

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00195

• 综述 •

米色脂肪:一种新型的脂肪

汪凯,任安经,章卫平*

第二军医大学基础部病理生理学教研室,上海 200433

[摘要] 人类的脂肪组织一般分为两种:白色脂肪通常被认为是储存脂肪的组织,而棕色脂肪在外在条件的刺激下,可以燃烧产生热量。最近研究发现,在寒冷刺激下或者 β 肾上腺素能受体激动剂处理后,小鼠皮下白色脂肪组织中会出现散在的棕色样脂肪细胞,并将这种脂肪细胞命名为“米色脂肪”。米色脂肪具有白色脂肪和棕色脂肪的功能,并能在两者之间转换,而且从分子生物学角度,成年人体中的棕色脂肪与这种脂肪十分类似。本文就米色脂肪研究的相关进展做一综述。

[关键词] 米色脂肪;白色脂肪棕色化;肥胖

[中图分类号] R 329.55 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)02-0195-05

Beige adipocyte: a novel adipocyte

WANG Kai, REN An-jing, ZHANG Wei-ping*

Department of Pathophysiology, College of Basic Medical Science, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Generally, human adipocytes can be broadly divided into white and brown fat cells. White fat cells are specialized to store chemical energy and brown adipocytes can produce heat under external stimulation. Recent studies have demonstrated that when mice are exposed to cold or receive β -adrenergic stimulation, some brown-fat-like cells may appear in the subcutaneous white adipose depot, and these cells are called “beige cells”. Beige cells have the characteristics of both white and brown fat cells and can transfer to each other. Biologically brown fat in adult humans is similar to beige cells. This paper is to review the research progress on beige cells.

[Key words] beige adipocytes; browning of white adipocytes; obesity

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(2):195-199]

由于人类物质水平的不断提高,2型糖尿病、肥胖症、脂肪性肝病、高血压、血脂紊乱以及动脉粥样硬化等代谢性疾病正威胁着人类的健康。因此,脂肪组织作为人体重要的能量贮存器官,成为了新近的研究热点。研究发现,在啮齿动物的皮下白色脂肪组织中存在一种特殊类型的脂肪细胞,称之为“米色脂肪”。当机体交感神经兴奋时,如在寒冷的刺激下或运动后,这种原本具有白色脂肪细胞特征的脂肪细胞便被“棕色化”,被赋予典型棕色脂肪细胞的功能,即高表达线粒体解偶联蛋白1(uncoupling protein 1,UCP1)基因,增加能量消耗^[1-2]。而人类大部分棕色脂肪细胞中也大量表达米色脂肪的标志

基因,因此人体中的棕色脂肪与这种米色脂肪在分子生物学方面十分类似^[3]。本文就米色脂肪研究的相关进展作一综述。

1 脂肪组织概述及研究进展

脂肪组织是人体重要的能量贮存器官,除了参与机体构建、维持体形以外,它还是一个重要的内分泌器官,可分泌脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等多种细胞因子,它还主动参与机体多种代谢和病理生理过程,如骨骼发育、炎症、生殖等^[4]。适量的脂肪组织为人体所必需,但过多或过少的脂肪组织都会引起代谢性疾病。

[收稿日期] 2013-07-31 **[接受日期]** 2013-08-19

[基金项目] 国家杰出青年科学基金(31025013)。Supported by National Science Foundation for Distinguished Young Scholars of China (31025013)。

[作者简介] 汪凯,硕士生。E-mail: wkhhlr@sina.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81871018, E-mail: wzhang@smmu.edu.cn

脂肪组织主要由大量群集的脂肪细胞构成,被薄层疏松结缔组织分隔成小叶。根据脂肪细胞结构和功能不同,脂肪组织分为以下两类:

(1)黄(白)色脂肪组织:呈黄色(在某些哺乳动物呈白色),即通常的脂肪组织。它由大量单泡脂肪细胞集聚而成,主要分布在皮下组织、网膜和肠系膜等处,是体内最大的“能源库”,具有贮存脂肪、保持体温和参与脂肪代谢的功能。

