

专
家
介
绍

陈兵,男,第三军医大学第一附属医院内分泌科主任医师,教授,博士生导师,中华医学会内分泌分会常务委员、卫生部合理用药专家委员会委员、全军内分泌专委会副主任委员、中国医师协会内分泌代谢科分会委员、美国糖尿病协会(ADA)专家组成员、重庆市医师协会内分泌专委会候任会长,重庆市医学会内分泌专委会副主任委员。中华医学会内分泌分会性腺学组副组长。《第三军医大学学报》编委,获国家自然科学基金 4 项、中国博士后科学基金和成果转化课题等多项课题。获中国医师协会年度奖、军队科技进步和医疗成果二、三等奖项,以第一或通讯作者在《Diabetes》等 SCI 杂志发表论文 30 余篇。主要研究方向:增龄性内分泌代谢疾病的防治。

产热脂肪与体育锻炼

吴绮楠,陈 兵*

(第三军医大学第一附属医院内分泌科,重庆 400038)

[摘 要] 棕色脂肪和米色脂肪合称为产热脂肪,其生理作用为产热和消耗能量,激活产热脂肪是治疗肥胖和代谢性疾病的一条新途径,但无论是从来源、分化过程、生化特征、转录调控因素以及产热作用上,米色脂肪均有别于传统意义上的棕色脂肪。体育锻炼与脂肪细胞和产热过程密切相关,研究发现其可通过多种信号途径及方式影响棕色脂肪和米色脂肪的诱导分化和产热过程,且不同的运动方式对产热脂肪的代谢影响也存在争议。本文就棕色脂肪和米色脂肪近年来在体育锻炼方面的研究进展和争论作一综述。

[关键词] 棕色脂肪;米色脂肪;体育锻炼

[中图分类号] R589.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)01-012-07

doi:10.7655/NYDXBNS20160104

Thermogenic fat and physical exercise

Wu Qinan, Chen Bing*

(Endocrinology Department, the First Affiliated Hospital of the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] Brown fat and beige fat are the so called thermogenic fat, thermogenesis and energy consumption are their physiological effect, activation of thermogenic fat is a new approach to the treatment of obesity and metabolic diseases, but they are different from the source, differentiation, biochemical characteristics, regulation of transcription factors and thermal effect. Physical exercise is associated with adipocyte and the thermogenesis process, researches indicated that it can affect differentiation and thermogenesis process via a variety of signal pathways and effects on brown fat and beige fat, and there has been debated on different modes of exercise affecting the differentiation and metabolism in thermogenic fat. This article reviews the advance and debate of brown fat and beige fat in physical exercise.

[Key words] brown fat; beige fat; physical exercise

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(01):012-018]

[基金项目] 中华医学会临床医学专项资金(13020120397, 13040630448);第三军医大学青年人才基金项目(SWH2013QN02)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: chenbing3@medmail.com.cn

长期以来,除了传统意义上作为能量储存库的白色脂肪外,人体和动物体内尚有部分脂肪组织用于产热,称为产热脂肪。传统意义上的产热脂肪存在于啮齿类动物的背部和肾周围,而在人类则仅存在于婴幼儿期,由于呈棕色,称为棕色脂肪。棕色脂肪细胞在外观上相对统一,由整齐的多边形脂肪细胞组成,胞内富含脂滴。与白色脂肪不同的是棕色脂肪具有显著增多的线粒体和强大氧化能力并呈现棕色,解偶联蛋白 1(uncoupling protein 1, UCP-1)表达阳性,其生理作用为消耗能量^[1]。而随着研究的进展,人们进一步发现,一些特定的白色脂肪细胞经过长时间的寒冷暴露以及肾上腺素的激动可出现 UCP-1 表达阳性。既往曾经称之为诱导性棕色脂肪细胞,后来发现其无论在来源上还是在生化特征上均与传统的棕色脂肪细胞有一定的差别,改名为米色脂肪。因此,产热脂肪包含了棕色脂肪和米色脂肪^[2]。研究发现成人亦有少量这样的脂肪组织存在于颈部、锁骨上以及脊柱旁。因此,成人的棕色脂肪即是指米色脂肪。由白色脂肪转变成产热脂肪的过程称为白色脂肪棕色化^[3]。体育锻炼作为消耗脂肪的一种重要措施,近年来的研究也显示其对产热脂肪有激活作用,本文拟对产热脂肪在体育锻炼方面的一些研究进展进行述评。

