

功能活性因子对机体白色和棕色脂肪组织的调控机理研究进展

谈 婷, 罗毅皓*, 孙万成
(青海大学农牧学院, 青海 西宁 810016)

摘要: 棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 能够通过促进能量消耗改善机体代谢水平, 有助于肥胖和糖尿病等代谢性疾病的预防和治疗, BAT 现已成为治疗代谢疾病的新靶点。目前有关机体 BAT 活性提高的研究既是热点也是难点, 对食品中调节 BAT 的功能活性因子的研究与分析有助于研发新型营养激活剂。本文对 BAT 的发展和产热机制以及产热相关功能活性因子进行总结, 同时对食品中调节棕色脂肪的活性成分及其调节机制进行综述, 并简要介绍白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和 BAT 对机体健康的影响, 通过探究 BAT 调节机体能量代谢平衡和机体各种疾病的研究进展, 为未来研发棕色脂肪营养激活剂、完善个性化健康膳食管理方案和防治疾病提供理论依据。

关键词: 棕色脂肪组织; 产热基因; 活性因子; 机体健康

Research Progress in the Regulation Mechanisms of White and Brown Adipose Tissue in the Body by Functionally Active Factors

TAN Ting, LUO Yihao*, SUN Wancheng
(College of Agriculture and Animal Husbandry, Qinghai University, Xining 810016, China)

Abstract: Brown adipose tissue (BAT) improves the metabolic level of the body by promoting energy expenditure, which can contribute to the prevention and treatment of metabolic diseases such as obesity and diabetes, and BAT has become a new target for the treatment of metabolic diseases. BAT activity enhancement in the body is a hot topic but also a challenge for researchers, and research and analysis of functionally active factors in foods that regulate BAT can help to develop new nutritional activators. In this paper, we summarize the development and thermogenesis of BAT and thermogenesis-related factors, and review active ingredients in foods that regulate brown fat and their mechanisms of action, and briefly introduce the effects of white adipose tissue (WAT) and BAT on the body's health. We also discuss recent developments in understanding the role of BAT in regulating energy metabolic balance and various diseases in the body. We hope that the present review will provide a theoretical basis for future development of brown adipose nutritional activators and improvement of individualized healthy dietary management programs in order to prevent and treat various diseases.

Keywords: brown adipose tissue; thermogenesis-related genes; active factors; physical health

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20230220-186

中图分类号: TS201.4

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2023) 15-0278-11

引文格式:

谈婷, 罗毅皓, 孙万成. 功能活性因子对机体白色和棕色脂肪组织的调控机理研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(15): 278-288. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20230220-186. <http://www.spkx.net.cn>

TAN Ting, LUO Yihao, SUN Wancheng. Research progress in the regulation mechanisms of white and brown adipose tissue in the body by functionally active factors[J]. Food Science, 2023, 44(15): 278-288. (in Chinese with English abstract)

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20230220-186. <http://www.spkx.net.cn>

收稿日期: 2023-02-20

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (22167020)

第一作者简介: 谈婷 (1998—) (ORCID: 0000-0002-8685-4837), 女, 硕士研究生, 研究方向为食品科学。

E-mail: 1094784658@qq.com

*通信作者简介: 罗毅皓 (1976—) (ORCID: 0000-0002-8181-8343), 女, 副教授, 硕士, 研究方向为食品营养与健康、食品分子生物学。E-mail: 291649347@qq.com

能量代谢失衡会诱发如肥胖症、2型糖尿病、非酒精性脂肪肝病、动脉粥样硬化以及心脑血管疾病等一系列代谢紊乱综合征, 这些疾病也成为全球面临的一个重要且严峻的公共健康问题^[1]。因能量代谢障碍引发或诱导的相关代谢疾病的流行不仅使医疗保健费用逐年攀升, 而且导致国民身体素质日趋下降^[2]。改善膳食结构、锻炼是预防和治疗如肥胖、高血脂等代谢疾病的传统方式, 但其效果不明显。基于此, 安全有效的防治方法成为当前国内外的研究热点。

脂肪组织是调节机体系统能量代谢的重要器官^[3]。白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 是哺乳动物的两个主要脂肪组织^[4]。WAT作为内分泌器官调节系统代谢, 在维持能量平衡方面发挥重要作用, 是能量储存的主要场所, BAT则通过线粒体消耗能量产生热量^[5]。人类棕色脂肪分布在颈部、锁骨、脊椎等处。一般认为在成年人的锁骨、后纵膈、腹膜后、腹腔内区域以及肠系膜中有棕色脂肪细胞, 但具体分布区域仍有争议。有研究指出成年人的棕色脂肪细胞类似于小鼠的米色脂肪细胞^[6], 小鼠BAT主要位于肩甲及腹股沟皮下^[7], 大多数情况下, BAT在啮齿动物和婴儿的肩胛部位和肾周表达。近些年, 大量的研究都集中在如何利用棕色脂肪增加机体产热, 鲜有对机体不同部位BAT激活的程度进行深入探讨。对脂肪细胞产热的研究主要集中在通过诱导WAT棕色化和BAT激活基因的表达来探究其产热调控机制。

WAT棕色化和BAT激活主要依赖于功能因子对相关产热基因表达的作用。目前食品中功能活性因子调控机体WAT和BAT的研究多局限于研究性报道, 鲜有对食品中功能活性因子参与WAT和BAT的调控机理研究进展进行归纳总结。本文简要介绍棕色脂肪细胞产热机制, 总结产热相关活性因子诱导WAT棕色化和BAT激活的调控机制, 并总结这些活性因子的食物来源, 具有一定的创新价值, 最后总结食品中功能活性成分通过调节BAT活性和WAT褐变对机体相关代谢疾病的影响, 该综述可为BAT新型营养激活剂的研发提供新的理论依据。

1 白色脂肪和棕色脂肪

1.1 白色脂肪细胞和棕色脂肪细胞简介及其产热机制

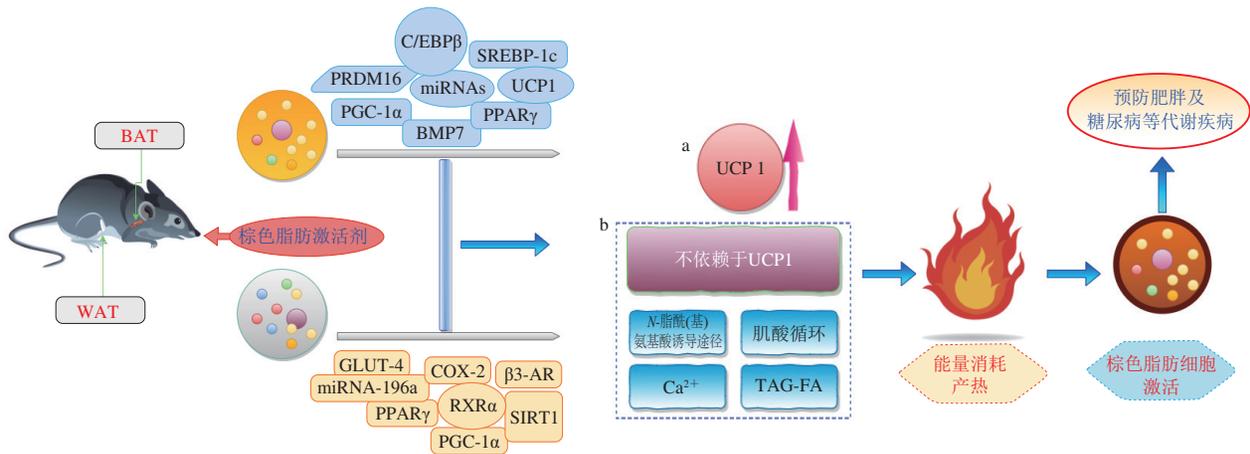
机体脂肪主要分为3种类型: BAT、WAT以及米色

脂肪^[8]。在表型上, BAT中的棕色脂肪细胞是多腔室细胞, 拥有丰富的线粒体, 其线粒体内膜上特异表达线粒体解偶联蛋白1 (uncoupling protein 1, UCP1); 而WAT主要由单腔室细胞结构的白色脂肪细胞组成, 线粒体含量少, 细胞内有大脂滴^[9]。在功能上, 哺乳动物BAT中特殊表达的UCP1蛋白在激活状态下, 可以解偶联线粒体底物氧化过程, 减少能量以ATP的形式储存, 用来促进非颤栗型产热, 借此可以用来抵御寒冷, 维持正常的体温, 还能消耗摄入过多的能量, 具有平衡机体能量稳态的作用^[10]; WAT是哺乳动物最佳的储能仓库, 可以缓解能量摄入过多带来的应激反应, 它的存在可帮助动物抵御外界机械性的压力, 同时还是机体最大的内分泌器官, 分泌的细胞素还参与代谢、生长、发育和繁殖等过程^[11]。WAT在所有动物的体表和内脏中广泛分布, 按照部位可以分为皮下脂肪和内脏脂肪^[12]。米色脂肪细胞存在于WAT中, 它是一种介于棕色脂肪细胞和白色脂肪细胞之间的一种细胞^[13], 表现为多腔室的细胞, 能表达少量的UCP1。

