

• 综 述 •

# 肥胖与交感神经相互作用的研究进展

唐 凤, 张军霞

【关键词】 肥胖; 交感神经; 白色脂肪组织; 棕色脂肪组织; 白色脂肪棕色化

【中图分类号】 R 589.2      【文献标识码】 A      doi: 10. 13730/j. issn. 1009-2595. 2021. 07. 015

肥胖是全球增长最快的慢性非传染性疾病之一。2016年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的统计数据显示,中国肥胖人数男性约4320万,女性约4640万,为全球之首<sup>[1]</sup>。肥胖是高血压、糖尿病、呼吸睡眠暂停综合征等多种疾病发病的主要危险因素<sup>[2]</sup>。虽然不当饮食诱发的肥胖是可逆的,但很多肥胖相关并发症是不可逆的,严重威胁着人体健康。因此,深入了解能量平衡所涉及的机制,有助于在发生能量失衡时扭转天平,增加能量消耗,减轻肥胖相关的健康危害<sup>[3]</sup>。研究发现交感神经在人体中分布十分广泛,其对能量平衡天平的作用主要侧重于能量消耗的调节<sup>[4]</sup>。本文将重点就肥胖与交感神经活性相互作用的最新研究进展作一综述。

## 1 肥胖对交感神经活性的影响

### 1.1 肥胖时交感神经慢性激活

研究发现,在肥胖受试者中,交感神经被慢性激活,交感神经的流出量增多,但功能减弱<sup>[5]</sup>。肥胖时交感神经的激活不是均一的,其激活程度与体质量呈正相关,并随肥胖部位的不同而变化。与正常体质量的人群比较,中心性肥胖的患者交感神经的活性明显升高<sup>[2,5]</sup>。而颈动脉压力感受器电刺激或使用神经节阻滞药三甲氧苄啶等抑制交感神经活性的手段,降低慢性激活的交感神经活性,改善肥胖相关的代谢紊乱<sup>[6]</sup>。切除交感神经外周感受器颈动脉窦神经,可让高脂饮食所致的交感神经亢进恢复正常,逆转体质量增加趋势<sup>[6-7]</sup>。研究发现,肥胖的大鼠脂肪传入反射

(adipose afferent reflex, AAR)增强,而增强的AAR有助于交感神经的激活,进一步证实肥胖与交感神经的慢性激活密切相关<sup>[5]</sup>。

### 1.2 肥胖时交感神经慢性激活的相关机制

1.2.1 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR) 肥胖、IR和交感神经的过度兴奋三者之间存在复杂的关联<sup>[8-10]</sup>。IR是肥胖导致交感神经过度兴奋的核心因素<sup>[11]</sup>。肥胖时机体胰岛素敏感性下降,引发IR,代偿性引起胰岛β细胞分泌胰岛素增加,从而产生高胰岛素血症。高浓度的胰岛素作用于颈动脉体化学受体细胞中的胰岛素受体,引起细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度增加,进一步释放神经递质,增加交感神经活性<sup>[12]</sup>。肥胖通过引起IR导致交感神经过度兴奋,而肥胖人群交感神经系统长期异常兴奋又可以促进IR恶化和体质量增加<sup>[9]</sup>。改善IR可改善患者交感神经兴奋性,从而对并发症有治疗作用。胰岛素增敏剂二甲双胍可降低交感神经活性,改善勃起功能障碍<sup>[13]</sup>。

1.2.2 脂肪因子分泌紊乱 肥胖时,脂肪细胞分泌多种与交感神经活性相关的脂肪因子,如瘦素、非酯化脂肪酸、血管紧张素原等<sup>[8-11]</sup>。①肥胖患者多有高瘦素血症,存在瘦素抵抗。瘦素可以直接刺激脂肪组织的交感神经活性<sup>[5]</sup>,也可以通过下丘脑神经肽Y的作用刺激食物摄取,抑制能量消耗加重肥胖,间接使交感神经激活<sup>[10]</sup>。最新研究发现,存在瘦素-脑源性神经营养因子通路,可调节脂肪组织的交感神经支配<sup>[14]</sup>。②肥胖时机体内非酯化脂肪酸分泌增多,过量的非酯化脂肪酸可以通过损伤磷脂酰肌醇激酶和加重IR,引起交感神经活性增加<sup>[4]</sup>。③肥胖个体脂肪细胞分泌血管紧张素原增多。血管紧张素原在肾素的作用下转化为血管紧张素,通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活增加交感神经活性<sup>[2]</sup>。

