

## 综述

# 卵泡刺激素新的代谢调控功能及对衰老的影响

赵彩霞, 刘鹏\*

山西医科大学基础医学院, 太原 030001

**摘要:** 卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)曾一度被认为只在生殖过程中发挥作用: 促进女性卵泡的发育和成熟及男性精子的生成; 然而近十年来, 大量研究不断发现FSH在代谢调控中发挥新的功能, 甚至对衰老产生影响。FSH通过与其受体(FSH receptor, FSHR)结合调节两性的骨质生成、脂肪代谢、能量代谢和胆固醇生成、心血管疾病的发生。FSH代谢调控作用提示阻断FSH对治疗一系列与年龄相关的疾病, 包括骨质疏松症、肥胖症、血脂异常、心血管疾病, 甚至预防衰老有潜在价值。

**关键词:** 卵泡刺激素; 卵泡刺激素受体; 骨质疏松症; 肥胖; 心血管疾病; 胆固醇; 衰老

**中图分类号:** Q493.9

## Follicle-stimulating hormone: new roles in metabolic regulation and aging

ZHAO Cai-Xia, LIU Peng\*

College of Basic Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

**Abstract:** Follicle-stimulating hormone (FSH) was once thought to play a role only in reproduction, promoting follicle development and maturation in women and spermatogenesis in men. However, in recent ten years, FSH has been found to have new functions on metabolic regulation and aging. FSH regulates bone formation, fat metabolism, energy homeostasis, cholesterol production and cardiovascular disease by binding with its receptor FSHR. These newly discovered regulatory roles of FSH are exciting, as it is suggested that blocking FSH may have potential translational impacts on treatments of a series of age-related diseases, including osteoporosis, obesity, dyslipidemia, cardiovascular disease.

**Key words:** follicle-stimulating hormone; follicle-stimulating hormone receptor; osteoporosis; obesity; cholesterol; cardiovascular disease; aging

围绝经期以稳定的雌激素水平和逐渐升高的卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)为特征, 同时伴随着肥胖、骨质疏松、血糖升高、血脂异常、心血管疾病等代谢及衰老性疾病发病率增高, 使FSH与衰老和代谢性疾病的关系成为近年的研究热点。因此, 本文主要论述FSH新的代谢调控功能及对衰老的影响。

## 1 FSH结构及其与抗体的相互作用

### 1.1 FSH结构

FSH是由腺垂体嗜碱性细胞分泌的糖蛋白类促

性腺激素, 分子量约为30 kDa, 由 $\alpha$ 、 $\beta$ 两个亚基以共价键结合而成; 其中, $\alpha$ 亚基具有高度保守性, 其结构与氨基酸序列几乎与垂体分泌的其他激素如黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)完全相同;  $\beta$ 亚基由109~115个氨基酸残基组成, 决定激素抗原特异性和特异功能, 但需与 $\alpha$ 亚基结合成完整的分子才有活性<sup>[1]</sup>。

人类FSH $\alpha$ 、 $\beta$ 基因分别定位于6q14.3、11p13。人FSH $\alpha$ 亚基由单一基因编码, 因此 $\alpha$ 亚基序列保守, 而FSH- $\beta$ 亚基基因至少可编码四种不同的FSH $\beta$

mRNA 转录体, 在内含子的参与下, FSH $\beta$  mRNA 转录体实行 RNA 的可变剪接, 会有不同的表达产物, 因此决定了  $\beta$  亚基的功能特异性和抗原特异性<sup>[1,2]</sup>。

