

DOI:10.3969/j.issn.1003-5060.2023.10.017

L-乳酸促进皮下脂肪细胞棕脂分化和产热

赵玲俐, 刘健, 蔡皓, 张弦

(合肥工业大学 食品与生物工程学院, 安徽 合肥 230601)

摘要: 文章为模拟适度运动后的乳酸水平, 用 5 mmol/L 和 10 mmol/L 的 L-乳酸钠处理原代培养的皮下脂肪基质血管组分细胞和分化后的棕色脂肪细胞, 检测产热基因、UCP1 蛋白和 AMPK 磷酸化蛋白表达水平, 结果表明, L-乳酸处理促进了皮下脂肪细胞分化过程中和分化成熟后产热基因和 UCP1 蛋白的表达。AMPK 信号参与了 L-乳酸促进棕脂细胞产热的进程。研究结果为乳酸改善机体代谢提供新的理论依据, 并为肥胖及其相关的代谢性疾病提供了一种新的预防和治疗手段。

关键词: L-乳酸; 皮下脂肪细胞; 棕色脂肪细胞; 棕脂分化; 产热

中图分类号: Q251

文献标志码: A

文章编号: 1003-5060(2023)10-1409-06

L-lactate promotes subcutaneous adipocyte browning and thermogenesis

ZHAO Lingli, LIU Jian, CAI Hao, ZHANG Xian

(School of Food and Biological Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230601, China)

Abstract: In order to simulate the moderate exercise derived lactate level, the primary subcutaneous adipose stromal vascular fraction cells and differentiated brown adipocytes were treated with 5 mmol/L and 10 mmol/L L-lactate sodium. The expression of thermogenic genes, UCP1 protein and AMPK phosphorylated protein were detected. The results showed that L-lactate treatment promoted the expression of thermogenic genes and UCP1 protein during and after brown differentiation of subcutaneous adipocytes. AMPK signaling was involved in the promotion of L-lactate on brown adipocyte thermogenesis. These results provide new theoretical basis for lactate to improve body metabolism, and provide a new approach for the prevention and treatment of obesity and its related metabolic diseases.

Key words: L-lactate; subcutaneous adipocyte; brown adipocyte; browning; thermogenesis

肥胖是一个全球性的健康问题, 可导致慢性代谢性疾病, 例如 II 型糖尿病、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化和非酒精性脂肪肝等^[1]。长期的能量摄入和能量消耗的不平衡导致脂肪积累是肥胖发生的根本原因^[2-3]。哺乳动物的脂肪细胞主要包括白色、米色和棕色脂肪细胞^[4]。米色和棕色脂肪细胞通过线粒体解偶联蛋白 1 (UCP1) 将化学能直接转化成热能维持机体的体温。当白色脂肪细胞受到 β -肾上腺素或者寒冷环境等刺激时会分化为具有部分棕色脂肪细胞表型特征的米色脂肪细

胞, 例如胞内的脂滴变小、线粒体增多和 UCP1 蛋白表达量增加^[5-6]。目前, 促进脂肪细胞棕脂化和增强脂肪组织产热能力被认为是改善肥胖有效的手段^[7]。

众所周知, 适度的运动有益于机体健康^[8]。适度的运动可以促进脂肪组织棕脂化, 提高机体能量代谢^[9]; 同时, 适度的运动也会造成血浆中乳酸浓度的适度升高, 在正常人和小鼠体内, 血浆乳酸浓度在 0.5~2.0 mmol/L, 而在适度有氧运动期间血浆中的乳酸浓度大约会增加到 4 mmol/L^[10-12]。这

收稿日期: 2022-04-06; 修回日期: 2022-05-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(32070757)

作者简介: 赵玲俐(1996—), 女, 安徽合肥人, 合肥工业大学硕士生;

刘健(1970—), 男, 安徽合肥人, 博士, 合肥工业大学教授, 博士生导师, 通信作者, E-mail: liujian509@hfut.edu.cn.