(2)棕色脂肪组织:呈棕色,其特点是组织中有丰富的毛细血管,脂肪细胞内散在许多小脂滴,线粒体大而丰富,这种脂肪细胞又称为多泡脂肪细胞。棕色脂肪在成人中极少,在新生儿及冬眠动物中较多,主要分布在新生儿的肩胛间区、腋窝及颈后部。典型的棕色脂肪细胞含有大量线粒体 UCP1,在寒冷的刺激下,其脂肪细胞内的脂类分解、氧化,产生大量热能。因此,棕色脂肪组织在抵抗低温及糖尿病、肥胖症等代谢性疾病方面有重要意义。通过正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)和核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)发现,在成年人体中有一些 UCP1 阳性的棕色脂肪细胞,主要分布于锁骨上区、颈部、后纵隔、腹膜后间隙及肠系膜等^[5-7]。

脂肪组织是由胚胎时期的间充质演化而来,间充质细胞分化程度低,增殖分化能力强,在胚胎时期能分化成脂肪细胞、肌细胞、血细胞、内皮细胞等。脂肪细胞属中胚层来源细胞,一般从多能干细胞、前脂肪细胞、不成熟脂肪细胞最终分化为成熟脂肪细胞。研究发现,与白色脂肪细胞不同,棕色脂肪细胞与肌细胞来源于一种表达 Myf5 的前体细胞^[10]。如将小鼠棕色脂肪前体细胞的转录调控因子 PRDM16 基因敲除,这种原本分化为棕色脂肪细胞的前体细胞就会朝着肌细胞的方向分化。因此,转录调控因子 PRDM16 决定了 Myf5 前体细胞的分化方向^[1]。

2 米色脂肪的概述与研究进展

2.1 米色脂肪的发现 1992年,Cousin等^[2]发现如果将啮齿类动物长期暴露在寒冷环境中,或者长期使用 β 肾上腺素,可在它们的皮下白色脂肪组织

中发现棕色脂肪样细胞,这些脂肪细胞与典型的棕色脂肪细胞一样,胞内散在许多小脂滴,表达高水平的 UCP1。但是如果没有外界刺激,在原来的皮下白色脂肪组织中没有找到 UCP1 阳性的棕色脂肪样细胞,而且这些棕色脂肪样细胞的分化发育来源与典型的棕色脂肪细胞不同,它并不是由表达 Myf-5 的前体细胞分化而来。

因此,Seale等^[1]认为存在一种特殊类型的脂肪细胞。正常情况下,这种脂肪细胞与白色脂肪细胞类似,含有大量单泡脂肪细胞,胞内 UCP1 水平很低,其主要作用是储存能量。当机体长期处于寒冷环境中,或长期使用 β 肾上腺素时,这种脂肪细胞的形态学及生物学特征发生改变,其胞内出现许多散在的小脂滴,UCP1 水平升高,产生大量热能,这些特征类似于典型的棕色脂肪细胞。他们将这种特殊类型的脂肪细胞称之为“米色脂肪”^[1]。

2.2 米色脂肪的分布 许多实验已经证明,在啮齿类动物中,其皮下白色脂肪细胞与内脏白色脂肪细胞相比更倾向于表达 UCP1 基因^[2,8-9]。

通过转基因技术,Boström等^[10]建立了肌细胞中高表达过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共刺激因子 1- α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1- α , PGC1- α)的转基因小鼠模型,并在实验中发现这种转基因小鼠的皮下白色脂肪组织中,有些部分(如腹股沟部位)UCP1 表达水平较对照组升高,而且还出现 UCP1 阳性的多泡脂肪细胞。但是在典型的棕色脂肪组织(如肩胛间区)和内脏白色脂肪组织(如附睾)中没有发生明显变化。因此,可以认为在小鼠中米色脂肪主要分布于皮下白色脂肪组织。

2.3 米色脂肪产热作用的分子学机制 当机体交感神经系统活性增强如运动或寒冷刺激时,棕色脂肪细胞和骨骼肌细胞表现出相似的作用,即产生大量热能^[1]。这些产热作用是否与米色脂肪有关?

