

人体内褐色脂肪组织及其生理功能

李永国^{1,2} 颜忠诚² 王德华^{1△}

(¹中国科学院动物研究所 农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室, 北京 100101;

²首都师范大学生命科学院, 北京 100048)

摘要 褐色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 在小型哺乳动物的非颤抖性产热、体温调节以及体重维持等方面都具有重要的生理功能。在人类中, 曾一度认为褐色脂肪组织只在新生儿中存在, 在成人中不存在或数量甚微而没有生理意义。随着医学科技的发展, 2009年采用监测癌症及癌症转移的氟化脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像技术-X射线断层显像技术 (18F-FDG PET-CT) 检测到在成年人体内也存在功能性的褐色脂肪组织, 此发现颠覆了传统的观念, 也为人类对抗肥胖提供了新靶标。本文就褐色脂肪组织在人类体内的存在及其潜在的生理意义进行了概述。

关键词 褐色脂肪组织; 肥胖; 糖尿病; 衰老

中图分类号 Q413

Brown Adipose Tissue in Human and Its Potential Physiological Significance LI Yong-Guo^{1,2}, YAN Zhong-Cheng², WANG De-Hua¹ (¹State Key Laboratory of Integrative Management of Pest Insects and Rodents, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; ²College of Life Science, Capital Normal University, Beijing 100048, China)

Abstract Brown adipose tissue (BAT) plays an important role in nonshivering thermogenesis, thermoregulation and body mass regulation in small mammals. However, in human, the presence of brown adipose tissue was thought to be relevant only in infants, with negligible physiologic relevance in adults. Recently, using 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron-emission tomographic and computed tomographic (PET-CT) scans showed that adults retain metabolically active BAT depots that can be induced in response to cold and sympathetic nervous system activation. These findings highlight BAT as a potential relevant target for pharmacological and gene expression manipulation to combat human obesity. We reviewed the recent research progresses of BAT in human and its potential functional significance.

Key words BAT; obesity; diabetes; ageing

哺乳动物有两种脂肪组织: 白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和褐色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT)。两者在形态、功能以及基因表达谱系上都存在差异^[1]。白色脂肪组织的主要功能是以甘油三酯的形式储存多余的能量及分泌一些激素和细胞因子来调节动物的能量代谢, 人类身体白色脂肪的过度积累可导致肥胖及随之而来的代谢疾病如 2型糖尿病和心血管疾病等^[1]; 而褐色脂肪组织的主要功能是参与非颤抖性产热 (nonshivering thermogenesis, NST) 和食物诱导性产热 (diet-induced thermogenesis, DIT)^[2], 其产热的机制是通过线粒体内膜上的分子标志蛋白-解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 将脂肪酸氧化与

ATP的产生解偶联, 把能量直接以热量的形式散失而不生成 ATP, 即通过解偶联作用消耗脂肪产生热量, 因此褐色脂肪是消耗能量的组织, 激活褐色脂肪可增加能量支出, 具有潜在的抵抗肥胖的作用, 从而备受关注^[3]。尽管褐色脂肪组织在啮齿动物中终生存在, 而传统的观念认为在人类中褐色脂肪组织只存在于新生儿中, 并在 1岁时就基本消失, 在成人中不存在或数量甚微而没有明显的生理意义^[1]。然而最近采用监测癌症及癌症转移的氟化脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层显像技术与 (或) X射线

国家自然科学基金 (30625009) 资助课题

△ 通讯作者

断层显像技术 (^{18}F -FDG-PET/CT) 扫描技术并结合定位组织取样进行分子鉴定发现在成年人体内的确存在有功能活性的褐色脂肪组织, 此发现颠覆了以往传统的观念^[4-6]。考虑到褐色脂肪组织对抗肥胖的潜在作用, 人们希望将其作为一个寻找治疗肥胖症新方法的重要靶标。成年人体内的“褐色脂肪组织”被美国《时代周刊》评为 2009 年度十大医学突破之一。本文就人体内的褐色脂肪组织及其潜在的生理学意义进行概述。

