

精准医疗下的肥胖症基础与临床研究^{*}

李舍予¹, 李双庆^{2△}

1. 四川大学华西医院 内分泌代谢科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 全科医学科(成都 610041)

【摘要】 肥胖在我国和世界范围均已成为严重的健康问题。在人类进入精准医学时代,随着基因组学等分子生物学的技术进步,肥胖的基础与临床研究取得了很大的进展。但由于肥胖是大量异质性很大的疾病群构成,随着精准医学研究的深入,对曾经认同的肥胖的诊断和分类提出了诸多挑战,目前仍缺少可用于临床实践和商业化的疾病预测模型。在肥胖研究中,经典细胞因子和脂肪因子外的胃肠激素及相关分子、摄食相关信号通路蛋白等蛋白分子标志物和肠道基因组学等分子生物学研究是精准医疗研究的基础,加强整合个体化及群体性的分子生物学和遗传学研究,最终为肥胖症在精准医疗下向临床应用转化奠定基础。

【关键词】 肥胖 精准医学 疾病预测 基因组学

Precision Medicine in Obesity Research and Practice LI She-yu¹, LI Shuang-qing^{2△}. 1. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of General Practice, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: 1259594471@qq.com

【Abstract】 Obesity now already becomes a critical health problem in our country and the world. Since the genomic and biochemical technology has developed in the era of precision medicine, great progression has been achieved in the field of obesity research and clinical practice. Obesity is considered to be a series of diseases with high heterogeneity beyond expectations, which brings up the challenges on its diagnosis and classification. Predictive models for obesity remain absent in clinical practice and commercial use. It is important to further understand the roles of gastric hormones and related molecules, proteins in feeding and reward system, as well as gut microbiota in obesity and associated diseases. The diagnosis and treatment of obesity require further progression in molecular biology and genetics with fruitful investigation of precision medicine, which might help the clinical translation in future.

【Key words】 Obesity Precision medicine Disease prediction Genomics

近年来,我国的经济水平高速增长,但公众的健康意识却未能与之同步发展。根据国家卫生和计划生育委员会公布的数据,我国成人肥胖症和超重的患病率分别从2002年的7.1%和22.8%增加至2012年的11.9%和30.1%^[1]。在肥胖人群中糖尿病、冠心病、脑卒中等一系列心脑血管及代谢性疾病患病率也较高^[2-5]。2014年,肥胖症被美国内分泌医师协会(AACE)定性为一种疾病^[6]。这标志着肥胖已不再仅指涉一种对人体外貌的审美评价,也是必须严肃对待并积极干预的健康问题。

2015年1月美国总统Obama发表了著名的精准医学(precision medicine)的演讲^[7]。最初,精准医学的提出源于最近十多年来肿瘤基因组大数据和

生物靶向治疗的研究进展。但随着整个生物医学与流行病学领域研究的长足发展,包括肥胖症、糖尿病在内的代谢性疾病领域也进入精准医学研究时代,并成为精准医学研究与实践的生力军。

1 基因预测:精准医学的起点

事实上,代谢疾病领域的精准医学非常类似早年提出的个体化医疗(personalized medicine)。虽然如今全社会都在倡导健康的生活方式,但肥胖人群仍然越来越庞大。研究发现在相似的生活和教育环境下,总会有一部分人发展成严重的肥胖,另一些则不一定。那么如何判断哪类人群更容易发展为肥胖呢?这就催生了个体化的精准肥胖预防,基因研究则是进行预测分析时最常用的方法。

本世纪最初几年是遗传学技术高速发展的时期,研究者们进行了大量的全基因组扫描的工作。

^{*} 国家自然科学基金(No. 81400811 和 No. 21534008)资助

△ 通信作者, E-mail: 1259594471@qq.com

正是这些结果为目前的精准医学奠定了基础;但随后的研究却并没有成功地将其转化为临床诊断的依据和治疗的靶点。例如,2007 年全基因组测序发现了包括一种锌转运子基因 *SLC30A8* 在内的多种基因多态性与 2 型糖尿病密切相关^[8]。随后的研究尝试将这些基因与传统糖尿病危险因素整合,但却并未提高对 2 型糖尿病患病风险预测的准确性^[9]。

