综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.10.004

棕色脂肪治疗代谢相关性脂肪肝病及影像学评估研究进展

徐海 董帆

【摘要】 代谢相关性脂肪肝病 (MAFLD) 目前已成为全球第一大肝病, MAFLD 不仅能够进展为肝硬化、肝细胞癌, 而且还与肥胖、2 型糖尿病、心血管疾病等代谢性疾病的发生发展密切相关。目前, 尚无已批准用于临床治疗 MAFLD 的高效药物。近年来, 棕色脂肪 (BAT) 在 MAFLD 中的潜在作用逐渐受到关注, 但两者间的关联及 BAT 在 MAFLD 治疗中的作用机制仍需进一步的探索和研究。该文分析了近年来 BAT 在 MAFLD 的疾病发展及治疗研究中的概况, 并讨论相关影像学检查的新进展, 以利于进一步深入探索 BAT 与 MAFLD 的关联, 探讨 BAT 作为治疗 MAFLD 新靶点的可行性。

【关键词】 代谢相关性脂肪肝病; 棕色脂肪; 作用机制; 影像学检查

Research progress on brown adipose tissue in treatment of metabolic-associated fatty liver disease and imaging evaluation Xu

Hai[△], Dong Zhi.[△] Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author, Dong Zhi, E-mail: dongzh7@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 At present, metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) has become the most common liver disease worldwide. MAFLD can not only progress into liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, but also be closely related to the incidence and development of metabolic diseases including obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. Currently, no highly-effective drugs have been approved for clinical treatment of MAFLD. In recent years, the potential role of brown adipose tissue (BAT) in MAFLD has attracted increasing attention. However, the association between BAT and MAFLD and the mechanism of BAT in the treatment of MAFLD remain to be elucidated. In this article, recent research progress upon the role of BAT in the progression and treatment of MAFLD was reviewed, and advances in relevant imaging examination were analyzed, aiming to further unravel the association between BAT and MAFLD and explore the feasibility of BAT as a new therapeutic target for MAFLD.

【Key words】 Metabolic-associated fatty liver disease; Brown adipose tissue; Mechanism; Imaging examination

代谢相关性脂肪肝病 (MAFLD) 是目前全球第一大肝病, 影响了全世界近 1/4 的人口, 在中国的患病率高达 29%, 其患病率逐年增长且呈低龄化趋势^[1]。MAFLD 可合并肝脏炎症及纤维化, 继而进展为肝硬化、肝细胞癌, 同时还与肥胖、2 型糖尿病、心血管疾病和结直肠癌等疾病的发生发展密切相关, 严重影响人类健康^[1]。目前, 尚无已批准用于临床治疗 MAFLD 的高效药物。这可能是由于 MAFLD 是多种代谢相关性组织和器官、多种机制共同作用所致的肝脏疾病, 是全身系统代谢性疾病的肝脏表现, 因此, 单一针对肝脏的对症治疗不足以对抗和逆转疾病进展^[2]。近年来, 棕色脂肪 (BAT) 在 MAFLD 中的潜在作用逐渐受到关

注, 但两者间的关联及作用机制尚未明确。本综述拟分析近年来 BAT 在 MAFLD 的疾病发展及治疗研究中的概况, 并讨论相关影像学检查的进展, 以利于进一步深入探索 BAT 与 MAFLD 的关联, 探讨 BAT 作为治疗 MAFLD 新靶点的可行性。

一、MAFLD 疾病概况及治疗进展

MAFLD 的前身为非酒精性脂肪肝病 (NAFLD), 是一种机体代谢紊乱引起的肝脏脂肪变性及其进展导致的炎症、纤维化的慢性肝脏疾病^[3]。随着对疾病认识的不断深入, 研究者发现 NAFLD 不仅仅是单一的肝脏疾病, 而是全身多系统代谢紊乱的复杂病理生理改变下的肝脏表现^[4]。因此, 越来越

作者单位: 510080 广州, 中山大学附属第一医院放射介入科 (徐海), 放射诊断科 (董帆)