## 1.2 FSH 抗体阻断 FSH 的结构基础

因小鼠 FSH 受体 (FSH receptor, Fshr) 与人 FSHR 序列有 88% 的一致性, 因此研究者以人 FSH $\beta$ -FSHR 的整个胞外结构为模板, 构建了几个类似的鼠同源模型, 并采用约束最小化方法消除空间位阻, 根据模板结构叠加后的最低抗体浓度确定了最终模型。最终模型中小鼠 FSH $\beta$  与 FSHR 结合区内有 13 个氨基酸序列 (LVYKDPARPNTQK), 与人 FSH $\beta$  亚基的该段序列 (LVYKDRARPQIQK) 有 2 个氨基酸 (NT-KI) 的差异, FSH 的单克隆抗体 (Hf2 和 Mf4) 即针对该序列而制备<sup>[3,4]</sup>。FSHR 属于 G 蛋白耦联受体超家族成员, 其晶体结构模型类似于右手掌, 主体为掌心, 突出的发夹环为拇指, FSH $\beta$  的包含上述 13 个氨基酸的多肽序列形成的环状结构恰好可以塞入到 FSHR 手掌和拇指之间的小凹槽中, 因此 FSH 抗体 (相对分子量为 50 kDa) 与该 13 个氨基酸序列的结合会完全阻止 FSH $\beta$  进入 FSHR 的小凹槽, 进而阻断 FSH-FSHR 的相互作用<sup>[3,4]</sup>。

## 2 FSH 的新代谢调控路径以及对不同系统及靶器官代谢的调控

FSH 的新代谢调控路径如下: FSH 与靶细胞膜 FSHR 结合引起 FSHR 构象发生改变, 激活与之结合的 G 蛋白, 活化的 G 蛋白与 FSHR 分离, 激活腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC), 催化生成 cAMP, cAMP 作为第二信使磷酸化下游功能蛋白, 通过 MAPK、AKT、NF- $\kappa$ B 信号通路发挥作用, 从而调控靶细胞基因的表达<sup>[5,6]</sup>。随着整合医学研究的深入, 研究者们发现卵巢、骨组织、脂肪细胞中 FSH-FSHR 的信号转导路径不同, 发挥的功能不同<sup>[7,8]</sup>。

### 2.1 FSH 对体脂和产热的影响及调控

传统观点认为绝经后女性肥胖是因为卵巢功能衰退、雌激素降低所致, 但在绝经前三年雌激素相对正常并伴有 FSH 水平升高时就已出现内脏型肥胖的加重, 因此, 推测除雌激素水平降低外, FSH 水平的升高也可引起绝经后肥胖, 这已在卵巢切除后的雌性 *Esr1*<sup>-/-</sup>、*Cyp19a1*<sup>-/-</sup> 和 *Fshr*<sup>-/-</sup> 小鼠中得到验证<sup>[9]</sup>: 尽管 *Fshr* 基因敲除似乎并不能防止雌性小鼠因严重低雌激素血症所致的早期肥胖, 但对 FSH 引起的绝经后肥胖则可起到抑制作用; 雌性去卵巢

(ovariectomized, OVX) 和假手术 (Sham) 小鼠模型显示, 阻断 FSH 后 OVX 和 Sham 组小鼠总脂肪 (total fat volume, TFV)、内脏脂肪体积 (visceral fat volume, VFV) 和皮下脂肪体积 (subcutaneous fat volume, SFV) 成倍减少, 瘦组织量 (lean mass, LM)/ 总量 (total mass, TM) 比值增加, 骨髓脂肪也减少<sup>[1]</sup>, 提示阻断 FSH 可降低雌性小鼠的体脂; FSHR 单倍体剂量不足的 *Fshr*<sup>-/+</sup> 雄性小鼠也显示出 TM、脂肪量 (fat mass, FM)、TFV、VFV、SFV 明显减少, 提示阻断 FSH 可降低雄性小鼠体脂; 研究者进一步通过高脂饮食喂养的小鼠模型, 证实阻断 FSH 可以降低高脂饮食的两性小鼠体脂<sup>[9]</sup>; 根据前述研究结果, 阻断 FSH 不仅可以降低绝经后雌性小鼠的体脂, 也可降低非绝经后雌性小鼠及雄性小鼠体脂, 甚至高脂饮食喂养的两性小鼠的体脂。另有研究发现衰老人群 (无论男女) 往往出现肥胖及脂肪的重新分布并伴有体内雌孕激素水平降低、FSH 水平升高, 研究者通过检测人脂肪细胞 FSHR 的定位、信号转导通路, 证实 FSH 可引起脂肪细胞脂质的生物合成, 促进内脏脂肪的合成增加及脂肪的重新分布<sup>[10]</sup>; 基于 OVX 小鼠模型的研究也认为 FSH 可通过过氧化物酶体增殖物激活受体促进 OVX 脂肪组织脂质的生物合成, 还可通过 cAMP 反应元件结合蛋白加强脂质沉积和促进胆固醇转化为雌激素, 进而影响脂肪分布<sup>[11,12]</sup>; 一项最新研究根据上述理论, 设计了一种新的 FSH 抗原, 合成一串联的 FSH $\beta$ 13AA (LVYKDPARPNIQK), 然后与卵白蛋白 (FSH $\beta$ 13AA-T-OVA) 结合, 并注入 OVX 小鼠和正常小鼠体内, 均显著抑制了脂肪累积, 提示该抗原在降低脂肪组织方面的有效性, 具有潜在的临床应用价值<sup>[13]</sup>。

