

# 下丘脑性肥胖临床研究进展

吴蔚 杨叶虹 李益明

**【摘要】** 下丘脑性肥胖是指下丘脑能量稳态调节系统结构或功能损伤引起的食欲亢进和短期内体重显著增加综合征。其临床特征还包括能量消耗下降、合并多种下丘脑-垂体功能减退以及血糖、血脂、血压等代谢改变,部分可合并昼夜节律、体温、渴感及情绪调节异常。发病机制涉及下丘脑能量调节通路受损,胰岛素、瘦素、ghrelin 等体液因子在中枢作用异常,自主神经功能紊乱等方面。其治疗包括常规生活方式干预、药物治疗及减重手术等。

**【关键词】** 下丘脑性肥胖;下丘脑;能量稳态;颅咽管瘤

**Clinical progress in hypothalamic obesity** Wu Wei, Yang Yehong, Li Yiming. Department of Endocrinology and Metabolism, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Li Yiming, Email: yimingli@fudan.edu.cn

**【Abstract】** Hypothalamic obesity is defined as the significant polyphagia and rapid weight gain due to a variety of structural or functional damage to the hypothalamic regulatory centers of energy homeostasis. Its clinical characteristics also include reduced energy expenditure, multiple deficits of hypothalamic-pituitary function and metabolic disturbances of blood glucose, lipid profile and blood pressure. Some patients may as well develop abnormal circadian rhythms, impaired regulation of body temperature, thirst perception and mood. The pathogenetic mechanisms underlying hypothalamic obesity include defects in the hypothalamic weight-regulating pathways, dysfunction of afferent peripheral humoral signals in the central nervous system, such as leptin, insulin, ghrelin, etc., and autonomic imbalance. The treatment of hypothalamic obesity includes conventional lifestyle modifications, several agents and bariatric surgery.

**【Key words】** Hypothalamic obesity; Hypothalamus; Energy homeostasis; Craniopharyngioma

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 32-35)

肥胖是当今社会威胁人类健康的重要慢性疾病,深入理解肥胖的发病机制并寻找安全有效的治疗手段是目前医学面临的主要问题。近年来,大量研究显示中枢神经系统,尤其是下丘脑,在机体能量稳态调节中发挥重要作用。下丘脑可接受外周激素和营养素传入信号,与中枢神经系统其他部位对传入信号进行整合,通过传出信号调节摄食行为和能量消耗,促使机体达到能量平衡。下丘脑能量调节通路结构或功能异常可出现食欲亢进、体重快速进行性增加,即下丘脑性肥胖,理解这一特殊类型的肥胖有助于更好地研究单纯性肥胖。本文将就下丘脑性肥胖的定义演变、病因、临床特点、发病机制及治疗方法进行综述。

## 1 下丘脑性肥胖定义的演变

20 世纪初, Babinski 和 Frohlich 分别报道了 1 例

人下丘脑损伤致肥胖和生殖无能综合征。这种广泛鞍上手术后食欲亢进、体重增加综合征是下丘脑性肥胖最早的定义。随后大量基础研究致力于发现下丘脑损伤引起肥胖的机制。人们发现破坏下丘脑腹内侧区可引起实验动物食欲过盛及肥胖,而电刺激该区域可引起摄食量和体重下降,因而将下丘脑腹内侧区称为“饱腹中枢”;相应的,人们发现下丘脑外侧区作为“摄食中枢”与腹内侧区共同调节摄食行为。近年来,随着神经解剖学和神经生物学的发展,简单的“饱腹中枢”和“摄食中枢”的概念逐渐被精确的分子机制所取代。动物实验发现,瘦素、胰岛素、ghrelin 等多种循环激素及营养素均可与下丘脑弓状核的相应受体结合,弓状核再发出神经突起与下丘脑室旁核、腹内侧区、外侧区及中脑、脑干神经元相互作用,通过改变自主神经活性及外周激素水平调节摄食和能量消耗,维持机体能量平衡<sup>[1]</sup>。下丘脑结构损伤或能量调节通路分子缺陷、功能异常等均可破坏机体能量稳态,引起食欲亢进和体重增加,即广义的下丘脑性肥胖<sup>[2]</sup>。

