

# 儿童肥胖药物治疗：科学研究现状、研究空白与机遇

## 摘要

儿童肥胖是一个重大的公共健康问题，影响了美国近 20% 的儿童和青少年。2023 年，美国儿科学会发布了首个关于儿童和青少年肥胖评估与管理的临床实践指南，并建议在医学指征明确的情况下，将健康行为和生活方式干预与药物治疗相结合。然而，目前在临床实践中用于指导抗肥胖药物治疗决策的证据有限，且缺乏针对这一关键生长发育阶段的长期安全性数据。为此，2023 年 11 月，美国国家糖尿病、消化和肾脏疾病研究所主办了一场专题研讨会，旨在明确儿童和青少年肥胖药物治疗中的知识空白和研究机遇。来自肥胖病理生理与治疗、药物治疗、临床试验设计以及健康公平与差异等领域的顶尖科研专家和临床专家，探讨了临床试验设计的不足、儿童和青少年临床用药指南的空白、除了体脂或体重以外的额外治疗结果，以及如何改善医疗服务。此外，有肥胖和体重管理经验的青少年患儿及其照护者也受邀参与小组讨论，分享他们关于肥胖的生活体验、临床医疗需求以及研究需求的个人观点。本文总结了研讨会中所探讨的关于当前的科学现状、研究空白以及未来研究的机遇等会议内容，以便为肥胖儿童和青少年提供最佳和公平的医疗管理。

**Sarah C. Armstrong, MD<sup>a,b,c</sup>, Ihuoma Eneli, MD, MS<sup>d</sup>, Stavroula K. Osganian, MD, ScD, MPH, PhD<sup>e</sup>, Brooke E. Wagner, PhD<sup>b,c</sup>, Stephanie W. Waldrop, MD, MPH<sup>d</sup>, Aaron S. Kelly, PhD<sup>f</sup>**

<sup>a</sup>Departments of Pediatrics and <sup>b</sup>Population Health Sciences, Duke University, Durham, North Carolina; <sup>c</sup>Duke Center for Childhood Obesity Research, Durham, North Carolina; <sup>d</sup>Section on Nutrition, Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine and School of Nutrition, Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado; <sup>e</sup>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland; and <sup>f</sup>Department of Pediatrics and Center for Pediatric Obesity Medicine, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota

Address correspondence to Sarah C. Armstrong, MD, Department of Pediatrics, Duke University School of Medicine, 3116 North Duke St, Durham, NC 27704. E-mail: Sarah.c.armstrong@duke.edu

## 缩略语

AAP: 美国儿科学会 (American Academy of Pediatrics)

CPG: 临床实践指南 (clinical practice guideline)

FDA: 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration)

NIDDK: 美国国立糖尿病、消化与肾病研究所 (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)

NIH: 美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health)

RR: 相对风险 (relative risk)

**治**疗儿童肥胖的新型药物已被证明具有安全性和有效性。本文总结了 2023 年美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 关于肥胖药物治疗研讨会中提出的研究机会。

儿童肥胖是一个普遍存在且严重的公共健康问题，影响着美国 19.7% 的儿童和青少年，尤其对非拉美裔黑人青少年、拉美裔青少年以及生活在贫困地区的儿童影响尤为严重<sup>[1]</sup>。肥胖显著增加了儿童罹患严重并发症和合并症的风险，包括 2 型糖尿病、代谢功能障碍相关的脂肪性肝病、肌肉骨骼问题、血脂异常、高血压以及心理健康问题<sup>[2]</sup>。这些问题不仅威胁着儿童和青少年的健康，还对医疗系统造成巨大压力。生活方式干预是肥胖综合治疗的重要组成部分。然而，为显著改善儿童和青少年的健康结局，生活方式干预需要较高的频率和持续时间（每年需达 52 h 的接触时间），因此在实际应用中面临较大的可行性挑战<sup>[3]</sup>。此外，大多数行为和生活方式干预仅能对平均 BMI 产生轻微改善，而且这种改善通常并不持久，也没有临床意义<sup>[3]</sup>。2003 年，一种肠道脂肪酶抑制剂奥利司他被批准用于治疗 12 岁及以上青少年的肥胖。然而，由于其疗效有限、胃肠道不良反应显著，以及需要在每餐后 1 h 内服用的严格要求，导致其临床使用率较低。

自 2020 年以来，美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准了 3 种抗肥胖药物，包括司美格鲁肽、利拉鲁肽以及芬特明和托吡酯联合制剂，用于 12 岁及以上非综合征性肥胖青少年的慢性体重管理<sup>[4]</sup>。相关临床试验显示，使用司美格鲁肽以及芬特明和托吡酯联合制剂可以显著降低 BMI，改善血糖、血脂和（或）血压等代谢指标<sup>[5-7]</sup>。2023 年，美国儿科学会 (American Academy of Pediatrics, AAP) 发布了首个儿童和青少年肥胖评估与管理临床实践指南 (Clinical Practice Guideline, CPG)。该指南建议在医学指征明确并遵循 FDA 批准的适应证的情况下，将健康行为和生活方式干预与药