研究发现, 棕色脂肪细胞产热主要通过两种途径, 即依赖于UCP1的产热机制和非依赖于UCP1的产热机制。经典的棕色脂肪激活方式依赖于UCP1的产热作用, BAT受到寒冷、肾上腺素能系统等刺激促进UCP1转录, UCP1以解偶联方式使得葡萄糖和脂肪酸氧化磷酸化产生的能量不是推动ATP合成, 而是转化为热量释放^[14]。UCP1非依赖的产热机制主要有4种途径, 分别是Ca²⁺循环产热作用^[15]、肌酸循环^[16]、基于三酰甘油和脂肪酸之间的转化机制、N-脂酰(基)氨基酸诱导途径^[5]。以上两种产热途径均会直接或间接依赖WAT和BAT产热相关基因表达的改变来发挥产热作用, 其具体产热基因调控机制有待进一步研究。

1.2 WAT棕色化和BAT产热相关活性因子

WAT棕色化和BAT激活产热均有助于机体能量以热量的形式散失, 根据现有棕色脂肪细胞的2种产热机制研究, 结合相关产热和WAT棕色化转变调节因子, 总结归纳可能存在的产热调控机制, 具体如图1所示。



β -AR. β 肾上腺素受体 (β -adrenoceptor); PPAR γ . 过氧化物酶体增殖体激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor); SIRT1. 沉默调节蛋白1 (recombinant sirtuin 1); PGC-1 α . 过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α); C/EBP β . CCAAT增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer binding proteins β); RXR α . 维甲酸受体 α (retinoid X receptor- α); COX-2. 环氧合酶2 (cyclooxygenase-2); GLUT-4. 葡萄糖转运蛋白4 (recombinant glucose transporter 4); PRDM16. PR结构域家族的第16个成员 (human PR domain containing protein 16); miRNA. 微小核糖核酸 (microRNA); BMP7. 骨成型蛋白7 (recombinant bone morphogenetic protein 7); SREBP-1c. 固醇调节元件结合蛋白-1c (sterol adjusting element binding protein 1c); miRNA-196a. 微小核糖核酸-196a (microRNA-196a); TAG-FA. 三酰甘油-脂肪酸 (triacylglycerol-fatty acid); Ca²⁺. Ca²⁺ 循环产热作用。

图1 白色脂肪细胞棕色化和棕色脂肪细胞产热相关活性因子调控机制

Fig. 1 Mechanism of browning of white adipocytes and regulation of thermogenesis-related active factors in brown adipocytes

1.2.1 WAT棕色化的调节因子

1.2.1.1 β 3-AR

β 3-AR主要存在于具有产热功能的棕色脂肪细胞和白色脂肪细胞中。 β 3-AR激动剂通过刺激WAT的脂解作用和BAT的产热作用起到抗肥胖作用^[18]。 β 3-AR可以介导BAT产热, 增强啮齿类动物BAT葡萄糖代谢活性, 与啮齿类动物不同, 人类的棕色脂肪是通过刺激 β 2-AR而被激活^[19]。苗莹莹等^[20]对高脂喂养的肥胖小鼠模型注射促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO), 发现其能够显著增加BAT中PPAR γ 、UCP1、 β 3-AR蛋白以及mRNA表达, 从而激活BAT产热功能。 β -胡萝卜素可促进线粒体生物标志物的表达, 刺激 β 3-AR和p38丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinases, p38 MAPK) 信号通路及其下游信号分子SIRT1和激活转录因子2 (activating transcription factor 2, ATF2), 从而诱导WAT褐变^[21]。补骨脂异黄酮可通过活化SIRT1和 β 3-AR提高3T3-L1脂肪细胞WAT和BAT中米色或褐变特异性标记基因 (包括CITED1、HOXC9、PGC-1 α 、PRDM16和UCP1) 的表达水平, 促进脂肪组织褐变^[22]。

1.2.1.2 PGC-1 α

PGC-1 α 除在BAT中高表达外, 也能够介导白色脂肪细胞褐变。PGC-1 α 可以辅助激活PPAR γ , 参与调节棕色脂肪细胞内UCP1表达及产热, 也可共活化其他转录因子, 作用于机体器官如脑、肝脏、骨骼肌、心脏等, 调节整体能量平衡^[23]。PGC-1 α 通过依赖于环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的表达激活

BAT产生热量, 而C/EBP β 可与PGC-1 α 启动子区近端的cAMP反应元件结合, 促进PGC-1 α 表达, 介导白色脂肪细胞褐变^[24]。

1.2.1.3 PPAR γ

PPAR γ 是白色和棕色脂肪细胞分化的关键共调节因子, 调节白色和棕色脂肪细胞中脂质的生成^[25]。激活PPAR γ 可诱导WAT褐变, 有研究发现, PPAR γ 激动剂罗格列酮处理体外培养的白色细胞能增加细胞线粒体总量、上调氧消耗、增强脂质氧化, 进而诱导其褐变^[26]。PPAR γ 可以通过翻译后修饰来调节其相关功能, PPAR γ 的去乙酰化有利于诱导WAT棕色化, 从而提高胰岛素敏感性, 改善代谢异常。徐樱溪^[27]发现药用植物黄连中的活性成分小檗碱可通过调节AMP活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) /SIRT1途径去乙酰化调节PPAR γ , 促进WAT的棕色化和BAT的产热增加。

1.2.1.4 microRNA-196a

microRNA-196家族由人类基因组中的3个位点编码, 即has-mir-196a-1、has-mir-196a-2和has-mir-196b。Mori等^[28]报道, miRNA-196a通过靶向抑制同源盒基因C8 (homeobox gene C8, HOXC8) 来调节WAT祖细胞的棕色脂肪生成, 而HOXC8靶向抑制棕色脂肪生成信号C/EBP的表达, 因此miRNA-196a可通过抑制HOXC8诱导WAT中的功能性棕色脂肪细胞生成。

1.2.1.5 维甲酸受体 α

不同剂量的维甲酸 (retinoic acid, RA) 在培养液中可促进^[29]或抑制^[30]前脂肪细胞的脂肪生成, 并可诱导

培养的棕色脂肪细胞和肌细胞中UCP的表达^[31-32], RA给药和长期补充VA可抑制啮齿动物中脂肪组织瘦素的表达。Felipe等^[33]研究了3种不同剂量(10、50、100 mg/kg m_0)的RA给药对NMRI小鼠脂肪组织瘦素表达和循环瘦素水平的影响。结果表明,这3种剂量RA能降低NMRI小鼠体中WAT和BAT中瘦素的表达,并降低循环瘦素水平,但不影响脂肪组织质量的变化,RA对白色和棕色脂肪细胞培养物中瘦素表达有直接抑制作用。同时用维甲酸受体 α (retinoid X receptor- α , RXR α)激动剂Ro 40-6055干预分化的3T3-L1白色脂肪细胞,结果发现,RXR α 激活后能降低细胞瘦素mRNA丰度。从临床角度来看,特定营养素的摄入对降低瘦素水平具有潜在意义。

1.2.1.6 SIRT1

有研究表明,SIRT1基因缺陷会加剧高脂饮食(high-fat diet, HFD)诱导的肥胖小鼠的棕色脂肪功能障碍,即加重棕色脂肪白色化^[34]。近些年研究也进一步证实SIRT1基因在机体WAT棕色化中发挥一定作用。Liu Xin等^[35]研究发现,白术提取物处理除对凋亡相关因子重组蛋白(recombinant factor related apoptosis, FAS)表达无影响外,可提高关键产热蛋白UCP1、SIRT1、PGC-1 α 和葡萄糖转运蛋白(glucose transporter4, GLUT4)的表达,降低SREBP-1C蛋白表达;而高剂量活性化合物白术内酯III(1.2 mg/kg m_0)可促进UCP1、SIRT1、PPAR γ 、SREBP-1C和GLUT4的表达,降低FAS蛋白水平,进而调控小鼠WAT棕色化。

1.2.1.7 COX-2

COX是一种负责前列腺素生物合成的限速酶,以两种亚型存在:组成型COX-1和诱导型COX-2^[36]。冷暴露可诱导脂肪组织COX-2/前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)通路,该通路对米色脂肪细胞的形成和WAT棕色化发挥关键作用^[37]。Zhang Xia等^[38]研究发现脂肪细胞哺乳动物雷帕霉素复合物(mammalian target of rapamycin complex, mTORC)1是通过CREB调控转录辅激活因子2(CREB regulated transcription coactivator 2, CRTC2)/COX-2/PG依赖性旁分泌机制来调节米色脂肪的形成,并且脂肪细胞COX-2/PG信号的激活可防止饮食引起的肥胖。Nakano等^[39]发现,与野生型小鼠相比,长期HFD喂养的二酰甘油激酶 ϵ 基因敲除(diglyceride kinase epsilon knockout, DGK ϵ -KO)小鼠中WAT质量显著降低,并且响应葡萄糖激发的血糖谱改善,COX-2表达和米色脂肪细胞簇在DGK ϵ -KO小鼠WAT中被诱导,表明米色脂肪细胞可促进长时间HFD喂养期间的能量消耗。给予塞来昔布(COX-2的选择性抑制剂)可消除DGK ϵ -KO小鼠UCP1米色脂肪细胞的出现。这些发现表明,在长期HFD喂养条件下,DGK ϵ 缺失可以COX-2依赖的方式促进内脏WAT重塑。

