

# 产热环路：热能产生代偿与分化的调控因素

Matthew D. Lynes, Yu-Hua Tseng\*

(Section on Integrative Physiology and Metabolism, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA)

吴绮楠 翻译

**【摘要】**在哺乳动物中，存在着一种增加热量产生和能量消耗的产热机制。最近研究揭示了控制这个产热环路的细胞和生理学机制。该产热机制可激活脂肪细胞，即棕色及与之密切相关的浅棕色脂肪细胞，由那些具有产热功能但起源于不同细胞组织的祖细胞谱系分化而成。热能产生的分化与普通脂肪细胞生成有相同之处，值得强调的是，一些共同的转录因子在操纵祖细胞不同结局的过程中扮演了重要角色。然而，热能产生的分化并非一定与普通的程序性的脂肪细胞生成相关，令人兴奋的是，具有特定来源的细胞拥有热能产生的代偿能力，即能够使他们分化成为可产热活性的成熟脂肪细胞。对热能产生的程序性分化和其中激活因素的理解有助于开发直接或间接检测热能产生活性的指标和试剂盒。在合适的细胞模型中联合运用这些指标，可以开发出新的通过增强产热环路来对抗肥胖及其相关代谢性疾病的治疗方法。

**【关键词】**脂肪生成；自体移植；棕色脂肪组织；细胞疗法；UCP1；肥胖；前脂肪细胞；生热作用

**【中图分类号】** R587.1

**【文献标志码】** A

**【收稿日期】** 2015-05-12

## 背景/意义

肥胖与代谢综合征已在全球范围内流行，根据美国疾病预防控制中心的统计，2/3 的美国人口超重和肥胖。超过 1/3 的美国成年人和大约 17% 的美国儿童肥胖。全世界范围内，超过 10 亿成年人（15% 的世界人口）超重，超过 3 亿人口是真正的肥胖患者。肥胖和胰岛素抵抗是代谢综合征的两个最主要的特征。事实上，除去 2 000 万 2 型糖尿病患者，仍有超过 4 000 万的美国人患有代谢综合征。代谢综合征是多种异常的集合，可诱发 2 型糖尿病、脂代谢异常、非酒精性脂肪肝、心血管疾病、肾功能衰竭等常见疾病甚至一些癌症<sup>[1-4]</sup>。研制预防和治疗肥胖及其合并症的策略对于医疗保健和医学研究来说至关重要。最近几年，研究如何将棕色脂肪组织（brown adipose tissue, BAT）作为有潜力的治疗靶标备受关注。

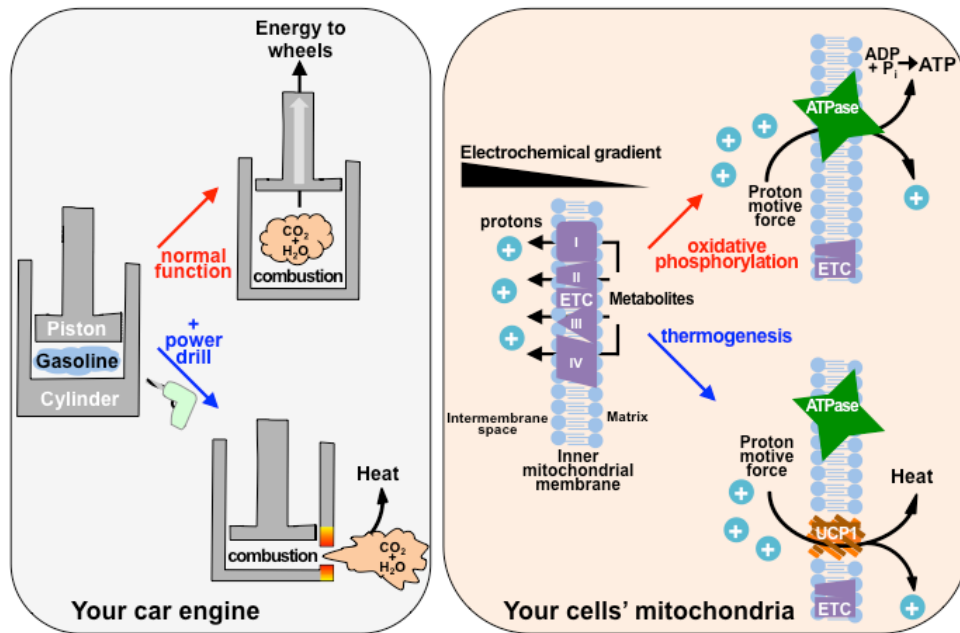
BAT 在产热过程中占有举足轻重的地位，该过程将机体中的能量释放并转化成为热能以维持体温。在小鼠和人类中，该过程可被解耦联蛋白（uncoupling protein 1, UCP1）所调控，该蛋白表达于线粒体和棕色以及类棕色（米色或浅棕色）脂肪细胞。棕色脂肪细胞主要分布在啮齿类动物肩胛间区并组成性表达 UCP1，而浅棕色脂肪细胞则能在寒冷或  $\beta$ -肾上腺素的刺激下被诱导成为白色脂肪组织<sup>[5]</sup>。在成年人中，UCP1 阳性的脂肪细胞主要分布在颈部、锁骨上以及脊髓区域<sup>[6-9]</sup>。

