

· 综述 ·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2018.04.03

## 棕色和米色脂肪激活剂：潜在的减肥靶标

高 芸, 庞卫军, 杨公社\*

(西北农林科技大学动物脂肪沉积与肌肉发育实验室, 陕西 杨凌 712100)

**摘要** 全球性肥胖症及其代谢疾病已经严重影响人类健康。因此, 对其进行治疗变得愈加重要。新近研究表明, 激活棕色和米色脂肪可能成为对抗肥胖的有效途径。白色脂肪棕色化可使储存能量的白色脂肪转化为具有类似棕色脂肪产热特性的米色脂肪, 来增加耗能, 对抗肥胖。本文综述了棕色和米色脂肪激活剂及其作用机制的研究进展, 并从纳米技术的角度展望了其在肥胖症治疗中的应用前景。

**关键词** 白色脂肪; 棕色脂肪; 米色脂肪; 棕色化; 纳米技术

**中图分类号** Q71

## Brown and Beige Adipose Activators: Potential Therapeutic Targets in Obesity

GAO Yun, PANG Wei-Jun, YANG Gong-She\*

(Laboratory of Animal Fat Deposition and Muscle Development, Northwest A&F University, Yangling 712100, Shaanxi, China)

**Abstract** Obesity and obesity-related metabolic diseases have seriously affected human health globally. So finding therapy becomes more and more significant. Recent studies indicate that an efficient way against obesity is browning of the white adipose tissue, which increases energy expenditure to fight obesity by turning white adipocytes into beige cells, characterized by the thermogenesis-like brown adipocyte. Herein, we review research progress of brown and beige adipose tissue activators and activation mechanisms, as well as its application prospects in nanotechnology to treat obesity.

**Key words** white adipose; brown adipose; beige adipose; browning; nanotechnology

脂肪是维持体内能量平衡的重要的内分泌组织<sup>[1]</sup>。但脂肪在皮下与内脏的过量沉积, 会引发肥胖症及其一系列代谢相关疾病如 2 型糖尿病, 并与心血管疾病甚至癌症等疾病相关。脂肪组织普遍被分为 3 种类型: 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)<sup>[2, 3]</sup>。白色脂肪组织主要以甘油三酯的形式储存化学能, 是体重增加的关键因素。棕色脂肪组织是非颤抖性产热组织, 通过线粒体的非偶联呼吸作用产热消耗能量, 进而消耗脂肪抵抗肥胖, 其特点是含有高表达解耦联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP-1) 的线粒体, 以及多腔室脂滴<sup>[4]</sup>。米色脂肪组织是一种介于白色脂肪和棕色脂肪之间的一种诱导型产热脂肪<sup>[5]</sup>, 也含有较多的线粒体, 具有类似棕色脂肪的非颤抖产热功能<sup>[2]</sup>。白色脂肪在一些激活剂的刺激下, 可以转化为米色脂肪, 这个过程称为白色脂肪的棕色化。因

此, 激活棕色脂肪与诱导白色脂肪棕色化, 可以提高能量代谢、消耗脂肪<sup>[6]</sup>。

2009 年之前, 大部分研究都认为, 只有婴儿存在棕色脂肪用来维持体温, 并且会随年龄增长而退化, 成年人几乎没有棕色脂肪。2009 年, Cypess 等<sup>[7]</sup>与 van Marken 等<sup>[8]</sup>应用 2-氟脱氧葡萄糖-正电

收稿日期: 2017-10-27; 修回日期: 2017-11-02; 接受日期: 2017-11-15  
国家重点基础研究发展规划项目 (973 计划) (No. 2015CB943102) 和  
国家生猪产业技术体系项目 (No. CARS-36) 资助

\* 通讯作者 Tel: 029-87091017; E-mail: gsyang999@ Hotmail.com  
Received: October 27, 2017; Revised: November 2, 2017; Accepted:  
November 15, 2017

Supported by Major State Basic Research Development Program of China  
(973 program) (No. 2015CB943102); National Swine Industry  
Technology System (No. CARS-36)