FSH 抗体降低体脂的机制: FSH 抗体干预雌性小鼠后白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 降低, 而对棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 无影响, 提示 FSH 抗体通过减少 WAT 降低体脂<sup>[3]</sup>; 众所周知, WAT 与 BAT (包括米色/褐色脂肪组织) 的功能完全相反, WAT 主能量贮存, 而 BAT 则通过线粒体内膜上解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, Ucp1) 产热和散热, 维持体温及减肥<sup>[14,15]</sup>。研究显示, 给予已分化的 3T3.L1 脂肪细胞 Arb 激动剂 CL-316,243 可引起 cAMP 增加, 促进 Ucp1 的表达, 而 FSH 可以抑制这种作用, 即抑制 Ucp1 的表达, 这在 Thermo 细胞的研究中也进一步得到证实: Thermo 细胞来源于 Thermo 小鼠的未分化 BAT, 在

该细胞中 *Ucp1* 启动子可促进 *Luc2-T2A-tdTomato* 报告的表达, 通过检测 *Luc2* 的荧光强度, 定量分析 *Ucp1* 的表达增加; 再将 Thermo 细胞植入 3 月龄的 *nu/nu* 小鼠的两侧腹, 给予其 FSH 抗体干预 8 周后检测到植入区 *Luc2* 的荧光强度也显著增加, 腹股沟 WAT (inguinal WAT, iWAT) 冰冻切片中的 *tdTomato* 荧光也显著增加, 提示 *Ucp1* 表达增强; 研究者又采用 FSH 抗体干预 SV129 Thermo 小鼠 8 周后, 测量 iWAT 和肩胛间 BAT (包括褐色及米色脂肪组织) 区域显示 *Luc2* 的荧光强度显著增加, *Ucp1* 表达增加, 与前述结果一致, 以上过程均提示体内外阻断 FSH 可增加 *Ucp1* 的表达; 研究者进一步用 FSH 抗体干预高脂饮食配对喂养的 C57BL/6J 小鼠后, 检测到 iWAT 脂肪细胞面积和周长明显减少, 且与米色脂肪细胞大小一致; iWAT 和 BAT 切片显示 *Ucp1* 标记显著增加, 证实 FSH 抗体诱导 WAT 米色化和 *Ucp1* 表达增加; 类似的研究也认为 WAT 米色化以 *Ucp1* 介导的产热增加为特征<sup>[16,17]</sup>, 但我们目前尚不确定 FSH 抗体诱导的米色脂肪细胞是来自脂肪细胞前体, 还是成熟白色脂肪细胞的转化, 又或是两种机制的组合<sup>[18,19]</sup>。Ciniti 等<sup>[20]</sup>证实 *Ucp1* 不仅可影响干细胞的分化, 而且可刺激成熟脂肪细胞的直接转化; 研究者进一步选取 *PhAM<sup>excised</sup>* 小鼠 (该小鼠可表达线粒体特异性 *Dendra2* 基因<sup>[21]</sup>), 注射 FSH 抗体干预后, 皮下白色脂肪组织 (subcutaneous white adipose tissue, sWAT)、内脏白色脂肪组织 (visceral white adipose tissue, vWAT) 和 BAT 的冰冻切片显示荧光信号显著增强, 即线粒体数目增多, WAT 中的脂肪细胞体积显著减小且密集, 表明阻断 FSH 诱导了线粒体的生物发生, 与 *Ucp1* 激活一致, 进一步证明线粒体的密度增加也与脂肪组织米色化关系密切<sup>[22-24]</sup>。因此, FSH 抗体降低体脂的具体机制是通过与 FSH 结合阻断 FSH 与 FSHR 的相互作用来抑制与之耦联的 *Gai* 蛋白, 通过 *Arb3* 信号通路诱导 *Ucp1* 表达增加、线粒体的生物发生, 促进 WAT 米色化。

