

姜黄素在动物脂肪生成过程中的调控作用

郑娟娟 李影*

(重庆师范大学生命科学院, 重庆 401331)

摘要 脂肪细胞的增殖、分化即脂肪细胞数目的增加和体积的增大导致了机体脂肪组织的沉积, 而肥胖程度的高低是由脂肪细胞数量的多少及体积的大小决定的。脂肪细胞凋亡的直接结果是脂肪细胞的数目减少、机体的脂肪含量降低。姜黄素是一种提取于姜黄根茎、具有较强生物学活性的天然黄色多酚类化合物, 其可对脂肪细胞的发育过程进行调控, 诱导白色脂肪细胞转化为棕色脂肪细胞, 并可改善脂肪细胞的内质网应激、脂质代谢失调、肥胖引起的糖代谢失调和肥胖相关炎症。该文对姜黄素在动物脂肪细胞增殖、分化、凋亡、脂代谢、白色脂肪细胞棕色化中的作用以及在此过程中涉及的信号通路进行总结, 对其在肥胖及并发症的预防及治疗方面的应用进行探讨, 以期研究姜黄素调控动物脂肪生成及肥胖相关疾病的科研人员提供参考。

关键词 姜黄素; 脂肪细胞; 生脂; 肥胖相关疾病; 信号通路

Regulation of Adipogenesis in Animals by Curcumin

Zheng Juanjuan, Li Ying*

(College of Life Science, Chongqing Normal University, Chongqing 401331, China)

Abstract The proliferation and differentiation of adipocytes, which increase the number of the cells and the size of a single cell, lead to the deposition of adipose tissue in living animals, and the degree of obesity is determined by the fat cells' number and size. The direct result of adipocyte apoptosis is a decrease in the number of fat cells, which in turn reduces the amount of adipose tissue *in vivo*. Curcumin is a kind of natural yellow polyphenols extracted from turmeric rhizome, and it has strong biological activity. Curcumin can regulate the development process of adipocytes, turn white adipocytes into beige cells, and improve endoplasmic reticulum stress, lipid metabolism disorder, glucose metabolism disorder caused by obesity and obesity-related inflammation in body. The recent progress about the effects of curcumin on the proliferation, differentiation, apoptosis, lipid metabolism of adipocytes and the signaling pathways involved in these processes were summarized, and the effects of curcumin on the prevention and treatment of obesity and its complications were discussed in this review. It may provide a useful reference for researchers' working in this field.

Keywords curcumin; adipocyte; adipogenesis; obesity-related diseases; signaling pathway

肥胖症是由于能量平衡紊乱导致体内白色脂肪细胞过度积累而引起的一种慢性代谢性疾病。肥胖是II型糖尿病、心肌梗塞、中风、动脉粥样硬化、高脂血症和高血压发生、发展以及睡眠呼吸障碍的

收稿日期: 2018-09-26 接受日期: 2019-02-19

重庆市基础与前沿研究计划项目(批准号: cstc2016jcyjA1085、cstc2018jcyjAX0799)和国家自然科学基金(批准号: 30800843)资助的课题

*通讯作者。电话: 023-65910315, Email: xiaoying86@hotmail.com

Received: September 26, 2018 Accepted: February 19, 2019

This work was supported by the Chongqing Foundation and Frontier Research Program (Grant No.cstc2016jcyjA1085, cstc2018jcyjAX0799)and National Natural Science Foundation of China (Grant No.30800843)

Corresponding author. Tel: +86-23-65910315, E-mail: xiaoying86@hotmail.com

网络出版时间: 2019-08-12 15:44:10 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190812.1543.036.html>

危险因素^[1-3]。一些常见的癌症,例如肠癌、胃癌、乳腺癌、肝癌、子宫颈癌和非霍金淋巴瘤等均与肥胖相关^[1]。当前,肥胖在世界范围内每年以极快的速度增长。代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的命名在1998年被世界卫生组织所提出,系指一组复杂的代谢紊乱症候群,即肥胖、高血糖、高血脂、高血压等多种代谢成分异常聚集的病理状态^[2-3]。代谢综合征是II型糖尿病和心血管疾病的高危因素,能引起机体代谢紊乱,是危害人类健康的卫生问题之一。目前,全球已公认肥胖和代谢综合征是重大的公共卫生危机,但还未建立起适当的治疗方法。

在细胞水平上,肥胖是脂肪细胞数量增多和体积增大共同作用的结果。在机体中,根据脂肪组织的形态、结构、功能以及基因表达等特征将脂肪组织分为白色脂肪组织(white adipose tissue)、棕色脂肪组织(brown adipose tissue)和米色脂肪组织(beige adipose tissue),与之相对应的细胞则为白色脂肪细胞、棕色脂肪细胞和米色脂肪细胞(本文中所涉及到的脂肪细胞除特指外,均指白色脂肪细胞)。其中白色脂肪细胞在特定条件或诱导剂的作用下,可转变为米色脂肪细胞,发挥其非颤栗性产热功能。脂肪是一个相对复杂组织的简单名称,呈现不均一状态,包含许多不同的细胞类型。脂肪组织具有多种特性,包括异质性、多效性、复杂性、可扩张性以及独特的可塑性,其一方面起着储存能量的作用,另一方面,发挥着重要的内分泌和免疫功能。脂肪细胞在代谢综合征的发展和机体全身能量平衡调节中起主要作用,其数量和体积是否增加取决于脂肪细胞的分化和脂质积聚的状况。阐明调控脂肪细胞生长机制对于肥胖等代谢性疾病的治疗具有深远意义。

来自天然植物的化学抗氧化剂被命名为“植物化学物质”。近年来,植物化学物质在预防和治疗肥胖及其相关代谢疾病方面引起了研究人员的广泛兴趣。目前已有研究报道,几种香料通过抗氧化和抗炎机制起到了抵抗肥胖症的作用^[4-7]。在植物化学物质中,研究人员更关注多酚类物质,这些多酚类物质主要来源于蔬菜、水果和茶等,其中姜黄素对脂质和能量代谢以及潜在的体重变化产生了有益的作用。

1 姜黄素

1.1 姜黄素的生物学特性

姜黄素是一种天然黄色色素,属于多酚类化合

物,其主要从姜科植物姜黄根茎和郁金块根中提取。姜黄素的分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$,它是一种具有甲基化苯酚和 β -二酮官能团的二苯基庚烷烃化合物,因而生物活性较强。姜黄素易溶于有机溶剂但微溶于水,由于其具有脂溶性,故可迅速渗透到细胞内^[8]。姜黄素易发生光解,故储存及使用时应保持避光。