研究发现,运动的适应性产热作用与肌细胞内的 PGC1- α 有关。PGC1- α 属于 PGC1 家族,它能够刺激线粒体的生物合成以及氧化代谢。很多实验已证明,肌细胞中高表达 PGC1- α 的转基因小鼠不易患年龄相关性肥胖症和糖尿病^[11],进一步研究发现此

类转基因小鼠在运动后,其皮下米色脂肪细胞内 *UCP1* 基因表达水平升高^[10]。因此,PGC1- α 对肥胖症和糖尿病的作用可能与米色脂肪有关。

PGC1- α 能激活肌细胞含 III 型纤连蛋白域蛋白 5 (fibronectin type III domain containing 5, FNDC5) 基因的表达。FNDC5 是一种 I 型膜镶嵌型蛋白,它由 1 个信号肽、2 个纤连蛋白结构域和 1 个疏水结构域组成^[12-13]。另外体外实验发现,经过 FNDC5 处理的小鼠皮下米色脂肪细胞内 *UCP1* 基因及棕色脂肪细胞标志性基因 *Elovl3*、*Cox7a1*、*Otop1* 表达水平较对照组增高,而且实验组细胞内线粒体密度及耗氧量也增高,但是 FNDC5 对典型的棕色脂肪细胞没有明显作用^[10]。综上所述,米色脂肪的作用机制与 PGC1- α 和 FNDC5 有密切联系。

那么肌细胞的 FNDC5 是如何作用于远处的皮下米色脂肪细胞呢? 进一步研究发现, FNDC5 是一种分泌性蛋白,经过溶蛋白性裂解、糖基化等一系列加工修饰后,分泌出一种未知的多肽, Bostrom 等^[10] 将这种未知的多肽命名为“irisin(鸢尾素)”。他们发现人类和啮齿动物的血浆中都存在 irisin, 在运动后 irisin 的血浆浓度升高,而且肌细胞内相应的 mRNA 水平也升高。将表达 irisin 的腺病毒载体注射入小鼠静脉中,可检测到小鼠血浆中 irisin 浓度较对照组升高,而这种高浓度的 irisin 对小鼠的主要脏器并没有明显的副作用。注射后 10 d, 实验组小鼠米色脂肪内 *UCP1* mRNA 水平较对照组升高,并出现多泡脂肪细胞,而典型棕色脂肪未出现明显变化。进一步实验证明,血浆 irisin 浓度升高能增加能量消耗,有助于减轻体质量,改善胰岛素抵抗。

肌生成抑制蛋白(myostatin, Mstn)是转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF β)超家族的成员之一,它主要由骨骼肌分泌并具有抑制肌肉分化发育的作用^[14]。研究发现, *Mstn* 基因敲除小鼠肌肉质量明显增加,脂肪组织明显减少,胰岛素敏感性明显改善^[15-17]。Shan 等^[18]最近研究发现,在该基因敲除小鼠的皮下米色脂肪中 *UCP1* 基因表达水平增高,骨骼肌中 PGC1- α 、FNDC5 mRNA 及蛋白表达水平都增高,irisin 分泌增加,这一作用是通过激活骨骼肌细胞中单磷酸腺苷依赖的蛋白激酶[aden-

osine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]-PGC1- α -FNDC5 通路实现的。因此, Mstn 在米色脂肪的产热作用中具有一定的作用。

综上所述,运动后肌细胞内 PGC1- α 合成增加, PGC1- α 刺激胞内 FNDC5 基因表达。FNDC5 是一种分泌性的膜蛋白,经过一系列加工修饰后,分泌 irisin。Irisin 分泌入血后随血液循环作用于皮下的米色脂肪,使米色脂肪细胞的形态学及生物学特征发生改变,其胞内出现许多散在的小脂滴,UCP1 水平升高,氧耗量增加,产生大量热能,即米色脂肪的功能从储存能量转变为消耗能量。米色脂肪这种作用与其细胞表面的 irisin 相关受体有关,irisin 受体的特征还有待进一步研究,目前尚不能排除机体其他组织或器官对 irisin 分泌及作用有影响^[10]。

2.4 米色脂肪的特点 米色脂肪与典型的棕色脂肪细胞不同,它并不是由表达 *Myf5* 的前体细胞分化而来,但米色脂肪与白色脂肪的分化发育是否有联系还需进一步研究。

