

棕色脂肪组织内分泌功能的最新研究进展

陈炜^{1, 2, 3, 4} 刘佳琪^{1, 2, 3, 4} 刘禹熙^{1, 2, 3, 4} 王新霞^{1, 2, 3, 4*}

(¹浙江大学动物科学学院, 杭州 310058; ²浙江大学教育部“动物分子营养学”重点实验室, 杭州 310058;

³农业农村部(华东)动物营养与饲料重点实验室, 杭州 310058; ⁴浙江省饲料与动物营养重点实验室, 杭州 310058)

摘要 棕色脂肪组织(brown adipocyte tissue, BAT)作为一个常规意义上的产热器官, 与肥胖、II型糖尿病、非酒精性脂肪肝等代谢疾病相关。目前研究发现, BAT除了参与能量代谢以外, 也具有内分泌功能, 可以通过分泌脂质因子(batokine)参与全身组织器官的调控。深入研究BAT对其他组织器官间的调控作用有助于为代谢疾病调控提供更有效的治疗策略。因此, 该文对BAT的内分泌功能进行了综述, 以期为导向BAT介导的全身调控作用提供理论基础。

关键词 棕色脂肪组织; 内分泌; 棕色脂肪因子; 代谢

Recent Progress in Endocrine Function of Brown Adipose Tissue

CHEN Wei^{1,2,3,4}, LIU Jiaqi^{1,2,3,4}, LIU Yuxi^{1,2,3,4}, WANG Xinxia^{1,2,3,4*}

(¹College of Animal Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; ²Key Laboratory of Molecular Animal Nutrition

(Zhejiang University), Ministry of Education, Hangzhou 310058, China; ³Key Laboratory of Animal Nutrition

and Feed Science (Eastern of China), Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Hangzhou 310058, China;

⁴Key Laboratory of Animal Feed and Nutrition of Zhejiang Province, Hangzhou 310058, China)

Abstract As a conventional thermogenic organ, BAT (brown adipose tissue) is associated with obesity, type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease and other metabolic diseases. Current studies have found that BAT not only participates in energy metabolism, but also has endocrine function. BAT can regulate systemic tissues/organs by secreting lipid factors (batokine). Further studies on the regulatory effect of BAT on other tissues/organs will enable more effective therapeutic strategies for the treatment of metabolic diseases. Therefore, this review summarizes the endocrine function of BAT with the hope to provide a theoretical basis for targeting BAT-mediated systemic regulation.

Keywords brown adipose tissue; endocrine; batokine; metabolism

棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)被认为是机体适应性非颤抖产热的主要部位, 其活性与肥胖^[1]、II型糖尿病^[2]、非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[3]等代谢疾病相关。先前研究认为, BAT可以预防慢性代谢疾病, 这归因于其能够利用过剩的能量代谢底物(葡萄糖、脂质等)进

行无效产热^[4]。然而, BAT本身也具有一定的分泌作用, 作为一个内分泌器官, 其能和多个组织器官间存在信号交流, 因而能够发挥全身性的代谢调节作用。这些作用于全身的分泌因子的鉴定有望为肥胖及其相关慢性代谢疾病的治疗提供理论基础和科学依据, 针对BAT内分泌功能的研究越发受到全球医疗

收稿日期: 2021-11-03

接受日期: 2022-01-24

国家自然科学基金区域创新发展联合基金(批准号: U21A20249)和浙江省重点项目(批准号: LZ22C170002)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0571-88982128, E-mail: xinxia wang@zju.edu.cn

Received: November 3, 2021

Accepted: January 24, 2022

This work was supported by the the National Natural Science Foundation of China (Grant No.U21A20249) and the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (Grant No.LZ22C170002)

*Corresponding author. Tel: +86-571-88982128, E-mail: xinxia wang@zju.edu.cn

和科研工作者的关注。

1 BAT的功能及起源

BAT中的棕色脂肪细胞是富含线粒体的细胞,能够以无效产热的形式耗散能量,维持产热中枢发育不完善和冷刺激等条件下的体温稳定。这些产热脂肪细胞最初被认为仅能通过依赖线粒体解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)的途径产生热量,随着对BAT发育、生物能量学和生理功能理解的加深,人们逐渐发现了产热脂肪细胞具有不依赖于UCP1的产热途径,包括 Ca^{2+} 循环产热^[5]、肌酸循环产热^[6]、甘油三酯和脂肪酸无效循环产热^[7]等,这扩大了我们对BAT在能量稳态调节中的认知。