1 棕色脂肪和米色脂肪细胞来源

越来越多的研究提示成人体的棕色脂肪具有啮齿类动物体内诱导产热的米色脂肪的特征,两种脂肪细胞的细胞株已在小鼠中克隆出来,并发现有不同的特异性细胞学标志。大量研究发现,与啮齿类动物的棕色脂肪相比,米色脂肪特异性分子标志在成人的棕色脂肪中更为显著^[4],另一项研究进一步证明了成人的棕色脂肪细胞中的分子标志与啮齿类动物的米色脂肪相似,而婴儿体内那种传统意义上的棕色脂肪细胞则与啮齿类动物的棕色脂肪细胞相似^[5]。虽然米色脂肪在消耗热能的生理功能上与棕色脂肪一致,在解剖结构上,棕色脂肪和激活的米色脂肪细胞内含有小脂滴,表面有丰富的血管、神经以及线粒体。但传统意义上的棕色脂肪细胞来源于表面标志为 Myf5 阳性的间充质干细胞。而研究发现,Myf5 阳性的间充质干细胞并不能分化为米色脂肪细胞,其特异性的表面标志为 TMEM26 和 CD137。因此,科学家们认为两种脂肪来源于完全不同的细胞系^[6]。而且,在未激活的静止状态下,米色脂肪中经典的产热基因如 UCP-1 和 2 型脱碘酶的表达水平较低,只有在激活状态下才呈现高表达^[7]。对于产热脂肪细胞来说,目前已明确的是

其对于维持代谢平衡的意义重大^[8]。部分敲除 UCP-1 基因的动物更容易得肥胖和糖尿病,而冷暴露和寒战可逆转肥胖^[9]。在脂肪组织中特异性转入 FOXC2 基因的小鼠可激活 cAMP 信号通路生成更多的棕色和米色脂肪,防止由饮食诱导的肥胖和糖尿病^[10]。

从表面标志上来说,UCP-1 在棕色脂肪中高表达,而在米色脂肪细胞低表达。Zic1 在棕色脂肪细胞中表达而在米色脂肪中不表达^[2,11]。Hoxc9、Slc27a1、TMEM26 和 CD137 在米色脂肪细胞中表达而不在棕色脂肪细胞中表达^[12]。

