·综　述·

棕色脂肪抵抗动脉粥样硬化的研究进展

陈婕，裘丹琦，刘昊，黄晶晶，励丽，陈淑芹

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.10.027
【中图分类号】 R543.5　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2025)10-1089-04

动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）是心血管系统最常见的疾病之一，其病理特征为动脉内膜脂质异常沉积和纤维组织增生，形成粥样斑块，疾病进展可引发多种心脑血管事件。高脂血症是其主要危险因素，血液循环中常见低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）水平升高和高密度脂蛋白（high density lipoprotein，HDL）水平降低。LDL 是血浆胆固醇（total cholesterol，TC）的主要载体，在 AS 的病理过程中发挥核心作用；HDL 对心血管具有保护作用，通过转运巨噬细胞中的 TC 至肝脏代谢，能有效减少血管壁的脂质沉积[1]。

脂肪组织是脂代谢的主要器官，对代谢稳态具有重要影响，并参与 AS 及心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）的发展[2]。根据形态和功能，脂肪组织可分为白色脂肪组织（white adipose tissue，WAT）和棕色脂肪组织（brown adipose tissue，BAT）。WAT 主要负责储存能量，而 BAT 是非战栗产热的场所，表现出较高的代谢活性[3]。BAT 中高表达的解偶联蛋白 1（uncoupling protein1，UCP1）是其发挥功能的核心，介导线粒体呼吸解偶联。根据起源与结构特征，BAT 可分为构成型 BAT（constitutive brown adipose tissue，cBAT）和招募型 BAT（recruitable brown adipose tissue，rBAT）。cBAT 由胚胎发育决定，rBAT 则是在冷暴露或β3-肾上腺素能受体（β3-adrenergic receptor，β3-AR）激活的刺激下，由白色脂肪细胞转化或前体脂肪细胞分化形成的棕色或米色脂肪细胞[4]。此外，血管周围也存在一种被称为血管周围脂肪组织（perivascular adipose tissue，PVAT）的脂肪库，部分 PVAT 具有类似棕色脂肪的功能。BAT、“棕色化”的 WAT（即米色脂肪组织）和 PVAT 中具有棕色脂肪活性的部分统称为产热脂肪（后文统称为棕色脂肪）。同时，脂肪组织能分泌脂肪因子，参与免疫调节和炎症反应等过程。本文主要探讨棕色脂肪抵抗 AS 的作用及机制，并探讨其作为治疗策略的可能性。

1　棕色脂肪抑制 AS 的作用机制

1.1　棕色脂肪通过调节脂代谢发挥抗 AS 的作用

AS 患者的血液循环中常观察到较高水平的 LDL 和较低水平的 HDL。WAT 功能失调时，循环中 LDL 升高并沉积于血管壁，被巨噬细胞摄取后转化为泡沫细胞，驱动早期斑块形成[5]；BAT 产热主要以细胞内三酰甘油（triglyceride，TG）衍生的脂肪酸（fatty acid，FA）、从循环中摄取的 FA 为能量来源。研究发现，低温刺激小鼠棕色脂肪后，棕色脂肪组织选择性摄取来自富含 TG 的脂蛋白（triglyceride-rich lipoproteins，TRLs）的 FA，并抑制 FA 在 WAT 中储存，伴随着 TG、TC、LDL 水平的降低和 HDL 水平的上升[6]。与啮齿类动物相似，人类的棕色脂肪可通过寒冷暴露或β3-AR 激动剂活化，增加全身能量消耗和 FA 氧化[7]。综上所述，棕色脂肪通过增加能量消耗、降低血脂水平，有望成为 AS 的干预靶点。

1.2　棕色脂肪发挥抗炎作用抵抗 AS 的发生发展

血管炎症在 AS 中起核心作用[8]，其病理过程涉及脂质积累、炎症细胞浸润、平滑肌细胞（smooth muscle cell，SMC）增殖与迁移及氧化应激等多种机制[9]。肥胖是 AS 公认的危险因素，免疫细胞的浸润是导致肥胖及相关代谢紊乱中棕色脂肪功能障碍的主要原因[10]。脂质沉积引发肥胖，会降低胰岛素敏感性、扰乱脂代谢，显著增加 CVD 的风险[11]。生理条件下，