些研究表明乳酸浓度的升高可能与脂肪组织产热增强相关。

文献[13]报道了腹腔注射 L-乳酸并且配合过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)激动剂罗格列酮可以促进小鼠白色脂肪组织产热, 25 mmol/L 的 L-乳酸通过激活 PPAR γ 信号促进脂肪细胞棕脂化。此外, 文献[14-15]报道了在饲料中添加乳酸, 通过激活 G 蛋白偶联受体 81(GPR81), 调控 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK), 促进小鼠白色脂肪组织产热, 25 mmol/L 的乳酸处理分化后的 3T3-L1 脂肪细胞 48 h 可以明显促进细胞中 UCP1 蛋白表达。然而, 25 mmol/L 的乳酸水平远远超过了运动后机体血浆中的乳酸水平。与适度运动后血浆中乳酸浓度相当浓度的乳酸对于脂肪细胞棕脂分化的影响还不清楚。AMP-活化蛋白激酶 (AMPK) 信号作为一种能量敏感分子, 当细胞能量状态受到损害时, AMPK 通过分解代谢途径刺激能量生成, 同时减少非必需的能量消耗途径来恢复能量稳态, 它同样可以参与调控棕色和米色脂肪细胞的分化和功能^[16-17]。乳酸在促进能量代谢过程中是否需要 AMPK 的参与值得进一步的考察。

因此, 本文采用与适度运动后血浆中乳酸浓度相当浓度的乳酸, 在皮下脂肪细胞棕脂分化过程中和分化成熟后进行处理, 探究皮下脂肪细胞产热基因 mRNA 和关键蛋白 UCP1 表达水平, 并考察在此浓度下 AMPK 是否参与乳酸调控皮下脂肪细胞产热过程。实验结果显示, L-乳酸添加通过 AMPK 促进了皮下脂肪细胞产热。

1 材料与方 法

1.1 主要试剂

本实验所用 L-乳酸钠、胶原酶、地塞米松、3-异丁基-1-甲基黄嘌呤、胰岛素、罗格列酮和三碘甲状腺原氨酸(T3)均购自 Sigma 公司; RNAiso Plus RNA 提取试剂盒、逆转录试剂盒和 SYBR Green Mixture 均购自 Takara 公司; UCP1、AMPK 和 p-AMPK 抗体和辣根过氧化物酶标记羊抗兔 IgG 均购自 Cell Signaling Technology 公司; DMEM 粉末、胎牛血清(FBS)和青链霉素双抗溶液均购自 Gibco 公司; 碳酸氢钠、氯化钠、氯化钾、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾等均购自国药集团化学试剂有限公司。

1.2 皮下脂肪细胞的分离与分化

从 6~8 周龄的 C57BL/6J 小鼠中分离皮下脂

肪组织, 将组织剪碎后放入消化液(含有 1 mg/mL 胶原酶, 1% 的 BSA)中, 在 37 °C 的条件下消化 45 min。消化结束后加入 2 倍消化液体积的 DMEM 高糖基础培养基(含血清)终止消化; 然后用 200 目滤网过滤。4 °C, 400g, 离心 5 min, 弃上清, 加入含有 10% FBS 的 DMEM 高糖基础培养基重悬; 接着 4 °C, 400g 离心 5 min, 重悬后接种到 6 孔板中。细胞 100% 融合后, 用分化培养基诱导细胞棕脂化, 分化培养基由基础培养基添加 0.5 μ g/mL 胰岛素、1 μ mol/L 地塞米松、0.5 mmol/L 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤、5 nmol/L T3 和 1 μ mol/L 罗格列酮组成, 培养 2 d 后, 更换为维持培养基, 维持培养基由基础培养基添加 0.5 μ g/mL 胰岛素、5 nmol/L T3 和 10 μ mol/L 罗格列酮组成, 每 2 天更换一次培养基, 直至第 8 天。在细胞分化的过程中添加 5 mmol/L 和 10 mmol/L 的 L-乳酸钠或者在细胞分化结束后, 添加 5 mmol/L 和 10 mmol/L 的 L-乳酸钠处理 48 h。