## UCP1介导的产热机制

UCP1存在于线粒体内膜ATP生成过程中电子传递链（electron transport chain, ETC）解耦联过程所形成的质子泄漏通道中。UCP1允许质子通过ETC的主动运输跨越半透膜以恢复两侧的电子浓度梯度或迂回到旁路激活V-ATP酶，将能量作为热能进行释放，而不是激活ADP磷酸化过程。米色脂肪区别于棕色脂肪一个最明显的特征就是，产热活性激动剂可诱导米色脂肪细胞中UCP1高度表达，而UCP1在经典的棕色脂肪细胞中为高水平的组成型表达<sup>[10-14]</sup>。

通俗来讲，其分子机制可比喻为一辆汽车的引擎（图1）。正常情况下，汽车引擎用汽

油作为能量来源推动轮胎使汽车前进，如同细胞利用葡萄糖和脂肪酸作为能量来源驱动线粒体产生ATP。当踩下油门踏板，燃料注入引擎汽缸，爆发产生的能量能使汽油燃烧形成水和二氧化碳。这些气体被储存在汽缸中，产生能量推动引擎活塞并驱动汽车前进，此过程重复循环。在细胞中，电子传递链使用能量，如葡萄糖和脂肪酸驱动质子进入线粒体内膜产生质子驱动势能。在正常氧化磷酸化时期，培养基中的能量将被用以“推动”ATP激酶产生ATP，类似于汽油燃烧推动发动机活塞<sup>[15]</sup>。UCP1的功能可被想象成在汽车引擎汽缸侧面有一个小洞，所有通过燃烧得到的气体和能量都通过这个小洞逃逸，而不是去推动活塞为汽车做功。在细胞中，热能的产生是因为质子本该给予ATP激酶的能量被UCP1释放回了线粒体基质内，如同气体逃离了引擎汽缸。试想坐在车上，照理说踩下油门踏板就可以加速汽车引擎，但此刻却无法产生动力推动引擎活塞，汽车哪也去不了。虽然汽车去不了任何地方，但车的引擎仍处于发动状态，继续燃烧燃料，该过程会产生大量的热量。同样的道理，棕色和米色脂肪也能燃烧燃料，利用UCP1介导的质子侧漏消耗ATP生产，产生大量的热能。



汽车引擎通常在密闭的汽缸中将汽油引爆释放二氧化碳和水，用于推动活塞，将能量送至轮胎使汽车前行。相类似的是，线粒体代谢产物的穿梭可将ETC储存在线粒体膜一侧的质子势能用于产生电化学梯度。质子可通过ATP激酶介导在该梯度中进行传递，将质子势能用于磷酸化ADP，生成ATP。正如同在汽缸上挖了一个小洞可使爆炸产生的气体逃逸，UCP1就是这样一个可允许质子在电化学梯度传递的同时不激活ATP产生的这样一个通道。这些来自于质子势能的能量被作为热能而散发，很像汽车引擎在一个被挖了孔的汽缸中点燃。

图1 UCP1介导的产热与汽车发动机比较

### 激活产热的机制

通过激活UCP1介导的产热机制，BAT已经被证实参与调控脂肪酸代谢和葡萄糖平衡<sup>[16-18]</sup>。考虑到其在营养物质代谢中的调控影响力，毋庸置疑，人体的BAT体积/活性与体质指数和体脂百分比呈负相关<sup>[19,20]</sup>。棕色及米色脂肪体积的增加和活性增高有望能缓解代谢

综合征的临床结局，最近很多临床研究付出了很大的努力去开发运用各种寒冷方法激活人体BAT的可能性，该方向已成为一个令人兴奋的研究前沿<sup>[21-24]</sup>。因此，棕色和米色脂肪是体内主要可激活产热环路的组织，由脂肪细胞组成，通过将线粒体中由代谢底物生成的质子势能用于推动后续反应，使ATP解耦联用以产生热量。产热的分化步骤是将不同类型的祖细胞定向分化成具有产热效能的成熟细胞。尽管他们具有一些共同点如普通脂肪生成和产热分化途径，细胞在不同时期的分化中表达的表面蛋白和涉及的转录网络仍是他们独特且唯一的细胞系标志。在各个时期能推动产热环路的因子引起了人们极大的兴趣并将之运用于治疗一些疾病如肥胖、糖尿病；一些大型的综述还详细介绍了这些使脂肪褐色化的物质<sup>[14,25]</sup>。在本综述中，除了将对这些使脂肪褐色化的物质名单进行更新之外，我们将对脂肪细胞分化的各个阶段进行重新定义，并完整的归纳总结整个分化和激活产热环路的网络过程。

### 脂肪组织的发育和生理学

脂肪细胞是在有丝分裂后期，出于对脂肪组织再生的要求，由前脂肪细胞增殖分化成熟而形成，存在整个发育和生命期间<sup>[26,27]</sup>。在小鼠中，BAT发育于表皮样生皮肌节细胞表达转录因子Pax7<sup>[28]</sup>和肌源性因子5(myogenic factor 5, Myf5)<sup>[29,30]</sup>。此外，绝大部分白色脂肪细胞来源于缺乏Myf5表达的细胞<sup>[31]</sup>。在此过程中，具有多种分化潜能的祖细胞群在干细胞群中通过诱导信号开始触发特异性的定向细胞谱系。在脂肪组织中，该细胞群位于人类和小鼠血管基质部分的细胞间隙 (stromal vascular fraction, SVF) 中，这些细胞具有分化成其他多种相近谱系细胞的能力<sup>[32]</sup>。小鼠实验进一步揭示，SVF是一群包括了尚未定向和已定向分化成脂肪祖细胞的混合物<sup>[33,34]</sup>。在整个成年期，每天约有5%的脂肪细胞转换成成熟细胞，因此，这个巨大的前体细胞存蓄库是必须具备的<sup>[35]</sup>。为满足这一需求，前体细胞会预先分化成前脂肪细胞，并在他们充分分化前进行显著的扩增。

