文章编号:1671-7554(2026)07-0028-07 DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2025.1179

神经酰胺 C16:0激活甲酰肽受体 2 调控棕色脂肪组织产热的转录组学分析

张明祥[1,2],吕琳[2],林慧[2],孙金鹏[2],张道来[1]
(1.山东医药大学药学院,山东 烟台 264003; 2.山东大学基础医学院,山东 济南 250012)

摘要:目的 探讨神经酰胺 C16:0激活甲酰肽受体 2(formyl peptide receptor 2, FPR2)调控棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)产热的下游关键基因及其分子机制。**方法** 以小鼠 BAT 为研究对象,使用神经酰胺 C16:0[10 mg/(kg·d)]和空载体连续 3 d 给小鼠进行腹腔注射,之后在 4 ℃环境中暴露 24 h。采用 Western blotting 和 qPCR 技术检测 BAT 中解偶联蛋白 1(uncoupling protein 1, UCP1)的表达水平。利用转录组学测序技术进一步筛选神经酰胺 C16:0调控 BAT 产热的相关基因,并通过 qPCR 法对筛选的基因进行验证。**结果** 神经酰胺 C16:0可以降低 BAT 中 *UCP*1 的 mRNA 表达水平[(0.608±0.066) *vs.* (1.001±0.033), $F=3.879$, $P=0.017$]和蛋白水平[(0.725±0.036) *vs.* (1.000±0.043), $F=1.365$, $P=0.008$];转录组学测序共筛选出 909 个差异表达基因(620 个上调,289 个下调)。GO 和 KEGG 富集分析显示,神经酰胺 C16:0显著下调过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR)和叉头框蛋白 O(forkhead box O, FOXO)信号通路,从中筛选出 7 个基因(*SLC27A2*、*HMGCS2*、*EHHADH*、*PCK1*、*IRS2*、*SGK2*、*PLK3*),在 *Sox2-CreER*$^{+/-}$ *Fpr2*$^{fl/fl}$ 小鼠中验证发现,其表达受神经酰胺 C16:0-FPR2 轴特异性调控。**结论** 神经酰胺 C16:0通过 FPR2 下调小鼠 BAT 中 *UCP*1 表达,其机制与 PPAR 信号通路和 FOXO 信号通路密切相关,通过调控 *SLC27A2*、*HMGCS2*、*EHHADH*、*PCK1*、*IRS2*、*SGK2* 和 *PLK3* 基因表达抑制 BAT 产热。

关键词:甲酰肽受体 2;神经酰胺 C16:0;信号转导通路;棕色脂肪组织产热
中图分类号:Q547;R34 **文献标志码:**A

C16:0 ceramide activates formyl peptide receptor 2 to regulate adipose tissue thermogenesis: a transcriptomics-based analysis

ZHANG Mingxiang[1,2], LYU Lin[2], LIN Hui[2], SUN Jinpeng[2], ZHANG Daolai[1]
(1. School of Pharmacy, Shandong Medical and Pharmaceutical University, Yantai 264003, Shandong, China; 2. Department of Basic Medical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the key downstream genes and molecular mechanisms through which C16:0 ceramide activates formyl peptide receptor 2 (FPR2) to regulate thermogenesis in brown adipose tissue (BAT). **Methods** Using mouse BAT as the research model, mice were intraperitoneally injected with C16:0 ceramide [10 mg/(kg·d)] or vehicle for three consecutive days, followed by exposure to 4 ℃ for 24 h. The expression level of uncoupling protein 1 (UCP1) in BAT was detected by Western blotting and qPCR. Transcriptome sequencing was further employed to identify genes involved in C16:0 ceramide-mediated regulation of BAT thermogenesis, and the screened genes were validated by qPCR. **Results** C16:0 ceramide significantly reduced both the mRNA expression level of *UCP*1 in BAT [(0.608±0.066) *vs.* (1.001±0.033), $F=3.879$, $P=0.017$ [and its protein level [(0.725±0.036) *vs.* (1.000±0.043), $F=1.365$, $P=0.008$]. Transcriptome sequencing identified 909 differentially expressed genes (620 up-regulated and 289 down-regulated). GO and KEGG enrichment analyses showed that C16:0 ceramide significantly down-regulated the peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR) and forkhead box O (FOXO) signaling pathways, from which seven genes (*SLC27A2*、*HMGCS2*、*EHHADH*、*PCK1*、*IRS2*、*SGK2*, and *PLK3*) were selected. Validation in

收稿日期:2025-10-18
基金项目:国家自然科学基金(32130055,82371629,82304583);山东省自然科学基金(ZR2024MC198)
通信作者:张道来。E-mail:dlzhang@ bzmc.edu.cn
孙金鹏。E-mail:sunjinpeng@ sdu.edu.cn

*Sox*2-*CreER*$^{+/-}$*Fpr2*$^{fl/fl}$ mice revealed that their expression was specifically regulated by the C16∶0 ceramide-FPR2 axis. **Conclusion** C16∶0 ceramide down-regulates UCP1 expression in mouse BAT *via* FPR2. This mechanism is closely associated with the *PAR* and FoxO signaling pathways, and inhibits BAT thermogenesis by regulating the expression of *SLC*27*A*2, *HMGCS*2, *EHHADH*, *PCK*1, *IRS*2, *SGK*2 and *PLK*3.