总结以上,虽然棕色脂肪和米色脂肪生理功能相似,但两者的细胞来源和分化过程并不相同,其机制尚需进一步研究。

2 棕色脂肪和米色脂肪细胞的调控因素

既往想要了解米色脂肪和棕色脂肪各自在产热过程中所起的作用是非常困难的,随着最近分子医学的发展,人们发现一种存在于棕色脂肪和米色脂肪中的重要转录调节因子,PRD1-BF-1-RIZ1 的同源结构域蛋白-16(PRD1-BF-1-RIZ1 homologous domain-containing protein16, PRDM16) 在脂肪库中表达上升时,原来白色脂肪的地方就会出现米色脂肪,而经典的棕色脂肪会一直高表达 PRDM16^[13]。有趣的是,转入该基因的转基因小鼠在受到 β 肾上腺素激动剂的刺激后,腹部的白色脂肪会更容易棕色化^[14]。在培养的脂肪细胞中发现,经典的棕色脂肪细胞需要 PRDM16 用以维持其产热基因的程序化表达,而在体内模型所有脂肪细胞中敲除 PRDM16 一方面并不足以改变经典棕色脂肪的功能;另一方面,无论是在组织学方面还是在细胞学方面,米色脂肪的产生也会大大减少^[15]。这些缺乏米色脂肪的小鼠会出现中等程度的肥胖,其皮下脂肪会异常增生而腹部脂肪正常,同时会出现肝脏胰岛素抵抗。有趣的是,在这些小鼠的皮下脂肪中,炎症、前炎症因子及巨噬细胞均有所增加,这种现象在体外培养并敲除了 PRDM16 的皮下脂肪细胞也可以观察到。这意味着 PRDM16 的存在可抑制皮下脂肪出现炎症反应^[16]。而在经典的棕色脂肪中,PRDM16 的功能更加复杂,通过 Cre 重组敲除 PRDM16 的小鼠只有在出生 6 个月后会丧失棕色脂肪及其相关基因的表达,而若敲除与 PRDM16 最接近的同源序列 PRDM3,就会在小鼠出生早期丧失棕色脂肪及其相关基因的表达。该现象提示尽管 PRDM16 在产热细胞的发育过程中很重要,但至少在生命的早期,PRDM3 才是支持棕色脂肪

细胞发育的另一个关键因素^[17]。

若想知道棕色和米色脂肪细胞在治疗方面的重要意义,就需要了解其发生发展过程中的关键调控因素。一方面,核受体过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ)是所有脂肪细胞发育所必须的^[18]。另一方面,白色和棕色脂肪细胞有着显著不同的表型,表明还有其他转录调控因子的参与。通过酵母双杂交筛选鉴定出 PPAR- γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferative activated receptor, gamma, coactivator 1 α , PGC-1 α)是 PPAR- γ 的结合伴侣^[19]。在棕色脂肪中,PGC-1 α 诱导线粒体生物合成、氧化代谢和产热。PGC-1 α 被认为可参与调节各种重要组织的代谢和众多其他生理过程。而在缺乏 PGC-1 α 表达的棕色和米色脂肪细胞中虽然产热基因表达减弱,但这些细胞仍具有棕色脂肪细胞的分子标志^[20-21],这说明还有其他的重要因素参与其中。PRDM16 表达只能在典型的棕色脂肪细胞中发现,在白色脂肪细胞中几乎不存在。但若在培养的白色脂肪细胞中强制表达 PRDM16,则会诱导 PGC-1 α 和产热基因以及线粒体基因和那些只有在棕色脂肪组织中才表达的基因表达升高^[13]。除了激活这些途径,PRDM16 还能结合 CCAAT 增强子结合蛋白 β (C/EBP β) 并募集辅阻遏蛋白 CtBP1 和 CtBP2,抑制白色脂肪或肌肉组织的基因表达^[22]。更为重要的是,在成纤维细胞中过表达 PRDM16 和 C/EBP β 后将其移植到小鼠体内,还可使之分化成为棕色脂肪细胞^[23]。转录因子早期 B 细胞因子-2 (Ebf2) 在棕色和米色脂肪细胞中呈高表达,它是 PRDM16 上游信号因子,可促进 PPAR- γ 结合棕色脂肪选择性基因的启动子^[24]。此外,在敲除了白介素(IL)-4 和 IL-13 的小鼠体内,米色脂肪比正常小鼠显著减少,而注射 IL-4 后则可使米色脂肪增多^[25]。

β 肾上腺素受体信号途径一方面通过交感神经系统介导棕色脂肪细胞的产热过程,另一方面, β 3 肾上腺素受体激动剂也可促进米色脂肪细胞的产生。已知持续的冷暴露可促进米色脂肪细胞的产生,但若敲除了 β 3 肾上腺素受体,这种作用会大大削弱,而对棕色脂肪的影响则不大。因此,可以推测 β 3 肾上腺素受体及其信号途径对米色脂肪细胞形成比对棕色脂肪细胞更重要^[26]。进一步研究发现,肾上腺素受体激动剂诱导的米色脂肪形成需要通过 cAMP—PKA 途径和 P38—MAPK 途径,激活 PGC-1 α 和 PPAR- α 、PPAR- γ ^[27-29]。还有研究发现,瘦素也可以通过以上途径激活 PGC-1 α 和 PPAR- α 、

