



[DOI] 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2023. 11. 003
http://www. lcnkzz. com/CN/10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2023. 11. 003

罕见病因所致肥胖症——遗传性肥胖

李信桐 刘媛媛 陈宏

[摘要] 遗传性肥胖是由基因致病突变导致的以脂肪过度堆积为基础的慢性疾病。新生儿或儿童时期即可起病,并伴有生长发育异常和内分泌激素紊乱等,其诊治有赖于对疑似患者尽早进行基因检测,明确突变位点和类型,以制订具有针对性的治疗和管理方案,减少远期并发症。但遗传性肥胖的发病率较低,不同遗传背景下临床表现不同,且部分症状与其他临床疾病没有明显的异质性,导致部分患者误诊、漏诊,给患者带来不良预后。因此本文对各类遗传性肥胖及对应的突变位点进行综述。

[关键词] 肥胖症; 基因突变; 遗传
[中图分类号] R589.2;R596 [文献标识码] A

肥胖症被定义为一种以脂肪过度堆积为基础的慢性疾病。有研究表明,肥胖症与 21 种不重叠的心脏代谢、消化系统、呼吸系统、神经系统、肌肉骨骼和感染性疾病有关^[1],同时也是冠心病、卒中等严重致死、致残事件的独立危险因素。各种原因导致能量摄入大于能量消耗,过度的能量转变为脂肪,储存在脂肪细胞内,致脂肪细胞增生肥大,是肥胖症的共同病理生理机制。

肥胖症在我国患病人群逐年升高。2021 年,超过半数成人出现超重/肥胖表型。饮食偏好、运动量不足、生活方式不合理等因素是导致成年人肥胖症的最常见因素。此外,肥胖症在青少年儿童当中的发生率升高亦十分明显。肥胖症的发生同时受到先天性因素(如染色体、基因等)及后天因素(如饮食习惯、生活环境等)共同影响。对婴幼儿或早发的肥胖症而言,不良的生活方式或喂养非最重要病因,更需关注到基因等先天性因素对代谢及肥胖症的影响。

导致肥胖症的先天性因素,包括基因的多态性(包括 DNA 甲基化、非编码 RNA 等)、人体内微生物、生活习惯等,其中与遗传相关的肥胖症即为遗传性肥胖。目前已发现多个基因位点影响机体能量平衡并与遗传性肥胖的发生发展相关(见表 1)^[2],其中部分基因突变导致的疾病有部分症状相互重叠,因此通过临床表现判别疾病类型具有一定困难。下一代测序分析法可为明确遗传性肥胖患者基因分型、肥胖症精准化诊断与早期个体化治疗提供新手段。

表 1 遗传性肥胖基因突变位点及临床表现

疾病名称	基因突变位点	临床表现
PWS	染色体 15q11. 2-q13 印记缺失	新生儿喂养困难、体重不增、生长迟缓; 儿童期发育迟缓、智力障碍、行为异常、肥胖症
瘦素-促黑素信号通路缺失	MC4R、LEPR 及 POMC 缺失	早发的肥胖症,食欲亢进
SIM1 缺失	染色体 6q16 及 SIM1 基因缺失或突变	早发的肥胖症、食欲亢进; 下丘脑激素分泌紊乱
BBS	染色体 16q21BBS 基因突变	肥胖症、多食、认知障碍、性腺功能减退、多指畸形、肾功能损害; 血液系统疾病; 自身免疫性疾病
ALMS	染色体 2p13 ALMS1 基因突变	视网膜色素变性、听力障碍、肥胖症、遗传性糖尿病; 部分患者伴有扩张型心肌病、肝肾功能障碍、甲状腺功能减退
CS	染色体 8q22VPS13B 基因突变	智力低下、运动协调障碍、小头畸形、儿童时期肌张力低下、关节松弛无力、急性型视网膜脉络膜营养不良; 特征性面容
AHO	染色体 20q13. 3 GNAS 杂合突变	身材矮小、肥胖症、近视、软组织骨化、轻度发育迟缓
BDNF/TrkB 缺失	染色体 11p12 BDNF 基因突变	食欲亢进、肥胖症、记忆受损、多动症、学习障碍
SH2B1 缺失	染色体 16p11. 2 SH2B1 基因突变	肥胖症、胰岛素抵抗、攻击倾向
PCSK1 缺失	染色体 5q15-21 PCSK1 基因突变	新生儿营养吸收不良性腹泻、肥胖症、反应性低血糖、多饮、生长激素缺乏、甲状腺功能减退、肾上腺功能不全

注: PWS: Prader-Willi 综合征; MC4R: 促黑素 4 受体; SIM1: Single-minded 1; BBS: Bardet-Biedl 综合征; ALMS: Alstrom 综合征; CS: Cohen 综合征; AHO: Albright 遗传性骨营养不良; BDNF: 脑源性神经营养因子; TrkB: 酪氨酸蛋白激酶 B

