

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.15.045

ROS 在脂肪分化中的作用研究新进展*

廖 甯 龙 子 海春旭 王 欣^Δ

(空军军医大学 军事预防医学院毒理学教研室 / 陕西省自由基生物学与医学重点实验室 陕西 西安 710032)

摘要: 由于肥胖及肥胖相关疾病在全球范围内的广泛流行,明确脂肪组织如何生长非常重要。脂肪组织主要由脂肪细胞分化、脂肪细胞肥大以及脂解作用共同调节。脂肪细胞分化是由多能干细胞或前脂肪细胞分化形成脂肪细胞的一个复杂而又程序化的过程。脂肪细胞的分化过程被分为四个阶段,生长抑制阶段,克隆扩增阶段,早期分化阶段和分化为成熟脂肪细胞表型的终末阶段。来自国内外多个研究的大量数据表明,活性氧(Reactive oxygen species, ROS)可以显著调节脂肪分化的过程进而影响肥胖及相关疾病的发生发展。作为一类重要的高活性分子,ROS 在细胞内具有多种来源,主要包括线粒体、NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化还原酶、黄嘌呤氧化酶、一氧化氮合酶等。本文回顾近年来的一些文献,对 ROS 及其生成系统在脂肪细胞分化中的作用进行综述,以期从氧化还原调节的角度明确脂肪细胞分化以及肥胖形成的机制,为肥胖及相关疾病的治疗提供新思路。

关键词: 活性氧;肥胖;脂肪分化

中图分类号: R589.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)15-2996-05

Role of ROS in the Regulation of Adipocyte Differentiation*

LIAO Nai, LONG Zi, HAI Chun-xu, WANG Xin^Δ

(Department of Toxicology/Shaanxi Key Lab of Free Radical Biology and Medicine, School of Preventive Medicine, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: The prevalence of obesity and related diseases has increased dramatically in the last decades. Thus, it is of great importance to elucidate the mechanism underlying the formation of adipose tissue. The dynamics of adipose are mainly controlled by adipocyte differentiation, adipocyte enlargement and lipolysis. Adipocyte differentiation is a complex and programmed process in which new adipocytes are derived from multipotent stem cells or preadipocyte precursors. Briefly, adipocyte differentiation is divided into four steps, including initial growth arrest, mitotic clonal expansion, early differentiation, and terminal differentiation-development of mature adipocyte phenotype. Numerous studies have suggested that reactive oxygen species (ROS) could regulate the process of adipocyte differentiation, and thus affect the development of obesity and related diseases. Acting as a kind of highly-active molecule, the main sources of ROS in a cell include mitochondria, NADPH oxidase, xanthine oxidoreductase, xanthine oxidase and nitric oxide synthase. Based on literature in the last years, we reviewed and discussed the role and mechanism of ROS and ROS-generating enzymes in the regulation of adipocyte differentiation, in order to clarify redox-mediated mechanism of adipocyte differentiation and obesity and to provide new clues for the treatment of obesity and related diseases.

Key words: ROS; Obesity; Adipocyte differentiation

Chinese Library Classification(CLC): R589.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)15-2996-05

前言

近年来,肥胖在全球范围内广泛流行。脂肪细胞分化过程对于肥胖的形成至关重要。活性氧(Reactive oxygen species, ROS)是一种重要的高活性分子,在多种生命过程当中扮演重要的角色,如细胞增殖、分化、凋亡、坏死等。细胞内 ROS 主要来源于一系列 ROS 生成酶系统。ROS 及其生成酶对脂肪细胞分化发挥着精细的调控作用。本文通过对 ROS 及其生成酶研究的回顾,系统地了解其分子机制以及在脂肪细胞分化中的作用,为进一步的深入及标准化的研究提供理论基础。

1 肥胖的全球流行情况及严重影响

近年来,肥胖在世界范围内广泛流行,全球有十亿以上的成年人存在超重(定义为体质指数超过 25 kg/m²)的问题,超过三亿的成年人被归类为肥胖(体质指数大于 30 kg/m²)^[1]。经估算,在美国有大于 35.7%的成年人和超过 16.9%的儿童和青少年被认定为肥胖。几十年之后,由于以久坐为特点的生活习惯及过量摄入过度加工和高能量的食物使得越来越多的儿童发展为超重和肥胖,肥胖的患病率预期将会持续上升。

肥胖与许多的病理状态和疾病有着非常紧密的联系,包括高血压、2 型糖尿病、血脂异常、肾脏疾病、心脏病、某些类型的癌症、急性呼吸窘迫综合征、骨关节炎等^[2-4]。药物治疗措施和生活方式的改变所致的体重减轻可以改善或减缓 2 型糖尿病的

