

· 论 著 ·

脂肪细胞中 RANK 通过介导 UCP1 诱导调控肥胖的作用机制研究*

卓娅·买买提乌斯满, 赛娅热·雪克拉提, 刘金玲, 白 雪, 王红梅[△]
新疆维吾尔自治区人民医院综合保健内科二病区, 新疆乌鲁木齐 830002

摘要:目的 探讨 3T3-L1 成脂细胞中核因子 κ B 受体活化因子(RANK)基因的表达及意义。方法 选择 3T3-L1 前脂细胞诱导分化为成脂细胞, 采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)对脂肪细胞中 RANK 基因水平进行测定。构建 RANK 敲除或过表达的 3T3-L1 细胞, 分为 3T3-L1^{WT} 细胞、3T3-L1^{RANK-KO} 细胞和 3T3-L1^{RANK-high} 细胞。分析 RANK 基因敲除前后脂肪细胞葡萄糖消耗量的变化, 分析与脂肪棕色化相关指标[解偶联蛋白 1(UCP1)、CPT1B 和 PPAR γ]的表达。建立高脂饮食大鼠模型, 并分为高脂组和高脂运动组, 检测棕色脂肪组织中 RANK 和 UCP1 蛋白相对表达水平。结果 与 3T3-L1 前脂细胞相比, 3T3-L1 成脂细胞中 RANK 和 PPAR γ 基因相对表达水平增加($P < 0.05$), 而 UCP1 基因相对表达水平降低($P < 0.05$); 与 3T3-L1^{WT} 细胞相比, 3T3-L1^{RANK-KO} 细胞的葡萄糖消耗量、CPT1B、PPAR γ 和 UCP1 基因相对表达水平降低和蛋白相对表达水平均增加($P < 0.05$), 而 3T3-L1^{RANK-high} 细胞的葡萄糖消耗量和 UCP1 基因相对表达水平均降低($P < 0.05$); 与高脂组比较, 高脂运动组大鼠棕色脂肪组织的 UCP1 蛋白相对表达水平增加($P < 0.05$), 而 RANK 蛋白相对表达水平降低($P < 0.05$)。结论 3T3-L1 成脂细胞中 RANK 表达升高, 参与肥胖调控, 其主要通过激活 NF- κ B 信号通路, 抑制 UCP1, 造成白色脂肪组织堆积, 从而诱导肥胖的发生、发展。

关键词:肥胖; 核因子 κ B 受体活化因子; 解偶联蛋白 1; 脂肪细胞; 白色脂肪棕色化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.18.017

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2025)18-2273-05

文献标志码:A

Mechanism of RANK mediated UCP1 induced regulation of obesity in adipocytes*

ZHUOYA Maimaitiwusiman, SAIYARE Xuekelati, LIU Jinling, BAI Xue, WANG Hongmei[△]
Comprehensive Health Internal Medicine Ward 2, People's Hospital of Xinjiang
Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830002, China

Abstract: Objective To explore the expression and significance of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) gene in 3T3-L1 adipocytes. **Methods** 33T3-L1 preadipocytes were selected to induce differentiation into adipocytes, and the RANK gene levels in adipocytes were measured using real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction(qPCR). RANK knockout or overexpression 3T3-L1 cells were constructed, and were divided into 3T3-L1^{WT} cells, 3T3-L1^{RANK-KO} cells, and 3T3-L1^{RANK-high} cells. the changes in glucose consumption of adipocytes before and after RANK gene knockout were analyzed, and the expression of indicators related to fat browning, such as uncoupling protein 1 (UCP1), CPT1B, and PPAR γ , was analyzed. A high-fat diet rat model was established and the rats were divide it into a high-fat group and a high-fat exercise group. The relative expression levels of RANK and UCP1 proteins in brown adipose tissue were detected. **Results** Compared with 3T3-L1 preadipocytes, the relative expression levels of RANK and PPAR γ genes increased in 3T3-L1 adipocytes ($P < 0.05$), and And the relative expression level of UCP1 gene decreased ($P < 0.05$). Compared with 3T3-L1^{WT} cells, 3T3-L1^{RANK-KO} cells showed decreased glucose consumption, CPT1B, PPAR γ , and UCP1 gene relative expression levels, and increased protein relative expression levels ($P < 0.05$), while 3T3-L1^{RANK-high} cells showed decreased glucose consumption and UCP1 gene relative expression levels ($P < 0.05$). Compared with the high-fat group, the relative expression level of UCP1 protein in brown adipose tissue of high-fat exercise group rats increased ($P < 0.05$), while the relative expression level of RANK protein decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** RANK expression is upregulated in 3T3-L1 adipocytes and is involved in obesity regulation. It mainly activates the NF- κ B signaling pathway, inhibits UCP1, and causes white adipose tissue accumulation, thereby inducing the occurrence and development of obesity.

