

· 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2025-0189

棕色脂肪组织激活与白色脂肪棕化在糖尿病及葡萄糖代谢调控中的研究进展

熊柳^{1,2}, 郑婧^{1,2}, 张淼^{1,2}✉

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院内分泌科, 贵州 贵阳 550004)

【摘要】 糖尿病已成为严重威胁全球公共卫生的慢性代谢性疾病, 其严重并发症导致患者病死率和致残率显著上升, 胰岛素抵抗为其核心病理机制, 因此需要寻找新的治疗靶点。近年来, 棕色脂肪组织 (BAT) 激活及白色脂肪组织 (WAT) 的棕化因其特有的产热功能和代谢调节作用, 已成为糖尿病治疗研究的热点领域。因此, 本文系统综述了 BAT 激活及 WAT 棕化在糖尿病及葡萄糖代谢调控中的相关研究进展, 重点阐述了 BAT 激活与 WAT 棕化在改善胰岛素敏感性、维持葡萄糖稳态和提高能量代谢中的作用机制, 旨在为糖尿病患者提供更加精准、有效的临床干预措施。

【关键词】 棕色脂肪组织; 棕化; 糖尿病; 葡萄糖代谢; 胰岛素抵抗

Research progress on brown adipose tissue activation and white adipose tissue browning in diabetes mellitus and the regulation of glucose metabolism

XIONG Liu^{1,2}, ZHENG Jing^{1,2}, ZHANG Miao^{1,2}✉

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

Corresponding author: ZHANG Miao, E-mail: zhangmiao@gmc.edu.cn

【Abstract】 Diabetes mellitus has become a chronic metabolic disease that seriously threatens global public health. Its severe complications markedly increase mortality and disability, and insulin resistance is the core pathological mechanism. Thus, new therapeutic targets are needed. In recent years, activation of brown adipose tissue (BAT) and browning of white adipose tissue (WAT), owing to their distinct thermogenic function and metabolic regulatory roles, have become focal areas in the research of diabetes treatment. Accordingly, this review systematically summarizes research advances concerning BAT activation and WAT browning in diabetes mellitus and the regulation of glucose metabolism, with emphasis on the mechanisms by which BAT activation and WAT browning improve insulin sensitivity, maintain glucose homeostasis, and enhance energy metabolism, aiming to provide more precise and effective clinical interventions for patients with diabetes mellitus.

【Key words】 Brown adipose tissue; Browning; Diabetes mellitus; Glucose metabolism; Insulin resistance

糖尿病是一种严重慢性疾病, 目前已成为全球重大公共卫生问题, 其患病率和死亡率持续上升, 其中胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发生、发展的核心病理环节^[1,2]。肥胖症是 2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病和其他代谢性疾病的重要危险因素。脂肪组织的异常扩增导致脂肪生成减少, 脂肪细胞肥大增加, 脂肪细胞缺氧、慢性低度炎症、巨噬细胞浸润增加和胰岛素抵抗^[3]。激活棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 或诱导白色脂肪组

织 (white adipose tissue, WAT) 向棕色脂肪样细胞转化, 即“棕化”, 已被证明可提高能量消耗和改善葡萄糖代谢。BAT 的活性与胰岛素敏感性呈正相关, 冷暴露等刺激可增加 BAT 的葡萄糖摄取, 改善全身胰岛素敏感性。此外, BAT 分泌的激素如脂联素在调节葡萄糖和脂质代谢中发挥重要作用^[4]。因此, 本文通过系统梳理 BAT 在糖尿病及葡萄糖代谢调控中的作用机制, 探讨激活 BAT 或诱导 WAT 棕化作为糖尿病治疗新策略的可行性。

收稿日期: 2025-06-09

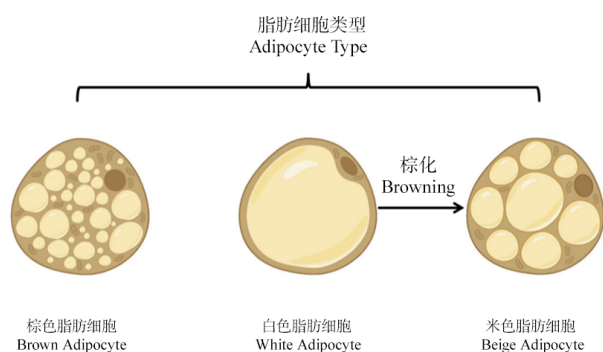
基金项目: 贵州省科技厅基础项目 (黔科合基础 -ZK [2022])

作者简介: 熊柳, 硕士研究生, 研究方向: 内分泌与代谢病学, E-mail: m15990737779@163.com; 张淼, 通信作者, 主任医师, 研究方向: 内分泌与代谢病学, E-mail: zhangmiao@gmc.edu.cn

