

实用临床医学系列丛书

主编 邹大进

实用临床肥胖病学



中国医药科技出版社

Q51P.2
=D J

实用临床医学系列丛书

实用临床肥胖病学

邹大进 主编



中国医药科技出版社

登记证号:(京)075 号

内 容 提 要

本书是我国第一本介绍单纯性肥胖及各种疾病所致肥胖的病因、诊断、治疗与预防的专著。全书共分为五章。第一章概述了能量代谢的理论,介绍了脂肪细胞及其组织的结构与形态、功能与调节。第二章介绍了肥胖病因研究的现代进展。第三章系统阐述了单纯性肥胖的流行病学、诊断及治疗。第四章集中收入了肥胖相关疾病的研究近况。第五章综合介绍了各种疾病所致肥胖的诊断与治疗。本书可供内分泌专科的临床工作者和科研人员作为专业读物,亦可供内科、儿科、整形科工作者参考。对肥胖研究有兴趣的读者阅读本书也有重要价值。

图书在版编目(CIP)数据

实用临床肥胖病学/邹大进主编. —北京:中国医药科技出版社,1999.7

(实用临床医学系列丛书)

ISBN 7-5067-2007-8

I. 实… II. 邹… III. 肥胖病—临床医学 IV. R589.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 24331 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)

(邮政编码 100088)

北京市友谊印刷经营公司 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm¹/₁₆ 印张 18¹/₂

字数 423 千字 印数 1—5000

1999 年 7 月第 1 版 1999 年 7 月第 1 次印刷

定价:40.00 元

主 编	邹大进			
副主编	曲 伸	黄 勤	张 嘉	李 慧
编著者	(以章节先后为序)			
	曲 伸	邹大进	高从容	鲁 瑾
	苗振春	金朝晖	蒋应明	顾明君
	张 琦	蔡东联	陈小莉	陈 红
	胡永狮	欧阳天祥	蒋瑾瑾	徐明娟
	白 冲	陈少萍	张文俊	赵东宝
	于 蕾	张 嘉	黄 勤	徐茂锦
	李 慧	吴 坚		

序

随着社会的进步、生产的发展,生活水平的提高,我国人民饮食热量增加,体重指数上升,肥胖及其对人体的不良影响逐渐受到人们的关注,这已引起医学界的重视。肥胖的发生机制既有遗传因素,也有环境因素,后者主要为摄食过多、运动过少。肥胖本身对人体多种器官有不利作用,同时又与多种慢性疾病,如糖尿病、高血压、冠心病有密切联系,往往同时并存,相互加重。因此,加深对肥胖发病机制的认识,加强防治肥胖的综合措施,已成为一个重要的医疗保健问题。在此背景下,邹大进教授主编的《实用临床肥胖病学》这一专著的问世具有重要的意义。此书内容丰富、资料新颖、文字通畅、图文并茂。作者中既有知名的代谢病专家,也有内分泌学新秀,从不同角度对肥胖病进行了深入的阐述与论证,许多观点具有新意。此书既涵盖了当今国际上肥胖病研究新动态,又努力做到理论密切联系实际,从病理生理角度阐明肥胖的治疗问题。这是一本具有较高学术水平和实用价值的参考书,我很荣幸地为之作序,并推荐给广大读者。

陈家伦

1998年12月

上海第二医科大学附属瑞金医院
上海市内分泌研究所

前 言

肥胖是指由于能量摄入超过消耗,导致体内脂肪积聚过多而造成的疾病。流行病学显示:肥胖已经成为一个越来越严重的健康问题。世界上许多国家尤其是经济较发达的国家,均出现了明显的肥胖趋势。如美国体重指数超过 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 的人占 54%,超过 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的人达 22.5%,肥胖总人数达 9700 万。20 年来,美国居民体重超重趋势越来越明显,肥胖患者与日俱增,再过几代,大有成为“全民肥胖”的国家;英国男性肥胖的人从 1984 年的 6% 上升到 1994 年的 15%,女性由 8% 上升到 16.5%;德国男性由 1985 年的 13.7% 上升到 1992 年的 20.5%,女性由 22.2% 上升到 26.8%。此外,肥胖患者中还呈现出明显的低龄化趋势。我国的肥胖发病也大致如此。目前我国 20 岁以上的人口中有 14.44% 可列入肥胖,另有超重者占 15.02%。据估计我国约有 7000 万肥胖患者。

肥胖不仅影响美观,而且有碍于社交与日常生活等,降低了生活质量,如不能得到有效防治,还很可能演变成糖尿病、高血压、冠心病、高血脂、胆石症等合并症,从而严重危害人们的身心健康。因而,西方国家十分重视肥胖的防治与研究。每年花在肥胖上的支出占医疗总支出的 2%~5% 左右。在美国,肥胖的额外医药费用和失去收入所致的经济损失,每年超过 680 亿美元。这还不包括每年 300 亿美元以上的消耗在膳食食品上的数字。

近年来,虽有各类医药著作不断问世,但提及肥胖者往往粗略带过,无法反映当代肥胖研究的全貌,尤其是论及肥胖治疗时,难以详尽或具体。多年来,临床与研究工作者一直希望有一本专门阐述肥胖防治的医学著作。为此,第二军医大学长海医院内分泌科邀集了各个学科的专家,编写了这本《实用临床肥胖病学》,力求反映肥胖的病因、发病机制及防治的全貌,对治疗的论述尤为详尽、具体、实用,并注重介绍国内外新的学术观点。希望本书的问世,能对肥胖研究者有所启迪,对肥胖患者有所帮助。我们还希望通过本书的出版,使公众认识到肥胖对健康十分有害,如不加以有效控制,会大大降低人们的生活质量;使消费者改变不良的饮食习惯,多吃低脂肪的食品,如蔬菜和各种谷物等;使全民健身运动广泛开展。通过这些努力,遏制肥胖不断增加的势头。曾有人测算,发明一种有效的治癌药物只能使美国人的平均寿命延长 2 年,而如果大家能把体重控制在合适的范围内,则平均寿命可延长 4 年。