通信作者, 董帆, E-mail: dongzh7@mail.sysu.edu.cn

多的肝病专家认为“NAFLD”这种排除性诊断命名方式不足以精确地定义疾病,不利于临床医师对疾病的精准诊断和高效治疗。2020年7月,全球超过30个国家和地区的肝病专家发表专家共识,提议将NAFLD更名为MAFLD,并将过去的排除性诊断标准(如过量酒精摄入)更新为肯定性诊断标准,即肝活检组织学提示肝细胞脂肪变性或影像学检查提示弥漫性脂肪肝,同时合并超重/肥胖、2型糖尿病、代谢功能障碍等任一条件即可诊断为MAFLD^[45]。

MAFLD的疾病谱包含单纯性脂肪肝(SFL)和合并肝脏炎症和(或)纤维化的脂肪肝(过去命名为非酒精性脂肪肝炎)^[5]。对于SFL患者,通过给予适当的生活方式指导,改善饮食结构、增加运动消耗和减少热量摄入等方法,通常可达到缓解和逆转脂肪肝的效果;而对于合并肝脏炎症和(或)纤维化的MAFLD,则需要积极进行药物干预,以延缓和防止疾病进展^[3]。研究表明,合并肝脏炎症和(或)纤维化的MAFLD进展为肝硬化的风险急剧上升,并且与MAFLD患者的全因死亡率密切相关^[6]。因此,对于存在肝脏炎症和(或)纤维化的MAFLD的积极高效治疗,对于疾病预后意义重大。

然而,目前临床尚无经FDA批准的针对MAFLD炎症及纤维化的特效药物。临床采用的饮食调节及运动减重疗法仅在小于10%的MAFLD患者中起缓解炎症的作用。对于炎症活动及纤维化较严重的患者,临床常采用调脂、降尿酸及抗氧化剂等对症治疗药物,但均无法有效改善肝脏组织学炎症^[7]。对于部分合并严重肥胖症的MAFLD患者,采用外科手术可达到改善MAFLD组织学炎症和纤维化的效果,但是该治疗方法须经过严格的适应证筛选和术前评估,并可能存在术后不良反应,仅适用于极少数MAFLD患者^[8]。近年来,全球已有上百种抗MAFLD药物进入多中心临床试验研究,多数处于Ⅱ、Ⅲ期临床试验过程中,部分药物已完成临床试验,但目前为止仍无经临床数据验证的高效治疗MAFLD药物^[1,5,9]。

二、BAT在MAFLD疾病发展中的作用

人体的脂肪组织可大致分为两大类:白色脂肪(WAT)和BAT。WAT分布于全身皮下和脏器周围,其主要功能是将过多的能量以甘油三酯的形式贮存于脂肪细胞^[10]。过多的WAT更容易导致肥

胖、2型糖尿病等代谢相关性疾病的发生,并与上述疾病的预后密切关联^[11]。人体的BAT主要分布在中线区,如锁骨上、脊柱旁等区域,与WAT相比,BAT含有丰富的线粒体内膜蛋白解偶联蛋白1(UCP1),通过UCP1可消除线粒体内膜两侧的跨膜质子浓度差,减缓氧化磷酸化过程,阻碍了三磷酸腺苷(ATP)的正常产生,从而消耗能量产热,并减少WAT储存^[11]。除此之外,BAT还是重要的内分泌器官,可分泌多种参与全身代谢调节的脂肪因子和微RNA(miRNA),在脂质代谢、炎症、氧化应激等生物活动和代谢平衡调节中发挥作用^[12]。