基金项目：宁波市科技计划项目（2022J204）
作者单位：315010 宁波，宁波大学附属第一医院（陈婕、裘丹琦、刘昊、励丽、陈淑芹）；宁波一院龙山医院医疗健康集团（黄晶晶）
通信作者：陈淑芹，Email：fyychenshuqin@nbu.edu.cn

WAT 以 TG 的形式储存能量，通过脂肪分解为其他器官供能。肥胖状态下，细胞肥大、线粒体功能受损、内质网应激导致脂肪功能障碍[10]，使其处于慢性低度炎症状态，成为 AS 的重要诱因。同时，脂肪组织释放的多种促炎因子，能激活血管炎症，加速斑块形成。棕色脂肪中炎症标志物的表达低于 WAT，活化的 BAT 具有对抗肥胖所致的慢性炎症状态和促进糖脂代谢功能，使之成为疾病治疗的新靶点[12]。

1.3　特殊部位脂肪组织抵抗 AS 的作用　血管周围存在的 PVAT，对血管具有保护和调控作用。活化后的 PVAT 不仅能够维持内皮细胞功能的完整性、参与血管健康管理，还可增强脂质清除能力[9]。然而，在代谢紊乱、慢性炎症等病理条件下，PVAT 的有益作用可能转化为有害作用，通过促炎表型转换、血流动力学改变等机制促进 AS 的发生[13]。因此，维持 PVAT 的正常功能至关重要。心外膜脂肪组织（epicardial adipose tissue，EAT）是另一种特殊部位的脂肪组织，富含棕色脂肪样祖细胞。健康状态下，EAT 通过分泌抗炎脂肪细胞因子维持心肌能量供应[14]。肥胖或代谢紊乱时，促炎脂肪细胞因子增加，促炎微环境形成，脂毒性介导血管损伤参与 AS 形成[15]。EAT 经历了从棕色脂肪到白色脂肪的表型转化，加剧局部炎症和代谢紊乱，是 AS 发展的初始病理环节之一[15]。综上所述，PVAT、EAT 等特殊部位脂肪组织，在生理条件下保护血管健康，在病理因素刺激下引起的脂肪组织功能障碍会加速 AS 的进展。

1.4　脂肪因子的抗 AS 作用　脂肪组织除了参与能量代谢外，还能分泌生物活性物质，统称为脂肪因子。棕色脂肪分泌的 FGF21 对心脏有益，动物研究显示[16]，其可缩小斑块面积，改善体质量、血糖、胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）及 TG 等指标，还可促进 WAT“棕色化”、上调 FA 氧化相关基因的表达，从而降低体内脂肪含量、改善糖耐量、减少肝脏脂肪变性[17]。衍生自棕色脂肪的神经调节蛋白 4（neuregulin4，Nrg4），能抑制血管炎症反应并减轻内皮细胞损伤[18]。循环中的脂联素通过多重机制发挥作用，包括抑制内皮炎症、调节 SMC 增殖、阻止巨噬细胞向泡沫细胞分化等[16]。总之，脂肪因子通过多重机制的协同作用，参与调节 AS 的发生发展。

2　棕色脂肪激活作为 AS 治疗策略的研究进展

棕色脂肪的激活会提高新陈代谢，改善血脂异常和 IR[19]。下文将介绍棕色脂肪激活的相关机制。

2.1　冷暴露激活棕色脂肪　棕色脂肪的激活和白色脂肪的“棕色化”是潜在的治疗策略。棕色脂肪主要受交感神经系统（sympathetic nervous system，SNS）调控，在适应性产热中发挥作用[20]。寒冷刺激 SNS 释放去甲肾上腺素（norepinephrine，NE），NE 与脂肪细胞膜上的β3-AR 结合，激活环磷酸腺苷（cAMP）依赖性蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA）信号通路，促进线粒体生物发生和 UCP1 的表达上调[21]。研究显示[22]，与 24 ℃室温相比，16 ～ 19 ℃的急性冷暴露显著提高人体能量消耗和棕色脂肪活性。冷暴露是激活和招募棕色脂肪的有效方法，但其应用存在诸多限制：（1）机体的寒冷适应性会降低棕色脂肪产热的长期效能；（2）寒冷引起的血管收缩会加重心脏负荷、减少心肌供氧[21]，极端冷暴露还易诱发低体温、代谢失调等问题，尤其对合并基础疾病者不利；（3）个体对寒冷反应差异大，影响治疗效果[23]。因此，制定安全有效的冷暴露方案仍面临温度控制、时长等难题，有待进一步验证。