## 2 下丘脑性肥胖的病因

### 2.1 解剖结构受损

2.1.1 肿瘤 肿瘤是下丘脑性肥胖的最常见病因。肿瘤本身及其治疗手段,如手术、放射治疗等均可破坏下丘脑,导致机体能量代谢紊乱。在所有颅内肿瘤中,颅咽管瘤引起下丘脑性肥胖最常见。回顾性分析中儿童及成人颅咽管瘤治疗后下丘脑性肥胖患病率为 42%~66%<sup>[3-4]</sup>。此外,垂体大腺瘤、胶质瘤、脑膜瘤等多种颅内肿瘤引起下丘脑性肥胖也有报道。

2.1.2 炎性反应性疾病及外伤 肉状瘤病是一种全身多系统受累的肉芽肿性疾病,其中约 1%累及下丘脑,可引起食欲亢进和肥胖。中枢神经系统结核、蛛网膜炎、组织细胞增多症 X 等亦可导致下丘脑性肥胖。颅脑外伤引起下丘脑垂体功能减退者也可能破坏机体能量稳态,文献报道 29 例脑外伤后垂体功能减退患者肥胖发生率为 31%<sup>[4]</sup>。

2.2 遗传性疾病 瘦素、瘦素受体、阿片促黑激素皮质素原(POMC)、黑皮质素-4 受体或激素原转化酶-1 等下丘脑能量调节通路的单基因突变可导致不同程度的食欲亢进、肥胖综合征。此外,一些以肥胖为临床特点的遗传综合征,如 Prader-Willi 综合征、Bardet-Biedl 综合征、快速起病的肥胖伴下丘脑功能紊乱、低通气及自主神经调节异常综合征等不仅存在特定的下丘脑-垂体靶腺轴功能减退,前者还存在下丘脑室旁核体积缩小,提示其肥胖表型的发生可能与下丘脑病变有关,但具体机制不明。

2.3 抗精神病药物 许多抗精神病药物可改变中枢神经系统 5-羟色胺能、多巴胺能、 $\alpha$ -肾上腺素能神经递质活性或干扰内源性大麻素、促食欲素、黑素富集激素等神经调质的作用而影响下丘脑能量信号转导,引起体重增加。流行病学研究显示,长期使用抗精神病药物治疗的患者肥胖发生率是普通人群的 3 倍。

## 3 下丘脑性肥胖的临床特点

3.1 食欲亢进 食欲亢进是下丘脑性肥胖最重要的临床特征之一。颅咽管瘤术后患者可发生难以自制的摄食增多,并表现出异常摄食行为,如偷窃食物或偷窃钱财以换取食物等。Prader-Willi 综合征患者则表现为早发食欲亢进、对食物的兴趣异常提高及饱腹感减退。

然而,近年来两项回顾性研究发现,儿童起病的颅咽管瘤患者能量摄入量较年龄、性别、体重匹配的对照组更低<sup>[5]</sup>。作者认为可能原因是所研究人

群已达到肥胖维持阶段,而肥胖维持阶段可能不存在摄食增加。

3.2 能量消耗下降 下丘脑受累的颅咽管瘤患者、瘦素缺乏患者、Bardet-Biedl 综合征及 Prader-Willi 综合征患者体力活动量明显下降,其中颅咽管瘤患者下丘脑受累程度越重,体力活动评分越低。此外,研究还发现这些患者及抗精神病药物诱发的肥胖者基础代谢率较对照组显著降低<sup>[6]</sup>。进而,有学者提出能量消耗下降是下丘脑性肥胖的重要原因。

3.3 体重增加模式 下丘脑性肥胖患者体重增加常于下丘脑受损后突然开始,并迅速到达高峰。回顾性分析发现,43 例儿童颅咽管瘤术后患者体重改变,术后前 6 个月体重指数快速增加,随后进入体重稳定阶段,延长随访至术后 10 年体重指数无下降。另一项对成人颅咽管瘤患者进行的研究亦显示,严重肥胖均发生于术后 1 年内<sup>[7]</sup>。

3.4 内分泌功能改变 下丘脑性肥胖患者常伴不同程度下丘脑-垂体功能减退。文献报道下丘脑性肥胖患者中 94%合并至少一种垂体激素缺乏需要相应替代治疗<sup>[8]</sup>。单基因性遗传病患者常伴选择性下丘脑功能减退,如瘦素缺乏患者伴低促性腺激素性腺功能减退,瘦素受体缺乏患者表现为低促性腺激素性腺功能减退、生长激素缺乏及中枢性甲状腺功能减退症。Prader-Willi 综合征患者亦表现为低促性腺激素性腺功能减退及生长激素缺乏<sup>[9]</sup>。

