

生物钟、棕色脂肪组织对动脉粥样硬化的影响

吴昌华¹, 袁子豪¹, 张金², 韩东倩¹, 刘欢³, 周俏贤³, 骆文凤¹, 杨春^{4*} (广东医科大学
1. 第二临床医学院; 2. 医学检验学院; 3. 基础医学院; 4. 解剖学教研室, 广东东莞 523808)

提 要: 生物钟的一些核心蛋白因子参与棕色脂肪组织(BAT)功能, BAT中肾上腺素能信号则影响生物钟节律性。昼夜节律紊乱促进炎症、高脂血症和动脉粥样硬化(AS)形成, 而BAT含量或活性增加抑制AS。该文综述了生物钟、BAT对AS的影响。

关键词: 生物钟; 棕色脂肪组织; 动脉粥样硬化

中图分类号: R 543

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)05-0518-04

Effects of biological clock and brown adipose tissue on atherosclerosis

WU Chang-hua¹, YUAN Zi-hao¹, ZHANG Jin², HAN Dong-qian¹, LIU Huan³, ZHOU Qiao-xian³, LUO Wen-feng¹, YANG Chun^{4*} (1. Second Clinical College; 2. Medical Laboratory School; 3. Basic Medicine School; 4. Department of Anatomy; Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Some core protein factors of the biological clock are involved in brown adipose tissue (BAT) function, while adrenergic signals in BAT affect the rhythm of body clock. Circadian disorder promotes inflammation, hyperlipidemia, and atherosclerosis, whereas incremental BAT content or activity inhibits atherosclerosis. This article reviews the effects of biological clock and BAT on atherosclerosis.

Key words: biological clock; brown adipose tissue; atherosclerosis

动脉粥样硬化(AS)在心血管疾病方面已困扰临床工作者多年, 尽管最近在治疗方面取得了很大的进展, 但效果并不理想。近年来, 随着全球对生物钟和棕色脂肪组织(BAT)功能与代谢调节的研究进展的突破, 同时研究发现, 生物钟和BAT都对AS的发生发展有着很大的影响。它们之间的相互作用与影响可以干扰AS的发生与形成, 这似乎可以成为一个新的治疗思路与途径。我们就此通过研究生物钟和BAT对AS的影响, 减少AS的发生或影响AS的发展进程, 从而更有效地预防和治疗心血管疾病。

1 概述

生物钟对日常代谢功能的调节, 包括激素的释放, 睡眠唤醒周期, 进食/禁食节律和瘦素分泌等的节律^[1]。生物钟的作用机制是通过视网膜接受外围环境光刺激, 将昼夜节律性的光信号传输到位于下丘脑的中央生物钟视交叉上核(SCN)的和外周器官中的多个周围生物钟^[2]。在SCN中激发中央蛋白的分子震荡环路, 其主要由CLOCK/BMAL1等正向调节因子和CRY/PER/REV-ERB α 等负反馈因子组成, SCN会通过神经调节和激素分泌的方式同步其他组织器官的生物钟系统^[3-4]。

棕色脂肪组织是一种内分泌器官, 拥有将化学能转化为热能的能力。通过解偶联蛋白1(UCP-1)介导的产热过程消耗化学能。UCP-1基因表达由低温, 交感神经系统和 β -肾上腺素能受体(β ARs)高度诱导^[5]。BAT的昼夜信号整合了来自SCN和腹内侧下丘脑的输入, 形成了BAT葡萄糖摄取和能量消耗的生物节律^[6]。

AS是大多数心血管疾病的病变基础, 可引起几种临床上重要的心血管疾病。当AS斑块发展的不稳

基金项目: 广东省自然科学基金面上项目(No.2020A1515010011), 广东省中医药局面上项目(No.20202101), 广东省医学科学基金(No.A2020096), 广东省大学生科技创新培育专项资金(“攀登计划”专项资金)(No.pdjh2019b0216), 广东医科大学大学生创新创业训练项目(No.GDMU2018063)