物治疗相结合来进行体重管理<sup>[8]</sup>。然而，目前抗肥胖药物的临床治疗决策仍缺乏足够强的证据基础，同时在青少年生长发育关键期的长期安全性数据也较为有限。

2023 年 11 月 28—29 日，美国国家糖尿病、消化和肾脏疾病研究所 (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK) 与尤尼斯肯尼迪施莱弗 (Eunice Kennedy Shriver) 国家儿童健康与人类发展研究所、美国国家心肺血液研究所以及 NIH 行为与社会科学研究办公室合作，举办了一场题为“儿童和青少年肥胖药物治疗：科学现状、研究空白与机遇”的研讨会。此次研讨会的具体目标是审视儿童肥胖药物治疗的理论依据，并确定未来研究的空白与机遇，以指导和改进以下领域：

1. 儿童肥胖药物治疗的最佳实践，包括处方医师培训、用药起始的时机、治疗持续时间、联合治疗方案以及生活方式支持；
2. 了解影响获得公平治疗和医疗障碍的背景因素
3. 了解肥胖药物治疗在弱势群体中的独特应用，包括偏见与污名、沟通、自主性发展、进食障碍以及生长与发育等方面。

此次研讨会的主题、目标和议程是基于当前文献综述和 NIH 研究项目分析制定的，由 NIH 科研项目工作人员、研讨会联合主席以及 1 位社区组织成员组成的筹备委员会负责组织。肥胖病理生理学、肥胖遗传学、儿童及青少年肥胖治疗（包括行为生活方式干预、药物治疗、代谢和减重手术）、临床试验设计与管理、精准医学、实施科学、健康公平与差异以及卫生经济学等领域的顶尖科研专家和临床专家参与了此次研讨会的报告和讨论。此外，为支持 NIDDK 的战略目标，即促进患儿参与研究过程的每一步<sup>[9]</sup>，6 例具有实际肥胖经历的患者和（或）照护人员参与了专题讨论会，分享了他们对肥胖生活、临床护理经验以及研究需求方面的见解。会议内容分

为5个主要主题，包括儿童肥胖治疗概述、肥胖药物治疗的科学依据与原理、临床实践中儿童循证治疗方法的使用、医疗公平与可及性以及研究设计与测量方法，同时提供了由主持人引导的适度讨论及观众提问环节。此次研讨会向公众开放注册，共有超过200名科学家、临床工作者及普通公众通过现场或线上方式参加。本文按照研讨会中各专题的呈现顺序总结了科学现状，并指出未来研究中需要填补的空白与机遇，以期能为肥胖儿童和青少年提供最佳和公平的医疗管理。当前科学界在讨论肥胖药物治疗时使用“抗肥胖药物”这一术语。该术语也被研讨会的患者和发言人使用，因此，为保持一致性，本文将延续使用该术语。

## 肥胖治疗概述

儿童和青少年肥胖的高患病率是一个复杂且系统性的问题，并且因医疗系统提供服务的平等而进一步加剧。直到最近，儿童肥胖治疗的进展一直较为缓慢，安全有效的临床治疗方法寥寥无几。1998年和2007年发布的儿童肥胖管理建议强调将生活方式干预作为儿童肥胖治疗的基础，包括饮食咨询、体育活动以及行为干预<sup>[10,11]</sup>。

随着新型抗肥胖药物获得FDA的批准，并基于广泛的系统评价证明了药物使用的循证基础，2023年AAP发布的儿童及青少年肥胖评估与治疗CPG推荐可按照FDA批准的适应证使用药物<sup>[8]</sup>。该指南认为儿童肥胖是一种慢性且易复发的疾病，具有严重的生理和生理后遗症，并建议治疗应及时、持续，并且与肥胖的严重程度相一致，其目标是实现患儿身体与心理健康（如提高生活质量），这对儿童及其家庭有临床意义且十分重要<sup>[8]</sup>。该指南提倡“全人”治疗方案，通过评估和治疗遗传因素、生物因素、环境风险因素以及健康的社会驱动因素，同时使治疗方案个性化。AAP指南中提出的4种治疗方法包括动机式访谈、强化健康行为和生活方式治疗、药物

治疗，以及代谢和减重手术<sup>[8]</sup>。动机式访谈建议用于所有超重或肥胖的儿童和青少年，尽管近期研究证据表明这种方法在医疗机构外实施时效果欠佳<sup>[12]</sup>。对于6岁及以上的超重或肥胖儿童和青少年，建议进行强化健康行为和生活方式治疗，可以单独进行，也可以作为药物治疗和（或）代谢与减重手术的辅助手段。CPG的循证回顾是在新型药物治疗的临床试验结果发表之前完成的，因此该指南建议临床医师可根据FDA批准的适应证，将药物治疗纳入儿童和青少年的肥胖治疗<sup>[8]</sup>。

