

食源活性物质纳米靶向递送系统诱导 米色脂肪生成研究进展

林晓霞¹, 宋莲军¹, 王田林¹, 黄现青¹, 乔明武¹, 李天歌^{1*}

(河南农业大学食品科学技术学院, 郑州 450002)

摘要: 肥胖是一种全球性流行病, 与 II 型糖尿病、癌症和心血管疾病密切相关, 对人类健康构成了严重的威胁。近些年, 多种食源活性物质及其他生物活性因子已被证明可以通过诱导米色脂肪生成促进机体能量消耗, 成为预防和治疗肥胖的新策略。直接服用生物活性因子可能存在生物利用率低、无靶向特异性等缺陷。通过构建纳米靶向递送系统, 将生物活性因子包裹在纳米颗粒中, 靶向递送至脂肪组织, 可有效提高其生物利用率及稳态化, 实现精准递送。本文简要介绍了脂肪组织的功能及食源活性物质促进米色脂肪生成的机制, 综述了生物活性因子(食源活性物质、罗格列酮、甲状腺激素、信号通路激活剂/抑制剂)纳米靶向递送系统诱导米色脂肪生成的机制, 并阐述其治疗肥胖的最新研究进展, 以期食源活性物质在功能性食品中的开发和应用提供理论依据。

关键词: 肥胖; 米色脂肪; 纳米靶向递送; 纳米颗粒; 食源活性物质

Research progress on beige adipogenesis induced by nano-targeted delivery system for food-derived bioactive factors

LIN Xiao-Xia¹, SONG Lian-Jun¹, WANG Tian-Lin¹, HUANG Xian-Qing¹,
QIAO Ming-Wu¹, LI Tian-Ge^{1*}

(School of Food Science and Technology, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China)

ABSTRACT: Obesity is a global epidemic and closely related to type II diabetes, cancer and cardiovascular diseases, which poses a serious threat to health. In recent years, a variety of food-derived bioactive substances and other bioactive factors have been proved to promote the energy consumption by inducing beige fat formation, which has become a new strategy for the prevention and treatment of obesity. However, using these bioactive factors directly may have defects such as organ toxicity, low utilization rate and non-target specificity. Therefore, by constructing a nano-targeted delivery system, bioactive factors are wrapped in nanoparticles and then targeted to adipose tissue, which can effectively improve the stabilization and targeted delivery of bioactive factors. This paper briefly introduced the function of adipose tissue and the mechanism of food-derived bioactive substances promoting beige

基金项目: 国家自然科学基金项目(32101966)、2022 年度河南省重点研发与推广专项(科技攻关)项目(232102110171)、2022 年河南省研究生联合培养基地项目(YJS2022JD16)、河南省高校科技创新团队支持计划资助项目(23IRTSTHN023)

Fund: Supported by the National Natural Science Foundation of China (32101966), the Project of Tackling Key Problems of Science and Technology in Henan Province (232102110171), the Postgraduate Joint Training Base Project in Henan Province (YJS2022JD16), and the Program for Innovative Research Team (Science and Technology) in University of Henan Province (23IRTSTHN023)

*通信作者: 李天歌, 博士, 讲师, 主要研究方向为食品营养与健康。E-mail: litiange@henau.edu.cn

*Corresponding author: LI Tian-Ge, Ph.D, Lecturer, School of Food Science and Technology, Henan Agricultural University, No.63, Agricultural Road, Jinshui District, Zhengzhou 450002, China. E-mail: litiange@henau.edu.cn

adipogenesis. Furthermore, this paper also reviewed the latest research progress on the beige fat production induced by nano-targeted delivery system for bioactive factors (food-derived bioactive factors, rosiglitazone, thyroid hormones, signaling pathway activators/inhibitors) in the treatment of obesity, aiming to provide a theoretical reference for the development and application of food-derived bioactive factors in functional food industry.

KEY WORDS: obesity; beige fat; targeted delivery; nanoparticle; food-derived bioactive factors

0 引言

随着人们生活水平的提升和膳食结构的改变,肥胖已成为全球性公共卫生问题。世界卫生组织的数据显示,2021 年全球有近 20 亿成年人超重或肥胖^[1]。根据国务院 2020 年发布的《中国居民营养与慢性病状况报告》,中国成年居民超重或肥胖率已超过 50%,超过 16%为肥胖症状^[2]。大量流行病学研究显示,肥胖者罹患糖尿病、心血管疾病和某些癌症等慢性病的风险远远高于其他人^[3-5]。肥胖是由于机体能量摄入过多,使过剩的能量以脂肪的形式储存,导致体内脂肪堆积造成的。目前,治疗肥胖的方法主要有药物治疗、减肥手术及生活方式干预三类。减肥手术是实现减肥快速有效方法,但危险系数高且费用昂贵。药物治疗主要是口服药物,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的大多数减肥药物都是通过抑制食欲或减少营养吸收来控制能量的摄入,这类药物都具有一定的毒副作用^[4]。因此,寻找一种安全、有效、无副作用的预防和缓解肥胖问题的方法对保持机体健康具有重要意义。靶向治疗通常是指在细胞分子水平上,针对已明确的致病位点设计相应的治疗药物,药物通过特异性和某个位点结合发挥功效,从而有效缓解疾病且不影响其他组织^[6]。近些年,越来越多的研究关注靶向治疗肥胖,使其逐渐成为一种有效治疗肥胖的新方法。

哺乳动物的脂肪组织主要由白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)组成。WAT 主要以甘油三酯的形式储存能量,其过量积累是导致肥胖的重要原因,而 BAT 则通过燃烧脂肪酸、葡萄糖等物质消耗热量以维持机体稳定。研究表明,白色脂肪在一定的刺激下能够形成一种新的脂肪—米色脂肪,其与棕色脂肪具有相类似的活性^[7]。因此,激活棕色组织或促进米色脂肪生成能够增加能量消耗,为治疗肥胖提供了新的思路和策略。目前报道的能够促进米色脂肪生成的生物活性因子大部分存在生物利用率低、水溶性不好等的缺点,一些物质直接使用会产生目标偏离,甚至会导致肾脏、肝脏毒性^[8-9],这些问题限制了许多活性物质的使用。近年来越来越多的研究关注食源活性物质靶向递送体系在精准营养方面的应用,基于此的个性化精准营养食品制造是未来食品研究的重要方向之一。通过构建稳态靶向递送系统,能够使促进脂肪棕色化的活性物质直接作用于脂肪

组织,实现靶向递送和可控释放,对于精准提高活性物质的利用率具有重要意义。关于食源活性物质稳态靶向递送系统促进米色脂肪组织生成缓解肥胖的相关研究已成为目前最新的研究热点,因此,本文综述了多酚类、生物碱、有机硫化物、萜醌类等食源活性物质及其他生物活性因子靶向递送诱导米色脂肪生成预防肥胖的前沿研究,以期为食源活性物质功能性食品的开发和应用提供理论依据。

1 脂肪组织的分类与功能

1.1 白色脂肪组织

WAT 是人体含量最多的脂肪组织,主要分布在体内皮下(腹股沟)和内脏(肾脏、肠系膜、腹膜后、附睾)周围,其功能是将过剩的能量以甘油三酯的形式储存,以供机体在需要时使用^[10]。研究表明,内脏脂肪虽占比较少,但它却是肥胖诱发心血管疾病、糖尿病等疾病的重要原因^[11]。

1.2 棕色脂肪组织

BAT 主要由生肌因子 5 阳性(myogenic factor, Myf5⁺)细胞的前体细胞分化而来,主要分布在人体的肩胛骨间、颈背部、腋窝及肾脏周围,具有燃烧脂肪产热的功能。婴幼儿体内棕色脂肪含量较高,可以通过非战栗产热来保持体温,随着年龄的增长,体内棕色脂肪含量逐渐减少,成人体内的棕色脂肪一般不超过体重的 2%^[12]。棕色脂肪细胞的脂滴较小且多分散在细胞质内,棕色脂肪细胞中含有大量的线粒体,线粒体内膜能高度表达一种与产热密切相关的蛋白—解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1)。UCP1 能够催化脂肪酸氧化呼吸链中的质子泄漏,使其穿过线粒体内膜进入线粒体基质,通过氧化磷酸化作用解偶联释放能量^[13]。因此,UCP1 不仅是调节产热的关键基因,也是评价棕色脂肪细胞形成和活性的重要指标。