本书在编写过程中,既无蓝本借鉴,又乏前书参考,加之内容多、涉及面广,作者分散等等,书中难免有缺点错误,敬请读者赐教指正。

邹大进

1998 年 10 月

第二军医大学长海医院

目 录

第一章 能量代谢基础	(1)
第一节 概论.....	(1)
第二节 脂肪细胞的生理.....	(1)
第三节 脂肪组织的生长、增殖与调控.....	(6)
第四节 脂肪细胞上的受体	(13)
第五节 脂肪的代谢过程	(15)
第二章 肥胖的病因研究	(19)
第一节 遗传因素	(19)
第二节 环境因素	(22)
第三节 瘦素与神经肽 Y	(24)
第四节 瘦素与经典内分泌激素的相互关系	(27)
第五节 瘦素受体与肥胖	(31)
第六节 β_3 -肾上腺素能受体变异与肥胖	(37)
第七节 肿瘤坏死因子与能量代谢	(41)
第八节 过氧化物酶增殖物激活受体与脂质代谢	(43)
第九节 解偶联蛋白的产热机制与调控	(46)
第十节 肥胖与内啡肽	(50)
第十一节 肥胖者游离脂肪酸致胰岛素抵抗的机制	(53)
第十二节 肥胖动物模型	(57)
第十三节 分子生物学技术在肥胖病研究中的应用	(59)
第三章 单纯性肥胖	(71)
第一节 肥胖的流行病学	(71)
第二节 B超在肥胖症检查中的应用	(79)
第三节 肥胖的诊断与鉴别诊断	(83)
第四节 营养饮食治疗	(86)
第五节 运动治疗.....	(108)
第六节 药物治疗.....	(113)
第七节 中医药治疗及食疗.....	(132)
第八节 肥胖的外科治疗.....	(144)
第九节 儿童单纯性肥胖.....	(162)
第十节 妊娠与肥胖.....	(170)

第四章 肥胖并发症	(173)
第一节 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征.....	(174)
第二节 高脂血症.....	(179)
第三节 冠心病.....	(184)
第四节 高血压病.....	(199)
第五节 II 型糖尿病.....	(208)
第六节 黑色棘皮病.....	(219)
第七节 脂肪肝.....	(222)
第八节 胆石症.....	(228)
第九节 痛风.....	(233)
第十节 骨关节炎.....	(239)
第十一节 褥疮.....	(243)
第五章 继发性肥胖	(249)
第一节 下丘脑综合征.....	(249)
第二节 垂体前叶功能减退症.....	(252)
第三节 垂体瘤.....	(254)
第四节 甲状腺功能减退症.....	(257)
第五节 皮质醇增多症.....	(260)
第六节 更年期综合征.....	(264)
第七节 多囊卵巢综合征.....	(266)
第八节 胰岛素瘤.....	(268)
第九节 遗传相关的肥胖综合征.....	(274)

第一章 能量代谢基础

第一节 概 论

人体的大小、组成成分、年龄以及运动量决定能量的需求。总的能量消耗由休息时的消耗以及由于运动和产热所引起的消耗组成。休息时的能耗称为基础代谢率，在成年人约占总热量需求的 2/3，主要由具有代谢活动的组织数量所决定。各种组织对能量的需求以及它们用做燃料的代谢底物，均有很大的不同。燃料的利用模式及同化作用是由底物的可利用度、起调控作用的酶的活性，及转运系统来决定的。这些因素均受体液的控制，并且有可能还受饮食及活动的调节。休息状态下能量的消耗与瘦的身体质量呈比例，并且可以从瘦的身体质量中预测出基础的热量消耗。瘦的身体质量的增长与体重的增加相平行，因此，肥胖者的能量消耗高于消瘦者。在同样的体表面积下，男性的代谢率高于女性。

能量平衡理论分脂调节、糖调节和温度调节理论，其中脂调节理论已被广泛认可。糖调节理论认为血糖水平是能量平衡的主要调控指标。温度调节理论认为体温是中枢神经系统控制食物摄入的主要传入信号。脂调节理论认为血浆中存在着某种脂肪代谢产物，经血循环到达下丘脑通过中枢神经系统来调节体内脂肪储存量，达到能量平衡。脂肪分子中长链脂肪酸的分子组成中含氧百分比小于碳水化合物，当脂肪在体内氧化生成 H_2O 及 CO_2 ，就要通过较多次数的氧化过程，能产生较多的 ATP。此外，脂肪不溶于水，在细胞内可不与水结合而以脂粒形式大量储存，是体内能量较好的储存形式。正常中等身材（非肥胖者）体重 65kg 的人体内，储存脂肪达 9kg，其中可动员利用者也达 6.5 kg，提供的能量近 251MJ，远远超过体内储糖所提供的能量（约 2.5 MJ）。而有些组织如脑组织，则必须以葡萄糖作为能源，在空腹一夜后，80% 的葡萄糖是由大脑所消耗的，24h 大脑消耗的葡萄糖约为 110~150g。而在空腹 3d 后，大脑及全身所必需的葡萄糖下降 80g/d，在这种情况下，休息时能量消耗的 85% 来自于脂肪及酮体的氧化代谢，只有 10% 来自于碳水化合物的氧化。

