

本文引用: 唐文斌, 王圣文, 石俊骁, 等. 棕色脂肪组织产热功能的胞外调控机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(7): 613-620. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.07.003.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-07-0613-08

· 专家论坛 ·

棕色脂肪组织产热功能的胞外调控机制

唐文斌, 王圣文, 石俊骁, 章卫平, 魏纯纯

海军军医大学基础医学院病理生理学教研室, 上海市 200433

[专家简介] 魏纯纯, 博士, 海军军医大学基础医学院病理生理学教研室副教授。主要从事代谢性疾病的病理生理学研究。近年来, 主持国家自然科学基金面上项目及青年项目各 1 项, 上海市自然科学基金面上项目 1 项。以第一作者或通信作者在 *Circulation Research*、*British Journal of Pharmacology*、*Journal of Endocrinology* 等国内外杂志发表论文 10 余篇。

[摘要] 当机体能量摄入长期大于消耗时, 会诱发肥胖。非颤抖产热介导的能量消耗是改善能量稳态、治疗肥胖的重要靶点。棕色脂肪组织 (BAT) 是非颤抖产热的主要位点, 其功能受到多个系统的调控。本文综述了 BAT 产热的胞外调控机制: 神经系统通过中枢-交感神经轴整合寒冷与代谢信号, 下丘脑神经环路感应脂质与激素状态, 动态调节 BAT 产热阈值; 免疫系统中, 巨噬细胞通过极化动态、分泌组重塑和线粒体转移参与代谢调控, 肥大细胞和 T 细胞亚群通过细胞因子网络双向调节 BAT 微环境; 消化系统通过胃肠激素 [胰泌素、胆汁酸、胆囊收缩素、胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 等]、肝脏分泌蛋白 [妊娠带蛋白 (PZP)、成纤维细胞生长因子 21 (FGF21)] 和代谢产物, 以及肠道微生物群的代谢产物 (短链脂肪酸、胆汁酸) 影响 BAT 产热; 自分泌和旁分泌机制中, BAT 通过分泌肌生长抑制素、鸢尾素、线粒体细胞外囊泡、血管内皮生长因子 α (VEGF- α)、FGF21 和神经调节蛋白 4 等进行局部调控。此外, BAT 激活可通过脂质清除、抗炎和分泌脂肪因子等机制延缓动脉粥样硬化进展。本文系统梳理了 BAT 产热的胞外调控网络, 为代谢性疾病防治提供理论基础和潜在干预靶点。

[关键词] 棕色脂肪组织; 产热调控; 肥胖; 神经系统; 免疫系统; 消化系统; 内分泌; 代谢性疾病

[中图分类号] R5; R363

[文献标识码] A



Extracellular regulatory mechanisms of brown adipose tissue thermogenesis

Tang Wenbin, Wang Shengwen, Shi Junxiao, Zhang Weiping, Wei Chunchun

Department of Pathophysiology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] When long-term energy intake exceeds energy expenditure, obesity is induced. Energy expenditure driven by non-shivering thermogenesis is an important target for improving energy homeostasis and treating obesity. Brown adipose tissue (BAT) is the primary site of non-shivering thermogenesis, and its function is regulated by multiple systems through extracellular mechanisms. This review summarizes the extracellular regulatory mechanisms of BAT thermogenesis: the nervous system integrates cold and metabolic signals through the central-sympathetic neural axis, and hypothalamic neural circuits sense lipid and hormonal states to dynamically adjust BAT thermogenic thresholds. In the immune system, macrophages participate in metabolic regulation through polarization dynamics, secretome remodeling and mitochondrial transfer, while mast cells and T cell subsets bidirectionally regulate the BAT microenvironment through cytokine networks. The digestive system influences BAT thermogenesis through gastrointestinal hormones (secretin, bile acids, cholecystokinin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), etc.), liver-secreted proteins (pregnancy zone protein (PZP), fibroblast growth factor 21 (FGF21)) and metabolites, as well as gut microbiota-derived metabolites (short-chain fatty acids, bile acids). In autocrine and paracrine mechanisms, BAT performs local regulation by secreting myostatin, irisin, mitochondrial extracellular vesicle, vascular endothelial growth factor- α (VEGF- α), fibroblast growth factor 21 (FGF21), and

[收稿日期] 2025-11-04

[修回日期] 2025-12-31

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (32471164)

[作者简介] 唐文斌, 研究方向为医学影像学, E-mail: 3317941917@ qq.com. 通信作者魏纯纯, 博士, 副教授, 主要从事代谢性疾病的病理生理学研究, E-mail: weichunchun@ smmu.edu.cn.

neuregulin 4. Additionally, BAT activation can delay atherosclerosis progression through mechanisms including lipid clearance, anti-inflammatory effects, and adipokine secretion. This review systematically outlines the extracellular regulatory network of BAT thermogenesis, providing a theoretical foundation and potential intervention targets for the prevention and treatment of metabolic diseases.

