Pharmacy Information 药物资讯, 2026, 15(6), 515-529
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/pi
https://doi.org/10.12677/pi.2026.156055

自噬与脂肪组织棕色化及棕色脂肪活性的调节：肥胖干预新靶点

劳嘉怡，刘　康*

中国药科大学中药学院中药药理与中医药学系，江苏　南京

收稿日期：2026年9月30日；录用日期：2026年10月24日；发布日期：2026年11月2日

摘　要

肥胖的核心机制为能量摄入与消耗的长期失衡。促进白色脂肪组织棕色化并维持棕色脂肪组织活性以增强能量消耗，已成为肥胖及相关代谢性疾病干预的重要策略。自噬作为细胞内的重要降解途径，通过线粒体自噬、脂噬以及分子伴侣介导的自噬等形式调控脂肪组织可塑性，相关机制研究近年来受到广泛关注。线粒体自噬主要经由PINK1/Parkin通路以时相依赖性方式调控线粒体质量，影响脂肪棕色化进程与棕色脂肪组织活性维持。脂噬受下丘脑POMC神经元－外周神经轴调控，与溶酶体酸性脂肪酶介导的脂解途径协同促进脂滴降解，为线粒体β-氧化提供底物，支持适应性产热。分子伴侣介导的自噬依赖LAMP2A以温度依赖性方式选择性降解产热调控因子，实现对产热程序的调控。上述三种形式共同构成自噬调控脂肪组织产热的分子网络，为开发靶向自噬的肥胖及相关代谢性疾病精准干预策略提供了理论框架。

关键词

线粒体自噬，脂噬，分子伴侣介导的自噬，脂肪组织，棕色化，肥胖

Autophagy and the Regulation of Adipose Tissue Browning and Brown Adipose Activity: A Novel Target for Obesity Intervention

Jiayi Lao, Kang Liu*

Department of Traditional Chinese Medicine Pharmacology and Traditional Chinese Medicine, School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

*通讯作者。

文章引用: 劳嘉怡, 刘康. 自噬与脂肪组织棕色化及棕色脂肪活性的调节: 肥胖干预新靶点[J]. 药物资讯, 2026, 15(6): 515-529.DOI: 10.12677/pi.2026.156055

Received: September 30, 2026; accepted: October 24, 2026; published: November 2, 2026

Abstract

Obesity results from a chronic imbalance between energy intake and expenditure. Promoting white adipose tissue browning and maintaining brown adipose tissue activity to enhance energy expenditure has emerged as an important therapeutic strategy for obesity and related metabolic diseases. Autophagy, a core intracellular degradation pathway, regulates adipose tissue plasticity through three selective forms: mitophagy, lipophagy, and chaperone-mediated autophagy (CMA), and the underlying mechanisms have attracted considerable attention in recent years. Mitophagy modulates mitochondrial quality mainly via the PINK1/Parkin pathway in a time-dependent manner, thereby influencing white adipose tissue browning and brown adipose tissue activity maintenance. Lipophagy is regulated by the hypothalamic POMC neuron-peripheral neural axis and cooperates with lysosomal acid lipase-mediated lipolytic pathways to promote lipid droplet degradation, providing substrates for mitochondrial β-oxidation to support adaptive thermogenesis. CMA relies on LAMP2A to selectively degrade thermoregulatory factors in a temperature-dependent manner and regulates thermogenic programs. Together, these three selective autophagic forms constitute a molecular network that regulates thermogenesis in adipose tissue, providing a theoretical framework for developing precision therapeutic strategies targeting autophagy in obesity and associated metabolic diseases.

Keywords

Mitophagy, Lipophagy, Chaperone-Mediated Autophagy, Adipose Tissue, Browning, Obesity

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

肥胖是由遗传易感性、环境因素及行为模式等多因素相互作用所致的慢性代谢性疾病。临床数据显示，约 90%的肥胖人群合并至少一种慢性合并症，超过 60%合并两种及以上，涉及 2 型糖尿病、动脉粥样硬化性心血管疾病、代谢相关脂肪性肝炎及多种恶性肿瘤等[1]。世界卫生组织(WHO)将肥胖定义为“异常或过度的脂肪蓄积”，并以体重指数(Body mass index, BMI)作为临床诊断标准，即成人 BMI ≥ 25 kg/m^2 为超重，≥30 kg/m^2 为肥胖[2]。据 WHO 2022 年统计，全球约 25 亿成年人超重，其中 8.9 亿达到肥胖诊断标准，占全球成年人口的 43% [2]。世界肥胖联盟预测至 2030 年全球将有近 30 亿成年人处于超重或肥胖状态，约占成年人口的 50%。我国成人超重/肥胖人数将达 5.15 亿，居全球首位[3]。与此同时，肥胖问题在儿童及青少年群体中同样呈现严峻态势。据全球疾病负担研究(GBD) 2021 估计[4]，5~24 岁儿童及青少年中超重与肥胖合并患病率分别为 18.1% (5~14 岁)和 20.3% (15~24 岁)，合计患病人数约 4.93 亿。与 1990 年相比，肥胖患病率增长 244.0%。若当前趋势延续，至 2050 年该年龄段超重与肥胖合并患病人数将达 7.46 亿。肥胖发展的严峻态势已引起全球公共卫生领域的广泛关注，而如何有效干预肥胖进展则是当前全球面临的重大健康挑战。

从能量代谢角度看，肥胖的核心病理机制在于能量摄入与消耗的长期失衡。鉴于肥胖发病机制的复杂性，深入解析脂肪组织重塑的分子调控网络，并探索以能量消耗增强为目的的干预策略，已成为代谢

性疾病研究的重要方向。其中，促进白色脂肪组织棕色化以增加能量消耗并改善胰岛素敏感性，被视为前景良好的肥胖干预策略[5]。自噬作为细胞内重要的降解途径，不仅参与细胞稳态维持，更在脂肪组织重塑及能量代谢平衡中发挥关键调控作用[6]。越来越多的证据表明，自噬能够通过调控线粒体质量、脂质代谢及产热相关蛋白表达来调节白色脂肪棕色化以及维持棕色脂肪组织活性[6] [7]。因此，靶向自噬调节脂肪棕色化可能成为开发新型抗肥胖药物的重要策略。本综述旨在梳理自噬调控脂肪棕色化及棕色脂肪活性维持的相关研究及进展，探讨以自噬调控脂肪组织棕色化为核心的潜在治疗策略，以期为肥胖及相关代谢性疾病的临床干预提供理论依据。

2. 脂肪组织的可塑性与棕色化

2.1. 脂肪组织的分类

脂肪组织是机体重要的代谢器官，主要由脂肪细胞、基质细胞及多种免疫细胞构成。依据形态特征和功能差异，脂肪组织可分为三类：以能量储存为主的白色脂肪组织(White adipose tissue, WAT)、以产热消耗为主的棕色脂肪组织(Brown adipose tissue, BAT)，以及具有高度可塑性的诱导型产热脂肪组织——米色脂肪组织[8]。WAT 以单房大脂滴为主要形态特征，线粒体密度较低，核心功能是以甘油三酯的形式储存多余能量，根据储存部位分为皮下脂肪组织(Subcutaneous WAT, sWAT)和内脏脂肪组织(Visceral WAT, vWAT)。BAT 由富含线粒体的多房小脂滴棕色脂肪细胞构成，其线粒体内膜高表达解偶联蛋白-1 (Uncoupling protein 1, UCP1)。在成人体内，BAT 主要分布于锁骨上区、颈部、脊柱旁及肾上腺周围等部位[9]。UCP1 作为线粒体内膜质子通道，通过将质子梯度能量从 ATP 合成转移为热能释放，实现非颤抖性产热，是 BAT 适应性产热的核心分子基础[9]。米色脂肪组织是一类具有可塑性的诱导型产热脂肪组织，散在分布于 WAT 中，在寒冷暴露、运动或药理性刺激下可由白色脂肪细胞转化而来，该过程伴随 UCP1 表达上调及解偶联呼吸增强[8]。米色脂肪组织在形态上保留部分 WAT 特征，但功能上获得 BAT 样产热能力，其 UCP1 表达水平及线粒体含量介于 WAT 与经典 BAT 之间，呈现独特的中间表型。研究表明，增强棕色和米色脂肪细胞的活性可显著改善小鼠的代谢表型，抵抗高脂饮食诱导的肥胖发生。此外，BAT 的活性水平与人类的瘦体质相关，提示其在代谢性疾病干预中的潜在应用价值[10]。三类脂肪组织在能量储存与消耗之间形成动态平衡，共同维持机体脂质与能量稳态，其功能失调与肥胖、2 型糖尿病及心血管疾病等代谢性疾病的发生发展密切相关。

