

肥胖症的现代研究进展及对策

★ 徐业 石现洲 梁迪赛 (云南中医学院 2003 级中西医临床硕士研究生 昆明 650000)

关键词:肥胖症;综述

中图分类号:R 589.2 文献标识码:A

肥胖(obesity)是指机体控制体脂、能量代谢平衡机制紊乱导致体内脂肪堆积过多和(或)分布异常的一种慢性疾病,是遗传因素和环境因素共同作用的结果。长期以来医学界对肥胖认识不足,甚至不认为它是一种疾病,直到 1997 年 WHO 明确宣布肥胖是一种疾病,它才得到了广泛的关注。超重和肥胖既是许多疾病共同的临床表现,也是许多慢性病(如心血管疾病、糖尿病等)重要的独立危险因素,并与这些疾病的聚集密切相关,目前全球有 10 亿人超重,我国至少也有 2~3 亿人超重,并逐步升级,肥胖已成为严重影响人们生活质量的全球性疾病。

1 肥胖的危害

肥胖与健康关系密切。首先是与死亡的关系。研究表明,重度肥胖者寿命明显缩短,轻、中度的肥胖也伴随死亡率的明显上升,并与早年死亡率升高有关。成年期肥胖是老年期死亡的强有力的预测因子。其次,肥胖者发生多种疾病的机会增加。医学研究证实,肥胖是冠心病、高血压、糖尿病、脑卒中发生的独立危险因素。肥胖者患冠心病的危险性为正常人的 2~3 倍,体重每增加 1 kg,患心血管病的危险性增加 3.1%;肥胖者发生 2 型糖尿病的危险性是正常人 3 倍;肥胖者患脂肪肝、胆结石、胆囊炎、痛风、不孕症、关节炎、肿瘤、呼吸睡眠暂停综合征、肥胖相关性肾小球病和月经不调的机率明显增加。第三,肥胖不仅使人早亡、易得病,而且使活着的人生活质量严重下降和恶化。目前关于超重和肥胖对健康的影响,特别是对心血管疾病的影响,报道较多且比较定论,但肥胖者多危险因素的联合作用更应受到重视^[1~4]。

2 肥胖的流行现状及发展趋势

目前肥胖在全世界范围内出现了流行势头。最近的一项统计表明在过去的 20 年间,美国和英国的肥胖人数增加了 2~3 倍,甚至一些国家肥胖人群占总人口的 20%~25%。在发展中国家,肥胖发病率

约为 5%,预期在未来还会进一步上升。而耗费于肥胖或肥胖相关疾病的费用也占到了这些国家总的卫生预算的 5%^[5,6]。近年我国超重和肥胖发病率呈上升趋势,正处于加速流行阶段,全国现有超重者至少 2~3 亿人,肥胖者至少 3~4 千万人,其分布的总体规律是北方高于南方、中部地区介于其间;女性高于男性;大城市高于中小城市;中小城市高于内地农民。在此后的 10~20 年间如不加以有力的干预,与肥胖有关的心血管疾病将会大幅度上升,使心脑血管病流行状况更为严重,可见对我国人群超重和肥胖的干预迫在眉睫^[7]。另外,对社区、农村的超重和肥胖低龄化以及患病率可能上升的问题也不容忽视^[8,9]。

3 肥胖的基础研究

肥胖发生的病因和机制尚未完全明了,较有影响观点有:(1)摄食中枢的功能异常;(2)高胰岛素血症;(3)遗传因素(节俭基因学说和基因突变学说);(4)脂肪和脂肪细胞的变化。目前多认为肥胖是多种基因和相关因子异常表达共同作用于下丘脑和外周脂肪细胞的结果,因此对肥胖相关基因的研究不断深入,按功能的不同可分为:(1)主要影响能量摄入的基因,包括肥胖基因(又称瘦素基因)、瘦素受体基因、阿片促黑激素皮质素原(POMC)基因、促黑激素皮质素-4 的受体(MC4R)基因、神经肽 Y 基因、增食素基因、GAD₂ 基因(肥胖最新的候选基因);(2)主要影响脂肪细胞储存脂肪的因子,包括脂联素、抵抗素、细胞核内甾体激素受体 r 亚型(PPARr)基因;(3)主要影响能量消耗的基因,包括 B₃-肾上腺受体(B₃AR)、解耦联蛋白(UCPs)^[10,7]。在各种脂肪细胞的产物中,瘦素(Leptin)是脂肪细胞分泌的激素,是最早发现的肥胖相关基因,与肥胖的关系最为密切,因其作用于下丘脑的体重调节中枢而具有调节体脂沉积、脂肪储存及维持能量平衡的作用,它的发现被公认为是肥胖研究的里程碑。

