脂肪的棕色化其实也有负面问题,虽然能够提高人体的代谢效率,提高减肥效果,但是对于癌症患者以及烧伤者来说,负面作用却比较明显。吴涛表明,白色脂肪棕色化会导致动脉粥样硬化斑块增长速度增加^[9]。这一问题会让心脑血管类疾病产生。缺失 UCP-1 则能够消除这种问题。王寒凝的研究表示,肥胖的癌症患者生存率比健康体重癌症患者高^[10]。此外,高代谢情况下的白色脂肪棕色化会引起肌肉分解代谢、肝脏脂肪变形以及恶病质。这里所说的恶病质说的是复杂组织消耗综合征,

其诱因因为大面积创伤与癌症一类的慢性病。

6 结 语

多数情况下,肥胖都和脂肪肝、冠心病、胰岛素抵抗绑定。减少肥胖的发生可以预防和延缓很多代谢类疾病的出现。白色脂肪棕色化可以让米色细胞得到激活,让机体产热耗能增加,在肥胖一类的慢性病治疗中有着很好的效果。白色、棕色以及米色三种脂肪的转化与分化是非常复杂的,受到很多因子与信号通路影响。只有发现各种影响因子,才能更好地发挥白色脂肪棕色化作用,在肥胖治疗中提供更多思路。

参考文献

- [1] 于澄元,樊薛津,庄朋伟,等. 植物雌激素类中药诱导白色脂肪组织棕色化的研究进展[J]. 中南药学,2023,21(1):161-168.
- [2] 张霓裳,冯月梅,张腾,等. 多酚类化合物促进白色脂肪组织棕色化的研究进展[J]. 现代预防医学,2022,49(22):4185-4190.
- [3] 徐樱溪,孔瑞琴,孔娟. 脂肪组织棕色化及产热相关机制的研究进展[J]. 中国医科大学学报,2022,51(7):648-651,655.
- [4] 周颖,何云,徐湘茹,等. 肠道菌群调控白色脂肪棕色化治疗肥胖症研究进展[J]. 中华高血压杂志,2022,30(4):329-333,300.
- [5] 王铭,玉斯日古楞,罗雨晨,等. 白色脂肪棕色化及其与疾病的相关性研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医,2022(5):30-33.
- [6] 薛凤玲,张文佳,杨立宏. 瘦身汤促进高脂肥胖大鼠白色脂肪棕色化的机制研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(8):121-124.
- [7] 刘瑶瑶,阎博华. 从白色脂肪棕色化及棕色脂肪活化角度探讨肥胖温阳中药的应用[J]. 中华中医药杂志,2022,37(2):947-950.
- [8] 韩军,萨思进,吴国豪. 癌性恶病质脂肪丢失的分子机制研究进展[J]. 肠外与肠内营养,2022,29(1):51-56.
- [9] 吴涛,李晓,马度芳. 脂肪组织棕色化在恶病质脂肪消耗中的作用[J]. 中国病理生理杂志,2021,37(12):2279-2285.
- [10] 王寒凝,祁智,李雪玲,等. 调控白色脂肪棕色化的生物活性物质及机制研究进展[J]. 生理科学进展,2021,52(4):317-322.