【基金项目】 湖北省自然科学基金项目(2020CFB574)  
 【作者单位】 430070 湖北武汉,中部战区总医院内分泌科(唐 凤、张军霞)  
 【通信作者】 张军霞, E-mail: zhangjx023@163.com

1.2.3 炎症反应 肥胖导致的慢性低度炎症反应可发生在脂肪组织、中枢神经系统等部位。脂肪组织局部炎症反应可引发局部感觉神经纤维过度激活,释放血管活性和促炎神经递质降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)和 P 物质<sup>[10]</sup>, CGRP 和 P 物质水平增加导致免疫细胞浸润、脂肪炎症加重、AAR 增强,后者可激活传出的交感神经<sup>[5]</sup>。中枢神经系统的炎症反应,尤其是延髓头端腹外侧区,可使自主神经失调,交感神经流出增多<sup>[2]</sup>。

1.2.4 呼吸睡眠暂停综合征 肥胖相关的呼吸睡眠暂停综合征使机体处于长期缺氧状态,颈动脉窦感受缺氧信号并传入下丘脑室旁核,进一步激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,进而促进交感神经节的传递、抑制交感神经末梢对去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)的再摄取,增加交感神经活性<sup>[8]</sup>。

## 2 交感神经对肥胖的影响

### 2.1 交感神经及其受体在脂肪组织中分布的证据

2.1.1 脂肪组织中交感神经分布的证据 短暂健康的交感神经激活可增加脂肪组织的脂解和产热作用<sup>[15]</sup>,而长期病态的交感神经激活则减弱脂肪组织脂解作用和产热作用,加重肥胖。多年来,众多国内外学者研究发现,交感神经及其受体在脂肪组织中分布。最新的 1 项研究利用体积荧光成像技术在单纤维分辨率下观察小鼠腹股沟的神经分布,发现交感神经纤维与 90% 以上脂肪细胞紧密结合<sup>[3]</sup>,研究者通过交感神经标记物酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)、胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)及突触素共同标记,发现约 98.8% 的突触素阳性纤维表达 TH,直观地显示了脂肪内的神经分支主要由交感神经组成<sup>[16]</sup>。使用光学投影断层成像的方法,可宏观可视化记录腹股沟白色脂肪垫的神经束,用交感神经标记物 TH 和外周神经系统的通用标记物 b3-tubulin (Tub-3) 将微切下的神经束进行免疫染色,发现 50% 的 Tub-3 阳性神经元也表达 TH,进一步证实了交感神经-脂肪连接的存在<sup>[17]</sup>。

2.1.2 脂肪组织中交感神经受体分布的证据 肾上腺素能受体可分为  $\alpha$  和  $\beta$  受体亚型, $\alpha$  受体亚型主要分为  $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  型两种, $\beta$  受体亚型可分为  $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$  型三种。脂肪细胞上存在所有的肾上腺素能受体亚型,它们都在调节脂质分解中发挥作用<sup>[5]</sup>。哺乳动物的脂肪组织分为两种:主要功能是储存能量的白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和主要功能是产热和消耗能量的棕色脂肪组织(brown adipose tissue,

BAT)<sup>[18]</sup>。肥胖的重要特征是 WAT 的脂肪储存过多,BAT 的产热受损<sup>[6]</sup>。当  $\beta$  受体激活占优势时,脂解作用增强,当  $\alpha_2$  受体激活占优势时,脂解作用被抑制。而  $\beta_3$  肾上腺素能受体的激活是 WAT 棕色化、BAT 产热的关键步骤<sup>[19]</sup>。

