

· 综述 ·

颅咽管瘤中肥胖的机制与影响

冯英

【摘要】 颅咽管瘤是一种罕见的良性肿瘤,其鞍区占位效应严重影响下丘脑-垂体-靶腺轴功能。明显的激素分泌异常可直接影响脂代谢,导致下丘脑性肥胖。目前认为,肥胖只是肿瘤的一种相关症状,不参与颅咽管瘤的进展。但近期研究表明,肥胖不仅影响颅咽管瘤的预后,而且针对肥胖的治疗正成为一种新的肿瘤治疗方法。

【关键词】 颅咽管瘤;下丘脑性肥胖;治疗

The mechanism and effect of obesity in craniopharyngioma Feng Ying. Department of Endocrinology, The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518017, China
Corresponding author: Feng Ying, Email: fengying35@163.com

【Abstract】 Craniopharyngiomas are rare benign tumor. The mass effect of the sellar region has serious influence on hypothalamic-pituitary target gland axis. Aberrant hormone secretion have direct impacts on lipid metabolism, resulting in hypothalamic obesity. Obesity is now thought to be a passive associated symptom of tumor and not involved in craniopharyngiomas progression. But recent findings confirm that obesity influences the prognosis of craniopharyngiomas, and the treatment of obesity is becoming a new method of tumor therapy.

【Key words】 Craniopharyngioma; Hypothalamic obesity; Treatment

颅咽管瘤为起源于垂体胚胎发育过程中颅颊囊残存的鳞状上皮细胞的良性肿瘤。WHO 将其分为两个亚型:造釉细胞型和乳头状型。颅咽管瘤多数位于鞍上,少数在鞍内或上突于第三脑室,其占位效应经常影响下丘脑、垂体和视交叉的结构与功能。发病率为 0.5~2 例/(百万人·年),30%~50% 在儿童期和青春期发病。临床表现为颅内压增高、视力视野障碍和内分泌功能障碍等症[1]。颅咽管瘤患者的激素分泌不同程度受影响,包括生长激素(75%)、促性腺激素(40%)、促肾上腺皮质激素(ACTH,25%)、促甲状腺激素(25%)。在诊断时,40%~87% 的患者至少有一种激素缺陷。明显的激素分泌异常可直接影响各系统的代谢,导致糖耐量异常、高脂血症、代谢综合征及下丘脑性肥胖的发生[2]。目前认为,肥胖只是肿瘤的一种相关症状,但近期研究表明,肥胖不仅影响颅咽管瘤的预后,而且针对肥胖的治疗正成为一种新的肿瘤治疗方法。

1 颅咽管瘤的神经内分泌紊乱导致肥胖

脂代谢由来源于室旁核、视交叉上核的独立的交感和副交感神经元控制,交感神经抑制其分解,副交感神经促进其分解[3,4]。正常情况下,视交叉上核水平的自主神经生理活动处于一个关键的平衡状态。颅咽管瘤患者的肿瘤占位效应和(或)手术放射治疗,对下丘脑的损伤涉及视交叉上核区域,使中枢自主神经系统调节失衡,导致脂代谢异常,脂肪合成增加,分解减少,全身脂肪蓄积,产生严重肥胖。这种下丘脑性肥胖的特点是快速、持续和顽固性的体重增加,伴有饮食运动不当和其他症状,包括头痛、视力障碍、嗜睡和行为障碍,尤其是严重的贪食和异常的觅食行为。即使有足够的内分泌激素替代治疗,仍可发生体重增加。重度肥胖的患病率高达 55%。研究表明,颅咽管瘤患者的肥胖程度与下丘脑损伤程度呈正相关[1,5]。35% 的颅咽管瘤患者诊断时已存在下丘脑功能紊乱症状如肥胖。随着肿瘤占位效应及手术、放射治疗对下丘脑-垂体的损伤,下丘脑性肥胖的发生率明显增加,高达 65%~80% [1,6]。

下丘脑损伤导致激素分泌异常,40% 的患者出

现催乳素分泌增加,25% 的患者出现 ACTH 水平降低,25% 的患者出现促甲状腺激素水平降低。平均术后 7 年,75% 的患者有全垂体功能减退症^[2,7]。这些激素分泌异常可直接或间接影响脂代谢紊乱。主要表现为血脂异常(空腹甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇升高,高密度脂蛋白-胆固醇降低)和下丘脑性肥胖^[6]。颅咽管瘤患者催乳素水平升高,作为自分泌或旁分泌因子,催乳素与其受体结合,激活下游通路,改变脂代谢相关的基因转录,促进脂联素、瘦素和白细胞介素-6 的分泌。催乳素通过调节影响全身代谢的关键酶和转运蛋白,参与脂代谢过程,引起体重增加^[8]。ACTH 直接调节肾上腺激素的分泌,糖皮质激素可激活脂肪组织的脂解作用,释放游离脂肪酸。动物研究表明,下丘脑损伤导致交感神经活性下降,ACTH 分泌减少,导致血浆肾上腺素水平显著降低,促使下丘脑性肥胖的发生^[9]。对颅咽管瘤患者术后给予苯丙胺衍生物治疗 10 个月,1 年后较对照组患者体重增加减少,体重指数稳定^[10]。提示颅咽管瘤患者下丘脑性肥胖可能与中枢交感神经输出受损有关。促甲状腺激素分泌降低,可影响甲状腺激素与高亲和性受体结合,扰乱 NcoR/SMRT、MEK/STATs、ANT、UCPs 和 Raf1/MEK/MAPK 通路激活,进而影响脂肪的合成、动员以及降解^[11]。