收稿日期: 2020-01-18; **修订日期:** 2020-04-16

作者简介: 吴昌华(2000-), 男, 在读本科

通信作者: 杨春, 副教授, 硕士研究生导师, E-mail: yangchunangel@163.com

定时,就容易破裂,从而导致中风、心肌梗死和猝死^[7]。同时,AS也是一种以动脉壁脂质和白细胞积聚为特征的炎症性状态。当AS中的内皮功能障碍超过血管扩张能力时,会导致正常内皮的抗血栓形成、纤维蛋白溶解、抗炎和抗氧化等功能紊乱。

2 生物钟与BAT

生物钟、体温调节和BAT活动之间存在着错综复杂的相互作用,生物钟对新陈代谢有节律性调控作用,这使得营养利用和能量稳态与昼夜节律相适应^[3]。许多研究表明生物钟参与BAT功能的发挥。一方面,视网膜的光输入信号是连接中心时钟和BAT功能的潜在组件,它可以传递到中心时钟SCN的视网膜下丘脑束可以通过其神经元投射刺激BAT的产热活性^[3]。鉴于光是SCN的主要同步线索,因此光的季节变化或过度暴露于人工照明对BAT活动产生严重影响并不奇怪^[6]。另一方面,目前的研究结果表明,昼夜节律和冷调节网络汇集在BAT的核受体逆转ERB α (REV-ERB α)上,以建立和维持产热节律性,同时使生物体更好地适应外部温度的变化,而且REV-ERB α 被证明可直接抑制UCP-1的表达和产热能力^[8]。有趣的是,UCP-1基因表达由冷温交感神经系统和 β -肾上腺素能受体(β ARs)高度诱导, β AR信号传导对于维持基础UCP-1表达并将BAT昼夜节律性与中心时钟耦合是必要的。 β -肾上腺素能受体控制棕色脂肪UCP-1基调和冷反应而不影响BAT的昼夜节律性。这一发现还暗示 β AR介导的信号传导优于同样调节产热的生物钟组分REV-ERB α ^[5]。

一些主要的时钟基因会对BAT的分化发育产生促进或抑制效果,其中BMAL1、PER和REV-ERB α 可直接与BAT形成级联相互作用以调节BAT形成^[3]。BMAL1通过调控细胞分化信号通路关键组分转化生长因子 β (TGF β)和骨形态发生蛋白(BMP)的直接转录来抑制棕色脂肪生成;BMAL1激活TGF β 或抑制BMP途径来达到抑制棕色脂肪生成。REV-ERB α 的分化增强促进棕色脂肪组织发育和形成^[9]。这为以后研究REV-ERB α 激动剂增加能量消耗,降低脂肪、血浆TG和胆固醇的含量,从而改善血脂异常,为减少肥胖的发生提供了可能^[10]。

已有报道称,时钟基因是由交感神经系统通过刺激棕色脂肪细胞分泌的肾上腺素能信号来调控的。 β -肾上腺素能信号传导是诱导BMAL1响应冷暴露所必需的。例如在体内和体外培养的棕色脂肪细胞中,通过冷暴露和 β -肾上腺素能激活诱导BMAL1

的表达,提示BMAL1的表达可能是肾上腺素能信号的直接靶点^[11]。而BMAL1是核心分子时钟机制的必需正调节因子,缺乏BMAL1的小鼠严重破坏了生物钟的功能^[3,12]。也就是说,机体可以通过棕色脂肪肾上腺素能信号进而影响整个生物钟的节律性。在BAT产热功能方面,BMAL1会促进其产热,REV-ERB α 则会抑制其产热。而在BAT的分化形成方面,两者功能是相反的,REV-ERB α 会促进BAT的分化发育而BMAL1则起到抑制作用。