碳水化合物以糖原的形式储存起来，约 75% 储存在骨骼肌中，其余部分储存在肝脏中。脂肪是以三酰甘油的形式储存，通过脂肪分解可产生甘油和脂肪酸，甘油在肝脏中可通过糖异生作用转化为葡萄糖，而脂肪酸可以氧化供能或产生酮体供能。蛋白质或氨基酸没有特异的储存，进入体内即被氧化或代谢为脂肪或碳水化合物以及用于合成其他蛋白质，其含氮成分通过合成作用而被基本消除。体内蛋白质缺乏 30% 以上，就会影响到生命。因此，蛋白质的摄入至少必须与生理需要相平衡。

（曲 伸 邹大进）

第二节 脂肪细胞的生理

脂肪组织是一种特殊的结缔组织，含有大量的脂肪细胞，密集的脂肪细胞在生命活

动中起重要作用。脂肪是由 1 分子甘油与 3 分子脂肪酸结合而成的甘油酯，称三酰甘油，甘油的分子是对称的，但脂肪酸的种类很多，结合在甘油两端的脂肪酸可以不同，因此，脂肪立体结构也会不对称而出现旋光活性。一般来说，天然脂肪的旋光性并不强，然而在代谢过程中，此种性质与某些酶的立体异构专一性仍然有关。组成天然脂肪的脂肪酸的种类很多，碳链长度可从 4~24，通常 4~12 碳的脂肪酸都是饱和的。碳链更长时可出现一个、甚至多个双键，成为不饱和脂肪酸。碳链长度及饱和度与脂肪酸的熔点及溶解度有关。长链饱和脂肪酸熔点高，但在乙醇中溶解度较小。不饱和脂肪酸中由于双键的存在可出现顺式及反式的立体异构体。天然的不饱和脂肪酸几乎都是以不够稳定的顺式异构体形式存在。脂肪酸中顺反结构也影响其熔点，如顺式油酸熔点为 14℃，而反式油酸则为 44℃。各组织的脂肪中皆以软脂酸及油酸为其主要组成。其他动物也与此类似，但有差别。如牛、羊比人的脂肪中硬脂酸含量多，而油酸及亚油酸较少。

一、脂肪细胞的数量与分布

正常人的脂肪细胞总数约为 $26.6 \times 10^9 \pm 1.8 \times 10^9$ ，皮下脂肪细胞平均直径为 67~98 μm ，每一脂肪细胞的平均含脂量约为 0.6 μg ，肥胖时的含脂量可增至 0.91~1.36 μg ，直径可增至 127~134 μm 。有些肥胖者脂肪细胞数可高达 $77.0 \times 10^9 \pm 13.5 \times 10^9$ 。

人体脂肪组织分布广泛，但有区域性。在正常情况下，绝大部分皮下层、网膜系膜、肾脏周围及骨髓等处有大量的脂肪沉积，习惯上称其为“储存脂肪”。新生儿及幼儿的脂肪组织均匀连续地分布于皮下层，随年龄增高，在性激素及肾上腺皮质激素调节下，分布有所变化，某些区域增厚，反映出男女体形上的特征。成年男子的颈部、第 7 颈椎背侧、三角肌及肱三头肌区、腰骶区及臀部皮下层特别发达。成年女子则在胸部、臀部及股前部更为丰富。有些深部区域如大网膜、肠系膜、腹膜后的脂肪组织，则无性别的差异。在机体需要的情况下，这些部位的脂肪，被氧化供能。另外，在大关节区、眼眶、手掌、足掌等处的脂肪组织，主要起支持保护作用，一般情况下不被动用，仅在长期禁食时才有减少。

二、脂肪细胞的分类

按照脂肪细胞的颜色，血管、神经分布及脂肪细胞的结构不同将脂肪细胞分为两型：①白色脂肪细胞：因其细胞中含有一个几乎与细胞等大的脂滴，又称单泡脂肪细胞，血管、神经不甚发达，体内绝大部分脂肪属此类。②棕色脂肪细胞：其细胞内含许多分散小滴脂肪，又称多泡脂肪细胞，血管、神经较丰富，人体内分布较少。

(一) 白色脂肪细胞

白色脂肪细胞分散存在时，呈圆形或卵圆形，直径 25~200 μm ，当堆积在一起时被积压成多边形，由于含有一个大的脂肪滴，因此其他胞质成分被挤在胞膜下围成狭窄的环形，仅占细胞总容积的 1/40，电镜下可见细小的高尔基复合体、多型线粒体、内质网以及中等数量的核蛋白体，胞核亦呈扁圆形。白色脂肪细胞内的脂肪储入有三个来源：①食物中的脂肪；②肝细胞内由葡萄糖合成的脂肪；③脂肪细胞自身用摄入的糖和

氨基酸合成的脂肪。

(二) 棕色脂肪细胞

1. 特征

棕色脂肪细胞多存在于人和多数哺乳动物的颈、肩、腋窝和背部肩胛间等处，其特点是细胞中除含有大量分散的三酰甘油油滴之外，还含有大量的线粒体，血液供应丰富，它的棕色是由于细胞间血管丰富，细胞内线粒体含量多和具有大量的细胞色素的缘故，这种脂肪细胞的主要功能是产热。人胚 28 周，棕色脂肪组织开始发育，至新生儿时尚占体重的 2%~5%，分布在肩胛间区、腋窝、颈后三角、颈背、甲状腺附近、颈动脉鞘及肾门附近、自主神经节及嗜铬组织周围。出生后第一年开始减少，但男孩比女孩消退的慢，年老者患有慢性消耗性疾病或长期饥饿，棕色脂肪细胞又可以在上述区域出现。由于棕色脂肪细胞有非寒战性产热作用，所以新生儿出生后，特别在出生后 1 个月左右时间内，有助于新生儿抗寒。棕色脂肪组织由轮廓清楚的小叶构成，小叶内脂肪细胞排列紧密，并与血管发生密切关系，这一点很像内分泌腺。