基因学分析已经发现,米色脂肪的标志性基因与白色脂肪和棕色脂肪不同。在人类和小鼠中发现了 5 种米色脂肪标志性基因: *Tbx1*、*Slc27a1*、*CD40*、*CD137* 及 *CITED1*。Tbx1 是一种转录调控因子,Slc27a1 参与脂质代谢,CD40 及 CD137 是免疫反应和炎症反应的重要因子,CITED1 是最近才被发现的米色脂肪标志性基因,之前它被认为是雌激素受体的转录共刺激因子^[3, 7, 19]。这些标志性基因的发现有助于进一步开展人体中米色脂肪的相关研究。

实验证明,当未受到外界刺激时,小鼠米色脂肪细胞和白色脂肪细胞内的 *UCP1* 基因及棕色脂肪细胞标志性基因 *Elovl3*、*Cox7a1*、*Otop1* 表达水平无明显差别^[3]。为模拟小鼠交感神经系统对脂肪组织的作用,给予这些小鼠选择性 β_3 肾上腺素激动剂处理。结果显示米色脂肪细胞内 *UCP1* 基因及棕色脂肪细胞标志性基因的表达水平升高程度大于白色脂肪细胞^[3]。

线粒体氧化磷酸化是机体适应性产热的中心环节。当未受到外界刺激时,小鼠典型棕色脂肪细胞

线粒体氧化磷酸化效率高于米色脂肪。cAMP-PKA途径是机体生热作用的重要通路之一,如给予cAMP处理,小鼠米色脂肪细胞线粒体氧化磷酸化效率升高了约2倍,其效率与相同条件刺激下的典型棕色脂肪相近甚至超过棕色脂肪,而白色脂肪细胞线粒体氧化磷酸化效率明显低于这两种细胞^[3]。

综上所述,从发育来源、分子生物学、形态学及功能等方面来看,米色脂肪是一种不同于白色脂肪和棕色脂肪的特殊类型的脂肪。它具有白色脂肪和棕色脂肪的功能,并能在两者之间转换。当未受到外界刺激时,米色脂肪与白色脂肪细胞类似,为单泡脂肪细胞,胞内UCP1水平很低,其主要作用是储存能量。当机体交感神经兴奋时,如在寒冷的刺激下或运动后,米色脂肪细胞的形态学及生物学特征发生改变,胞内出现许多散在的小脂滴,UCP1水平及氧化磷酸化效率升高,而且其呼吸容量比典型棕色脂肪高,其主要作用是参与适应性产热。

2.5 人类米色脂肪的研究进展 目前在人类皮下白色脂肪组织中并没有发现与小鼠米色脂肪相同的脂肪细胞。但是最新研究证明,在人类大部分棕色脂肪细胞中几乎不表达典型棕色脂肪细胞标志基因,却大量表达米色脂肪标志基因^[3]。因此,至少从分子生物学角度,成年人体中的棕色脂肪与这种米色脂肪十分类似。这就不难解释当处于温暖环境中,在成年人的锁骨上区、颈部等部位只能找到少量UCP1阳性的棕色脂肪细胞,而当处于寒冷环境时这种棕色脂肪细胞数量明显增多^[20]。这种脂肪细胞在人类长期进化过程中被保留下来,有助于人类在不同的环境温度下灵活调节自身产热,有效抵御寒冷。

3 小结

研究已经发现,高表达PGC1- α 和FNDC5的转基因小鼠能量消耗增加,体质量有所减轻,胰岛素抵抗现象明显改善,在高irisin血浆浓度的小鼠中产生同样的结果^[10]。因此,米色脂肪在治疗肥胖、糖尿病等代谢性疾病方面有良好的应用前景。由于 β 肾上腺素对人体其他组织器官有明显的副作用,而且缺