\* Corresponding author Tel: 029-87091017; E-mail: gsyang999 @  
Hotmail.com

子发射体层摄影 (2-fluorodeoxyglucose coupled with positron-emission tomography, FDG-PET) 技术检测到人体内有具有活性的棕色脂肪组织。对啮齿动物的研究发现,冷刺激等条件可刺激交感神经产生去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE), 其与  $\beta_3$  肾上腺素受体结合, 激活下游的 cAMP/PKA (cyclic-AMP dependent protein kinase A) 信号通路, 进而促进脂解、激活棕色脂肪与米色脂肪的产热基因, 是经典的白色脂肪棕色化诱导剂<sup>[9,10]</sup>。近期, Patsouris 等发现, 人在烧伤之后, 长期处于低水平去甲肾上腺素状态。而应用烧伤病人模拟长期的去甲肾上腺素刺激, 发现了人的皮下白色脂肪也可以诱导棕色化, 变成米色脂肪<sup>[11,12]</sup>。通过这些研究, 我们可以看出, 成年人不止存在棕色脂肪, 并且其白色脂肪也可以诱导棕色化。所以, 发现新的棕色脂肪与米色脂肪的激活剂, 对于人肥胖症的药物开发有直接的指导意义<sup>[13]</sup>。

本文综述了一些棕色脂肪与米色脂肪的激活剂, 包括营养物质辣椒素 (capsaicin) 和姜黄素 (curcumin), 代谢产物  $\beta$ -氨基异丁酸 ( $\beta$ -aminoisobutyric acid, BAIBA)、镍纹样蛋白 (meteorin-like, Metrnl) 和 Slit 同源物 2 (Slit2), 以及细胞因子成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 等的研究进展, 它们可以激活棕色脂肪并诱导白色脂肪棕色化, 具有广阔的应用前景。

## 1 营养物质

### 1.1 辣椒素与瞬时受体电位通道

辣椒素 (capsaicin) 又名辣椒素受体兴奋剂, 是辣椒属植物红辣椒的活性成分。辣椒素酯通过激活交感神经系统来增强肾上腺髓质的儿茶酚胺分泌, 激活  $\beta$ -肾上腺素受体<sup>[14,15]</sup>。最近研究发现, 低浓度的辣椒素 (1  $\mu\text{mol/L}$ ) 可以抑制 3T3-L1 前体脂肪细胞成脂, 促进白色脂肪中产热相关基因的表达, 诱导白色脂肪细胞向米色表型分化<sup>[16]</sup>。而其发挥调控作用是通过激活瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1), 进而调控下游的  $\text{Ca}^{2+}$  通道, 激活棕色化基因表达。通过高脂饲喂 TRPV1 基因敲除鼠, 发现 TRPV1 敲除后小鼠更易肥胖, 并且出现了严重的瘦素 (leptin) 和胰岛素 (insulin) 抵抗<sup>[17]</sup>。6-姜酮酚 (6-paradol) 是使生姜产生辛辣刺激的化合物, 也是 TRPV1 的激动剂。研究发现, 6-姜酮酚 (1-10 mg/kg) 处理大鼠产生剂量依赖性的棕色脂肪产热增加<sup>[18]</sup>。可见,

TRPV1 参与调控白色脂肪的棕色化。

瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 通道是一类在外周与中枢神经广泛分布的通道蛋白, 除了家族成员 TRPV1, TRP 家族还有其他成员也参与调控棕色和米色脂肪的激活。薄荷醇是瞬时受体电位黑素瘤亚型 8 (transient receptor potential melastatin 8, TRPM8) 的激活剂。对人和小鼠的实验证实, TRPM8 可以促进蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的磷酸化或诱导  $\text{Ca}^{2+}$  增多, 上调棕色脂肪中 UCP1 的表达, 激活棕色脂肪<sup>[19,20]</sup>。Moraes 等构建了 TRPM8 棕色脂肪特异性敲除小鼠, 发现 UCP1 表达显著下降<sup>[21]</sup>。研究发现, 小鼠棕色脂肪特异性敲除 TRPV2 后, 细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度降低, 脂肪产热基因表达受抑制, 棕色脂肪活性下降<sup>[22]</sup>。由此可见, TRP 通道家族的很多成员, 如 TRPV1、TRPM8 与 TRPV2 等, 都在激活棕色脂肪和诱导白色脂肪中发挥关键作用。

