



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.004

· 综述与讲座 ·

肥胖症的现代内科治疗

于娜 朱惠娟

[关键词] 肥胖症; 内科治疗

肥胖症是因机体脂肪蓄积过多和(或)脂肪分布异常,导致体重异常增加。1975~2016 年全球肥胖人数从 1 亿增至 6.74 亿^[1],我国肥胖症发病率由 2000 年的 8.6% 上升至 2014 年的 12.9%^[2]。作为糖尿病、高血压、心脑血管疾病等多种慢性疾病的独立危险因素,肥胖症被视为危害人类的重要健康问题之一,肥胖症患者的诊治成为临床热点和难点。

生活方式及行为干预是肥胖症的一线治疗方案,

作者单位:100730 北京,北京协和医学院 北京协和医院内分泌科
卫健委内分泌重点实验室

通讯作者:朱惠娟,E-mail:shengxin2004@163.com

BMI \geq 28.0 kg/m²且经过 3 个月的生活方式干预仍不能减重 5% 或 BMI \geq 24.0 kg/m²合并高血糖、高血压、血脂异常等肥胖相关并发症的患者,在生活方式及行为干预基础上推荐应用药物治疗^[3]。生活方式干预和药物治疗不能有效控制体重的肥胖症患者,尤其当 BMI \geq 37.5 kg/m²时,指南建议积极外科手术治疗;当 32.5 kg/m² \leq BMI<37.5 kg/m²时推荐手术治疗;当 27.5 kg/m² \leq BMI<32.5 kg/m²且至少符合 2 项代谢综合征组分表现或存在肥胖合并症时,综合评估后可考虑外科手术^[4]。本文旨在综述肥胖症的内科治疗进展。

- [2] Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea; a population health perspective[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(9):1217-1239.
- [3] Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine[J]. J Clin Sleep Med, 2007, 3(7):737-747.
- [4] Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, et al. Obesity and Obstructive Sleep Apnea; Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Approaches[J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 11(5):185-192.
- [5] Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population; the HypnoLaus study[J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(4):310-318.
- [6] Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea[J]. Lancet, 2002, 360(9328):237-245.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1):9-12.
- [8] Genta PR, Schorr F, Eckert DJ, et al. Upper airway collapsibility is associated with obesity and hyoid position[J]. Sleep, 2014, 37(10):1673-1678.
- [9] Kairaitis K, Parikh R, Stavrinou R, et al. Upper airway extraluminal tissue pressure fluctuations during breathing in rabbits[J]. J Appl Physiol, 2003, 95(4):1560-1566.
- [10] Ren SL, Li YR, Wu JX, et al. Effects of altered intra-abdominal pressure on the upper airway collapsibility in a porcine model[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(23):3204-3210.
- [11] Kim AM, Keenan BT, Jackson N, et al. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea[J]. Sleep, 2014, 37(10):1639-1648.
- [12] Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2015, 13(10):423-444.
- [13] Eisele HJ, Markart P, Schulz R. Obstructive sleep apnea, oxidative stress, and cardiovascular disease: evidence from human studies[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015:e608438.
- [14] Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive sleep apnea and inflammation: proof of concept based on two illustrative cytokines[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3):459.
- [15] Bleau C, Karelis AD, St-Pierre DH, et al. Crosstalk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low grade inflammation and the development of obesity and diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2015, 31(6):545-561.
- [16] Javaheiri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences[J]. Am J Cardiol, 2017, 69(7):841-858.
- [17] Xu XM, Yao D, Cai XD, et al. Effect of chronic continual- and intermittent hypoxia-induced systemic inflammation on the cardiovascular system in rats[J]. Sleep breath, 2015, 19(2):677-684.
- [18] Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity[J]. Endocr Pract, 2016, 22 Suppl 3:1-203.
- [19] Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172(12):1590-1595.
- [20] Marshall NS, Wong KK, Phillips CL, et al. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton Health Study? [J]. J Clin Sleep Med, 2009, 5(1):15-20.
- [21] Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, et al. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus[J]. Endocr Pract, 2007, 13(4):355-362.
- [22] 赵心, 郭立新, 潘琦, 等. 持续气道正压通气治疗 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对患者内分泌功能的影响研究[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(5):435-437.
- [23] Trenell MI, Ward JA, Yee BJ, et al. Influence of constant positive airway pressure therapy on lipid storage, muscle metabolism and insulin action in obese patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome[J]. Diabetes Obes Metab, 2000, 9(5):679-687.
- [24] Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension[J]. Hypertension, 2011, 58(5):811-817.
- [25] Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: A review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(1):E010440.