### 2.2 交感神经对 WAT 功能的调控作用

2.2.1 短暂的交感神经激活可以增加 WAT 的脂解作用 WAT 广泛分布于体内,构成了绝大多数的内脏、皮下、血管周围脂肪库。同时,WAT 也是一种内分泌器官,分泌近 100 种不同的蛋白质,包括血管活性脂肪因子、抗炎因子、促炎因子等<sup>[19]</sup>。交感神经可以调节 WAT 的脂解、增生、分化和棕色化<sup>[10]</sup>,但 WAT 是否存在副交感神经调节仍存在争议<sup>[20]</sup>。

以光遗传学方法,用紫红质通道蛋白基因小鼠与 TH-CRE 荧光标记小鼠杂交来激活交感神经,发现脂肪组织的脂肪动员及脂质分解相关分子及关键酶激活蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)以及激素敏感性脂肪酶(hormone sensitive triglyceride lipase, HSL)的磷酸化水平升高,脂肪重量减轻。使用物理或化学的方法阻断交感神经的传递,可以阻断瘦素引起的脂解作用,说明交感神经激活可以增加脂肪动员促进脂肪水解<sup>[18,21]</sup>。生理压力,如寒冷环境刺激交感神经释放儿茶酚胺,激活白色脂肪细胞和基质细胞中表达肾上腺素能受体,引发脂质分解<sup>[22]</sup>。但交感神经激活脂质分解有差异性。研究表明,冷暴露、食物剥夺时只有腹部脂肪的 NE 周转率明显升高,背部皮下 WAT 的 NE 周转率仅随血糖升高而增加<sup>[23]</sup>。阻滞交感神经或交感神经节可抑制脂肪动员,对西伯利亚大鼠的 WAT 去神经化,可以抑制由交感神经引起的脂肪水解和产热<sup>[24]</sup>。由此说明交感神经是脂肪水解的启动因素。

### 2.2.2 长期病态的交感神经激活引起脂肪分解障碍

肥胖状态下,交感神经在病态激活状态下释放更多 NE,理论上可促进脂肪分解,但这与肥胖本身脂肪合成增多互相矛盾<sup>[20]</sup>。这一现象可能的解释:①肥胖小鼠腹部脂肪周围分布着显著活化的交感神经相关巨噬细胞(sympathetic-related macrophages, SAM),SAM 可利用单胺氧化酶将 NE 分解<sup>[12]</sup>。②三磷酸腺苷及 NE 主要在短暂低频刺激产生的动作电位时释放,而肥胖产生引起的交感神经刺激是长期高频的,交感神经末梢释放三磷酸腺苷的同时大量释放了神经肽 Y,神经肽 Y 可以增加动物的摄食行为,并可以增加 WAT 中脂肪合成酶相关物质的表达,促进脂肪增大、堆积<sup>[25]</sup>。③长期过度的交感神经活跃使脂肪组织  $\beta$  类肾上腺素感受器的敏感

性受损, NE 消耗能量的能力减弱<sup>[26]</sup>。

2.2.3 交感神经激活抑制脂肪组织的增生与分化  
Bowers 等<sup>[27]</sup>发现, WAT 去神经后脂肪数量明显增多、脂肪体积明显增大, 由此猜测交感神经在调控脂肪组织脂解的同时还能抑制 WAT 的增生, 但具体机制尚不清楚。在培养大鼠 WAT 的培养基中添加 NE, 并没有发现脂肪细胞增生的增加, 在 NE 应用前应用  $\beta$  受体阻滞剂普萘洛尔后脂肪细胞增生增加, 说明 NE 对脂肪细胞的增生的抑制作用是通过  $\beta$  受体所介导的<sup>[16]</sup>。 $\beta_3$  肾上腺素能受体激动剂 BRL37344 可以通过下调脂肪细胞分化相关基因的转录如过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferators activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ), 抑制 3T3-L1 前脂肪细胞的分化<sup>[28]</sup>。