PPAR- γ ,促进米色脂肪的形成^[30-31]。

EHMT1 是一种组蛋白赖氨酸甲基转移酶,在棕色脂肪中,其可与 PRDM16 构成转录复合物。因此,EHMT1 是棕色脂肪细胞谱系和产热过程的特异性标志物^[32]。据推测,在 PRDM16 的信号上游还有米色脂肪选择性因子和米色脂肪选择性表观调节因子的存在,用以调控脂肪细胞的表型。TLE3 是一种辅因子,可抑制棕色脂肪细胞和米色脂肪细胞的产热过程,在棕色和米色脂肪细胞中强制表达 TLE3 可抑制其产热,敲除则可增加产热^[33-34]。TLE3 还可竞争性抑制 PRDM16 与 PPAR- γ 的结合,参与对白色、棕色和米色脂肪细胞表型的调节。

Sirtuin-1 (SIRT1) 也是参与诱导性产热脂肪细胞调控的重要基因之一。虽然其主要在调控间充质干细胞分化为脂肪细胞的过程中发挥重要作用,可抑制间充质干细胞向前脂肪细胞分化。但研究发现,其一方面参与了棕色脂肪的分化过程,在 Myf5 阳性的细胞中促进线粒体发育,另一方面,在 Myf5 阴性的白色脂肪中过表达该基因也可上调 PRDM16 的表达,促进线粒体合成,参与米色脂肪细胞的形成^[35]。噻唑烷类药物可通过激活 SIRT1 促进 PRDM16 的表达,促进棕色脂肪和米色脂肪的生成^[36]。

UCP-1 作为产热诱导性脂肪的标志物,其增强子区域可以和 PPAR 家族、甲状腺激素等核受体因子结合并激活这些因子,促进线粒体的合成,从转录水平上参与棕色脂肪和米色脂肪的诱导分化过程^[37]。此外,还有研究也显示,激活二型固有淋巴细胞(IL-22)、FGF21、BMP 家族成员如 BMP-4、BMP-7 等参与了对米色脂肪细胞的分化和激活作用,在动物体内过表达这些因子一方面可以诱导间充质干细胞向棕色脂肪细胞系定向分化,另一方面,可以通过作用于 Smad 和 P38/MAPK 信号通路激活下游的 PGC-1 α ,增加棕色脂肪的产生以及米色脂肪的形成^[38-42]。还有研究发现,黄连素也可通过激活 AMPK 和 PGC-1 α ,促使白色脂肪转化为米色和棕色脂肪^[43]。

总结以上,多种诱导因素分别从不同水平参与棕色脂肪和米色脂肪细胞的诱导分化和产热过程。针对这些靶点,一方面可设计特异性的激活剂和阻断剂以调控产热,另一方面尚需更多的研究对具体机制进行进一步探索。

