

[ 文章编号 ] 1007-3949(2014)22-08-0859-06

· 文献综述 ·

# 产热型脂肪分化调控机制研究进展

马翊鹏 综述, 杨芝春 审校

(中南大学药学院药理学系, 湖南省长沙市 410008)

[关键词] 产热型脂肪; 棕色脂肪; 米色脂肪; 动脉粥样硬化; PRDM16; PPAR $\gamma$ ; SIRT1

[摘要] 脂肪组织是调节人体能量代谢的重要器官。储能型脂肪(白色脂肪)过量积累可导致肥胖, 引发健康问题, 而产热型脂肪(棕色/米色脂肪)通过线粒体的氧化产热消耗能量, 具有潜在的抗肥胖作用。研究显示产热型脂肪可由众多前体细胞分化而来, 其分化方向受多种转录因子包括 PRDM16、PPAR $\gamma$ 、SIRT1 等调控, 且这些转录因子参与了动脉粥样硬化的发生。本文就调控产热型脂肪分化形成的分子机制综述如下。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Advances in Molecular Mechanisms Responsible for Formation of Thermogenic Fat

MA Yi-Peng, and YANG Zhi-Chun

(Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Science, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China)

[KEY WORDS] Thermogenic Fat; Brown Adipocyte; Beige Adipocyte; Atherosclerosis; PRDM16; PPAR $\gamma$ ; SIRT1

[ABSTRACT] Adipose tissue is an important metabolic organ involved in energy balance. Excess accumulation of white adipose tissue (also called energy storage fat) leads to obesity, atherosclerosis and other health problems. Thermogenic fat (including brown and beige adipose tissue) has the potential to anti-obesity by thermogenic effects which can consume calories. Documents demonstrate that brown/beige adipocytes are originated from multiple precursor cells. The present review is mainly focused on the regulatory molecular mechanisms for the formation of thermogenic fat including PRDM16, PPAR $\gamma$ , SIRT1 and other factors.

现代社会, 肥胖已成为日益突出的全球性健康问题<sup>[1]</sup>。大量研究表明, 肥胖是高血压、高血脂及动脉粥样硬化等疾病发生发展的重要危险因素<sup>[2]</sup>。脂肪细胞分化与脂质沉积异常是肥胖发生的重要原因<sup>[3]</sup>。因此, 调控脂肪细胞的分化, 减少体内脂质沉积是抑制肥胖最直接的途径, 对于肥胖及动脉粥样硬化等肥胖相关性疾病的防治具有重要意义。

## 1 脂肪组织代谢功能与来源

在肥胖研究领域, 脂肪细胞分化调控机制一直是长期关注的焦点。研究显示, 哺乳动物, 包括健康成人, 体内存在两种脂肪组织——白色脂肪组织和棕色脂肪组织。尽管两种脂肪组织都含有大量

甘油三酯, 但在能量代谢方面的作用却截然不同: 白色脂肪组织以储能为主, 可将机体过剩的能量以甘油三酯的形式在体内积聚, 而白色脂肪异常分化或脂质过度沉积可导致肥胖; 棕色脂肪组织富含线粒体, 可通过解偶联呼吸使摄入的能量主要以热能的形式消散, 抑制能量的储存, 从而发挥产热及抑制肥胖的效应。目前的研究显示, 棕色脂肪起源于间充质干细胞, 与骨骼肌一样, 均由 Myf5 阳性的骨骼肌细胞前体(或前棕色脂肪细胞)分化而来, 这些肌前体细胞在不同诱导条件下可分别向骨骼肌或者棕色脂肪分化。

2012 年 Cell 杂志报道, 白色脂肪库中还存在一种形态及蛋白表达与经典棕色脂肪存在一定差异

[收稿日期] 2014-02-24

[基金项目] 国家自然科学青年基金资助项目(81001464)

[作者简介] 马翊鹏, 硕士研究生, 主要从事心血管药理研究, E-mail 为 mayipeng126@126.com。通讯作者杨芝春, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管药理研究, E-mail 为 yzhichun@126.com。