Key words:obesity; receptor activator of nuclear factor- κ B; uncoupling protein 1; adipose tissue;

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学青年基金项目(2021D01C198);新疆维吾尔自治区人民医院院内项目(20200207, 20190102)。

作者简介:卓娅·买买提乌斯满,女,副主任医师,主要从事老年相关性疾病的基因及临床方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: whm-doctor@163.com。

browning of white fat

对于成年人,体重指数(BMI)≥30 kg/m² 被视为肥胖,截至 2022 年,全球肥胖的儿童、青少年和成年人总数已超过 10 亿,其中儿童和青少年的肥胖率增长最快^[1]。而导致肥胖的因素主要包括遗传和能量平衡失调,其中能量失衡是造成肥胖的最主要的原因,主要包括食物摄入量增加,尤其是高热量饮食,同时活动量减少,以及睡眠时间不足等。目前,肥胖已经成为威胁人类健康最严重的慢性疾病之一,并且有研究证实,超重/肥胖与糖尿病、心血管疾病、肿瘤等慢性疾病发病和死亡密切相关^[2]。核因子 κB 受体活化因子(RANK)是肿瘤坏死因子受体家族成员,也是核因子(NF-κB)信号通路的活化因子,其主要表达于破骨前体细胞、成熟破骨细胞和树突细胞等细胞表面,能引起非经典 NF-κB 信号通路激活^[3]。NF-κB 亚基的激活导致核易位和转录激活,可调节许多基因的转录,包括促炎细胞因子和趋化因子。有研究显示, NF-κB 在棕色脂肪组织的产热代谢功能中可能发挥重要作用^[4],但具体机制尚不清楚。解偶联蛋白 1(UCP1)是棕色脂肪细胞中的重要蛋白,通过解除线粒体内的氧化磷酸化过程偶联,直接将脂肪酸氧化产生的能量转化为热量,有助于维持体温。有研究发现,白色脂肪组织中也表达 UCP1,并在特定刺激下表现出产热特性,称为白色脂肪棕色化^[5]。UCP1 可参与能量平衡、代谢调节和抗肥胖生理过程,目前其已成为研究和治疗肥胖及相关疾病的重要靶点。

虽然有研究报道了巨噬细胞表达的 RANK 通过 RANK-RANK 配体(RANKL)-骨保护素(OPG)三联体参与肥胖调节^[6],但关于脂肪细胞是否表达 RANK 及其是否与肥胖有关的研究鲜见报道。因此,本研究将基于脂肪细胞系模型对 RANK 在脂肪组织和细胞中的表达进行探究,并分析 NF-κB 在白色脂肪棕色化过程中的作用和机制,从而深入理解脂肪的代谢调节机制,为肥胖和相关代谢性疾病的治疗提供思路和靶点。

