

针刺通过过氧化物酶体增殖剂激活受体调节白色脂肪棕色化的研究进展

黄煜智¹, 曾豪杰¹, 钟少敏¹, 郭晋言¹, 周玉其¹, 杨 春^{1*}, 杜以宽^{2*} (1. 广东医科大学干细胞与再生组织工程重点实验室, 广东东莞 523808; 2. 广东省东莞市人民医院中心实验室, 广东东莞 523059)

摘 要: 过氧化物酶体增殖剂激活受体(PPAR)家族在维持脂肪组织和调节产热活性中起着关键作用, 在白色脂肪棕色化过程中扮演重要的角色。研究表明, 针刺可能通过直接调节 Sirt1 的水平和通过 AMPK-Sirt1/PGC-1 α 途径, 调控 PPAR 的水平, 从而达到白色脂肪棕色化的效应。该文综述针刺对 PPAR 的调控、PPAR 对白色脂肪棕色化的影响及针刺调控 PPAR 对白色脂肪棕色化的影响。

关键词: PPAR; 白色脂肪; 棕色化; 针刺

中图分类号: R 392.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)05-0647-04

Research progress of acupuncture regulating the browning of white fat through peroxisome proliferator-activated receptors

HUANG Yu-zhi¹, ZENG Hao-jie¹, ZHONG Shao-min¹, GUO Jin-yan¹, ZHOU Yu-qi¹, YANG Chun^{1*}, DU Yi-kuan^{2*} (1. Key Laboratory of Stem Cell and Regenerative Tissue Engineering, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 2. Central Laboratory, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523059, China)

Abstract: There are two types of fat in the body: White adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT). After a certain stimulation, subcutaneous fat can transform from white fat to brown fat, which is called "Browning". The peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) family plays a key role in maintaining adipose tissue and regulating thermogenesis activity and plays an important role in the process of white fat browning. Studies have shown that acupuncture may directly regulate the level of Sirt1 and through the AMPK-Sirt1/PGC-1 α pathway to regulate the level of PPAR to achieve the effect of white fat browning. This article summarizes the three aspects of the regulation of PPAR by acupuncture, the effect of PPAR on the browning of white fat, and the effect of acupuncture regulating PPAR on white fat browning.

Key words: PPAR; white adipose tissue; browning; acupuncture

近年来,肥胖症以较高的发生率及死亡率逐渐受到全球的关注^[1]。迄今,美国食品药品监督管理局批准治疗肥胖的药物及药物组合有奥利司他、氯酪蛋白、苯丁胺、环丙甲羟二羟吗啡酮和利拉鲁肽等,这些

口服或注射类药物对肥胖具有一定的疗效,但部分存在患癌症或精神疾病概率增加的不良反应^[2]。相对而言,针灸也有减肥的作用,其安全性更高和经济成本更低^[3-6]。机体内的脂肪有白色脂肪组织和棕色脂肪组织两种存在形式,皮下脂肪能够从白色脂肪向棕色脂肪转化,称之为“棕色化”。目前认为,促进白色脂肪棕色化是减肥及提高胰岛素敏感性的行之有效的方法,这也使得通过白色脂肪棕色化治疗肥胖在近几年迅速成为研究热点。过氧化物酶体增殖剂激活受体(PPAR)是一类配体激活的核转录因子超家族成员,包括 PPAR- α 、PPAR- β/δ 和 PPAR- γ 3 种表型,其中 PPAR γ 是重要的细胞分化转录因子,在哺乳动物的脂肪组织、血管平滑肌组织、心肌组织中均有表达,是促进白色脂肪棕色化的重要因素。目前已经证实食物、药物、运动 3 类方式可以调控 PPAR 使白色脂肪棕色化,达到减轻身体质量或减少白色脂肪组织的作用。

基金项目: 广东省自然科学基金面上项目(No.2021A1515011580), 广东省中医药局面上项目(No. 20211216, No.20202101), 广东省科技创新战略专项资金(“攀登计划”专项资金)(No. pdjh2020a0255, No. pdjh2021b0224), 广东医科大学大学生创新实验项目(No.2020ZZDS002, No.2020ZYDS005), 广东医科大学科研基金(No.GDMUZ2020009)

收稿日期: 2021-02-25; **修订日期:** 2021-05-25

作者简介: 黄煜智(2001-),男,在读本科生

通信作者: 杨 春,副教授,硕士生导师, E-mail: yangchunangel@163.com
杜以宽,副研究员,博士, E-mail: yikuan.du@fox-mail.com

