

综述

脂肪组织感觉神经支配与代谢性疾病

郭一帆^{1,2}, 陈佩杰^{1,2}, 肖卫华^{1,2,*}

¹上海体育大学运动健康学院; ²上海市人类运动能力开发与保障重点实验室, 上海 200438

摘要: 脂肪组织的稳态调节对于机体维持能量代谢平衡至关重要, 周围神经系统在这一过程中发挥着关键角色。以往的相关研究主要关注于交感神经及其释放的去甲肾上腺素, 然而近年来, 对于脂肪神经支配和功能的关注已经集中到脂肪感觉神经领域。研究表明, 外部刺激能够通过瞬时受体电位香草素亚型1 (transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1)、脂肪因子和脂肪酸的途径激活脂肪感觉神经, 从而向大脑传递信号。新兴的脂肪神经成像和组织去神经等技术显示, 感觉神经在脂肪组织的糖脂代谢、产热功能和血管调节中具有关键作用。本文综述了脂肪组织感觉神经调节和功能研究的最新进展, 深入讨论了代谢性疾病对脂肪感觉神经的影响, 并对当前存在的问题进行了探讨, 希望有助于全面理解脂肪组织神经调控的机制, 为未来研究提供新的方向。

关键词: 脂肪组织; 感觉神经; 代谢性疾病

Sensory neural innervation of adipose tissue in metabolic disorders

GUO Yi-Fan^{1,2}, CHEN Pei-Jie^{1,2}, XIAO Wei-Hua^{1,2,*}

¹School of Exercise and Health, Shanghai University of Sport; ²Shanghai Key Lab of Human Performance, Shanghai 200438, China

Abstract: The regulation of adipose tissue homeostasis is essential for maintaining energy and metabolism balance in the body. The peripheral nervous system plays a crucial role in this process. Previous related research primarily focused on the sympathetic nervous system and its release of norepinephrine, while recent attention has shifted to the field of adipose sensory nerves. Studies demonstrate that external stimuli can activate adipose sensory nerves through pathways involving transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1), adipokines, and fatty acids, thereby transmitting signals to the brain. Emerging techniques, such as adipose nerve imaging and denervation of tissues, have revealed the critical role of sensory nerves in the glucose and lipid metabolism, thermogenic function, and vascular regulation of adipose tissue. This article comprehensively reviews the latest research on the regulation and function of sensory nerves in adipose tissue, with a focus on the impact of metabolic diseases on adipose sensory nerves. This review discusses current issues and prospects on the mechanisms behind neural regulation in adipose tissue, hoping to contribute to a comprehensive understanding and providing directions for future research.

Key words: adipose tissue; sensory nerves; metabolic diseases

机体能量平衡稳态由中枢神经系统和周围神经系统控制。脂肪组织是机体内重要的代谢器官, 根

据功能和解剖特征分为白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue,

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32371185), Research and Innovation Grant for Graduate Students, Shanghai University of Sport (No. YJSCX-2023-018), Shanghai Science and Technology Plan Project (No. 23010504200), Shuguang Program of Shanghai Education Development Foundation and Shanghai Municipal Education Commission (No. 20SG50), Shanghai Talent Development Fund (No. 2020125), Key Lab of Exercise and Health Sciences of Ministry of Education (Shanghai University of Sport) (No. 2022KF001), and Shanghai Key Lab of Human Performance (Shanghai University of Sport) (No. 11DZ2261100).

*Corresponding author. Tel: +86-21-65507367; E-mail: xiaoweihua@sus.edu.cn

BAT), 两者均受周围神经系统的感觉神经和交感神经支配。WAT 中脂肪细胞具有单房脂滴, 线粒体丰度较低, 主要功能是以甘油三酯的形式储存能量。BAT 中脂肪细胞则表现为多房脂滴且线粒体丰度高, 可通过解耦联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 将能量以热能的形式耗散, 从而维持体温。受到外界刺激时, WAT 中部分脂肪细胞可呈现出类似棕色脂肪细胞的特征和表型, UCP1 表达上调, 此时被称为米色脂肪。

采用化学、手术或遗传去神经技术消除脂肪神经支配的研究表明, 脂肪组织神经对于代谢调节至关重要。脂肪组织中感觉神经激活后释放神经肽降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP), 而交感神经释放神经递质去甲肾上腺素。在代谢性疾病状态下, 脂肪组织可能出现神经病变或神经支配障碍, 影响交感神经和感觉神经。脂肪交感神经在代谢中发挥的作用已被广泛研究, 例如促进脂解作用、非颤抖性产热和米色脂肪形成等。而感觉神经的相关研究较少, 其对脂肪组织生理功能的调控作用并未被充分探讨。因此, 本文将重点介绍脂肪组织中的感觉神经支配, 总结感觉神经在脂肪功能调节过程中扮演的角色及其发挥作用的相关分子机制, 并探讨代谢性疾病对脂肪感觉神经的影响。