一、PWS

PWS 是导致肥胖症的常见疾病之一,其发病率在 1/10 000 ~ 1/30 000 之间。该病最早于 1956 年,由 Prader、Labhat、Willi 发现并报道。本病患儿在新生儿时期开始出现喂养困难、体重不增、发育障碍,伴有特征性颜面部改变。在儿童时期出现饱腹感缺乏,导致大量进食从而引起肥胖表型,同时伴有生长发育迟缓、智力障碍、睡眠及行为异常^[3]。PWS 患者中可观察到生长激素缺乏、性腺功能减退、中枢性甲状腺功能减退、促肾上腺皮质激素缺乏、性早熟、糖代谢紊乱等内分泌激素分泌异常^[4],其可能与下丘脑功能障碍有关。

PWS 最早被证实由父源染色体 15q11.2-q13 区域印记基因缺失或母源单亲分裂增殖等印记突变所致。小核内核糖核蛋白多肽 N(SNRPN)是 PWS 区域中一段编码基因,可编码部分修饰蛋白。Kubota 等^[5]发现 SNRPN 基因甲基化检测可作为 PWS 的诊断方法之一。Huang 等^[6]发现 SNRPN 基因序列中(c.73C>T,p.R25X)点突变也可导致 PWS。提示 SNRPN 作为 PWS 区域中的一段编码基因,对 PWS 具有一定的诊断价值。

目前对于 PWS 患者的管理有赖于早期进行基因诊断。药物治疗手段相对局限,生长激素可显著改善部分 PWS 表现,短期内即可观察到生长恢复、身体成分、外观、BMI 等相关表型的改善,除此之外,鲜少有其他明确获益的药物治疗手段。与此同时,纠正疾病伴随的内分泌激素分泌异常、饮食习惯纠正等日常行为干预,也是 PWS 患者综合管理的重要环节。

二、瘦素-促黑素信号通路

瘦素-促黑素信号级联通路可被 POMC 神经元分泌的促黑素激活,是下丘脑产生体重调控作用的重要信号传递通路。POMC 神经元是下丘脑调控食欲和能量代谢的重要神经元之一,在进餐后,升高的瘦素和胰岛素水平可激活 POMC 神经元,进而激活下游 MC4R,减少食物摄入,增加能量消耗^[7]。

MC4R 是瘦素-促黑素信号通路当中的一种 G 蛋白耦联受体,对食欲控制、能量平衡及体重控制具有重要作用。研究表明,MC4R 缺乏的患者出现明显的多食症状,且进食后胃肠道排空时间明显延长,伴随着 Y 神经肽(Neuropeptide Y)分泌减少及饱腹感明显缺失^[8]。在早发型肥胖症患者中,MC4R 基因的突变率高达 8%^[9],是导致遗传性肥胖的最常见原因。然而在所有的 MC4R 基因突变中,绝大多数突变会导致 MC4R 失活,从而引起体重增加;极少情况下,也会出现导致 MC4R 过度激活的突变,引起体重降低,罹患

2 型糖尿病、冠状动脉硬化性疾病风险降低等^[10]。

MC4R 在肥胖症患者中具有较高的突变率,目前对重症肥胖症患儿需常规进行 MC4R 测序。临床研究结果显示,MC4R 受体激动剂赛美拉肽(Setmelanotide)可显著改善 POMC 缺失、LEPR 缺失所导致的肥胖症及食欲亢进^[11],且目前已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗包括 POMC 缺失、LEPR 缺失等下丘脑病变所导致的肥胖症。

三、SIM1

SIM1 属于“类核受体”bHLH-PAS(basic-helix-loop-helix-Per-Arnt-Sim)家族的转录因子。Michaud 等^[12]在动物研究中发现 SIM1 敲减后小鼠出现视上核、室旁核发育障碍,进而影响这些神经核产生的多种肽类激素,对能量代谢产生影响。

SIM1 缺失可导致高胰岛素血症、高瘦素血症、下丘脑及垂体激素分泌异常,包括催产素、血管加压素、促肾上腺皮质激素释放激素、促甲状腺激素释放激素分泌减少。根据代谢笼实验及身体成分分析结果,SIM1 缺失表现为去脂体重和脂肪含量均增加、体脂率上升,摄食量增加,而能量消耗没有显著变化^[13]。然而 Xi 等^[14]在 SIM1 缺失动物模型中观察到机体活动量减少、基础能量消耗减少、棕色脂肪含量降低、解耦联蛋白(UCP)1 表达水平下调,提示 SIM1 亦可通过调控脂肪棕色化,维持机体能量消耗。此外,使用激光捕获显微切割的方法分离的下丘脑组织中,MC4R 表达量下调 30%。虽然 Balthasar 等^[15]认为 SIM1 神经元中 MC4R 的表达对摄食起到调控作用,但尚无证据显示 SIM1 与 MC4R 之间存在直接调控关系。Tolson 等^[16]认为瘦素-黑皮素-催产素通路是介导 SIM1 缺失导致多食和肥胖症的重要信号通路。因此虽然有证据提示 SIM1 缺失的条件下可观察到 MC4R 表达下调,但 MC4R 是否是介导 SIM1 缺失引起肥胖症的主要因素,MC4R 基因表达是否受到 SIM1 的直接调控,仍有赖于进一步的研究探讨。