人的瘦素是一种分泌蛋白,在肥胖者血清中瘦素大部分为游离形式,它的分泌具有昼夜规律,呈脉冲式分泌,夜间分泌水平高,且女性瘦素水平比男性的要高。目前认为瘦素在人体内主要通过两条途径发挥作用,高水平时通过促黑皮质素受体系统抑制进食;低水平时通过神经肽递质系统促进摄食。目前认为,人类肥胖的原因可能是瘦素抵抗,而其可能发生在以下环节:(1)瘦素通过血脑屏障的功能下降;(2)下丘脑中瘦素信号系统与其他体质量调节因子之间失衡;(3)血中存在瘦素抵抗或拮抗物;(4)血循环中瘦素结合蛋白增加使游离的瘦素减少^[11]。除瘦素外,另一引人关注的是迄今为止唯一的一种特殊的白色脂肪组织的蛋白产物-脂联素(adiponectin),具有影响葡萄糖转运、增强胰岛素敏感性等多种重要的生物学作用,目前已成为国际上研究的热点。脂联素在脂肪容量增大时分泌反而减少,推测可能存在某种反馈机制即白色脂肪组织增多时某种产物(可能有肿瘤坏死因子- α 的参与)可能通过旁分泌作用抑制了脂联素的产生和释放。亦有证据提示它与腹腔内脂肪量有一定关系^[12]。其他一些脂肪激素如抵抗素(resistin)和脂肪因子如肿瘤坏死因子- α 、1型纤溶酶原激活抑制因子(PAI-1)、白介素-6(IL-6)等也从不同方面直接参与了与肥胖相关并发症的发病^[13,14]。另外,肥胖与血清游离脂肪酸(FFA)水平、血清尿酸水平、血浆C反应蛋白浓度的变化和内皮功能障碍、凝血抗凝血纤溶、动脉粥样硬化的发生密切相关^[15~20]。亦有研究证明病毒与肥胖有关,可能是通过神经内分泌网络和(或)调节瘦素的表达实现的^[21]。因此以脂肪激素和脂肪因子为突破口研究干预肥胖的新方法就成为了今后医学界研究的重点和难点。

早在汉代以前,中医书籍中就有关于肥胖的记载。《内经》中有“肥贵人”及“年五十,体重,且目不聪明矣”的描述;《素问·通评虚实论》认为其属“高(膏)梁之疾”。《素问·奇病论》中有“肥者令人内热,甘者令人中满”;《素问·宣明五气论》有“久卧伤气,久坐伤肉”的记载,认为过食肥甘和缺乏运动是肥胖的重要原因之一,很早就认识到肥胖易引起消渴、中风、胸痹心痛等类病证,甚至影响人的寿命,所谓“肉坚则寿”、“肉脆则夭”,实指身体肥胖则长寿者少^[22]。现代中医认为肥胖症内因脾胃虚弱,运化功能失职;外因嗜食肥甘厚味,外源性脂质摄入过多,在内外因的共同作用下导致脏腑功能失调,影响水谷精微的代谢,痰湿淤浊内生,脂质沉积所致;定位于脾肾,还兼及心肝^[23,24]。陈氏首次提出胖人多