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(31400724);陕西省自然科学基金青年科学基金项目(2014JQ4135)

作者简介:廖甯(1984-),助理实验师,研究方向:卫生毒理学,电话:029-84774882-610, E-mail: 694952179@qq.com

^Δ 通讯作者:王欣,副教授,研究方向:卫生毒理学,电话:029-84774882-605, E-mail: xinwang@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2018-11-28 接受日期:2018-12-23)

发展进程以及其他与肥胖相关的慢性疾病。肥胖由食物摄入、能量代谢以及能量存储之间复杂的相互作用所导致,大多数肥胖的治疗方法都着眼于减少能量摄入和体育锻炼。此外,另外一种替代治疗方法,即提高细胞的能量代谢,开始逐渐被人们所关注。然而,当前的证据表明,减轻体重的治疗措施由于治疗后会出现体重的快速回升,其治疗效果有着很大的限制。迄今为止,治疗肥胖的有效药物都伴有一些严重的副作用^[9]。因此,开发新的肥胖治疗方法是我们所迫切需要的。

2 脂肪组织的生理、病理学特点及功能

脂肪组织,是由脂肪细胞组成的一种疏松结缔组织,在哺乳动物体内存在两种脂肪组织:白色脂肪组织(White adipose tissue, WAT)和棕色脂肪组织(Brown adipose tissue, BAT)^[6,7]。作为一个具有新陈代谢功能的器官,白色脂肪组织的作用在于脂质的摄取、合成和以甘油三酯(TG)形式的储存。一旦细胞处于能量缺乏的情况,例如空腹,储存在白色脂肪中的甘油三酯会进行脂肪动员,分解为游离脂肪酸和甘油,以用作细胞的能量来源^[8]。此外,白色脂肪还是一个重要的内分泌器官,分泌脂联素、acrp30等脂肪因子,和肿瘤坏死因子- α 、单细胞核因子-1等促炎性细胞因子^[9]。一些使用脂肪缺乏或脂肪代谢障碍模型的研究证明了在缺乏功能完整的脂肪细胞时,甘油三酯会倾向于储存于肝脏或肌肉中,使机体产生胰岛素抵抗^[10,11]。与白色脂肪组织不同的是,棕色脂肪组织的功能在于以热能的形式高效地利用储存的能量来维持体温。为保护暴露于寒冷环境下的新生儿,其体内棕色脂肪含量丰富,从幼年时期开始,其在脂肪组织内的含量大幅减少,成年后只有少量的棕色脂肪散布于白色脂肪组织中。在成年人中,绝大多数的多余能量都以白色脂肪的形式储存起来。白色脂肪组织和棕色脂肪组织可以通过以下几个不同特点来区分。白色脂肪细胞通常只包含一个几乎充满整个细胞质的主要的(单独的)脂滴,而棕色脂肪细胞中则存在多个较小的脂滴。棕色脂肪细胞中存在大量的线粒体,相对而言,白色脂肪细胞中线粒体数目较少。此外,棕色脂肪组织中有大量的血管走行,并且受交感神经系统高度支配。

肥胖的特点是白色脂肪组织中脂肪的过量堆积,由脂肪细胞的体积增大(肥大)、数目增多(增生),或肥大与增生相结合的形式而产生。脂肪组织是一种动态平衡的组织,通常由脂肪细胞的增生、分化和脂解之间的平衡所决定。最近的研究表明,人的脂肪细胞每年更新约10%。因此,促进脂肪细胞的分化与抑制脂肪细胞分解对脂肪在白色脂肪组织内堆积有着很大的作用,并且反映在肥胖及其后续的相关健康问题上。因此,脂肪细胞分化对脂肪组织的生理学和病理生理学功能有着极为重要的价值。

3 脂肪细胞分化

脂肪细胞分化是由多能干细胞或前脂肪细胞分化形成脂肪细胞的一个复杂而又程序化的过程^[12]。理解脂肪细胞分化的分子机制是研究和控制肥胖形成以及新陈代谢疾病和药物干预的基础。脂肪细胞的分化过程被分为四个阶段,生长抑制阶段,克隆扩增阶段,早期分化阶段和分化为成熟脂肪细胞表型的终末阶段^[13]。在诱导分化前,前脂肪细胞与成纤维细胞十分相似。在克隆扩增阶段之后,经过脂滴的积聚,前脂肪细胞逐渐变为球形,并逐渐获得成熟脂肪细胞形态学以及生物化学上的