1.2.1.8 GLUT-4

GLUT-4是一种转运载体,主要存在于脂肪组织

和肌肉组织中。人体内棕色或米色脂肪的激活会增加基础葡萄糖利用和胰岛素刺激下的全身葡萄糖利用,这表明脂肪组织在葡萄糖调节中具有重要的生理作用。GLUT-4是脂肪组织中主要的胰岛素敏感转运蛋白,在非刺激条件下,它被分隔在细胞内囊泡中,当胰岛素刺激对胰岛素敏感的组织时,GLUT-4被转运到细胞表面以增加葡萄糖摄入。Machado等^[40]研究了经硫代葡萄糖金(aurothioglucose, AuTG)或谷氨酸钠(monosodium glutamate, MSG)治疗的胰岛素抵抗型肥胖小鼠WAT亚细胞膜中的葡萄糖转运蛋白(GLUT1和GLUT4)。结果发现,10 min后,体内胰岛素刺激(0.75 U/kg)使肥胖小鼠WAT基础GLUT-4含量降低40%($P < 0.001$),从而减少了葡萄糖的摄入。奇亚籽能恢复富含蔗糖饮食喂养的大鼠中磷酸化丝氨酸/苏氨酸激酶(phosphorylated Akt, pAKT)的表达模式,并调节GLUT-4水平^[41]。 β -谷维素可通过增加GLUT-4表达来减轻肥胖大鼠骨骼肌中的胰岛素抵抗^[42]。

1.2.2 BAT产热相关活性因子

1.2.2.1 UCP1

BAT是由UCP1介导的代谢产热位点,是肥胖症治疗干预的靶标^[43]。UCP1是一种分子质量为32 kDa的线粒体转运蛋白,在线粒体内膜中发现。UCP1也是一种质子载体,由游离脂肪酸激活,可引导质子穿过线粒体内膜而发生泄漏,使褐色脂肪细胞中的线粒体产热耗能^[44],最终导致能量以热量的形式耗散^[45-46]。

UCP有5大类:UCP1~UCP5。UCP1主要存在于BAT中,UCP2广泛分布于组织器官中(包括BAT和WAT)^[47],UCP3分布在骨骼肌和BAT中,UCP4和UCP5主要分布在中枢神经系统中。在BAT中存在的只有UCP1、UCP2和UCP3。UCP的作用主要是调控线粒体合成ATP与产热,调节细胞呼吸及NAD⁺/NADH比例,抑制活性氧的生成^[48]。一般条件下,UCP1仅在BAT中表达,但是长时间的冷暴露或 β 3-肾上腺素刺激可以激活WAT中米色脂肪细胞的募集,米色脂肪细胞在棕色化过程中表达UCP1以产生热量。张文颖^[49]使用黑枸杞花青素、冷刺激及花青素与冷刺激结合处理C57BL/6小鼠,发现与空白组相比,这些处理均能显著提高小鼠BAT中UCP1的表达水平($P < 0.05$)。熊燕^[50]以丝氨酸/苏氨酸激酶(liver kinase b1, Lkb1)基因敲除小鼠(Ad-Lkb1 KO小鼠)为对象,研究Lkb1基因在棕色脂肪产热和机体能量代谢的作用,发现Lkb1可显著增加小鼠BAT的质量,上调产热基因UCP1在BAT中的表达,其可能的作用机制是特异性敲除脂肪组织Lkb1、诱导CREB调节转录辅激活因子3(CREB regulated transcription coactivator 3, CRTC3)从细胞质易位到细胞核、与CEBP转录因子的蛋白质相互作用和增强CEBP对UCP1的转录调控。Reyad-Ul-Ferdous等^[51]通过计算机模拟研究揭示了甘草酸能通过蛋白质的相互作用降低棕色脂肪细胞ATP产生,同时增加UCP1基因的表达。

1.2.2.2 PRDM16

PRDM16是相对分子质量为 1.4×10^5 的锌指蛋白,其编码的产物是一种特异性转录调控因子^[52],可控制BAT的分化和从WAT到米色脂肪组织的转变^[53-54]。PRDM16具有抑制白色脂肪细胞形成和促进棕色脂肪细胞形成的作用,PRDM16通过增加线粒体生物发生和激活几种转录因子使米色细胞棕色化^[55],PRDM16从棕色脂肪前体中流失会导致棕色脂肪损失^[56]。有学者发现,黑枸杞花青素与冷刺激综合处理可以提高小鼠BAT相关因子PRDM16的表达水平($P < 0.01$)^[57],天然化合物吴茱萸次碱可通过激活AMPK-PRDM16轴促进白色脂肪细胞褐变^[58]。PRDM16可与PPAR γ 和锌指蛋白516(zinc finger protein, ZFP516)形成转录复合物,上调UCP1和其他产热基因的表达^[59,60]。研究表明,PRDM16基因与肥胖密切相关^[61-62],小鼠WAT中PRDM16的表达增加可促进米色脂肪细胞发育并抑制代谢疾病^[63]。

1.2.2.3 PGC-1 α

PGC-1 α 是线粒体生成中最关键的辅助转录因子,通过调节线粒体氧化磷酸化影响骨骼肌和脂肪代谢,还能调控棕色脂肪中许多产热基因的表达^[64],调节脂肪组织中线粒体代谢可能是治疗肥胖的有效辅助手段^[65]。有研究表明,游泳运动能抑制生长后期大鼠肩部棕色脂肪质量的下降,并促进其PGC-1 α 高表达。Kajimura等^[66]研究发现PGC-1 α 可以替代PRDM16/C-端结合蛋白(C-terminal-binding protein, CtBP)复合物中的CtBP-1和CtBP-2激活棕色脂肪基因。

1.2.2.4 C/EBP β

C/EBP β 是腹股沟白色脂肪(inguinal white adipose tissue, iWAT)和附睾白色脂肪(epididymal white adipose tissue, eWAT)中参与脂肪细胞分化和褐变的许多转录因子的主调节因子。C/EBP β 可与PRDM16结合,促进棕色脂肪细胞分化。C/EBP β 与PRDM16共表达诱导成纤维细胞向棕色脂肪细胞分化^[67]。Lee等^[67]发现C/EBP β 敲低几乎完全消除了小泛素修饰特异性蛋白酶2(sentrin-specific protease 2, SENP2)-aKO诱导的棕色脂肪细胞特异性基因表达的增加,包括UCP1、PGC-1 α 和PRDM16。C/EBP β 可以通过调节C/EBP β 的类泛素蛋白修饰分子(small ubiquitin-like modifier, SUMO)化修饰来控制白色和米色或米色样脂肪细胞之间的分化方向,SENP2-C/EBP β -HOXC10轴在介导iWAT棕色化中起关键作用。

1.2.2.5 BMP7

间充质干细胞是白色脂肪细胞和棕色脂肪细胞共同的来源,即间充质干细胞在不同的调节因子作用下,可以向白色脂肪细胞和棕色脂肪细胞分化。BMP7可以促进白色脂肪生成、棕色脂肪细胞分化和产热。BMP7是间充质干细胞向棕色脂肪细胞分化的强有力诱导分子,若BMP7表达增强,则分化为棕色脂肪细胞^[68]。在用重组蛋白或编码BMP7的腺病毒载体治疗小鼠的短期研究中,

BMP7已被证明可通过诱导非颤抖产热来提高能量消耗。Casana等^[69]用肝导向腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)-BMP7载体治疗高脂肪饮食喂养的小鼠和ob/ob小鼠,发现BMP7浓度的升高导致WAT棕色化和BAT的激活,增加能量消耗,并逆转WAT肥大、肝脏脂肪变性、WAT和肝脏炎症,最终导致体质量和胰岛素抵抗的正常化。

1.2.2.6 miRNAs

miRNAs是长18~25 nt的非编码RNA,某些miRNAs在棕色脂肪细胞分化中起重要作用。miRNAs是通过转录后方式调节基因表达的关键组成部分。miRNAs可以控制脂肪生成中的关键代谢过程如脂肪细胞脂肪沉积,分化和棕色脂肪形成^[70]。高度保守的RNaseIII核糖核酸内切酶和DiGeorge综合征危险区基因8(DiGeorge syndrome critical region gene 8, dgc8)是miRNAs生物合成的关键调节因子,分别是形成WAT和BAT的必要物质^[71-72]。Walden等^[73]研究表明,miR-455表达上调有利于棕色脂肪细胞分化^[74]。miR-133已被证明可通过靶标PRDM16在棕色脂肪分化中起关键作用^[75]。有研究揭示了miR-155可以通过靶向C/EBP β 促进棕色和米色脂肪细胞形成^[76]。Gong Tao等^[77]在初步培养的新生幼犬棕色脂肪细胞中进一步研究了miR-144-3p和miR-146a-5p在BAT分化中的作用,测定了miR-144-3p和miR-146a-5p在BAT分化过程中的表达水平。结果表明,随着PPAR γ 、C/EBP α 等成脂标志物的表达,miR-146a-5p在成脂过程中表达显著上调,而在BAT分化过程中呈下调趋势。

1.2.2.7 SREBP-1c

SREBP-1c主要是通过激活PPAR γ 来间接促进BAT产热。SREBP-1c在成纤维细胞、脂肪细胞、肝细胞和转基因小鼠肝脏中,不仅调节葡萄糖、脂肪酸和三酰甘油代谢关键基因的表达,在肝细胞中也能替代胰岛素以诱导胰岛素靶基因如葡萄糖激酶基因和脂肪酸合酶基因的转录。李娅雯等^[78]在HFD小鼠模型中发现,SREBP-1c能通过激活PPAR γ 降低游离脂肪酸的氧化速率,提高FAS活性,姜酚可通过下调转录因子SREBP-1c使得PPAR γ 、FAS表达量降低,抑制脂肪酸的合成。