3 体育锻炼与棕色和米色脂肪

体育锻炼作为一项通过消耗能量减轻体重的重要措施,与脂肪和产热密切相关,其可显著提高

米色脂肪形成过程中重要的 PGC-1 α 的表达水平。后续研究发现, 过表达 PGC-1 α 的小鼠可刺激肌肉中包含 III 型纤连蛋白域蛋白 5(FDNC5) 的表达, 并经水解后形成鸢尾素(irisin), 进一步促进米色脂肪细胞的形成^[44]。而无论在小鼠还是在成人中, 体育锻炼均可显著提高血清中鸢尾素的水平, 并促进肌肉中鸢尾素基因的表达, 从而介导白色脂肪的棕色化和米色脂肪的形成。而限制饮食虽然也可降低脂肪含量, 却不能提高鸢尾素水平, 因此, 饮食限制不能促使米色脂肪形成^[45-47]。而将过表达鸢尾素的腺病毒注射入小鼠体内, 可导致小鼠体内白色脂肪 UCP-1 表达上升, 形成米色脂肪, 其中间分化过程中的多泡脂肪细胞也增多, 但棕色脂肪不变, 最后小鼠的体重下降, 胰岛素敏感性提高。因此, 体育锻炼所导致的米色脂肪形成机制为 PGC-1 α -FDNC5 和鸢尾素水平的提高密切相关^[48]。此外, 还有研究指出, 寒颤可刺激鸢尾素的分泌, 提高 FGF21, 促进线粒体生成, 使白色脂肪转变成米色脂肪或棕色脂肪。体育锻炼可能是对寒颤的一种模拟行为, 同样可提高鸢尾素的分泌。因此, 在热环境下的锻炼和在寒冷环境中的锻炼均可促进鸢尾素的分泌, 增加白色脂肪细胞中的线粒体, 促进脂肪的燃烧^[39]。关于环境温度对脂肪的影响, 有研究指出, 在寒冷的月份, 成人体内的米色脂肪含量较多, 而在温暖的月份, 则会下降, 因此, 这有利于肥胖人群掌握体育锻炼的时机^[49]。还有研究发现, 锻炼也可以通过激活 SIRT1 进一步激活 PPAR- γ 、PRDM16, 促进白色脂肪棕色化^[50]。因此, 体育锻炼可能通过多种信号途径影响米色脂肪和棕色脂肪的分化。PGC-1 α 和鸢尾素具有很大的开发潜能, 可作为肥胖和脂肪过剩治疗的靶标。

针对不同的锻炼方式, 米色和棕色脂肪的生成情况亦有所不同, 如高强度间歇训练就能有效促进人体的白色脂肪转化为米色脂肪^[51], 空腹锻炼显然比吃饱了锻炼更能促进脂肪的燃烧^[52], 在一些动物研究中发现, 踏车和跑台锻炼反而会减少大鼠的棕色脂肪, 有研究发现游泳可使大鼠棕色脂肪组织增加, 还有研究发现耐力运动可让动物的白色脂肪组织中 PRDM16、UCP-1 水平增高^[53-54]。人体实验中发现, 踏车运动可让肌肉组织中的 PGC-1 α 升高, 但是否会对脂肪组织产生这样的影响未见报道^[55-56]。另一项研究显示, 年轻人经过短跑后鸢尾素水平升高, 而无氧锻炼 8 周后鸢尾素无明显变化^[57-58]。

此外, 还有研究发现自噬在体育锻炼促进白色

脂肪棕色化的过程中发挥了重要作用, 缺乏自噬关键基因 Atg7 的小鼠, 白色脂肪组织中的 PGC-1 α 会显著升高, 由于体育锻炼使白色脂肪棕色化过程的关键步骤升高了 PGC-1 α 的表达水平, 因此, 在体育锻炼的基础上抑制自噬可能会增强该过程; 自噬可吞噬脂肪组织中的线粒体, 抑制自噬可促进白色脂肪棕色化, 并抑制棕色脂肪转化为白色脂肪^[59]; 此外, 长期有氧运动可诱导多种参与胰岛素敏感性调控的靶细胞如骨骼肌、心肌细胞和肝细胞发生自噬, 改善胰岛素抵抗和脂肪代谢失调, 减轻体重, 但是否还有其他机制尚无研究^[60-62]。

体育锻炼是有效的减肥方式之一, 但涉及信号通路较多且复杂, 各种运动方式对米色脂肪和棕色脂肪的影响可能存在不一致, 动物实验和人体研究的结果也有一定的差别。自噬在体育锻炼和脂肪细胞分化中的具体地位和机制尚需进一步研究。