1.2 姜黄素的生物学功能

姜黄素特殊的分子结构导致了其具有多种生物学活性,因而具有广泛的药理作用。早在1972年,姜黄素被报道具有降低人类糖尿病患者血糖水平的生物学功能^[9]。之后,一系列的实验证据证实,姜黄素对多种类型细胞的增殖、分化及凋亡具有一定的影响。同时,姜黄素对变态反应、关节炎、阿尔茨海默病和其他各种恶性或慢性疾病均具有明显的改善作用。众多证据表明,姜黄素在预防和治疗糖尿病及其并发症方面具有有益作用^[10-13],也兼具抵抗炎症、抗氧化、细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)保护、消除氧自由基、抗血管生成并抑制肿瘤生长、降血脂等多种功能^[5-6,14-15]。许多临床前和临床研究已经显示,姜黄素能够降低肥胖者的体重,并改善肝脏的脂肪变性^[15-18]。此外,有关姜黄素对细胞衰老影响的研究也在进行。如在小鼠肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)中,姜黄素通过影响细胞周期和端粒酶活性、增加衰老标记物*Hmgal*、*P16*和*P21*的表达以及 β -半乳糖苷酶阳性HSCs的数量,进而诱导细胞衰老^[19]。除了姜黄素本身外,一些姜黄素相关衍生物因在治疗糖尿病、肥胖症以及相关并发症方面发挥药理作用而备受关注。如姜黄素衍生物J147用于神经退行性疾病的治疗,可以替代糖尿病性神经病变的多种致病机制所需的多种药物^[20]。就目前而言,较小量的姜黄素可用于医学治疗,如缓解疼痛或伤口愈合。在姜黄素的众多药理作用中,其在脂肪细胞发育和肥胖相关疾病方面的调控作用引起了研究者的广泛兴趣。

2 姜黄素对脂肪细胞增殖、分化、凋亡、脂质积聚及白色脂肪细胞棕色化的影响

脂肪组织主要由大量群聚的脂肪细胞构成,此外,脂肪组织也包含干细胞、前体脂肪细胞、成纤维细胞、内皮细胞、巨噬细胞和其他免疫系统细胞^[21]。前体脂肪细胞、干细胞经过增殖、分化,形成脂肪细胞的过程即是动物脂肪组织的形成过程,其中也

包含了已形成的脂肪细胞中脂质的大量积聚^[22]。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)或前体脂肪细胞分化为可累积脂质的成熟脂肪细胞的复杂过程对动物脂肪组织的形成尤为重要^[23]。姜黄素是一种能够调节体内脂质稳态和糖代谢的有益天然黄色多酚。最近的体内和体外研究表明, 姜黄素可以通过抑制前体脂肪细胞的增殖、抑制MSCs分化为脂肪细胞以及促进脂肪细胞的凋亡来减少脂肪细胞的数量; 通过抑制MSCs的增殖、阻碍前体脂肪细胞的分化、减少细胞内甘油三酯积累及诱导白色脂肪细胞棕色化来减少动物体内的脂肪组织(具体作用见表1)。

2.1 姜黄素对已建前体脂肪细胞系增殖、分化的影响

3T3-L1小鼠前体脂肪细胞系和人SW872脂肪细胞系是脂肪发育研究中经常使用的主要细胞系^[24-25]。Ahn^[26]、Tian^[27]、Kim等^[28]报道证实了姜黄素能够有效抑制3T3-L1前体脂肪细胞和人皮下前体脂肪细胞的分化、增殖。在实验过程中, 10 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理3T3-L1前体脂肪细胞时, 姜黄素明显抑制了前体脂肪细胞的分化, 且姜黄素浓度为25 $\mu\text{mol/L}$ 时其抑制分化作用尤为显著; 油红O染色提取结果表明, 在姜黄素存在的情况下, 脂肪细胞分化过程中产生的甘油三酯积累量显著降低^[26-27]。同样地, Lee等^[29]研究表明, 姜黄素通过使过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ)表达下降并因此抑制脂肪细胞的分化, 同时抑制脂肪细胞的增殖。Ejaz^[6]和Ferguson^[30]研究表明, 低于20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素抑制了小鼠3T3-L1前体脂肪细胞分化为脂肪细胞。姜黄素主要通过两种途径抑制脂肪形成, 一是通过抑制脂肪细胞分化过程中转录调控因子的表达来抑制脂肪形成, 并通过激活Wnt/ β -catenin途径来抑制脂肪细胞的分化。Wnt/ β -catenin信号通路通过抑制脂肪形成相关基因的转录来抑制脂肪生成^[10,26,31-32]; 姜黄素抑制脂肪细胞形成的第二个作用途径是通过在脂肪细胞分化早期抑制细胞的有丝分裂克隆扩增过程实现的, 即破坏细胞周期进入到S期和S到G₂/M的过渡期, 进而导致了脂肪细胞分化早期的生脂转录因子kruppel样因子5(kruppel-like factor 5, KLF5)、CCAAT增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding protein α , C/EBP α)和PPAR γ 的表达受到抑制而影响分化^[28]。以上研究结果均证实, 姜黄素具有抑制前

体脂肪细胞增殖、分化的作用。本实验室在建立草鱼原代前体脂肪细胞培养体系的基础上^[33], 对草鱼前体脂肪细胞进行培养, 探讨了姜黄素对草鱼前体脂肪细胞增殖、分化的影响。实验结果表明, 姜黄素对其增殖、分化均具有抑制作用(待发表)。但有趣的是, 闻颖等^[34]认为, 姜黄素具有促进3T3-L1前体脂肪细胞分化的作用, 对其增殖则具有低浓度促进、高浓度抑制的双重作用, 这与其他学者的研究结论相反。推测导致这一差异的原因可能是由于他们所使用的姜黄素的浓度不同, 即姜黄素的作用效果具有剂量依赖性, 但具体原因尚未清楚, 需进一步阐明。

2.2 姜黄素对MSCs增殖、分化的影响

MSCs是一类具有自我复制及分化成脂肪细胞和其他类型细胞潜能的细胞。姜黄素对猪MSCs的增殖、分化均具调控作用。张庆美等^[35]通过MTT比色法研究了0~25 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素对原代和传代培养的猪骨髓MSCs增殖的影响。结果表明, 一定浓度范围内的姜黄素对猪骨髓MSCs的增殖具有低浓度促进、高浓度抑制的双重作用, 且抑制作用随时间的增加而增强。1~10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的姜黄素能够促进细胞数目增加, 而大于15 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的姜黄素对细胞增殖反而具有抑制作用, 且抑制作用随浓度增大而增强; 同样, 刘京霞等^[36]也报道了姜黄素在一定浓度范围内对猪脂肪MSCs的增殖具有抑制作用, 且该作用随浓度的增加而增强。1~10 $\mu\text{mol/L}$ 的姜黄素对细胞数目增加无明显影响, 而当浓度大于10 $\mu\text{mol/L}$ 时, 姜黄素产生了抑制细胞增殖的作用, 且抑制作用随浓度增大而增强, 但当浓度高于25 $\mu\text{mol/L}$ 时, 姜黄素对细胞具有毒性作用。以上研究结果均显示: 姜黄素对猪MSCs增殖具有随浓度增加而增强的抑制作用。但该结论和闻颖等^[34]的研究结论——姜黄素对小鼠3T3-L1前体脂肪细胞的增殖具有促进作用存在着明显不同, 推测造成这种差异的主要原因可能是由于研究者所选用的动物种类不同、所应用的细胞类型不同所致。在检测姜黄素对MSCs成脂分化的影响时, 添加姜黄素组细胞的成脂分化率低于对照组, 表明姜黄素对猪骨髓MSCs和脂肪MSCs分化均有抑制作用^[35-36]。Gu等^[37]也证实, 10~15 $\mu\text{mol/L}$ 的姜黄素处理在生脂培养基中培养的MSCs, 与未用姜黄素处理的细胞相比, 脂肪细胞所特有的基因PPAR γ 2和C/EBP α mRNA的表达水平显著降低。这一结论