2 调控机体WAT和BAT的活性成分食物来源

目前已经发现或合成了许多棕色和米色脂肪细胞的激活剂,如药理激活剂米拉贝隆^[79]、西布曲明、氟西汀和罗格列酮^[80],以及营养激活剂绿原酸^[81]、辣椒素^[82]、白藜芦醇^[83]、姜黄素^[84]、类胡萝卜素^[85]和花青素^[49]。然而,一些药理学激活剂对人体有不良的副作用(如米拉贝隆可以提高心率和血压),因此对新型营养激活剂的研究显得尤为重要^[86-87]。

2.1 谷物类

谷物是满足人类日常营养需求的主食,其功能性成分

如膳食纤维、多酚和维生素等能够有效参与机体能量代谢,全谷物中活性成分如酚酸、氰基-3-葡萄糖苷、膳食纤维、玉米黄质、叶黄素、植酸、芦丁和二十八烷醇,对棕色脂肪细胞的活性和白色脂肪细胞棕色化都有积极的影响,这些作用主要体现在棕色和白色脂肪细胞的发育、分化和产热过程中^[47]。

Aiassa等^[41]评估富含 α -亚麻酸的奇异籽给药对富含蔗糖饮食(sucrose-rich diet, SRD)喂养大鼠附睾、腹膜脂肪组织中有关WAT重塑、脂肪分解的影响。结果表明,奇异籽能减小SRD饮食喂养大鼠的脂肪细胞体积,增加脂质含量和附睾、腹膜WAT中胶原蛋白的沉积。

绿原酸(5-O-咖啡酰基奎宁酸)是羟基肉桂酸的衍生物,在小麦、玉米和大蒜中被发现^[89-90]。据报道,用绿原酸(10、30 $\mu\text{mol/L}$ 和50 $\mu\text{mol/L}$)处理成熟的棕色脂肪细胞,发现其可通过上调产热相关基因的表达、增加线粒体的质子泄漏、减少ATP的产生、刺激线粒体的合成,增强棕色脂肪细胞的UCP1依赖性产热作用^[91]。

亚油酸(linoleic acid, LA)具有降血脂、促进细胞生长、减肥、调节免疫等生物活性^[92]。Brodie等^[93]研究报道,共轭亚油酸(conjugated linoleic acid, CLA)可抑制细胞增殖,在细胞分化诱导期不影响细胞数目但抑制细胞分化,其作用与CLA剂量有关。马宏峰^[94]研究发现,LA能抑制HFD小鼠体质量增加,降低血清中总胆固醇、甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇水平,提高高脂小鼠血清脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)、肝脂酶和总脂酶活性,从而影响脂质代谢。

2.2 药食同源的食材

目前研究发现,有药食同源价值的食材具有改善高血糖以及高血脂的作用,在抵抗肥胖和糖尿病等代谢性疾病中显现出重要作用,但其对BAT的调控机制鲜有系统的报道。

黑枸杞花青素可以诱导小鼠WAT棕色化,降低小鼠体质量,改善小鼠血脂水平及调节脂代谢^[7]。张文颖^[49]研究发现黑枸杞花青素可激活AMPK/乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase 1, ACC1)信号通路,抑制ACC1的表达,抑制FA的合成和氧化,减少脂质沉积,促进WAT棕色化,可对肥胖的治疗发挥作用。研究发现,花青素可能对高海拔环境下抑制由HFD诱导的肥胖和促进动物WAT棕色化起协同作用,进一步通过小鼠实验发现花青素是通过抑制解整合素金属蛋白酶17(A disintegrin and metalloprotease 17, ADAM17)激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路,从而促进WAT棕色化、抑制脂质沉积^[95]。黄芪具有抗肿瘤^[96]、抗氧化并能清除自由基^[97]、抗动脉粥样硬化等作用^[98]。刺芒柄花素是黄芪促进产热的关键组分,也是黄芪的增效组分, Nie Tao等^[99]

研究发现,刺芒柄花素通过激活PPAR γ , PPAR γ 和RXR α 形成异质二聚体,异质二聚体与UCP1的启动子区域结合后共激活UCP1转录,促进脂肪细胞产热。有学者通过探究刺芒柄花素对UCP1基因敲除细胞或小鼠的干预作用,证明了刺芒柄花素是通过UCP1依赖的方式促进棕色脂肪细胞产热及细胞呼吸^[100]。沙棘果油提取物可以控制黄金叙利亚仓鼠体质量和脂肪组织质量,缓解脂肪堆积,可影响AMPK和Akt通路中关键基因的表达,促进AMPK和Akt蛋白的磷酸化^[101]。Akt最重要的生理功能之一是刺激葡萄糖摄取以响应胰岛素^[102], AMPK可以激活PI3K/Akt信号通路,导致糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)的特定亚型失活,从而增强谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GS)的表达并调节葡萄糖转运活性^[103]。乌梅丸主要由药食同源材料乌梅肉组成,乌梅丸通过抑制Toll样受体3(Toll-like receptor 3, TLR3)/白细胞介素6(interleukin, IL-6)/Janus激酶1(Janus kinase 1, JAK1)/信号传导及转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)途径抑制白色脂肪细胞的肥大和增生,通过激活BMP7/Smad1/5/9通路促进BAT产热^[104]。桦树茸作为中药中的一种药食同源的真菌,提取物能明显激活小鼠棕色脂肪,使脂肪细胞变少数目增多,WAT出现棕色化,UCP1及产热相关蛋白表达上调^[105]。

2.3 果蔬

柠檬烯主要存在于柑、甜橙、柠檬、橘、葡萄柚等水果中, Lone等^[106]发现柠檬烯通过激活 β 3-AR和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路促进UCP1表达,使3T3-L1细胞棕色化。经辣椒素活化后的瞬时受体电位香草醛亚家族1(transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, TRPV1)受体可通过调节PPAR γ 和SREBP-1的表达抑制脂肪细胞的分化,这一过程可能与TRPV1对细胞内Ca²⁺浓度的调控有关^[82]。从芒果中提取的芒果苷(mangiferin, MF)可以改善肥胖,常并被用作抗氧化剂、抗炎剂、抗菌剂和抗癌药物。MF能增加棕色脂肪细胞分化过程中的耗氧量,增加线粒体DNA量,改善线粒体呼吸功能^[107]。Rahman等^[108]发现MF可通过抑制PTEN诱导假定激酶1-泛素蛋白连接酶(PTEN induced putative kinase 1-parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase, PINK1-PRKN)介导人微管相关蛋白轻链3B依赖性的线粒体自噬,在C3H10T1/2间充质干细胞中诱导形成棕色或米色脂肪,进一步研究发现MF通过激活C3H10T1/2间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)中的 β 3-AR依赖性蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)-p38 MAPK信号诱导褐变。芦丁是一种从芸香叶、西红柿和荞麦等植物中提取的黄酮醇糖苷,具有广泛的

药理活性,包括抗氧化、抗炎和抗糖尿病作用^[109-110]。芦丁能够诱导WAT棕色化、促进BAT活化,这与AMPK通路密切相关^[111]。反式白藜芦醇是一种存在于红葡萄皮、蓝莓、覆盆子、桑葚和花生中的天然多酚化合物,其被靶向的纳米颗粒包被递送后能选择性地与脂肪干细胞上的糖化位点缺陷的聚糖受体结合,促进脂肪干细胞棕色化^[112]。

3 利用白色和棕色脂肪组织对机体疾病的调控

肥胖、脂肪肝、2型糖尿病和非酒精性脂肪肝都是由过量食用引起的代谢性疾病。现有的药物分子有副作用,并导致其他疾病的发展(奥利司他引起血管性水肿和月经紊乱,醋酸甲地孕酮引起高血压和失眠)。通过增强脂质消耗和增加非颤抖产热可能是针对肥胖或与肥胖相关的代谢紊乱的有利治疗策略。棕色脂肪既能促进能量消耗,改善机体代谢,又可以调节内分泌,现已成为治疗代谢疾病的新靶点。

3.1 预防和治疗肥胖

肥胖困扰着超过40%的美国成年人,它与包括2型糖尿病、心血管疾病,甚至一些癌症在内的多种疾病相关^[113-114]。虽然体育锻炼能够增加一定的能量消耗,但并不足以引起体质量下降。棕色和米色脂肪细胞的激活可使耗能增加、体质量减轻以及胰岛素敏感性增加^[115]。AMPK是治疗糖尿病和肥胖的分子靶点^[116],一些天然产物,如虫草素和白藜芦醇,可通过激活AMPK途径诱导WAT棕色化并改善肥胖^[117-118]。有研究发现花青素可以通过增加人体脂肪细胞中脂肪素表达和胰岛素敏感性来控制肥胖^[119]。紫玉米花青素给药(400 mg/kg m_b)可显著降低HFD小鼠的体质量、附睾脂肪量、总胆固醇和总甘油三酯水平,下调PPAR γ 、C/EBP α 和SREBP-1c的表达,同时上调PPAR α 、PGC-1 α 、PRDM16和FGF21的表达,诱导肝脏AMPK活化从而导致脂肪酸合酶的减少和脂肪酸氧化的增加^[120]。富含阿魏酸和花青素的玉米可通过调节TLR和AMPK信号通路来预防肥胖,减少脂肪生成和脂肪炎症,促进能量消耗^[121]。花青素-3-葡萄糖苷(cyanidin-3-O-glucoside chloride, C3G)是一种广泛分布于人类饮食中的花青素化合物,可通过增加线粒体生物发生和功能来促进BAT和iWAT的产热和能量消耗,保护小鼠免受HFD导致的肥胖^[122]。葡萄籽粉(grape seeds powder, GSF)能降低肥胖小鼠的体质量增加、肝脂水平和部分血清生化水平,增加肥胖小鼠BAT的能量消耗和产热,影响UCP1和WAT中的其他代谢相关基因的表达,可预防C57BL/6J小鼠饮食诱导的肥胖^[123]。富含多酚的无花果果皮和种子粉末可防止HFD消耗引起的体质量增加和肥胖,降低血浆瘦素浓度,激活BAT,增加