1 棕色与米色脂肪组织的生物学基础

1.1 脂肪组织类型

在哺乳动物的进化中，已发展出3种类型脂肪细胞，即白色、棕色和米色脂肪细胞（图1）。白色脂肪细胞是WAT的主要成分，WAT是体内能量密集的甘油三酯的主要储存库，这些甘油三酯在分解代谢条件下以脂肪酸的形式释放。丰度较低的棕色脂肪细胞构成了BAT，其典型特征为含有多个小脂滴（多房）以及高密度的线粒体，储存并快速代谢甘油三酯以产生热量。米色脂肪细胞，也被称为brite或诱导型棕色脂肪细胞，在功能上与棕色脂肪细胞非常相似，在持续寒冷等各种刺激下出现在特定的WAT仓库中。棕色和米色脂肪细胞（统称为产热脂肪细胞）的激活导致储存的甘油三酯水解，并从循环中吸收脂质和葡萄糖^[4]。



注：图片为网站 Biorender 在线绘制 (<https://app.biorender.com>)。

图1 脂肪细胞类型

Figure 1 Adipocyte type

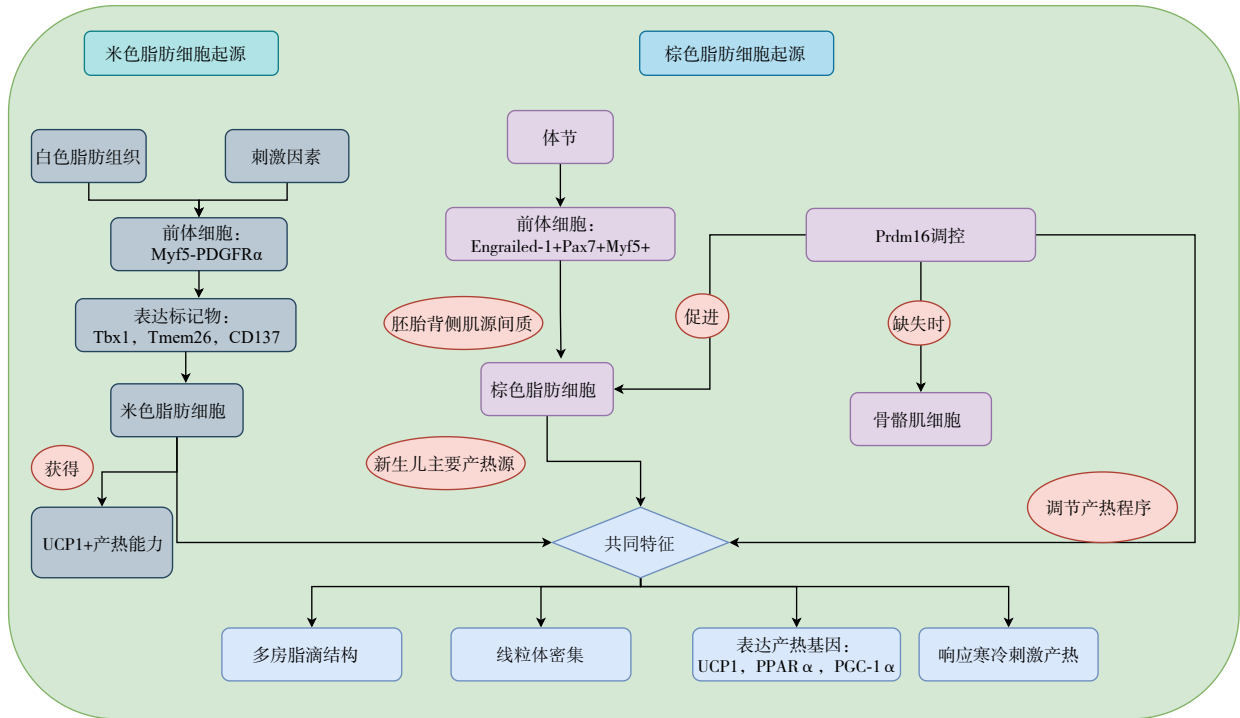
1.2 细胞起源与分化机制

棕色和米色脂肪细胞具有许多相同的形态和生化特征：包含许多小脂滴和密集堆积的线粒体；表达关键的产热基因，如解偶联蛋白1（uncoupling protein 1, UCP1）、细胞死亡诱导DFFA样效应蛋白A（cell death-inducing DFFA-like effector A, CIDEA）、过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR） 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 receptors γ co-activator 1 α , PGC-1 α ）等^[5]，并具有响应各种刺激进行产热的能力（图2）。然

而，尽管它们相似，但棕色和米色脂肪细胞具有不同的表型和功能特征。BAT在胚胎发育过程中先于其他脂肪库形成，是新生儿产生热量的重要来源。谱系分析表明，棕色脂肪细胞和骨骼肌细胞起源于体节中表达同源盒蛋白Engrailed-1（EN1）、成对盒蛋白7（paired box 7, Pax7）和肌源性因子5（myogenic factor 5, Myf5）的前体细胞，经典BAT源自胚胎背侧肌源间质的Myf5/Pax7前体^[6,7]。PR/SET结构域蛋白16（PR/SET domain 16, Prdm16）是一种转录因子，可调节棕色和米色脂肪细胞中的产热基因程序。研究表明Prdm16控制着这种体节衍生谱系中棕色脂肪和骨骼肌之间的双向细胞命运转换，Prdm16缺失可导致前体细胞从棕色脂肪细胞命运向骨骼肌表型转化，提示Prdm16在决定棕色脂肪细胞分化方向中发挥关键调控作用^[8]。米色脂肪主要来自Myf5/血小板衍生生长因子受体 α （platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α ）脂肪祖细胞；在寒冷或 β -肾上腺素刺激下，这些前体可表达特征性标记T盒转录因子1（T-box transcription factor 1, Tbx1）、跨膜蛋白26（transmembrane protein 26, Tmem26）、肿瘤坏死因子受体超家族成员9（TNF receptor superfamily member 9, TNFRSF9）/分化群（cluster of differentiation, CD）137，并获得UCP1产热能力^[9]。

