

# 妊娠早期和晚期棕色脂肪组织代谢能力与基因表达变化

肖文<sup>1</sup> 潘怡慧<sup>2</sup> 仲红<sup>2</sup> 崔县伟<sup>2</sup>

<sup>1</sup>江苏第二师范学院,南京 211200; <sup>2</sup>南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院)医学研究中心 210004

通信作者:崔县伟,Email:xwcui@njmu.edu.cn

**【摘要】目的** 探究不同妊娠时期棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)的基因表达及代谢能力变化。**方法** 建立 C57BL/6J 小鼠正常妊娠动物模型,以同周龄未妊娠小鼠为对照组,观察妊娠各时期 BAT 组织形态变化,检测产热标志物解偶联蛋白 1(UCP1)表达,揭示脂肪棕色化及线粒体标志基因的 mRNA 水平变化;此外选取妊娠早期和晚期小鼠 BAT 进行转录组测序(RNA sequencing, RNA-seq),筛选随妊娠进程的差异表达基因,并开展基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)分析。**结果** 随妊娠进展, BAT 脂滴显著增大,产热标志蛋白 UCP1 表达下降( $P < 0.01$ ),脂肪棕色化标志基因 Ucp1、2 型脱碘酶(Dio2)、过氧化物酶增殖体激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$ (Pgc1 $\alpha$ )以及线粒体标志基因细胞色素 C(CytC)均显著下调( $P < 0.001$ ),以妊娠晚期组减弱最为显著。RNA-seq 共筛选出差异常表达基因 1 298 个,其中 906 个基因在妊娠晚期上调,392 个基因下调,GO 及 KEGG 通路分析显示差异表达基因在脂质代谢、性类固醇激素、炎症因子等多种生物调节功能通路富集。**结论** 小鼠妊娠晚期 BAT 出现脂滴变大、产热活性与代谢能力降低现象, BAT 基因表达在妊娠不同时期存在显著差异,因此 BAT 代谢能力降低可能是引发妊娠期代谢异常的重要原因。

**【关键词】** 妊娠; 棕色脂肪; RNA 测序; 能量代谢

**基金项目:**国家自然科学基金(82070879)

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20220908-00523

## Changes in metabolic capacity and gene expression of brown adipose tissue in the first and third trimester of pregnancy

Xiao Wen<sup>1</sup>, Pan Yihui<sup>2</sup>, Zhong Hong<sup>2</sup>, Cui Xianwei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jiangsu Second Normal University, Nanjing 211200, China; <sup>2</sup>Maternity Hospital Affiliated to Nanjing Medical University(Nanjing Maternal and Child Health Hospital), Medical Research Center, Nanjing 210004, China

Corresponding author: Cui Xianwei, Email:xwcui@njmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To explore gene expression and metabolic capacity changes of brown adipose tissue (BAT) during different gestation periods. **Methods** A normal pregnancy model was established using C57BL/6J mice, while infertile mice of the same age were served as the control group. The morphological alteration of BAT during pregnancy as well as the gene expression of uncoupling protein 1 (UCP1) and other fat browning and mitochondrial marker genes were detected. Moreover, BATs from early and late gestation were selected to screen differentially expressed genes in relation to pregnancy progressing by RNA sequencing (RNA-seq), and gene ontology (GO) and Kyoto gene and gene sequencing (KEGG) were performed. **Results** With pregnancy progressing, the size of BAT lipid droplets was substantially enlarged, UCP1 protein expression was decreased ( $P < 0.01$ ), and the fat browning marker genes (Ucp1, Dio2, and Pgc1 $\alpha$ ) and the mitochondrial marker gene CytC were downregulated ( $P < 0.001$ ). Additionally, a total of 1 298 distinct genes were identified by RNA-seq, 906 of which were upregulated and 392 were downregulated at later stage of pregnancy. GO and KEGG analyses revealed that the differentially expressed genes were mainly enriched in bioregulatory functional pathways such as lipid metabolism, sex steroid hormones, and inflammatory factors. **Conclusion** BAT in mice showed larger lipid droplets and reduced thermogenic and metabolic capacity during late gestation, and BAT gene expression was significantly different in different periods of gestation, so reduced metabolic capacity of BAT may contribute to metabolic abnormality during pregnancy.

**【Key words】** Pregnancy; Brown adipose; RNA-sequencing; Energy metabolism

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82070879)

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20220908-00523

在正常妊娠不同阶段,母体会经历能量代谢状态的显著改变。妊娠早期,胰岛素分泌增加,促进脂肪合成,为胎儿生长发育及哺乳建立能量储备<sup>[1]</sup>。妊娠晚期,胰岛素分泌进一步增加,但胰岛素敏感性较未妊娠状态可降低 33%~78%,母体代谢模式由合成代谢转向分解代谢,从而为胎儿发育提供更多能量底物<sup>[2]</sup>,孕妇脂肪组织储备量下降,游离脂肪酸增加,肝脏糖原合成增加<sup>[3]</sup>。妊娠晚期的代谢特点使得此期成为妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)等代谢相关妊娠期并发症的易发时段,并增加巨大儿、剖宫产率、产后出血等近期不良妊娠结局以及肥胖、2 型糖尿病等远期代谢综合征风险<sup>[4]</sup>,给母儿两代健康带来巨大影响。

棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)是人类等哺乳动物脂肪组织主要类型之一,与白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)以储脂功能为主不同,经典 BAT 借助棕色脂肪细胞线粒体内膜特异性表达的解偶联蛋白 1(uncoupling protein 1, UCP1),通过消耗脂质、葡萄糖等多种能量底物产生热量,进而在调节体内糖脂代谢稳态方面起关键作用<sup>[5-6]</sup>。研究发现,冷暴露激活或 BAT 移植可明显改善糖尿病小鼠的血糖水平及胰岛素敏感性<sup>[7]</sup>。尽管胎盘激素被认为是促成妊娠期代谢模式转变的重要因素,但具有独特能量消耗价值的 BAT 是否参与其中目前尚不明确,因此本研究对 BAT 代谢能力随妊娠周期的变化做了初步探索并进一步揭示伴随的基因表达变化。