4 总结与展望

产热脂肪具有产热和消耗能量的作用, 激活产热脂肪是治疗肥胖和代谢性疾病的一条新思路。虽然成人体内棕色脂肪很少, 但自从发现白色脂肪可以经过棕色化成为米色脂肪, 具有与传统的棕色脂肪相似的生理作用, 这一现象为肥胖和糖尿病等代谢性疾病的治疗带来新的希望。已经发现了多个基因和转录因子作用于产热脂肪和白色脂肪的棕色化过程, 有很多种药物和方式可诱导白色脂肪的棕色化。但很多是动物和细胞试验, 少量的人体实验局限于小规模和单个地区及种族, 结果尚有争论和不一致的地方。体育锻炼作为减肥的重要措施之一, 其机制尚未明了。通过了解体育锻炼对体内白色脂肪的棕色化过程以及体育锻炼对产热脂肪的影响, 可以为肥胖和多种代谢性疾病提供新的治疗靶标(如鸢尾素信号系统、细胞自噬等), 并为其他慢性疾病的防治提供一定的参考。当然, 尚有一些问题存在争议: 白色脂肪棕色化过程中的重要转录因子和信号途径均具有广泛的转录调控作用, 激活或阻断其表达是否会对人体产生不良影响尚未可知; 如何将自噬抑制剂应用于白色脂肪棕色化; 如何把握产热脂肪耗能的强度和时机, 避免过度滥用也是制约其应用于临床的重要因素。

[参考文献]

- [1] Seale P, Bjork B, Yang WL, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch[J]. Nature, 2008, 454

- (727):U27-961
- [2] Wu J,Boström 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] Mirbolooki MR,Constantinescu CC,Pan ML,et al. Quantitative assessment of brown adipose tissue metabolic activity and volume using ¹⁸F-FDG PET/CT and β3-adrenergic receptor activation[J]. *EJNMMI Res*,2011,1(1):30
- [4] Sharp LZ,Shinoda K,Ohno H,et al. Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells[J]. *PLoS One*,2012,7(11):e49452
- [5] Shinoda K,Luijten IH,Hasegawa Y,et al. Genetic and functional characterization of clonally derived adult human brown adipocytes[J]. *Nat Med*,2015,21(4):389-394
- [6] Jespersen NZ,Larsen TJ,Peijs L,et al. A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans[J]. *Cell Metab*,2013,17(5):798-805
- [7] Cypess AM,Haft CR,Laughlin MR,et al. Brown fat in humans:consensus points and experimental guidelines[J]. *Cell Metab*,2014,20(3):408-415
- [8] Cypess AM,White AP,Vernochet C,et al. Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat[J]. *Nat Med*,2013,19(5):635-639
- [9] Sharara-Chami RI,Joachim M,Mulcahey M,et al. Effect of epinephrine deficiency on cold tolerance and on brown adipose tissue[J]. *Mol Cell Endocrinol*,2010,328(1/2):34-39
- [10] Grønning LM,Baillie GS,Cederberg A,et al. Reduced PDE4 expression and activity contributes to enhanced catecholamine-induced cAMP accumulation in adipocytes from FOXC2 transgenic mice[J]. *FEBS Lett*,2006,580(17):4126-4130
- [11] Petrovic N,Walden TB,Shabalina IG,et al. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma(PPARγ) 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
- [12] Gburcik V,Cawthorn WP,Nedergaard J,et al. An essential role for Tbx15 in the differentiation of brown and “brite” but not white adipocytes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2012,303(8):E1053-E1060
- [13] Seale P,Kajimura S,Yang W,et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16[J]. *Cell Metab*,2007,6(1):38-54
- [14] Seale P,Conroe HM,Estall J,et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice[J]. *J Clin Invest*,2011,121(1):96-105
- [15] Cohen P,Levy JD,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
- [16] Cohen P,Spiegelman BM. Brown and beige fat:molecular parts of a thermogenic machine[J]. *Diabetes*,2015,64(7):2346-2351
- [17] Harms MJ,Ishibashi J,Wang W,et al. Prdm16 is required for the maintenance of brown adipocyte identity and function in adult mice[J]. *Cell Metab*,2014,19(4):593-604
- [18] Tontonoz P,Hu E,Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor[J]. *Cell*,1994,79(7):1147-1156
- [19] Puigserver P,Wu Z,Park CW,et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis[J]. *Cell*,1998,92(6):829-839
- [20] Kleiner S,Mepani RJ,Laznik D,et al. Development of insulin resistance in mice lacking PGC-1α in adipose tissues[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2012,109(24):9635-9640
- [21] Uldry M,Yang W,St-Pierre J,et al. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation[J]. *Cell Metab*,2006,3(5):333-341
- [22] Kajimura S,Seale P,Tomaru T,et al. Regulation of the brown and white fat gene programs through a PRDM16/CtBP transcriptional complex[J]. *Genes Dev*,2008,22(10):1397-1409
- [23] 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(7259):1154-1158
- [24] Rajakumari S,Wu J,Ishibashi J,et al. EBF2 determines and maintains brown adipocyte identity[J]. *Cell Metab*,2013,17(4):562-574
- [25] Qiu Y,Nguyen KD,Odegaard JI,et al. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat[J]. *Cell*,2014,157(6):1292-1308
- [26] Jimenez M,Barbatelli G,Allevi R,et al. Beta 3-adrenoceptor knockout in C57BL/6J mice depresses the occurrence of brown adipocytes in white fat[J]. *Eur J Biochem*,2003,270(4):699-705
- [27] Cao W,Daniel KW,Robidoux J,et al. p38 mitogen-activated protein kinase is the central regulator of cyclic AMP-dependent transcription of the brown fat uncou-