用^[7-8]。而关于针刺对PPAR的调节作用属于崭新的领域。本文就针刺通过调节PPAR的可能机制进行综述,期望为针刺减轻身体质量详细机制的研究提供思路。

1 针刺与PPAR的关系

随着对针刺的深入研究,人们发现针刺对PPAR的表达具有双重调节作用。Wang等^[9]研究显示,针刺“带脉”穴,可以明显改善肝脏脂质代谢,可能与上调肝脏Sirt1 mRNA和蛋白的表达、下调PPAR γ mRNA和蛋白的表达有关。Wang等^[9]还发现,电针刺激“带脉”穴,腹部肥胖大鼠肝PPAR γ mRNA和蛋白表达被显著抑制,使肝Sirt1 mRNA和蛋白表达降低,肝细胞中的脂滴减少。这提示针刺可以通过下调PPAR发挥作用。

有趣的是,针刺也可以通过上调PPAR发挥作用。高炎^[10]的研究表明,电针刺激“后三里”(足三里)、“关元”、“中脘”、“丰隆”四穴同时结合限食干预对糖脂代谢的调节作用可能与上调肝组织Sirt1以及PPAR- α mRNA和蛋白的表达有关。Cao等^[11]的研究表明,颈动脉压力感受器刺激(CBS)上调了磷酸化的AMPK/总AMPK,而使脂肪组织中的PPAR α 上调,而PPAR γ 则下调,这反过来又增加了游离脂肪酸(FFA) β 氧化作用并减少了FFA摄取。肾俞穴、脾俞穴、肝俞穴穴位埋线通过激活WAT内cAMP/PKA信号通路,促进下游cAMP应答元件结合蛋白(CREB)磷酸化,来提高PPAR γ 、PGC-1 mRNA与蛋白表达^[12]。这提示针刺可通过Sirt1/PPAR、AMPK/PPAR、cAMP/PKA等途径激活PPAR。综上所述,针刺既能下调PPAR,减少脂肪分化、脂滴减少;又能上调PPAR,促进白色脂肪棕色化。

2 PPAR与脂肪棕色化的关系

PPAR家族在维持脂肪组织和调节产热活性中起着关键作用,这些受体的激活能诱导白色脂肪细胞棕色化^[13]。许多研究表明,PPAR可以直接受Sirt1的调控从而诱导白色脂肪产生棕色化效应。Sirt1是一种依赖NAD⁺的去乙酰化酶,其通过使底物蛋白的去乙酰化而调控DNA的表达,参与细胞凋亡、衰老、生物体生理或病理过程。Milton-Laskibar等^[14]的研究显示,Sirt1激活使Lys268和Lys293残基上的PPAR γ 脱乙酰,以诱导白色脂肪组织棕色化,白藜芦醇作为Sirt1的激活剂在人体中增加了白色脂肪棕色化相关因子的表达。Lys268和Lys293依赖Sirt1的脱乙酰作

用才能将BAT程序共激活因子PRDM16募集到PPAR γ ,从而导致BAT基因的选择性诱导和与胰岛素抵抗相关的内脏WAT基因的抑制^[15]。PRDM16(含有16的PRD1-BF1-RIZ1 ho-mologous结构域)在白色脂肪储库中以生理水平转基因表达可刺激棕色脂肪细胞的形成^[16]。Lau等^[17]的研究表明,DBB这种植物具有PPAR γ 激动剂的相似表型特征,其通过提高PRDM16蛋白水平来上调UCP1、FNDC5和PGC1 α 的蛋白质表达促进白色脂肪棕色化,有趣的是,前述研究都注意到FNDC5与白藜芦醇或DBB之间对白色脂肪棕色化有一定联系,此研究方向值得进一步的探讨。Zhou等^[18]的实验结果表明,杨梅中原花青素提取物(PE)上调Sirt1的表达从而诱导PPAR γ 的去乙酰化并下调C/EBP- α 的表达,并上调BMP4的表达。Zu等^[19]发现,在体外,小鼠经中草药姜桂芳(JG)处理后,线粒体的最大耗氧量和UCP1、PGC1 α 的表达水平以及Sirt1均得到增强,通过降低小鼠的体温来激活肩胛间棕色脂肪组织(iBAT)并诱导附睾白色脂肪组织(eWAT)褐变,这证明其机制与PPAR γ /SIRT1-PGC1 α 途径密切相关。