1.3 米色脂肪组织

白色脂肪细胞在一定条件刺激下[如冷刺激、 β 3-肾上腺素能受体(β 3-adrenal receptor, β 3-AR)激动剂、营养因子、细胞/生长因子、运动等]^[14]分化成的一种与棕色脂肪细胞形态和功能相似的,富含线粒体,并表达高水平 UCP1 的产热脂肪细胞,该脂肪细胞称为米色脂肪细胞(beige/brite adipocytes),分化的过程称为“白色脂肪棕色化”。米色脂肪组织与 BAT 的结构相似,能够通过产热消耗能量,但 BAT 在正常条件下表达高水平的 UCP1,而米色脂肪组织仅在外部刺激下表达 UCP1^[15]。

2 米色脂肪生成的相关关键转录因子和信号通路

米色脂肪生成的过程中, 涉及大量转录因子和信号通路调控, 主要的转录因子包括过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisomal proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、含 PR 结构域的蛋白 16 (PR domain zinc finger protein16, PRDM16)等, 主要的信号通路包括腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)、沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent information regulator of transcription 1, SIRT1)信号通路等^[16]。

2.1 转录因子

PPAR γ 是配体激活的转录因子, 参与脂质与葡萄糖代谢、能量稳态维持及调节炎症反应等过程^[17]。PPAR γ 通过与配体结合直接激活 UCP1 的表达, 也可以通过激活 PPAR γ 辅助激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α , PGC-1 α)和激活核呼吸因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2), 增强细胞核与线粒体相互作用, 通过与抗氧化反应元件结合激活线粒体转录因子 A, 增加线粒体的生成和线粒体的氧化能力, 从而促进能量消耗^[18]。研究发现, PPAR γ 在 Lys268 和 Lys293 上的 SIRT1 依赖性脱乙酰化使 PRDM16 成为米色脂肪生成过程中的关键辅激活剂, 与 PPAR γ 协同作用, 调节 UCP1 等棕色化基因的表达, 抑制 WAT 基因, 促进 WAT 的棕色化^[19]。PRDM16 是一种含有 PR 结构域的转录因子, 在 BAT 中高度表达, 是决定脂肪前体细胞发育成骨骼肌细胞还是棕色脂肪细胞的关键因素。PRDM16 在维持米色脂肪细胞表型方面也发挥着关键作用, 当其表达较低时, 米色脂肪细胞可能再次转变为白色脂肪细胞^[20]。PRDM16 与 PPAR α 和 PGC-1 α 协同作用, 上调 UCP1、超长链脂肪酸延伸酶等产热基因的表达, 增强线粒体呼吸作用, 诱导白色脂肪棕色化, 增加能量消耗^[21]。

BMP 属于转化生长因子- β 超家族, 在发育过程中调节人体内多种细胞功能, BMP2、BMP4、BMP6、BMP7 和 BMP9 已被证明除了影响肥胖的病理生理过程和骨代谢、葡萄糖代谢外, 还在脂肪生成和分化及胰岛素抵抗中发挥作用^[19]。BMP9 可增强成纤维细胞生长因子 21(一种代谢调节剂)基因表达, 并能降低高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导肥胖引起的一系列病理症状^[22]。BMP7 可以通过一些因素调节棕色脂肪生成, 增加能量消耗, 如上调 PRDM16、PGC-1 α 、UCP1 的表达和线粒体生成。BMP4 可以增加脂肪干细胞中 UCP1 的表达, 在 WAT 分化过程中添加 BMP4 能激活米色脂肪生成转录因子的表达^[22]。

2.2 信号通路

AMPK 介导的信号通路在维持细胞能量稳态中有着重要的作用, AMPK 在脂肪组织、肝脏、下丘脑和骨骼肌

等许多组织中表达, 充当能量传感器。除参与多种生物过程外, AMPK 在调节脂肪酸代谢、产热和脂肪组织的发展中发挥着关键的作用。下丘脑中的 AMPK 与 BAT 产热和白色脂肪棕色化直接相关^[23]。例如, 姜黄素和小檗碱通过激活 AMPK/PGC-1 α 途径, 增加线粒体的生成, 并促进小鼠 BAT 和 WAT 产热^[24]。还有数据表明, AMPK 通过降低 PRDM16 调控区的 DNA 甲基化, 促进体外 BAT 分化, 并刺激动物模型中 BAT 的生成和发育^[25]。在非特异性(如冷暴露)或特异性(如辣椒素或姜黄素)的刺激下, SIRT1 对 PPAR γ 脱乙酰化作用增强, 促进 BAT 基因的转录, 同时抑制 WAT 特异性基因的生成。SIRT1 通过激活 PGC-1 α 促进 SIRT3 的转录, 这对线粒体生成和代谢至关重要^[26]。

除上述转录因子和信号通路外, 还有许多转录因子, 如 PPAR α 、PGC-1 α 、CCAAT-增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer binding protein β , C/EBP β)等、信号通路(β 肾上腺素、cAMP/PKA、p38 MAPK 等)及 MicroRNAs 等均能参与调控白色脂肪棕色化。

3 食源活性物质对米色脂肪生成的调控作用

多种食源性活性物质被证明具有诱导米色脂肪生成的作用, 其主要通过诱导产热分子机制(如 SIRT1 信号通路的激活、产热和抗炎细胞因子分泌刺激等)来增加棕色脂肪细胞的活性, 刺激白色脂肪细胞向米色脂肪细胞转化^[27]。

3.1 黄酮类

黄酮类化合物是主要存在于水果、谷物和蔬菜等植物性食物中的含酚基团次生代谢产物, 化学结构中含有 C6-C3-C6 骨架, 其中两个芳香环由三碳链连接形成含氧杂环。姜黄素(curcumin, CUR)是一种亲脂性类黄酮化合物, 多项研究发现 CUR 具有显著的抗炎、抗肥胖作用^[24,27]。LONE 等^[28]研究发现姜黄素可以提高 3T3-L1 细胞的 UCP1、PGC-1 α 、PPAR γ 蛋白表达水平, 而使用 AMPK 抑制剂后发现这些蛋白表达水平明显降低, 但使用 AMPK 激活剂却得到相反的结果, 表明 CUR 通过激活 AMPK 途径促进米色脂肪生成。绿茶儿茶素(green tea catechins, GTC)是从茶叶等天然植物中提取出来的类黄酮化合物。KIM 等^[29]在体外研究的基础上进一步进行体内实验, 发现经过 GTC 干预后的肥胖小鼠体重明显减轻, 并降低了小鼠内脏 WAT 中 PPAR γ 的表达水平, 同时上调了 UCP1 和 PGC-1 α 的蛋白表达水平, 作者推测这种作用可能是通过调节 PPAR 信号通路实现的。槲皮素(querctetin)主要存在于洋葱、西兰花和浆果中, 是饮食中主要的类黄酮之一。DONG 等^[30]研究发现, 槲皮素可以通过激活 AMPK α -SIRT1 信号通路来减少 HFD 诱导的肥胖小鼠的脂肪质量; KOBORI 等^[31]研究发现用 AMPK 抑制剂处理会降低槲皮素诱导的 PGC-1 α 、PRDM16 和 SIRT1 表达水平, 因此推测槲皮素诱导米色脂肪生成是通过 AMPK 信号通路介导的。综上所述, 姜黄素、绿茶儿茶素、槲皮素等不同食物来源的黄酮类活性物质,

在体内体外研究中都显示出促进米色脂肪生成和降低肥胖的作用,证明黄酮类物质是良好的白色脂肪棕色化激活剂,未来研究可进一步挖掘相关活性成分对米色脂肪生成的调控作用的新途径及机制。