的产热型脂肪(thermogenic fat)——“米色脂肪”<sup>[4]</sup>。进一步的研究表明,米色脂肪是不同于白色脂肪以及经典棕色脂肪的新型脂肪细胞。虽然米色脂肪与棕色脂肪的产热功能一致,但米色脂肪拥有其特异性分子标记 TMEM26 和 CD137,在静止状态下,UCP1 的表达非常低,与白色脂肪无明显差异;而在 cAMP 等诱导下 UCP1 的蛋白表达水平可迅速升高至经典的棕色脂肪水平,产热效应显著增加<sup>[4]</sup>。该研究还指出,二者虽然同起源于间充质干细胞,但不同于棕色脂肪的是,米色脂肪与白色脂肪均源于 Myf5 阴性脂肪前体细胞<sup>[4]</sup>。

总之,三种脂肪组织代谢功能各异,并有着不同的细胞来源。就代谢功能而言,白色脂肪属于储能型脂肪,其过度积聚是肥胖发生的重要原因<sup>[5]</sup>;棕色脂肪与米色脂肪同属于产热型脂肪,可以通过产热抑制肥胖。因此,追溯脂肪细胞分化的起源,探讨调控脂肪分化方向的生物学机制可能是肥胖及相关性疾病防治的新思路。

## 2 产热型脂肪细胞分化调控机制

### 2.1 PRDM16

PR 结构域蛋白 16 (PR domain-containing 16, PRDM16) 基因是在研究血液系统疾病过程中发现,又名 MEL1。人 PRDM16 基因定位于第 1 号染色体 (1p36.3),含 PR 结构域、锌指 DNA 结合结构域、脯氨酸结构域及阻遏物结构域等多种结构域,因此具有广泛的转录调节功能。PRDM16 在棕色脂肪中的表达远高于白色脂肪,是棕色脂肪形成的特异性转录调控因子,可抑制白色脂肪形成,促进前体细胞向棕色脂肪转化,因此在棕色脂肪分化及生理功能中起着决定性的作用。研究发现,在皮下白色脂肪组织中诱导 PRDM16 高表达后,线粒体生成显著增多,解耦联呼吸率明显增加,可呈现棕色脂肪细胞特征(即白色脂肪“棕色化”),而将这种诱导产生的“人工棕色脂肪”植入小鼠皮下,发现同样可以降低小鼠的血糖,明显减轻体重<sup>[6]</sup>;反之,PRDM16 基因敲除可显著抑制棕色脂肪前体细胞向棕色脂肪分化:例如,PRDM16 基因缺陷小鼠,其棕色脂肪组织中产热基因表达显著下调,产热功能丧失,而骨骼肌生成相关的分子标记表达增高<sup>[7]</sup>;而在 Myf5 阳性的骨骼肌前体细胞,PRDM16 过表达则可抑制其向骨骼肌分化,呈现棕色脂肪表型,提示 PRDM16 可能是控制骨骼肌/棕色脂肪转化的关键分子<sup>[8]</sup>。除此以外,PRDM16 还决定了皮下白色脂肪组织中产

热程序的启动过程,是调控皮下米色脂肪形成的关键因子<sup>[9]</sup>。上述研究提示,PRDM16 在棕色/米色脂肪形成过程中可能充当了“分子开关”的作用<sup>[9]</sup>。

进一步研究 PRDM16 控制棕色/米色脂肪分化的机制,发现 PRDM16 几乎可以诱导棕色脂肪形成的所有基因程序:包括诱导 cAMP 依赖的产热基因 UCP1、PGC-1 $\alpha$ 、Deiodinase-d2 以及非 cAMP 依赖的棕色脂肪特征基因 Cidea、Elovl3 的表达,从而增加线粒体生物合成,增强线粒体解偶联呼吸功能,使多余的能量以热能的形式散发,达到抑制肥胖的目的<sup>[6,10]</sup>。研究发现,米色脂肪的分化受  $\beta$  肾上腺素能激动剂或抑制剂影响,而 PRDM16 可能通过  $\beta$ 3 肾上腺素途径调控米色脂肪的形成<sup>[9]</sup>。