脂肪细胞系按照其定向路线继续往下，将分化成为成熟脂肪细胞以取代以前的细胞，该过程可被一些外界的信号所强化或抑制。一些证据证实，外界的信号可增强血管周围壁龛中前脂肪细胞的增殖和分化<sup>[36,37]</sup>。在该模式下，细胞血管基质可接收到诱导信号以增强其终末分化并迁移出细胞间隙。当完全成熟后，棕色和米色脂肪细胞就在多个细胞内形成能让它们易于被识别的脂滴，并表达他们产热活动所必须的UCP1蛋白。

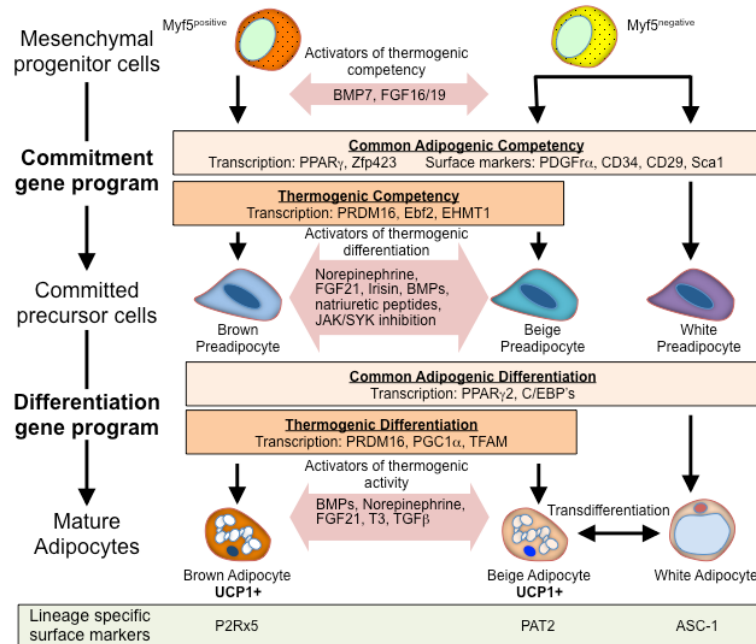
### 脂肪生成和产热代偿的决定性因素

在细胞分化过程中，细胞的命运在一定的阶段是不可逆的，且已确定了相应的定向细胞谱系。根据推测，这些阶段所对应的异染色质可使细胞能接近那些具有协同调节该细胞特性的基因。第一阶段就是典型的级联反应，启动间充质干细胞定向分化成为脂肪细胞系，即前脂肪细胞（图2）。利用谱系追踪策略，最初的研究已确定只有棕色脂肪细胞来源于Myf5阳性的细胞谱系，白色和米色脂肪的前体不表达Myf5<sup>[30]</sup>。进一步的分析已经指出，尽管一小部分Myf5阳性的细胞可形成白色和米色脂肪，但绝大多数的白色和米色脂肪细胞来源于Myf5阴性的谱系细胞<sup>[31,38]</sup>。虽然针对每个池中的成熟脂肪细胞来说，根据Myf5的阳性和阴性来划分是否准确还存在着争议，但毫无疑问，Myf5是唯一的一个最重要的谱系标志物，不管是在脂肪形成分化还是产热能力上，均离不开Myf5的表达。

间充质前体细胞对诱导信号,如骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs), 纤维生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs) 及其他表达于细胞间隙用于激活棕色或米色脂肪分化的因子的反应就是分化成为预先已定向好的脂肪前体细胞<sup>[12]</sup>。一些在这些因子中的超家族成员已经被认为参与了调控棕色脂肪的分化和功能，并促进白色脂肪的褐色化，包括BMP7、4、8和 FGF16、1、21<sup>[39-43]</sup>。据推测，这些信号分子通过作用于细胞表面受体，激活信号传导级联调控关键的代偿基因表达。与BMP7在胎儿期间棕色脂肪的形成过程中具

有关键地位一样，在Myf5阳性的细胞中敲除BMP受体BMPRI1A会导致肩胛间区棕色脂肪组织的形成不足<sup>[45]</sup>。BMP7信号途径通过Smad蛋白抑制Pref-1（一个包含EGF重复序列，抑制脂肪细胞分化的蛋白）的表达<sup>[46]</sup>。锌指蛋白ZFP423似乎更像是起决定性作用的因子，决定在前脂肪细胞定向过程中通过BMP诱导的smad蛋白相互作用，调控PPAR $\gamma$ 的转录<sup>[36]</sup>。锌指蛋白ZFP423的表达会被另一个锌指蛋白ZFP521所抑制<sup>[47]</sup>，强调了脂肪细胞的定向是在严格的转录调控下进行的。有趣的是，在胚胎形成第10.5 d，Pref-1就在间充质前体细胞上有了标记，这比ZFP423和PPAR $\gamma$ 还要早<sup>[48]</sup>。

细胞分选策略引出了一个很重要的知识体系，用于描述那些分化成为脂肪细胞谱系的细胞表面抗原标志物。值得注意的是，所有分化为脂肪谱系的前体细胞均表达血小板衍生生长因子受体(platelet derived growth factor receptor, PDGFR)、CD34、CD29 和干细胞抗原 1 (stem cell antigen 1, Sca1)<sup>[33,34,49]</sup>。然而，我们并不知道这些蛋白在脂肪细胞生成分化过程中是必需的还是仅仅只是提供了用于区分脂肪前体细胞定向的工具。