BAT与MAFLD的发生发展密切相关且相互作用。Yilmaz等(2011年)利用PET/CT检测人群中BAT活性,发现BAT活性低或无活性的人群更容易发生MAFLD。BAT可分泌多种细胞因子,如成纤维细胞生长因子21(FGF21)、IL-6、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)来调节肝脏脂肪酸的氧化还原、葡萄糖摄取等生理活动^[13]。Liu等(2015年)的研究显示,FGF21可逆转肝脏脂肪变性、对抗肥胖并减轻胰岛素抵抗。FGF21还可以促进脂肪组织线粒体功能提升、促进WAT棕色化。Pfeifer等(2015年)的研究显示,BAT可以通过分泌神经调节蛋白4,抑制肝脏脂质生成。Chen等(2017年)的研究发现,缺乏神经调节蛋白4表达的小鼠肝脏脂质沉积明显增加,而神经调节蛋白4转基因小鼠经长期高脂饮食喂养后,脂肪肝程度明显低于对照组。此外,Mottillo等(2016年)发现BAT细胞中的AMP活化蛋白激酶(AMPK)在MAFLD和2型糖尿病的发展中具有重要作用,当小鼠BAT细胞内缺乏AMPK时,其线粒体功能和结构受到损伤,使BAT对寒冷和 β 肾上腺素刺激产生耐受,从而无法参与机体热量和代谢平衡,这种小鼠接受高脂饮食会诱发更加严重的脂肪肝和胰岛素抵抗。BAT除通过上述多种内分泌因子参与代谢平衡调节外,还可以通过UCP1表达参与MAFLD疾病过程。De Munck等^[14]的研究显示,C57小鼠经过4周高脂饮食喂养后,BAT中UCP1及其他促进脂质摄取和代谢的基因表达明显上调,但在高脂饮食20周后BAT UCP1等脂质代谢相关基因表达无明显上调,而前炎症基因上调,提示在MAFLD早期,BAT可通过上调UCP1和其他脂质代谢基因的表达、增加热量消耗来对抗疾病进展,而长期的高脂负荷会导致上述调节机制衰竭,并损伤线粒体功能,继而导致肝脏炎症及纤维化

不断进展。此外, Mills 等^[15]的动物模型研究显示, 当 BAT 缺乏 UCP1 表达时, 除造成非战栗性产热功能降低之外, 脂肪组织的氧化还原应激亦会明显增加, 从而诱发大量的免疫细胞浸润, 诱导脂肪组织、肝脏以及全身系统性炎症的发生。

因此, BAT 在 MAFLD 疾病的发生发展过程中具有不可忽视的重要作用, 并有可能成为对抗 MAFLD 新药物研发的潜在靶组织。

三、BAT 在 MAFLD 治疗中的作用

MAFLD 最重要的病理特征之一是慢性、持续性的低度炎症。因此, 内源性对抗系统性炎症及其继发的肝脏纤维化可有效对抗 MAFLD 的病理进程^[16]。

研究显示, 通过寒冷或药物等刺激激活 BAT, 可有效缓解甚至逆转 MAFLD 疾病进程。Poekes 等 (2017 年) 通过对 *foz/foz* 肥胖小鼠进行间断性寒冷刺激, 提高 BAT 活性及非战栗性产热功能, 明显降低了高脂饮食下的脂肪肝程度, 并且观察到小鼠腹股沟区皮下 WAT 向 BAT 转化。Bartel 等 (2011 年) 发现通过短期的寒冷刺激激活小鼠 BAT 后, 加速了 BAT 对循环中甘油三酯的清除作用, 改善了肝细胞脂肪变性程度。Poekes 等 (2019 年) 使用 β_3 肾上腺素能受体 (β_3 AR) 激活剂, 提高了 BAT 脂蛋白酶 LPL 表达, 并促进 BAT 对游离脂肪酸和葡萄糖的摄取, 能够明显改善肝脏脂肪变性、炎症和纤维化程度。Li 等 (2020 年) 通过将健康小鼠的 BAT 组织移植到 MAFLD 小鼠模型皮下, 数周后明显改善小鼠肝脏代谢功能, 缓解并逆转了肝脏脂肪沉积、炎症及纤维化等病理改变。Mills 等^[17]的研究发现 UCP1 可以通过促进循环中琥珀酸盐的清除来对抗肝脏炎症。当肝细胞外间隙中的琥珀酸盐含量升高, 并与肝脏星状细胞和巨噬细胞表面的同源受体琥珀酸盐受体结合后, 将会明显推动肝脏炎症病程进展。该研究显示, 富含 UCP1 的 BAT 含量增加可有效对抗肝脏同源受体琥珀酸盐受体依赖的炎症信号活动, 从而缓解肝脏炎症。Li 等^[18]研究显示, 对小鼠局部热疗可明显提高 BAT 活性, 提高 UCP1 表达, 使小鼠脂肪储量减少, 肝脏脂质堆积明显减少。

