

棕色脂肪组织的无创检测及在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用研究进展

刘娇 荀运浩

【摘要】近年来,人们对棕色脂肪组织在成人中发挥的病理生理作用产生了极大的兴趣。棕色脂肪组织具有将多余食物能量转化为热能的固有功能,可以成为一种减少肥胖发生的手段,已成为目前医学研究的焦点。本文就棕色脂肪组织的无创检测及其在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用研究进展作一综述。

【关键词】棕色脂肪组织 无创诊断 脂肪因子 非酒精性脂肪性肝病

随着人们生活方式的改变和病毒性肝病逐渐得到控制,非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已上升为我国第一大慢性肝病,由此导致的脂肪肝相关性心血管疾病日益增多。NAFLD 包括单纯脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、NASH 相关肝硬化和肝细胞癌,其与肥胖和糖尿病发病密切相关^[1]。目前 NAFLD 的诊断和治疗存在困境:糖尿病的发生和 NASH 及其纤维化的出现代表了疾病的不良结局,除了疗效有限的生活方式调整,目前没有疗效确切的药物,新的治疗靶点也亟待开发。近年研究发现棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)是一种产热组织,在人体能量消耗和糖脂代谢平衡中发挥着重要作用,此外 BAT 也是一种重要的内分泌器官,分泌多种细胞因子参与系统性代谢调节,即与代谢器官(如肝脏)进行器官间通信, BAT 及肝脏共同调控脂肪组织功能从而维持人体能量的平衡^[2]。回顾性临床研究表明,与没有 BAT 的受试者相比,可检测到 BAT 活性的成人 NAFLD 患病率较低,血浆 ALT 和 AST 水平较低^[3]。因此, BAT 具有一定的代谢保护作用,诱导 BAT 激活将

成为防治肥胖相关疾病的重要研究方向之一。本文就 BAT 的无创检测及其在 NAFLD 发病机制中的作用研究进展作一综述。

1 脂肪组织概述

脂肪组织是一个代谢活跃的器官,在调节全身能量平衡中起关键作用,包括食物摄入、葡萄糖处理、胰岛素敏感性、产热以及免疫反应的调节^[4]。研究显示人类有两种分布、形态、功能不同的脂肪组织:储存能量的白色脂肪组织(white adipocyte, WAT)和非寒战产热的 BAT;并且还存在着介于两者之间的米色脂肪组织,即位于特定外周 WAT 区域的类 BAT 功能脂肪。BAT 和米色脂肪组织与 WAT 的区别在于其高水平的代谢率和产热能力。棕色和白色脂肪通过不同的分化谱系从中胚层发育而来,间充质干细胞可以形成脂肪细胞或肌细胞谱系,进一步分化为白色脂肪细胞、棕色脂肪细胞或肌细胞。经典的棕色脂肪细胞和肌细胞沿肌源性谱系发育,并源自肌源性因子 5 阳性细胞(Myof5+),而白色和米色脂肪细胞的前体是 Myof5-^[5]。尽管他们有不同的发育起源并位于不同的解剖区域,但棕色和米色脂肪细胞表现出许多相似的特性,包括多房脂滴、致密的线粒体和解偶联蛋白 1(uncoupling protein 1, UCP1)的表达。UCP1 位于线粒体内膜,通常被认为是棕色和米色脂肪细胞的分子标志;UCP1 通过解除 ATP 产生的氧化磷酸化耦合,调节 BAT 的生热过程:经诱导穿过线粒体内膜的质子泄漏,耗散线粒体内膜电位,释放出储存在质子动力中

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.13.2022-420

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY277)

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学第四临床医学院(刘娇);杭州市西溪医院中西医结合肝病科(荀运浩)

