

肥胖对认知功能影响的研究进展

宋佳宏

济宁市第三人民医院胃肠外科 山东济宁 272100

摘要：肥胖是个全球性的健康问题其合并多种并发症，如营养不良、代谢综合征、糖尿病、高血压等，此外肥胖的免疫代谢失调与大脑结构密切相关可能是损害认知能力的间接因素。另外个体的脂肪细胞、巨噬细胞和肠道生态失调导致细胞因子和趋化因子的分泌，这些炎症因子进入中枢后导致慢性低度神经炎症。同时也可能是凋亡信号传导和神经元死亡的重要因素。本文回顾了近些年发表的相关文献，并讨论了肥胖对大脑结构和认知的影响、主要关注了肠道菌群、外周及中枢炎症变化、细胞因子及脑血管的病变，同时阐述了当前关于肥胖与认知关于治疗的探索。以更好的了解肥胖与认知功能之间的复杂联系，从而制定预防措施和个性化治疗。

关键词：肥胖；认知功能；炎症；肠道菌群；减重手术

引言

目前，肥胖作为一个全球性疾病，其与生物、环境、社会、经济、政治等多因素密切相关^[1]。肥胖现已成为一项重要的死因，是世界范围内的重大问题，同时也会带来巨大的经济负担^[2]。如果按照当前的形式发展下去，到2030年全球范围内60%人口（33亿人）可能达到肥胖或者超重^[3]。一项大型队列研究显示，肥胖与认知障碍成线性相关关系^[4]。同时通过加剧脑部的损伤和部分神经元的衰老从而导致神经退行性改变。如脑灰质和白质的总量减少，另外肥胖患者到晚年时还会出现痴呆等症状。此外研究表明肥胖与肠道微生物群的组成相关同时影响各菌群的丰度及多样性。而且肠道菌群的构成改变后会间接影响到肠道的通透性，进而加重炎症反应。这些因素在肥胖个体中此消彼长相互关联。但其对肥胖的认知功能影响的详细机制还有待进一步研究^[4]。

1. 肥胖的大脑结构与认知障碍

在肥胖患者中其大脑的白质和灰质的改变与患者认知相关，一项10年的随访研究指出，平均年龄在50岁左右的中年人腰臀比的增加的肥胖个体，其脑容量较正常的人减少。在一项600多名60岁以上的成年人进行认知健康评估研究时，发现体重指数越大与内脏脂肪的量与大脑皮层、皮层下和小脑萎缩相关，即便调整了年龄、性别、教育和肥胖相关的合并症的混杂影响后，其研究结果并无明显改变^[5]。

目前关于肥胖与认知的关系主要是基于肥胖为基础的研究，总体来看病态性肥胖患者的体重影响到大脑的结构及功能进而对认知障碍的产生存在一定的关联，但其深入的机制还需进一步的研究与阐述。

2. 肥胖患者外周和中枢性炎症与认知障碍的关系

根据巨噬细胞的自身形态与功能不同，及其对炎症的调节过程，可将其分为M1及M2两种，其中M1通过分泌促炎因子及活化氧来启动并激发炎症反应。而M2则减少炎症反应，促进组织重塑和促进生长因子的释放。M2巨噬细胞在正常体重的群体重其基本不产生炎症因子。这个病理过程中的免疫细胞通过不断的释放：TNF- α 、C反应蛋白、IL-6、IL-1 β 导致整个机体处于一个炎症状态。若肥胖持续存在，随着时间的延长巨噬细胞在脂肪组织的蓄积过程中，产生更多的细胞因子并导致胰岛素抵抗和二型糖尿病^[6]。

肥胖引起的慢性炎症不仅仅局限在外周细胞中，在对中枢大脑的探索中我们也同样发现了作用。在动物的研究中表明，高脂饮食主要对杏仁核、海马体、下丘脑产生炎症作用。在大脑中这三个部分主要涉及到情绪、学习、记忆和内平衡。另外在诱导的肥胖啮齿类动物中研究发现其细胞免疫被激活。其中枢下丘脑部分的小胶质细胞和星形胶质细胞活跃程度增加。在高脂饮食诱导的大鼠中表现出氧化应激增加，海马小胶质细胞活化，树突棘大量减少^[7]。肥胖引起的炎症是随着体重的逐渐增加而逐渐影响全身的慢