一、褐色脂肪组织在成年人体内的发现

褐色脂肪组织在啮齿动物和人类新生儿中普遍存在, 在应对寒冷、维持体温方面起重要作用。2002 年以前, 学术界普遍认为褐色脂肪组织在成年人体内基本不存在^[2]。然而自 2002 年这个观点受到了挑战。采用 PET/CT 对病人进行肿瘤定位和转移检测时发现在病人的颈部和肩部等非肿瘤区域存在对称的 ^{18}F -FDG 吸收, 经 CT 鉴定为脂肪, 于是命名为锁骨上部区域吸收 FDG 的 USA-脂肪组织 (uptake of FDG localizing to the supraclavicular area USA-fat)。尽管 USA-脂肪的一些特性, 如受冷暴露被激活, 受交感神经抑制剂抑制, 暗示其可能是褐色脂肪组织, 此现象却被生理学家们一直所忽视。究其原因, 一方面是这些研究结果发表在核医学领域的期刊上, 不为生理学家所了解; 另一方面正如 Weber 所说“褐色脂肪组织在成年人体中不存在的事实已深入人心, 于是我们对眼前的东西视而不见”^[7]。2007 年, Nedergaard 等首次对褐色脂肪组织在成年人体内存在的证据进行了综述^[7], 但尚缺乏分子层次的佐证。直到 2009 年在新英格兰医学杂志上发表了 3 篇相关文章, 采用 ^{18}F -FDG PET-CT 检测并结合组织定位取样进行基因表达和蛋白水平上的鉴定, 证实了 USA-脂肪即为褐色脂肪, 并初步估计至少在 10% 的成年人群体内存在这种功能性的褐色脂肪组织^[4-8], 且褐色脂肪组织的存在具有性别差异, 在女性中更为常见 (存在比例: 男性为 3.1%; 女性为 7.3%)。但由于这些结果大多是在室温条件下获得的, 考虑到褐色脂肪组织对温度的敏感性, 可能低估了褐色脂肪组织在成年人体内存在的普遍性^[6]。

二、褐色脂肪组织在人体内的分布

在啮齿动物中, 褐色脂肪组织的主要分布部位一般是颈部、胸部、腋下、肩胛间、肩胛下、肾脏周围、主动脉周围、心脏、腹股沟及脊柱背部等区域^[9], 以肩胛间和腋下分布量居多, 在胸腺附近、白色脂肪组织及骨骼肌中也少量存在。在人类新生儿中, 褐色

脂肪组织主要分布在颈部、胸腔纵隔、大的血管周围以及肾周, 其量约为 150~250g (体重的 2~3%)^[3]。而在成年人体内, 褐色脂肪组织主要分布于颈部、锁骨上部、纵隔、脊柱两侧区域及肾上部区域, 其中以颈部和锁骨上部分布量最多, 在肾脏周围的分布甚微, 而在肩胛间和腋下没有分布^[7]。根据褐色脂肪组织在人类及啮齿动物中的这种分布差异, 我们也不难理解长期以来为什么人们一直认为成年人体内不存在褐色脂肪组织, 因为以前在成人中的研究着重关注了肩胛间和肾脏周围, 所以得出“褐色脂肪组织在成年人体中不存在”的结论也就不奇怪了^[7]。除了这些典型的褐色脂肪分布之外, 弥散在白色脂肪组织和肌肉中的褐色脂肪样细胞也在人体内存在。一些研究在人类的皮下脂肪中检测到了 UCP1 的 mRNA^[18], 更有研究发现在人类肌肉和白色脂肪组织中存在可分化为褐色脂肪细胞的前体细胞^[10]。由此, 在人体内至少存在三种类型的褐色脂肪或褐色脂肪细胞的分布: 典型的褐色脂肪组织、弥散在白色脂肪组织中的褐色脂肪细胞和弥散在骨骼肌中的褐色脂肪细胞。