另外,颅咽管瘤患者的肿瘤占位效应如果损伤下丘脑负责控制饥饿和饱腹感的中枢,会影响能量平衡的调节,引起肥胖的发生。在生理情况下,下丘脑弓状核是能量平衡的关键调节中枢,瘦素、脂肪组织相关细胞因子及胰岛素信号经两组神经元传导作用于此。下丘脑损伤所导致的瘦素和胰岛素信号通路破坏,可致下丘脑性肥胖的发生^[12-13]。Lustig^[14]认为,颅咽管瘤患者下丘脑损伤时,副交感神经输出信号增加,刺激胰岛 β 细胞活化,促进胰岛素分泌,而胰岛素被认为是一种下丘脑性肥胖的重要驱动力。因此他们通过随机、双盲、对照试验发现,生长抑素类似物奥曲肽用于治疗颅咽管瘤,可通过抑制胰岛 β 细胞活性,减少胰岛素分泌,来治疗下丘脑性肥胖。Roemmler-Zehrer 等^[15]分析了胃肠激素生长素释放肽对下丘脑性肥胖和颅咽管瘤患者的饱腹感的调节作用。他们指出,降低胃肠激素生长素的分泌和降低胃饥饿素,可导致中枢饥饿和饱腹感调节紊乱。推测外周 α -黑素细胞刺激素和脑源性神经

营养因子可能为颅咽管瘤患者肥胖的致病因子之一。

2 肥胖与颅咽管瘤预后的关系

先前认为,颅咽管瘤患者的下丘脑性肥胖只是肿瘤的一种相关症状,所以未将改善肥胖作为治疗策略。但近期研究表明,全身代谢异常可能影响肿瘤的进展,颅咽管瘤所导致的脂代谢异常和下丘脑性肥胖,可能对肿瘤的预后产生直接影响^[16]。Wijnen 等^[18]通过 2 年随访,对照研究 8 例颅咽管瘤相关下丘脑性肥胖患者以及 75 名普通肥胖患者行减重手术(Roux-en-Y 胃旁路术)后体重的变化,发现减重手术有效缓解下丘脑性肥胖,并且减重后,7 例颅咽管瘤患者仅表现轻度垂体功能不全,其中仅 3 例需要轻微调整激素替代治疗。Zoicas 等^[18]给予 6 例颅咽管瘤相关下丘脑性肥胖患者应用胰高血糖素样肽-1 类似物(艾塞那肽)治疗,这些患者手术后均不同程度出现垂体功能减退症和(或)中枢性尿崩症、脂代谢异常,并且体重持续性增加,随后诊断为 2 型糖尿病。经艾塞那肽治疗 51 个月,患者持续大幅度的减重,脂代谢异常、胰岛素抵抗和糖化血红蛋白得到明显改善,有效缓解了颅咽管瘤术后的病情进展。Kalina 等^[19]通过对 22 例颅咽管瘤患者的短期随访,观察到二甲双胍(500 ~ 1 500 mg/d)和非诺贝特(160 mg/d)治疗 6 个月,可使患者甘油三酯平均减少 263.5 mg/dl,对改善患者脂代谢具有积极的影响,可能预防颅咽管瘤病情进展和并发症的发生。

脂代谢异常和肥胖对肿瘤进展的影响机制是复杂的。研究表明,肿瘤相关的脂代谢改变不仅是一个被动因素,而且还影响着肿瘤的进展^[20]。Braun 等^[21]认为潜在的原因包括(1)细胞因子:脂肪细胞分泌的白细胞介素-6 与体重指数显著正相关,肥胖患者脂肪细胞表达肿瘤坏死因子- α 的水平与腰围呈正相关。而白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 被认为是联系炎性反应和肿瘤之间的中介。(2)转录因子:过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR) β 诱导脂肪酸氧化,PPAR γ 在脂肪组织分化过程中具有重要作用。然而研究表明,活化的 PPAR β 和 PPAR γ 可能在肿瘤细胞分化中发挥一定的作用。(3)瘦素、脂联素:垂体、脂肪组织来源的瘦素,能够通过其受体作用于下丘脑的饱腹感中枢,调控能量平衡。肥胖患者具有明显的高瘦素血症和瘦素抵抗,瘦素通过减少细胞凋亡介导的细胞因子的反应,刺激肿瘤细

