

常见内分泌代谢病诊治手册系列

脂质和嘌呤代谢异常相关疾病

总主编 · 刘 伟
副总主编 · 王丽华
主 编 · 胡耀敏

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

脂质和嘌呤代谢异常相关疾病 / 胡耀敏主编. — 上海: 上海科学技术出版社, 2017.6

(常见内分泌代谢病诊治手册系列 / 刘伟总主编)

ISBN 978-7-5478-3470-1

I. ①脂… II. ①胡… III. ①脂类-代谢障碍-诊疗
②嘌呤-代谢障碍-诊疗 IV. ①R589

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第040881号

脂质和嘌呤代谢异常相关疾病

主编 胡耀敏

上海世纪出版股份有限公司 出版

上海科学技术出版社

(上海钦州南路71号 邮政编码200235)

上海世纪出版股份有限公司发行中心发行

200001 上海福建中路193号 www.ewen.co

浙江新华印刷技术有限公司印刷

开本 787×1092 1/32 印张11

字数: 千字

2017年6月第1版 2017年6月第1次印刷

ISBN 978-7-5478-

定价: 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向承印厂联系调换

内容提要

“常见内分泌代谢病诊治手册系列”是根据内分泌科基层医师、低年资医师及实习医师的临床实践需求，由上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌代谢科刘伟教授组织编写的。

本丛书是基于内分泌领域最新临床指南和研究进展，结合编者多年临床工作经验编写而成的临床实践手册，以简洁精练的文字介绍最为实用的疾病诊治思路和方法，强调基本概念准确，侧重具体治疗方法的阐述。

本书详细介绍了脂肪代谢异常相关疾病（包括肥胖、高脂血症和脂肪肝）及嘌呤代谢异常疾病（高尿酸血症）的流行病学、诊断、治疗原则和方法，并在附录中提供了肥胖相关并发症严重程度评估表、常见食物成分及热量表等，方便临床医师翻阅和参考。

本书内容简明，重点突出，图文并茂，实用性强，便于携带和查阅。

作者介绍

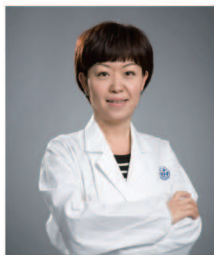
刘伟 留日博士、教授、博士生导师，上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌代谢科主任、糖尿病防治研究中心主任。兼任上海市医学会内分泌专科分会副主任委员及糖尿病教育与管理学组组长、中华医学会内分泌学分会性腺学组及肝病与代谢学组委员、中华医学会糖尿病学分会肥胖学组委员、中国医师协会内分泌代谢医师分会委员、上海市医师协会内分泌代谢医师分会委员、上海市康复协会内分泌专业委员会常委、上海市内分泌临床质控中心专家组成员、上海市疾病预防控制中心内分泌专家组成员、上海市黄浦区疾病预防控制中心慢病专家组成员、国家自然科学基金初审专家、《中华内分泌代谢杂志》编委、《中华糖尿病杂志》编委、《上海交通大学学报（医学版）》编委。



研究方向：2型糖尿病和多囊卵巢综合征（PCOS）的临床与基础研究。

作为第一责任人获国家自然科学基金资助5项，作为第一作者或通讯作者在国内核心期刊发表学术论文120余篇（其中SCI收录论文20余篇）。

王丽华 医学博士、副主任医师，就职于上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌代谢科。兼任上海市内分泌临床质控中心专家委员会秘书、上海市医学会糖尿病分会代谢综合征学组成员。



研究方向：多囊卵巢综合征的临床和基础研究，2型糖尿病的综合管理，甲状腺疾病的诊治。

曾承担上海市浦东新区社会发展局的重点协作课题——“浦东新区糖尿病控制现状调查和标准化诊治模式的推广”，为浦东新区8家社区医院带去专业的糖尿病管理理念，执笔并中标国家自然科学基金2项，参与国家自然科学基金项目4项，在国内外期刊发表学术论文20余篇。



胡耀敏 医学博士、主任医师、博士生导师，上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌代谢科行政副主任。2007年获得欧洲糖尿病研究基金及国家留学基金青年骨干教师资助而赴英国牛津大学访学一

年。2015年获得医院科室行政副主任培养计划赴美国麻省总医院内分泌科进修一年。目前兼任上海市医学会糖尿病学分会委员、上海市医学会临床流行病学分会青年委员、欧洲糖尿病研究协会会员、国家食品药品监督管理总局药品市评专家及国家自然科学基金同行评议专家。

多年来致力于糖尿病和血脂代谢异常发病机制及早期防治的研究。在国内外发表学术论文80余篇（SCI收录19篇），以第一负责人获国家自然科学基金课题3项。参与的课题“代谢综合征脂代谢基础及临床研究”

分别获得2008年教育部高校自然科学奖一等奖和2009年中华医学科技奖二等奖。

现担任《中华内分泌代谢杂志》和《中华糖尿病杂志》通讯编委。

作者名单

总主编

刘 伟

副总主编

王丽华

主 编

胡耀敏

参编人员

韩亭亭 熊雪莲

序

经济的飞速发展和人们生活方式的改变，使得糖尿病、肥胖症等内分泌代谢疾病的患病率不断攀升，成为影响人类健康的慢性流行病，因此做好三级预防，对降低患病率、减少相关并发症至关重要。