2.2.4 交感神经调节 WAT 棕色化 研究发现, 增加健康的交感神经刺激因素, 如锻炼、冷暴露、热量限制和使用  $\beta$  肾上腺素受体激动剂, WAT 中会出现解耦联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 阳性脂肪细胞, 这些细胞在线粒体数量上与棕色脂肪细胞相似, 并且在刺激时表现出与棕色脂肪细胞相似的产热功能, 被称为米色脂肪组织。WAT 改变其形态和功能出现米色脂肪组织的现象被称为白色脂肪棕色化<sup>[29-30]</sup>。WAT 棕色化与 PPAR $\gamma$ 、Irisin、成纤维生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 等因子有关。噻唑烷二酮类药物可以通过激活 PPAR $\gamma$  改善 IR, 恢复异常兴奋的交感神经, 使用噻唑烷二酮类药物 14 天使 OB/OB 小鼠的白色脂肪细胞内线粒体数量增加, 出现米色脂肪组织<sup>[31]</sup>。运动可以增加 PPAR $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$  的表达, 鸢尾素生成增加, 鸢尾素一方面通过激活 P38 单磷酸腺苷活化的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated protein kinase, ERK) 途径促进白色脂肪的棕色化<sup>[32]</sup>, 另一方面可以增加胰岛素的敏感性, 降低交感神经活性<sup>[7]</sup>。FGF21 是白色脂肪棕色化的关键调节因子之一, 可以增加 UCP1 的表达, 而这一作用也是通过激活交感神经, 增加 NE 的释放来发挥调节作用的<sup>[33]</sup>。

### 2.3 交感神经对 BAT 功能的调节作用

BAT 是一种非颤抖性产热的主要场所, 婴儿时期含量较多, 而成人只在颈、锁骨、腋窝和肩胛间分布。随着近来对脂肪组织的深入研究, 发现 BAT 在控制能量平衡和机体体温的维持方面发挥着重要作用<sup>[34]</sup>。BAT 的产热功能, 高度依赖交感神经系统的调控。BAT 的交感神经激活不受葡萄糖、饥饿或食物剥夺的影响, 但伴随冷刺激而增加<sup>[22]</sup>。交感神经刺激增加引

发神经节后纤维释放 NE, NE 与 BAT 细胞表面的 G 蛋白耦联型  $\beta_3$ -肾上腺素能受体结合, 从而激活腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, CA), CA 可以介导 cAMP 的水平升高, 并进一步激活 PKA。一方面激活的 PKA 使激素敏感性脂肪酶磷酸化, 调控脂肪分解为甘油和游离脂肪酸, 游离脂肪酸可以激活 UCP1<sup>[33]</sup>, UCP1 可以将质子从线粒体内膜转移到线粒体基质中, 阻止二磷酸腺苷磷酸化生成三磷酸腺苷, 产生热量供机体利用<sup>[21]</sup>, 另一方面, 激活的 PKA 通过 p38 AMPK 依赖方式激活 UCP1<sup>[33]</sup>。将小鼠的 Calsyntenin 3 $\beta$  基因 (在神经纤维支配 BAT 中发挥关键作用) 敲除, 小鼠遇到寒冷刺激能快速导致低体温, BAT 氧化代谢下降<sup>[35]</sup>。在小鼠模型中, BAT 被移植到肥胖小鼠体腔后, IR 完全逆转, 全身代谢增强, 脂肪组织总量减少<sup>[36]</sup>。最新研究发现, 瘦素受体神经元中的 Sh2b 衔接因子蛋白 1 是 SNS/BAT 生热轴的重要组成部分<sup>[37]</sup>, 且发现出生后小鼠瘦素的增加通过增加交感神经支配, 诱导米色脂肪细胞的形成<sup>[38]</sup>。

肥胖患者中, 典型的 BAT 已经很难找到, BAT 内线粒体减少, UCP1 表达降低, BAT“白色化”, 这种现象可能与瘦素、肾上腺素能受体、脂肪组织内线粒体的缺乏和功能障碍有关<sup>[39]</sup>。持续强烈的交感神经兴奋所释放的神经肽 Y, 使小鼠肩胛区 BAT 代谢率下降和信使 RNA 表达水平降低<sup>[18]</sup>。以上研究说明, 交感神经促进棕色脂肪细胞产热, 但交感神经功能障碍时可以引起 BAT“白色化”, BAT 功能障碍、产热受损。