与姜黄素对小鼠3T3-L1前体脂肪细胞分化具有抑制作用的结论相吻合。以上研究结果提示,姜黄素对MSCs的成脂分化呈现出明显的抑制作用,具体原因还需进一步的探索。

2.3 姜黄素可促进脂肪细胞凋亡

凋亡可使脂肪细胞数量减少。在治疗肥胖的新策略中,诱导脂肪细胞凋亡已被确认为降低体脂的重要方法之一。大量实验证据表明,姜黄素对脂肪细胞凋亡具有促进作用^[4,6,29-30,38]。Zhu等^[38]报道了姜黄素具有促进SW872脂肪细胞凋亡的作用。在实验过程中,他们采用了4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)荧光染色和蛋白印迹法分别检测细胞凋亡情况和与细胞凋亡相关因子的表达。结果均显示,姜黄素具有促进成熟脂肪细胞凋亡的作用。此外,Ejaz等^[6]研究姜黄素对小鼠3T3-L1脂肪细胞代谢、增殖、分化和凋亡影响的结果表明,姜黄素除了具有抑制血管生成、抑制前体脂肪细胞分化为脂肪细胞、调节脂肪细胞代谢外,同时也具有诱导脂肪细胞凋亡的作用。Ferguson等^[30]也证实,30 μmol/L的姜黄素会启动凋亡的信号通路,诱导3T3-L1脂肪细胞凋亡。所有上述研究表明,姜黄素对脂肪细胞具有促凋亡作用。细胞凋亡可通过作用于细胞表面凋亡受体的外在途径和通过线粒体发挥作用的内在途径两种信号通路来启动。但是姜黄素以何种途径诱导脂肪细胞凋亡仍不清楚,待进一步阐明。

2.4 姜黄素可降低机体体脂

姜黄素可通过减少食物摄入和降低身体脂肪含量来抵抗肥胖。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)是脂肪生成的关键酶。有研究表明,姜黄素是FAS的有效抑制剂,其可通过抑制细胞内脂肪酸的合成来抑制脂肪细胞分化和脂质积累^[6,14]; Zingg等^[6]报道,姜黄素可减少脂肪细胞中的脂质积累,降低小鼠血液中的胆固醇水平。Soetikno等^[11]证实,姜黄素可减少I型糖尿病大鼠的肾脂质积聚。Pan等^[13]研究报道,在分化的3T3-L1细胞中,姜黄素通过调节PPAR γ 的表达来降低高脂饮食诱导的肥胖小鼠的体重和脂肪量,促进脂肪组织的脂解。姜黄素除了可降低小鼠体脂外,Xie等^[14]也报道了在肉鸡日粮中加入一定量的姜黄素能够降低其血浆浓度、减少肝脏的脂肪沉积。此外,也有类似文章报道了姜黄素用于治疗肥胖和外周脂质积聚,改善高脂肪饮食小鼠的胰岛素抵抗,还可以预防高果糖饲喂大

鼠引起的高脂血症和肝脏脂肪堆积^[12]。以上报道均表明,姜黄素在降低体脂方面具有潜在作用。然而,在HSCs中,姜黄素通过Wnt信号通路诱导了脂质积聚相关基因的表达。Zhang、Zhai、Tang等^[31-32,39]报道了姜黄素通过增加PPAR γ 的表达抑制HSC的活化,提高了细胞内的脂质水平。以上研究表明,细胞类型不同,姜黄素的作用效果会有所差异。在脂肪细胞中,姜黄素可以起到降低细胞内脂质积累的作用,而在HSCs中,姜黄素的作用却恰好相反。

2.5 姜黄素诱导白色脂肪细胞转化为米色脂肪细胞

近年来研究发现,WAT中存在表达解偶联蛋白1(uncoupling protein1, UCP1)的米色脂肪细胞,这些细胞在表型上呈现为多球状脂滴的圆球形,在功能上类似于棕色脂肪细胞,可产生大量的热量,供机体利用。米色脂肪细胞与棕色脂肪细胞可通过不同标记物的表达进行区分,但棕色脂肪细胞和米色脂肪细胞是否具有不同的功能还未清楚^[40-41]。由于白色脂肪棕色化可减少机体的脂肪含量,并减少白色脂肪细胞因子的分泌,所以其在肥胖及其相关代谢疾病的治疗中越来越受到关注。研究表明,姜黄素可以通过增强棕色脂肪细胞特异性基因*Tmem26*、*Fgf21*、*Tbx1*、*UCP1*、*PGC-1 α* 和*PRDM16*(PR domain-containing 16)等的表达来诱导原代白色脂肪细胞棕色化^[42-43],或通过去甲肾上腺素- β 3AR途径刺激白色脂肪组织中米色脂肪细胞的发育以增加UCP1活性来产生热量^[44],进而促进脂肪分解,抑制脂肪生成,发挥其抗肥胖及治疗相关代谢疾病的作用。同样地,Lone等^[43]也发现并报道,姜黄素能够诱导3T3-L1细胞和大鼠原代白色脂肪细胞棕色化,并且增加脂解作用的关键酶激素敏感脂酶(hormone sensitive lipase, HSL)和脂肪酸合成中的限速酶乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)的表达水平,促进脂肪分解。但姜黄素诱导米色脂肪形成的主要分子机制仍未清楚。由此,姜黄素可以作为白色脂肪细胞棕色化的诱变剂,进而发挥其脂解、抑制脂肪生成的作用,这为姜黄素在肥胖及其相关代谢疾病的治疗中提供了新的思路。

3 姜黄素可改善肥胖相关代谢紊乱

在能量平衡的情况下,如果脂肪生成出现障碍,脂肪细胞内甘油三酯水解超过游离脂肪酸(free fatty

表1 姜黄素对不同来源脂肪细胞增殖、分化和凋亡的影响

Table 1 The effects of curcumin on proliferation, differentiation, apoptosis and lipid accumulation of adipocytes from different sources

细胞来源 Cell source	姜黄素的作用 Effect of curcumin	物种 Species	参考文献 References
3T3-L1 preadipocyte	Inhibiting differentiation	M	Ejaz, <i>et al.</i> , 2009 ^[6] ; Tian, <i>et al.</i> , 2017 ^[27] ; Kim, <i>et al.</i> , 2011 ^[28] ; Lee, <i>et al.</i> , 2008 ^[29]
3T3-L1 preadipocyte	Promoting differentiation	M	Wen, <i>et al.</i> , 2006 ^[34]
Marrow MSCs	Inhibiting differentiation	P/R	Gu, <i>et al.</i> , 2012 ^[37] ; Zhang, <i>et al.</i> , 2014 ^[35]
Adipose MSCs	Inhibiting differentiation	P	Liu, <i>et al.</i> , 2017 ^[36]
Subcutaneous preadipocyte	Inhibiting differentiation	H	Kim, <i>et al.</i> , 2011 ^[28]
Marrow MSCs	Promoting proliferation at lower concentration of curcumin and inhibiting proliferation at higher concentration of curcumin	P	Zhang, <i>et al.</i> , 2014 ^[35]
Adipose MSCs	Inhibition proliferation	P	Liu, <i>et al.</i> , 2017 ^[36]
3T3-L1 preadipocyte	Inhibiting proliferation	M	Ahn, <i>et al.</i> , 2010 ^[26] ; Lee, <i>et al.</i> , 2008 ^[29] ; Ferguson, <i>et al.</i> , 2016 ^[30]
3T3-L1 preadipocyte	Promoting proliferation at lower concentration of curcumin and inhibiting proliferation at higher concentration of curcumin	M	Wen, <i>et al.</i> , 2006 ^[34]
SW872 preadipocyte	Promote apoptosis	H	Zhu, <i>et al.</i> , 2015 ^[38]
3T3-L1 preadipocyte	Promote apoptosis	M	Ejaz, <i>et al.</i> , 2009 ^[6]
Differentiated 3T3-L1 cell	Promoting lipolysis	M	Pan, <i>et al.</i> , 2017 ^[13]
3T3-L1 preadipocytes/Liver cell	Reducing lipid accumulation	M/C	Ejaz, <i>et al.</i> , 2009 ^[6] ; Liu, <i>et al.</i> , 2017 ^[12] ; Xie, <i>et al.</i> , 2017 ^[14] ; Zingg, <i>et al.</i> , 2012 ^[16]
HSCs	Promoting lipid accumulation	R	Zhang, <i>et al.</i> , 2016 ^[31] ; Tang, <i>et al.</i> , 2010 ^[41]
3T3-L1 preadipocyte/primary white adipocyte	Turning white adipocytes into beige cells	M	Kim, <i>et al.</i> , 2016 ^[42] ; Lone, <i>et al.</i> , 2016 ^[43]