1 脂肪感觉神经的结构和定位

脂肪组织将代谢状态传递至中枢神经系统有两种模式。第一种是脂肪信号作为循环激素缓慢扩散

作用于大脑, 进而调节食欲和全身新陈代谢^[1]。第二种模式是由支配脂肪组织的躯体感觉神经元介导的, 来自周围组织的信息转化为感觉神经动作电位, 通过神经元之间的多个突触传输到中枢神经系统, 形成从组织到大脑的通讯线路^[2-4]。大多数感觉神经具有假单极轴突, 从细胞体向周围组织和中枢神经系统两个方向延伸, 感觉神经元的细胞体位于脊柱外背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 中。感觉神经的激活伴随着 DRG 内细胞体中神经肽的合成以及外周组织神经末梢释放神经肽。

1987 年, 研究人员采用荧光标记法首次在脂肪组织中观察到感觉神经纤维, 并检测到传入神经特异性标志物 CGRP 和 P 物质 (substance P, SP) 的表达, 证明脂肪组织中存在感觉神经^[5, 6]。脂肪组织中的感觉神经有两种类型, 包括与脉管系统伴行的较大神经束和脂肪细胞周围的实质神经支配, 较大感觉神经束与交感神经纤维一起沿脉管系统移动, 但很少像后者那样包裹血管^[7]。近年来研究者通过 3D 成像技术和逆行示踪剂技术发现, 脂肪组织的感觉神经纤维同样来源于 DRG, 不同水平 [颈椎 (C)、胸椎 (T)、腰椎 (L) 和骶神经节 (S)] 的 DRG 为不同解剖位置的脂肪组织提供感觉神经支配。其中, BAT 的感觉神经可追溯到 C4~8/T1~2 节段 DRG^[2]。腹股沟 WAT 则接受来自 T11/L3 节段 DRG 的感觉神经支配, 而非迷走神经^[8]。在内脏脂肪组织中, 附睾和肾周 WAT 分别投射到 T10~13/L1~2 节段 DRG 和 T13/L1 节段 DRG^[3, 9] (图 1)。而其它内脏脂肪组织 (肠系膜和腹膜后 WAT) 的感觉神经支配

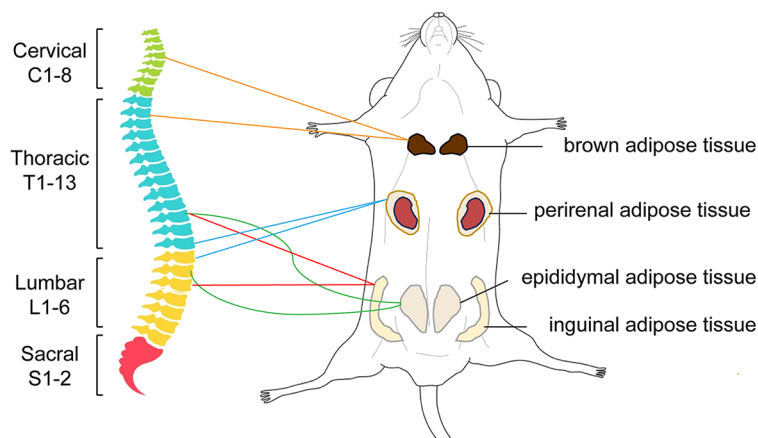


图 1. 啮齿动物脂肪感觉神经在背根神经节(DRG)水平上的解剖分布

Fig. 1. Anatomical distribution of adipose sensory nerves at the dorsal root ganglia (DRG) level in rodents.

尚未明了。

2 激活脂肪感觉神经支配的分子机制

2.1 瞬时受体电位香草素亚型1 (transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1)

伤害性感觉是躯体感觉系统中初级传入神经纤维检测伤害性刺激的过程。辣椒素刺激显示瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 离子通道家族三个成员——TRPV1、TRPM8 和 TRPA1 可作为热和化学刺激的分子探测器, 激活感觉神经元产生急性或持续性疼痛, 其中 TRPV1 标记的无髓鞘神经纤维表达 SP、神经激肽 A 和 CGRP, 约占啮齿类动物感觉神经节内所有体感神经元的 30%~50%^[10]。而皮下 WAT、内脏 WAT、BAT、3T3-L1 脂肪细胞系和棕色脂肪细胞中都观察到 TRPV1 的表达^[11, 12]。Garretson 等研究显示, 脂肪组织中具有与 TRPV1 受体结合的生物活性脂质化合物, 即 WAT 细胞膜释放的花生四烯酸和二十碳五烯酸, 向皮下 WAT 注射花生四烯酸和二十碳五烯酸可激活感觉神经传入^[3]。因此, 通过 TRPV1 激活感觉神经可能成为改善肥胖相关代谢性疾病的潜在新疗法。