1.3 实时荧光定量 PCR 检测

根据制造商的说明, 使用 RNAiso Plus 试剂从棕脂细胞中提取总 RNA。往细胞中加入 300 μ L 的 Trizol, 再向含有细胞的 Trizol 中加入 60 μ L 三氯甲烷, 充分震荡后, 静置 5 min。在 4 °C 的条件下, 12 000g 离心 15 min, 吸取 100 μ L 的上层无色水相, 再加入 100 μ L 异丙醇, 充分震荡后, 静置 10 min。再在 4 °C 的条件下, 12 000g 离心 10 min, 弃上清。再加入 1 mL 的 75% 酒精, 4 °C, 12 000g 离心 5 min, 弃上清。加入 16 μ L DEPC 水、4 μ L Mix 溶解沉淀, 充分振荡以溶解 RNA, 然后 4 °C, 5 000g 离心 2 min。混匀后, 在 37 °C 条件下反应 50 min, 再在 85 °C 条件下反应 10 s 得到 cDNA。实时荧光定量聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 检测系统采用 SYBR $\text{\textcircled{R}}$ Premix Ex TaqTM II 进行。实时荧光定量 PCR 反应由 95 °C 变性 3 min 启动, 然后进行 35 个循环扩增(95 °C、10 s, 60 °C、20 s)。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法分析 β -actin mRNA 表达正常化后基因表达的相对变化。

1.4 蛋白提取和 Western Blot 检测

细胞裂解, 在 4 °C 下 12 000g 离心 30 min。收集上清液。蛋白质在十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶上分离, 进行电泳。电泳时间结束后, 将聚偏二氟乙烯(PVDF)膜在甲醇中浸泡 30 s, 放入预冷的转膜缓冲液中, 浸泡 15 min。然后在三明治夹中依次放上 2 层滤纸、

胶、PVDF膜、2层滤纸,夹紧后,按正负极规定方向放入转膜槽中,2块胶同时转膜 200 mA 恒流转 2 h。转膜完成后,将 PVDF 膜放入含有 5%脱脂奶粉的 TBST(洗涤缓冲液)封闭液中,室温下封闭 1 h。封闭结束后,将 PVDF 膜放入装有一抗(参考抗体说明书,按照适当比例用含有 5% BSA(牛血清白蛋白)的 TBST 稀释抗体)的封闭袋中,在 4 °C 的条件下孵育过夜。用 TBST 漂洗一抗孵育后的 PVDF 膜,然后将膜转移至装有辣根过氧化物酶标记羊抗兔 IgG(1 : 5 000 ~ 1 : 10 000)的封闭袋中,在室温下孵育 2 h。使用 ECL 试剂盒和 Image Quant LAS 4 000 mini(GE Healthcare, BS, UK)检测和分析蛋白条带,使用 Image Quant TL 7.0 软件定量条带信号强度。

1.5 数据分析

所有数据以(平均值±标准差)表示。图形使用 Origin 8.5 绘制。统计显著性由 t 检验计算。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 L-乳酸促进细胞分化中产热基因的表达

为了研究 L-乳酸对皮下脂肪细胞棕脂分化的影响,实验分离了 C57BL/6J 小鼠白色脂肪组织中的间质血管组分细胞(SVFs),在其棕脂分化的过程中加入 5 mmol/L 和 10 mmol/L 的 L-乳酸钠。本文检测了一系列产热基因包括线粒体解偶联蛋白 1(Ucp1)、PR 结构域蛋白 16(Prdm16)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1(Pgc1 α)和细胞死亡激活因子(Cidea)的表达水平。L-乳酸对棕脂分化过程中产热基因表达的影响如图 1 所示。

