



高脂饮食诱导肥胖易感和肥胖抵抗的表型差异*

秦 莲 李良鸣 刘淑靖** 王心壮 朱光明 杨嘉培 杨桂荣

(广州体育学院国家体育总局运动技战术诊断与机能评定重点实验室, 广州 510500)

摘要 超重与肥胖是许多代谢相关疾病的危险因素, 严重威胁人类健康和生命。通常认为肥胖的发生是遗传因素与环境因素相互作用的结果。在构建饮食性肥胖模型过程中, 动物常出现两种截然不同的表型, 即肥胖易感和肥胖抵抗。既往研究主要基于体重、体成分、物质与能量代谢、行为学(如摄食偏好)等探讨肥胖易感型和肥胖抵抗型表型差异, 然而其内部调控机制, 仍没有较为明确而系统的阐述。本文在综述表型特征的基础上, 从脂质代谢、胃肠道激素水平和肠道炎症、肠道微生物群和肠-脑轴信号通路、下丘脑-垂体-甲状腺轴、下丘脑弓状核食欲调节系统功能改变以及表观遗传学等方面探讨高脂饮食诱导肥胖表型差异的可能机制。

关键词 高脂饮食, 肥胖易感, 肥胖抵抗

中图分类号 R589.2, G804.2, G804.7

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0280

近年来, 超重与肥胖已成为全球性关注的重大公共卫生问题^[1]。肥胖与多种代谢性疾病的发生发展有关, 如2型糖尿病、心脑血管疾病、代谢综合征和非酒精性脂肪肝病等, 威胁人类身心健康^[2-4]。肥胖病因和机制极其复杂, 涉及遗传和环境因素之间的复杂相互作用。由于遗传变异、能量失衡等, 肥胖在人类以及动物(如啮齿类)中具有明显的异质性。脂肪供能比为40%~60%的高脂饮食(high-fat diet, HFD)可诱导肥胖的发生。但有趣的是, 既往在构建食源性肥胖鼠(小鼠或大鼠)模型时, 即使在相同高脂喂养条件和遗传背景下, 仍可出现明显的个体差异, 有的更容易出现肥胖, 被称之为肥胖易感(diet-induced obesity, DIO); 反之, 抵抗肥胖, 被称之为肥胖抵抗(diet-induced resistance, DR)^[2, 5-6]。尽管有少量报道称低脂饮食或高能量饮食也会诱导肥胖易感与肥胖抵抗两种表型^[4, 7], 但目前国内外相关研究还是以HFD条件诱导的肥胖表型差异为主。因此, 本文总结了近年来关于HFD诱导肥胖易感和抵抗表型差异的研究成果, 探讨表型差异的原因及可能的分子机制。

1 肥胖易感型和肥胖抵抗型的表型差异

目前报道的两种表型差异主要表现在体重与体成分、能量代谢、生化指标(如血脂四项、血糖、胰岛素、瘦素等)、行为学(如摄食偏好)等方面。

1.1 体重

体重是肥胖易感和肥胖抵抗两种表型差异中最突出的表征。与正常饮食对照组比较, 在HFD诱导的肥胖表型差异模型中, 肥胖易感小鼠的体重及体重增加量明显增加, 而肥胖抵抗小鼠体重无差异^[8-10]。再者, 在观察摄食量和能量代谢的研究中发现, 肥胖抵抗型动物的摄食量、能量摄入量, 以及身体活动量均较肥胖易感型动物减少, 能量消耗显著增加, 但也有报道两种表型动物的身体活动量、能量摄入量, 以及摄食量并无差异^[9-12]。此外, 也有研究发现, 肥胖易感型具有更高的高脂高糖摄食动机, 这可能会导致摄入过多及体重增

* 国家自然科学基金(32100920)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 13435613905, E-mail: Liusj1987@126.com

收稿日期: 2022-06-16, 接受日期: 2022-09-15

加^[6, 13-14]。通常认为,体重增加的原因是食物摄入过量或身体活动量减少。可见,高摄食动机、能量摄入量、身体活动水平等与表型差异密切相关,但具体原因有待进一步研究。

1.2 体成分

肥胖易感型和肥胖抵抗型在脂肪细胞大小、体脂百分比和脂肪量等方面存在差异。研究发现,与肥胖抵抗比较,肥胖易感型更易受HFD的影响,其有更高体脂百分比和脂肪含量,在内脏脂肪、腹股沟、附睾、肾周、肠系膜、皮下脂肪、肝脏等部位尤为明显^[5, 12, 15]。除此之外,肥胖易感型脂肪细胞直径和表面积明显增大,较肥胖抵抗型有更高比例的大脂肪细胞^[9, 16-19]。可见,HFD诱导的肥胖易感型脂质积累显著,大脂肪细胞和各脂肪组织的脂肪重量差异是两种表型差异的特征之一。

1.3 能量代谢

普遍认为,肥胖的发生是由于长期能量摄入大于能量消耗,能量稳态失衡造成的。因此,从能量代谢角度分析更有助于探索个体存在肥胖易感性差异的原因。Boi等^[10]发现,HFD诱导的肥胖易感与肥胖抵抗小鼠的摄食量相当。另外也有报道,肥胖易感鼠24 h摄入量、呼吸商、能量效率等较肥胖抵抗型鼠增加,而总能量消耗降低^[5, 10, 12]。以上提示,肥胖易感小鼠能量摄入大于能量消耗,能量稳态失衡,可能最终引起体重增加及肥胖;肥胖抵抗小鼠没有引起体重增加可能是由于其总能量消耗增多,以及在特定情况下可依赖脂质供能,减少脂肪储存。

1.4 生化指标

在肥胖患者中常伴有血糖、血脂等生化指标的改变。HFD诱导的肥胖表型差异模型中,二者的血液生化指标差异是常见的特征之一。既往研究发现^[8, 10, 12],肥胖易感型的空腹血糖水平较肥胖抵抗型明显升高。但也有研究报道称两种表型的空腹血糖水平无明显差异^[4, 16]。除此之外,与普通饮食比较,HFD诱导的肥胖易感型小鼠血清胰岛素、瘦素水平显著升高,但肥胖抵抗型无明显差异,同时,也观察到肥胖易感型小鼠的肝脏甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)水平,以及血清中抵抗素、TC、TG、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和游离脂肪酸(free fat acid, FFA)等指标的水平较肥胖抵抗型明显升高^[8-10, 20-23]。可见,HFD喂养可改变血

液相关生化指标水平,肥胖易感型发生糖脂代谢紊乱、脂质积累,且FFA水平的升高致使该表型胰岛素敏感性降低,最终发生胰岛素抵抗。但肥胖易感型和肥胖抵抗型的血糖水平差异存在歧义,有待进一步明确。