(收稿日期:2020-08-19)

(本文编辑:余晓曼)

一、生活方式及行为方式干预

生活方式干预主要包括饮食控制和运动干预。减少能量摄入或改善膳食结构是减重治疗的重要策略,也是药物和外科治疗肥胖症的基石。轻断食疗法可降低机体能量调节反应,防止节食引起的基础代谢率降低,可用于肥胖症患者短期减重^[5]。在早期一项临床研究中,519 例超重或肥胖患者接受平均时长为 29.8 周的轻断食治疗后,78% 的患者体重下降超过 18.2 kg,平均减重速度为每周 1.5 kg^[6]。近年来高脂肪、低碳水化合物及蛋白质的生酮饮食疗法也广泛用于减重的治疗中。纳入 13 项临床研究的 Meta 分析结果显示,801 例超重或肥胖患者维持极低热量生酮饮食 4 周内平均体重下降 10.0 kg,维持 4 周以上者体重降幅可达 15.6 kg^[7]。此外还有低碳水化合物饮食、低脂饮食及地中海饮食等干预方式被证实有助于减重。运动干预对减重并维持减重效果具有重要意义,美国心脏学会(AHA)推荐肥胖患者应长期维持每周 200~300 分钟的高强度运动或至少 150 分钟的中等强度运动以避免体重增长或减少体重反弹^[8]。行为方式干预旨在提高患者减重治疗的依从性,具体形式包括动机性访谈、心理评估、认知调整、教育及策略指导等。

以饮食和运动为核心的行为减重是首选干预方式,但对于大多数肥胖症患者的长期减重效果有限,且体重反弹严重。如 MAINTAIN-pc 研究中 178 例超重或肥胖患者经饮食控制和体育运动在 6 个月内可维持体重持续下降,但 24 个月后有 157 例患者出现体重反弹,平均涨幅达 4.22%^[9]。因此,药物等内科治疗和外科手术治疗依然是肥胖症患者、尤其是存在并发症患者的重要选择。

二、减重药物

具有减重作用的药物主要靶点包括中枢神经系统抑制食欲及胃肠道抑制脂质吸收等,新作用靶点药物也在不断地被发现和投入临床试验。肥胖治疗药物中包括应用时间可超过 12 周的长期减重药物和使用时间小于 12 周的短期减重药物(表 1)。

1. 作用于中枢神经系统的药物

(1) 中枢神经系统肾上腺素能药物及其复合制剂

① 芬特明/托吡酯缓释胶囊(Phentermine/Topiramate ER):芬特明主要通过促进下丘脑中去甲肾上腺素及多巴胺释放和神经信号传递发挥抑制食欲的作用,美国食品药品监督管理局(FDA)批准其可用于短期减重治疗(不超过 12 周)。托吡酯是一种 γ -氨基丁酸受体激动剂、谷氨酸能受体拮抗剂和碳酸酐酶抑制剂,可用于治疗癫痫和预防偏头痛。二者复合制剂能够显著作用于中枢神经系统抑制患者食欲,达到减重治疗目的。2012 年芬特明/托吡酯缓释胶囊获 FDA 批准上市。分别纳入 1 267 例和 2 487 例肥胖患者的两项多中心临床研究发现,规律服用芬特明/托吡酯(15 mg/92 mg)56 周的患者体重下降分别达 12.2% 和 9.8%,而安慰剂组的减重幅度仅为 1.2%~1.6%^[10-11],且治疗组多种心血管疾病危险因素均改善,包括腰围、血压、血脂、空腹血糖和空腹胰岛素水平等。