1.3 内分泌器官——BAT

BAT是一种内分泌器官，不仅通过UCP1介导的非颤抖产热耗能，还可分泌多种类型的代谢调节因子，其中包括“脂肪因子”，它们具有自分泌、旁分泌和内分泌功能，负责调节各种过程，如产热、脂质和葡萄糖代谢、炎症和组织修复^[10]。研究显示，BAT分泌的棕色脂肪因子Batokines是调节新陈代谢的因子，这些因子充当器官间或组织间串扰的信号分子^[11]。BAT分泌因子包括肽或非肽分子，如脂肪因子、代谢物，它们以自分泌、旁分泌和（或）内分泌方式调节局部和全身代谢。此外，BAT释放的外泌体微小RNA（microRNA）在脂肪组织间乃至远端器官间发挥信息传递作用，参与全身能量稳态与代谢协调的调控^[12]。冷暴露或运动可迅速升高血中12,13-二羟基-顺-9,13-十八碳二烯酸（12,13-diHOME），该脂质激素通过促使脂肪酸转运蛋白血小板糖蛋白4，又名CD36，及脂肪酸转运蛋白1（fatty acid transport protein 1, FATP1）嵌入细胞膜以增强棕色脂肪和骨骼肌脂肪酸摄取，其循环水平与体质量指数及胰岛素抵抗的稳态模



注：图片为网站 Draw.io 在线绘制 (<https://www.drawio.com>)。

图2 棕色与米色脂肪细胞的起源及其分化机制

Figure 2 Origins and differentiation mechanisms of brown and beige adipocytes

型评估指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 呈负相关关系^[13]。应激或凋亡的棕脂肪细胞可释放嘌呤代谢物肌苷；肌苷结合 A₂A/A₂B 受体激活环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) - 蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) - p38 信号轴，从而放大 BAT 与 WAT 的棕化反应，腺苷转运体 ENT1 抑制进一步提升热生成并抵抗肥胖^[14-15]。BAT 高表达并分泌的神经调节素 4 (neuregulin-4, Nrg4) 经肝脏 ErbB4 受体酪氨酸激酶 (Erb-B2 receptor tyrosine kinase 4, ErbB4) 受体下调固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP1-c) 途径，抑制脂肪生成，改善非酒精性脂肪性肝病和胰岛素抵抗；其血浆浓度与代谢综合征呈负相关^[16]。此外，BAT 源性成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 可经体循环激活胰岛 β 细胞，提升胰岛素分泌并增进葡萄糖稳态，形成 BAT-肝-胰轴^[17]。因此，经典 BAT 与 beige 脂肪虽起源和转录网络各异，但均依赖 Prdm16-PPAR γ-PGC-1α 主轴及多重 Batokines 回路协同维系能量与葡萄糖稳态，为肥胖及糖尿病精准干预提供潜在的分子靶点^[11, 18]。

2 胰岛素抵抗与脂肪组织在糖尿病与葡萄糖代谢中的分子病理机制

2.1 胰岛素抵抗机制与脂肪组织功能失调

肝脏、脂肪组织和骨骼肌通过胰岛素协调维持葡萄糖稳态^[19-20]。餐后胰岛素促进骨骼肌和脂肪组织摄取葡萄糖并合成糖原和脂肪，同时抑制肝脏糖异生，禁食时肝脏通过糖原分解和糖异生释放葡萄糖以维持血糖水平^[21]。然而，肥胖等代谢应激导致的白色脂肪组织功能失调是胰岛素抵抗的重要诱因。肥大脂肪细胞释放过量游离脂肪酸和促炎因子^[22]，导致肝脏和骨骼肌等非脂肪组织出现脂毒性，损伤线粒体和内质网并抑制胰岛素信号通路。持续的炎症进一步阻断胰岛素作用，引发全身性胰岛素抵抗。研究表明，肝脏对胰岛素的敏感性丧失通常最先发生，是胰岛素抵抗发生的早期事件^[23]。

2.2 BAT 与 WAT 在葡萄糖代谢及胰岛素敏感性中的调节作用

BAT 富含线粒体并高表达 UCP1，可通过增加无效氧化产热大幅提高能量消耗^[24]。活化的 BAT

显著增强葡萄糖和脂肪酸的摄取与氧化,从而改善全身葡萄糖与脂质代谢,并提高胰岛素敏感性。肥胖或胰岛素抵抗时BAT活性下降,而通过BAT移植或药物激活BAT可改善高脂饮食小鼠葡萄糖耐量和胰岛素敏感性^[24-25]。此外,BAT作为一种内分泌器官分泌多种代谢调节因子,如FGF21、Nrg4等,通过作用于肝脏等远端组织改善代谢状态并增强胰岛素敏感性^[26]。脂肪组织分泌的激素和细胞因子也可直接作用于胰岛 β 细胞并调节其功能。BAT活性增强时全身代谢环境改善,糖毒性和炎症水平下降, β 细胞代偿负担减轻,从而保护其功能并促进正常胰岛素分泌^[27-28]。