在本次会议上，专家们指出了与使用抗肥胖药物治疗儿童肥胖相关的多个重要研究空白。首先，虽然药物治疗试验包括生活方式干预，但生活方式干预在不同试验中并未标准化或达成一致。因此，当生活方式干预与抗肥胖药物联合使用时，其所需的理想频率、时间安排、持续时间以及内容设计目前尚不清楚。此外，一些重点研究人群（例如：边缘化的种族或民族、低收入家庭，以及存在被排除疾病如抑郁症或饮食障碍的人群）在许多药物治疗临床试验中未得到充分体现<sup>[5,7]</sup>。因此，这些群体中青少年的依从性、有效性和耐受性等问题仍有待解决。小组成员还指出，开具抗肥胖药物的临床医师应接受相关培训，并掌握患儿筛选标准、药物疗效、不良反应及后续适当的随访监测方法。

为确保抗肥胖药物使用的有效性和安全性，与会专家提出，需要更深入地了解理想的减重速度和目标体重，以及药物对身体成分、去脂体重、骨骼健康、生长发育、心理健康和青春期发育的影响。此外，专家还指出，未来的临床试验应将心理社会变量和患儿报告变量作为主要和（或）次要结局指标<sup>[13]</sup>，并研究该年龄段人群的认知能力和（或）发育成熟度（例如：自我认同感与角色混淆）是如何影响肥胖治疗、抗肥胖药物使用以及医患沟通的。最后，鉴于肥胖相关的健康不平等问题，研究健康的社会驱动因素（例如：食品不安全与食欲抑制之间

的交叉作用)是如何支持或削弱抗肥胖药物的使用,将具有重要意义。

## 药物治疗的科学依据与原理

本环节的发言人回顾了肥胖的病理生理学、使用药物治疗的理论依据,以及针对非综合征性和综合征性肥胖目前已批准和正在研发的抗肥胖药物。近期科学研究表明,肥胖是一种异质性、慢性且易复发疾病,其特征是体脂水平过高,导致不良的健康后果<sup>[14]</sup>。肥胖通常是由基因与环境的不匹配引起,即具有肥胖遗传易感性的个体与致肥胖环境相互作用时,通常会过度肥胖的形成。肥胖的神经代谢病理生理机制复杂,涉及调节能量平衡的肠脑交互作用<sup>[15-17]</sup>。新型抗肥胖药物通过直接作用于这些已知通路,调节肠脑轴,从而减少食欲、增强饱腹感并降低对食物的渴望<sup>[4]</sup>。

自2020年以来,FDA已批准3种用于12岁及以上青少年患儿的抗肥胖药物,包括胰高血糖素样肽-1受体激动剂利拉鲁肽和司美格鲁肽,以及芬特明和托吡酯联合制剂<sup>[18]</sup>。针对12~18岁参与者的多项临床试验发现,与安慰剂组相比,利拉鲁肽组的BMI平均变化差异为4.64%<sup>[5]</sup>,而司美格鲁肽组的BMI平均变化差异为16.7%<sup>[7]</sup>。此外,还观察到司美格鲁肽有改善心血管代谢危险因素和体重相关生活质量的作用。这2种药物的最常见不良事件为胃肠道反应,包括恶心、呕吐和腹泻。在一项针对227例12~17岁参与者的为期56周的临床试验中,与安慰剂组相比,芬特明和托吡酯联合制剂中剂量组(7.5 mg / 46 mg)的BMI平均变化差异为8.1%,高剂量组(15 mg / 92 mg)的BMI平均变化差异为10.44%<sup>[6]</sup>。此外,高密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平也显示出轻微改善。并且,芬特明和托吡酯联合制剂中剂量组和高剂量组的不良事件发生率与安慰剂组相似。

在综合征性肥胖治疗领域也取得了进展。研究

表明,赛美拉肽对特定类型的单基因肥胖(例如:由前黑皮素原、前蛋白转化酶枯草溶菌素1型或瘦素受体基因失活突变引起的肥胖)以及Bardet-Biedl综合征的患者有效<sup>[19-20]</sup>。在一项报告中,8例(80%)前黑皮素原基因突变患者和5例(45%)瘦素受体基因突变患者在1年内体重减轻了至少10%<sup>[19]</sup>。另一项研究显示,32.3%的12岁及以上Bardet-Biedl综合征患者在使用赛美拉肽52周后体重减轻至少10%<sup>[20]</sup>。最常见的不良事件包括注射部位局部反应和皮肤色素沉着(100%)、恶心(50%)和呕吐(33%)<sup>[19-20]</sup>。