2.2. 脂肪棕色化及诱导机制

经典发育生物学观点认为，白色脂肪细胞与棕色脂肪细胞起源于不同的间充质干细胞谱系。棕色脂肪细胞起源于肌源性因子 5 (Myogenic factor 5, Myf5)阳性前体细胞，而白色脂肪细胞来源于 Myf5 阴性前体细胞[11]。这一谱系分离为理解脂肪组织可塑性提供了发育学基础。尽管起源不同，白色脂肪细胞在特定生理或病理刺激下可发生显著的表型重塑，由能量储存型向产热耗能型转化，生成具有多房小脂滴和丰富线粒体的米色脂肪细胞。这一可逆的代谢适应过程称为脂肪棕色化[12]。与棕色化相反，产热脂肪细胞在能量过剩或代谢应激条件下亦可发生表型逆转，由多房小脂滴、高线粒体密度的产热表型转变为单房大脂滴、低线粒体活性的储存表型，这一可逆的表型逆转过程称为“去棕色化”或“脂肪白化”[13]。

WAT 棕色化的诱导因素包括生理性刺激与药理性干预。慢性冷暴露作为典型生理性因素，其低温信号经皮肤温度感受器传递，促使交感神经末梢释放去甲肾上腺素，作用于 BAT 的 β3-肾上腺素能受体(β3-adrenergic receptor, β3-AR)促进产热，并诱导 WAT 内米色脂肪细胞形成以驱动脂肪棕色化[14]。运动锻炼是另一重要的生理性刺激。其机制包括激活交感神经启动产热，以及诱导骨骼肌分泌鸢尾素、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)等肌因子经内分泌或旁分泌途径参与脂肪组织重塑与代谢调节[15] [16]。在分

子层面，过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α (Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α, PGC-1α)是介导运动代谢效应的关键转录共激活因子，可促进 WAT 中 UCP1 及线粒体生物发生相关基因的转录表达[17]。此外，运动诱导的成纤维细胞生长因子 21 (Fibroblast growth factor 21, FGF21)通过上调 PGC-1α 协同激活产热转录程序[18]。药理性干预方面，β3-AR 激动剂(如 CL316243)经 β3-AR-cAMP-PKA 通路诱导白色脂肪细胞直接向米色脂肪细胞转化，显著增强机体能量消耗[19]。PPARγ 激动剂(如罗格列酮)则通过稳定 PRDM16，促进其与 PGC-1α 形成转录复合物驱动线粒体生物发生及 UCP1 转录，诱导 WAT 获得产热表型[20]。

棕色脂肪白化也与肥胖密切相关。长期高脂饮食可导致 BAT 发生去棕色化，表现为线粒体数量减少、UCP1 表达降低及产热功能受损。产热功能下降进一步导致机体能量消耗减少，同时诱发慢性低度炎症，进一步加剧脂质代谢紊乱，最终加速肥胖进展[21]。

综上所述，脂肪棕色化与去棕色化构成脂肪组织可塑性的双向表型转换。这一动态平衡是机体应对环境温度变化和营养状态波动的关键适应机制，其精确调控对于维持能量代谢稳态具有决定性意义。因此，维持棕色/米色脂肪组织的产热活性、抑制其向储存表型逆转，是肥胖相关代谢性疾病干预的重要策略。

3. 脂肪组织自噬与脂肪棕色化及 BAT 活性

3.1. 脂肪组织自噬

自噬是一种在进化上高度保守的细胞内降解机制，是细胞在饥饿、氧化应激或损伤等应激条件下，通过溶酶体途径选择性清除受损细胞器、错误折叠蛋白及多余胞质组分，以维持细胞内环境稳态的适应性过程[22]。在脂肪组织中，自噬的启动与抑制受到细胞内能量状态的精细调控。在营养匮乏或能量不足条件下，肝激酶 B1 (Liver kinase B1, LKB1)促进 5′-AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的 Thr172 位点磷酸化，从而激活 AMPK 这一核心能量感受器。活化后的 AMPK 通过双重机制启动自噬：一方面，AMPK 直接促使 Unc-51 样激酶 1 (Unc-51-like kinase 1, ULK1)的 Ser317 及 Ser777 位点发生磷酸化，促进自噬启动复合物形成；另一方面，AMPK 通过诱导结节性硬化症复合体 2 (tuberous sclerosis complex 2, TSC2)及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1)调节相关蛋白(Regulatory-associated protein of mTOR, Raptor)磷酸化，抑制 mTORC1 的活性，解除 mTORC1 对 ULK1 Ser757 位点的磷酸化抑制，从而协同激活自噬以维持细胞能量稳态[23]。相反，在能量过剩条件下，AMPK 活性受抑，mTORC1 感知氨基酸及生长因子等营养信号而被激活。活化的 mTORC1 通过磷酸化 ULK1 Ser757 位点，阻断 ULK1 与 AMPK 的相互作用，从而抑制自噬启动[23]。

依据底物识别和转运机制的差异，脂肪组织中的自噬可分为巨自噬、分子伴侣介导的自噬(Chaperone-mediated autophagy, CMA)及微自噬三种类型[23]。其中，巨自噬通过形成双层膜自噬体包裹胞质成分，继而与溶酶体融合完成降解，是目前脂肪组织产热调控中研究最为深入的类型。线粒体自噬与脂噬作为两种选择性巨自噬形式，分别通过清除受损线粒体和降解脂滴以提供游离脂肪酸，与激素敏感性脂解共同维持脂质代谢稳态，进而为 WAT 棕色化及 BAT 活性维持奠定代谢基础。与巨自噬不同，CMA 不依赖自噬体形成，其分子机制以溶酶体相关膜蛋白 2A (Lysosome-associated membrane protein 2A, LAMP2A)为核心效应分子。新近研究揭示，CMA 可能参与 BAT 产热激活与稳态维持，为产热脂肪组织的调控提供了新的理论诠释[24]。微自噬则由溶酶体膜直接内陷包裹底物完成降解，该机制在哺乳动物脂肪组织产热调控中的功能尚待系统阐明，本文不予陈述。

3.2. 自噬对脂肪棕色化和 BAT 活性的调控

自噬是调控脂肪组织产热可塑性的核心降解途径。线粒体自噬、脂噬及 CMA 作为其选择性形式，分

别通过线粒体质量控制、脂质动员及产热蛋白的稳态调控参与 WAT 棕色化与 BAT 活性的调节。下文将依次阐述上述三种自噬形式在脂肪组织棕色化及 BAT 活性调控中的作用机制，并探讨其在代谢性疾病干预中的潜在应用。

3.2.1. 线粒体自噬对脂肪棕色化和 BAT 活性的调控

线粒体自噬是通过自噬机制选择性清除功能障碍线粒体的过程，具有泛素依赖和泛素非依赖两种途径，对维持脂肪细胞线粒体质量及氧化磷酸化效率至关重要。其中，泛素依赖的 PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/帕金蛋白(Parkin)通路在脂肪组织棕色化及 BAT 活性调控中发挥关键作用[2]。

