

甲状腺素对白色脂肪棕色化影响的研究进展

高淑珍¹ 王 叶²

1. 青海大学 青海西宁 810000

2. 青海省人民医院内分泌科 青海西宁 810000

摘要: 脂肪组织在能量平衡和调节代谢中发挥着关键作用。肥胖的日益流行表明,目前基于饮食、运动和药理学知识的策略不足以应对这一流行病。当前的研究重点是开发新的策略来增加机体能源消耗。随着研究的不断深入,棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)通过以热的形式来释放能量,进一步消散脂肪的这一功能的发现,为肥胖的治疗提供了新的思路,也引起了广泛研究。大量证据表明,甲状腺激素(TH)能够上调脂肪细胞线粒体内膜上的解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)表达,从而诱导白色脂肪棕色化。甲状腺素对棕色脂肪细胞产热和消耗能量有着巨大贡献,有利于维持机体能量代谢的稳态,从而改善肥胖和代谢综合征。然而引起白色脂肪棕色化过程的具体机制还有待深入研究,以待为治疗肥胖等代谢类疾病提供理论依据。本文就甲状腺素对白色脂肪棕色化的影响进行综述。

关键词: 甲状腺素; 白色脂肪棕色化; 肥胖; 棕色脂肪

引言

肥胖症的流行是全世界公认的一个主要健康问题。体重过度增加会导致多种疾病的风险增加,主要与2型糖尿病(T2DM)、心血管疾病(CVD)、非酒精性脂肪肝(NAFD)、多囊卵巢综合征(PCOS)、癌症等疾病的发病增加相关^[1]。近年来肥胖的防治成为当前国内外研究的热点领域,持续增长的文献表明,通过激活、募集或BAT移植来提高BAT的生热能力可能是预防肥胖和与肥胖相关的代谢疾病有效方法^[2]。BAT和米色脂肪组织中的生热作用主要是由UCP1促进的,UCP1是一种线粒体内膜蛋白,可将底物氧化与ATP合成解偶联,从而以热量的形式耗散多余的能量^[3]。甲状腺激素作用于棕色和/或白色脂肪组织,通过诱导解偶联蛋白1(UCP1)产生热量来诱导解偶联呼吸。大量研究表明,三碘甲状腺原氨酸(T3)通过诱导白色脂肪库中棕色脂肪细胞的募集与激活,促进白色脂肪棕色化的过程^[4]。本文综述甲状腺素对白色脂肪棕色化的影响及其相关机制,望能够为肥胖及相关代谢类疾病的治疗提供新的方法和途径。

一、甲状腺素对白色脂肪棕色的作用

(一) 甲状腺素与交感神经系统协同作用来调节BAT活性

机体暴露于寒冷环境后,会产生去甲肾上腺素能信

号,该信号从外周移动至下丘脑,通过到达BAT的正交感神经并释放大甲肾上腺素等儿茶酚胺。去甲肾上腺素作用于棕色脂肪细胞细胞膜上的 β -肾上腺素能受体。 β_3 受体(β_3 -AR)在脂肪细胞表面表达,调节与线粒体生物合成、棕色脂肪细胞分化和脂质储存相关的基因的转录和激活^[5]。NE激活 β -肾上腺素受体会增加细胞内cAMP的水平。蛋白激酶A(PKA)的cAMP依赖性激活会磷酸化转录因子,该途径与生热基因的转录有关,这种蛋白质诱导过氧化物酶体增殖,从而激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂1- α (PGC1 α)受体,该受体是UCP1和其他产热基因转录级联的主要调节因子^[6]。 β -AR受到NE刺激以响应SNS。cAMP反应元件结合蛋白(CREB)和激活转录因子2(ATF2),从而快速激活UCP1表达。PKA磷酸化激素敏感脂肪酶(HSL)和周脂蛋白1(PLIN1)蛋白,以实现细胞内甘油三酯脂肪快速分解FFA,从而为线粒体作内膜上的UCP1进行氧化磷酸化解偶联提供代谢底物^[7]。UCP1表达和FFA供应的同时诱导能够在冷暴露时产生急性热量。UCP1将ATP生成与呼吸作用解耦,导致线粒体活性增加并产生热量^[8]。交感神经刺激的另一个作用是增加DIO 2的表达,实现T4向T3的快速转化,上调局部甲状腺激素的可用性,这一过程通过BAT的交感神经刺激而得到增强。因此,寒冷暴露会加速BAT中DIO 2的活性并增加BAT中T3的含