棕色脂肪细胞在产前就完成了绝大部分发育,其产热功能在出生时立刻会被激活,这对新生动物的体温维持至关重要。在发育过程中,小鼠胚胎棕色脂肪细胞来源于生皮肌节中的前体,并表达体节标记物,如Engrailed 1、生肌因子5(myogenic factor 5, Myf5)、成对盒蛋白3/7(paired-box protein 3/7, Pax3/7)和间充质同源盒1(mesenchyme homeobox 1, Meox1)等^[8-11]。谱系追踪研究表明,人类棕色脂肪细胞来源于近轴中胚层,并同样表达MYF5和PAX3,这表明棕色脂肪细胞的发育起源在小鼠和人类进化上是相对保守的^[12]。

2 BAT分泌的脂质因子(batokine)

过去的几十年里,自瘦素(leptin)这个经典的白色脂肪组织(white adipocyte tissue, WAT)分泌的脂肪因子(adipokine)被发现后,越来越多的研究证实了WAT分泌的多种脂肪因子可以与机体其他组织器官互作串扰,WAT也因此被视为一个新兴的内分泌器官^[13]。尽管BAT的产热功能已被研究人员认可多年,但这种脂肪组织的分泌作用历来不如其产热、代谢等功能受到关注。许多WAT分泌的脂肪因子(包括瘦素)在BAT中表达量较低,这可能导致研究人员误认为BAT的分泌功能较弱^[14]。

随着研究的深入,BAT的分泌功能正逐渐被揭示。多项研究已证明BAT可以分泌多种batokine,这些batokine不仅可以参与调控其自身的分化和产热,也可以通过内分泌作用影响其他组织器官,调控机体多部位的发育、代谢等生理过程^[3,15-17]。BAT的分泌因子按其分泌类型可以分为两类。第一类是分泌

和旁分泌因子,是BAT用于调控自身发育和产热的一些细胞因子,主要包括能激活交感神经的神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、促进BAT前体脂肪细胞增长的成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)、促进BAT血管化的血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)等^[18]。另一类是通过内分泌作用发挥全身调节效应的分泌因子,可以靶向外周组织,如WAT、肌肉、肝脏和骨骼等,并通过与中枢神经系统相互作用影响全身代谢,具体研究结果总结如下。

2.1 BAT对WAT的影响

WAT作为哺乳动物体内的一类能量储存器官,其内的大量白色脂肪细胞中含有用于储存脂质的脂滴(单室脂滴),其含有的线粒体数量较少且代谢活性相对较弱^[19]。而作为能量底物的消耗场所,BAT不仅需要调动自身的脂质来参与产热,也需要动员机体其他部位储存的能量物质。其中,BAT诱导WAT脂解,并将其产生的游离脂肪酸用于适应性产热的过程已被初步阐明^[20]。

多项研究已经报道了BAT对WAT的这种调控作用。例如,白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),一种由体内多种细胞或组织(免疫细胞、脂肪组织、肌肉组织等)产生的多功能细胞因子,是炎症反应中重要的信号分子,此外IL-6还可以作为一种肌肉因子(myokine)参与调控肌肉组织的葡萄糖摄取^[21-22],它也被认为是运动训练诱导的WAT棕色化(WAT转变为类似于BAT的一种细胞,又称米色脂肪细胞)所必需的^[23]。STANFORD等^[24]研究发现,BAT移植后能改善机体葡萄糖稳态和胰岛素敏感性。具体而言,在胰岛素刺激后,BAT产生的IL-6促进了葡萄糖被摄取到WAT,而在移植IL-6敲除小鼠的BAT后,这种现象消失,这提示IL-6是BAT-WAT代谢轴的关键调控介质^[24]。其他几项研究也有类似发现,BAT中分泌的FGF21可以诱导WAT的棕色化^[25];去除BAT的小鼠能代偿性地激活WAT的棕色化^[26];BAT中UCP1缺失会促进WAT中脂肪生成基因的转录激活和脂质沉积^[4];BAT中转录因子(YY1)的缺乏会增加一系列分泌蛋白的表达并促进WAT的能量消耗^[1]。这些有趣的现象均证实了BAT和WAT间的紧密联系,然而内在的分子机制目前还未完全解析。确定BAT释放的batokine对WAT代谢稳态的生理调节机制是十分重要的,这有助于我们在临床上改善WAT中脂质过度