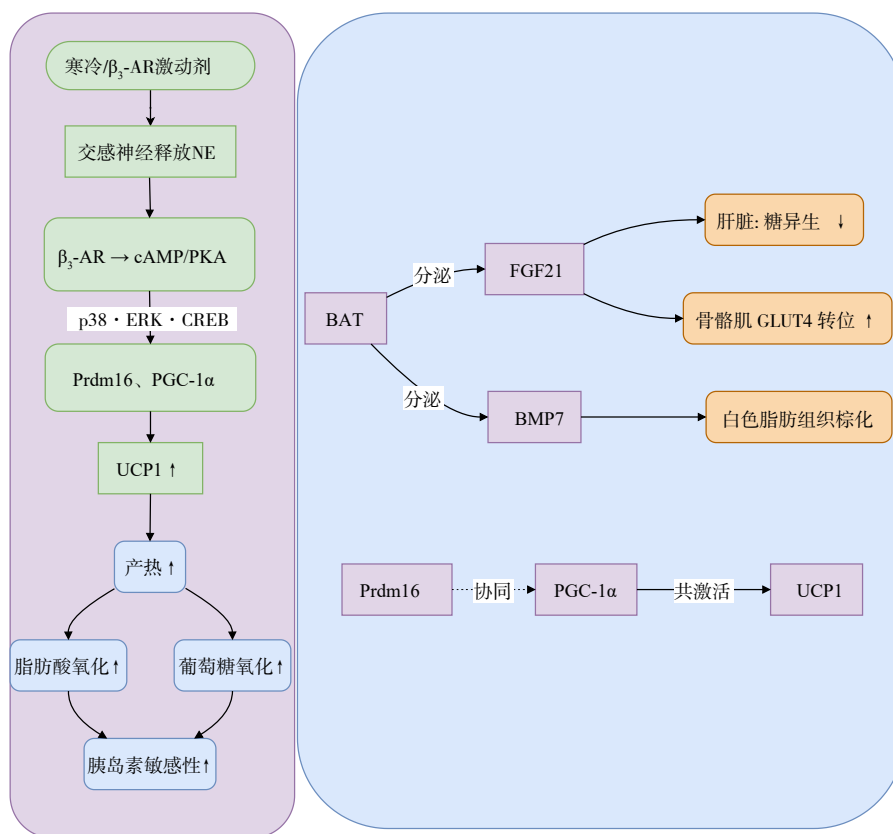
在正常代谢状态下,WAT通过胰岛素的作用有效摄取血液中的葡萄糖,并转化为甘油三酯储存于脂滴中,以维持血糖稳态^[29-30]。同时,WAT作为重要的内分泌器官,分泌多种激素和细胞因子,如脂联素^[31]、瘦素^[32]、抵抗素^[33]和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)^[34]等,参与调节全身的胰岛素敏感性和葡萄糖代谢稳态。肥胖状态下,WAT功能异常表现为脂肪细胞肥大、炎症反应增加和脂联素水平下降,促炎因子释放增加,导致全身性胰岛素抵抗,并进一步加剧糖尿病进展^[35]。

3 棕色脂肪组织激活及白色脂肪棕化的调控

近年来BAT的激活以及WAT棕化成为糖尿病及相关代谢性疾病中调节葡萄糖代谢与胰岛素敏感性的重要靶点(图3)。环境因素、运动诱导分子、药物与天然产物及相关内分泌信号通路共同参与上述调控过程。寒冷刺激是BAT激活最直接的方式之一,通过交感神经系统释放去甲肾上腺素迅速激活BAT中UCP1的表达,并增强葡萄糖摄取及脂肪酸氧化能力,从而调节机体血糖稳态。长期间歇性寒冷暴露亦能维持BAT的基础活性,并促进WAT的棕色化表型转变,提示环境适应机制的重要性^[36]。短期轻度的寒冷适应已被证明可显著提高2型糖尿病患者的胰岛素敏感性约43%^[37]。此外,能量受限和低蛋白饮食也可通过上调Prdm16-PGC-1 α 轴和增加FGF21的分泌,进一步促进WAT棕化并提高机体能量消耗^[38]。

运动对脂肪组织棕化作用的研究表明,耐力运动可诱导肌源分子如Irisin和 β -氨基异丁酸释放,这些分子显著促进WAT棕化及BAT功能。Irisin通过III型纤维连接蛋白结构域包含蛋白5 (fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5)裂解释放并激活脂肪组织中的P38-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/PGC-1 α 信号通路,上调UCP1表达而诱导WAT棕化^[39]。近年来药物及天然产物对BAT活性的干预备受关注。 β 肾上腺素受体激动剂米拉贝隆能够有效激活BAT,提高能量消耗并改善胰岛素敏感性,但在临床应用中应注意可能导致心率升高与血压波动的风险^[40-41]。天然产物中,白藜芦醇可通过激活5'AMP激活的蛋白激酶(5'AMP-activated protein kinase, AMPK)-沉默信息调节因子1(sirtuin 1, SIRT1)-PGC-1 α 通路促进WAT的棕化转变,并在动物模型中逆转高脂饮食所致的胰岛素抵抗^[42]。此外,小檗碱及姜黄素也分别通过PRDM16和核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)-血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)信号途径促进UCP1表达,诱导WAT棕化并改善代谢紊乱^[43]。