## 材料和方法

### 一、材料

1. 动物:由南京医科大学医药实验动物中心提供 6 周龄雌性 C57BL/6J 小鼠 20 只、8 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠 10 只,于南京医科大学实验动物中心清洁级环境饲养,保持 12 h 光/暗周期,室温 24℃,湿度 50% 的标准实验室条件,期间不限制饮水及摄食。

2. 主要试剂:RIPA(中国碧云天生物技术公司),蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂(美国 Roche 公司),BCA 定量试剂盒(美国 ThermoFisher 公司)、UCP1、热休克蛋白 90(HSP90)抗体(英国 Abcam 公司)、ECL 发光液(美国 Millipore 公司)、Trizol(美国 Life Technologies 公司),RNA 提取试剂盒(中国天根生化科技公司)、逆转录试剂盒(两步法)(中国诺唯赞生物科技公司)、SYBR Green Master Mix(美国 Life Technologies 公司)、RNA 引物(上海捷瑞生物工程公司)。

### 二、方法

1. 动物分组:雌性 C57BL/6J 小鼠适应性喂养 1

周,按体重随机分为 4 组。未妊娠对照组(control, Ctrl)不予合笼,其余 3 组予雌:雄=2:1 合笼过夜,次日晨检栓,有阴栓者记为 G0d,妊娠早期组(the first trimester, T1)、妊娠中期组(the second trimester, T2)、妊娠晚期组(the third trimester, T3)于 G6d、G12d、G18d 分别处死,Ctrl 组与 T1 组同期处死。处死前日采用体重天平测量小鼠体重;小鼠更换垫料、禁食 16 h,处死当日取尾静脉血检测空腹血糖(FPG)水平。

2. 转录组测序(RNA-seq)检测 BAT 转录组基因:本研究选取 3 只正常妊娠早期与 3 只妊娠晚期小鼠的肩胛间 BAT,提取总 RNA 构建测序文库,应用新一代高通量测序平台 HiSeq2000 系统进行测序分析,筛选并确定差异表达基因,对差异表达基因进行聚类分析、GO 分析和 KEGG 分析。

3. 组织苏木精-伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色和免疫组织化学检测:脂肪专用固定液固定小鼠肩胛间 BAT 至少 24 h,石蜡包埋、切片,HE 染色,免疫组化抗体孵育(浓度 1:500),生物显微镜观察摄影。

4. Western 印迹:每只小鼠取 50 μg BAT,加入 400 μL 组织细胞裂解液,按 1:50 加入蛋白酶抑制剂、1:100 加入磷酸酶抑制剂,匀浆后于冰上静置裂解 20 min,离心取上清,采用 BCA 定量法测定蛋白浓度。取 30 μg 蛋白用 10%的 SDS-PAGE 凝胶分离,再经转膜、5%脱脂奶粉封闭,4℃孵育一抗(浓度 1:1000)过夜,次日室温孵育二抗(浓度 1:5000)1 h,采用全自动化学发光图像分析系统(中国 Tanon 公司)曝光,Image J 软件分析结果。

5. 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR):采用 Trizol 法提取小鼠 BAT 总 RNA,根据反转录试剂盒说明将其反转录为 cDNA,检测脂肪棕色化标志基因[Ucp1、2 型脱碘酶(Dio2)、过氧化物酶增殖体激活受体 γ 辅激活因子 1α(Pgc1α)]及线粒体标志基因细胞色素 C(CytC)的 mRNA 水平。基因的相对表达量采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  方法分析,内参照基因选取 Ppia,引物序列见表 1。

### 三、统计学处理

采用 GraphPad Prism 8 统计软件进行统计分析,正态分布数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 Student's *t* 检验,2 组以上比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

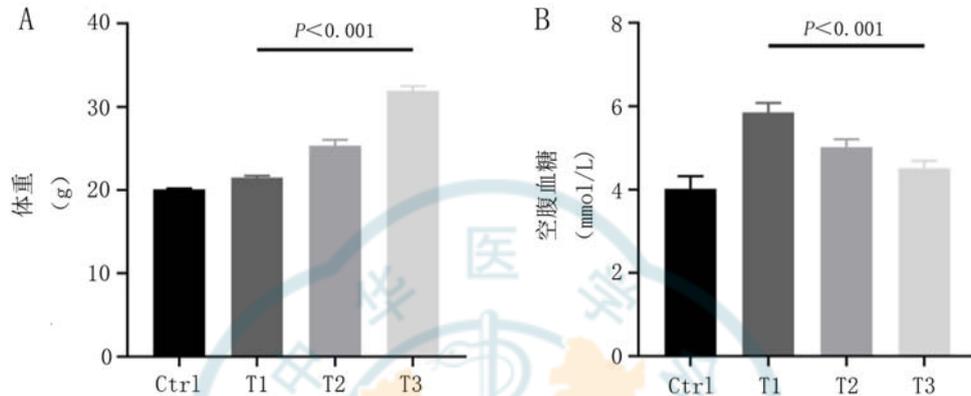
### 一、正常妊娠小鼠模型构建

啮齿类动物妊娠期为 19~21 d,本研究选取 G6d、G12d、G18d 三个时间节点作为妊娠早、中、晚期分界。结果显示,与未妊娠对照组相比,小鼠体重[(21.50 ±