Key words: Formyl peptide receptor 2; C16∶0 ceramide; Signal transduction pathway; Brown adipose tissue thermogenesis

棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)是一种独特的产热组织,在能量代谢调控中发挥着重要作用,近年来已成为肥胖、糖尿病和非脂肪肝疾病等代谢性疾病干预的重要靶器官[1]。与白色脂肪组织不同,BAT 富含线粒体并高表达解偶联蛋白 1(uncoupling protein 1, UCP1)[2]。UCP1 是 BAT 特有的线粒体载体蛋白,其激活可使细胞呼吸与线粒体 ATP 合成解偶联,以热能形式消耗能量,是 UCP1 发挥抗肥胖和抗糖尿病作用的核心机制之一[3-4]。

甲酰肽受体 2(formyl peptide receptor 2, FPR2)作为 G 蛋白偶联受体家族成员,近期被证实为脂肪细胞中的神经酰胺膜受体。不同链长神经酰胺可被 FPR2 选择性识别,进而激活下游 Gi-环磷酸腺苷信号通路信号级联,抑制脂肪组织产热[5]。研究表明,连续腹腔注射神经酰胺 C16∶0可显著下调小鼠 BAT 中 UCP1 的表达,而该效应在 FPR2 缺失小鼠中被逆转,提示神经酰胺 C16∶0可通过激活 FPR2 抑制 BAT 产热[5]。然而,神经酰胺 C16∶0-FPR2 轴调控 UCP1 表达的具体下游通路及关键效应基因仍不明确,这限制了基于该轴的代谢干预策略的深入开发。

本研究结合转录组学测序技术,系统探究神经酰胺 C16∶0-FPR2 轴介导的 BAT 产热抑制的潜在机制。鉴定出过氧化物酶体增殖物激活受体通路(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)和叉头框蛋白 O 信号通路(forkhead box O, FOXO)是神经酰胺 C16∶0调节 BAT 产热的关键通路,探究了两种通路中发挥作用的关键基因,它们将神经酰胺 C16∶0-FPR2 信号级联反应与下游代谢相关的转录因子连接起来,为基于神经酰胺 C16∶0-FPR2 轴调控脂质代谢提供了新的靶点,拓展了对脂质驱动的代谢调控的理解。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

6~8 周龄雄性 C57BL/6J 野生型小鼠 24 只,购自北京维通利华实验动物技术有限公司。条件性 FPR2 基因敲除小鼠模型通过杂交构建:以 CRISPR-Cas9 技术构建的 *Fpr2*$^{fl/fl}$ 小鼠(江苏集萃药康生物科技股份有限公司)与 *Sox*2-*CreER*$^{+/-}$ 小鼠(上海南方模式生物科技股份有限公司)杂交,获得 *Sox*2-*CreER*$^{+/-}$*Fpr2*$^{fl/fl}$ 小鼠。于 4 周龄时,连续 5 d 腹腔注射他莫昔芬(120 mg/kg,溶于玉米油)以诱导全身性 FPR2 基因敲除。

所有小鼠均饲养于山东大学趵突泉校区模式动物研究中心 SPF 级屏障环境,室温 22~24 ℃,湿度 40%~70%,12 h 明/暗循环,自由获取灭菌饮水和饲料。动物实验方案经山东大学基础医学院动物伦理委员会审核批准(批准号:ECSBMSSDU 2022-2-66)。

1.1.2 主要试剂

UCP1 抗体(货号 ab234430)购自英国 Abcam 公司。ATP1A1 多克隆抗体(货号 14418-1-AP)购自中国武汉三鹰生物技术有限公司公司。Enhanced chemiluminescence 化学发光超敏显色试剂盒购自中国上海翌圣生物科技股份有限公司。TRIzol 试剂购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。Evo M-MLV 反转录试剂盒购自中国湖南艾科瑞生物工程有限公司。神经酰胺 C16∶0(货号:860516P)购自中国北京安诺伦生物科技有限公司,纯度>95%,SYBR green 购自瑞士 Roche 公司。qPCR 引物由中国北京擎科生物科技股份有限公司合成,序列见表 1。