[KEY WORDS] brown adipose tissue; thermogenic regulation; obesity; nervous system; immune system; digestive system; endocrine; metabolic disorders

当机体能量摄入长期大于消耗时,就会诱发肥胖^[1]。非颤抖产热介导的能量消耗,是改善能量稳态、治疗肥胖的重要靶点^[2]。棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)是非颤抖产热的主要位点,其包含丰富的交感神经支配和大量的线粒体,可通过解偶联作用和无效循环消耗脂肪酸和葡萄糖产生热量^[3]。机体多个系统参与了 BAT 功能的调控,本文重点综述 BAT 产热的胞外调控机制,以期为该领域研究提供方向和启示。

1 神经系统

中枢神经系统(central nervous system, CNS)与 BAT 之间存在一条双向沟通的“脑-脂轴”。CNS 不仅能通过交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)快速响应寒冷刺激,还能整合外周营养信号(如激素、脂质),动态调整 BAT 的产热阈值,以适应机体的代谢需求。

1.1 中枢-交感神经轴对 BAT 产热的协同支配与信号整合

SNS 是驱动 BAT 产热的关键传出通路,其活动受下丘脑多核团网络的精细调控。视前区作为体温调节的核心节点,负责整合皮肤温度感受器的信号^[4]。当检测到低温时,视前区解除对下游下丘脑背内侧核的抑制,启动交感驱动的产热程序以维持体温^[5]。下丘脑腹内侧核在此环路中亦发挥关键辅助作用,研究显示腹内侧核损伤不仅降低机体的冷应答能力,还会阻断视前区刺激诱导的产热效应^[6]。除下丘脑外,中缝背核中的 γ 氨基丁酸能神经元通过快速(经中缝苍白核)和慢速(经下丘脑)两条平行通路,根据环境温度动态调节产热与运动活性的平衡^[7]。

在效应端, BAT 富含肾上腺素能神经末梢及酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)阳性神经元,且神经纤维密度在寒冷刺激后显著增加^[3]。寒冷或代谢信号触发神经末梢释放去甲肾上腺素(nor-epinephrine, NE), NE 与脂肪细胞表面的 β_3 肾上腺素受体(β_3 -adrenergic receptor, β_3 -AR)结合, NE 经

环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)-蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)信号通路激活激素敏感性脂肪酶(hormone sensitive lipase, HSL),最终驱动底物消耗与产热^[8-9]。

1.2 下丘脑神经环路对脂质与激素信号的代谢感应及反馈调节

与视前区主导的急性冷防御不同,弓状核、腹内侧核及室旁核主要负责感应机体的营养与激素状态,通过调节 BAT 活性以适应长期的代谢需求^[5]。这种代谢性产热调控往往独立于经典的体温调节环路。

黑皮质素系统是这一调控网络的关键组成部分:弓状核中的神经元向室旁核投射并释放 α -促黑素细胞激素(α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH),激活黑皮质素受体(melanocortin receptor, MCR)以促进产热;而刺鼠相关蛋白(agouti related protein, AgRP)则通过抑制 MCR 活性产生拮抗作用^[10],两者共同构成精细的能量平衡开关^[11]。此外,下丘脑的脂质感应机制直接影响交感神经输出。中枢神经酰胺的聚集会抑制 BAT 产热并促进能量正平衡,连接脑内脂质信号与全身代谢^[12]。下丘脑腹内侧核中表达类固醇生成因子 1(steroidogenic factor 1, SF1)的神经元是关键的脂质感应节点,特异性消融 SF1 神经元或敲除 SF1 基因均会导致 BAT 产热功能显著受损^[13]。内源性大麻素系统通过大麻素受体 1 型(cannabinoid receptor type 1, CB1R)对产热施加紧张性抑制,已成为潜在的治疗靶点^[14]。直接给予激动剂 Δ^9 -四氢大麻酚(Δ^9 -tetrahydrocannabinol, D9-THC)会降低解偶联蛋白 1(uncoupling protein 1, UCP1)表达,而 CB1R 拮抗剂(如利莫那班)则能有效增强产热效应^[15]。

2 免疫系统

BAT 的代谢活性与其免疫微环境存在双向调控关系^[16]。我们将从巨噬细胞、肥大细胞、T 细胞三个不同的角度阐述免疫系统对 BAT 产热功能的胞外调控机制。

2.1 巨噬细胞极化动态、分泌组重塑及线粒体转移的代谢调控

BAT 中 M1/M2 型巨噬细胞的动态平衡及分泌组的重塑,是棕色脂肪细胞功能的关键调控点。巨噬细胞分泌物通过多维度信号通路调控脂肪产热。巨噬细胞分泌的导向蛋白 3 (slit homolog 3 protein, SLIT3) 可结合交感神经元环岛导向受体 1 (roundabout guidance receptor 1, ROBO1), 激活 PKA/钙调蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)-TH 信号通路, 驱动 TH 介导的儿茶酚胺合成, 进而刺激脂肪细胞产热^[17]。此类神经免疫互作不局限于局部脂肪组织, 还可通过 β 肾上腺素受体等途径影响全身能量分配, 最终决定肥胖易感性^[18]。与此同时, BAT 中巨噬细胞来源的 C-X-C 基序趋化因子配体 14 (C-X-C motif chemokine ligand 14, CXCL14) 选择性激活 M2 型巨噬细胞, 促进白色脂肪棕色化并改善胰岛素敏感性。此类分泌因子不仅实现免疫细胞与脂肪细胞间的分子对话, 更通过交感神经-脂肪轴建立系统级代谢调控网络^[19]。