表 1 基因引物序列

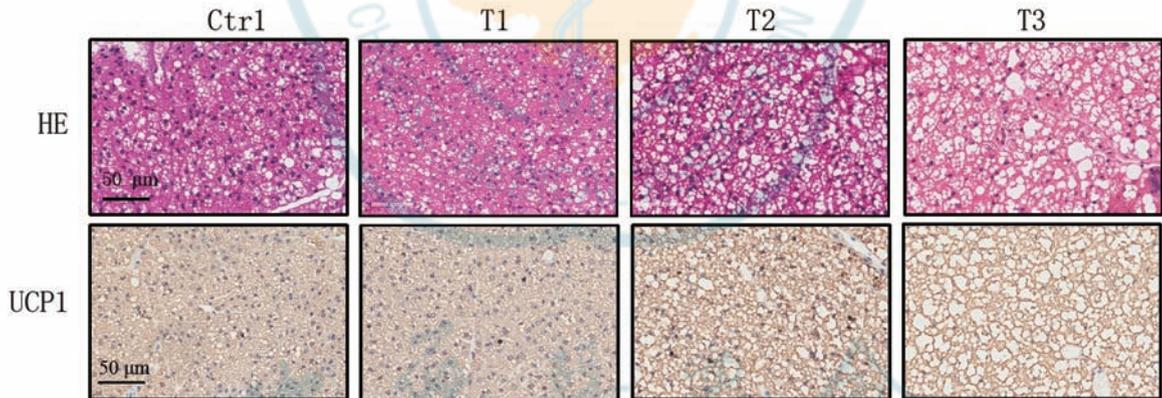
基因	上游引物 (5'-3')	下游引物 (5'-3')
Ucp1	AGGCTTCCAGTACCATTAGGT	CTGAGTGAGGCAAAGCTGATTT
Dio2	GATGCTCCCAATTCCAGTGT	TGAACCAAAGTTGACCACCA
Pgc1 $\alpha$	CCCTGCCATTGTAAAGACC	TGCTGCTGTTCTGTTTTTC
CytC	GCAAGCATAAGACTGGACCAAA	TTGTTGGCATCTGTGTAAGAGAATC
Ppia	GAGCTGTTGCAGACAAAGTTC	CCCTGGCACATGAATCCTGG

注:Ucp1:解偶联蛋白 1; Dio2:2 型脱碘酶; Pgc1 $\alpha$ :过氧化物酶增殖体激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$ ; CytC:细胞色素 C; Ppia:肽基脯氨酸异构酶 A (亲环素 A)



注:A:妊娠不同阶段小鼠体重变化; B:妊娠不同阶段小鼠空腹血糖变化; Ctrl:未妊娠对照组; T1:妊娠早期组; T2:妊娠中期组; T3:妊娠晚期组; 动物数为 5 只/组

图 1 妊娠不同阶段小鼠体重及空腹血糖的变化



注:BAT:棕色脂肪组织; UCP1:解偶联蛋白; 余略语同图 1, 放大倍数为 400 倍, 比例尺为 50  $\mu$ m

图 2 在不同妊娠时期的 BAT 组织形态和 UCP1 的表达变化

0.55) g 对 (20.13  $\pm$  0.18) g,  $P < 0.001$ , 图 1A] 及 FPG [(5.86  $\pm$  0.50) mmol/L 对 (4.02  $\pm$  0.67) mmol/L,  $P < 0.001$ , 图 1B)] 水平在妊娠早期即出现显著差异。随妊娠进展, 体重呈明显上升趋势 [T1 (21.50  $\pm$  0.55) g, T2 (25.34  $\pm$  1.57) g, T3 (31.96  $\pm$  1.18) g,  $P < 0.001$ ], 而 FPG 逐渐降低 [T1 (5.86  $\pm$  0.50) mmol/L, T2 (5.02  $\pm$  0.42) mmol/L, T3 (4.52  $\pm$  0.40) mmol/L,  $P < 0.001$ ]。体重 [(21.50  $\pm$  0.55) g 对 (31.96  $\pm$  1.18) g,  $P < 0.001$ ] 及 FPG [(5.86  $\pm$  0.50) mmol/L 比 (4.52  $\pm$  0.40) mmol/L,  $P < 0.001$ ] 差异在 T1 及 T3 组最显著。