三、褐色脂肪组织在人体内的生理意义

确定了褐色脂肪组织在成年人体内存在之后, 人们关心的问题便是这些组织是否具有重要的生理功能意义。关于褐色脂肪组织生理功能的研究大多局限于啮齿动物中, 在人类中还很少涉及。根据现有的结果, 褐色脂肪组织除了与产热有关外, 可能还与肥胖、糖尿病和衰老相关。

(一) 褐色脂肪组织与产热 冷暴露不仅可显著激活人类体内褐色脂肪组织的活性, 还可以提高人群中褐色脂肪存在的比例。例如, Virtanen 等采用 ^{18}F -FDG PET-CT 技术监测发现冷暴露之后锁骨上部区域 FDG 的吸收增加 15 倍^[5]; van Marken Lichtenbelt 等发现经冷暴露 2 小时之后, 在实验人群中褐色脂肪组织的存在比例也明显升高^[4]。除此之外, 研究还发现冷暴露之后褐色脂肪组织的活性与皮肤表面的温度的变化成反比, 也就是说褐色脂肪组织活性较高的人群, 在冷暴露之后, 其皮肤表面温度降低幅度较小^[4]。人体内的褐色脂肪组织也存在季节性变化, 无论是褐色脂肪组织的活性还是存在比例, 在秋、冬季节明显高于春、夏季节^[11, 12]。然而褐色脂肪组织的活性与冷诱导的产热之间却没有发现存在直接的相关关系, 原因未知, 一个可能的解释是其它组织, 如骨骼肌也参与了产热响应^[4]。另外, 人体内的褐色脂肪组织活性的季节性

变化与光周期的变化更为相关(与环境温度相比),暗示可能存在尚未报道的人体褐色脂肪组织功能调节机制^[12]。

(二)褐色脂肪组织与肥胖 肥胖的发生源于能量摄入和消耗之间的失调。适应性产热约占总能量支出的 10~15%。个体间的适应性产热,无论是动物还是人类,都存在很大差异,这种差异可归因于褐色脂肪组织数量或活性的差异。因此,适应性产热水平的高低可能与肥胖的易感性相关,提高适应性产热能力可以用来治疗或抵抗肥胖^[13]。在大多数啮齿动物模型中,肥胖易感性与褐色脂肪组织活性的降低相关,而肥胖抵抗与褐色脂肪组织功能的增加或白色脂肪组织和(或)肌肉中褐色脂肪细胞的诱导有关^[3]。例如过表达 UCP1 的转基因小鼠对食物诱导的肥胖和遗传性肥胖具有抵抗作用;UCP1 敲除小鼠饲养在热中性区时肥胖易感性增加;分布在骨骼肌间的褐色脂肪细胞也与 sv129 小鼠的肥胖抵抗性有关。而在成人中,褐色脂肪组织在能量平衡过程中到底有多大程度的影响至今还不清楚。现有的研究表明,体重指数(body mass index, BMI)、总脂肪含量、内脏脂肪含量也与褐色脂肪的量呈负相关^[4-6,11]。在超重或肥胖个体中褐色脂肪组织的活性也较瘦个体低,这提示褐色脂肪组织可能在成人体重调节中起作用,其活性的缺失导致肥胖易感性增加,不过不排除肥胖个体过多的皮下脂肪隔热效率高从而抑制了褐色脂肪组织活性的可能性^[4]。据估计,仅 50g 全部激活的褐色脂肪组织就可消耗成年人每天能量支出的 20%^[11],采用 PET/CT 扫描也发现在一位志愿者的锁骨上部存在 63g 褐色脂肪组织,如果这些褐色脂肪组织完全激活,每年可消耗近 4kg 的白色脂肪组织,因此褐色脂肪是改变能量支出的天然靶组织,为人类对抗肥胖提供了新的切入点。褐色脂肪组织的激活和增补(recruitment)及将白色脂肪细胞转化为褐色脂肪细胞被认为是两种可行的策略^[14]。而近期鉴定出的褐色脂肪细胞分化形成的分子决定开关 PRDM 16(一种锌指蛋白(zinc finger protein),含 PRD1-BF1-RIZ1 homologous 结构域)和 BMP7(骨形态发生蛋白 7)更为对抗肥胖提供了重要的药物设计靶点^[15,16]。PRDM 16 通过与 C/EBP β (CCAAT 增强子结合蛋白)形成转录复合体激活 PPAR- γ 和 PGC-1 α 基因表达,进而 PRDM 16 辅激活 PPAR- γ 和 PGC-1 α 活性,从而控制细胞命运从成肌细胞前体或白色脂肪细胞前体向褐色脂肪细胞分化^[17],而 BMP7 通过诱导 PRDM 16,