通信作者:荀运浩, E-mail:xyhao1977@126.com

的能量^[6]。婴儿时期 BAT 丰富,但在成年期会退化^[7];然而,有研究报道功能性 BAT 在成年人中普遍存在,包括肩胛间区、腋区、颈区、纵隔区、椎旁区等,以颈部和锁骨上区域为主,其中女性 BAT 较多;BMI 与 BAT 的数量呈负相关,尤其是在老年患者中。这一结果表明,BAT 可能在预防肥胖方面发挥重要作用^[8]。米色脂肪组织的合成,即所谓的 WAT 褐变,一直是一个活跃的研究领域。已有研究证明 WAT 褐变和 BAT 活化的触发条件包括药物干预和非药物干预,药物干预主要包括使用 β -肾上腺素能激动剂、过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂、腺苷酸活化蛋白激酶激动剂等;非药物干预主要包括冷暴露、饮食、运动和减肥手术等^[9-10]。总之,无论是 BAT 还是米色脂肪组织,都具有高度代谢活性,并利用化学能产生热量,在体温稳态、能量稳态和体重控制中都起着关键作用。因此,利用有效手段激活成人体内的 BAT,将 BAT 或米色脂肪组织作为肥胖及相关疾病的治疗靶点已成为目前研究的热点。

2 BAT 的无创检测

BAT 可在冷刺激、 β -肾上腺素能 3 型受体激动剂、运动和电神经刺激等外界刺激条件下激活,进而通过燃烧产生热量^[11-12];但人体 BAT 的检测困难严重限制了相关研究的进度。新近发表于 Nature Medicine 的大

型回顾性肿瘤队列研究显示,目前公认的 BAT 检测金标准即 PET-CT 检测出的 BAT 与更低的代谢和心血管疾病风险相关^[13]。但 PET-CT 因高成本和强辐射,除了恶性肿瘤人群鲜有应用,用于患病率约 25% 的 NAFLD 人群中并不现实,并且本身也存在灵敏度低和分析技术待标准化等问题。因此准确检测及定量分析 BAT,需要更方便可靠的技术。检测 BAT 的手段不一,文献报道各种无创检测技术的原理和优缺点见表 1。

3 BAT 参与 NAFLD 发病的主要机制

肥胖是能量摄入和能量消耗不平衡的结果,脂肪组织过度积累。众所周知,过度肥胖与许多代谢紊乱密切相关,包括 NAFLD、糖尿病、心血管疾病等。BAT 被认为是一个高度活跃的代谢器官,是多余能量的主要储存场所。它也是一个内分泌器官,分泌许多生物活性化合物,称为(棕色)脂肪因子,参与代谢内稳态的调节^[28],比如 BAT 分泌的骨形成蛋白、内皮素-1、成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21)、IL-6 等能够增强 BAT 的产热活性,其分泌的神经生长因子还可促进自身交感神经化、血管内皮生长因子 A 诱导 BAT 血管化、一氧化氮增加血流,S-100 钙结合蛋白 B 能够刺激交感神经元突起生长等^[29]。作为一种内分泌组织,BAT 主要通过分泌各种相对特异的(棕色)脂肪因子,参与肥胖相关疾病包括 NAFLD 的发病,限于篇

表 1 各种 BAT 无创检测技术的原理和优缺点

文献	成像模式	原理	优点	缺点
Gu 等 ^[14] 、Chen 等 ^[15] 、Leitner 等 ^[16]	¹⁸ F-FDG PET-CT	应用 PET-CT 扫描预含有 BAT 的身体部位在寒冷暴露后摄取氟脱氧葡萄糖	广泛使用,有丰富的临床经验;能够描述 BAT 的激活;检测的金标准;可以使用多种对比剂	有电离辐射;成本高;无法短期重复检查;容易受外界因素的影响
Fischer 等 ^[17] 、Ouwkerk 等 ^[18] 、Hu 等 ^[19]	MRI	基于 BAT 与 WAT 在饱和脂肪酸、二不饱和脂肪酸和水含量差别来区分	无创,风险小;具有高的分辨率;广泛使用,低成本	相对较长的扫描时间;特异度和对比度较低;易受运动伪影和局部体积的影响
Santhanam 等 ^[20] 、Clerte 等 ^[21]	超声成像	测量连续灌注对比剂微泡的强度来评估 BAT 的血流	价格低廉,无电离辐射;可动态观察大量解剖区域	只限于浅层的 BAT;很难将 BAT 从 WAT 分离出来
Nirengi 等 ^[22] 、Martinez-Tellez 等 ^[23]	热成像	利用 BAT 的产热特性来测量表面温度	安全,成本低;无电离辐射;可重复检查	易受皮下脂肪厚度、皮肤血流量等的影响;适用性存在争议;冷刺激最佳条件有待研究
Ahmadi 等 ^[24] 、Peng 等 ^[25]	CT	基于在 CT 上不同的阈值来区分	扫描时间短,成本低	有辐射,会导致其他健康问题
Acosta 等 ^[26] 、Hamaoka 等 ^[27]	近红外空间分辨光谱	基于氧依赖吸收改变来测量组织的不同光学性质,并计算组织饱和指数和总血红蛋白、含氧血红蛋白和脱氧血红蛋白的浓度	简单、成本低、无创	不均匀的组织特性会影响体内的散射特性