相比之下,肥胖的基因组学研究似乎要幸运一点。2007 年,3 项大型基因研究几乎同时将肥胖的易感基因指向了 *FTO* (fat mass and obesity-associated) 基因。*FTO* 是一个与细胞程序性死亡有关的基因,最早于 1999 年被克隆^[10]。研究^[11-12]发现小鼠中 *FTO* 过表达可能导致小鼠进食过多,代谢减慢,进而导致肥胖。FRAYLING 等^[13]在进行 2 型糖尿病全基因组研究时,发现了 *FTO* 与 2 型糖尿病的相关性。而进一步的分析则提示,*FTO* 事实上是一个肥胖相关基因,rs9939609 及其周边的基因多态性均显示出与肥胖的高度相关。在同一时期,来自法国和意大利的 DINA 和 SCUTERI 两个团队也印证了 *FTO* 与肥胖的相关性^[14-15]。另一些基因位点(如 *MC4R*、*POMC* 等)也被证实与肥胖有关^[16]。然而,尽管发现这些单个基因位点都与肥胖的早发和重度肥胖有关,基础研究中也找到了它们引起肥胖的机制,但整合这些基因数据却仍难得到具有临床意义的预测模型^[16]。这提示,肥胖症应是一组高度异质性的疾病群,由多种基因相关疾病和生活方式疾病构成。一种基因突变仅能解释极少的一部分人群的患病——虽然表型相似,却有着完全不同的遗传学和社会学基础。单纯依据现有的判定标准,无法将这些人群进行区分。

2 蛋白分子标志物:基因预测的补充

肥胖症和其他代谢性疾病一样,也是基因-环境相互作用的结果。不同环境下,相同的基因获得不同的表观遗传修饰,从而表达出不一样的蛋白。于是,一些学者将目光转向了蛋白组学和代谢组学,通过各种组学和经典分子生物学研究发现了一系列蛋白质分子标志物,试图使用这些标志物弥补基因预测模型的缺陷^[17-20]。其中,脂联素和瘦素作为经典的细胞因子代表,被证明与肥胖及其多种并发症密切相关^[21-22]。而伴随的基础研究也证实它们在糖脂能量代谢中的重要作用。然而,它们对疾病的预测价值还没有得到充分证实。与此同时,一些其他的非经典的细胞因子也逐渐进入人们的视野,尤以

近年来研究较多的 betatrophin 和 irisin 等脂肪因子为代表^[23-25]。这些脂肪因子与肥胖及其并发症相关性的研究很多,但结果却不一致。我们之前的 meta 分析^[24]提示,虽然相比健康人群而言,血清 betatrophin 水平在 2 型糖尿病患者中总体有显著升高,但同时受到患者体质量、检测方法等诸多因素的影响,采用不同的检测试剂盒可能得出截然相反的检测结果。我们采用经典的配对病例对照研究的设计,检测代谢综合征患者与严格配对的代谢正常志愿者的血清 Irisin 水平^[26],发现当严格配对并尽量控制了各种潜在影响因素后,血清 Irisin 水平在代谢综合征患者和代谢正常的健康人群之间就失去了非配对研究中显示出的差异。这些结果提示,这些血清蛋白分子标志物的检测结果会受到大量来自患者和检测手段的混杂因素的影响,从而造成了研究结论的不可重复性。因此,在精准医疗时代,除了需要更多样本量贡献的大数据外,还需要来自单个患者的多个方面的整合信息和严谨的临床流行病学研究设计。与此同时,我们还应注意到一些经典细胞因子和脂肪因子以外的血清蛋白分子标志物。最近,四川大学华西医院内分泌代谢科和全科医学科两个团队,分别通过基础与临床研究,指出血清二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP4) 活性和 Wnt 信号通路中的关键蛋白 Wnt5a 在肥胖症及其并发症中有关键意义^[27-31]。其中血清 DPP4 活性对 4 年后新发糖尿病、代谢综合征和肾脏损害均具有良好的预测作用^[27-29]。而我们的两项对 Wnt 信号通路的研究^[30-31]指出在中重度非酒精性脂肪性肝病患者中 Wnt5a 下降,而 β -catenin 升高;而在肥胖合并肝细胞肝癌小鼠的肝脏 Wnt5a 和 β -catenin 表达与非肥胖肝细胞肝癌和单纯性肥胖均存在差异。这提示,Wnt 信号通路在非酒精性脂肪性肝病和肥胖合并肝细胞肝癌中均起着重要的作用。