1.5 摄食偏好

在HFD诱导的肥胖模型中,出现的个体肥胖易感性差异可能受机体摄食脂肪、糖类等偏好的影响。研究发现,与肥胖易感型比较,肥胖抵抗型的味觉感受器细胞(taste receptor cells, TRCs)对多不饱和游离脂肪酸(polyunsaturated free fatty acids, PUFAs)更敏感,TRC的K⁺电流密度和延迟整流钾(delayed rectifying potassium, DRK)表达显著降低,表明肥胖抵抗型对DRK通道抑制作用更大,提示脂肪酸敏感性DRK表达不同可能是肥胖易感性差异的基础,这些通道在形成饮食偏好和脂肪摄入方面发挥重要作用^[24-25]。据报道,两种表型对亚油酸(linoleic acid, LA)以及蔗糖的偏好阈值、浓度不同。首先,肥胖易感型对LA的偏好阈值高,对蔗糖偏好阈值低。其次,禁食可增加肥胖易感型对低浓度LA的偏好,以及肥胖抵抗型对高浓度LA的偏好;而HFD喂养则可降低肥胖抵抗型对高浓度LA的偏好,但不影响肥胖易感型的LA偏好^[26-29]。由此推测,营养状况可影响两种表型对LA的偏好。再者,8周龄的肥胖抵抗型动物一开始表现出对低脂饮食的偏好,到16周龄时,肥胖易感型对HFD的偏好显著高于同龄肥胖抵抗型。表明长期HFD喂养条件下,肥胖易感型更偏好高脂肪饮食,这可能是肥胖发生发展的重要因素^[6, 30-32]。上述表明,二者表型对脂肪、LA和蔗糖偏好的不同可能是发生肥胖易感性差异的原因之一,但目前尚缺乏对蔗糖及果糖浓度等的研究。

2 肥胖易感型和肥胖抵抗型表型差异的可能机制

表型分化是遗传差异和环境共同作用的结果,在出现明显表型变化之前,某些基因的表达或生物学功能早已发生改变。因此,进一步探索表型差异背景下的基因表达与生物学改变,有助于揭示两种表型差异的原因和机制。

2.1 脂质代谢

2.1.1 CD36表达改变

脂肪酸转位酶(fatty acid translocase, FAT/CD36)是一种脂肪酸受体,在巨噬细胞、脂肪组

组织、舌外周乳头、肌肉、肝脏和小肠等多种器官组织中均有表达。CD36的主要功能是促进长链脂肪酸的摄取, 将脂肪酸储存在脂肪细胞的脂滴中, 参与介导炎症、细胞凋亡、脂肪能量储存和肠道脂质吸收等过程。

CD36的表达水平受脂肪摄入调节, 可能引起小鼠对脂肪感知存在差异。在肥胖患者和HFD喂养的肥胖小鼠脂肪组织中, 可观察到CD36表达上调, 脂肪细胞百分比增加, 并伴有溶酶体的损伤, 但是HFD喂养的CD36敲除小鼠则表现出对脂肪酸和HFD的偏好降低、炎症细胞因子表达和脂肪百分比明显降低、糖耐量和胰岛素敏感性增加、食物摄入减少、体重减轻等^[33-35], 提示HFD喂养条件下脂肪组织CD36蛋白的高表达可能有助于肥胖诱导脂质积累和脂肪组织炎症发生。同样, 在肥胖易感大鼠舌外周乳头或十二指肠也观察到CD36 mRNA水平增加, 且CD36 mRNA水平与体重和能量消耗呈正相关^[26, 28-29, 36]。除此以外, Hao等^[37]证实脂肪酸可依赖CD36的内吞作用进入脂肪细胞形成脂滴, 而阻断这种内吞作用能够抑制脂滴生长, 减少脂质积累^[37-38]。也有报道称, CD36可介导脂解的负反馈调节, 脂肪细胞CD36水平和转运可能是控制过量FFA释放和防止肥胖患者胰岛素抵抗的新靶点^[39-40], 对肥胖的发生发展有着重要影响。

在人群研究中发现, CD36基因型影响糖脂摄入量^[41], 以及脂肪摄入的习惯^[42-43]。另外, 由基因多态性引起的CD36表达差异与体重指数密切相关^[44]。由此表明, CD36可能是HFD诱导不同肥胖表型的关键蛋白, 在多项研究中均显示, 其异常表达一方面使机体对脂肪偏好改变, 脂肪摄入增加, 另一方面促进脂肪酸进入细胞, 脂滴生成增多, 导致脂肪酸代谢降低、脂代谢紊乱以及炎症的发生, 最终引起体重增加及肥胖。

2.1.2 脂肪组织代谢改变

脂肪组织可产生和分泌多种细胞因子, 参与机体能量代谢的调控过程和营养感知。营养过剩或缺乏锻炼引起的全身性脂肪过量积累是肥胖发生的重要原因。肥胖易感型和肥胖抵抗型脂肪组织蛋白的表达差异, 可能是发生表型差异的机制。内脏脂肪蛋白质组学分析发现, 与肥胖易感型相比, 肥胖抵抗小鼠中参与脂肪氧化与代谢相关的酶, 如过氧化物酶体烯酰辅酶A水合酶1 (enoyl coenzyme A hydratase 1, peroxisomal, ECH1) 和过氧化物酶

体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptors α , PPAR α) 的水平增加, 以及过氧化物酶体 β 氧化标记酶, 如酰基辅酶A氧化酶1棕榈酰 (acyl-Coenzyme A oxidase 1, palmitoyl, ACOX1)、过氧化物酶体L双功能蛋白 (peroxisomal L-bifunctional protein, EHHADH)、乙酰辅酶A酰基转移酶1 (acetyl-Coenzyme A acyltransferase 1, ACAA1) 等水平明显上调^[16], 提示肥胖抵抗小鼠可能通过增强内脏脂肪组织过氧化物酶体 β 氧化代谢, 从而减少内脏组织的脂肪堆积。此外, 其他研究者也在肥胖抵抗小鼠棕色脂肪组织中发现高表达的解偶联蛋白1 (uncoupling protein1, UCP1)、解偶联蛋白2 (uncoupling protein2, UCP2), 以及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α), 这些改变均可促进机体产热及能量消耗^[21, 45]。多项人群研究显示, PPAR α 、UCP1和UCP2基因是肥胖和2型糖尿病的候选基因, 其遗传多态性可能通过调节基础代谢率而影响肥胖^[46-49]。以上提示, 肥胖抵抗小鼠遗传背景与相关基因的表达改变, 可能使其具有更强的脂质代谢及产热能力, 也可能是其对HFD具有抗性的原因。

另有研究报道, 与肥胖抵抗型大鼠相比, 肥胖易感型脂肪细胞长链脂肪酸 (long-chain fatty acids, LCFAs) 摄取增加, 附睾和腹股沟脂肪组织促炎细胞因子白介素 (interleukin, IL) -1 α 、IL-1 β 、IL-6、巨噬细胞炎性蛋白2 (macrophage inflammatory protein 2, MIP-2) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等水平升高^[19, 50]。可见, 脂肪细胞对LCFAs的摄取差异可能是HFD诱导肥胖表型差异的基础, 再者炎症因子分泌增加促使脂肪组织发生炎症, 脂质代谢发生改变, 最终引起体重增加发生变化。