② 安非他酮/纳曲酮复方制剂(Bupropion/Naltrexone):安非他酮是一种多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取抑制剂,可治疗抑郁症和用于戒烟;纳曲酮拮抗阿片依赖的反馈回路,被批准用于酒精和阿片类药物的戒断治疗,二者协同作用于下丘脑,可显著降低食欲,从而达到减少摄食、减轻体重的效果。2014 年 FDA 批

表 1 减重药物分类

药物名称	获批时间	推荐剂量	作用机制	不良反应
长期应用药物(≥12 周)				
奥利司他(Orlistat)	1999 年	120 mg Tid	脂肪酶抑制剂	胃肠胀气、油性大便、大便次数增多、大便失禁等
芬特明/托吡酯缓释胶囊 (Phentermine/Topiramate ER)	2012 年	(7.5 mg/46.0 mg)/d	食欲抑制剂	失眠、胎儿唇腭裂
安非他酮/纳曲酮复方制剂 (Bupropion/Naltrexone)	2014 年	2 片 Qid	食欲抑制剂	头晕、头痛、口干、恶心、呕吐、腹泻、便秘等
利拉鲁肽(Liraglutide)	2014 年	3.0 mg/d	GLP-1R 激动剂	头晕、恶心、呕吐、腹泻、便秘、消化不良等
短期应用药物(<12 周)				
安非拉酮(Diethylpropion)	1959 年	75 mg/d		
苯二甲吗啉(Phendimetrazine)	1959 年	105 mg/d	肾上腺素能	头晕、头痛、焦虑、失眠、精神异常、心悸、血压升高、心悸缺血、口干、味觉异常、腹泻、便秘等
芬特明(Phentermine)	1959 年	30.0~37.5 mg/d	食欲抑制剂	
苯非他明(Benzphetamine)	1960 年	25~50 mg Tid		
马吲哚(Mazindol)	1973 年	0.5 mg Qd	食欲抑制剂	失眠、头痛、口干、恶心、便秘、心悸、皮疹、排尿及月经失调、可逆性功能障碍

注:Qd:每日 1 次;Bid:每日 2 次;Tid:每日 3 次;Qid:每日 4 次;GLP-1R:胰高血糖素样肽受体

准安非他酮/纳曲酮复方制剂用于治疗肥胖症。一项纳入 1 496 例超重或肥胖患者的 COR-II 研究发现,服用安非他酮(360 mg/d)联合纳曲酮(32 mg/d)56 周的治疗组体重下降 6.4%,显著高于安慰剂组 1.2%,其中体重降幅高于 5% 患者在治疗组(55.6%)较安慰剂组(17.5%)增多,且空腹血糖水平较安慰剂组降低 1.5 mg/dl,低密度脂蛋白胆固醇水平降低 3.9 mg/dl,证实安非他酮/纳曲酮联合用药减重效果显著并有血脂代谢受益^[12]。

③其他中枢神经系统肾上腺素能药物:多种肾上腺素能药物由于缺乏长期用药的安全性及有效性的临床研究支持,FDA 批准使用但同时限定应用时间不得超过 12 周,如芬特明、安非拉酮(Diethylpropion)、苯二甲吗啉(Phendimetrazine)、苄非他明(Benzphetamine),前三者于 1959 年获批用于短期减重,苄非他明于 1960 年获批,其中芬特明是在美国处方量最大的短期应用减重药物。由于肥胖症是一种慢性代谢性疾病,需长期管理及治疗,短期应用药物到期停药后易引起体重反弹,且因其常见不良反应并存在滥用风险,短期减重药物在临床应用中的局限性较大,在欧洲遭到集体撤市,并未在我国获批上市。

作用于中枢肾上腺素能药物的常见不良反应类似,包括头晕、头痛、焦虑、失眠、精神异常、心悸、血压升高、口干、味觉异常、腹泻、便秘等。芬特明/托吡酯缓释胶囊常导致失眠,因此建议患者晨起服药,较低剂量起始后逐步加量,同时该药有致胎儿唇腭裂的风险,因此育龄女性服药前必须采取避孕措施并确认妊娠试验结果为阴性后方可考虑使用。