M1 型巨噬细胞介导的炎症级联反应是肥胖相关 BAT 功能障碍的核心机制。肥胖诱导的慢性炎症促使 M1 型巨噬细胞在 BAT 中异常聚集, 其分泌的白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 通过细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路抑制 UCP1 表达, 导致线粒体产热能力下降及能量代谢失衡^[20]。阻断巨噬细胞 IL-1 β 分泌可恢复 BAT 线粒体氧耗率与产热标志物表达水平。相反, 去乙酰化酶 3 (sirtuin 3, SIRT3) 缺失可增强 IL-1 β 释放, 并加重代谢障碍。肥胖个体中, IL-1 β 水平升高会通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 的核转位, 导致线粒体氧化磷酸化效率下降, 同时下调脂肪酸 β 氧化关键酶肉碱棕榈酰转移酶 1A 表达。使脂肪组织能量消耗减少, 形成脂质蓄积的恶性循环^[21]。而 IL-18 通过差异化受体结合机制发挥作用: 在白色脂肪中激活白细胞介素 18 受体 α (interleukin-18 receptor α , IL-18R α)-核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路, 加剧胰岛素抵抗; 在 BAT 中则通过 IL-18R β -AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 通路增强 UCP1 活性^[22]。这种组织特异性调控模式解释了其在全身能量平衡中的矛盾作用, 也凸显了代谢调控网络的精密性。

巨噬细胞线粒体转移机制参与能量代谢的精

密调控。巨噬细胞通过肝素硫酸 (heparin sulfuric acid, HS) 依赖性途径摄取脂肪细胞释放的线粒体, 形成具有独特代谢特征的细胞亚群^[23]。Ext1 基因缺失导致的 HS 合成障碍会显著削弱巨噬细胞线粒体摄取能力, 而高脂饮食小鼠模型中该过程的功能衰减与 BAT 产热抑制密切相关。值得注意的是, 肥胖状态下循环系统中脂肪源线粒体增加与巨噬细胞吞噬活性下降形成恶性循环, 提示线粒体转移机制对代谢代偿有重要影响。

2.2 肥大细胞源性介质对寒冷适应性产热的协同激活作用

肥大细胞作为免疫系统中的重要效应细胞, 其生物学功能已超越传统认知的过敏反应范畴, 在能量代谢调控中展现出双向调节作用。寒冷刺激下肥大细胞通过多通路协同机制激活 BAT 功能。其中组胺通过 H1 受体信号上调 UCP1 表达, 直接增强线粒体解偶联效率; 而 15-脱氧- Δ -12, 14-前列腺素 J2 作为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 天然配体, 通过激活 PPAR γ /PGC-1 α 通路促进棕色脂肪细胞分化与脂肪酸氧化代谢^[24]。

2.3 T 细胞亚群异质性及其细胞因子网络对 BAT 微环境的双向调节

作为适应性免疫系统的核心成员, T 细胞的代谢调控功能近年取得突破性进展。最新研究揭示, 不同 T 细胞亚群通过独特的分子机制参与 BAT 能量代谢平衡。

T 细胞分泌的 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 参与 BAT 产热调节。DsbA-L 缺陷型 T 细胞中 IFN- γ 生成显著减少, 通过激活 cAMP-PKA 信号通路, 增强 BAT 产热能力; 而这种代偿性机制可使小鼠在高脂饮食条件下仍能维持正常体重, 肝脏脂质沉积减少, 胰岛素敏感性提升^[25]。此发现揭示了 T 细胞代谢状态与全身能量稳态的复杂关联。

调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 与先天性淋巴细胞构成脂肪产热的协同调控网络。在皮下脂肪微环境中, Treg 细胞通过分泌 IL-10 激活 M2 型巨噬细胞, 后者产生的儿茶酚胺类物质可上调产热基因表达水平^[26]。值得注意的是, 2 型固有淋巴细胞释放的甲硫氨酸脑啡肽直接作用于白色脂肪细胞 β 3-AR, 上调 UCP1 表达量, 诱导米色脂肪生成^[27]。

$\gamma\delta$ T 细胞在神经-脂肪交互调控中发挥桥梁作用。BAT 驻留的 $\gamma\delta$ T 细胞通过 IL-17F-白细胞介素 17 受体 C (interleukin-17 receptor C, IL-17RC) 信号

通路,诱导脂肪细胞 TGF- β 1 表达量增加^[28]。该过程不仅增强线粒体生物合成相关基因表达,更重要的是促进交感神经末梢密度增加。

然而,T 细胞功能随年龄增长呈现显著异质性改变。老年个体 T 细胞中 IFN- γ 表达水平较青年组升高,通过抑制 PR 域锌指蛋白 16 (PR domain containing 16, PRDM16)/CCAAT/增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer-binding protein β , C/EBP β) 转录复合体形成,导致棕色脂肪前体细胞分化受阻^[29]。实验数据显示,老龄小鼠 BAT 中脂滴体积增大,UCP1 蛋白含量下降,呈现典型的“白色化”表型。这种年龄依赖性的功能转变提示,靶向调控 T 细胞衰老进程可能成为防治代谢衰退的新策略。

当前研究共识认为,T 细胞通过代谢重编程、细胞因子分泌及神经调控三重机制动态调节 BAT 功能。其作用受营养状态、年龄因素及微环境的精确调控,这种多维度的调控特性使其成为代谢性疾病干预的靶点。未来研究需着重解析不同 T 细胞亚群间的时空对话机制,及其与肠道菌群、生物钟系统的交叉调控网络,这将为开发精准免疫代谢疗法奠定理论基础。

3 消化系统通过分泌激素、器官代谢和微生物代谢影响 BAT 产热效应

能量代谢紊乱是肥胖的核心环节之一。消化系统作为营养物质消化和吸收中心,在能量代谢中扮演重要角色。而越来越多的研究表明,消化系统与 BAT 之间存在着复杂的相互作用。不仅通过胃肠激素、肝脏代谢和肠道菌群来影响 BAT 产热功能,还通过与 BAT 的相互作用来调节消化器官的代谢活动从而影响整体能量代谢。