2.1.3 肝脏脂质代谢改变

肝脏是人体糖类、脂类和蛋白质等物质代谢的重要器官, 在能量代谢和稳态调节中起重要作用。肝脏脂质代谢改变, 可能是肥胖易感和抵抗表型差异改变的原因。Li等^[51]对HFD喂养的肥胖易感和抵抗模型肝脏组织进行转录组学和代谢组学研究发现, 两组差异表达基因的生物学功能涉及脂质代谢过程。例如, 与肥胖抵抗组相比, 肥胖易感组大鼠肝脏中参与生长因子结合、脂肪生成和脂质转运活性的因子, 如胰岛素样生长因子结合蛋白酸不稳定

亚基 (insulin-like growth factor-binding protein, acid-labile subunit, IGFALS)、盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, NR3C2) 和载脂蛋白 A-IV (apolipoprotein A-IV, APOA4) 的表达上调, 引起肝脏脂质瞬时积累增多^[51]。而有报道称, *APOA4* 遗传多态性变异容易导致绝经后妇女肥胖发生^[52]。除此之外, HMG-CoA 合成酶编码基因 3 羟基 3 甲基戊二酰 CoA 合酶 1 (3 hydroxy 3 methylglutaryl CoA synthase 1, *HMGCS1*) 在肥胖易感鼠肝脏中也表达上调, 该基因是后续酶催化胆固醇和酮体生物合成的前体, 该基因表达上调可使酮体产生增加和逆向胆固醇转运将过量脂质储存在肝脏中, 促使肝脏脂质沉积, 有助于肥胖易感性的发展^[51]。以上提示, HFD 诱导的肥胖易感型肝脏 *NR3C2*、*APOA4* 等脂代谢相关基因的表达异常, 可促使脂代谢途径发生紊乱, 可能在促进肥胖易感表型发生发展中起重要作用。

2.1.4 骨骼肌脂质代谢改变

骨骼肌组织可调节能量消耗和糖脂代谢, 骨骼肌的低脂质利用效率与肥胖的发生密切相关。研究发现, HFD 可诱导肥胖易感和肥胖抵抗大鼠骨骼肌组织的蛋白质表达发生改变, 与肥胖抵抗组相比, 肥胖易感大鼠骨骼肌能量传感器和调节脂肪氧化的磷酸化的腺苷酸活化蛋白激酶 (phosphorylated AMP activated protein kinase, pAMPK) 与调节脂肪酸储存和葡萄糖代谢的 *PPAR γ* 水平降低, 葡萄糖转运体蛋白 4 (glucose transporter type 4, *GLUT4*) 水平升高^[12], 使该表型的代谢率和能量消耗降低, 能量过剩以脂质形式储存, 进而引起骨骼肌脂质堆积增多。此外, 肥胖抵抗型骨骼肌组织的肌红蛋白 (myoglobin, MB)、腺苷酸琥珀酸合酶 1 样异构体 2 (adenylosuccinate synthase like 1-like isoform 2, *ADSSL1*) 水平较肥胖易感型显著增加, 而肌钙蛋白 I (troponin I, TNI)、ATP 合酶亚基 α (ATP synthase subunit- α , *ATPs- α*)、糖原磷酸化酶 (glycogen phosphorylase, GP) 等水平降低^[53-54], 推测在肥胖抵抗型骨骼肌组织中, 肌纤维从 II 型转变为 I 型, 线粒体含量和活性增加, 骨骼肌脂质氧化能力增强, 促使脂质积累减少, 肌肉收缩调节和运动活性增强, 最终体重减轻。以上表明, 增强骨骼肌组织脂质代谢、肌组织收缩蛋白质的调节以及氧化肌肉类型 (I 型) 关键蛋白的表达, 有助于抵抗肥胖, 提示骨骼肌组织脂质蛋白的一种或多种表达改变, 可能参与 HFD

诱导不同表型的发生机制。

2.1.5 肠道脂质代谢改变

小肠作为人体最主要的消化和吸收部位, 可通过直接代谢膳食脂肪, 控制进入体内的脂肪量, 最终影响体重。因此小肠吸收营养素及脂质代谢的能力是影响肥胖的重要因素。研究表明, HFD 可引起肥胖小鼠肠道脂肪酸代谢相关基因表达水平的改变, 且主要表现在酶活性的改变^[55]。与肥胖易感小鼠相比, 不受饮食条件影响且编码脂质代谢相关基因的核因子 *PPAR α* 在抵抗小鼠肠道中显著上调。此外, 脂质代谢相关基因, 如肉碱棕榈酰转移酶 (carnitine palmitoyl transferase, CPT) I、酰基辅酶 A 硫酯酶 1 (acyl-CoA thioesterase 1, *ACOT1*)、酰基辅酶 A 硫酯酶 2 (acyl-CoA thioesterase 2, *ACOT2*)、丙酮酸脱氢酶激酶 4 (pyruvate dehydrogenase kinase-4, *PDK4*) 以及 *NADP⁺* 依赖性胞质苹果酸酶 (*NADP⁺*-dependent cytosolic malic enzyme, *MOD1*) 等在肥胖抵抗小鼠肠道中表达升高, *MOD1*、CPT 和 β 氧化等酶活性显著增加^[55]。上述脂代谢相关基因的上调可能与小肠中 β 氧化密切相关, 如 *MOD1* 主要生理功能是促进脂肪酸合成, *PDK4* 上调主要表现为脂肪酸氧化增加等。因此, HFD 诱导的肥胖抵抗小鼠脂代谢相关基因表达水平高于肥胖易感小鼠, 表明肥胖抵抗小鼠肠道的脂质代谢更加活跃, 进而可减少脂质的积聚。

2.2 胃肠激素水平改变和肠道炎症

胃肠道对营养素的感知和运输极其重要, 参与调节食欲、脂质代谢和体重变化等过程。胃肠激素水平和肠道炎症在 HFD 诱导的不同肥胖表型中具有显著差异。与肥胖抵抗型鼠比较, 肥胖易感型胃肠道中胰高血糖素原 (preproglucagon, *PPG*) mRNA、生长激素释放肽 2 (growth hormone-releasing peptide 2, *GHRP-2*), 以及禁食条件下胃饥饿素 (ghrelin, GR) 水平更高, 而饱腹感激素胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, *GLP-1*) 水平和结节神经节 *GLP-1R* mRNA 显著降低^[56-58], 表明肥胖易感型对 *GLP-1* 的饱腹作用不敏感, 相关胃肠肽的表达改变, 使食欲、脂肪聚积增加, 引起体重增加, 进而诱发肥胖易感, 推测 *GLP-1* 系统失调可能是出现肥胖易感性的重要原因。

HFD 可诱导全身慢性炎症反应。研究者发现, 肥胖易感型回肠 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, *TLR4*)、磷酸化肌球蛋白轻链 (phosphorylated myosin light chain, p-MLC) 和回肠黏膜髓过氧化

