

棕色脂肪组织影像学技术的研究进展

邵小南¹ 邵晓梁¹ 蒋振兴² 王跃涛¹

¹苏州大学附属第三医院、常州市第一人民医院核医学科 213003; ²苏州大学附属第三医院、常州市第一人民医院放射科 213003

通信作者:王跃涛, Email: yuetao-w@163.com

【摘要】 糖尿病、肥胖和代谢性疾病在全球范围高发,营养及能量过剩是其重要机制。近年来,诱导和增加内源性能量消耗,特别是棕色脂肪组织(BAT)的激活成为新的治疗靶点。无创性的影像技术,包括放射性核素显像、MRI、超声成像、光学成像等对 BAT 活性的定量监测具有重要意义。文章就这些影像技术在 BAT 中的应用进展进行综述。

【关键词】 脂肪组织,棕色;放射性核素显像;磁共振成像;超声检查;发展趋势

基金项目:国家自然科学基金(81701734);常州市科技计划项目(CJ20180022)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.012

Research progress of brown adipose tissue imaging technology

Shao Xiaonan¹, Shao Xiaoliang¹, Jiang Zhenxing², Wang Yuetao¹

¹Department of Nuclear Medicine, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou First People's Hospital, Changzhou 213003, China; ²Department of Radiology, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou First People's Hospital, Changzhou 213003, China

Corresponding author: Wang Yuetao, Email: yuetao-w@163.com

【Abstract】 Diabetes, obesity, and metabolic diseases are globally prevalent, and induction and increase of endogenous energy consumption, especially activation of brown adipose tissue (BAT), is a new therapeutic target. Non-invasive imaging techniques, including radionuclide imaging, MRI, ultrasound imaging, and optical imaging, have attracted wide attention in BAT monitoring and have good application prospects. This article reviews the progress and application of these imaging techniques in BAT monitoring.

【Key words】 Adipose tissue, brown; Radionuclide imaging; Magnetic resonance imaging;

Ultrasonography; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81701734); Science and Technology Planning Project of Changzhou (CJ20180022)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.012

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一类以腹型肥胖、高血糖、高血压和高胆固醇血症为主要特征的代谢紊乱综合征,与心血管疾病和2型糖尿病发病密切相关。除了改变生活方式和必要时药物干预外,诱导和增加内源性能量消耗是治疗MS的新方法^[1]。棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)是哺乳动物非战栗性产热的主要组织,具有改善糖脂代谢及胰岛素抵抗、增加内源性能量消耗等作用,其随着年龄增加逐步减少。利用有效手段激活成人体内BAT或诱导白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)棕色化具有很高的临床价值,而有效、及时、无创的影像技术对治疗过程的监测及效果的评估尤为重要。

¹⁸F-脱氧葡萄糖(flurodeoxyglucose, FDG) PET/CT 现已广泛应用于人体BAT的研究,但存在显像结果变异大、易受环境因素影响、利用标准摄取值(standardized uptake value, SUV)定量困难等不足^[2]。放射性核素显像、MRI、超声成像和光学成像等其他无创影像技术近年来在BAT定量及活性监测中的应用研究逐渐增多,并取得了快速进展。本文就上述影像技术在BAT中的应用进展进行综述。

一、放射性核素显像

1. ¹⁸F-FDG PET/CT 显像。Cypess 等^[3]研究发现在颈部和上胸部摄取 FDG 的脂肪组织为 BAT,其机制为棕色脂肪细胞能高表达葡萄糖转运蛋白(glucose transport protein, Glut)-4 和 Glut-1。¹⁸F-FDG PET/CT 是目前监测 BAT 活性的主要手段,其主要不足是存在电离辐射,葡萄糖不是 BAT 的首选能量底物(脂肪酸才是),并且显像结果取决于显像条件和 BAT 活化水平。

BAT 的 FDG 摄取不仅受禁食状态、糖尿病、肌肉活动和药物(如 β 受体阻滞剂)的影响^[3],还与受检者的人群特征(如年龄、性别和体质量指数)、温度和季节有关^[4,6]。在回顾性研究中 BAT 的阳性率均低于 5%^[3,5],而在冷刺激和 β_3 -肾上腺素能受体激动剂干预的前瞻性研究中,BAT 的阳性率可高达 40%~100%^[7-8]。

此外,BAT 的定量分析也有难度,主要体现在 PET 采集方式、BAT 摄取的 SUV 界值以及鉴别脂肪组织的 CT 界值没有统一的标准。研究中通常使用最大 SUV(maximum SUV, SUV_{max})为 1.0~2.0,CT 值-10~-250 HU,将这 2 个参数联