### 1.2 姜黄素

姜黄素 (curcumin) 是姜科植物根茎的天然提取物。研究发现, 超重人群在减肥过程中同时摄入姜黄素, 30 d 后, 减肥效果显著提升, 体重减轻量从 1.9% 升至 4.9%<sup>[23]</sup>。最近研究发现, 姜黄素 (10 ~ 20  $\mu\text{mol/L}$ ) 处理 3T3-L1 前脂肪细胞可以诱导其米色脂肪细胞表型, 通过激活 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号, 促进棕色化标志基因 UCP1、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  (peroxisome-proliferator-activated receptor gamma co-activator 1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 和 PR 结构域蛋白 16 (PR domain containing 16, PRDM16) 的表达<sup>[24]</sup>。同样, 小鼠饲喂姜黄素 (50 或 100 mg/kg/day) 后, 可以降低体重、减少脂肪沉积、增加小鼠的耐寒能力, 而这些变化伴随着  $\beta_3$  肾上腺素基因表达的升高与去甲肾上腺素分泌的上调<sup>[25]</sup>。

## 2 代谢产物

### 2.1 $\beta$ -氨基异丁酸

$\beta$ -氨基异丁酸 ( $\beta$ -aminoisobutyric acid, BAIBA) 是一种新型的小分子肌肉分泌因子。在运动刺激后, 血浆中  $\beta$ -氨基异丁酸浓度上升。研究发现, 细胞中  $\beta$ -氨基异丁酸的浓度随着肌肉中 PGC-1 $\alpha$  的表达而上升。在人类多潜能干细胞 (pluripotent stem cell, PSCs) 向成熟的白色脂肪细胞分化的过程中, 添加 BAIBA 可以增加白色脂肪细胞的线粒体活性。给小鼠饲喂  $\beta$ -氨基异丁酸 (100 或 170 mg/kg/day)

14 d 后,检测小鼠腹股沟白色脂肪的线粒体产热标志基因,发现 *UCP1* 和 *Cidea* 的表达显著增加。同时, *PGC1 $\alpha$*  和细胞色素 C (cytochrome C, CytC) 的表达也上调。证明  $\beta$ -氨基异丁酸可以诱导棕色及米色脂肪特异基因的表达<sup>[26]</sup>。新近的研究也证明了  $\beta$ -氨基异丁酸在抵抗肥胖及二型糖尿病、促进脂肪酸氧化和调节代谢紊乱中的作用及机制。Shi 等研究发现,给 2 型糖尿病小鼠口服  $\beta$ -氨基异丁酸能减弱细胞凋亡和葡萄糖及脂质代谢障碍,通过 AMPK 信号减轻肝内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 的应激<sup>[27]</sup>。Jung 等研究发现,  $\beta$ -氨基异丁酸通过激活骨骼肌中的 AMPK-PPAR $\delta$  信号通路,逆转高脂诱导的小鼠体重增加,提高小鼠的葡萄糖耐受性,诱导脂肪酸氧化基因。如肉碱棕榈酰基转移酶 1 (carnitine palmitoyltransferase 1, Cpt1), 乙酰辅酶 A 氧化酶 1 (acyl-CoA oxidase, Acox1) 及脂肪酸结合蛋白 3 (fatty acid binding protein 3, Fabp3) 的表达<sup>[28]</sup>。目前研究证实,  $\beta$ -氨基异丁酸可以激活棕色脂肪,诱导白色脂肪的棕色化。然而,对于其作用的具体机制仍不明确,还需要进一步研究。

## 2.2 镍纹样蛋白

镍纹样蛋白 (meteorin-like, Metnl) 是神经生长因子镍纹蛋白类似分泌蛋白,是 PGC-1 $\alpha$  依赖性的肌肉分泌因子。锻炼可以诱导骨骼肌分泌镍纹样蛋白<sup>[29,30]</sup>。Rao 等研究发现,肌肉特异性表达镍纹样蛋白,可以使皮下与附睾白色脂肪棕色化相关的产热、线粒体代谢和  $\beta$ -氧化标志基因表达升高,增加能量消耗<sup>[31]</sup>。同时,镍纹样蛋白的表达还增加了脂肪中炎症因子 IL-4、IL-13、儿茶酚胺类物质的表达及嗜酸性粒细胞的数目。进一步研究发现,镍纹样蛋白发挥作用依赖于 IL-4/13-STAT6 信号通路,通过感应 M2 型巨噬细胞,促进儿茶酚胺类物质的分泌来诱导白色脂肪组织的棕色化<sup>[10]</sup>。这些结果都证明,镍纹样蛋白可以作为肌肉与脂肪的桥梁来调控白色脂肪的棕色化,并且免疫细胞也在白脂棕色化中扮演重要角色。