- pling protein 1 gene[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(7): 3057-3067
- [28] Robidoux J, Cao W, Quan H, et al. Selective activation of mitogen-activated protein(MAP) kinase kinase 3 and p38alpha MAP kinase is essential for cyclic AMP-dependent UCP1 expression in adipocytes [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(13): 5466-5479
- [29] Bonet ML, Oliver P, Palou A. Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(5): 969-985
- [30] Orci L, Cook WS, Ravazzola M, et al. Rapid transformation of white adipocytes into fat-oxidizing machines [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(7): 2058-2063
- [31] Wendel AA, Purushotham A, Liu LF, et al. Conjugated linoleic acid induces uncoupling protein 1 in white adipose tissue of ob/ob mice [J]. *Lipids*, 2009, 44(11): 975-982
- [32] Ohno H, Shinoda K, Ohyama K, et al. EHMT1 controls brown adipose cell fate and thermogenesis through the PRDM16 complex [J]. *Nature*, 2013, 504(7478): 163-167
- [33] Villanueva CJ, Waki H, Godio C, et al. TLE3 is a dual-function transcriptional coregulator of adipogenesis [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(4): 413-427
- [34] Villanueva CJ, Vergnes L, Wang J, et al. Adipose subtype-selective recruitment of TLE3 or Prdm16 by PPAR γ specifies lipid storage versus thermogenic gene programs [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(3): 423-435
- [35] Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, et al. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(11): 4401-4406
- [36] Simic P, Zainabadi K, Bell E, et al. SIRT1 regulates differentiation of mesenchymal stem cells by deacetylating β -catenin [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(3): 430-440
- [37] Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans; thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2): 478-486
- [38] Kazak L, Chouchani ET, Jedrychowski MP, et al. A creatine-driven substrate cycle enhances energy expenditure and thermogenesis in beige fat [J]. *Cell*, 2015, 163(3): 643-655
- [39] Cereijo R, Giralt M, Villarroya F. Thermogenic brown and beige/brite adipogenesis in humans [J]. *Ann Med*, 2015, 47(2): 169-177
- [40] 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 USA*, 2011, 108(1): 143-148
- [41] Nohe A, Hassel S, Ehrlich M, et al. The mode of bone morphogenetic protein (BMP) receptor oligomerization determines different BMP-2 signaling pathways [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(7): 5330-5338
- [42] Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure [J]. *Nature*, 2008, 454(727): 1000-1004
- [43] Zhang Z, Zhang H, Li B, et al. Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5493
- [44] Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, et al. Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(48): 20405-20410
- [45] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis [J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 463-468
- [46] Xu X, Ying Z, Cai M, et al. Exercise ameliorates high-fat diet-induced metabolic and vascular dysfunction, and increases adipocyte progenitor cell population in brown adipose tissue [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300(5): R1115-R1125
- [47] Sharma N, Castorena CM, Cartee GD. Greater insulin sensitivity in calorie restricted rats occurs with unaltered circulating levels of several important myokines and cytokines [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2012, 9(1): 90
- [48] Rodríguez A, Becerril S, Méndez-Giménez L, et al. Leptin administration activates irisin-induced myogenesis via nitric oxide-dependent mechanisms, but reduces its effect on subcutaneous fat browning in mice [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(3): 397-407
- [49] Kern PA, Finlin BS, Zhu B, et al. The effects of temperature and seasons on subcutaneous white adipose tissue in humans: evidence for thermogenic gene induction [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12): E2772-E2779
- [50] Qiang L, Wang L, Kon N, et al. Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of Ppar γ [J]. *Cell*, 2012, 150(3): 620-632
- [51] Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): E2154-E2161
- [52] Willcutts KF, Wilcox AR, Grunewald KK. Energy metabolism during exercise at different time intervals following a meal [J]. *Int J Sports Med*, 1988, 9(3): 240-243
- [53] Terada S, Kawanaka K, Goto M, et al. Effects of high-intensity intermittent swimming on PGC-1 α protein expression in rat skeletal muscle [J]. *Acta Physiol Scand*,