在上述多种调控方式中,UCP1介导的质子泄漏机制构成BAT产热的核心。近年来的研究揭示了UCP1与长链脂肪酰辅酶A及核苷酸结合后的分子门控机制,为进一步药物开发提供理论基础^[44]。此外,骨形态发生蛋白7(bone morphogenetic protein 7, BMP7)单独可诱导间充质干细胞向棕色脂肪方向分化,协同Prdm16/PPAR γ 增强BAT功能^[45]。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)则通过经典受体信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路维持WAT的棕化潜能^[46]。FGF21在寒冷刺激下由BAT、肝脏及WAT共同分泌,经成纤维生长因子受体1c(fibroblast growth factor receptor 1c, FGFR1c)/ β -克洛托蛋白(β -Klotho, KL β)受体复合体激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)-cAMP反应元件结合蛋白1(cAMP response element-binding protein 1, CREB)-PGC-1 α 通路,进一步强化全身脂肪酸氧化与能量消耗,其药物干预已在动物实验及初步临床研究中显示出改善代谢指标的潜力^[47]。



注：图片为网站 Draw.io 在线绘制（<https://www.drawio.com>）。

图3 BAT 激活及 WAT 棕化示意图

Figure 3 Schematic of BAT activation and WAT browning

4 棕色脂肪组织在胰岛素抵抗及糖尿病治疗中的作用

越来越多研究表明，通过 BAT 激活可降低空腹血糖水平，减少外源性胰岛素需求，并有效逆转饮食诱导的胰岛素抵抗状态^[48-49]。明确 BAT 在代谢调控中的分子机制及其临床转化潜力，有助于为糖尿病治疗提供新的精准靶点和治疗策略。

在分子机制方面，BAT 激活能显著提高脂肪酸与葡萄糖的氧化速率，降低肝脏糖异生活性，并促进骨骼肌葡萄糖转运体 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 的跨膜转运，从而有效改善全身胰岛素敏感性^[49]。动物实验研究表明，仅少量 BAT 移植即可逆转高脂饮食诱导的胰岛素抵抗状态，这进一步证实 BAT 在代谢调节中的重要功能^[48]。UCP1 作为 BAT 产热核心蛋白，通过介导线粒体膜质子泄漏以产生热量，其缺失会导致严重的葡萄糖耐量下降，表明 UCP1 对于维持机体葡萄糖稳态必不可少^[50]。同时，转录因子 Prdm16 与核受体 PPAR γ 相互作

用，协同激活 PGC-1 α 及 UCP1 等关键基因的表达，形成 BAT 功能维持的关键转录网络；靶向 Prdm16 的基因激活策略在动物模型中显示出显著提升胰岛素敏感性的潜力^[51]。此外，FGF21、BMP7 等内分泌信号分子亦可通过 ERK-CREB 或 Smad 蛋白 (SMAD1/5) 通路，协同放大 PRDM16-PGC-1 α 轴，进一步加强了 BAT 的产热和代谢改善效应^[52-53]。

动物模型和人体研究的证据进一步支持了 BAT 激活改善糖代谢的潜力。在高脂饮食诱导的小鼠肥胖模型中，长期施用 β 3- 肾上腺素激动剂或寒冷暴露能显著提高胰岛素信号通路蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) - 丝氨酸 473 位点 (serine 473, Ser473) 的磷酸化水平，并降低 HOMA-IR^[25]。临床上，¹⁸F- 氟代脱氧葡萄糖 (¹⁸F-fludeoxyglucose, ¹⁸F-FDG) 正电子发射断层显像 - 计算机断层成像 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 研究 (BARCIST-1.0 标准) 明确显示，成人 BAT 的标准摄取值 (standardized uptake value, SUV) 与葡萄糖钳夹试验所得的胰岛素敏感性参数

呈正相关^[54]。此外, β_3 -受体激动剂 mirabegron 在临床随机对照试验中证实能显著增加 BAT 体积、提高静息能量消耗, 并显著改善胰岛素敏感性; 寒冷暴露 (14℃, 每日 2 h, 共 6 周) 也可有效降低空腹胰岛素水平, 并提高胰岛素介导的葡萄糖清除能力^[49, 55]。