除此之外,PPAR的调节也可通过Sirt1/AMPK途径实现。Hou等^[20]的研究结果显示,联合高表达小鼠UCP-1和猪PGC-1 α 增加了转染猪脂肪细胞的线粒体数量,提高了其解偶联呼吸速率。功能性小鼠UCP-1通过AMPK-Sirt1途径提高猪PGC-1 α 活性。Zhang等^[21]的研究表明,类黄酮激活交感神经系统(SNS),促进肾上腺素和甲状腺激素的释放,从而增加生热作用,并通过AMPK-PGC-1 α /Sirt1和PPAR信号通路诱导WAT棕色化,类黄酮还可以促进棕色前脂肪细胞分化,抑制细胞凋亡并在BAT中产生炎症因子。

Sirt1是NAD⁺依赖性脱乙酰酶和二磷酸腺苷核糖基转移酶的保守家族,参与许多细胞代谢过程,包括基因沉默、DNA修复和代谢调节,是肝脏脂质代谢的关键调节因子,可以预防和改善肥胖相关疾病的症状^[22]。Sirt1介导的PPAR γ 的去乙酰化调控对UCP-1等棕色标志基因表达的影响可能在针刺促进白色脂肪棕色化机制中起关键作用^[23]。解偶联蛋白-1(UCP-1)负责棕色脂肪组织非颤抖生热作用^[22]。Lasar等^[24]的研究证明,PPAR γ 1和PPAR γ 2在蛋白质和mRNA丰度上的敲除,这导致UCP-1蛋白表达几乎完全丧失。Milton-Laskibar等^[14]发现,白藜芦醇可能通过激活PPAR促进白色脂肪棕色化,脂肪棕色化过程可能是由白藜芦醇介导的UCP-1 mRNA表达上调直接发生的。Vas等^[25]发现,敲除Tks-4增强了PPAR γ 和

UCP1的表达,Tks-4与下游信号分子可能是由PPAR γ 介导白色脂肪细胞棕色化的新型调节剂。这提示PPAR的激活能够促进脂肪棕色化,进而达到减肥的目的,其机制可能是Sirt1直接调节PPAR的表达,也可能通过AMPK-Sirt1/PGC-1 α 途径调控PPAR水平。

3 针刺对白色脂肪棕色化的作用

不断有研究表明,针刺可通过调节棕色脂肪相关因子,如AMPK、PGC-1 α 、UCP-1等,诱导白色脂肪棕色化。高扬等^[26]的研究结果表明,针刺小鼠两侧腓骨小头下5 mm位置能够诱发骨骼肌中AMPK和PGC-1 α 的表达量增加,刺激鸢尾素(Irisin)表达,促进脂肪组织中UCP-1的表达增加,诱导白色脂肪棕色化,为针刺减脂控制身体质量提供有利的依据。Shen等^[4]的研究结果表明,电针刺激高脂饮食肥胖小鼠“足三里”和“内庭”2个穴位,可提高小鼠白色脂肪组织中UCP1、COX4和Nrf1的表达,由此认为电针可以通过诱导UCP1表达促进白色脂肪褐色化,这可能是针灸影响身体质量减轻的机制之一。周焕娇^[27]发现,电针刺激肥胖大鼠双侧“足三里”、“丰隆”穴可有效激活褐色脂肪组织,提示针刺促使大鼠BAT中UCP-1 mRNA表达增加,研究结果同时表明,电针联合热量控制可显著降低内脏白色脂肪组织糖皮质激素的阳性表达,而升高棕色化基因UCP1的表达。李晓燕等^[28]的研究结果表明,电针刺激肥胖大鼠“足三里”、“三阴交”能促进棕色脂肪组织特异性基因UCP-1和 β -AR基因、PGC-1 α mRNA及蛋白表达,使棕色脂肪含量增多,胞质内线粒体增多,从而使机体能耗增多,达到减肥的目的。这提示针刺可能调控AMPK、UCP-1和PGC-1 α 的表达促使白色脂肪组织褐色化。