3 生物钟与AS

有文献表明,心肌梗死和中风的发病与时间有关,并在清晨达到高峰,从而提示了生物钟可能对调节斑块稳定性的过程产生影响^[4]。

昼夜节律紊乱会导致血管损伤,加重AS。BMAL1基因是生物钟的核心基因。在小鼠中,BMAL1基因的缺失会破坏生物钟相关的振荡基因表达和行为节律性的一致性^[13]。研究表明,用的BMAL1在血脂和AS的调节中起重要作用^[14]。实验中,BMAL1-/-APOE-/-和L-BMAL1-/-APOE-/-小鼠的高脂血症和AS明显高于APOE-/-小鼠^[14]。腺病毒介导L-BMAL1-/-APOE-/-和APOE-/-小鼠肝脏BMAL1的过度表达可降低高脂血症和AS的发生^[14]。BMAL1的缺乏也会导致肠道胆固醇吸收增多增加高脂血症的发生^[15],进而促进AS的形成。BMAL1的表达下调也与组蛋白去乙酰化酶(SIRTUIN1, SIRT1)功能缺失有关,SIRT1对BMAL1可能有正反馈调节作用^[16]。同时SIRT1的活性也有昼夜变化,它在AS中起着重要的保护作用^[17]。通过光照异常促进斑块形成,引起SIRT1水平的紊乱以及昼夜振荡紊乱,甚至加剧脂质代谢基因和时钟基因紊乱^[18]。因此,SIRT1的表达障碍可能促进AS的形成。又或者是SIRT1功能异常导致了BMAL1的表达障碍或缺乏,从而促进小鼠AS的形成。

同时,AS也是一种慢性炎症状态,内皮功能的障碍和粘附分子的增加可引起AS斑块的形成。研究表明,核心时钟蛋白BMAL1和CLOCK可影响AS病变的炎症过程^[4]。CLOCK-/-APOE-/-小鼠的巨噬细胞摄取更多的修饰脂蛋白并抑制胆固醇外流,从而促进AS形成。BMAL1的表达异常会抑制胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的分泌^[19]。而GLP-1具有抗氧化和抗AS作用,可促进炎症细胞中的GLP-1受体大量表达从而影响AS过程。昼夜节律不仅影响全身AS介质,还调控血管内皮细胞,进而对AS产生影响。研

究发现,人AS斑块中BMAL1的缺失与内皮-间充质转变生成和斑块易损性呈正相关^[20]。

研究表明,AS小鼠的脂质代谢相关基因表达的改变,会导致昼夜节律基因表达紊乱^[18]。循环脂质包括胆固醇、甘油三酯和含载脂蛋白B的低密度脂蛋白,都显示了脂肪喂养动物的昼夜节律波动^[21]。Pan等^[15]发现在低密度脂蛋白受体缺乏背景下产生的高脂喂养的时钟突变小鼠胆固醇代谢受损和AS增强。也有研究表明,氧化型高密度脂蛋白的减少与冠状动脉钙化降低有关,说明氧化型高密度脂蛋白是预防AS的潜在靶点^[22]。这为治疗AS提供了一个很好的方向。总而言之,昼夜节律紊乱会促进炎症、高脂血症和AS的形成。

4 AS与BAT

已有实验比较了活跃棕色脂肪组织(ABAT)患者与对照组的各种临床因素,证明了ABAT可降低动脉炎症反应,对AS的发生具有一定的保护作用^[23]。严重的棕色脂肪组织萎缩会加速AS的过程,其特征是显著增加脂质蓄积、AS的覆盖范围、病变的大小和复杂性、巨噬细胞浸润以及促炎标志物的表达。特异性激活BAT β_3 -AR(肾上腺素能受体)激动剂CL316, 243可同时抑制高脂血症和AS的发展^[24]。这是通过增加BAT对TRL(富含甘油三酯的脂蛋白)中TG-derived FA(活性脂肪酸)的摄取,形成胆固醇含量高的脂蛋白残体,随后加速肝细胞清除富含胆固醇的残留物,最终降低胆固醇水平防止AS^[24]。

棕色脂肪组织(BAT)能分泌众多细胞因子参与调节AS。成纤维细胞生长因子21(FGF-21)是棕色脂肪细胞分化的关键调节因子,主要是通过增强UCP 1的表达来实现的。此外,在暴露于寒冷或运动后,FGF-21诱导局部过氧化物酶体增殖物激活受体 γ - α (PGC)-1- α 上调,从而促进脂肪组织和骨骼肌的热发生。FGF-21整合多条允许调节人体能量平衡、血糖水平和脂代谢的途径^[25]。由活化的内源性BAT产生和释放的血清FGF-21的增加可以抑制AS,同时升高iWAT(肩胛区间白色脂肪组织)释放的血清脂联素。用 β_3 -AR阻断剂治疗完全消除了BAT移植的AS保护作用,同时血清FGF-21和脂联素水平降低。BAT移植引起的BAT活化通过AR介导的FGF-21脂联素轴的激活,减弱APOE-/-小鼠中的AS发展^[26]。