专家指出,现有文献中存在诸多研究空白,包括缺乏指导儿童和青少年抗肥胖药物临床使用的关键数据。例如,尚不明确何时应开始治疗、治疗的最佳持续时间(如是否会在特定发育阶段通过药物实现“生理重置”),以及生活方式干预在高效抗肥胖药物治疗中的具体作用。目前还需要进一步研究解决患者流失和维持治疗效果的策略,评估治疗的长期效果和不良反应,并明确停止治疗的适应证。此外,未来的研究还需探索治疗效果和结果的异质性,确定多种药物联合使用的最佳管理方案,评估非BMI指标的影响(如心理或社会健康、饮食紊乱和生活质量),并在体重管理中纳入文化背景的考量。与此同时,评估远程医疗及电子和移动医疗保健的可行性和有效性可能有助于提高治疗的可及性。临床试验不仅可以评估一种治疗方法是否有效,还可以探讨其具体作用机制以及其对哪些患儿群体有效。建立临床患儿登记系统并改善数据收集方法,同时多样化招募参与者,包括覆盖低收入和中等收入国家及其他重点人群,将有助于生成更大且信息更丰富的数据集。另外,评估抗肥胖药物使用中的现实因素(如可及性、经济负担能力和依从性)可以帮助逐步实现治疗公平性目标。开发有效的生物标志物也将有助于更好地预测治疗反应。

其他重要的研究问题包括:探讨儿童和青少年在不同治疗方式下的生理代偿机制;研究减重过程

中如何保持去脂体重和骨量(这一点已被患儿、家庭及临床医师一致认为是优先事项);评估使用药物预防肥胖的潜在风险和益处(特别在高风险人群中);以及阐明药物治疗对综合征性肥胖的作用机制和实际影响。

## 循证治疗的使用

上述抗肥胖药物已得到高质量临床证据的支持<sup>[5-7]</sup>,并且使用适应证已获得FDA批准,以及得到AAP 2023年CPG的推荐,用于评估与治疗儿童和青少年肥胖<sup>[8]</sup>。然而,从新知识的产生到其转化为实践的过程通常需要长达17年的时间,而即便如此,只有1/5的循证干预措施能够真正被用于常规临床医疗<sup>[21]</sup>。因此,本次研讨会的专家提出了目前已知的未来研究需要解决的障碍,以便在实践中有效地实施抗肥胖药物处方指导。

在日常初级保健监督中,关于体重和健康的讨论可能因耗时较长而受到限制。此外,与会的多位临床医师表示担心会冒犯患儿或其家庭,或者显得过于挑剔。因此,许多儿科医师选择在日常医疗中回避讨论肥胖问题。然而,患者小组明确指出,他们希望初级保健医师能够为其提供肥胖治疗选项,因为三级医疗中心对大多数患儿而言难以触及。有研究表明,简短的培训干预措施<sup>[22]</sup>和质量改进项目<sup>[23]</sup>可以提升儿科医师的自信心以及以患儿为中心的咨询能力;然而,在实际咨询<sup>[24]</sup>和开具处方方面,医师的自信心仍然较低。在当前有效治疗肥胖的新时代背景下,研究如何提高医师在讨论肥胖及其治疗选项时的信心和舒适度是至关重要的。

抗肥胖药物的剂量和使用时间在临床试验中已有明确规定,但仍缺乏可指导临床处方决策的数据支持,这成为阻碍儿科医师广泛采纳该方案的主要限制因素之一。未来研究应包括“现实世界”实用性研究,以探讨患儿选择标准,包括个体特征(如

年龄、肥胖持续时间、肥胖严重程度、肥胖发病年龄、共存的身心健康状况)、药物相互作用、BMI目标降低值及减重的最佳速度、治疗时长、何时更换或联合抗肥胖药物、术前或术后联合使用药物治疗,以及药物引起的BMI下降对生长和青春期发育的影响。值得注意的是,并非所有患儿都能对抗肥胖药物治疗产生良好反应:在利拉鲁肽治疗组中,有55%的患儿未能达到BMI下降5%的目标<sup>[5]</sup>;在芬特明和托吡酯联合制剂治疗组中,未达标率高达60%<sup>[6]</sup>;而在司美格鲁肽治疗组中,这一比例为27%<sup>[7]</sup>。因此,未来研究应着眼于寻找可预测和预后生物标志物,以指导治疗选择。生活方式干预已被纳入所有肥胖药物临床试验中,但试验之间的干预剂量、时长和内容差异较大。患者小组指出,在大多数社区中,优质且高频的生活方式治疗几乎不存在。未来研究必须明确可获取且有效的生活方式干预形式,以确保服用抗肥胖药物的患儿能够安全用药并优化治疗效果。

在临床实践和公众讨论中,对于青少年心理健康问题的担忧日益显现,尤其是与肥胖治疗相关的进食障碍风险。在肥胖青少年中,与体重正常的同龄人相比,焦虑和抑郁的风险分别高出43%和33%( $P < 0.001$ )<sup>[25]</sup>,并且其自杀尝试率也明显升高[相对风险(relative risk, RR): 1.65, 95%置信区间: 1.30 ~ 2.11;  $P < 0.001$ ]<sup>[26]</sup>。进食障碍在肥胖青少年中也更为常见,尤其是神经性贪食症(RR: 2.3)、暴食症(RR: 2.7)和非典型神经性厌食症(RR: 2.4)<sup>[27]</sup>。然而,在大多数临床试验中,心理健康问题通常被列为排除标准,因此尚不清楚抗肥胖药物在已有心理健康问题或进食障碍患儿中的安全性和疗效。此外,目前针对识别肥胖青少年饮食紊乱模式的筛查或监测工具仍然有限。

