

成人棕色脂肪与代谢性指标的相关性

袁和秀 邹晟怡 施毕旻 杜宣 顾琴 陆雯 宋梦佳 章斌 邓胜明 许远帆

215006 苏州大学附属第一医院内分泌科(袁和秀、邹晟怡、施毕旻、杜宣、顾琴、陆雯、宋梦佳),核医学科(章斌、邓胜明);215000 苏州市九龙医院核医学科(许远帆)

通信作者:施毕旻, Email: shibimin@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.04.004

【摘要】 目的 检测成人人体内棕色脂肪组织(BAT)的分布、体积及活性,探究其与代谢指标的关联性。**方法** 采用¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 半定量方法,检测成人人体内的 BAT 并计算其体积、活性;比较 BAT 阳性组(121 例)与 BAT 阴性组(257 例) 临床资料及代谢指标[空腹血糖(FBG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)]的差异;分析 BAT 检出率、体积及活性的影响因素。采用两样本 *t* 检验、 χ^2 检验、logistic 回归分析及多元线性回归分析数据。**结果** 冬春季 BAT 阳性检出率, BAT 体积、活性明显高于夏秋季 [2.91%(87/2 991) 和 1.68%(34/2 018)、(433±402)和(329±298) ml、(212±183)和(169±145) g; $\chi^2 = 7.66$, *t* 值:3.36 和 2.98, 均 $P < 0.05$]; BAT 阳性组中女性受试者所占的比例显著高于 BAT 阴性组 [68.60%(83/121) 和 31.91%(82/257); $\chi^2 = 16.10$, $P < 0.01$], 且 BAT 阳性组的平均年龄、体质指数(BMI)、FBG、TG、TC、LDL-C 和 UA 水平均低于 BAT 阴性组 [(41.30±10.90) 和 (48.70±9.60) 岁、(21.30±2.40) 和 (24.50±3.10) kg/m²、(4.56±0.74) 和 (5.34±1.33) mmol/L、(0.94±0.36) 和 (2.06±1.64) mmol/L、(4.42±0.79) 和 (4.88±0.87) mmol/L、(1.99±0.58) 和 (3.10±0.77) mmol/L、(285.11±70.00) 和 (347.70±101.10) μmol/L; *t* 值:-6.25~-2.94, 均 $P < 0.01$]。Logistic 回归分析显示,检查季节、性别、年龄、BMI、FBG、TG 及 LDL-C 水平是 BAT 检出率的独立影响因素(比值比=5.36、2.06、0.95、0.79、0.49、0.23、0.02, $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);多元线性回归显示,在 BAT 阳性者中,性别和 FBG 水平是 BAT 体积和活性的独立影响因素(β 值:0.28、-0.21, 均 $P < 0.05$)。**结论** 成人人体内 BAT 的检出率、体积和活性与 BMI、血糖、血脂、UA 等多个代谢指标有关, BAT 的检出受性别、年龄、季节、BMI、血糖、血脂、UA 等多重因素影响。

【关键词】 脂肪组织,棕色;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;脱氧葡萄糖

基金项目: 苏州市科技计划项目(SYSD2013080, SYS201455)

Correlations between brown adipose tissue in adults and metabolic indicators Yuan Hexiu, Zou Shengyi, Shi Bimin, Du Xuan, Gu Qin, Lu Wen, Song Mengjia, Zhang Bin, Deng Shengming, Xu Yuanfan

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China (Yuan HX, Zou SY, Shi BM, Du X, Gu Q, Lu W, Song MJ); Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China (Zhang B, Deng SM); Department of Nuclear Medicine, Suzhou Kowloon Hospital, Suzhou 215000, China (Xu YF)