## 2.2 FSH对骨的影响及调控

FSH 抗体增加骨量。在女性月经停止前的 2~3 年, 骨质流失最为迅速, 此时血浆雌激素保持稳定而 FSH 已开始上升<sup>[24,25]</sup>。研究表明 FSH 可引起骨质流失并加速骨转换, 与女性围绝经期骨质疏松症的发生密切相关。骨质疏松症是骨吸收大于骨形成导致的, 而破骨细胞的主要作用是骨吸收<sup>[26]</sup>。目前

认为, 间充质干细胞、破骨细胞表达 FSHR, FSH 可与 FSHR 相互作用加强破骨细胞的分化和骨吸收, 促进 OVX 小鼠骨丢失<sup>[27]</sup>, 影响间充质干细胞的形态和功能, 引起骨丢失; 利用 FSH 多克隆抗体或单克隆抗体能特异性抑制 FSH 诱导的破骨细胞形成, 并在 FSHR 敲除后的破骨细胞中得到证实<sup>[3]</sup>; 此外, 也有研究表明 FSH 可通过刺激免疫细胞释放炎症因子如 *TNF- $\alpha$*  间接刺激破骨细胞的形成<sup>[26]</sup>; Iqbal 等<sup>[28]</sup>研究发现 FSH 还可通过刺激骨髓粒细胞和脂肪细胞释放 *TNF- $\alpha$* , 增加骨髓破骨细胞前体数量, 这也促进了成骨细胞形成, 导致高转换性骨流失。OVX 小鼠模型给予 FSH 抗体干预后, 小鼠的骨体积/总体积比值 (bone volume/total volume, BV/TV)、骨小梁数量 (trabecular number, TbN) 和连接密度 (connectivity density, ConnD) 显著增高, 而骨小梁间距则显著降低<sup>[4]</sup>, 提示 FSH 抗体阻断了 FSH 与其受体的相互作用, 降低去卵巢早期的骨丢失; 同样, 检测 FSH 抗体干预后 OVX 小鼠的骨髓培养物, 抗酒石酸酸性磷酸酶阳性 (tartrate-resistant acid phosphatase positive, TRAP<sup>+</sup>) 破骨细胞数量明显减少, 相应的骨吸收面积也显著减少; 分离抗体干预后 OVX 小鼠骨髓间充质细胞进行体外培养, 碱性磷酸酶阳性的成纤维细胞集落形成单位 (colony forming units-fibroblastic, CFU-f) 和成骨细胞集落形成单位 (colony forming units-osteoblastic, CFU-ob) 的数量显著增高<sup>[26]</sup>, 该结果与体外培养 *FSHR<sup>-/-</sup>* 小鼠的骨髓间充质细胞结果一致<sup>[23]</sup>。最新研究显示, 用 FSH 抗体干预高脂饮食的野生型雌性和雄性 C57BL/6J 小鼠, 其全身总体骨矿物质密度 (bone mineral density, BMD) 显著升高<sup>[3]</sup>, 与上述结果一致。在此基础上, 研究者们进一步揭示 FSH 抗体发挥抗骨质疏松的机制是抑制骨吸收, 进而增加骨质净生成量。同样有研究显示, 多囊卵巢综合征患者体内许多内分泌激素被扰乱, FSH 释放率增加, 骨质流失严重, 骨质疏松发生率升高, 甚至有骨折的风险<sup>[27]</sup>。