上述研究通过不同角度和不同方法学研究验证了 BAT 作为 MAFLD 治疗新靶点的可行性, 为进一步研发治疗 MAFLD 新药物奠定了理论和实验基础。

四、BAT 的影像学评估进展

目前, 以改善超重/肥胖、2 型糖尿病、MAFLD 等代谢相关性疾病为目的、靶向 BAT 的药物研发已成为临床医生和科研工作者关注的新方向, 而对 BAT 的含量、功能及活性的评估也成为靶向 BAT 治疗决策的重中之重。影像学检查是目前无创评估 BAT 的重要手段。

目前临床最广泛用于评估 BAT 功能和活性的检查是 PET/CT 成像, 该检查方法主要通过检测氟代去氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) 摄取变化来识别 BAT。但是, 由于 PET/CT 具有电离辐射, 并且需要静脉注射放射性示踪剂, 不适用于多次重复检查的纵向研究, 同时, BAT 摄取 FDG 的功能需要通过冷刺激或注射去甲肾上腺素来激活, 由于个体差异和刺激时长不同等因素影响, PET/CT 检查测得的 BAT 体积及活性结果可重复性较低^[19]。因此, PET/CT 对于处于静息状态的 BAT 功能检测和动态观察评估存在较多局限性。MRI 可用于检测静息状态下的 BAT 组织, 与 PET/CT 相比, MRI 对脂肪等软组织的分辨率更高, 且不具电离辐射, 有望成为无创检测和纵向定量评估 BAT 及其动态转化的理想检查手段。目前, 已有许多研究者在利用 MRI 检测和评估 BAT 方面做出诸多努力。例如, Hu 等 (2010 年) 根据 BAT 和 WAT 组织内脂肪含量的差异, 利用 MR 化学位移成像技术鉴别在体 BAT 与 WAT, 但是由于该技术的空间分辨率不足, BAT 与周围组织之间的信号对比度较差, 并且无法确定人体 BAT 和 WAT 的标准组织内脂肪含量诊断阈值, 因此限制了其在临床的广泛应用。Chen 等 (2012 年) 根据 BAT 和 WAT 组织学特性不同, 使用 MR 多回波自旋回波序列测得的 T2 值成功地区分了两种组织。磁共振波谱 (MRS) 技术可用于无创分析活体组织器官的代谢和生物化学改变, 并对不同化合物进行定量分析。Hamilton 等 (2011 年) 通过 MRS 检查发现小鼠的 BAT 和 WAT 存在的甘油三酯的类型不同。Ouwkerk 等^[20]利用 MRS 验证了 BAT 中单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸的含量均比 WAT 低。然而, MRS 对于磁场的均匀度要求高, 采集时间长, 技术手段复杂, 均可能影响其测量结果的准确性。基于 BAT 和 WAT 的血流灌注水平存在明显差异, Chen 等 (2013 年) 利用血氧水平依赖性功能 MR 成像 (BOLD fMRI) 连续监测成人在冷刺激下的 BAT 活性变化, 发现检查过程中 BAT 的 BOLD fMRI 信号增加了 10%, 提

示冷刺激作用下 BAT 活性增高而需要更多的血流灌注满足代谢需求。Jung 等 (2016 年) 采用动态对比增强 MRI 技术, 通过获取静脉注射对比剂后连续采集的高分辨 MRI 图像, 经过计算机后处理得到组织微循环参数, 如容量转移常数、速率常数等, 来反映 BAT 中血流灌注增加情况及对比剂摄取情况, 从而评估 BAT 活性。

然而, 由于健康成年人的 BAT 含量很少、呈散在分布, BAT 的形态和活性取决于一系列的环境因素和刺激条件, 不易通过影像学检查方法直接观察和测量, 因此, BAT 的影像学评估仍具有巨大挑战性。尽管如此, MRI 作为评估 BAT 的重要手段之一, 不仅具有超高组织分辨率, 而且具备多种定量及功能成像序列, 可满足对 BAT 活性评估的研究需要, 也有望为靶向 BAT 治疗的新药物研发提供影像学参考指标和决策依据。