针对 SIM1 缺失的治疗,主要是以内分泌激素调节为主的综合管理^[17]。早期即应对可疑病例进行基因诊断,并对内分泌激素分泌情况进行评估和长期随访。

四、BBS

BBS 是一种基因遗传疾病,编码 BBS 蛋白的基因沉默后会导致瘦素敏感性降低,下丘脑 POMC 神经元及 MC4R 通路抑制。临床上常见表现为肥胖症、多食、认知障碍、性腺功能减退、多指畸形,部分患者伴有严重且早发的肾功能损害^[18]。

Tsyklauri 等^[19]发现 BBS 患者罹患自身免疫疾病的风险明显升高,动物实验中也观察到血液系统疾病和自身免疫疾病的发生率显著升高,其中以自身免疫性关节炎、自身免疫性甲状腺炎较为常见。这一过程可能与 BBS 引起的肥胖症及对 WNT 通路的调控相关^[20]。目前已经发现了 27 个 BBS 基因突变类型,其中最常见的包括 BBS1 和 BBS10 突变。

BBS 患儿出生时通常体重正常,随着年龄增长,在儿童早期就会出现明显的肥胖症。因此早期对疑似 BBS 患者进行基因诊断,及时开展体重干预是非常必要的^[21]。BBS 患者使用 MC4R 受体激动剂赛美拉肽可产生显著的减少食欲、改善体重的效果,同时具有较好的安全性^[22]。

五、ALMS

ALMS 是最早于 1959 年由 Alstrom 及其同事首次报道的一类疾病,其主要特点与 BBS 类似,表现为视网膜色素变性、听力障碍、肥胖症、遗传性糖尿病等。然而与 BBS 不同的是,ALMS 不出现明显的精神发育迟缓、多指畸形、性腺功能减退等。

许多疾病都会导致视网膜色素变性,或引起严重的视力障碍,上述情况在 ALMS 患者中通常于 1 岁前出现,是 ALMS 特征性临床表现^[23]。除此之外,常伴随扩张型心肌病、肝肾功能障碍、甲状腺功能减退症。肥胖症在 ALMS 中较为常见,且肥胖程度往往并不严重,但会出现与肥胖程度不匹配的严重胰岛素抵抗,且较难通过治疗有所改善。此外,高甘油三酯血症在 ALMS 患者中较为严重,可能导致急性胰腺炎的发生。

目前发现 ALMS1 基因突变是导致 ALMS 的最主要原因。ALMS1 基因位于染色体 2P13,其编码蛋白分布于细胞中心体和纤毛基底部,与纤毛基底部结构蛋白的转运相关。这一过程在感光细胞中体现为连接纤毛介导的视黄醛转运缺陷,因而 ALMS 也被称为“纤毛类疾病”。在胰岛素效应细胞上,ALMS1 调控 GLUT4 介导的葡萄糖转运,由此导致严重的胰岛素抵抗和糖代谢异常^[24]。ALMS 临床表现具有高度异质性,即便是相同突变类型的 ALMS1,也可能出现截然不同的临床表现,因此尚无法建立明确的基因-表型对应关系^[25]。

虽然 ALMS 与 BBS 有着部分相同的临床表现,但赛美拉肽对于 ALMS 治疗效果尚不明确^[26],且目前没有延缓 ALMS 进展及防止脏器受损的有效治疗手段,临床上需进行饮食教育、听力修复及其他相关脏器受损的对症治疗;生活上需家庭成员协助,进行饮食控制及在失明或失聪情况下的生活照料。部分患者通过肝脏、肾脏移植可实现脏器功能改善^[27],但仍缺乏更大

范围内的远期结局验证结果。

六、CS

1973 年, Cohen 和他的同事们首次观察到 3 例患者出现了一种与肥胖症相关的畸形改变,并以 Cohen 的名字命名。CS 是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病,其特征为神经发育异常,表现为轻至重度智力低下、运动协调障碍、小头畸形、儿童时期肌张力低下、关节松弛无力、急性型视网膜脉络膜营养不良、近视、间歇性中性粒细胞减少症等。患者亦出现特征性面容包括眼裂高拱、睫毛粗长、浓眉、高鼻梁、短人中、上中切牙暴露、耳廓短小或缺如、毛发浓密、并指等。Nasser 等^[28]发现,眼病是 CS 患者常见的临床症状之一,主要表现为近视、夜盲、畏光、眼底色素变化和黄斑水肿,且在 CS 患者中可检测到 VPS13B (COH1) 基因的同型突变或双等位突变。

