

腺苷酸活化蛋白激酶影响针刺调控白色脂肪组织棕色化过程的研究进展

蓝雁龄¹, 蔡玮青², 杨 春^{3*} (广东医科大学 1. 药学院; 2. 护理学院; 3. 基础医学院人体解剖学教研室, 广东东莞 523808)

摘 要: 哺乳动物的脂肪组织主要分为白色脂肪组织(WAT)和棕色脂肪组织(BAT)。大量研究发现, 通过一定刺激后WAT能够转变成BAT, 即“白色脂肪棕色化”。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)可通过调节核心转录因子发挥影响白色脂肪棕色化作用。该文综述了针刺对AMPK影响及AMPK如何影响白色脂肪棕色化, 探讨针灸与AMPK在WAT棕色化过程中关系。

关键词: 针刺; 腺苷酸活化蛋白激酶; 白色脂肪; 棕色脂肪

中图分类号: R 329.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)06-0647-04

Effect of AMPK on acupuncture-modulated browning of white adipose tissue

LAN Yan-ling¹, CAI Wei-qing², YANG Chun^{3*} (1. School of Pharmacy; 2. School of Nursing; 3. Department of Anatomy; Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Mammalian adipose tissue is mainly divided into white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT). Numerous studies have found that WAT can convert into BAT via certain stimulation, e.g., WAT browning. AMP-activated protein kinase (AMPK) can influence WAT browning by regulating key transcription factors. This paper reviews the effect of acupuncture on AMPK and impact of AMPK on WAT browning, and investigates the relationship between acupuncture and AMPK during WAT browning.

Key words: acupuncture; AMP-activated protein kinase; white adipose tissue; brown adipose tissue

脂肪组织对调节人体能量平衡至关重要, 白色脂肪(WAT)和棕色脂肪(BAT)在代谢中发挥着截然相反的作用。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是一个重要的能量感受器, 在调节白色脂肪棕色化过程中发挥重要作用。靶向激活脂肪细胞的AMPK或许是治疗肥胖的一个新策略。针灸在调理肥胖、防治肥胖症的疗效中也发挥重要作用。本文对针刺、AMPK与白色脂肪细胞棕色化之间的关系进行综述, 旨在为针灸调控代谢减肥途径提供理论基础。

1 棕色脂肪

哺乳动物的脂肪组织主要分为WAT和BAT。WAT以三酰甘油的形式存储能量, 表达丰富的过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ), 过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 共激活1 α (PGC-1 α)。BAT具有氧化产热和能量平衡的作用表达充足的PPAR γ , PGC-1 α , PR结构域蛋白16(PRDM16)和解偶联蛋白-1(UCP-1)^[1]。BAT还含有大量线粒体, 线粒体膜上遍布着能够产热的质子漏, 其产热的功能是由表达在线粒体上的解偶联蛋白-1(UCP-1)所驱动^[2]。UCP-1是机体产热的标志性蛋白, 能够使线粒体的氧化呼吸链解偶联, 腺苷三磷酸(ATP)无法合成。UCP-1含量高低决定了BAT功能活性的强弱, 因此UCP-1被称为BAT的生物标志物, 也是WAT的重要标志物^[3]。WAT棕色化是防治肥胖和代谢疾病的策略之一^[4-5]。

2 针刺与AMPK

AMPK是一种活性调节复杂的丝/苏氨酸蛋白激酶。当体内能量缺乏时, AMPK被磷酸化并激活下游靶分子, 开启ATP分解的同时关闭ATP的合成, 被

基金项目: 广东省自然科学基金面上项目(No.2020A1515010011), 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, No.pdjh2020a0255), 广东医科大学大学生创新实验项目(No.2019ZZDS007, No.2019ZZDS003)