## 医疗服务的公平性与可及性

在确保公平获得肥胖治疗方面仍存在诸多挑战。实现儿童肥胖公平医疗所需的核心要素包括:

1. 消除与肥胖相关的偏见和污名;
2. 确保获得基于循证的生活方式干预、药物治疗以及代谢和减重手术等肥胖治疗手段。

本部分的讲者围绕与体重偏见、污名和健康公平相关的证据进行了探讨，并回顾了基于数据的策略来解决偏见并减少一些障碍，从而提供最佳的医疗照护。部分建议包括对所有卫生专业人员进行肥胖病理生理学的正式教育，消除医疗环境中的显性和隐性体重偏见，开展跨文化能力培训来帮助临床医师认识不同文化对理想体重的看法<sup>[28-30]</sup>，并通过远程医疗等方式替代健康服务模式来增加肥胖治疗的可及性。

目前，对医疗系统中普遍存在的与体重相关的污名和歧视对儿童肥胖治疗的影响程度仍在逐渐发展。然而，其潜在影响可能非常显著。体重偏见在医疗环境中普遍存在，不仅存在于医务人员和医学生之间<sup>[31]</sup>，还涉及多个医学专业和医务人员类型<sup>[32,33]</sup>。当体重偏见出现于医疗系统时，患儿的沟通和医疗质量可能会下降<sup>[34-36]</sup>，最终导致患儿回避医疗。例如，35%的家长表示，如果医师对其孩子表现出体重偏见，他们会选择更换医师，24%的父母甚至会完全避开今后的医疗预约<sup>[31]</sup>。此外，耻辱感会对儿童的心理和身体健康产生不良影响，例如抑郁症状、生活质量下降以及进食行为障碍<sup>[36,37]</sup>。这些问题都会削弱患儿的动力和参与度，从而最终降低所有肥胖干预措施的效果。医学教育和培训中也缺乏消除偏见以及认识到肥胖是一种复杂疾病相关的正规教育和培训。公共健康宣传和医疗服务提供者应避免使用恐惧或羞辱的方式，而是将肥胖重新定义为一种“脂肪过多相关”的慢性复发缓解性疾病状态，主要是由于肥胖促进环境与遗传或生物学易感性相互作用的结果<sup>[38]</sup>。同时，应强调对肥胖患儿的人性、尊严和能力的尊重。

在肥胖医学领域接受过培训的医护人员数量不

足可能会对公平地获得循证肥胖治疗产生负面影响<sup>[39,40]</sup>。研究显示，许多初级保健医师在治疗肥胖方面感到准备不足<sup>[41]</sup>。在研讨会上，有亲身经历的家长和青少年分享了找到既具备专业知识又富有同情心的医护人员是多么困难。为医护人员提供肥胖病理生理学、适当沟通方式及行为改变模型的培训，是为患儿提供敏感且有效医疗的关键。患者小组还一致认为，医护人员需要更多的教育和培训来识别并消除实践中的偏见和污名，家长才能信任医师不会对他们的孩子造成伤害。患者小组进一步强调，只有当医护人员以尊重、尊严和接纳的态度对待患儿时，患儿才能学会自我接纳并主动寻求肥胖治疗。

专家和患者小组都认为，医疗保险未涵盖抗肥胖药物治疗费用是使用这些药物的最大障碍之一<sup>[42]</sup>。一些数据显示，患儿需自行支付约68%的肥胖药物费用，而一些行为和生活方式疗法的局限性也阻碍

**表 1 提供肥胖治疗的替代医疗服务模式所面临的障碍概述**

<p>患儿层面</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 健康素养低</li> <li>• 对技术和互联网使用缺乏舒适度</li> <li>• 英语语言能力不足</li> <li>• 对远程医疗服务的保险覆盖不足</li> </ul> <p>医护人员层面</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 培训不足</li> <li>• 确保隐私和保密性的额外要求</li> <li>• 服务报销率低于面对面医疗</li> <li>• 复杂的编码和跨州执照要求</li> <li>• 通过远程医疗实现治疗和医疗服务的标准化</li> </ul> <p>系统层面</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 宽带接入质量和可负担性存在差异</li> <li>• 因“数字化红线”导致的数字互联网接入差距<sup>a</sup></li> <li>• 医疗系统对投资于远程医疗服务的意愿不足</li> <li>• 基于地理位置的报销限制</li> <li>• 可持续性的远程医疗作为医疗服务模式</li> </ul>
---

<sup>a</sup> 数字化红线 (digital redlining) 被定义为“……特定群体被剥夺平等获得互联网等数字工具的系统性过程，“导致在获得教育、就业机会、医疗保健和健康信息方面的不平等”<sup>[49]</sup>。

表 2 研讨会专家确定的关键研究空白

未来临床试验设计的考量

- 抗肥胖药物的长期有效性
- 多样化招募参与者，以更好地代表临床实践中的患儿群体，并深入理解抗肥胖药物在青少年中的作用机制和效果
- 评估与抗肥胖药物使用相关的现实因素，如可及性、可负担性、依从性和可持续性
- 纳入体重管理的文化因素考量