二、不同妊娠时期 BAT 组织形态以及代谢能力变化

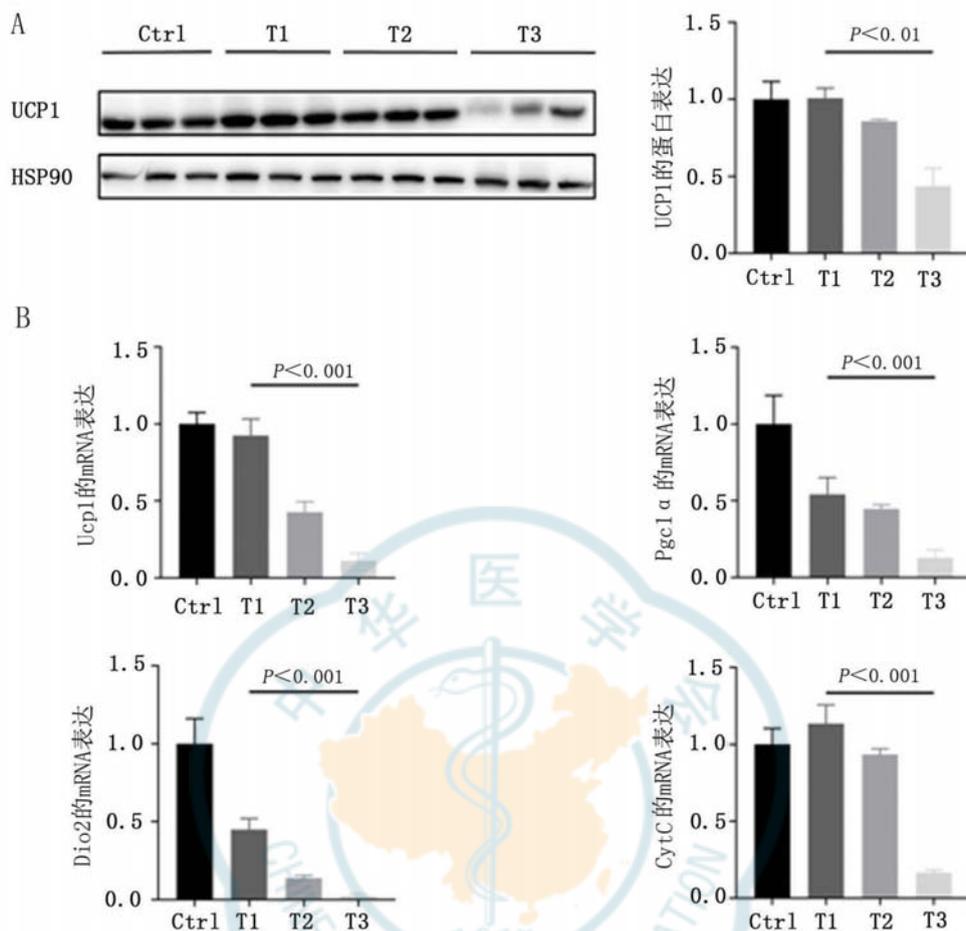
取不同妊娠时期的 BAT 组织开展组织形态学和

代谢能力相关蛋白与基因表达的检测。结果显示, 脂滴在 HE 染色光镜下表现为大小不等的圆形空泡, 随妊娠进展, 小鼠 BAT 中脂滴显著增大, 出现组织疏松化改变, 而 UCP1 免疫组化染色变浅(图 2)。

产热功能标志蛋白 UCP1 表达在妊娠后呈逐步降低趋势 ( $P = 0.006$ , 图 3A)。脂肪棕色化标志基因 Ucp1、Dio2、Pgc1 $\alpha$  和线粒体标志基因 CytC 的表达在小鼠 BAT 中随妊娠进展减少(均  $P < 0.001$ , 图 3B)。以 BAT 特征性产热代谢能力为衡量标准, 提示 BAT 在妊娠期间出现代谢能力受损, 以妊娠晚期减弱最为显著。