表 1 qPCR 引物序列
Table 1 Primer sequences of qPCR

引物	序列(5′-3′)
m*Ucp*1-F	ACTGCCACACCTCCAGTCATT
m*Ucp*1-R	CTTTGCCTCACTCAGGATTGG
m*GAPDH*-F	TCACCACCATGGAGAAGGC
m*GAPDH*-R	GCTAAGCAGTTGGTGGTGCA
m*Slc27a2*-F	CAATGCCCCTGTACCACAGT
m*Slc27a2*-R	CGGTCATTTGGTTTCTGCGG
m*Hmgcs*2-F	GCTACTGGGATGGTCGCTAT
m*Hmgcs*2-R	GAAGTCGTACGCGTTCTCCA
m*Ehhadh*-F	TGGACCATACGGTTAGAGCC
m*Ehhadh*-R	GGAAGCCAACACGAGCCTTT
m*Pck*1-F	GAGAGACACAGTGCCCATCC
m*Pck*1-R	ATACATGGTGCGGCCTTTCA

续表

引物	序列(5′-3′)
m*Irs*2-F	CCATCGATGTGAGAGGCGAG
m*Irs*2-R	TGGTAGCGCTTCACTCTTTCA
m*Sgk*2-F	CGGCACCCCTGAGTACTTG
m*Sgk*2-R	CAGGCCATGTAGCATCTCGT
m*Plk*3-F	CAGCAGTGGAGATGGGTTTGA
m*Plk*3-R	GCCATCATTGAAGAGCACGG
m*Gadd*45*g*-F	CCGTGGCCAGGATACAGTTC
m*Gadd*45*g*-R	TCACATTGTCAGGGTCCACAT
m*Acadsb*-F	ATGCAGTAGCCTTTGCACCT
m*Acadsb*-R	TCAATGCCCATCAGCCCTTG
m*Pfkfb*3-F	ATCCCACGGGAGAGTCCTAC
m*Pfkfb*3-R	GCCTGGTGACAGATGACCAA
m*Acot*1-F	ACTACGATGACCTCCCCAAGA
m*Acot*1-R	ACCTGATTTCTCAGGATAGTCACA
m*Acot*3-F	GGACCTCCCTAAGGACATGGA
m*Acot*3-R	AAATGCCAAGGACCCCGAC
m*Tlr*13-F	ACAGTGAATGGTGCCGACTT
m*Tlr*13-R	AACGCATTTCTGATGCGAGC
m*Clec*4*a*1-F	GCCAGGAAGAGCAGGATTTCA
m*Clec*4*a*1-R	AACCCACTGCCATTGTCCAT
m*Clec*4*a*3-F	CTCCGGTGCTCTGATCACTTTG
m*Clec*4*a*3-R	GGGCAACAGCTCCAGACTTT
m*Ccl*6-F	AGGCTGGCCTCATACAAGAAAT
m*Ccl*6-R	CTGAACTCTCCGATCGCTGG
m*Ccr*5-F	ACTGCTGCCTAAACCCTGTC
m*Ccr*5-R	ATGTTCTCCTGTGGATCGGG
m*Adcy*7-F	GCCTCCGAGTCGGCATAAA
m*Adcy*7-R	TTAGCCCCAGCCCTTGAAAC
m*Dock*2-F	AGCATAAACTGTCACAGGGCA
m*Dock*2-R	CGCCATTCCATCAGGTCGTA
m*Thbd*-F	ACGGTGAATACTCGCGATCC
m*Thbd*-R	CTGGGTTCATTCGTGCTCCT
m*Itgb*2-F	TGGTATCTGCAGGTGTGAGT
m*Itgb*2-R	CCGGGCTTGCAACTACATTT
m*Ptprc*-F	TGCCTGCAGAACCCAAAGAC
m*Ptprc*-R	GGAACTGGTATTGCTCATAGCTG
m*Itgam*-F	GTGTCCGCAAGAACACCAAG
m*Itgam*-R	GTCCACGCAGTCCGGTAAAA
m*Itga*9-F	AGTCTGGAAGAAAAGTGTTGGACT
m*Itga*9-R	ATCCACCCCACAACGTAGC
m*Sdc*1-F	GGCTCTGGAGAACAAGACTTCAC
m*Sdc*1-R	AAAGGCTCTGAGAAGCACCTG

1.1.3 主要仪器

微孔板式多功能分析仪购自美国 BioTek 公司；实时荧光定量 PCR 仪购自美国 BIO-RAD 公司；电泳仪与化学发光成像系统购自中国上海天能生命科学有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及给药