1 材料与方法

1.1 材料来源 3T3-L1 脂肪细胞系购自美国菌种保藏中心,3T3-L1 诱导分化试剂盒购自赛业生物技术有限公司,葡萄糖检测试剂盒购自南京建成生物工程有限公司。Thermo Real-time PCR 仪购自 ThermoFisher 公司,转膜仪购自 Bio-Rad 公司,全自动曝光仪购自上海天能科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 RANK 基因过表达与沉默效应的病毒载体功能验证 使用小鼠 C2C12 成肌细胞系,分别转染空白对照组、GV492-GFP 空载组、RANK 过表达 GV492-GFP-RANK-OERNA 组、GV493 阴性对照组、RANK 基因沉默 GV493-GFP-RANK-shRNA 组-1、GV493-GFP-RANK-shRNA 组-2 和 GV493-GFP-RANK-shRNA 组-3。通过 TRIzolTM Reagent 提取 RNA,并

利用 5X All-In-One RT MasterMix 合成 cDNA。随后,采用 EvaGreen Express 2×qPCR MasterMix-Low Rox 进行实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR),以定量分析 RANK 基因的表达。

1.2.2 3T3-L1 前脂细胞诱导分化 将 3T3-L1 细胞复苏后,在 37 °C、5%CO₂ 细胞培养箱中进行培养,生长直至细胞密度达到 80% 左右,进行细胞铺板,使用 OriCell[®] 小鼠 3T3-L1 细胞成脂诱导分化试剂盒进行诱导分化,具体操作参照说明书。

1.2.3 油红 O 染色法检测 3T3-L1 脂肪细胞分化 分化处理结束后,将细胞用 PBS 溶液清洗 3 次,利用 10% 多聚甲醛溶液固定 0.5 h。之后,将固定后的细胞用 PBS 溶液清洗 3 次,加入油红 O 溶液染色处理 0.5 h。PBS 溶液清洗 3 次后,将细胞置于显微镜下观察分析,利用油红 O 染色法确认成脂结果^[8]。

1.2.4 3T3-L1 成脂细胞中 RANK 基因的敲除和过表达 利用 CRISPR-Cas9 技术,将诱导分化的 3T3-L1 成脂细胞中 RANK 基因分别进行敲除和过表达。对于 RANK 基因敲除,首先设计靶向 RANK 的 sgRNA,并构建重组质粒转入 293T 细胞,制备 sgRNA-Cas9 慢病毒,侵染 3T3-L1 成脂细胞,具体方法参考文献进行^[7]。对于 RANK 基因过表达,选择构建过表达病毒载体,侵染 3T3-L1 成脂细胞。根据 RANK 基因的敲除和过表达分为 3T3-L1^{WT} 细胞(对照)、3T3-L1^{RANK-KO} 细胞(敲除)和 3T3-L1^{RANK-high} 细胞(过表达)。

1.2.5 测定葡萄糖消耗量 将构建的 3T3-L1^{RANK-KO} 细胞、3T3-L1^{RANK-high} 细胞和 3T3-L1^{WT} 细胞传代培养,至细胞状态均良好时,铺板至 24 孔板,加入 5.5 mmol/L 的葡萄糖,孵育 4 h 后收集细胞上清液,使用葡萄糖检测试剂盒进行检测,具体方法参考试剂盒说明书。

1.2.6 3T3-L1 细胞 RANK 中 UCP1 mRNA 表达测定 将 3T3-L1 前脂细胞和成脂细胞利用 RNA 提取试剂盒进行总 RNA 提取并逆转录成 cDNA。设计 RANK 和 UCP1 及内参 Actin 基因的上下游引物序列,利用染料法进行 qPCR 测定并分析基因丰度,见表 1。

表 1 基因引物序列

基因名称	引物序列
RANK	F: 5'-CTGGCTACCACTGGAACTCA-3' R: 5'-CAGTTGGTCCAAGGTTGCA-3'
UCP1	F: 5'-ACGGGGACCTACAATGCTTAC-3' F: 5'-CAGCTTGGTACGCTTGGTAC-3'
Actin	F: 5'-GGCTGTATTCCCCTCCATCG-3' F: 5'-CCAGTTGGTAACAATGCCATGT-3'