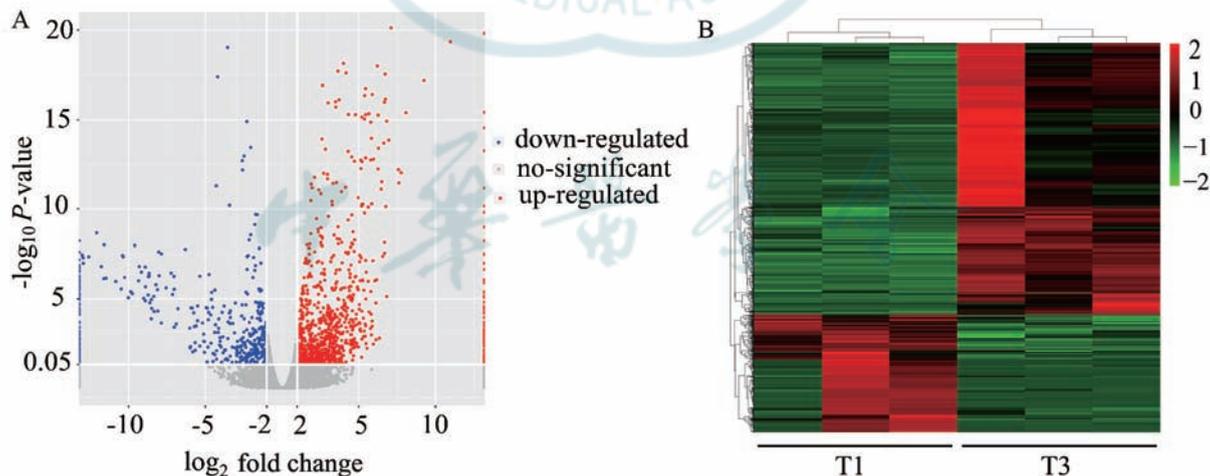
三、RNA-seq 的一般特征

为满足胎儿生长发育需求, 母体在妊娠期经历持续新陈代谢适应, 持续监测小鼠妊娠期体重及 FPG



注: A:UCP1 的蛋白表达; B:Ucp1、Dio2、Pgc1α、CytC 的 mRNA 表达; 略语同表 1 和图 1; 样本数为 3 例/组

图 3 正常妊娠各阶段 BAT 产热基因的表达变化



注: A:T1 与 T3 组小鼠 BAT 差异表达基因的火山图; B:T1 与 T3 组小鼠 BAT 差异表达基因的热图; T1:妊娠早期组; T3:妊娠晚期组

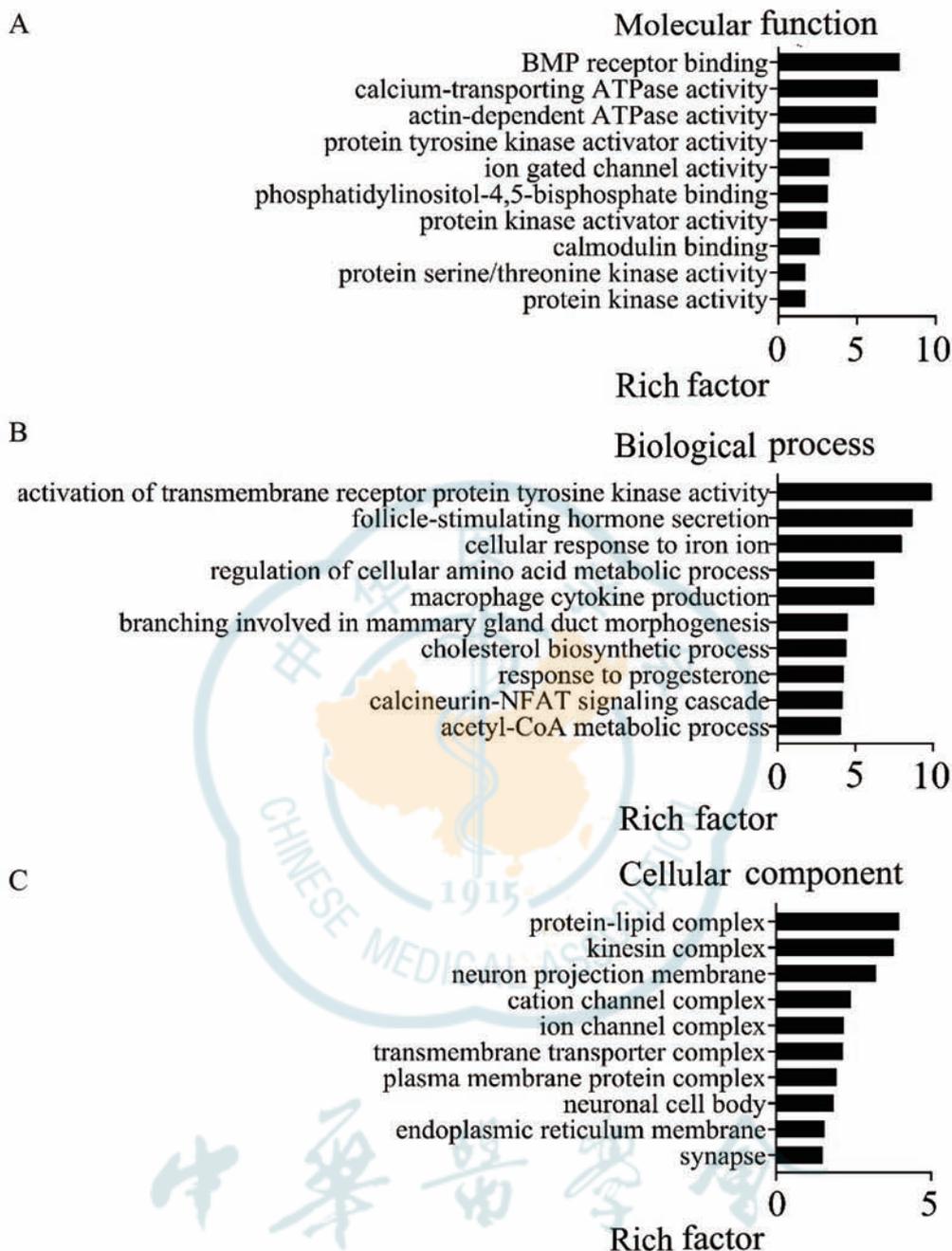
图 4 RNA-seq 检测差异基因的一般特征

变化,差异最大出现在妊娠早、晚两期,故选取 T1 及 T3 组各 3 例 BAT 样本进行 RNA-seq 分析。以差异表达  $\geq 2$  倍,校正  $P$  值  $< 0.05$  为标准,筛选出差异基因 1 298 个,其中 906 个基因在 T3 组上调,392 个基因下调(图 4A),聚类分析能将 2 组明显区分(图 4B)。

#### 四、差异表达基因的基因本体(GO)和京都基因

与基因组百科全书(KEGG)通路分析

通过 GO 富集分析鉴别了差异表达基因在能量代谢相关的分子功能、生物过程及细胞组分富集的前 10 项,结果提示,差异表达基因具有骨形态发生蛋白受体结合、钙转运三磷酸腺苷(ATP)酶活性、肌动蛋白依赖性 ATP 酶活性、蛋白酪氨酸激酶激活剂活性、离子门



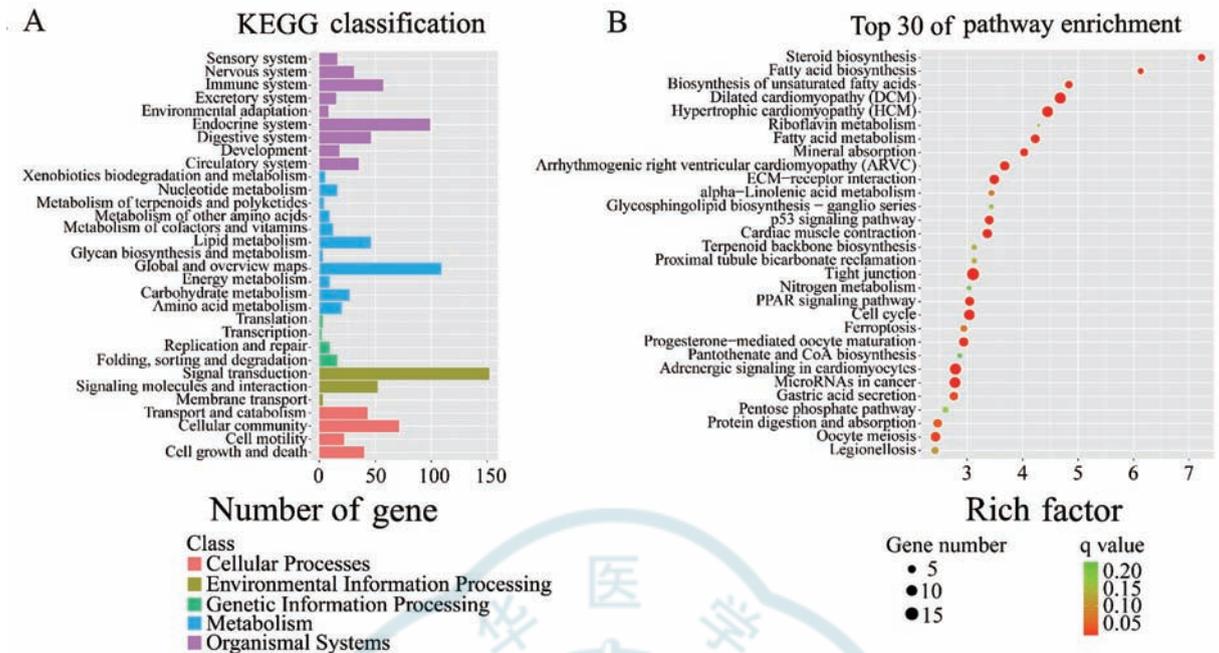
注:A:GO 分析中分子功能方面差异表达基因富集程度最高的前 10 项; B:GO 分析中生物过程方面差异基因富集程度最高的前 10 项; C:GO 分析中细胞组分方面差异基因富集程度最高的前 10 项