尽管现有研究提示 BAT 激活在胰岛素抵抗治疗中非常具有潜力, 但临床转化仍面临诸多挑战。寒冷刺激依从性不足, β -受体激动剂治疗可能伴随心血管副作用, 而成人个体 BAT 含量差异显著, 影响了疗效的预测性和稳定性^[55]。因此, 新型小分子靶向药物如 UCP1 激动剂或 Prdm16-PPAR γ 互作增强剂的开发, 以及联合多种疗法 (如 mirabegron 与 FGF21 类似物联用) 的综合治疗方案, 成为未来研究的重要方向^[52]。此外, 通过基因工程或细胞治疗技术, 如腺相关病毒载体介导骨形态发生蛋白 7 (bone morphogenetic protein 7, BMP7) 基因表达或工程化 BAT 组织移植, 在动物模型中已初步证明能长期提升葡萄糖清除率, 且未见明显免疫排斥反应^[53]。结合更为精确的影像学手段, 如 ¹⁸F-FDG PET-CT 与新型 ¹¹C-acetate 代谢探针, 可更全面评估 BAT 功能。在临床研究中, 依据 BARCIST 1.0 标准的 ¹⁸F-FDG PET-CT 可量化成人 BAT 体积与活性; 多项研究提示, BAT 的 ¹⁸F-FDG 摄取 / 活性与胰岛素敏感性指标呈正相关, 为个体化治疗剂量和监测方案提供依据; 而 ¹¹C-acetate PET 可评估 BAT 的氧化代谢, 作为 FDG 以外的重要补充, 可进一步优化个体化的治疗剂量及监测方案。

5 结语与展望

近年来, 大量基础与临床研究表明了 BAT 激活与 WAT 棕化在能量代谢调节和胰岛素敏感性改善中的重要作用。BAT 凭借其特异表达的 UCP1 介导非战栗性产热, 通过提高葡萄糖与脂肪酸的氧化速率, 有效缓解胰岛素抵抗, 降低血糖和脂质毒性负担, 具有明确的代谢保护作用。此外, WAT 在环境刺激或内分泌因子诱导下, 通过以 Prdm16、PGC-1 α 为核心的能量代谢模式, 呈现“类棕化”特征, 进一步提升整体能量消耗能力。现有研究整合了环境刺激、运动诱导及药物干预等多种途径, 初步证实了这些外源性干预在改善胰岛素抵抗和代谢异常方面的协同效应。因此, BAT 激活和 WAT 棕化有望成为胰岛素抵抗和糖尿

病精准治疗的突破口。随着特异性生物标志物的识别及新型分子影像探针的应用, BAT 活性可望实现实时、量化监测。跨学科、跨平台的协同作用将加速这些创新手段从实验室走向临床, 为糖尿病及代谢病患者提供更个性化、持久而有效的治疗方案。未来研究需着重探索更加安全、有效且适合临床推广的新型 BAT 激动剂及基因编辑、细胞移植等新兴治疗策略, 以期推动 BAT 激活和 WAT 棕化技术向临床精准医学转化。

利益冲突声明: 本研究未受到企业、公司等第三方资助, 不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet*, 2023, 402(10397): 203-234. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.
- [2] SACKS D B, ARNOLD M, BAKRIS G L, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(10): e151-e199. DOI: 10.2337/doi23-0036.
- [3] GILANI A, STOLL L, HOMAN E A, et al. Adipose signals regulating distal organ health and disease [J]. *Diabetes*, 2024, 73(2): 169-177. DOI: 10.2337/dbi23-0005.
- [4] CHENG L, WANG J, DAI H, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. *Adipocyte*, 2021, 10(1): 48-65. DOI: 10.1080/21623945.2020.1870060.
- [5] HONDARES E, ROSELL M, DÍAZ-DELFIN J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) induces PPAR γ coactivator 1 α (PGC-1 α) gene expression and contributes to thermogenic activation of brown fat: involvement of PRDM16 [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(50): 43112-43122. DOI: 10.1074/jbc.M111.252775.
- [6] AMTHOR H, MACHARIA R, NAVARRETE R, et al. Lack of myostatin results in excessive muscle growth but impaired force generation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(6): 1835-1840. DOI: 10.1073/pnas.0604893104.
- [7] LEPPER C, FAN C M. Inducible lineage tracing of Pax7-descendant cells reveals embryonic origin of adult satellite cells [J]. *Genesis*, 2010, 48(7): 424-436. DOI: 10.1002/dvg.20630.
- [8] LU W H, CHEN H F, KING P C, et al. CPEB2-activated Prdm16 translation promotes brown adipocyte function and prevents obesity [J]. *Mol Metab*, 2024, 89: 102034. DOI: 10.1016/j.molmet.2024.102034.
- [9] PILKINGTON A C, PAZ H A, WANKHADE U D. Beige adipose