## 2.3 Slit 同源物 2

目前,关于白色脂肪分泌因子,如瘦素、脂联素 (adiponectin) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) 等的研究已经很多。然而,米色脂肪的分泌因子研究较少。Slit 同源物 2 (Slit2) 是一种米色脂肪分泌因子,属于 Slit 同源蛋白家族成员,受棕色化 3 大关键转录基因之一的 *PRDM16* 调控<sup>[32]</sup>。最近,Spiegelman 的研究提出,米色脂肪的

分泌因子 Slit2 可以调控小鼠产热,促进小鼠皮下白色脂肪中 *UCP1* 与 *PRDM16* 的表达。并且发现,在血液中,Slit2 以其 C 末端剪切的 Slit2 (Slit2-C) 形式发挥作用。Slit2-C 通过 PKA 信号通路提高肥胖小鼠机体的能量代谢,维持葡萄糖稳态<sup>[33]</sup>。但 Slit2-C 最终要应用于肥胖症的治疗,还需要深入研究。一方面,要探究 Slit2-C 的结合受体有哪些,它们具体发挥什么功能,这样才能具体去探索 Slit2-C 信号通路怎样在脂肪细胞内参与能量代谢。另外,关于 Slit2 如何被剪切成 Slit2-C 形式,其中有什么酶参与了剪切,这对于药物开发时体外合成 Slit2-C 至关重要。

## 3 细胞因子

成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21), 一直被认为是很可能用于治疗肥胖症的药物<sup>[34, 35]</sup>。肥胖小鼠在成纤维细胞生长因子 21 处理后,体重显著下降,并且葡萄糖耐受性也明显提高<sup>[36]</sup>。检测发现,成纤维细胞生长因子 21 可以诱导脂肪组织产热基因的表达,尤其是 *UCP1* 与 *PGC1 $\alpha$* ,进而促进白色脂肪棕色化、激活棕色脂肪<sup>[37]</sup>。然而,最近的研究提出,成纤维细胞生长因子 21 发挥降体重与提高葡萄糖耐受性的作用不依赖于 *UCP1*。在 *UCP1* 敲除鼠中,其抵抗肥胖的作用仍然存在,但是对葡萄糖耐受性的改善消失了。有的观点认为,可能是由于在敲除鼠中,成纤维细胞生长因子 21 通过降低食欲影响采食量而影响体重<sup>[38]</sup>。也有观点认为,在 *UCP1* 不存在时, *PGC1 $\alpha$*  可能发挥补偿作用<sup>[39]</sup>。虽然目前还没有定论,但成纤维细胞生长因子 21 发挥对血液葡萄糖的调控作用依赖于 *UCP1*<sup>[40]</sup>,而抗肥胖不完全依赖 *UCP1*。由这些研究结果,我们推测,可能还存在其他的调控机制,例如神经调控或不依赖 *UCP1* 的新的产热途径等。所以,成纤维细胞生长因子 21 处理鼠可作为一种很好的模型,去探索治疗肥胖症的新机制。

## 4 棕色和米色脂肪激活剂的应用——纳米技术

近年来,治疗肥胖症的方法有:改变饮食结构来减少卡路里的摄入和通过锻炼增加能量支出,或者采用物理切除法。而市场上的减肥药包括奥利司他 (Orlistat)、绿卡色林 (Lorcaserin) 等也都是通过药物抑制食欲或抑制脂肪吸收来发挥作用<sup>[41]</sup>。虽然



