【临床研究】　·综 述·

肥胖的药物、手术和介入治疗

胡　珂，陆志强*
（复旦大学附属中山医院内分泌科，上海 200032）

摘要：全球肥胖人数迅猛增加，肥胖相关并发症也逐渐出现。肥胖治疗主要目的除了减轻体质量，还包括减少肥胖相关并发症的出现和避免体质量的反弹。近年来，奥利司他等多种可长期治疗肥胖的药物陆续进入临床，减重手术和胃左动脉栓塞术也开始兴起。本文系统综述肥胖的药物治疗、手术和介入治疗进展及其临床评价。

关键词：肥胖；药物治疗；减重手术；介入治疗
中图分类号：R689；R977　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）03-0199-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.03.012

Pharmacotherapy, surgery and intervention treatment in obesity management

HU Ke, LU Zhi-qiang*
(*Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China*)

Abstract: Obesity has rapidly increased and the obesity-related comorbidities have been emerged as well. The treatment for obesity is not only aimed to lose weight, but also to reduce the occurrence of obesity-related comorbidities and to avoid regaining weight. Recently, the orlistat and other obesity drugs have been used in clinic successively. However, the bariatric surgery and left gastric artery embolization have been expanded over recent years alternatively. This review describes the pharmacotherapy, surgery and interventional treatment for the management of obesity.

Key words: obesity; pharmacotherapy; bariatric surgery; interventional treatment

肥胖症是指体内脂肪堆积过多和（或）分布异常，通常伴有体质量增加。根据世界卫生组织（WHO）制定的标准：体质量指数（BMI）≥ 25 kg/m^2 为超重，BMI ≥ 30 kg/m^2 为肥胖。1980 年至 2013 年，全球成人超重或肥胖比例达 27.5%，儿童肥胖率高达 47.1%[1]。至 2030 年，全球超重患者将达到 21.6 亿，肥胖患者将达到 11.2 亿[2]。肥胖是一种多因素引起的慢性代谢性疾病，是高血压、冠心病、缺血性脑卒中、糖尿病和痛风等疾病的危险因素。也有研究表明超重或肥胖与癌症发病率呈正相关，其中包括乳腺癌、卵巢癌和消化系统癌症等[3]。肥胖的治疗方式主要包括生活方式干预、药物治疗、手术和介入治疗。生活方式干预对肥胖的治疗必不可少，干预方式主要包括养成良好生活饮食习惯以及加强运动。生活方式干预可以有效降低体质量，干预最初 6 个月体重下降效果明显，但很多肥胖患者难以坚持且疗效不稳定，体质量易于反弹，为此临床对药物治疗和手术治疗的需求迫切。目前药物治疗主要包括奥利司他、氯卡色林等生物制剂，既往常用的甲状腺激素等促代谢类药物、中枢抑制类药物安非他明等以及三磷酸腺苷（ATP）合成酶抑制剂二硝基苯酚等均因严重不良反应停止使用。此外，不能从生活方式干预和药物治疗获益的患者可选择开放性减重代谢外科手术或微创的胃左动脉栓塞术。减重代谢外科手术效果显著，减重的同时可明显改善肥胖

收稿日期：2017-12-22；**修回日期：**2018-01-10
作者简介：胡　珂，住院医师，专业方向：内分泌代谢疾病。
通信作者：陆志强，主任医师，专业方向：内分泌代谢疾病。

相关的并发症从而提高患者生活质量。针对部分无法耐受创伤较大的外科手术，且易发生术后并发症或经济负担较重的患者，可考虑微创胃左动脉栓塞术。本文综述相关治疗的研究进展及临床评价。

1 药物治疗

2015 年美国内分泌学会协同欧洲协会和肥胖协会发布的《肥胖的药物管理：美国内分泌学会临床实践指南》肯定了减肥药物有助于改善肥胖患者的健康水平，单纯通过生活方式干预失败的患者，可以从药物治疗中获益[4]。目前，美国食品药品管理局（FDA）批准的可长期使用的减肥药物主要有奥利司他、氯卡色林、复方苯丁胺 / 托吡酯缓释剂、盐酸纳曲酮 / 安非他酮缓释剂和利拉鲁肽。