在功能调控层面，线粒体自噬对 WAT 棕色化具有负向调控作用，通过清除胞内线粒体限制 WAT 向产热表型转化。Atg7 是 LC3 脂化的核心 E1 样酶，催化 LC3 与磷脂酰乙醇胺(PE)结合形成 LC3-II，为自噬体膜延伸提供分子基础[25]-[27]。Atg7 功能缺失将导致线粒体自噬通量阻断，受损线粒体清除受阻[28]。Zhang 和 Singh 所在的两个不同研究团队曾报道，脂肪组织特异性 Atg7 敲除小鼠的 WAT 呈现 BAT 样形态学特征，伴随脂肪酸氧化增强和能量消耗增加，抵抗饮食诱导的肥胖[29] [30]，提示抑制线粒体自噬可促进 WAT 棕色化并改善代谢表型。这一发现首次从遗传学层面证实：抑制脂肪组织自噬/线粒体自噬可促进 WAT 棕色化并改善全身代谢表型，为肥胖及相关代谢性疾病的防治提供了新的理论切入点。Taylor 等[31]进一步从药理学角度验证了这一机制：β3-AR 激动剂 CL316243 在诱导小鼠 sWAT 棕色化的同时，可显著下调 Parkin 蛋白表达，且 Parkin 与 UCP1 表达呈显著负相关。3T3-L1 脂肪细胞机制研究提示，Parkin 过表达显著抑制罗格列酮诱导的线粒体生物发生，提示 Parkin 通过增强线粒体自噬活性拮抗 WAT 棕色化进程。此外，在 Parkin 敲除小鼠的性腺白色脂肪组织(Gonadal WAT, gWAT)中，CL316243 刺激可诱导显著的 UCP1 表达；而在野生型小鼠中，同等刺激仅引起微弱的 UCP1 表达。这一差异提示，Parkin 的基础表达水平可能决定脂肪库对棕色化刺激的敏感性。Lu 等[32]的研究进一步证实，Parkin 介导的线粒体自噬是米色脂肪去棕色化的必需机制，且该作用不依赖 UCP1 介导的质子解偶联。Altshuler-Keylin 等[33]通过 Ucp1-Cre 介导的脂肪组织特异性 Atg5 或 Atg12 敲除模型证实，自噬诱导的线粒体清除是产热刺激撤除后米色脂肪细胞向白色表型转化的核心分子机制，从而确立了线粒体自噬在脂肪组织可塑性及能量平衡中的关键地位。上述机制揭示了产热刺激撤除后，自噬依赖性线粒体清除驱动米色脂肪细胞向白色表型转化。这一表型转化与肥胖状态下能量消耗降低、脂质储存增加的代谢特征具有相似性，提示线粒体自噬介导的去棕色化可能参与了肥胖的病理进程。Moore 等[34]在肥胖模型中系统验证了 Parkin 缺失的代谢保护效应：脂肪组织特异性 Parkin 敲除小鼠在高脂饮食喂养下呈现体脂率显著降低、葡萄糖耐量明显改善的表型。机制层面，Parkin 缺失导致线粒体自噬减少，同时 NAD(P)H 醌氧化还原酶 1 (NAD(P)H quinone dehydrogenase 1, Nqo1)介导的 PGC-1α 稳定性增加，二者协同促进线粒体生物发生。该研究揭示了 Parkin 通过协调线粒体自噬与生物发生的动态平衡以维持线粒体稳态，为靶向该平衡治疗肥胖等相关代谢疾病提供理论依据。Ji 等[35]发现 PNPLA7 是线粒体自噬的新型调控因子，其表达水平与 UCP1 呈显著负相关。PNPLA7 过表达可增强 Parkin 向线粒体募集并促进线粒体降解，而条件性敲除 Pnpla7 可减少线粒体自噬，从而促进 WAT 棕色化。综上，抑制 Parkin 依赖性线粒体自噬(无论直接靶向 Parkin 或间接调控 PNPLA7)均可促进米色脂肪形成、增加能量消耗并改善代谢稳态，为肥胖及相关代谢性疾病的防治提供策略。

与 WAT 棕色化不同，线粒体自噬对 BAT 活性的调控呈现显著的时相依赖性，反映了 BAT 在不同产热需求下代谢适应的复杂性。研究表明，急性冷暴露(4℃，24 小时)可显著抑制 BAT 自噬活性，该效应在体外可被去甲肾上腺素模拟，提示其为 β-AR 信号下游的适应性应答[22]。急性自噬抑制可减少 UCP1

蛋白降解并增强解偶联呼吸，从而优先保障即时产热需求。分子层面，急性冷暴露后，小鼠 BAT 中 Park2 (编码 Parkin 的基因)转录水平显著下调，伴随 Parkin 蛋白表达降低，与 UCP1 表达呈显著负相关，提示 Parkin 介导的线粒体自噬在急性产热期处于功能抑制状态。当冷适应小鼠恢复至热中性温度后，BAT 线粒体自噬活性显著增强并伴随 Parkin 蛋白表达上调。这一转变证实，Parkin 介导的线粒体自噬在产热撤除后负责清除冗余线粒体，对 BAT 恢复静息状态具有重要作用[36]。然而，当冷暴露时间延长时，该调控模式发生显著转变。Lu 等[7]证实，慢性冷暴露(4℃，7 天)可显著增强 BAT 线粒体自噬活性，且该效应依赖 UCP1 介导的质子漏：在 Ucp1 敲除小鼠中，冷刺激后 PINK1 和 Parkin 的积累水平显著降低；而在 Pink1 敲除小鼠中，自噬通量显著减少，伴随线粒体完整性受损及氧化磷酸化能力下降。Yau 等[37]进一步证实，慢性冷暴露(4℃，72 小时)可显著增强小鼠 BAT 线粒体自噬活性。在此条件下，BAT 特异性 Atg5 敲除小鼠表现出体温维持障碍、线粒体形态结构紊乱及活性氧介导的氧化损伤，提示线粒体自噬对慢性产热期的线粒体质量控制及适应性产热具有重要作用。

除环境温度外，内分泌信号亦可调控 BAT 线粒体自噬以维持产热活性，为理解代谢性疾病中 BAT 功能障碍提供了新的视角。Yau 等[38]阐明了三碘甲状腺原氨酸(Triiodothyronine, T_3)通过线粒体自噬调控 BAT 产热的分子机制：T_3 在促进线粒体经溶酶体途径降解的同时，协同激活线粒体生物发生程序，从而建立高效的线粒体更新周转。在甲状腺功能亢进状态下，BAT 特异性 Atg5 敲除小鼠表现出核心体温降低、蛋白羰基化水平升高及线粒体畸变等表型，提示线粒体自噬通过清除功能障碍线粒体并减轻氧化应激损伤，对 T_3 介导的适应性产热具有重要作用[38]。机制层面，T_3 通过双重途径诱导线粒体自噬：一方面 T_3 降低棕色脂肪细胞内亮氨酸及精氨酸水平，抑制 mTORC1 活性，解除其对线粒体自噬的负向调控；另一方面 T_3 以 UCP1 非依赖方式激活 SIRT1-FOXO1 轴促进自噬基因转录，且不依赖经典的 ROS-AMPK 信号通路[38]。该 T_3-SIRT1-mTOR-线粒体自噬轴为理解内分泌信号如何通过整合线粒体自噬机制调控适应性产热提供了新视角。

综上所述，线粒体自噬对脂肪组织活性的调控具有组织特异性和时相依赖性。在 WAT 中，抑制 Parkin/PINK1 依赖性线粒体自噬可促进棕色化、增加能量消耗，从而改善全身代谢稳态。在 BAT 中，急性产热期机体通过抑制 Parkin 转录及线粒体自噬活性，优先稳定 UCP1 蛋白水平，以保障即时产热需求。进入慢性适应期后，持续的高代谢负荷触发线粒体自噬激活，通过清除受损线粒体并维持氧化磷酸化效率，以支撑长期的适应性产热功能。此外，内分泌信号 T_3 通过 SIRT1-mTOR 信号轴参与线粒体自噬的调控，与环境冷刺激形成并行的多层次调控网络，共同维持 BAT 产热稳态。然而，上述调控机制在肥胖病理状态下发生紊乱，表现为 PINK1 和 Parkin 表达下调、功能障碍线粒体累积及氧化应激水平升高，最终导致 BAT 产热功能障碍[39]。因此，基于组织特异性与时相依赖性的精准调控策略，有望为肥胖及相关代谢性疾病的防治提供转化潜力的潜在干预靶点。

3.2.2. 脂噬对脂肪棕色化和 BAT 活性的调控

除线粒体自噬外，脂噬作为巨自噬的选择性形式，通过自噬体识别并递送脂滴至溶酶体降解，参与脂质代谢稳态的调控。脂滴是以疏水性甘油三酯和胆固醇酯为核心、外层包被极性磷脂单分子层的细胞器，其表面锚定多种结构蛋白和酶类，参与脂质储存与动员的精细调控[40]。脂滴中甘油三酯的动员主要通过两种途径实现：其一为胞质脂酶级联反应，由脂肪甘油三酯脂肪酶(ATGL)、激素敏感性脂肪酶(HSL)及单酰基甘油脂肪酶(MGL)依次催化[38]；其二为脂噬途径。Singh 等[41]首次在肝脏中命名并描述了脂噬现象。此后，该机制在神经元、巨噬细胞及肿瘤细胞中相继被报道。尽管脂噬在脂肪细胞中的研究尚待系统阐明，但近年研究已逐步揭示其在脂肪组织产热调控中的重要作用。在肝脏中，脂噬抑制导致甘油三酯积累和脂滴降解受阻。然而，脂肪组织呈现截然不同的表型：脂肪特异性 Atg7 缺陷小鼠表现为