乏一种特异性的替代药物,目前针对人类米色脂肪的研究均未得到有意义的结果。即使在小鼠中,米色脂肪的分化发育来源及作用机制目前并不完善,不断有新的物质如Mstn等被发现可能与米色脂肪的作用有关,irisin受体及其信号转导机制还有待进一步明确。Irisin作为米色脂肪作用机制的中心环节,是一种与锻炼有关、有明显治疗潜力的内源性多肽,它的发现为制造一种以其为主要成分的“锻炼药片”提供可能性。而且这在今后也许会成为糖尿病、肥胖症治疗的一个新的突破口,还可能在整形美容等领域占有一席之地。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch[J]. *Nature*, 2008, 454: 961-967.
- [2] Cousin B, Cinti S, Morroni M, Raimbault S, Ricquier D, Pénicaud L, et al. Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization[J]. *J Cell Sci*, 1992, 103: 931-942.
- [3] Wu J, Boström P, Sparks L M, Ye L, Choi J H, Giang A H, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human[J]. *Cell*, 2012, 150: 366-376.
- [4] Kershaw E E, Flier J S. Adipose tissue as an endocrine organ[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 2548-2556.
- [5] Mirbolooki M R, Constantinescu C C, Pan M L, Mukherjee J. Quantitative assessment of brown adipose tissue metabolic activity and volume using ¹⁸F-FDG PET/CT and β 3-adrenergic receptor activation[J]. *EJNMMI Res*, 2011, 1: 30.
- [6] Cypess A M, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine A B, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1509-1517.
- [7] Sharp L Z, Shinoda K, Ohno H, Scheel D W, Tomoda E, Ruiz L, et al. Human BAT possesses molecular sig-

- natures that resemble beige/brite Cells[J]. *PLoS One*, 2012,7:e49452.
- [8] Collins S, Daniel K W, Petro A E, Surwit R S. Strain-specific response to beta 3-adrenergic receptor agonist treatment of diet-induced obesity in mice[J]. *Endocrinology*, 1997, 138:405-413.
- [9] Guerra C, Koza R A, Yamashita H, Walsh K, Kozak L P. Emergence of brown adipocytes in white fat in mice is under genetic control. Effects on body weight and adiposity[J]. *J Clin Invest*, 1998, 102:412-420.
- [10] Boström P, Wu J, Jedrychowski M P, Korde A, Ye L, Lo J C, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. *Nature*, 2012, 481:463-468.
- [11] Wenz T, Rossi S G, Rotundo R L, Spiegelman B M, Moraes C T. Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106:20405-20410.
- [12] Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, Westphal H. *Frcp1* and *Frcp2*, two novel fibronectin type III repeat containing genes[J]. *Gene*, 2002, 297:79-83.
- [13] Ferrer-Martínez A, Ruiz-Lozano P, Chien K R. Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development [J]. *Dev Dyn*, 2002, 224:154-167.
- [14] McPherron A C, Lawler A M, Lee S J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member[J]. *Nature*, 1997, 387:83-90.
- [15] Lebrasseur N K. Building muscle, browning fat and preventing obesity by inhibiting myostatin[J]. *Diabetologia*, 2012, 55:13-17.
- [16] Bernardo B L, Wachtmann T S, Cosgrove P G, Kuhn M, Opsahl A C, Judkins K M, et al. Postnatal PP-ARdelta activation and myostatin inhibition exert distinct yet complimentary effects on the metabolic profile of obese insulin-resistant mice[J]. *PLoS One*, 2010, 5:e11307.
- [17] Zhang C, McFarlane C, Lokireddy S, Masuda S, Ge X, Gluckman P D, et al. Inhibition of myostatin protects against diet-induced obesity by enhancing fatty acid oxidation and promoting a brown adipose phenotype in mice[J]. *Diabetologia*, 2012, 55:183-193.
- [18] Shan T, Liang X, Bi P, Kuang S. Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK-PGC1alpha-Fnde5 pathway in muscle [J]. *FASEB J*, 2013, 27:1981-1989.
- [19] Yahata T, Shao W, Endoh H, Hur J, Coser K R, Sun H, et al. Selective coactivation of estrogen-dependent transcription by CITED1 CBP/p300-binding protein [J]. *Genes Dev*, 2001, 15:2598-2612.
- [20] Virtanen K A, Lidell M E, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360:1518-1525.

[本文编辑] 徐佳,尹茶