3.1 胃肠激素通过激素直接效应、影响其他激素转化和神经信号传导发挥调控作用

越来越多的证据表明,胃肠激素能够通过多种途径对 BAT 的产热功能进行精细调控,从而影响能量平衡和代谢健康。这种调控作用不仅涉及直接的激素-受体相互作用,还通过神经信号传导和代谢产物交换等间接机制。

胰泌素激活脂肪分解进而激活 UCP1 促进 BAT 产热。胰泌素是一种由肠道分泌的激素,与棕色脂肪细胞上的胰泌素受体 (secretin receptor, SCTR) 结合后,通过 cAMP-PKA 信号通路激活脂肪分解和产热^[30-31]。研究发现,胰泌素可显著增加 BAT 的氧耗,并且这种增加是 SCTR 依赖性的。此外,研究者

通过 PET-CT 扫描技术在人体中观察到胰泌素能够增加 BAT 的葡萄糖摄取,证实胰泌素对 BAT 产热具有激活作用。综上,胰泌素通过直接作用于棕色脂肪细胞上的 SCTR,激活脂肪分解和 UCP1 依赖的产热途径以调节 BAT 产热。

胆汁酸通过影响甲状腺激素的转化从而实现对 BAT 产热的调控。胆汁酸可激活 G 蛋白偶联胆汁酸受体 (Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5),诱导 2 型碘甲状腺原氨酸脱碘酶 (type 2 iodothyronine deiodinase, D2) 的表达,D2 将甲状腺激素 T4 转化为活性更强的 T3,从而增强 BAT 中线粒体的功能和解偶联蛋白 UCP1 的表达,最终增加脂肪氧化和产热^[32]。

胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK) 通过激活下丘脑-交感神经通路增加 UCP1 的表达和活性。CCK 是由小肠黏膜细胞释放的一种肽类激素,可作用于迷走神经的传入纤维,经迷走神经传递信号至大脑,进而激活下丘脑-交感神经通路,增强 BAT 中的交感神经活动 (BAT-sympathetic nerve activity, BAT-SNA) 以激活棕色脂肪细胞中的 β 3-AR,增加 UCP1 的表达和活性,从而促进 BAT 的产热交感神经活动^[30,33]。动物实验中,CCK1R 拮抗剂预处理可阻断 CCK 增加导致的 BAT-SNA 增加和 BAT 温度升高。此外,CCK 活性片段 (CCK-8) 的腹腔注射也能增加 BAT-SNA,且这种效应可通过迷走神经切断术阻断,证实了迷走神经在 CCK 信号传导中的作用。可见,CCK 通过 CCK1R 和迷走神经激活 BAT 产热。

胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 由肠道 L 细胞分泌,可通过增强交感神经活动等方式促进 BAT 产热。GLP-1 受体激动剂 (如利拉鲁肽和艾塞那肽) 可以激活下丘脑 GLP-1 受体,从而增强交感神经活动,刺激 BAT 产热。有研究发现,下丘脑腹内侧核的 GLP-1 受体激活可以显著增加 BAT 的产热作用,并减少体重和脂肪质量^[34-35]。此外,GLP-1 受体激动剂还可以直接作用于脂肪组织,上调 BAT 的基础耗氧量和 β 3-肾上腺素诱导的耗氧量,增加 D2 活性,并提高 UCP1 蛋白水平,增强产热能力。体外研究也表明,GLP-1 受体激动剂可以通过 AMPK-SIRT1-PGC-1 α 信号通路促进白色脂肪细胞的米色化。这些研究表明 GLP-1 不仅可以通过 CNS 调节能量代谢,还可以直接作用于脂肪组织,促进脂肪产热^[36]。

3.2 肝脏通过分泌蛋白、代谢产物调控 BAT 产热效应

肝脏是机体核心代谢器官,越来越多的证据显

示肝脏和 BAT 之间存在相互作用,它们共同参与能量代谢的调节。肝脏通过其代谢产物和分泌蛋白两种途径实现对 BAT 产热功能的调节。

肝脏分泌的妊娠带蛋白 (pregnancy zone protein, PZP) 通过循环系统作用于 BAT, 与细胞表面的葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 结合, 激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)-活化转录因子 2 (activating transcription factor 2, ATF2) 信号通路, 进而促进 UCP1 的表达以增强 BAT 的产热功能^[37]。研究发现, PZP 基因敲除小鼠在间歇性禁食条件下表现出体重增加、脂肪积累和能量消耗降低等表型, 经 PZP 蛋白治疗后, UCP1 表达显著增加, 能量消耗和产热增强。肝脏成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 在小鼠出生后通过 PPAR α 依赖的机制被诱导表达, 循环中 FGF21 水平上升, 可激活 BAT 中的产热基因表达, 包括 PGC-1 α 、UCP1 等关键基因, 从而增强棕色脂肪细胞的线粒体氧化功能和非偶联呼吸作用, 促进 BAT 的产热, 帮助新生小鼠应对出生后环境温度的变化和能量需求的增加^[38]。

肝脏来源的 ω -3 超长链脂肪酸 (如 C24:6、C26:6) 可激活脂肪细胞上的脂质感应器 G 蛋白偶联受体 120 (G protein-coupled receptor 120, GPR120), 促进白色脂肪细胞的棕色化, 增加线粒体生物合成和葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 的转位, 从而提高能量消耗和胰岛素敏感性^[39]。