取 6～8 周龄 $Fpr2^{fl/fl}$ 小鼠和 $Sox2\text{-}CreER^{+/-}Fpr2^{fl/fl}$ 小鼠各 6 只，分为以下 4 组：①$Fpr2^{fl/fl}$+空载体：$Fpr2^{fl/fl}$ 小鼠腹腔注射空载体；②$Fpr2^{fl/fl}$+C16∶0：$Fpr2^{fl/fl}$ 小鼠腹腔注射神经酰胺 C16∶0；③$Sox2\text{-}CreER^{+/-}Fpr2^{fl/fl}$+空载体：$Sox2\text{-}CreER^{+/-}Fpr2^{fl/fl}$ 小鼠腹腔注射空载体；④ $Sox2\text{-}CreER^{+/-}Fpr2^{fl/fl}$+C16∶0：$Sox2\text{-}CreER^{+/-}Fpr2^{fl/fl}$ 小鼠腹腔注射神经酰胺 C16∶0。各组小鼠均连续 3 d 腹腔注射相应药物，神经酰胺 C16∶0剂量为 10 mg/(kg·d)，给药期间正常饮食饮水。给药结束后，将小鼠置于4 ℃环境中暴露 24 h，随后采用颈椎脱臼法处死，以分离肩胛间 BAT。部分立即用于 RNA 和蛋白提取，其他液氮速冻后 −80 ℃保存。

1.2.2 转录组学测序

取 $Fpr2^{fl/fl}$+空载体和 $Fpr2^{fl/fl}$+C16∶0小鼠 BAT 组织，采用 TRIzol 法提取总 RNA。经琼脂糖凝胶电泳分析以及纯度和浓度检测合格后，使用Illumina HiSeqTM 2500 平台进行转录组学测序，建库测序及数据分析部分由北京中康博生物科技有限公司完成。以 $|\log_2(\text{fold change})| > 0.5$ 且校正后 $P<0.05$ 为标准筛选差异表达基因(differentially expressed genes，DEGs)，并对 DEGs 进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析。

1.2.3 qPCR 检测 *UCP*1 基因表达水平

取各组小鼠 BAT 组织，每 20 mg 组织加入1 mL TRIzol，充分研磨后室温静置 5 min。4 ℃，12 000 r/min 离心 10 min，取上清加入 1/5 TRIzol 体积氯仿，混匀后室温静置 5 min。4 ℃，12 000 r/min 离心 15 min，小心吸取上层水相，加入等体积异丙醇，−20 ℃静置 1 h。4 ℃，12 000 r/min 离心 10 min，弃上清，沉淀用 75%乙醇洗涤，4 ℃，12 000 r/min 离心 10 min，弃上清，室温晾干 3 min 后加入 100 μL DEPC 水溶解，测定 RNA 浓度。

取 1 μg 总 RNA，使用 Evo M-MLV 反转录试剂盒进行基因组 DNA 去除及反转录合成 cDNA。以 cDNA 为模板，使用 SYBR Green 预混液在实时荧光定量 PCR 仪上进行 qPCR 反应。以 *GAPDH* 为内参基因，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因相对表达量。检

测基因包括 *UCP*1 及转录组学筛选出的 DEGs。基于转录组学分析结果,对筛选出的 DEGs 进行验证。

1.2.4 Western blotting 检测 UCP1 蛋白表达水平

取 $Fpr2^{fl/fl}$+空载体和 $Fpr2^{fl/fl}$+C16∶0小鼠 BAT 组织,采用膜蛋白提取法获取膜蛋白组分。每 100 mg 组织加入 1 mL 膜成分裂解液(75 mm Tris-HCl,pH=7.4,5 mm EDTA,含蛋白酶抑制剂),充分研磨,4 ℃,1 800 r/min 离心 10 min,去除未破碎的细胞和细胞核;取上清于 4 ℃,17 000 r/min 离心 1 h,弃上清,沉淀用含蛋白酶抑制剂的 NP-40 裂解液重悬,4 ℃垂直混悬裂解 1 h 后,4 ℃,12 000 r/min 离心 30 min,取上清即为膜成分蛋白样品。

采用 BSA 法测定蛋白浓度。取 40 μg 蛋白加入 3×SDS 上样缓冲液,用 1×SDS 补齐至相同体积,室温变性 30 min 后进行电泳。浓缩胶电压 90 V,分离胶电压 120 V。电泳结束后将蛋白转印至 PVDF 膜(300 mA、2 h,冰浴)。转膜后用 5% 脱脂奶粉(1×TBST 配置)室温封闭 2 h,TBST 洗膜 3 次,10 min/次。在 4 ℃条件下,于 4 ℃孵育 UCP1 一抗(1∶1 000)和内参 ATP1A1 一抗(1∶5 000)过夜。TBST 洗膜后,室温孵育二抗(1∶5 000)1.5 h,TBST 洗膜后显影。采用 Image J 1.4.67 软件对条带进行灰度值分析。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism8.4.2 软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示;组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 Tukey 检验。所有实验均独立重复 3 次。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 神经酰胺 C16∶0下调 BAT 中 *UCP*1 的表达水平

qPCR 检测结果显示,与 $Fpr2^{fl/fl}$+空载体(1.001±0.033)相比,$Fpr2^{fl/fl}$+C16∶0(0.608±0.066)BAT 中 *UCP*1 mRNA 表达水平降低($F=3.879$,$P=0.017$),在 *Sox*2-$CreER^{+/-}$ $Fpr2^{fl/fl}$+空载体(1.441±0.068)表达水平升高($F=4.145$,$P=0.009$),见图 1A。