奥利司他是胃肠道和胰脂肪酶抑制剂，能有效降低肥胖患者胃肠道的吸收能力，减少食物中 30% 的脂肪吸收，增加粪便的排泄量，达到减重效果[5]。为期 4 年的 XENDOS 研究显示，随访 1 年，与安慰剂组相比，奥利司他联合生活方式干预组患者减重效果显著，第 3 年随访发现，干预组患者体质量出现反弹，至随访第 4 年，干预组平均体质量下降 5.8 kg，而安慰剂组下降 3 kg，并且干预组糖耐量异常者发展为糖尿病的概率降低 37.3%[6]。另外，Muls 等[7] 研究发现，奥司利他还可降低肥胖患者的总胆固醇和低密度脂蛋白水平。奥司利他具有明显减重功效且耐受性好，但会引起脂肪泻、胃肠胀气、大便失禁和油性大便等胃肠道不适。可见，该药减少脂肪吸收的同时也可能造成脂溶性维生素的丢失，部分患者需要补充多种维生素。近年来，也有文献报道少数患者服用奥利司他后出现严重肝损伤、急性肾衰竭和急性胰腺炎等严重不良事件[8-9]。因此，临床使用该药的应用评价值得关注。

氯卡色林是中枢神经系统 5- 羟色胺（5-HT）受体激动剂，选择性激活 5-HT 2C 受体，从而增加饱腹感并控制食欲，不激活 5-HT 2A 和 2B 受体，从而减少神经系统症状和心脏瓣膜疾病的发生[10-11]。两项为期 52 周的Ⅲ期临床研究纳入基线体重约为 100 kg 的患者接受氯卡色林治疗（治疗组），并与安慰剂对比，结果显示，治疗组患者体重减轻幅度为 6%，安慰剂组体重减轻幅度为 2% ～ 3%，差异显著，治疗过程中，治疗组不良反应发生率较低，最常见不良反应为头痛，同时所有治疗组患者均未出现心脏瓣膜纤维化，但临床治疗过程中仍需严密监测心脏瓣膜的动态变化[12-13]。此外，氯卡色林与其他 5-HT 药物联合使用可能增加血清素综合征的发生风险，临床应用需谨慎。

苯丁胺为拟交感神经胺食欲抑制剂，可抑制患者食欲和促进能量消耗，其作用可能通过上调多巴胺、去甲肾上腺素和 5-HT 活性产生食欲抑制；托吡酯是 γ- 氨基丁酸（GABA）受体调节剂，其减重的作用机制尚不明确，两种药物的复方制剂疗效较任一单药更佳[14]。CONQUER 研究中，超重和肥胖患者分别口服 7.5 mg/46 mg（低剂量）和 15 mg/92 mg（高剂量）复方苯丁胺 / 托吡酯缓释剂治疗 1 年，并与安慰剂进行比较，结果显示，治疗组平均减重幅度分别达 7.8% 和 9.8%，苯丁胺 / 托吡酯缓释剂各剂量组的减重效果均优于安慰剂组[15]。SEQUEL 研究是 CONQUE 研究的延伸，复方苯丁胺 / 托吡酯缓释剂低剂量组和高剂量组治疗 2 年，与基线相比，复方苯丁胺 / 托吡酯缓释剂低剂量组和高剂量组体质量分别下降 9.3% 和 10.5%，高剂量组患者总胆固醇和低密度脂蛋白水平明显下降，高密度脂蛋白水平升高，而低剂量组仅低密度脂蛋白水平降低[16]。复方苯丁胺 / 托吡酯缓释剂是一种长期治疗仍有效的减肥药物，减重效果优于奥利司他、氯卡色林，建议血脂异常患者使用高剂量制剂。但该药会引起焦虑和抑郁，对患有焦虑症和抑郁症的患者需谨慎用药。另外，该药长期使用过程中可使血清中乙炔雌二醇水平降低，影响避孕效果。