2.2 脂肪因子

脂肪因子是脂肪与神经之间沟通的桥梁, 尤其是瘦素。作为最先被发现的脂肪因子, 瘦素与机体摄食、能量代谢和脂肪储存密切相关。除了从 WAT 释放到血液中以内分泌形式传递到大脑外, 瘦素还可直接激活支配 WAT 的感觉神经。研究显示, 特异性敲除迷走感觉神经元中的瘦素受体会扰乱下丘脑对食欲的控制, 增加肥胖发生的风险^[13]。而脂肪组织中的感觉神经表达长型瘦素受体, 向皮下 WAT 注射瘦素可激活感觉神经并将脂肪储存情况传递给大脑^[14]。除瘦素外, 脂肪组织分泌的促炎细胞因子 [肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6] 和抗炎细胞因子 (IL-17A、腺苷) 不仅与感觉神经末梢相互作用, 还通过改变微环境的炎症状态间接诱发神经元反应^[15, 16]。

此外, 脂肪组织驻留细胞分泌的因子还可能影响感觉神经的发育分化和生长再生。研究显示, 脂肪细胞和内皮细胞分泌的血管内皮生长因子可增加感觉神经密度^[17]。脂肪组织还释放神经调节蛋白 4 (neuregulin-4, NRG4)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 和脑源性神经营养因子 (brain-derived

neurotrophic factor, BDNF), 这些因子是神经元增殖、存活、迁移和分化的重要调节剂^[18-20]。而感觉神经元表达人表皮生长因子受体、原肌球蛋白相关激酶 A 和酪氨酸激酶受体 B, 这些受体分别与 NRG4、NGF 和 BDNF 结合后, 具有促进神经生物发生的作用^[19-21]。因此, 脂肪组织产生的神经营养多肽可能作用于局部感觉神经, 以增强神经支配或刺激电活动。

2.3 脂肪酸

交感神经驱动的脂解作用可激活感觉神经, 使其将脂解信号传递至中枢神经系统^[3]。研究显示, 仓鼠腹腔注射 2-脱氧-D-葡萄糖诱导外周交感神经兴奋后, WAT 表现出感觉神经电生理激活, 其机制可能与脂肪分解的产物游离脂肪酸、甘油和类花生酸前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 有关^[22]。体外研究表明, PGE2 处理可提高 DRG 神经元中 cAMP 水平, 这与交感神经诱导的脂解作用相关^[23]。此外, 脂解作用的副产物缓激肽、腺苷和三磷酸腺苷也是感觉神经的激动剂^[24-26]。

3 感觉神经对脂肪组织的调控作用

感觉神经支配周围组织和器官, 参与调控机体的多种生理和病理生理学过程, 例如炎症调节、疼痛感觉、体温调节、代谢稳态和能量平衡等。研究表明, WAT 中感觉神经连接大脑中调控新陈代谢的前脑区域^[3]。

3.1 糖脂代谢

激活的感觉神经可能通过分泌神经肽来调控脂肪组织功能, 从而影响机体新陈代谢。CGRP 与内皮细胞上的降钙素受体样受体结合后, 不仅激活血管扩张, 还可促进白细胞和血管内皮细胞的黏附和募集, 诱导组织炎症反应^[27]。而 CGRP 基因敲除可抑制高脂饮食诱导的小鼠脂肪组织巨噬细胞浸润增加, 上调脂解相关基因的表达, 增加耗氧量并改善葡萄糖代谢^[28]。另一种神经肽 SP 与神经激肽 1 受体 (neurokinin 1 receptor, NK1R) 结合后发挥其生物效应, 脂肪细胞和免疫细胞均表达 NK1R。研究显示, 结肠炎症伴随肠系膜脂肪库中炎症因子、SP 和 NK1R 的增加, SP 可上调人肠系膜前脂肪细胞中 NK1R mRNA 和蛋白水平^[29]。SP 还可促进 3T3-L1 脂肪细胞的脂解作用, 阻断胰岛素介导的脂肪酸摄取, 抑制分化过程中脂滴的积累, 伴随胰岛素受体底物 1 和葡萄糖转运蛋白 4 mRNA 水平下调^[30]。

而 *NK1R*^{-/-} 小鼠高脂饮食诱导的体重增加受到抑制, 血液循环中胰岛素和瘦素水平降低, 胰岛素依赖性葡萄糖摄取得到改善^[31]。因此, 感觉神经分泌的神经肽不仅调节炎症, 还在脂质代谢和葡萄糖代谢过程中发挥重要作用。