Corresponding author: Shi Bimin, Email: shibimin@163.com

【Abstract】 Objective To examine the distribution, volume and glucose-uptake activity of brown adipose tissue (BAT) in adults and investigate their correlations with metabolic indicators. **Methods** ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT was used to analyze the distribution, volume and glucose-uptake activity of BAT. The clinical and metabolic differences between BAT positive group ($n = 121$) and BAT negative group ($n = 257$) were compared. The influences of metabolic indicators (fast blood glucose (FBG), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), uric acid (UA)) on the distribution, volume and activity of BAT were investigated. Logistic regression analysis, two-sample *t* test, χ^2 test and multiple linear regression were used to analyze the data. **Results** The distribution, volume and glucose-uptake activity of BAT were found to be significantly higher in subjects being tested in colder seasons than those who were tested in warmer seasons: 2.91% (87/2 991) vs 1.68% (34/2 018), (433±402) vs (329±298) ml, (212±183) vs (169±145) g ($\chi^2 = 7.66$, *t* values: 3.36 and 2.98, all $P < 0.05$). The female proportion was significantly higher in BAT positive group than that in BAT negative group: 68.60% (83/121) vs 31.91% (82/257) ($\chi^2 = 16.10$, $P < 0.01$). The average levels of age, body mass index (BMI), FBG, TG, TC, LDL-C and UA in BAT positive group were significantly low-

er than those in BAT negative group; (41.30±10.90) vs (48.70±9.60) years, (21.30±2.40) vs (24.50±3.10) kg/m², (4.56±0.74) vs (5.34±1.33) mmol/L, (0.94±0.36) vs (2.06±1.64) mmol/L, (4.42±0.79) vs (4.88±0.87) mmol/L, (1.99±0.58) vs (3.10±0.77) mmol/L, (285.11±70.00) vs (347.70±101.10) μmol/L (*t* values: from -6.25 to -2.94, all *P*<0.01). Logistic regression analysis revealed that season, gender, age, BMI, FBG, TG and LDL-C levels were all independent influencing factors of BAT distribution in adults (odds ratios: 5.36, 2.06, 0.95, 0.79, 0.49, 0.23, 0.02; *P*<0.01 or *P*<0.05). Among BAT positive adults, gender and FBG levels were found to be strongly affected by the volume and glucose-uptake activity of BAT (β values: 0.28, -0.21, both *P*<0.05). **Conclusions** The distribution, volume and glucose-uptake activity of BAT in adults are associated with multiple metabolic indicators including BMI, levels of glucose, lipid and UA. The distribution of BAT is affected by gender, age, season, BMI, blood glucose, and blood lipids.

【Key words】 Adipose tissue, brown; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose

Fund program: Science and Technology Planning Project of Suzhou (SYSD2013080, SYS201455)

代谢性疾病是一组由新陈代谢中的某个或多个环节发生障碍所致,以向心性肥胖、胰岛素抵抗、高血糖、血脂异常、高血压等聚集发病为特征的严重影响机体健康的临床症候群^[1]。棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)是哺乳动物体内主要的非颤抖性产热组织^[2]。研究^[3]显示,在经过长期冷刺激后,BAT的活性增加,动物的体质量减轻,血糖和血脂水平得到改善。另有研究^[4-5]显示,BAT的活化可能与血糖、血脂等代谢指标之间存在负相关,但目前对BAT的量化无统一标准。

为了进一步探讨普通人群中BAT与代谢性疾病的相关性,笔者回顾性分析了5 009例¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT受检者图像资料,采用半定量法^[6-7],分析图像并对图像上显影的BAT进行量化,从而分析BAT的检出率、体积、活性与血糖、血脂、尿酸(uric acid, UA)等代谢指标间的关系,以期为临床上代谢性疾病防治的新策略制定提供理论依据。

资料与方法

1.研究对象。回顾性分析2010年5月至2015年5月苏州大学附属第一医院(简称附一院)和苏州市九龙医院(简称九龙医院)核医学科共14 960例受检者的¹⁸F-FDG PET/CT检查图像。根据患者的临床病史、血液检查及PET/CT检查结果,得到非肿瘤受检者5 009例(其中冬春季2 991例,夏秋季2 018例)。收集这些非肿瘤受检者的临床资料、PET/CT检查结果和同期生化指标,排除缺少同期生化检查结果的受检者,最后入组378例,按照是否存在BAT分为2组,即BAT阳性组(121例)和BAT阴性组(257例)。

2. ¹⁸F-FDG PET/CT与BAT测定。受检者检查前禁食、禁饮6 h以上,空腹血糖<8 mmol/L(糖尿病患者空腹血糖<11 mmol/L)^[8-9];安静状态下在室温为21~22℃的环境中休息40~50 min(每例检查时