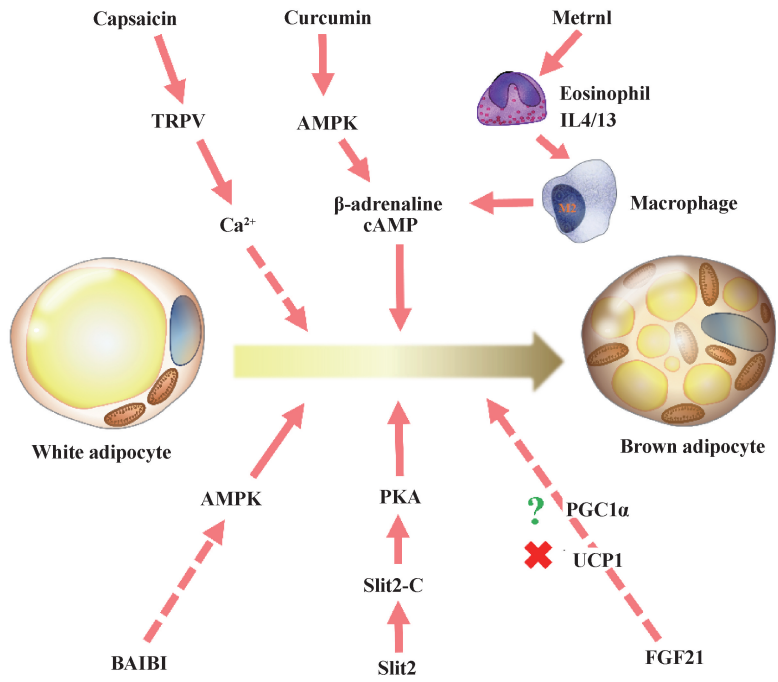
激活棕色脂肪和诱导白色脂肪的棕色化是公认的很有前景的治疗肥胖症的途径,并且近年研究发现了很多它们的激活剂,但是,目前使用这些激活剂激活棕色脂肪、促进白色脂肪棕色化还没有成为主流的肥胖症治疗方法。究其原因,一方面是这些药物的作用机制尚不明确,另一方面是这些药物的摄入往往伴随着对脂肪组织以外的其他器官的副作用,所以难以被应用。

而最近研究者提出了纳米治疗,应用脂肪靶向性的纳米粒子治疗肥胖症。罗格列酮 (Rosiglitazone, Rosi) 是 PPAR $\gamma$  的强激动剂,曾是被广泛使用的 2 型糖尿病药物,但因其提高心肌梗塞风险与心血管疾病死亡率而被限制使用<sup>[42]</sup>, Petrovic 等<sup>[43]</sup> 研究发现,其可以诱导白色脂肪产热增加及棕色脂肪中 UCP1 表达升高。Seki 等<sup>[44]</sup> 证实,脂肪组织的棕色化常伴随着血管的增生。Roberts 等<sup>[26]</sup> 选择白色脂肪血管靶定肽 iRGD (CRGDK/RGPD/EG) 和 P3 (CKGGRAKDC) 分布于疏水性外壳,然后在亲水性内核中包裹经典的促棕色化激素罗格列酮制成纳米颗粒。用这样的纳米颗

粒处理小鼠后,小鼠白色脂肪组织发生明显棕色化,体重显著减少。并且,因为该靶向肽是白色脂肪特异性的,所以在其他组织中没有检测到罗格列酮,继而对其它组织没有副作用。因此未来的研究中,可以用纳米颗粒包裹其它作用效果更好的激动剂作为肥胖症治疗药物。

5 问题与展望

棕色脂肪的激活和白色脂肪的棕色化可以提高机体代谢,消耗脂肪来抵抗肥胖。目前研究发现了很多的分泌因子、激素等可以通过不同的信号通路激活棕色和米色脂肪,但就肥胖症的药物开发而言,棕色和米色脂肪的激活剂对药物开发更有意义。本文综述了最近新发现的一些激活剂及其相关信号通路,阐述了目前关于经典的激活剂的讨论,展望了激活剂未来的应用方向 (Fig. 1)。虽然目前仍有一些研究认为棕色化具有双面性,可能引起慢性高代谢疾病<sup>[45]</sup>。但是,相信在未来,纳米技术结合更优的棕色和米色脂肪激活剂,可以研发出理想的肥胖症治疗药物。



**Fig. 1 Brown (ing) adipocyte activators and its related pathways** Firstly, Capsaicin induces browning by activating TRPV1 and increasing Ca<sup>2+</sup> concentration. Secondly, Curcumin activates AMPK and subsequently increases β-adrenaline and cAMP secretion to promote the browning process. Thirdly, Metnl activates the β-adrenaline pathway through induction of immune cells, including eosinophil and macrophage, and secretion of IL4/13. Fourthly, BAIBI may also induce browning by the AMPK pathway. Moreover, Slit2 functions as Slit2-C by activating the PKA signal pathway. Lastly, FGF21 promotes weight loss and browning, which does not require UCP1 but probably requires PGC1 $\alpha$  (Full line: have enough evidence; Dashed line: need further studies; Question maker: may require PGC1 $\alpha$  and need further studies; Cross: not require UCP1)