值得注意的是, 脂肪组织周围神经的标志物可能缺乏特异性。此前学者们通常认为脂肪感觉神经呈 CGRP 和 SP 阳性^[32, 33], 但当机体能量状态发生改变时, 支配脂肪组织的交感神经节也可能表达这些神经肽。研究显示, 冷刺激 (8 °C, 7 d) 可上调支配西伯利亚仓鼠皮下 WAT 的 T13/L1 交感神经节中感觉神经肽 (CGRP 和 SP) 基因表达^[34]。此外, 酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 是交感神经的经典标志物, 但小鼠皮下 WAT 实质中约 40% 的感觉神经节呈现出 TH 阳性^[8], 所以早期基于 TH 的交感神经研究可能有部分被感觉神经支配所混淆。因此, 未来应明确更多的特异性标志物来区分交感神经和感觉神经, 并且开发选择性靶向交感或感觉神经元的遗传工具, 从而更好地理解其相关生理功能。

3.2 产热功能

大剂量的辣椒素会引起神经递质过量释放, 导致对辣椒素敏感的传入神经受到严重损害, 失去其传入信息的功能, 因此大剂量辣椒素常被用于去感觉神经。研究显示, 向西伯利亚仓鼠和大鼠肩胛间 BAT 注射高剂量辣椒素特异性去感觉神经后, 动物 BAT 质量减小、UCP1 蛋白表达下调、脂肪细胞和线粒体的数量减少, 进而导致动物核心体温降低^[32, 35]。众所周知, 去甲肾上腺素是诱导脂肪组织产热的激动剂。当 BAT 被局部加温以抑制产热时, 向 BAT 注射高剂量辣椒素模拟去感觉神经可促进静脉注射去甲肾上腺素诱导的产热作用, 向 BAT 注射 CGRP 模拟感觉神经激活则抑制产热^[36]。Cui 等研究显示, 对 BAT 去感觉神经 3.5 个月以后, 大鼠表现出体重增加、静息代谢率降低、线粒体数量减少和 UCP1 表达降低^[37]。此外, 对小鼠皮下 WAT 的单侧和双侧去感觉神经均上调产热基因的表达并伴随米色脂肪细胞形成^[8]。这些研究表明感觉神经参与调节脂肪组织产热作用和 WAT 棕色化过程, 但其发挥作用的具体机制仍未明了。

3.3 血管调节

血管周围脂肪组织 (perivascular adipose tissue, PVAT) 分布在脉管系统周围, 它包围着大多数血管,

包括主动脉、冠状动脉、肱动脉和肠系膜动脉, 在血管张力调节过程中扮演重要角色^[38]。研究显示, 在无 PVAT 情况下, 电场刺激诱导的神经源性血管舒张大大减弱, 这与接触肠系膜动脉的 PVAT 释放瘦素有关, 外源性瘦素可增强 CGRP 诱导的血管舒张^[39]。由于瘦素的释放与感觉神经的电刺激之间存在直接联系, 瘦素可能通过激活感觉神经来促进神经源性血管舒张。研究显示, 采用小剂量辣椒素刺激时, 大鼠肠系膜动脉 PVAT 中 CGRP 的表达上调, 进而增强肠系膜动脉的感觉神经源性血管舒张^[39, 40]。此外, 感觉神经兴奋剂 (TRPV1 激动剂) 还是血管扩张剂^[41]。因此, 脂肪感觉神经参与血管调节过程, 可能有助于维持中枢和外周组织的血管稳态平衡。

4 脂肪感觉神经与代谢性疾病

4.1 高血压

下丘脑区域不仅接收来自脂肪组织的感觉输入, 还可调节交感神经向脂肪组织传递信号, 这些下丘脑神经元与交感神经控制心血管和肾脏反应的血压调节有关。肾脏是直接参与血压调节的器官, 肾交感神经过度兴奋会引起血压升高。研究显示, 向大鼠的腹股沟 WAT 注射低剂量辣椒素激活单侧和双侧感觉神经, 均可升高肾交感神经活性和平均动脉压, 而对腹股沟 WAT 进行手术去神经化可阻碍这一现象发生, 表明 WAT 感觉神经传入参与调节全身血压^[42, 43]。此外, 给患有肥胖高血压的小鼠 WAT 注射辣椒素可提高血浆肾素、血管紧张素和去甲肾上腺素水平, 并且增加肾交感神经活性和平均动脉压; 反之, 对小鼠 WAT 进行树脂毒素处理去感觉神经支配或是采用瘦素拮抗剂处理则导致肾交感神经活动和平均动脉压下降^[44], 提示 WAT 感觉神经激活可能通过激活交感神经诱导的肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统来促进血压升高。