衣着数量和厚度相似),排空尿液,饮水500 ml后,采用美国GE公司Discovery STE PET/CT仪(附一院)和德国Siemens NMBilgraph duo Iso PET/CT仪(九龙医院)进行检查。由2位具有丰富经验的核医学科、影像科医师在Xeleris工作站上对图像进行重建并分析。

利用¹⁸F-FDG PET/CT半定量的方法(处理软件为Advantage Workstation AW4.3-05和MSviewer)进行BAT的判定以及BAT体积、活性的计算。符合以下条件者视为存在BAT^[10-11]:(1)¹⁸F-FDG浓聚灶的直径范围大于4 mm(主要位于颈部、锁骨上区、腋窝和脊柱旁等部位)且相应CT值处于脂肪组织的CT值范围(-250~-50 HU);(2)浓聚灶的¹⁸F-FDG标准摄取值(standardized uptake value, SUV)>2.0。对于存在BAT者,利用软件计算BAT体积,在PET及PET/CT图像放射性浓聚程度最高的层面,勾画感兴趣区(region of interest, ROI),自动测量BAT体积、最大SUV(maximum SUV, SUV_{max})、平均SUV(mean SUV, SUV_{mean}),并计算BAT活性,公式^[6]如下:BAT活性=BAT体积(ml)×脂肪密度(0.9 g/ml)×SUV_{mean}。

3.临床资料收集。收集所有研究对象的PET/CT检查时间(12月至5月视为冬春季,6月至11月视为夏秋季)、性别、年龄、身高、体质量;计算体质指数(body mass index, BMI)。收集研究对象同期的生化检查指标,所有受检者均隔夜空腹12 h以上,清晨抽取肘静脉血5 ml,均在本院日立7600全自动生化分析仪上完成检测,检测指标(所列数值为正常参考值范围)包括:空腹血糖(fast blood glucose, FBG;3.90~6.10 mmol/L),三酰甘油(triglyceride, TG;0.35~2.30 mmol/L),总胆固醇(total cholesterol, TC;2.90~5.72 mmol/L),高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C;0.90~1.81 mmol/L),低密度脂蛋白胆固醇(low density

lipoprotein cholesterol, LDL-C; 2.07~3.36 mmol/L), UA (150.0~420.0 μmol/L)。

4. 统计学处理。采用 SPSS 17.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布的计量数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料以例数(%)表示。2 组间均数的比较采用两样本 t 检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验。BAT 检出率的影响因素采用 logistic 回归进行分析。采用 Pearson 相关和 Spearman 秩相关分析相关性。BAT 体积及活性的影响因素采用多元线性回归进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. BAT 阳性组与 BAT 阴性组的临床资料及代谢指标特点对比。冬春季者 BAT 阳性检出率、BAT 体积和活性明显高于检查时间为夏秋季者 [2.91% (87/2 991) 和 1.68% (34/2 018)、(433 ± 402) 和 (329 ± 298) ml、(212 ± 183) 和 (169 ± 145) g; $\chi^2 = 7.66$, t 值: 3.36 和 2.98, 均 $P < 0.05$]。BAT 阳性组中, 女性受检者的比例显著高于 BAT 阴性组 [68.60% (83/121) 与 31.91% (82/257); $\chi^2 = 16.10$, $P < 0.01$], 且阳性组的年龄显著低于阴性组 ($t = -5.31$, $P < 0.01$); 提示环境温度、性别、年龄对成年非肿瘤人群 BAT 检出率有影响(表 1)。同时, BAT 阳性组受检者的 BMI、FBG、TG、TC、LDL-C、UA 水平均较 BAT 阴性组低(均 $P < 0.01$), 而 HDL-C 水平较 BAT 组有偏高趋势, 但差异无统计学意义 [(1.29 ± 0.28) 和 (1.25 ± 0.32) mmol/L; $t = 0.21$, $P > 0.05$]。