- 2005,184(1):59-65
- [54] Yamashita H, Yamamoto M, Sato Y, et al. Effect of running training on uncoupling protein mRNA expression in rat brown adipose tissue[J]. *Int J Biometeorol*, 1993, 37(1):61-64
- [55] Pilegaard H, Saltin B, Neufer PD. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 α gene in human skeletal muscle[J]. *J Physiol*, 2003, 546(Pt 3): 851-858
- [56] Mcgee SL, Hargreaves M. Exercise and myocyte enhancer factor 2 regulation in human skeletal muscle [J]. *Diabetes*, 2004, 53(5): 1208-1214
- [57] Scalzo RL, Peltonen GL, Giordano GR, et al. Regulators of human white adipose browning: evidence for sympathetic control and sexual dimorphic responses to sprint interval training[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e90696
- [58] Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, et al. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women[J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(2): 150-154
- [59] Singh R, Xiang Y, Wang Y, et al. Autophagy regulates adipose mass and differentiation in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(11): 3329-3339
- [60] He C, Sumpter R, Levine B. Exercise induces autophagy in peripheral tissues and in the brain[J]. *Autophagy*, 2012, 8(10): 1548-1551
- [61] Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans [J]. *FEBS J*, 2014, 281(3): 739-749
- [62] Bayod S, Del Valle J, Pelegri C, et al. Macroautophagic process was differentially modulated by long-term moderate exercise in rat brain and peripheral tissues[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2014, 65(2): 229-239

[收稿日期] 2015-11-24

连接号的使用

国标将连接号的形式规范为短横线“-”、一字线“—”和浪纹线“~”3种,并对三者的功能做了归并与划分:

浪纹线(数值范围号,~)用于连接计量和计数数值的起止,如:200~250 g、110~120 km/h、50~60人、1 000~3 000辆。

一字线(—),用于以下场合:标示公历世纪,年代,年份,年、月、日和时刻的起止;连接地名或方位名词,表示起止、相关或走向;标示工艺流程,也可用“→”;在表格的表身中,表示“未发现”;在图注中,为节省版面和讲求美观,可代替破折号(——)。

短横线(-),用于以下场合:连接相关的词语,构成复合结构;连接相关的字母、阿拉伯数字之类,组成化合物名称、产品型号及各种代号;连接号码,包括书号、连续出版物号、电话号码,等;用全数字式日期表示法时,间隔年月日;连接图表序号中的章节号与图表号;连接姓名中的复姓或姓与名(需要时)。