3.2 多酚类

多酚类是芳香环上的氢被羟基取代的一类芳香族化合物,具有抗氧化、参与炎症反应调节及抗肿瘤等作用。白藜芦醇(resveratrol, RSV)是一种二苯乙烯类化合物,是研究最广泛的多酚类活性物质之一。IMAMURA 等^[32]研究发现,RSV 可以通过激活 3T3-L1 脂肪细胞的 SIRT1 信号通路增加 PPAR γ 、PGC-1 α 表达,从而促进脂肪酸合成和氧化,提高能量利用率。NIU 等^[33]在 db/db 肥胖小鼠的饮食中添加 0.4% (m/m) 的 RSV 后,发现小鼠附睾和腹膜处脂肪组织质量减少,BAT 中 SIRT1、UCP1、PGC-1 α 蛋白表达明显增加,并改变了葡萄糖耐量和相关代谢参数,证实了 SIRT1 是白藜芦醇增加产热的主要靶点。芝麻酚(sesamol)是一种脂溶性木脂素类化合物,是芝麻油的重要香气成分。LIN 等^[34]研究表明,芝麻酚通过激活 β 3-AR/PKA 通路诱导白色脂肪棕色化,显著上调 WAT 中 UCP1 的表达,增加线粒体生成,从而降低 HFD 诱导的 C57BL/6 肥胖小鼠的体脂含量,减轻肥胖。LEE 等^[35]利用动物实验研究发现,芝麻酚能显著激活 Nrf2 相关靶基因的表达,上调 WAT 中包括 UCP1 在内的米色脂肪生成标志性蛋白的表达。综上所述,RSV 和芝麻酚等多酚类物质在体内体外研究中都显示出良好的促进米色脂肪生成的作用,且能改善机体的葡萄糖耐量、线粒体生成等,通过多种协同作用来改善肥胖。

3.3 生物碱

生物碱是广泛存在于天然植物中的碱性含氮有机化合物,大多数生物碱具有复杂的环状结构,在脂代谢中表现出重要的活性。例如,葫芦巴碱是葫芦巴主要生物碱成分,CHOI 等^[36]研究发现,葫芦巴碱可以上调米色脂肪生成的蛋白(包括 Cd137、Tbx1、UCP1)的表达水平,从而诱导 3T3-L1 细胞的白色脂肪棕色化。机制研究发现,葫芦巴碱通过激活 β 3-AR 从而刺激 p38 MAPK 信号通路来促进白色脂肪棕色化。葫芦巴碱在人体的生物利用度较高,结合上述研究结果可知,葫芦巴碱是潜在的有效抗肥胖的化合物。辣椒素是辣椒的主要成分之一,具有抗肿瘤、降血脂、降压等作用。TAKEDA 等^[37]研究发现,辣椒素上调了 ciBAs 脂肪细胞中 UCP1、PGC-1 α 等蛋白的表达水平,促进线粒体生物发生,从而直接促进白色脂肪细胞棕色化。小檗碱是一种存在黄连等植物中的天然生物碱,它具有降血糖、抗炎和抗癌等^[38-39]作用。LI 等^[38]研究发现,小檗碱能诱导 WAT 产热基因(如 UCP1、CD137 等)的表达,并通过激活 SIRT1 信号通路来降低肥胖 C57BL/6 小鼠的体重及肝脂肪变性。综上所述,葫芦巴碱、辣椒素和小檗碱等生物碱可以通过激活不同的信号通路(如 p38 MAPK、SIRT1

等)促进米色脂肪生成,增加线粒体生成,从而缓解肥胖。

3.4 萜类

萜是主要存在于植物中的一大类化学成分多样的碳水化合物,其结构多样性和生理化学差异赋予萜类化合物多种生理功能,在人类健康领域得到广泛的应用。

叶绿醇是叶绿素的组成成分,对细胞免疫、炎症、神经具有一定的调节作用^[40-41],叶绿醇的中间代谢产物植烷酸可以促进白色脂肪棕色化^[42]。PARK 等^[43]在 3T3-L1 细胞和 HFD 诱导的肥胖小鼠中发现,叶绿醇可通过激活 AMPK α 的磷酸化,上调棕色和米色脂肪细胞标志基因表达(包括 PPAR γ 、PGC-1 α 等),提高线粒体含量和耗氧量,促进 3T3-L1 细胞米色脂肪生成及小鼠皮下 WAT 的棕色化。岩藻黄素是一种存在于棕色海藻(如裙带菜、马尾藻等)中的萜类,具有抗氧化、抗炎和抗癌等生理活性。MAEDA 等^[44]研究发现,岩藻黄素显著增加了 KK-Ay 肥胖小鼠附睾、腹膜及肠系膜 WAT 的 UCP1 mRNA 和蛋白表达水平,且明显增加了棕色脂肪质量。绞股蓝皂苷是从绞股蓝植物中分离得到的三萜皂苷类化合物,能缓解炎症、癌症、肥胖等相关代谢紊乱疾病。LIU 等^[45]研究表明,绞股蓝皂苷明显上调了肥胖小鼠脂肪组织的 UCP1、PGC-1 α 和 PRDM16 mRNA 和蛋白的表达水平,降低小鼠脂肪质量和体重,表明绞股蓝皂苷具有明显的诱导米色脂肪生成的作用。因此,叶绿醇、岩藻黄素、绞股蓝皂苷等萜类物质均增加了促进米色脂肪生成基因的表达,增加棕色脂肪质量,降低小鼠肥胖。

3.5 多糖类

多糖是由醛糖或酮糖通过糖苷键连接而形成的聚合物,具有广泛的生理活性,如抗肿瘤、抗病毒、免疫调节等^[46-47]。枸杞多糖是从枸杞中提取的一种水溶性多糖,具有降血脂、抗脂肪肝、抗肥胖和抗衰老作用^[47]。XU 等^[48]用 3T3-L1 脂肪细胞模型探究 LBP 对前脂肪细胞增殖和分化的影响机制,发现 LBP 降低了 C/EBP α 、PPAR γ 、脂肪酸结合蛋白的表达水平,增加了 UCP1、PGC-1 α 蛋白表达水平,同时 AMPK 的磷酸化增加,对脂肪细胞的增殖和分化具有明显的抑制作用。青蒿多糖(*Artemisia sphaerocephala* krasch polysaccharide, ASPK)是菊科蒿属植物的主要活性成分之一。ZENG 等^[49]发现 ASPK 能显著上调肥胖小鼠 BAT 和 iWAT 处产热基因的表达(UCP1、CIDEA 和 PGC-1 α),并且还能够缓解由肥胖引起的肠道菌群紊乱。此外,WANG 等^[50]研究发现,黑猫茶多糖可通过上调 UCP1、PRDM16 和 PGC-1 α 等一系列产热基因的表达,诱导腹股沟白色脂肪棕色化,并增强肩胛骨 BAT 的产热活性,从而改善了肥胖小鼠脂质沉积和糖代谢,降低小鼠体重。因此,枸杞多糖、青蒿多糖、黑猫茶多糖等多糖类物质,在脂肪细胞模型和肥胖小鼠模型中均能有效促进米色脂肪生成,且多糖类作为益生元,其缓解肠道菌群紊乱的作用与促进白色脂肪棕色化也密切相关。

3.6 有机硫化物

有机硫化物是主要存在于百合科葱属的一大类含硫化合物, 具有抗微生物、抗氧化、调节脂质代谢等作用。其中, 萝卜硫素(sulforaphane, SFN)是一种天然的有机硫抗氧化剂, 能通过抗氧化途径而减轻炎症反应以及抗肥胖^[51]。RANAWEERA 等^[52]从西兰花叶中提取萝卜硫素, 并用 3T3-L1 脂肪细胞来探究 SFN 的抗肥胖机制发现, SFN 增加了 3T3-L1 脂肪细胞的米色脂肪特异性标记基因(*CD137*、*PRDM16*、*UCP1* 等)的表达水平从而诱导米色脂肪生成; 且 SFN 还可通过激活 SIRT1、p38 MAPK 和 β -AR 等信号通路来诱导 3T3-L1 脂肪细胞的白色脂肪棕色化。LIU 等^[53]在对 C57BL/6 小鼠腹腔注射 SFN 后发现, 小鼠 WAT 中 UCP1、PRDM16 和 PGC-1 α 表达明显增加, 增强了线粒体的生成, 减轻了胰岛素抵抗, 从而有效降低了小鼠脂肪量, 达到缓解肥胖的作用。大蒜素是从大蒜头中提取的有机硫化物, 具有显著的杀菌效果, 也具有抗肥胖作用^[54]。SHI 等^[55]研究发现大蒜素可以通过调节 SIRT1-PGC1 α -TFAM 促进米色脂肪生成, 从而抑制体重增加, 维持葡萄糖稳态; 此外还发现大蒜素可通过抑制 SIRT5 显著提高 BAT 中 UCP1 的琥珀酰化水平。上述研究表明, 萝卜硫素、大蒜素等有机硫化物可通过不同信号通路(如 SIRT1、 β -AR、p38 MAPK 等)促进米色脂肪的生成, 有效降低机体肥胖。

综上所述, 黄酮类、多酚类、生物碱、萜类、多糖类、有机硫化物等多种食源活性物质可以通过激活 SIRT1、p38 MAPK、 β -AR、AMPK、PKA 等信号通路, 上调白色脂肪棕色化标志蛋白表达水平, 促进线粒体生物合成等促进米