2. BAT 检出率的影响因素。以上述临床及代谢指标为自变量, 以 BAT 检出率为因变量, 进行 logistic 回归分析, 结果(表 2)显示: 检查季节、性别、年龄、BMI、FBG、TG 及 LDL-C 水平是 BAT 检出率的独立影响因素($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。综合多个影响因素进行统计分析后发现, 冬春季 BAT 检出率为夏秋季的 5.36 倍[比值比(odds ratio, OR) = 5.36, 95% CI:

2.21~13.00], 女性 BAT 检出率为男性的 2.06 倍 (OR = 2.06, 95% CI: 1.68~2.63)。年龄偏大、BMI 偏高、血糖和血脂偏高的人群, 其 BAT 的检出率显著降低。在代谢相关指标中, LDL-C、TG 水平是 BAT 检出率的独立影响因素, 而 TC、HDL-C 等则未见统计学意义; 并且 LDL-C 水平对于 BAT 检出率的影响显著, 其值每增加 1 mmol/L, BAT 检出率约下降为原来的 2% (OR = 0.02, 95% CI: 0.01~0.05; 均 $P < 0.05$)。

3. BAT 的体积、活性及其影响因素。BAT 阳性组 ($n = 121$) 中, BAT 的中位体积为 146.5 (62.0, 210.5) ml, 中位活性为 254.0 (110.7, 472.7) g, 两者显著相关 ($r_s = 0.88$, $P < 0.01$)。女性、FBG、TG、UA 与 BAT 体积、活性相关, 是 BAT 体积、活性的主要影响因素 (r 值: 0.31、-0.28、-0.27、-0.22, 均 $P < 0.05$), 且 FBG、TG、UA 水平与 BAT 的体积、活性呈负相关; 而其余相关关系均无统计学意义 (r 值: 0.04、-0.07、0.03、-0.07, 均 $P > 0.05$)。再将性别、FBG、TG、UA 同时作为自变量, 分别以 BAT 体积、活性作为因变量进行多元线性回归, 结果表明仅性别和 FBG 水平是 BAT 体积、活性的独立影响因素 (β 值: 0.28 和 -0.21, 均 $P < 0.05$)。女性 BAT 的体积、活性显著高于男性; 而随着 FBG 水平的升高, BAT 体积、活性则显著下降。

讨 论

当能量摄入超过能量消耗时, 多余的热量会以脂肪形式存储于体内, 表现为 BMI 增加, 血糖、血脂等代谢指标水平升高, 最终代谢发生紊乱, 引发一系列的病变。随着 PET/CT 在临床上的广泛应用, 以及对 BAT 功能的认识增多, BAT 诊断的灵敏度和准确性逐步得到提高。BAT 是一种特殊的脂肪组织, 其检出率低, 回顾性研究^[4,10-11]显示, BAT 检出率只有 2%~7%。近年来, 多数研究^[12-14]表明 BAT 是一种高度血管化的非颤抖性产热组织, 与白色脂肪不同的是, BAT 能提高能量的利用、减少能量的蓄积。

表 1 棕色脂肪组织 (BAT) 阳性组与 BAT 阴性组的临床资料及代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	男/女	年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	FBG (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	UA (μmol/L)
BAT 阳性组	38/83	41.30±10.90	21.30±2.40	4.56±0.74	0.94±0.36	4.42±0.79	1.29±0.28	1.99±0.58	285.11±70.00
BAT 阴性组	175/82	48.70±9.60	24.50±3.10	5.34±1.33	2.06±1.64	4.88±0.87	1.25±0.32	3.10±0.77	347.70±101.10
检验值	16.10 ^a	-5.31	-6.25	-4.86	-3.27	-2.94	0.21	-5.26	-4.17
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.24	<0.01	<0.01

注: ^a 为 χ^2 值, 余均为 t 值; BMI 为体质指数, FBG 为空腹血糖, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, TC 为总胆固醇, TG 为三酰甘油, UA 为尿酸

表 2 棕色脂肪组织(BAT)检出率的影响因素比较

影响因素	OR(95% CI)	P 值
季节	5.36(2.21~13.00)	<0.01
性别	2.06(1.68~6.23)	<0.05
年龄(岁)	0.95(0.91~0.99)	<0.05
BMI(kg/m ²)	0.79(0.65~0.96)	<0.05
FBG(mmol/L)	0.49(0.25~0.97)	<0.05
TG(mmol/L)	0.23(0.10~0.51)	<0.01
LDL-C(mmol/L)	0.02(0.01~0.05)	<0.05

