

## 专家介绍

杨涛,男,教授,南京医科大学第一附属医院内分泌科主任医师,博士生导师,美国科罗拉多大学 Barbara Davis 糖尿病中心博士后(2003—2006 年)。主要研究方向为 1 型糖尿病免疫治疗和胰岛移植,现主持国家自然科学基金重点项目 1 项,曾主持国家“973”前期研究计划 1 项,国家自然科学基金 4 项等科研项目,已发表 SCI 文章 60 余篇。学术任职包括国际自身免疫糖尿病学会(IDS)胰岛自身抗体小组(IASP)委员,国际胰腺胰岛移植学会(IPITA)委员,中华医学会糖尿病学分会委员和 1 型糖尿病学组副组长,中华医学会内分泌学分会委员和糖尿病学组副组长,江苏省医学会内分泌学分会副主任委员,南京市医学会内分泌学分会主任委员。《中华内分泌代谢杂志》、《中华糖尿病杂志》、《中国糖尿病杂志》编委。全国高等学校五年制本科《内科学》教材(第 8 版)编委,全国高等学校成人专升本《内科学》教材(第 3 版)主编,获 2012 年度中国内分泌代谢病医师奖。

## 肥胖治疗新策略——基础与临床

杨 涛\*

(南京医科大学第一附属医院内分泌科,江苏 南京 210029)

[关键词] 肥胖;炎症;白色脂肪;米色脂肪;代谢手术

[中图分类号] R589.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)01-001-02

doi:10.7655/NYDXBNS20160101

肥胖已成为全球性问题,严重威胁人类健康,带来巨大的社会和经济负担,目前仍缺乏防控肥胖及相关代谢紊乱的有效策略。传统的生活方式干预对于重度肥胖基本无效,减肥药物由于不良反应多未被广泛接受。临床上代谢手术目前已成为减重和治疗肥胖相关代谢并发症的有效手段。

肥胖的主要特点是体内脂肪堆积过多。根据分布部位不同,脂肪组织可以分为皮下脂肪和内脏脂肪;根据产热功能不同,脂肪组织可以分为白色脂肪和棕色脂肪。肥胖状态下,内脏脂肪组织处于促炎状态,白色脂肪棕色化功能减弱。在啮齿类动物研究中发现,诱导白色脂肪棕色化,减轻脂肪组织炎症,可以减轻体重,改善代谢,为将来肥胖代谢紊乱的治疗提供了新的靶点。

1 南京医科大学第一附属医院的梁辉教授团队为我们介绍了体重指数 (body mass index, BMI) 在代谢手术中的重要指导意义

目前代谢手术为治疗肥胖型糖尿病带来了新

的曙光,使肥胖症合并 2 型糖尿病患者的血糖、胰岛素、糖化血红蛋白长期处于正常水平,恢复患者胰岛素敏感性,其临床效果远远优于单纯的内科药物治疗。术后肥胖症合并 2 型糖尿病的死亡风险明显下降。梁辉教授团队致力于代谢手术的相关研究,探讨了 BMI 作为代谢手术适应症指标的局限性,他们发现即使 BMI<28 kg/m<sup>2</sup> 的糖尿病患者进行胃旁路手术也不存在严重的营养并发症,并能得到良好的治疗效果。梁辉教授认为 BMI 不能作为评估手术疗效的指标,而可以作为临床减重代谢手术的安全保障。目前代谢手术改善代谢的具体机制仍未完全阐明,因此了解肥胖相关代谢紊乱的发生发展机制至关重要。

2 中南大学代谢综合征研究中心的刘峰教授团队和第三军医大学第一附属医院的陈兵教授团队聚焦于白色脂肪棕色化

根据脂肪细胞结构、来源和功能的不同,脂肪组织常分为两类:白色脂肪与棕色脂肪。近来研究发现,在特定条件下,白色脂肪特别是皮下脂肪可

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:yangt@njmu.edu.cn

以表现出棕色脂肪的特征, 出现米色脂肪细胞, 这一过程称为白色脂肪棕色化。

白色脂肪棕色化受到多因素多种水平上的调控。PR 区域锌指蛋白 16 (PRDM16)、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR- $\alpha$ )、解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP-1)、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅助活化因子 1- $\alpha$  (peroxisome proliferative activated receptor, gamma, coactivator 1 $\alpha$ , PGC1- $\alpha$ )。cAMP—PKA 途径和 P38—MAPK 途径的激活促进米色脂肪的形成。刘峰教授团队致力于 mTOR 信号通路的研究, 他们发现米色脂肪产热作用的关键调控因子生长因子受体结合蛋白-10 (growth factor receptor binding protein-10, Grb10), Grb10 通过抑制 mTORC1 信号通路促进白色脂肪米色化和能量消耗, 证明了哺乳动物 mTORC1 信号通路参与对脂肪米色化的调控。

陈兵教授团队重点介绍了体育锻炼对产热的影响, 运动通过 PGC-1 $\alpha$ —FNDC5—鸢尾素途径提高 UCP-1 表达, 也可以通过激活 SIRT1 进一步激活 PPAR- $\gamma$ 、PRDM16, 促进白色脂肪棕色化。不同的锻炼方式对米色脂肪和棕色脂肪的生成具有不同的影响, 对指导肥胖人群进行体育锻炼具有重要意义。招募和激活米色脂肪细胞, 促进白色脂肪棕色化从而增加能量消耗将成为治疗肥胖和糖尿病的新靶点。

### 3 南京医科大学第一附属医院的周红文教授团队阐述了脂肪组织免疫细胞在肥胖慢性炎症状态中的调控作用

近年来脂肪组织作为机体免疫器官的功能受到了重视, 脂肪组织炎症被发现与肥胖相关代谢并发症密切相关, 脂肪组织各类免疫细胞数量失衡及功能损害促使脂肪组织炎症的发生发展。越来越多的动物实验证明, 以各种免疫细胞为靶点, 改善脂肪组织炎症, 能够改善胰岛素抵抗, 提高糖耐量及肥胖相关代谢紊乱, 我们需要更多的人体实验数据探讨参与脂肪组织炎症的免疫细胞在肥胖及其并发症中的潜在治疗靶点价值。

### 4 白色脂肪棕色化和炎症相互影响

米色脂肪的关键转录调节因子 PRDM16 可抑制皮下脂肪的炎症反应。脂肪组织中免疫细胞、参与炎症过程的重要细胞因子白介素(IL)-4、IL-13 均影响白色脂肪棕色化进程。脂肪组织内免疫细胞与脂肪细胞之间的交互作用使得白色脂肪棕色化与炎症相互影响。

综上, 目前来说代谢性手术是治疗肥胖及相关并发症的有效手段, 全面评估患者肥胖及代谢紊乱指标, 做到个体化治疗, 才能得到最可观的疗效。而聚焦于脂肪组织, 针对脂肪组织免疫细胞减轻炎症, 探讨白色脂肪组织向棕色脂肪组织转化的机制, 将为今后治疗肥胖及其相关的代谢紊乱开辟新思路。

本刊现已启用网上稿件管理系统, 作者登陆  
<http://jnm.njmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询稿件  
审理情况。