作为诱导棕色/米色脂肪分化的关键因子,PRDM16 的上游调节机制在脂肪分化过程亦扮演了重要角色。文献显示,RNA 模序结合蛋白 RBM4 可通过上调 PRDM16,诱导白色脂肪细胞向棕色/米色脂肪分化<sup>[11]</sup>。研究发现,胎盘特异基因 8 (PLAC8) 也参与了 PRDM16 的表达调控,PLAC8 过表达可通过与 C/EBP $\beta$  结合而上调 PRDM16 的表达<sup>[12]</sup>。T-box 15 基因 (TBX15) 是一种影响人类体重的易感基因,具有抑制脂肪分化及脂质堆积的作用;在 TBX15 基因敲除小鼠,产热脂肪相关基因 PRDM16、PPAR $\gamma$ 、PGC1 $\alpha$ 、UCP1 等表达均下调,棕色脂肪和米色脂肪的分化皆受到抑制,但对白色脂肪分化并没有影响<sup>[13]</sup>。此外,一些 microRNA 对 PRDM16 的表达也具有调控作用。MicroRNA-133 在棕色脂肪组织和白色脂肪组织中能通过调节 PRDM16 的表达而影响其“棕色化”或“米色化”过程<sup>[14]</sup>。MicroRNA-133 $\alpha$  可直接作用于棕色和白色脂肪组织中 PRDM16 的 3' 端,而且,MicroRNA-133 $\alpha$  过表达可同时抑制白色脂肪和棕色脂肪分化。有趣的是,在 microRNA-133 $\alpha$  基因敲除小鼠,不仅棕色脂肪含量/活性增加,白色脂肪组织中也出现棕色/米色脂肪样细胞,且机体对胰岛素的敏感性显著提高<sup>[15]</sup>。文献显示,棕色前脂肪细胞中 MicroRNA-193b 和 (或) MicroRNA-365 基因敲除后,棕色脂肪细胞分化受到抑制,而肌源性分子标记表达增加;相应的,MicroRNA-193b 和 (或) MicroRNA-365 过表达则可诱导生肌细胞向棕色脂肪细胞分化,提示 MicroRNA-193b-365 可能通过调控 PRDM16 表达而参与棕色脂肪/骨骼肌转化<sup>[16]</sup>。

### 2.2 PPAR $\gamma$

PPAR $\gamma$  是过氧化体增殖物激活型受体家族成员,被认为在脂肪分化过程中起主要调节作用,是

众多脂肪细胞分化信号通路的核心分子,可通过上调脂肪酸结合蛋白 aP2、瘦素、脂连素、CD36、葡萄糖转运蛋白 GLUT4 等参与脂肪细胞的分化调控<sup>[17]</sup>。小鼠 PPAR $\gamma$  基因突变可影响脂肪分化与脂质沉积,从而导致先天性脂质营养不良症<sup>[18]</sup>。虽然白色脂肪和棕色脂肪来自不同的细胞系,生物学特性具有一定差异,但两者分化过程都受到 PPAR $\gamma$  的调节<sup>[19]</sup>。PPAR $\gamma$  并不是单纯促进间充质干细胞向脂肪分化,而是可以控制间充质干细胞向脂肪分化和向骨分化之间平衡,但机制尚不明确<sup>[20]</sup>。PPAR $\gamma$  还可直接控制诸多与脂肪功能相关的关键基因表达,调节脂质代谢:例如,通过 LPL 调节脂肪酸摄取<sup>[21]</sup>,通过 PEPCK/PCK1 信号调节细胞内脂肪酸循环,以及通过 GPR81 调节脂质分解等<sup>[22]</sup>。此外,PPAR $\gamma$  被认为与脂肪酸结合蛋白 FABP4 具有同源性,PPAR $\gamma$  通过调节靶基因脂肪酸结合蛋白 FABP4 而调节脂质转运<sup>[23]</sup>。

传统观点认为,PPAR $\gamma$  主要影响白色脂肪分化。在白色脂肪细胞中,PPAR $\gamma$  受配体激活后可上调脂连素的表达及下调抵抗素、TNF $\alpha$  表达,从而改善肥胖导致的胰岛素抵抗<sup>[24]</sup>。

最近的研究表明,PPAR $\gamma$  对棕色/米色脂肪分化亦具有调控作用,其机制涉及辅激活蛋白 PGC-1 家族。PGC-1 $\alpha$  通过配体依赖途径与 PPAR $\gamma$  结合发挥转录活性<sup>[25]</sup>,增强 PPAR $\gamma$  介导的 UCP1 表达<sup>[26]</sup>。PGC-1 $\alpha$  基因敲除小鼠棕色脂肪中线粒体活性及解耦联呼吸降低,冷暴露后棕色脂肪应激性产热反应消失,UCP1 表达水平降低,棕色脂肪分化受阻<sup>[27]</sup>。PGC-1 $\beta$  基因敲除小鼠棕色脂肪中线粒体活性及解耦联呼吸率同样降低,但是冷暴露后虽然棕色脂肪应激性产热反应亦下降,但棕色脂肪分化无明显变化<sup>[28]</sup>。上述研究提示,PGC-1 $\alpha$  和 PGC-1 $\beta$  在棕色脂肪细胞线粒体氧化代谢及定向分化过程中起着重要作用,二者皆可增强棕色脂肪细胞的功能。