H: 人; M: 小鼠; P: 猪; R: 大鼠; C: 鸡。

H: human; M: mouse; P: porcine; R: rat; C: chicken.

acids, FFAs)酯化, 游离的脂肪酸就会释放到循环系统。如果释放的量较大, 则会引起代谢失调^[12]。大量现代药理证据证实, 姜黄素因在预防及治疗肥胖相关的炎症和糖尿病、血管生成等方面有显著疗效而备受关注。姜黄素可能通过调节不同细胞的信号靶点发挥其生物学作用(具体作用见表2), 且在人类受试者中显示, 姜黄素用量达12 g时对人体无明显副作用^[45]。

3.1 姜黄素可改善脂肪细胞内质网应激、脂质代谢失调

脂质代谢的失调是代谢紊乱的重要原因。刺激肥胖个体中FFAs产生过量, 会导致胰岛素刺激的葡萄糖摄取减少^[12-13,39]。故减少机体内FFAs的产生可增强胰岛素的敏感性。同时, 如果FFAs向其他组织器官释放过多, 尤其是脂肪酸在氧化缺陷部位异常积累, 则会引起系统功能障碍; 细胞内FFAs产生过

多会使脂肪细胞处于脂毒性(lipototoxicity)状态。内质网(endoplasmic reticulum, ER)是甘油三酯和新生脂滴形成的位点, 而ER应激在脂肪功能障碍和蛋白质合成、折叠及运输中起重要作用。当蛋白质应答不受控制或持续未折叠时会引起内质网应激, 并诱发特殊组织或细胞的代谢紊乱^[4,7]。同时, ER应激与氧化应激、炎症和脂肪细胞的脂解相关联, 在脂肪功能障碍过程中能够导致胰岛素抵抗。Jin等^[17]在报道中提到, 姜黄素可以减轻体外原代脂肪细胞的ER应激, 该作用与脂解的减少有着密切联系。Wang等^[7]的研究认为, 姜黄素通过抑制脂肪细胞ER应激来抑制脂解。最近, Liu等^[12]发现, 姜黄素改善了高果糖喂养大鼠的高脂血症。Babu等^[46]发现, 姜黄素能够降低糖尿病小鼠血浆和尿液中的脂质过氧化作用, 在姜黄素喂养的糖尿病动物中, 肝脏胆固醇-7 α -羟化酶活性明显较高, 这表明, 姜黄素对胆固醇分解

代谢具有诱导作用。Quiles等^[47]证实,姜黄素能够抑制肝微粒体和线粒体的脂质过氧化。除此之外,有报道也证实了姜黄素能够抑制低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)氧化,降低血浆胆固醇、甘油三酯和磷脂水平^[48-49],抑制动脉粥样硬化的形成和炎性细胞因子的表达,且高剂量姜黄素能够抑制脂肪性肝病的发展^[49],但其具体机制尚未阐明。血浆LDL不仅在动物体内扮演重要角色,在人体中,血浆LDL是胆固醇的主要转运蛋白,其升高与否关系着动脉粥样硬化的发展。Jang等^[50]研究了姜黄素对饲喂高脂高胆固醇饮食的仓鼠胰岛素抵抗的影响。实验结果表明,姜黄素(50 mg/100 g饮食)的辅助治疗对预防非典型抗精神病药物(atypical antipsychotic drugs, AAPDs)诱发的血脂紊乱方面有益。以上研究结果说明了姜黄素对血脂具有调节作用,在治疗相关疾病的药物开发方面具有着重要意义。

3.2 姜黄素可改善由肥胖引起的糖代谢紊乱

姜黄素在人类医学上的第一次应用是在1972年被报道可以降低人类糖尿病患者的血糖水平^[9]。在分化的3T3-L1细胞中,姜黄素能够增加葡萄糖摄取,进而改善了由肥胖引起的糖脂代谢紊乱^[12]。此外,Zhao等^[5]在报道中提到Mohammadi等^[51]进行了首次使用姜黄素治疗肥胖症的临床试验,结果表明,姜黄素改善了肥胖受试者体内的胰岛素抵抗。最近Liu等^[12]发现,姜黄素改善了喂食高脂肪饮食小鼠的胰岛素敏感性。同时,Babu等^[46,52]的研究报道显示,在姜黄素喂养的糖尿病大鼠模型中,姜黄素能够诱导胆固醇代谢、降低血浆和尿液中的脂质过氧化作用。说明姜黄素对糖尿病患者的代谢状态具有一定的改善作用。Jang等^[50]研究了姜黄素对饲喂高脂高胆固醇饮食的仓鼠胰岛素抵抗的影响。实验结果表明,姜黄素(50 mg/100 g饮食)对胰岛素抵抗产生了抑制作用。以上实验均表明,姜黄素能够改善肥胖相关的胰岛素抵抗。姜黄素除了通过以上路径调节葡萄糖代谢外,还可通过保持脂肪组织中的磷酸二酯酶3B(phosphodiesterase 3B, PDE3B)的活性来防止环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)积累,cAMP作为细胞内激素敏感脂酶(hormone sensitive lipase, HSL)的第二信使,由腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)和环核苷酸磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)分别调节其形成和降解。PDE3B是PDE超家族的成员,并且主要在调节脂质

和葡萄糖代谢的细胞中表达^[7],但其表达相关机制还未深入研究。此外,在Wang等^[7]的实验结果中表明,姜黄素能够促进作为调节葡萄糖和脂质代谢的能量传感器AMPK的活性,增加脂肪细胞中的AMPK的磷酸化。通过调节AMPK调控SREBP可增强胰岛素敏感性、调节葡萄糖稳态、抑制脂肪分解^[18]。由以上研究推论,可考虑姜黄素作为治疗肥胖引起的II型糖尿病的药物。