3 肥胖症的定义:“悖论”背后的不“精准”

长期以来,肥胖症的诊断主要有赖于体质量指数 (body mass index, BMI)。通常 $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ 即可诊断肥胖,而在中国及其他亚洲国家, $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$ 即可诊断肥胖^[1,6]。亚洲人群的推荐 BMI 通常在 $18.5 \sim 24 \text{ kg/m}^2$ 之间。然而一些流行病学研究^[32]结果提示,那些“微胖人士”(BMI 值在 $25 \sim 27.4 \text{ kg/m}^2$ 之间的轻度超重人群)死亡风险却是最低。最近丹麦的一项对 3 个不同年代人群的队列研究^[33]发现,具有最低全因死亡风险的 BMI 切点随

着年代的增长而不断上移,从 1976 年到 2003 年上移了 3.3 kg/m^2 。“代谢正常肥胖”(metabolically healthy obese, MHO)的概念随之被提出^[34]。那些已达到传统肥胖诊断标准,却没有表现出胰岛素抵抗、血脂紊乱等肥胖相关代谢紊乱的人群,被定义为 MHO。但也有学者对 MHO 的概念提出质疑,认为其代谢紊乱事实存在,只是目前的检测手段不能发现而已,在长期的随访观察中发现仍可能增加死亡和肥胖并发症发生的风险^[35]。另一方面,在对心衰等慢性疾病的长期随访观察中发现,肥胖和超重的患者相比正常体质量和低体质量人群死亡率却更低^[36]。由此产生了“肥胖悖论”(obesity paradox)的概念^[37-39]。对于肥胖悖论的解释非常多^[38-40],大抵有如下 5 种:①体内的脂肪在抵抗慢性疾病的慢性消耗过程时具有一定保护作用;②肥胖患者体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性、细胞因子和脂肪因子可能起到潜在的保护作用;③肥胖患者由于体质量增加更容易发生心力衰竭,但这种肥胖相关心衰与非肥胖患者的心衰症状不同,因此预后也不同;④低体质量患者可能是少肌症和疾病终末期的表现,而那些“肥胖”患者可能由于具有更高的肌肉含量而具有更高的体质量;⑤肥胖的患者可能具有一些其他死亡的低风险因素,如较少的骨质疏松等。我们的两项基于体检人群的研究^[41-42]通过分别对 50 岁以上男性与绝经后女性患者进行骨密度测定,指出了肥胖与骨质疏松的负性相关。同时我们采用了不同的人体测量学参数进行肥胖的评估,并采用了手指骨密度测定,规避了肌肉含量对肥胖和骨密度测量的影响,从一定层面支持了肥胖悖论中的一些解释。

4 肥胖症的治疗:如何做到精准?

在代谢疾病的治疗上,大量的生活方式干预、系统化健康教育、药物和手术被广泛应用于临床^[43]。然而,不论是肥胖还是糖尿病的临床试验中,患者的获益率都只是或然性的。如著名的糖尿病临床试验中,心血管事件风险最多被降低 $30\% \sim 50\%$ ^[44]。而通过生活方式干预降低体质量的著名研究——LOOK AHEAD 研究,在对人群干预近 10 年后,却并没有看到心脑血管事件发生率的显著降低^[45]。现有的这些降低体质量、降糖的干预手段,其实仅适用于少部分患者,而对于多数患者,可能需要更有针对性的治疗手段来减少心脑血管事件的发生。但是,哪些患者可以从现有治疗获益,哪些患者需要额