注: F 为上游引物, R 为下游引物。

1.2.7 高脂饮食大鼠模型的建立 选择 4 周龄的 SD 雄性离乳大鼠随机分为高脂饮食诱导组和高脂运

动组,每组 8 只,均采用高脂饲料喂养。其中高脂运动组进行 8 周的持续运动,每周运动 5 d,每天 1 h。在最后一次运动 48 h 后取肩胛部位棕色脂肪组织。提取大鼠棕色脂肪组织中的总蛋白,并对组织中 RANK 和 UCP1 基因蛋白相对表达水平进行测定。

1.2.8 Western blot 检测 收集细胞或大鼠棕色脂肪组织,进行蛋白抽提,采用 Western blot 对 RANK、UCP1、CPT1B 和 PPAR- γ 基因蛋白相对表达水平进行测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件统计分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 one-way ANOVA 分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 RANK 基因过表达与沉默效应的病毒载体功能验证 笔者对 C2C12 成脂细胞进行了一系列的基因表达实验,以评估 RANK 基因过表达和沉默病毒载体的功能。qPCR 结果显示,在 GV492-GFP-RANK-OERNA 组中,RANK 基因水平(1.794 ± 0.175)显著高于空白对照组(1.006 ± 0.119)和 GV492-GFP 空载体组(1.031 ± 0.128 , $P < 0.05$)。GV492-GFP-RANK-OERNA 载体能有效地促进 RANK 基因的过表达。GV493-GFP-RANK-shRNA 组-1、GV493-GFP-RANK-shRNA 组-2 和 GV493-GFP-RANK-shRNA 组-3 的 RANK 基因水平分别为 0.539 ± 0.075 、 0.524 ± 0.105 和 0.380 ± 0.069 ,均显著低于 GV492-GFP-RANK-OERNA 组($P < 0.05$)。GV493-GFP-RANK-shRNA 组-3 的 RANK 基因水平最低,与 GV493-GFP-RANK-shRNA 组-1、GV493-GFP-RANK-shRNA 组-2 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 3T3-L1 成脂细胞中脂肪棕色化相关基因表达测定 选择 3T3-L1 前脂细胞,显微镜下观察呈梭形成纤维细胞,细胞核清晰可见,细胞质中没有脂滴。诱导分化为成脂细胞后,在细胞核周围有大量圆形脂肪滴聚集,细胞较前更圆更亮。结果显示,相较于未诱导的 3T3-L1 细胞,诱导成熟的脂肪细胞细胞质中含有大的脂滴,分布在细胞核周围,油红 O 染色法后

细胞质内脂肪滴呈红色,细胞核呈蓝色表明成功诱导分化为 3T3-L1 成脂细胞。qPCR 结果显示,3T3-L1 成脂细胞 RANK、PPAR- γ 相对表达水平相较 3T3-L1 前脂细胞升高($P < 0.05$),UCP1 相对表达水平相较 3T3-L1 前脂细胞升高($P < 0.05$)。见图 1、2。

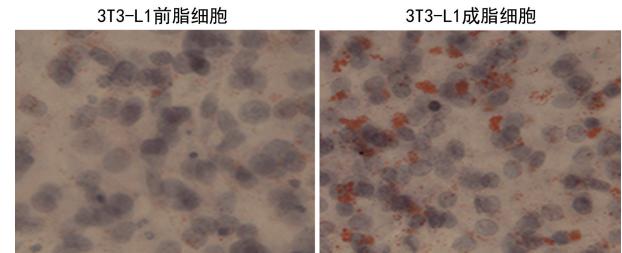
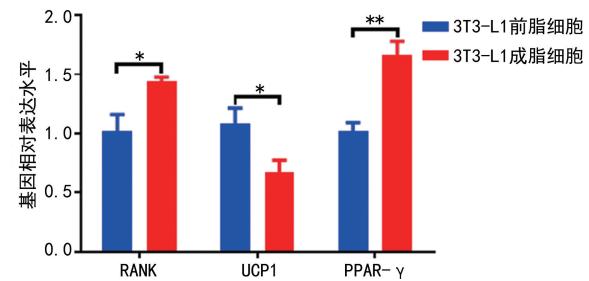