## 2.3 FSH对心血管疾病的影响

越来越多研究认为 FSH 与心血管疾病发生风险相关, 一项临床研究发现约 1/3 围绝经期女性伴有亚临床动脉粥样硬化斑块, 且斑块的大小与 FSH 水平升高的程度呈正相关<sup>[28]</sup>; 还有研究发现 FSH 与颈动脉内膜增厚相关<sup>[29,31]</sup>; 与上述研究相反的是, 基于 2 658 名中国围绝经期女性的大样本研究首次揭示 FSH 与绝经后 10 年动脉粥样硬化性心脏病的

发生风险、心脏代谢危险因素呈负相关<sup>[32]</sup>，此研究采用回归分析评估 FSH、10 年动脉粥样硬化性心脏病风险和多种心脏代谢危险因素之间的关系，包括腰围、血压、血脂、糖尿病等，发现 FSH 与体重指数 (body mass index, BMI) 具有最大的关联强度，可能是因为肥胖会抑制促性腺激素的分泌。一项针对 608 名韩国绝经后女性的最新研究显示，随着血清 FSH 水平的升高，心脏代谢的危险因素如 BMI、腰围、收缩压、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯 / 高密度脂蛋白胆固醇比值均有明显改善，回归分析显示 FSH 与高密度脂蛋白胆固醇呈正相关，而与其他心脏代谢危险因素呈负相关，因此低水平 FSH 可作为预测绝经后女性心血管疾病的危险因素<sup>[33]</sup>。类似的研究同样也发现 FSH 与男性和绝经后女性的性激素结合球蛋白表达呈正相关，而低血浆性激素结合球蛋白是冠状动脉粥样硬化性心脏病发展的危险因素，因此，性激素结合球蛋白可能是 FSH 对心血管起保护作用的相关介质之一，但是 FSH 与心血管疾病风险之间的关联、二者之间是否存在因果关系仍有待阐明<sup>[34]</sup>。

#### 2.4 FSH对胆固醇的影响

绝经后妇女体内雌激素的下降可以引起血清胆固醇水平的升高；但是绝经后女性往往还伴有 FSH 水平的升高，那么 FSH 是否会对机体的胆固醇水平造成影响呢？流行病学调查结果显示，即使在排除雌激素的影响后，FSH 水平也与血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平呈正相关；研究显示基础 FSH 水平高 (> 7 IU/L) 的绝经前妇女比基础 FSH 水平低 (< 7 IU/L) 的妇女表现出更高的胆固醇水平<sup>[35]</sup>；血清 FSH 较高 ( $\geq 78.3$  IU/L) 的绝经后妇女的血清 TC 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平高于 FSH 相对较低 (40~78.3 IU/L) 的妇女，OVX 小鼠具有较高的血清 FSH 和血脂水平，并低表达肝低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR)<sup>[34]</sup>；有研究通过比对 154 位绝经前和 124 位围绝经期女性的基本临床特征，结果显示在排除雌激素影响外，围绝经期女性的血清 FSH、总胆固醇、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 水平较绝经前女性明显增高，且 FSH 与 TC、LDL 呈正相关；若降低 FSH 的水平，TC、LDL 也相应降低<sup>[36]</sup>；进一步采用 OVX 小鼠模型同样证实随着 FSH 水平升高，TC、LDL 也显著升高；再者，FSH 水平的升高也显著抑制了 LDLR mRNA

的表达<sup>[35]</sup>，此外，FSHR 也被证实在人和小鼠的肝细胞中有表达，且 FSH 可与肝细胞 FSHR 结合抑制肝脏表达 LDLR，从而升高血清 LDL 水平<sup>[35]</sup>；一项来自 588 名围绝经期女性的调查研究显示，FSH 与受试者体内 TC、LDL 呈线性正相关，且这种相关性在年龄小的围绝经期妇女更高，提示围绝经期更高水平的 FSH 与更高水平的 TC、LDL 相关<sup>[37]</sup>。