图 5 差异表达基因的 GO 分析

控通道活性、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸结合、蛋白激酶激活活性、钙调素结合、蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性及蛋白激酶活性等分子功能(图 5A); 广泛参与跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性的激活、卵泡刺激素分泌、细胞对铁离子的反应、巨噬细胞细胞因子产生、细胞氨基酸代谢过程的调控、乳腺导管形态发生中的分支、胆固醇生物合成过程、对孕酮的反应、钙调神经磷酸酶活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)信号级联及乙酰辅酶 A 代谢过程等生物过程(图 5B); 同时,差异基因分布在脂蛋白复合物、驱动

蛋白复合物、神经元投射膜、阳离子通道复合物、离子通道复合物、跨膜转运蛋白复合物、质膜蛋白复合物、神经元细胞体、内质网膜及突触等多处细胞组分中(图 5C)。

进一步利用 KEGG 通路分析对差异表达基因进行分类及注释,发现其倾向于在内分泌、免疫、消化系统富集,并参与脂质、糖类及氨基酸代谢调控(图 6A)。类固醇生物合成、脂肪酸生物合成及不饱和脂肪酸合成分别居差异基因 KEGG 通路富集前 3 位(图 6B)。



注:A:KEGG 通路分析中差异基因在各系统通路富集情况; B:KEGG 通路分析中差异基因显著富集的前 30 项通路

图 6 差异表达基因的 KEGG 分析

## 讨 论

BAT 以细胞外脂质为主要能量底物,同时 BAT 又是全身对胰岛素反应最敏感的组织之一<sup>[5]</sup>。假设人体 BAT 被完全激活,1 年可消耗 4.1 kg 体重<sup>[8]</sup>,BAT 的基础耗氧率甚至可达 WAT 的 100 倍。活化 BAT 通过对循环脂质、糖类底物的消耗,可减少胰岛素分泌需求,进而改善胰岛  $\beta$  细胞功能<sup>[5]</sup>。故即使成人 BAT 平均仅重 50~70 g<sup>[9]</sup>,仍能对机体糖脂代谢稳态做出巨大贡献。通过冷刺激、 $\beta$  肾上腺素能激动剂、运动等途径促进 BAT 代谢功能,可为 2 型糖尿病和 GDM 治疗提供新的靶点<sup>[5]</sup>。

妊娠过程是对母体生理状态的巨大挑战,其代谢变化程度堪比超级马拉松等“人类体能极限运动”<sup>[10]</sup>,而包括 BAT 在内的脂肪组织具有高度动态性,通过自身组织重塑以适应代谢环境的变化<sup>[11]</sup>。本研究采用 RNA-seq 分析 BAT 在正常妊娠早晚两期的不同特征,以探讨 BAT 代谢能力在妊娠期的变化及对妊娠能量代谢模式转变的影响。整合对差异表达基因的 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析,结果显示差异基因在氨基酸、胆固醇合成、乙酰辅酶 A 代谢等能量代谢过程显著富集,并参与卵泡刺激素合成、孕酮反应、骨形态发生蛋白受体结合、巨噬细胞因子生成等生物调节。

本研究中,脂质合成重要基因如甾醇调节元件结合转录因子 1 (sterol regulatory element binding transcription factor 1, Srebf1)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1, Scd1)、生长抑制基因 6 (growth arrest-

specific6, Gas6) 等在妊娠晚期 BAT 中表达显著上调。Kariba 等<sup>[12]</sup>发现,肝脏 Srebf1 表达水平在持续寒冷刺激下受棕色脂肪细胞外泌体 miR-132-3p 抑制,阻遏脂质积累以增加产热、适应寒冷。Scd1 编码单不饱和脂肪酸合成步骤的限速酶,单不饱和脂肪酸增多与肥胖、糖尿病等多种疾病状态有关。进一步研究发现,Scd1 缺乏通过激活  $\beta$ 3-肾上腺素能受体 ( $\beta$ 3-adrenergic receptor,  $\beta$ 3-AR) 途径以及随后上调的脂肪分解和脂肪酸氧化来增加 Scd1<sup>-/-</sup> 小鼠 BAT 的产热活性<sup>[13]</sup>。Gas6 在高脂饮食等代谢应激条件下促进小鼠脂肪沉积<sup>[14]</sup>。Hsiao 等<sup>[15]</sup>推测 Gas6 及其受体 (Tyro-3、Axl、Mer、TAM) 家族可能通过调节血管生成参与肥胖及其相关并发症的早期发生。此外,胆固醇生物合成关键酶羊毛甾醇合酶 (lanosterol synthase, Lss)<sup>[16]</sup>、 $3\beta$ -羟基甾醇- $\Delta$ 24 还原酶 ( $3\beta$ -hydroxysterol- $\Delta$ 24 reductase, Dhcr24)<sup>[17]</sup> 基因在妊娠晚期 BAT 中表达上调,活跃的胆固醇代谢可能与脂肪沉积增加相关<sup>[18]</sup>。这些结果共同表明,妊娠晚期 BAT 的脂代谢特点是脂质分解受损而合成增加,BAT 摄能减少,进而可能导致 BAT 产热降低。