合,通过定量软件可自动获取并分割 BAT,获得其代谢容积和活性^[9]。但由于 PET 的空间分辨率低于 CT, PET 和 CT 图像配准不当以及部分容积效应可导致对 BAT 容积的高估。

在未来的一段时间内,¹⁸F-FDG PET/CT 显像仍将在 BAT 研究中发挥主导作用。图像定量和分析的标准化尤为重要,其中平均 SUV (mean SUV, SUV_{mean}) 或糖酵解总量可作为反映 BAT 活性更好的定量指标^[10]。与此同时,仪器空间分辨率的提高、辐射剂量的减低及 PET 动态显像技术的发展均会推动 BAT 研究的发展。

2. 其他放射性核素显像。活化的 BAT 可大量摄取灌注或代谢示踪剂,如¹⁸F-14(R,S)-氟-6-硫十七烷酸(一种脂肪酸摄取标记)^[11-12],¹¹C-乙酰盐(一种氧化活性标记)^[13],¹⁵O-O₂ 和¹⁵O-CO(2种耗氧标记)^[11,14]。但上述小分子示踪剂均为短半衰期核素,应用存在局限性。

可用于 BAT 显像的单光子显像剂包括⁹⁹Tc^m-甲氧基异丁基异腈(methoxyisobutylisonitrile, MIBI)和¹²³I-间碘苄胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG)^[15]。MIBI 是一种灌注显像剂,在高膜电位的细胞和线粒体中积聚。人体 BAT 摄取 MIBI 的阳性率较低^[16],且 BAT 激活后 MIBI 摄取变化幅度较小,难以判断 BAT 的活性^[15],限制了其应用。

二、MRI

MRI 选择性 BAT 成像的原理是 BAT 中含水量和磁化率明显增加。MR 波谱成像证实相对于 WAT, BAT 具有较少的不饱和三酰甘油、较少的脂肪和较多的水分^[17]。多回波 Dixon 水脂分离法的脂肪分数分析可以鉴别 BAT 和 WAT^[18-19],但 Dixon 法不能用来探测混合体系中的 BAT 含量,由此产生了分子间零量子相干性 MRI。该方法可检测 BAT 的水-亚甲基分子间零量子相干峰特征,且对不均匀性不敏感,其产生的 BAT 特异性相干图与 BAT 活化后的 FDG PET 显像密切相关^[20]。

目前,临床最常使用的 MRI 扫描序列仍是常规扫描序列。Chen 等^[21]使用快速自旋回波序列在小动物中鉴别出 BAT,随后他们使用 T₂ 加权自旋回波以及快速自旋回波序列联合的水饱和法在人体中检测到 BAT^[22],该方法与 Dixon 水脂分离法以及¹⁸F-FDG PET/CT 相关性良好。

MRI 可进一步量化 BAT 的活性。BAT 有丰富的血管网,活化期间增加的细胞代谢可能伴随血流量的增加。在小动物中,功能 MRI (functional MRI, fMRI) 可检测到 β₃-肾上腺素受体激动剂引起的 BAT 活化^[21]。在冷刺激情况下, BAT 内血氧水平依赖性 (blood oxygen level dependent, BOLD) 信号明显增加,且高于传统脑 fMRI 的信号^[22]。上述研究使 BOLD-MR 运用于 BAT 活化的动态研究成为可能。

常规 MRI 仅限于水或脂质中质子自旋产生的信号,超极化 MRI 使用体外核自旋极化,以产生的新底物作为对比剂,使信噪比得到显著提高。例如,在去甲肾上腺素激活的大鼠肩胛间 BAT 中发现超极化的¹³C-丙酮酸盐分解为碳酸氢盐和乳酸盐^[23],以及 BAT 激活后超极化¹²⁹Xe 吸收增加超过 15 倍^[24],表明这是一种有潜力的 BAT 成像技术。然而,超极化 MRI 的应用有赖于超极化剂的普及和半衰期的延长。

PET/MR 结合了 PET 的分子影像能力和 MRI 精细的组织分辨率,已用于人体活性 BAT 的研究^[18-19]。多模态融合影像可更精确地探测 BAT 的位置、计算其质量、判断其活