收稿日期: 2020-06-01; **修订日期:** 2020-08-26

作者简介: 蓝雁龄(1999-), 女, 在读本科生, E-mail: 2500423875@qq.com

通信作者: 杨 春, 副教授, 硕士生导师, E-mail: yangchunangel@163.com

称作“细胞能量调节器”。AMPK对机体有糖代谢、脂质代谢和蛋白质代谢方面的作用,可以通过不同的通路作用于脂肪组织,降低机体质量^[6-7]。针刺可以通过某些途径激活AMPK。李知行^[8]研究表明,针刺可影响脂联素介导的信号转导通路,主要通过激活AMPK,下调乙酰辅酶A羧化酶(ACC)蛋白进行表达。脂联素与其受体结合后可以激活下游AMPK,调节ACC,进而调节脂肪酸合成代谢,减少游离脂肪酸(FFA)的生成,缓解组织脂肪异位沉积。AMPK-ACC通路属于脂联素传导途径中脂联素的下游分子,与调节脂代谢有着密切联系。研究结果显示^[8],针刺对胰岛素抵抗模型大鼠肝脏AMPK-ACC蛋白表达均有不同程度的良性调节。这提示针刺可以通过脂联素介导的信号通路调控AMPK。唐雷^[9]研究结果可见,电针能够上调功能性消化不良大鼠胃窦、十二指肠内的AMPK的表达。董佳梓等^[10]研究发现,针刺足三里可以很好地改善脾虚大鼠肌细胞线粒体氧化应激反应,通过激活脾虚大鼠的骨骼肌AMPK,提高骨骼肌沉默信息调节因子1(Sirt1)的表达,直接或者间接启动PGC-1 α 的活性,以此来刺激线粒体的生物合成。针刺足三里还可以提高脾虚大鼠肌细胞线粒体自噬水平,通过AMPK/ULK1(Uncoordinated 51 like kinase-1, 失调51样激酶-1)信号通路,进而激活脾虚大鼠骨骼肌AMPK,使ULK1磷酸化水平增高,与AMPK形成稳定的ULK1/AMPK复合物,从而提高线粒体自噬水平。这提示针刺可通过AMPK/ULK1信号通路激活AMPK的表达^[11]。

3 AMPK与白色脂肪棕色化

AMPK激活能够使WAT中的乙酰辅酶A羧化酶失活,导致游离脂肪酸合成减少,并增加游离脂肪氧化。WAT棕色化过程涉及一系列转录级联事件^[12]:如含PR结构域的蛋白16(PRDM16)^[13],过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)^[14],过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子(PGC-1 α)^[15]等共同作用,最终诱导解偶联蛋白1(UCP-1)的转录^[16],产生棕色脂肪细胞表型。

直接或间接调节WAT棕色化的分子有很多,但关键的还是PGC-1 α 、PRDM16、UCP-1等因子,还有一些其他的影响因素,例如运动、白藜芦醇等也可以诱导白色脂肪棕色化。AMPK可以影响PGC-1 α 、PRDM16、UCP-1等因子。促甲状腺素激素(TSH)是一种垂体激素。张建梅^[17]研究证实小鼠的TSH受体敲除可通过AMPK/PRDM16/PGC-1 α 途径引起白

色脂肪棕色化。AMPK/PRDM16/PGC-1 α 是TSH调控UCP-1转录的机制。TSH通过结合到TSH受体,抑制AMPK磷酸化,从而抑制PRDM16及下游PGC-1 α 活性,UCP-1的表达,影响白色脂肪棕色化。这提示了AMPK可以通过调控PGC-1 α 因子,进而影响UCP-1而影响白色脂肪棕色化^[17]。Hou等^[18]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,可提高解偶联呼吸速率;功能性小鼠UCP-1通过AMPK-Sirt1途径提高猪PGC-1 α 活性。侯洛宁^[19]的研究结果显示,黄秋葵和二甲双胍可以激活脂肪组织中的AMPK活性从而增加棕色脂肪活性,并促进皮下脂肪棕色化。白藜芦醇可以激活高脂饮食小鼠中的AMPK α 1来增加棕色脂肪细胞形成,并增强其功能^[20]。Wang等^[21]的研究结果显示,白藜芦醇能显著提高棕色脂肪细胞UCP-1、PRDM16、PGC-1 α 的含量,能够显著增强AMPK α 1磷酸化。二氢杨梅素也可以通过AMPK-PGC1 α -Sirt1信号通路,促进肩胛下脂肪组织棕色化抵抗高脂饮食诱导的肥胖^[22]。这些实验结果均提示AMPK对于白色脂肪棕色化有一定的影响作用,AMPK可以通过PGC-1 α 、UCP-1等因子来诱导白色脂肪棕色化。