特点。

研究表明,遗传因素和环境因素都可以决定间充质干细胞分化为脂肪细胞谱系的早期阶段,但对于其过程知之甚少。相比而言,由前脂肪细胞分化为脂肪细胞的过程已经较为清晰。前脂肪细胞分化为脂肪细胞是一个由多种同时有序地调控数百种负责建立成熟脂肪细胞表型的蛋白质表达的转录因素调控的复杂过程。在这些转录因子之中,过氧化物酶体增殖活化受体 γ (PPAR γ)和转录因子CCAAT增强子结合蛋白 α (C/EBP α)家族已经被确定为调控脂肪分化的关键因子^[14]。

迄今为止,已经发现了大量调控脂肪分化的正性和负性调控因子。Wnt蛋白、 β 连环蛋白和Shh信号抑制脂肪细胞分化,但促进骨生成。父系表达基因1(Paternally expressed 1, Peg1)/中胚层特定转录基因(mesoderm specific transcript, Mest)促进脂肪细胞的扩增。在脂肪组织中,前脂肪细胞因子-1(Preadipocyte factor 1, Pref-1)在前脂肪细胞而不是脂肪细胞中特定地表达,因此可以作为一种前脂肪细胞的标记物。

4 ROS生成系统

4.1 线粒体呼吸系统

在细胞中,ROS主要在线粒体呼吸系统、多种还原型辅酶II(NADPH)氧化酶、内质网应激、某些新陈代谢及解毒酶作用下产生^[15]。

氧化还原反应是在生成一个质子电化学梯度过程中电子传递链的中心^[16]。一般来说,线粒体的电子传递链占细胞中 O_2 消耗的85-90%,其中大约1-3%的 O_2 在复合体I和复合体III中被不完全代谢并以 $O_2^{\cdot-}$ 的形式释放。ROS在线粒体的电子传递链中的释放是难以避免的,且随电子载体的氧化还原状态而变化,并取决于线粒体的氧化代谢。此外,在线粒体中,ROS同样可以由其他酶产生,包括基质中的 α -酮戊二酸脱氢酶,外膜上的单胺氧化酶,三磷酸甘油脱氢酶,二氢乳酸脱氢酶,及电子转移黄素蛋白:泛醌氧化还原酶等。解耦连蛋白(Uncoupling proteins, UCPs)存在于线粒体内膜上,有兼性质子运载体的功能,还可以将底物的氧化与产生ATP、产生热量解耦连,导致ROS的减少。

4.2 NADPH氧化酶

NADPH氧化酶(NOX)是一种生成细胞中ROS的重要的酶^[17]。NOX是一种多聚体酶,在哺乳动物的细胞中有七种亚型的跨膜催化亚基,包括NOX1到NOX5, Duox1和Duox2。通常,与其相互作用的因子,例如p22phox, p47phox和p67phox,需要成熟、稳定和活性化。Brandes已经全面地阐明了NOX活化的分子机制^[18]。这些酶的功能是催化细胞溶质中NADPH的电子转移生成超氧化物。其中值得注意的是,NOX4可以不需要外生性刺激而产生ROS。此外,与其他亚型不同,NOX4是唯一一种首先生成 H_2O_2 而不是其他超氧化物的类型,这被归因为一种被称为E-loop的胞外域的作用。

4.3 黄嘌呤氧化还原酶和黄嘌呤氧化酶

黄嘌呤氧化还原酶(Xanthine oxidoreductase, XOR)是一种催化次黄嘌呤到黄嘌呤以及黄嘌呤到尿酸的两种嘌呤降解终末反应的复合体蛋白。现在存在的XOR是黄嘌呤脱氢酶(Xanthine dehydrogenase, XDH)。在应激条件下,XDH使半胱氨酸残基被可逆性地氧化以及发挥限制黄嘌呤脱氢酶变为黄嘌呤氧化酶(Xanthine oxidase, XO)的蛋白质水解作用,这是一

种可以催化产生 ROS 的酶,尤其是在缺血再灌注损伤的组织中作用更为明显^[19]。在某些情况下,XDH 同样可以发挥 NOX 的作用以生成 ROS。此外,XO 催化 NO₂⁻ 生成一氧化氮(nitric oxide,NO)量的减少,展示了其在调节 RNS 中所发挥的作用。