C/EBP, PPAR- γ 及 PGC-1 α 等基因的表达,可直接使间充质干细胞(mesenchymal stem cells)向褐色脂肪细胞分化^[16]。不过我们还不清楚在人体内上调 PRDM 16 或 BMP7 的表达是否能刺激褐色脂肪组织和(或)弥散在白色脂肪组织中的褐色脂肪细胞的增加以及有无副作用。另外,PRDM 16 和 BMP7 基因表达的差异是否与人类肥胖的发生相关,这都有待于深入研究。在诱导白色脂肪转分化为褐色脂肪方面,长期冷暴露、 β -肾上腺素激活及 PPAR- γ 激活均能在啮齿动物中诱导褐色脂肪细胞在白色脂肪中出现,这些褐色脂肪细胞的发育来源至今尚未明确。在人类中,研究表明白色脂肪中的褐色脂肪细胞至少在 50% 的成人(小于 50 岁)中存在^[3]。近期在人类肌肉和白色脂肪中鉴定出的可分化为褐色脂肪细胞的前体细胞,更成为诱导弥散型的褐色脂肪细胞分化的新靶标^[18]。遗憾的是,虽然许多 β 3-肾上腺素受体的激活剂药物在对抗啮齿动物肥胖上有显著疗效,但在人类治疗肥胖的临床实验中都失败了,其原因可能是在人类中褐色脂肪组织的产热主要是由 β 1-肾上腺素受体介导的还是其他原因尚需进一步研究^[19]。

(三)褐色脂肪组织与糖尿病 褐色脂肪组织除了以脂肪为燃料外,还可利用葡萄糖。褐色脂肪组织的葡萄糖吸收能力可受胰岛素刺激增加^[19]。考虑到褐色脂肪组织的高代谢能力,如果其功能失活或活性降低,机体利用葡萄糖的能力可能受到损伤,而持续的葡萄糖水平的增加可导致胰岛素抵抗的发生,甚至糖尿病。相反,有功能活性的褐色脂肪便可延缓葡萄糖水平增加,进而可以降低胰岛素抵抗的发生^[19]。有研究表明,褐色脂肪细胞对胰岛素刺激的失敏,可明显导致葡萄糖不耐受综合征的发生^[19]。成年人皮下脂肪中的 UCP1 基因表达量与 BMI 呈正相关,这种相关关系受糖尿病的显著影响。在肥胖但是没有糖尿病的个体中存在弥散的褐色脂肪细胞,暗示这些细胞可能对代谢稳态调节起重要作用^[18]。有趣的是,最新的一项研究表明,激活褐色脂肪可介导非胰岛素依赖的葡萄糖利用^[19]。因此,激活褐色脂肪组织可作为预防或治疗糖尿病的手段之一。

(四)褐色脂肪组织与衰老 衰老的过程中常伴随着褐色脂肪组织功能的降低。研究表明老龄组大鼠褐色脂肪组织介导的非颤抖性产热较年轻组显著降低。年龄对褐色脂肪的影响在雄性中更为明显,老年雄性大鼠褐色脂肪组织受到冷暴露时维持