4 针刺与白色脂肪棕色化

针灸对脂肪组织棕色化的调节作用的长期临床及实验研究结果表明,针灸能诱导白色脂肪棕色化,促进白色脂肪棕色化是减肥疗效的主要机制之一^[23]。周焕娇^[24]的研究结果显示,电针可有效减慢肥胖大鼠身体质量增长速率、改善胰岛素抵抗、促进体脂动员,降低总胆固醇、甘油三酯、FFA等脂肪因子,促进白色脂肪棕色化,有利于治疗肥胖。周焕娇等^[25]的另一项研究结果也显示,电针足三里、丰隆等穴可有效激活褐色脂肪组织,促使肥胖大鼠BAT组织中UCP-1m RNA表达增加。电针联合热量控制可以降低内脏白色脂肪组织糖皮质激素受体的阳性表达,而升高棕色化基因UCP-1的表达,这些结果说明针刺可调节UCP-1有效促进白色脂肪棕色样变。Lu等^[26]研究结果表明,电针刺激能显著恢复肥胖小鼠的肥胖表型,促进脂肪组织可塑性,有利于白色脂肪棕色化。此外,电针还可以通过促进脂肪组织中UCP-1、PRDM16和PGC-1 α 等脂肪褐色相关蛋白的表达,诱导白色脂肪棕色化。王丽华等^[27]研究显示电针使PGC-1 α 、UCP-1蛋白表达显著升高,提示电针治疗肥胖的机制可能与PGC-1 α 、

UCP-1介导的信号通路有关。针刺能诱发骨骼肌中AMPK和PGC-1 α ,使其表达量增加,刺激鸢尾素(Irisin)表达,促进脂肪组织中UCP-1的表达^[28-30]。这提示针刺可以防治肥胖,并且针刺能使白色脂肪棕色化可能与调节UCP-1、PGC-1 α 有关,即针刺可以通过PGC-1 α 、UCP-1介导的信号通路诱导白色脂肪棕色化,PGC-1 α 、UCP-1可成为针灸治疗肥胖的重要靶点。