4.4 一氧化氮合酶

NO 是一种在大多数生理和病理生理学过程中普遍存在的信号分子。NO 由 L-精氨酸在氧分子的存在下经一氧化氮合酶(Nitric oxide synthase,NOS)催化合成。在机体中存在三种亚型的 NOS,包括神经元一氧化氮合酶(在神经元中发现的一种亚型,也被称为 nNOS, type I, NOS-1, 和 NOS-I),可诱导一氧化氮合酶(一种可以被促炎性细胞因子或内毒素诱导的亚型,也被称为 iNOS, type II, NOS2, 和 NOS-II),内皮一氧化氮合酶(在内皮细胞中表达的亚型,被称为 eNOS, type III, NOS-3, 和 NOS-III)^[20]。NO 可以与 O₂^{·-} 反应形成过氧亚硝基(ONOO[·]),其可以造成大多数细胞内生物大分子的损伤,如脂质、DNA 和蛋白质。此反应恒定的发生比例比 SOD 催化 O₂^{·-} 的歧化作用的比例高很多^[21]。这些反应的种类,包括 NO, ONOO[·] 和其他含氮代谢物及氧化剂,被称为活性氮(Reactive nitrogen species, RNS),它们既没有分子信号的功能,也不能引起硝化应激。

5 ROS 生成系统与脂肪细胞分化

文献中关于 ROS 对脂肪生成的作用目前还仍然保有争议^[22]。目前的研究已经表明,氧化应激通过降低 C/EBP 的 DNA 结合活性抑制脂肪细胞的形成。线粒体 ROS 可以抑制前脂肪细胞的增殖,表明线粒体 ROS 可以通过抑制 MCE 影响脂肪细胞分化。在 3T3-F442A 前脂肪细胞中,Carrière 等人^[23]使用多种药物抑制剂,通过控制脂肪形成抑制物 CHOP-10/GADD153 的表达,表明线粒体 ROS 与脂肪细胞分化不相关。Turker 等人^[24]的研究表明,1 μM 和 10 μM H₂O₂ 使得脂肪细胞分化显著地减少,同时,使用更高剂量的 H₂O₂ 会使脂肪细胞分化程度明显升高。

二十年前,人们就已经发现了在脂肪分化过程中有 ROS 生成的现象^[25]。在过去几年中,更多的证据支持 ROS 是脂肪细胞分化的必要因子^[26]。首先,内源生成的 ROS 是脂肪细胞分化过程中一种重要的介质。Mouche 等人^[27]分析了前脂肪细胞和脂肪细胞中细胞内和细胞外的 ROS 产生情况。在基础条件下,前脂肪细胞表现为细胞外有适量的 ROS 产生,但是细胞内只有很少的 ROS 积累。与前脂肪细胞相比,脂肪细胞在细胞内和细胞外 ROS 的生成量都相对较高。在不同的体外模型中,ROS 被认为是脂肪形成激素诱导 C/EBPβ 产生和脂肪分化的一种重要介质^[28]。使用 DMI 或 DMIRI 对 3T3-L1 细胞的短时期处理可提高 ROS 的产生,但其可被抗氧化剂 NAC 所抑制。使用 DMI 培养基培养 16 小时 ROS 水平增加到最大程度。在对小鼠基质前脂肪细胞 OP9 分化的处理中,主要位于细胞质中的细胞内 ROS 和过氧化物的阴离子自由基与脂滴的积累同时增加^[29]。在间充质干细胞中,诱导分化的药物可诱导 ROS 生成。抗氧化剂处理和去除 NOX4 可以降低 ROS 的水平并且能够阻碍脂肪细胞的分化。

5.1 线粒体与脂肪细胞分化

线粒体的融合和分裂对脂肪细胞中脂质的积累有着直接的影响^[31]。线粒体分裂蛋白的沉默,包括动力蛋白相关蛋白(Dynamin-related protein 1, Drp1)和分裂同源蛋白 1(Fission 1

protein, Fis1),可以诱导线粒体融合以减少细胞的 TG 含量。与之相对,当线粒体融合蛋白沉默时细胞的 TG 含量会伴随着片状线粒体的形成而上升,包括线粒体融合蛋白 2(Mitofusin-2, Mfn2)和视神经萎缩相关蛋白 1(Optic atrophy 1, OPA1)。

关于在脂肪细胞分化过程中线粒体 DNA(Mitochondrial DNA, mtDNA)复制数量的变化,仍然众说纷纭。Skop 等人表示,在最初的两三天,mtDNA 的复制数量下降了 50%,接下来一直到第五天是一段快速的增长期^[32]。在这之后,与前脂肪细胞一样,mtDNA 复制数量适度的减少。Ryu 等人表明 mtDNA 的复制数量从第一天开始增长,到 3T3-L1 脂肪细胞分化的第三天时达到顶峰^[32]。与前脂肪细胞相比,已分化的 3T3-L1 脂肪细胞中的线粒体蛋白浓度增加了 20-30 倍。PPARγ 激动剂可以在脂肪细胞分化过程中刺激线粒体的生物合成及重塑。