2. 形态结构

典型棕色脂肪细胞为多边形，直径可达 $60\mu\text{m}$ ，核位于中央，胞浆内含数量很多的线粒体及大小不等的脂肪滴。随动物种类及发育时期的不同，细胞形态大小有所改变。人胚的前身细胞，细长多突，充满许多小的脂滴，以后变为多边形。鼠、兔及豚鼠的棕色脂肪前身细胞则为多边形。冬眠动物棕色脂肪细胞的大小随季节及冬眠状态而有变动，如日本蝙蝠，9 月份，细胞平均直径为 $3\mu\text{m}$ ，8 月份为 $17\mu\text{m}$ ；又如旱獭冬眠前为 $26\sim 34\mu\text{m}$ ，苏醒后为 $8\sim 15\mu\text{m}$ 。棕色脂肪细胞多数为单核，少有两核的。核呈卵圆形，居中心，很少偏位。染色质明显，有核仁。未见有丝分裂相。用胸腺嘧啶核苷标记，可查到棕色脂肪细胞中有低度结合率，每核有 1~2 个核仁，多的可到 3 个。

棕色脂肪细胞有以下几个特点：①线粒体大而密集，每个线粒体约 $0.5\mu\text{m}$ （在白色脂肪细胞仅 $0.3\mu\text{m}$ ），新生鼠肩胛间棕色脂肪细胞的每个线粒体容积约 $0.3\mu\text{m}^3$ 。内膜形成的嵴密而宽，有时可横贯整个线粒体。线粒体内细胞色素氧化酶浓度高，氧化能力很强。电镜下，有些线粒体基质的电子致密度超过嵴，出现相反的对比度。基质电子致密度高的线粒体比基质电子致密度低的线粒体小。分离的线粒体，其基质收缩，嵴内可出现间隙，嵴上比较光滑，内膜亚单位甚少或无，因此，在线粒体呼吸链反应电子传递过程中放出的能量，不能把无机磷加到 ADP 上形成 ATP，也即没有磷酸化偶联。线粒体内还有晶体，为圆形电子致密小管状，基质内有电子致密颗粒，也许是未完全分化的内膜物质。②含有大量脂滴。新生鼠肩胛间脂肪垫内棕色脂肪细胞的脂滴大小为 $0.2\sim 0.4\mu\text{m}$ ，成年鼠的较大。同位素自显影证实棕色脂肪细胞的脂滴在细胞内合成，不是在细胞外合成。脂滴外形略圆或呈扇形，各自孤立存在，未见脂滴间有连接，脂滴周围也未见界膜。脂滴与线粒体常紧密相贴，这与棕色脂肪细胞能快速氧化脂类的功能有关。脂滴变小以至消失是细胞变小的主要原因，冬眠过程中可以明显见到。饲养良好的成年动物的胞质内储有大量的糖原颗粒，是区别于脂肪细胞的又一特征。鼠胚棕色脂肪细胞储藏糖原，出生后才储藏脂类。棕色脂肪细胞内脂肪彻底分解时生成水和二氧化碳，这时细胞缩小，但整个组织并不塌陷。有人指出细胞间隙水分与细胞内脂具有消长关系，脂肪消失时，水充满细胞间隙，认为棕色脂肪有供水的功能。在棕色脂肪细胞之

间或棕色脂肪细胞与毛细血管之间,有圆形小细胞,周围无基膜,内含稀疏线粒体,无脂滴,有粗面内质网及游离核蛋白体,富有糖原,这些富有糖原的细胞可能就是棕色脂肪的前身细胞。但也有人认为它们是不明性质的未分化细胞。鼠棕色脂肪组织的血管供应是白色脂肪组织的4~6倍,代谢十分旺盛。

3. 生物学特性

棕色脂肪好象化学反应库,当冬眠动物苏醒或人出生后,其棕色脂肪可产生大量热量,使全身体温升高。其产热高是由于线粒体内氧化和磷酸化作用不能偶联,产生能量以热散发。棕色脂肪细胞直接受肾上腺素能交感神经控制。在寒冷刺激下,神经末梢释放儿茶酚胺,使棕色脂肪细胞内发生脂解作用。在自然环境中,即使动物饥饿至死,其棕色脂肪细胞内脂滴始终充满,而不消失。棕色脂肪常与某些病毒感染有关,在一定条件下,这些病毒在棕色脂肪内生长增殖,而后侵犯中枢神经系统,棕色细胞内还可有狂犬病毒寄生,与脂肪代谢有何联系尚不清楚。

棕色脂肪组织在消瘦、正常和肥胖三者中呈顺序递减。肥胖者由于棕色脂肪组织量少或功能障碍,致使产热这一有效的调节方式失灵,所以引起能量过度蓄积,进而转化为脂肪而积聚起来。人体脂肪细胞主要摄取血浆乳糜微粒及肝脏释出的极低密度脂蛋白中的脂肪而储存,同时脂肪细胞本身也能以葡萄糖为原料,自行合成脂肪而储存。分布在肩胛骨、腋下、主动脉周围的棕色脂肪组织,是新生动物,特别是冬眠动物体内重要的产热组织。此组织能适应环境温度的下降而增强脂肪酸的代谢,增强产热,对于维持体温具有重要意义。现已了解,在寒冷应激情况下,该组织中交感神经末梢释放的去甲肾上腺素,起了增强脂肪代谢的作用。体外灌注去甲肾上腺素,或是将脂肪细胞与去甲肾上腺素保温,通过棕色脂肪细胞的受体,活化腺苷酸环化酶而使cAMP增多,脂解增强。虽然细胞内游离脂肪酸酯化形成三酰甘油的过程也有升高,然而去甲肾上腺素能显著增加其线粒体呼吸,脂肪酸在线粒体中氧化加强,棕色脂肪组织产热速率随线粒体脂肪酸氧化速率而增加。通常生物氧化过程中, OH^+ 在线粒体内膜上透入时可合成ATP,而棕色脂肪组织线粒体内膜上透入 OH^+ 时并不定量形成ATP,可出现质子短路,以致线粒体呼吸过程失去控制而加强,产热增多。至于何种因素调节着线粒体内膜上的质子短路,曾经认为细胞内过多的游离脂肪酸可引起线粒体内膜上氧化磷酸化的解偶联,但是实验证明,去甲肾上腺素作用后,细胞内游离脂肪酸也处于较高水平,因此去甲肾上腺素导致产热增强的机制,仍待进一步探讨。