外治疗,哪些患者可能无需治疗,我们能够知道的仍非常有限。研究者尝试采用基因组学的方法,对治疗效果进行预测,然而结果并不十分理想。如 LOOK AHEAD 研究中,研究者对受试者进行基因评分,虽然可以从一定程度上预测心血管事件等研究终点的发生,但仍然难以预测哪些患者可以通过强化生活干预减少心血管事件^[46]。同样,也有学者对减重手术效果进行了基因组学研究,找出了超过 100 个潜在基因位点,但目前由于样本量的限制,还不能建立具有临床意义的基因评分系统^[47]。虽然传统的基因组学在肥胖及代谢领域并没有发挥很好的作用,但目前处于研究热点的肠道菌群研究却给肥胖和糖尿病的生活方式干预带来了曙光。2015 年以色列的一项研究采用机器学习的方法,对 800 例 2 型糖尿病患者的四万余次用餐成分进行了分析,并建立了一个基于肠道菌群的预测算法,用于指导 2 型糖尿病患者进行食物选择^[48]。该算法可以用于 2 型糖尿病患者的饮食推荐,而该算法给患者推荐的饮食比传统基于升糖指数(glycemic index, GI)和临床医生经验的推荐更有利于患者的血糖控制。这标志着基于肠道菌群基因组学的个体化预测模型有望在今后获得较传统人体血细胞基因组学更有临床意义的成果。

目前针对肥胖症的治疗药物非常有限。2015 年美国内分泌学会发布了肥胖症的药物治疗指南^[49],提及了苯丁胺、氯卡色林、纳曲酮-安非他酮、奥利司他、肠促胰素(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂和钠-葡萄糖转运体 2(sodium-glucose-linked transporter-2, SGLT-2)抑制剂等药物。其中仅奥利司他和 GLP-1 受体激动剂目前已在我国上市。GLP-1 受体激动剂中的利拉鲁肽仅在美国被食品药品监督管理局(FDA)批准用于单纯性肥胖的治疗^[50],我们近期的研究提示,GLP-1 受体激动剂中的另一种药物艾塞那肽,在非糖尿病肥胖患者的减重治疗中同样安全有效^[51],提示 GLP-1 受体激动剂在治疗非糖尿病性肥胖上的积极作用应该属于类效应。王霞等^[52]的动物实验也提示,艾塞那肽能有效降低体质量,对肥胖相关的非酒精性脂肪性肝病也具有疗效。这与我们最近的一项系统评价相一致^[53]。2015 年底公布的 LEAN 研究也发现利拉鲁肽干预在显著降低体质量的同时,可以明显改善非酒精性脂肪性肝病患者的病理评分^[54]。但值得注意的是,LEAN 研究中接受利拉鲁肽治疗有效和无效的患者在研究终点上结局差别较大,提示

不是所有非酒精性脂肪性肝病患者都对该药物敏感。但由于 LEAN 研究的样本量有限,且缺少药物基因组学的研究结果,目前尚不能知道是什么决定了利拉鲁肽治疗非酒精性脂肪性肝病的效果。

在之前的基因组学研究中已证实前阿黑皮素原(proopiomelanocortin, POMC)的基因多态性与人体的肥胖相关^[13-18]。POMC 缺乏则是一种罕见的单基因遗传病,表现为皮质功能不全和难以控制的过度进食。最近公布的一项使用黑皮质素受体激动剂 setmelanotide 治疗 POMC 缺乏的肥胖患者的 II 期临床试验^[55]中,纳入了两例 POMC 缺乏相关的肥胖患者,在经过 setmelanotide 治疗后过度进食症状得到非常好的控制,患者体质量分别在 1 年内下降了 51 kg 和在 3 个月内下降了 12 kg,全身的代谢情况也得到了有效改善。这个研究结果给我们展示的不仅是一种罕见的遗传性疾病的新的治疗手段,同时也提示我们应该使用遗传学手段对肥胖症进行病因的细分,找到患者发生肥胖的真正遗传学基础。例如,可以首先从一些罕见的遗传性疾病相关的肥胖症(如 Prader-Willi 综合征、Bardet-Biedl 综合征等)入手,进行发病机制的研究,再根据基因突变的病理生理基础,进行针对致病基因靶向治疗。