针对儿童和青少年抗肥胖药物临床使用指南

- 用于指导治疗选择的预测性和预后生物标志物
- 确定治疗的起始时间
- 最佳治疗时长及停药指征
- 生活方式干预在抗肥胖药物治疗中的作用
- 抗肥胖药物与其他药物或外科方法的联合治疗策略
- 社会驱动因素对支持或限制抗肥胖药物使用的影响
- 使用药物预防肥胖的潜在风险和益处

治疗结果

- 治疗对生长和青春期发育的影响
- 最佳体重减轻速度
- 治疗对非 BMI 指标的影响：
  - 体成分
  - 精神或心理健康与自尊心
  - 饮食失调行为与进食障碍
  - 生活质量
- 在减重和治疗过程中维持去脂体重和骨密度的策略
- 描述治疗效果和结果的异质性，包括不良反应

改进医疗服务

- 提高医师在讨论肥胖及治疗选择时的自信和舒适度
- 评估远程医疗、电子或移动医疗和其他医疗服务方法的可行性与有效性，并促进其优化

了其使用<sup>[42]</sup>。患者小组表达了对肥胖作为一种慢性终身性疾病却缺乏治疗途径的挫败感，并呼吁医护人员成为患儿的倡导者和支持者，以帮助他们获得适当且有效的医疗。通过实施替代性医疗服务模式（例如：电话问诊、远程医疗虚拟预约、移动健康应用程序如自我监测工具）可能改善肥胖治疗的可及性<sup>[43]</sup>。然而，由于患儿、临床医师和医疗系统的多重挑战（见表 1），这些模式的采用率各不相同，导致医疗可及性和公平性受到限制。评估在不同医疗服务模式下标准化肥胖管理协议的可行性、接受度和有效性，可填补研究和实践领域的空白<sup>[44,45]</sup>。如果取得成功，这些模式可能大幅改善患儿对医疗的可及性。最后，确保临床环境具有体重包容性，比

如在测量儿童体重时提供隐私保护、使用合适尺寸的家具、衣物和设备，可以最大限度地减少焦虑感并提高就诊体验。

## 临床试验设计与评估

临床试验证据对于评估抗肥胖药物在儿童和青少年中的安全性和有效性至关重要，同时可以为临床医师和家庭提供治疗决策的依据。目前的抗肥胖药物是根据 2007 年制定的监管指南获得 FDA 批准的<sup>[46]</sup>，该指南用于对儿童人群的体重药物进行临床评估。这些指南包括试验设计和持续时间的规定、以 BMI 为基础的疗效终点（即参与者 BMI 较基线下降

5%的比例), 以及患儿入组标准<sup>[46]</sup>。然而, 随着抗肥胖药物的快速发展和未来药物研发的推进<sup>[4,18,47]</sup>, 新的临床试验设计需要解决既往试验的一些局限性, 例如扩大主要研究终点的范围, 不再使用BMI作为疗效终点<sup>[18]</sup>。专家强调并由患者小组确认, 有效的肥胖治疗不仅限于减轻体重, 还可以扩展到其他与体重相关的并发症和合并症。选择有意义的治疗结局时, 应以患儿为中心, 基于患儿认为重要的方面, 反映疾病严重性和病理情况, 追踪重要的健康结果, 并应具有简便性、符合成本效益及可重复性。

研讨会专家提出, 身体成分变化 [如体脂肪量和 (或) 分布] 是一个潜在有用的疗效评估指标, 这不仅是因为其在健康结果中扮演重要角色<sup>[48]</sup>, 还因为目前对抗肥胖药物可能导致瘦肌肉流失以及影响骨骼生长和密度的担忧日益增加。尽管生物电阻抗技术可以用于测量整体身体成分, 并在临床上易于实施, 但只有双能X线吸收测定法和磁共振成像能够精确量化体重减轻对瘦肌肉量、骨骼生长和骨密度的影响。然而, 这些技术需要进一步的研究验证, 以确保其在临床环境中的可行性和可及性。研讨会还关注了儿童在使用抗肥胖药物期间可能出现的过度或快速减重的潜在风险。例如, 当体重下降至BMI第50百分位以下时, 可能需要对研究药物的剂量进行调整和稳定。未来需要更多的研究来进一步探讨最佳且安全的体重减轻速度, 同时制定保护肌肉质量 (如通过体育活动和合理营养)、维持线性生长及骨骼健康的策略。

专家讨论了一些在未来临床试验中需更广泛实施的最佳实践。临床试验应考虑放宽排除性标准, 以更真实地反映现实世界中的人群<sup>[18]</sup>。例如, 可以纳入患有常见合并症 (如抑郁症和自闭症) 的个体, 并避免自动排除单基因或综合征性肥胖患儿。扩大纳入标准需要加强安全性监测, 同时未来的临床试验应追踪更多患儿报告的结果 (如心理健康、自尊心和身体形象、饮食行为障碍以及生活质量)。患者