注: BMI 为体质指数, FBG 为空腹血糖, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, OR 为比值比, TG 为三酰甘油; 季节赋值: 夏秋季=0, 冬春季=1; 性别赋值: 男=0, 女=1

BAT 之所以能产热, 主要基于 BAT 细胞内富含线粒体, 且在线粒体内膜上含有大量的解耦联蛋白-1 (uncoupling protein-1, UCP-1), UCP-1 能消除线粒体内膜两侧的跨膜质子浓度差, 导致产热物质的氧化与二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)的磷酸化解耦联, 阻断 ATP 的产生, 将化学能转换为热能, 从而维持动物的体温和能量的平衡。

脂肪和葡萄糖是 BAT 产热的主要物质, 研究^[15]表明 BAT 的产热作用主要受交感神经系统和激素(如去甲肾上腺素、性激素、甲状腺激素等)的调节。动物体内研究^[16]表明, BAT 细胞含有大量的 β_3 肾上腺素能受体, 在寒冷刺激下, BAT 细胞周围交感神经末梢释放去甲肾上腺素并与 BAT 上的 β_3 肾上腺素受体结合, 阻断 ATP 的生成, 产生的能量以热能的形式释放。因此 β_3 肾上腺素能受体在机体脂肪恒定的调节中起重要作用, 可促进白色脂肪组织分解, 并加强 BAT 的非颤抖性产热作用, 增加能量利用, 降低血糖。此外有研究^[17]表明, 持续性刺激 β_3 肾上腺素受体能促使 UCP-1 基因复制, 使 UCP-1 蛋白质含量增加, 线粒体增生, 从而促进 BAT 细胞增殖和肥大。本研究结果显示, 冬春季 BAT 的检出率明显高于夏秋季, 且冬春季是 BAT 检出率的独立影响因素, 表明冷刺激可能起到了与 β_3 肾上腺素能受体激动剂类似的作用。此外, 本研究结果显示 BAT 阳性组中 FBG、TG、TC、LDL-C、UA 等代谢指标水平和 BMI 明显低于 BAT 阴性组(均 $P < 0.05$), 且随着年龄、BMI 和 LDL-C、TG 水平的增加, BAT 的检出率明显降低, 与相关临床研究^[18-19]结果一致。

本研究发现, 无论男性或女性, 随着 FBG 的升高, BAT 的活性和体积明显降低。Hanssen 等^[20]对 8 例 2 型糖尿病患者进行为期 10 d 的冷刺激(14~15 °C) 试验发现, 冷刺激后 BAT 的数量和活性明显增加, 且外周胰岛素敏感性较前提高 43%, 血糖水

平明显下降。本研究也发现 BAT 阳性组 FBG 水平明显低于 BAT 阴性组, BAT 的体积和活性与血糖水平呈负相关。此外, 本研究结果显示女性 BAT 检出率明显高于男性, 当 FBG 水平相同时, 女性 BAT 的体积、活性显著高于男性。这可能是由于女性对温度的敏感性高于男性, 冷刺激诱导 BAT 的活化较男性明显^[21]。也有研究^[22]表明, 性激素参与了 BAT 的活化。这或许是 BAT 活化与性别相关的一个潜在原因。