#### 2.5 FSH对衰老的影响

随着 FSH 在体内代谢作用的广泛研究，其在衰老过程中发挥的重要作用也受到广泛关注<sup>[38]</sup>；一项含有 277 个体样本的研究认为 FSHR 是性别特异性的长寿影响因子，与男性相比，FSHR 只在寿命超过 90 岁的女性体内表达<sup>[39]</sup>；研究者们分析了长寿生长激素缺陷的小鼠 Ames dwarf 模型和生长激素抵抗的小鼠 Laron dwarf 模型的内分泌激素和代谢特征，推测 FSH 分泌量的改变可能是机体权衡再生和衰老的新机制，使我们对性成熟、再生力、繁殖力、衰老和长寿之间复杂的相互作用关系又有了新的理解<sup>[40]</sup>；FSH 被认为在调节寿命方面发挥着重要作用，研究者在基于小鼠的模型中发现长寿的小鼠体内 FSH 降低<sup>[37, 40]</sup>；但是 FSH 调节长寿的确切机制尚有待进一步阐明。

大量经过广泛验证的研究发现 FSH 不仅具有调节卵巢功能的作用，还具有其他新的代谢调节功能：阻断 FSH 可以降低体脂及血清胆固醇，诱导产热脂肪组织的生成、增加骨量；预测心血管疾病发生的危险性，甚至影响衰老的过程。这些代谢调控功能在一定程度上与雌激素无关，因此 FSH 抗体的研究为同时治疗骨质疏松、肥胖、心血管疾病、血脂异常、糖尿病、癌症、甚至抑制衰老提供理论指导，为人类带来福音。

#### 参考文献

- 1 Smits J, Wolfenson C, Chappel S, Ruman J. Follicle-stimulating hormone: a review of form and function in the treatment of infertility. *Reprod Sci* 2016; 23: 706–716.
- 2 Bousfield GR, Harvey DJ. Follicle-stimulating hormone glycochemistry. *Endocrinology* 2019; 160: 1515–1535.
- 3 Liu P, Ji Y, Yuen T, Rendina-Ruedy E, DeMambro VE, Dhawan S, Abu-Amer W, Izadmehr S, Zhou B, Shin AC, Latif R, Thangeswaran P, Gupta A, Li J, Shnyder V, Robinson ST, Yu YE, Zhang X, Yang F, Lu P, Zhou Y, Zhu LL, Oberlin DJ, Davies TF, Reagan MR, Brown A, Kumar TR, Epstein S, Iqbal J, Avadhani NG, New MI, Molina H, van Klinken JB, Guo EX, Buettner C, Haider S, Bian Z, Sun L, Rosen CJ,