4.2 肥胖和糖尿病

糖尿病周围神经炎是糖尿病最主要的慢性并发症之一, 以周围对称性感觉神经病变和自主神经病变最为多见, 常见症状为下肢远端开始的麻木、刺痛、疼痛或无力^[45]。而肥胖是诱导神经病变的第二大代谢危险因素^[46]。周围神经病变并不局限于表皮和远端肢体, 会从皮肤向内发展至脂肪组织, 从而加剧代谢紊乱。在肥胖、糖尿病和衰老等病理生理条件下, 小鼠腹股沟 WAT 和肥胖 / 老年女性大网膜 WAT 发生神经病变或神经支配失调, 表现为脂

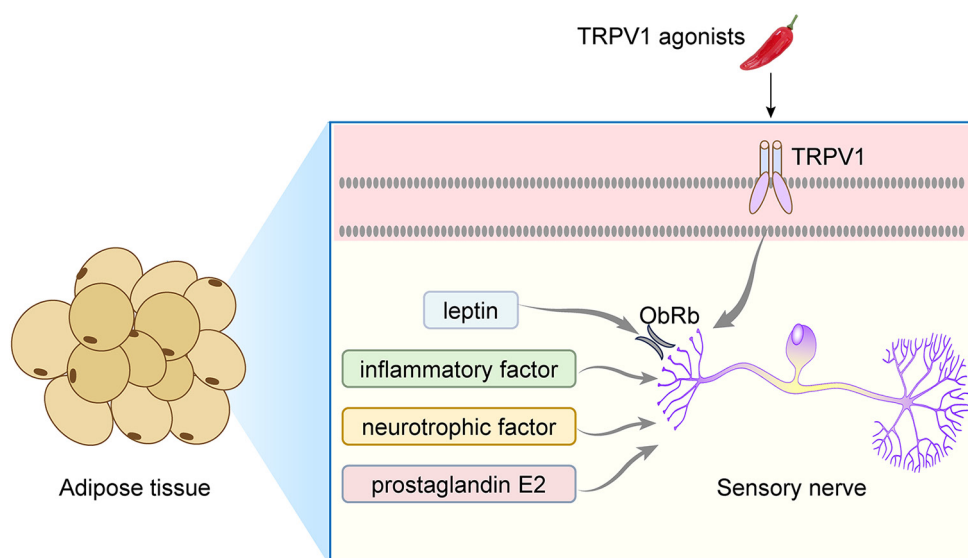


图 2. 激活脂肪感觉神经支配的分子机制

Fig. 2. Molecular mechanism of activation of adipose sensory innervation. External stimuli activate sensory nerve electrophysiologic activity through factors such as TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1), leptin, inflammatory factors, neurotrophic factors, and prostaglandin E2. ObRb: the long form of the leptin receptor.

脂肪组织局部突触标记物减少，神经纤维蛋白和神经营养因子表达降低^[47]。周围神经病变的病理表现分为四种，包括沃勒变性、轴突变性、神经元变性和节段性脱髓鞘，其中脱髓鞘性神经病变和轴突病变的机制都与施万细胞损伤或失调有关。小鼠皮下WAT中包含有髓神经和无髓神经，均被含突触小泡的神经末梢相关的施万细胞填充。研究显示，糖尿病周围神经病变模型(BTBR ob/ob)小鼠的脂肪组织表现出小纤维脱髓鞘性神经病变和施万细胞标记基因的表达改变，肥胖人类的脂肪组织中也出现类似变化^[48]，提示糖尿病可能导致施万细胞对脂肪组织的神经可塑性调节作用失调。

肥胖和糖尿病导致免疫细胞浸润和炎症因子产生增加，会进一步引发神经炎症并扰乱感觉神经元的活动^[49]。局部感觉神经纤维过度活化释放大血管活性物质和促炎性神经肽CGRP来诱导炎症，这一过程被称为神经源性炎症，在肥胖和糖尿病患者神经炎症和神经损伤的病理发展过程中扮演重要角色。研究显示，肥胖患者血浆CGRP水平和皮下WAT CGRP-1基因表达显著增加，且CGRP-1 mRNA水平与体重指数呈正相关^[50]。此外，db/db小鼠附睾WAT中CGRP的表达上调，皮下注射CGRP中和抗体可减轻体重，使脂肪细胞横截面积减小，并

抑制巨噬细胞浸润^[51]。与此一致，CGRP基因敲除可预防高脂饮食诱导的小鼠肥胖，增加能量消耗，改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性^[52]。