能产热的成熟脂肪细胞可来自于在当分化成定向的前体细胞时表达该基因组的细胞系，无论其Myf5阳性或阴性。这套分化的程序在棕色、米色和白色前脂肪细胞中有共同的特征，如同那些有产热能力的前脂肪细胞，他们都能被BMP7或其他FGF家族蛋白的治疗增强其产热能力。通过激活一系列的基因网络，定向产热的前体细胞能被进一步分化成为成熟的脂肪细胞，同时也可具有白色脂肪的特征，然而直接的产热分化因子也可具有棕色和米色脂肪的特征。该过程也能被一大群不同的产热分化激活剂所增强。最后，表达UCP1的成熟产热脂肪细胞能被进一步激活，但不同谱系间的特异性标记能区分棕色、米色和白色脂肪细胞的存在。

图2 产热的分化

## 产热的转录调控

用以给祖细胞分型的表面标志物在祖细胞定向分化成棕色、米色和白色脂肪中所起的作用仍需探索，人们已付出很大的努力去搞清楚前脂肪细胞分化过程中的转录调控因素。转录因子PRDM16 (PRD1-BF1-RIZ1 homologous domain containing 16) 是调控前脂肪细胞分化成为棕色脂肪细胞的关键<sup>[30]</sup>。过表达PRDM16可诱导成肌细胞前体分化成为棕色脂肪细胞<sup>[30]</sup>。但惊奇的是，在表达Myf5的前体细胞中敲除该因子只对胚胎棕色脂肪的发育起很微小的影响<sup>[50]</sup>。在脂肪细胞中特异性的敲除PRDM16对传统意义上的棕色脂肪细胞分化及功能几乎没有影响，但却会导致因寒冷和 $\beta$ 3-肾上腺素刺激所产生的米色脂肪细胞功能不全

[51]。有趣的是，激活PRDM16的影响独立于PRDM16的DNA链接区域，说明可能还有其他的转录因子在促进或抑制PRDM16转录方面起作用[52]。最近，转录因子早期B细胞因子2

(early B cell factor 2, Ebf2)被认为是白色和棕色脂肪组织具有产热功能的标志[53,54]。Ebf2细胞表达可促使Myf5阳性和阴性的细胞谱系分化成棕色和米色脂肪细胞，这说明Ebf2可使这些细胞稳定并分化成为产热的细胞。Ebf2也被认为是PRDM16基因表达的协同调控因子。

如前所述，产热能力的大小也许是大量储存的组氨酸修饰酶用以维持染色质稳定状态的方式。在人类的胚胎干细胞中，PRDM16有特异性的3组氨酸9赖氨酸(specific histone 3 lysine 9, H3K9)甲基转移酶活性。H3K9的甲基化状态是基因活性关键的决定性因素，那些不表达PRDM16的前脂肪细胞，也许不能正常修饰与产热分化程序相关的染色质[55,56]。

除了自身的组蛋白修饰活性，PRDM16也与其他染色质修饰酶有关，包括C末端连接蛋白1 C-terminal-binding-protein-1 (Ctbp1)和Ctbp2。这两种蛋白可进一步募集去乙酰化酶用以修饰染色质[57,58]。更多的是，PRDM16复合体也包含了常染色质组蛋白赖氨酸N-甲基转移酶1 (euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1, EHMT1)，这种酶通过甲基化组蛋白相关的肌肉特异性基因启动子并对其产生阻断作用，可抑制成肌细胞分化成为前体细胞[59]。

把染色质状态，转录调控和表面标志物模式联系起来看，决定脂肪细胞最终的命运以及产热能力大小的机制仍被戏剧性的割裂着。根据目前的认识，不同谱系的细胞可能有共同的程序让他们能充分通过脂肪生成和产热基因网络的调控分化成为白色、米色和棕色脂肪细胞。

### 产热调节因子的分化和活性

在前体细胞向脂肪细胞谱系定向分化后，第二个关键步骤就是那些具有分化能力的细胞在基因网络的调控下完成向成熟脂肪细胞分化过程。据以往所知，转录调控因子能够激活该终端分化程序[33,60-65]。重要的是，白色脂肪细胞的前体在终端分化上与棕色和米色脂肪细胞的生成有共同的基本程序，均依赖于PPAR $\gamma$ 和CCAAT/增强子结合蛋白(特异性C/EBP)[66,67]。这些下游调控因子作为靶点对于成熟脂肪组织中定向分化成的棕色，米色和白色脂肪细胞来说都是必需的。