2.2　运动激活棕色脂肪　运动与冷暴露激活 BAT 的机制相似，均通过 SNS 调控其活性。长期规律运动促进棕色脂肪前体细胞的募集，提高棕色脂肪的活性和密度[24]。运动促进骨骼肌中过氧化物酶体增殖物激活受体γ（peroxisome proliferator-activated receptor gamma，PPARγ）及 PPARγ共激活因子-1α（peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha，PGC-1α）的表达，刺激鸢尾素的分泌。分泌型鸢尾素通过促分裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）和细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）信号通路，介导 WAT 的“棕色化”[24]。运动激活棕色脂肪的应用面临挑战：首先，运动参数缺乏统一标准。其次，高强度运动或增加机体的代谢压力，升高氧化应激水平。运动调节 BAT 和 WAT 的“棕色化”在小鼠中存在，但有研究对人体非盲随机对照试验中却未发现 BAT 体积或活性的变化[25]。因此，运动激活棕色脂肪虽有应用潜力，但作用机制与疗效评估仍不

明确。

2.3　β3-AR 激动剂激活棕色脂肪　近年，β3-AR 激动剂在动物模型中疗效显著：使用β3-AR 激动剂 CL316243 或米拉贝隆（Mirabegron），可激活产热脂肪组织，增强其对 TRLs 中 FA 的选择性摄取并减少循环 TG[6]。临床研究显示[26]，14 名健康女性每日服用 100 mg 米拉贝隆 4 周后，检测到的 BAT 质量翻倍，HDL、载脂蛋白 A1、总胆汁酸水平升高，且糖脂代谢改善，这提示米拉贝隆可能通过增加BAT质量、提高能量消耗改善代谢状态。另有研究显示，米拉贝隆还可能通过产热依赖性脂肪分解机制加速斑块形成，增加 CVD 风险[27]。虽然高剂量的米拉贝隆是目前激活人体脂肪组织的最有效方式[28]，但其心动过速等副作用可能限制老年人和CVD患者的应用，故深入探究该药物的安全性任重道远。

2.4　激活棕色脂肪的天然活性物质　天然活性物质通过多种机制调控棕色脂肪，在抵抗肥胖与改善代谢方面具有潜力。辣椒素已被证实可通过增加棕色脂肪活性，介导产热和抵抗肥胖。此外，白藜芦醇、茶多酚、薄荷醇等天然化合物亦被证实有调控棕色脂肪活化或诱导米色脂肪形成的分子靶点。

天然活性物质能够调控棕色脂肪功能，但其转化为临床应用仍受限。（1）分子机制和代谢益处未完全阐明[29]。现有数据多源于体外实验和动物模型。（2）天然化合物的来源多样、制备工艺不同，阻碍其应用[30]。以姜黄素为例，其虽有代谢益处，但高剂量却可能抑制线粒体呼吸[31]。加之部分物质（如茶多酚等）消化道吸收率低，可能影响生物活性。目前相关临床试验少，尤其缺乏大规模随机对照试验，疗效难以充分验证。总体而言，当前研究已奠定基础，未来需深化机制研究与效果优化，有望为肥胖及相关代谢病的治疗提供新方向。

3　总结与讨论

AS 与脂肪组织功能异常、脂质代谢紊乱密切相关。目前棕色脂肪激活策略的研究取得突破，特别是在肥胖、2 型糖尿病等代谢性疾病的治疗中潜力显著。激活棕色脂肪可增加能量消耗、减少脂肪堆积，有助于体质量管理、改善胰岛素敏感性、调节脂质代谢等，进一步降低疾病风险[32]。