色脂肪生成, 增加能量消耗, 从而达到缓解肥胖的目的(表 1)。但是, 大多活性物质虽在体外具有明显的效果, 但在体内的生物利用度低, 通过多种途径代谢, 通常达不到理想的效果, 如黄酮类化合物在人体内吸收低于 5%^[24]; 多酚类物质所含的酚羟基易受外界环境光、热、氧等因素影响, 其在小肠中吸收率仅有 5%~10%^[8,32]; 生物碱物质结构较复杂性不稳定, 在加工及储藏过程中易分解等^[36]问题, 限制了这些食源活性物质在食品领域的应用。另外, 一些活性物质在体内过量使用会对体内其他组织造成危害, 如小檗碱过量会损害胃肠道黏膜、影响肾脏功能等^[38]; 槲皮素过量会刺激肠胃, 增加身体炎症反应^[30]。因此, 通过合适的载体对食源活性物质进行封装和精准递送, 可以有效解决上述问题。

4 生物活性因子靶向递送系统对米色脂肪生成的调控作用

载体的靶向功能通常是在载体表面上附着特定的配体(多肽、适配体等), 配体可通过识别相关受体, 从而引导载体靶向特定部位。在特定的部位通过内源性或外源性的刺激, 将内部物质主动释放, 精准提高物质的利用度, 减少物质损失^[56]。其一, 靶向递送药物可减少食源活性物质对其他部位的作用, 从而降低对身体的毒副作用; 其二, 靶向递送食源活性物质能够提高其生物利用率, 降低水溶性差等带来的不利影响; 其三, 靶向信号通路激活剂/抑制剂能使信号在特定部位抑制或释放, 避免其他部位信号紊乱等。因此, 将具有促进白色脂肪棕色化活性的生物活性因子用载体包裹, 靶向递送到脂肪组织诱导米色脂肪生成(图 1)是治疗肥胖的新策略。

表 1 食源活性物质诱导米色脂肪生成相关研究进展

Table 1 Research progress on the beige adipogenesis induced by food-derived bioactive factors

食源活性物质	主要来源	受实验对象	研究结果	文献来源	
黄酮类	姜黄素	姜黄根茎	3T3-L1 细胞	↑ UCP1、PGC-1 α 、PPAR γ 、AMPK	[28]
	绿茶儿茶素	绿茶	C57BL/6 小鼠	↑ UCP1、PPAR γ 、PGC-1 α	[29]
	槲皮素	洋葱	db/db 小鼠	↑ PGC-1 α 、PRMD16、SIRT1	[31]
多酚类	白藜芦醇	葡萄	3T3-L1 细胞	↑ SIRT1、PPAR γ 、PGC-1 α	[32]
	芝麻酚	芝麻	db/db 小鼠	↑ SIRT1、UCP1、PGC-1 α	[33]
			3T3-L1	↑ Nrf2、UCP1、CD137	[34]
			C57BL/6 小鼠	↑ β -AR/PKA、UCP1、C/EBP β	[35]
生物碱	葫芦巴碱	葫芦巴	3T3-L1 细胞	↑ Cd137、Tbx1、UCP1、p38 MAPK	[36]
	辣椒素	辣椒	ciBAS 细胞	↑ UCP1、PGC-1 α 、线粒体生成	[37]
	小檗碱	黄连	C57BL/6 小鼠	↑ UCP1、CD137、SIRT1	[38]
萜类	叶绿醇	叶绿素水解	C57BL/6 小鼠	↑ p-AMPK α 、PGC-1 α 、PPAR γ	[43]
	岩藻黄素	裙带菜	KK-Ay 小鼠	↑ UCP1、BAT 质量	[44]
	绞股蓝皂苷	绞股蓝	db/db 小鼠	↑ UCP1、PGC-1 α 、PRDM16	[45]
多糖类	枸杞多糖	枸杞	3T3-L1 细胞	↑ UCP1、PGC-1 α 、p-AMPK ↓ C/EBP α 、PPAR γ 、	[48]
	青蒿多糖	青蒿	Swiss 小鼠	↑ UCP1、CIDEA、PGC-1 α	[49]
	黑猫茶多糖	黑猫茶	C57BL/6 小鼠	↑ UCP1、PRDM16、PGC-1 α	[50]
有机硫化物	萝卜硫素	西兰花叶	3T3-L1 细胞	↑ SIRT1、p38 MAPK、 β -AR、CD137、	[52]
	大蒜素	大蒜头	C57BL/6 小鼠	↑ PRDM16、UCP1、Cd137	[53]
			3T3-L1 细胞	↑ SIRT1-PGC1 α -TFAM	[55]

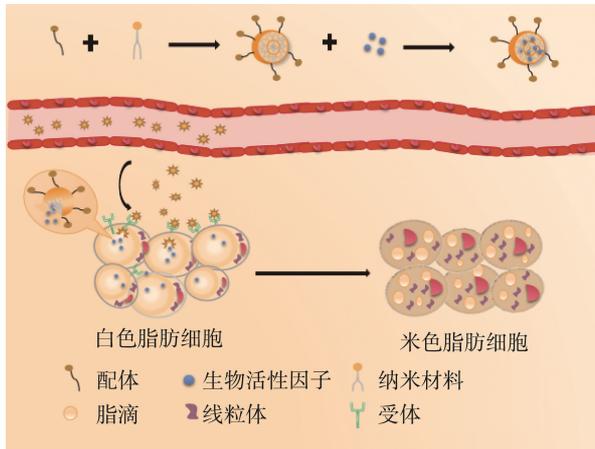


图1 纳米载体包裹生物活性因子诱导米色脂肪生成

Fig.1 Beige adipogenesis induced by bioactive factors encapsulated by nanocarriers

4.1 食源性生物活性物质靶向递送系统

食源性生物活性物质成分如多酚、生物碱、萜醌类、有机硫化物等化合物都具有广泛特定的生理活性，越来越多的大量证据表明这些物质生物活性成分在抗氧化、抗炎和抗肿瘤等方面有着明显的作用^[8,24,36]。近些年研究表明，部分食源性生物活性物质可以通过诱导米色脂肪生成来治疗肥胖，但由于大多数生物活性物质在体内生物利用度低，因此通过构建靶向递送系统，将生物活性成分这类物质精准递送到脂肪组织，来提高物质的利用率。

4.1.1 多酚类化合物靶向递送系统

白藜芦醇虽已证明具有促进米色脂肪生成的作用，但由于其难以被吸收，水溶性差，从而减弱了在体内的作用效果。ZU 等^[57]使用卵磷脂、 α -生育酚乙酸酯和 KolliphorRHS15 封装反式 RSV 形成 RSV 纳米颗粒，表面用脂肪基质细胞靶向肽(GSWKYWFEGEGGC)进行修饰，该系统可将反式 RSV 靶向递送至 WAT 的脂肪基质细胞。该纳米颗粒可能选择性地与脂肪基质细胞上糖基化位点缺失的核心蛋白聚糖(glycanationsite-deficientdecorin, Δ DCN)受体相结合。体外研究结果显示，靶向性反式 RSV 纳米颗粒的干预增加了 UCP1 的表达，诱导脂肪基质干细胞(adipose stromal cells, ASCs)分化为米色脂肪细胞。对 HFD 诱导的小鼠进行 5 周治疗后，发现靶向性的 RSV 纳米颗粒降低小鼠 40% 的脂肪质量，并降低了小鼠 13% 的体重，同时改善葡萄糖稳态和炎症水平，而游离的反式 RSV 降低了小鼠 18% 的脂肪质量和 5% 的体重，疗效明显低于靶向性 RSV。白藜芦醇经具有 ASCs 靶向性的纳米颗粒包裹和递送，可提高其在体内的生物利用度，显示出良好的治疗效果，因此，以 ASCs 为靶向目标递送促进米色脂肪生成的物质可能成为一种高效缓解肥胖的方法。TENG 等^[58]用氧化淀粉溶菌酶作为纳米材料包裹 RSV 形成靶向肝脏组织的 RSV 纳米颗粒，在对 HFD 诱导的肥胖小鼠治疗结果中显示，RSV 纳米颗粒增强了肝脏组织对 RSV 的摄取，增加了