- Zaidi M. Blocking FSH induces thermogenic adipose tissue and reduces body fat. *Nature* 2017; 546: 107–112.
- 4 Ji Y, Liu P, Yuen T, Haider S, He J, Romero R, Chen H, Bloch M, Kim SM, Lizneva D, Munshi L, Zhou C, Lu P, Iqbal J, Cheng Z, New MI, Hsueh AJ, Bian Z, Rosen CJ, Sun L, Zaidi M. Epitope-specific monoclonal antibodies to FSH $\beta$  increase bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115: 1–6.
- 5 Wang N, Si C, Xia L, Wu X, Zhao S, Xu H, Ding Z, Niu Z. TRIB3 regulates FSHR expression in human granulosa cells under high levels of free fatty acids. *Reprod Biol Endocrinol* 2021; 19(1): 139.
- 6 Donaubaue EM, Law NC, Hunzicker-Dunn ME. Follicle-stimulating hormone (FSH)-dependent regulation of extracellular regulated kinase (ERK) phosphorylation by the mitogen-activated protein (MAP) kinase phosphatase MKP3. *Biol Chem* 2016; 291: 19701–19712.
- 7 Ulloa-Aguirre A, Zarinan T. The follitropin receptor: matching structure and function. *Mol Pharmacol* 2016; 90: 596–608.
- 8 Chakraborty P, Roy SK. Expression of FSH receptor in the hamster ovary during perinatal development. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 400: 41–47.
- 9 Van Pelt RE, Gavin KM, Kohrt WM. Regulation of body composition and bioenergetics by estrogens. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44: 663–676.
- 10 Liu XM, Chan HC, Ding GL, Cai J, Song Y, Wang TT, Zhang D, Chen H, Yu MK, Wu YT, Qu F, Liu Y, Lu YC, Adashi EY, Sheng JZ, Huang HF. FSH regulates fat accumulation and redistribution in aging through the *Gai/Ca<sup>2+</sup>/CREB* pathway. *Aging Cell* 2015; 14: 409–420.
- 11 Cui H, Zhao G, Wen J, Tong W. Follicle-stimulating hormone promotes the transformation of cholesterol to estrogen in mouse adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 495: 2331–2337.
- 12 Landomiel F, De Pascali F, Raynaud P, Jean-Alphonse F, Yvinec R, Pellissier LP, Bozon V, Bruneau G, Crépieux P, Poupon A, Reiter E. Biased signaling and allosteric modulation at the FSHR. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 148.
- 13 Han X, Guan Z, Xu M, Zhang Y, Yao H, Meng F, Zhuo Y, Yu G, Cao X, Du X, Bu G, Kong F, Huang A, Zeng X. A novel follicle-stimulating hormone vaccine for controlling fat accumulation. *Theriogenology* 2020; 148: 103–111.
- 14 Lu KY, Primus Dass KT, Tsai SF, Chuang HM, Lin SZ, Liu SP, Harn HJ. Clinical application potential of small molecules that induce brown adipose tissue thermogenesis by improving fat metabolism. *Cell Transplant* 2020; 29: 1–12.
- 15 Vargas-Castillo A, Fuentes-Romero R, Rodriguez-Lopez LA, Torres N, Tovar AR. Understanding the biology of thermogenic fat: is browning a new approach to the treatment of obesity? *Arch Med Res* 2017; 48(5): 401–413.
- 16 Chatree S, Sitticharoon C, Maikaew P, Pongwattanapakin K, Keadkraichaiwat I, Churintaraphan M, Sripong C, Sririvichitchai R, Tapechum S. *Cissus Quadrangularis* enhances UCP1 mRNA, indicative of white adipocyte browning and decreases central obesity in humans in a randomized trial. *Sci Rep* 2021; 11: 2008.
- 17 Jiang H, Yoshioka Y, Yuan S, Horiuchi Y, Yamashita Y, Croft KD, Ashida H. Enzymatically modified isoquercitrin promotes energy metabolism through activating AMPK $\alpha$  in male C57BL/6 mice. *Food Funct* 2019; 10: 5188–5202.
- 18 Morigny P, Boucher J, Arner P, Langin D. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 276–295.
- 19 Li Y, Bolze T, Fromme T, Klingenspor M. Intrinsic differences in BRITe adipogenesis of primary adipocytes from two different mouse strains. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841: 1345–1352.
- 20 Cinti S. UCP1 protein: The molecular hub of adipose organ plasticity. *Biochimie* 2017; 134: 71–76.
- 21 Pham AH, McCaffery JM, Chan DC. Mouse lines with photo-activatable mitochondria to study mitochondrial dynamics. *Genesis* 2012; 50: 833–843.
- 22 Cedikova M, Kripnerová M, Dvorakova J, Pitule P, Grundmanova M, Babuska V, Mullerova D, Kuncova J. Mitochondria in white, brown, and beige adipocytes. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 6067349.
- 23 habalina IG, Petrovic N, de Jong JM, Kalinovich AV, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 in brite/beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic. *Cell Rep* 2013; 5: 1196–1203.
- 24 Simoncig Netjasov A, Tančić-Gajić M, Ivočić M, Marina L, Arizanović Z, Vujović S. Influence of obesity and hormone disturbances on sexuality of women in the menopause. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32(9): 762–766.
- 25 Klisic A, Kotur-Stevuljevic J, Kavarić N, Martinovic M, Matic M. The association between follicle stimulating hormone and glutathione peroxidase activity is dependent on abdominal obesity in postmenopausal women. *Eat Weight Disord* 2018; 23: 133–141.
- 26 Cohen P, Spiegelman BM. Brown and beige fat: molecular parts of a thermogenic machine. *Diabetes* 2015; 64: 2346–2351.
- 27 Zhu LL, Blair H, Cao J, Yuen T, Latif R, Guo L, Tourkova IL, Li J, Davies TF, Sun L, Bian Z, Rosen C, Zallone A, New MI, Zaidi M. Blocking antibody to the beta-subunit of FSH prevents bone loss by inhibiting bone resorption and stimulating bone synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;