五、小 结

BAT 在 MAFLD 疾病发生发展过程中具有不可忽视的重要作用, 肝脏与 BAT 之间的相互作用使 BAT 有可能成为对抗 MAFLD 新药物研发的潜在靶组织。而对 BAT 的含量、功能及活性的评估也成为靶向 BAT 治疗决策的重中之重。因此, 利用 MRI 等影像学检查对 BAT 的功能活性进行无创性评估和监测, 有望为靶向 BAT 治疗的新药物研发提供影像学参考指标, 从而为临床治疗 MAFLD 提供决策依据。

参 考 文 献

- [1] Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2019, 69 (6): 2672-2682.
- [2] Younossi Z M, Loomba R, Rinella M E, et al. Current and future therapeutic regimens for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2018, 68 (1): 361-371.
- [3] 林立夫, 蔡华崧, 黄泽弟, 等. MRI 检测肝脏脂肪浸润程度的研究. *新医学*, 2019, 50 (7): 545-549.
- [4] Eslam M, Newsome P N, Sarin S K, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol*, 2020, 73 (1): 202-209.
- [5] Younossi Z M, Rinella M E, Sanyal A J, et al. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology. *Hepatology*, 2021, 73 (3): 1194-1198.
- [6] Leung J C, Loong T C, Wei J L, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *Hepatology*, 2017, 65 (1): 54-64.
- [7] Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*, 2018, 53 (3): 362-376.
- [8] Klebanoff M J, Corey K E, Samur S, et al. Cost-effectiveness analysis of bariatric surgery for patients with nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *JAMA Netw Open*, 2019, 2 (2): e190047.
- [9] Andersson A, Kelly M, Imajo K, et al. Clinical utility of magnetic resonance imaging biomarkers for identifying nonalcoholic steatohepatitis patients at high risk of progression: a multicenter pooled data and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 7: S1542-3565 (21) 01056-9.
- [10] Herz C T, Kulterer O C, Prager M, et al. Active brown adipose tissue is associated with a healthier metabolic phenotype in obesity. *Diabetes*, 2021, 18: db210475.
- [11] Czech M P. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab*, 2020, 34: 27-42.
- [12] Thomou T, Mori M A, Dreyfuss J M, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*, 2017, 542 (7642): 450-455.
- [13] Poekes L, Lanthier N, Leclercq I A. Brown adipose tissue: a potential target in the fight against obesity and the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129 (11): 933-949.
- [14] De Munck T J I, Xu P, Vanderfeesten B L J, et al. The role of brown adipose tissue in the development and treatment of nonalcoholic steatohepatitis: an exploratory gene expression study in mice. *Horm Metab Res*, 2020, 52 (12): 869-876.
- [15] Mills E L, Harmon C, Jedrychowski M P, et al. Cysteine 253 of UCP1 regulates energy expenditure and sex-dependent adipose tissue inflammation. *Cell Metab*, 2022, 34 (1): 140-157.
- [16] Danford C J, Lai M. NAFLD: a multisystem disease that requires a multidisciplinary approach. *Frontline Gastroenterol*, 2019, 10 (4): 328-329.
- [17] Mills E L, Harmon C, Jedrychowski M P, et al. UCP1 governs liver extracellular succinate and inflammatory pathogenesis. *Nat Metab*, 2021, 3 (5): 604-617.
- [18] Li Y, Wang D, Ping X, et al. Local hyperthermia therapy induces browning of white fat and treats obesity. *Cell*, 2022, 185 (6): 949-966. e19.
- [19] Crandall J P, Gajwani P, O J H, et al. Repeatability of brown adipose tissue measurements on FDG PET/CT following a simple cooling procedure for BAT activation. *PLoS One*, 2019, 14 (4): e0214765.
- [20] 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. *Radiology*, 2021, 299 (2): 396-406.

(收稿日期: 2022-06-25)

(本文编辑: 杨江瑜)