注:BAT 为棕色脂肪组织;¹⁸F-FDG 为¹⁸F 脱氧葡萄糖;WAT 为白色脂肪组织

幅,本综述重点介绍与肝脏相关的几种典型的脂肪因子。

3.1 神经调节蛋白 4(neuregulin 4, Nrg4) Nrg4 是细胞外配体表面生长因子家族成员之一。研究表明, Nrg4 在 BAT 中高度富集, Nrg4 表达在 BAT 分化期间上调,在啮齿类动物模型和肥胖患者的脂肪组织中表达较低;神经调节蛋白是一个独特的生长因子亚群,包含表皮生长因子样结构域,主要通过人表皮生长因子受体 3(human epidermal growth factor receptor 3, HER-3) 和人表皮生长因子受体 4(human epidermal growth factor receptor 4, HER-4) 发出信号,以调节多种生物过程。Nrg4 作为跨膜前体合成,经历蛋白水解裂解,由此产生的细胞外片段被释放,并在表达 HER-4 的靶细胞上具有生物活性。Nrg4 对肝脏的影响包括调节代谢和保护肝细胞免受饮食应激诱导的损伤, Nrg4 功能降低与肝脏新生脂肪生成相关的基因表达显著增加有关,而 Nrg4 过度表达可导致脂肪生成基因的肝脏表达降低。此外, Nrg4/HER-4 信号通路可保护肝细胞免受应激诱导的细胞死亡,防止脂肪变性发展为脂肪性肝炎^[30]。综上, BAT 分泌的 Nrg4 可作用于肝脏参与机体糖脂代谢调节,在维护机体能量代谢平衡中发挥重要作用。

3.2 FGF21 FGF21 增加脂肪组织中葡萄糖的使用,改善血糖和脂质代谢,主要由肝脏产生, FGF21 的诱导分泌可能是调节全身能量代谢的重要因素。 FGF21 通过内分泌机制可以触发 BAT 的生热作用并诱导 WAT 的褐变。有研究发现在小鼠中,冷暴露导致 FGF21 的血浆水平升高,这与 BAT 释放 FGF21 的增加和肝脏中 FGF21 表达的抑制有关^[31], FGF21 的表达及其从 BAT 中的释放受去甲肾上腺素能、环磷酸腺苷介导的机制调节,与诱导产热基因表达的细胞内途径相同。此外,在 UCP1 基因缺失的小鼠中, BAT 中 FGF21 的表达显著增加,同时血清中 FGF21 水平显著增加,但肝脏 FGF21 基因的表达没有改变。无论如何,这些观察结果都暗示, BAT 来源的 FGF21 能够影响系统性 FGF21 水平^[29],是一种能影响全身机体能量代谢的重要分子。

3.3 IL-6 IL-6 是 BAT 释放的因子之一,冷暴露或去甲肾上腺素能刺激诱导 IL6 基因表达和 IL-6 释放。 IL-6 不能被视为标准的促炎细胞因子,因为它根据合成组织和病理生理条件发挥复杂多变的代谢作用;然而 IL-6 是由 BAT 释放的应激性内分泌因子,作用于肝脏。有研究报道在脂肪组织中, IL-6 诱导 IL-4 受体的表达,从而提高 M2 巨噬细胞对 IL-4 的敏感性,达到 M2 巨噬细胞活化的效果^[32]。研究发现, BAT 移植可改善肥胖小鼠的葡萄糖耐量和胰岛素敏感性,减轻体