- tissue identification and marker specificity-overview [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12 : 599134. DOI: 10.3389/fendo.2021.599134.
- [10] ZIQUBU K, DLUDLA P V, MABHIDA S E, et al. Brown adipose tissue-derived metabolites and their role in regulating metabolism [J]. *Metabolism*, 2024, 150 : 155709. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155709.
- [11] AHMAD B, VOHRA M S, SALEEMI M A, et al. Brown/Beige adipose tissues and the emerging role of their secretory factors in improving metabolic health: the batokines [J]. *Biochimie*, 2021, 184 : 26-39. DOI: 10.1016/j.biochi.2021.01.015.
- [12] LAGOS K J, BUZZÁ H H, BAGNATO V S, et al. Carbon-based materials in photodynamic and photothermal therapies applied to tumor destruction [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23 (1) : 22. DOI: 10.3390/ijms23010022.
- [13] LYNES M D, LEIRIA L O, LUNDH M, et al. The cold-induced lipokine 12, 13-diHOME promotes fatty acid transport into brown adipose tissue [J]. *Nat Med*, 2017, 23 (5) : 631-637. DOI: 10.1038/nm.4297.
- [14] NIEMANN B, HAUF-SBRUSBERG S, PUETZ L, et al. Apoptotic brown adipocytes enhance energy expenditure via extracellular inosine [J]. *Nature*, 2022, 609 (7926) : 361-368. DOI: 10.1038/s41586-022-05041-0.
- [15] PFEIFER A, MIKHAEL M, NIEMANN B. Inosine: novel activator of brown adipose tissue and energy homeostasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2024, 34 (1) : 72-82. DOI: 10.1016/j.tcb.2023.04.007.
- [16] BLÜHER M. Neuregulin 4 : a “hotline” between brown fat and liver [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2019, 27 (10) : 1555-1557. DOI: 10.1002/oby.22595.
- [17] MORENO-LOPEZ M, LOUVET I, DELALLEAU N, et al. The role of the glucagon-FGF21 axis in improving beta cell function during glucose intolerance and SGLT2 inhibition [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025, 27 (2) : 885-898. DOI: 10.1111/dom.16089.
- [18] VILLARROYA F, GAVALDÀ-NAVARRO A, PEYROU M, et al. The lives and times of brown adipokines [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28 (12) : 855-867. DOI: 10.1016/j.tem.2017.10.005.
- [19] CHEN C, XIE L, ZHANG M, et al. The interplay between the muscle and liver in the regulation of glucolipid metabolism [J]. *J Mol Cell Biol*, 2024, 15 (12) : mjad073. DOI: 10.1093/jmcb/mjad073.
- [20] STARLING S. Dysfunctional lipid metabolism in ageing muscle: effects on glucose tolerance [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, 20 (4) : 192. DOI: 10.1038/s41574-024-00960-6.
- [21] WANG H H, LEE D K, LIU M, et al. Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2020, 23 (3) : 189-230. DOI: 10.5223/pghn.2020.23.3.189.
- [22] SUREN GARG S, KUSHWAHA K, DUBEY R, et al. Association between obesity, inflammation and insulin resistance: insights into signaling pathways and therapeutic interventions [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 200 : 110691. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110691.
- [23] LI Z, LIU R, GAO X, et al. The correlation between hepatic controlled attenuation parameter (CAP) value and insulin resistance (IR) was stronger than that between body mass index, visceral fat area and IR [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2024, 16 (1) : 153. DOI: 10.1186/s13098-024-01399-5.
- [24] MALISZEWSKA K, KRETOWSKI A. Brown adipose tissue and its role in insulin and glucose homeostasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (4) : 1530. DOI: 10.3390/ijms22041530.
- [25] PERES VALGAS DA SILVA C, SHETTIGAR V K, BAER L A, et al. Brown adipose tissue prevents glucose intolerance and cardiac remodeling in high-fat-fed mice after a mild myocardial infarction [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2022, 46 (2) : 350-358. DOI: 10.1038/s41366-021-00999-9.
- [26] GAVALDÀ-NAVARRO A, VILLARROYA J, CEREIJO R, et al. The endocrine role of brown adipose tissue: an update on actors and actions [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23 (1) : 31-41. DOI: 10.1007/s11154-021-09640-6.
- [27] BIONDI G, MARRANO N, BORRELLI A, et al. Adipose tissue secretion pattern influences β -cell wellness in the transition from obesity to type 2 diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (10) : 5522. DOI: 10.3390/ijms23105522.
- [28] TRICÒ D, CHIRIACÒ M, NOUWS J, et al. Alterations in adipose tissue distribution, cell morphology, and function mark primary insulin hypersecretion in youth with obesity [J]. *Diabetes*, 2024, 73 (6) : 941-952. DOI: 10.2337/db23-0450.
- [29] VAN GERWEN J, SHUN-SHION A S, FAZAKERLEY D J. Insulin signalling and GLUT4 trafficking in insulin resistance [J]. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51 (3) : 1057-1069. DOI: 10.1042/BST20221066.
- [30] GEISER A, FOYLAN S, TINNING P W, et al. GLUT4 dispersal at the plasma membrane of adipocytes: a super-resolved journey [J]. *Biosci Rep*, 2023, 43 (10) : BSR20230946. DOI: 10.1042/BSR20230946.
- [31] BEGUM M, CHOUBEY M, TIRUMALASETTY M B, et al. Adiponectin: a promising target for the treatment of diabetes and its complications [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13 (11) : 2213. DOI: 10.3390/life13112213.
- [32] CASADO M E, COLLADO-PÉREZ R, FRAGO L M, et al. Recent advances in the knowledge of the mechanisms of leptin physiology and actions in neurological and metabolic pathologies [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (2) : 1422. DOI: 10.3390/ijms24021422.
- [33] YANG H M, KIM J, KIM B K, et al. Resistin regulates inflammation and insulin resistance in humans via the endocannabinoid system [J]. *Research (Wash D C)*, 2024, 7 : 0326. DOI: 10.34133/research.0326.
- [34] CASTELLI V, KACEM H, BRANDOLINI L, et al. TNF α -CXCR1/2 partners in crime in insulin resistance conditions [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10 (1) : 486. DOI: 10.1038/s41420-024-02227-5.
- [35] MIRABELLI M, MISITI R, SICILIA L, et al. Hypoxia in