Western blotting 检测结果显示,与 $Fpr2^{fl/fl}$+空载体(1.000±0.043)相比,$Fpr2^{fl/fl}$+C16∶0(0.725±0.036)BAT 中 UCP1 蛋白水平下降($F=1.365$,$P=0.008$),见图 1B。

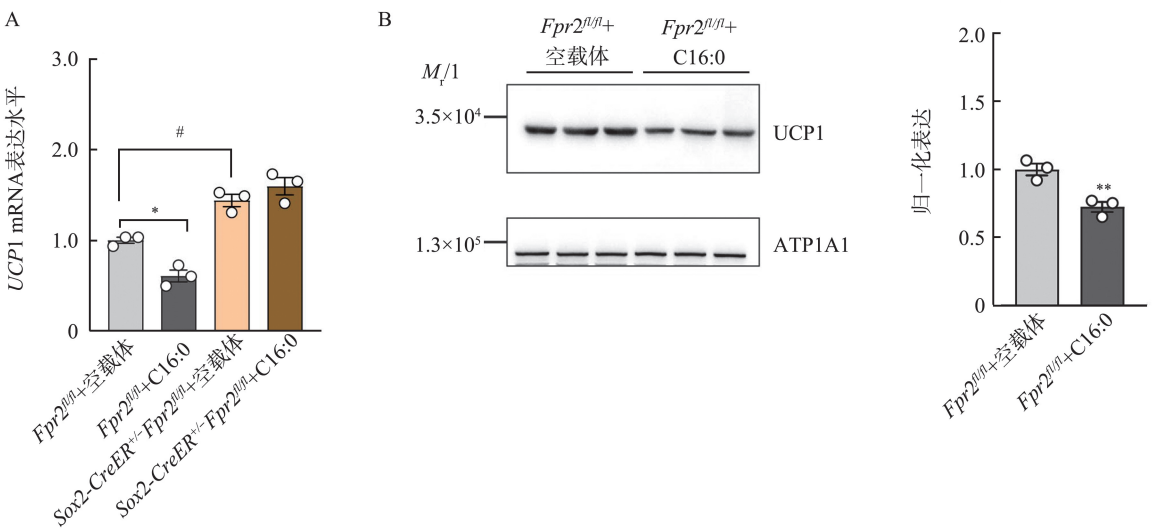

图 1 BAT 中 *UCP*1 的表达水平(*$P<0.05$;**$P<0.01$ *vs.* $Fpr2^{fl/fl}$+C16∶0;#$P<0.01$ *vs.* *Sox*2-$CreER^{+/-}$ $Fpr2^{fl/fl}$+空载体组)
A∶qPCR 检测各组小鼠棕色脂肪组织中 *UCP*1 的 mRNA 表达水平;B∶Western blotting 检测小鼠棕色脂肪组织中 UCP1 的蛋白表达水平(左)及灰度分析结果(右)。

Figure1 Expression level of UCP1 in BAT(*$P<0.05$, **$P<0.01$ *vs.* $Fpr2^{fl/fl}$+C16∶0 mice treated with C16∶0 ceramide; #$P<0.01$ *vs.* *Sox*2-$CreER^{+/-}$ $Fpr2^{fl/fl}$+vehicle)
A: mRNA expression level of *UCP*1 in BAT of mice from each group detected by qPCR; B: Protein expression level of UCP1 in mouse BAT detected by Western blotting (left) and quantitative analysis (right).

2.2 DEGs 筛选

转录组学测序结果显示,相较于 $Fpr2^{fl/fl}$+空载体,$Fpr2^{fl/fl}$+C16∶0的 BAT 中共筛选出 909 个 DEGs,其中上调基因 620 个,下调基因 289 个,见图 2。