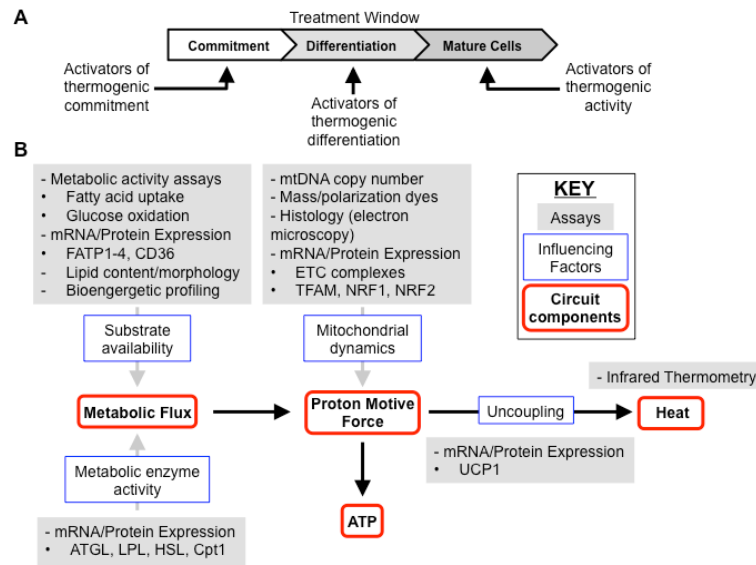
与定向分化阶段类似，产热的分化程序是非连续分布于促进脂肪因子生成的转录调控装置中。已知在棕色和米色脂肪中的产热回路能被寒冷所刺激的交感神经系统所激活；然而，其他通路和血循环中的因子也可通过调节交感神经输入或其他旁路诱导产热活动。经典的寒冷调节BAT代谢活动通路是通过交感神经输入，释放儿茶酚胺类神经递质去甲肾上腺素，激活G蛋白偶联的腺苷受体，增加细胞内cAMP来实现。该过程可被药物复合物所模拟，如3-肾上腺素能受体激动剂CL 316,243。这些刺激可在白色脂肪组织中增强BAT产热能力，诱导米色脂肪形成[68]。前体细胞分化成具有产热能力细胞的增多与直接的转分化均可调控米色脂肪的形成[69]。除了经典的儿茶酚胺通路，已有文献描述了其他替代通路也可增加棕色脂肪的产热能力和或分化作用[12,70]。包括一些经典的激素，如甲状腺激素和胰岛素，还有一些最新鉴定出来的内分泌因子，如胆汁酸、神经肽、FGF21、鸢尾素和BMPs等。最近，JAK和SYK家族的细胞酪氨酸激酶参与产热分化过程的负向调控已有报道[71]。产热的基因表达可被PRDM16和过氧化物酶增殖体激活受体辅激动子-1 $\alpha$  (proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 $\alpha$ , PGC1 $\alpha$ )所共同驱动，激活线粒体转录因子TFAM的生物合成[72,73]。从多个方面来看，这套产热程序同时被棕色脂肪细胞和米色脂肪细胞所共享，然而，由于这两种细胞具有不同的基因表达谱，因此很明显存在着一些差异[6]。在分化的后期，产热程序可能会被交感神经依赖性或非依赖性途径进一步增强[14,70]。

### 筛选产热因子

直到最近，由于缺乏人类棕色脂肪细胞模型，妨碍了在人类相关的细胞类型中进行药

物筛选。为了满足这一需求，一些学组报道他们已构建了可诱导分化成棕色/米色脂肪细胞的细胞系<sup>[74,75]</sup>。也许，最好的细胞系统将是来自于真正的人体棕色脂肪组织的前体细胞，并以此作为能分化成人体棕色脂肪细胞的祖细胞的标准。这些模型在筛选出增强产热能力和活性的药物方面可提供出人意料的机会，然而，必须保证精确的试验设计才能正确评价任何可能的药物效果。本试验设计的关键是处理的时间安排（图3A）。同上所述，细胞谱系的定向是在细胞分化之前。这意味着在细胞分化后期复合物的干预测试中，细胞都是已被定向为生成脂肪细胞的谱系，才能评估其最大的效果。反之，若评估为促进前体细胞定向分化为产热细胞的试剂则需要对那些尚未定向的细胞进行处理而非那些已经被诱导为脂肪生成方向的细胞。

另一个发展的机会存在于那些用于定性产热环路的试验。为了增加产热环路的活性，一些影响因子可用来衡量该环路复合物的表现情况。这些因子通常检测其mRNA及蛋白水平的表达，尤其是UCP1，他是产热上游的直接反应因子（图3B）。



(A)体外脂肪生成分化大致可分为3个阶段：定向、分化以及成熟。将试剂用于增强每个阶段必须找到合适的治疗时间。(B)在细胞水平上的产热环路是由代谢产物流通过细胞产生的质子势能组成，该势能可用于产生ATP或解耦联产热。为检测细胞水平上的产热环路，一些影响因子如底物的获取，代谢酶活性，线粒体动力以及UCP1表达常被检测并广泛应用于多个不同的试验中。

图3 产热环路的检测

### 衡量热生成

由于UCP1位于线粒体中，一些实验可用于测定线粒体代谢指标。为测定线粒体质量，经常用实时定量PCR检测线粒体DNA的拷贝数目。另一个从组织学层面评估线粒体质量可行的方式是通过电镜以及几种较为容易购买到的染料对线粒体进行染色。必须注意，染色的密度代表了线粒体的质量，尤其是线粒体红色染料，其对线粒体膜的电势情况非常敏感。电势预示着质子动能的增加，但这也也许与脂肪的褐变无关。然而，即使在代谢压力较高的情况下，由UCP1介导的解耦联过程仍会降低线粒体膜电势。线粒体生物合成转录调控因子如TFAM和核呼吸因子1和2(NRF1和NRF2)也可用于评价。最后，ETC的组成成分会经常被免疫沉淀用于定量评价线粒体产生质子动力势能的能力。