三、脂肪细胞的功能

成熟脂肪细胞内未见核分裂相,在某些情况下,脂肪细胞的前身细胞可产生核分裂现象,使脂肪细胞数目增多。脂肪细胞质膜外有一层颗粒状或细丝状粘蛋白,厚约15nm,称为基板。脂质包含物中,除5%~30%的水分和5%的蛋白质外,其余均为脂类。脂肪组织的重量是可变的,一般70kg的人,脂肪含量在9~13kg之间,其中三酰甘油占80%或约7.5~12kg。脂肪组织除了作为能量来源之外,还有绝热和机械性保护作用。脂肪组织内的大部分脂肪不断进行代谢更新,包括三酰甘油和葡萄糖的摄取,三酰甘油的合成和降解以及甘油和游离脂肪酸的释放。脂肪组织从肠道接受以乳糜微粒形式存在的三酰甘油,并从肝脏接受极低密度脂蛋白(VLDL),它们首先被毛细血管内

皮细胞或脂肪细胞表面的脂蛋白酯酶水解成脂肪酸和甘油, 然后脂肪酸被摄入细胞与从葡萄糖产生的 L- α -甘油磷酸再合成为三酰甘油, 由于脂肪细胞内甘油激酶的活力低, 所以甘油被脂肪组织同化的量很小。饥饿时脂肪组织中的脂蛋白酯酶消失, 这就保证了肝脏组织输出的任何 VLDL 不返回脂肪库, 但仍含有这种酶的肝脏和骨骼肌则可以利用它。大鼠在妊娠期, 脂肪组织中的脂蛋白酯酶的活力下降, 而分娩时, 乳腺中这种酶的活力增加, 因此乳糜微粒和 VLDL 中的三酰甘油直接进入乳汁而不储存于脂肪组织中。葡萄糖通过胰岛素敏感的机制进入脂肪组织中并作为合成三酰甘油的碳和还原力的来源。饭后, 脂肪组织在胰岛素的影响下能移走血循环中的葡萄糖用以转变成三酰甘油, 此外, 脂肪组织也能摄取肝脏中从葡萄糖形成的 VLDL 中的三酰甘油。人类的这两种过程相对较弱。脂肪组织中, 甘油激酶的活力低, 三酰甘油的合成较弱。在脂肪组织的细胞内, 三酰甘油不断被三酰甘油酯酶、二酰甘油酯酶和单酰甘油酯酶水解成脂肪酸和甘油, 其中, 三酰甘油酯酶的活力最小, 因此, 它是一种限速酶, 因其活力受多种激酶控制, 所以往往被称为激素敏感酯酶。有些肥胖体系的小鼠, 脂肪组织中有高水平的甘油激酶, 因此, 脂肪分解和合成的相对活力决定了是净脂肪分解和脂肪酸动员, 还是三酰甘油的储存。当糖类摄取超过生长和供能的需要时, 就作为脂肪而储存, 因为没有其他方式处理它。因此, 小量、规则的摄入卡值超过消耗将导致渐趋肥胖。并有实验表明, 过量喂食幼年动物可以增强脂肪细胞的储存能力, 因此推测, 超重儿童即使在青年期纠正了肥胖, 在晚年还会肥胖。脂肪组织储存脂肪的能力, 也受用餐次数的控制, 每天吃 1 或 2 餐的人比吃 4~5 餐的人更容易存积脂肪。白色脂肪组织是储存脂肪的脂库, 机体根据对热量的需求, 向脂库储存和动用脂肪。同位素研究脂肪代谢的资料表明, 脂肪细胞内的脂肪, 并非仅在营养不足时更新, 而是在热量平衡情况下, 不断进行代谢更新。大鼠脂库脂肪半衰期约为 8d。禁食时, 细胞表面出现伪足样突起, 微泡内陷增多, 中心脂滴变小, 周围小脂滴增多, 随之细胞直径变小, 质膜表面极不规则, 若继续禁食, 中心脂滴消失, 细胞变成成纤维细胞样。

(曲 伸 邹大进)

参 考 文 献

1. Hollenga C, et al. Differences in functional cyclic AMP compartments mediating lipolysis by isoprenaline and BRL 37344 in four adipocyte types. *Eur J Pharmacol.* 1991 6; 200 (2-3): 325~330.
2. Jensen MD. Regulation of forearm lipolysis in different types of obesity. In vivo evidence for adipocyte heterogeneity. *J Clin Invest.* 1991 87 (1): 187~193.
3. Oka Y, et al. Studies with anti-peptide antibody suggest the presence of at least two types of glucose transporter in rat brain and adipocyte. *J Biol Chem.* 1988; 15; 263 (26): 13432~13439.
4. Pflugrad K, et al. Effect of a high fat diet on the behavior of the diameter, volume, triglyceride content and number of the adipocytes in different types of fatty tissues in male Wistar rats. *Nahrung.* 1978; 22 (2): 229~236.
5. Pflugrad K, et al. Properties of adipocytes (diameter, volume, triglyceride content, cell number) of certain types of fatty tissue as a function of age in male Wistar rats. *Nahrung.* 1978; 22 (2): 219~228.
6. Avruch J, et al. Regulation of plasma membrane protein phosphorylation in two mammalian cell types. *J Cell Physiol.* 1976; 89 (4): 815~826.

