

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2012.01.021

肥胖研究进展

杨艳丽

(济宁医学院基础医学与法医学院, 山东 济宁 272067)

摘 要 脂肪组织是机体的能量贮存器官,而肥胖被定义为机体脂肪组织过多的一种状态。越来越多的证据表明,脂肪组织并不是一个被动的能量贮存库,还具有内分泌的功能,机体在代谢调节中有重要作用;肥胖不是单纯的脂肪组织增多,脂肪分布异常或者异位脂肪沉积,而是一种与胰岛素抵抗密切相关的内分泌和炎症性功能失调。本文就近些年来对肥胖的研究进展加以综述。

关键词 肥胖;脂肪组织;内分泌;炎症;代谢综合征

中图分类号:R589.2 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2012)02-064-03

早在公元前 400 年,被誉为医学之父的希波克拉底就观察到“胖人猝死较瘦人多”。长期的临床经验也证明胖人常常会患高血压、冠心病、血脂异常、糖尿病等疾病。随着人们生活水平的提高,肥胖病患者日益增多,肥胖、高血压、血脂紊乱、糖尿病集结发病的现象越来越普遍,最终将这种疾病定义为代谢综合征(metabolic syndromes, MS)^[1]。诸多证据表明肥胖在 MS 的发生、发展过程中起到了决定性的作用。新的研究观点认为肥胖是一种慢性、亚临床性炎症,通过分泌炎症因子参与胰岛素抵抗、糖尿病以及心血管疾病的发生^[2]。

1 脂肪组织的基本功能

正常情况下,人类脂肪组织约占体重的 20%,主要由成熟脂肪细胞、前体脂肪细胞、内皮细胞、成纤维细胞和巨噬细胞等组成。脂肪组织在机体能量代谢中具有重要作用,其基本功能就是利用脂肪酸合成甘油三酯贮存在细胞内脂滴中,当机体需要能量的时候,将甘油三酯水解释放入血,为机体提供能量。

随着研究的深入,人们发现脂肪组织不是一个简单的能量贮存库,还具有内分泌的功能^[3]。脂肪组织可以分泌许多激素和细胞因子,例如:瘦素(leptin),脂联素(adiponectin),抵抗素(resistin),人内脂素(visfatin),肿瘤坏死因子(TNF- α),单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等,这些激素和因子在食欲,能量代谢,免疫以及神经内分泌调节过程中起到重要的调节作用^[4-6]。

2 肥胖的类型与危险性

国际上通常用体重指数(body mass index,

BMI)划分超重和肥胖, $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身高(m)}^2$ 。BMI 超过 30 被定义为肥胖, 25 kg/m^2 用来区分肥胖前期或者超重与正常体重的人。BMI 是测定整体肥胖的指标,其临界值受到性别、民族、种族的影响。亚洲人群临界值低于欧洲人群,最新研究推荐中国人 BMI 超重和肥胖的临界值分别为 24 和 28^[7]。在美国大规模前瞻性人群调查中发现,与体重正常的人群相比,超重者和肥胖者的死亡率分别增加 20%~40% 和 2~3 倍;有纵向研究调查表明,新增糖尿病患者来源于肥胖人群的占 81%^[8]。

脂肪组织依据在体内沉积的部位,可以分为皮下脂肪组织(subcutaneous adipose tissue, SAT)和内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)两大类。脂肪在腹内脏器周围囤积的肥胖被称为腹型肥胖, BMI 正常的人也可能发生腹型肥胖,通常用腰围(waist circumstance, WC)来衡量。欧洲人男性和女性腹型肥胖 WC 的临界值分别为 94cm 和 80cm,而亚洲人分别为 90cm 和 80cm。新近研究推荐中国男女腹型肥胖 WC 的临界值为 85cm 和 80cm^[9]。

大量研究报道腹型肥胖是导致代谢综合征、糖尿病和心脑血管疾病的高危因素^[10]。Kissebah 等人报道,妇女脂肪的分布和脂肪细胞的大小决定是否发生肥胖代谢并发症;Fujioka 等人报道机体 VAT 比例升高导致糖耐量下降,血浆甘油三酯和总胆固醇水平升高;人们逐渐认识到腹型肥胖的临床意义,并将 WC 作为衡量腹型肥胖的有效指标。Matsuzawa 等人认为 VAT 是致病性的,并与代谢并发症相关;而 SAT 可以对抗 VAT,对机体有保

护作用。但是近些来年的研究结果对此持怀疑态度, Reaven 等人报道, 在 19 项可靠研究中仅有两项研究显示 VAT 和 SAT 在胰岛素介导的葡萄糖摄取能力上有显著性差异, 其余 17 项研究均无统计性差异; Pou 等人报道 SAT 和 VAT 与各种炎症标记物浓度升高具有同等的相关性, 这说明 SAT 与 VAT 一样对机体没有保护性作用; Fox 则认为尽管 VAT 与代谢性危险因素有更强的相关性, 但是由于 SAT 体积大, 其可能具有更大的危险性。最新的研究显示 BMI 和 WC 对于高血压具有独立的而直接的影响^[11]。所以无论是哪种类型的肥胖都会增加代谢性疾病和心血管疾病的危险性。