纳曲酮的减重效果可能与其阿片类受体拮抗作用相关，临床上主要用于治疗酒精中毒和其他成瘾性疾病。安非他酮是多巴胺和去甲肾上腺素受体拮抗剂，其抑制食欲的作用机制可能与多巴胺和去甲

肾上腺素对阿黑皮素原（POMC）的信号转导作用相关[17]。相关Ⅲ期临床研究发现，32/360 mg 盐酸纳曲酮 / 安非他酮缓释剂可大幅度降低体质量，明显抑制食欲。此外，盐酸纳曲酮 / 安非他酮缓释剂在降低 2 型糖尿病肥胖患者体质量的同时，还可控制糖化血红蛋白，且耐受性、安全性良好[18-21]。但是，纳曲酮 / 安非他酮缓释剂可能有升高血压作用，所以仅用于血压控制良好的患者，治疗早期需密切监测血压，此外，该药可能会增加患者自杀倾向，患有严重抑郁症的人群需谨慎使用。

利拉鲁肽是人胰高血糖素样肽（GLP-1）类似物，具有促进胰岛素分泌的作用，可延迟餐后胃排空，并作用于脑部摄食中枢抑制食欲从而减少体质量[22]。利拉鲁肽治疗糖尿病的剂量为一日 1.2 mg 或 1.8 mg，皮下注射，用于减重治疗的剂量为一日 3 mg。在为期 56 周的 SCALE 研究中，肥胖患者接受一日 3 mg 利拉鲁肽注射治疗，结果显示，患者减重幅度达 9.2%[23-24]。利拉鲁肽不仅减少体质量，还可防止出现糖尿病前期病变，主要不良反应为恶心、胰腺炎及低血糖等，因需皮下注射，相比口服药物，使用不够便捷。曾有报道利拉鲁肽与啮齿动物甲状腺髓样癌相关，但目前尚未在临床研究中得到验证，尚不适用于存在甲状腺髓样癌和多发性内分泌腺瘤 2 型病史及家族史的患者[25]。

2　减重代谢外科手术

2014 年《中国肥胖和 2 型糖尿病外科治疗指南》规范了减重代谢外科手术的治疗适应证，即 BMI ≥ 32.5 kg/m^2 者均推荐手术；BMI 介于 27.5 ～ 32.5 kg/m^2 同时患有难以控制的 2 型糖尿病患者，可考虑选择手术治疗；BMI 介于 25.0 ～ 27.5 kg/m^2，应慎重考虑手术[26]。目前普遍认可的减重代谢外科手术主要包括腹腔镜 Roux-en-Y 胃旁路术（LRYGB）、腹腔镜可调节胃绑带术（LAGB）、腹腔镜胃袖状切除术（LSG）和胆胰分流并十二指肠转位术（BPD-DS）。LRYGB 术后 5 年和 10 年多余体重下降百分比（EWL%）分别为 62.58% 和 63.52%，LAGB 术后分别为 47.94% 和 47.43%，LSG 术后 5 年 EWL% 为 53.25%[27]。提示，LRYGB 术后长期减重的效果优于 LAGB 和 LSG。BPD-DS 手术过程比较复杂，且术后 29.8% 的患者会出现长期的营养问题[28]。因此目前 LRYGB 是减重代谢外科手术的首选治疗方式。

在评估手术疗效时，应关注体质量的变化，还需重视肥胖相关并发症的发生。减重代谢外科手术可明显减少体质量，显著改善与肥胖相关的并发症如 2 型糖尿病、高脂血症、高血压、心血管事件和呼吸睡眠暂停综合征等。减重代谢外科手术临床较多获益，但同时也不能忽略术后并发症，包括术后感染、营养不良、倾倒综合征、吻合口狭窄、血栓形成和腹腔粘连等。近期研究表明，LRYGB 可增加中国肥胖患者甲状腺结节的患病风险[29]。尽管减重代谢外科手术的并发症众多，但它仍然是临床可获得显著减重效果的重要治疗方式。