随着新技术、新药物和新治疗方法的涌现，以及许多大规模、多中心、长时程的循证医学研究结果不断问世，内分泌代谢疾病的理论和诊疗水平不断提高，同时也更具科学性和普适性。

面对这样一个信息爆炸的时代，实时更新知识体系，了解最新动态，正确理解、应用指南是对每个内分泌科医师以及从事内分泌相关疾病诊治的全科医师的基本要求。更重要的是，至2020年，我国将基本建立符合我国国情的分级诊疗制度，糖尿病等慢性病将在社区医院进行首诊，基层医师需要更多地掌握标准化、规范的疾病诊疗方法，需要更多的专科诊治经验，这些技能将密切影响疾病的控制率和人们的健康

状况。因此，将最新指南和研究进展信息结合临床实践经验进行汇总并编辑成册，将有助于广大基层医师和初涉内分泌领域的医师用最短的时间最全面地了解上述信息，更好地服务于患者。

刘伟教授一直致力于糖尿病等慢性非传染性疾病的社区防治体系的建立，积累了丰富的经验，由她负责组织编写的“常见内分泌代谢病诊治手册系列”是结合最新研究进展和编者多年的临床经验撰写而成的临床实践手册，以简洁精练的文字介绍最为实用的疾病诊治思路和方法，强调基本概念准确，侧重具体治疗方法的阐述。该系列丛书邀请了上海市多家三级医院具有丰富临床诊治经验的内分泌科医师共同编写，内容主要涵盖糖尿病、甲状腺疾病、肥胖症、高脂血症、高尿酸血症以及多囊卵巢综合征和内分泌不孕不育等常见的内分泌代谢疾病。

希望本丛书能成为基层医师和初涉内分泌领域的专科医师的临床好助手，推动慢性病标准化诊治工作的开展，也希望本丛书能紧跟科学发展的最新动态，不断扩充疾病种类，不断更新和再版。



2016年8月

前 言

近年来，随着经济的发展及人们生活（特别是饮食）习惯的改变，超重和肥胖的发病率呈明显上升趋势。2002年《中国居民营养与健康状况调查报告》显示，18岁及以上超重和肥胖的人群已接近总人口的1/4；2010年第三次国民体质监测工作初步结果显示，成年人超重率和肥胖率分别为32.1%和9.9%。

肥胖可导致一系列并发症或者相关疾病，如糖类、脂肪、嘌呤代谢异常，肝脏脂肪变性，呼吸、骨关节异常等问题，进而危害人类健康。2004年发布的《中国居民营养与健康现状》提示，18岁及以上成人高脂血症的患病率为18.6%，其中男性为22.2%，女性为15.9%，城市人群为21.0%，农村人群为17.7%。目前非酒精性脂肪性肝病的患病率尚缺乏全国性的流行病学资料，但已有的数据显示，它已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝脏疾病，在上海、香港地区，成人患病率分别为33.1%和27.3%，且发病呈现低龄化态势，

在肥胖儿童中，脂肪肝的患病率超过50%。高尿酸血症患病率的变化趋势与肥胖、糖尿病等其他代谢紊乱疾病有相似之处，不同国家、不同地区患病率不尽相同，总体为10%~20%。

AACE/ACE 共识已经提出肥胖是一种慢性疾病，我们需要针对肥胖的发生、发展或恶化的不同阶段分别采取三级防治措施。以并发症为中心，并在此基础上决定干预手段和强度是非常重要的。在疾病早期，合理减轻体重，对高脂血症、高尿酸血症和非酒精性脂肪性肝病进行有效的干预，可逆转病程，避免心、脑、肾、肝等重要器官的损害和远期并发症，对预防糖尿病和心脑血管疾病、改善预后有十分重要的意义。

本书编者们参照最新指南和循证医学证据，并翻阅了大量文献资料，就肥胖及与其相关的脂质和嘌呤代谢异常疾病的流行病学、病因和发病机制、临床表现和治疗方法做了较为详细的总结归纳，希望能为初涉内分泌领域的临床医师提供参考。由于时间比较仓促、参阅资料和写作水平有限，编写过程中难免会有所疏漏或有不足之处，希望广大读者给予批评指正。



2017年2月

目 录

第一章

肥胖症

- 一、概述 1
- 二、关于肥胖症诊断的历史变迁 4
- 三、病因和发病机制 9
- 四、肥胖的危害 14
- 五、治疗 15
- 六、肥胖的筛查和预防 30

第二章

高脂血症

- 一、概述 33
- 二、流行病学 46
- 三、分类 47
- 四、病因与发病机制 51

- 五、病理 55
- 六、临床表现 56
- 七、实验室检查 60
- 八、诊断和鉴别诊断 62
- 九、治疗 65

第三章

脂肪肝

108

- 一、概述 108
- 二、流行病学 113
- 三、病因 114
- 四、发病机制 116
- 五、临床表现 117
- 六、实验室检查 119
- 七、影像学检查 123
- 八、肝组织活检 127
- 九、临床诊断标准 129
- 十、鉴别诊断 130
- 十一、治疗 136
- 十二、评估与随访 157
- 十三、预后 161