3 脂肪的异位沉积

在人类以及大部分动物模型上的研究发现, 肥胖过程中甘油三酯不仅在脂肪组织内过度沉积, 还会沉积在组织器官周围和内部, 这种现象被称为异位脂质沉积^[12]。

甘油三酯在骨骼肌细胞的过多沉积可以导致骨骼肌的胰岛素抵抗, 而减肥可以减轻胰岛素抵抗, 这可能与减肥可以降低肌细胞内的甘油三酯含量有关。在动物饮食诱导的肥胖模型中发现, 脂肪异位沉积在心脏、血管和肾脏均可以导致心血管疾病的发生。脂肪沉积在心脏的周围和内部可以同时降低心肌的收缩力和舒张力, 长期作用导致心力衰竭^[13]; 血管周围脂肪细胞能够分泌血管舒张因子、动脉粥样硬化前炎症因子和平滑肌细胞生长因子, 通过旁分泌的方式影响血管的功能, 此外过多的脂肪沉积还能增加血管硬化; 脂肪沉积在肾窦部可以阻碍肾脏血液和淋巴流出, 导致肾内力学改变, 促进钠的重吸收和动脉血压升高。异位脂质沉积在 MS 发病过程中也具有重要作用, 新近研究显示肝脂肪沉积与除肥胖之外所有 MS 的组分均呈显著线性相关, 脂肪肝可能成为 MS 的一个新的组分^[14]。

4 肥胖的病理生理学改变

新的研究观点认为肥胖是一种慢性、亚临床性炎症, 通过分泌炎症因子参与胰岛素抵抗、糖尿病以及心血管疾病的发生。脂肪组织的局部炎症主要表现为巨噬细胞浸润和炎症因子分泌。正常情况下, 脂肪组织内巨噬细胞含量很少, 肥胖小鼠脂肪组织内脂肪细胞死亡显著增加, 并有大量巨噬细胞浸润。Cinti 等人发现脂肪组织内 90% 的巨噬细胞位于死亡脂肪细胞的周围, 形成冠样结构。浸

润到脂肪组织的巨噬细胞的主要目的是清除死亡脂肪细胞残骸, 这些巨噬细胞互相融合形成多核巨细胞 (Multinucleated giant cells, MGCs), 而多核巨细胞是慢性炎症的特点^[15]。

巨噬细胞的浸润在脂肪组织炎症反应中具有重要意义。浸润到脂肪的巨噬细胞的作用是柄双刃剑, 一方面它可以清除死亡脂肪细胞残留的游离脂质; 另一方面过度的吞噬作用能够引起炎症反应。机体长期处于能量过度摄入状态时, 脂肪细胞体积增加且容易发生死亡, 并可触发炎症反应, 分泌 MCP-1 使巨噬细胞迁移到脂肪组织中^[16]; 巨噬细胞迁移到脂肪组织中清除凋亡的脂肪细胞, 同时释放炎症因子, 如: IL-1、TNF- α 等; 此外, 有学者提出巨噬细胞是脂肪细胞或前体脂肪细胞多重分化的结果, 前体脂肪细胞在一定条件下可以诱导成为巨噬细胞参与炎症反应^[17]。所以肥胖情况下脂肪组织内巨噬细胞的增加可能有两个来源, 从血液循环中招募的单核细胞以及由脂肪组织内前体脂肪细胞转化。脂肪细胞死亡诱发的炎症反应也许是连接肥胖和糖尿病和心血管疾病的桥梁。

5 肥胖与代谢综合征

随着肥胖病患者日益增多, MS 的发病率越来越高。诸多的流行病学资料证明肥胖在 MS 的发生、发展中起到了决定性的作用。2005 年国际糖尿病联盟提出以中心性肥胖为中心的 MS 定义, 强调了肥胖在 MS 诊断中的重要地位。最新的观点认为 MS 是一种脂肪组织疾病, 持续慢性的能量过剩环境是 MS 发生的始动因素。当机体处于长期能量摄入超负荷的情况下, 脂肪细胞线粒体、内质网、细胞核均处于应激状态, 脂肪细胞体积增加并容易发生死亡并导致巨噬细胞脂肪组织浸润, 从而导致炎症、胰岛素抵抗、代谢危险因素集结, 最终导致糖尿病和心血管疾病^[18-19]。

6 肥胖的流行病学调查

肥胖是心血管疾病和糖尿病的高危因素, 已成为世界范围内主要的致病和致死原因。环顾全球肥胖在每个国家都在升高, 肥胖的发病率在发达国家居高不下; 在新兴发展中国家呈现与日俱增的趋势; 而赤贫国家肥胖与体重不达标者呈现两极分化^[20]。发展中国家与发达国家肥胖发病群体不一样, 在发展中国家收入高的人正在变得越来越胖, 这主要集中在印度、中国和巴西等几个经济逐步走向繁荣的发展中国家; 在美国及其它西方发达国家