CS 和 PWS 拥有部分类似的临床表现,而 CS 特征性高鼻梁、切牙暴露等面容在 9 岁前后才会逐渐明显。因此早期通过面容鉴别这两种疾病具有一定困难。Güneş 等^[29]发现 CS 患儿均会出现严重的学语迟缓,可作为早期与 PWS 鉴别的临床特点。

Lee 等^[30]通过体内、体外实验,发现 VPS13B 基因敲减后,细胞自噬相关基因表达显著改变,ATG4C 作为自噬途径的重要标记物出现明显上调,提示 CS 患者体内自噬活力增强,是 VPS13B 基因突变相关疾病潜在治疗途径。

七、AHO

AHO 是一种常染色体显性遗传疾病,由 1942 年 Fuller 首次报道,最早被称为假性甲状旁腺功能减退症 (PHP)。该病临床表现包括身材矮小、肥胖症、近视、软组织骨化,其中 75% 的患者出现轻度发育迟缓,超过一半的患者出现明显肥胖体型。部分 AHO 患者在钙磷代谢异常的同时,伴有异位钙化,如基底节区、皮下组织、颈椎前端等部位。

目前普遍认为 GNAS1 突变是引起 AHO 的主要原因。GNAS1 主要编码 Gs α 蛋白,该蛋白可导致 Gs 蛋白参与的第二信使形成障碍,下游信号通路受阻,表现为体内多种激素抵抗,如甲状旁腺激素 (PTH)、促甲状旁腺激素、促肾上腺皮质激素抵抗等。在 PTH 抵抗的基础上出现低钙血症、高磷血症、AHO 特征性表现、Gs α 活性降低等情形,被称为 PTH 抵抗 1a 型 (PHP1a),此种情况通常与母系 GNAS 基因突变有关^[31]。Jiang 等^[32]发现在 GNAS 突变个体中,高 PTH 血症 (86.7%) 和 AHO (87.5%) 是最常见的两种特征,而在不同的突

变类型当中,错义突变导致的皮下组织钙化和肥胖症的概率,相较于大段缺失、无义突变、移码突变等引起功能丧失的突变类型而言明显降低。Chang 等^[33]认为,基因诊断在 AHO 或 PTH 抵抗中具有重要价值,而部分患者中 GNAS 基因系由甲基化等转录后调控所致,因而对于部分 GNAS 基因测序呈阴性的患者,仍需要完善 GNAS 甲基化检测。除此之外,Reyes 等^[34]发现 PTH 受体(PTHrR)、PTH 相关蛋白(PTHrP)、磷酸二酯酶(PDE4B、PDE3A)等基因沉默均可导致类似 AHO 表型的出现,提示 GNAS 可能并非唯一导致 AHO 表现的突变基因,对于 GNAS 测序阴性的患者,同时需要关注其他可能的突变基因。

八、BDNF/TrkB

BDNF/TrkB 缺失会引起严重的摄食增多、肥胖症、记忆受损、多动症、学习障碍等。BDNF 参与调节白色脂肪组织棕色化和能量消耗,You 等^[35]发现 BDNF 表达下调的动物体内出现严重的肥胖表型以及棕色脂肪介导的产热减少,且寒冷条件下体温调节能力减弱;UPC1 及 PGC1 α 等产热相关基因的表达亦显著下调;上述表观变化和通路变化被 TrkB 激动剂逆转,提示 BDNF/TrkB 通路和棕色脂肪产热相关。TrkB 是调节能量平衡的关键受体,表达 TrkB 的神经元广泛分布于腹内侧下丘脑(VMH)和外侧躯旁核(LPBN),部分位于背侧丘脑(DMH),其兴奋可以明显抑制食欲;相反,对应神经元中 NTRK2 基因的沉默可导致严重的肥胖症和食欲亢进^[36-37]。

动物研究发现,长期使用 7,8-二羟基黄酮可通过激活 TrkB,增加 UPC1 表达,促进骨骼肌组织产热,使体重降低^[38]。但目前仍停留在动物研究阶段,且对象均为雌性动物,关于该药物对于雄性个体影响的研究仍较为局限。