物酶 (myeloperoxidase, MPO) 活性明显增加, 血浆脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 以及细胞质免疫反应闭合蛋白水平升高, 促使炎症细胞因子 IL-6、TNF- α 等分泌, 诱发胃肠道炎症, 而以上改变没有在肥胖抵抗型中观察到。再者, 肥胖易感型十二指肠粘膜肠碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, AP)、十二指肠刷状缘酶 (intestinal alkaline phosphatase, IAP) 活性及空肠 α 葡萄糖苷酶 (α -glucosidase, GAA) 活性降低^[59-60], 提示该表型肠道中相关酶活性的降低使其通透性增加, 肠道发生炎症, 能量摄入增加, 可能促进了肥胖发生。可见, HFD 促使肥胖易感型肠道发生炎症, 胃肠道生理机能和相关胃肠激素分泌水平改变, 以及对饱腹感反应减弱、食物利用率改变, 及相关酶活性降低, 致使食欲调节系统紊乱, 提示胃肠相关激素表达失衡、TLR4 的激活、LPS, 以及肠道炎症在肥胖表型发生发展中有重要作用, 可能导致或促成饮食诱导不同肥胖表型的发生。

2.3 肠道微生物菌群与肠-脑信号通路功能改变

肠道失调在肥胖中起着至关重要的作用。肠道微生物菌群参与调节宿主的肠道稳态, 其将肠道信号传到外周中枢形成肠-脑轴信号通路, 该轴是一个涉及多种信号分子的多途径循环反馈环路, 肠道微生物菌群的变化可通过肠-脑轴间的联络进而影响宿主神经系统功能, 其在调控进食和检测营养素等方面起重要作用。因此肠道微生物菌群和该信号通路功能改变可影响机体进食和脂质饱腹感反应, 可能是肥胖易感性差异的原因。肠道微生物谱分析显示, 肥胖易感和肥胖抵抗具有明显分离的微生物图谱, 其中肥胖易感小鼠肠道厚壁菌门和拟杆菌门比例下降, 变性杆菌丰度在增加, 此改变可引起内毒素增加及肠道炎症的发生^[61]。无独有偶, 另一项研究也显示类似的结果, 即肥胖易感小鼠的肠道菌群丰富度和多样性显著降低, 小鼠表现出紧密连接蛋白减少, 血浆内毒素 LPS 增加, 结肠炎症增加^[62]。

迷走神经是肠-脑轴中的主要神经解剖学基质, 将由与胃肠道的营养接触引发的进餐相关信号传递到中枢神经系统中介导摄食行为。研究发现, 短期脂质灌胃可诱导肥胖易感小鼠孤束核 (nucleus of the solitary tract, NTS) 神经元活性增强, 但长期 HFD 喂养的肥胖易感小鼠脂质诱导的 NTS 神经元激活减弱、活化的 c-Fos 阳性神经元数量减少、迷

走神经对脂质的敏感性减弱, 而肥胖抵抗小鼠不受影响^[18, 63-64], 表明肠-脑信号通路对胃肠道脂质反应减弱可能使肥胖易感表型鼠饱腹感减弱, 食欲过剩, 促使体重增加。可见, 肠道微生物菌群与肠-脑轴信号通路在肥胖的发展中起重要作用。

2.4 下丘脑-垂体-甲状腺轴功能改变

下丘脑-垂体-甲状腺 (hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT) 轴负反馈调节可维持甲状腺激素 (thyroid hormone, TH) 水平的稳定。TH 在调节脂质代谢、能量稳态和体重等方面起重要作用, 可促进脂肪分解, 减轻体重, 抵抗肥胖。HPT 轴功能紊乱可影响 TH 水平, 进而影响肥胖易感性。Xia 等^[8]发现, 与低脂饮食或肥胖易感小鼠相比, 短期 HFD 喂养可使肥胖抵抗小鼠外周脱碘酶 (deiodinases, DIOs) 活性, 或肝脏 1 型脱碘酶 (type 1 deiodinase, D1) 活性和相对 mRNA 水平升高, 致使血清总甲状腺素 (tetraiodothyronine, T4) 水平降低, 肝脏细胞三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyroxine, T3) 水平升高, 最终循环 TH 水平正常, 而肥胖易感小鼠下丘脑和垂体 2 型脱碘酶 (type 2 deiodinase, D2) 活性无变化, 但 HPT 轴被激活, 促甲状腺激素释放激素 (thyrotropin releasing hormone, TRH) 水平明显升高, 垂体 TRH mRNA 显著增加, 从而导致循环促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 水平更高。

此外, TH 合成基因如 TRH 受体、碘化钠转运体 (Na^+/I^- symporter, NIS) 以及双重氧化酶 2 (dual oxidase-2, DUOX-2)、谷胱甘肽过氧化物酶 3 (glutathione peroxidase3, GPX3) 等水平显著上调, 肥胖易感小鼠甲状腺功能增强, HPT 轴功能紊乱, 但在肥胖抵抗小鼠中没有观察到此变化, 表明短期 HFD 喂养未激活肥胖抵抗小鼠的 HPT 轴, 而长期 HFD 喂养可促使肥胖易感小鼠血清 T4、T3 水平和 TH 相关合成基因表达显著下调^[8, 65-66], 提示肥胖易感小鼠 HPT 轴功能和脱碘功能受损, 致使 T3 缺乏和 T3 依赖性脂质代谢紊乱, 以及甲状腺受到氧化应激的损害, 对循环 TSH 增加不敏感, 能量失衡, 最终导致体重增加更多。由此可见, 两种表型小鼠的 HPT 轴也存在显著性差异, 短期或长期 HFD 诱导脱碘酶活性、HPT 轴功能及参与脂质代谢的 TH 反应基因表达的改变, 致使脂代谢紊乱, 破坏能量稳态, 促进肥胖发生, 推测 HPT 轴功能和脱碘诱导的 TH 稳态破坏可能与小鼠不同肥

胖表型的发生有关。

2.5 下丘脑弓状核 (arcuate nucleus of hypothalamus, ARC) 食欲调节系统紊乱

高糖高脂摄入或久坐不动等不良饮食行为可导致机体能量稳态调节失衡,诱导肥胖的发生。下丘脑是调节能量平衡和食欲的高级中枢,其通过整合外周激素、饱腹感以及营养状况等神经信号,或直接感知营养物质来调控食物摄入和能量消耗^[67-70]。既往研究表明,中枢神经系统下丘脑发挥食欲调节的主要区域是在弓状核,其包含促食欲作用的神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)/刺鼠相关蛋白 (agouti-related protein, AGRP) 神经元,抑制食欲作用的阿黑皮质素 (proopiomelanocortin, POMC)/苯丙胺调节转录物 (amphetamine regulated transcript, CART) 神经元,两部分相互调节,形成了复杂的、功能重叠的食欲调节网络,维持能量稳态平衡^[71-72]。HFD 摄入可改变机体下丘脑弓状核促食因子 NPY、AGRP 和抑食因子 POMC 等的表达,使食欲调节系统紊乱,能量平衡被破坏,提示该系统在肥胖的发展中发挥重要作用。而在 HFD 诱导的肥胖模型中,与肥胖抵抗型相比,肥胖易感型下丘脑弓状核瘦素受体 (leptin receptor, LEPR)、促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH) mRNA、*prepro-NPY*、*NPY* 及其受体 *Y1*、*Y2*、*Y5* mRNA,以及 *PPAR-γ* mRNA 表达水平更高,*POMC* mRNA 水平降低^[73-75],以上变化可促使食物摄入量增加,能量消耗降低,脂肪堆积,但弓状核 *AGRP* mRNA、腹内侧核,以及室旁核中促黑皮质素 4 受体 (melanocortin-4 receptor, *MC4-R*) mRNA 的水平未见明显差异^[7, 76]。此外,也有研究报道,肥胖易感型弓状核抑食因子 *POMC* mRNA 水平更高,推测其是为了产生更多的活性产物 α 黑皮质素刺激素 (α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH),抑制能量摄入,限制体重增加^[11]。一项人群研究也报道了 *MC4-R*、*POMC*、*AGRP* 基因的多个变异可增加肥胖患病的风险^[77]。可见,下丘脑调节能量平衡的相关基因在两种表型中存在的表达改变,可能是促使表型差异的基础,提示饮食-基因交互作用的变化是 HFD 诱导肥胖易感性的重要因素,长期 HFD 使下丘脑弓状核食欲调节因子表达水平发生改变,能量平衡神经肽控制系统紊乱,促进肥胖发生,但其内在调控机制与表型的相互关系需进