WAT 质量显著减少，残余脂肪细胞出现多房小脂滴、线粒体增多等棕色化特征[29] [30]。这种组织间差异提示，脂噬在不同组织中可能执行不同的生理功能。

目前，关于 BAT 中脂噬的分子研究仍较为有限。Martinez-Lopez 等[6]证实，急性寒冷暴露通过激活小鼠 BAT 脂噬以促进脂滴降解：自噬体标志物 LC3 在脂滴与自噬体接触部位富集，并通过 LIR 基序识别并招募 ATGL。二者协同促进脂滴降解和脂肪酸动员，为线粒体 β-氧化提供底物，从而支持适应性产热。进一步研究表明，上述过程受下丘脑阿黑皮素原(Pro-Opiomelanocortin, POMC)神经元自噬的中枢调控：冷暴露诱导 POMC 神经元自噬激活，经中枢–外周神经通路传递信号至 BAT 及肝脏，启动外周脂噬程序。功能验证显示，POMC 神经元 Atg7 缺陷、脂肪组织/肝脏 Atg7 缺陷，或 BAT 去神经支配均可阻断冷诱导的脂噬激活，证实 POMC 神经元自噬通过中枢–外周神经通路调控外周脂噬活性[6]。现有研究已证实，肥胖伴随下丘脑炎症、POMC 神经元瘦素抵抗及 BAT 交感神经输出降低等病理改变[42]-[44]。Martinez-Lopez 研究团队揭示了中枢 POMC 神经元自噬经交感神经通路调控外周 BAT 脂噬及产热的机制，提示该中枢–外周调控轴可能在肥胖中因神经元功能受损而紊乱，进而参与产热障碍。然而，该轴在肥胖模型中的功能状态及其与产热障碍的因果关系，尚待直接验证。

脂噬的完成不仅依赖于自噬体对脂滴的识别与包裹，而且需要自噬体与溶酶体的有效融合及溶酶体酶系对递送脂质的降解。溶酶体酸性脂肪酶(Lysosomal acid lipase, LIPA)作为该过程的核心酶类，负责甘油三酯和胆固醇酯的水解[45]，其活性与脂质清除及能量代谢密切相关。既往研究表明，全身性 LIPA 缺陷小鼠表现出 BAT 产热障碍和脂质积累，初步揭示溶酶体脂质降解对 BAT 功能稳态的必要性[46]。Yeh 等[47]证实，能量代谢应激(如空腹、冷暴露或 β-肾上腺素能刺激)可诱导小鼠 WAT 中 LIPA 表达上调，提示 LIPA 是能量代谢状态的响应因子。遗传学(脂肪细胞特异性 Lipa 敲除)与药理学(LIPA 抑制剂)模型均显示：LIPA 缺失导致脂解条件下游离脂肪酸释放减少、产热能力及氧耗下降，且敲除小鼠在长期高脂饮食下更易发生肥胖，证实 LIPA 介导的溶酶体脂解对能量代谢稳态具有长期保护作用。此外，LIPA 缺失并不抑制 ATGL 的表达或定位，且 LIPA 缺陷组织在 ATGL 抑制后呈现叠加性脂解抑制，证实溶酶体途径与 ATGL 介导的胞质脂解为两条独立且功能互补的脂解通路[47]。上述研究证实，脂肪细胞特异性 LIPA 缺失导致脂解障碍、产热下降及高脂饮食下肥胖易感性增加，为靶向 LIPA 调控脂肪细胞脂质动员提供了实验依据。然而，鉴于 LIPA 同时负责降解经内吞、吞噬及自噬等多种途径进入溶酶体的脂质，其是否特异性执行脂噬的终端降解步骤，抑或同时参与其他溶酶体脂质降解过程，仍有待通过脂噬特异性标志物追踪及选择性阻断实验加以区分。

综上所述，脂噬可通过 POMC 神经元介导的中枢–外周神经轴参与 BAT 产热调控，而 LIPA 介导的溶酶体途径作为胞质脂解的功能互补机制，协同支持脂肪细胞的脂质动员与能量供应。然而，WAT 中现有证据多来自通用自噬阻断(Atg7 缺陷)的表型观察，脂噬本身的选择性降解功能及其与棕色化的直接因果关系尚待验证。未来研究需重点阐明 WAT 中脂噬与棕色化的直接因果关系、BAT 中脂噬选择性识别脂滴的分子基础，以及 LIPA 在脂噬与其他溶酶体脂质降解途径中的功能区分。

3.2.3. CMA 对脂肪棕色化及 BAT 活性的调控

CMA 近年来被鉴定为调控 BAT 产热活性及 WAT 棕色化的关键选择性降解途。CMA 以 LAMP2A 为核心效应分子，由胞质热休克蛋白 70 (Heat shock cognate 70, HSC70)识别底物蛋白的 KFERQ 样基序并靶向转运至溶酶体膜，在溶酶体腔内 HSC70 协同下完成跨膜转位及降解[48]。

在功能调控层面，CMA 对产热的调节具有显著的环境依赖性，其活性随温度条件变化呈现双向调控特征。Mestres-Arenas [49]报道，急性冷暴露(4℃)可上调 BAT 及 WAT 中 CMA 相关基因的转录水平，该效应由 cAMP 依赖性肾上腺素能信号通路直接驱动，且在细胞水平即可实现。功能缺失性研究显示，

LAMP2A 敲低可抑制棕色脂肪细胞的产热能力，下调产热因子 FGF21 与 GDF15 的分泌水平，并诱导棕色脂肪细胞发生去棕色化，提示寒冷环境下 CMA 活性是维持产热所必需。与低温激活效应相反，热中性环境下 CMA 对产热发挥抑制作用。Zhuang [50]通过对比室温(23℃)与热中性温度(29℃)饲养条件，发现温度响应蛋白 PARK7 可感知环境温度变化并发生差异性结合：室温条件下 PARK7 优先结合 LAMP2A 以抑制 CMA 活性，热中性环境下则转向结合 HSC70，进而促进 LAMP2A 介导的 PGC-1α 降解。遗传学功能实验表明，BAT 特异性 LAMP2A 敲低可阻断 CMA 介导的 PGC-1α 降解，引起 PGC-1α 及 UCP1 蛋白蓄积，进而促进产热及脂肪组织棕色化，证实热中性环境下 CMA 通过降解 PGC-1α 抑制产热。综上，CMA 对 BAT 产热的调控呈现环境依赖性双向模式：寒冷环境下通过清除产热抑制因子启动产热程序，热中性环境下则通过降解 PGC-1α 抑制产热激活，以此维持机体能量代谢稳态。

CMA 功能障碍与肥胖之间的相互促进可形成病理性正反馈循环，驱动肥胖等代谢性疾病的进展。在这一循环中，CMA 缺失可通过削弱产热、阻碍分化并促进炎症加剧代谢紊乱；反之，高脂饮食等致肥胖因素亦可抑制 CMA 活性。Rodriguez-Navarro [51]报道，高脂饮食可通过改变溶酶体膜脂质组成，加速 LAMP2A 的降解速率，进而抑制 CMA 活性。该发现提示，营养过剩不仅直接促进肥胖发生，还可通过抑制 CMA 活性削弱脂肪组织产热能力，导致能量消耗降低，最终形成肥胖的恶性循环。另一方面，Kaushik [52]研究表明，LAMP2A 全身敲除小鼠在高脂饮食条件下炎症表型显著加剧，表现为巨噬细胞大量聚集及促炎因子 TNF-α 水平急剧升高，提示 CMA 缺失构成代谢应激状态下的疾病易感因素，可在营养过剩条件下可加速脂肪组织向促炎表型转化。此外，3T3-L1 前体脂肪细胞中 LAMP2A 敲低可阻断脂滴形成，提示 CMA 为脂肪细胞分化所必需。上述证据共同表明，CMA 功能障碍既是肥胖的病理结果，亦是驱动疾病进展的关键机制。高脂饮食通过抑制 CMA 活性，削弱产热、阻碍分化并促进炎症，导致能量消耗降低，而代谢紊乱又可反过来进一步抑制 CMA 活性，从而不断放大病理损伤，形成自我强化的恶性循环。

基于以上分析，CMA 通过温度依赖性的双向调控模式维持 BAT 产热稳态。其功能障碍与肥胖之间存在相互放大的病理正反馈关联。因此，靶向恢复 CMA 活性可为肥胖等代谢性疾病的防治提供新的干预策略。

4. 自噬调控脂肪棕色化及 BAT 活性在肥胖治疗中的潜在策略

研究表明，肥胖人群及小鼠模型中 WAT 的自噬活性显著增加[53]。但是，如上所述，脂噬、线粒体自噬及 CMA 对脂肪组织重塑的调控具有组织特异性和情境依赖性：脂噬通过分解 WAT 中多余脂滴释放游离脂肪酸，为产热供能提供代谢底物；基础水平的线粒体自噬可清除肥胖状态下 BAT 中积累的受损线粒体，但过度激活可能导致 BAT 或米色脂肪去棕色化；CMA 则通过维持 PGC1α 等关键产热调控因子的蛋白质稳态，保障产热程序的精确启动与终止。基于此，可针对不同自噬类型采取差异化干预策略：促进脂噬以优化脂质代谢，维持适度线粒体自噬以保障线粒体质量，恢复 CMA 活性以稳定产热调控因子的蛋白质稳态，从而为肥胖及相关代谢性疾病的防治提供多维干预靶点。