3.3 姜黄素可抵抗肥胖诱导的组织炎症

肥胖受试者的白色脂肪组织发生组织学炎症,会伴有缺氧、脂肪细胞死亡增加以及巨噬细胞和细胞毒性T细胞浸润到基质血管间隙的现象^[4]。目前已知姜黄素除了能够减少炎症脂肪组织中的巨噬细胞浸润外^[17,53],还可调节各种信号分子发挥多效作用,包括转录因子、趋化因子、细胞因子和脂肪因子。姜黄素通过抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、抑制核因子 κ B抑制蛋白 α (NF- κ B inhibitor alpha, I κ B α)的降解来抑制各种炎性因子诱导的核因子 κ B[免疫球蛋白K轻链基因增强子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活性、抑制与NF- κ B活性相关的NF- κ B激酶抑制剂(inhibitor of nuclear factor κ -B kinase, IKK)的激活、下调各种NF- κ B调节的促炎性脂肪细胞因子和白细胞介素(Interleukin, IL)的表达来抵抗肥胖诱导的组织炎症^[1,15]。Bradford^[15]、Priyanka^[54]等证实,姜黄素可以通过减少炎症因子、NF- κ B、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate 1, IRS-1)丝氨酸磷酸化来抑制脂肪细胞因受缺氧而诱导的炎症和胰岛素抵抗。Woo等^[55]的研究显示,姜黄素抑制3T3-L1前体脂肪细胞释放单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1),表明姜黄素可通过抑制脂肪组织中的巨噬细胞积聚和部分脂肪细胞因子的表达来抑制肥胖诱导的炎症反应,如TNF- α 、MCP-1和亚硝酸铵等脂肪细胞因子的表达。此外,姜黄素也通过抑制脂联素的表达负向调控肥胖^[14,15,54]。以上研究表明,姜黄素对脂肪细胞的代谢具有调节作用,其对减轻肥胖相关炎症反应是有益的。

4 姜黄素通过相关信号通路调控脂肪细胞生理过程,发挥其生物学效应

在机体内,姜黄素已被证明可调节多个信号分子,如促炎细胞因子、凋亡蛋白、生长因子等^[56]。

表2 姜黄素对肥胖相关代谢性疾病的影响

Table 2 The effect of curcumin on obesity-related metabolic diseases

姜黄素的作用 Effect of curcumin	物种 Species	参考文献 References
Inhibiting LDL oxidation	Rab	Ramirez-tortosa, <i>et al.</i> , 1998 ^[48]
Reducing the level of phosphoric acid	Rab/M	Hasan, <i>et al.</i> , 2014 ^[49]
Reducing triglyceride level	Rab/ Ha/M	Hasan, <i>et al.</i> , 2014 ^[49] ; Jang, <i>et al.</i> , 2008 ^[50]
Inhibiting lipid peroxidation	Rab/ R	Babu, <i>et al.</i> , 1997 ^[46] ; Quiles, <i>et al.</i> , 1998 ^[47] ; Babu, <i>et al.</i> , 1995 ^[52]
Inducing cholesterol metabolism	Rab / R /Ha/M	Zingg, <i>et al.</i> , 2012 ^[16] ; Babu, <i>et al.</i> , 1997 ^[46] ; Jang, <i>et al.</i> , 2008 ^[50] ; Hasan, <i>et al.</i> , 2014 ^[49] ; Babu, <i>et al.</i> , 1995 ^[52]
MReducing the level of free fatty acids and leptin	Ha	Jang, <i>et al.</i> , 2008 ^[50]
Regulating blood lipids	M/C	Liu, <i>et al.</i> , 2017 ^[12] ; Xie, <i>et al.</i> , 2017 ^[14]
Regulating glucose balance	M	Wang, <i>et al.</i> , 2016 ^[7]
Inhibiting ER stress and lipolysis	M	Wang, <i>et al.</i> , 2016 ^[7]
Increasing adiponectin expression	M	Aggarwal, <i>et al.</i> , 2010 ^[4]
Inhibiting inflammation	M	Zingg, <i>et al.</i> , 2012 ^[16] ; Woo, <i>et al.</i> , 2007 ^[55] ; Song, <i>et al.</i> , 2018 ^[54]
Improving insulin sensitivity	M	Wang, <i>et al.</i> , 2016 ^[7] ; Daugherty, <i>et al.</i> , 2018 ^[20] ; Woo, <i>et al.</i> , 2007 ^[55]

M: 小鼠; R: 大鼠; Rab: 兔; Ha: 仓鼠; C: 鸡。

M: mouse; R: rat; Rab: rabbit; Ha: Hamster. C: chicken.

大量研究表明, 姜黄素可介导NF- κ B、JNK、Wnt等信号转导途径调控细胞增殖、分化和凋亡的生理活动^[57-71], 这为姜黄素在肥胖及其相关代谢疾病的临床治疗中提供了理论依据。

4.1 姜黄素通过NF- κ B信号通路抑制脂肪细胞凋亡并产生抗炎作用

NF- κ B是一类广泛存在于真核细胞中的核转录因子, 其通常与I- κ B结合以非活性形式定位于细胞质中, 以I- κ B被激酶磷酸化后释放NF- κ B入核来发挥其转录因子的作用, 转录激活凋亡抑制因子, 从而抑制细胞凋亡。多种细胞因子均能激活NF- κ B, 如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血小板生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)等, 这些细胞因子主要通过丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶Akt(又称为蛋白激酶B, protein kinase B, PKB)使I- κ B磷酸化来活化NF- κ B。此外, NF- κ B也可通过分裂原活化蛋白激酶(mitogenactivated-protein kinase, MAPK)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、JNK和p38信号通路被激活^[57]。研究表明, NF- κ B的表达和活性在脂肪细胞分化期间均呈增加的趋势, 说明NF- κ B能够调节脂肪特异性细胞因子的表达。

NF- κ B在脂肪细胞中主要促进两类细胞因子的表达, 一类是细胞炎症因子, 如IL-1、IL-6、TNF- α 等; 二是凋亡抑制因子, 主要包括细胞凋亡抑制蛋白1(cellular inhibitor of apoptosis protein 1, c-IAP)、细胞型Fas相关死亡结构域蛋白样白介素-1 β 转换酶抑制蛋白(cellular Fas-associated death domain-like interleukin-1 β -converting enzyme-like inhibitory protein, c-FLIP)、Bcl-2家族蛋白A1和Bcl-xL等。因而NF- κ B在可通过转录激活炎症因子使脂肪组织处于持续炎症状态的同时, 也通过促进凋亡抑制因子的表达来抑制脂肪细胞的凋亡。研究表明, 姜黄素可促进脂肪细胞凋亡^[6,30]。姜黄素是NF- κ B的抑制剂之一, 其可下调3T3-L1脂肪细胞中NF- κ B的表达^[58]。当NF- κ B的活性受到姜黄素的抑制时, 其所介导的细胞凋亡抑制因子的表达也受到了抑制, 该途径可用来解释姜黄素具有促进脂肪细胞凋亡的作用, 但在脂肪细胞中由姜黄素所介导的NF- κ B活性下降导致的细胞凋亡的靶向凋亡抑制因子还需进一步研究。另一方面, 在3T3-L1脂肪细胞中, 姜黄素可通过发挥其抗炎特性改善胰岛素敏感性, 降低肥胖诱导的胰岛素抵抗, 并且其活性过量增加被认为与II型糖尿病的发展有关^[59-60]。姜黄素可通过特异性靶向IKK抑制脂肪细