九、SH2B1

SH2B1 基因突变会导致早发的严重肥胖症、胰岛素抵抗,并伴有攻击倾向^[39]。SH2B1 基因可编码一种衔接蛋白^[40],通过 SH2 结构域被募集到 TrkA、TrkB 等活化的酪氨酸激酶受体上,增强神经生长因子(NGF)信号通路及 BDNF 信号通路^[41]。既往研究认为 SH2B1 基因通过瘦素信号通路起到一定的能量代谢调节功能^[42],但近期研究认为 BDNF/TrkB 信号通路具有明确的调控能量代谢作用,因而 SH2B1 通过影响 BDNF/TrkB 这一独立于瘦素的信号通路,对能量代谢起到调控作用^[43]。近年发现,SH2B1 也参与调控细胞

形态、运动、黏附等。SH2B1 过表达与多种肿瘤性疾病的发生发展相关,包括非小细胞肺癌^[44]、食管癌^[45]、胃癌^[46]、结直肠癌^[47]、口咽癌^[48]等。但目前无法验证 SH2B1 过表达与肿瘤的相关性及肥胖症在肿瘤发生发展中起到的作用。

SH2B1 蛋白拥有 4 个不同异构体:SH2B1 α 、SH2B1 β 、SH2B1 γ 、SH2B1 δ 。其中,SH2B1 β 、SH2B1 γ 在人体各组织内广泛表达,不具有组织特异性;而 SH2B1 α 、SH2B1 δ 在脑组织中特异性表达。下调小鼠脑组织中 SH2B1 基因表达(α 、 δ 亚型),其摄食量显著降低、体重减轻,同时肥胖症相关的糖代谢紊乱趋于正常。意味着 SH2B1 不同异构体对能量代谢产生完全不同的影响^[49]。

针对 SH2B1 缺失患者尚无具有明确获益的治疗手段,且因该基因与肿瘤性疾病相关,让治疗更为掣肘。需对疑似本病的患者进行早期基因确诊,治疗上有赖于多学科专科医师及生活方式干预等综合管理。

十、PCSK1

PCSK1 基因可编码前蛋白转化酶家族 1/3 亚型(PC1/3)。PC1/3 在下丘脑、胰岛、胃肠道表达量较高,参与剪切并激活多种激酶和神经肽前体,包括阿片样肽黑素皮质激素原、胰岛素前体、胰高血糖素前体等^[50]。PC1/3 缺乏引起新生儿营养吸收不良性腹泻^[51],严重患者可能出现酮症酸中毒等可能危及生命的严重情形。在进行肠外营养后,则出现明显的肥胖表型,伴随多种内分泌紊乱,如反应性低血糖、多饮、生长激素缺乏、甲状腺功能减退、肾上腺功能不全等^[52]。此外,PC1/3 缺乏的临床表现与 PCSK1 基因突变的类型相关,与正常基因型人群相比,PCSK1 基因功能完全缺失的人群中出现肥胖症的概率明显升高,而对 PC1/3 活性产生部分影响或中性影响的 PCSK1 基因突变,不会导致体重增加或肥胖症^[53],提示 PC1/3 具有保护机体、避免其出现肥胖表型的作用。

PCSK1 缺失患儿需在出现吸收不良性腹泻症状时启用较长时间的肠外营养,同时需住院观察。2 岁左右时可减少肠外营养,过渡到正常饮食。但吸收不良性腹泻在临床上与其他疾病相鉴别缺乏特异性,易导致 PCSK1 缺乏的漏诊、误诊。对于排除了其他疾病所致的吸收不良性腹泻,全外显子组测序对明确本病诊断具有重要价值^[54]。

十一、小结

肥胖症在全球范围内的患病率显著上升,其中,以

儿童超重/肥胖的发病率增长最为显著,且已成为一个重要的公共卫生问题。儿童时期的超重/肥胖会导致部分儿童早期即出现代谢异常,部分未出现的患儿成年后出现代谢紊乱的风险亦显著升高。遗传背景是导致婴幼儿早发型肥胖症、青少年肥胖症的重要因素,不同遗传背景下出现的临床特征异质性较强。部分症状具有较强的特征性,如出现骨代谢异常及假性甲状旁腺功能减退症均提示 Albright 遗传性骨营养不良可能性大;视网膜色素变性与 ALMS 关系更为密切,但与其他引起甲状旁腺功能减退症或视网膜色素变性的疾病仍缺乏异质性,且因遗传性肥胖发病率低,通常并非临床工作中优先考虑的诊断方向。故目前仍存在较高的误诊、漏诊率,为遗传性肥胖早期明确病因、症状控制及管理带来了诸多不便。

对于各种基因的致病突变导致的遗传性肥胖的诊断,有赖于通过高通量测序技术对 DNA 序列或 DNA 甲基化等进行快速、准确的检测和分析。对于严重的早发型肥胖症患儿,及早进行基因检测,早期明确肥胖症病因,并选择针对性治疗方法和干预手段,是有效改善肥胖表型,延缓并发症发生发展的重要手段。