RSV 在肝脏中的浓度，上调了肝脏组织中 AMPK 和 SIRT1 的蛋白表达水平，有效改善肝脂质沉积和胰岛素抵抗。紫檀芪(pterostilbene, PS)是一种在紫檀中提取的多酚物质，但由于其活性较弱，导致在体内的利用率较差。HEIKAL 等^[59]将 PS 与丙羟基- β -环糊精结合，包裹在壳聚糖纳米颗粒中，形成 PS 纳米颗粒。在对 HFD 诱导的肥胖小鼠治疗中发现，PS 纳米颗粒相比于游离的 PS，生物利用度更高，显著降低了小鼠的脂肪质量，增加了 UCP1 和 SIRT1 的蛋白表达量，显示出良好的抗肥胖作用。综上，基于 RSV 和 PS 的研究结果表明，靶向系统递送多酚类活性物质能有效地提高活性物质的生物利用率，是一种治疗肥胖的潜在策略。

4.1.2 生物碱化合物靶向递送系统

辣椒素虽具有多种生理活性，但其不溶于水的特性极大降低了其在体内的使用效果。BAO 等^[60]使用 α -乳清蛋白纳米胶束制成微针贴片包裹辣椒素，辣椒素可以通过微针贴片被直接递送至脂肪组织，并被 WAT 内吞。对 HFD 诱导的肥胖小鼠治疗结果显示，负载辣椒素的微针贴片有效促进了白色脂肪棕色化基因的表达和线粒体的生成，使体重减轻并促进米色脂肪生成，显著提高了辣椒素的使用效果。MUDHOL 等^[61]从辣椒中提取辣椒素，使用丁香油、乙醇、PEG400 和酪蛋白酸钠包裹辣椒素，开发了一种透皮递送的辣椒素聚合物微针贴片。在 C57BL/6 肥胖小鼠治疗结果中显示，与天然的辣椒素相比，微针贴片中的辣椒素的生物利用度更高，通过微针贴片透皮递送辣椒素可有效地将小鼠 WAT 转化为米色脂肪。LU 等^[62]使用中链甘油三酯、蔗糖硬脂酸酯等制备了包裹辣椒素的纳米乳剂，该辣椒素纳米乳剂可降低 HFD 诱导的肥胖 SD 大鼠的体重，减少其肝脂肪变性及附睾脂肪细胞大小和脂肪质量。因此，靶向递送系统提高了辣椒素的生物利用率，达到更好的抑制肥胖效果，也表明微针贴片作为一种非入侵性治疗肥胖的方法，具有广阔的应用前景。

4.1.3 有机硫化物靶向递送系统

大蒜素虽具有减肥作用，但由于性质极其不稳定，在食品加工过程中易分解，从而降低了其生物活性及使用效果。CHEN 等^[63]使用等温滚环扩增技术构建了负载大蒜素的 adipo-8 纳米花靶向系统，该系统显著提高了大蒜素的生物活性和稳定性，且体内研究结果显示，皮下注射大蒜素纳米花有效促进了白色脂肪向米色脂肪分化和系统的能量消耗。由此可见，将大蒜素与 DNA 自组装纳米结构结合可以显著提高其稳定性，且 DNA 自组装纳米结构具有可编辑性强、生物相容性高、载药精准可控等优点，利用 DNA 纳米结构装载活性物质可以充分发挥脂肪细胞的适配靶向功能，是一种治疗肥胖很有前景的策略。

4.1.4 萜醌类化合物靶向递送系统

大黄素是一种从植物的根和树皮中提取的萜醌类衍生物，但其不溶于水，在体内易被氧化破坏，从而降低它在体内的生理活性。YU 等^[64]将对 WAT 具有高亲和力的核酸适配体(adipo-8)偶联在 PLGA-PEG 聚合物纳米颗粒表面，包裹大黄素，构建靶向 WAT 的递送系统，使 DNA 适配体

的优点与聚合物 NP 可控释放得到有效结合。研究使用 3T3-L1 分化细胞测定了适配体靶向纳米颗粒的基本特征, 评估体外递送和降脂效率, 结果显示, 大黄素纳米颗粒可以选择性地与脂肪细胞结合, 有效减少脂肪细胞中脂滴的形成。研究虽测定了适配体对 3T3-L1 细胞的靶向能力, 且得出大黄素具有促进白色脂肪棕色化的作用, 但缺少进一步的体内实验研究, 不能证明大黄素纳米颗粒在体内的效果。

4.2 罗格列酮靶向递送系统

罗格列酮(rosiglitazone, Rosi)具有抗炎、增加胰岛素敏感性等作用, 是一种有效的抗糖尿病药物。研究表明, Rosi 可以阻断 WAT 中 TNF- α 表达, 增加脂肪细胞分化并减少脂肪细胞中游离脂肪酸的释放, 还可以通过激活 PPAR γ 等途径促进 WAT 向米色脂肪组织转化^[65]。Rosi 虽容易被吸收, 但易与血液蛋白结合^[66]。通过构建靶向递送系统, 能够实现 Rosi 精准递送到脂肪组织。

抑制素(prohibitin, PHB)在 WAT 的血管细胞表面高度表达, 常被用作靶向脂肪组织的靶标^[67]。短肽(CKGGRAKDC)作为 PHB 的靶向肽已经被用在多个肥胖模型中。SU 等^[68]使用磷脂酰胆碱、胆固醇、载脂蛋白、巨噬细胞膜等材料构建了一种基于巨噬细胞膜包裹的重组高密度脂蛋白的药物递送平台, 进一步使用 PHB 靶向肽修饰, 将 PPAR γ 激动剂 Rosi 和磷酸二酯酶 5 型抑制剂西地那非共同递送至脂肪组织。结果表明, 靶向 Rosi 纳米颗粒能有效增加 BAT 标志物的表达水平, 降低腹股沟 WAT 体积及小鼠的葡萄糖、胰岛素、甘油三酯和胆固醇含量, 使小鼠对脂肪酸的利用及代谢情况得以改善。此外使用该系统递送药物后, 在多剂量治疗中发现了可持续化自我增强效应, 增加了脂肪组织中 PHB 表达和毛细血管密度, 进而改善后续给药中药物的积累。HIRADATE 等^[69]使用卵磷脂、聚乙二醇联合细胞膜穿透肽-八精氨酸肽(octaarginine, R8)和 PHB 靶向肽构建双靶向递送系统, R8 作为细胞穿透肽可增强细胞对纳米颗粒的摄取。结果显示, Rosi 纳米颗粒能靶向递送至 WAT, 减少小鼠脂肪堆积和体重, 还能通过提高 WAT 的 UCP1 表达水平来诱导米色脂肪形成。与游离的 Rosi 相比, 双靶向包裹的 Rosi 不会诱导脂肪肝的形成, 减少了肝损伤。iRGD(CRGDK/RGPD/EC)是一种双靶向肽, 它与受体结合后进一步裂解为 CRGDK 片段, CRGDK 肽片段与神经肽 1 结合, 使纳米颗粒能够递送、吸收入脂肪组织。XUE 等^[70]使用共聚物 PLGA-b-PEG 聚合物纳米颗粒, 结合脂肪组织血管靶向肽 iRGD 和 PHB 靶向肽, 将封装的 Rosi 递送至脂肪组织血管系统。靶向 Rosi 纳米颗粒治疗的小鼠与用游离 Rosi 或非靶向 Rosi 治疗的小鼠相比, 体重明显减轻, WAT 棕色化和血管组织生成也明显增强; BAT 标志物(UCP1、PGC-1 α)和内皮细胞血管生成标志物(CD31、同工凝集素 B4)表达水平也明显增加。光动力疗法和脂肪棕色化诱导是逆转肥胖的两种有效方法, 两者具有互补性, CHEN 等^[71]用乙型肝炎核心蛋白复合物(包含一种可追溯的光敏剂酞菁锌四磺酸锌和 Rosi)结合 PHB 靶向肽, 在光

动力学处理的同时诱导米色脂肪生成。在肥胖小鼠中静脉注射后, 该复合物可特异性结合 WAT, 尤其是血液供应丰富的脂肪组织, 由 ZnPcS4 光动力学和 Rosi 促进白色脂肪向米色脂肪组织转化的协同作用促使白色脂肪减少。