第三节 脂肪组织的生长、增殖与调控

脂肪组织包括脂肪细胞、脂肪前体细胞、微血管内皮细胞和细胞外基质成分。脂肪组织的生长调节是一个复杂的过程,包括饮食、内分泌以及神经和脂肪组织的自身调节。在不同的条件下,各种调节因素所起的作用也不同,并随机体状况的改变而变化。

脂肪组织的多少取决于脂肪细胞的平均体积和细胞数量,前脂肪细胞的分裂和分化使脂肪细胞数目增加,而前脂肪细胞和脂肪细胞凋亡则脂肪细胞数目就会减少。脂肪积累的调节由内分泌、旁分泌和自分泌参与。下丘脑综合调节控制食欲、代谢率和活动度,在下丘脑中存在着类糖原肽、神经肽 Y (NPY) 和瘦素作用的受体。瘦素是脂肪组织向下丘脑传递的主要信号,提供关于脂肪组织大小的信息。而下丘脑向脂肪组织的信息传递仍不清楚。脂肪组织中,调节细胞数的因素有胰岛素、PPAR- γ 的配体、视黄醇 (retinoids)、皮质醇和 TNF- α 。脂肪细胞的体积可相差千倍,与体积有关的脂肪积累过程可在脂肪代谢的各个水平上受到调节,急性期受肾上腺素能受体和胰岛素受体的调节,继之受到交感神经系统和类固醇激素的调节,各自通过自己的特异性受体而起作用,类固醇激素受体-激素复合物作用于基因水平,修饰胰岛素和儿茶酚胺的直接的激素样作用。类固醇受体的密度由基因和自身调节控制。因此,脂肪细胞代谢的不同取决于基因因素和激素受体调节的不同,而脂肪细胞代谢的改变导致内分泌的改变,决定了脂肪组织的分布。

脂肪前体细胞亦称前脂肪细胞或成脂肪细胞,在形态上不易与成纤维细胞区别,但其 α -乙酸萘酯酶阳性,糖原阳性。脂肪组织的增殖分脂肪细胞的数量增加和脂肪细胞的肥大以及前脂肪细胞的数量增加。脂肪酸是脂肪组织重要的代谢底物,在前脂肪细胞,脂肪酸可诱导多种参与脂肪酸代谢的基因编码蛋白,长期作用下,脂肪酸可诱导前脂肪细胞最终向脂肪细胞转化。脂肪酸主要作用于转录水平,可能通过类固醇受体超家族而起作用。Pilgrim 用³H 胸腺嘧啶核苷做放射自显影,测定大鼠附睾脂肪垫脂肪细胞增生指数,证实上述两项均为阳性反应的细胞增生指数最高,认为这些细胞就是前脂肪细胞。出生后,脂肪组织的生长发育有两种方式:①增生性生长,通过前脂肪细胞的有丝分裂使脂肪细胞数目增多。②肥大性生长,由于脂肪在细胞内大量沉积而使细胞体积增大。一般认为,大鼠附睾脂肪垫从出生后到第 4 周为增生性生长,第 4 周到第 10 周为增生-肥大性生长,14 周以后则主要是肥大性生长。脂肪细胞在人的青春期以前,也有两种生长方式,青春期以后,脂库的细胞数目稳定不变,倘若营养过剩,则出现肥大性增生。研究表明,脂肪细胞的增加在人的一生中只有 3 次:①胎儿期,在妊娠 30 周至出生前;②乳儿期,为出生后到 1 岁末,也有可能超过 1 年以上。这二期由于脂肪细胞有一很活跃的增殖期,所以很容易因母体或婴儿营养过度而致脂肪细胞数目过多,故称为“敏感期”。③青春期,但敏感程度不如上两期。

过度的能量摄入可以导致脂肪细胞合成代谢增强,并且使部分脂肪前体细胞分化为脂肪细胞。高脂饮食通过促进脂肪前体细胞的分化使脂肪细胞数目明显增加,由此可见,外源性的脂类能促进脂肪前体细胞的分化。

一、体液因素的调节

(一) 过氧化物酶增殖物激活受体- γ (PPAR- γ) 的调控

脂肪细胞的增殖受几个转录因子的控制, 脂肪细胞的基因转录由 CCAAT 增强子结合蛋白 (C/EBP- α , C/EBP- β , C/EBP- γ) 和 ADD-1/SREBP-1 所激活, 它们在增殖早期表达极为活跃, 并诱导和激活过氧化物酶增殖物激活受体- γ 的表达, 这是脂肪细胞分化的关键步骤, PPAR 是脂类活性转录因子, 属于类固醇类受体家族, 它的靶基因编码的蛋白均参与脂类的平衡调节。PPAR- α 刺激脂肪酸的 β 氧化, PPAR- β 的作用不明, PPAR- γ 通过激发与脂肪增殖有关的几个基因的表达诱导脂肪细胞的分化。PPAR- γ 是一种核受体蛋白, 其内源性配体可能为 15-deoxy- δ -12, 14-prostaglandin。噻唑烷二酮类 (Thiazolidinedione), 是一类降糖药, 非常类似于 prostaglandin, 提示 prostaglandin 和 PPAR- γ 在脂肪细胞的分化和糖平衡中均起着调节作用。它是 PPAR- γ 的高亲和力配体, 可以诱导脂肪组织脂蛋白酯酶的活性及其 mRNA 的表达。PPAR 作为信号通路直接将这复合物与糖稳态和脂代谢与脂肪细胞分化联系起来。激活的 PPAR- γ 使细胞分化周期终止, 并激发脂肪细胞特异性基因的表达, 导致细胞摄能增加。C/EBP- α 在细胞分化的晚期表达, 与 PPAR- γ 一起诱导其他的靶基因表达, 并在成熟的脂肪细胞内维持较高浓度的 PPAR- γ 作为正反馈链 (feedforward loop)。如果这些转录因子的活性和表达发生变化就会引起脂肪组织储存的增减。PPAR 还参与调节体内高密度脂蛋白 (HDL) 和胆固醇水平, 主要是介导 apo-AI 和 apo-AII 的转录。长链脂肪酸 (LCFA) 和 thiazolidinediones 在前脂肪细胞的分化中也起着重要的激活作用, 这种作用通过 PPAR 亚家族核受体的介导。作为 PPAR 的激活剂, LCFA 和 thiazolidinediones 可以促进成纤维细胞向成脂肪细胞的转化, 在某些病理情况下, 如肥胖或线粒体肌病时, 脂肪酸的分解增加, 在肌肉组织中会出现脂肪细胞。脂肪细胞在能量平衡中起着复杂的作用, 它能储存能量并将能量平衡的状态信号向其他组织传递。