第四章

高尿酸血症 166

- 一、概述 166
- 二、流行病学 170
- 三、病因 171
- 四、发病机制 173
- 五、临床表现 177
- 六、高尿酸血症的危害 179
- 七、分类 182
- 八、辅助检查 182
- 九、诊断 183
- 十、治疗 184
- 十一、治疗起点与治疗目标 194

附录 199

- 附录一 肥胖相关并发症严重程度评估表 199
- 附录二 代谢手术患者入选标准(中国) 202
- 附录三 肝脏和代谢相关指标临床参考值范围 203
- 附录四 肝穿刺活检术 204
- 附录五 常见食物成分及热量表 206

第一章

肥胖症

一、概述

（一）肥胖症的流行病学

肥胖症是指体内脂肪堆积过多和（或）分布异常，通常伴有体重增加。世界卫生组织（WHO）将肥胖定义为可能导致健康损害的异常脂肪堆积。肥胖症是一个在世界范围内流行的疾病，它对个人和公共健康附加了一个巨大的负担。2005年WHO工作报告估计全球有16亿人（15岁以上）超重，肥胖成人至少有4亿，同时预计到2015年，全球成人中将有23亿人超重，7亿人达到肥胖水平。中国虽然还没有美国那样庞大的肥胖人群，但是随着生活方式的变化，肥胖及其相关疾病的患病率正在以惊人的速度上升，2002年中国居民营养与健康状况调查项目提示18岁及以上成人超重率为22.8%，肥胖率为7.1%，超重和肥胖人群已接近总人

口的1/4；2010年第三次国民体质监测工作初步结果提示成年人超重率和肥胖率分别为32.1%和9.9%。国人肥胖除了具有肥胖个体的一般特征之外，还具有不少特殊表现，如腹型肥胖更为常见，在相对较低的体质指数（BMI）水平下更容易出现心血管、代谢并发症。

（二）关于肥胖的争论

面对肥胖问题的愈演愈烈，人们却还在肥胖是不是疾病这个问题上不能取得一致意见。但是，回顾过去20年间人类社会对肥胖的态度，不难看到，首先是学术研究机构，然后是医学组织和政府机构，越来越多地把肥胖当作疾病来看待。在拥有全球最多肥胖人口的美国，早在1998年美国国立卫生研究院（NIH）就将肥胖称为疾病并发布了有关防治指南。从20世纪90年代末开始，美国包括食品药品监督管理局（FDA）、国家税务局（IRS）在内的许多重要的政府机构均认可肥胖是一种疾病。其中，IRS的认可代表着肥胖患者可以像其他疾病患者一样申请减税。而在全球范围，WHO在2000年工作报告中明确将肥胖称为一种慢性疾病。随着时间的推移，社会公众对肥胖的态度也同样发生着变化，在2004年著名调查机构盖洛普的调查中，仅有21%的美国人同意肥胖是一种疾病，而75%的人认为其仅仅是“坏的习惯和生活习惯的后果”。根据美国全国消费者联盟在2007年的调查，已经有78%的美国人同意肥胖“是一种严重的慢性疾病”。

2012年美国临床内分泌医师协会（AACE）在其将

肥胖定义为一种疾病的声明中指出，同其他慢性疾病一样，肥胖的发生也是由于遗传、行为和环境因素的相互作用，有其症状和体征。肥胖的发生与机体某些组织器官（包括脂肪组织和下丘脑）的功能障碍相关；同时，肥胖导致一系列相关疾病甚至死亡的风险增加。在这些意义上，肥胖符合疾病诊断的所有标准。继2013年底美国国家心脏、肺与血液研究所（NHLBI）联合美国心脏病学会（ACC）、美国心脏协会（AHA）和肥胖学会（TOS）发布《成人超重和肥胖管理指南》（以下简称《AHA/ACC/TOS指南》）之后，AACE和美国内分泌学会（ACE）于2014年5月公布了肥胖诊断和管理的新框架（以下简称《AACE/ACE共识》），新框架基于不同级别的证据，包括专家意见，强调肥胖是一种由遗传和环境共同作用导致的慢性疾病，这种病理生理过程可导致脂肪组织增加，最终使死亡率上升，进一步强化了肥胖是一种疾病这一概念，同时致力于建立肥胖理论医学模型和基于循证的肥胖患者管理模型，也是对肥胖宣战系列步骤中的重要一环。

但是直至现在，关于肥胖究竟是否是一种疾病的争论一直没有停歇。美国国家卫生统计中心的一项研究发现，按照目前通行的体重评价标准，超重人群可能较体重正常人群在同一时期内的死亡率低6%。越来越多的研究显示，在患有2型糖尿病、心脏病等疾病的人群中，反而是那些超重患者的死亡率最低。对于这种现象，最常见的解释就是从进化论的角度，保持适度的超