- 109: 14574–14579.
- 28 Iqbal J, Sun L, Kumar TR, Blair HC, Zaidi M. Follicle-stimulating hormone stimulates TNF production from immune cells to enhance osteoblast and osteoclast formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 14925–14930.
- 29 Krishnan A, Muthusami S. Hormonal alterations in PCOS and its influence on bone metabolism. *J Endocrinol* 2017; 232: R99–R113.
- 30 Wang N, Kuang L, Han B, Li Q, Chen Y, Zhu C, Chen Y, Xia F, Cang Z, Zhu C, Lu M, Meng Y, Guo H, Chen C, Lin D, Lu Y. Follicle-stimulating hormone associates with prediabetes and diabetes in postmenopausal women. *Acta Diabetol* 2016; 53: 227–236.
- 31 Sun D, Bai M, Jiang Y, Hu M, Wu S, Zheng W, Zhang Z. Roles of follicle stimulating hormone and its receptor in human metabolic diseases and cancer. *Am J Transl Res* 2020; 12: 3116–3132.
- 32 Wang N, Shao H, Chen Y, Xia F, Chi C, Li Q, Han B, Teng Y, Lu Y. Follicle-stimulating hormone, its association with cardiometabolic risk factors, and 10-year risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005918.
- 33 Jung ES, Choi EK, Park BH, Chae SW. Serum follicle-stimulating hormone levels are associated with cardiometabolic risk factors in post-menopausal Korean women. *J Clin Med* 2020; 9: 1161.
- 34 Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Matthews KA, Chae C, Lasley BL, Brockwell S, Pasternak RC, Lloyd-Jones D, Sowers MF, Torrens JI; SWAN Investigators. Sex-hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN). *Circulation* 2005; 111: 1242–1249.
- 35 Guo Y, Zhao M, Bo T, Ma S, Yuan Z, Chen W, He Z, Hou X, Liu J, Zhang Z, Zhu Q, Wang Q, Lin X, Yang Z, Cui M, Liu L, Li Y, Yu C, Qi X, Wang Q, Zhang H, Guan Q, Zhao L, Xuan S, Yan H, Lin Y, Wang L, Li Q, Song Y, Gao L, Zhao J. Blocking FSH inhibits hepatic cholesterol biosynthesis and reduces serum cholesterol. *Cell Res* 2019; 29: 151–166.
- 36 Sebo ZL, Rendina-Ruedy E, Ables GP, Lindskog DM, Rodeheffer MS, Fazeli PK, Horowitz MC. Bone marrow adiposity: basic and clinical implications. *Endocr Rev* 2019; 40: 1187–1206.
- 37 Serviente C, Tuomainen TP, Virtanen J, Witkowski S, Niskanen L, Bertone-Johnson E. Follicle-stimulating hormone is associated with lipids in postmenopausal women. *Menopause* 2019; 26: 540–545.
- 38 Taneja C, Gera S, Kim SM, Iqbal J, Yuen T, Zaidi M. FSH-metabolic circuitry and menopause. *J Mol Endocrinol* 2019; 63: R73–R80.
- 39 Corbo RM, Pinto A, Scacchi R. Gender-specific association between FSHR and PPARG common variants and human longevity. *Rejuvenation Res* 2013; 16(1): 21–27.
- 40 Bartke A. Can FSH influence longevity? *Aging Cell* 2017; 16: 916–917.