相似的,调控 PPAR $\gamma$  的上游机制同样能够影响脂肪细胞分化。最近的研究表明,PPAR $\gamma$  是 MicroRNA-27 的直接作用靶点;而且,MicroRNA-27 还可与 PGC-1 间接作用,通过下调 PRDM16 而抑制棕色脂肪分化及白色脂肪组织的“米色化”<sup>[29]</sup>。PPAR $\gamma$  激动剂噻唑烷二酮类药物(TZDs)已经广泛应用于临床 2 型糖尿病的治疗。最近研究表明,TZDs 可募集棕色脂肪和皮下白色脂肪组织中 PRDM16 基因而促进其向棕色/米色脂肪分化<sup>[30]</sup>。

## 2.3 SIRT1

Sirtuin-1(SIRT1) 基因是一种依赖烟酰胺腺嘌

呤二核苷酸(NAD $^+$ )的去乙酰化酶,其底物除了组蛋白外,还包括肿瘤抑制基因 p53、叉头转录因子 FOXO1、生肌决定因子 MyoD 等多种转录因子<sup>[31]</sup>。SIRT1 在脂肪细胞来源的间充质干细胞分化过程中起着重要作用,SIRT1 的蛋白表达水平以及去乙酰化活性随着间充质干细胞的分化均降低。SIRT1 去乙酰化酶的活性是调控间充质干细胞分化的关键因素<sup>[32]</sup>。传统观点认为 SIRT1 能够抑制间充质干细胞向前脂肪细胞转化及影响前脂肪细胞的分化成熟。Qiao 等<sup>[33]</sup>研究发现,在高脂饮食诱导的肥胖小鼠,内脏脂肪中 SIRT1、脂联素表达降低,并结合 3T3-L1 前脂肪细胞培养及体外报告基因的结果,推测脂联素的降低可能与低水平的 SIRT1 降低 CCAT/增强子结合蛋白 C/EBP $\alpha$  与 FOXO1 复合物活性有关。

既往的研究主要集中在 SIRT1 对白色脂肪细胞分化的影响方面。最新的研究显示,SIRT1 能够调控棕色/米色脂肪分化。在 Myf5 阳性肌前体细胞,SIRT1 可促进线粒体生成,提高解耦联呼吸功能,使之呈现棕色脂肪表型;而在 Myf 阴性的皮下白色脂肪前体细胞,SIRT1 过表达亦能上调 PRDM16 表达,增加线粒体生物合成<sup>[34]</sup>。

然而,SIRT1 对脂肪的分化调控是个十分复杂的过程,不同的条件下其作用可能存在一定的差异。比如说,SIRT1 杂合子 SIRT1 $^{+/-}$  小鼠,间充质干细胞向脂肪分化能力增加<sup>[35]</sup>,而在 SIRT1 基因敲除的小鼠,间充质干细胞脂肪分化能力并没发生改变,只是其成熟脂肪细胞中的脂质含量更低<sup>[36]</sup>。TZDs 能够增强 SIRT1 去乙酰化活性而使 PPAR $\gamma$  Lys268 和 Lys293 去乙酰化,从而募集 PRDM16,促进棕色前体脂肪分化及皮下白色脂肪库中米色脂肪形成,但是,并不诱导内脏白色脂肪库出现棕色/米色化<sup>[30]</sup>。在脂肪分化过程中,SIRT1 受多种转录因子的调控。与棕色脂肪形成相关的转录因子 C/EBP $\alpha$  可与 SIRT1 增强子结合而上调 SIRT1 表达<sup>[37]</sup>。最近,Ahn 通过生物信息学分析发现 SIRT1 是 MicroRNA-146b 的靶点,MicroRNA-146b 过表达可促进前脂肪细胞脂质沉积,而抑制 MicroRNA-146b 表达则可抑制前脂肪细胞的分化过程。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中,MicroRNA-146b 基因敲除能够增加 SIRT1 表达,促进 FOXO1 乙酰化而抑制肥胖<sup>[38]</sup>。