5 结语与展望

在高通量基因组学和数据库研究的大数据时代,精准医学的快速发展是时代的必然。目前肥胖症与代谢疾病的基因组学、代谢组学及蛋白分子标志物研究也取得了不少进展,但尚未取得用于临床实践和商业化预测模型。我们认为,对于肥胖症的精准医学研究,不应仅局限于细胞因子和脂肪因子,胃肠激素及相关分子和摄食相关信号通路蛋白等蛋白分子标志物 also 具有很高的研究价值,我们亟需对肥胖进行精准的病因判断,对基于分子生物学和遗传学的病理生理基础研究加强资料积累;而肥胖的药物、生活方式干预等治疗均应在充分考虑个体遗传、代谢和文化背景等特点的基础上,立足现有证据,尽可能进行精准、个体化的治疗。

参 考 文 献

[1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 图解:中国居民营养与慢性病状况报告(2015 年). (2015-06-30)[2016-11-30]. <http://www.nhfp.gov.cn/zhuzhan/zcjd/201506/4505528e65f3460fb88685081ff158a2.shtml>.

[2] ZHAO W, ZHAI Y, HU J, *et al.* Economic burden of obesity-related chronic diseases in Mainland China. *Obes*

Rev, 2008, 9(Suppl 1): 62-67.

[3] HUANG C, YU H, KOPLAN JP. Can China diminish its burden of non-communicable diseases and injuries by promoting health in its policies, practices, and incentives? *Lancet*, 2014, 384(9945): 783-792.

[4] 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. *Lancet*, 2014, 384(9945): 766-781.

[5] 侯清涛, 李 芸, 李含予, 等. 全球糖尿病疾病负担现状. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(1): 92-96.

[6] GARVEY WT, GARBER AJ, MECHANICK JI, *et al.* American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*, 2014, 20(9): 977-989.

[7] OBAMA BH. Remarks by the President in State of the Union address. (2015-01-20) [2016-11-30]. <http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/20/remarks-president-state-union-address-january-20-2015>.

[8] SLADEK R, ROCHELEAU G, RUNG J, *et al.* A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*, 2007, 445(7130): 881-885.

[9] MEIGS JB, SHRADER P, SULLIVAN LM, *et al.* Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2208-2219.

[10] PETERS T, AUSMEIER K, RÜTHER U. Cloning of Fatso (*Fto*), a novel gene deleted by the Fused toes (*Ft*) mouse mutation. *Mamm Genome*, 1999, 10(10): 983-986.

[11] SPEAKMAN JR. The 'Fat Mass and Obesity Related' (*FTO*) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. *Curr Obes Rep*, 2015, 4(1): 73-91.

[12] TUNG YC, YEO GS, O'RAHILLY S. Obesity and *FTO*: changing focus at a complex locus. *Cell Metab*, 2014, 20(5): 710-718.

[13] FRAYLING TM, TIMPSON NJ, WEEDON MN, *et al.* A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 2007, 316(5826): 889-894.

[14] DINA C, MEYRE D, GALLINA S, *et al.* Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*, 2007, 39(6): 724-726.

[15] SCUTERI A, SANNA S, CHEN WM, *et al.* Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet*, 2007, 3(7): e115 [2016-11-30]. <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.0030115>. doi: 10.1371/journal.pgen.0030115.