3.5 其他 下丘脑性肥胖患者常伴糖、脂、血压等多种代谢改变。Crowley 等<sup>[4]</sup>报道的一组颅咽管瘤术后存活者中,2 型糖尿病的发生率为 9.6%,血脂紊乱发生率为 46.9%,其血脂谱表现为总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇及甘油三酯水平均明显升高,同一人群中高血压的发生率为 15.3%。此外,某些下丘脑受损患者还可表现为嗜睡、体温调节异常、易怒、行为障碍及性格改变等。

## 4 下丘脑性肥胖的发病机制

4.1 下丘脑能量调节通路受损 下丘脑弓状核、室旁核、背内侧核、腹内侧核和外侧区共同参与机体能量稳态调节。其中,弓状核的 POMC/可卡因和安非他明调节转录肽神经元产生的  $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$  黑素细胞刺激素作用于下丘脑内、外的黑皮质素 3 型和 4 型受体可降低摄食、增加能量消耗,而刺鼠相关蛋白/神经肽 Y 神经元表达的神经肽 Y 则可促进摄食、降低能量消耗。下丘脑结构受损或 POMC、黑皮质素 4 型受体等单基因突变均可阻断以上通路,破坏机体能量稳态。

## 4.2 体液因子在中枢作用异常

**4.2.1 高瘦素血症** 瘦素是一种重要的脂肪因子,作用于中枢瘦素受体可促进 POMC 表达、抑制刺激相关蛋白/神经肽 Y 表达,减少摄食量、增加能量消耗。鞍区手术后下丘脑性肥胖患者血浆瘦素水平较单纯性肥胖对照组显著升高,提示下丘脑结构对内源性瘦素不敏感<sup>[10]</sup>。动物实验亦证实瘦素无反应性是下丘脑结构受损小鼠食欲亢进和肥胖的关键原因。

**4.2.2 高胰岛素血症** 胰岛素除了对肝脏、脂肪、骨骼肌等外周组织的直接作用外,亦可作用于中枢神经系统调节摄食行为和能量代谢。和单纯性肥胖对照组相比,下丘脑性肥胖患者在口服 75 g 葡萄糖耐量试验后胰岛素反应性升高幅度更大<sup>[11]</sup>。一方面提示胰岛素分泌的调节异常,另一方面提示下丘脑对胰岛素的反应性下降。

**4.2.3 高 ghrelin 血症** Ghrelin 是由胃肠道 P/D1 细胞分泌的氨基酸类激素,可作用于下丘脑弓状核刺激神经肽 Y 神经元的表达而促进摄食。Prader-Willi 综合征患者血浆 ghrelin 水平明显升高,并与食欲亢进和肥胖表型有关<sup>[12]</sup>。然而,目前文献报道下丘脑结构损伤患者 ghrelin 水平并不升高。

## 4.3 自主神经功能异常

**4.3.1 交感神经活性下降** 交感神经介导下丘脑对产热、能量消耗、脂肪动员的调节<sup>[13]</sup>。109 例儿童颅咽管瘤患者中,下丘脑受累者较未受累者体重指数显著升高,而尿儿茶酚胺代谢产物和体力活动评分显著下降,提示下丘脑受累者交感活性下降与肥胖、体力活动减少相关<sup>[12]</sup>。

**4.3.2 迷走神经活性增加** 中枢迷走神经输出信号可通过调节胰腺激素分泌,影响外周能量代谢<sup>[13]</sup>。目前观点认为下丘脑受损后迷走神经活性增强是导致高胰岛素血症的主要机制之一,而迷走神经切除术可防止下丘脑性肥胖大鼠模型发生肥胖和高胰岛素血症<sup>[12]</sup>。

## 5 下丘脑性肥胖的治疗

**5.1 饮食和生活方式干预** 早期文献报道常规饮食和生活方式干预对下丘脑性肥胖患者无效,但动物实验示体力活动有助于防止体重进一步增加<sup>[14]</sup>。在 Prader-Willi 综合征患者中,体育活动有助于降低机体脂肪含量、减轻体重。因此,目前仍然推荐对下丘脑性肥胖患者采用健康饮食并积极进行体育锻炼。