### 3 总结与展望

综上所述, 肥胖与交感神经激活的相互作用是一个复杂的过程。肥胖时, 交感神经慢性激活, 其机制可能与 IR、脂肪因子分泌紊乱、慢性低度炎症反应及呼吸睡眠暂停综合征等有关。短暂的交感神经激活增加脂肪组织的脂解和产热作用, 但长期病态的交感神经激活会引发能量摄入增加、白色脂肪储能增加、棕色脂肪产热障碍, 加重肥胖。肥胖与交感神经相互作用具体机制的深入研究必将给肥胖相关代谢性疾病的防治带来全新的视角。

### 参 考 文 献

[1] 马淑婧, 张艳青, 羊柳, 等. 1991-2015 年中国 9 个省份儿童青少年超重和肥胖率的变化趋势分析[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(2): 133-138  
[2] Daniela G, Monica N, Giorgio I, et al. The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity[J]. Front Physiol, 2017, 8: 665

- [3] Jiang H, Ding X, Cao Y, *et al.* Dense intra-adipose sympathetic arborizations are essential for cold-induced beiging of mouse white adipose tissue[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(4): 686-692. e3
- [4] 王翠喆, 张君, 谢建新. 失调的脂肪因子与交感神经过度兴奋[J]. *医学综述*, 2016, 22(4): 678-681
- [5] Ding L, Tong N, Feng XM, *et al.* Adipose afferent reflex response to insulin is mediated by melanocortin 4 type receptors in the paraventricular nucleus in insulin resistance rats[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 214(4): 450-466
- [6] Cao Q, Zhang J, Yu Q, *et al.* Carotid baroreceptor stimulation in obese rats affects white and brown adipose tissues differently in metabolic protection[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(7): 1212-1224
- [7] Maneesai P, Bunbupha S, Kukongviriyapan U, *et al.* Asiatic acid attenuates renin-angiotensin system activation and improves vascular function in high-carbohydrate, high-fat diet fed rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 123
- [8] Zhu TH, Nakamura M, Farahnik B, *et al.* The role of the nervous system in the pathophysiology of psoriasis; A review of cases of psoriasis remission or improvement following denervation injury[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2016, 17(3): 257-263
- [9] 周子丽, 黄利强, 梁智星, 等. 交感神经疾病与代谢综合征[J]. *广东医学*, 2017, 38(14): 2247-2250
- [10] Guilherme A, Henriques F, Bedard AH, *et al.* Molecular pathways linking adipose innervation to insulin action in obesity and diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(4): 207-225
- [11] Lim K, Burke SL, Head GA, *et al.* Obesity-related hypertension and the role of insulin and leptin in high-fat-fed rabbits[J]. *Hypertension*, 2013, 61(3): 628-634
- [12] Pirzgalska RM, Seixas E, Seidman JS, *et al.* Sympathetic neuron-associated macrophages contribute to obesity by importing and metabolizing norepinephrine[J]. *Nat Med*, 2017, 23(3): 1309-1318
- [13] Patel JP, Lee EH, Mena CI, *et al.* Effects of metformin on endothelial health and erectile dysfunction[J]. *Transl Androl Urol*, 2017, 6(3): 556-565
- [14] Wang P, Loh KH, Wu M, *et al.* A leptin-BDNF pathway regulating sympathetic innervation of adipose tissue[J]. *Nature*, 2020, 583(7818): 839-844
- [15] Bartness TJ, Liu Y, Shrestha YB, *et al.* Neural innervation of white adipose tissue and the control of lipolysis[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2014, 35(4): 473-493
- [16] Bartness TJ, Ryu V. Neural control of white, beige and brown adipocytes[J]. *Int J Obes Suppl*, 2015, 5(Suppl 1): S35-S39
- [17] Zeng W, Pirzgalska RM, Pereira MMA, *et al.* Sympathetic neuro-adipose connections mediate leptin-driven lipolysis[J]. *Cell*, 2015, 163(1): 84-94
- [18] Deng T, Lyon CJ, Bergin S, *et al.* Obesity, inflammation, and cancer[J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11(1): 421-449
- [19] Cypess A, Weiner L, Roberts-Toler C, *et al.* Activation of human brown adipose tissue by a  $\beta$ -adrenergic receptor agonist[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(1): 33-38
- [20] Kramarova TV, Shabalina IG, Andersson U, *et al.* Mitochondrial ATP synthase levels in brown adipose tissue are governed by the c-Fo subunit P1 isoform[J]. *FASEB J*, 2008, 22(1): 55-63