PRDM16是控制脂肪前体细胞向BAT细胞分化的一个关键转录调控因子。PRDM16能通过与转录共激活物PGC-1 α 相互作用,促进BAT特异性基因的

表达,增强BAT的活性^[27]。转染PRDM16能诱导动脉周围棕色脂肪功能活化,抑制炎症因子的表达,从而具有抑制炎症功能的脂联素水平升高,抑制斑块形成。肥胖机体中炎症因子的上调会诱发BAT特异性基因UCP-1、PGC-1 α 、PRDM16的表达减少,降低BAT的活性^[28]。因此,肥胖会引起心血管疾病的发生,以脂肪组织(包括血管周围脂肪组织)的异常堆积为特征。肥胖时,WAT释放脂肪酸增加,BAT和胸廓PVAT(血管周围脂肪组织)脂质燃烧减少,导致高脂血症,AS的发生,同时,肥胖的WAT和腹部PVAT释放促炎因子,进一步促进AS^[29]。为了阻止AS的发展,通过激活BAT来增加脂肪酸燃烧和减少炎症的治疗方法可能是有效的^[29]。

5 小结与展望

本篇综述着重探讨了生物钟、BAT以及AS三者之间的关系,并试图通过寻找它们之间的联系去搭建起一条从理论到临床运用的可行路径。生物钟可以通过核心基因和时钟蛋白因子BMAL1及相关炎症的发生去影响AS的发展水平和BAT的分化形成以及功能的发挥。BAT产热耗能有助于降低体内脂肪含量,似乎可以达到预防AS和肥胖发生的目的。从三者的关系上看,BAT与AS的形成有着不可分割的关联,但是具体的机制是如何还尚未清楚。就目前而言,生物钟是BAT和AS之间关系的重要组分。严重的棕色脂肪组织萎缩会加速AS的过程,会促进促炎标志物的表达。有趣的是,昼夜节律的紊乱也可以影响炎症的发生过程,从而促进AS的形成。昼夜节律是否可以通过影响BAT的适应性改变进而影响AS的生成是一个值得探索的路径。

参考文献:

- [1] KUMAR J P, CHALLET E, KLSBEEK A. Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 418 (15): 74-88.
- [2] AGGARWAL A, COSTA M J, RIVERO-GUTIERREZ B, et al. The circadian clock regulates adipogenesis by a per3 crosstalk pathway to klf5[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(9): 2367-2375.
- [3] NAM D, YECHOOR V K, MA K. Molecular clock integration of brown adipose tissue formation and function[J]. *Adipocyte*, 2016, 5(2): 243-250.
- [4] WINTER C, SOEHNLEIN O. The potential of chronopharmacology for treatment of atherosclerosis[J]. *Curr Opin*