一步分析。

2.6 遗传/表观遗传对肥胖表型差异的影响

通常认为肥胖的发生受环境和遗传因素的共同影响,遗传因素可增加机体对肥胖的易感性。近年来,表观遗传变异影响表型多样性越来越受到关注。表观遗传是 DNA 序列未改变的状态下,通过 DNA 甲基化、组蛋白的修饰,以及非编码 RNA 等的可遗传修饰,最终使机体表现出不同的性状。目前,已有多项研究在全基因组水平上分析了胞嘧啶 (C) 甲基化 (cytosine (C) methylation, CpG) 位点的 DNA 甲基化及其与常见肥胖、肥胖与脂肪组织分布相关临床变量的潜在关系。例如, DNA 甲基化减少和肥胖相关基因表达增加与肥胖的发生发展密切相关^[78-80]。在肥胖抵抗鼠下丘脑弓状核中可观察到食欲调节因子 *NPY* 和 *POMC* 基因的启动子区 DNA 甲基化发生改变,这种表观修饰可能调节了 *POMC*、*NPY* 等表达^[81]。在最新的人类肥胖基因图谱背景下,已有超过 100 多个肥胖候选基因。如脂肪量和肥胖相关基因 (fat mass and obesity associated gene, *FTO*) 可能参与机体 DNA 和 RNA 甲基化的调节,影响下游靶基因的表达,参与能量代谢过程^[82]。再如,全基因组关联研究表明,*MC4R* 基因多态性在体重调节及控制食欲中起关键作用,是中枢神经系统中参与肥胖发生的重要因素^[80]。以上表明,肥胖表型可能与基因型密切相关,可能是促进肥胖表型差异发展的潜在因素。

3 展 望

综上所述,肥胖是一种复杂的多因素表型,其发展过程的复杂性决定肥胖预防及治疗的难度。值得注意的是,在相同饮食干预下,动物模型仍表现出两种截然不同的表型特征,更多的可能是遗传因素作用的结果,因为人类大多数肥胖属于不良环境因素作用于特定的遗传背景而引起肥胖的发病(图 1)。基因多态性类型及其表型效应的研究已成为国内外学者研究的热点和难点。

尽管已有大量关于肥胖易感和肥胖抵抗表型差异的研究成果,但仍有很多方面尚未得到充分阐明和揭示,如:表型特征改变是肥胖程度导致的结果还是原因,基因型与表型间的关系及发病机制,基因型改变如何影响生物学功能进而影响表型,等等。因此,寻找两种表型的差异基因,并探讨其差异表达的原因和机制,将是下一阶段研究的热点。

针对差异表达基因引起的生物学进程改变, 揭示肥胖发生发展的机制, 将有助于寻找更多的肥胖易感基因和治疗靶点。

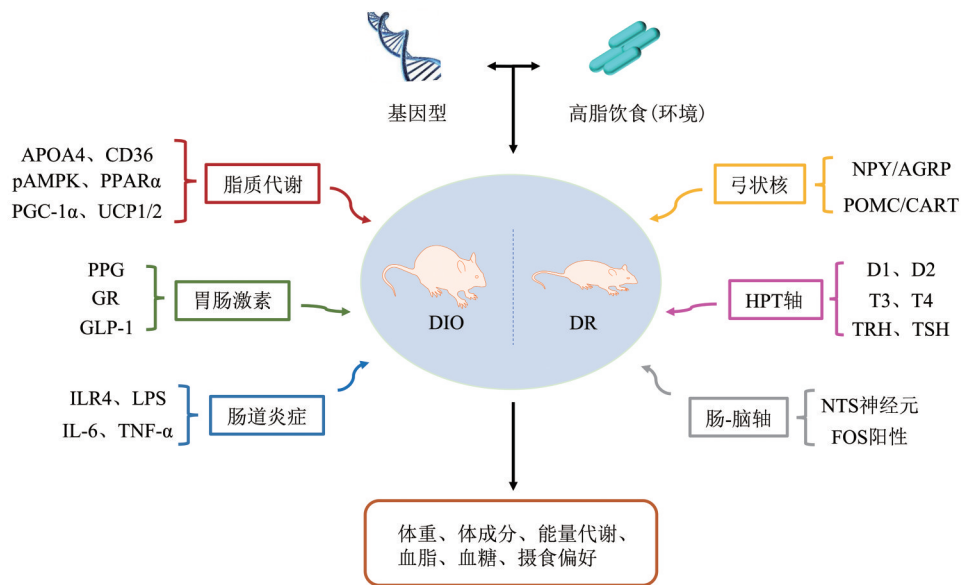


Fig. 1 The biological changes of high-fat diet induced obesity-prone and obesity-resistance
图1 HFD诱导肥胖易感和抵抗的生物学改变

参 考 文 献

[1]

Nam M, Choi M S, Jung S, *et al*. Lipidomic profiling of liver tissue from obesity-prone and obesity-resistant mice fed a high fat diet. *Sci Rep*, 2015, **5**: 16984

[2]

张梦洁, 包艳. 饮食性肥胖抵抗的研究现状. *现代预防医学*, 2018, **45**(11): 1957-1959+1979
Zhang MJ, Bao Y. *Mod Prev Med*, 2018, **45**(11): 1957-1959+1979

[3]

Perez-Perez A, Vilarino-Garcia T, Fernandez-Riejos P, *et al*. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, **35**: 71-84

[4]

Xie W D, Wang H, Zhang J F, *et al*. Proteomic profile of visceral adipose tissues between low-fat diet-fed obesity-resistant and obesity-prone C57BL/6 mice. *Mol Med Rep*, 2010, **3**(6): 1047-1052

[5]

Jackman M R, Maclean P S, Bessesen D H. Energy expenditure in obesity-prone and obesity-resistant rats before and after the introduction of a high-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, **299**(4): R1097-R1105