氧化磷酸化(Oxidative phosphorylation, OXPHOS)复合体亚型 I, II, III, IV 的数量随着脂肪分化的进展而增加^[33]。在三羧酸循环(Tricarboxylic acid cycle, TCA)中编码蛋白基因表达有明显的爆发现象,特别是丙酮酸羧化酶,在一开始的分化过程中与电子传递链、脂肪酸代谢以及线粒体转移有关的基因表达有幅度较小的增长。结果显示,在前脂肪细胞到脂肪细胞的转换中,细胞进入一个过度代谢的状态,可以同时增强三羧酸循环和脂肪酸氧化。

在普通的研究之外,一些基因和药物的处理被使用以评价线粒体在脂肪分化过程中的作用。使用溴化乙锭(EtBr)减少 mtDNA,以抑制 3T3-L1 脂肪细胞中脂质的积累^[32]。碳酰氰三氟甲氧基苯腙(Carbonyl cyanide p-trifluoromethoxyphenylhydrazone, FCCP),一种 OXPHOS 的解偶联剂,抑制脂肪分化。呼吸链功能抑制剂,如鱼藤酮,通过调节关键转录因子 C/EBPα, PPARγ 和固醇调节元件结合蛋白-1c(Sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c)的表达,抑制脂肪分化。研究表明,脂肪细胞分化需要几种对线粒体功能至关重要的因子,如 CR6 作用因子 1 和抗增殖蛋白^[33]。

线粒体活性与 OXPHOS 的增强伴随着的必要信号及产物可能导致更多 ROS 产生^[34]。除此之外,有直接的证据说明线粒体中的 ROS 生成酶在脂肪细胞分化的过程中被活性化,如单胺氧化酶和二氢硫辛酰胺脱氢酶^[35]。不管在脂肪细胞分化过程线粒体的损害复杂程度如何,同样存在一个一致的观点,即线粒体促进分化的过程至少需要通过以下途径。首先,增强 TCA 和脂肪酸氧化以满足对大量能量的需要。第二,线粒体可以提供关键的必要底物,支持在脂肪分化过程中的脂质生成。例如,葡萄糖代谢中产生的乙酰辅酶 A 是脂肪酸合成的底物^[36]。第三,旺盛的新陈代谢中产生的 ROS 作为重要的介质,开始为脂肪分化中的分子事件传递大量的信号。

5.2 NADPH 氧化酶与脂肪细胞分化

在 NOX 家族中,只有 NOX4 和 p47phox 亚型与脂肪细胞分化有关^[37,38]。NOX4 在脂肪分化中的作用仍有争议。与前脂肪细胞相比,白色与棕色脂肪细胞 NOX4 的表达量均低于前者。在有活性的脂肪组织中,NOX4 主要在细胞内位于基质血管成分表达,而不是在由成熟脂肪细胞组成的位置表达。

在去除载脂蛋白 E 的小鼠中,血管紧张素 2 受体缺乏的脂肪细胞分化由 NADPH 氧化酶的活性增强完成^[39]。NOX4 缺乏的小鼠显示出隐形的脂肪细胞积累并且由饮食引起的肥胖更易受影响,而且胰岛素耐受性开始的更早,这可以归因为脂肪

细胞分化加速与过度肥大^[27]。有证据显示 NOX4 在脂肪细胞分化中起到一种负调节蛋白的作用。

缺乏 p47phox 的小鼠可对抗高脂诱导的肥胖,脂肪细胞的大小和肝脂肪变性,以及酒精诱导的肝脂肪变性^[40,41]。其他种类的 NOX 是否对脂肪分化的过程有影响目前还并不明确。