性炎症，其不仅仅通过激活细胞因子，引起炎细胞浸润，该过程是一个复杂的全身性反应。

3. 肠道菌群在认知中的作用

近些年肠道 - 微生物群 - 脑轴的提出在阐述肥胖患者病理状态方面具有里程碑的意义。该轴意在指出肠道微生物与大脑之间通过，免疫、内分泌、神经系统形成网络的双向沟通轴。它对轴的两端的稳态平衡具有关键意义。肠道微生物的组成对饮食的被动影响较大，在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中其肠道微生物的多样性降低，厚壁菌门和颤杆菌丰度增加、拟杆菌和乳杆菌减少。另外厚壁菌门/拟杆菌门比例增加都与高脂饮食密切相关。在肠道与大脑的连接中迷走神经与自主神经系统起到了关键作用，前者促进了肠道和脑干的双向交通。后者起到肠道及其肠道神经的沟通。如其产生的代谢物被肠内分泌细胞所感知，这导致迷走神经上的特定纤维对钙信号进行传导^[8]。

另一方面肠道是人体免疫细胞含量最多的器官。在无菌的动物模型的研究中我们发现其免疫系统存在缺陷情况，研究对象体内的 CD4+ 和 CD8+ 免疫细胞减少，然而在拟杆菌重新移植到肠道后可促进肠道淋巴组织的免疫成熟。此外肠道菌群也可以由内分泌系统与大脑相互反馈进行调节，即通过肠道微生物产生激素样代谢物来实现。其中主要由乳杆菌和双歧杆菌分泌的 γ -氨基丁酸可穿过血脑屏障进而引起神经和精神系统疾病如焦虑、抑郁、神经退行性改变等。

4. 脑血管的病变与肥胖认知的联系

病态性肥胖患者其内脏脂肪越高其罹患高血压及动脉硬化的概率越大^[9]。同时肥胖患者体内释放大量细胞因子，该因子通过对内皮细胞、动脉平滑肌细胞、调节血管壁。进而调节肥胖与血管两者之间的功能。目前，对全身血管的研究，尤其是脑血管的研究在肥胖与认知中的关联愈发的重要。有研究指出对于认知功能的改变其潜在机制可能涉及到脑血管重塑、氧化应激、内皮功能异常等。在肥胖患者中由于自身的代谢功能异常，高血压及粥样硬化往往同时发生且介导肥胖患者的认知功能。研究指出肥胖大鼠海马和丘脑血管内皮中的葡萄糖转运蛋白-1 (GLUT-1) 较少，而该蛋白在葡萄糖进入脑组织的过程中起到十分重要的作用。同时发现高脂饮食诱导的大鼠其学习能力下降明显。另外再肥胖引起的炎症和血管功能可导致血脑屏障通透性

增加。同时在对肥胖小鼠的研究中，血脑屏障通透性的改变可能与海马炎症有关，同时该实验对象体内的细胞因子增加，巨噬细胞浸润且与学习及认知障碍密切相关^[9]。

5. 治疗

5.1 手术

对于病态性肥胖患者通过减重手术如：袖状胃切除术、胃转流手术、胃旁路手术。使得患者体重明显减轻脂肪分布得到改善，同时认知及记忆和执行功能情况较前明显好转。对于减重手术后认知的改变，可能原因由于术后大脑脑叶的灰质及白质的改变，进而在整个过程中对大脑进行塑造和重组。总之对于肥胖患者而言，通过减重手术可以明显减轻患者的体重同时对认知的改善也是显而易见的。所以对于符合行减重手术标准的肥胖患者在手术后不仅解决了体重的困扰同时也称为早期干预认知能力下降的关键。

5.2 锻炼

规律的体育锻炼不仅可以促进新陈代谢和能量消耗，同时也可以改善脂肪储存的量。其可以增加心肺功能的改善及顺应性，有利于提高包括中枢神经系统在内的全身各器官氧气供应、能量消耗和代谢物的去除。同时锻炼也可以改善激素的产生释放和作用，且与能量代谢密切相关的激素释放甚多，在该过程中可以调节炎症谱，进而改善认知功能。在有氧训练中虽然机制不明但可以确定的是，锻炼可以降低周围免疫细胞的激活，同时降低巨噬细胞的异常表达，从而改善淋巴细胞的活化和促炎细胞的生成。在运动改善全身慢性炎症的同时，肥胖患者体内的抗炎机制同样对胰岛素抵抗，及激素分泌有着重大作用，而炎症和胰岛素抵抗也同样和认知关系密切。

