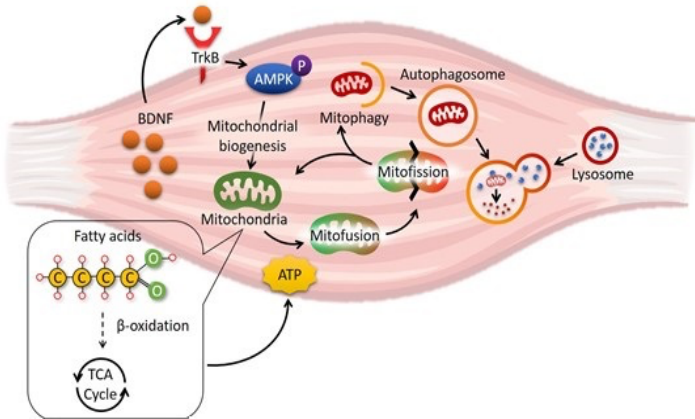


港大生物學家揭示肥胖症損害肌肉代謝的機制

口服天然黃酮有機會治療肥胖症

2021 年 11 月 24 日



圖一：腦源性神經營養因子（BDNF）在肌肉代謝中的作用；圖二：由港大生物科學學院助理教授陳志斌博士領導的研究團隊。

肥胖症日趨普遍，自七十年代起，全球的肥胖人數增加了兩倍，至 2016 年全球的肥胖症數目更達到六億五千萬，約佔全球總人口的 13%。嚴重肥胖會導致糖尿病、高血壓、脂肪肝及動脈粥樣硬化等慢性疾病。

臨牀觀察發現，肥胖症患者的肌肉代謝和耐力會隨病情惡化而下降。而肥胖症患者肌肉的脂肪代謝速度通常比健康人士緩慢，科學界普遍認為這是線粒體（一種於細胞中負責將營養物質轉化為生物能量的細胞器）功能異常的結果。然而，到底肥胖是如何損害線粒體的功能，卻一直未有定論。

香港大學（港大）理學院生物科學學院助理教授陳志斌博士領導的研究團隊發現了一種新機制，可解釋肥胖症如何危害肌肉的代謝功能，為治療肥胖症提供可行方案。研究結果已在重要國際學術期刊 *Autophagy* 《自噬》發表。

研究團隊在小鼠和培養細胞模型研究首次發現，一種維持神經細胞存活和活動的重要生長因子 - 腦源性神經營養因子 (brain-derived neurotrophic factor BDNF)，在肌肉中也發揮著重要功能。研究數據顯示，肌肉中的 BDNF 是一種對控制體重和維持胰島素敏感度的重要蛋白，肌肉細胞缺乏 BDNF，會對線粒體構成更新缺陷，影響肌肉的脂肪代謝功能。團隊進一步研究發現，肥胖小鼠在餵飼口服的植物性 BDNF (7,8-二羥基黃酮) 後，肌肉中的受損線粒體數量大大降低，揭示補充 BDNF 作為治療肥胖症的可行方案。植物性 BDNF 通常可在以 *Godmania aesculifolia* (南美的一种植物) 的葉子中找到，目前用於治療阿爾茨海默病 (認知障礙症) 的臨床研究。

事實上，陳博士團隊之前已發現 7,8-二羥基黃酮是一種可以減輕肥胖小鼠的體重和恢復胰島素敏感度的有效藥物 (Chem Biol 2015 22: 355-369; Metabolism 2018 87: 113-122)。這一系列的研究結果不僅為肥胖症對肌肉的有害性提供了新的解釋，並意味着如 7,8-二羥基黃酮等的 BDNF 信號增強劑，有機會用於治療人類肥胖症。

研究方法和主要發現

一直以來，BDNF 被普遍認為是維持神經細胞存活和活動的重要生長因子；直至最近才有研究提出 BDNF 也是一種肌肉分泌蛋白 (或稱「肌肉激素」)，可是科學界對它的生理功用尚不清楚。為了找出肥胖對肌肉功能的影響，陳博士的團隊通過基因改造方法剔除小鼠肌肉中的 BDNF 基因，開發了一種名為 MBKO (muscle-specific BDNF knockout) 的基因改造小鼠。