## 3 产热型脂肪分化调控因子与动脉粥样硬化

目前,已有大量的研究证实肥胖与代谢疾病及

动脉粥样硬化等心血管疾病之间存在密切关联。产热型脂肪不仅有利于改善肥胖及代谢性疾病,而且有利于改善动脉粥样硬化:在 Framingham 风险评分 10% ~ 20% 以及冠脉钙负荷 (CAC) > 30, 接受他汀类治疗的无症状志愿者,心外膜棕色脂肪活性或者棕色/白色脂肪比率增加可显著降低 CAC 及增加斑块的稳定性<sup>[39]</sup>; 在 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠, 血管周产热型脂肪失活, 脂质清除受阻, 血浆总胆固醇水平升高, 内皮细胞功能紊乱, 促进动脉粥样硬化发生, 而冷暴露激活产热型脂肪后, 主动脉树动脉粥样硬化损伤明显减少<sup>[40]</sup>; 在 LDL 受体敲除小鼠, 抵抗素 Resistin 过表达则可明显促进动脉粥样硬化的进展, 同时伴产热型脂肪活性的下降, 推测 Resistin 过表达所致的肥胖及动脉粥样硬化的发展可能与棕脂活性下降所引起的脂解作用减少有关<sup>[41]</sup>。上述研究表提示, 产热型脂肪含量及活性增加可能通过提高脂质清除, 降低总胆固醇水平, 增加斑块稳定性而改善动脉粥样硬化损伤。

在动脉粥样硬化的发生发展过程中, 上述调控因子除了可诱导产热脂肪形成, 调节能量代谢外, 还可通过调节内皮功能、炎症反应等多重机制发挥作用。在内皮细胞中, SIRT1 作为 NF-κB 信号通路的上游, 可使 NF-κB 去乙酰化, 抑制血管粘附分子 VCAM-1 及细胞间粘附分子 ICAM-1 对循环单核细胞的募集作用, 改善动脉粥样硬化损伤<sup>[42]</sup>。SIRT1 亦可通过调节内皮细胞一氧化氮合酶 eNOS 的表达/活性而增加血管舒张因子一氧化氮 (NO) 的生物利用, 抑制动脉粥样硬化发生<sup>[43]</sup>。PPAR $\gamma$  与动脉粥样硬化的关系也比较明确: 在 ApoE<sup>-/-</sup> 动脉粥样硬化小鼠模型, PPAR $\gamma$  激动剂能够减轻血管炎症反应, 改善动脉粥样硬化<sup>[44]</sup>; 而当泡沫细胞中 PPAR $\gamma$  表达抑制后, 氧化低密度脂蛋白摄入增加, 可促进动脉粥样硬化发生发展<sup>[45]</sup>。有趣的是, 最新研究发现, 心外膜脂肪中 UCP1、PRDM16 等产热型脂肪分化决定因子的表达远高于其他脂肪库, 可能通过产热功能保护动脉粥样硬化及心瓣膜病患者心肌及冠状血管, 然其在动脉粥样硬化及瓣膜病发生发展中发挥何种作用及具体机制如何目前尚不明确<sup>[46]</sup>。

#### 4 研究意义与展望

肥胖相关的胰岛素抵抗, 血管慢性炎症等因素, 导致动脉粥样硬化的风险明显增高。产热型脂肪对肥胖及动脉粥样硬化的抑制作用对二者临床防治具有重要指导意义。探讨 PRDM16、PPAR $\gamma$ 、

SIRT1 等转录因子在棕色/米色脂肪细胞分化中的作用及相应的分子调控机制, 不仅有利于深入理解脂肪细胞的分化调控, 而且为临幊上肥胖及其相关代谢性疾病的防治提供了新的途径。目前临幊上肥胖的治疗主要采取食欲抑制或外科手术的方法, 其效果及安全性尚存在争议。因此, 利用产热脂肪耗能的特性, 通过设计特定药物来激活前体细胞内特定转录因子的表达而促进体内棕色脂肪的形成与活性, 或将体外诱导形成的“人工棕色脂肪”植入皮下, 通过燃脂产热的方式抑制脂质沉积与肥胖的发生将不失为肥胖及动脉粥样硬化等肥胖相关性疾病防治的一种新思路。