沉积诱导的肥胖等代谢疾病。

2.2 BAT对肌肉组织的影响

肌细胞和棕色脂肪细胞都来源于表达肌源性转录因子Myf5的祖细胞,两者都具有大量线粒体和高代谢活性,并在转录组水平上具有相似性^[8]。这种相似的细胞来源和代谢模式为BAT和肌肉组织间的串扰提供了可能。BAT对肌肉组织的影响主要体现在以下三个方面。

2.2.1 BAT对肌肉发育和代谢的影响 BAT是非颤抖产热的主要来源,对部分幼龄哺乳动物维持体温稳定尤为重要。然而,随着动物体温调节功能的完善,BAT的产热功能通常会逐渐消退,并在人类婴幼儿产后6个月出现显著的萎缩^[27]。多项针对人类的临床数据显示,BAT似乎和肌肉的发育存在强烈的相关性,BAT含量较高的儿童其肌肉体积明显大于那些BAT含量较少的儿童^[28]。另一项人类追踪实验也有类似发现,出生后BAT含量下降幅度越小的婴儿,其肌肉组织的发育增长速度反而越快^[27]。这种现象不仅局限于青少年群体,在中老年群体中也有体现,BAT体积与大腿肌肉横截面积呈正相关^[29]。以上证据支撑了“BAT可能参与调控肌肉发育”这一观点,但目前还没有关于在人类中BAT和骨骼肌之间串扰的机制研究。

一项小鼠研究证明了BAT调控肌肉发育的部分分子机制。作为线粒体生物发生和产热的关键调节剂,BAT中干扰素调节因子4(interferon regulatory factor 4, IRF4)的缺失会导致肌源性转录因子,包括肌生长抑制素(myostatin, MSTN)的增加^[15]。在骨骼肌中,BAT的这种改变会通过内分泌的方式将MSTN分泌至血液中,进而导致肌肉组织的线粒体功能降低和运动能力下降^[15]。此外,该研究同样证明了热应激介导的肌肉功能下降可能也是通过BAT分泌MSTN介导的^[15]。另一项研究则证实了BAT参与骨骼肌的代谢调控,研究发现在急性运动后亚油酸代谢产物12,13-diHOME的体循环水平显著增加,而BAT是该脂代谢产物的主要来源^[16]。作为一种重要的脂质信号因子,12,13-diHOME可通过增加肌细胞中脂肪酸吸收和线粒体代谢相关基因的表达,促进脂肪酸的摄取和利用,从而满足在运动时骨骼肌对能量物质的大量需求^[16]。

综合以上分析,认为BAT参与肌肉发育和代谢之间的串扰作用。

2.2.2 BAT对肌肉产热的影响 BAT作为一个产热器官,是冷刺激条件下的非颤抖产热的主要来源,对核心体温的维持具有十分重要的调控作用^[30]。而骨骼肌作为机体最大的能量代谢器官,在基础稳态条件下的静息代谢率仅为15%~17%^[31]。然而,骨骼肌在冷刺激条件下的代谢会被进一步激活,由此产生的颤抖产热对机体体温维持同样是必要的。现有观点认为,冷刺激条件下,BAT和肌肉组织间存在协同产热作用,两者的线粒体代谢模式发生改变,共同适应体温的变化^[32-35]。其中,肌肉组织已被证明不仅具有颤抖产热,还存在冷暴露条件下激活肽肌脂蛋白(sarcolipin, SLN)介导的非颤抖产热。从机制上来讲,SLN是肌肉/内质网Ca²⁺-ATPase(Serca)泵的调节剂,可以在Ca²⁺存在条件下与Serca相互作用,并通过Ca²⁺无效循环激活肌肉的非颤抖产热^[36]。