[6]

Inbar D, Gendelis S, Mesner S, *et al*. Chronic calorie-dense diet drives differences in motivated food seeking between obesity-prone and resistant mice. *Addict Biol*, 2020, **25**(3): e12753

[7]

Cifani C, Micioni Di Bonaventura M V, Pucci M, *et al*. Regulation of hypothalamic neuropeptides gene expression in diet induced obesity resistant rats: possible targets for obesity prediction?. *Front Neurosci*, 2015, **9**: 187

[8]

Xia S F, Duan X M, Hao L Y, *et al*. Role of thyroid hormone homeostasis in obesity-prone and obesity-resistant mice fed a high-fat diet. *Metabolism*, 2015, **64**(5): 566-579

[9]

Choi J Y, McGregor R A, Kwon E Y, *et al*. The metabolic response to a high-fat diet reveals obesity-prone and -resistant phenotypes in mice with distinct mRNA-seq transcriptome profiles. *Int J Obes (Lond)*, 2016, **40**(9): 1452-1460

[10]

Boi S K, Buchta C M, Pearson N A, *et al*. Obesity alters immune and metabolic profiles: new insight from obese-resistant mice on high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*, 2016, **24**(10): 2140-2149

[11]

Fam B C, Sgambellone R, Ruan Z, *et al*. Contribution of the hypothalamus and gut to weight gain susceptibility and resistance in mice. *J Endocrinol*, 2015, **225**(3): 191-204

[12]

Allerton T D, Primeaux S D. High-fat diet differentially regulates metabolic parameters in obesity-resistant S5B/Pl rats and obesity-prone Osborne-Mendel rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, **94**(2): 206-215

[13]

Brown R M, Kupchik Y M, Spencer S, *et al*. Addiction-like synaptic impairments in diet-induced obesity. *Biol Psychiatry*, 2017, **81**(9): 797-806

[14]

Johnson P M, Kenny P J. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci*, 2010, **13**(5): 635-641

[15]

Chang S, Graham B, Yakubu F, *et al*. Metabolic differences between obesity-prone and obesity-resistant rats. *Am J Physiol*, 1990, **259**(6 Pt 2): R1103-R1110

[16]

Xie W D, Wang H, Zhang J F, *et al*. Enhanced peroxisomal β -oxidation metabolism in visceral adipose tissues of high-fat diet-fed obesity-resistant C57BL/6 mice. *Exp Ther Med*, 2011, **2**(2): 309-315

[17]

Poret J M, Gaudet D A, Braymer H D, *et al*. Sex differences in

- markers of metabolic syndrome and adipose tissue inflammation in obesity-prone, Osborne-Mendel and obesity-resistant, S5B/Pl rats. *Life Sci*, 2021, **273**: 119290
- [18] Donovan M J, Paulino G, Raybould H E. Activation of hindbrain neurons in response to gastrointestinal lipid is attenuated by high fat, high energy diets in mice prone to diet-induced obesity. *Brain Res*, 2009, **1248**: 136-140
- [19] Petrescu O, Cheema A F, Fan X, *et al.* Differences in adipocyte long chain fatty acid uptake in Osborne-Mendel and S5B/Pl rats in response to high-fat diets. *Int J Obes (Lond)*, 2008, **32**(5): 853-862
- [20] Terrien J, Seugnet I, Seffou B, *et al.* Reduced central and peripheral inflammatory responses and increased mitochondrial activity contribute to diet-induced obesity resistance in WSB/EiJ mice. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 19696
- [21] Wei M, Huang F, Zhao L, *et al.* A dysregulated bile acid-gut microbiota axis contributes to obesity susceptibility. *EBioMedicine*, 2020, **55**: 102766
- [22] Choi J W, Wang X, Joo J I, *et al.* Plasma proteome analysis in diet-induced obesity-prone and obesity-resistant rats. *Proteomics*, 2010, **10**(24): 4386-4400
- [23] Paulino G, Barbier De La Serre C, Knotts T A, *et al.* Increased expression of receptors for orexigenic factors in nodose ganglion of diet-induced obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, **296**(4): E898-E903
- [24] Gilbertson T A, Liu L, Kim I, *et al.* Fatty acid responses in taste cells from obesity-prone and -resistant rats. *Physiol Behav*, 2005, **86**(5): 681-690
- [25] Greenberg D, Mccaffery J, Potack J Z, *et al.* Differential satiating effects of fats in the small intestine of obesity-resistant and obesity-prone rats. *Physiol Behav*, 1999, **66**(4): 621-626
- [26] Chen C S Y, Bench E M, Allerton T D, *et al.* Preference for linoleic acid in obesity-prone and obesity-resistant rats is attenuated by the reduction of CD36 on the tongue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, **305**(11): R1346-R1355
- [27] Pittman D W, Smith K R, Crawley M E, *et al.* Orosensory detection of fatty acids by obesity-prone and obesity-resistant rats: strain and sex differences. *Chem Senses*, 2008, **33**(5): 449-460
- [28] Primeaux S D, Braymer H D, Bray G A. CD36 mRNA in the gastrointestinal tract is differentially regulated by dietary fat intake in obesity-prone and obesity-resistant rats. *Dig Dis Sci*, 2013, **58**(2): 363-370
- [29] Douglas Braymer H, Zachary H, Schreiber A L, *et al.* Lingual CD36 and nutritional status differentially regulate fat preference in obesity-prone and obesity-resistant rats. *Physiol Behav*, 2017, **174**: 120-127
- [30] La Fleur S E, Vanderschuren L J M J, Luijendijk M C, *et al.* A reciprocal interaction between food-motivated behavior and diet-induced obesity. *Int J Obes (Lond)* (2005), 2007, **31**(8): 1286-1294
- [31] Vollbrecht P J, Nobile C W, Chadderdon A M, *et al.* Pre-existing differences in motivation for food and sensitivity to cocaine-induced locomotion in obesity-prone rats. *Physiol Behav*, 2015, **152**(PtA): 151-160
- [32] White C L, Kashima K, Bray G A, *et al.* Effect of a serotonin 1-A agonist on food intake of Osborne-Mendel and S5B/Pl rats. *Physiol Behav*, 2000, **68**(5): 715-722
- [33] Zhang C, Luo X, Chen J, *et al.* Osteoprotegerin promotes liver steatosis by targeting the ERK-PPAR- γ -CD36 pathway. *Diabetes*, 2019, **68**(10): 1902-1914
- [34] Luo X, Li Y, Yang P, *et al.* Obesity induces preadipocyte CD36 expression promoting inflammation *via* the disruption of lysosomal calcium homeostasis and lysosome function. *EBioMedicine*, 2020, **56**: 102797
- [35] Cifarelli V, Appak-Baskoy S, Peche V S, *et al.* Visceral obesity and insulin resistance associate with CD36 deletion in lymphatic endothelial cells. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 3350
- [36] Hajri T, Hall A M, Jensen D R, *et al.* CD36-facilitated fatty acid uptake inhibits leptin production and signaling in adipose tissue. *Diabetes*, 2007, **56**(7): 1872-1880
- [37] Hao J W, Wang J, Guo H, *et al.* CD36 facilitates fatty acid uptake by dynamic palmitoylation-regulated endocytosis. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 4765
- [38] Wang J, Hao J W, Wang X, *et al.* DHHC4 and DHHC5 facilitate fatty acid uptake by palmitoylating and targeting CD36 to the plasma membrane. *Cell Rep*, 2019, **26**(1): 209-221. e205
- [39] Zhou D, Samovski D, Okunade A L, *et al.* CD36 level and trafficking are determinants of lipolysis in adipocytes. *FASEB J*, 2012, **26**(11): 4733-4742
- [40] Smith J, Su X, El-Maghrabi R, *et al.* Opposite regulation of CD36 ubiquitination by fatty acids and insulin: effects on fatty acid uptake. *J Biol Chem*, 2008, **283**(20): 13578-13585
- [41] Pioltine M B, De Melo M E, Santos A, *et al.* Genetic variation in CD36 is associated with decreased fat and sugar intake in obese children and adolescents. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 2016, **9**(5-6): 300-305
- [42] Ramos-Lopez O, Roman S, Martinez-Lopez E, *et al.* CD36 genetic variation, fat intake and liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *World J Hepatol*, 2016, **8**(25): 1067-1074
- [43] Jayewardene A F, Mavros Y, Hancock D P, *et al.* Associations between CD36 gene polymorphisms, fat tolerance and oral fat preference in a young-adult population. *Eur J Clin Nutr*, 2016, **70**(11): 1325-1331
- [44] Yun Y M, Song E Y, Song S H, *et al.* CD36 polymorphism and its relationship with body mass index and coronary artery disease in a Korean population. *Clin Chem Lab Med*, 2007, **45**(10): 1277-1282
- [45] Surwit R S, Wang S, Petro A E, *et al.* Diet-induced changes in uncoupling proteins in obesity-prone and obesity-resistant strains of mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**(7): 4061-4065
- [46] Sparso T, Hussain M S, Andersen G, *et al.* Relationships between the functional PPARalpha Leu162Val polymorphism and obesity, type 2 diabetes, dyslipidaemia, and related quantitative traits in studies of 5799 middle-aged white people. *Mol Genet Metab*, 2007, **90**(2): 205-209
- [47] Chathoth S, Ismail M H, Vatte C, *et al.* Association of uncoupling protein 1 (UCP1) gene polymorphism with obesity: a case-control study. *BMC Med Genet*, 2018, **19**(1): 203
- [48] Sramkova D, Krejbichova S, Vcelak J, *et al.* The UCP1 gene polymorphism A-3826G in relation to DM2 and body composition in Czech population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007, **115**(5): 303-307
- [49] Tayeb M. Association of the UCP2 - 866G/A polymorphism with