胞中NF- κ B的活化来一方面下调炎症因子的表达进而发挥其抗炎作用^[61]。姜黄素通过NF- κ B信号通路发挥抗炎作用的下游靶基因还需进一步确认。

4.2 姜黄素通过JNK信号通路对脂肪细胞产生多种效应

c-Jun氨基末端激酶(JNK)位于细胞质中,当被应激因素激活后移位到细胞核中,促进相关基因的表达,进而调控细胞增殖、分化、凋亡和炎症反应等生理活动^[62]。AP-1(activator protein-1, AP-1)是细胞内的转录激活因子, c-Jun是AP-1的一部分,是JNK的重要底物, JNK以同二聚体和AP-1样位点结合,通过上调c-Jun的表达或磷酸化c-Jun激活c-Jun^[63],促进靶基因的表达。在肥胖个体中, JNK的活性异常升高。缺乏JNK,则导致机体脂肪组织减少,显著改善肥胖小鼠对胰岛素的敏感性,增强胰岛素受体的信号传导能力^[64]。姜黄素可以通过直接抑制JNK的活性或通过干扰JNK近端上游基因的表达,使JNK信号通路不能发生,进而发挥其抑制脂肪细胞增殖及改善肥胖个体胰岛素抵抗的作用。AP-1的活性对细胞增殖是重要的,姜黄素可通过抑制JNK-AP-1信号途径来阻断细胞增殖,对细胞的生长和存活产生负向效应^[60]。Chen等^[60]研究表明,姜黄素通过降低MAPKK的表达水平使JNK信号通路的级联反应不能发生。脂肪过度蓄积是胰岛素抵抗发生的主要原因,因而肥胖个体通常会发生胰岛素抵抗。在3T3-L1脂肪细胞中,激活的JNK导致了胰岛素抵抗^[65],敲除JNK基因,挽救了由线粒体功能障碍导致的胰岛素抵抗^[66],抑制JNK的激活,降低了胰岛素抵抗^[67]。Wang等^[58]研究证实,以3T3-L1细胞为研究对象,姜黄素呈剂量依赖的方式抑制了JNK的活化,并通过此途径逆转了由棕榈酸诱导的胰岛素抵抗。另外,姜黄素通过JNK信号通路发挥其抗炎效应。Kim等^[68]证实, TNF α 通过激活JNK抑制了3T3-L1细胞中脂联素的分泌。而姜黄素能够以剂量依赖的方式降低3T3-L1细胞中TNF α 和IL-6的转录和分泌^[58],进而发挥其抗炎效应。由上可知,姜黄素可通过抑制JNK自身或其上下游基因的表达来减少JNK信号通路对脂肪细胞增殖、分化、脂肪组织的胰岛素抵抗和炎症效应,但这些抑制作用的机制尚未阐明。

4.3 姜黄素通过Wnt/ β -catenin信号通路发挥其抑制生脂作用

近年来, Wnt/ β -catenin信号通路在代谢稳态中

的作用越来越受关注。Wnt是一类分泌型蛋白生长因子, β -catenin是Wnt信号通路中的效应蛋白。在脂肪细胞中, Wnt/ β -catenin信号通路可以抑制脂肪细胞的分化和胞内的脂质累积^[27,69]。当Wnt蛋白的配基与细胞膜上的特异性受体Frizzled 1、2、5及辅助受体低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor related protein, LRP)5、6结合时,激活了散乱蛋白(dishevelled, Dvl),激活的Dvl抑制了GSK3 β 对 β -catenin的磷酸化,未磷酸化的 β -catenin在胞质中逐渐积累并转运到核中,与TCF(T cell factor, TCF)/LEF(lymphoid enhancer binding protein, LEF)结合,抑制C/EBP α 、PPAR γ 等脂肪细胞关键转录因子的表达,进而降低了脂肪细胞的分化能力及脂质积累^[26,61]。在MSCs中, Wnt/ β -catenin信号通路通过抑制PPAR γ 和C/EBP α 的表达,抑制了MSCs向脂肪细胞的分化^[70]。Wnt/ β -catenin信号通路也可通过激活Wnt10b,抑制前体脂肪细胞的分化^[71]。此外, Wnt/ β -catenin信号通路也受到PPAR γ 的调控。PPAR γ 能够与 β -catenin结合,引导其进入蛋白酶体降解途径将其降解,从而使信号终止^[69]。研究表明,姜黄素能够通过激活Wnt/ β -catenin信号通路抑制脂肪的生成。Ahn^[26]等证实,在3T3-L1细胞中,姜黄素增加了Wnt10b、Frizzled2以及其辅助受体LRP5 mRNA的表达,进而抑制了脂肪细胞的分化和脂质积累。另外,姜黄素也能通过激活Wnt/ β -catenin信号通路中关键转录因子TCF712的表达来抑制脂肪形成。在姜黄素处理的3T3-L1细胞中,TCF712表达增加,抑制了细胞的分化和生脂^[27]。因此,可以通过姜黄素激活Wnt/ β -catenin信号通路来抑制脂肪细胞的分化和脂质的形成,这为肥胖及其相关代谢疾病提供了一个新的治疗靶点。

5 结论

由于姜黄素具有作为预防和治疗肥胖、糖尿病及其相关炎症的潜力,其在各种模型系统中预防和治疗各种退行性疾病的潜力已被广泛报道,其又广泛存在于可食用的香料中,因此,姜黄素及其衍生物为开发治疗肥胖症药物提供了一些有益的思路和新线索。但由于姜黄素在不同物种、不同类型脂肪细胞中对前体脂肪细胞的增殖、分化作用存在分歧,且其具体作用机制尚不明晰,需进一步的研究;姜黄素在细胞微环境中的生物学作用尚不清楚,值得进

一步阐明; 尽管目前姜黄素未出现毒副作用, 但有关调节这些代谢反应所需的有效剂量还未澄清, 需进一步探索。另外, 姜黄素的生物利用度和血脑屏障通透性均较差, 限制了姜黄素作为临床可行疗法的发展, 还应研究更新的方法来提高血液中姜黄素的水平以达到治疗的目的。

参考文献 (References)