(2) 中枢神经系统 5-羟色胺(5-HT)能药物

氯卡色林是一种选择性的 5-羟色胺_{2C}(5-HT_{2C})受体激动剂,与位于弓状核的 5-HT_{2C}受体结合后可刺激黑皮质素原(POMC)神经元分泌 POMC,而 POMC 可转化为 α-黑皮质素释放激素(α-MSH),作用于黑皮质素 4 受体(MC4R)发挥抑制食欲和减重的作用。氯卡色林于 2012 年获 FDA 批准后上市。多中心随机对照临床研究结果表明服用氯卡色林(20 mg/d)1 年的患者中有 22.6% 体重下降超过 10%,且空腹血糖和糖化血红蛋白水平降低,而对照组仅有 9.7% 的患者体重下降超过 10%^[13]。氯卡色林的常见不良反应表现为头晕、头痛、恶心、疲乏、口干、便秘等。一项纳入 12 000 例患者、中位随访时间 3.3 年的上市后临床研究结果发现,氯卡色林治疗组较安慰剂组患者患肿瘤的相对危险度为 1.09,患恶性肿瘤相对危险度为 1.16,包括恶性黑色素瘤等皮肤肿瘤、前列腺肿瘤、胃肠道肿瘤、肺癌和乳腺肿瘤等^[14]。2020 年 2 月 13 日

氯卡色林因潜在增加肿瘤发生风险被 FDA 勒令撤市。

(3) 中枢神经系统多靶点作用药物

马吲哚(Mazindol)是一种三环咪唑异吲哚结构化合物,作用于下丘脑的饱食中枢,可抑制去甲肾上腺素和 5-HT 的再摄取,增强饱腹感,减少进食和胃酸分泌,促进能量代谢。1973 年 FDA 批准马吲哚作为减重药物上市。对重度肥胖女性患者的临床研究显示,极低热量饮食干预 2~4 周后患者平均体重下降 6.3 kg,而联合应用马吲哚 8 周和 12 周后体重可分别进一步降低 4.9 kg 和 6.9 kg^[15]。在 3 例应用马吲哚治疗的 Prader-Willi 综合征患者中,2 例患者服药后食欲明显下降并在 6 个月后出现体重下降^[16]。使用马吲哚的常见不良反应包括口干、头痛、神经过敏、恶心、便秘、失眠、心悸、皮疹、排尿及月经失调、可逆性功能障碍等,目前为我国第一类精神药物。

2. 作用于消化系统的药物

奥利司他是一种高选择性胃肠道脂肪酶抑制,可竞争性抑制胰腺和胃肠道来源的羧基酯酶及磷脂酶 A2 活性,减少食物中的脂肪吸收^[17]。奥利司他于 1999 年经 FDA 批准在美国上市,2001 年在我国批准上市,是我国批准的唯一作用于胃肠道的减重药物。一项纳入 3 305 例肥胖患者的随机对照临床研究显示,在行为减重基础上,三餐时各服用奥利司他 120 mg 的治疗组随访 4 年后仍较安慰剂组有显著的减重效果,奥利司他组中有 52.0% 和 26.2% 的患者体重下降分别达 5% 以上和 10% 以上^[18]。奥利司他可降低糖耐量受损患者糖尿病发病风险,改善糖尿病患者的血糖控制,亦可降低血脂水平^[19]。奥利司他的常见不良反应集中在胃肠道系统,如胃肠胀气、油性大便、大便次数增多等,但通常程度较轻,可逐渐缓解。由于奥利司他可减少脂肪的吸收,长期用药可能引起脂溶性药物吸收减少、脂溶性维生素缺乏。某些药物间的相互作用也应引起注意,如维生素 K 吸收减少可影响华法林的合理用量,应定期监测并酌情调整药物剂量。

3. GLP-1R 激动剂

胰高血糖素样肽(GLP-1)由小肠 L 细胞分泌,以血糖依赖的方式促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素、抑制 α 细胞分泌胰高血糖素,参与生理血糖调节。经过人工修饰的 GLP-1R 激动剂(GLP-1a)较天然的 GLP-1 具有更好的稳定性和作用时间,2005 年开始作为全新的降糖药物类型上市。临床研究发现 GLP-1a 可作用于下丘脑、边缘/奖赏系统和大脑皮层产生饱腹感,发挥抑制食欲的作用,同时能减缓胃排空,从而减少患者的进食量,具有减重的作用。2014 年 FDA 批准了利拉鲁肽(Liraglutide)的肥胖症适应症。肥胖及糖尿病前期