然而, 目前将上述策略实施于临幊尚存在较大的研究瓶颈: (1) 有些调控因子具有广泛的转录调控活性, 并且在脂肪分化及动脉粥样硬化发生发展过程中的作用具有一定的条件甚至组织差异性, 就算针对这些靶点设计出特异性激动药或阻断药, 如何实现整体药效与个体药效的完美契合尚存在疑议; (2) 产热脂肪抑制肥胖的主要机制就是产热耗能, 将利用基因工程技术获得的人工产热脂肪植入人体内, 不仅存在伦理学方面的问题, 单是如何针对千差万别的生物个体把握产热的度, 避免热量长期大量产生对人体造成伤害依然是一个难题。

基于此, 可以预测在未来很长一段时间内, 在肥胖及相关性疾病防治领域, 对产热型脂肪分化调控机制的深入研究都会占据很重要的位置, 研究瓶颈的突破可为全球日益增加的肥胖人群带来新的福音。

#### [参考文献]

- [1] 徐潇静, 曾慧, 肖笛, 等. 肥胖的全基因组关联研究 [J]. 中南大学学报(医学版), 2013, 38(1): 95-100.
- [2] 宋洪斌, 刘振东, 路方红, 等. 不同类型肥胖对原发性高血压患者动脉僵硬度的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(8): 737-740.
- [3] 郭东铭, 陶媛, 袁中华. Adipophilin 和 NCEH 在动脉粥样硬化中作用的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(9): 859-864.
- [4] 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.
- [5] 李金容, 吴剑群, 陈珂, 等. 高脂膳食诱导肥胖并影响脂肪组织 MCHR1 和 OB-Rb 的表达 [J]. 中南大学学报(医学版), 2011, 36(9): 823-829.
- [6] Cohen P, Levy JD, Zhang Y, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a sub-

- cutaneous to visceral fat switch [J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 304-319.
- [7] Seale P, Bjork B, Yang W, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch[J]. *Nature*, 2008, 454: 961-967.
- [8] Seale P, Conroe HM, Estall J, et al. Spiegelman. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(1): 96-105.
- [9] Béccaril S, Gómez-Ambrosi J, Martín M. Role of PRDM16 in the activation of brown fat programming: Relevance to the development of obesity [J]. *Histol Histopathol*, 2013, 28(11): 1411-425.
- [10] Seale P, Kajimura S, Yang W, et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16 [J]. *Cell Metab*, 2007, 6: 38-54.
- [11] Lin JC, Tarn WY, Hsieh WK. Emerging role for RNA binding motif protein 4 in the development of brown adipocytes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(4): 769-779.
- [12] Jimenez-Pretner M, Berney X, Uldry M, et al. Plac8 is an inducer of C/EBP $\beta$  required for brown fat differentiation, thermoregulation, and control of body weight [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(5): 658-670.
- [13] Gburcik V, Cawthon WP, Nedergaard J, et al. An essential role for Tbx15 in the differentiation of brown and "brite" but not white adipocytes[J]. *AMJ Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303(8): E1 053-060.
- [14] Trajkovski M, Ahmed K, Esau CC, et al. MyomiR-133 regulates brown fat differentiation through Prdm16 [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(12): 1 330-335.
- [15] Liu W, Bi P, Shan T, et al. miR-133a regulates adipocyte browning in vivo[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(7): e1003 626.
- [16] Sun L, Xie H, Mori MA, et al. Mir193b-365 is essential for brown fat differentiation[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(8): 958-965.
- [17] Tenenbaum A, Fisman EZ. Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 14(11): 140-150.
- [18] Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome—an allostatic perspective[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 180(1): 338-349.
- [19] Biemann R, Fischer B, Blüher M, et al. Tributyltin affects adipogenic cell fate commitment in mesenchymal stem cells by a PPAR $\gamma$  independent mechanism [J]. *Chem Biolog Interact*, 2014, 214: 1-9.
- [20] Han L, Zhou R, Niu J, et al. SIRT1 is regulated by a PPAR $\gamma$ -SIRT1 negative feedback loop associated with senescence [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38 (21): 7 458-471.
- [21] Xu XL, Wang EB, Cui NH. Influence of acellular dermal matrix on differentiation of stem cells from young permanent tooth apical papilla[J]. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2014, 46(1): 12-19.
- [22] Jeninga EH, Bugge A, Nielsen R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates expression of the anti-lipolytic G-protein-coupled receptor 81 (GPR81/Gpr81)[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 26 385-393.
- [23] Lappas M. Effect of pre-existing maternal obesity, gestational diabetes and adipokines on the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue [J]. *Metabolism*, 2014, 63(2): 250-262.
- [24] Ilavenil S, Arasu MV, Lee JC, et al. Trigonelline attenuates the adipocyte differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 cells [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21 (5): 758-765.
- [25] Lasa A1, Churruca I, Eseberri I. Delipidating effect of resveratrol metabolites in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Mole Nutr Food Res*, 2012, 56(10): 1 559-568.
- [26] Nakamura Y, Sato T, Shiimura Y, et al. FABP3 and brown adipocyte-characteristic mitochondrial fatty acid oxidation enzymes are induced in beige cells in a different pathway from UCP1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(1): 42-47.
- [27] Leone TC, Lehman JJ, Finck BN, et al. PGC-1alpha deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis[J]. *PLoS Biol*, 2005, 3(4): e101.
- [28] Sonoda J, Mehl IR, Chong LW, et al. PGC-1beta controls mitochondrial metabolism to modulate circadian activity, adaptive thermogenesis, and hepatic steatosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(12): 5 223-230.
- [29] Sun L, Trajkovski M. Mir-27 orchestrates the transcriptional regulation of brown adipogenesis [J]. *Metabolism*, 2014, 63(2): 272-282.
- [30] Qiang L, Wang L, Kon N, et al. Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of PPAR $\gamma$ [J]. *Cell*, 2012, 150(3): 620-632.
- [31] Chen H, Liu X, Chen H. Role of SIRT1 and AMPK in mesenchymal stem cells differentiation [J]. *Ageing Res Rev*, 2014, 13C: 55-64.
- [32] Li Y, He J, He X, et al. Nampt expression increases during osteogenic differentiation of multi-and omnipotent progenitors[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434: 117-123.