图 1 油红 O 染色法结果

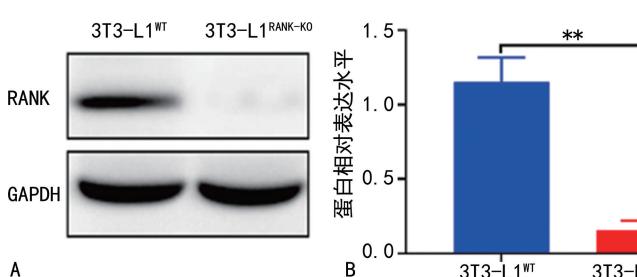


注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 2 3T3-L1 成脂细胞中脂肪棕色化相关基因表达

2.3 RANK 基因敲除前后 3T3-L1 成脂细胞中葡萄糖消耗量的测定 为了分析脂肪细胞中 RANK 基因的功能作用,利用 CRISPR/Cas9 技术对 3T3-L1 成脂细胞中 RANK 基因进行敲除,并对 3T3-L1^{RANK-KO} 细胞中 RANK 蛋白相对表达水平进行测定。Western blot 结果显示,相较于 3T3-L1^{WT} 细胞,3T3-L1^{RANK-KO} 细胞中 RANK 蛋白相对表达水平降低($P < 0.05$),证实 3T3-L1^{RANK-KO} 细胞构建成功。与 3T3-L1^{WT} 细胞相比,3T3-L1^{RANK-KO} 细胞的葡萄糖消耗量增加($P < 0.05$)。见图 3。

2.4 RANK 基因敲除后 3T3-L1 成脂细胞中脂肪棕色化相关基因和蛋白表达 qPCR 和 Western blot 结果显示,与 3T3-L1^{WT} 细胞相比,3T3-L1^{RANK-KO} 细胞 CPT1B、PPAR- γ 和 UCP1 基因相对表达水平和蛋白相对表达水平均增加($P < 0.05$)。见图 4。



注: A、B 为 Western blot 测定 3T3-L1 成脂细胞中 RANK 基因敲除前后 RANK 蛋白表达量代表图和统计结果;C 为 RANK 基因敲除前后 3T3-L1 成脂细胞中葡萄糖消耗量测定。** $P < 0.01$ 。