最新研究表明,肌肉组织冷刺激条件下的产热同样受BAT的调控。理论上来说,UCPI敲除诱导的BAT功能缺失小鼠,在冷刺激条件下会因为缺少部分组织来源的热量产生而导致核心体温迅速下降。实际却观察到,在冷刺激条件下,BAT功能缺失小鼠的体温并没有出现过度下降^[36]。进一步研究发现,骨骼肌SLN介导的非颤抖产热被代偿性激活,这提示了BAT和骨骼肌间的产热功能存在协同和互作关系^[31-34]。然而,骨骼肌的这种代偿性产热增加是BAT功能缺失直接引起的,还是体温下降导致的冷刺激信号加强引起的目前暂不清楚。

2.2.3 BAT对肌肉损伤后修复的影响 骨骼肌的另一个显著特性是其具有非凡的再生能力。受到损伤后,骨骼肌能够通过肌纤维的降解、免疫细胞等支持细胞的募集、肌肉干细胞的活化等形成再生的肌纤维从而恢复骨骼肌的功能。最新研究表明,BAT和骨骼肌的再生间可能存在关联。BRYNIARSKI等^[37]通过体内移植实验发现,将BAT移植到损伤肌肉组织部位能促进肌肉的再生。此外,多项研究证实了在肌肉再生过程中,肌肉组织中会出现一些UCP1(产热脂肪细胞标志基因)阳性的细胞^[38-39]。尽管这些细胞的来源和功能尚不清晰,但其有助于肌肉损伤后再生的功能已经得到了验证^[40]。在冷刺激^[38]或β3-肾上腺素刺激^[41]条件下,BAT的产热途径被激活,肌肉的损伤后的修复和脂质浸润情况同样得到了改善^[38,41],这进一步证明了BAT可能参与调控肌肉损伤后的修复过程。然而,BAT在肌肉再生过程中的功能以及

具体机制目前还不清楚,这需要我们进一步探究产热脂肪细胞在肌损伤过程中的变化和功能。

2.3 BAT对肝脏的影响

当能量摄入过量时,肝脏中会储存过多的脂质,从而诱发NAFLD等代谢疾病。BAT通过UCP1将能量底物和热量产生联系起来,已知激活BAT能促进血液中脂肪酸的摄取和氧化,从而间接缓解肝脏的脂质代谢压力^[42]。那么,BAT和肝脏之间是否存在batokine或其他分泌物介导的直接串扰作用?WANG等^[3]通过分泌组学首次在小鼠BAT中筛选到了分泌因子——神经调节蛋白4(neuregulin 4, NRG4)。通过对小鼠进行功能获得和功能丧失的研究发现,NRG4可以通过减弱肝脏脂肪生成信号转导,防止饮食诱导的胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性。从机制上看,NRG4激活肝细胞中的酪氨酸激酶受体ErbB3/4信号并负调节脂质合成关键转录因子核激素受体肝X受体(nuclear hormone receptor liver X receptor, LXR)和固醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP1c)介导的从头脂肪生成^[3]。与该发现一致,肥胖儿童的NRG4血清水平降低也与NAFLD的发生相关^[43]。

在BAT中,UCP1因其具有提高产热和逆转肥胖的能力而被广泛研究,是否存在UCP1依赖的非产热途径调控其他组织代谢也是个值得研究的方向。BOND等^[4]发现,UCP1缺乏会改变机体脂质运输,促进腹股沟WAT中的脂肪合成并进一步将脂质转运至肝脏积累。MILLS等^[17]发现,BAT中特异性敲除UCP1会降低其从体循环中清除琥珀酸的能力,这会导致小鼠肝组织中的细胞外琥珀酸浓度增加,其通过在肝脏驻留星状细胞和巨噬细胞中激活琥珀酸受体1(succinate receptor 1, SUCNR1)来驱动肝脏炎症。这种BAT-UCP1-琥珀酸-SUCNR1轴对于调节肝脏免疫细胞浸润以及肥胖条件下的全身葡萄糖耐受是十分重要的^[17]。除了UCP1敲除外,热中性环境也会导致BAT的部分功能障碍^[15],在此条件下四氯化碳诱导的肝纤维化模型小鼠会表现出更严重的肝脏损伤、胶原沉积和免疫浸润^[44]。进一步研究发现,热中性导致的BAT失活有助于激活肝纤维化模型小鼠的促炎和促纤维化途径。正常BAT分泌的batokine会抑制肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)(肝纤维化的靶细胞)的活化,而这种保护作用在IL-10缺陷的BAT中消失。因此,BAT-肝脏轴可能是肝纤维化