5.3 益生菌

在个体肠道菌群失调时，适量的益生菌可以改善患者的营养代谢，精神状态，肠道功能等。研究指出人体的体重与益生菌之间存在一定关联。即在肥胖个体中厚壁菌门和拟杆菌门的比例上升，而且二者的升高同样伴随着宿主体内处于高能量状态和高脂肪存储状态。另外益生菌可以恢复肠道上皮细胞之间的紧密连接，从而降低肠道通透性，减轻细菌异位造成的影响，同时也可以减少脂多糖引起的炎症。益生菌在保证肠道处在一个健康的微生物群的同时，间接导致下丘脑胰岛素敏感性增加进而提高饱腹感^[10]。另外类似双歧杆菌、乳杆菌可以减少内毒素血症、肥胖、组

织炎症、体重等并对病态性肥胖的疾病状态有所调节。

5.4 益生元

益生元即给益生菌提供“食物”，能够被肠道内的细菌分解吸收，促进有益细菌生长繁殖。如异麦芽低聚糖，就是一种能够促进肠内双歧杆菌等肠道益生菌生长的优质益生元。益生元在对脂质代谢、免疫系统和肠道功能上有明显的调节功能。在益生元的作用下大量有益细菌得以扩增和有效分布。同时也发挥了有益的作用如抗肥胖、减少代谢性内毒素血症、减少促炎细胞因子等^[11]。同时研究指出，益生元的使用同样提高了紧密连接蛋白的表达，降低血清饥饿素的浓度从而影响摄入量，同时也改善了患者的体重及营养代谢情况。

5.5 粪便微生物群移植

粪便菌群移植在当前对于代谢综合征和肥胖的治疗是一个比较新颖的方法，通过肠镜将目标细菌已送到肠道指定位置。使得肠道异常菌群的多样性及丰度得以恢复。同时对于治疗抗生素无反应的艰难梭菌引起的腹泻该方法有明显的效果^[12]。另外肥胖患者的脂肪含量及肠道菌群的丰度及多样性存在一定相关性，且丰度与多样性越多其体脂量越低，所以对于肠道菌群移植对当前肥胖的治疗提供新的治疗思路。

6 讨论

鉴于肥胖在世界范围内的流行已经达到明显的影响生活、社会、经济的程度，了解其机制并制定策略并抵抗这一病态现象是重中之重。病态性肥胖患者随着其内脏脂肪的不断增长，导致体内的促炎因子和应激反应情况升高，间接影响体内各器官组织等。肥胖过程中在各器官损伤的同时，大脑结构也随之发生一定的变化，如长期的高脂饮食导致下丘脑突触的数量减少，部分神经元死亡，导致在各种神经系统的退行性病变，肥胖是一项十分重要的危险因素^[13]。如帕金森、阿尔茨海默病和多发性硬化症等与中枢的损伤密切相关。此外超重使得脑容量减少、脑萎缩、颞叶灰质密度降低等，这也可能是引起阿尔茨海默病的重要因素，与超重和肥胖相关的大脑结构变化中，脑血管的改变也较为明显，包括颈动脉壁增厚、大脑动脉硬化、心肌肥厚。同时对于肥胖导致糖尿病，而引起的脑损伤其机制也是复杂的。近些年的研究着重强调了线粒体功能障碍、神经炎症、神经递质释放障碍等引起认知能力下降。在模拟肥胖的 Zucker 大鼠中进