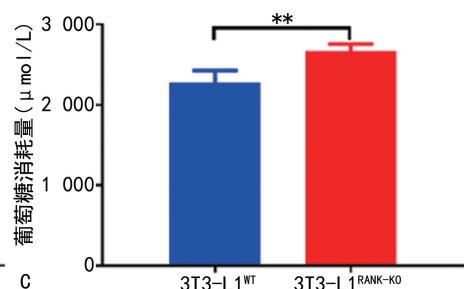
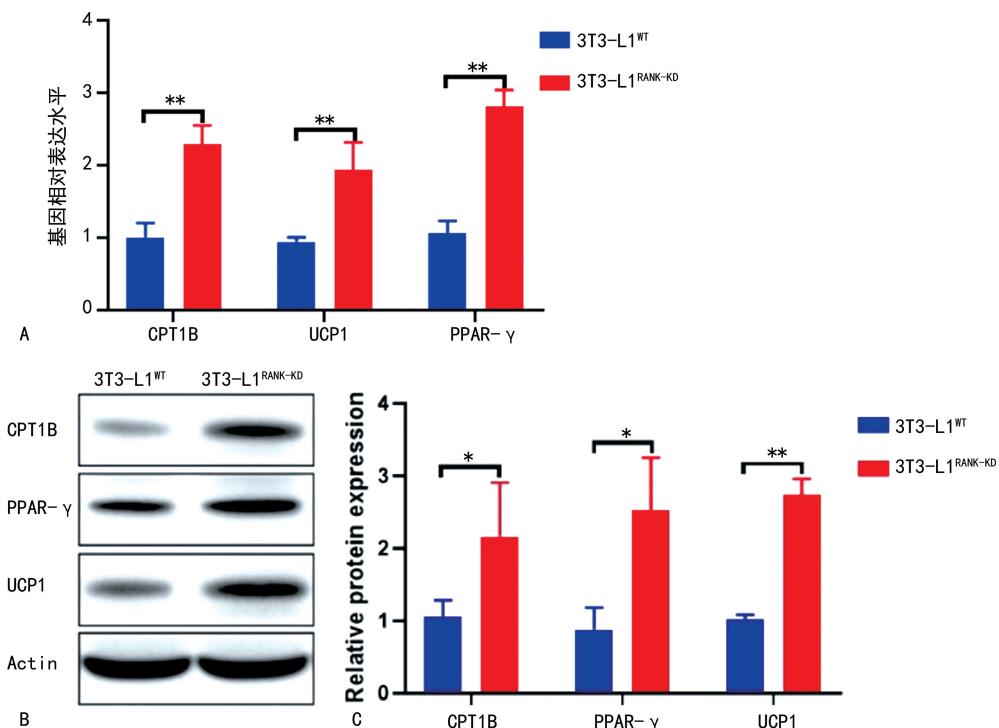


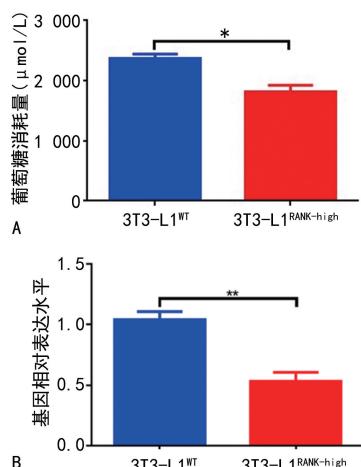
图 3 RANK 基因敲除前后 3T3-L1 成脂细胞中葡萄糖消耗量的测定



注: A 为 qPCR 测定 3T3-L1 成脂细胞中脂肪棕色化相关基因相对表达水平, B、C 为 Western blot 测定 3T3-L1 成脂细胞中脂肪棕色化相关基因蛋白表达代表图和统计结果; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 4 RANK 基因敲除后 3T3-L1 成脂细胞中脂肪棕色化相关基因和蛋白表达

2.5 RANK 基因过表达的 3T3-L1 成脂细胞中脂肪代谢水平 在 3T3-L1 成脂细胞的基础上, 对 RANK 基因进行过表达, 获得 3T3-L1^{RANK-high} 细胞。与 3T3-L1^{WT} 细胞相比, 3T3-L1^{RANK-high} 细胞的葡萄糖消耗量和 UCP1 基因相对表达水平均降低 ($P < 0.05$)。见图 5。



注: A 为 RANK 基因过表达前后 3T3-L1 成脂细胞葡萄糖消耗量测定, B 为 qPCR 测定 RANK 过表达前后 3T3-L1 成脂细胞中 UCP1 基因相对表达水平; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 5 RANK 基因过表达的 3T3-L1 成脂细胞中脂肪代谢水平

2.6 高脂饮食大鼠模型中脂肪棕色化相关基因蛋白测定 Western blot 结果显示, 与高脂组比较, 高脂运动组大鼠棕色脂肪组织的 UCP1 基因蛋白相对表达水平增加 ($P < 0.05$), 而 RANK 基因蛋白相对表达水平降低 ($P < 0.05$), 见图 6。