量,使局部T3受体几乎处于饱和状态。T4到T3的局部激活是BAT最佳生热功能所必需的,DIO2的缺失可导致米色脂肪功能异常,小鼠无法耐受寒冷,因为DIO2大量表达于前脂肪细胞及米色脂肪细胞中。这也在DIO2失活后得到证实^[9]。BAT产热所需的UCP1的表达受到NE和T3的协同调节,T3单独诱导是两倍,而组合诱导则是20倍。另一方面,TH通过TH受体 α 激活增强脂肪细胞中的肾上腺素能信号传导,并通过TH受体 β 介导的信号传导直接增加生热相关基因的表达^[10]。该途径基本上需要TR的 α 和 β 亚型的相互作用^[11]。

(二) 甲状腺素独立作用促进白色脂肪棕色化或者激活BAT

T3也被证明可以诱导小鼠WAT褐变,与交感神经系统无关,直接调节UCP1表达,T3调节的UCP1 mRNA表达由TR β 介导,而TR α 1维持棕色脂肪细胞肾上腺素能反应性。而且脂肪细胞本身也能通过DIO2催化T4向T3的转化。可以通过棕色脂肪细胞中表达的TR直接刺激BAT^[12]。最近的研究表明,甲状腺激素还可以通过中枢机制诱导兼性生热,因为中枢性甲状腺功能亢进能够以依赖于AMP激活蛋白激酶(AMPK)的方式直接激活BAT并诱导小鼠白色脂肪棕色^[13]。甲状腺功能亢进还会导致下丘脑TH水平升高,在4℃和23℃下,下丘脑腹内侧核中TH的增加会上调BAT中UCP1的表达,从而导致体重减轻。表明TH可以诱导产热、全身代谢和能量消耗的介导,白色脂肪棕色和生热激活^[14]。

TH除了直接或通过交感神经系统调节成熟棕色脂肪细胞的产热能力外,还可以增强肩胛间BAT(iBAT)(一种经典的棕色脂肪库)的增生性生长。其潜在机制是TH对iBAT库中脂肪祖细胞(APC)的脂肪形成轨迹和有丝分裂增殖的影响,长期治疗T3,可以通过促进APC增殖、组织扩张来增加小鼠iBAT库中生热能力的募集。从机制上讲,甲状腺激素受体 α (TR α)是介导T3对iBAT库中APC增殖的主要TR亚型。进一步分析表明,T3通过iBAT APC中的c-Myc(Myc)促进细胞状态转变和细胞周期进展。T3作为iBAT中APC的调节剂,从而促进脂肪祖细胞(APC)群体以及APC从干细胞形态向脂肪形成的转变,为TH诱导的生热能力的招募提供了见解^[15]。研究人员通过检查自噬、线粒体周转、脂肪酸代谢和线粒体呼吸来研究T3是否在BAT激活中具有细胞自主作用。结果表明,T3增加线粒体自噬和生物合成,以维持线粒体质量控制(MQC)。TH可以通过增加线粒体的

生物生成和UCP1的表达来刺激白色脂肪组织棕色化以及产热。TH也能诱导腹股沟中的TR β 来介导白色脂肪组织棕色化,而TR β 可能是导致UCP1在BAT中表达的原因。T3可以在BAT细胞和原代棕色脂肪细胞中直接诱导UCP1表达和线粒体活性^[16]。

二、甲状腺素对于治疗肥胖方面的应用

鉴于目前肥胖症的流行,TH刺激WAT的棕色化表明TH或其类似物可能是增加能量消耗和减少体重增加的有前途的治疗药物。T3已被证明可以促进核呼吸因子(NRF)1和NRF2等中间因子的表达和核转位,促进线粒体DNA(mtDNA)的维持和转录。T3介导转录共激活剂过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活剂-1 α (PGC-1 α)的表达,它通过促进核和mtDNA编码基因并缓冲氧化应激,对于线粒体稳态至关重要。此外,普遍表达的线粒体基质T3受体在T3存在的情况下刺激线粒体转录和蛋白质合成^[17]。除了改善UCP1表达外,T3治疗还改善了人皮下前脂肪细胞的脂质分布、氧化应激和DNA损伤。T3的全身给药会影响腹股沟白色脂肪组织(iWAT)和全身代谢。在利用缺乏脂肪细胞TH受体(TR) α 或TR β 的小鼠模型中,发现TR β 介导T3对iWAT中涉及多种代谢途径的基因表达的作用,包括葡萄糖的摄取和利用、新脂肪酸合成,以及UCP1依赖性和非依赖性产热作用。iWAT中的葡萄糖响应性脂肪生成转录因子受T3调节,从而关键参与T3调节的葡萄糖和脂质代谢和能量耗散。脂肪细胞TR β 缺乏的小鼠容易受到饮食引起的肥胖和代谢失调的影响,这表明脂肪细胞中的TR β 可能是代谢疾病的潜在靶点。介导T3对iWAT中多种代谢途径的作用,包括葡萄糖的摄取和使用、从头脂肪酸合成以及UCP1依赖性和非依赖性产热作用^[18]。