行实验研究显示合并有高血压、糖尿病、高脂血症的大鼠与非肥胖大鼠相比较。肥胖大鼠的血脑屏障和内皮部分的血管发生变化，即管腔减少，血管厚度增加^[14]。

有相关中心对于肥胖的研究不仅仅局限在肥胖自身的机能改变，同时还包含地区、民族、性别等，并对于肥胖的认知功能进行阐述。例如对于65岁以上的老年痴呆患者中女性患者的数量与疾病的严重程度明显高于男性患者。不同的性别其脂肪分布也略有差异，男性多分布于腹部。而女性则集中在臀腿部。特别是内脏脂肪的含量增加，可导致炎症、血管疾病，同时也和代谢紊乱密切相关。所以对于性别等因素还需要更多的研究与实验进而解开潜在的机制。在现有的研究中关于肥胖和认知两者之间的联系，都是位于横断面这一层次进行阐述。但研究仅仅依靠通过表象去阐述是远远不够的。还需要更多的研究来探索肥胖与认知二者的关系。如肠道菌群、炎症改变、脑血管功能等^[15]。

综上所述，超重和肥胖会产生一系列的生理变化，如慢性炎症、胰岛素抵抗、微血管病变、进而导致神经元的损伤与缺失最终导致患者认知能力下降及反应能力降低。防患于未然，对于过度肥胖的患者应该采取针对性的治疗，尽量做到早预防早治疗。如以肠道菌群为切入点，该菌群是一个复杂的生态系统，主要由大量细菌组成，而且菌群与宿主相互作用而且影响着宿主的各个系统及身体健康。另外它通过神经系统、免疫系统、内分泌系统将二者进行双向连接并进行反馈与负反馈。基于这点，我们通过饮食策略、口服益生菌、粪便移植、减重手术等方案对肥胖患者的体重与认知进行针对性的治疗。同时根据不同肥胖患者自身情况采取个体化方案有效的开展健康管理。尽最大能力去减少肥胖对于大脑认知所引起的负面影响。

参考文献:

- [1].Rhea, E.M., et al., Blood-Brain Barriers in Obesity. The AAPS Journal, 2017. 19(4): p. 921-930.
- [2].Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. New England Journal of Medicine, 2017. 376(15): p. 1489-1490.
- [3].Farruggia, M.C. and D.M. Small, Effects of adiposity and metabolic dysfunction on cognition: A review. Physiology & Behavior, 2019. 208: p. 112578.
- [4].Barrio, C., S. Arias-Sánchez and I. Martí n-

Monzón, The gut microbiota–brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 2022. 137: p. 105640.

[5].Mou, Y., et al., Gut Microbiota Interact With the Brain Through Systemic Chronic Inflammation: Implications on Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Aging. *Frontiers in immunology*, 2022. 13: p. 796288–796288.

[6].Deckers,K., et al., Obesity and Cognitive Decline in Adults: Effect of Methodological Choices and Confounding by Age in a Longitudinal Study. *JNutr Health Aging*, 2017. 21(5): p. 546–553.

[7].Dye, L., et al., The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2017. 76(4): p. 443–454.

[8]甄一宁, 龚凤英, 朱惠娟, 等. 肥胖症患者袖状胃切除术后血小板相关指标的改变 [J]. *中华内科杂志*, 2021,60(11):993–996.

[9].Beyer, F., et al., Neuroanatomical correlates of food addiction symptoms and body mass index in the general population. *Human Brain Mapping*, 2019. 40(9): p. 2747–2758.

[10].García-García, I., et al., Neuroanatomical

differences in obesity: meta-analytic findings and their validation in an independent dataset. *International Journal of Obesity*,2019. 43(5): p. 943–951.

[11]解淳, 张育恺, 崔晨, 等. 肥胖青少年多层面认知功能特点的研究 [J]. *天津体育学院学报*, 2017,32(01):68–72.

[12].Hamer, M. and G.D. Batty, Association of body mass index and waist-to-hip ratio with brain structure. *Neurology*, 2019. 92(6): p. e594–e600.

[13]赵筱汐, 麻微微. 肥胖、炎症与认知功能的相关性研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2018,49(04):299–304.

[14].Hamilton, M.K., et al., Changes in intestinal barrier function and gut microbiota in high-fat diet-fed rats are dynamic and region dependent. *American Journal of Physiology–Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2015. 308(10): p. G840–G851.

[15].Russo, L. and C.N. Lumeng, Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology*, 2018. 155(4): p. 407–417.

作者简介:

宋佳宏(1993—),男,汉,山东济宁,硕士,研究方向:胃肠外科方向。