值得注意的是, 具有 pH 响应的纳米颗粒, 在酸性条件下会使药物可控释放。ZHANG 等^[72]开发了一种负载 Rosi 的微针贴片。将对酸敏感的海藻酸钠包裹 Rosi, 形成 Rosi 纳米颗粒, 将纳米颗粒嵌入透明质酸制成的聚合物微针贴片, 使其穿透皮肤, 再加入葡萄糖氧化酶和过氧化氢酶降解微针释放药物。研究发现, 该微针可诱导肥胖小鼠 WAT 向米色脂肪组织转化, 上调了 BAT 标志物(UCP1、PGC-1 α 等)表达水平, 并减少了白介素-6 炎症标志物, 增强了小鼠代谢活动。另外, 由磁铁矿(Fe_3O_4)组成的磁性纳米颗粒(magnetic nanoparticles, MNPs)无毒, 生物相容性好, 能够结合多种药物, 已被证明通过与细胞膜的相互作用和细胞的吞噬吸收有效地保留在靶组织中^[73]。SAATCHI 等^[74]将 Rosi 吸附在 MNPs 表面, 形成磁性 Rosi 纳米颗粒。在向目标脂肪库中植入磁铁的皮下组织注射磁性 Rosi 纳米颗粒, 成功地将 Rosi 定位到目标脂肪组织。结果显示, 细胞体系中 PPAR γ 基因表达上升, 且 MNPs 结合的 Rosi 的活性没有受到影响, 重要的是 MNPs 纳米颗粒被磁铁带到特定的脂肪组织, 能够减少在其他器官中的不良反应。

综上所述, Rosi 经过不同纳米载体的包裹, 精准递送至脂肪组织, 相比游离的 Rosi, 其生物利用度得以提高, 同时有效降低了对肝脏组织等其他组织器官的影响, 使其精准地发挥诱导米色脂肪生成的作用。

4.3 甲状腺激素靶向递送系统

甲状腺激素(thyroid hormone, TH)是一种具有抗肥胖潜力的产热激活剂, 也被证明可以降低血清低密度脂蛋白, 缓解 2 型糖尿病和动脉粥样硬化^[75]。研究表明, TH 可以促进 BAT 适应性产热, 通过其中枢作用及对 BAT 直接作用, 诱导 UCP1 的表达。但药理剂量 TH 会导致心跳过速、肌肉萎缩等, 且由于交感神经支配的反馈抑制, 全身给药导致产热降低, 达不到促进米色脂肪生成的效果^[76]。CHEN 等^[77]将三碘甲状腺原氨酸(T3)封装在结合 PHB 靶向肽的脂质纳米颗粒中, 靶向递送至脂肪组织, 有效消除了交感神经的反馈抑制, 同时诱导 WAT 棕色化和机体产热。在 C57BL/6 小鼠肥胖模型中, T3 纳米颗粒诱导了 WAT 中线粒体的生成, 增加耗氧率、UCP1 的表达和 BAT 的质量, 减轻肥胖小鼠的重量, 改善了葡萄糖不耐受、胰岛素抵抗和脂肪肝。因此, 将 TH 选择性的靶向脂肪组织是提高其活性的有效手段, 此外该研究还发现 T3 纳米颗粒在降低胆固醇、防止动脉粥样硬化比 T3 全身给药的治疗效果更好。

4.4 信号通路激活剂/抑制剂的靶向递送

米色脂肪生成是一个会受到多种信号或者酶调控的复杂过程, 如 Notch 信号在调节米色脂肪生成和能量稳态中有着重要的作用。抑制 Notch 信号的传导, 可以诱导白

色脂肪细胞向米色脂肪细胞转化,还能缓解炎症和代谢疾病^[78]。Notch 信号的抑制剂如二苯西平(dibenzepin, DBZ)能够将 WAT 转化为米色脂肪,但游离的 DBZ 直接使用会造成目标偏离^[79],抑制其接触细胞中 Notch 信号的传导,这些不良影响可能会诱发其他疾病。因此,构建靶向递送抑制剂或诱导剂系统直接靶向至脂肪组织,可以避免药物扩散到其他非靶向器官。JIANG 等^[80]使用 PLGA-PEG 纳米颗粒包裹 Notch 抑制剂 DBZ,负载 DBZ 的纳米颗粒能快速被细胞内化并抑制脂肪细胞中的 Notch 信号。纳米颗粒局部注射到肥胖小鼠腹股沟 WAT,能够释放 DBZ 抑制 Notch 信号,提高 UCP1 表达来促进白色脂肪棕色化,并减轻小鼠体重,改善葡萄糖稳态。HUANG 等^[81]使用 PLGA 纳米颗粒包裹 DBZ 来抑制肥胖 C57BL/6 小鼠模型中的 Notch 信号,促进了小鼠脂肪组织线粒体的生成,减少了皮下脂肪组织扩张。DETSIKA 等^[82]研究表明,脂肪组织中血红素加氧酶-1 (heme oxygenase1, HO-1)的上调可以促进白色脂肪棕色化。HONG 等^[83]用 PHB 靶向肽修饰 PLGA-PEG 纳米颗粒,包裹 HO-1 的激活剂(血红素和钴原卟啉 IX),开发了可靶向脂肪组织的包裹 HO-1 诱导剂的纳米颗粒。在非酒精性脂肪肝模型中,包裹激活剂的纳米颗粒有效地将 WAT 转化为米色脂肪。在小鼠模型中,纳米颗粒还能靶向过表达的肝脂肪蛋白,抑制肝脏对循环脂质的摄取,改变受损器官中炎症巨噬细胞的表型并降低炎症。

综上所述,食源活性物质、Rosi、TH、信号通路激活剂/抑制剂通过构建靶向递送系统精准递送至脂肪组织,不仅提高了物质的利用率,发挥出良好的缓解肥胖的作用,而且降低了对其他器官的毒性,并克服了目标偏离的缺点。以上研究均一定程度上说明了纳米靶向递送系统是提高抗肥胖活性物质安全性、专一性的有效方法,能够为开发安全、高效预防和缓解肥胖的食源活性成分及功能性食品提供新的思路。

5 总 结

诱导米色脂肪生成已经成为预防和缓解肥胖的新靶点,将纳米技术与稳态靶向递送系统结合促进米色脂肪组织生成已经取得了一定的研究进展。基于靶向递送系统的治疗策略不仅改善了生物活性因子的利用率,增强脂肪组织对其的摄取能力,还能改善抗肥胖物质的药代动力学,显著提高抗肥胖生物活性因子的安全性和有效性。但目前构建食源活性物质纳米靶向递送系统诱导米色脂肪生成的相关研究较少,靶向递送系统中食源活性物质的量效关系、作用机制等尚需进一步阐明。其次,目前靶向脂肪组织的受体较为单一,大部分都是利用 PHB 受体,但该受体也会在其他组织细胞表面表达,可能会造成目标偏离,因此后续研究需要寻找更加专一的脂肪组织受体。此外,用来诱导米色脂肪生成的靶向运输载体形式较单一,且大部分载体的包封效率不高,容易造成材料的损耗,因此研发新型、高效的递送载体是未来研究的重要发展方向。相信

随着食源活性物质稳态化靶向递送体系的基础科学研究及关键技术研发的不断深入,食源抗肥胖活性物质的靶向设计和精准营养研究能够强化功能性靶向食品的创制和精准制造,推动我国健康产业的发展和升级。