- Shehzad A, Khan S, Sup Lee Y. Curcumin molecular targets in obesity and obesity-related cancers. *Future Oncol* 2012; 8(2): 179-90.
- 孙冬玲, 顾东风. 代谢综合征的定义及其流行病学. *中华预防医学杂志*(Sun Dongling, Gu Dongfeng. The definition of metabolic syndrome and its epidemiology. *Chinese Journal of Preventive Medicine*) 2006; 40(2): 133-5.
- 赵冬, 郑峥. 代谢综合征(1)代谢综合征的研究进展(续前). *中国循环杂志*(Zhao Dong, Zheng Zheng. Metabolic syndrome (1) Progress in the study of metabolic syndrome (continued). *Chinese Circulation Journal*) 2011; 26(2): 87-8.
- Aggarwal, Bharat B. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annu Rev Nutr* 2010; 30(1): 173-99.
- Zhao Y, Chen B, Shen J, Wan L, Zhu Y, Yi T, *et al.* The beneficial effects of quercetin, curcumin, and resveratrol in obesity. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 1-8
- Ejaz A, Wu D, Kwan P, Meydani M. Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice. *J Nutr* 2009; 139(5): 919-25.
- Wang L, Zhang B, Huang F, Liu B, Xie Y. Curcumin inhibits lipolysis via suppression of endoplasmic reticulum stress in adipose tissue and prevents hepatic insulin resistance. *J Lipid Res* 2016; 57(7): 1243-55.
- Rauf A, Imran M, Orhan IE, Bawazeer S. Health perspectives of a bioactive compound curcumin: a review. *Trends Food Sci Tech* 2018; 74: 33-45.
- Srinivasan M. Effect of curcumin on blood sugar as seen in a diabetic subject. *Indian J Med Sci* 1972; 26(4): 269-70.
- Shao W, Yu Z, Chiang Y, Yang Y, Chai T, Foltz W, *et al.* Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes. *Plos One* 2012; 7(1): e28784.
- Soetikno V, Sari FR, Sukumaran V, Lakshumanan AP, Harima M, Suzuki K, *et al.* Curcumin decreases renal triglyceride accumulation through AMPK-SREBP signaling pathway in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *J Nutr Biochem* 2013; 24(5): 796-802.
- Liu Z, Cui C, Xu P, Dang R, Cai H, Liao D, *et al.* Curcumin activates AMPK pathway and regulates lipid metabolism in rats following prolonged clozapine exposure. *Front Neurosci* 2017; 11: 00558.
- Pan Y, Zhao D, Yu N, An T, Miao J, Mo F, *et al.* Curcumin improves glycolipid metabolism through regulating peroxisome proliferator activated receptor γ signalling pathway in high-fat diet-induced obese mice and 3T3-L1 adipocytes. *Roy Soc Open Sci* 2017; 4(11): 170917.
- Xie Z, Shen G, Wang Y, Wu C. Curcumin supplementation regulates lipid metabolism in broiler chickens. *Poult Sci* 2019; 98(1): 422-9.
- Bradford PG. Curcumin and obesity. *Biofactors* 2013; 39(1): 78-87.
- Zingg JM, Hasan ST, Cowan D, Ricciarelli R, Azzi A, Meydani M. Regulatory effects of curcumin on lipid accumulation in monocytes/macrophages. *J Cell Biochem* 2012; 113(3): 833-40.
- Jin T, Song Z, Weng J, Fantus IG. Curcumin and other dietary polyphenols: potential mechanisms of metabolic actions and therapy for diabetes and obesity. *Am J Physiol-Endoc M* 2017; 314(3): E201-5.
- Ding L, Li J, Song B, Xiao X, Zhang BF, Qi M, *et al.* Curcumin rescues high fat diet-induced obesity and insulin sensitivity in mice through regulating *SREBP* pathway. *Toxicol Appl Pharm* 2016; 304: 99-109.
- Jin H, Lian N, Zhang F, Chen L, Chen Q, Lu C, *et al.* Activation of *PPAR γ /P53* signaling is required for curcumin to induce hepatic stellate cell senescence. *Cell Death Dis* 2016; 7(4): e2189.
- Daugherty DJ, Marquez A, Calcutt NA, Schubert D. A novel curcumin derivative for the treatment of diabetic neuropathy. *Neuropharmacology* 2018; 129: 26-35.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2) : 85-97.
- Fernyhough ME, Okine E, Hausman G, Vierck JL, Dodson MV. *PPAR γ* and *GLUT-4* expression as developmental regulators/markers for preadipocyte differentiation into an adipocyte. *Domest Anim Endoc* 2007; 33(4): 367-78.
- 曾瑛, 唐蓓, 李影. MicroRNA在哺乳动物脂肪形成中的调控作用. *中国细胞生物学学报*(Zeng Ying, Tang Bei, Li Ying. MicroRNA Regulates Adipogenesis in Mammalian. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2015; 37(1): 106-14.
- He YH, He Y, Liao XL, Niu YC, Wang G, Zhao C, *et al.* The calcium-sensing receptor promotes adipocyte differentiation and adipogenesis through *PPAR γ* pathway. *Mol cell biochem* 2012; 361(1/2): 321-8.
- Izem L, Morton RE. Possible role for intracellular cholesteryl ester transfer protein in adipocyte lipid metabolism and storage. *J Biol Chem* 2007; 282(30): 21856-65.
- Ahn J, Lee H, Kim S, Ha T. Curcumin-induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/ β -catenin signaling. *Am J Physiol-Cell Ph* 2010; 298(6): C1510-6.
- Tian L, Song Z, Shao W, Du WW, Zhao LR, Zeng K, *et al.* Curcumin represses mouse 3T3-L1 cell adipogenic differentiation via inhibiting miR-17-5p and stimulating the Wnt signalling pathway effector Tcf7l2. *Cell Death Dis* 2017; 8(1): e2559.
- Kim CY, Thuc TL, Chen C, Cheng JX, Kim KH. Curcumin inhibits adipocyte differentiation through modulation of mitotic clonal expansion. *J Nutr Biochem* 2011; 22(10): 910-20.
- Lee YK, Lee WS, Hwang JT, Kwon DY, Surh YJ, Park OJ. Curcumin exerts antidiifferentiation effect through AMPK α -PPAR- γ in 3T3-L1 adipocytes and antiproliferatory effect through AMPK α -COX-2 in cancer cells. *J Agr Food Chem* 2009; 57(1): 305-10.