患者在应用利拉鲁肽 56 周后,体重平均下降 8.0%,其中有 63.2% 和 33.1% 的患者体重减轻分别 $\geq 5\%$ 和 $\geq 10\%$,并有血糖、血压和血脂水平的改善^[20]。索马鲁肽 (Semaglutide) 是一种长效 GLP-1R 激动剂,于 2017 年获 FDA 批准上市,用于 2 型糖尿病患者的血糖控制,半衰期达 183 h,每周仅需 1 次皮下注射用药。在肥胖症患者开展的注射型索马鲁肽 II 期临床试验中,最高日均剂量 0.4 mg 的索马鲁肽治疗组在 52 周后平均体重下降 13.8%,而每日 3.0 mg 利拉鲁肽组和安慰剂组体重分别下降 7.8% 和 2.3%^[21],初步证实了索马鲁肽的减重效应,目前已投入 III 期临床试验。其他 GLP-1R 激动剂及短效制剂还包括艾塞那肽、利司那肽,长效制剂如艾塞那肽长效制剂、阿必鲁肽、度拉糖肽,均于降糖治疗时呈现体重获益。贝那鲁肽和聚乙二醇洛塞那肽由我国自主研发,分别于 2016 年和 2019 年在国内批准上市用于治疗 2 型糖尿病,尤其适用于合并超重或肥胖的患者。GLP-1R 激动剂常引起头晕、恶心、呕吐、腹泻、便秘、消化不良等胃肠道反应,程度较轻,大多数患者随着用药时间的延长可逐渐耐受和缓解。

4. 作用于肾脏的药物

新型的降糖药物钠-葡萄糖转运蛋白-2 抑制剂 (SGLT-2i) 可通过抑制近端肾小管的 SGLT-2 减少葡萄糖的重吸收,促进尿糖排出实现降糖作用,从而对合并超重或肥胖的糖尿病患者具有一定减重效果。2014 年 FDA 批准达格列净 (Dapagliflozin) 用于 2 型糖尿病患者的降糖治疗。多中心临床研究结果显示,达格列净治疗组 24 周后较安慰剂组体重减低 2.08 kg,全身脂肪含量下降 1.48 kg^[22]。Lundkvist 等^[23] 研究发现达格列净与艾塞那肽联用 24 周后可使糖尿病合并超重或肥胖患者平均体重下降 4.5 kg,显著优于两种药物单独应用组,并且在 52 周后,联合用药组的减重优势仍然稳定^[24]。其他获批用于糖尿病患者的 SGLT-2i 还包括卡格列净、依帕列净、埃格列净等,其中卡格列净已进入超重和肥胖患者的 II 期临床试验。

5. 作用于脂肪组织的药物

瘦素是最早发现的由脂肪细胞分泌的脂肪因子,可作用于下丘脑和脑干孤束核,具有抑制食欲、增加机体能量消耗、调节葡萄糖代谢的作用,但肥胖症患者广泛存在瘦素抵抗而非瘦素缺乏。因此 FDA 批准瘦素用于先天瘦素缺乏的肥胖症患者。瘦素类似物及瘦素受体增敏剂正在被广泛研究用于大多数单纯性肥胖症患者。