[16] LOOS RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*,

- 2012,26(2):211-226.
- [17] ORDOVÁS MUÑOZ JM. Predictors of obesity: the “power” of the omics. *Nutr Hosp*,2013,28(Suppl 5):63-71.
- [18] LÓPEZ-VILLAR E, MARTOS-MORENO GÁ, CHOWEN JA, *et al*. A proteomic approach to obesity and type 2 diabetes. *J Cell Mol Med*,2015,19(7):1455-1470.
- [19] ZHANG A, SUN H, WANG X. Power of metabolomics in biomarker discovery and mining mechanisms of obesity. *Obes Rev*,2013,14(4):344-349.
- [20] MANCUSO P. The role of adipokines in chronic inflammation. *Immunotargets Ther*,2016(5):47-56[2016-11-30]. <https://www.dovepress.com/the-role-of-adipokines-in-chronic-inflammation-peer-reviewed-article-ITT>. doi: 10.2147/ITT.S73223.
- [21] KISHIDA K, FUNAHASHI T, SHIMOMURA I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*,2014,28(1):119-130.
- [22] MEEK TH, MORTON GJ. The role of leptin in diabetes; metabolic effects. *Diabetologia*,2016,59(5):928-932.
- [23] FU Z, BERHANE F, FITE A, *et al*. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci Rep*,2014(4):5013[2016-11-30]. <http://www.nature.com/articles/srep05013>. doi: 10.1038/srep05013.
- [24] LI S, LIU D, LI L, *et al*. Circulating betatrophin in patients with type 2 diabetes; a meta-analysis. *J Diabetes Res*,2016(2016):6194750[2016-11-30]. <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/6194750>. doi: 10.1155/2016/6194750.
- [25] PALACIOS-GONZÁLEZ B, VADILLO-ORTEGA F, POLO-OTÉYZA E, *et al*. Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI; a direct relation with leptin. *Obesity (Silver Spring)*, 2015,23(4):729-732.
- [26] 李 茜, 刘 丹, 何 詠, 等. 血清 Irisin 水平与代谢综合征关系的临床研究. *四川大学学报(医学版)*,2017,48(1):136-139.
- [27] ZHENG T, GAO Y, BASKOTA A, *et al*. Increased plasma DPP4 activity is predictive of prediabetes and type 2 diabetes onset in Chinese over a four-year period; result from the China National Diabetes and Metabolic Disorders Study. *J Clin Endocrinol Metab*,2014,99(11):E2330-E2334[2016-11-30]. <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2014-1480>. doi: 10.1210/jc.2014-1480.
- [28] ZHENG T, BASKOTA A, GAO Y, *et al*. Increased plasma dipeptidyl peptidase 4 activities predict new-onset microalbuminuria in association with its proinflammatory effects in Chinese without diabetes; a four-year prospective study. *Nephrol Dial Transplant*,2015,30(3):460-466.
- [29] YANG F, ZHENG T, GAO Y, *et al*. Increased plasma DPP4 activity is an independent predictor of the onset of metabolic syndrome in Chinese over 4 years; result from the China National Diabetes and Metabolic Disorders Study. *PLoS One*,2014,9(3):e92222[2016-11-30]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092222>. doi: 10.1371/journal.pone.0092222.
- [30] 梁利波, 王 霞, 何 詠, 等. 肥胖及超重人群中血清 Wnt5a 水平与肝脏脂肪变和纤维化程度的相关性研究. *四川大学学报(医学版)*,2017,48(1):7-11.
- [31] 何 詠, 梁利波, 王 霞, 等. Wnt5a 在肥胖合并肝细胞癌中表达的初步研究. *四川大学学报(医学版)*,2017,48(1):12-16.
- [32] FLEGAL KM, KIT BK, GRAUBARD BI. Body mass index categories in observational studies of weight and risk of death. *Am J Epidemiol*,2014,180(3):288-296.
- [33] AFZAL S, TYBJÆRG-HANSEN A, JENSEN GB, *et al*. Change in body mass index associated with lowest mortality in Denmark, 1976-2013. *JAMA*,2016,315(18):1989-1996.
- [34] BLÜHER S, SCHWARZ P. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood—does weight status alone matter? *Metabolism*,2014,63(9):1084-1092.
- [35] KRAMER CK, ZINMAN B, RETNAKARAN R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions; a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*,2013,159(11):758-769.
- [36] HORWICH TB, FONAROW GC, HAMILTON MA, *et al*. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*,2001,38(3):789-795.
- [37] LAJOUS M, BANACK HR, KAUFMAN JS, *et al*. Should patients with chronic disease be told to gain weight? The obesity paradox and selection bias. *Am J Med*,2015,128(4):334-336.
- [38] LAVIE CJ, MCAULEY PA, CHURCH TS, *et al*. Obesity and cardiovascular diseases; implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*,2014,63(14):1345-1354.
- [39] CLARK AL, FONAROW GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014,56(4):409-414.
- [40] KALINKOVICH A, LIVSHITS G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia; a cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev*,2016;pii: S1568-1637(16)30130-1[2016-11-30]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163716301301>. doi: 10.1016/j.arr.2016.09.008.
- [41] 秦 悬, 何 敏, 曹晓涛, 等. 肥胖与 50 岁以上男性骨质疏松的相关性研究. *四川大学学报(医学版)*,2017,48(1):17-22.
- [42] 安 康, 秦 悬, 李舍予, 等. 肥胖与绝经期女性居民骨密度的相关性研究. *四川大学学报(医学版)*,2017,48(1):23-27.
- [43] WENG J, JI L, JIA W, *et al*. Standards of care for type 2 diabetes in China. *Diabetes Metab Res Rev*,2016,32(5):442-458.
- [44] UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS)