5 总结和展望

脂肪组织受感觉神经支配，化学和手术等外界因素或能量稳态变化可通过脂肪组织中的TRPV1、脂肪因子和脂肪酸等因子激活感觉神经电生理活动并使其释放神经肽，向大脑传递脂肪信号，从而参与脂肪组织的神经代谢调节(图2)。脂肪感觉神经是维持脂肪组织稳态的关键因素，在葡萄糖代谢、产热和血管功能调控过程中至关重要。脂肪感觉神经的异常激活还参与高血压的病理生理学发展过程。而肥胖和糖尿病虽然导致脂肪组织神经病变，但相关研究较少，目前尚不了解病理状态下脂肪感觉神经支配如何发生变化。总之，感觉神经在脂肪组织生理功能和机体代谢健康的神经控制过程中扮演重要角色。目前关于糖尿病周围神经病变的研究多集中于皮肤等组织，脂肪相关神经代谢领域具有巨大潜力。未来需要在代谢性疾病状态下特异性改变脂肪组织中的感觉神经活动，深入研究感觉神经在脂肪组织中发挥作用的机制，探索其神经肽产物对脂肪功能的影响，以期代谢相关疾病的防治提

供新的方向和思路。

参考文献

- Caron A, Lee S, Elmquist JK, Gautron L. Leptin and brain-adipose crosstalks. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19(3): 153–165.
- Ryu V, Garretson JT, Liu Y, Vaughan CH, Bartness TJ. Brown adipose tissue has sympathetic-sensory feedback circuits. *J Neurosci* 2015; 35(5): 2181–2190.
- Garretson JT, Szymanski LA, Schwartz GJ, Xue B, Ryu V, Bartness TJ. Lipolysis sensation by white fat afferent nerves triggers brown fat thermogenesis. *Mol Metab* 2016; 5(8): 626–634.
- Harris RBS. Denervation as a tool for testing sympathetic control of white adipose tissue. *Physiol Behav* 2018; 190: 3–10.
- De Matteis R, Ricquier D, Cinti S. TH-, NPY-, SP-, and CGRP-immunoreactive nerves in interscapular brown adipose tissue of adult rats acclimated at different temperatures: an immunohistochemical study. *J Neurocytol* 1998; 27(12): 877–886.
- Fishman RB, Dark J. Sensory innervation of white adipose tissue. *Am J Physiol* 1987; 253(6 Pt 2): R942–R944.
- Chi J, Wu Z, Choi CHJ, Nguyen L, Tegegne S, Ackerman SE, Crane A, Marchildon F, Tessier-Lavigne M, Cohen P. Three-dimensional adipose tissue imaging reveals regional variation in beige fat biogenesis and PRDM16-dependent sympathetic neurite density. *Cell Metab* 2018; 27(1): 226–236.e3.
- Wang Y, Leung VH, Zhang Y, Nudell VS, Loud M, Servin-Vences MR, Yang D, Wang K, Moya-Garzon MD, Li VL, Long JZ, Patapoutian A, Ye L. The role of somatosensory innervation of adipose tissues. *Nature* 2022; 609(7927): 569–574.
- Liu BX, Qiu M, Zong PY, Chen XG, Zhao K, Li Y, Li P, Sun W, Kong XQ. Distribution, morphological characterization, and resniferatoxin-susceptibility of sensory neurons that innervate rat perirenal adipose tissue. *Front Neuroanat* 2019; 13: 29.
- Julius D. TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2013; 29: 355–384.
- Baskaran P, Krishnan V, Ren J, Thyagarajan B. Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms. *Br J Pharmacol* 2016; 173(15): 2369–2389.
- Uchida K, Dezaki K, Yoneshiro T, Watanabe T, Yamazaki J, Saito M, Yada T, Tominaga M, Iwasaki Y. Involvement of thermosensitive TRP channels in energy metabolism. *J Physiol Sci* 2017; 67(5): 549–560.
- de Lartigue G, Ronveaux CC, Raybould HE. Deletion of leptin signaling in vagal afferent neurons results in hyperphagia and obesity. *Mol Metab* 2014; 3(6): 595–607.
- Murphy KT, Schwartz GJ, Nguyen NL, Mendez JM, Ryu V, Bartness TJ. Leptin-sensitive sensory nerves innervate white fat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304(12): E1338–E1347.
- Núñez Ruiz A, Cortés-García JD, Cortez-Espinosa N, Herrera-Rojas PI, Ruíz-Rodríguez VM, Salgado-Bustamante M, García-Hernández MH, Reynaga-Hernández E, Martínez-Jiménez Vdel C, Portales-Pérez DP. Diminished levels of regulatory T cell subsets (CD8+Foxp3, CD4+Foxp3 and CD4+CD39+Foxp3) but increased Foxp3 expression in adipose tissue from overweight subjects. *Nutrition* 2016; 32(9): 943–954.
- Cortez-Espinosa N, Cortés-García JD, Martínez-Leija E, Rodríguez-Rivera JG, Barajas-López C, González-Amaro R, Portales-Pérez DP. CD39 expression on Treg and Th17 cells is associated with metabolic factors in patients with type 2 diabetes. *Hum Immunol* 2015; 76(9): 622–630.
- Ribatti D, Guidolin D. Morphogenesis of vascular and neuronal networks and the relationships between their remodeling processes. *Brain Res Bull* 2022; 186: 62–69.
- Christian M. Transcriptional fingerprinting of "browning" white fat identifies NRG4 as a novel adipokine. *Adipocyte* 2015; 4(1): 50–54.
- Cao Y, Wang H, Zeng W. Whole-tissue 3D imaging reveals intra-adipose sympathetic plasticity regulated by NGF-TrkA signal in cold-induced beiging. *Protein Cell* 2018; 9(6): 527–539.
- Nakagomi A, Okada S, Yokoyama M, Yoshida Y, Shimizu I, Miki T, Kobayashi Y, Minamino T. Role of the central nervous system and adipose tissue BDNF/TrkB axes in metabolic regulation. *NPJ Aging Mech Dis* 2015; 1: 15009.
- Wang GX, Zhao XY, Meng ZX, Kern M, Dietrich A, Chen Z, Cozacov Z, Zhou D, Okunade AL, Su X, Li S, Blüher M, Lin JD. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis. *Nat Med* 2014; 20(12): 1436–1443.
- Song CK, Schwartz GJ, Bartness TJ. Anterograde transneuronal viral tract tracing reveals central sensory circuits from white adipose tissue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296(3): R501–R511.
- Smith JA, Amagasa SM, Eglen RM, Hunter JC, Bley KR. Characterization of prostanoid receptor-evoked responses in rat sensory neurones. *Br J Pharmacol* 1998; 124(3): 513–523.
- Walker K, Perkins M, Dray A. Kinins and kinin receptors in