- human obesity: new insights from inflammation towards insulin resistance—a narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (18): 9802. DOI: 10.3390/ijms25189802.
- [36] U-DIN M, DE MELLO V D, TUOMAINEN M, et al. Cold-stimulated brown adipose tissue activation is related to changes in serum metabolites relevant to NAD⁺ metabolism in humans [J]. *Cell Rep*, 2023, 42 (9): 113131. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113131.
- [37] HANSSEN M J W, 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): 863-865. DOI: 10.1038/nm.3891.
- [38] HOEKX C A, MARTINEZ-TELLEZ B, STRAAT M E, et al. Cold exposure increases circulating fibroblast growth factor 21 in the evening in males and females [J]. *Endocr Connect*, 2024, 13 (7): e240074. DOI: 10.1530/EC-24-0074.
- [39] CHEN Y, DING J, ZHAO Y, et al. Irisin induces white adipose tissue browning in mice as assessed by magnetic resonance imaging [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246 (14): 1597-1606. DOI: 10.1177/15353702211006049.
- [40] DĄBROWSKA A M, DUDKA J. Mirabegron, a selective β 3-adrenergic receptor agonist, as a potential anti-obesity drug [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (21): 6897. DOI: 10.3390/jcm12216897.
- [41] SUN X, SUI W, MU Z, et al. Mirabegron displays anticancer effects by globally browning adipose tissues [J]. *Nat Commun*, 2023, 14 (1): 7610. DOI: 10.1038/s41467-023-43350-8.
- [42] TERZO M, IANTOMASI M, TSIANI E. Effects of resveratrol on adipocytes: evidence from *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Molecules*, 2024, 29 (22): 5359. DOI: 10.3390/molecules29225359.
- [43] CHIU Y H, CHOU W L, KO M C, et al. Curcumin mitigates obesity-driven dysbiosis and liver steatosis while promoting browning and thermogenesis in white adipose tissue of high-fat diet-fed mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2025, 143 : 109920. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2025.109920.
- [44] JONES S A, RUPRECHT J J, CRICHTON P G, et al. Structural mechanisms of mitochondrial uncoupling protein 1 regulation in thermogenesis [J]. *Trends Biochem Sci*, 2024, 49 (6): 506-519. DOI: 10.1016/j.tibs.2024.03.005.
- [45] TSENG Y H, KOKKOTOU E, SCHULZ T J, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure [J]. *Nature*, 2008, 454 (7207): 1000-1004. DOI: 10.1038/nature07221.
- [46] RADVÁNYI Á, RÖSZER T. Interleukin-6 : an under-appreciated inducer of thermogenic adipocyte differentiation [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (5): 2810. DOI: 10.3390/ijms25052810.
- [47] TAN H, YUE T, CHEN Z, et al. Targeting FGF21 in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanism to medicine [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19 (1): 66-88. DOI: 10.7150/ijbs.73936.
- [48] STANFORD K I, MIDDELBECK R J W, TOWNSEND K L, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123 (1): 215-223. DOI: 10.1172/JCI62308.
- [49] CHONDRONIKOLA M, VOLPI E, BØRSHEIM E, et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (12): 4089-4099. DOI: 10.2337/db14-0746.
- [50] LIU X, ROSSMEISL M, MCCLAIN J, et al. Paradoxical resistance to diet-induced obesity in UCP1-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111 (3): 399-407. DOI: 10.1172/JCI15737.
- [51] MAO L, LU J, HOU Y, et al. Directly targeting PRDM16 in thermogenic adipose tissue to treat obesity and its related metabolic diseases [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15 : 1458848. DOI: 10.3389/fendo.2024.1458848.
- [52] BONDURANT L D, AMEKA M, NABER M C, et al. FGF21 regulates metabolism through adipose-dependent and-independent mechanisms [J]. *Cell Metab*, 2017, 25 (4): 935-944.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.03.005.
- [53] CASANA E, JIMENEZ V, JAMBRINA C, et al. AAV-mediated BMP7 gene therapy counteracts insulin resistance and obesity [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2022, 25 : 190-204. DOI: 10.1016/j.omtm.2022.03.007.
- [54] CHEN K Y, CYPESS A M, LAUGHLIN M R, et al. Brown adipose reporting criteria in imaging studies (BARCIST 1.0): recommendations for standardized FDG-PET/CT experiments in humans [J]. *Cell Metab*, 2016, 24 (2): 210-222. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.07.014.
- [55] O'MARA A E, JOHNSON J W, LINDERMAN J D, et al. Chronic mirabegron treatment increases human brown fat, HDL cholesterol, and insulin sensitivity [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (5): 2209-2219. DOI: 10.1172/JCI131126.

(责任编辑: 谢汝莹)