对于遗传性肥胖的管理,依靠各科室医生团队、营养师、家庭其他成员等共同组成的治疗及照护团队,涵盖院内针对并发症的临床干预及院外生活方式、饮食习惯的监督和管理。针对部分遗传性肥胖,目前已有治疗药物投入临床使用,如 MC4R 受体激动剂赛美拉肽(Setmelanotide)已被 FDA 批准用于治疗包括 POMC 缺失、LEPR 缺失等下丘脑病变,即瘦素-促黑素信号通路缺失所导致的肥胖症。但除此之外,暂未发现其他对遗传性肥胖具有明确治疗效果的药物。因此,对于大多数遗传性肥胖,仍需对转录或转录后的发病机制进行研究和探讨,以发掘可用作临床干预的潜在靶点。因此,遗传性肥胖对应突变位点及突变方式的补充完善、基因突变与临床表型的对应关系,进一步完善对遗传性肥胖的认识,是未来研究的主要方向。

参 考 文 献

- [1] Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(4): 253-263.
- [2] Voruganti VS. Precision Nutrition: Recent Advances in Obesity[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2023, 38(1): 0.
- [3] Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al. Prader-Willi syndrome[J]. *Genet Med*, 2012, 14(1): 10-26.
- [4] Tauber M, Diene G. Prader-Willi syndrome: Hormone therapies[J]. *Handb Clin Neurol*, 2021, 181: 351-367.
- [5] Kubota T, Sutcliffe JS, Aradhya S, et al. Validation studies of SNRPN methylation as a diagnostic test for Prader-Willi syndrome[J]. *Am J Med Genet*, 1996, 66(1): 77-80.
- [6] Huang Y, Grand K, Kimonis V, et al. Mosaic de novo SNRPN gene vari-

ant associated with Prader-Willi syndrome[J]. *J Med Genet*, 2022, 59(7): 719-722.

- [7] Greenman Y, Kuperman Y, Drori Y, et al. Postnatal ablation of POMC neurons induces an obese phenotype characterized by decreased food intake and enhanced anxiety-like behavior[J]. *Mol Endocrinol*, 2013, 27(7): 1091-1102.
- [8] Seelig E, Henning E, Keogh JM, et al. Obesity due to melanocortin 4 receptor(MC4R) deficiency is associated with delayed gastric emptying[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 96(2): 270-275.
- [9] Aykut A, Özgen S, Gökşen D, et al. Melanocortin 4 receptor(MC4R) gene variants in children and adolescents having familial early-onset obesity: genetic and clinical characteristics[J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(9): 1445-1452.
- [10] Lotta LA, Mokrosiński J, Mendes de Oliveira E, et al. Human Gain-of-Function MC4R Variants Show Signaling Bias and Protect against Obesity[J]. *Cell*, 2019, 177(3): 597-607. e9.
- [11] Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(12): 960-970.
- [12] Michaud JL, Boucher F, Melnyk A, et al. Sim1 haploinsufficiency causes hyperphagia, obesity and reduction of the paraventricular nucleus of the hypothalamus[J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(14): 1465-1473.
- [13] Holder JL Jr, Zhang L, Kublaoui BM, et al. Sim1 gene dosage modulates the homeostatic feeding response to increased dietary fat in mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287(1): E105-E113.
- [14] Xi D, Gandhi N, Lai M, et al. Ablation of Sim1 neurons causes obesity through hyperphagia and reduced energy expenditure[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e36453.
- [15] Balthasar N, Dalggaard LT, Lee CE, et al. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure[J]. *Cell*, 2005, 123(3): 493-505.
- [16] Tolson KP, Gemelli T, Gautron L, et al. Postnatal Sim1 deficiency causes hyperphagic obesity and reduced Mc4r and oxytocin expression[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(10): 3803-3812.
- [17] Izumi K, Housam R, Kapadia C, et al. Endocrine phenotype of 6q16.1-q21 deletion involving SIM1 and Prader-Willi syndrome-like features[J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(12): 3137-3143.
- [18] Meyer JR, Krentz AD, Berg RL, et al. Kidney failure in Bardet-Biedl syndrome[J]. *Clin Genet*, 2022, 101(4): 429-441.
- [19] Tsyklauri O, Niederlova V, Forsythe E, et al. Bardet-Biedl Syndrome ciliopathy is linked to altered hematopoiesis and dysregulated self-tolerance[J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(2): e50785.
- [20] Ross AJ, May-Simera H, Eichers ER, et al. Disruption of Bardet-Biedl syndrome ciliary proteins perturbs planar cell polarity in vertebrates[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(10): 1135-1140.
- [21] Pomeroy J, Krentz AD, Richardson JG, et al. Bardet-Biedl syndrome: Weight patterns and genetics in a rare obesity syndrome[J]. *Pediatr Obes*, 2021, 16(2): e12703.
- [22] Haws R, Brady S, Davis E, et al. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(11): 2133-2140.
- [23] Yakubi M, Cicek D, Demir M, et al. Diagnosing Alström syndrome in a patient followed up with syndromic obesity for years[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2022, 11(2): 84-86.
- [24] Dassie F, Favaretto F, Bettini S, et al. Alström syndrome: an ultra-rare monogenic disorder as a model for insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and obesity[J]. *Endocrine*, 2021, 71(3): 618-625.
- [25] Hollander SA, Alsaleh N, Ruzhnikov M, et al. Variable clinical course of identical twin neonates with Alström syndrome presenting coincidentally with dilated cardiomyopathy[J]. *Am J Med Genet A*, 173(6): 1687-1689.
- [26] Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(12): 859-868.
- [27] Poli L, Arroyo G, Garofalo M, et al. Kidney Transplantation in Alström Syndrome: Case Report[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(4): 733-735.
- [28] Nasser F, Kurtenbach A, Biskup S, et al. Ophthalmic features of retinitis pigmentosa in Cohen syndrome caused by pathogenic variants in the VPS13B gene[J]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(3): e316-e321.
- [29] Güneş N, Alkaya DU, Demirbilek V, et al. Early Diagnostic Signs and the Natural History of Typical Findings in Cohen Syndrome[J]. *J Pedi-*