的潜在治疗靶点,而IL-10可能是调节BAT激活HSCs的关键因素^[44]。

这些结果表明,BAT对肝脏代谢的调控途径超出了原有认知的产热作用,可用于对抗NAFLD和肝脏纤维化等代谢疾病。

2.4 BAT对机体其他组织器官的影响

2.4.1 BAT对大脑信号的影响 脂肪组织和中枢神经系统(central nervous system, CNS)之间的串扰依赖于脂肪组织内存在的神经纤维^[45]。MARTIN等^[46]发现,促胰液素(一种肠道肽)通过循环转运到BAT中,可以诱导膳食产热、增加BAT中的葡萄糖摄取,进而通过传入神经纤维向CNS传递饱腹感信号,这提示了BAT可能介导了脑肠轴间的信号转导作用。

2.4.2 BAT对骨骼的影响 也有研究表明,BAT和骨骼之间存在正相关联系,BAT可能影响骨骼的发育。临床研究发现,冷刺激后BAT激活程度高的女性具有更高的骨矿物质密度^[47];BAT体积也和人类总股骨横截面积呈正相关^[29]。因此,BAT被建议为骨密度和骨结构的独立预测因子^[29,48]。胰岛素样生长因子结合蛋白2(insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP2)也被看作是BAT活性和骨矿物质密度的预测因子^[49],BAT在分化过程中同样能分泌IGFBP2,进而刺激骨形成和骨转换^[50]。

3 结语和展望

BAT的活性与肥胖、II型糖尿病、NAFLD等代谢疾病之间的关联不能仅用燃烧过剩能量底物产生热量的能力来解释,通过batokine向其他组织器官发出信号并调节全身代谢的能力也可能有助于这种机制(图1)。该领域未来研究的主要目标是精确识别batokine的种类和作用靶器官,它们将是药物开发以对抗代谢疾病的候选者。目前研究已证明了BAT中的有效batokine并不局限于传统激素、分泌性多肽等,常规代谢产物(例如琥珀酸、脂代谢小分子等)也有可能在某些特定条件下发挥其全身代谢调控的作用^[16-17]。作为介导细胞和组织器官间通讯的重要桥梁之一,外泌体(exosomes)的内分泌调控作用正逐渐被揭示,而BAT来源外泌体中的microRNA可能调节其他组织中的靶mRNA表达,其中的调节蛋白也具有缓解高脂饮食小鼠代谢综合征的功能^[51],因此外泌体可能是未来研究BAT分泌组的一个新兴方向。随着对BAT分泌功能理解的加深,研究应侧重