为了让线粒体产生质子动力势能，燃料必须通过许多通路以便于为ETC提供底物。代谢流的检测通常是在稳定状态下或通过检测燃料分解的一些限速酶的浓度或活性间接获

取,如酯酶-脂肪甘油三酯酯酶(adipose triglyceride lipase , ATGL)、脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase , LPL)、激素敏感性酯酶(hormone sensitive lipase , HSL)、肉碱脂酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase 1, Cpt1), 这些酶掌控着脂肪酸进入线粒体的通道。当产热细胞共同使用葡萄糖和脂肪酸作为燃料, 摄入的这些代谢物质就可以被衡量。沿着这些线索, 关键的脂肪酸摄取蛋白的表达如脂肪酸转运蛋白1-4(fatty acid transport proteins 1-4, FATP1-4)和CD36可被衡量。最近, 对脂滴的形态学进行高通量的图像分析也已经被用作一种获取底物可能性的度量方式, 这种方式基于一种假设, 即不断增加的小脂滴数量可增加其表面积的体积比率, 并在细胞液中让增加的脂肪分子进入脂肪水解酶可能性加大以便于进行代谢<sup>[71]</sup>。现在, 几乎所有用于衡量产热的实验都有一个缺陷, 尤其是体外实验, 那就是并没有直接衡量热量的产生。亚细胞层面的热成像技术已经成熟, 然而该技术需要纳米离子注射进入固定的细胞, 因此还没成为一种高通量的方法<sup>[76]</sup>。

另一种相同的技术缺陷存在于当检测体内潜在的产热因子效率时, 大部分去检测人体BAT的活性和质量的工作是依靠代谢物质的摄取来与产热活性组织进行区分, 然而, 对这些技术需要的规范已达成共识<sup>[77]</sup>。

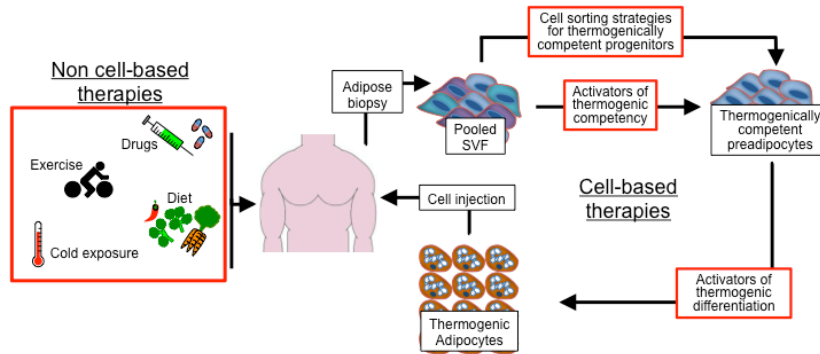
### 产热环路用于治疗

要想获得对产热环路更好的认识, 就必须将其转化应用到治疗中, 首先是用于治疗代谢综合征。对产热环路各组个体化的应用使不同的治疗策略成为可能(图4)。在人体中主要有两大类治疗措施用于激活产热, 第一种策略是将治疗措施直接作用于人体, 第二种策略是将以细胞为基础的治疗措施作用于人体。

近年来, 直接作用于人体激活产热环路的方法是各式各样的。尽管暴露于寒冷中是一种激活棕色脂肪组织有效的方式, 一些研究也宣称其有一定的临床应用可能性<sup>[21,22,24]</sup>, 但治疗性的寒冷暴露对人来说体验并不好。饮食和锻炼为基础的干预具有多方面的获益, 同样在这些策略中具有吸引力。尤其是含辣椒素的食物已被报道具有激活棕色脂肪组织的作用<sup>[78]</sup>。一些药物已经在临床上被发现可用于激活棕色脂肪组织, 如 $\beta$ -3肾上腺受体激动剂米拉贝隆<sup>[79]</sup>。这些治疗措施虽有潜力但也有一定的副作用, 尤其在治疗肥胖患者中可带来一些潜在心血管系统问题。

细胞为基础的治疗措施是应用自体或同源细胞输注用于激活产热环路, 为我们提供了另一种有潜力的治疗方式<sup>[80]</sup>。活检发现, 细胞能被培养存活并用于治疗增强产热代偿能力或特殊的细胞表面标志物可通过流式细胞术分选的方法用于富集那些具有产热能力的前体细胞。在移植进入受者前的培养过程中, 这些细胞就能被扩增并分化成为具有产热活性的脂肪细胞。这种方法的一个显著优势就是细胞在体外可预先被一些复合物作用, 增强产热能力和分化能力, 避免其他类型的细胞在人体中可能产生的不良影响。此外, 脂肪基质细胞增生能力强, 很有潜力被作为具有产热活性脂肪细胞的重要来源用于战胜肥胖。

对产热环路的认识是开发战胜肥胖及其后遗症策略的关键步骤。这部分知识中描述产热活性细胞的分化过程是非常重要的。通过学习细胞定向在产热过程中的过程, 可设计实验用于鉴定细胞产热分化过程中关键步骤的调控因子。这些调控因子有希望被转化应用于人体的治疗措施, 一方面通过激活体外产热环路, 另一方面在离体细胞中增加产热。



两种不同类型的基础治疗可用于增强人体产热环路。第一是非细胞治疗，如药物，锻炼，饮食，运动及治疗性的冷暴露。第二种是细胞治疗，其主要将术中获得的人体脂肪细胞用以提供SVF细胞，可用于体外通过药物干预和细胞分选策略生成具有产热能力的前脂肪细胞。这些细胞可被大量扩增分化成产热脂肪细胞用于自体输注。将体外分化后具有产热增强能力的细胞用于治疗将减少其他可能的人体治疗副作用。

图4 用于增强产热环路的干预治疗

#### 参考文献

- [1] Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635-643.
- [2] Hsu IR, Kim SP, Kabir M, Bergman RN. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and cancer. *Am J Clin Nutr* 2007;86:s867-s871.
- [3] Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res* 2007;4:147-152.
- [4] Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008;29:777-822.
- [5] Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. 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 Biol Chem* 2010;285:7153-7164.
- [6] Wu J, Bostrom P, Sparks LM et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012;150:366-376.
- [7] Cypess AM, White AP, Vernochet C et al. Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat. *Nat Med* 2013;19(5):635-639.
- [8] Lidell ME, Betz MJ, Leinhard OD et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat Med* 2013;9(5):631-634.
- [9] Jespersen NZ, Larsen TJ, Peijs L et al. A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans. *Cell Metab* 2013;17:798-805.