UCP1、PPAR γ 和PGC-1 α 基因表达水平^[124]。猕猴桃种子油(kiwi seed oil, KSO)作为猕猴桃加工的副产品,富含不饱和脂肪酸,Qu Linlin等^[125]研究发现连续补充12周KSO可显著降低肥胖C57BL/6小鼠体质量、腹股沟脂肪组织质量,增加产热相关基因(PPAR γ 、UCP1、PGC-1 α 和PRDM16)表达,显著降低厚壁菌与拟杆菌属比例,有助于改善肥胖。因此,诱导WAT向BAT转化和激活BAT已成为治疗肥胖症等代谢疾病的新策略。

3.2 糖尿病

2型糖尿病是由于胰岛素抵抗导致持续的高血糖、影响胰岛素的分泌而引起的^[126],可引发一系列并发症如慢性肝病^[127]。近年许多研究表明,生物活性因子能通过调节BAT来实现降血糖的作用,为此深入探讨BAT和糖尿病的调节机制有助于新型糖尿病食疗因子的发掘,进而控制糖尿病的发病率。有研究发现BAT移植可改善小鼠的葡萄糖耐量及胰岛素抵抗,对糖尿病的预防和治疗有一定的积极作用^[128]。桦树茸提取物对于HFD联合链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的2型糖尿病小鼠血糖和血脂具有一定的改善作用^[108]。糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最严重的并发症之一。蔡迎迎^[129]使用HFD联合STZ诱导2型糖尿病小鼠后,采用BAT移植或者给予 β 3-AR激动剂激活了内源性BAT,释放的脂肪因子激活了下游AMPK-SIRT1-PGC1 α 信号通路,从而改善了糖尿病引发的肾炎等肾脏疾病。Xu Ruodan等^[130]构建了一个以肽为基础的高密度脂蛋白(peptide-based high-density lipoprotein, pHDL)微流体,在T2DM实验模型中,pHDL可以激活BAT,有助于对血脂异常和高血糖的治疗。葛根芩连汤通过激活PPAR α /RXR α 和SIRT1信号通路促进由高脂喂养加小剂量STZ诱导的糖尿病大鼠肩胛BAT分化成熟,增加能量消耗,有助于减轻机体糖脂代谢紊乱、改善糖尿病症状^[131]。

4 结语

目前功能活性因子通过UCP1依赖和非依赖2种途径调控脂肪组织产热,涉及到的产热基因调控机理主要是功能因子干预后通过直接或间接作用调控WAT棕色化基因 β 3-AR、PGC-1 α 、PPAR γ 、MicroRNA-196a、RXR α 、SIRT1、COX-2、GLUT-4和BAT产热基因UCP1、PRDM16、PGC-1 α 、C/EBP、BMP7、miRNAs、PPAR γ 在机体脂肪代谢和能量代谢中的表达,使机体脂肪组织以热量的形式消耗,表现出代谢平衡的状态。

生物体若长期处于一种能量代谢失衡的状态,就会引发肥胖、内分泌紊乱等症状,通过药物或外界刺激激活BAT组织,增强BAT的活性,能为能量失衡引发的代谢性疾病提供潜在的治疗方法。近年来对BAT的多数研究

主要集中在如何将WAT转化为BAT、如何激活BAT或者增强其活性,但对BAT新型营养激活剂的研发还有待深入研究^[132]。进一步挖掘促进WAT棕色化、激活BAT和米色脂肪的生物活性因子也将成为开发预防和治疗代谢性疾病食疗因子的新途径。

目前,关于食品中生物活性因子对WAT棕色化和BAT的激活研究处于探索阶段。现有研究表明,影响BAT功能的因素较为复杂,探究新型食疗因子激活剂作为BAT的激活靶点进行靶向识别有一定的难度,故而开发食品中功能活性成分作为治疗能量代谢方面疾病的新型营养激活剂,仍有较大难度,但以BAT为靶向治疗代谢紊乱征对肥胖、糖尿病等代谢性疾病的临床研究具有重要的意义,有待深入探索WAT棕色化或BAT激活通路中关键产热标志性分子蛋白及基因水平的表达,进一步验证并明确食品中功能活性因子对机体BAT功能的影响及具体作用机制,能为肥胖及其相关代谢性疾病的防治提供新的科学依据。

参考文献:

- [1] BRAUER S. Overweight and obesity[J]. *Journal of Physiotherapy*, 2014, 60(2): 114. DOI:10.1016/j.jphys.2014.01.004.
- [2] 翟百强. 棕色脂肪不同激活方式对小鼠能量代谢的影响[D]. 北京: 中国农业大学, 2018: 10-13. DOI:10.27628/d.cnki.gzndu.2018.000103.
- [3] WANG W, SEALE P. Control of brown and beige fat development[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2016, 17(11): 691-702. DOI:10.1038/nrm.2016.96.
- [4] 宋懿朋, 李宁, 薛海斯, 等. 棕色脂肪组织和白色脂肪组织的代谢组学研究[J]. *波谱学杂志*, 2016, 33(2): 208-223. DOI:10.11938/cjmr20160204.
- [5] CHEN Y, PAN R, PFEIFER A. Regulation of brown and beige fat by microRNAs[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 170: 1-7. DOI:10.1016/j.pharmthera.2016.10.004.
- [6] BARTELT A, HEEREN J. Adipose tissue browning and metabolic health[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2014, 10: 24-36. DOI:10.1038/nrendo.2013.204.
- [7] MANN A, THOMPSON A, ROBBINS N, et al. Localization, identification, and excision of murine adipose depots[J]. *Journal of Visualized Experiments*, 2014, 4(94): e52174. DOI:10.3791/52174.
- [8] HELGA S, EMOKE B, LAURA R, et al. The adipose tissue in farm animals: a proteomic approach[J]. *Current Protein & Peptide Science*, 2014, 15(2): 146-155. DOI:10.2174/1389203715666140221123105.
- [9] 陈兴月. 山羊白色和棕色脂肪组织代谢组学差异分析[D]. 四川: 四川农业大学, 2020: 12-19. DOI:10.27345/d.cnki.gsnyu.2020.000733.
- [10] SYMONDS M E, POPE M, BUDGE H. The Ontogeny of brown adipose tissue[J]. *Annual Review of Nutrition*, 2015, 35: 295-320. DOI:10.1146/annurev-nutr-071813-105330.
- [11] LEE Y H, MOTTILLO E P, GRANNEMAN J G. Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2014, 1842(3): 358-369. DOI:10.1016/j.bbadis.2013.05.011.
- [12] BERGAN-ROLLER H E, SHERIDAN M A. The growth hormone signaling system: insights into coordinating the anabolic and catabolic actions of growth hormone[J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2018, 258: 119-133. DOI:10.1016/j.ygcen.2017.07.028.
- [13] 申娜娜. 京尼平促进棕色脂肪活化与白色脂肪棕化的作用研究[D]. 辽宁: 大连医科大学, 2018: 68.
- [14] KAHN C R, WANG G, LEE K Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2019, 129(10): 3990-4000. DOI:10.1172/JCI129187.
- [15] IKEDA K, KANG Q, YONESHIO T, et al. UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis[J]. *Nature Medicine*, 2017, 23(12): 1454-1465. DOI:10.1038/nm.4429.
- [16] KAZAK L, CHOUGHANI E T, JEDRYCHOWSKI M P, et al. A creatine-driven substrate cycle enhances energy expenditure and thermogenesis in beige fat[J]. *Cell*, 2015, 163(3): 643-655. DOI:10.1016/j.cell.2015.09.035.
- [17] LONG J Z, SVENSSON K J, BATEMAN L A, et al. The secreted enzyme PM20D1 regulates lipidated amino acid uncouplers of mitochondria[J]. *Cell*, 2016, 166(2): 424-435. DOI:10.1016/j.cell.2016.05.071.
- [18] 刘昭前, 孙红, 刘亚利, 等. 特异性 β_3 肾上腺素能受体激动剂研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2005(10): 10-14.
- [19] BLONDIN D P, NIELSEN S, KUIPERS E N, et al. Human brown adipocyte thermogenesis is driven by β_2 -AR stimulation[J]. *Cell Metabolism*, 2020, 32(2): 287-300.e7. DOI:10.1016/j.cmet.2020.07.005.
- [20] 苗莹莹, 鲁明, 赵俊强. 促红细胞生成素导致肥胖小鼠棕色脂肪 PPAR γ 、UCP1和 β_3 -AR的表达变化[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2017, 35(6): 645-649. DOI:10.13418/j.issn.1001-165x.2017.06.011.
- [21] MUKHERJEE S, YUN J. β -Carotene stimulates browning of 3T3-L1 white adipocytes by enhancing thermogenesis via the β_3 -AR/p38 MAPK/SIRT signaling pathway[J]. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2021, 96: 153857. DOI:10.1016/j.phymed.2021.153857.
- [22] CCCAB C, CHK A, YLLA D, et al. Corylin reduces obesity and insulin resistance and promotes adipose tissue browning through SIRT-1 and β_3 -AR activation[J]. *Pharmacological Research*, 2020, 164: 105291. DOI:10.1016/j.phrs.2020.105291.
- [23] LIANG H, WARD W F. PGC-1 α : a key regulator of energy metabolism[J]. *Advances in Physiology Education*, 2006, 30(4): 145-151. DOI:10.1152/advan.00052.2006.
- [24] KARAMANLIDIS G, KARAMITRI A, DOCHERTY K, et al. C/EBP β reprograms white 3T3-L1 preadipocytes to a brown adipocyte pattern of gene expression[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(34): 24660-24669. DOI:10.1074/jbc.M703101200.
- [25] FERRE P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity[J]. *Diabetes*, 2004, 53(Suppl 1): 43-50. DOI:10.2337/diabetes.53.2007.S43.
- [26] WILSON-FRITCH L, BURKART A, BELL G, et al. Mitochondrial biogenesis and remodeling during adipogenesis and in response to the insulin sensitizer rosiglitazone[J]. *Molecular & Cellular Biology*, 2003, 23(3): 1085-1094. DOI:10.1128/MCB.23.3.1085-1094.2003.
- [27] 徐樱溪. 小檗碱激活AMPK/SIRT1通路去乙酰化调控PPAR γ 促进脂肪组织棕色化及产热机制研究[D]. 辽宁: 中国医科大学, 2021: 21-58. DOI:10.27652/d.cnki.gzyku.2021.000426.
- [28] MORI M, NAKAGAMI H, RODRIGUEZ-ARAUJO G, et al. Essential role for miR-196a in brown adipogenesis of white fat progenitor cells[J]. *PLoS Biology*, 2012, 10(4): e1001314. DOI:10.1371/journal.pbio.1001314.
- [29] SAFONOVA I, DARIMONTA C, ARM E Z, et al. Retinoids are positive effectors of adipose cell differentiation[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 1994, 104: 201-211. DOI:10.1016/0303-7207(94)90123-6.
- [30] KURI-HARUCH W. Differentiation of 3T3-F442A cells into adipocytes is inhibited by retinoic acid[J]. *Differentiation*, 1982, 23(1/2/3): 164-169. DOI:10.1111/j.1432-0436.1982.tb01279.x.