- atr, 2023, 252: 93-100.
- [30] Lee YK, Lee SK, Choi S, et al. Autophagy pathway upregulation in a human iPSC-derived neuronal model of Cohen syndrome with VPS13B missense mutations[J]. Mol Brain, 2020, 13(1): 69.
 - [31] Zhou Q, Liang B, Fu QX, et al. Different AHO phenotype in a Chinese family with a novel GNAS missense variant: a case report[J]. Ital J Pediatr, 2022, 48(1): 123.
 - [32] Jiang S, Yang Y, Song A, et al. Genotype phenotype correlations in pseudohypoparathyroidism type 1a patients: a systemic review[J]. Eur J Endocrinol, 2023. [Epub ahead of print]
 - [33] Chang G, Li Q, Li N, et al. Evaluating the variety of GNAS inactivation disorders and their clinical manifestations in 11 Chinese children[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1): 70.
 - [34] Reyes M, Silve C, Jüppner H. Shortened Fingers and Toes; GNAS Abnormalities are Not the Only Cause[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2020, 128(10): 681-686.
 - [35] You H, Chu P, Guo W, et al. A subpopulation of Bdnf-e1-expressing glutamatergic neurons in the lateral hypothalamus critical for thermogenesis control[J]. Mol Metab, 2020, 31: 109-123.
 - [36] An JJ, Kinney CE, Tan JW, et al. TrkB-expressing paraventricular hypothalamic neurons suppress appetite through multiple neurocircuits[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1729.
 - [37] Liao GY, Kinney CE, An JJ, et al. TrkB-expressing neurons in the dorsomedial hypothalamus are necessary and sufficient to suppress homeostatic feeding[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(8): 3256-3261.
 - [38] Zhao Z, Xue F, Gu Y, et al. Crosstalk between the muscular estrogen receptor α and BDNF/TrkB signaling alleviates metabolic syndrome via 7,8-dihydroxyflavone in female mice [J]. Mol Metab, 2021, 45: 101149.
 - [39] Doche ME, Bochukova EG, Su HW, et al. Human SH2B1 mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity[J]. J Clin Invest, 2012, 122(12): 4732-4736.
 - [40] Hanssen R, Auwerx C, Jöeloo M, et al. Chromosomal deletions on 16p11.2 encompassing SH2B1 are associated with accelerated metabolic disease[J]. Cell Rep Med, 2023, 4(8): 101155.
 - [41] Rui L. SH2B1 regulation of energy balance, body weight, and glucose metabolism[J]. World J Diabetes, 2014, 5(4): 511-526.
 - [42] Li Z, Zhou Y, Carter - Su C, et al. SH2B1 enhances leptin signaling by both Janus kinase 2 Tyr813 phosphorylation-dependent and -independent mechanisms[J]. Mol Endocrinol, 2007, 21(9): 2270-2281.
 - [43] Cote JL, Vander PB, Ellis M, et al. The nucleolar δ isoform of adaptor protein SH2B1 enhances morphological complexity and function of cultured neurons[J]. J Cell Sci, 2022, 135(3): jcs259179.
 - [44] Wang S, Cheng Y, Gao Y, et al. SH2B1 promotes epithelial-mesenchymal transition through the IRS1/ β -catenin signaling axis in lung adenocarcinoma[J]. Mol Carcinog, 2018, 57(5): 640-652.
 - [45] Zhang H, Duan C, Zhang H, et al. [Expression of SH2B1 adaptor protein in oesophageal cancer and its clinical significance][J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2013, 38(2): 125-131.
 - [46] Liu B, Li F, Zhao HP, et al. Circulating SH2B1 is associated with an increased risk of gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 7305-7311.
 - [47] Jin C, Wang A, Liu L, et al. Hsa_circ_0136666 promotes the proliferation and invasion of colorectal cancer through miR-136/SH2B1 axis [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 7247-7256.
 - [48] Walline HM, Komarck CM, McHugh JB, et al. Genomic Integration of High-Risk HPV Alters Gene Expression in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma[J]. Mol Cancer Res, 2016, 14(10): 941-952.
 - [49] Cote JL, Argetsinger LS, Flores A, et al. Deletion of the Brain-Specific α and δ Isoforms of Adaptor Protein SH2B1 Protects Mice From Obesity [J]. Diabetes, 2021, 70(2): 400-414.
 - [50] Stijnen P, Ramos-Molina B, O' Rahilly S, et al. PCSK1 Mutations and Human Endocrinopathies: From Obesity to Gastrointestinal Disorders [J]. Endocr Rev, 2016, 37(4): 347-371.
 - [51] Martín MG, Lindberg I, Solorzano-Vargas RS, et al. Congenital proprotein convertase 1/3 deficiency causes malabsorptive diarrhea and other endocrinopathies in a pediatric cohort[J]. Gastroenterology, 2013, 145(1): 138-148.
 - [52] Ni Y, Chen X, Sun Y, et al. Modulation of PC1/3 activity by a rare double-site homozygous mutation [J]. Front Pediatr, 2022, 10: 1026707.
 - [53] Folon L, Baron M, Toussaint B, et al. Contribution of heterozygous PCSK1 variants to obesity and implications for precision medicine: a case-control study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2023, 11(3): 182-190.
 - [54] Ahmed ABM, Alsalem BMR. Enterendocrine Dysfunction in Two Saudi Sisters[J]. Case Rep Gastroenterol, 2021, 15(1): 290-295.