6. 正在研发的新型药物

(1) 单分子多靶点药物:新兴的单分子多靶点药

物可同时作用于一种以上的胃肠激素相关受体,发挥减重作用,较 GLP-1R 激动剂等单靶点药物可进一步增强患者饱腹感,减少不良反应。此类药物最常见的靶受体包括 GLP-1R、胰高糖素受体 (GCGR) 和葡萄糖依赖型促胰岛素多肽受体 (GIPR) 等。一种可作用于 GLP-1R/GCGR 双受体的单分子激动剂 MEDI0382 的 II a 期临床试验已证实超重或肥胖的 2 型糖尿病患者用药 41 天后,试验组患者体重下降 3.84 kg 并伴有空腹血糖和餐后血糖水平的降低,而安慰剂组患者体重仅下降 1.70 kg^[25]。GLP-1R/GIPR 双受体激动剂 LY3298176 的 II a 期临床试验证实该药在 2 型糖尿病患者平均减重效果为 10%,较度拉糖肽治疗组 (9%) 更为显著。HM15211 等 GLP-1R/GIPR/GCGR 三受体激动剂目前已进入 I 期临床试验,其人体减重效果较双受体激动剂是否增进有待证实。

(2) MC4R 激动剂: Setmelanotide 等 MC4R 激动剂作用于下丘脑室旁核,可抑制摄食行为、增加能量消耗。在纳入 55 例肥胖患者的 I b 期临床试验中,维持应用 Setmelanotide ($0.01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 28 天的 MC4R 杂合子缺陷肥胖患者和 MC4R 正常型肥胖患者平均体重分别下降 3.48 kg 和 3.07 kg,而安慰剂组体重未见明显降低,表明该药在 MC4R 基因突变和普通肥胖患者中均有减重效果^[26]。目前 Setmelanotide 已进入 II 期和 III 期临床试验以进一步探讨对肥胖症的治疗作用。

三、内科器械治疗

1. 胃内水球

胃内水球是在胃镜下将硅制水球置入胃中,再将生理盐水注入水球,减少胃容量,由此诱发饱腹感帮助患者控制食欲、纠正不良的饮食习惯,也可用于患者行减重手术前的生理及心理准备。除物理作用外,胃内水球还可以促进胆囊收缩素分泌引起幽门收缩,延缓胃排空,并增加胃迷走神经信号传出,增强饱腹感。胃内水球于 2015 年获 FDA 批准用于减重治疗,适用于 BMI $30 \sim 40 \text{ kg/m}^2$ 的患者,应用时间不超过 6 个月。临床研究显示超重或肥胖患者行内镜下胃内水球置入术 6 个月后其平均体重下降 12.6 kg,其中 63% 的患者体重下降至少 10%,且无严重并发症出现^[27]。70% ~ 90% 的患者置入胃内水球 1 周内会出现恶心、呕吐、腹痛等不良反应,其中 80% 的患者可自行缓解。慢性并发症主要包括反流性食管炎、消化性溃疡、上消化道出血等,若患者症状严重持续不耐受只能提前取出水球,提前取出率在美国患者中约占 4.25%^[28]。

2. 胃排空系统

胃排空系统是通过胃镜下胃造瘘术将造瘘管置入胃内,胃造瘘管从胃内经腹腔连接到与胃平齐的腹部皮肤端口,内部管端固定于胃内,外部管端接头保留于体外。患者在进餐后约 30 分钟通过外部接头吸出剩余的胃内容物并冲洗管道,可减少食物中约 30% 的热量摄入。FDA 开展的 PATHWAY 研究招募了 111 例采用行为减重联合胃排空系统的患者为试验组,60 例仅行为减重的患者为对照组,随访 52 周后,对照组体重下降 3.6%,而试验组体重减轻 12.1%^[29]。2016 年 6 月, FDA 批准该系统可用于 BMI 35 ~ 55 kg/m² 且行为减重治疗效果欠佳的成年患者,并推荐其与行为减重相结合。胃排空系统除了与传统的内镜下胃造瘘术有相同的操作相关风险外,常见不良反应包括恶心、呕吐、低钾等电解质紊乱,术后需定期监测电解质,酌情口服质子泵抑制剂(PPI)类药物和补充钾剂。

肥胖症作为最常见的慢性代谢性疾病之一,其治疗需要较高的依从性和较长的周期。根据内科治疗方案的现有证据,肥胖症治疗应以行为减重为基础,在充分评估适应证和密切监测安全性下可结合药物或器械等重要辅助治疗手段。未来随着肥胖症相关研究的进一步深入,不断研发新的治疗手段,对于改善肥胖症的防治和预后具有重大意义。