重是一种适应机制，即在食物富足时期利用脂肪细胞储存额外的能量以对抗疾病，保护机体。2014年4月在线出版的《自然》杂志上，美国耶鲁大学预防研究中心主任、美国生活方式医学院院长、《儿童肥胖》杂志主编Katz DL发表了一篇观点鲜明的文章，题目就是：肥胖不是一种病！文章直言不讳地对美国医学联合会（AMA）将肥胖定义成一种病提出批评，认为它足以“误导”成千上万的人以为他们的身心不是那么健康，并让那些看起来健康但超重的成人及儿童一夜之间加入到患者的行列。作者认为，虽然BMI超过 30 kg/m^2 是疾病发生、致残乃至死亡的高危因素，但疾病高危因素并不等于疾病，因为两者完全可能各自独立发生。如心脏病与糖尿病在非肥胖的人中可以发生，并非所有高BMI的人都会患这两种病。作者除了历数把肥胖当成一种病之后产生的高昂代价，而且还幽默地为肥胖人士“辩护”：就像呼吸空气一样，我们积累脂肪也是身体的一种本能，即倾向于肥胖乃是正常的生理功能。

因此，目前争论的焦点就是肥胖能否定义为一种独立的疾病，而这些争论的根源则是究竟该如何诊断肥胖。

二、关于肥胖症诊断的历史变迁

肥胖起初仅被认为是一种病理生理状态，其诊断主要依靠人体参数如BMI等，BMI的定义为：体重（kg）

除以身高(m)的平方(即 kg/m^2)。事实上BMI是一项粗略的个人健康评价指标,美国一项回顾性分析通过对受试者BMI与双能X线吸收仪扫描结果进行对比,发现肥胖存在着大量漏诊。BMI也不能很好地地区分体内肌肉和脂肪的分布,同时这种参数的升高并不能完全预测出对个人健康的影响度。传统的“以BMI为中心”的诊断思路容易把重点引向对体型和体重的关注,反而忽视了并发症,导致人们无法重视这种仅由数字定义出的疾病,最终使肥胖的患病率不断上升,其带来的严重危害也难以被控制。在实际工作中,随着对肥胖发生机制和生物学特征认识的不断深入,该指标的局限性也越来越明显,仅仅或者主要依靠BMI诊断肥胖也是那些反对将肥胖视作疾病的人上的重要理由之一,他们认为,按照现行标准,某些BMI超标的人并未出现不良健康后果,而某些BMI在“正常”范围的人却可以发生各种心血管代谢并发症。尽管近年来人们已经认识到BMI的不足之处,却一直没有给出解决方案。

近十余年来研究发现肥胖可促进多种疾病的发生与发展,如2型糖尿病、高血压、缺血性心脏病、睡眠呼吸暂停综合征、癌症等,这些疾病已经被考虑为肥胖相关的并发症。肥胖患者全因死亡及心血管疾病的死亡风险高于正常人,根据不同的年龄和种族,可以减少预期寿命长达6~20年,故其对健康的危害可见一斑。于是,《AACE/ACE》共识首次依据肥胖的并发症情况建立了新的诊断性定义,从而将人体参数(BMI等)与体重

增加对个人健康的影响程度相关联，提出肥胖诊断定义应从“以BMI为中心”转变为“以肥胖相关并发症为中心”。

简而言之，《AACE/ACE共识》提出的“以并发症为中心”的诊断治疗模式是在诊断和确定治疗方案时应遵循以下步骤（“四步法”）：①采用BMI进行初始筛查；②对肥胖相关并发症进行临床评估；③对肥胖相关并发症的严重程度进行分级；④根据不同肥胖并发症选择预防和（或）干预策略。该框架建议肥胖的诊断定义及切点如下。

正常体重： $BMI < 25\text{kg/m}^2$ 。

超重： $BMI 25 \sim 29.9\text{kg/m}^2$ ，无肥胖相关并发症。

肥胖0级： $BMI \geq 30\text{kg/m}^2$ ，无肥胖相关并发症。

肥胖1级*： $BMI \geq 25\text{kg/m}^2$ ，至少存在1种轻度至中度肥胖相关并发症。

肥胖2级*： $BMI \geq 25\text{kg/m}^2$ ，至少存在1种重度肥胖相关并发症。

其中，“*”表示某些种族人群（如亚裔）中BMI为23~25 kg/m^2 ，但腰围值增加。

鉴于我国人群的肥胖情况不同于欧美，2003年版《中国成人超重和肥胖症预防控制指南（试行）》提出中国成人肥胖诊断BMI界值： $18.5\text{kg/m}^2 \leq BMI < 24\text{kg/m}^2$ 为正常， $24\text{kg/m}^2 \leq BMI < 28\text{kg/m}^2$ 为超重， $BMI \geq 28\text{kg/m}^2$ 为肥胖。

肥胖相关并发症几乎涉及全身各个系统，主要包括心血管及代谢并发症和生物力学并发症：前者包括代谢

综合征、糖尿病或糖尿病前期、脂质代谢异常、高血压、高凝低纤溶状态、非酒精性脂肪性肝病和多囊卵巢综合征等；生物力学并发症则主要由于机体承受过度增加的体重引起，包括睡眠呼吸暂停、骨关节炎、压力性尿失禁、胃食管反流病、残疾/不能运动等。现有证据支持，无论是心血管代谢并发症还是生物力学并发症，通过减轻体重都可以得到改善。