**5.2 生长抑素类似物** 在一项开放研究中,8 例下

丘脑性肥胖患者皮下注射奥曲肽后,体重较 6 个月前的观察阶段显著下降。然而,随后进行的双盲、安慰剂对照试验中,治疗组仅表现为体重稳定及胰岛素、瘦素水平下降,安慰剂治疗组表现为持续体重增加<sup>[15]</sup>。使用奥曲肽缓释剂进行的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验亦未观察到该药可改善患者的体重指数。奥曲肽治疗可显著降低 Prader-Willi 综合征患者 ghrelin 水平,但对体重和食欲无明显影响<sup>[16]</sup>。

**5.3 拟交感活性药物** 文献报道 5 例儿童下丘脑性肥胖患者接受右旋安非他明治疗后体力活动增加、体重保持稳定;另一项回顾性研究中,12 例儿童下丘脑性肥胖患者接受右旋安非他明治疗后 10 例保持体重稳定或体重下降,同时患者的嗜睡症状得到改善<sup>[2]</sup>。另外,文献报道咖啡因和麻黄碱治疗 3 例下丘脑性肥胖患者中 2 例出现持续体重下降<sup>[17]</sup>。

**5.4 三碘甲状腺原氨酸** 下丘脑性肥胖患者多伴有中枢性甲状腺功能减退症,需要左旋甲状腺素片替代治疗,然而,文献报道额外的三碘甲状腺原氨酸治疗有助于减轻体重,所报道的 3 例患者血浆 T<sub>3</sub> 水平升高,但并未表现出明显的甲状腺功能亢进症状或体征<sup>[15]</sup>。

**5.5 瘦素** 先天性瘦素缺乏患者重组瘦素替代治疗可持续抑制摄食、增加体力活动和降低体重,还有利于患者青春期发育<sup>[18]</sup>。然而,其他单基因性肥胖目前尚缺乏相应治疗药物。在破坏下丘脑食欲调节核团引起的肥胖大鼠模型中脑室注射瘦素也不能发挥抑制食欲、减轻体重的作用。

**5.6 胰高血糖素样多肽-1 (GLP-1) 类似物** GLP-1 可通过迷走传入神经将饱感信号传递至中枢,或直接作用于下丘脑、脑干等部位的受体,抑制食欲、减轻体重。Hayes 等<sup>[19]</sup>在去大脑大鼠模型中证实完整的脑干 GLP-1 信号通路足以介导 GLP-1 抑制摄食及延缓胃排空的作用。Elfers 等<sup>[20]</sup>随后在下丘脑性肥胖大鼠模型中证实 GLP-1 受体激动剂治疗组摄食量及体重均显著低于对照组,提示 GLP-1 类似物可能成为下丘脑性肥胖药物治疗的新选择。近期病例报道显示,下丘脑性肥胖伴或不伴糖尿病患者经 GLP-1 类似物治疗后体重明显下降,仅个别病例因胃肠道不良反应而不能耐受用药<sup>[21-23]</sup>。

**5.7 减重药物** 5-羟色胺或去甲肾上腺素再摄取抑制剂作为辅助减重药可以降低食欲、减轻体重。然而,目前文献报道氟西汀和氟苯丙胺用于下丘脑性肥胖患者不能有效减轻体重<sup>[24]</sup>。一项随机、双盲安慰剂对照试验则示西布曲明用于结构性或遗传



性下丘脑受损患者可有效降低体重,但西布曲明现已退市<sup>[15]</sup>。

**5.8 减重手术** 应用腹腔镜改良胃束袋术治疗 4 例下丘脑性肥胖患者,术后随访 1.5~4.5 年,所有患者体重指数均下降或保持稳定。近期一项荟萃分析发现,19 例下丘脑性肥胖患者经减重手术后 6 个月及 12 个月体重均明显下降,且胃旁路术体重下降幅度大于其他术式<sup>[25]</sup>。

综上所述,下丘脑性肥胖是有别于单纯性肥胖的一组临床综合征。由于下丘脑在机体能量稳态调节中的作用复杂,下丘脑性肥胖目前仍是临床治疗的难点,病例报道有效的药物及减重手术的疗效有待进一步验证。随着对中枢神经系统食欲和体重调节研究的逐渐深入,下丘脑性肥胖的发病机制及新的有效治疗手段将逐渐被发现。