小组指出, 如果肥胖治疗试验中被分配至安慰剂组对照组的患儿能够在试验期间或结束后获得治疗, 他们会更愿意参与。重要的是, 在评估干预策略是否值得投资时, 成本效益分析是一种有效的方法, 可为医疗报销决策和资源分配提供依据。

## 结 论

NIDDK 药物治疗研讨会确定了改善儿童和青少年肥胖治疗的关键空白和研究需求, 内容详见表2。研讨会中最重要的环节是由患儿、家长和照护者以及具有肥胖亲身经历的成年人组成的小组分享环节。他们分享了与肥胖相关的个人经历和挑战。一位参与者说道: “肥胖是我每天都穿戴的‘公告板’, 影响着我生活中的每一秒, 每一个决定。我在每一个社交、人际和职业场合中都预期会遇到污名和偏见。”一位家长补充说: “肥胖一直是压在我儿子肩上的负担, 影响了他的自尊心以及他对自己的看法。孩子需要学会管理并与自己的病情共处, 而不是被内心的批评声音困扰, 那个声音可能会说‘更瘦才更好’。”

为了在医患关系中建立信任, 医务人员在讨论不同治疗方案时必须透明且诚实。这些讨论需要采用整体化方法, 在评估和推荐治疗时将重点放在患儿的整体健康上, 而不仅仅关注体重结果。

(方姝煜 译 李丽丽 校)

联系人: 丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

## 参 考 文 献

- 1 Stierman B, Carroll MD, Chen T, et al. National Health and Nutrition Examination Survey 2017–March 2020 prepandemic data files—development of files and prevalence estimates for selected health outcomes. 2021. National Health Statistics Reports
- 2 Vajravelu ME, Tas E, Arslanian S. Pediatric obesity: complications

- and current day management. *Life (Basel)*. 2023;13(7):1591
- 3 Skinner AC, Staiano AE, Armstrong SC, et al. Appraisal of clinical care practices for child obesity treatment. part i: interventions. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060642
  - 4 Kelly AS. Current and future pharmacotherapies for obesity in children and adolescents. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(9):534–541
  - 5 Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. NN8022-4180 Trial Investigators. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2117–2128
  - 6 Kelly AS, Bensignor MO, Hsia DS, et al. Phentermine/topiramate for the treatment of adolescent obesity. *NEJM Evid*. 2022;1(6)
  - 7 Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al. STEP TEENS Investigators. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2245–2257
  - 8 Hampf SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640
  - 9 National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Issues. NIDDK strategic plan for research. Available at: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/niddk-strategic-plan-for-research>. Accessed February 6, 2023
  - 10 Barlow SE. Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120(Suppl 4):S164–S192
  - 11 Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration, and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics*. 1998;102(3):E29
  - 12 Resnicow K, Delacroix E, Sonnevile KR, et al. Outcome of BMI21: motivational interviewing to reduce BMI through primary care AAP PROS practices. *Pediatrics*. 2024;153(2):e2023062462
  - 13 Dillard JR, Newsome FA, Kelly AS, et al. The effects of antiobesity pharmacotherapy interventions on psychosocial factors among adolescents with obesity: a scoping review. *Curr Nutr Rep*. 2021;10(1):58–70
  - 14 Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a disease: The Obesity Society 2018 position statement. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(1):7–9
  - 15 Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*. 1995;332(10):621–628
  - 16 Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1597–1604
  - 17 MacLean PS, Bergouignan A, Cornier MA, Jackman MR. Biology's response to dieting: the impetus for weight regain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301(3):R581–R600
  - 18 Fox CK, Kelly AS, Reilly JL, Theis-Mahon N, Raatz SJ. Current and future state of pharmacological management of pediatric obesity. [Published online ahead of print February 6, 2024] *Int J Obes (Lond)*. 2024. 10.1038/s41366-024-01465-y
  - 19 Clement K, van den Akker E, Argente J, et al. Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicenter, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(12):960–970
  - 20 Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alstrom syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(12):859–868
  - 21 Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med*. 2011;104(12):510–520
  - 22 Barlow SE, Salahuddin M, Butte NF, Hoelscher DM, Pont SJ. Improvement in primary care provider self-efficacy and use of patient-centered counseling to address child overweight and obesity after practice-based changes: Texas Childhood Obesity Research Demonstration Study. *Child Obes*. 2018;14(8):518–527
  - 23 Camp NL, Robert RC, Nash JE, Lichtenstein CB, Dawes CS, Kelly KP. Modifying provider practice to improve assessment of unhealthy weight and lifestyle in young children: translating evidence in a quality improvement initiative for at-risk children. *Child Obes*. 2017;13(3):173–181
  - 24 Nelson JM, Vos MB, Walsh SM, O'Brien LA, Welsh JA. Weight management-related assessment and counseling by primary care providers in an area of high childhood obesity prevalence: current practices and areas of opportunity. *Child Obes*. 2015;11(2):194–201
  - 25 Förster LJ, Vogel M, Stein R, et al. Mental health in children and adolescents with overweight or obesity. *BMC Public Health*. 2023;23(1):135
  - 26 Iwatate E, Atem FD, Jones EC, Hughes JL, Yokoo T, Messiah SE. Trends in the relationship between suicide behaviors and obesity among adolescents in the United States from 1999 to 2019. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2024;33(3):725–737
  - 27 Mitchison D, Mond J, Bussey K, et al. DSM-5 full syndrome, other specified, and unspecified eating disorders in Australian adolescents: prevalence and clinical significance. *Psychol Med*. 2020;50(6):981–990