(二) 肿瘤坏死因子的调控

脂肪细胞还可产生肿瘤坏死因子 (TNF), 并调节脂肪细胞的功能, 随脂肪细胞体积增加, TNF 表达也增加, 在一些基因缺陷的肥胖模型中, 脂肪细胞 TNF 的表达也增加。这提示脂肪细胞分泌 TNF 作为局部的调节因子来限制脂肪的积累。但 TNF 分泌过多可引起肥胖和 II 型糖尿病患者的胰岛素抵抗。TNF 抑制胰岛素受体及其底物由胰岛素诱导的酪氨酸磷酸化并下调脂肪细胞中胰岛素敏感的葡萄糖转运蛋白 GLUT₄。

(三) 脂溶性维生素的调控

脂溶性维生素 A、D 也可抑制脂肪细胞的分化, 而且低脂溶性维生素 (尤其维生素 A 和类胡萝卜素) 饮食会明显刺激脂肪组织的发育, 脂肪组织存在大量的视黄酸 (retinoic acid) α -受体和 γ -受体 (RAR)、retinoic-X α -受体和 β -受体 (RXR)、维生素 D 受体 (VDR) 的 mRNA。维生素 A、D 对脂肪细胞发育的抑制作用可能是通过视黄醇/甲状腺素/维生素 D/脂肪酸激活 PPAR 受体家族的调节。激素调节可控制这些因子的表达, 改变其配体结合活性, 转录后调节和蛋白间的相互作用。

(四) 钒化合物的调控

钒化合物有类胰岛素样作用,对多种酶具有直接的生物学作用,它可以抑制磷蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP_s),其促进细胞内的酪氨酸磷酸化的作用与胰岛素相似。另外,胰岛素对脂肪细胞的急性作用和慢性作用都受到钒的调节。主要有以下三个机制:①直接的类胰岛素作用;②增加胰岛素的敏感性;③延长胰岛素的生物学反应。

(五) 细胞因子的调控

许多细胞因子参与调节脂肪组织的分化和生长过程,胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、表皮生长因子(EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和血小板衍生生长因子(PDGF)在脂肪细胞系3T3细胞和原代脂肪前体细胞的分化和生长过程中均起到促有丝分裂的作用。人白细胞介素-11也通过gp130介导信号传导,抑制脂蛋白酯酶的活性和脂肪细胞的分化。

二、脂肪组织的激素与神经内分泌调节

生脂与解脂作用受神经体液调节,与脂肪代谢有关的激素可归纳为生脂激素和解脂激素两类。这两类激素都能与脂肪细胞膜上的激素特异性受体相结合而发挥作用。

(一) 解脂激素的调节

儿茶酚胺、前列腺素、生长激素、甲状腺素、促肾上腺素、促肾上腺皮质激素、高血糖素等都属解脂激素。它们通过作用于脂肪组织,通过第二信使cAMP使激素敏感性脂肪酶磷酸化而激活,加强脂肪水解而促进动员。不同动物对各种激素的作用存在着种族特异性,人体脂肪细胞在肾上腺素、去甲肾上腺素、促肾上腺皮质激素及生长激素作用下,皆有促进脂肪动员的作用。通常儿茶酚胺作用时,主要通过 β -受体而使细胞内cAMP升高,而在长期饥饿的条件下,去甲肾上腺素则会失去其对人体脂肪组织的脂肪动员作用,反而导致细胞内cAMP降低而抑制脂解,则可能是由于此时去甲肾上腺素在 α -受体上的效应占有优势之故。解脂激素与膜受体作用可增加腺苷酸环化酶活性,提高细胞内cAMP的水平,按照Sutherland和Roll第二信使学说,细胞内将产生一系列生化过程。例如,儿茶酚胺与脂肪细胞膜上 β -肾上腺素能受体作用之后,细胞内cAMP升高,激活蛋白激酶,激活酯酶,催化三酰甘油水解为脂肪酸和甘油,供给全身组织摄取利用。人脂肪细胞质膜的腺苷酸环化酶能分别被肾上腺素、前列腺素、甲状旁腺激素所激活。肾上腺素对腺苷酸环化酶的激活作用是Mg-ATP浓度的函数,当内源性ATP浓度超过游离Mg²⁺时,则抑制腺苷酸环化酶激活剂肾上腺素的脂解作用。生长激素除了促使腺苷酸环化酶激活剂的合成外,尚能增强茶碱作用。茶碱通过抑制磷酸二酯酶而保持细胞内cAMP水平。促肾上腺皮质激素能促进解脂作用,引起动物血浆内游离脂肪酸浓度增高,即使摘除肾上腺后,仍有此作用,因而认为促肾上腺皮质激素可能直接作用于脂肪细胞。然而人脂肪细胞的腺苷酸环化酶与动物的不同,对刺激动物脂肪细胞腺苷酸环化酶的肽类激素——促肾上腺皮质激素和高血糖素等并不敏感。甲状腺素也是一种解脂激素,受体位于细胞核内,机体甲状腺素水平低下时,能阻断正常情况下肾上腺素的解脂作用,因而脂肪酸氧化障碍,耐寒力降低。遗传性肥胖小鼠体内甲状腺素水平低,易于冻死。甲状腺素通过诱导作用可增加脂肪组织中的脂肪酸的合成,无论乙酰CoA羧化酶、脂肪酸合成酶,乃至6-磷酸葡萄糖脱氢酶皆合成增加,但是由于脂肪酸合成及脂肪酸氧化在甲状腺功能亢进者皆同时加强,因此不会导致肥胖。前列