### 参 考 文 献

- [1] Luquet S, Magnan C. The central nervous system at the core of the regulation of energy homeostasis[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2009, 1: 448-465.
- [2] Hochberg I, Hochberg Z. Expanding the definition of hypothalamic obesity[J]. *Obes Rev*, 2010, 11(10): 709-721.
- [3] Lin LL, El Naqa I, Leonard JR, et al. Long-term outcome in children treated for craniopharyngioma with and without radiotherapy[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2008, 1(2): 126-130.
- [4] Crowley RK, Hamnvik OP, O'Sullivan EP, et al. Morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma after surgery[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 73(4): 516-521.
- [5] Holmer H, Pozarek G, Wirfalt E, et al. Reduced energy expenditure and impaired feeding-related signals but not high energy intake reinforces hypothalamic obesity in adults with childhood onset craniopharyngioma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(12): 5395-5402.
- [6] Shaikh MG, Grundy RG, Kirk JM. Reductions in basal metabolic rate and physical activity contribute to hypothalamic obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7): 2588-2593.
- [7] Van Gompel JJ, Nippoldt TB, Higgins DM, et al. Magnetic resonance imaging-graded hypothalamic compression in surgically treated adult craniopharyngiomas determining postoperative obesity[J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 28(4): E3.
- [8] Cohen M, Syme C, McCrindle BW, et al. Autonomic nervous system balance in children and adolescents with craniopharyngioma and hypothalamic obesity[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(6): 845-852.
- [9] Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome[J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2013, 2013(1): 14.
- [10] Shaikh MG, Grundy RG, Kirk JM. Hyperleptinaemia rather than fasting hyperinsulinaemia is associated with obesity following hypothalamic damage in children[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 159(6): 791-797.
- [11] Guran T, Turan S, Bereket A, et al. The role of leptin, soluble leptin receptor, resistin, and insulin secretory dynamics in the pathogenesis of hypothalamic obesity in children [J]. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(9): 1043-1048.
- [12] Feigerlová E, Diene G, Conte-Auriol F, et al. Hyperghrelinemia precedes obesity in Prader-Willi syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7): 2800-2805.
- [13] Marino JS, Xu Y, Hill JW. Central insulin and leptin-mediated autonomic control of glucose homeostasis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2011, 22(7): 275-285.
- [14] Haskell-Luevano C, Schaub JW, Andreassen A, et al. Voluntary exercise prevents the obese and diabetic metabolic syndrome of the melanocortin-4 receptor knockout mouse[J]. *FASEB J*, 2009, 23(2): 642-655.
- [15] Bereket A, Kiess W, Lustig RH, et al. Hypothalamic obesity in children[J]. *Obes Rev*, 2012, 13(9): 780-798.
- [16] De Waele K, Ishkanian SL, Bogarin R, et al. Long-acting octreotide treatment causes a sustained decrease in ghrelin concentrations but does not affect weight, behaviour and appetite in subjects with Prader-Willi syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 159(4): 381-388.
- [17] Greenway FL, Bray GA. Treatment of hypothalamic obesity with caffeine and ephedrine[J]. *Endocr Pract*, 2008, 14(6): 697-703.
- [18] Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J. Ten years of leptin replacement therapy[J]. *Obes Rev*, 2011, 12(5): e315-e323.
- [19] Hayes MR, Skibicka KP, Grill HJ. Caudal brainstem processing is sufficient for behavioral, sympathetic, and parasympathetic responses driven by peripheral and hindbrain glucagon-like-peptide-1 receptor stimulation[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(8): 4059-4068.
- [20] Elfers CT, Simmons JH, Roth CL. Glucagon-like peptide-1 agonist exendin-4 leads to reduction of weight and caloric intake in a rat model of hypothalamic obesity[J]. *Horm Res Paediatr*, 2012, 78(1): 47-53.
- [21] Simmons JH, Shoemaker AH, Roth CL. Treatment with glucagon-like Peptide-1 agonist exendin-4 in a patient with hypothalamic obesity secondary to intracranial tumor[J]. *Horm Res Paediatr*, 2012, 78(1): 54-58.
- [22] Thondam SK, Cuthbertson DJ, Aditya BS, et al. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist in the treatment for hypothalamic obesity complicated by type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(4): 635-637.
- [23] Zoicas F, Droste M, Mayr B, et al. GLP-1 analogues as a new treatment option for hypothalamic obesity in adults: report of nine cases[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(5): 699-706.
- [24] Lustig RH. Hypothalamic obesity after craniopharyngioma: mechanisms, diagnosis, and treatment [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2011, 2: 60.
- [25] Bretault M, Boillot A, Muzard L, et al. Clinical review: bariatric surgery following treatment for craniopharyngioma: a systematic review and individual-level data meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6): 2239-2246.

(收稿日期: 2013-08-10)