- Lipidol, 2018, 29(5): 368-374.
- [5] RAZZOLI M, EMMETT M J, LAZAR M A, et al. β -Adrenergic receptors control brown adipose UCP-1 tone and cold response without affecting its circadian rhythmicity[J]. *FASEB J*, 2018, 32(10): 5640-5646.
- [6] NINEL HANSEN S, PEICS J, GERHART-HINES Z. Keeping fat on time: Circadian control of adipose tissue[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360(1): 31-34.
- [7] PERROTTA P, EMIMI VESELI B, VAN DER VEKEN B, et al. Pharmacological strategies to inhibit intra-plaque angiogenesis in atherosclerosis[J]. *VAScul Pharmacol*, 2019, 112: 72-78.
- [8] GERHART-HINES Z, FENG D, EMMETT M J, et al. The nuclear receptor Rev-erb α controls circadian thermogenic plasticity[J]. *Nature*, 2013, 503(7476): 410-413.
- [9] FROY O, GARAULET M. The circadian clock in white and brown adipose tissue: mechanistic, endocrine and clinical aspects[J]. *Endocrine Reviews*, 2018, 39(3): 261-273.
- [10] SOLT L A, WANG Y, BANERJEE S, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists[J]. *Nature*, 2012, 485(7396): 62-68.
- [11] LI S, YU Q, WANG G X, et al. The biological clock is regulated by adrenergic signaling in brown fat but is dispensable for cold-induced thermogenesis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70109.
- [12] DPLLET L, ZIERATH J R. Interplay between diet, exercise and the molecular circadian clock in orchestrating metabolic adaptations of adipose tissue[J]. *J Physiol*, 2019, 597(6): 1439-1450.
- [13] YANG G, CHEN L, GRANT G R, et al. Timing of expression of the core clock gene BMAL1 influences its effects on aging and survival[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(324): 324ra16.
- [14] PAN X, BRADFIELD C A, HUSSAIN M M. Global and hepatocyte-specific ablation of Bmal1 induces hyperlipidaemia and enhances atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13011.
- [15] PAN X, JIANG X C, HUSSAIN M M. Impaired cholesterol metabolism and enhanced atherosclerosis in clock mutant mice[J]. *Circulation*, 2013, 128(16): 1758-1769.
- [16] ZHANG J, LIU J, ZHU K, et al. Effects of BMAL1-SIRT1-positive cycle on estrogen synthesis in human ovarian granulosa cells: an implicative role of BMAL1 in PCOS[J]. *Endocrine*, 2016, 53(2): 574-584.
- [17] NAKAHATA Y, KALUZOVA M, GRIMALDI B, et al. The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control[J]. *Cell*, 2008, 134(2): 329-340.
- [18] ZHU Z, HUA B, SHANG Z, et al. Altered clock and lipid metabolism-related genes in atherosclerotic mice kept with abnormal lighting condition[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 5438589.
- [19] MARTCHENKO A, OH R H, WHEELER S E, et al. Suppression of circadian secretion of glucagon-like peptide-1 by the saturated fatty acid, palmitate[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018, 222(4): e13007.
- [20] ZHU M, TANG H, TANG X, et al. BMAL1 suppresses ROS-induced endothelial-to-mesenchymal transition and atherosclerosis plaque progression via BMP signaling[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(10): 3150-3161.
- [21] ADAMOVICH Y, ROUSSO-NOORI L, ZWIGHAFT Z, et al. Circadian clocks and feeding time regulate the oscillations and levels of hepatic triglycerides[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(2): 319-330.
- [22] MIKI T, MIYOSHI T, KOTANI K, et al. Decrease in oxidized high-density lipoprotein is associated with slowed progression of coronary artery calcification: subanalysis of a prospective multicenter study[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 283: 1-6.
- [23] NAM H Y, JUN S. Association between active brown adipose tissue and coronary artery calcification in healthy men[J]. *Nuklearmedizin*, 2017, 56(5): 184-190.
- [24] HOEKE G, WANG Y, VAN-DAM A D, et al. Atorvastatin accelerates clearance of lipoprotein remnants generated by activated brown fat to further reduce hypercholesterolemia and atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 267: 116-126.
- [25] CUEVAS-RAMOS D, MEHTA R, AGUILAR-SALINAS C A. Fibroblast growth factor 21 and browning of white adipose tissue[J]. *Front Physiol*, 2019, 10(5): 37.
- [26] KIKAI M, YAMADA H, WAKANA N, et al. Adrenergic receptor-mediated activation of FGF-21-adiponectin axis exerts atheroprotective effects in brown adipose tissue-transplanted apoe(-/-) mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(4): 1097-1103.
- [27] KAJIMURA S. Promoting brown and beige adipocyte biogenesis through the PRDM16 pathway[J]. *Int J Obes Suppl*, 2015, 5(1): S11-114.
- [28] SHANKAR K, KUMAR D, GUPTA S, et al. Role of brown adipose tissue in modulating adipose tissue inflammation and insulin resistance in high-fat diet fed mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 854: 354-364.
- [29] VAN DAM A D, BOON M R, BERBEE JFP, et al. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 82-92.