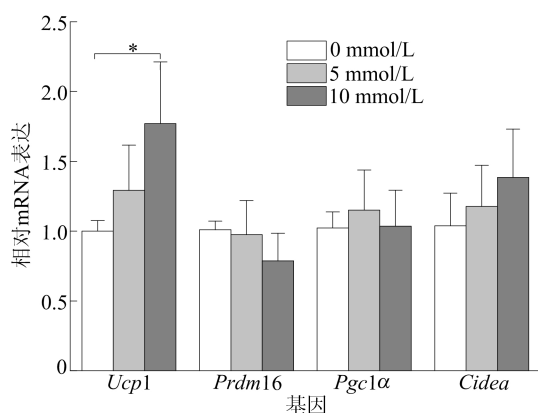


图 1 L-乳酸对棕脂分化过程中产热基因表达的影响

从图 1 可以看出:与未加 L-乳酸钠处理组相比,5 mmol/L 的 L-乳酸钠提高了产热基因 Ucp1

表达水平,尽管没有显著性差异;10 mmol/L 的 L-乳酸钠明显促进了产热基因 Ucp1 的表达。结果表明,L-乳酸处理促进了皮下脂肪细胞的棕脂分化。

2.2 L-乳酸促进细胞分化中 UCP1 蛋白的表达

UCP1 蛋白是棕脂细胞产热过程中的关键蛋白,当电子沿着电子传递链传递时,质子从线粒体内膜基质泵到内膜外侧,内膜外侧的质子可以通过特殊的质子通道 UCP1 流回线粒体基质中,而不通过 ATP 合酶,由葡萄糖和脂肪酸分解产生的能量不能转化为 ATP 而转化为热能,产热基因 Prdm16、Pgc1 α 和 Cidea 通过 Ucp1 调控棕脂细胞产热^[18]。为了探究 L-乳酸的促棕脂化效应,皮下脂肪细胞作为细胞模型,并被不同浓度(5 mmol/L 和 10 mmol/L)的 L-乳酸钠处理。Western Blot 检测了皮下脂肪细胞棕脂分化过程中 UCP1 蛋白表达水平。L-乳酸对棕脂分化过程中 UCP1 蛋白表达的影响如图 2 所示,从图 2 可以看出,5 mmol/L 和 10 mmol/L 的 L-乳酸钠都明显促进了皮下脂肪细胞棕脂分化过程中 UCP1 蛋白表达。这些结果进一步说明了 L-乳酸处理促进了皮下脂肪细胞的棕脂分化。

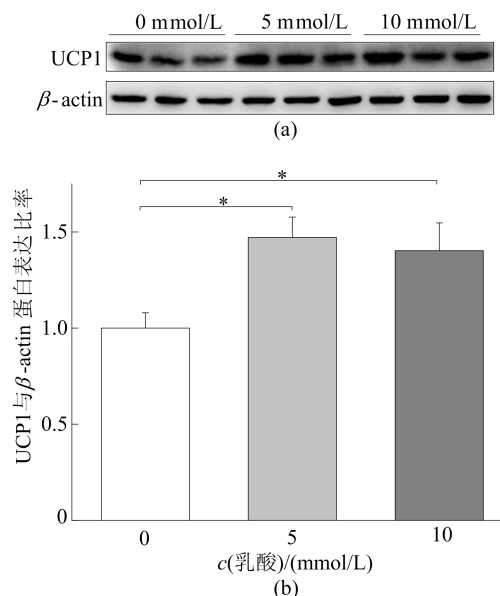


图 2 L-乳酸对棕脂分化过程中 UCP1 蛋白表达的影响

2.3 L-乳酸促进细胞分化中 p-AMPK 的表达

AMPK 是一种细胞能量传感器,最近已被证明在调节棕色和米色脂肪组织的代谢活性方面具有重要意义^[17]。为了探究 L-乳酸促进棕脂化的可能机制,本文确定了 AMPK 的表达水平,它也是一个调节脂肪酸利用的代谢主开关。L-乳酸对

棕脂分化过程中 AMPK 磷酸化蛋白表达的影响如图 3 所示,从图 3 可以看出,5 mmol/L 的 L-乳酸钠提高了 AMPK 蛋白磷酸化水平,尽管没有显著性差异,L-乳酸在较低浓度条件下不能提高皮下脂肪细胞棕脂分化过程中 AMPK 蛋白磷酸化水平的能力,而 10 mmol/L 的 L-乳酸钠显著增加了 AMPK 蛋白磷酸化水平。结果表明 L-乳酸处理促进皮下脂肪细胞的棕脂分化与 AMPK 信号通路相关。