有研究证明T3治疗肥胖大鼠对改善胰岛素敏感性以及对附睾和肠系膜AT炎症状态的负调节具有有益作用。在糖尿病大鼠模型中,T3治疗能够降低血清中的TNF- α (肿瘤坏死因子 α)以及附睾白色脂肪组织(eWAT)中的IL-6(白细胞介素6)和TNF- α 的表达。这些炎症因子的过度表达与胰岛素抵抗、脂肪堆积和免疫细胞浸润等病理过程密切相关。因此,T3通过降低这些炎症因子的表达,有助于减轻糖尿病大鼠的炎症反应。其次,T3能够促进脂肪细胞祖细胞的增殖,并诱导其分化形成棕色脂肪细胞。有助于增加棕色脂肪组织的数量,通过棕色脂肪细胞的特殊功能来改善代谢状态。此外,棕色脂

肪细胞在调节体温、能量平衡和胰岛素敏感性等方面也发挥着重要作用，因此T3的这一作用可能有助于间接改善糖尿病大鼠的代谢状况。最后，T3还能够促进细胞内线粒体的生成，并降低哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）的表达。线粒体是细胞内的能量工厂，其数量和功能状态对细胞的代谢活动具有重要影响。而mTOR是调节细胞生长和代谢的关键信号分子，其过度激活可能导致代谢紊乱和胰岛素抵抗。因此，T3通过促进线粒体生成和降低mTOR表达，有助于改善细胞的代谢功能并减轻氧化压力。T3还能促进自噬相关蛋白5（Atg5）依赖的线粒体自噬过程。线粒体自噬是一种选择性清除功能紊乱线粒体的机制，对于维持细胞稳态和防止氧化损伤具有重要意义。通过促进线粒体自噬，T3能够进一步清除受损的线粒体，减轻细胞的氧化压力^[19]，从而保护细胞免受损伤。

三、展望

脂肪组织作为一个功能活跃的代谢器官，在调节机体能量代谢中起着关键的作用，能够影响包括食物摄入、葡萄糖代谢、胰岛素敏感性、产热以及免疫反应等众多生理进程^[20]。越来越多的研究表明，棕色和米色脂肪在全身能量稳态中的生物学意义不只是增强能量消耗，它们在调节胰岛素敏感性、糖脂代谢以及脂肪组织稳态也具有重要意义^[21]。甲状腺素TH可以通过棕色脂肪细胞中表达的TR直接刺激BAT，也可以通过下丘脑神经元表达的TR间接刺激BAT。TH通过增加去甲肾上腺素（NE）的刺激作用以及增强环磷酸腺苷（cAMP）介导的UCP1基因表达的急剧上升来作用于棕色脂肪细胞生热作用。最近的研究表明，甲状腺激素还可以通过中枢机制诱导兼性生热，因为中枢性甲状腺功能亢进能够以依赖于AMP激活蛋白激酶（AMPK）的方式直接激活BAT并诱导小鼠褐变。在棕色脂肪组织中，T3通过激活线粒体UCP1诱导代谢低效来刺激生热作用。因此，激活棕色脂肪组织或者促进白色脂肪组织棕色化正在成为调控人类能量代谢的一种新策略，其有望成为肥胖及其相关代谢并发症的新兴治疗手段^[22]。现有证据表明甲状腺激素显著诱导白色脂肪棕色化。了解并调控这一过程可能对治疗肥胖及相关代谢类疾病具有重要意义。总之，甲状腺素与白色脂肪棕色化之间的关系是一个具有广阔前景的研究领域。通过不断深入的研究和探索，我们有望为治疗肥胖及相关代谢类疾病提供新的思路和方法。