- 28 Draper CE, Davidowitz KJ, Goedecke JH. Perceptions relating to body size, weight loss, and weight-loss interventions in black South African women: a qualitative study. *Public Health Nutr.* 2016;19(3):548–556
- 29 Cameron NO, Muldrow AF, Stefani W. The weight of things: understanding African American women’s perceptions of health, body image, and attractiveness. *Qual Health Res.* 2018;28(8):1242–1254
- 30 Montoya C, Boursaw B, Tigges B, Lobo ML. Mirror, mirror on the wall: children’s preferences and self-perceptions of weight in a rural Hispanic community. *J Pediatr Health Care.* 2016;30(6):528–534
- 31 Braddock A, Browne NT, Houser M, Blair G, Williams DR. Weight stigma and bias: a guide for pediatric clinicians. *Obes Pillars.* 2023;6:100058
- 32 Lawrence BJ, Kerr D, Pollard CM, et al. Weight bias among health care professionals: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29(11):1802–1812
- 33 Philip SR, Fields SA, Van Ryn M, Phelan SM. Comparisons of explicit weight bias across common clinical specialties of US resident physicians. *J Gen Intern Med.* 2023;39(4):511–518
- 34 Cohen ML, Tanofsky-Kraff M, Young-Hyman D, Yanovski JA. Weight and its relationship to adolescent perceptions of their providers (WRAP): a qualitative and quantitative assessment of teen weight-related preferences and concerns. *J Adolesc Health.* 2005;37(2):163
- 35 Halvorson EE, Curley T, Wright M, Skelton JA. Weight bias in pediatric inpatient care. *Acad Pediatr.* 2019;19(7):780–786
- 36 Pont SJ, Puhl R, Cook SR, Slusser W, Section On O, Obesity S. OBESITY SOCIETY. Stigma experienced by children and adolescents with obesity. *Pediatrics.* 2017;140(6):e20173034
- 37 Puhl RM, Lessard LM. Weight stigma in youth: prevalence, consequences, and considerations for clinical practice. *Curr Obes Rep.* 2020;9(4):402–411
- 38 Steele M, Finucane FM. Philosophically, is obesity really a disease? *Obes Rev.* 2023;24(8):e13590
- 39 Gudzone KA, Johnson VR, Bramante CT, Stanford FC. Geographic availability of physicians certified by the American Board of Obesity Medicine relative to obesity prevalence. *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(12):1958–1966
- 40 Mastrocola MR, Roque SS, Benning LV, Stanford FC. Obesity education in medical schools, residencies, and fellowships throughout the world: a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(2):269–279
- 41 Johnson S, Gupta S, Mackey E, et al. “We feel like we are in it alone”: a mixed-methods study of pediatric primary care barriers for weight management. *Child Obes.* 2023;19(1):3–12
- 42 Jolin JR, Kwon M, Brock E, et al. Policy interventions to enhance medical care for people with obesity in the United States—challenges, opportunities, and future directions. *Milbank Q.* 2024;102(2):336–350
- 43 Kozak AT, Buscemi J, Hawkins MA, et al. Technology-based interventions for weight management: current randomized controlled trial evidence and future directions. *J Behav Med.* 2017;40(1):99–111
- 44 Bays HE, Fitch A, Cuda S, et al. Artificial intelligence and obesity management: an Obesity Medicine Association (OMA) clinical practice statement (CPS) 2023. *Obes Pillars.* 2023;6:100065
- 45 Chen A, Ayub MH, Mishuris RG, et al. Telehealth policy, practice, and education: a Position statement of the Society of General Internal Medicine. *J Gen Intern Med.* 2023;38(11):2613–2620
- 46 US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: developing products for weight management (draft guidance). Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071612.pdf>. Accessed March 5, 2024
- 47 Jastreboff AM, Kushner RF. New frontiers in obesity treatment: GLP-1 and nascent nutrient-stimulated hormone-based therapeutics. *Annu Rev Med.* 2023;74:125–139
- 48 Agarwal AA, Narayan A, Stanford FC. Body composition in antiobesity medication trials-beyond scales. *JAMA Intern Med.* 2024;184(4):341–342
- 49 McCall T, Asuzu K, Oladele CR, Leung TI, Wang KH. A socioecological approach to addressing digital redlining in the United States: a call to action for health equity. *Front Digit Health.* 2022;4:897250

**【英文原件请参阅 *PEDIATRICS* 2024;154(5):e2024067858】**