5 小结与展望

针刺调控白色脂肪棕色化的通路复杂,利用针刺调控AMPK来进一步影响核心因子可能寻找到更多针刺促进白色脂肪棕色化的通路。针刺可通过激活AMPK使PGC-1 α 因子上调,进而作用于UCP-1诱导白色脂肪棕色化。值得注意的是,针刺不仅可通过PGC-1 α 、UCP-1等的表达调节WAT棕色化,而且能够激活调节AMPK,有利于发挥AMPK通过PGC-1 α 、UCP-1调节WAT棕色化的作用,增强白色脂肪棕色化的效果,以达到防治肥胖的效果。当AMPK被激活时,它对ATP的分解及合成可以起到一定的调节作用,还有一个作用是它还可以对PGC-1 α 、UCP-1起到重要的促进作用,因此这样可以多方面增强白色脂肪棕色化的效果,进而有利于更好地研究针刺减肥的机理。可以对针刺调节AMPK影响白色脂肪棕色化的有关PGC-1 α 、UCP-1通路进行后续研究,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] UKROPEC J, ANUNCIADO R P, RAVUSSIN Y, et al. UCP1-independent thermogenesis in white adipose tissue of cold-acclimated Ucp1^{-/-} mice[J]. *Biol Chem*, 2006, 281: 31894-31908.
- [2] MEDINA-GOMEZ G. Mitochondria and endocrine function of adipose tissue[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26(6): 791-804.
- [3] NYMAN E, BARTESAGHI S, MELIN RYDFALK R, et al. Systems biology reveals uncoupling beyond UCP1 in human white fat-derived beige adipocytes[J]. *NPJ Syst Biol Appl*, 2017, 3: 29.
- [4] COHEN P, SPIEGELMAN B M. Cell biology of fat storage[J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27(16): 2523-2527.
- [5] LUO L, LIU M. Adipose tissue in control of metabolism[J]. *J Endocrinol*, 2016, 231(3): R77-99.
- [6] KAHN B B, ALQUIER T, CARLIN D G, et al. AMP-activated proteinase, Ancientenergygauge provides clue to modern understanding of metabolism[J]. *Cell Metab*, 2005, 1(1): 15-25.
- [7] 袁倩. 饲养方式对苏尼特羊AMPK途径脂肪代谢和肉品质的影响及机理研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2018: 13.
- [8] 李知行. 电针对胰岛素抵抗模型大鼠肝脏AMPK、ACC的干预机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016: 54.
- [9] 唐雷. 电针通过AMPK调节功能性消化不良大鼠Ghrelin的机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019: 98.
- [10] 董佳梓, 魏云涛, 许环宇, 等. 电针“足三里”对慢性疲劳综合征大鼠骨骼肌腺苷酸活化蛋白激酶/过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 共激活因子 α 信号通路基因表达的影响[J]. *针刺研究*, 2018(6): 335-340.
- [11] 董佳梓. 基于AMPK通路探讨针刺足三里调控脾虚大鼠肌细胞线粒体自噬机制的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018: 58-73.
- [12] SEALE P. Transcriptional regulatory circuits controlling brown fat development and activation[J]. *Diabetes*, 2015, 64(7): 2369-2375.
- [13] GROMAN-LUPA S, ADEWUMI J, PARK K U, et al. The transcription factor prdm16 marks a single retinal ganglion cell subtype in the mouse retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(12): 5421-5433.
- [14] DECKERS J, BOUGARNE N, MYLKA V, et al. Co-activation of GR and PPAR γ in murine skin prevents worsening of atopic march[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 138(6): 1360-1370.
- [15] DRURY E R, ZSENGELLER Z K, STILLMAN I E, et al. Renal PGCl α may be associated with recovery after delayed graft function[J]. *Nephron*, 2017, 138: 303-309.
- [16] CHECHI K, VOISINE P, MATHIEU P, et al. Functional characterization of the Ucp1-associated oxidative phenotype of human epicardial adipose tissue[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1556.
- [17] 张建梅. 1. 促甲状腺激素对白色脂肪棕色化的影响和机制的研究; 2. 外周血单核细胞亚群与非酒精性脂肪肝病的相关性研究[D]. 济南: 山东大学, 2018: 49-56.
- [18] HOU L J, XIE M Y, CAO L B, 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.
- [19] 蔡洛宁. 黄秋葵和二甲双胍通过激活AMPK增加棕色脂肪活性和白色脂肪“棕色化”[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019: 113-118.
- [20] WANG S, LIANG X, YANG Q, et al. Resveratrol enhances brown adipocyte formation and function by activating

(下转第655页)