- [21] Madden CJ, Conceicao EPSD, Morrison SF. Vagal afferent activation decreases brown adipose tissue (BAT) sympathetic nerve activity and BAT thermogenesis [J]. *Temperature (Austin)*, 2017, 4(1): 89-96
- [22] Brito NA, Brito MN, Bartness TJ. Differential sympathetic drive to adipose tissues after food deprivation, cold exposure or glucoprivation[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 294(5): R1445-R1452
- [23] Pedersen DJ, Guilherme A, Danai LV, *et al.* A major role of insulin in promoting obesity-associated adipose tissue inflammation[J]. *Mol Metab*, 2015, 4(7): 507-518
- [24] Campbell DJ, Somaratne JB, Prior DL, *et al.* Obesity is associated with lower coronary microvascular density[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81798
- [25] Nguyen NLT, Xue B, Bartness TJ. Sensory denervation of inguinal white fat modifies sympathetic outflow to white and brown fat in Siberian hamsters[J]. *Physiol Behav*, 2018, 190: 28-33
- [26] Bartness TJ, Ryu V. Neural control of white, beige and brown adipocytes[J]. *Int J Obes Suppl*, 2015, 5(Suppl 1): S35-S39
- [27] Bowers RR, Festuccia WTL, Song CK, *et al.* Sympathetic innervation of white adipose tissue and its regulation of fat cell number [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004, 286(6): R1167-R1175
- [28] Fan L, Xu H, Yang R, *et al.* Combination of capsaicin and capsiate induces browning in 3T3-L1 white adipocytes via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ / $\beta$ 3Adrenergic receptor signaling pathways [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(22): 6232-6240
- [29] Owen BM, Ding X, Morgan DA, *et al.* FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(4): 670-677
- [30] Fabbiano S, Suárez-Zamorano N, Rigo D, *et al.* Caloric restriction leads to browning of white adipose tissue through type 2 immune signaling[J]. *Cell Metab*, 2016, 24: 434-446
- [31] Wilson-Fritch L, Nicoloso SM, Chouinard MT, *et al.* Mitochondrial remodeling in adipose tissue associated with obesity and treatment with rosiglitazone[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(9): 1281-1289
- [32] Zhang Y, Li S, Donelan W, *et al.* Angiopietin-like protein 8 (betatrophin) is a stress-response protein that down-regulates expression of adipocyte triglyceride lipase[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(2): 130-137
- [33] Alvarez-Crespo M, Csikasz RI, Martínez-Sánchez N, *et al.* Essential role of UCP1 modulating the central effects of thyroid hormones on energy balance[J]. *Mol Metab*, 2016, 5(4): 271-282
- [34] Qian S, Huang H, Tang Q. Brown and beige fat: the metabolic function, induction, and therapeutic potential [J]. *Front Med*, 2015, 9(2): 162-172
- [35] Zeng X, Ye M, Resch JM, *et al.* Innervation of thermogenic adipose tissue via a calcyntenin 3 $\beta$ -S100b axis[J]. *Nature*, 2019, 569(7755): 229-235
- [36] Stanford KI, Middelbeek RJW, Townsend KL, *et al.* Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 215-223
- [37] Jiang L, Su H, Wu X, *et al.* Leptin receptor-expressing neuron Sh2b1 supports sympathetic nervous system and protects against obesity and metabolic disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1517
- [38] Wang P, Loh KH, Wu M, *et al.* A leptin-BDNF pathway regulating sympathetic innervation of adipose tissue[J]. *Nature*, 2020, 583(7818): 839-844
- [39] Kotzbeck P, Giordano A, Mondini E, *et al.* Brown adipose tissue whitening leads to brown adipocyte death and adipose tissue inflammation[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(5): 784-794