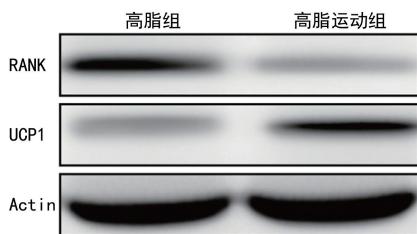


图 6 高脂饮食大鼠模型中脂肪棕色化相关基因蛋白测定

3 讨 论

肥胖已被世界卫生组织宣布为世界范围内的重大公共卫生问题, 其特征在于能量摄入和消耗的不平衡导致过度脂肪积累。肥胖与 2 型糖尿病、高血压、血脂异常、心血管疾病、癌症等代谢紊乱密切相关。脂肪细胞可分为白色、棕色和米色脂肪细胞。白色脂肪细胞以 TG 形式储存能量, 而棕色脂肪细胞含有丰富的线粒体和产热蛋白 UCP1, 可引发体内产热和能量消耗, 改善胰岛素抵抗^[16]。需要注意的是, 这些脂肪细胞类型并非固定不变, 白色脂肪细胞可通过诱导 UCP1 表达上调而实现白色脂肪棕色化。然而, 白色脂肪组织中的关键代谢信号调控枢纽仍未阐明清晰。

RANK 是 NF-κB 的激活剂, 其在破骨细胞表面高度表达可引发非经典 NF-κB 信号通路的激活^[17]。RANKL 是破骨细胞成熟和分化的重要激活因子, 与 RANK 受体结合后, 激活破骨细胞分化, 进而促进骨吸收。而 OPG, 作为 RANKL 的诱饵受体同系物, 则通过结合 RANKL 来抑制 RANK, 因此 OPG/RANK/RANKL 信号轴在介导成骨/破骨过程中发挥关键作用^[18]。综合研究结果, 笔者提出以下科学假

说:RANK 作为肿瘤坏死因子受体家族成员,在脂肪细胞中表达上调,参与调控脂肪代谢和白色脂肪棕色化。通过激活 NF-κB 信号通路,RANK 可能诱导炎症细胞激活并释放细胞因子进而抑制 UCP1 的激活,导致白色脂肪细胞的堆积,从而加速肥胖的发生和发展。本研究设计病毒载体并证实可以特异性地调控 RANK 基因的表达,通过 OERNA 的过表达可以显著提高 RANK 基因相对表达水平,而通过 shRNA 技术可以有效地抑制 RANK 基因的表达。在此基础上通过在 3T3-L1 细胞模型中探讨 RANK 基因在脂肪细胞分化和代谢中的作用,发现与 3T3-L1^{WT} 细胞相比,3T3-L1^{RANK-high} 细胞的葡萄糖消耗量和 UCP1 基因相对表达水平均降低,RANK 基因的过表达显著调控了脂肪代谢相关基因的表达,并在小鼠模型中进一步验证了其在脂肪组织代谢中的功能,结果显示,与高脂组比较,高脂运动组大鼠棕色脂肪组织的 UCP1 基因蛋白相对表达水平增加,而 RANK 基因蛋白相对表达水平降低。本研究结果提示,RANK 基因在脂肪细胞的分化、脂肪酸氧化及能量代谢中可能发挥关键作用,RANK-UCP1 信号通路可能是一个关键的调控机制。脂肪细胞中 RANK 表达上调后,其参与调控脂肪代谢和白色脂肪棕色化,进而影响肥胖的发生。然而,尽管笔者通过分子生物学方法验证了 RANK 基因的敲除和过表达对 UCP1、CPT1B 和 PPAR-γ 基因表达的影响,但脂肪细胞分化和代谢是一个复杂且多层次的过程,涉及广泛的代谢通路和多种分子机制。为了更全面地理解 RANK 在脂肪细胞功能调控中的作用,未来的研究应进一步通过代谢组学分析,系统性地探索 RANK 基因在脂肪细胞分化过程中调控的代谢通路。综上所述,本研究证实了在肥胖的发生发展过程中,脂肪细胞中 RANK 表达上调,通过激活 NF-κB 信号,抑制 UCP1 的活化,导致脂肪细胞产热减少,白色脂肪棕色化受阻,最终可能加速肥胖的发生。本研究结果为进一步探究肥胖相关的代谢紊乱性疾病提供了新的视角,并为相关药物治疗的开发提供了理论基础。