團隊的研究，首次發現肥胖會降低小鼠骨骼肌中 BDNF 的含量。他們觀察小鼠對高脂飲食的反應，發現 MBKO 小鼠在進行高脂飲食後不但增重，還出現了嚴重的胰島素阻抗，MBKO 小鼠的能量消耗也低於正常的小鼠。團隊通過多項生化、組織學、代謝組學和分子分析，證明 MBKO 小鼠肌肉中的線粒體無法循環再生，引致組織中受損線粒體的數量不斷增加，因而減慢了 MBKO 小鼠肌肉中的脂肪代謝，導致更多的脂肪在肌肉中累積，並且干擾肌肉對胰島素的敏感度。

「肌肉中的 BDNF 明顯是一種對控制體重和維持胰島素敏感度的重要蛋白。」陳博士說。

「BDNF 一直被認為只有控制大腦內神經細胞功能，而它在其他組織中的重要性則被嚴重低估。我們的發現對此提供了新的見解，希望日後我們可以在 MBKO 小鼠的身上發掘更多有關 BDNF 作為肌肉激素的功能。」陳博士補充道。

研究團隊利用培養細胞模型，進一步研究缺乏 BDNF 的肌肉細胞是如何令線粒體構成更新缺陷的分子機制。他們發現，肌肉分泌的 BDNF 使用單磷酸腺苷活化蛋白質激酶（AMPK，細胞中用以感應能量的蛋白）來觸發 Parkin/PINK1 通路，以誘導肌肉中的「線粒體自噬」分子機制，消除受損的線粒體。

為了將這些研究發現擴展到治療應用中，研究小組進一步進行測試，嘗試恢復肌肉中的 BDNF 信號，看看是否可以挽救肥胖所引起的線粒體損傷。他們利用 7,8-二羥基黃酮（7,8-DHF，一種可以口服的植物性 BDNF 模擬物）來餵養肥胖小鼠，發現經過三個月 7,8-DHF 的口服治療後，肥胖小鼠肌肉中的受損線粒體數量大大降低，揭示如 7,8-DHF 等的 BDNF 信號增強劑有機會用於治療人類肥胖症。

這項研究由香港研究資助局、健康與醫學研究基金和香港大學基礎研究種子基金共同資助。

關於研究團隊

研究項目由港大生物科學學院陳志斌博士領導的國際科學團隊進行，其中包括來自香港（港大李嘉誠醫學院生物醫學科學學院李志偉博士）、美國（埃默里大學葉克強教授和馬薩諸塞大學 Jason K. KIM 教授），以及中國內地（中國科學院昆明動物研究所焦保衛教授；北京協和醫學院藥物研究所楊秀穎博士和杜冠華教授）等的科學家。研究工作主要由港大生物科學學院的 Palak AHUJA 博士、畢昕懌（博士研究生）、陳穎旋（博士研究生）、吳鎮輝（博士研究生）、彭栢盛（博士研究生）和港大李嘉誠醫學院生物醫學科學學院謝翠玲博士完成。

有關研究論文請參看以下連結：

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15548627.2021.1985257>



有關陳志斌博士的工作和他的研究團隊：
<https://cbchan.wixsite.com/cbchanlab>。

研究團隊的合照。前排（左至右）：謝翠玲博士（李嘉誠醫學院生物醫學科學學院）；來至理學院生物科學學院的畢昕懌、Palak Ahuja 博士及陳穎旋。後排（左至右）：代表理學院生物科學學院的陳志斌博士、彭栢盛及吳鎮輝。

傳媒如有查詢，請聯絡港大理學院外務主任杜之樺（電話: 3917 4948；電郵：caseyto@hku.hk）/助理傳訊總監陳詩迪（電話: 3917 5286；電郵：cindycst@hku.hk）。

圖片下載：<https://www.scifac.hku.hk/press>