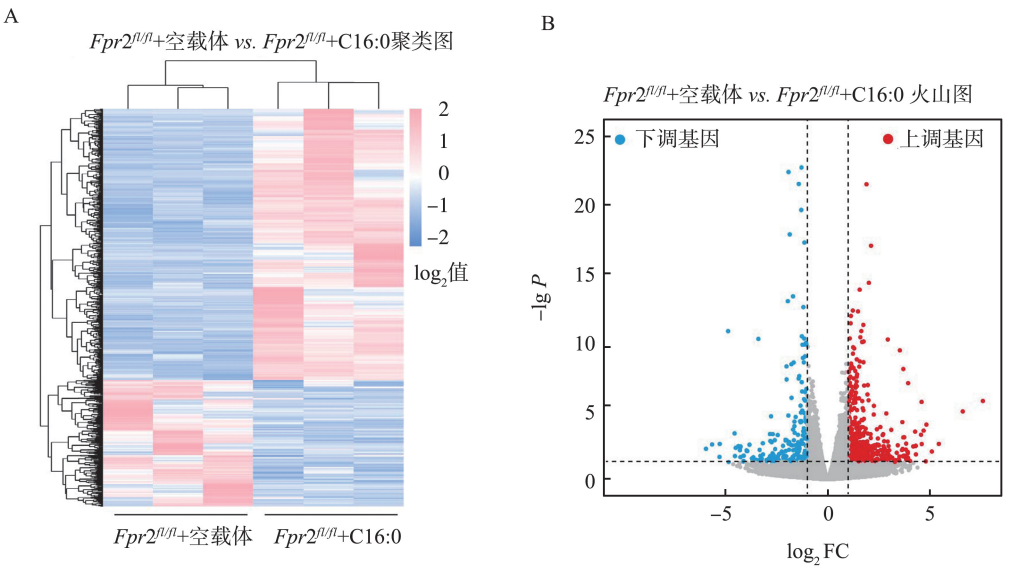

图 2　DEGs 筛选结果
A：热图；B：火山图。
Figure 2　Identification of DEGs
A：Heatmap；B：Volcano plot.

2.3　DEGs 的 GO 功能注释与 KEGG 通路富集分析

对下调的 DEGs 进行 GO 功能富集分析，排名前十的生物学过程包括酰基辅酶 A 代谢过程、长链脂肪酸代谢过程、B 型胰腺细胞增殖调控等，见图 3A。

KEGG 富集分析结果显示，DEGs 集中于 PPAR 信号通路、FoxO 信号通路、脂肪酸降解等 6 个下调通路和 3 个上调通路，其中 PPAR 信号通路和 FoxO 通路位于下调信号通路的前两位，见图 3B。基于上述富集结果，从两条通路中筛选出 25 个 DEGs 作为后续验证的候选基因。

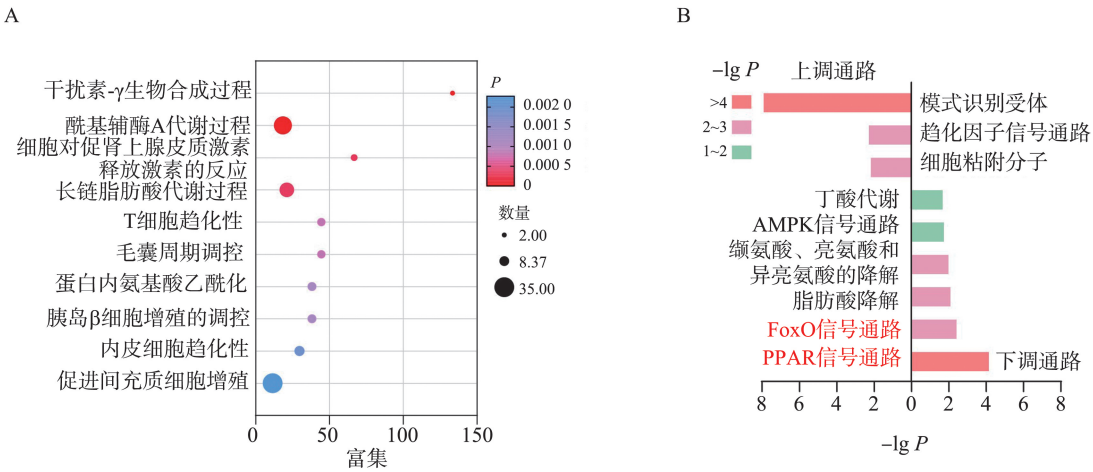

图 3　DEGs 的 GO 功能注释与 KEGG 通路富集分析
A：GO 功能注释（生物学过程前 10 位）；B：KEGG 通路富集分析。
Figure 3　GO functional annotation and KEGG pathway enrichment analysis ofDEGs
A：GO functional annotation（top 10 biological processes）；B：KEGG pathway enrichment analysis.

2.4　qPCR 验证 DEGs

采用 qPCR 对筛选出的 25 个候选基因在各组小鼠 BAT 中进行表达验证。结果显示，与 *Fpr2*$^{fl/fl}$+空载体相比，*Fpr2*$^{fl/fl}$+C16∶0中 PPAR 通路相关基因 *SLC27A2*、*HMGCS2*、*EHHADH*、*PPK1* 及 FOXO 通路相关基因 *IRS2*、*SGK2*、*PLK3*（*PCK1* 同时参与两条通路）的 mRNA 表达水平均显著下调。而在 *Sox2-CreER*$^{+/-}$ *Fpr2*$^{fl/fl}$+C16∶0中，上述基因的下调效应均被逆转，表达水平恢复至与对照组相近。这 7 个基因的表达变化趋势与转录组学测序结果一致。其他 18 个候选基因在各组间的表达差异均无统计学意义（P>0.05），见图 4。