- GROUP. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, 352(9131): 854-865.
- [45] LOOK AHEAD RESEARCH GROUP. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 145-154.
- [46] LOOK AHEAD RESEARCH GROUP. Prospective association of a genetic risk score and lifestyle intervention with cardiovascular morbidity and mortality among individuals with type 2 diabetes: the LOOK AHEAD randomised controlled trial. *Diabetologia*, 2015, 58(8): 1803-1813.
- [47] RINELLA ES, STILL C, SHAO Y, *et al.* Genome-wide association of single-nucleotide polymorphisms with weight loss outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6): E1131-E1136 [2016-11-30]. <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2012-3421>. doi: 10.1210/jc.2012-3421.
- [48] ZEEVI D, KOREM T, ZMORA N, *et al.* Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell*, 2015, 163(5): 1079-1094.
- [49] APOVIAN CM, ARONNE LJ, BESSESEN DH, *et al.* Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2): 342-62.
- [50] PI-SUNYER X, ASTRUP A, FUJIOKA K, *et al.* A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*, 2015, 373(1): 11-22.
- [51] SU N, LI Y, XU T, *et al.* Exenatide in obese or overweight patients without diabetes: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*, 2016(219): 293-300 [2016-11-30]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527316310397>. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.028.
- [52] 王霞, 何咏, 梁利波, 等. GLP-1 受体激动剂对肥胖小鼠肝脏脂肪变性的影响. *四川大学学报(医学版)*, 2017, 48(1): 28-32.
- [53] DONG Y, LÜ Q, LI S, *et al.* Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and metaanalysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [In-press]. doi: 10.1016/j.clinre.2016.11.009.
- [54] ARMSTRONG MJ, GAUNT P, AITHAL GP, *et al.* Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 2016, 387(10019): 679-690.
- [55] KÜHNEN P, CLÉMENT K, WIEGAND S, *et al.* Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med*, 2016, 375(3): 240-246.
(2016-12-06 收稿, 2016-12-22 修回)

编辑 汤洁

本刊征稿启事

《四川大学学报(医学版)》(原《华西医科大学学报》)是中文核心期刊,曾荣获全国优秀科技期刊一等奖、首届国家期刊奖提名奖、第二、三届全国期刊奖百种重点期刊、四川省十佳科技期刊称号和第一、二、三、四、五届中国高校精品科技期刊奖,2014 中国国际影响力优秀学术期刊。本刊被美国《医学索引》(INDEX MEDICUS, IM/MEDLINE),《生物学文摘》(BIOLOGICAL ABSTRACTS, BA),《化学文摘》(CHEMICAL ABSTRACTS, CA),荷兰《医学文摘》(EXCERPTA MEDICA, EM),中国科技论文与引文数据库(CSTPCD),中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc),中文生物医学期刊文献数据库(CMCC),中国学术期刊网全文数据库(CNKI),中国学术期刊(光盘版),万方数据-数字化期刊群等数据库收录。

为了更好地开展国内外学术交流,促进医药卫生事业的发展,凡符合编辑部稿件要求(见每卷末期稿约),均可向本刊投稿。凡属于国家自然科学基金及其他省部级以上科研基金资助的来稿,编辑部将适当地给予优先。用英文撰写的稿件投稿时应附上中文稿。英文稿一经采用,刊出时间可提前。

本刊在线投稿网址: <http://scdx.cnjournals.com>

地址:四川省成都市人民南路三段 17 号四川大学学报(医学版)编辑部

邮政编码:610041

电话/传真:(028)85501320

E-mail: scuxbyxb@scu.edu.cn

四川大学学报(医学版)编辑部