Qiao 等<sup>[19]</sup>在正常妊娠小鼠中观察到,妊娠晚期 BAT 因脂质堆积出现体积增加,而 UCP1 蛋白表达及核心体温显著降低,母体 UCP1 介导的产热减少为母体和胎儿合成代谢保留了能量。Frontera 等<sup>[20]</sup>认为 BAT 产热代谢能力改变与妊娠期特殊激素环境密切相关。本研究中编码胎盘激素关键基因如  $17\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 7 型 ( $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase

type 7, Hsd17b7)、孕酮受体 (progesterone receptor, Pgr)、类固醇激素受体共激活因子 (steroid hormone receptor coactivators, Src)<sup>[21]</sup> 在妊娠晚期 BAT 上调。Hsd17b7 负责将弱雌激素雌酮转化为更有效的雌二醇<sup>[22]</sup>。此前已有研究显示 BAT 代谢能力与雌孕激素具有相关性。BAT 分布及活性具有性二型性,无论在啮齿类动物或是人类中,相较雄性,雌性动物 BAT 具有更高的产热能力和更大更多的线粒体,这种优势在切除卵巢或人类绝经后消失,17 $\beta$ -雌二醇被认为通过抑制下丘脑腹内侧腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK),导致 BAT 的交感神经激活<sup>[23]</sup>。尽管孕酮在体外对棕色脂肪细胞作用因剂量存在争议<sup>[24]</sup>,但孕酮被鉴定为 BAT 性别差异表达基因的可能上游调节因子<sup>[25]</sup>。此外,女性月经周期黄体期锁骨上温度升高,与循环孕酮水平呈正相关,也能佐证孕酮对 BAT 产热功能的调控作用<sup>[26]</sup>。本研究中,即使瘦素基因 (leptin) 在妊娠晚期 BAT 样本中同样被发现上调,但“产热和厌食开关”似乎在妊娠期间全面“关闭”,即为确保胎儿发育和产后哺乳能量需求,中枢对丙二酰辅酶 A 等因能量过剩诱导的关键厌食信号存在抵抗,倍增的雌孕激素及瘦素并不支持此前广泛讨论的促产热及厌食效应<sup>[27]</sup>。

此外,转录组学分析显示,以炎症反应及骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs) 为代表的多种生物调节通路在妊娠晚期 BAT 中发生改变。既往研究发现,脂肪组织扩张促使巨噬细胞诱导的慢性低度炎症进展,炎症细胞因子释放进而诱导胰岛素抵抗发生<sup>[28]</sup>。本研究中炎症因子接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC, 也称为 Pycard)<sup>[29]</sup> 在妊娠晚期 BAT 中表达上调,代谢相关抗炎、抗氧化调节剂血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, Hmox1)<sup>[30-31]</sup> 表达下调。BMPs 参与脂肪细胞发育及脂质代谢调节<sup>[11]</sup>。BMP6 被证实可改善瘦素缺陷 *ob/ob* 小鼠的循环葡萄糖和脂质水平,而 BMP6 在妊娠晚期 BAT 中表达下调<sup>[32]</sup>。

本研究对正常妊娠不同阶段 BAT 进行了基因表达转录组学分析。数据显示,相比妊娠早期,正常小鼠妊娠晚期 BAT 转录组学的特点是脂质代谢及性类固醇激素、炎症因子等多种生物调节功能通路的失调,进一步验证 BAT 产热代谢能力在妊娠晚期出现显著减低。生理情况下,妊娠晚期 BAT 的功能重塑通过减少脂肪分解及能量消耗,有助于应对分娩和哺乳的高能量消耗需求。但当下,母体能量或营养缺乏并不是最大的问题,研究认为肥胖孕妇在妊娠期间甚至无需补充额外能量,胎儿发育的能量需求通过动员母体脂肪量可以得到补偿<sup>[33]</sup>;相反,促进 BAT 摄能产热功能反

而能降低循环三酰甘油、葡萄糖水平,加速高密度脂蛋白胆固醇的更新和内生性胆固醇的清除<sup>[34]</sup>,平衡母儿能量摄入、消耗和储存之间的关系,防止 GDM 等常见妊娠期并发症的发生,实现最佳妊娠结局。

本研究存在一些不足,尽管人与小鼠有大部分基因相同,但小鼠实验结果还需在人类中进一步证实,下一步拟通过检测成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 等临床指标探讨孕妇 BAT 代谢能力的改变,并使用动物及细胞模型以明确其调控机制。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy [J]. *Cell*, 2012, 150(3):470-480. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008.
- [2] Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2007, 50(4):938-948. DOI: 10.1097/GRF.0b013e31815a5494.
- [3] Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(Suppl 2):S112-S119. DOI: 10.2337/dc07-s202.
- [4] Sweeting A, Wong J, Murphy HR, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus [J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(5):763-793. DOI: 10.1210/endo/bnac003.
- [5] Cheng L, Wang J, Dai H, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. *Adipocyte*, 2021, 10(1):48-65. DOI: 10.1080/21623945.2020.1870060.
- [6] Rodríguez A, Becerril S, Hernández-Pardos AW, et al. Adipose tissue depot differences in adipokines and effects on skeletal and cardiac muscle [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, 52:1-8. DOI: 10.1016/j.coph.2020.04.003.
- [7] Hao Q, Yadav R, Basse AL, et al. Transcriptome profiling of brown adipose tissue during cold exposure reveals extensive regulation of glucose metabolism [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308(5):E380-E392. DOI: 10.1152/ajpendo.00277.2014.
- [8] Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source [J]. *Cell*, 2007, 131(2):242-256. DOI: 10.1016/j.cell.2007.10.004.
- [9] Maliszewska K, Kretowski A. Brown adipose tissue and its role in insulin and glucose homeostasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4). DOI: 10.3390/ijms22041530.
- [10] Ladyman SR, Carter KM, Gillett ML, et al. A reduction in voluntary physical activity in early pregnancy in mice is mediated by prolactin [J]. *Elife*, 2021, 10. DOI: 10.7554/eLife.62260.
- [11] Qian S, Tang Y, Tang QQ. Adipose tissue plasticity and the pleiotropic roles of BMP signaling [J]. *J Biol Chem*, 2021, 296:100678. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100678.
- [12] Kariba Y, Yoshizawa T, Sato Y, et al. Brown adipocyte-derived exosomal miR-132-3p suppress hepatic Srebf1 expression and thereby attenuate expression of lipogenic genes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 530(3):500-507. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.090.