综上, 成人体内 BAT 的检出率、活性和体积与 BMI、血糖、血脂、UA 等代谢指标有关, 其活性和体积的增加能增加全身能量的利用, 改善血糖、血脂水平, 这将为肥胖及代谢性疾病的防治提供新思路。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Reaven GM. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? [J]. J Intern Med, 2011, 269(2): 127-136. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02325.x.
- [2] Betz MJ, Enerbäck S. Human brown adipose tissue: what we have learned so far [J]. Diabetes, 2015, 64(7): 2352-2360. DOI: 10.2337/db15-0146.
- [3] Bartelt A, Merkel M, Heeren J. A new, powerful player in lipoprotein metabolism: brown adipose tissue [J]. J Mol Med (Berl), 2012, 90(8): 887-893. DOI: 10.1007/s00109-012-0858-3.
- [4] Zhang Q, Ye H, Miao Q, et al. Differences in the metabolic status of healthy adults with and without active brown adipose tissue [J]. Wien Klin Wochenschr, 2013, 125(21-22): 687-695. DOI: 10.1007/s00508-013-0431-2.
- [5] Wang Q, Zhang M, Xu M, et al. Brown adipose tissue activation is inversely related to central obesity and metabolic parameters in adult human [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123795. DOI: 10.1371/journal.pone.0123795.
- [6] 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.
- [7] Ouellet V, Routhier-Labadie A, Bellemare W, et al. Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of ¹⁸F-FDG-detected BAT in humans [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(1): 192-199. DOI: 10.1210/jc.2010-0989.
- [8] 张建, 程超, 左长京, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 棕色脂肪摄取的影像学分析 [J]. 放射学实践, 2012, 27(1): 96-99. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0313.2012.01.023.
- [9] Zhang J, Cheng C, Zuo CJ, et al. PET/CT imaging analysis of ¹⁸F-FDG uptake in brown adipose tissue [J]. Radiol Pract, 2012, 27(1): 96-99. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0313.2012.01.023.
- [9] 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.
- [10] Lee P, Greenfield JR, Ho KK, et al. A critical appraisal of the prevalence and metabolic significance of brown adipose tissue in adult humans[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 299(4): E601-606. DOI:10.1152/ajpendo.00298.2010.
- [11] Timmons JA, Pedersen BK. The importance of brown adipose tissue [J]. N Engl J Med, 2009, 361(4): 415-421. DOI:10.1056/NEJM091009.
- [12] Ernande L, Stanford KI, Thoonen R, et al. Relationship of brown adipose tissue perfusion and function: a study through β_2 -adrenoreceptor stimulation[J]. J Appl Physiol, 2016, 120(8): 825-832. DOI:10.1152/jappphysiol.00634.2015.
- [13] Shimizu I, Aprahamian T, Kikuchi R, et al. Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity[J]. J Clin Invest, 2014, 124(5): 2099-2112. DOI:10.1172/JCI71643.
- [14] Fedorenko A, Lishko PV, Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria[J]. Cell, 2012, 151(2): 400-413. DOI:10.1016/j.cell.2012.09.010.
- [15] Ribeiro MO, Bianco SD, Kaneshige M, et al. Expression of uncoupling protein 1 in mouse brown adipose tissue is thyroid hormone receptor-beta isoform specific and required for adaptive thermogenesis[J]. Endocrinology, 2010, 151(1): 432-440. DOI:10.1210/en.2009-0667.
- [16] Nedergaard J, Cannon B. The changed metabolic world with human brown adipose tissue: therapeutic visions[J]. Cell Metab, 2010, 11(4): 268-272. DOI:10.1016/j.cmet.2010.03.007.
- [17] Hughes DA, Jastroch M, Stoneking M, et al. Molecular evolution of UCP1 and the evolutionary history of mammalian non-shivering thermogenesis[J]. BMC Evol Biol, 2009, 9: 4. DOI:10.1186/1471-2148-9-4.
- [18] Ozguven S, Ones T, Yilmaz 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.
- [19] Zhang Z, Cypess AM, Miao Q, et al. The prevalence and predictors of active brown adipose tissue in Chinese adults[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(3): 359-366. DOI:10.1530/EJE-13-0712.
- [20] Hanssen MJ, Hoeks J, Brans B, et al. Short-term cold acclimation improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Nat Med, 2015, 21(8): 863-865. DOI:10.1038/nm.3891.
- [21] Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Three years with adult human brown adipose tissue[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1212: E20-36. DOI:10.1111/j.1749-6632.2010.05905.x.
- [22] Pfannenbergs C, Werner MK, Ripkens S, et al. Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans[J]. Diabetes, 2010, 59(7): 1789-1793. DOI:10.2337/db10-0004.

(收稿日期:2017-10-18)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1.本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文章在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2.如 1 篇文章已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3.请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

4.凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5.编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6.一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表;并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社