- [31] ALVAREZ R, DE ANDRÉS J, YUBERO P, et al. A novel regulatory pathway of brown fat thermogenesis. retinoic acid is a transcriptional activator of the mitochondrial uncoupling protein gene[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270(10): 5666-5673. DOI:10.1074/jbc.270.10.5666.
- [32] NAGASE I, YOSHIDA S, CANAS X, et al. Up-regulation of uncoupling protein 3 by thyroid hormone, peroxisome proliferator-activated receptor ligands and 9-*cis* retinoic acid in L6 myotubes[J]. *FEBS Letters*, 1999, 461(3): 319. DOI:10.1016/S0014-5793(99)01477-5.
- [33] FELIPE F, MERCADER J, RIBOT J, et al. Effects of retinoic acid administration and dietary vitamin A supplementation on leptin expression in mice: lack of correlation with changes of adipose tissue mass and food intake[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2005, 1740(2): 258-265. DOI:10.1016/j.bbadis.2004.11.014.
- [34] 郑晓彬, 艾鹤英, 袁淑华, 等. *SIRT1* 基因缺陷对肥胖小鼠棕色脂肪功能的影响[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(23): 1859-1862. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.23.017.
- [35] LIU Xin, HUANG Yuan, LIANG Xu, et al. Atractylenolide III from *Atractylodes macrocephala* Koidz promotes the activation of brown and white adipose tissue through SIRT1/PGC-1 α signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154289. DOI:10.1016/j.phymed.2022.154289.
- [36] MARNETT L J, ROWLINSON S W, GOODWIN D C, et al. Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2 mechanisms of catalysis and inhibition[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(33): 22903-22906. DOI:10.1074/jbc.274.33.22903.
- [37] IREM B, ROHOLLAH B, SILVIA K, et al. Transcriptional pathways in cPGI2-induced adipocyte progenitor activation for browning[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2015, 6: 129. DOI:10.3389/fendo.2015.00129.
- [38] ZHANG Xia, LUO Yan, WANG Chunqing, et al. Adipose mTORC1 suppresses prostaglandin signaling and beige adipogenesis via the CRTC2-COX-2 pathway[J]. *Cell Reports*, 2021, 34(9): 3180-3193. DOI:10.1016/j.celrep.2018.08.055.
- [39] NAKANO T, TOPHAM M. Mice lacking DGK ϵ show increased beige adipogenesis in visceral white adipose tissue after long-term high fat diet in a COX-2- dependent manner[J]. *Advances in Biological Regulation*, 2020, 75: 100659. DOI:10.1016/j.jbior.2019.100659.
- [40] MACHADO U F, SHIMIZU I, SAITO M. Reduced content and preserved translocation of glucose transporter (GLUT 4) in white adipose tissue of obese mice[J]. *Physiology & Behavior*, 1994, 55(4): 621-625. DOI:10.1016/0031-9384(94)90035-3.
- [41] AIASSA V, FERREIRA M, VILLAFANE N, et al. α -Linolenic acid rich-chia seed modulates visceral adipose tissue collagen deposition, lipolytic enzymes expression, insulin signaling and GLUT-4 levels in a diet-induced adiposity rodent model[J]. *Food Research International*, 2022, 156: 111164. DOI:10.1016/j.foodres.2022.111164.
- [42] MATTEI L, FRANCISQUETI-FERRON F V, GARCIA J L, et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of gamma-oryzanol attenuates insulin resistance by increasing GLUT-4 expression in skeletal muscle of obese animals[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2021, 537: 111423. DOI:10.1016/j.mce.2021.111423.
- [43] OKAMATSU-OGURA Y, KURODA M, TSUTSUMI R, et al. UCPI-dependent and UCPI-independent metabolic changes induced by acute cold exposure in brown adipose tissue of mice[J]. *Metabolism*, 2020, 113: 154396. DOI:10.1016/j.metabol.2020.154396.
- [44] JONES S A, GOGOI P, RUPRECHT J J, et al. Structural basis of purine nucleotide inhibition of human uncoupling protein 1[J]. *Science Advances*, 2023, 9(22): 4251. DOI:10.1126/sciadv.adh4251.
- [45] PORTER C. Quantification of UCPI function in human brown adipose tissue[J]. *Adipocyte*, 2017(6): 167-174. DOI:10.1080/21623945.2017.1319535.
- [46] ROUSSET S, ALVES-GUERRA M C, MOZO J, et al. The biology of mitochondrial uncoupling proteins[J]. *Diabetes*, 2004, 53(Suppl 1): S130-S135. DOI:10.2337/diabetes.53.2007.s130.
- [47] 王凤杰. 黄芪多糖对实验性2型糖尿病大鼠脂肪组织UCP2表达的影响[C]//湖北省微循环学会会员代表大会暨学术年会. 武汉: 湖北省科学技术协会, 2008: 257-258.
- [48] 夏琛. 嘌呤核苷酸对模拟高原缺氧大鼠脑线粒体UCPs活性和表达的影响及其在呼吸氧耗与能量合成中的作用[D]. 重庆: 第三军医大学, 2007: 57. DOI:10.7666/d.y1179387.
- [49] 张文颖. 黑枸杞花青素通过AMPK/ACC1通路促进C57BL/6小鼠白色脂肪棕色化引起的自适应产热[D]. 青海: 青海大学, 2020: 12-37. DOI:10.27740/d.cnki.gqhd.2020.000342.
- [50] 熊燕. Lkb1调控棕色脂肪组织的功能及机制研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2017: 27-43.
- [51] REYAD-UL-FERDOUS M, ABDALLA M, SONG Y. Glycyrrhizin (glycyrrhizic acid) HMGB1 (high mobility group box 1) inhibitor upregulate mitochondrial function in adipocyte, cell viability and in-silico study[J]. *Journal of Saudi Chemical Society*, 2022, 26(3): 101454. DOI:10.1016/j.jscs.2022.101454.
- [52] ROCKSTROH D, LANDGRAF K, WAGNER I V, et al. Direct evidence of brown adipocytes in different fat depots in children[J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(2): e0117841. DOI:10.1371/journal.pone.0117841.
- [53] KAJIMURA S, SEALE P, KUBOTA K, et al. Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP-beta transcriptional complex[J]. *Nature*, 2009, 460: 1154-1158. DOI:10.1038/nature08262.
- [54] KAJIMURA S, SEALE P, SPIEGELMAN B M. Transcriptional control of brown fat development[J]. *Cell Metabolism*, 2010, 11(4): 257-262. DOI:10.1016/j.cmet.2010.03.005.
- [55] HARMS M J, ISHIBASHI J, WANG W S, et al. Prdm16 is required for the maintenance of brown adipocyte identity and function in adult mice[J]. *Cell Metabolism*, 2014, 19(4): 593-604. DOI:10.1016/j.cmet.2014.03.007.
- [56] COHEN P, LEVY J D, ZHANG Y, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch[J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 304-316. DOI:10.1016/j.cell.2013.12.021.
- [57] 王爱超. 黑枸杞花青素对C57BL/6小鼠不同部位白色脂肪组织棕色化的干预作用研究[D]. 青海: 青海大学, 2020: 33-54. DOI:10.27740/d.cnki.gqhd.2020.000242.
- [58] LIU X, ZHANG Y, CHU Y, et al. The natural compound rutaecarpine promotes white adipocyte browning through activation of the AMPK-PRDM16 axis[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2021, 545: 189-194. DOI:10.1016/j.bbrc.2021.01.080.
- [59] CHI J, COHEN P. The multifaceted roles of PRDM16: adipose biology and beyond[J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2016, 27(1): 11-23. DOI:10.1016/j.tem.2015.11.005.
- [60] DEMPERSMIER J, SAMBEAT A, GULYAEVA O, et al. Cold-inducible Zfp516 activates UCPI transcription to promote browning of white fat and development of brown fat[J]. *Molecular Cell*, 2015, 57(2): 235-246. DOI:10.1016/j.molcel.2014.12.005.
- [61] OHNO H, SHINODA K, OHYAMA K, et al. EHMT1 controls brown adipose cell fate and thermogenesis through the PRDM16 complex[J]. *Nature*, 2013, 504: 163-167. DOI:10.1038/nature12652.
- [62] COHEN P, LEVY J D, ZHANG Y, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch[J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 304-316. DOI:10.1016/j.cell.2013.12.021.
- [63] SEALE P, CONROE H M, ESTALL J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(1): 96. DOI:10.1172/JCI44271.