参 考 文 献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2 416 population-based measurement studies in 128 · 9 million children, adolescents, and adults [J]. *Lancet*, 2017, 390(10113):2627-2642.
- [2] Tian Y, Jiang C, Wang M, et al. BMI, leisure-time physical activity, and physical fitness in adults in China: results from a series of national surveys, 2000-14 [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(6):487-497.
- [3] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 肥胖症基层诊疗指南(2019 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(2):95-101.
- [4] 王勇, 王存川, 朱晒红, 等. 中国肥胖及 2 型糖尿病外科治疗指南(2019 版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(4):301-306.
- [5] Harris L, McGarty A, Hutchison L, et al. Short-term intermittent energy restriction interventions for weight management: a systematic review and meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2018, 19(1):1-13.
- [6] Vertes V, Genuth SM, Hazleton IM. Supplemented fasting as a large-scale outpatient program [J]. *JAMA*, 1977, 238(20):2151-2153.
- [7] Castellana M, Conte E, Cignarelli A, et al. Efficacy and safety of very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 21(1):5-16.
- [8] Apovian CM, Aronne LJ. The 2013 American Heart Association/American College of Cardiology/The Obesity Society Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: What Is New About Diet, Drugs, and Surgery for Obesity? [J]. *Circulation*, 2015, 132(16):1586-1591.
- [9] Gibbs BB, Tudorascu D, Bryce CL, et al. Lifestyle Habits Associated with Weight Regain After Intentional Loss in Primary Care Patients Participating in a Randomized Trial [J]. *J Gen Intern Med*, 2020. (Epub ahead of print)
- [10] Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP) [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(2):330-342.
- [11] Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2012, 377(9774):1341-1352.
- [12] Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR- II) [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(5):935-943.
- [13] Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10):3067-3077.
- [14] Sharretts J, Galescu O, Gomati S, et al. Cancer Risk Associated with Lorcaserin-The FDA's Review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(11):1000-1002.
- [15] Nishikawa T, Iizuka T, Omura M, et al. Effect of mazindol on body weight and insulin sensitivity in severely obese patients after a very-low-calorie diet therapy [J]. *Endocr J*, 1996, 43(6):671-677.
- [16] Inoue S. Clinical studies with mazindol [J]. *Obes Res*, 1995, 3 Suppl 4:549S-552S.
- [17] Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(3):270-279.
- [18] Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(1):155-161.
- [19] Shirai K, Tanaka M, Fujita T, et al. Reduction of Excessive Visceral Fat and Safety with 52-Week Administration of Lipase Inhibitor Orlistat in Japanese: Long-Term Clinical Study [J]. *Adv Ther*, 2019, 36(1):217-231.
- [20] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):11-22.
- [21] O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10148):637-649.
- [22] Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(3):1020-1031.
- [23] Lundkvist P, Sjöström CD, Amini S, et al. Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: A 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(1):49-60.
- [24] Jabbar SA, Frías JP, Hardy E, et al. Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Plus Dapagliflozin Once Daily Versus Exenatide or Dapagliflozin Alone in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy: 52-Week Results of the DURATION-8 Randomized Controlled Trial [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(10):2136-2146.
- [25] Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10140):2607-2618.
- [26] Collet TH, Dubern B, Mokrosinski J, et al. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency [J]. *Mol Metab*, 2017, 6(10):1321-1329.
- [27] Dastis NS, François E, Deviere J, et al. Intra-gastric balloon for weight loss: results in 100 individuals followed for at least 2.5 years [J]. *Endoscopy*, 2009, 41(7):575-580.
- [28] Kim J, Azagury D, Eisenberg D, et al. ASMBs position statement on prevention, detection, and treatment of gastrointestinal leak after gastric bypass and sleeve gastrectomy, including the roles of imaging, surgical exploration, and nonoperative management [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2015, 11(4):739-748.
- [29] Thompson CC, Abu Dayyeh BK, Kushner R, et al. Percutaneous Gastrostomy Device for the Treatment of Class II and Class III Obesity: Results of a Randomized Controlled Trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(3):447-457.

(收稿日期:2020-08-09)

(本文编辑:余晓曼)