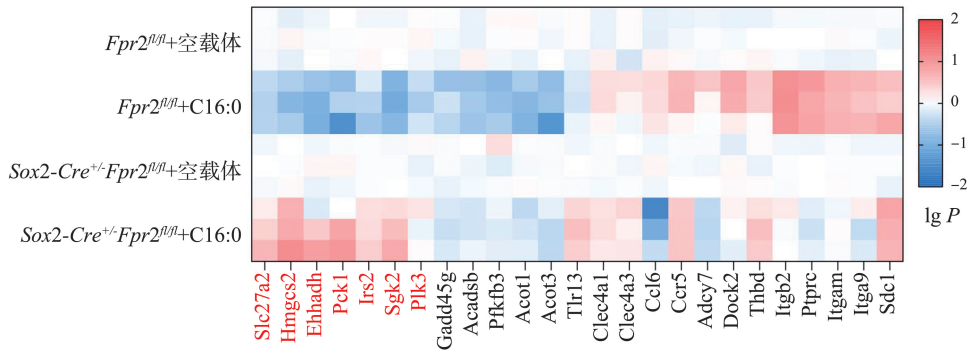

图 4　qPCR 验证关键差异基因表达

Figure 4　Validation of key DEGs expression by qPCR

3　讨　论

神经酰胺作为鞘脂代谢的核心分子，不仅是细胞膜的结构组分，还参与调控细胞生长、分化、增殖与凋亡等多种生物学过程[6-7]。近年研究表明，神经酰胺是代谢功能障碍的关键驱动因子，其内源性水平升高与 2 型糖尿病、肥胖症、肝脂肪变性、动脉粥样硬化及其他心血管疾病密切相关[8-11]。传统研究多聚焦于神经酰胺的细胞内机制，而新近证据提示其亦可作为器官间信号分子发挥作用，例如脂肪细胞来源的神经酰胺可加剧动脉粥样硬化进程[12]。作为神经酰胺的主要亚型之一，C16∶0神经酰胺已被证实可抑制脂肪细胞产热，并在调节小鼠体脂堆积中发挥重要作用[5,13]。本研究在前期发现基础上，进一步探讨了神经酰胺 C16∶0-FPR2 轴抑制 BAT 产热的下游分子机制，鉴定出 PPAR 信号通路相关基因 *SLC27A2*、*HMGCS2*、*EHHADH*、*PCK1* 及 FOXO 信号通路相关基因 *IRS2*、*SGK2*、*PLK3*（*PCK1* 同时参与两条通路）为该轴特异性调控 BAT 产热的关键下游效应分子，为脂质代谢相关疾病的干预提供了潜在新靶点。

PPAR 信号通路在维持脂质稳态中发挥核心作用，其在依赖脂肪酸氧化供能的组织（如肝脏、BAT、心脏、骨骼肌及肾脏）中高表达[14-15]。过氧化物酶体增殖物激活受体作为脂质激活的转录因子，是调控脂质代谢、能量稳态、炎症反应及细胞分化的重要节点[16]。研究表明，PPARs 可通过促进脂肪细胞棕色化及米色脂肪细胞活化，增强脂肪组织产热能力[17-18]。游离脂肪酸激活 PPARα 后可上调 UCP1 表达，促进产热[19]。本研究发现，腹腔注射神经酰胺 C16∶0可下调 PPAR 信号通路中 *SLC27A2*、*EHHADH*、*HMGCS2* 和 *PCK1* 的 mRNA 表达水平，提示神经酰胺 C16∶0-FPR2 轴可能通过抑制 PPAR 通路活性，进而降低 UCP1 表达并抑制 BAT 产热，揭示了该轴调控脂肪产热的下游新机制。

FOXO 信号通路在肿瘤发生、寿命调节及能量代谢中发挥重要作用[20]。既往研究显示，营养限制产生的活性氧可促进 FOXO1 核转位，诱导 UCP1 及超氧化物歧化酶 2 等线粒体应激防御蛋白表达，从而改善线粒体稳态[21]。本研究发现，神经酰胺 C16∶0可下调 FOXO 信号通路中 IRS2、SGK2 及 PCK1 的 mRNA表达水平，提示该轴可能通过抑制 FOXO 通路活性，削弱 UCP1 介导的产热功能，为 FOXO 通路调控 UCP1 表达及脂肪产热提供了新的实验依据。

本研究尚存在一定局限性：①尚未在细胞水平上对神经酰胺 C16∶0-FPR2 轴调控 UCP1 表达的分子机制进行深入探究；②筛选出的 7 个关键基因与 UCP1 表达之间的直接调控关系仍有待进一步验证。后续研究将在细胞模型中系统验证上述机制，并进一步探讨这 7 个基因与神经酰胺 C16∶0-FPR2 轴的直接作用关系。