- [64] PUIGSERVER P, WU Z, PARK C W, et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis[J]. *Cell*, 1998, 92(6): 829-839. DOI:10.1016/s0092-8674(00)81410-5.
- [65] KONG S, CAI B, NIE Q. PGC-1 α affects skeletal muscle and adipose tissue development by regulating mitochondrial biogenesis[J]. *Molecular Genetics and Genomics*, 2022, 297(3): 621-633. DOI:10.1007/s00438-022-01878-2.
- [66] KAJIMURA S, SEALE P, KUBOTA K, et al. Regulation of the brown and white fat gene programs through a PRDM16/CtBP transcriptional complex[J]. *Nature*, 2009, 460: 1154-1158. DOI:10.1101/gad.1666108.
- [67] LEE J S, CHAE S, NAN J, et al. SENP2 suppresses browning of white adipose tissues by de-conjugating SUMO from C/EBP β [J]. *Cell Reports*, 2022, 38(8): 110408. DOI:10.1016/j.celrep.2022.110408.
- [68] TSENG Y H, CYPESS A M, KAHN C R. Cellular bioenergetics as a target for obesity therapy[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2010, 9(6): 465-482. DOI:10.1038/nrd3138.
- [69] CASANA E, JIMENEZ V, JAMBRINA C, et al. AAV-mediated BMP7 gene therapy counteracts insulin resistance and obesity[J]. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*, 2022, 25: 190-204. DOI:10.1016/j.omtm.2022.03.007.
- [70] TRAJKOVSKI M, LODISH H. MicroRNA networks regulate development of brown adipocytes[J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2013, 24(9): 442-450. DOI:10.1016/j.tem.2013.05.002.
- [71] MUDHASANI R R, PURI V, HOOVER K, et al. Dicer is required for the formation of white but not brown adipose tissue[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2011, 226(5): 1399-1406. DOI:10.1002/jcp.22475.
- [72] KIM H J, CHO H, ALEXANDER R, et al. MicroRNAs are required for the feature maintenance and differentiation of brown adipocytes[J]. *Diabetes*, 2014, 63(12): 4045-4056. DOI:10.2337/db14-0466.
- [73] WALDEN T B, TIMMONS J A, KELLER P, et al. Distinct expression of muscle-specific microRNAs (myomirs) in brown adipocytes[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2010, 218(2): 444-449. DOI:10.1002/jcp.21621.
- [74] EISENBERG I, ERAN A, NISHINO I, et al. Distinctive patterns of microRNA expression in primary muscular disorders[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, 104(43): 17016-17021. DOI:10.1073/pnas.0708115104.
- [75] TRAJKOVSKI M, AHMED K, ESAU C C, et al. MyomiR-133 regulates brown fat differentiation through Prdm16[J]. *Nature Cell Biology*, 2012, 14(12): 1330-1335. DOI:10.1038/ncb2612.
- [76] CHEN Y, SIEGEL F, KIPSCHULL S, et al. miR-155 regulates differentiation of brown and beige adipocytes via a bistable circuit[J]. *Nature Publishing Group*, 2013, 4(4): 1769. DOI:10.1038/ncomms2742.
- [77] CONG Tao, HUANG Shujuan, WANG Yajun, et al. Changes in white and brown adipose tissue microRNA expression in cold-induced mice[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 463(3): 193-199. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.05.014.
- [78] 李娅雯, 李旭升, 袁洋冰, 等. 姜酚减肥降脂机制研究进展[J]. *食品科学*, 2022, 43(5): 356-362. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20201120-215.
- [79] YING Z, EENIGE R V, JANSSEN L, et al. Brown adipose tissue activation with mirabegron enhances fat oxidation in APOE*3-leiden.CETP mice and humans[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 315: e99. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.304.
- [80] 郑龙, 刘健敏, 王俊霞, 等. BMP7和罗格列酮诱导脂肪干细胞分化为棕色脂肪细胞的比较研究[C]//中国北方第十三届实验动物科技年会. 辽宁, 2015: 249-250.
- [81] HAN X, ZHANG Y, GUO J, et al. Chlorogenic acid stimulates the thermogenesis of brown adipocytes by promoting the uptake of glucose and the function of mitochondria[J]. *Journal of Food Science*, 2019, 84(12): 3815-3824. DOI:10.1111/1750-3841.14838.
- [82] 张莉莉. 辣椒素及其受体TRPV1预防肥胖的机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2006: 121.
- [83] 于鹏. 白藜芦醇与运动干预对小鼠白色脂肪棕色化的影响及机制分析[D]. 河南: 河南大学, 2016: 121.
- [84] 朱晓蕾, 杜苏苏, 严琴慧, 等. 姜黄素诱导小鼠皮下前脂肪细胞棕色化的作用及机制[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(6): 796-802.
- [85] 高润草. 类胡萝卜素对小鼠前脂肪细胞3T3-L1增殖和分化的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2016: 58.
- [86] MONTANARI T, POŠČIĆ N, COLITTI M. Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review[J]. *Obesity Reviews*, 2017, 18(5): 495-513. DOI:10.1111/obr.12520.
- [87] ZOU Tiande, WANG Bo, LI Shuo, et al. Dietary apple polyphenols promote fat browning in high-fat diet-induced obese mice through activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase α [J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2020, 100(6): 2389-2398. DOI:10.1002/jsfa.10248.
- [88] ZHANG Kuiliang, SUN Juan, FAN Mingcong, et al. Functional ingredients present in whole-grain foods as therapeutic tools to counteract obesity: effects on brown and white adipose tissues[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2021, 109(1): 14.
- [89] LIMWACHIRANON J, HUANG H, LI L, et al. Enhancing stability and bioaccessibility of chlorogenic acid using complexation with amylopectin: a comprehensive evaluation of complex formation, properties, and characteristics[J]. *Food Chemistry*, 2019, 311: 125879. DOI:10.1016/j.foodchem.2019.125879.
- [90] NIKOLIĆ N, MITROVIĆ J, KARABEGOVIĆ I, et al. A comparison between wheat and different kinds of corn flour based on minerals, free phenolic acid composition and antioxidant activity[J]. *Quality Assurance and Safety of Crops & Foods*, 2019, 11(4): 341-349. DOI:10.3920/QAS2018.1411.
- [91] HAN X, ZHANG Y, GUO J, et al. Chlorogenic acid stimulates the thermogenesis of brown adipocytes by promoting the uptake of glucose and the function of mitochondria[J]. *Journal of Food Quality*, 2016, 84(12): 3815-3824. DOI:10.1111/1750-3841.14838.
- [92] 鲍建民. 多不饱和脂肪酸的生理功能及安全性[J]. *中国食物与营养*, 2006(1): 45-46. DOI:10.3969/j.issn.1006-9577.2006.01.014.
- [93] BRODIE A E, MANNING V A, FERGUSON K R, et al. Conjugated linoleic acid inhibits differentiation of pre- and post-confluent 3T3-L1 preadipocytes but inhibits cell proliferation only in pre-confluent cells[J]. *Journal of Nutrition*, 1999, 129: 602-606. DOI:10.1093/jn/129.3.602.
- [94] 马宏峰. 亚油酸对高脂小鼠脂质代谢的影响及其机制研究[D]. 安徽: 合肥工业大学, 2007: 21-52. DOI:10.7666/d.y1207244.
- [95] 李长兴. 花青素对高海拔环境下动物白脂棕色化的调节作用及机制研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2021: 15-41. DOI:10.27409/d.cnki.gxbnu.2021.001962.
- [96] WU T H, YEH K Y, WANG C H, et al. The Combination of Astragalus membranaceus and *Angelica sinensis* inhibits lung cancer and cachexia through its immunomodulatory function[J]. *Journal of Oncology*, 2019, 2019: 9206951. DOI:10.1155/2019/9206951.
- [97] ZHU Weiwei, ZHANG Xin, GAO Kun, et al. Effect of astragaloside IV and the role of nuclear receptor RXR α in human peritoneal mesothelial cells in high glucose-based peritoneal dialysis fluids[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 20(4): 3829-3839. DOI:10.3892/mmr.2019.10604.
- [98] QIN Hewei, LIU Ping, LIN Shengchao, et al. GW25-e0074 effects of astragaloside IV on the SDF-1/CXCR4 expression in atherosclerosis of *ApoE*^{-/-} mice induced by hyperlipaemia[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 2015: 1-8. DOI:10.1155/2015/385154.
- [99] NIE Tao, ZHAO Shiting, MAO Liufeng, et al. A natural compound formononetin derived from astragalus membranaceus increase adipocyte thermogenesis by modulating PPAR γ activity[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2018, 175(9): 1439-1450. DOI:10.1111/bph.14139.