5.3 黄嘌呤氧化还原酶与脂肪细胞分化

XOR 通过调控脂肪分化在代谢综合征中发挥重要的作用^[42]。有研究说明,XOR 与乳脂肪球上脂质结合蛋白亲脂素有共同的定位^[43],作为乳脂肪球膜上主要的组成部分而发挥功能,并且是小鼠分泌脂滴的必需因子^[44]。Cheung 等人首先对 XOR 在脂肪细胞分化中的作用进行了研究^[45]。其研究结果显示,相对于其他组织来说,XOR 在脂肪组织中的表达量更高,并且在体外对 3T3-L1 脂肪细胞分化过程进行了短暂的诱导^[45]。在肥胖的条件下,脂肪组织中 XOR 的表达量增加^[46]。在活体中,与野生型对比,脂肪组织在 XOR 缺乏的小鼠中减少了 50%^[47]。去除 XOR 可以抑制 PPAR γ 的活性以及脂肪细胞在体外的分化。然而,去除 XOR 的细胞脂肪分化的缺陷可以通过添加罗格列酮完全修复,表明 XOR 的调控位于上游或主要在活化水平上调控 PPAR γ 。XOR 的组成性过表达使 PPAR γ 的活性增加但抑制脂肪的分化。另外,在几种类型的细胞中,C/EBP β 可以转录调控 XOR。这些结果支持了 XOR 位于 C/EBP β 下游和 PPAR γ 的上游级联控制脂肪分化并且是脂肪细胞分化所必需的因子的观点^[48]。而且,尽管缺少直接的证据,可以看出抑制 ROX 脱氢酶活性可以抑制 PPAR γ 的活性以及脂肪分化,这些结果表明 XOR 的 NADH 氧化以及伴随生成的 ROS 可能涉及到 XOR 的脂肪生成调控作用。

5.4 一氧化氮合成酶与脂肪细胞分化

研究发现 NO 可以促进小鼠棕色和白色前脂肪细胞的分化^[49]。NO 促进脂肪分化的机制与鸟苷酸环化酶的激活和环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate,cGMP)含量的增加有关,从而上调环磷酸腺苷(Cyclic Adenosine monophosphate,cAMP)含量,导致脂肪分化的增加。此外,NO 可以依赖诱导过氧化物酶体激活物受体 γ 共激活因子-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α ,PGC-1 α)的表达来进一步诱导线粒体在棕色脂肪细胞中的生物合成。

在脂肪组织中 eNOS 和 iNOS 同时存在^[50]。iNOS 在脂肪分化的过程中表达增加。临床研究表明,在机体中 NOS 和 NO 水平的增加与肥胖有紧密的联系,并且 eNOS 在网膜脂肪组织中表达量增加。与这些调查结果相对比,同样有研究指出 eNOS 的水平在肥胖患者、模型小鼠(db/db 小鼠)以及高质饮食诱导的肥胖的脂肪组织内有所下降^[51]。此外,eNOS 的过表达可以阻止高质饮食诱导的肥胖并且减少白色脂肪组织的肥大^[51]。iNOS 和 eNOS 更可能通过在不同条件下调节 NO 的生成在脂肪细胞分化过程中起到不同的作用^[50]。

6 结论与展望

国际上对 ROS 及 ROS 生成系统对脂肪分化影响的报道还不一致,原因可能归结于不同实验条件、不同研究对象等的影响。无论如何,这些研究表明 ROS 对脂肪分化具有显著的调节作用。尚需进行大量的重复性、一致性实验探索 ROS 影响脂肪分化的分子机制以及调节脂肪代谢的抗氧化化合物,为最终治疗肥胖及其相关疾病提供有力的实验依据。

参考文献(References)