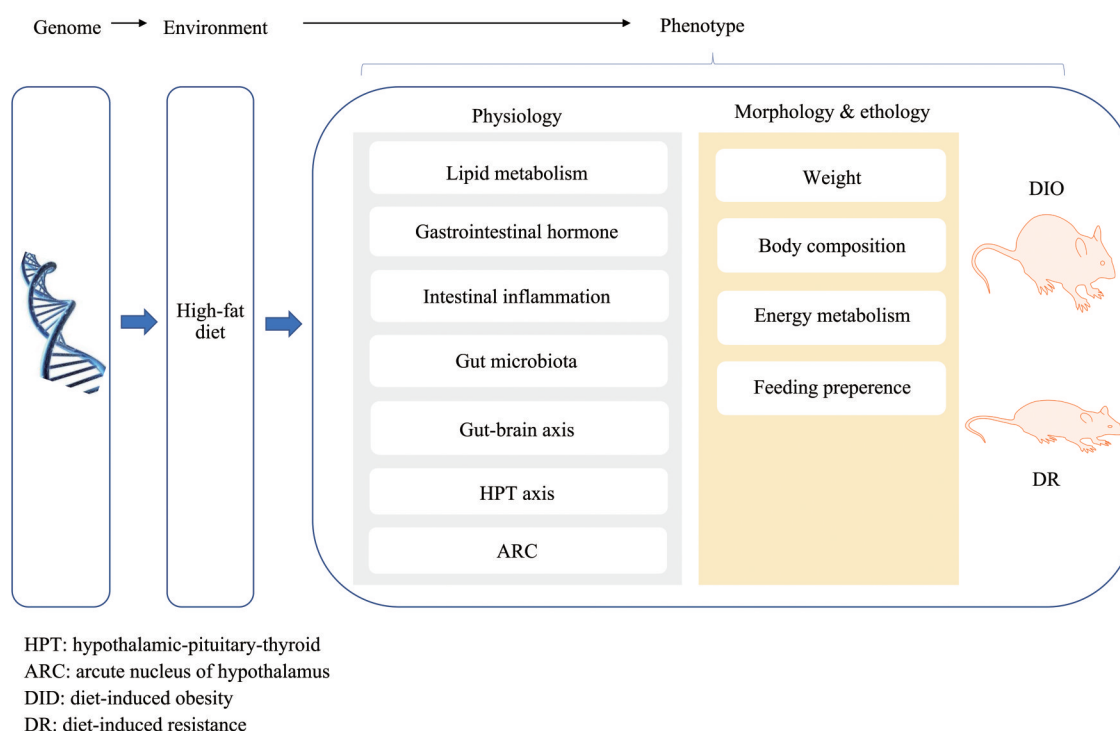
- type 2 diabetes and obesity in Saudi population. *Egyptian J Med Human*, 2009, **10**(2): 228-236
- [50] Poret J M, Souza-Smith F, Marcell S J, *et al.* High fat diet consumption differentially affects adipose tissue inflammation and adipocyte size in obesity-prone and obesity-resistant rats. *Int J Obesity (Lond)*, 2018, **42**(3): 535-541
- [51] Li H, Xie Z, Lin J, *et al.* Transcriptomic and metabonomic profiling of obesity-prone and obesity-resistant rats under high fat diet. *J Proteome Res*, 2008, **7**(11): 4775-4783
- [52] Guclu-Geyik F, Onat A, Coban N, *et al.* Minor allele of the APOA4 gene T347S polymorphism predisposes to obesity in postmenopausal Turkish women. *Mol Biol Rep*, 2012, **39**(12): 10907-10914
- [53] Kim D H, Choi J W, Joo J I, *et al.* Changes in expression of skeletal muscle proteins between obesity-prone and obesity-resistant rats induced by a high-fat diet. *J Proteome Res*, 2011, **10**(3): 1281-1292
- [54] Schmid G M, Converset V, Walter N, *et al.* Effect of high-fat diet on the expression of proteins in muscle, adipose tissues, and liver of C57BL/6 mice. *Proteomics*, 2004, **4**(8): 2270-2282
- [55] Kondo H, Minegishi Y, Komine Y, *et al.* Differential regulation of intestinal lipid metabolism-related genes in obesity-resistant A/J vs. obesity-prone C57BL/6J mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, **291**(5): E1092-E1099
- [56] Primeaux S D, Barnes M J, Braymer H D, *et al.* Sensitivity to the satiating effects of exendin 4 is decreased in obesity-prone Osborne-Mendel rats compared to obesity-resistant S5B/Pl rats. *Int J Obesity (Lond)*, 2010, **34**(9): 1427-1433
- [57] Liu X, York D A, Bray G A. Regulation of ghrelin gene expression in stomach and feeding response to a ghrelin analogue in two strains of rats. *Peptides*, 2004, **25**(12): 2171-2177
- [58] Duca F A, Sakar Y, Covasa M. Combination of obesity and high-fat feeding diminishes sensitivity to GLP-1R agonist exendin-4. *Diabetes*, 2013, **62**(7): 2410-2415
- [59] De La Serre C B, Ellis C L, Lee J, *et al.* Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, **299**(2): G440-G448
- [60] Šeščíková Z, Hájek T, Lenhardt L, *et al.* Different functional responsibility of the small intestine to high-fat/high-energy diet determined the expression of obesity-prone and obesity-resistant phenotypes in rats. *Physiol Res*, 2008, **57**(3): 467-474
- [61] Gu Y, Liu C, Zheng N, *et al.* Metabolic and gut microbial characterization of obesity-prone mice under a high-fat diet. *J Proteome Res*, 2019, **18**(4): 1703-1714
- [62] Zhang P, Yu Y, Qin Y, *et al.* Alterations to the microbiota-colon-brain axis in high-fat-diet-induced obese mice compared to diet-resistant mice. *J Nutr Biochem*, 2019, **65**: 54-65
- [63] Covasa M, Grahn J, Ritter R C. Reduced hindbrain and enteric neuronal response to intestinal oleate in rats maintained on high-fat diet. *Auton Neurosci*, 2000, **84**(1-2): 8-18
- [64] Schwartz G J. The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition*, 2000, **16**(10): 866-873
- [65] Duntas L H, Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid*, 2013, **23**(6): 646-653
- [66] Xie Z, Xia S, Le G W. Gamma-aminobutyric acid improves oxidative stress and function of the thyroid in high-fat diet fed mice. *J Funct Foods*, 2014, **8**: 76-86
- [67] Blouet C, Schwartz G J. Hypothalamic nutrient sensing in the control of energy homeostasis. *Behav Brain Res*, 2010, **209**(1): 1-12
- [68] Lam T K T, Schwartz G J, Rossetti L. Hypothalamic sensing of fatty acids. *Nat Neurosci*, 2005, **8**(5): 579-584
- [69] Williams G, Bing C, Cai X J, *et al.* The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiol Behav*, 2001, **74**(4-5): 683-701
- [70] Schwartz M W, Woods S C, Porte D, *et al.* Central nervous system control of food intake. *Nature*, 2000, **404**(6778): 661-671
- [71] Vohra M S, Benchoula K, Serpell C J, *et al.* AgRP/NPY and POMC neurons in the arcuate nucleus and their potential role in treatment of obesity. *Eur J Pharmacol*, 2022, **915**: 174611
- [72] Si R, Pan D, Wang Z, *et al.* Regulation of the central melanocortin system on energy balance in mammals and birds. *Neuropeptides*, 2022, **95**: 02267
- [73] Huang X F, Han M, Storlien L H. The level of NPY receptor mRNA expression in diet-induced obese and resistant mice. *Brain Res Mol Brain Res*, 2003, **115**(1): 21-28
- [74] Wang C, Yang N, Wu S, *et al.* Difference of NPY and its receptor gene expressions between obesity and obesity-resistant rats in response to high-fat diet. *Horm Metab Res*, 2007, **39**(4): 262-267
- [75] Schaffhauser A O, Madiehe A M, Braymer H D, *et al.* Effects of a high-fat diet and strain on hypothalamic gene expression in rats. *Obes Res*, 2002, **10**(11): 1188-1196
- [76] Huang X F, Han M, South T, *et al.* Altered levels of POMC, AgRP and MC4-R mRNA expression in the hypothalamus and other parts of the limbic system of mice prone or resistant to chronic high-energy diet-induced obesity. *Brain Res*, 2003, **992**(1): 9-19
- [77] Srivastava A, Mittal B, Prakash J, *et al.* Evaluation of MC4R [rs17782313, rs17700633], AGRP [rs3412352] and POMC [rs1042571] polymorphisms with obesity in northern india. *Oman Med J*, 2014, **29**(2): 114-118
- [78] Ling C, Ronn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metab*, 2019, **29**(5): 1028-1044
- [79] King S E, Skinner M K. Epigenetic transgenerational inheritance of obesity susceptibility. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, **31**(7): 478-494
- [80] Rohde K, Keller M, La Cour Poulsen L, *et al.* Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*, 2019, **92**: 37-50
- [81] Candler T, Kuhnen P, Prentice A M, *et al.* Epigenetic regulation of POMC; implications for nutritional programming, obesity and metabolic disease. *Front Neuroendocrinol*, 2019, **54**: 100773
- [82] Zhou Y, Hambly B D, McLachlan C S. FTO associations with obesity and telomere length. *J Biomed Sci*, 2017, **24**(1): 65