产热能力要比雌性差^[20]。这种褐色脂肪组织功能的下降可能对衰老过程中内脏脂肪的积累增加有所解释。衰老对人类体内的褐色脂肪也具有重要影响。随着人类年龄的增长,在体内监测到褐色脂肪组织存在的机率降低,受冷暴露所激活的褐色脂肪组织的活性在老龄人群中降低^[4],且褐色脂肪与BMI的相关性在老年人群中却更为突出^[5,6]。这些结果至少在一定程度上对“随着年龄的增长,肥胖易感性增加”给出了解释^[19]。但是衰老和褐色脂肪组织功能降低两者是否具有因果关系现在还是未知的。不过有证据暗示,褐色脂肪组织似乎在延缓衰老过程中起作用,如能量限制可激活褐色脂肪组织,同时能量限制可延长寿命^[20]。结合衰老过程中褐色脂肪组织功能降低的事实,提高褐色脂肪的活性似乎可作为延缓衰老的一种手段,不过目前尚未有此方面的报道。衰老过程中褐色脂肪组织活性降低的原因也是未知的,是交感神经功能降低导致的?还是褐色脂肪组织对肾上腺素信号敏感性降低,甚至是褐色脂肪细胞本身的分化或功能的降低导致的都值得深入研究。

四、结语与展望

综上所述,现在已有充足的证据表明在成年人体内的确存在褐色脂肪组织并具有功能活性,褐色脂肪的功能活性受冷暴露和交感神经系统所激活,具有潜在的抵抗肥胖、治疗糖尿病和延缓衰老的功能。由于褐色脂肪组织在人体内的重要性,学术界必定会关注和加强这些方面的研究。相信不久关于人类褐色脂肪组织及其功能的研究将会有较大的进展,希望我国学者能开展这方面的研究。

参 考 文 献

- Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat tracking obesity to its source. *Cell* 2007, 131: 242~ 256.
- Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004, 84: 277~ 359.
- Frühbeck G, Becerril S, Síniz N, et al. BAT: a new target for human obesity? *Trends Pharmacol Sci* 2009, 30: 387~ 396.
- van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommel JG, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009, 360: 1500~ 1508.
- Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009, 360: 1518~ 1525.
- Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009, 360: 1509~ 1517.
- Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, 293: E444~ E452.
- Timmons JA, Pedersen BK. The importance of brown adipose tissue. *N Engl J Med* 2009, 361: 415~ 416. author reply 418~ 421.
- 王德华, 王祖望. 褐色脂肪组织及其产热研究进展. *生态学杂志*, 1992, 11: 43~ 48.
- Enerläck S. Human Brown Adipose Tissue. *Cell Metab* 2010, 11: 248~ 252.
- Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 2009, 58: 1526~ 1531.
- Au-Yang IH, Thorn N, Ganatra R, et al. Brown adipose tissue and seasonal variation in humans. *Diabetes* 2009, 58: 2583~ 2587.
- Wijers SL, Saris WH, van Marken Lichtenbelt WD. Recent advances in adaptive thermogenesis: potential implications for the treatment of obesity. *Obes Rev* 2009, 10: 218~ 226.
- Langin D. Recruitment of brown fat and conversion of white into brown adipocytes: strategies to fight the metabolic complications of obesity? *Biochim Biophys Acta* 2010, 1801: 372~ 376.
- Seale P, Björk B, Yang W, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 2008, 454: 961~ 967.
- Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature* 2008, 454: 1000~ 1004.
- Kajimura S, Seale P, Kubota K, et al. Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP-beta transcriptional complex. *Nature* 2009, 460: 1154~ 1158.
- Giacobino JP, Castella L. Thermogenic brown adipocytes as new targets for the treatment of obesity in humans. *Clin Lipidol* 2010, 5: 173~ 180.
- Nedergaard J, Cannon B. The changed metabolic world with human brown adipose tissue: therapeutic visions. *Cell Metab* 2010, 11: 268~ 272.
- Mattson MP. Perspective: Does brown fat protect against diseases of aging? *Ageing Res Rev* 2009, 9: 69~ 76.