这样的诊断定义一方面增加患者对肥胖的重视度，另一方面也为临床操作提供了直接的依据。当然，在这样的诊断定义下，对并发症进行系统、全面、合理的评估变得尤为重要，于是AACE/ACE共识给出肥胖相关并发症严重程度评估表（见附录一）作为临床参考，所列出的并发症都可以通过减重治疗得以改善。以非酒精性脂肪性肝病为例，若患者无脂肪变性属于0级，有肝脏脂肪变性但未发展到肝炎或者肝纤维化属于1级，一旦患者出现脂肪性肝炎则属于2级。

这种以并发症为中心的诊断模式实际上接受了部分反对将肥胖定义为疾病者的意见，即不能简单地基于某个数字诊断疾病，而是侧重于强调其内在的病理生理联系。通过将注意力从体型、体重真正转变到脂肪过量对身体健康的整体影响上来，将指导医务人员更全面地评价个体的感受、身体的功能状态、面临的健康风险，而非仅仅关注外观。这一举措不仅有助于避免单独使用BMI评估个体脂超标导致的慢性疾病和健康风险的局限性，而且强调了在决定治疗方案时应该重点考虑肥胖

相关并发症的改善，即通过减轻体重达到治疗并发症的目的，而非仅仅降低BMI或者体重本身，应该说是一种正本清源的行动。

与欧美国家相比，中国人的体脂分布具有一定的特殊性，表现为肥胖程度较轻，而体脂分布趋于向腹腔内积聚，即易形成腹型肥胖。2005年国际糖尿病联盟（IDF）及2009年IDF/AHA/NHLBI共识发布了关于全球代谢综合征的定义，提出以腰围判断腹型肥胖，不同种族和性别的切点不同。同时相比BMI，腰围也被认为与高血压、血脂代谢紊乱等这些并发症更相关。AACE/ACE共识提出在某些种族（如亚裔）的人群中，腰围值将影响减重效益，对于一些BMI在 $23 \sim 25\text{kg/m}^2$ 的患者，腰围超过一定切点将对个人健康有较大影响，该共识的诊断模式中已包括了这部分内容。AHA近日也发布了有关不同种族和民族人群肥胖和心血管风险评估的科学声明，该声明指出，对于包括亚洲人群在内的多个种族和民族来讲，BMI虽然可以评估肥胖程度，但其敏感性较低，基于此评估心血管病风险并不可靠，建议在BMI的基础上联用腰围这一指标在多种族及民族中评估心血管风险。2011年《中国成人肥胖症防治专家共识》提出对于亚太地区，建议将男性 $>90\text{cm}$ ，女性 $>80\text{cm}$ 作为肥胖的标准，但是国内有研究显示，对于中国女性腰围 $>85\text{cm}$ 可能是一个更为合适的标准。迄今，全球仍未对腰围测量部位达成共识，WHO推荐采用最低肋骨下缘与髂嵴最高点连线的中点作为测量点，

被测者取直立位，在平静呼气状态下，用软尺水平环绕于测量部位，松紧应适度，测量过程中避免吸气，并保持软尺各部分处于水平位置。

老年人和儿童青少年是较为特殊的群体。对于这些人群来说，如何定义肥胖是需要进一步研究的。对于老年人，目前相关的多篇系统综述认为界定死亡风险的BMI值高于成年人（即 $>30\text{kg}/\text{m}^2$ ），但由于无统一结论，指南中诊断老年肥胖的BMI标准仍暂时与成年人相同。美国内分泌学会《儿童肥胖的预防和治疗指南》推荐以BMI大于同龄人第85百分位为超重，大于第95百分位或者 $\text{BMI} \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 为肥胖（青少年也以此为标准）；对于2岁以下儿童，因为缺乏BMI的标准数据，则推荐将BMI值大于第95百分位定为超重。此外，该指南还提出了儿童严重肥胖的概念，即BMI大于第99百分位的人群，这些儿童各类代谢性及心血管疾病的发生率都高于一般儿童，更需要关注和治疗。

三、病因与发病机制

按其病因不同，肥胖可分为原发性肥胖和继发性肥胖两大类，绝大多数属于前者，继发性肥胖约占肥胖的1%。原发性肥胖又称为单纯性肥胖，它的发生被认为是包括遗传、行为和环境因素在内的多种因素相互作用的结果，属于复杂病范畴，引起肥胖的中心环节是能量代谢的不平衡，当各种因素导致能量摄入超过能量消

耗，过多的能量则以脂肪的形式储存起来，引起身体脂肪堆积，从而导致肥胖；而继发性肥胖则是由于其他疾病（如下丘脑、垂体的炎症、肿瘤及创伤、Cushing综合征、甲状腺功能减退症、性腺功能减退症、多囊卵巢综合征等）所导致的肥胖。本文主要讨论原发性肥胖。

（一）肥胖与遗传

肥胖与遗传密切相关。所谓肥胖基因，是指它们所编码的蛋白质是食欲与能量平衡调节途径的组成部分，而这种途径的失衡直接或者间接导致体内脂肪的积累和体重增加。尽管科学家一致认为遗传因素可能是造成肥胖症的重要原因，但相关基因的敲定却困难重重。