目前，靶向上述自噬途径的干预研究主要涵盖化学药物及中药两个方向。在化学药物方面，自噬早期及晚期抑制剂通过阻断自噬流的不同阶段，解除自噬对产热的抑制或稳定米色脂肪表型；PPARγ 激动剂通过抑制自噬降解功能稳定 p62 蛋白，诱导 WAT 棕色化；盐皮质激素受体(Mineralocorticoid receptor, MR)拮抗剂通过抑制自噬速率减少产热相关蛋白的降解；CMA 激活剂通过激活 CMA 降解产热抑制因子，恢复 BAT 产热功能。在中药及活性成分方面，中药复方及活性成分多通过抑制总自噬或线粒体自噬，减少产热相关蛋白及线粒体的过度降解，促进脂肪组织棕色化并维持产热表型；部分成分则通过激活脂噬或恢复线粒体自噬功能，促进脂滴分解与脂质代谢，上调产热基因表达。然而，现有中药及活性成分研究主要基于自噬相关共同标志物(如自噬相关基因 p62、LC3 等)的表达变化，对其具体涉及的自噬类型及

分子机制尚待明确。此外，药物调节自噬对脂肪棕色化和白化的调节是否受环境和机体发育阶段影响、其靶细胞相关性、作用方向(抑制或促进)与程度，以及药物短期及长期作用的效应与安全性，仍需更深入探讨。相关药物汇总于表 1 和表 2。

Table 1. Chemical agents modulating autophagy to regulate adipose browning and BAT activity
表 1. 自噬调控脂肪棕色化和 BAT 活性的化学药物

类别	代表药物	作用机制与结果	参考文献
自噬早期抑制剂	3-甲基腺嘌呤(3-MA)	在血清饥饿或雷帕霉素诱导的自噬模型中，3-MA 阻断 PI3K 抑制自噬体形成；自噬抑制后上调 UCP1、PGC-1α、PRDM16 及 CIDEA 等产热基因表达，解除对 WAT 棕色化的抑制，恢复产热表型	[54]
自噬晚期抑制剂	氯喹	氯喹阻断自噬体－溶酶体融合以抑制自噬流晚期；在 HFD 诱导的肥胖小鼠中，其通过抑制自噬稳定冷刺激撤除后的米色脂肪表型，阻止其向 WAT 转化，维持 UCP1 表达及产热能力	[55]
自噬体延伸抑制剂	硫乳糖苷(TDG)	在 HFD 诱导的肥胖大鼠模型中，TDG 靶向 ATG5 抑制自噬体延伸，抑制自噬体膜延伸，从而抑制脂肪生成并促进 WAT 中产热标志物 UCP1 和 PGC-1α 表达，诱导 WAT 棕色化	[56]
PPARγ 激动剂	罗格列酮	在病理条件下(HFD 诱导的肥胖小鼠及油酸诱导的脂肪细胞白化模型)，罗格列酮激活 PPARγ-RXRα 异二聚体，抑制自噬介导的 p62 降解并促进其在核内积累；p62 进而稳定该异二聚体，形成正反馈，最终诱导 WAT 棕色化	[57]
盐皮质激素受体(MR)拮抗剂	螺内酯	在 HFD 诱导的肥胖小鼠模型中，螺内酯通过拮抗 MR，抑制自噬速率，减少自噬对产热相关蛋白的降解，从而上调 UCP1 等产热蛋白表达，诱导 WAT 棕色化重塑，改善肥胖相关的代谢功能障碍	[58]
CMA 激活剂	CA77.1	在自然衰老小鼠中，CA77.1 通过上调 LAMP2A 表达激活 CMA 以降解产热抑制因子，恢复衰老 BAT 产热功能，表现为 BAT 脂滴体积减小、Cpt1b 和 Cidea 等产热基因表达显著上调	[49]

Table 2. Traditional Chinese medicines and bioactive constituents modulating autophagy to regulate adipose browning and BAT activity
表 2. 自噬调控脂肪棕色化和 BAT 活性的中药及活性成分

类别	代表药物	作用机制与结果	参考文献
中药复方	大黄黄连泻心汤加味	在 HFD 诱导的肥胖 2 型糖尿病的大鼠模型中，大黄黄连泻心汤加味通过抑制 HIF-1α/BNIP3 介导的线粒体自噬通路(一种非 PINK1/Parkin 依赖性通路)，降低脂肪组织线粒体自噬水平，促进脂肪组织棕色化，改善糖脂代谢	[59]
	益糖康	在瘦素受体缺陷(db/db)小鼠 2 型糖尿病模型中，益糖康调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬通路，下调 PINK1、Parkin 和 Beclin-1 并上调 p62，抑制过度线粒体自噬，诱导 WAT 棕色化，上调 UCP1、PRDM16、PGC-1α 等产热关键蛋白表达，增强产热与能量消耗	[60]
中药活性成分	人参皂苷 Rb2	在 HFD 诱导的肥胖小鼠模型中，Rb2 抑制脂肪组织自噬(下调 Atg5、Atg7、Beclin-1 表达及 LC3-II/LC3-I比值，上调 p62)，促进 WAT 棕色化，减轻体重并改善代谢紊乱；并在细胞水平证明 Rb2 能够部分拮抗自噬激动剂雷帕霉素对 UCP1、PGC-1α 等产热相关基因表达的负性作用	[61]
	覆盆子酮	在病理条件下(卵巢切除诱导的肥胖大鼠模型及体外 3T3-L1 脂肪细胞模型)，覆盆子酮通过 HO-1 依赖性途径抑制自噬(下调 Atg12 及上调 p62 的表达水平)，促进 WAT 棕色化及线粒体生物发生，从而减少脂肪组织质量，改善肥胖	[62]

续表

芹菜素	在肥胖小鼠模型中，芹菜通过激活 PI3K-Akt-mTOR 通路，下调 Beclin-1 和 LC3-II/LC3-I 的表达，上调 p62 的水平，从而抑制自噬，促进 WAT 棕色化，改善糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗	[5]
槲皮素-3-O-葡萄糖醛酸苷	在 HFD 诱导的肥胖小鼠模型中，槲皮素-3-O-葡萄糖醛酸苷抑制 AMPK/DRP1 介导的线粒体自噬(下调 PINK1、Parkin、Beclin1 和 LC3B，上调 p62)，并调节肠道菌群，上调 UCP1 表达，促进 WAT 向米色脂肪转化，抵抗 HFD 诱导的肥胖	[63]
金丝桃苷	在 HFD 诱导的肥胖小鼠模型中，金丝桃苷通过抑制 CDK6 促进 TFEB 核转位，上调 Atg4a、 Atg7 及 LC3-II 水平、降低 p62 水平，从而诱导脂噬促进脂滴分解，上调 UCP1 表达，促进 WAT 棕色化，增加能量消耗，抵抗 HFD 诱导的肥胖	[64]
表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)	EGCG 通过诱导 AMPK 磷酸化，上调 Beclin1 和 Atg7 的表达，并增加 LC3BII/LC3B-I 的比值以激活自噬，同时促进 RAB7 向脂滴募集并激活脂噬，最终减少脂滴数量与体积，降低脂质蓄积	[65]

5. 争议与未来方向

随着自噬调控脂肪组织产热机制研究的不断深入，该领域的复杂性与多维性日益显现。尽管相关机制已初步阐明，但若干关键争议仍制约着其向临床应用的转化。在此主要疏理当前领域的两个主要争议点，并展望未来研究需解决的关键科学问题。

5.1. 自噬在脂肪细胞生命周期中的功能异质性

自噬对脂肪组织的作用具有显著的阶段依赖性，这一特性构成了临床转化的核心障碍。在分化期，自噬是脂肪细胞生成所必需的：Atg7 敲低导致 3T3-L1 前体脂肪细胞脂质蓄积障碍，脂肪组织特异性 Atg7 敲除小鼠白色脂肪质量显著减少[29] [30]；LAMP2A 敲低则导致 3T3-L1 细胞分化失败并伴随脂滴缺失，提示 CMA 亦为脂肪细胞分化所必需[52]。而在成熟脂肪细胞中，抑制自噬(尤其是线粒体自噬)则可促进产热表型维持并改善代谢稳态[31]-[34]。这种阶段特异性矛盾意味着在分化活跃阶段抑制自噬可能损害正常脂肪生成，而在成熟阶段抑制自噬则有望促进产热。然而，当前研究多基于成年小鼠模型，发育期或分化活跃期抑制自噬的长期安全性与代谢后果尚不明确。未来研究需借助新型技术，结合人体及其相关细胞试验，建立分阶段、组织特异性的自噬模型，系统界定自噬干预的时间。