The Phenotypic Differences in High-fat Diet-induced Obesity and Resistance*

QIN Lian, LI Liang-Ming, LIU Shu-Jing**, WANG Xin-Zhuang, ZHU Guang-Ming,
YANG Jia-Pei, YANG Gui-Rong

(Key Laboratory of Sports Technique, Tactics and Physical Function of General Administration of Sport of China, Scientific Research Center,
Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China)

Graphical abstract



Abstract Overweight and obesity are risks for many metabolic diseases, posing a serious threat to human health and life. It is now clear that obesity is the result of genome-environment interaction. Obesity is a highly heritable and genetically heterogeneous disorder in humans and rodents. The high-fat diet is an important contributor to weight gain and the development of obesity. Previous studies found that high-fat diet can induce two completely distinct phenotypes in rodents, named diet-induced obesity (DIO) and diet-induced resistance (DR), which has different characteristics in weight, body composition, energy metabolism, feeding preference, *etc.* However, its internal mechanism is not fully known. Several studies suggested that lipid metabolism in liver, adipose tissue,

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (32100920).

** Corresponding author.

Tel: 86-13435613905, E-mail: Liusj1987@126.com

Received: June 16, 2022 Accepted: September 15, 2022

intestinal tract, and skeletal muscle may contribute to the difference between DIO and DR. Additionally, the changes of gastrointestinal hormone secretion and intestinal inflammation would cause these two phenotypes. Moreover, there was a significant reduction in gut microbiota richness and diversity in DIO mice but not in DR mice, which may play an important role in the development of the obese phenotype. The gut-brain axis made the contributions to the control of food intake and obesity. And the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis function and deiodinases activity might be involved in different propensities to obesity. Difference of NPY/AGRP, POMC/CART and their receptor gene expressions in hypothalamic arcuate nucleus was also the basis of the difference between the two phenotypes. But all these changes of physiology are strongly related to genetic mutations and genotype.

Key words high-fat diet, diet-induced obesity, diet-induced resistance

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0280