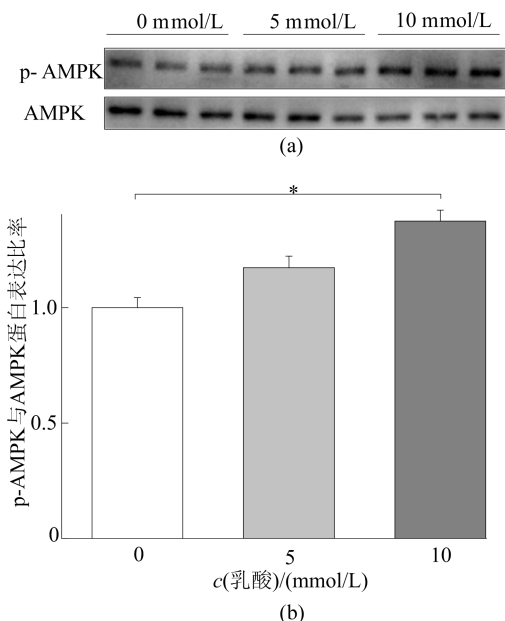


图 3 L-乳酸对棕脂分化过程中 AMPK 磷酸化蛋白表达的影响

2.4 L-乳酸促进棕脂细胞中产热基因的表达

L-乳酸促进了皮下脂肪细胞棕脂分化,并且这种促进作用可能与 AMPK 信号通路相关。随后本文研究了 L-乳酸对成熟棕色脂肪细胞产热的影响,使用诱导剂胰岛素、地塞米松、3-异丁基-1-甲基黄嘌呤、T3 和罗格列酮将 SVFs 诱导为成熟的棕色脂肪细胞后,5 mmol/L 和 10 mmol/L 的 L-乳酸钠处理细胞 48 h,一系列产热基因 *Ucp1*、*Prdm16*、*Pgc1 α* 和 *Cidea* 的表达水平被检测。

L-乳酸对棕脂细胞中产热基因表达的影响如图 4 所示。从图 4 可以看出:与未加 L-乳酸钠处理组相比,5 mmol/L 的 L-乳酸钠处理仅显著促进了棕色脂肪细胞中产热基因 *Ucp1* 的表达,略微提高了 *Prdm16*、*Pgc1 α* 的表达水平,但无显著性差异;10 mmol/L 的 L-乳酸钠处理显著促进了产热基因 *Ucp1*、*Prdm16*、*Pgc1 α* 和 *Cidea* 的表达。结果表明 L-乳酸处理促进了成熟棕色脂肪

细胞产热。

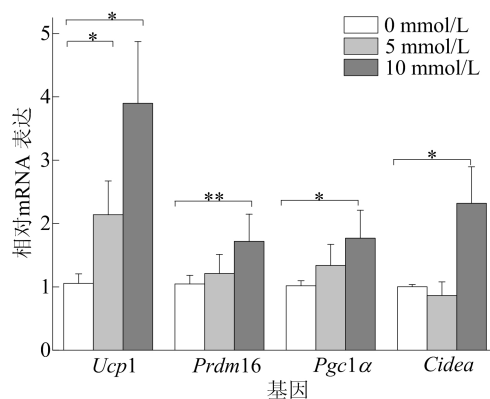


图 4 L-乳酸对棕脂细胞中产热基因表达的影响

2.5 L-乳酸促进棕脂细胞中 UCP1 的表达

与研究 L-乳酸对皮下脂肪细胞棕脂分化的影响一致,本文同样检测了 L-乳酸钠处理棕脂细胞 48 h 后,细胞内 UCP1 蛋白表达的水平。L-乳酸对棕脂细胞中 UCP1 蛋白表达的影响如图 5 所示。