3　胃左动脉栓塞术

胃左动脉栓塞术是通过栓塞胃左动脉使胃基底部缺血，从而减少胃饥饿素（ghrelin）的分泌。胃饥饿素是迄今为止惟一在体内能促进食欲的脑肠肽。研究发现，人体血浆胃饥饿素可呈现明显的餐间变化，健康人禁食 12 h，血浆胃饥饿素水平可上升 31%，餐后明显下降[30]。胃饥饿素主要由胃底部产生，胃底的血供主要来源于胃左动脉，故对胃左动脉进行选择性栓塞可以控制胃饥饿素分泌，从而抑制食欲以控制体质量。胃左动脉栓塞术的疗效目前临床研究数据较少。Kipshidze 等[31] 首次报道 5 例接受胃左动脉栓塞术的肥胖患者，术中用 300 ～ 500 μm 微球栓塞，术后 3 个月，患者胃饥饿素较基线水平下降 30%，随访 2 年，体质量下降幅度达 17%，其中 3 例患者术后出现腹部不适，但检查均未见溃疡。Weiss 等[32] 对 5 例 BMI 平均为 43.8 kg/m^2 的患者进行了胃左动脉栓塞术，术后 3 个月 EWL% 为 9%，胃饥饿素下降 17.5%。可见，胃左动脉栓塞术对肥胖患者有一定的减重作用。既往在动物试验中曾报道近半数动物术后出现胃体及胃底部溃疡，考虑异位

栓塞或应激性溃疡可能[33]。目前胃左动脉栓塞术后出现胃溃疡的证据不足，有待进一步评价。

4 结语

目前肥胖人群快速增长，同时糖尿病、冠心病、高脂血症和脑卒中等肥胖相关并发症也影响着肥胖患者的生活质量。减肥药物和手术治疗的出现给肥胖患者带来了新的希望，不管选择药物治疗或手术治疗，都需综合考虑患者的个体情况，权衡药物或手术的获益，决定具体的治疗方案。在药物的使用中主要需要考虑药物的不良反应及其长期使用的效果，目前药物的耐药性研究报道尚少。减重手术术后可产生较严重的并发症，因此需严格把握指征，切勿夸大手术效果，术后是否会诱发溃疡和胃癌等尚缺乏充分临床证据，有待进一步研究。胃左动脉栓塞术是一项近几年发现的微创手术，现阶段临床研究数据尚少，对于栓塞材料、栓塞术的安全性以及疗效需进一步研究探讨。

参考文献：

[1] Ng M, Fleming T, Robinson M, *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013[J]. Lancet, 2014, 384(9945): 766-781.

[2] Kelly T, Yang W, Chen CS, *et al.* Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030[J]. Int J Obes(Lond), 2008, 32(9): 1431-1437.

[3] Calle E, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, *et al.* Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults[J]. N Engl J Med, 2003, 348(17): 1625-1638.

[4] Apovian CM, Aronnc IJ, Bsscsen DH, *et al.* Pharmacological management of obesity: an endocrinc socicty clinical practice gudeline[J]. J Clin Endocrinol Mctab, 2015, 100(2): 342-362.

[5] Ballinger A, Peikin SR. Orlistat: its current status as an anti-obesity drug[J]. Eur J Pharmacol, 2002, 440(2-3): 109-117.

[6] 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.

[7] Muls E, Kolanowski J, Scheen A, *et al.* The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001, 25(11): 1713-1721.

[8] Karamadoukis L, Shivashankar GH, Ludeman L, *et al.* An unusual complication of treatment with orlistat[J]. Clin Nephrol, 2009, 71(4): 430-432.