瘦素（leptin）是目前已知的体脂信号分子，为*OB*基因（只在脂肪组织中表达）的编码产物，是一种分泌性蛋白。瘦素在脂肪组织合成后，分泌入血，通过与组织中瘦素受体（*LEPR*）结合后发挥效应，参与食欲与体重调节的过程：当身体脂肪含量增加时，瘦素合成分泌增多，瘦素与*LEPR*结合后在下丘脑诱发神经细胞阿黑素原（*POMC*）基因表达加强，*POMC*的高表达导致其分解产物促黑素细胞激素（ α -MSH）浓度升高， α -MSH与其受体*MC4R*结合，产生抑制食欲的生理效应；食欲被抑制导致身体脂肪含量减少，瘦素合成分泌下降，导致下丘脑神经细胞*POMC*表达下降，*POMC*分泌下降导致 α -MSH浓度降低，对食欲的抑制减弱，进而产生食欲升高的生理效应。上述通过瘦素介导的食欲调节使人的体重在正常生理条件下可稳定在一定的范

围内，当任何基因发生突变而导致该反馈过程被打破时，表现为嗜食和肥胖，由此科学家已经克隆出了5个与人的食欲及体重调节有关的基因，即*OB*基因、*LEPR*基因、*PC1*基因、*POMC*基因和*MC4R*基因。另外，*TMEM18*、*KCTD15*、*GNPDA2*、*SH2B1*、*MTCH2*和*NEGR1*这6个基因都在脑细胞中具有活性，通过作用于中枢参与肥胖发生。科学研究显示，*FTO*基因会抑制新陈代谢，降低能量消耗，从而导致肥胖，*FTO*基因突变被认为是人类肥胖风险最强有力的遗传决定因子；*GPR120*基因与营养性肥胖有很大关系，控制*GPR120*基因即可能控制代谢，有助于遗传性肥胖体质的诊断；*ARIA*基因具有妨碍脂肪燃烧的功能。而事实上，直到现在大部分涉及肥胖遗传基础的基因或基因组以及通路仍然是未知的。

（一）肥胖与环境

单纯遗传因素不能解释全球大规模的肥胖流行趋势，人类大多数肥胖都反映出了多个基因与环境之间复杂的相互作用。环境因素主要包括：①饮食习惯不良，如进食多、喜甜食或油腻食物，使能量摄入增多。②坐位生活方式、体育运动或体力活动不足，使能量消耗减少。③非习惯性大量饮酒者常伴体脂累积，可能与饮酒时进食的能量物质较多地储存在体内有关；习惯性大量饮酒者体重多正常或消瘦，可能是因为其总能量摄入大部分来源于乙醇，而其他食物摄入减少；戒烟者普遍体重增加，与尼古丁撤停有关，尼古丁通过兴奋交感神经

（四）肥胖与微生物组

人体肠道菌群，即消化道中约1 000个种类的细菌，对调节体重意义重大。上海交通大学的微生物学家赵立平教授曾发现一种叫作阴沟肠杆菌的肠道细菌是造成肥胖的元凶之一。研究人员发现这种细菌大量地存在于病态肥胖志愿者的肠道之中。随后，在长达10周的时间内研究人员向本来食用高脂肪食物不会发胖的小鼠注射这一细菌，发现当给予丰富的饮食时，这些小鼠会变得过度肥胖，同时能够引起小鼠炎症和胰岛素抵抗。此外，小鼠部分脂肪消耗所需的基因表达被关闭，脂肪合成基因表达被激活。同时在一项临床试验中，对一位肥胖患者进行了饮食干预，9周后患者的体重减轻30kg以上，存在于患者肠道中的阴沟肠杆菌也降低至“不可检测”的水平。

随着微生物组研究的深入，这些微生物与肥胖之间的关联也越来越清晰，2013年法国农业科学研究院（INRA）领导的一支国际联合研究小组利用先进的DNA分析和生物信息方法绘制出了人类肠道菌群的图谱。研究表明肠道菌群多样性越少的人越容易发生肥胖，有可能引起消化道和整个身体轻度炎症的菌群在他们的体内占优势，提示这些人处于慢性炎症状态，这种慢性炎症状态会影响代谢，增加2型糖尿病和心血管疾病的发病风险。

（五）肥胖与神经科学

许多人认为，暴饮暴食是由于意志力不强造成的，

事实上人体具有调控摄食的神经环路，摄食行为实际上是受生物学调控的。此外，生物钟也与肥胖密切相关。

四、肥胖的危害

肥胖可导致一系列并发症或者相关疾病（见附录一），进而可危害人类健康。新近研究对肥胖的危害进行了量化，体重超标对预期寿命存在明显的影响。肥胖程度越严重，发生肥胖的年龄越小，其影响也就越大；肥胖患者全因死亡及心血管疾病的死亡风险高于正常人，根据不同的年龄和种族，可以减少预期寿命长达6~20年。国人以腹型肥胖最为常见，此时脂肪的分布可能起着更为重要的作用，中心性肥胖患者比全身性肥胖患者具有更高的疾病风险，当BMI只有轻度升高而腰围较大者，冠心病的患病率和死亡率就明显增加。近年来，肥胖与癌症的联系受到越来越多的关注：2012年全球新增成人癌症病例中，约50万病例与超重或肥胖有关，约占全球新增癌症病例总量的3.6%，女性患与肥胖相关癌症的比例高于男性；肥胖不仅被认为是癌症发病的一个风险因素，而且可以影响癌症患者的预后，甚至导致癌症患者复发的风险增高。近年来全球肥胖相关的支出显著增加。2014年麦肯锡全球研究所发布的一项报告指出，由肥胖所致的死亡占全世界每年总死亡人数的5%，造成全球每年2万亿美元的经济损失，几乎等同于吸烟或武装暴力（战争和恐怖主义）对