(收稿日期: 2023-10-04)

(本文编辑: 高婷)

• 读者 • 作者 • 编者 •

2023 年 11 期《临床内科杂志》综述与讲座——“内分泌代谢罕见病的诊疗进展”栏目导读

内分泌代谢罕见病发病隐匿且涉及种类众多, 其中不少疾病属于遗传病, 在临床诊断、发病机制、治疗方法的研究中面临诸多挑战。本期“综述与讲座”栏目特别邀请华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科曾天舒教授为“内分泌代谢罕见病的诊疗进展”专栏组稿, 并邀请该领域的知名专家撰稿。脂肪萎缩性糖尿病是一组以全身或局部脂肪营养不良为特征的高度异质性糖尿病, 华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科曾天舒和闵洁教授撰写的《脂肪萎缩性糖尿病临床诊治进展》, 从发病机制、临床评估及诊断、治疗几个方面对脂肪萎缩性糖尿病的进展进行综述, 为该疾病的研究提供了思路。遗传性代谢性骨病是一大类引起骨骼发育、生长障碍或骨重建失衡的复杂多样的疾病, 疾病认知度十分不足, 诊断率和治疗率低, 北京协和医院内分泌科李梅教授撰写的《解析遗传性代谢性骨病诊治进展》, 解析了常见遗传性代谢性骨病的表型特点、分子诊断及治疗进展, 旨在提高对这一类罕见骨骼疾病的认识。遗传性肥胖是由基因致病突变导致的以脂肪过度堆积为基础的慢性疾病, 南方医科大学珠江医院内分泌代谢科陈宏教授撰写的《罕见病因所致肥胖症——遗传性肥胖》, 对各类遗传性肥胖及对应的突变位点进行综述, 以期有助于临床医生制订具有针对性的治疗和管理方案, 减少远期并发症。北京协和医院内分泌科童安莉教授撰写的《儿茶酚胺性心肌病的诊治进展》, 围绕副神经节瘤相关的儿茶酚胺性心肌病的病理生理学机制、临床表现及诊断、治疗等方面重点阐述, 全面介绍了副神经节瘤这一严重并发症, 值得临床医师借鉴。21-羟化酶缺陷症(21-OHD)是先天性肾上腺皮质增生症的最常见类型, 由基因突变导致, 上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌科乔洁教授撰写的《21-羟化酶缺陷症的药物治疗和基因治疗新进展》, 结合国内外文献系统梳理了 21-OHD 治疗目标、药物治疗、基因和细胞治疗、手术治疗等的最新进展, 值得重点关注。限于篇幅, 更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。

您可登录万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!

本刊编辑部