3.3 肠道微生物群通过代谢产物影响 BAT 的产热及发育分化

肠道微生物群作为人体内一个庞大而复杂的生态系统, 与宿主的代谢健康密切相关。现有研究表明, 肠道微生物群与 BAT 之间存在着密切的联系, 并通过多种机制调控 BAT 的产热功能。这种调控不仅对维持机体的能量代谢平衡具有重要意义, 还为肥胖及相关代谢性疾病的防治提供了新的视角和潜在的干预靶点。

肠道微生物代谢产物可直接调节 BAT 产热功能。肠道微生物群可发酵膳食纤维等产生短链脂肪酸, 如乙酸、丙酸和丁酸。丁酸可激活 BAT 中的产热基因表达, 增加能量消耗^[40]。冷暴露时, 小鼠肠道微生物群可增加循环短链脂肪酸的浓度, 进而激活 BAT 中 cAMP-PKA-磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白 (phosphorylated cAMP-response element binding protein, pCREB) 信号通路, 促进 BAT 产热。另外, 肠道微生物群参与胆汁酸代谢的调控, 胆汁酸可与 G

蛋白偶联受体 TGR5 结合, 参与产热反应调节^[41]。

肠道微生物代谢产物调节 BAT 发育和分化。肠道菌群产生的短链脂肪酸可激活棕色脂肪前体细胞上的 G 蛋白偶联受体 43 (G protein-coupled receptor 43, GPR43), 促进棕色脂肪细胞的增殖和分化, 增加 UCP1 的表达, 从而增强 BAT 的产热能力^[42]; 也可促进棕色脂肪细胞的线粒体生物合成, 增加线粒体数量和功能, 进而提高产热效率。这些研究揭示了消化系统在调节 BAT 产热功能中的重要作用, 为开发新的代谢疾病治疗策略提供了新的思路和靶点。

4 BAT 可通过自分泌和旁分泌进行产热的局部调控

BAT 不仅发挥非颤抖产热功能, 还可作为分泌器官来调节食欲、脂质合成和胰岛素敏感性, 从而在维持体内能量代谢稳态方面发挥重要作用。BAT 可通过自分泌和旁分泌, 调节自身产热功能。

4.1 BAT 自分泌激素和生长因子等进行产热的自身调节

棕色脂肪细胞分泌肌生长抑制素 (myostatin, MSTN) 调控 Krüppel 样因子 4 (krüppel-like factor 4, KLF4) 和 FGF21 表达影响自身产热。MSTN 通过激活 SMAD2/3 和 p38 信号通路来调控脂肪细胞中 KLF4 和 FGF21 表达^[43]。KLF4 是一种转录因子, 能够影响线粒体的功能和数量, 进而调节产热; 而 FGF21 可以调节巨噬细胞的极化状态, 促进抗炎型 M2 型巨噬细胞的活化, 从而改善 BAT 的微环境, 促进产热。

棕色脂肪细胞自分泌释放鸢尾素增加 UCP1 等产热基因的表达。棕色脂肪细胞在激活时, 会通过自分泌释放鸢尾素。鸢尾素通过激活 p38 MAPK 通路, 促进 PGC-1 α 的表达, 进而上调 UCP1 的表达, 增加线粒体功能和产热^[44-45]。

棕色脂肪细胞自分泌释放线粒体细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV) 减少线粒体蛋白调节自身产热。产热刺激会增加棕色脂肪细胞释放线粒体 EV, 这些 EV 中含有氧化损伤的线粒体组分, 其被棕色脂肪细胞重新摄取后, 会降低 PPAR γ 信号通路的活性, 进而减少线粒体蛋白 (如 UCP1) 的水平, 从而抑制线粒体产热^[46]。

4.2 BAT 旁分泌生长因子、神经调节蛋白等影响 BAT 的产热效应

棕色脂肪细胞旁分泌释放血管内皮生长因子 α

(vascular endothelial growth factor- α , VEGF- α)增加 BAT 血液灌注以促进产热。冷刺激通过激活 β -肾上腺素能通路显著上调 VEGF 在 BAT 中的表达水平,进而刺激血管内皮细胞增殖,推动 BAT 血管生成,增加血液灌注以适配 BAT 的产热激活需求^[47]。

FGF21 通过旁分泌激活棕色脂肪细胞中的信号通路,增加线粒体的产热能力。棕色脂肪细胞通过旁分泌因子 FGF21 激活邻近细胞的 cAMP-PKA 通路和 p38 MAPK 通路,上调 UCP1 的表达,增加产热^[47]。

神经调节蛋白 4 (neuregulin 4, NRG4) 增加脂肪组织的神经支配以促进产热。NRG4 主要由棕色脂肪细胞分泌,可以刺激交感神经元的神经轴突生长,从而增加脂肪组织的神经支配^[48]。这种神经支配的增加有助于交感神经系统对 BAT 的激活,进而促进产热。