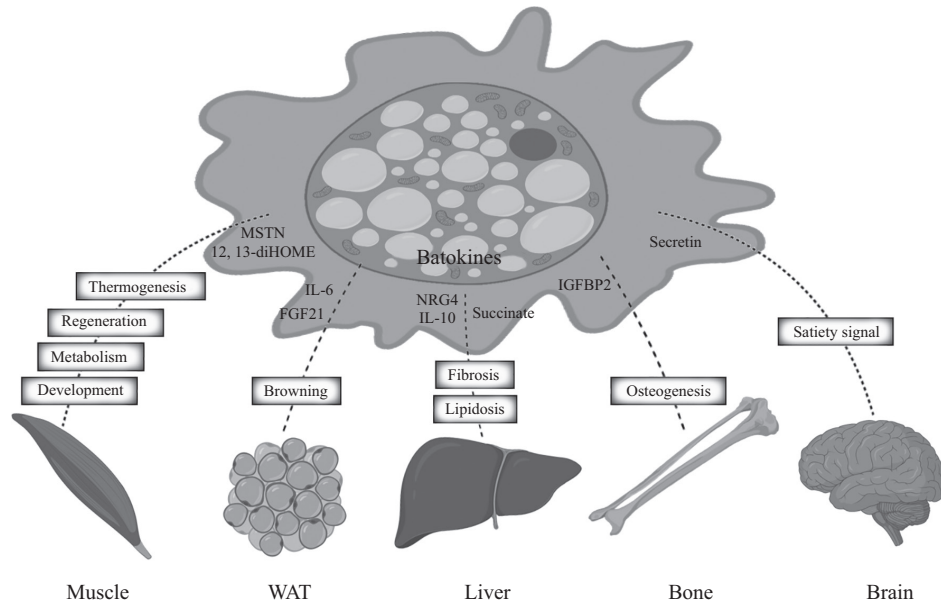


图1 棕色脂肪组织和其他组织器官间的串扰(根据参考文献[18]修改)

Fig.1 Crosstalk between brown adipose tissue and other tissues and organs (modified from reference [18])

于多组学联合分析技术,从BAT中识别和表征新的脂肪因子,并确定它们在代谢调节中的作用,以及它们是否可以在药理学上用于治疗代谢疾病和改善人类生活质量。

作为一个复杂的代谢器官, BAT也存在较高的细胞异质性。当标准化细胞数量时,除了占比20%至30%的成熟棕色脂肪细胞外, BAT主要由血管基质组分(stromal vascular fraction, SVF)构成,其中包括成纤维细胞、脂肪细胞前体、内皮细胞、神经细胞和免疫细胞等^[52-53]。这些基质细胞已被证明可调控BAT自身的发育代谢和产热功能^[18],然而其是否参与BAT的全身代谢调控作用目前仍是未知的。除了基质细胞外,成熟棕色脂肪细胞本身也存在一定的异质性,可根据其表达脂连素(adiponectin)的能力将其分为两个亚群,它们在产热及代谢模式上都存在较大的差异^[54],而一些棕色脂肪细胞亚群也被证明可通过旁分泌的途径调节相邻脂肪细胞的产热^[53]。此外, BAT的异质性还体现在外界刺激和内源性信号改变对其的影响,环境温度^[53]、饮食结构^[51]、运动^[55]和年龄^[27]等已被证明可调节BAT的组成或代谢功能,在这些过程中batokine的组成及分泌模式也有可能发生改变。目前BAT中的这些异质性所产生的功能和代谢差异还尚未完全表征,而随着研究的推进,单细胞(核)测序技术也需要联合应用于不同生理阶段BAT中细胞异质性分泌模式的分析。

参考文献 (References)

- [1] VERDEGUER F, SOUSTEK M S, HATTING M, et al. Brown adipose YY1 deficiency activates expression of secreted proteins linked to energy expenditure and prevents diet-induced obesity [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 36(1): 184-96.
- [2] HANSSEN M J, HOEKS J, BRANS B, et al. Short-term cold acclimation improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 863-5.
- [3] WANG G X, ZHAO X Y, MENG Z X, et al. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis [J]. *Nat Med*, 2014, 20(12): 1436-43.
- [4] BOND L M, NTAMBI J M. UCP1 deficiency increases adipose tissue monounsaturated fatty acid synthesis and trafficking to the liver [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(2): 224-36.
- [5] AQUILANO K, SCIARRETTA F, TURCHI R, et al. Low-protein/high-carbohydrate diet induces AMPK-dependent canonical and non-canonical thermogenesis in subcutaneous adipose tissue [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101633.
- [6] KAZAK L, CHOUCANI 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): 643-55.
- [7] REIDY S P, WEBER J M. Accelerated substrate cycling: a new energy-wasting role for leptin *in vivo* [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 282(2): E312-7.
- [8] SEALE P, BJORK B, YANG W, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch [J]. *Nature*, 2008, 454(7207): 961-7.
- [9] LEPPER C, FAN C M. Inducible lineage tracing of Pax7-descendant cells reveals embryonic origin of adult satellite cells [J]. *Genesis*, 2010, 48(7): 424-6.
- [10] ATIT R, SGAIER S K, MOHAMED O A, et al. Beta-catenin activation is necessary and sufficient to specify the dorsal dermal fate in the mouse [J]. *Dev Biol*, 2006, 296(1): 164-76.