腺素 E_1 也有抗脂解作用, 这是通过降低脂肪细胞内 cAMP 的生成而实现的。喂食营养必需脂肪酸也能抑制脂解, 这可能由于脂肪组织能利用营养必需脂肪酸合成前列腺素 E_2 之故。其实, 脂解后产生的游离脂肪酸本身也能抑制脂肪细胞中脂解的作用, 碳链较长的饱和脂肪酸, 作用也较强。曾经认为这是由于脂肪酸与白蛋白结合而影响到 FFA 的释放, 但是, 近来有报告证明, 油酸、软脂酸及亚油酸能抑制 cAMP 的增加, 可能存在其他作用机理。 β -羟丁酸也有抗脂解作用。一方面它能直接作用于脂肪细胞, 降低细胞内 cAMP 浓度, 但可因此而降低激素敏感性脂肪酶活性; 另一方面, 在体内 β -羟丁酸尚能促进胰岛 β -细胞分泌胰岛素, 间接抑制脂解。 β -羟丁酸属于酮体, 而脂解作用有利于释放脂肪酸进入肝脏合成酮体, 可见 β -羟丁酸的抗脂解作用是一种反馈调节, 具有避免体内酮体生成过多的危险, 胰岛素分泌有使血糖进一步降低的危险, 因此, 除了借助于胰岛素的抗脂解作用外, β -羟丁酸直接发挥其抗脂解作用还是具有重要意义的。

不同部位、不同大小的脂肪细胞对激素敏感性也不一致。如大鼠肠系膜和大网膜脂肪细胞对去甲肾上腺素的敏感性比附睾脂垫和皮下脂肪细胞的敏感性高 3~4 倍。肠系膜和大网膜脂肪细胞的体积小, 属小脂肪细胞。小脂肪细胞内磷酸二酯酶的活性比大脂肪细胞的低, 所以脂解作用比大脂肪细胞强。脂肪组织在人体内的分布有性别差异, 雌激素影响女性脂肪组织的特殊分布, 这是由于不同部位的脂肪细胞对性激素的敏感性不同, 也可能是受体的数目不同所致。胰高血糖素对脂肪组织的作用不同于肝脏, 不能改变其中乙酰 CoA 羧化酶及脂肪酸合成酶的活性, 也并不抑制其中脂肪酸的合成。

(二) 生脂激素的调节

胰岛素是控制脂肪组织摄取和利用葡萄糖及从糖合成脂肪的主要生理因素, 属生脂激素。胰岛素有促进生脂的作用, 且有很强的抗脂解作用。虽然胰岛素具有降低脂肪细胞内 cAMP 浓度的作用, 但是目前认为胰岛素并非单纯通过降低 cAMP 而发挥其调节作用, 还可能通过激活脂蛋白磷酸酶, 使激素敏感性脂肪酶脱磷酸而降低其活性, 从而抑制三酰甘油降解。此外, 胰岛素尚能促进血糖进入脂肪细胞代谢, 增加 3-磷酸甘油的合成, 有利于脂肪酸的重新酯化, 也能减少脂肪酸释放到血浆中来。采用铁蛋白标志胰岛素复合物, 显示出脂肪细胞质膜表面有与标志物结合的胰岛素受体。脂肪细胞胰岛素受体缺陷或有的受体结合胰岛素能力降低, 都会影响脂肪细胞的正常功能。胰岛素与肾上腺素能受体结合时, 就和与膜上的特异性受体结合一样, 可阻断 cAMP 产生。胰岛素对脂肪组织中的细胞外 LPL 活性有重要的调节作用, 饥饿时酶活性下降, 喂食时升高, 均与血中胰岛素水平密切相关。与此相反, 一些对抗胰岛素的激素如儿茶酚胺、ACTH、胰高血糖素, 促甲状腺激素以及它们的第二信使衍生物二丁酰 cAMP 也能抑制胰岛素对 LPL 的促进作用, 此作用与脂肪细胞中脂肪动员的作用相反。进入脂肪细胞内的脂肪酸主要进行酯化形成脂肪而储存。 β -氧化很少, 似乎不足以调节酯化过程。脂肪细胞对游离脂肪酸的摄入有可能不是限速步骤。因此考虑到脂肪酸的激活有调节意义。已经发现, 在胰岛素处理的大鼠脂肪细胞微粒体中, 长链脂肪酰 CoA 合成酶迅速升高近一倍, 虽然在匀浆实验中未能证实, 但是肾上腺素也表现出能显著降低脂肪酰 CoA 合成酶的作用, 胰岛素及 β -肾上腺素受体拮抗剂心得安还能对抗其作用, 可见脂肪酸的激活与 LPL 作用后脂肪酸摄入增多有协同一致的情况。此外, 在大鼠脂肪细胞培养中, 磷酸甘油转酰基酶活性可因肾上腺素而降低, 胰岛素则对抗之。磷脂酸磷酸酶