瘀,肥胖与血瘀相关的认识,并证明血瘀证与瘦素、体重指数、脂肪百分比呈正相关^[25]。

4 肥胖的防治

肥胖的干预十分困难,几乎需要终生的时间,对其要采取正确的态度,即积极预防、科学治疗,而关键是提高干预对象的依从性。这不只是肥胖者个人的事,更需要整个社会的努力。目前医学界对肥胖的干预多采用综合方法,主要有:(1)认知行为干预。(2)膳食干预,合理膳食是控制和预防肥胖的重要手段。(3)运动干预,坚持体育锻炼的持续性和一定的运动强度是控制和预防肥胖的至关重要的两大因素。(4)药物干预,现有的药物主要有:①食欲抑制剂,②代谢增强剂,③血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,④脂肪酶抑制剂。选择药物时一定要遵循国际减肥不厌食、不腹泻、降低体重而不降低体力的原则,目前只有食欲抑制剂西布曲明和胰脂肪酶抑制剂奥利司他是经过大样本、随机、双盲长期用药临床试验,证明了其安全性和有效性并得到美国FDA的认可。(5)胃肠外科手术干预。(6)基因干预。传统认为,当体重指数(BMI) ≥ 24 时,应检查血压、血糖、血脂,同时进行非药物为主的干预,即改变生活方式,包括认知行为、膳食、运动干预;当BMI ≥ 28 时,除改变生活方式外,应在医生的指导下适当进行药物干预。但最近有人认为早期应用药物干预可预防并发症的出现,增强患者的信心^[26~28,1]。

金元医家曾指出本病多湿、多痰、多气虚,《河间六书·湿类》:“体重,轻清为天,重者为地,故土湿为病,则体重宜也。”《丹溪心法·中湿》:“凡肥人沉困怠惰,是湿热,宜苍术、茯苓、滑石。凡肥白之人,沉困怠惰,是气虚,宜二术、人参、半夏、草果、厚朴、芍药。”^[29]即使传统中医的文献中有关于肥胖症状、病因病机和治疗的描述,但治疗上应先辨病,在此基础上辨证施治,是获得疗效的关键。崔氏以《丹溪心法》中“肥人多痰湿”立论,运用调理脾胃、升清降浊法治疗肥胖疗效显著^[24]。赵氏以肥胖脾肾不足、痰湿有余立论,运用补肾健脾利湿、化脂降浊、疏调脏腑之法治疗肥胖疗效显著^[30]。有人以肥胖多气虚、痰湿、瘀血立论,用党参、花生壳、土鳖虫、泽泻等为组方的乌龙神丹治疗肥胖,疗效颇佳^[31]。另外,临床试验证明桔梗、决明子、魔芋、大蒜、山楂等单味药有抗肥胖的作用^[32~36]。藏民族是一个高脂饮食的民族,但其人群中肥胖及心脑血管发病率并不高于其他地区,甚至较其他地区为低,考虑这与其生活方式及其本民族的保健用药有关。藏药余甘子有抗肥胖的作用^[37]。四川省甘孜州藏医院研制的藏药“溶

脂胶囊”的古方在临床上应用已有 300 余年历史,由青藏高原食药两用的天然植物组成(沙棘、广枣、余甘子、藏萝卜、参玛等),具有消浊活血、消脂降脂的功效,在肥胖的防治方面疗效颇佳。

5 展望

肥胖是导致早亡、残疾、影响生命质量和增加各国财政负担的全球性公共卫生问题。发达国家和发展中国家都同样面临这一巨大挑战。我国的防治形势严峻,肥胖的防治工作迫在眉睫,探索肥胖防治的新策略、新方法和研发新药物势在必行。目前国内存在减肥措施不规范;重治轻防;基础研究与临床研究脱离;减肥药物层出不穷、良莠不齐,减肥市场混乱等诸多问题。这就要求政府和社会对肥胖问题予以足够的认识。西药治疗肥胖的疗效确切、机制清楚,但普遍存在较大的副作用,针对这一现状我们要树立“科学减肥”、“减肥安全第一”的观念,组织中西医、少数民族医药各科专家协同攻关,同时分阶段、分步骤、严格进行 RCT 设计下的临床和试验研究,加强各民族肥胖的流行病学调查及肥胖和肥胖相关疾病关系的研究,以确定各民族适宜的 BMI 标准,注重挖掘民族医药在肥胖防治方面的潜力和优势,为研发安全、有效、价廉、易行、适合长期服用的干预肥胖的民族药物奠定充足的理论和实践基础。