参考文献

- [1] PHELPS N H, SINGLETON R K, ZHOU B, et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3 663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults[J]. Lancet, 2024, 403: 1027-1050.
- [2] HEYMSFIELD S B, WADDEN T A. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity[J]. New Engl J Med, 2017, 376(3): 254-266.
- [3] SAXENA Y, ROUTH S, MUKHOPADHAYA A. Immunoporosis: role of innate immune cells in osteoporosis[J]. Front Immunol, 2021, 12(8): 1-19.
- [4] TAS S W, BRYANT V L, COOK M C. Editorial: non-canonical NF-κB signaling in immune-mediated inflammatory diseases and malignancies[J]. Front Immunol, 2023, 14(7): 1-3.
- [5] QING H, DESROULEAUX R, ISRANI-WINGER K, et al. Erratum: origin and function of stress-induced IL-6 in murine models[J]. Cell, 2020, 182(6): 1660.
- [6] YANG J, VAMVINI M, NIGRO P, et al. Single-cell dissection of the obesity-exercise axis in adipose-muscle tissues implies a critical role for mesenchymal stem cells[J]. Cell Metabol, 2022, 34(10): 1578-1593.e6.
- [7] 吴乃君, 金秀平, 盛佳曦, 地塞米松对 3T3-L1 脂肪细胞的影响及二甲双胍的干预作用[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 16(12): 2042-2043.
- [8] 张宏民, 龙雯. 利用 CRISPR/Cas9 技术构建 Pmepal 基因敲除的 TCMK1 小鼠肾小管上皮细胞系[J]. 生物技术通报, 2024, 40(2): 73-79.
- [9] 陈智鸿, 王林, 黄津华. 高脂饮食诱导下小鼠肾脏组织蛋白组学研究[J]. 浙江医学, 2023, 45(24): 2600-2604.
- [10] ZHANG Y, YU M, DONG J, et al. Nucleophosmin3 carried by small extracellular vesicles contribute to white adipose tissue browning[J]. J Nanobiotechnol, 2022, 20(1): 1-17.
- [11] MENG Y, LI W, HU C, et al. Ginsenoside F1 administration promotes UCP1-dependent fat browning and ameliorates obesity-associated insulin resistance[J]. Food Sci Human Welln, 2023, 12(6): 2061-2072.
- [12] TANIGUCHI K, KARIN M. NF-κB, inflammation, immunity and cancer: coming of age[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(5): 309-324.
- [13] 王卫中. OPG/RANKL/RANK 系统的生理功能[J]. 家畜生态学报, 2012, 33(4): 102-105.
- [14] LYU H, ZHAO S S, ZHANG L, et al. Denosumab and incidence of type 2 diabetes among adults with osteoporosis: population based cohort study[J]. BMJ, 2023, 46: 1-11.
- [15] KIECHL S, WITTMANN J, GIACCARI A, et al. Blockade of receptor activator of nuclear factor-κB (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus[J]. Nat Med, 2013, 19(3): 358-363.
- [16] KNUDSEN J G, MURHOLM M, CAREY A L, et al. Role of IL-6 in exercise training- and cold-induced UCP1 expression in subcutaneous white adipose tissue[J]. PLoS ONE, 2014, 9(1): 1-8.
- [17] WANG C H, LUNDH M, FU A, et al. CRISPR-engineered human brown-like adipocytes prevent diet-induced obesity and ameliorate metabolic syndrome in mice[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(558): 1-14.
- [18] DUHERON V, HESS E, DUVAL M, et al. Receptor activator of NF-κB (RANK) stimulates the proliferation of epithelial cells of the epidermo-pilosebaceous unit[J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 2011, 108(13): 5342-5347.