情况却恰好相反,经济收入低的人喜欢吃廉价、高脂肪的快餐食品变的肥胖,富有且受过良好教育的人往往能坚持良好的饮食习惯而保持健康。肥胖的发生率随着年龄的增加而增加,在西方发达国家肥胖发病率最高的人群在 50~60 岁之间,而在发展中国家年龄段提前到 40~50 岁之间^[20]。

据 WHO 的统计数据,2005 年全世界 67 亿人中有 16 亿人处于超重和肥胖,美国是肥胖发生率最高的国家。美国成年人 66% 人口超重或肥胖,而肥胖的发病率为 32%^[20];我国是超重和肥胖率是上升速度最快的国家,2002 的统计数据显示我国超重和肥胖的发病率分别为 22.8% 和 7.1%,这与 1992 年统计数据相比肥胖率增了 1 倍,超重率增加了 40%。从 1985 年到 1995 年北京和上海两地的儿童和青少年的超重和肥胖率增加了 2~3 倍,在 2000 年 7~12 岁男性儿童的超重和肥胖率达到 29%,女孩的达到 15~17%。虽然我国的肥胖率与西方发达国家相比不是很高,但是由于人口多、基数大,我国面临的肥胖问题已经非常严峻,我们应该采取积极有效的措施制止肥胖的蔓延。

7 结语

肥胖可以导致慢性炎症,与代谢性疾病和心血管疾病具有显著相关性,极大危害了人类的健康。肥胖的发生与生活方式和饮食结构密切相关,所以保持良好的饮食习惯,改变不良的生活方式,注重体育锻炼就可以从源头上有效地预防和控制肥胖。

参考文献:

- [1] Kern E. Metabolic Syndrome and Systemic Inflammation in COPD[J]. COPD, 2011, 8 (6): 395-396.
- [2] 吴铁良. 代谢综合征诊治进展[J]. 现代预防医学, 2010, 37 (16): 3200-3201.
- [3] Harwood HJ Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis [J/OL]. Neuropharmacology, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22200617> 2011-12-17.
- [4] Lee SW, Jo HH, Kim MR, et al. Association between metabolic syndrome and serum leptin levels in postmenopausal women[J]. J Obstet Gynaecol, 2012, 32(1): 73-77.
- [5] Won H, Kang SM, Shin MJ, et al. Plasma adiponectin concentration and its association with metabolic syndrome in patients with heart failure[J]. Yonsei Med J, 2012, 53(1): 91-98.
- [6] Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P, Janowska J, et al. Plasma visfatin and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels in metabolic syndrome[J]. Kardiologia Pol, 2011, 69 (8): 802-807.
- [7] Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis[J]. Obse Rev, 2011, 23.
- [8] Gregg EW, Cheng YJ, Narayan KM, et al. The relative contributions of different levels of overweight and obesity to the increased prevalence of diabetes in the United States: 1976-2004[J]. Prev Med, 2007, 45 (5): 348-352.
- [9] He Y, Zhai F, Ma G, et al. Abdominal obesity and the prevalence of diabetes and intermediate hyperglycaemia in Chinese adults[J]. Public Health Nutr, 2009, 12(8): 1078-1084.
- [10] Korsic M, Fister K, Ivankovic D, et al. Visceral obesity[J]. Lijec Vjesn. 2011, 133 (7-8): 284-287.
- [11] Redon J, Cea-Calvo L, Moreno B, et al. Independent impact of obesity and fat distribution in hypertension prevalence and control in the elderly[J]. J Hypertens, 2008, 26 (9): 1757-1764.
- [12] Mei M, Zhao L, Li Q, et al. Inflammatory stress exacerbates ectopic lipid deposition in C57BL/6J mice[J]. Lipids Health Dis, 2011, 6: 10-110.
- [13] Raffaele Marfella, Clara Di Filippo, Michele Portoghese, et al. Myocardial lipid accumulation in patients with pressure-overloaded heart and metabolic syndrome[J]. J Lipid Res, 2009, 50(11): 2314-2323.
- [14] Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28 (1): 27-38.
- [15] Do Nascimento MP, Bannwart CF, Nakaira-Takahagi E, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor enhances the modulatory effect of cytokines on monocyte-derived multinucleated giant cell formation and fungicidal activity against *Paracoccidioides brasiliensis*[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2011, 106(6): 735-741.
- [16] Oh DY, Morinaga H, Talukdar S, et al. Increased Macrophage Migration Into Adipose Tissue in Obese Mice[J]. Diabetes, 2012, 61(2): 346-54.
- [17] O'Brien J, Martinson H, Durand-Rougely C, et al. Macrophages are crucial for epithelial cell death and adipocyte repopulation during mammary gland involution[J]. Development, 2012, 139(2): 269-275.
- [18] Pansuria M, Xi H, Li L, et al. Insulin resistance, metabolic stress, and atherosclerosis[J]. Front Biosci, 2012, 4: 916-931.
- [19] Zamora E, Lupón J, de Antonio M, et al. The obesity paradox in heart failure: Is etiology a key factor[J/OL]? Int J Cardiol, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204855> 2011-12-26.
- [20] Low S, Chin MC, Deurenberg-Yap M. Review on epidemic of obesity[J]. Ann Acad Med Singapore, 2009, 38 (1): 57-59.

(收稿日期 2012-01-11)