- 30 Ferguson BS, Nam H, Morrison RF. Curcumin inhibits 3T3-L1 preadipocyte proliferation by mechanisms involving post-transcriptional *p27* regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 5: 16-21.
- 31 Zhang F, Lu C, Xu W, Shao J, Wu L, LU Y, *et al.* Curcumin raises lipid content by Wnt pathway in hepatic stellate cell. *J Surg Res* 2016; 200(2): 460-6.
- 32 Zhai X, Qiao H, Guan W, Li Z, Chen Y, Jia X, *et al.* Curcumin regulates peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α expression by AMPK pathway in hepatic stellate cells *in vitro*. *Eur J Pharmacol* 2015; 746: 56-62.
- 33 Li Y. Establishment and evaluation of a new model for studying lipogenesis in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) preadipocytes. *In vitro Cell Dev Biol Anim* 2012; 48(1): 37-42.
- 34 闻颖, 孙长颢, 刘荣. 姜黄素对3T3-L1前脂肪细胞增殖分化的影响. *中国临床康复* (Wen Ying, Sun Changhao, Liu Rong. Effect of curcumin on the proliferation and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*) 2006; 10(31): 117-9.
- 35 张庆美, 李方正, 姜忠玲, 孙东兴, 李东建, 宋学雄. 姜黄素对猪骨髓间充质干细胞增殖和成脂分化的影响. *解剖学报* (Zhang Qingmei, Li Fangzheng, Jiang Zhongling, Sun Dongxing, Li Dongjian, Song Xuexiong. Effect of curcumin on proliferation and adipogenic differentiation of porcine bone marrow mesenchymal stem cells. *Acta Anatomica Sinica*) 2014; 45(6): 793-9.
- 36 刘京霞, 李方正, 郇延军, 姜忠玲, 宋学雄. 姜黄素对猪脂肪间充质干细胞成脂分化及 *Krüppel* 样因子2表达的影响. *解剖学报* (Liu Jingxia, Li Fangzheng, Huan Yanjun, Jiang Zhongling, Song Xuexiong. Effect of curcumin on adipogenic differentiation and expression of *Krüppel-like factor 2* in porcine adipose mesenchymal stem cells. *Acta Anatomica Sinica*) 2017; 48(6): 675-81.
- 37 Gu Q, Cai Y, Huang C, Shi Q, Yang H. Curcumin increases rat mesenchymal stem cell osteoblast differentiation but inhibits adipocyte differentiation. *Pharmacogn Mag* 2012; 8(31): 202.
- 38 Zhu L, Han MB, Gao Y, Wang H, Dai L, Wen Y, *et al.* Curcumin triggers apoptosis via upregulation of Bax/Bcl-2 ratio and caspase activation in SW872 human adipocytes. *Mol Med Rep* 2015; 12(1): 1151-6.
- 39 Tang Y, Chen A. Curcumin protects hepatic stellate cells against leptin-induced activation *in vitro* by accumulating intracellular lipids. *Endocrinology* 2010; 151(9): 4168-77.
- 40 Loft A, Forss I, Mandrup S. Genome-wide insights into the development and function of thermogenic adipocytes. *Trends Endocrin Met* 2017; 28(2): 104-20.
- 41 Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med* 2013; 19(10): 1252-63.
- 42 Kim SW, Chio JH, Mukherjee R, Hwang KC, Yun JW. Proteomic identification of fat-browning markers in cultured white adipocytes treated with curcumin. *Mol Cell Biochem* 2016; 415(1/2): 51-66.
- 43 Lone J, Choi JH, Kim SW, Yun JW. Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes. *J Nutr Biochem* 2016; 27: 193-202.
- 44 Wang S, Wang X, Ye Z, Xu C, Zhang M, Ruan B, *et al.* Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 466(2): 247-53.
- 45 Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, *et al.* Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern M* 2006; 6(1): 1-10.
- 46 Babu PS, Srinivasan K. Hypolipidemic action of curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*) in streptozotocin induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 1997; 166(1/2): 169-75.
- 47 Quiles JL, Aguilera C, Mesa MD, Ramirez-Tortosa MC, Baro L, Gil AI. An ethanolic-aqueous extract of *Curcuma longa* decreases the susceptibility of liver microsomes and mitochondria to lipid peroxidation in atherosclerotic rabbits. *Biofactors* 1998; 8(1/2): 51-7.
- 48 Ramirez-tortosa MC, Aguilera CM, Quiles JL, Gil A. Influence of dietary lipids on lipoprotein composition and LDL Cu²⁺-induced oxidation in rabbits with experimental atherosclerosis. *Biofactors* 1998; 8(1/2): 79-85.
- 49 Hasan ST, Zing JM, Kwan P, Noble T, Smith D, Meydani M. Curcumin modulation of high fat diet-induced atherosclerosis and steatohepatosis in LDL receptor deficient mice. *Atherosclerosis* 2014; 232(1): 40-51.
- 50 Jang EM, Choi MS, Jung UJ, Kim MJ, Kim HJ, Jeon SM, *et al.* Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat-fed hamsters. *Metabolism* 2008; 57(11): 1576-83.
- 51 Mohammadi A, Sahebkar A, Iranshahi M, Amini M, Khojasteh R, Ghayour-Mobarhan M, *et al.* Effects of supplementation with curcuminoids on dyslipidemia in obese patients: a randomized crossover trial. *Phytother Res* 2013; 27(3): 374-9.
- 52 Babu PS, Srinivasan K. Influence of dietary curcumin and cholesterol on the progression of experimentally induced diabetes in albino rat. *Mol Cell Biochem* 1995; 152(1): 13-21.
- 53 Song Z. Dietary curcumin intervention targets both white adipose tissue inflammation and brown adipose tissue thermogenesis. *PhD Thesis* 2017; 1-91.
- 54 Priyanka A, Shyni GL, Nair A, Raj PS, Anusree SS, Raghu KG. Development of insulin resistance through sprouting of inflammatory markers during hypoxia in 3T3-L1 adipocytes and amelioration with curcumin. *Eur J Pharmacol* 2017; 812: 73-81.
- 55 Woo HM, Kang JH, Kawada T, Yoo H, Sung MK, Yu R. Active spice-derived components can inhibit inflammatory responses of adipose tissue in obesity by suppressing inflammatory actions of macrophages and release of monocyte chemoattractant protein-1 from adipocytes. *Life Sci* 2007; 80(10): 926-31.
- 56 Sahebkar A, Cicero AFG, Simental-Mendíez LE, Aggareal BB, Gupta SC. Curcumin downregulates human tumor necrosis factor- α levels: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2016; 107: 234-42.
- 57 Kim SO, Park JY, Jeon SY, Yang CH, Kin MR. Saikosaponin a, an active compound of *Radix Bupleuri*, attenuates inflammation in hypertrophied 3T3-L1 adipocytes via ERK/NF- κ B signaling pathways. *Int J Mol Med* 2015; 35(4): 1126-32.
- 58 Wang SL, Li Y, Wen Y, Chen YF, Na LX, Li ST, *et al.* Curcumin, a potential inhibitor of up-regulation of *TNF- α* and *IL-6* induced by palmitate in 3T3-L1 adipocytes through NF- κ B and JNK pathway. *Biomed Environ Sci* 2009; 22(1): 32-39.
- 59 Gonzales AM, Orlando RA. Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor- κ B-mediated cytokine expression in adipocytes.

- Nutr Metab 2008; 5(1):5-17.
- 60 Chen YR, Tan TH. Inhibition of the c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling pathway by curcumin. *Oncogene* 1998; 17(2): 173-8.
- 61 Shao W, Yu Z, Chiang Y, Yang Y, Chai T, Foltz W, *et al.* Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes. *Plos One* 2012; 7(1): e28784.
- 62 Saporito MS, Thomas BA, Scott RW. MPTP activates c-Jun NH₂-terminal kinase (JNK) and its upstream regulatory kinase MKK4 in nigrostriatal neurons *in vivo*. *J Neurochem* 2000; 75(3): 1200-8.
- 63 Meng Q, Xia Y. c-Jun, at the crossroad of the signaling network. *Protein Cell* 2011; 2(11): 889-98.
- 64 Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysa KT, Maeda K, *et al.* A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420(6913): 333-6.
- 65 Nguyen MTA, Satoh H, Favelyukis S, Babendure JL, Imamura T, Sbodio JI, *et al.* JNK and tumor necrosis factor- α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280(42): 35361-71.
- 66 Kim T, Leitner JW, Adochio R, Draznin B. Knockdown of JNK rescues 3T3-L1 adipocytes from insulin resistance induced by mitochondrial dysfunction. *Biochem Bioph Res Co* 2009; 378(4): 772-6.
- 67 Priyanka A, Sindhu G, Shyni GL, Rani MRP, Nisha VM, Raghunath KG. Bilobalide abates inflammation, insulin resistance and secretion of angiogenic factors induced by hypoxia in 3T3-L1 adipocytes by controlling NF- κ B and JNK activation. *Int Immunopharmacol* 2017; 42: 209-17.
- 68 Kim K, Kim JK, Jeon JH, Yoon SR, Choi I, Yang Y, *et al.* c-Jun N-terminal kinase is involved in the suppression of adiponectin expression by TNF- α in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Bioph Res Co* 2005; 327(2): 460-7.
- 69 尹定子, 宋海云. Wnt信号通路: 调控机理和生物学意义. *中国细胞生物学学报* (Yin Dingzi, Song Haiyun. Regulation of Wnt signaling: Mechanisms and biological significance. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2011; 33(2): 103-11.
- 70 De Boer J, Wang HJ, Van Blitterswijk C. Effects of Wnt signaling on proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells. *Tissue Eng* 2004; 10(3/4): 393-401.
- 71 Wright WS, Longo KA, Dolinsky VW, Gerin I, Kang S, Bennett CN, *et al.* *Wnt10b* inhibits obesity in ob/ob and agouti mice. *Diabetes* 2007; 56(2): 295-303.