全球经济的影响。

五、治疗

《AACE/ACE共识》不仅代表了一种以“并发症为中心”的新的诊断思路，同时“以并发症为中心”在决定肥胖的干预手段和强度时也同样重要。作为一种慢性疾病，我们需要针对肥胖的发生、发展和恶化的不同阶段分别采取三级防治措施。

对于超重和0级肥胖的患者，由于其不合并肥胖相关并发症，被认为是一种“健康的肥胖”，治疗的目标是控制体重进一步增长及并发症的发生，患者通过生活方式调整、行为改变及适度运动达到治疗目标即可。但对于 $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$ 或者体重增长过快的患者，则需要更严格的饮食控制以降低体重。1级肥胖的患者以控制并发症的进展为目的，需要将体重下降3%~10%。目前，临床有效的方法包括强化生活方式管理、严格控制热量摄入，而对于 $BMI \geq 27 \text{kg/m}^2$ 的1级肥胖患者，可以考虑使用减重药物治疗。2级肥胖的患者需要降低体重幅度 $\geq 10\%$ 才能达到有效治疗肥胖相关并发症的目的。在生活方式干预及药物治疗的基础上，BMI在 $35 \sim 39.9 \text{kg/m}^2$ 且合并2型糖尿病的患者或者 $BMI \geq 40 \text{kg/m}^2$ 的患者可以考虑减重手术。由于肥胖是一种慢性疾病，因此无论是超重、0级、1级还是2级肥胖患者都需要终身随访，并定期对患者的人体测量指标及临床指标进行评

估。肥胖治疗的具体方法如下。

（一）综合生活方式干预

近年来几乎所有肥胖相关指南，均强调综合生活方式干预是肥胖治疗中最为重要的基石，药物治疗和手术治疗都必须在生活方式干预的基础上才能取得较为满意的疗效。2015年加拿大预防保健工作组发布最新版《加拿大肥胖公共健康指南》，强烈推荐为2型糖尿病高危肥胖患者提供切实可行的减重策略，包括数周乃至数月的饮食、运动及行为干预。该指南中对生活方式干预给予极大的关注，甚至反对应用药物治疗超重或肥胖，指南提出家庭医师不要建议减肥项目，因为没有证据显示市场上的任何减肥项目有效，同时尽可能避免开减肥药物处方，因为药物减肥的副作用大，而且疗效不明显。

综合生活方式干预的操作性定义是参加饮食、运动及行为治疗中的2项及以上，频度可针对不同治疗对象的特点由低到高。一般推荐肥胖患者参加6个月以上的综合生活方式干预计划，并保证干预的频度足够高。值得注意的是，与专业减肥指导者面对面的干预效果要优于电话或邮件提醒等方式。

许多指南均给出了具体生活方式干预的细节，以《2013 AHA/ACC/TOS指南》为例介绍生活方式干预的细节：①中度低热量饮食。一般推荐女性每日摄入1200~1500kcal (1kcal=4.184kJ)，男性每日摄入1500~1800kcal，从而使每日净消耗能量达500kcal。②增加体力劳动。一般推荐有氧运动，如每周快走超过150min。③行为治

疗。制订完善的行为改变计划，主要包括自我规律监测食物摄入、运动和体重。对于饮食干预来说，关键是要长期控制热量的摄入量。在具体做法上，高蛋白质饮食、低脂肪饮食、低糖饮食、素食及液体饮食疗法对减重的效果优劣迄今尚未形成统一意见。该指南还突出强调了减重后维持治疗的有效性，推荐至少1年内保持高强度的运动（每周快走200~300min）、每周监控体重、低热量饮食（仅摄入70%需要能量），并每月随访，防止体重的反弹。

另外，极低热量饮食（ $<800\text{kcal/d}$ ）虽然在短期内可能获得比低热量饮食稍多的体重下降，但这种减重及其带来的健康获益在后续的过程中似乎难以得到维持，同时体重快速下降可能会带来其他健康问题，评价极低热量饮食安全性的主要结果事件是饮食障碍、抑郁和直立性低血压。因此，2014年英国国家健康与临床优化研究所发布指南（简称《2014 NICE指南》）建议，极低热量饮食只能在某些特殊情况下使用，例如临床上有快速减重需求（即常规饮食及生活方式改变不能快速实现）的肥胖患者（如需进行关节置换手术或有生育需求等），必须有专业医疗人员的密切监督和指导，在应用过程中需要确保饮食营养全面，无论是持续还是间断应用，总时长不超过12周，应用过后仍需提供长期的多方面支持，以帮助患者维持体重的下降。