参考文献

- [1]Schirinzi V, Poli C, Berteotti C, Leone A. Browning of Adipocytes: A Potential Therapeutic Approach to Obesity. *Nutrients*. 2023; 15(9):2229.
- [2]Jakab J, Miškić B, Mikšić Š, Juranić B, Ćosić V, Schwarz D, Včev A. Adipogenesis as a Potential Anti-Obesity Target: A Review of Pharmacological Treatment and Natural Products. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Jan 8;14:67–83.
- [3](UCP1)Ikeda K, Yamada T. UCP1 Dependent and Independent Thermogenesis in Brown and Beige Adipocytes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jul 28;11:498.
- [4]Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther*. 2017 May;173:135–145.
- [5]Alev Eroğlu Altınova, Beige Adipocyte as the Flame of White Adipose Tissue: Regulation of Browning and Impact of Obesity, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 107, Issue 5, May 2022, Pages e1778 – e1788.
- [6]Ikeda K, Yamada T. UCP1 Dependent and Independent Thermogenesis in Brown and Beige Adipocytes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jul 28;11:498.
- [7]Schirinzi V, Poli C, Berteotti C, Leone A. Browning of Adipocytes: A Potential Therapeutic Approach to Obesity. *Nutrients*. 2023; 15(9):2229.
- [8]Takeda Y, Harada Y, Yoshikawa T, Dai P. Mitochondrial Energy Metabolism in the Regulation of Thermogenic Brown Fats and Human Metabolic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(2):1352.
- [9]Yamauchi I, Sakane Y, Yamashita T, et al. Thyroid hormone economy in mice overexpressing iodothyronine deiodinases[J]. *The FASEB Journal*, 2022, 36(2): e22141.
- [10]Negroiu CE, Tudorașcu I, Bezna CM, Godeanu S, Diaconu M, Danoiu R, Danoiu S. Beyond the Cold: Activating Brown Adipose Tissue as an Approach to Combat Obesity. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(7):1973.
- [11]Cioffi F, Giacco A, Goglia F, Silvestri E. Bioenergetic Aspects of Mitochondrial Actions of Thyroid Hormones. *Cells*. 2022; 11(6):997.
- [12]Harb E, Kheder O, Poopalasingam G, et al. Brown

adipose tissue and regulation of human body weight[J]. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2023, 39(1): e3594.

[13]Petito G, Cioffi F, Magnacca N, et al. Adipose tissue remodeling in obesity: an overview of the actions of thyroid hormones and their derivatives[J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(4): 572.

[14]Van Thi-Tuong Nguyen, Van Vu V, Van Pham P. Brown adipocyte and browning thermogenesis: metabolic crosstalk beyond mitochondrial limits and physiological impacts[J]. *Adipocyte*, 2023, 12(1): 2237164.

[15]Liu S, Shen S, Yan Y, et al. Triiodothyronine (T3) promotes brown fat hyperplasia via thyroid hormone receptor α mediated adipocyte progenitor cell proliferation[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1):3394.

[16] Zekri Y, Guyot R, Suñer I G, et al. Brown adipocytes local response to thyroid hormone is required for adaptive thermogenesis in adult male mice[J]. *Elife*, 2022, 11: e81996.

[17]Tawfik I, Gottschalk B, Jarc A, et al. T3-induced enhancement of mitochondrial Ca^{2+} uptake as a boost for mitochondrial metabolism[J]. *Free Radical Biology and*

Medicine, 2022, 181: 197–208.

[18]Ma Y, Shen S, Yan Y, et al. Adipocyte Thyroid Hormone β Receptor - Mediated Hormone Action Fine-tunes Intracellular Glucose and Lipid Metabolism and Systemic Homeostasis[J]. *Diabetes*, 2023, 72(5): 562–574.

[19]Yau W W, Singh B K, Lesmana R, et al. Thyroid hormone (T3) stimulates brown adipose tissue activation via mitochondrial biogenesis and MTOR-mediated mitophagy[J]. *Autophagy*, 2019, 15(1): 131–150.

[20]Ruiz-Ojeda FJ, Méndez-Gutiérrez A, Aguilera CM, Plaza-Díaz J. Extracellular Matrix Remodeling of Adipose Tissue in Obesity and Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 2;20(19):4888.

[21]Machado SA, Pasquarelli-do-Nascimento G, da Silva DS, Farias GR, de Oliveira Santos I, Baptista LB, Magalhães KG. Browning of the white adipose tissue regulation: new insights into nutritional and metabolic relevance in health and diseases. *Nutr Metab (Lond)*. 2022 Sep 6;19(1):61.

[22]Schirinzi V, Poli C, Berteotti C, Leone A. Browning of Adipocytes: A Potential Therapeutic Approach to Obesity. *Nutrients*. 2023 May 8;15(9):2229.