5 BAT 对代谢相关疾病存在积极影响

BAT 与代谢相关疾病如动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 之间存在双向、机制复杂的相互影响,核心环节包括脂质清除、炎症调控、胆固醇稳态及脂肪细胞因子分泌等。在“人源化”高脂模型中持续激活 BAT (β 3-AR 激动剂或寒冷刺激) 可显著降低血浆总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和低密度脂蛋白胆固醇/极低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol/very low density lipoprotein cholesterol, LDLC/VLDLC) 水平,使主动脉根部斑块面积显著减少^[49];BAT 还可摄取富含甘油三酯的脂蛋白颗粒,形成胆固醇富集残粒,随后经肝脏载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE)-低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 途径清除。此外,BAT 分泌 IL-10、TGF- β 等抑炎因子,可抑制 NF- κ B 和 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体,减少血管壁巨噬细胞浸润,减轻内皮功能障碍^[50];BAT 作为内分泌器官,也可释放 FGF21、NRG4 等因子,其中 FGF21 通过激活 AMPK 改善线粒体质量,抑制 NLRP3 内皮细胞焦亡,减少斑块面积^[51]。综上,在代谢通路完整、炎症可控的前提下,BAT 可通过血脂清除与胆固醇逆向转运、抗炎、分泌脂肪因子等多重机制,显著延缓 As 发生与进展^[52]。

6 总结与展望

本文系统梳理了 BAT 产热功能的胞外调控网

络,从神经调控、免疫微环境、消化代谢及自分泌/旁分泌信号四大维度展开整合分析,发现 BAT 的核心功能不仅在于通过调控机体代谢水平促进产热,还可作为关键枢纽,整合中枢神经指令、局部免疫信号、肠道激素及肝脏代谢通路,多维度协同调控机体产热与能量代谢稳态。现有相关研究存在一定局限性:多数结论依托小鼠、大鼠实验得出,干预方式以 4~8 °C 冷刺激或 β 3-AR 激动剂处理为主。成年人体中 BAT 体积偏小、UCP1 表达水平较低,目前尚无直接证据证实上述效应可在人体内复现,仍有待后续研究进一步验证其人体适用性。各系统相关激素及因子对 BAT 产热调控作用见图 1。

综上,激活 BAT 可对 As 等代谢相关疾病起到保护作用。BAT 能够阻断 As 进展中“脂质沉积-炎症激活-斑块进展”的关键病理环节,使其有望成为 As 防治的新靶点。未来可将锁骨上 BAT 体积、氟代脱氧葡萄糖摄取值等指标用于 As 的早期评估,该方案尤其适用于 LDLC 达标但仍存在残余炎症风险的患者。此外, β 3-AR 选择性激动剂 (米拉贝隆)、FGF21 类似物等可增强 BAT 的抗 As 效应,有望成为临床治疗 As 的新型药物。

[参考文献]

- [1] Hill J O, Wyatt H R, Peters J C. Energy balance and obesity[J]. Circulation, 2012, 126(1): 126-132.
- [2] Becher T, Palanisamy S, Kramer D J, et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health[J]. Nat Med, 2021, 27(1): 58-65.
- [3] Sakers A, De Siqueira M K, Seale P, et al. Adipose-tissue plasticity in health and disease[J]. Cell, 2022, 185(3): 419-446.
- [4] Morrison S F, Nakamura K. Central mechanisms for thermoregulation[J]. Annu Rev Physiol, 2019, 81: 285-308.
- [5] Díaz-Castro F, Morselli E, Claret M. Interplay between the brain and adipose tissue: a metabolic conversation[J]. EMBO Rep, 2024, 25(12): 5277-5293.
- [6] Tran L T, Park S, Kim S K, et al. Hypothalamic control of energy expenditure and thermogenesis[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(4): 358-369.
- [7] Schneeberger M, Parolari L, Das Banerjee T, et al. Regulation of energy expenditure by brainstem GABA neurons[J]. Cell, 2019, 178(3): 672-685.
- [8] Müller T D, Blüher M, Tschöp M H, et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(3): 201-223.
- [9] 谌立新, 赵亦慢, 王咏梅, 等. 哺乳动物脂肪组织在环境中的代谢调节机制[J]. 生物过程, 2025, 15(3): 217-224.
Shen L X, Zhao Y M, Wang Y M, et al. Metabolic regulation mechanisms of mammalian adipose tissue in response to environmental conditions[J]. Bioprocess, 2025, 15(3): 217-224.
- [10] Yeo G S H, Chao D H M, Siebert A M, et al. The melanocortin