- the nervous system. *Neurochem Int* 1995; 26(1): 1–16; discussion 17–26.
- 25 Sawynok J. Adenosine receptor activation and nociception. *Eur J Pharmacol* 1998; 347(1): 1–11.
- 26 Bertrand PP. ATP and sensory transduction in the enteric nervous system. *Neuroscientist* 2003; 9(4): 243–260.
- 27 Sung CP, Arleth AJ, Aiyar N, Bhatnagar PK, Lysko PG, Feuerstein G. CGRP stimulates the adhesion of leukocytes to vascular endothelial cells. *Peptides* 1992; 13(3): 429–434.
- 28 Liu T, Kamiyoshi A, Sakurai T, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Yang L, Tanaka M, Xian X, Imai A, Zhai L, Hirabayashi K, Dai K, Tanimura K, Liu T, Cui N, Igarashi K, Yamauchi A, Shindo T. Endogenous calcitonin gene-related peptide regulates lipid metabolism and energy homeostasis in male mice. *Endocrinology* 2017; 158(5): 1194–1206.
- 29 Sideri A, Bakirtzi K, Shih DQ, Koon HW, Fleshner P, Arsenescu R, Arsenescu V, Turner JR, Karagiannides I, Pothoulakis C. Substance P mediates pro-inflammatory cytokine release from mesenteric adipocytes in inflammatory bowel disease patients. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015; 1(4): 420–432.
- 30 Miegueu P, St-Pierre DH, Lapointe M, Poursharifi P, Lu H, Gupta A, Cianflone K. Substance P decreases fat storage and increases adipocytokine production in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304(4): G420–G427.
- 31 Karagiannides I, Stavrakis D, Bakirtzi K, Kokkotou E, Pirtskhalava T, Nayeab-Hashemi H, Bowe C, Bugni JM, Nuño M, Lu B, Gerard NP, Leeman SE, Kirkland JL, Pothoulakis C. Substance P (SP)-neurokinin-1 receptor (NK-1R) alters adipose tissue responses to high-fat diet and insulin action. *Endocrinology* 2011; 152(6): 2197–2205.
- 32 Himms-Hagen J, Cui J, Lynn Sigurdson S. Sympathetic and sensory nerves in control of growth of brown adipose tissue: Effects of denervation and of capsaicin. *Neurochem Int* 1990; 17(2): 271–279.
- 33 Shi H, Bartness TJ. White adipose tissue sensory nerve denervation mimics lipectomy-induced compensatory increases in adiposity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289(2): R514–R520.
- 34 Stefanidis A, Wiedmann NM, Tyagi S, Allen AM, Watt MJ, Oldfield BJ. Insights into the neurochemical signature of the Innervation of Beige Fat. *Mol Metab* 2018; 11: 47–58.
- 35 Vaughan CH, Bartness TJ. Anterograde transneuronal viral tract tracing reveals central sensory circuits from brown fat and sensory denervation alters its thermogenic responses. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 302(9): R1049–R1058.
- 36 Osaka T, Kobayashi A, Namba Y, Ezaki O, Inoue S, Kimura S, Lee TH. Temperature- and capsaicin-sensitive nerve fibers in brown adipose tissue attenuate thermogenesis in the rat. *Pflugers Arch* 1998; 437(1): 36–42.
- 37 Cui J, Himms-Hagen J. Long-term decrease in body fat and in brown adipose tissue in capsaicin-desensitized rats. *Am J Physiol* 1992; 262(4 Pt 2): R568–R573.
- 38 Bulloch JM, Daly CJ. Autonomic nerves and perivascular fat: interactive mechanisms. *Pharmacol Ther* 2014; 143(1): 61–73.
- 39 Abu Bakar H, Robert Dunn W, Daly C, Ralevic V. Sensory innervation of perivascular adipose tissue: a crucial role in artery vasodilatation and leptin release. *Cardiovasc Res* 2017; 113(8): 962–972.
- 40 Ralevic V, Karoon P, Burnstock G. Long-term sensory denervation by neonatal capsaicin treatment augments sympathetic neurotransmission in rat mesenteric arteries by increasing levels of norepinephrine and selectively enhancing postjunctional actions. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274(1): 64–71.
- 41 Kawasaki H, Eguchi S, Miyashita S, Chan S, Hirai K, Hobara N, Yokomizo A, Fujiwara H, Zamami Y, Koyama T, Jin X, Kitamura Y. Proton acts as a neurotransmitter for nicotine-induced adrenergic and calcitonin gene-related peptide-containing nerve-mediated vasodilation in the rat mesenteric artery. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330(3): 745–755.
- 42 Ding L, Zhang LL, Gao R, Chen D, Wang JJ, Gao XY, Kang YM, Zhu GQ. Superoxide anions in paraventricular nucleus modulate adipose afferent reflex and sympathetic activity in rats. *PLoS One* 2013; 8(12): e83771.
- 43 Shi Z, Chen WW, Xiong XQ, Han Y, Zhou YB, Zhang F, Gao XY, Zhu GQ. Sympathetic activation by chemical stimulation of white adipose tissues in rats. *J Appl Physiol* (1985) 2012; 112(6): 1008–1014.
- 44 Xiong XQ, Chen WW, Han Y, Zhou YB, Zhang F, Gao XY, Zhu GQ. Enhanced adipose afferent reflex contributes to sympathetic activation in diet-induced obesity hypertension. *Hypertension* 2012; 60(5): 1280–1286.
- 45 Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6(6): Cd007543.
- 46 Callaghan BC, Gao L, Li Y, Zhou X, Reynolds E, Banerjee M, Pop-Busui R, Feldman EL, Ji L. Diabetes and obesity are the main metabolic drivers of peripheral neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 5(4): 397–405.
- 47 Blaszkiewicz M, Willows JW, Dubois AL, Waible S, DiBello K, Lyons LL, Johnson CP, Paradie E, Banks N, Motyl K, Michael M, Harrison B, Townsend KL. Neuropathy and neural plasticity in the subcutaneous white adipose depot. *PLoS*