胞增殖。脂肪细胞分泌的脂联素能够调节脂肪酸氧化和能量平衡,具有抗炎特性和抑制肿瘤细胞增殖作用。但它与体脂百分比呈负相关,因此肥胖患者脂联素水平严重下降。

虽然目前针对颅咽管瘤神经内分泌紊乱的治疗,还没有一个被普遍接受的有效的方法。但基于颅咽管瘤和脂代谢异常之间的密切联系,有必要评估颅咽管瘤患者的脂代谢状态,并监控手术治疗前、后脂代谢异常情况,纠正脂代谢失衡可能是一种有效的肿瘤治疗方法^[21]。

3 结语与展望

颅咽管瘤是良性的,但有严重的临床并发症。相比于其他威胁生命的并发症,下丘脑性肥胖似乎较为温和,但却不应被忽视或仅视为一个相关的症状,颅咽管瘤的预后和下丘脑性肥胖之间的关系应给予足够的重视。针对肥胖的治疗正成为一种新的肿瘤治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Müller HL. Craniopharyngioma[J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(3): 513-543. DOI:10.1210/er.2013-1115.
- [2] Müller HL. Craniopharyngioma: long-term consequences of a chronic disease[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(11): 1241-1244. DOI:10.1586/14737175.2015.1100078.
- [3] Haliloglu B, Bereket A. Hypothalamic obesity in children: pathophysiology to clinical management [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28(5-6): 503-513. DOI:10.1515/jpem-2014-0512.
- [4] Müller HL. Craniopharyngioma and hypothalamic injury: latest insights into consequent eating disorders and obesity [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2016, 23(1): 81-89. DOI:10.1097/MED.0000000000000214.
- [5] Elowe-Gruau E, Beltrand J, Brauner R, et al. Childhood craniopharyngioma: hypothalamus-sparing surgery decreases the risk of obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6): 2376-2382. DOI:10.1210/jc.2012-3928.
- [6] Daubenbüchel AM, Müller HL. Neuroendocrine disorders in pediatric craniopharyngioma patients[J]. *J Clin Med*, 2015, 4(3): 389-413. DOI:10.3390/jcm4030389.
- [7] Erfurth EM. Endocrine aspects and sequel in patients with craniopharyngioma[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28(1-2): 19-26. DOI:10.1515/jpem-2014-0419.
- [8] Zheng X, Li S, Zhang WH, et al. Metabolic abnormalities in pituitary adenoma patients: a novel therapeutic target and prognostic factor [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2015, 8: 357-361. DOI:10.2147/DMSO.S86319.
- [9] Piguel X, Abraham P, Bouhours-Nouet N, et al. Impaired aerobic exercise adaptation in children and adolescents with craniopharyngioma is associated with hypothalamic involvement[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(2): 215-222. DOI:10.1530/EJE-11-0742.
- [10] Elfers CT, Roth CL. Effects of methylphenidate on weight gain and food intake in hypothalamic obesity [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2011, 2: 78. DOI:10.3389/fendo.2011.00078.
- [11] Aversa T, Valenzise M, Zirilli G, et al. Key-role of thyrotropin deficiency in disclosing craniopharyngioma diagnosis in a short girl with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Minerva Pediatr*, 2016, 68(2): 152-154.
- [12] Ghamari-Langroudi M, Cone RD. Shining a light on energy homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(3): 235-236. DOI:10.1016/j.cmet.2011.02.007.
- [13] Iughetti L, Bruzzi P. Obesity and craniopharyngioma[J]. *Ital J Pediatr*, 2011, 37: 38. DOI:10.1186/1824-7288-37-38. DOI:10.1186/1824-7288-37-38.
- [14] Lustig RH. Hypothalamic obesity after craniopharyngioma: mechanisms, diagnosis, and treatment[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2011, 2: 60.
- [15] Roemmler-Zehr J, Geigenberger V, Störmann S, et al. Food intake regulating hormones in adult craniopharyngioma patients [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(4): 627-635. DOI:10.1530/EJE-13-0832.
- [16] Kalina MA, Wilczek M, Kalina-Faska B, et al. Carbohydrate-lipid profile and use of metformin with micronized fenofibrate in reducing metabolic consequences of craniopharyngioma treatment in children: single institution experience[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28(1-2): 45-51. DOI:10.1515/jpem-2014-0425.
- [17] Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Efficacy and safety of bariatric surgery for craniopharyngioma-related hypothalamic obesity: a matched case-control study with 2 years of follow-up[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(2): 210-216. DOI:10.1038/ijo.2016.195.
- [18] 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. DOI:10.1530/EJE-12-0997.
- [19] Kalina MA, Wilczek M, Kalina-Faska B, et al. Carbohydrate-lipid profile and use of metformin with micronized fenofibrate in reducing metabolic consequences of craniopharyngioma treatment in children: single institution experience[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28(1-2): 45-51. DOI:10.1515/jpem-2014-0425.
- [20] Mendonça FM, de Sousa FR, Barbosa AL, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: which link [J]. *Metabolism*, 2015, 64(2): 182-189. DOI:10.1016/j.metabol.2014.10.008.
- [21] Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(7): 1003-1015.

(收稿日期:2016-11-03)