然而，棕色脂肪激活抵抗 AS 的研究仍存在局限性和不确定性：（1）棕色脂肪活性降低与 CVD 之间的因果关系有待考证。（2）尽管多种棕色脂肪激活途径已证实有效，但缺乏大规模的临床试验和长期随访，特别是种族差异、遗传多样性和生活方式等因素的综合评估，以及活化的最佳参数、生物安全性等均需完善。（3）有限数量的棕色脂肪激活能否触发显著的代谢效应尚不明确[33]。（4）棕色脂肪在CVD发展中或具双重性，持续的 SNS 激活在促进产热的同时，亦可引发不良心血管效应。

当前对棕色脂肪在 AS 进展中的认识多依赖体外细胞实验和动物模型。小鼠实验证实其可限制AS，但人体中棕色脂肪激活机制及应用存在未知。BAT 激活与 WAT“棕色化”能够改善胰岛素敏感性、维持葡萄糖稳态和提高能量代谢，凸显代谢性疾病防治潜力[34]。但研究仍处于探索阶段，未来可从以下方面开展：（1）深入探究棕色脂肪在 AS 中的具体作用机制，包括直接的代谢调节，以及与脂质代谢、炎症反应等过程的相互作用。（2）基于对棕色脂肪生物学特性的全面理解，开展心血管病学、内分泌学、营养学等跨学科合作，整合基础研究与临床试验数据。（3）依据个体脂肪水平及代谢特征，制定专属诊疗方案，结合生活方式干预与（或）药物调控等措施，保障患者健康。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] AHMED I U, MYERSCOUGH M R. HDL and plaque regression in a multiphase model of early atherosclerosis[J]. Math Biosci, 2024, 373: 109208.

[2] SCHEJA L, HEEREN J. Novel adipose tissue targets to prevent and treat atherosclerosis[J]. Handb Exp Pharmacol, 2022, 270: 289-310.

[3] 张崇志,郭有华,杨金丽,等.棕色脂肪组织代谢及产热影响因素的研究进展[J].动物营养学报,2025,37(2):701-708.

[4] ROTH C L, MOLICA F, KWAK B R. Browning of white adipose tissue as a therapeutic tool in the fight against atherosclerosis[J]. Metabolites, 2021, 11(5): 319.

[5] BORÉN J, CHAPMAN M J, KRAUSS R M, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. Eur Heart J, 2020, 41(24): 2313-2330.

[6] YING Z X, TRAMPER N, ZHOU E C, et al. Role of thermogenic

adipose tissue in lipid metabolism and atherosclerotic cardiovascular disease: Lessons from studies in mice and humans[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(4): 905-918.

[7] SAITO M, MATSUSHITA M, YONESHIRO T, et al. Brown adipose tissue, diet-induced thermogenesis, and thermogenic food ingredients: From mice to men[J]. Front Endocrinol, 2020, 11: 222.

[8] 柯艾,付文波.冠状动脉周围脂肪组织在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展[J].联勤军事医学,2025,39(8):737-741.

[9] CHEN H J, MENG T, GAO P J, et al. The role of brown adipose tissue dysfunction in the development of cardiovascular disease[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 652246.

[10] OMRAN F, CHRISTIAN M. Inflammatory signaling and brown fat activity[J]. Front Endocrinol, 2020, 11: 156.

[11] CAROBBIO S, PELLEGRINELLI V, VIDAL-PUIG A. Adipose tissue dysfunction determines lipotoxicity and triggers the metabolic syndrome: Current challenges and clinical perspectives[J]. Adv Exp Med Biol, 2024, 1460: 231-272.

[12] 付鹏宇,龚丽景,胡扬.运动对棕色脂肪功能的影响及作用机制[J].体育科学,2018,38(11):92-97.

[13] ADACHI Y, UEDA K, TAKIMOTO E. Perivascular adipose tissue in vascular pathologies-a novel therapeutic target for atherosclerotic disease?[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1151717.

[14] TANAKA K, FUKUDA D, SATA M. Roles of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of coronary atherosclerosis - an update on recent findings[J]. Circ J, 2020, 85(1): 2-8.