## 参考文献 (References)

- [1] Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis [J]. *Nature*, 2006, **444** (7121): 847-853
- [2] Wu J, Bostrom P, Sparks LM, *et al.* Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human [J]. *Cell*, 2012, **150**(2): 366-376
- [3] 蔡根响, 景欣悦. 米色脂肪, 一种新型的产热脂肪[J]. 中国生物化学与分子生物学报 (Cai GX, Jing XY. Beige adipocyte: a novel thermogenic adipocyte [J]. *Chin J Biochem Mol Biol*), 2017(2): 116-121
- [4] Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance [J]. *Physiol Rev*, 2004, **84**(1): 277-359
- [5] Schulz TJ, Huang TL, Tran TT, *et al.* Identification of inducible brown adipocyte progenitors residing in skeletal muscle and white fat [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, **108**(1): 143-148
- [6] Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential [J]. *Nat Med*, 2013, **19** (10): 1252-1263
- [7] Cypess AM, Lehman S, Williams G, *et al.* Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans [J]. *N Engl J Med*, 2009, **360**(15): 1509-1517
- [8] van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, *et al.* Cold-activated brown adipose tissue in healthy men [J]. *N Engl J Med*, 2009, **360**(15): 1500-1508
- [9] Nakamura K, Morrison SF. A thermosensory pathway that controls body temperature [J]. *Nat Neurosci*, 2008, **11**(1): 62-71
- [10] van den Berg SM, van Dam AD, Rensen PC, *et al.* Immune Modulation of Brown (ing) Adipose Tissue in Obesity [J]. *Endocr Rev*, 2017, **38**(1): 46-68
- [11] Patsouris D, Qi P, Abdullahi A, *et al.* Burn Induces Browning of the Subcutaneous White Adipose Tissue in Mice and Humans [J]. *Cell Rep*, 2015, **13**(8): 1538-1544
- [12] Sidossis LS, Porter C, Saraf MK, *et al.* Browning of Subcutaneous White Adipose Tissue in Humans after Severe Adrenergic Stress [J]. *Cell Metab*, 2015, **22**(2): 219-227
- [13] Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, *et al.* Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans [J]. *J Clin Invest*, 2013, **123**(8): 3404-3408
- [14] Kawada T, Watanabe T, Takaishi T, *et al.* Capsaicin-induced beta-adrenergic action on energy metabolism in rats: influence of capsaicin on oxygen consumption, the respiratory quotient, and substrate utilization [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1986, **183** (2): 250-256
- [15] Watanabe T, Kawada T, Kurosawa M, *et al.* Adrenal sympathetic efferent nerve and catecholamine secretion excitation caused by capsaicin in rats [J]. *Am J Physiol*, 1988, **255**(1 Pt 1): E23-E27
- [16] Baboota RK, Singh DP, Sarma SM, *et al.* Capsaicin induces "brite" phenotype in differentiating 3T3-L1 preadipocytes [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(7): e103093
- [17] Lee E, Jung DY, Kim JH, *et al.* Transient receptor potential vanilloid type-1 channel regulates diet-induced obesity, insulin resistance, and leptin resistance [J]. *FASEB J*, 2015, **29**(8): 3182-3192
- [18] Iwami M, Mahmoud FA, Shiina T, *et al.* Extract of grains of paradise and its active principle 6-paradol trigger thermogenesis of brown adipose tissue in rats [J]. *Auton Neurosci*, 2011, **161**(1-2): 63-67
- [19] Ma S, Yu H, Zhao Z, *et al.* Activation of the cold-sensing TRPM8 channel triggers UCP1-dependent thermogenesis and prevents obesity [J]. *J Mol Cell Biol*, 2012, **4**(2): 88-96
- [20] Rossato M, Granzotto M, Macchi V, *et al.* Human white adipocytes express the cold receptor TRPM8 which activation induces UCP1 expression, mitochondrial activation and heat production [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, **383**(1-2): 137-146
- [21] Moraes MN, de Assis LVM, Henriques FDS, *et al.* Cold-sensing TRPM8 channel participates in circadian control of the brown adipose tissue [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, **1864** (12): 2415-2427
- [22] Sun W, Uchida K, Suzuki Y, *et al.* Lack of TRPV2 impairs thermogenesis in mouse brown adipose tissue [J]. *EMBO Rep*, 2016, **17**(3): 383-399