5.2. 人类 BAT 产热功能的局限性

研究指出，在啮齿类动物模型中，BAT 可贡献冷诱导产热的 60%~70% [66]。然而，人类产热脂肪的实际能量贡献远低于此类模型所提示的水平。基于氧-15($^{15}O_2$)动态正电子发射断层扫描(PET)的定量研究显示，急性冷激活的 BAT 对每日总能量消耗的贡献仅为 5.5 ± 6.4 kcal，即便按最大估算亦不足 20 kcal，仅占冷暴露期间全身能量消耗增量的 2%以下[67]。就体重调节而言，该量级在生理学上几乎可忽略不计。其主要原因在于人类 BAT 体积微小(通常为 50~150 mL)，常温下其氧化代谢占全身比例不足 1%，且不同成像与测算方法所得体积估计差异可达近 10 倍，提示现有测量体系存在系统性不确定性。更根本的问题在于测量效度：人类 BAT 的葡萄糖代谢本质上具有非氧化性特征，胰岛素可在不增加 BAT 血流的情况下单独升高氟-18 标记的氟代脱氧葡萄糖(^{18}F-FDG)摄取；在 2 型糖尿病患者中，尽管 BAT 的 ^{18}F-FDG 信号显著降低，其氧化产热能力却可完全保留[68]。这表明 FDG 信号主要反映胰岛素敏感性而非产热功能，以此评估 BAT 功能存在原理性偏差。机制层面，人类 BAT 体积小，冷暴露或 β-肾上腺素能受体(β-AR)

激动剂对其激活并非选择性发生，而是同步触发骨骼肌颤抖与非颤抖产热、WAT 脂解及心血管反应，使 BAT 在整体能量消耗中的占比被进一步稀释[69]。即便假设 BAT 可被有效激活，现有干预研究亦表明，冷暴露或 β_3-AR 激动剂所致的能量消耗增加并未转化为脂肪量与体重的显著下降，其原因可能在于能量摄入的代偿性增加，提示冷暴露作为长期减重策略的可行性有限[70]。

综上所述，人类 BAT 的实际能量贡献可能远小于啮齿类模型的预期，且现有测量手段无法为临床干预提供可靠的终点指标。未来研究需开发更精确的功能定量方法，并在干预试验中同步监测代偿性能量摄入与消耗的变化，以客观评估产热脂肪激活的真实临床价值。

5.3. 未来方向

尽管自噬调控脂肪组织产热的机制研究不断深入，但自噬对脂肪组织的调控呈现组织类型、营养状态及时相特异性，且现有证据多源于动物模型，其向人类肥胖干预的转化仍面临种属差异、组织特异性及调控时机等多重挑战。未来研究应建立人类脂肪组织特异性自噬报告系统，实现自噬通量的实时定量监测；开发脂肪组织靶向的自噬调节剂，并通过器官芯片模型评估其安全窗；临床研究结合 PET/MRI 影像学与代谢组学分析，鉴定可预测 BAT 活性及干预响应的代谢标志物，实现肥胖患者的精准分层与个体化治疗。

6. 总结

肥胖的核心病理机制在于能量摄入与消耗的长期失衡。脂肪组织作为机体最大的能量储存器官，其功能状态直接决定能量稳态的维持。WAT 以甘油三酯形式储存多余能量，其脂肪细胞病理性肥大是肥胖发生发展的结构基础；BAT 及米色脂肪则通过 UCP1 介导的解偶联呼吸将化学能转化为热能释放，是机体适应性产热的核心效应组织。临床研究表明，肥胖个体 BAT 活性显著降低，WAT 棕色化潜能受抑，导致能量消耗减少、脂质蓄积增加，形成低产热–高储存的代谢恶性循环。因此促进 WAT 向米色脂肪转化，增强 BAT 产热活性以增加能量消耗，是改善肥胖及其相关代谢性疾病的重要策略。

自噬作为细胞内核心的降解与回收系统，通过线粒体自噬、脂噬及 CMA 三种形式，分别调控线粒体质量、脂质动员及产热基因表达，共同构成维持脂肪组织可塑性与能量稳态的分子网络。然而，该领域仍面临自噬功能异质性、人类 BAT 实际贡献不确定及转化瓶颈等关键挑战。未来研究需深入解析自噬通路的时空动态调控机制，推动靶向自噬的精准干预策略向临床转化。

基金项目

国家自然科学基金项目(No.82174009)。

参考文献

[1] Chen, K., Shen, Z., Gu, W., Lyu, Z., Qi, X., Mu, Y., *et al*. (2023) Prevalence of Obesity and Associated Complications in China: A Cross-Sectional, Real-World Study in 15.8 Million Adults. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **25**, 3390-3399. https://doi.org/10.1111/dom.15238

[2] World Health Organization (2025) Obesity and Overweight: Fact Sheet. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

[3] World Obesity Federation (2025) World Obesity Atlas 2025. World Obesity Federation.

[4] Kerr, J.A., Patton, G.C., Cini, K.I., Abate, Y.H., Abbas, N., Abd Al Magied, A.H.A., *et al*. (2025) Global, Regional, and National Prevalence of Child and Adolescent Overweight and Obesity, 1990-2021, with Forecasts to 2050: A Forecasting Study for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, **405**, 785-812. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)00397-6

[5] Xiong, S., Yu, S., Wang, K., Xiong, X., Xia, M., Zeng, G., *et al*. (2023) Dietary Apigenin Relieves Body Weight and

Glycolipid Metabolic Disturbance via Pro-Browning of White Adipose Mediated by Autophagy Inhibition. *Molecular Nutrition & Food Research*, **67**, e2200763. https://doi.org/10.1002/mnfr.202200763

[6] Martinez-Lopez, N., Garcia-Macia, M., Sahu, S., Athonvarangkul, D., Liebling, E., Merlo, P., *et al*. (2016) Autophagy in the CNS and Periphery Coordinate Lipophagy and Lipolysis in the Brown Adipose Tissue and Liver. *Cell Metabolism*, **23**, 113-127. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.10.008

[7] Lu, Y., Fujioka, H., Joshi, D., Li, Q., Sangwung, P., Hsieh, P., *et al*. (2018) Mitophagy Is Required for Brown Adipose Tissue Mitochondrial Homeostasis during Cold Challenge. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 8251. https://doi.org/10.1038/s41598-018-26394-5

[8] Wu, J., Boström, P., Sparks, L.M., Ye, L., Choi, J.H., Giang, A., *et al*. (2012) Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. *Cell*, **150**, 366-376. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016

[9] Ricquier, D. and Bouillaud, F. (2000) Mitochondrial Uncoupling Proteins: From Mitochondria to the Regulation of Energy Balance. *The Journal of Physiology*, **529**, 3-10. https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00003.x

[10] Harms, M. and Seale, P. (2013) Brown and Beige Fat: Development, Function and Therapeutic Potential. *Nature Medicine*, **19**, 1252-1263. https://doi.org/10.1038/nm.3361

[11] Seale, P., Bjork, B., Yang, W., Kajimura, S., Chin, S., Kuang, S., *et al*. (2008) PRDM16 Controls a Brown Fat/Skeletal Muscle Switch. *Nature*, **454**, 961-967. https://doi.org/10.1038/nature07182

[12] Scheja, L. and Heeren, J. (2016) Metabolic Interplay between White, Beige, Brown Adipocytes and the Liver. *Journal of Hepatology*, **64**, 1176-1186. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.025

[13] Cairó, M. and Villarroya, J. (2020) The Role of Autophagy in Brown and Beige Adipose Tissue Plasticity. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **76**, 213-226. https://doi.org/10.1007/s13105-019-00708-1

[14] Jiang, J., Zhou, D., Zhang, A., Yu, W., Du, L., Yuan, H., *et al*. (2023) Thermogenic Adipocyte-Derived Zinc Promotes Sympathetic Innervation in Male Mice. *Nature Metabolism*, **5**, 481-494. https://doi.org/10.1038/s42255-023-00751-9

[15] Raun, S.H., Henriquez-Olguín, C., Karavaeva, I., Ali, M., Møller, L.L.V., Kot, W., *et al*. (2020) Housing Temperature Influences Exercise Training Adaptations in Mice. *Nature Communications*, **11**, Article No. 1560. https://doi.org/10.1038/s41467-020-15311-y