重,增加 FGF21 水平,并能完全逆转胰岛素抵抗。重要的是,当从 IL-6 敲除小鼠获得用于移植的 BAT 时,改善的代谢特征随之消失,这表明 IL-6 参与了 BAT 调节葡萄糖稳态和胰岛素敏感性的过程^[33]。

4 小结和展望

BAT 的产热功能对减轻体重、抵抗饮食诱导的肥胖以及寒冷刺激下体温的维持有着不可或缺的作用。功能性 BAT 不仅通过产热调节机体代谢功能,还可通过分泌活性因子调节自身或相关组织的代谢功能;这些研究进展也主要归功于 PET 成像和其他检测人体内 BAT 活动的新技术。此外,还需要探索新的检测方法用以鉴别区分 BAT 和米色脂肪组织。目前 NAFLD 尚无特异有效的治疗方法,因此,认识并阐明 BAT 代谢相关的细胞因子作用,提高 BAT 的生物活性,以及通过诱导 WAT 棕色化以获得更多的与 BAT 功能相似的米色脂肪组织,是否会改变单纯性肝脏脂肪变性向 NAFLD 晚期阶段的进展,将成为肥胖及其代谢紊乱相关疾病预防和治疗的新方向。

5 参考文献

- [1] Golabi P, Paik J, Hwang JP, et al. Prevalence and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease (naflD) among asian american adults in the united states[J]. *Liver Int*, 2019, 39(4):748-757. DOI:10.1111/liv.14038.
- [2] Klepac K, Georgiadi A, Tschöp M, et al. The role of brown and beige adipose tissue in glycaemic control[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 68:90-100. DOI:10.1016/j.mam.2019.07.001.
- [3] Ozgüven S, Ones T, Yılmaz Y, et al. The role of active brown adipose tissue in human metabolism[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(2):355-361. DOI:10.1007/s00259-015-3166-7.
- [4] Shinde AB, Song A, Wang QA. Brown adipose tissue heterogeneity, energy metabolism, and beyond[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:651763. DOI:10.3389/fendo.2021.651763.
- [5] Cohen P, Kajimura S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(6):393-409. DOI:10.1038/s41580-021-00350-0.
- [6] Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown?[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(3):234-250. DOI:10.1101/gad.211649.112.
- [7] Rui L. Brown and beige adipose tissues in health and disease [J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(4):1281-1306. DOI:10.1002/cphy.c170001.
- [8] Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(15):1509-1517. DOI:10.1056/NEJMoa08107