- [1] Reilly JJ, El-Hamdouchi A, Diouf A, et al. Determining the worldwide prevalence of obesity [J]. *Lancet* (London, England), 2018, 391 (10132): 1773-1774
- [2] Ayer J, Charakida M, Deanfield JE, et al. Lifetime risk: childhood obesity and cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(22): 1371-1376
- [3] Abuyassin B, Laher I. Obesity-linked diabetes in the Arab world: a review[J]. *East Mediterr Health J*, 2015, 21(6): 420-439
- [4] Allott EH, Hursting SD. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22 (6): R365-386
- [5] Bessesen DH, Van GLF. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy [J]. *The Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6 (3): 237-248
- [6] Stanford KI, Middelbeek RJ, Goodyear LJ. Exercise effects on white adipose tissue: Beiging and metabolic adaptations[J]. *Diabetes*, 2015, 64(7): 2361-368
- [7] Symonds ME, Aldiss P, Pope M, et al. Recent advances in our understanding of brown and beige adipose tissue: the good fat that keeps you healthy[J]. *F1000Research*, 2018, 7
- [8] Townsend LK, Wright DC. Looking on the "brite" side exercise-induced browning of white adipose tissue[J]. *Pflugers Arch*, 2018[Epub ahead of print]
- [9] Suarez-Zamorano N, Fabbiano S, Chevalier C, et al. Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity [J]. *Nat Med*, 2015, 21(12): 1497-1501
- [10] Wensveen FM, Jelencic V, Valentinc S, et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(4): 376-385
- [11] Sohn JH, Lee YK, Han JS, et al. Perilipin 1 (Plin1) deficiency promotes inflammatory responses in lean adipose tissue through lipid dysregulation[J]. *J Biol Chem*, 2018, [Epub ahead of print]
- [12] Schwalie PC, Dong H, Zachara M, et al. A stromal cell population that inhibits adipogenesis in mammalian fat depots [J]. *Nature*, 2018, 559(7712): 103-108
- [13] Lee MJ. Hormonal regulation of adipogenesis [J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(4): 1151-1195
- [14] Hiraike Y, Waki H, Yu J, et al. NFIA co-localizes with PPARgamma and transcriptionally controls the brown fat gene program[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(9): 1081-1092
- [15] Wang X, Hai C. Novel insights into redox system and the mechanism of redox regulation[J]. *Mol Biol Rep*, 2016, 43(7): 607-628
- [16] Shabalina IG, Vrbacky M, Pecinova A, et al. ROS production in brown adipose tissue mitochondria: the question of UCP1-dependence[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1837(12): 2017-2030
- [17] Kim YM, Cho M. Activation of NADPH oxidase subunit NCF4 induces ROS-mediated EMT signaling in HeLa cells [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(4): 784-796
- [18] Brandes RP, Weissmann N, Schroder K. Nox family NADPH oxidases: Molecular mechanisms of activation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 76(1): 208-226
- [19] Ives A, Nomura J, Martinon F, et al. Xanthine oxidoreductase regulates macrophage IL1beta secretion upon NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 6555
- [20] Jang JH, Chun JN, Godo S, et al. ROS and endothelial nitric oxide