参考文献

- [1] World Health Organization. Obesity and overweight 2021 [EB/OL]. Geneva: WHO Press, 2021 [2022-01-10]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [2022-12-23].
- [2] 国务院新闻办公室. 中国居民营养与慢性病状况报告(2020 年) [EB/OL]. [2020-12-23]. <http://www.scio.gov.cn/index.htm> [2022-12-25]. Information Office of the State Council. Chronic diseases of chinese residents (2020) [EB/OL]. [2020-12-23]. <http://www.scio.gov.cn/index.htm> [2022-12-25].
- [3] HIJOVÁ E. Synbiotic Supplements in the prevention of obesity and obesity-related diseases [J]. *Metabolites*, 2022, 12(4): 313.
- [4] SAMSON R, AYINAPUDI K, LE-JEMTEL TH, *et al.* Obesity, hypertension, and bariatric surgery [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22: 1–11.
- [5] ALTINOVA AE. Beige adipocyte as the flame of white adipose tissue: Regulation of browning and impact of obesity [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2022, 107(5): e1778–e1788.
- [6] TIMAR J, UHLYARIK A. On-target side effects of targeted therapeutics of cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2022, 28: 1610694.
- [7] REYES-FARIAS M, FOS-DOMENECH J, SERRA D, *et al.* White adipose tissue dysfunction in obesity and aging [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192: 114723.
- [8] REGUERO M, CEDRÓN MG, WAGNER S, *et al.* Precision nutrition to activate thermogenesis as a complementary approach to target obesity and associated-metabolic-disorders [J]. *Cancers*, 2021, 13(4): 866.
- [9] EDGERTON C, MEHTA M, MOU D, *et al.* Patterns of weight loss medication utilization and outcomes following bariatric surgery [J]. *J Gastrointest Surg*, 2021, 25: 369–377.
- [10] ZHANG WT, SHENG T, GU Z, *et al.* Strategies for browning agent delivery [J]. *Pharm Res*, 2021, 38(8): 1327–1334.
- [11] BOUBERTAKH B, SILVESTRI C, DI MARZO V. Obesity: The fat tissue disease version of cancer [J]. *Cells*, 2022, 11(12): 1872.
- [12] VILLARROYA F, GAVALDÀ-NAVARRO A, PEYROU M, *et al.* The lives and times of brown adipokines [J]. *Trends Endocrin Met*, 2017, 28(12): 855–867.
- [13] XU K, XIE R, LIN X, *et al.* Brown adipose tissue: A potential site for islet transplantation [J]. *Transplantation*, 2020, 104(10): 2059–2064.
- [14] SYMONDS ME, POPE M, BLOOR I, *et al.* Adipose tissue growth and development: The modulating role of ambient temperature [J]. *J Endocrinol*, 2021, 248(1): R19–R28.
- [15] ZHANG Y, HAO J, TARRAGO MG, *et al.* FBF1 deficiency promotes beigeing and healthy expansion of white adipose tissue [J]. *Cell Rep*, 2021, 36(5): 109481.
- [16] ZHANG Y, ZHANG Z, ZHANG Y, *et al.* Baicalin promotes the activation of brown and white adipose tissue through AMPK/PGC1 α pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 922: 174913.
- [17] YOU W, XU Z, SUN Y, *et al.* GADD45 α drives brown adipose tissue formation through upregulating PPAR γ in mice [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 585.
- [18] LAU KH, WALDHART AN, DYKSTRA H, *et al.* PPAR γ and C/EBP α response to acute cold stress in brown adipose tissue [J]. *Iscience*, 2023, 26(1): 105848.
- [19] TANG Q, LU M, XU B, *et al.* Electroacupuncture regulates inguinal white adipose tissue browning by promoting Sirtuin-1-dependent PPAR γ deacetylation and mitochondrial biogenesis [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 11:

- 607113.
- [20] JIANG N, YANG M, HAN Y, *et al.* PRDM16 regulating adipocyte transformation and thermogenesis: A promising therapeutic target for obesity and diabetes [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 870250.
- [21] HAN S, YANG Y, LU Y, *et al.* Cyanidin-3-O-glucoside regulates the expression of UCP1 in brown adipose tissue by activating Prdm16 gene [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(12): 1986.
- [22] CHEN Y, MA B, WANG X, *et al.* Potential functions of the BMP family in bone, obesity, and glucose metabolism [J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 1–10.
- [23] XU X, LI X, YANG G, *et al.* Circulating bone morphogenetic protein-9 in relation to metabolic syndrome and insulin resistance [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17529.
- [24] VHORA I, LALANI R, BHATT P, *et al.* Colloidally stable small unilamellar stearyl amine lipoplexes for effective BMP-9 gene delivery to stem cells for osteogenic differentiation [J]. *AAPS Pharm Sci Technol*, 2018, 19: 3550–3560.
- [25] LI T, LIU J, GUO G, *et al.* Synphilin-1 interacts with AMPK and increases AMPK phosphorylation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4352.
- [26] DAI LB, ZHONG JT, SHEN LF, *et al.* Radiosensitizing effects of curcumin alone or combined with GLUT1 siRNA on laryngeal carcinoma cells through AMPK pathway-induced autophagy [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(13): 6018–6031.
- [27] HETTIARACHCHI SS, PERERA Y, DUNUWEERA SP, *et al.* Comparison of antibacterial activity of nanocurcumin with bulk curcumin [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(50): 46494–46500.
- [28] LONE J, CHOI JH, KIM SW, *et al.* Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 27: 193–202.
- [29] KIM HS, MOON JH, KIM YM, *et al.* Epigallocatechin exerts anti-obesity effect in brown adipose tissue [J]. *Chem Biodivers*, 2019, 16(10): e1900347.
- [30] DONG J, ZHANG X, ZHANG L, *et al.* Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and inflammation in mice: A mechanism including AMPK α 1/SIRT1 [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(3): 363–374.
- [31] KOBORI M, TAKAHASHI Y, SAKURAI M, *et al.* Quercetin suppresses immune cell accumulation and improves mitochondrial gene expression in adipose tissue of diet-induced obese mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(2): 300–312.
- [32] IMAMURA H, NAGAYAMA D, ISHIHARA N, *et al.* Resveratrol attenuates triglyceride accumulation associated with upregulation of Sirt1 and lipoprotein lipase in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2017, 12: 44–50.
- [33] NIU W, WANG H, WANG B, *et al.* Resveratrol improves muscle regeneration in obese mice through enhancing mitochondrial biogenesis [J]. *J Nutr Biochem*, 2021, 98: 108804.
- [34] LIN C, CHEN J, HU M, *et al.* Sesamol promotes browning of white adipocytes to ameliorate obesity by inducing mitochondrial biogenesis and inhibition mitophagy via β 3-AR/PKA signaling pathway [J]. *Food Nutr Res*, 2021, 65: 7577.
- [35] LEE DH, CHANG SH, YANG DK, *et al.* Sesamol increases Ucp1 expression in white adipose tissues and stimulates energy expenditure in high-fat diet-fed obese mice [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1459.
- [36] CHOI M, MUKHERJEE S, YUN JW. Trigonelline induces browning in 3T3-L1 white adipocytes [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(2): 1113–1124.
- [37] TAKEDA Y, DAI P. Capsaicin directly promotes adipocyte browning in the chemical compound-induced brown adipocytes converted from human dermal fibroblasts [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 6612.
- [38] LI C, LENG Q, LI L, *et al.* Berberine ameliorates obesity by inducing GDF15 secretion by brown adipocytes [J]. *Endocrinology*, 2023, 164(4): 35.
- [39] XIA Q, WANG W, LIU Z, *et al.* New insights into mechanisms of berberine in alleviating reproductive disorders of polycystic ovary syndrome: Anti-inflammatory properties [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175433
- [40] SONG J, JIANG M, JIN Y, *et al.* Phytol from Faeces Bombycis alleviated migraine pain by inhibiting Nav1.7 sodium channels [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 306: 116161.
- [41] LIRA BS, GRAMEGNA G, AMARAL P, *et al.* Phytol recycling: Essential, yet not limiting for tomato fruit tocopherol accumulation under normal growing conditions [J]. *Plant Mol Biol*, 2023, 111: 365–378.
- [42] NAKANISHI T, KAGAMIZONO K, YOKOYAMA S, *et al.* Dietary phytanic acid-induced changes in tissue fatty acid profiles in mice [J]. *J Dairy Res*, 2020, 87(4): 498–500.
- [43] PARK MH, KIM HJ, HAN JS. Pheophorbide A isolated from *Gelidium amansii* inhibits adipogenesis by regulating adipogenic transcription factors and AMPK in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Nutr Res*, 2022, 107: 187–194.
- [44] MAEDA H, HOSOKAWA M, SASHIMA T, *et al.* Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 332(2): 392–397.
- [45] LIU J, LI Y, YANG P, *et al.* Gypenosides reduced the risk of overweight and insulin resistance in C57BL/6J mice through modulating adipose thermogenesis and gut microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(42): 9237–9246.
- [46] QIAO Y, YE Y, CAI T, *et al.* Anti-fatigue activity of the polysaccharides isolated from *Ribes stenocarpum* Maxim [J]. *J Funct Foods*, 2022, 89: 104947.
- [47] YANG Y, CHANG Y, WU Y, *et al.* A homogeneous polysaccharide from *Lycium barbarum*: Structural characterizations, anti-obesity effects and impacts on gut microbiota [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 2074–2087.
- [48] XU X, DAI M, LAO F, *et al.* Effect of glucoraphanin from broccoli seeds on lipid levels and gut microbiota in high-fat diet-fed mice [J]. *J Funct Foods*, 2020, 68: 103858.
- [49] ZENG X, REN D, LI D, *et al.* *Artemisia sphaerocephala* Krasch polysaccharide promotes adipose thermogenesis and decreases obesity by shaping the gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2022, 13(20): 10651–10664.
- [50] WANG Y, LI T, LIU Y, *et al.* Heimao tea polysaccharides ameliorate obesity by enhancing gut microbiota-dependent adipocytes thermogenesis in mice fed with high fat diet [J]. *Food Funct*, 2022, 13(24): 13014–13027.
- [51] CHUNG CJ, CHUANG YC, LIN CS, *et al.* *Lycium* Chinese polysaccharide suppressed hypertrophy and hyperplasia in adipocytes through regulating lipid and glucose metabolism [J]. *ACS Food Sci Technol*, 2021, 1(6): 1014–1022.
- [52] RANAWEERA SS, NATRAJ P, RAJAN P, *et al.* Anti-obesity effect of sulforaphane in broccoli leaf extract on 3T3-L1 adipocytes and ob/ob mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 100: 108885.
- [53] LIU Y, FU X, CHEN Z, *et al.* The protective effects of sulforaphane on high-fat diet-induced obesity in mice through browning of white fat [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 665894.
- [54] GAO W, WANG W, ZHANG J, *et al.* Allicin ameliorates obesity comorbid depressive-like behaviors: involvement of the oxidative stress, mitochondrial function, autophagy, insulin resistance and NOX/Nrf2 imbalance in mice [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34: 1267–1280.
- [55] SHI X, ZHOU X, CHU X, *et al.* Allicin improves metabolism in high-fat diet-induced obese mice by modulating the gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2019, 11(12): 2909.
- [56] 隋沅均, 杨璐, 王丽娟, 等. 乳液递送系统中活性功能因子的释放设计[J]. *食品安全质量检测学报*, 2023, 14(9): 112–121.