综上所述，本研究揭示了神经酰胺 C16∶0通过 FPR2 信号级联调控下游 PPAR 和 FOXO 信号通路，进而抑制 BAT 产热的分子机制。该研究不仅为理解神经酰胺 C16∶0调控 BAT 产热的机制提供了重要基础，也为肥胖及相关代谢性疾病治疗靶点的筛选提供了理论依据和实验支持。

参考文献：

[1] Yang J, Zhang H L, Parhat K, et al. Molecular imaging of brown adipose tissue mass[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9436. DOI:10.3390/ijms22179436

[2] 王腾威，林慧，张明祥，等. P19 激活 GPR56 的 Gq 通路促进米色脂肪棕色化[J]. 山东大学学报(医学版)，2024，62(3)：20-27.
Wang Tengwei, Lin Hui, Zhang Mingxiang, et al. P19

activates the Gq pathway of GPR56 to promote browning of beige adipose[J]. Journal of Shandong University (Health Science), 2024, 62(3): 20-27.

[3] Bertholet A M, Natale A M, Bisignano P, et al. Mitochondrial uncouplers induce proton leak by activating AAC and UCP1[J]. Nature, 2022, 606(7912): 180-187.

[4] Johnson J M, Peterlin A D, Balderas E, et al. Mitochondrial phosphatidylethanolamine modulates UCP1 to promote brown adipose thermogenesis[J]. Sci Adv, 2023, 9(8): eade7864. DOI:10.1126/sciadv.ade7864

[5] Lin H, Ma C S, Cai K, et al. Metabolic signaling of ceramides through the FPR2 receptor inhibits adipocyte thermogenesis[J]. Science, 2025, 388(6746): eado4188. DOI:10.1126/science.ado4188

[6] Summers S A, Chaurasia B, Holland W L. Metabolic messengers: ceramides[J]. Nat Metab, 2019, 1(11): 1051-1058.

[7] Hannun Y A, Obeid L M. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2008, 9(2): 139-150.

[8] Choi R H, Tatum S M, Symons J D, et al. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(10): 701-711.

[9] Turpin-Nolan S M, Brüning J C. The role of ceramides in metabolic disorders: when size and localization matters[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(4): 224-233.

[10] Holland W L, Brozinick J T, Wang L P, et al. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance[J]. Cell Metab, 2007, 5(3): 167-179.

[11] 李本柏, 成晓亮, 王融, 等. 神经酰胺的检测方法及临床应用进展[J]. 中华检验医学杂志, 2024, 47(7): 827-832.
Li Benbai, Cheng Xiaoliang, Wang Rong, et al. Progress in the detection methods and clinical applications of ceramides[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2024, 47(7): 827-832.

[12] Zhang S T, Lin H, Wang J L, et al. Sensing ceramides by CYSLTR2 and P2RY6 to aggravate atherosclerosis[J]. Nature, 2025, 641(8062): 476-485.

[13] Zhang X Z, Zhang Y M, Wang P C, et al. Adipocyte hypoxia-inducible factor 2α suppresses atherosclerosis by promoting adipose ceramide catabolism[J]. Cell Metab, 2019, 30(5): 937-951.

[14] Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart J C, et al. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis[J]. J Clin Invest, 2006, 116(3): 571-580.

[15] Pyper S R, Viswakarma N, Yu S T, et al. PPARalpha: energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer[J]. Nucl Recept Signal, 2010, 8: e002. DOI: 10.1621/nrs.08002

[16] Li Y K, Pan Y J, Zhao X D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: a key link between lipid metabolism and cancer progression[J]. Clin Nutr, 2024, 43(2): 332-345.

[17] Lee Y K, Sohn J H, Han J S, et al. Perilipin 3 deficiency stimulates thermogenic beige adipocytes through PPARα activation[J]. Diabetes, 2018, 67(5): 791-804.

[18] Waldén T B, Petrovic N, Nedergaard J. PPARalpha does not suppress muscle-associated gene expression in brown adipocytes but does influence expression of factors that fingerprint the brown adipocyte[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 397(2): 146-151.

[19] Guo Y Y, Li B Y, Xiao G, et al. Cdo1 promotes PPARγ-mediated adipose tissue lipolysis in male mice[J]. Nat Metab, 2022, 4(10): 1352-1368.

[20] 张仙宏, 魏萌萌, 袁冬冬, 等. 转录因子FOXOs家族调控肿瘤生物学功能的研究进展[J]. 生理学报, 2022, 74(5): 843-855.
Zhang Xianhong, Wei Mengmeng, Yuan Dongdong, et al. Research progress on the role of FOXOs family in cancer[J]. Acta Physiologica Sinica, 2022, 74(5): 843-855.

[21] Lettieri Barbato D, Tatulli G, Aquilano K, et al. Mitochondrial Hormesis links nutrient restriction to improved metabolism in fat cell[J]. Aging, 2015, 7(10): 869-881.

(编辑:郑潇)