- [100] 陶金, 陶磊, 黄文华. 刺芒柄花素通过促进解偶联蛋白1(UCP1)表达刺激棕色脂肪细胞产热[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(3): 6.
- [101] GAO Shan, HU Gaoshuang, DONG Li, et al. Anti-hyperlipidemia effect of sea buckthorn fruit oil extract through the AMPK and Akt signaling pathway in hamsters[J]. Journal of Functional Foods, 2020, 66: 103837. DOI:10.1016/j.jff.2020.103837.
- [102] MANNING B D, CANTLEY L C. AKT/PKB signaling: navigating downstream[J]. Cell, 2007, 129(7): 1261-1274. DOI:10.1016/j.cell.2007.06.009.
- [103] WANG Lidong, ZHANG Songling, CHENG Hang, et al. Nrf2-mediated liver protection by esculetin A against acetaminophen toxicity through the AMPK/Akt/GSK3 β pathway[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2016, 101: 401-412. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.009.
- [104] WU Fan, YANG Xueping, HU Meilin, et al. Wu-Mei-Wan prevents high-fat diet-induced obesity by reducing white adipose tissue and enhancing brown adipose tissue function[J]. Phytomedicine, 2020, 76: 153258. DOI:10.1016/j.phymed.2020.153258.
- [105] 吴洁. 桦树茸提取物改善小鼠肥胖的作用机制及抗糖尿病作用研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2020: 32-37. DOI:10.27466/d.cnki.gzzdu.2020.003940.
- [106] LONE J, CHOI J H, KIM S W, et al. Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2016, 27: 193-202. DOI:10.1016/j.jnutbio.2015.09.006.
- [107] RAHMAN S, KIM Y S. Mangiferin induces the expression of a thermogenic signature via AMPK signaling during brown-adipocyte differentiation[J]. Food and Chemical Toxicology, 2020, 141: 111415. DOI:10.1016/j.fct.2020.111415.
- [108] RAHMAN M S, KIM Y S. PINK1-PRKN mitophagy suppression by mangiferin promotes a brown-fat-phenotype via PKA-p38 MAPK signalling in murine C3H10T1/2 mesenchymal stem cells[J]. Metabolism, 2020, 107: 154228. DOI:10.1016/j.metabol.2020.154228.
- [109] CASA C L, VILLEGAS I, LASTRA C, et al. Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2000, 71(1/2): 45-53. DOI:10.1016/S0378-8741(99)00174-9.
- [110] SHEU J R, HSIAO G, CHOU P H, et al. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of rutin, a glycoside of the flavonol quercetin, in human platelets[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2004, 52(14): 4414-4418. DOI:10.1021/jf040059f.
- [111] 马蓓蓓. 芦丁激活CaMKK β -AMPK通路促进白色脂肪组织“棕色化”和棕色脂肪组织活化[D]. 山西医科大学, 2022: 3-34. DOI:10.27288/d.cnki.gsxyu.2022.000834.
- [112] ZU Yujiao, ZHAO Lin, LEI Hao, et al. Browning white adipose tissue using adipose stromal cell-targeted resveratrol-loaded nanoparticles for combating obesity[J]. Journal of Controlled Release, 2021, 333: 339-351. DOI:10.1016/j.jconrel.2021.03.022.
- [113] OGDEN C L, CARROLL M D, FRYAR C D, et al. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011-2014[J]. NCHS Data Brief, 2015, 219: 1-8.
- [114] PAHLAVANI M, RAZAFIMANJATO F, RAMALINGAM L, et al. Eicosapentaenoic acid regulates brown adipose tissue metabolism in high-fat-fed mice and in clonal brown adipocytes[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2017; 39: 101-109. DOI:10.1016/j.jnutbio.2016.08.012.
- [115] 张雅晴, 王红蕊, 张宇, 等. 棕色和米色脂肪在肥胖中的研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(3): 355-362. DOI:10.13376/j.cbls/2021039.
- [116] HAWLEY S A, GADALLA A E, OLSEN G S, et al. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism[J]. Diabetes, 2002, 51(8): 2420-2425. DOI:10.2337/diabetes.51.8.2420.
- [117] WANG S, LIANG X, YANG Q, et al. Resveratrol induces brown-like adipocyte formation in white fat through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) α 1[J]. International Journal of Obesity, 2015, 39(6): 967-976. DOI:10.1038/ijo.2015.23.
- [118] QI G, ZHOU Y, ZHANG X, et al. Cordycepin promotes browning of white adipose tissue through an AMP-activated protein kinase(AMPK)-dependent pathway[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2019, 9(1): 135-143. DOI:10.1016/j.apsb.2018.10.004.
- [119] RAIOLA A, RIGANO M M, CALAFIORE R, et al. Enhancing the health-promoting effects of tomato fruit for biofortified food[J]. Mediators of Inflammation, 2014, 2014: 139873. DOI:10.1155/2014/139873.
- [120] XU Hongyan, LIU Mmehong, LIU Huimin, et al. Anthocyanins from purple corn ameliorated obesity in high fat diet-induced obese mice through activating hepatic AMPK[J]. Journal of Functional Foods, 2021, 84: 104582. DOI:10.1016/j.jff.2021.104582.
- [121] LUNA-VITAL D, LUZARDO-OCAMPO I, CUELLAR-NUÑEZ M L, et al. Maize extract rich in ferulic acid and anthocyanins prevents high-fat-induced obesity in mice by modulating SIRT1, AMPK and IL-6 associated metabolic and inflammatory pathways[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2020, 79: 108343. DOI:10.1016/j.jnutbio.2020.108343.
- [122] YOU Y L, HAN X, GUO J L, et al. Cyanidin-3-glucoside attenuates high-fat and high-fructose diet-induced obesity by promoting the thermogenic capacity of brown adipose tissue[J]. Journal of Functional Foods, 2018, 41: 62-71. DOI:10.1016/j.jff.2017.12.025.
- [123] ZHOU Fang, YIN Manwen, LIU Yiwen, et al. Grape seed flour intake decreases adiposity gain in high-fat-diet induced obese mice by activating thermogenesis[J]. Journal of Functional Foods, 2019, 62: 103509. DOI:10.1016/j.jff.2019.103509.
- [124] TRINDADE P L, MARTINS F F, DOS RAMOS SOARES E, et al. Polyphenol-rich jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba*) peel and seed powder induces browning of subcutaneous white adipose tissue and improves metabolic status in high-fat-fed mice[J]. Journal of Functional Foods, 2022, 97: 105238. DOI:10.1016/J.JFF.2022.105238.
- [125] QU Linlin, LIU Qinqin, ZHANG Qi, et al. Kiwifruit seed oil prevents obesity by regulating inflammation, thermogenesis, and gut microbiota in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice[J]. Food and Chemical Toxicology, 2018, 125: 85-94. DOI:10.1016/j.fct.2018.12.046.
- [126] HAYASHI J, HASEGAWA A, HAYASHI K, et al. Effects of periodontal treatment on the metabolic status of patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study[J]. BMC Oral Health, 2017, 17(1): 77. DOI:10.1186/s12903-017-0369-2.
- [127] CAMPBELL P T, NEWTON C C, PATEL A V, et al. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults[J]. Diabetes Care, 2012, 35(9): 1835-1844. DOI:10.2337/dc12-0002.
- [128] STANFORD K I, MIDDELBECK R J W, TOWNSEND K L, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity[J]. Journal of Clinical Investigation, 2013, 123(1): 215-223. DOI:10.1172/JCI62308.
- [129] 蔡迎迎. 棕色脂肪移植/激活对糖尿病小鼠肾病的作用及机制探索[D]. 广州: 南方医科大学, 2018: 40-53. DOI:10.27003/d.cnki.gojyu.2018.000108.
- [130] XU Ruodan, LI Shizhong, SHI Mingfei, et al. Peptide-based high-density lipoprotein promotes adipose tissue browning and restrains development of atherosclerosis and type 2 diabetes[J]. Nano Today, 2021, 36: 101054. DOI:10.1016/j.nantod.2020.101054.
- [131] 张小清, 许文华, 肖鑫, 等. 葛根芩连汤促进糖尿病大鼠棕色脂肪分化改善糖脂紊乱的分子机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4462-4470. DOI:10.19540/j.cnki.cjmm.20210524.403.
- [132] 潘周娟, 朱惠娟, 潘慧, 等. 米色脂肪细胞来源的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(3): 428-431. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2017.03.003.