参考文献

- [1] 张秀珍. 关注肥胖症[J]. 生物学教学, 2003, 28(6): 53
- [2] 武阳丰. 肥胖: 必须引起国人重视的流行病[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(1): 3
- [3] Peeter A, Barendregt JJ, Willekens F, et al. Ann Intern Med, 2003, 138(1): 24
- [4] 杨正雄, 赵文华, 张馨, 等. 超重及肥胖与相关慢性疾病关系的研究[J]. 卫生研究, 2003, 32(3): 255
- [5] 宋维铭. 肥胖的研究进展及治疗对策[J]. 中华整形外科杂志, 2003, 19(6): 461
- [6] 中华医学杂志编辑委员会. 全国肥胖防治专题学术会议纪要[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(13): 1 183
- [7] 武阳丰, 周北凡, 陶寿洪, 等. 我国中年人群超重率和肥胖率的现状及发展趋势[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(1): 11
- [8] 柳娟, 黄朝, 张婉芳, 等. 社区成年人肥胖流行病学调查[J]. 现代预防医学, 2003, 30(6): 774
- [9] 许健, 陈志华, 王骏, 等. 扬州市农村人群体质指数分布和肥胖调查[J]. 中国公共卫生, 2003, 19(2): 194
- [10] 侯凌, 罗小平. 肥胖及相关基因[J]. 中国实用儿科杂志, 2004, 19(3): 144
- [11] Machteld W, Robert VC, Luc F Van Gaol, et al. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator[J]. Eur J Endocrinol, 2000, 143(3): 293
- [12] Piez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease[J]. Eur J Endocrinol, 2003, 146: 293
- [13] Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes[J]. Nature, 2001, 409: 307
- [14] Fuhbesck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001, 280: E827
- [15] Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM[J]. Diabetes, 1997, 46: 3
- [16] 黄传宇, 刘玉芳. 肥胖与高尿酸症关系的调查研究[J]. 中华综合医学, 2003, 4(2): 128
- [17] VISSER M, BOUTER L M, McQUILLAN G M, et al. Elevated C-reactive protein overweight and obese adults[J]. JAMA, 1999, 282(22): 2 131
- [18] Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. The impairment of flow mediated, Vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998, 22: 477
- [19] 焦付丰, 陈振祥, 张春雷. 超重及肥胖者凝血、抗凝血、纤溶指标变化的意义[J]. 检验医学, 2004, 19(2): 109
- [20] Bergman RN, Van Citters GW, Mittelman SD, et al. Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome[J]. J Invest Med, 2001, 49: 119
- [21] 刘煜. 病毒与肥胖[J]. 国外医学-内分泌分册, 2002, 22(30): 172
- [22] 王洪图. 内经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 354
- [23] 刘锁超. 减肥丸治疗肥胖症 186 例[J]. 陕西中医, 2003, 24(9): 787
- [24] 崔鸿峰. 针灸与中药治疗肥胖症的疗效对比观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(14): 1 862
- [25] 陈贵海. 肥胖与血瘀证形成的相关性研究[J]. 山东中医药大学学报, 2002, 26(2): 129
- [26] 贺丹军, 汪钟立, 张勤. 摄食行为与肥胖的相关分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2003, 23(1): 28
- [27] 文红为, 肖平. 成人肥胖标准的判定与减肥运动处方的研究[J]. 武汉体育学院学报, 2002, 36(2): 49
- [28] 龚玉莲. 肥胖[J]. 生物学通报, 2003(2): 26
- [29] 王永炎. 中医内科学(中医类专业用)[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997. 342
- [30] 赵晨光. 瘦身变细汤治疗肥胖症 189 例[J]. 四川中医, 2004, 22(6): 46
- [31] 李燕冰. 中草药治疗单纯性肥胖的临床研究[J]. 中国临床医生, 2003, 31(10): 26
- [32] 郑毅男, 刘可越, 徐宝军, 等. 桔梗抗肥胖机理试验研究[J]. 吉林农业大学学报, 2002, 24(6): 42
- [33] 阎君宝, 金龙, 汪江碧, 等. 决明子抑制营养性肥胖大鼠体重增加的作用[J]. 中药材, 2004, 27(4): 281
- [34] 肖丽明, 王文健, 许得盛. 麦家轻身减肥片治疗肥胖病的临床研究[J]. 中成药, 2004, 26(7): 附 21
- [35] 徐彩菊, 章荣华, 夏勇, 等. 大蒜提取物降脂减肥作用的研究[J]. 浙江预防医学, 2003, 15(8): 14
- [36] 马永泽, 刘小谓. 复方山楂减肥汤对肥胖者生化指标的影响[J]. 中医药研究, 2002, 18(5): 28
- [37] 张兰珍, 赵文华, 郭亚健, 等. 藏药余甘子化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 10(3): 25

(收稿日期: 2005-05-08)