《中国成人肥胖症防治专家共识》则提出医学营养治疗的总体原则：减少食物中能量的摄入；减少总摄食

量；避免餐间零食；避免睡前进餐；避免暴饮暴食；能量限制应该考虑个体化原则，兼顾营养需求、体力活动强度、伴发疾病以及原有饮食习惯。在平衡膳食中，蛋白质、碳水化合物和脂肪提供的能量比，应分别占总能量的15%~20%、60%~65%和25%左右。强调健康的饮食习惯，增加谷物和富含纤维素食物以及蔬菜、水果的摄取，使用低脂肪食品。建议患者应当进行每周超过5日、每日进行至少30min中等强度以上的体力活动，进行中等强度体力活动时的心率保持在100~120次/min。适宜的运动项目包括：日常生活中的快步走、庭院维护、骑车，监护状态下的训练计划，或其他项目，如游泳、爬楼梯等。

对于儿童青少年，综合生活方式的干预尤为重要。目前将儿童青少年肥胖症的预防和治疗分为4个阶段。根据患儿的年龄和肥胖程度选择起始治疗阶段，若治疗无效则进行更高强度阶段的治疗。前3个阶段以饮食、运动和行为干预为主，强度逐渐增加。仅6~18岁严重肥胖（BMI在第99百分位以上）及12~18岁BMI在第95百分位以上可进行第4阶段，即药物治疗、手术治疗等。

综合生活方式的干预是对老年肥胖患者最主要的干预手段。饮食方面除了每日限制能量摄入低于需要值500kcal，还要补充足够的优质蛋白质（1.0g/kg）、钙（1000mg/d）、维生素D（10~20 μ g/d）、多种维生素和矿物质。考虑到老年人本身的身体营养情况，一般不宜进行极低热量饮食或者低热量液体饮食的疗法。饮食干

预的同时应合理进行运动和行为治疗。从目前的循证医学证据看，只要在合理的指导下，运动对于老年人利大于弊。一般推荐适量强度的多元化运动，即注重力量、耐力、平衡和灵活性等各方面。

尽管治疗肥胖的金科玉律“少吃多动”一直以来都耳熟能详，但学术界也有不同的声音，质疑对生活方式干预治疗肥胖的有效程度。他们认为，肥胖是一种由生物原因引起的慢性疾病，无法依靠单纯的饮食和锻炼治愈。很多人可以通过生活方式干预在几个月的时间内减重，但80%~95%的人最终恢复了原来的体重。这一短暂减重成功归因于生物系统减少了热量的摄入。在肥胖患者中，这些生物调控系统支持热量的吸收并将其存储为脂肪，以此保护机体，这种生物适应可长期维持。如果长期体重减少，至少有些生物因素需要被重置，需要一系列的医学干预，诸如药物或手术。故而单纯持续依赖生活方式的改变，将导致肥胖治疗的有效性大打折扣。

（一）药物治疗

长期以来对肥胖的干预缺乏有效而安全的药物，部分有效药物（如西布曲明）由于在临床应用中发现严重的不良反应而退市。因此，药物治疗一直是肥胖干预的“瓶颈”之一，因而备受关注。

《2013 AHA/ACC/TOS 指南》及2015年《肥胖药物治疗指南》都推荐 BMI $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 或者 $\geq 27\text{kg}/\text{m}^2$ 并有至少一项肥胖相关并发症（高血压、血脂紊乱、2型糖尿病、阻塞性睡眠呼吸暂停）的成人患者在接受全方位生

活方式治疗的同时建议服用减重药物。《2014 AACE/ACE 共识》同样建议 BMI $\geq 27\text{kg/m}^2$ 的 1 级肥胖患者和 2 级肥胖患者，可考虑减重药物治疗。国内建议有以下情况可以采取药物治疗：食欲旺盛、餐前饥饿难忍，每餐进食量较多；合并高血糖、高血压、血脂异常和脂肪肝；合并负重关节疼痛；肥胖引起呼吸困难或有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征；BMI $\geq 24\text{kg/m}^2$ 有上述并发症情况，或 BMI $\geq 28\text{kg/m}^2$ 不论是否有并发症，经过 3~6 个月的单纯控制饮食和增加运动量处理仍不能减重 5%，甚至体重仍有上升趋势者，可考虑用药物辅助治疗。

《2013 AHA/ACC/TOS 指南》包含通过生活方式及手术等措施干预肥胖，虽然其中也提到了减肥药物治疗，但并未进行详细阐述。且当时仅有少数几种减肥药物上市，因此可供指南参考的随机临床试验证据也极少。而 2015 年美国内分泌学会发布的首部《肥胖药物治疗指南》正好填补了这一空白。这部新发布的指南支持《2013 AHA/ACC/TOS 指南》对超重及肥胖患者管理的相关推荐意见，并在此基础上，为肥胖药物治疗描绘了一幅“蓝图”。

目前 FDA 共批准了 7 种减重药物。其中，芬特明和安非拉酮仅用于短期治疗（3 个月）；其他 5 种可以用于慢性肥胖病管理，即奥利司他（处方型和非处方型）、氯卡色林、利拉鲁肽、复合制剂芬特明/托吡酯和纳曲酮/安非他酮。2015 年《肥胖药物治疗指南》对目前获批有减重效果的药物进行了综述，具体如下。