性, BAT 细胞表面特异性受体的 PET 显像联合 BOLD-MR 可能为 BAT 的研究提供新的视角和方向。

三、超声成像

超声成像无电离辐射、价格低、应用范围广,是目前最便捷的影像学检查方法。利用超声成像可动态、连续监测多个 BAT 部位。动物研究证实超声微泡增强技术能可靠定量 BAT 血流量,并发现去甲肾上腺素刺激后的血流量增加^[25]。通过连续注射去甲肾上腺素,结合微泡增强技术测得的 BAT 质量与活组织检查(简称活检)测得的质量具有很好的一致性^[26]。Flynn 等^[27]也证实了对比增强超声技术定量人体 BAT 的可行性。然而,由于超声穿透能力欠佳,使得该技术仅能用于较浅表 BAT 的监测。分子靶向超声造影剂的进一步发展和应用,会使该技术变得更有吸引力。

四、其他影像学方法

1. 温度测定法。热量测量是 BAT 产热功能的直接反映,热成像可观察到人体在冷刺激下锁骨上窝的温度增加。Koskensalo 等^[19]利用质子磁共振波谱成像发现 BAT 的代谢活性直接与产热能力相关,实现了 MR 测温技术对 BAT 产热的量化分析。但 Gatidis 等^[28]发现锁骨上皮下脂肪厚度会影响锁骨上皮肤温度,热成像难以特异性地检测活性 BAT。

2. 光学成像法。BAT 的光学成像有一定应用潜力,包括通过¹⁸F-FDG 本身的切伦科夫发光成像发现肩胛间 BAT 的摄取^[29],以及使用近红外偶联肽探针的 BAT 血管成像^[30]。近红外时间分辨光谱也是一种无创影像学方法,能简单、可靠地鉴别人体锁骨上区的 BAT^[31],并可在纵向干预研究中定量评估 BAT^[32]。

五、总结

糖尿病、肥胖和代谢性疾病在全球范围高发,营养及能量过剩是其重要机制。诱导和增加内源性能量消耗特别是 BAT 的激活已成为新的治疗靶点。无创影像学技术在 BAT 的定量和活性监测中发挥了重要的作用,并得到广泛应用,但不同的影像技术各有利弊。随着医学影像技术的发展、新型分子探针的研发,以 PET/MR 为代表的核医学多模态融合影像有望成为 BAT 定量和活性监测的重要手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Poekes L, Lanthier N, Leclercq IA. Brown adipose tissue: a potential target in the fight against obesity and the metabolic syndrome [J]. Clin Sci (Lond), 2015, 129(11): 933-949. DOI:10.1042/CS20150339.
- [2] Cypess AM, Haft CR, Laughlin MR, et al. Brown fat in humans: consensus points and experimental guidelines [J]. Cell Metab, 2014, 20(3): 408-415. DOI:10.1016/j.cmet.2014.07.025.
- [3] 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/NEJMoa0810780.
- [4] 邵小南, 邵晓梁, 王小松, 等. 棕色脂肪摄取¹⁸F-FDG 的 PET/CT 影像特征及影响因素分析 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(6): 509-510. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.06.021.

Shao XN, Shao XL, Wang XS, et al. Characteristics and influence factor analysis of ¹⁸F-FDG uptake of brown adipose tissue in PET/