[15] CONCEIÇÃO G, MARTINS D, M MIRANDA I, et al. Unraveling the role of epicardial adipose tissue in coronary artery disease: Partners in crime?[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8866.

[16] LUO J Y, HE Z W, LI Q W, et al. Adipokines in atherosclerosis: Unraveling complex roles[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1235953.

[17] LIU C, SCHÖNKE M, ZHOU E C, et al. Pharmacological treatment with FGF21 strongly improves plasma cholesterol metabolism to reduce atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(2): 489-502.

[18] SHI L F, LI Y X, XU X L, et al. Brown adipose tissue-derived Nrg4 alleviates endothelial inflammation and atherosclerosis in male mice[J]. Nat Metab, 2022, 4(11): 1573-1590.

[19] MALISZEWSKA K, KRETOWSKI A. Brown adipose tissue and its role in insulin and glucose homeostasis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1530.

[20] TANAKA R, FUSE S, KUROIWA M, et al. Vigorous-intensity physical activities are associated with high brown adipose tissue density in humans[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(8): 2796.

[21] SCHEEL A K, ESPELAGE L, CHADT A. Many ways to Rome: Exercise, cold exposure and diet-do they all affect BAT activation and WAT browning in the same manner?[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4759.

[22] HUO C Y, SONG Z K, YIN J L, et al. Effect of acute cold exposure on energy metabolism and activity of brown adipose tissue in humans: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Physiol, 2022, 13: 917084.

[23] NEGROIU C E, TUDORAŞCU I, BEZNA C M, et al. Beyond the cold: Activating brown adipose tissue as an approach to combat obesity[J]. J Clin Med, 2024, 13(7): 1973.

[24] DONG H J, QIN M, WANG P, et al. Regulatory effects and mechanisms of exercise on activation of brown adipose tissue (BAT) and browning of white adipose tissue (WAT)[J]. Adipocyte, 2023, 12(1): 2266147.

[25] MARTINEZ-TELLEZ B, SANCHEZ-DELGADO G, ACOSTA F M, et al. No evidence of brown adipose tissue activation after 24 weeks of supervised exercise training in young sedentary adults in the ACTIBATE randomized controlled trial[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 5259.

[26] CYPESS A M. Does activating brown fat contribute to important metabolic benefits in humans? Yes![J]. J Clin Invest, 2023, 133(23): e175282.

[27] SUI W H, LI H S, YANG Y L, et al. Bladder drug mirabegron exacerbates atherosclerosis through activation of brown fat-mediated lipolysis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(22): 10937-10942.

[28] DĄBROWSKA A M, DUDKA J. Mirabegron, a selective β3-adrenergic receptor agonist, as a potential anti-obesity drug[J]. J Clin Med, 2023, 12(21): 6897.

[29] CHOI Y, YU L Q. Natural bioactive compounds as potential browning agents in white adipose tissue[J]. Pharm Res, 2021, 38(4): 549-567.

[30] SHIN J, LEE Y, JU S H, et al. Unveiling the potential of natural compounds: A comprehensive review on adipose thermogenesis modulation[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(9): 4915.

[31] ZHAO D D, PAN Y Y, YU N, et al. Curcumin improves adipocytes browning and mitochondrial function in 3T3-L1 cells and obese rodent model[J]. R Soc Open Sci, 2021, 8(3): 200974.

[32] AMADO I R, ROMANÍ-PÉREZ M, FUCIÑOS P, et al. Editorial: Novel and emerging therapies for the treatment of obesity and related disorders[J]. Front Endocrinol, 2024, 15: 1371113.

[33] TABEI S, CHAMORRO R, MEYHÖFER S M, et al. Metabolic effects of brown adipose tissue activity due to cold exposure in humans: A systematic review and meta-analysis of RCTs and non-RCTs[J]. Biomedicines, 2024, 12(3): 537.

[34] 熊柳,郑婧,张淼.棕色脂肪组织激活与白色脂肪棕化在糖尿病及葡萄糖代谢调控中的研究进展[J].新医学,2025,56(9):896-903.

收稿日期:2025-03-20

(本文编辑:方能)