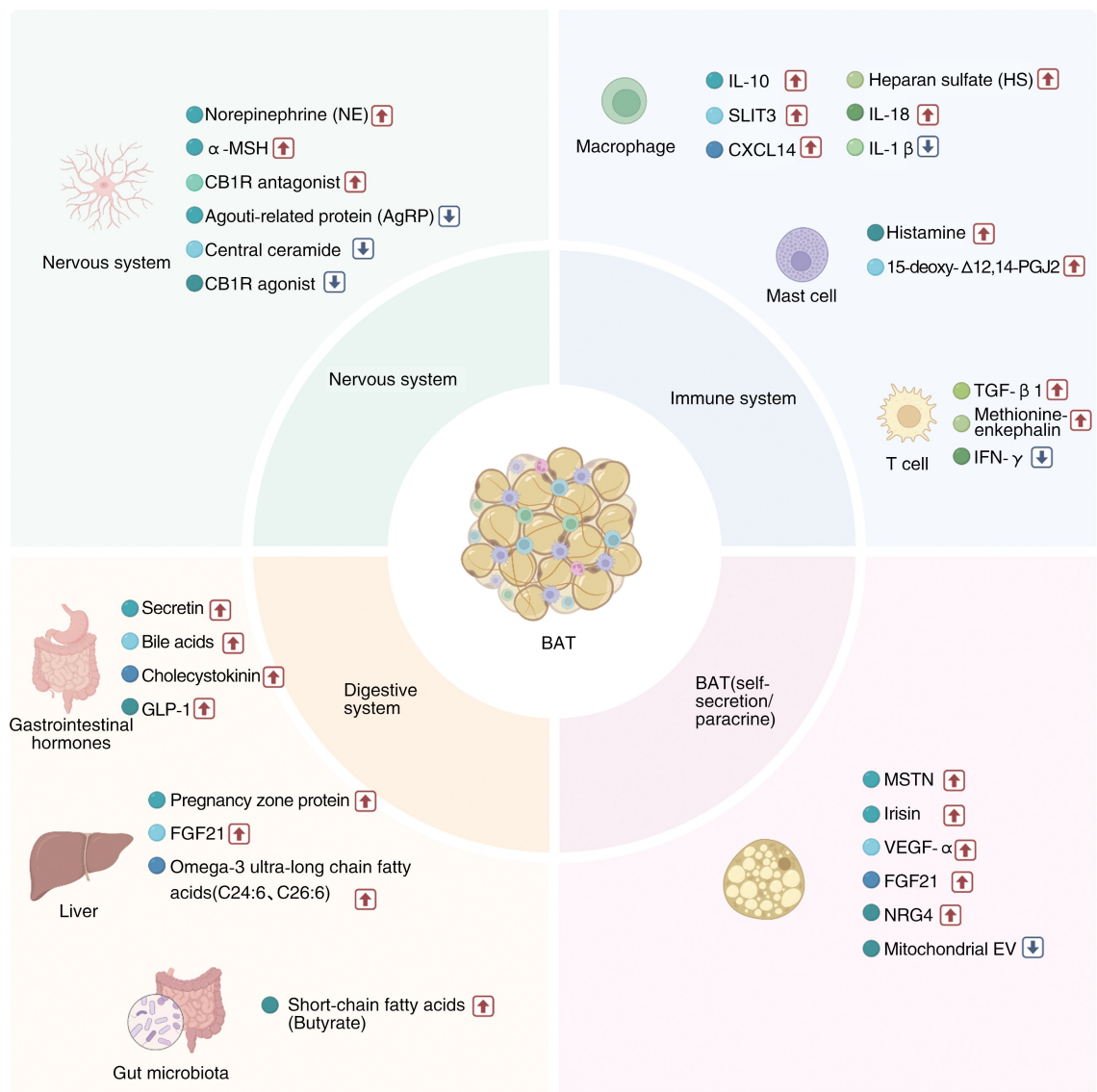


图 1. BAT 产热的胞外调控物质

本图采用 BioRender.com 制作。其中红色向上箭头代表上调,蓝色向下箭头代表下调。

Figure 1. Regulatory extracellular mediators of brown adipose tissue thermogenesis

pathway and energy homeostasis: from discovery to obesity therapy [J]. Mol Metab, 2021, 48: 101206.

[11] De Solis A J, Del Río-Martín A, Radermacher J, et al. Reciprocal activity of AgRP and POMC neurons governs coordinated control of feeding and metabolism[J]. Nat Metab, 2024, 6(3): 473-493.

[12] Contreras C, González-García I, Martínez-Sánchez N, et al. Central ceramide-induced hypothalamic lipotoxicity and ER stress regulate energy balance[J]. Cell Rep, 2014, 9(1): 366-377.

[13] Rashid M, Kondoh K, Palfalvi G, et al. Inhibition of high-fat diet-induced inflammatory responses in adipose tissue by SF1-expressing neurons of the ventromedial hypothalamus[J]. Cell Rep, 2023, 42(6): 112627.

[14] Miralpeix C, Reguera A C, Fosch A, et al. Hypothalamic endocannabinoids in obesity: an old story with new challenges[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(23): 7469-7490.

[15] Lowe H, Toyang N, Steele B, et al. The endocannabinoid system: a potential target for the treatment of various diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9472.

[16] Angueira A R, Sakers A P, Holman C D, et al. Defining the lineage of thermogenic perivascular adipose tissue [J]. Nat Metab, 2021, 3(4): 469-484.

[17] Wang Y N, Tang Y, He Z, et al. Slit3 secreted from M2-like macrophages increases sympathetic activity and thermogenesis in adipose tissue[J]. Nat Metab, 2021, 3(11): 1536-1551.

[18] Borchertding N, Jia W, Giwa R, et al. Dietary lipids inhibit mitochondria transfer to macrophages to divert adipocyte-derived mitochondria into the blood [J]. Cell Metab, 2022, 34(10): 1499-1513.

[19] Ghesmati Z, Rashid M, Fayezi S, et al. An update on the secretory functions of brown, white, and beige adipose tissue: towards therapeutic applications[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2024, 25(2): 279-308.

[20] Cohen P, Kajimura S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(6): 369-384.