[9] Chaudhari D, Crisostomo C, Ganote C, *et al.* Acute oxalate nep hropathy associated with orlistat: a case report with a review of theliterature[J]. Case Rep Nephrol, 2013, 2013: 124604. doi: 10.1155/2013/124604.

[10] Berglund ED, Liu C, Sohn JW, *et al.* Serotonin 2C receptors in pro-opiomelanocortin neurons regulate energy and glucose homeostasis[J]. J Clin Invest, 2013, 123(12): 5061-5070.

[11] Xu Y, Jones JE, Kohno D, *et al.* 5-HT2CRs expressed by pro-opiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis[J]. Neuron, 2008, 60(4): 582-589.

[12] 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.

[13] Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, *et al.* Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management[J]. N Engl J Med, 2010, 363(3): 245-256.

[14] 秦健, 邹寿涛. 减肥新药-复方苯丁胺/托吡酯缓释剂[J]. 中国药房, 2015, 26(35): 5033-5035.

[15] 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, 2011, 377(9774): 1341-1352.

[16] Garvey WT, Ryan DH, LOOK M, *et al.* Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study[J]. Am J Clin Nutr, 2012, 95(2): 297-308.

[17] Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, *et al.* Rational design of a combination medication for the treatment of obesity[J]. Obesity (Silver Spring, Md), 2009, 17(1): 30-39.

[18] 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, Md),

2013, 21(5): 935-943.

[19] Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, *et al.* Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet (London, England), 2010, 376(9741): 595-605.

[20] Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, *et al.* Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes care, 2013, 36(12): 4022-4029.

[21] Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, *et al.* Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial[J]. Obesity (Silver Spring, Md), 2011, 19(1): 110-120.

[22] Deluis DA, Diaz SG, Izaola O, *et al.* Evaluation of weight loss and metabolic changes in diabetic patients treated with liraglutide, effect of RS 6923761 gene variant of glucagon-like peptide 1 receptor[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(4): 595-598.

[23] Daneschvar HL, Aronson MD, Smetana GW. FDA-Approved Anti-Obesity Drugs in the United States[J]. Am J Med, 2016, 129(8): 879.

[24] Pisunyer 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.

[25] Bjerre KL, Madsen LW, Andersen S, *et al.* Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation[J]. Endocrinology, 2010, 151(4): 1473-1486.

[26] 中国医师协会外科医师分会肥胖和糖尿病外科医师委员会. 中国肥胖和2型糖尿病外科治疗指南(2014)[J]. 中国实用外科杂志, 2014, 8(11): 1005-1010.

[27] Golzarand M, Toolabi K, Farid R. The bariatric surgery and weight losing: a meta-analysis in the long- and very long-term effects of laparoscopic adjustable gastric banding, laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss in adults[J]. Surgical Endoscopy, 2017, 31(11): 4331-4345

[28] Strain GW, Torghabeh MH, Gagner M, *et al.* The Impact of biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD/DS) over 9 Years[J]. Obesity Surgery, 2016, 28(3): 787-794.

[29] Zhang H, Liu W, Han X, *et al.* Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on thyroid hormone levels in Chinese patients, could it be a risk for thyroid nodules?[J]. Obes Surg, 2017, 27(10): 2619-2627.

[30] Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, *et al.* Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 86(10): 4753-4758.

[31] Kipshidze N, Archvadze A, Bertog S, *et al.* Endovascular bariatrics: first in humans study of gastric artery embolization for weight loss[J]. Jacc Cardiovascular Interventions, 2015, 8(12): 1641-1644.

[32] Weiss CR, Akinwande O, Paudel K, *et al.* Clinical safety of bariatric arterial embolization: preliminary results of the beat obesity trial[J]. Radiology, 2017, 283(2): 598-608.

[33] Paxton BE, Kim CY, Alley CL, *et al.* Bariatric embolization for suppression of the hunger hormone ghrelin in a porcine model[J]. Radiology, 2013, 266(2): 471-479.

（责任编辑：雷　玲）