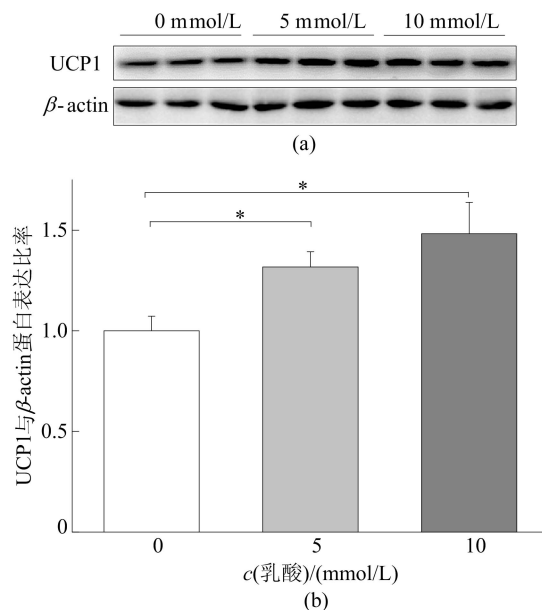


图 5 L-乳酸对棕脂细胞中 UCP1 蛋白表达的影响

从图 5 可以看出,与 L-乳酸对细胞内 *Ucp1* 基因表达的影响一致,5 mmol/L 和 10 mmol/L 的 L-乳酸钠都明显促进了棕脂细胞中 UCP1 蛋白表达,即使在较低的浓度条件下,L-乳酸也能促进棕脂细胞中 UCP1 蛋白表达。5 mmol/L 的 L-乳酸钠并不能促进皮下脂肪细胞棕脂分化过程中产热蛋白 UCP1 的表达,表明 L-乳酸促进棕脂细胞产热的作用明显优于促进皮下脂肪细胞棕脂分

化的作用。这些结果进一步说明了 L-乳酸处理促进了棕色脂肪细胞产热。

2.6 L-乳酸促进棕脂细胞中 p-AMPK 的表达

AMPK 不仅在皮下脂肪细胞棕脂分化中发挥重要作用,还可以调控棕色脂肪细胞产热^[16]。为了研究 L-乳酸促进成熟棕脂细胞产热的机制,用 5 mmol/L 和 10 mmol/L 的 L-乳酸钠处理棕脂细胞 48 h, Western Blot 检测棕脂细胞中 AMPK 和 p-AMPK 蛋白表达水平。L-乳酸对棕脂细胞中 AMPK 磷酸化蛋白表达的影响如图 6 所示。从图 6 可以看出,与未用 L-乳酸钠处理组相比,5 mmol/L 和 10 mmol/L 的 L-乳酸钠都显著增加了棕脂细胞中 p-AMPK 与 AMPK 蛋白表达比率,即 AMPK 蛋白的磷酸化水平。结果表明 L-乳酸促进成熟棕色脂肪细胞产热也与 AMPK 信号通路相关。