- SUI YJ, YANG L, WANG LJ, *et al.* Release design of active functional factors in emulsion delivery system [J]. *J Food Saf Qual*, 2023, 14(9): 112–121.
- [57] ZU Y, ZHAO L, HAO L, *et al.* Browning white adipose tissue using adipose stromal cell-targeted resveratrol-loaded nanoparticles for combating obesity [J]. *J Control Rel*, 2021, 333: 339–351.
- [58] TENG W, ZHAO L, YANG S, *et al.* The hepatic-targeted, resveratrol loaded nanoparticles for relief of high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Control Rel*, 2019, 307: 139–149.
- [59] HEIKAL LA, EL-KAMEL AH, MEHANNA RA, *et al.* Improved oral nutraceutical-based intervention for the management of obesity: pterostilbene-loaded chitosan nanoparticles [J]. *Nanomedicine*, 2022, 17(15): 1055–1075.
- [60] BAO C, LI Z, LIANG S, *et al.* Microneedle patch delivery of capsaicin-containing α -lactalbumin nanomicelles to adipocytes achieves potent anti-obesity effects [J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(20): 2011130.
- [61] MUDHOL S, PEDDHA MS. Development of capsaicin loaded nanoparticles based microneedle patch for transdermal drug delivery [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023, 80: 104120.
- [62] LU M, CAO Y, HO CT, *et al.* The enhanced anti-obesity effect and reduced gastric mucosa irritation of capsaicin-loaded nanoemulsions [J]. *Food Funct*, 2017, 8(5): 1803–1809.
- [63] CHEN X, HE X, GAO R, *et al.* Aptamer-functionalized binary-drug delivery system for synergetic obesity therapy [J]. *ACS Nano*, 2021, 16(1): 1036–1050.
- [64] YU B, PU Y, LIU J, *et al.* Targeted delivery of emodin to adipocytes by aptamer-functionalized PEG-PLGA nanoparticles *in vitro* [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 57: 101739.
- [65] AKINDEHIN S, JUNG YS, KIM SN, *et al.* Myricetin exerts anti-obesity effects through upregulation of SIRT3 in adipose tissue [J]. *Nutrients*, 2018, 10(12): 1962.
- [66] LEE SM, MURATALLA J, DIAZ-RUIZ A, *et al.* Rosiglitazone requires hepatocyte PPAR γ expression to promote steatosis in male mice with diet-induced obesity [J]. *Endocrinology*, 2021, 162(11): 175.
- [67] DONG W, YE J, WANG W, *et al.* Self-assembled lecithin/chitosan nanoparticles based on phospholipid complex: A feasible strategy to improve entrapment efficiency and transdermal delivery of poorly lipophilic drug [J]. *Int J Nanomed*, 2020: 5629–5643.
- [68] SU Y, WANG W, XIAO Q, *et al.* Macrophage membrane-camouflaged lipoprotein nanoparticles for effective obesity treatment based on a sustainable self-reinforcement strategy [J]. *Acta Biomater*, 2022, 152: 519–531.
- [69] HIRADATE R, KHALIL IA, MATSUDA A, *et al.* A novel dual-targeted rosiglitazone-loaded nanoparticle for the prevention of diet-induced obesity via the browning of white adipose tissue [J]. *J Control Rel*, 2021, 329: 665–675.
- [70] XUE Y, XU X, ZHANG XQ, *et al.* Preventing diet-induced obesity in mice by adipose tissue transformation and angiogenesis using targeted nanoparticles [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2016, 113(20): 5552–5557.
- [71] CHEN R, HUANG S, LIN T, *et al.* Photoacoustic molecular imaging-escorted adipose photodynamic-browning synergy for fighting obesity with virus-like complexes [J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16(4): 455–465.
- [72] ZHANG Y, LIU Q, YU J, *et al.* Locally induced adipose tissue browning by microneedle patch for obesity treatment [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(9): 9223–9230.
- [73] HOSSEINI SM, KIM SM, SAYED M, *et al.* Lipase-immobilized chitosan-crosslinked magnetic nanoparticle as a biocatalyst for ring opening esterification of itaconic anhydride [J]. *Biochem Eng J*, 2019, 143: 141–150.
- [74] SAATCHI K, TOD SE, LEUNG D, *et al.* Characterization of alendronic-and undecylenic acid coated magnetic nanoparticles for the targeted delivery of rosiglitazone to subcutaneous adipose tissue [J]. *Nanomed-Nanotechnol*, 2017, 13(2): 559–568.
- [75] YANG B, TANG X, HALLER MJ, *et al.* A unified mathematical model of thyroid hormone regulation and implication for personalized treatment of thyroid disorders [J]. *J Theor Biol*, 2021, 528: 110853.
- [76] CAO Y, MATSUBARA T, ZHAO C, *et al.* Antisense oligonucleotide and thyroid hormone conjugates for obesity treatment [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9307.
- [77] CHEN K, CHEONG LY, GAO Y, *et al.* Adipose-targeted triiodothyronine therapy counteracts obesity-related metabolic complications and atherosclerosis with negligible side effects [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7838.
- [78] AUGUET T, BERTRAN L, BINETTI J, *et al.* Hepatocyte Notch signaling deregulation related to lipid metabolism in women with obesity and nonalcoholic fatty liver [J]. *Obesity*, 2020, 28(8): 1487–1493.
- [79] AHMED LA, EL-RHMAN RHA, GAD AM, *et al.* Dibenazepine combats acute liver injury in rats via amendments of Notch signaling and activation of autophagy [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021, 394: 337–348.
- [80] JIANG C, CANO-VEGA MA, YUE F, *et al.* Dibenazepine-loaded nanoparticles induce local browning of white adipose tissue to counteract obesity [J]. *Mol Ther*, 2017, 25(7): 1718–1729.
- [81] HUANG D, NARAYANAN N, CANO-VEGA MA, *et al.* Nanoparticle-mediated inhibition of notch signaling promotes mitochondrial biogenesis and reduces subcutaneous adipose tissue expansion in pigs [J]. *Iscience*, 2020, 23(6): 101167.
- [82] DETSIKA MG, LIANOS EA. Regulation of complement activation by heme oxygenase-1 (HO-1) in kidney injury [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(1): 60.
- [83] HONG J, KIM YH. Fatty liver/adipose tissue dual-targeting nanoparticles with heme oxygenase-1 inducer for amelioration of obesity, obesity-induced type 2 diabetes, and steatohepatitis [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(33): 2203286.

(责任编辑: 郑丽于梦娇)

作者简介



林晓霞, 硕士研究生, 主要研究方向为食品营养与健康

E-mail: 1968961308@qq.com



李天歌, 博士, 讲师, 主要研究方向为食品营养与健康

E-mail: litiange@henau.edu.cn