- 393-409.
- [21] Zhou H, Wang H, Yu M, et al. IL-1 induces mitochondrial translocation of IRAK2 to suppress oxidative metabolism in adipocytes [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(10): 1219-1231.
 - [22] Zhang X, Luo S, Wang M, et al. Differential IL18 signaling via IL18 receptor and Na-Cl co-transporter discriminating thermogenesis and glucose metabolism regulation [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7582.
 - [23] Brestoff J R, Wilen C B, Moley J R, et al. Intercellular mitochondria transfer to macrophages regulates white adipose tissue homeostasis and is impaired in obesity [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(2): 270-282.
 - [24] Elieh Ali Komi D, Shafaghat F, Christian M. Crosstalk between mast cells and adipocytes in physiologic and pathologic conditions [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 58(3): 388-400.
 - [25] Zhou H, Peng X, Hu J, et al. DsbA-L deficiency in T cells promotes diet-induced thermogenesis through suppressing IFN- γ production [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 326.
 - [26] Fang W, Deng Z, Benadjoud F, et al. Regulatory T cells promote adipocyte beiging in subcutaneous adipose tissue [J]. *FASEB J*, 2020, 34(7): 9755-9770.
 - [27] Brestoff J R, Kim B S, Saenz S A, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity [J]. *Nature*, 2015, 519(7542): 242-246.
 - [28] Hu B, Jin C, Zeng X, et al. $\gamma\delta$ T cells and adipocyte IL-17RC control fat innervation and thermogenesis [J]. *Nature*, 2020, 578(7796): 610-614.
 - [29] Pan X X, Yao K L, Yang Y F, et al. Senescent T cell induces brown adipose tissue "whitening" via secreting IFN- γ [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 637424.
 - [30] Laurila S, Sun L, Lahesmaa M, et al. Secretin activates brown fat and induces satiation [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(6): 798-809.
 - [31] Li Y, Schnabl K, Gabler S M, et al. Secretin-activated brown fat mediates prandial thermogenesis to induce satiation [J]. *Cell*, 2018, 175(6): 1561-1574.
 - [32] Lun W, Yan Q, Guo X, et al. Mechanism of action of the bile acid receptor TGR5 in obesity [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(2): 468-491.
 - [33] Takahashi K, Yamada T, Katagiri H. Inter-organ communication involved in brown adipose tissue thermogenesis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2024, 1461: 161-175.
 - [34] Hropot T, Herman R, Janez A, et al. Brown adipose tissue: a new potential target for glucagon-like peptide 1 receptor agonists in the treatment of obesity [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8592.
 - [35] 马燕, 尹瑞梨, 赵冬, 等. 胰高血糖素样肽1受体激动剂艾塞那肽调控棕色脂肪组织活性的机制研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(5): 364-369.
Ma Y, Yin R L, Zhao D, et al. Study on the mechanism of GLP-1 receptor agonist exenatide regulating brown adipose tissue activity [J]. *Chin J Diabetes*, 2022, 30(5): 364-369.
 - [36] Spezani R, Marcondes-de-Castro I A, Marinho T S, et al. Cotadutide improves brown adipose tissue thermogenesis in obese mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 217: 115852.
 - [37] Lin J, Jiang X, Dong M, et al. Hepatokine pregnancy zone protein governs the diet-induced thermogenesis through activating brown adipose tissue [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(21): e2101991.
 - [38] Abu-Odeh M, Zhang Y, Reilly S M, et al. FGF21 promotes thermogenic gene expression as an autocrine factor in adipocytes [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(13): 109331.
 - [39] Lu D, He A, Tan M, et al. Liver ACOX1 regulates levels of circulating lipids that promote metabolic health through adipose remodeling [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4214.
 - [40] Xiao H, Kang S. The role of the gut microbiome in energy balance with a focus on the gut-adipose tissue axis [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 297.
 - [41] Wu D, Wang H, Xie L, et al. Cross-talk between gut microbiota and adipose tissues in obesity and related metabolic diseases [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 908868.
 - [42] May K S, Den Hartigh L J. Modulation of adipocyte metabolism by microbial short-chain fatty acids [J]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3666.
 - [43] Wang H, Guo S, Gao H, et al. Myostatin regulates energy homeostasis through autocrine- and paracrine-mediated microenvironment communication [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(16): e178303.
 - [44] Mesri Alamdari N, Irandoost P, Roshanravan N, et al. Assessment of the anti-inflammatory and anti-glycemic properties of royal jelly and tocotrienol-rich fraction in an experimental study: does irisin mediate these effects? [J]. *Food Sci Nutr*, 2024, 12(10): 7533-7543.
 - [45] Atakan M M, Koar N, Güzel Y, et al. The role of exercise, diet, and cytokines in preventing obesity and improving adipose tissue [J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1459.
 - [46] Rosina M, Ceci V, Turchi R, et al. Ejection of damaged mitochondria and their removal by macrophages ensure efficient thermogenesis in brown adipose tissue [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(4): 533-548.
 - [47] Jalloul W, Grierosu I C, Jalloul D, et al. Functional complexity of thermogenic adipose tissue: from thermogenesis to metabolic and fibroinflammatory crosstalk [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(18): 9045.
 - [48] Liu Y, Chen M. Neuregulin 4 as a novel adipokine in energy metabolism [J]. *Front Physiol*, 2023, 13: 1106380.
 - [49] Berbée J F, Boon M R, Khedoe P P, et al. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6356.
 - [50] Tang Y, He Y, Li C, et al. RPS3A positively regulates the mitochondrial function of human periaortic adipose tissue and is associated with coronary artery diseases [J]. *Cell Discov*, 2018, 4: 52.
 - [51] Min B K, Oh C J, Park S, et al. Therapeutic effect of dichloroacetate against atherosclerosis via hepatic FGF21 induction mediated by acute AMPK activation [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(10): 1-12.
 - [52] 张猛, 赵洪婷, 姚永忠. 脂肪组织棕色化与动脉粥样硬化的关系研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(2): 165-170.
Zhang M, Zhao H T, Yao Y Z. Research progress on the relationship between adipose tissue browning and atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(2): 165-170.

(此文编辑 许雪梅)