- One 2019; 14(9): e0221766.
- 48 Willows JW, Gunsch G, Paradie E, Blaszkiewicz M, Tonniges JR, Pino MF, Smith SR, Sparks LM, Townsend KL. Schwann cells contribute to demyelinating diabetic neuropathy and nerve terminal structures in white adipose tissue. *iScience* 2023; 26(3): 106189.
- 49 Zanos TP, Silverman HA, Levy T, Tsaava T, Battinelli E, Lorraine PW, Ashe JM, Chavan SS, Tracey KJ, Bouton CE. Identification of cytokine-specific sensory neural signals by decoding murine vagus nerve activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(21): E4843–E4852.
- 50 Timper K, Grisouard J, Radimerski T, Dembinski K, Peterli R, Häring A, Frey DM, Zulewski H, Keller U, Müller B, Christ-Crain M. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) induces calcitonin gene-related peptide (CGRP)-I and procalcitonin (Pro-CT) production in human adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(2): E297–E303.
- 51 Halloran J, Lalande A, Zang M, Chodavarapu H, Riera CE. Monoclonal therapy against calcitonin gene-related peptide lowers hyperglycemia and adiposity in type 2 diabetes mouse models. *Metabol Open* 2020; 8: 100060.
- 52 Walker CS, Li X, Whiting L, Glyn-Jones S, Zhang S, Hickey AJ, Sewell MA, Ruggiero K, Phillips AR, Kraegen EW, Hay DL, Cooper GJ, Loomes KM. Mice lacking the neuropeptide alpha-calcitonin gene-related peptide are protected against diet-induced obesity. *Endocrinology* 2010; 151(9): 4257–4269.