- CT[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 34(6): 509-510. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.06.021.
- [5] Shao X, Shao X, Wang X, et al. Characterization of brown adipose tissue ^{18}F -FDG uptake in PET/CT imaging and its influencing factors in the Chinese population[J]. *Nucl Med Biol*, 2016, 43(1): 7-11. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2015.09.002.
- [6] 袁和秀, 邹晨怡, 施毕旻, 等. 成人棕色脂肪与代谢性指标的相关性[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(4): 243-247. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.04.004.
- Yuan HX, Zou SY, Shi BM, et al. Correlations between brown adipose tissue in adults and metabolic indicators[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(4): 243-247. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.04.004.
- [7] van der Lans AA, Wierts R, Vosselman MJ, et al. Cold-activated brown adipose tissue in human adults; methodological issues [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 307(2): R103-R113. DOI:10.1152/ajpregu.00021.2014.
- [8] Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, et al. Activation of human brown adipose tissue by a β_3 -adrenergic receptor agonist [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(1): 33-38. DOI:10.1016/j.cmet.2014.12.009.
- [9] Hussein S, Green A, Watane A, et al. Automatic segmentation and quantification of white and brown adipose tissues from PET/CT scans[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2017, 36(3): 734-744. DOI:10.1109/TMI.2016.2636188.
- [10] Becker AS, Nagel HW, Wolfrum C, et al. Anatomical grading for metabolic activity of brown adipose tissue[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0149458. DOI:10.1371/journal.pone.0149458.
- [11] U Din M, Raiko J, Saari T, et al. Human brown adipose tissue [^{15}O] O_2 PET imaging in the presence and absence of cold stimulus[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(10): 1878-1886. DOI:10.1007/s00259-016-3364-y.
- [12] U Din M, Raiko J, Saari T, et al. Human brown fat radiodensity indicates underlying tissue composition and systemic metabolic health[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(7): 2258-2267. DOI:10.1210/jc.2016-2698.
- [13] Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(2): 545-552. DOI:10.1172/JCI60433.
- [14] Muzik O, Mangner TJ, Granneman JG. Assessment of oxidative metabolism in brown fat using PET imaging [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, 3: 15. DOI:10.3389/fendo.2012.00015.
- [15] Cypess AM, Doyle AN, Sass CA, et al. Quantification of human and rodent brown adipose tissue function using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrile SPECT/CT and ^{18}F -FDG PET/CT[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(11): 1896-1901. DOI:10.2967/jnumed.113.121012.
- [16] Haghghatafshar M, Farhoudi F. Is brown adipose tissue visualization reliable on $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrile diagnostic SPECT scintigraphy? [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(2): e2498. DOI:10.1097/MD.0000000000002498.
- [17] Hamilton G, Smith DL Jr, Bydder M, et al. MR properties of brown and white adipose tissues [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 34(2): 468-473. DOI:10.1002/jmri.22623.
- [18] Franz D, Karampinos DC, Rummeny EJ, et al. Discrimination between brown and white adipose tissue using a 2-point dixon water-fat separation method in simultaneous PET/MRI [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(11): 1742-1747. DOI:10.2967/jnumed.115.160770.
- [19] Koskensalo K, Raiko J, Saari T, et al. Human brown adipose tissue temperature and fat fraction are related to its metabolic activity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(4): 1200-1207. DOI:10.1210/jc.2016-3086.
- [20] Branca RT, Zhang L, Warren WS, et al. *In vivo* noninvasive detection of brown adipose tissue through intermolecular zero-quantum MRI[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74206. DOI:10.1371/journal.pone.0074206.
- [21] Chen YI, Cypess AM, Sass CA, et al. Anatomical and functional assessment of brown adipose tissue by magnetic resonance imaging [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(7): 1519-1526. DOI:10.1038/oby.2012.22.
- [22] Chen YC, Cypess AM, Chen YC, et al. Measurement of human brown adipose tissue volume and activity using anatomic MR imaging and functional MR imaging [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(9): 1584-1587. DOI:10.2967/jnumed.112.117275.
- [23] Lau AZ, Chen AP, Gu Y, et al. Noninvasive identification and assessment of functional brown adipose tissue in rodents using hyperpolarized ^{13}C imaging [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(1): 126-131. DOI:10.1038/ijo.2013.58.
- [24] Branca RT, He T, Zhang L, et al. Detection of brown adipose tissue and thermogenic activity in mice by hyperpolarized xenon MRI [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(50): 18001-18006. DOI:10.1073/pnas.1403697111.
- [25] Baron DM, Clerte M, Brouckaert P, et al. *In vivo* noninvasive characterization of brown adipose tissue blood flow by contrast ultrasound in mice [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(5): 652-659. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.975607.
- [26] 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.
- [27] Flynn A, Li Q, Panagia M, et al. Contrast-enhanced ultrasound; a novel noninvasive, nonionizing method for the detection of brown adipose tissue in humans [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(10): 1247-1254. DOI:10.1016/j.echo.2015.06.014.
- [28] Gatidis S, Schmidt H, Pfannenber CA, et al. Is it possible to detect activated brown adipose tissue in humans using single-time-point infrared thermography under thermoneutral conditions? Impact of BMI and subcutaneous adipose tissue thickness [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151152. DOI:10.1371/journal.pone.0151152.
- [29] Zhang X, Kuo C, Moore A, et al. *In vivo* optical imaging of interscapular brown adipose tissue with ^{18}F -FDG via Cerenkov luminescence imaging [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62007. DOI:10.1371/journal.pone.0062007.
- [30] Azhdarinia A, Daquinac AC, Tseng C, et al. A peptide probe for targeted brown adipose tissue imaging [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2472. DOI:10.1038/ncomms3472.
- [31] Nirengi S, Yoneshiro T, Sugie H, et al. Human brown adipose tissue assessed by simple, noninvasive near-infrared time-resolved spectroscopy [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2015, 23(5): 973-980. DOI:10.1002/oby.21012.
- [32] Nirengi S, Homma T, Inoue N, et al. Assessment of human brown adipose tissue density during daily ingestion of thermogenic capsinoids using near-infrared time-resolved spectroscopy [J]. *J Biomed Opt*, 2016, 21(9): 091305. DOI:10.1117/1.JBO.21.9.091305.