- [10] Nedergaard J, Cannon B. The browning of white adipose tissue: some burning issues. *Cell Metab* 2014;20:396-407.
- [11] Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med* 2013;19:1252-1263.
- [12] Schulz TJ, Tseng YH. Brown adipose tissue: development, metabolism and beyond. *Biochem J* 2013;453:167-178.
- [13] Townsend KL, Tseng YH. Brown adipose tissue: recent insights into development, metabolic function, and therapeutic potential. *Adipocyte* 2012;1:13-24.
- [14] Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev* 2013;27:234-250.
- [15] Grabe M, Wang H, Oster G. The mechanochemistry of V-ATPase proton pumps. *Biophys J* 2000;78:2798-2813.
- [16] Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J Clin Invest* 2013;123:215-223.
- [17] Bartelt A, Bruns OT, Reimer R et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med* 2011;17:200-205.
- [18] Townsend KL, Tseng YH. Brown fat fuel utilization and thermogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:168-177.
- [19] Cypess AM, Lehman S, Williams G et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009;360:1509-1517.
- [20] Marken Lichtenbelt WD, Vanhommelrig JW, Smulders NM et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009;360:1500-1508.
- [21] Blondin DP, Labbe SM, Phoenix S et al. Contributions of white and brown adipose tissues and skeletal muscles to acute cold-induced metabolic responses in healthy men. *J Physiol* 2014.
- [22] Vijgen GH, Sparks LM, Bouvy ND et al. Increased oxygen consumption in human adipose tissue from the "brown adipose tissue" region. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1230-E1234.
- [23] van der Lans AA, Hoeks J, Brans B et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest* 2013;123:3395-3403.
- [24] Vosselman MJ, Vijgen GH, Kingma BR, Brans B, van Marken Lichtenbelt WD. Frequent extreme cold exposure and brown fat and cold-induced thermogenesis: a study in a monozygotic twin. *PLoS One* 2014;9:e101653.
- [25] Bonet ML, Oliver P, Palou A. Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2013;1831:969-985.
- [26] Joe AW, Yi L, Even Y, Vogl AW, Rossi FM. Depot-specific differences in adipogenic progenitor abundance and proliferative response to high-fat diet. *Stem Cells* 2009;27:2563-2570.
- [27] Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med* 2013;19:1338-1344.
- [28] Lepper C, Fan CM. Inducible lineage tracing of Pax7-descendant cells reveals embryonic origin of adult satellite cells. *Genesis* 2010;48:424-436.
- [29] Atit R, Sgaier SK, Mohamed OA et al. Beta-catenin activation is necessary and sufficient to specify the dorsal dermal fate in the mouse. *Dev Biol* 2006;296:164-176.
- [30] Seale P, Bjork B, Yang W et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 2008;454:961-967.
- [31] Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Adipocytes arise from multiple lineages that are heterogeneously and dynamically distributed. *Nat Commun* 2014;5:4099.
- [32] Zuk PA, Zhu M, Ashjian P et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002;13:4279-4295.
- [33] Berry R, Rodeheffer MS. Characterization of the adipocyte cellular lineage in vivo. *Nat*

- Cell Biol 2013;15:302-308.
- [34] Schulz TJ, Huang TL, Tran TT et al. Identification of inducible brown adipocyte progenitors residing in skeletal muscle and white fat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:143-148.
  - [35] Rigamonti A, Brennand K, Lau F, Cowan CA. Rapid cellular turnover in adipose tissue. *PLoS One* 2011;6:e17637.
  - [36] Gupta RK, Mepani RJ, Kleiner S et al. Zfp423 expression identifies committed preadipocytes and localizes to adipose endothelial and perivascular cells. *Cell Metab* 2012;15:230-239.
  - [37] Tang W, Zeve D, Suh J et al. White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science* 2008;322:583-586.
  - [38] Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Adipocyte lineages: Tracing back the origins of fat. *Biochim Biophys Acta* 2014 ;1842(3):340-351
  - [39] Qian SW, Tang Y, Li X et al. BMP4-mediated brown fat-like changes in white adipose tissue alter glucose and energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:E798-E807.
  - [40] Whittle AJ, Carobbio S, Martins L et al. BMP8B increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions. *Cell* 2012;149:871-885.
  - [41] Konishi M, Mikami T, Yamasaki M, Miyake A, Itoh N. Fibroblast growth factor-16 is a growth factor for embryonic brown adipocytes. *J Biol Chem* 2000;275:12119-12122.
  - [42] Tomlinson E, Fu L, John L et al. Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity. *Endocrinology* 2002;143:1741-1747.
  - [43] Fisher FM, Kleiner S, Douris N et al. FGF21 regulates PGC-1alpha and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev* 2012;26:271-281.
  - [44] Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature* 2008;454:1000-1004.
  - [45] Schulz TJ, Huang P, Huang TL et al. Brown-fat paucity due to impaired BMP signalling induces compensatory browning of white fat. *Nature* 2013;495:379-383.
  - [46] Zhang H, Schulz TJ, Espinoza DO et al. Cross talk between insulin and bone morphogenetic protein signaling systems in brown adipogenesis. *Mol Cell Biol* 2010;30:4224-4233.
  - [47] Kang S, Akerblad P, Kiviranta R et al. Regulation of early adipose commitment by Zfp521. *PLoS Biol* 2012;10:e1001433.
  - [48] Hudak CS, Gulyaeva O, Wang Y et al. Pref-1 marks very early mesenchymal precursors required for adipose tissue development and expansion. *Cell Rep* 2014;8:678-687.
  - [49] Rodeheffer MS, Birsoy K, Friedman JM. Identification of white adipocyte progenitor cells in vivo. *Cell* 2008;135:240-249.
  - [50] Harms MJ, Ishibashi J, Wang W et al. Prdm16 is required for the maintenance of brown adipocyte identity and function in adult mice. *Cell Metab* 2014;19:593-604.
  - [51] Cohen P, Levy JD, Zhang Y et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. *Cell* 2014;156:304-316.
  - [52] Kajimura S, Seale P, Kubota K et al. Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP-beta transcriptional complex. *Nature* 2009;460:1154-1158.
  - [53] Rajakumari S, Wu J, Ishibashi J et al. EBF2 determines and maintains brown adipocyte identity. *Cell Metab* 2013;17:562-574.
  - [54] Wang W, Kissig M, Rajakumari S et al. Ebf2 is a selective marker of brown and beige adipogenic precursor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:14466-14471.
  - [55] Rosenfeld JA, Wang Z, Schones DE, Zhao K, DeSalle R, Zhang MQ. Determination of enriched histone modifications in non-genic portions of the human genome. *BMC Genomics* 2009;10:143.