- [11] SANCHEZ-GURMACHES J, GUERTIN D A. Adipocytes arise from multiple lineages that are heterogeneously and dynamically distributed [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4099.
- [12] ZHANG L, AVERY J, YIN A, et al. Generation of functional brown adipocytes from human pluripotent stem cells via progression through a paraxial mesoderm state [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(5): 784-97.
- [13] CARON A, LEE S, ELMQUIST J K, et al. Leptin and brain-adipose crosstalks [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(3): 153-65.
- [14] CANNON B, NEDERGAARD J. Brown adipose tissue: function and physiological significance [J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(1): 277-359.
- [15] KONG X X, YAO T, ZHOU P, et al. Brown adipose tissue controls skeletal muscle function via the secretion of myostatin [J]. *Cell Metab*, 2018, 28(4): 631-43.
- [16] STANFORD K I, LYNES M D, TAKAHASHI H, et al. 12,13-diHOME: an exercise-induced lipokine that increases skeletal muscle fatty acid uptake [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(5): 1111-20.
- [17] MILLS E L, HARMON C, JEDRYCHOWSKI M P, et al. UCP1 governs liver extracellular succinate and inflammatory pathogenesis [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(5): 604-17.
- [18] VILLARROYA F, CEREJO R, VILLARROYA J, et al. Brown adipose tissue as a secretory organ [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(1): 26-35.
- [19] COHEN P, KAJIMURA S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(6): 393-409.
- [20] SHIN H, MA Y, CHANTURIYA T, et al. Lipolysis in brown adipocytes is not essential for cold-induced thermogenesis in mice [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(5): 764-77.
- [21] BENATTI F B, PEDERSEN B K. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(2): 86-97.
- [22] MUNOZ-CANOVES P, SCHEELE C, PEDERSEN B K, et al. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword [J]? *Febs Journal*, 2013, 280(17): 4131-48.
- [23] KNUDSEN J G, MURHOLM M, CAREY A L, et al. Role of IL-6 in exercise training- and cold-induced UCP1 expression in subcutaneous white adipose tissue [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84910.
- [24] STANFORD K I, MIDDELBEEK R J, TOWNSEND K L, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 215-23.
- [25] HONDARES E, IGLESIAS R, GIRALT A, et al. Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(15): 12983-90.
- [26] PIAO Z Y, ZHAI B Q, JIANG X X, et al. Reduced adiposity by compensatory WAT browning upon iBAT removal in mice [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2018, 501(3): 807-13.
- [27] PONRARTANA S, AGGABAO P C, CHAVEZ T A, et al. Changes in brown adipose tissue and muscle development during infancy [J]. *J Pediatr*, 2016, 173: 116-21.
- [28] GILSANZ V, CHUNG S A, JACKSON H, et al. Functional brown adipose tissue is related to muscle volume in children and adolescents [J]. *J Pediatr*, 2011, 158(5): 722-6.
- [29] BREDELLA M A, GILL C M, ROSEN C J, et al. Positive effects of brown adipose tissue on femoral bone structure [J]. *Bone*, 2014, 58: 55-8.
- [30] VAN DER LANS A A, HOEKS J, BRANS B, et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8): 3395-403.
- [31] MORALES-ALAMO D, MARTINEZ-CANTON M, GELABERT-REBATO M, et al. Sarcolipin expression in human skeletal muscle: influence of energy balance and exercise [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2020, 30(3): 408-20.
- [32] BAL N C, SINGH S, REIS F C G, et al. Both brown adipose tissue and skeletal muscle thermogenesis processes are activated during mild to severe cold adaptation in mice [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(40): 16616-25.
- [33] BAL N C, MAURYA S K, SINGH S, et al. Increased reliance on muscle-based thermogenesis upon acute minimization of brown adipose tissue function [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(33): 17247-57.
- [34] FULLER-JACKSON J P, HENRY B A. Adipose and skeletal muscle thermogenesis: studies from large animals [J]. *J Endocrinol*, 2018, 237(3): R99-115.
- [35] BAL N C, MAURYA S K, PANI S, et al. Mild cold induced thermogenesis: are BAT and skeletal muscle synergistic partners [J]? *Biosci Rep*, 2017, 37(5): BSR20171087.
- [36] BAL N C, MAURYA S K, SOPARIWALA D H, et al. Sarcolipin is a newly identified regulator of muscle-based thermogenesis in mammals [J]. *Nat Med*, 2012, 18(10): 1575-9.
- [37] BRYNIARSKI A R, MEYER G A. Brown fat promotes muscle growth during regeneration [J]. *J Orthop Res*, 2019, 37(8): 1817-26.
- [38] XU Z, YOU W, CHEN W, et al. Single-cell RNA sequencing and lipidomics reveal cell and lipid dynamics of fat infiltration in skeletal muscle [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(1): 109-29.
- [39] ZHANG H, LIU M, KIM H T, et al. Preconditioning improves muscle regeneration after ischemia-reperfusion injury [J]. *J Orthop Res*, 2021, 39(9): 1889-97.
- [40] LEE C, LIU M, AGHA O, et al. Beige fibro-adipogenic progenitor transplantation reduces muscle degeneration and improves function in a mouse model of delayed repair of rotator cuff tears [J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2020, 29(4): 719-27.
- [41] WANG Z, LIU X, JIANG K, et al. Intramuscular brown fat activation decreases muscle atrophy and fatty infiltration and improves gait after delayed rotator cuff repair in mice [J]. *Am J Sports Med*, 2020, 48(7): 1590-600.
- [42] BARTELT A, BRUNS O T, REIMER R, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance [J]. *Nat Med*, 2011, 17(2): 200-5.
- [43] WANG R, YANG F, QING L, et al. Decreased serum neuregulin 4 levels associated with non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity [J]. *Clin Obes*, 2019, 9(1): e12289.
- [44] NGA H T, MOON J S, TIAN J, et al. Interleukin-10 attenuates liver fibrosis exacerbated by thermoneutrality [J]. *Front Med*, 2021, 8: 672658.
- [45] GARRETSON J T, SZYMANSKI L A, SCHWARTZ G J, et al. Lipolysis sensation by white fat afferent nerves triggers brown fat thermogenesis [J]. *Mol Metab*, 2016, 5(8): 626-34.
- [46] LI Y, SCHNABL K, GABLER S M, et al. Secretin-activated brown fat mediates prandial thermogenesis to induce satiation [J]. *Cell*, 2018, 175(6): 1561-74.
- [47] BREDELLA M A, FAZELI P K, FREEDMAN L M, et al. Young