- 80.
- [9] Kaisanlahti A, Glumoff T. Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes[J]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(1):1–10. DOI:10.1007/s13105–018–0658–5.
- [10] Kuryłowicz A, Puzianowska–Kuźnicka M. Induction of adipose tissue browning as a strategy to combat obesity[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17):6241. DOI:10.3390/ijms21176241.
- [11] Cero C, Lea HJ, Zhu KY, et al. B3–adrenergic receptors regulate human brown/beige adipocyte lipolysis and thermogenesis[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(11):e139160. DOI:10.1172/jci.insight.139160.
- [12] Chondronikola M, Bartelt A, Vidal–Puig A, et al. Editorial: brown adipose tissue: from heat production in rodents to metabolic health in humans[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:739065. DOI:10.3389/fendo.2021.739065.
- [13] Becher T, Palanisamy S, Kramer DJ, et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health[J]. *Nat Med*, 2021, 27(1):58–65. DOI:10.1038/s41591–020–1126–7.
- [14] Gu J, Wang X, Yang H, et al. Preclinical in vivo imaging for brown adipose tissue[J]. *Life Sci*, 2020, 249:117500. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117500.
- [15] Chen KY, Cypess AM, Laughlin MR, et al. Brown adipose reporting criteria in imaging studies (barcist 1.0): recommendations for standardized fdg–pet/ct experiments in humans[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(2):210–222. DOI:10.1016/j.cmet.2016.07.014.
- [16] Leitner BP, Huang S, Brychta RJ, et al. Mapping of human brown adipose tissue in lean and obese young men[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(32):8649–8654. DOI:10.1073/pnas.1705287114.
- [17] Fischer JGW, Maushart CI, Becker AS, et al. Comparison of [(18)f]fdg pet/ct with magnetic resonance imaging for the assessment of human brown adipose tissue activity[J]. *EJNMMI Res*, 2020, 10(1):85. DOI:10.1186/s13550–020–00665–7.
- [18] Ouwerkerk R, Hamimi A, Matta J, et al. Proton mr spectroscopy measurements of white and brown adipose tissue in healthy humans: relaxation parameters and unsaturated fatty acids[J]. *Radiology*, 2021, 299(2):396–406. DOI:10.1148/radiol.2021202676.
- [19] Hu Q, Cao H, Zhou L, et al. Measurement of bat activity by targeted molecular magnetic resonance imaging[J]. *Magn Reson Imaging*, 2021, 77:1–6. DOI:10.1016/j.mri.2020.12.006.
- [20] Santhanam P, Rowe SP, Solnes LB, et al. A systematic review of imaging studies of human brown adipose tissue[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2021, 1495(1):5–23. DOI:10.1111/nyas.14579.
- [21] Clerte M, Baron DM, Brouckaert P, et al. Brown adipose tissue blood flow and mass in obesity: a contrast ultrasound study in mice[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013, 26(12):1465–1473. DOI:10.1016/j.echo.2013.07.015.
- [22] Nirengi S, Wakabayashi H, Matsushita M, et al. An optimal condition for the evaluation of human brown adipose tissue by infrared thermography[J]. *PLoS One*, 2019, 14(8):e0220574. DOI:10.1371/journal.pone.0220574.
- [23] Martinez–Tellez B, Perez–Bey A, Sanchez–Delgado G, et al. Concurrent validity of supraclavicular skin temperature measured with ibuttons and infrared thermography as a surrogate marker of brown adipose tissue[J]. *J Therm Biol*, 2019, 82:186–196. DOI:10.1016/j.jtherbio.2019.04.009.
- [24] Ahmadi N, Hajsadeghi F, Conneely M, et al. Accurate detection of metabolically active "brown" and "white" adipose tissues with computed tomography[J]. *Acad Radiol*, 2013, 20(11):1443–1447. DOI:10.1016/j.acra.2013.08.012.
- [25] Peng XG, Zhao Z, Chang D, et al. Quantification of fat concentration and vascular response in brown and white adipose tissue of rats by spectral ct imaging[J]. *Korean J Radiol*, 2020, 21(2):248–256. DOI:10.3348/kjr.2019.0111.
- [26] Acosta FM, Berchem J, Martinez–Tellez B, et al. Near–infrared spatially resolved spectroscopy as an indirect technique to assess brown adipose tissue in young women[J]. *Mol Imaging Biol*, 2019, 21(2):328–338. DOI:10.1007/s11307–018–1244–5.
- [27] Hamaoka T, Nirengi S, Fuse S, et al. Near–infrared time–resolved spectroscopy for assessing brown adipose tissue density in humans: a review[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:261. DOI:10.3389/fendo.2020.00261.
- [28] Gaspar RC, Pauli JR, Shulman GI, et al. An update on brown adipose tissue biology: a discussion of recent findings[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 320(3):E488–e495. DOI:10.1152/ajpendo.00310.2020.
- [29] Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, et al. Brown adipose tissue as a secretory organ[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(1):26–35. DOI:10.1038/nrendo.2016.136.
- [30] Comas F, Martínez C, Sabater M, et al. Neuregulin 4 is a novel marker of beige adipocyte precursor cells in human adipose tissue[J]. *Front Physiol*, 2019, 10:39. DOI:10.3389/fphys.2019.00039.
- [31] Lee P, Linderman JD, Smith S, et al. Irisin and fgf21 are cold–induced endocrine activators of brown fat function in humans[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(2):302–309. DOI:10.1016/j.cmet.2013.12.017.
- [32] Mauer J, Chaurasia B, Goldau J, et al. Signaling by IL–6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity–associated resistance to insulin[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(5):423–430. DOI:10.1038/ni.2865.
- [33] Cheng L, Wang J, Dai H, et al. Brown and beige adipose tissue: A novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. *Adipocyte*, 2021, 10(1):48–65. DOI:10.1080/21623945.2020.1870060.

(收稿日期: 2022–02–16)

(本文编辑: 李媚)