[16] Safdar, A., Saleem, A. and Tarnopolsky, M.A. (2016) The Potential of Endurance Exercise-Derived Exosomes to Treat Metabolic Diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, **12**, 504-517. https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.76

[17] Ringholm, S., Grunnet Knudsen, J., Leick, L., Lundgaard, A., Munk Nielsen, M. and Pilegaard, H. (2013) PGC-1alpha Is Required for Exercise- and Exercise Training-Induced UCP1 Up-Regulation in Mouse White Adipose Tissue. *PLOS ONE*, **8**, e64123. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064123

[18] Fisher, F.M., Kleiner, S., Douris, N., Fox, E.C., Mepani, R.J., Verdeguer, F., *et al*. (2012) FGF21 Regulates PGC-1alpha and Browning of White Adipose Tissues in Adaptive Thermogenesis. *Genes & Development*, **26**, 271-281. https://doi.org/10.1101/gad.177857.111

[19] Kyung, D.S., Lee, E., Chae, S., Son, Y., Moon, Y., Hwang, D., *et al*. (2024) Single-Cell Transcriptomic Analysis Reveals Dynamic Activation of Cellular Signaling Pathways Regulating Beige Adipogenesis. *Experimental & Molecular Medicine*, **56**, 2309-2322. https://doi.org/10.1038/s12276-024-01252-9

[20] Ohno, H., Shinoda, K., Spiegelman, B.M. and Kajimura, S. (2012) PPARgamma Agonists Induce a White-to-Brown Fat Conversion through Stabilization of PRDM16 Protein. *Cell Metabolism*, **15**, 395-404. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.019

[21] Kotzbeck, P., Giordano, A., Mondini, E., Murano, I., Severi, I., Venema, W., *et al*. (2018) Brown Adipose Tissue Whitening Leads to Brown Adipocyte Death and Adipose Tissue Inflammation. *Journal of Lipid Research*, **59**, 784-794. https://doi.org/10.1194/jlr.m079665

[22] Cairó, M., Villarroya, J., Cereijo, R., Campderrós, L., Giralt, M. and Villarroya, F. (2016) Thermogenic Activation Represses Autophagy in Brown Adipose Tissue. *International Journal of Obesity*, **40**, 1591-1599. https://doi.org/10.1038/ijo.2016.115

[23] Kim, J., Kundu, M., Viollet, B. and Guan, K. (2011) AMPK and mTOR Regulate Autophagy through Direct Phosphorylation of Ulk1. *Nature Cell Biology*, **13**, 132-141. https://doi.org/10.1038/ncb2152

[24] Villarroya, J., Franco-Bordés, C., Blasco-Roset, A. and Villarroya, F. (2026) Brown Adipose Tissue Decline in Aging, a Role for Autophagy? *Geromedicine*, **2**, Article ID: 202517. https://doi.org/10.70401/geromedicine.2026.0013

[25] Tanida, I., Tanida-Miyake, E., Ueno, T. and Kominami, E. (2001) The Human Homolog of Saccharomyces Cerevisiae Apg7p Is a Protein-Activating Enzyme for Multiple Substrates Including Human Apg12p, GATE-16, GABARAP, and MAP-LC3. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 1701-1706. https://doi.org/10.1074/jbc.c000752200

[26] Ichimura, Y., Kirisako, T., Takao, T., Satomi, Y., Shimonishi, Y., Ishihara, N., *et al*. (2000) A Ubiquitin-Like System Mediates Protein Lipidation. *Nature*, **408**, 488-492. https://doi.org/10.1038/35044114

[27] Mizushima, N., Yamamoto, A., Hatano, M., Kobayashi, Y., Kabeya, Y., Suzuki, K., *et al*. (2001) Dissection of Autophagosome Formation Using Apg5-Deficient Mouse Embryonic Stem Cells. *The Journal of Cell Biology*, **152**, 657-668. https://doi.org/10.1083/jcb.152.4.657

[28] Komatsu, M., Waguri, S., Ueno, T., Iwata, J., Murata, S., Tanida, I., *et al*. (2005) Impairment of Starvation-Induced and Constitutive Autophagy in Atg7-Deficient Mice. *The Journal of Cell Biology*, **169**, 425-434. https://doi.org/10.1083/jcb.200412022

[29] Singh, R., Xiang, Y., Wang, Y., Baikati, K., Cuervo, A.M., Luu, Y.K., *et al*. (2009) Autophagy Regulates Adipose Mass and Differentiation in Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **119**, 3329-3339. https://doi.org/10.1172/jci39228

[30] Zhang, Y., Goldman, S., Baerga, R., Zhao, Y., Komatsu, M. and Jin, S. (2009) Adipose-Specific Deletion of Autophagy-Related Gene 7 (Atg7) in Mice Reveals a Role in Adipogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **106**, 19860-19865. https://doi.org/10.1073/pnas.0906048106

[31] Taylor, D. and Gottlieb, R.A. (2017) Parkin-Mediated Mitophagy Is Downregulated in Browning of White Adipose Tissue. *Obesity*, **25**, 704-712. https://doi.org/10.1002/oby.21786

[32] Lu, X., Altshuler-Keylin, S., Wang, Q., Chen, Y., Henrique Sponton, C., Ikeda, K., *et al*. (2018) Mitophagy Controls Beige Adipocyte Maintenance through a Parkin-Dependent and UCP1-Independent Mechanism. *Science Signaling*, **11**, eaap8526. https://doi.org/10.1126/scisignal.aap8526

[33] Altshuler-Keylin, S., Shinoda, K., Hasegawa, Y., Ikeda, K., Hong, H., Kang, Q., *et al*. (2016) Beige Adipocyte Maintenance Is Regulated by Autophagy-Induced Mitochondrial Clearance. *Cell Metabolism*, **24**, 402-419. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.002

[34] Moore, T.M., Cheng, L., Wolf, D.M., Ngo, J., Segawa, M., Zhu, X., *et al*. (2022) Parkin Regulates Adiposity by Coordinating Mitophagy with Mitochondrial Biogenesis in White Adipocytes. *Nature Communications*, **13**, Article No. 6661. https://doi.org/10.1038/s41467-022-34468-2

[35] Ji, X., Zhang, X., Zhang, T., Xue, Y., He, M., Li, C., *et al*. (2025) PNPLA7 Mediates Parkin-Mitochondrial Recruitment in Adipose Tissue for Mitophagy and Inhibits Browning. *Nature Communications*, **16**, Article No. 6651. https://doi.org/10.1038/s41467-025-61904-w

[36] Cairó, M., Campderrós, L., Gavaldà-Navarro, A., Cereijo, R., Delgado-Anglés, A., Quesada-López, T., *et al*. (2019) Parkin Controls Brown Adipose Tissue Plasticity in Response to Adaptive Thermogenesis. *The EMBO Reports*, **20**, e46832. https://doi.org/10.15252/embr.201846832

[37] Yau, W.W., Wong, K.A., Zhou, J., Thimmukonda, N.K., Wu, Y., Bay, B., *et al*. (2021) Chronic Cold Exposure Induces Autophagy to Promote Fatty Acid Oxidation, Mitochondrial Turnover, and Thermogenesis in Brown Adipose Tissue. *iScience*, **24**, Article ID: 102434. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102434

[38] Yau, W.W., Singh, B.K., Lesmana, R., Zhou, J., Sinha, R.A., Wong, K.A., *et al*. (2019) Thyroid Hormone (T_3) Stimulates Brown Adipose Tissue Activation via Mitochondrial Biogenesis and MTOR-Mediated Mitophagy. *Autophagy*, **15**, 131-150. https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1511263

[39] Dobre, M., Virgolici, B. and Timnea, O. (2025) Key Roles of Brown, Subcutaneous, and Visceral Adipose Tissues in Obesity and Insulin Resistance. *Current Issues in Molecular Biology*, **47**, Article No. 343. https://doi.org/10.3390/cimb47050343

[40] Guo, Y., Cordes, K.R., Farese, R.V. and Walther, T.C. (2009) Lipid Droplets at a Glance. *Journal of Cell Science*, **122**, 749-752. https://doi.org/10.1242/jcs.037630

[41] Singh, R., Kaushik, S., Wang, Y., Xiang, Y., Novak, I., Komatsu, M., *et al*. (2009) Autophagy Regulates Lipid Metabolism. *Nature*, **458**, 1131-1135. https://doi.org/10.1038/nature07976

[42] Jais, A. and Brüning, J.C. (2017) Hypothalamic Inflammation in Obesity and Metabolic Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 24-32. https://doi.org/10.1172/jci88878