- women with cold-activated brown adipose tissue have higher bone mineral density and lower Pref-1 than women without brown adipose tissue: a study in women with anorexia nervosa, women recovered from anorexia nervosa, and normal-weight women [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2012, 97(4): E584-90.
- [48] LEE P, BRYCHTA R J, COLLINS M T, et al. Cold-activated brown adipose tissue is an independent predictor of higher bone mineral density in women [J]. *Osteoporosis Int*, 2013, 24(4): 1513-8.
- [49] BREDELLA M A, FAZELI P K, LECKA-CZERNIK B, et al. IGFBP-2 is a negative predictor of cold-induced brown fat and bone young non-obese women [J]. *Bone*, 2013, 53(2): 336-9.
- [50] RAHMAN S, LU Y L, CZERNIK P J, et al. Inducible brown adipose tissue, or beige fat, is anabolic for the skeleton [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(8): 2687-701.
- [51] ZHOU X, LI Z, QI M, et al. Brown adipose tissue-derived exosomes mitigate the metabolic syndrome in high fat diet mice [J]. *Theranostics*, 2020, 10(18): 8197-210.
- [52] MULLER S, KULENKAMPFF E, WOLFRUM C. Adipose tissue stem cells [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2016, 233: 251-63.
- [53] SUN W F, DONG H, BALAZ M, et al. snRNA-seq reveals a subpopulation of adipocytes that regulates thermogenesis [J]. *Nature*, 2020, 587(7832): 98-102.
- [54] SONG A, DAI W, JANG M J, et al. Low- and high-thermogenic brown adipocyte subpopulations coexist in murine adipose tissue [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(1): 247-57.
- [55] MOTIANI P, VIRTANEN K A, MOTIANI K K, et al. Decreased insulin-stimulated brown adipose tissue glucose uptake after short-term exercise training in healthy middle-aged men [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(10): 1379-88.