- [56] Barski A, Cuddapah S, Cui K et al. High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell* 2007;129:823-837.
- [57] Kajimura S, Seale P, Tomaru T et al. Regulation of the brown and white fat gene programs through a PRDM16/CtBP transcriptional complex. *Genes Dev* 2008;22:1397-1409.
- [58] Chinnadurai G. CtBP, an unconventional transcriptional corepressor in development and oncogenesis. *Mol Cell* 2002;9:213-224.
- [59] Ohno H, Shinoda K, Ohyama K, Sharp LZ, Kajimura S. EHMT1 controls brown adipose cell fate and thermogenesis through the PRDM16 complex. *Nature* 2013.
- [60] Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab* 2006;4:263-273.
- [61] Farmer SR. Molecular determinants of brown adipocyte formation and function. *Genes Dev* 2008;22:1269-1275.
- [62] Kajimura S, Seale P, Spiegelman BM. Transcriptional control of brown fat development. *Cell Metab* 2010;11:257-262.
- [63] Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:885-896.
- [64] Seale P, Kajimura S, Spiegelman BM. Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function--of mice and men. *Genes Dev* 2009;23:788-797.
- [65] Vernochet C, McDonald ME, Farmer SR. Brown adipose tissue: a promising target to combat obesity. *Drug News Perspect*. 2010;23:409-417.
- [66] Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor [published erratum appears in *Cell* 1995 Mar 24;80(6):following 957]. *Cell* 1994;79:1147-1156.
- [67] Wu Z, Puigserver P, Spiegelman BM. Transcriptional activation of adipogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 1999;11:689-694.
- [68] Ghorbani M, Claus TH, Himms-Hagen J. Hypertrophy of brown adipocytes in brown and white adipose tissues and reversal of diet-induced obesity in rats treated with a beta3-adrenoceptor agonist. *Biochem Pharmacol* 1997;54:121-131.
- [69] Smorlesi A, Frontini A, Giordano A, Cinti S. The adipose organ: white-brown adipocyte plasticity and metabolic inflammation. *Obes Rev* 2012;13 Suppl 2:83-96.
- [70] Villarroya F, Vidal-Puig A. Beyond the sympathetic tone: the new brown fat activators. *Cell Metab* 2013;17:638-643.
- [71] Moisan A, Lee YK, Zhang JD et al. White-to-brown metabolic conversion of human adipocytes by JAK inhibition. *Nat Cell Biol* 2015;17:57-67.
- [72] Wu Z, Puigserver P, Andersson U et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell* 1999;98:115-124.
- [73] Vernochet C, Mourier A, Bezy O et al. Adipose-specific deletion of TFAM increases mitochondrial oxidation and protects mice against obesity and insulin resistance. *Cell Metab* 2012;16:765-776.
- [74] Elabd C, Chiellini C, Carmona M et al. Human Multipotent Adipose-derived Stem Cells Differentiate into Functional Brown Adipocytes. *Stem Cells* 2009;11:2753-2760.
- [75] Silva FJ, Holt DJ, Vargas V et al. Metabolically active human brown adipose tissue derived stem cells. *Stem Cells* 2014;32:572-581.
- [76] Kucsko G, Maurer PC, Yao NY et al. Nanometre-scale thermometry in a living cell. *Nature* 2013;500:54-58.
- [77] Cypess AM, Haft CR, Laughlin MR, Hu HH. Brown fat in humans: consensus points and experimental guidelines. *Cell Metab* 2014;20:408-415.
- [78] Toneshiro T, Aita S, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue

in humans. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:845-850.

- [79] Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C et al. Activation of Human Brown Adipose Tissue by a  $\beta$ 3-Adrenergic Receptor Agonist. *Cell Metab.* 2015;21:33-38.
- [80] Kim EH, Heo CY. Current applications of adipose-derived stem cells and their future perspectives. *World J Stem Cells* 2014;6:65-68.