- [13] Lee SH, Dobrzyn A, Dobrzyn P, et al. Lack of stearoyl-CoA desaturase 1 upregulates basal thermogenesis but causes hypothermia in a cold environment [J]. *J Lipid Res*, 2004, 45 (9): 1674-1682. DOI: 10.1194/jlr.M400039-JLR200.
- [14] Maquoi E, Vörös G, Carmeliet P, et al. Role of Gas-6 in adipogenesis and nutritionally induced adipose tissue development in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (5): 1002-1007. DOI: 10.1161/01.ATV.0000160611.68791.c6.
- [15] Hsiao FC, Lin YF, Hsieh PS, et al. Circulating growth arrest-specific 6 protein is associated with adiposity, systemic inflammation, and insulin resistance among overweight and obese adolescents [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2): E267-E274. DOI: 10.1210/jc.2012-3179.
- [16] Ge PY, Qi YY, Qu SY, et al. Potential mechanism of *S. baicalensis* on lipid metabolism explored via network pharmacology and untargeted lipidomics [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 1915-1930. DOI: 10.2147/DDDT.S301679.
- [17] Bai X, Mai M, Yao K, et al. The role of DHCR24 in the pathogenesis of AD: re-cognition of the relationship between cholesterol and AD pathogenesis [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, 10(1): 35. DOI: 10.1186/s40478-022-01338-3.
- [18] Liu L, Liu X, Cui H, et al. Transcriptional insights into key genes and pathways controlling muscle lipid metabolism in broiler chickens [J]. *BMC Genomics*, 2019, 20(1): 863. DOI: 10.1186/s12864-019-6221-0.
- [19] Qiao L, Lee S, Nguyen A, et al. Regulatory effects of brown adipose tissue thermogenesis on maternal metabolic adaptation, placental efficiency, and fetal growth in mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(6): E1224-E1231. DOI: 10.1152/ajpendo.00192.2018.
- [20] Frontera M, Pujol E, Rodríguez-Cuenca S, et al. Rat brown adipose tissue thermogenic features are altered during mid-pregnancy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2005, 15(5): 203-210. DOI: 10.1159/000086407.
- [21] DeMayo FJ, Zhao B, Takamoto N, et al. Mechanisms of action of estrogen and progesterone [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 955: 48-59; discussion 86-88, 396-406. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02765.x.
- [22] Shehu A, Albarracín C, Devi YS, et al. The stimulation of HSD17B7 expression by estradiol provides a powerful feed-forward mechanism for estradiol biosynthesis in breast cancer cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25(5): 754-766. DOI: 10.1210/me.2010-0261.
- [23] Frank AP, Palmer BF, Clegg DJ. Do estrogens enhance activation of brown and beige of adipose tissues? [J]. *Physiol Behav*, 2018, 187: 24-31. DOI: 10.1016/j.physbeh.2017.09.026.
- [24] Rodríguez AM, Monjo M, Roca P, et al. Opposite actions of testosterone and progesterone on UCP1 mRNA expression in cultured brown adipocytes [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2002, 59(10): 1714-1723. DOI: 10.1007/pl00012499.
- [25] Kaikaew K, Grefhorst A, Steenbergen J, et al. Sex difference in the mouse BAT transcriptome reveals a role of progesterone [J]. *J Mol Endocrinol*, 2021, 66(2): 97-113. DOI: 10.1530/JME-20-0210.
- [26] Fuller-Jackson JP, Dordevic AL, Clarke IJ, et al. Effect of sex and sex steroids on brown adipose tissue heat production in humans [J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 183(3): 343-355. DOI: 10.1530/EJE-20-0184.
- [27] Martínez de Morentin PB, Lage R, González-García I, et al. Pregnancy induces resistance to the anorectic effect of hypothalamic malonyl-CoA and the thermogenic effect of hypothalamic AMPK inhibition in female rats [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(3): 947-960. DOI: 10.1210/en.2014-1611.
- [28] Stienstra R, van Diepen JA, Tack CJ, et al. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(37): 15324-15329. DOI: 10.1073/pnas.1100255108.
- [29] Sokolova M, Sjaastad I, Louwe MC, et al. NLRP3 inflammasome promotes myocardial remodeling during diet-induced obesity [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1621. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01621.
- [30] Ryter SW. Heme oxygenase-1: an anti-inflammatory effector in cardiovascular, lung, and related metabolic disorders [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(3): 555. DOI: 10.3390/antiox11030555.
- [31] Singh SP, Grant I, Meissner A, et al. Ablation of adipose-HO-1 expression increases white fat over beige fat through inhibition of mitochondrial fusion and of PGC1 $\alpha$  in female mice [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2017, 31(1). DOI: 10.1515/hmbci-2017-0027.
- [32] Pauk M, Bordukalo-Nikšić T, Brkljačić J, et al. A novel role of bone morphogenetic protein 6 (BMP6) in glucose homeostasis [J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(3): 365-371. DOI: 10.1007/s00592-018-1265-1.
- [33] Most J, Amant MS, Hsia DS, et al. Evidence-based recommendations for energy intake in pregnant women with obesity [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(11): 4682-4690. DOI: 10.1172/JCI130341.
- [34] Schaltenberg N, John C, Heine M, et al. Endothelial lipase is involved in cold-induced high-density lipoprotein turnover and reverse cholesterol transport in mice [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 628235. DOI: 10.3389/fcvm.2021.628235.

(收稿日期: 2022-09-08)

(本文编辑: 周丽斌)