- synthase (eNOS)-dependent trafficking of angiotensin II type 2 receptor begets neuronal NOS in cardiac myocytes [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(3): 21
- [21] Jay-Gerin JP, Ferradini C. Are there protective enzymatic pathways to regulate high local nitric oxide (NO) concentrations in cells under stress conditions?[J]. *Biochimie*, 2000, 82(2): 161-166
- [22] Wang X, Hai C. Redox modulation of adipocyte differentiation: hypothesis of "Redox Chain" and novel insights into intervention of adipogenesis and obesity[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89(1): 99-125
- [23] Carriere A, Carmona MC, Fernandez Y, et al. Mitochondrial reactive oxygen species control the transcription factor CHOP-10/GADD153 and adipocyte differentiation: a mechanism for hypoxia-dependent effect[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(39): 40462-40469
- [24] Turker I, Zhang Y, Zhang Y, et al. Oxidative stress as a regulator of adipogenesis[J]. *FASEB J (Meeting Abstract Supplement)*, 2007, 21(1): 830
- [25] Krieger-Brauer HI, Kather H. Antagonistic effects of different members of the fibroblast and platelet-derived growth factor families on adipose conversion and NADPH-dependent H₂O₂ generation in 3T3 L1-cells[J]. *Biochem J*, 1995, 307 (Pt 2): 549-556
- [26] Wang W, Zhang Y, Lu W, et al. Mitochondrial reactive oxygen species regulate adipocyte differentiation of mesenchymal stem cells in hematopoietic stress induced by arabinosylcytosine [J]. *PLoS one*, 2015, 10(3): e0120629
- [27] Mouche S, Mkaddem SB, Wang W, et al. Reduced expression of the NADPH oxidase NOX4 is a hallmark of adipocyte differentiation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(7): 1015-1027
- [28] Rhee YH, Ahn JC. Melatonin attenuated adipogenesis through reduction of the CCAAT/enhancer binding protein beta by regulating the glycogen synthase 3 beta in human mesenchymal stem cells [J]. *J Physiol Biochem*, 2016, 72(2): 145-155
- [29] Saitoh Y, Xiao L, Mizuno H, et al. Novel polyhydroxylated fullerene suppresses intracellular oxidative stress together with repression of intracellular lipid accumulation during the differentiation of OP9 preadipocytes into adipocytes [J]. *Free Radic Res*, 2010, 44 (9): 1072-1081
- [30] Boudina S, Graham TE. Mitochondrial function/dysfunction in white adipose tissue[J]. *Exp Physiol*, 2014, 99(9): 1168-1178
- [31] Forni MF, Peloggia J, Trudeau K, et al. Murine mesenchymal stem cell commitment to differentiation is regulated by mitochondrial dynamics[J]. *Stem cells*, 2016, 34(3): 743-755
- [32] Ryu MJ, Kim SJ, Choi MJ, et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation reserve is required for hormone- and PPARgamma agonist-induced adipogenesis[J]. *Mol Cells*, 2013, 35(2): 134-141
- [33] Hofmann AD, Beyer M, Krause-Buchholz U, et al. OXPHOS supercomplexes as a hallmark of the mitochondrial phenotype of adipogenic differentiated human MSCs[J]. *PLoS one*, 2012, 7(4): e35160
- [34] Kramer AH, Kadye R, Houseman PS, et al. Mitochondrial STAT3 and reactive oxygen species: A fulcrum of adipogenesis? [J]. *JAK-STAT*, 2015, 4(2): e1084084
- [35] Lefranc C, Friederich-Persson M, Palacios-Ramirez R, et al. Mitochondrial oxidative stress in obesity: role of the mineralocorticoid receptor[J]. *J Endocrinol*, 2018, 238(3): R143-r159
- [36] Pessentheiner AR, Pelzmann HJ, Walenta E, et al. NAT8L (N-acetyltransferase 8-like) accelerates lipid turnover and increases energy expenditure in brown adipocytes [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (50): 36040-36051
- [37] Seo MJ, Seo YJ, Pan CH, et al. Fucoxanthin suppresses lipid accumulation and ROS production during differentiation in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Phytotherapy research*, 2016, 30(11): 1802-1808
- [38] Atashi F, Modarressi A, Pepper MS. The role of reactive oxygen species in mesenchymal stem cell adipogenic and osteogenic differentiation: a review[J]. *Phytother Res*, 2015, 24(10): 1150-1163
- [39] Iwai M, Tomono Y, Inaba S, et al. AT2 receptor deficiency attenuates adipocyte differentiation and decreases adipocyte number in atherosclerotic mice[J]. *Am J Hypertens*, 2009, 22(7): 784-791
- [40] Levin I, Petrasko J, Szabo G. The presence of p47phox in liver parenchymal cells is a key mediator in the pathogenesis of alcoholic liver steatosis[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2012, 36(8): 1397-1406
- [41] Drehmer DL, de Aguiar AM, Brandt AP, et al. Metabolic switches during the first steps of adipogenic stem cells differentiation[J]. *Stem Cell Res*, 2016, 17(2): 413-421
- [42] Schröder K, Wandzioch K, Helmcke I, et al. Nox4 acts as a switch between differentiation and proliferation in preadipocytes [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(2): 239-245
- [43] McManaman JL, Palmer CA, Wright RM, et al. Functional regulation of xanthine oxidoreductase expression and localization in the mouse mammary gland: evidence of a role in lipid secretion [J]. *J Physiol*, 2002, 545(Pt 2): 567-579
- [44] Vorbach C, Scriven A, Capocchi MR. The housekeeping gene xanthine oxidoreductase is necessary for milk fat droplet enveloping and secretion: gene sharing in the lactating mammary gland [J]. *Genes Dev*, 2002, 16(24): 3223-3235
- [45] Cheung KJ, Tzamelis I, Pissios P, et al. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPARgamma activity [J]. *Cell Metab*, 2007, 5(2): 115-128
- [46] Klisic A, Kocic G, Kavaric N, et al. Body mass index is independently associated with xanthine oxidase activity in overweight/obese population[J]. *Eat Weight Disord*, 2018
- [47] Murakami N, Ohtsubo T, Kansui Y, et al. Mice heterozygous for the xanthine oxidoreductase gene facilitate lipid accumulation in adipocytes[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(1): 44-51
- [48] Gibbins S, Elkins ND, Fitzgerald H, et al. Xanthine oxidoreductase promotes the inflammatory state of mononuclear phagocytes through effects on chemokine expression, peroxisome proliferator-activated receptor- {gamma} sumoylation, and HIF-1 {alpha} [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(2): 961-975
- [49] Jang JE, Ko MS, Yun JY, et al. Nitric oxide produced by macrophages inhibits adipocyte differentiation and promotes profibrogenic responses in preadipocytes to induce adipose tissue fibrosis [J]. *Diabetes*, 2016, 65(9): 2516-2528
- [50] Yang S, Guo L, Su Y, et al. Nitric oxide balances osteoblast and adipocyte lineage differentiation via the JNK/MAPK signaling pathway in periodontal ligament stem cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 118
- [51] Sansbury BE, Cummins TD, Tang Y, et al. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase prevents diet-induced obesity and regulates adipocyte phenotype[J]. *Circ Res*, 2012, 111(9): 1176-1189