[43] Enriori, P.J., Evans, A.E., Sinnayah, P., Jobst, E.E., Tonelli-Lemos, L., Billes, S.K., *et al*. (2007) Diet-Induced Obesity Causes Severe but Reversible Leptin Resistance in Arcuate Melanocortin Neurons. *Cell Metabolism*, **5**, 181-194. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.02.004

[44] Madden, C.J. and Morrison, S.F. (2016) A High-Fat Diet Impairs Cooling-Evoked Brown Adipose Tissue Activation via a Vagal Afferent Mechanism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **311**, E287-E292. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00081.2016

[45] Li, F. and Zhang, H. (2019) Lysosomal Acid Lipase in Lipid Metabolism and Beyond. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **39**, 850-856. https://doi.org/10.1161/atvbaha.119.312136

[46] Duta-Mare, M., Sachdev, V., Leopold, C., Kolb, D., Vujic, N., Korbelius, M., *et al*. (2018) Lysosomal Acid Lipase Regulates Fatty Acid Channeling in Brown Adipose Tissue to Maintain Thermogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta* (*BBA*)—*Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1863**, 467-478. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.01.011

[47] Yeh, Y., Evans, T.D., Iwase, M., Jeong, S., Zhang, X., Liu, Z., *et al*. (2025) Identification of Lysosomal Lipolysis as an Essential Noncanonical Mediator of Adipocyte Fasting and Cold-Induced Lipolysis. *Journal of Clinical Investigation*, **135**, e185340. https://doi.org/10.1172/jci185340

[48] Kaushik, S. and Cuervo, A.M. (2018) The Coming of Age of Chaperone-Mediated Autophagy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 365-381. https://doi.org/10.1038/s41580-018-0001-6

[49] Mestres-Arenas, A., Quesada-López, T., Blasco-Roset, A., Gavaldà-Navarro, A., Godoy-Nieto, F.J., Cereijo, R., *et al*. (2025) Chaperone-Mediated Autophagy Controls Brown Adipose Tissue Thermogenic Activity. *Science Advances*, **11**, eady0415. https://doi.org/10.1126/sciadv.ady0415

[50] Zhuang, Y., Zhang, X., Zhang, S., Sun, Y., Wang, H., Chen, Y., *et al*. (2025) Chaperone-Mediated Autophagy Manipulates PGC1alpha Stability and Governs Energy Metabolism under Thermal Stress. *Nature Communications*, **16**, Article No. 4455. https://doi.org/10.1038/s41467-025-59618-0

[51] Rodriguez-Navarro, J.A., Kaushik, S., Koga, H., Dall'Armi, C., Shui, G., Wenk, M.R., *et al*. (2012) Inhibitory Effect of Dietary Lipids on Chaperone-Mediated Autophagy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109**, E705-E714. https://doi.org/10.1073/pnas.1113036109

[52] Kaushik, S., Juste, Y.R., Lindenau, K., Dong, S., Macho-González, A., Santiago-Fernández, O., *et al*. (2022) Chaperone-mediated Autophagy Regulates Adipocyte Differentiation. *Science Advances*, **8**, eabq2733. https://doi.org/10.1126/sciadv.abq2733

[53] Jansen, H.J., van Essen, P., Koenen, T., Joosten, L.A.B., Netea, M.G., Tack, C.J., *et al*. (2012) Autophagy Activity Is Up-Regulated in Adipose Tissue of Obese Individuals and Modulates Proinflammatory Cytokine Expression. *Endocrinology*, **153**, 5866-5874. https://doi.org/10.1210/en.2012-1625

[54] Yang, K., Cai, J., Pan, M., Sun, Q. and Sun, C. (2020) Mark4 Inhibited the Browning of White Adipose Tissue by Promoting Adipocytes Autophagy in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 2752. https://doi.org/10.3390/ijms21082752

[55] Mauthe, M., Orhon, I., Rocchi, C., Zhou, X., Luhr, M., Hijlkema, K., *et al*. (2018) Chloroquine Inhibits Autophagic Flux by Decreasing Autophagosome-Lysosome Fusion. *Autophagy*, **14**, 1435-1455. https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1474314

[56] Parray, H.A. and Yun, J.W. (2017) Combined Inhibition of Autophagy Protein 5 and Galectin-1 by Thiodigalactoside Reduces Diet-Induced Obesity through Induction of White Fat Browning. *IUBMB Life*, **69**, 510-521. https://doi.org/10.1002/iub.1634

[57] Li, Y., Zheng, W., Li, X., Lue, Z., Liu, Y., Wu, J., *et al*. (2024) The Autophagic Regulation of Rosiglitazone-Promoted Adipocyte Browning. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article ID: 1412520. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1412520

[58] Armani, A., Cinti, F., Marzolla, V., Morgan, J., Cranston, G.A., Antelmi, A., *et al*. (2014) Mineralocorticoid Receptor Antagonism Induces Browning of White Adipose Tissue through Impairment of Autophagy and Prevents Adipocyte Dysfunction in High-Fat-Diet-Fed Mice. *The FASEB Journal*, **28**, 3745-3757. https://doi.org/10.1096/fj.13-245415

[59] 安冬, 梁永林, 高艳奎, 等. 大黄黄连泻心汤加味对肥胖 2 型糖尿病大鼠内脏脂肪线粒体自噬及棕色化影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(24): 131-140.

[60] 张晖, 孙立亚, 王庆峰, 等. 益糖康对 db/db 小鼠白色脂肪棕色化及 PINK1/Parkin 通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(12): 91-98.

[61] 杨丽娟, 洪逸莲, 林怡, 等. 人参皂苷 Rb2 通过抑制自噬促进肥胖小鼠白色脂肪棕色化[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(12): 1055-1061.

[62] Leu, S.Y., Tsai, Y.C., Chen, W.C., Hsu, C., Lee, Y. and Cheng, P. (2018) Raspberry Ketone Induces Brown-Like Adipocyte Formation through Suppression of Autophagy in Adipocytes and Adipose Tissue. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **56**, 116-125. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.01.017

[63] Wang, Z., Yang, T., Zeng, M., Wang, Z., Chen, Q., Chen, J., *et al*. (2023) Miquelianin in Folium Nelumbinis Extract Promotes White-to-Beige Fat Conversion via Blocking AMPK/DRP1/Mitophagy and Modulating Gut Microbiota in HFD-Fed Mice. *Food and Chemical Toxicology*, **181**, Article ID: 114089. https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.114089

[64] Cheng, S., Ni, X., Yao, Y., Sun, Y., Yu, X., Xia, D., *et al*. (2023) Hyperoside Prevents High-Fat Diet-Induced Obesity by Increasing White Fat Browning and Lipophagy via CDK6-TFEB Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **307**, Article ID: 116259. https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116259

[65] Kim, S.N., Kwon, H.J., Akindehin, S., Jeong, H. and Lee, Y. (2017) Effects of Epigallocatechin-3-Gallate on Autophagic Lipolysis in Adipocytes. *Nutrients*, **9**, Article No. 680. https://doi.org/10.3390/nu9070680

[66] Foster, D.O. and Frydman, M.L. (1979) Tissue Distribution of Cold-Induced Thermogenesis in Conscious Warm- or Cold-Acclimated Rats Reevaluated from Changes in Tissue Blood Flow: The Dominant Role of Brown Adipose Tissue in the Replacement of Shivering by Nonshivering Thermogenesis. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*,

57, 257-270. https://doi.org/10.1139/y79-039

[67] Muzik, O., Mangner, T.J., Leonard, W.R., *et al*. (2012) Assessment of Oxidative Metabolism in Brown Fat Using PET Imaging. *Molecular Imaging and Biology*, **14**, 347-357.

[68] Blondin, D.P., Labbé, S.M., Noll, C., Kunach, M., Phoenix, S., Guérin, B., *et al*. (2015) Selective Impairment of Glucose but Not Fatty Acid or Oxidative Metabolism in Brown Adipose Tissue of Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **64**, 2388-2397. https://doi.org/10.2337/db14-1651

[69] Carpentier, A.C. and Blondin, D.P. (2024) Is Stimulation of Browning of Human Adipose Tissue a Relevant Therapeutic Target? *Annales d'Endocrinologie*, **85**, 184-189. https://doi.org/10.1016/j.ando.2024.05.006

[70] Perez, L.C., Perez, L.T., Nene, Y., Umpierrez, G.E., Davis, G.M. and Pasquel, F.J. (2022) Interventions Associated with Brown Adipose Tissue Activation and the Impact on Energy Expenditure and Weight Loss: A Systematic Review. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 1037458. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1037458