- [23] Di Pierro F, Bressan A, Ranaldi D, *et al.* Potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease: preliminary data of a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome. Preliminary study [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, **19**(21): 4195-4202
- [24] Lone J, Choi JH, Kim SW, *et al.* Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, **27**: 193-202
- [25] Wang S, Wang X, Ye Z, *et al.* Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine- dependent way [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, **466**(2): 247-253
- [26] Roberts LD, Bostrom P, O' Sullivan JF, *et al.*  $\beta$ -Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic  $\beta$ -oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors [J]. *Cell Metab*, 2014, **19**(1): 96-108
- [27] Shi CX, Zhao MX, Shu XD, *et al.*  $\beta$ -aminoisobutyric acid attenuates hepatic endoplasmic reticulum stress and glucose/lipid metabolic disturbance in mice with type 2 diabetes [J]. *Sci Rep*, 2016, **6**: 21924
- [28] Jung TW, Hwang HJ, Hong HC, *et al.* BAIBA attenuates insulin resistance and inflammation induced by palmitate or a high fat diet via an AMPK-PPAR $\delta$ -dependent pathway in mice [J]. *Diabetologia*, 2015, **58** (9): 2096-2105
- [29] Zheng SL, Li ZY, Song J, *et al.* Metrn1: a secreted protein with new emerging functions [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, **37**(5): 571-579
- [30] Nishino J, Yamashita K, Hashiguchi H, *et al.* Meteorin: a secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension [J]. *EMBO J*, 2004, **23** (9): 1998-2008
- [31] Rao RR, Long JZ, White JP, *et al.* Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis [J]. *Cell*, 2014, **157**(6): 1279-1291
- [32] Brose K, Tessier-Lavigne M. Slit proteins: key regulators of axon guidance, axonal branching, and cell migration [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2000, **10**(1): 95-102
- [33] Svensson KJ, Long JZ, Jedrychowski MP, *et al.* A Secreted Slit2 Fragment Regulates Adipose Tissue Thermogenesis and Metabolic Function [J]. *Cell Metab*, 2016, **23**(3): 454-466
- [34] Coskun T, Bina HA, Schneider MA, *et al.* Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice [J]. *Endocrinology*, 2008, **149** (12): 6018-6027
- [35] Bhatt PS, Dhillon WS, Salem V. Human brown adipose tissue: function and therapeutic potential in metabolic disease [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, **37**: 1-9
- [36] Xu J, Lloyd DJ, Hale C, *et al.* Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice [J]. *Diabetes*, 2009, **58**(1): 250-259
- [37] Fisher FM, Kleiner S, Douris N, *et al.* FGF21 regulates PGC-1 $\alpha$  and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis [J]. *Genes Dev*, 2012, **26**(3): 271-281
- [38] Samms RJ, Smith DP, Cheng CC, *et al.* Discrete Aspects of FGF21 In Vivo Pharmacology Do Not Require UCP1 [J]. *Cell Rep*, 2015, **11**(7): 991-999
- [39] Veniant MM, Sivits G, Helmering J, *et al.* Pharmacologic Effects of FGF21 Are Independent of the "Browning" of White Adipose Tissue [J]. *Cell Metab*, 2015, **21**(5): 731-738
- [40] Kwon MM, O' Dwyer SM, Baker RK, *et al.* FGF21-Mediated Improvements in Glucose Clearance Require Uncoupling Protein 1 [J]. *Cell Rep*, 2015, **13**(8): 1521-1527

[41]

Colman E, Golden J, Roberts M, *et al.* The FDA’s assessment of two drugs for chronic weight management[J]. N Engl J Med, 2012, **367**(17): 1577-1579

[42]

Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes[J]. N Engl J Med, 2007, **356**(24): 2457-2471

[43]

Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, *et al.* Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes[J]. J Biol Chem, 2010, **285**(10): 7153-7164

[44]

Seki T, Hosaka K, Lim S, *et al.* Endothelial PDGF-CC regulates angiogenesis-dependent thermogenesis in beige fat [J]. Nat Commun, 2016, 7: 12152

[45]

Abdullahi A, Jeschke MG. White Adipose Tissue Browning: A Double-edged Sword[J]. Trends Endocrinol Metab, 2016, **27**(8): 542-552