- [33] Qiao L, Shao J. SIRT1 regulates adiponectin gene expression through Foxo1-C/enhancer-binding protein alpha transcriptional complex [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (52): 39 915-924.
- [34] 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): 4 401-406.
- [35] Cohen-Kfir E, Artsi H, Levin A, et al. Sirt1 is a regulator of bone mass and a repressor of Sost encoding for sclerostin, a bone formation inhibitor [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(12): 4 514-524.
- [36] Simic P, Zainabadi K, Bell E, et al. SIRT1 regulates differentiation of mesenchymal stem cells by deacetylating  $\beta$ -catenin [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(3): 430-440.
- [37] Jin Q, Zhang F, Yan T, et al. C/EBP alpha regulates SIRT1 expression during adipogenesis [J]. *Cell Res*, 2010, 20(4): 470-479.
- [38] Ahn J, Lee H, Jung CH, et al. MicroRNA-146b promotes adipogenesis by suppressing the SIRT1-FOXO1 cascade [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(10): 1 602-612.
- [39] Ahmadi N, Nabavi V, Hajsadeghi F, et al. Aged garlic extract with supplement is associated with increase in brown adipose, decrease in white adipose tissue and predict lack of progression in coronary atherosclerosis [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 2 310-314.
- [40] Chang L, Villacorta L, Li R, et al. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2012, 126(9): 1 067-078.
- [41] Asterholm IW, Rutkowski JM, Fujikawa T, et al. Elevated resistin levels induce central leptin resistance and increased atherosclerotic progression in mice [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(6): 1 209-218.
- [42] Stein S, Schafer N, Breitenstein A, et al. SIRT1 reduces endothelial activation without affecting vascular function in ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. *Aging (Albany NY)*, 2010, 2(6): 353-360.
- [43] Jung SB, Kwon SK, Kwon M, et al. Docosahexaenoic acid improves vascular function via up-regulation of SIRT1 expression in endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 437(1): 114-119.
- [44] Werner CM1, Schirmer SH, Gensch C, et al. The dual PPAR- $\alpha$ / $\gamma$  agonist aleglitazar increases number and function of endothelial progenitor cells: implications for vascular function and atherogenesis [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(10): 2 685-703.
- [45] Liu W, Jiang J, Yan D, et al. Pentraxin 3 promotes ox-LDL uptake and inhibits cholesterol efflux from macrophage-derived foam cells [J]. *Exp Molecular Pathol*, 2014, 96(3): 292-299.
- [46] Sacks HS, Fain JN, Bahouth SW, et al. Adult epicardial fat exhibits beige features [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(9): E1 448-455.

(此文编辑 李小玲)