- increased presence of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Onco Lett*, 2012, 3(2): 421-424.
- [39] BHATTACHARYA K, CHANDRA S, MANDAL C. Critical stoichiometric ratio of CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺regulatory T cells and CD4⁺CD25⁺responder T cells influence immunosuppression in patients with B-cell acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Immunology*, 2014, 142(1): 124-139.
- [40] SALEM M L, EL-SHANSHORY M R, ABDOL S H, et al. Chemotherapy alters the increased numbers of myeloid-derived suppressor and regulatory T cells in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2018, 40(2): 158-167.
- [41] LIU S X, XIAO H R, WANG G B, et al. Preliminary investigation on the abnormal mechanism of CD4⁺FOXP3⁺ CD25⁺ regulatory T cells in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1433-1441.
- [42] WINGELHOFER B, NEUBAUER H A, VALENT P, et al. Implications of STAT3 and STAT5 signaling on gene regulation and chromatin remodeling in hematopoietic cancer [J]. *Leukemia*, 2018, 32(8): 1713-1726.
- [43] MAHMUD S, MANLOVE L, FARRAR M. Interleukin-2 and STAT5 in regulatory T cell development and function [J]. *Jakstat*, 2013, 2(1): e23154.
- [44] LIU K K, WU Z Y, CHU J H, et al. Promoter methylation and expression of SOCS3 affect the clinical outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia by JAK/STAT pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115:108913.
- [45] THORNTON A M, KORTY P E, TRANT D Q, et al. Expression of Helios, an Ikaros transcription factor family member, differentiates thymic-derived from peripherally induced foxp3⁺ T regulatory cells [J]. *J Immunol*, 2010, 184(7): 3433-3441.
- [46] KÄSER T, MAIR K H, HAMMER S E, et al. Natural and inducible Tregs in swine: Helios expression and functional properties [J]. *Dev Comp Immunol*, 2015, 49(2): 323-331.
- [47] THORNTON A M, LU J, KORTY P E, et al. Helios⁺ and Helios⁻ Treg subpopulations are phenotypically and functionally distinct and express dissimilar TCR repertoires [J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(3): 398-412.
- [48] LI X, LI D, HUANG X Y, et al. Helios expression in regulatory T cells promotes immunosuppression, angiogenesis and the growth of leukemia cells in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2018, 67: 60-66.
- [49] LI X, LI D, SHI Q. Umbilical cord blood-derived Helios-positive regulatory T cells promote angiogenesis in acute lymphoblastic leukemia in mice via CCL22 and the VEGFA-VEGFR2 pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 4195-4204.

~~~~~  
(上接第649页)

- AMP-activated protein kinase (AMPK)  $\alpha$ 1 in mice fed high-fat diet [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(4): 1600746.
- [21] WANG S, LIANG X, YANG Q, et al. Resveratrol induces brown-like adipocyte formation in white fat through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK)  $\alpha$ 1 [J]. *Int J Obes*, 2015, 39(6): 967-976.
- [22] 吕慧婕, 罗金定, 伍迪, 等. 二氢杨梅素激活 AMPK-PGC1 $\alpha$ -Sirt1 信号通路促进高脂饮食诱导的肥胖小鼠肩胛下脂肪组织棕色化 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(12): 1687-1692.
- [23] 杜宏银, 张玉彬. 针灸治疗肥胖的作用与分子机制 [J]. *上海针灸杂志*, 2013, 32 (8): 691-694.
- [24] 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: 46-48.
- [25] 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.
- [26] LU S F, TANG Y X, ZHANG T, et al. Electroacupuncture reduces body weight by regulating fat browning-related proteins of adipose tissue in hfd-induced obese mice [EB/OL]. [2020-05-10]. <https://www.researchgate.net/publication/333709898>.
- [27] 王丽华, 李佳, 黄伟, 等. 电针对肥胖大鼠白色脂肪组织过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$ 、解耦联蛋白 1 的影响 [J]. *针刺研究*, 2018, 43(8): 495-500.
- [28] FU S P, HONG H, LU S F, et al. Genome-wide regulation of electro-acupuncture on the neural Stat5-loss-induced obese mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0181948.
- [29] FEI W, TIAN D R, TSO P, et al. Arcuate nucleus of hypothalamus is involved in mediating the satiety effect of electroacupuncture in obese rats [J]. *Peptides*, 2011, 32(12): 2394-2399.
- [30] GONG M, WANG X, MAO Z, et al. Effect of electroacupuncture on leptin resistance in rats with diet-induced obesity [J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(3): 511-520.