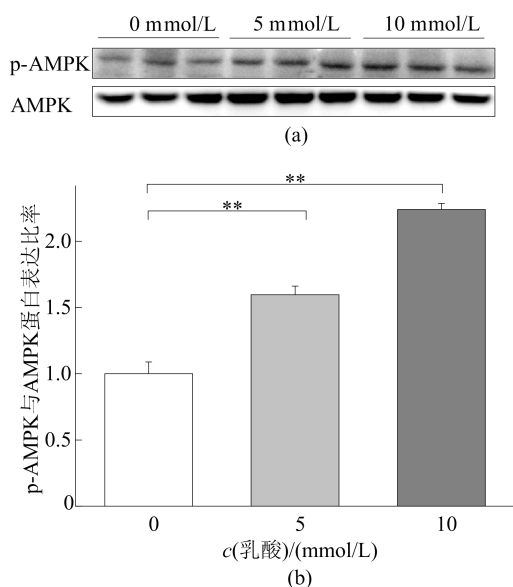


图 6 L-乳酸对棕脂细胞中 AMPK 磷酸化蛋白表达的影响

3 讨 论

乳酸广泛存在于人体、动物及微生物代谢之中,也存在于多种食品中。乳酸分子存在 2 种光学对映体(D-乳酸和 L-乳酸),在哺乳动物体内 L-乳酸是主要的同分异构形式,相比于葡萄糖,由糖酵解产生的 L-乳酸是主要的能量载体^[19-20]。在适度运动的过程中,血浆中的乳酸浓度大约会增加到 4 mmol/L^[11-12],为了研究与适度运动后血浆中乳酸浓度相当浓度的乳酸对棕脂细胞分化和产热的影响,本文采用 5 mmol/L 和 10 mmol/L 的 L-乳酸钠进行研究。

为了研究乳酸在皮下脂肪细胞分化过程和成熟后是否都发挥作用,本文在细胞分化的过程中或者细胞分化结束后加入 L-乳酸钠。在这 2 种情况下,10 mmol/L 的 L-乳酸钠促进了成熟棕色脂肪细胞中 *Ucp1*、*Prdm16*、*Pgc1 α* 和 *Cidea* 产热基因、UCP1 蛋白和 AMPK 磷酸化蛋白的表达,仅促进了棕色脂肪细胞分化过程中 *Ucp1* mRNA、UCP1 蛋白和 AMPK 磷酸化蛋白的表达。5 mmol/L 的 L-乳酸钠促进了成熟棕色脂肪细胞中 *Ucp1* mRNA、UCP1 蛋白和 AMPK 磷酸化蛋白的表达,仅促进了棕色脂肪细胞分化过程中 UCP1 蛋白的表达。结果表明 L-乳酸对成熟棕脂细胞产热的促进作用更强于对皮下脂肪细胞棕脂分化的作用。

文献^[13]报道了 5~50 mmol/L 的 L-乳酸通过 PPAR γ 信号促进小鼠皮下脂肪组织分化的原代脂肪细胞产热。与前人的研究结果一致,本文同样发现 5 mmol/L 和 10 mmol/L 的 L-乳酸促进棕脂细胞产热。此外,本文还发现 L-乳酸促进了皮下脂肪细胞棕脂分化过程中产热基因和 UCP1 蛋白的表达。L-乳酸通过 AMPK 信号在皮下脂肪细胞棕脂分化和棕脂细胞产热过程中发挥作用。这说明 L-乳酸可能通过多个信号通路来促进脂肪细胞产热。

本文发现与适度运动后血浆中乳酸浓度相当浓度的 L-乳酸处理,既能促进皮下脂肪细胞棕脂分化也能促进成熟棕脂细胞产热。机制研究表明,AMPK 信号参与了 L-乳酸促进皮下脂肪细胞产热的进程。这些研究结果为乳酸改善机体代谢提供了新的理论依据,并为肥胖及其相关的代谢性疾病提供了一种新的预防和治疗手段。

[参 考 文 献]

- [1] GESTA S, TSENG Y H, KAHN C R. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source[J]. *Cell*, 2007, 131(2): 242-256.
- [2] ROSEN E D, SPIEGELMAN B M. What we talk about when we talk about fat[J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 20-44.
- [3] 沈长松, 刘健. 卡路里限制对小鼠白脂棕脂化的影响[J]. *合肥工业大学学报(自然科学版)*, 2020, 43(4): 559-564.
- [4] CRISTANCHO A G, LAZAR M A. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2011, 12(11): 722-734.
- [5] COUSIN B, CINTI S, MORRONI M, et al. Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and