同时,针刺可以作用于棕色脂肪相关因子从而直接调节PPAR的表达水平,进而促进白色脂肪棕色化。金颖^[12]发现,肾俞穴、脾俞穴、肝俞穴穴位埋线可通过提高PPAR γ 、PGC-1 mRNA与蛋白表达,增加BAT内UCP-1含量,从而促进WAT棕色化,改善脂肪细胞大小排列异常,提高脂肪组织能量代谢,起到防治OVX(去卵巢)大鼠肥胖的作用。李媛媛等^[29]发现,针刺代谢综合征大鼠“带脉”穴能上调大鼠脂肪组织PPAR γ 基因与蛋白的相对表达,促进棕色脂肪细胞中UCP-1的表达,这与白色脂肪组织棕色化有关。然而,有研究发现,针刺也能下调PPAR,减少脂肪分化,脂滴减少,从而达到减肥的目的^[30-31]。综上可知,针刺能起到减肥效果,其机制可能是直接通过AMPK、UCP-1和PGC-1 α 介导的信号通路激活PPAR γ ,进而

促进白色脂肪棕色化,有助于寻找治疗肥胖的新靶点^[32]。

4 总结与展望

针刺调控白色脂肪棕色化的途径复杂,具体的分子机制仍未研究清楚,但利用针刺调控PPAR进一步影响核心因子则可能寻找到更多针刺促进白色脂肪棕色化的通路。由现有的研究结果可以发现:针刺可通过促进白色脂肪棕色化相关细胞因子的表达,如AMPK、PGC-1 α 、UCP-1等,使PPAR的表达增加,从而使白色脂肪产生棕色脂肪细胞表型。针刺使Sirt1的表达增加,使PPAR去乙酰化,从而诱导白色脂肪棕色化;值得注意的是,Sirt1也可联合AMPK提高PGC-1 α 的活性,增加PPAR的表达,使白色脂肪棕色化。PPAR的表达可促使UCP-1的表达,从而促进褐色化;而增加的UCP-1亦可反过来作用于PPAR促进棕色化的过程。但目前缺乏客观证据和临床试验的验证,未来研究可基于肥胖大鼠模型与PPAR调控PGC-1 α 、UCP-1通路来进一步阐明以上观点的真实性,这为针灸通过白色脂肪棕色化途径治疗肥胖病提供新的理论依据。

参考文献:

- [1] VERMA S, HUSSAIN M E. Obesity and diabetes: An update [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(1):73-79.
- [2] DANESCHVAR H L, ARONSON M D, SMETANA G W. FDA-approved anti-obesity drugs in the United States[J]. *Am J Med*, 2016, 129(8):871-879.
- [3] LIHUA W, JIA L I, WEI H, et al. Effect of electroacupuncture on the expression of PGC-1 α and UCP-1 in the brown adipose tissue of obese rats[J]. *World J Acupunct-Mox*, 2018, 28(2): 97-102.
- [4] SHEN W X, WANG Y, LU S F, et al. Acupuncture promotes white adipose tissue browning by inducing UCP1 expression on dio mice[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14 (17):501.
- [5] DU H, ZHOU C, WU H, et al. Effects of electroacupuncture on PGC-1 α expression in brown adipose tissue[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013(2):625104-625107.
- [6] GXAO J, TANG C L, LIU R J, et al. Effect of different intensities of electroacupuncture stimulation on expression of SOCS-3 and PPAR-gamma mRNA in adipose tissues of obesity rats[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2013, 38(1):31-34.
- [7] WANG L H, HUANG W, WEI D, et al. Mechanisms of acupuncture therapy for simple obesity: An evidence-based review of clinical and animal studies on simple Obesity[J].

- Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019:5796381.
- [8] FAYYAD A M, KHAN A A, ABDALLAH S H, et al. Rosiglitazone enhances browning adipocytes in association with MAPK and PI3-K pathways during the differentiation of telomerase-transformed mesenchymal stromal cells into adipocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7):1618.
- [9] WANG H, FANG H, WANG Q, et al. Impact of electroacupuncture on liver lipid metabolism and hepatic Sirt1 and PPAR γ [J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2019, 44(7):492-496.
- [10] 高炎. 电针与限食对胰岛素抵抗肥胖大鼠脂代谢和肝脏 SIRT1/PPAR- α 表达的影响研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2018.
- [11] CAO Q, ZHANG J, YU Q, et al. Carotid baroreceptor stimulation in obese rats affects white and brown adipose tissues differently in metabolic protection[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(7):1212-1224.
- [12] 金颖. 基于脂肪能量代谢探讨背俞穴埋线对 OVX 大鼠肥胖的作用机制[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2019.
- [13] COLSON C, BATROW P L, GAUTIER N, et al. The rosmarinus bioactive compound carnosic acid is a novel PPAR antagonist that inhibits the browning of wWhite adipocytes [J]. *Cells*, 2020, 9(11):2433.
- [14] MILTON-LASKIBAR I, GOMEZ-ZORITA S, ARIAS N, et al. Effects of resveratrol and its derivative pterostilbene on brown adipose tissue thermogenic activation and on white adipose tissue browning process[J]. *J Physiol Biochem*, 2020, 76(2):269-278.
- [15] QIANG L, WANG L, KON N, et al. Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of Ppar γ [J]. *Cell*, 2012, 150(3):620-632.
- [16] ZHANG J, WU H, MA S, et al. TSH promotes adiposity by inhibiting the browning of white fat[J]. *Adipocyte*, 2020, 9(1):264-278.
- [17] LAU W K, NORUDDIN N, ARIFFIN A H, et al. Novel discovery of Averrhoa bilimbi ethanolic leaf extract in the stimulation of brown fat differentiation program in combating diet-induced obesity[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1):243.
- [18] ZHOU X, CHEN S, YE X. The anti-obesity properties of the proanthocyanidin extract from the leaves of Chinese bayberry (*Myrica rubra* Sieb. et Zucc.) [J]. *Food Funct*, 2017, 8(9):3259-3270.
- [19] ZU Y X, LU H Y, LIU W W, et al. Jiang Gui Fang activated interscapular brown adipose tissue and induced epididymal white adipose tissue browning through the PPAR γ /SIRT1-PGC1 α pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248:112271.
- [20] HOU L, XIE M, CAO L, et al. Browning of pig white preadipocytes by co-overexpressing pig PGC-1 α and mice UCP1. [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(2):556-568.
- [21] ZHANG X, LI X, FANG H, et al. Flavonoids as inducers of white adipose tissue browning and thermogenesis: signaling pathways and molecular triggers[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2019, 16:47.
- [22] FEDORENKO A, LISHKO P V, KIRICHOK Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria[J]. *Cell*, 2012, 151(2):400-413.
- [23] 景欣悦, 洪浩, 朱冰梅. 针灸促进白色脂肪棕色化的相关研究与思考[J]. *针刺研究*, 2020, 45(3):251-254.
- [24] LASAR D, ROSENWALD M, KIEHLMANN E, et al. Peroxisome proliferator activated receptor gamma controls mature brown adipocyte inducibility through glycerol kinase [J]. *Cell Rep*, 2018, 22(3):760-773.
- [25] VAS V, HÁHNER T, KUDLIK G, et al. Analysis of tks4 knockout mice suggests a role for tks4 in adipose tissue homeostasis in the context of beigeing[J]. *Cells*, 2019, 8(8):831.
- [26] 高扬, 于亮, 付悦, 等. 针刺对大鼠白色脂肪棕色化及 Irisin 调控的研究 [C]. 大连:2019 中国生理学会运动生理学专业委员会会议暨“运动与慢性病防控”学术研讨会, 2019.
- [27] 周焕娇. 电针与热量控制对胰岛素抵抗肥胖大鼠 HPA 轴功能的影响及机制研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2017.
- [28] 李晓燕, 刘志丹, 梁薇. 针刺对肥胖模型大鼠脂肪组织影响的研究概况[J]. *湖南中医杂志*, 2017, 33(4):187-189.
- [29] 李媛媛, 胡慧, 梁翠梅, 等. 针刺“带脉”穴对代谢综合征大鼠体质量、血糖和脂代谢的影响[J]. *针刺研究*, 2014, 39(3):202-206.
- [30] JING X Y, OU C, LU S F, et al. Acupuncture intervention reduced weight gain induced by hypoglycemic agents through food intake-related targets in central nervous system[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2015, 40(6):510-513.
- [31] 邵婕, 唐成林, 刘仁建, 等. 不同强度电针对肥胖大鼠细胞因子信号转导抑制蛋白-3 及过氧化物酶体增殖物激活受体- γ mRNA 表达的影响[J]. *针刺研究*, 2013, 38(1):31-34.
- [32] 周焕娇, 王华, 舒晴, 等. “标本配穴”电针和限食干预对肥胖大鼠褐色脂肪组织 SIRT1 和 UCP1 的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(22):3410-3416.