- morphological characterization[J]. *Journal of Cell Science*, 1992, 103(4): 931-942.
- [6] YOUNG P, ARCH J R, ASHWELL M. Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse[J]. *FEBS Letters*, 1984, 167(1): 10-14.
- [7] KURYZOWICZ A, PUZIANOWSKA-KUZNICKA M. Induction of adipose tissue browning as a strategy to combat obesity[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(17): 6241.
- [8] PETRIDOU A, SIOPI A, MOUGIOS V. Exercise in the management of obesity[J]. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2019, 92: 163-169.
- [9] SANCHEZ-DELGADO G, MARTINEZ-TELLEZ B, OLZA J, et al. Activating brown adipose tissue through exercise (ACTIBATE) in young adults: rationale, design and methodology[J]. *Contemporary Clinical Trials*, 2015, 45 (Part B): 416-425.
- [10] AHMED K, TUNARU S, TANG C, et al. An autocrine lactate loop mediates insulin-dependent inhibition of lipolysis through GPR81[J]. *Cell Metabolism*, 2010, 11(4): 311-319.
- [11] BROOKS G A. The science and translation of lactate shuttle theory[J]. *Cell Metabolism*, 2018, 27(4): 757-785.
- [12] HEDEN T D, LIU Y, KANALEY J A. Exercise timing and blood lactate concentrations in individuals with type 2 diabetes[J]. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2017, 42(7): 732-737.
- [13] CARRIÈRE A, JEANSON Y, BERGER-MÜLLER S, et al. Browning of white adipose cells by intermediate metabolites: an adaptive mechanism to alleviate redox pressure[J]. *Diabetes*, 2014, 63(10): 3253-3265.
- [14] YAO Z, YAN Y, ZHENG X, et al. Dietary lactate supplementation protects against obesity by promoting adipose browning in mice[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(50): 14841-14849.
- [15] 赵乃倩, 荣青峰, 郭娜, 等. 乳酸受体 GPR81 的研究进展[J]. *生命科学*, 2014, 26(11): 1200-1206.
- [16] VIOLLET B. The energy sensor AMPK: adaptations to exercise, nutritional and hormonal signals[J]. *Hormones, Metabolism and the Benefits of Exercise*, 2018 (11): 13-24.
- [17] ZHANG X, ZHANG Q X, WANG X, et al. Dietary luteolin activates browning and thermogenesis in mice through an AMPK/PGC1 α pathway-mediated mechanism[J]. *International Journal of Obesity*, 2016, 40(12): 1841-1849.
- [18] HARMS M, SEALE P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(10): 1252-1263.
- [19] CONNOR H, WOODS H F, LEDINGHAM J G. Comparison of the kinetics and utilisation of D(-)- and L(+)-sodium lactate in normal man[J]. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 1983, 27(6): 481-487.
- [20] HUI S, GHERGUROVICH J M, MORSCHER R J, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate[J]. *Nature*, 2017, 551(7678): 115-118.

(责任编辑 张 镗)

(上接第 1379 页)

- [15] LIU C, LI M, LU B, et al. High-sensitivity crack-based flexible strain sensor with dual hydrogen bond-assisted structure for monitoring tiny human motions and writing behavior[J]. *Organic Electronics*, 2021, 88: 105977.
- [16] QIAO Z, MA Y, CHEN X, et al. Mechanical and piezoresistive properties of functionalized multi-walled carbon nanotubes/styrene-ethylene-butadiene-styrene composites[J]. *Polymer Composites*, 2020, 41(5): 2082-2093.
- [17] CHEN L, ZHANG C, DU Z, et al. Fabrication of carboxyl group-functionalized carbon quantum dots and its transparent and luminescent epoxy matrix nanocomposites for white LED encapsulation[J]. *Macromolecular Materials and Engineering*, 2015, 300(12): 1232-1237.
- [18] SONG K, CHUNG K, CHANG J H. Cuffless deep learning-based blood pressure estimation for smart wristwatches[J]. *IEEE Transactions on Industrial Informatics*, 2017, 13: 461-472.
- [19] MENG K, CHEN J, LI X, et al. Flexible weaving constructed self-powered pressure sensor enabling continuous diagnosis of cardiovascular disease and measurement of cuffless blood pressure[J]. *Advanced Functional Materials*, 2019, 29(5): 1806388.
- [20] ZHANG Q, SHEN L, LIU P, et al. Highly sensitive resistance-type flexible pressure sensor for cuffless blood pressure monitoring by using neural network techniques[J]. *Composites Part B: Engineering*, 2021, 226: 109365.

(责任编辑 张 镗)