

面的新药提供理论依据。但是, GLP-1 仍有部分功能机制还尚未完全明确, 因此, 对 GLP-1 及其类似物的药物应用的普遍性还需要进行持续深入的研究。

参考文献

- Bulter AE, Janson J, Bonner-Weir S. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2003, 52: 102-110
- Quddusi S, Vahl TP, Hanson K, et al. Differential effects of acute and extended infusions of glucagons-like peptide-1 on first- and second-phase insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26: 791-798
- Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1160-1171
- Jiang G, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284(4): E671-678
- Hare K J, Vilsboll T, Asmar M, et al. The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose lowering action [J]. *Diabetes*, 2010, 59(7): 1765-1770
- Werner U, Haschke G, Herling A W, et al. Pharmacological profile of lixisenatide: a new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Regul Pept*, 2010, 164(2-3): 58-64
- Deng S, Vatamaniuk M, Huang X, et al. Structural and functional abnormalities in the islets from type 2 diabetic subjects [J]. *Diabetes*, 2004, 53(3): 624-632
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 316(2): 129-139
- DeFronzo RA, resistance I. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(7): 1270-1287
- Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13(2): 84-89
- Baskin DG, Blevins JE, Schwartz MW. How the brain regulates food intake and body weight: the role of leptin [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001, 14(12): 1417-1419
- Reinehr T, Kleber M, Sousa G, et al. Leptin concentrations are a predictor of overweight reduction in a lifestyle intervention [J]. *Int J Pediatr Obes*, 2009, 4(4): 215-223
- Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, et al. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(4): 258-263
- 赵海燕, 王彦芳, 马爱瑛. 脂肪细胞因子与胰岛素抵抗 [J]. *广东医学*, 2012, 33(4): 557-560
- Bulotta A, Hui H, Anastasi E, et al. Cultured pancreatic ductal cells undergo cell cycle re-distribution and beta-cell-like differentiation in response to glucagon-like peptide-1 [J]. *Mol endocrinol*, 2002, 29(3): 347-360
- Stuhs J, Gotfredsen CF, Romer J, et al. GLP-1 derivative liraglutide in rats with β -cell deficiencies: influence of metabolic state on β -cell mass dynamics [J]. *Br Pharmacol*, 2003, 140(1): 123
- Koizumi M, Doi R, Fujimoto K, et al. Pancreatic epithelial cells can be converted into insulin-producing cells by GLP-1 in conjunction with virus-mediated gene transfer of pdx-1 [J]. *Surgery*, 2005, 138(2): 125
- Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas [J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 113(3): 546-593

(收稿日期: 2013-11-18)

(修回日期: 2013-12-02)

多囊卵巢综合征脂代谢、氧化应激与动脉粥样硬化的关系

崔馨月 侯丽辉 郝松莉 赵红梅

摘要 多囊卵巢综合征(PCOS)导致的代谢异常以脂代谢异常最为常见, 其进一步发展会导致动脉粥样硬化。有研究表明, PCOS 与氧化应激相关, 而氧化应激亦会导致动脉粥样硬化的发生发展。本文就 PCOS 脂代谢与动脉粥样硬化、PCOS 相关的氧化应激与动脉粥样硬化的关系做如下综述, 旨在为治疗 PCOS 提供新的思路。

关键词 多囊卵巢综合征 脂代谢 氧化应激 基质金属蛋白酶 动脉粥样硬化

[中图分类号] R588

[文献标识码] A

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期女性常见的内分泌紊乱疾病, 发生率为 5%~10%, 临床表现为月

经失调、多毛、不孕, 部分患者还伴有肥胖、血脂异常、高胰岛素血症等代谢异常的表现, 远期可因代谢异常增加罹患心血管疾病、2 型糖尿病、子宫内膜癌的风险^[1,2]。在 PCOS 患者的代谢异常表现中, 以血脂异常最为常见, 其长期作用易导致动脉粥样硬化(AS)^[3]。此外, 有报道指出 PCOS 患者体内氧化应

基金项目: 黑龙江省中医药管理局课题(ZHY12-W013)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科

激(OS)水平升高,OS 可导致心血管结构和功能异常,被认为是 AS 发生发展的中心环节^[4,5]。

AS 作为心血管疾病的发病基础,机制复杂,目前主要学说有脂质学说和炎性学说两大类。脂质学说的观点是 AS 发生与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)增多,高密度脂蛋白(HDL)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)抗氧化能力降低有关,另外,脂蛋白(a)的浓度与 AS 的发生呈正相关。炎性学说则认为氧化应激产生的活性氧(ROS)主要参与 AS 的形成过程。本文就目前 PCOS 的研究情况与动脉粥样硬化的关系做一综述,旨在为 PCOS 的治疗提供新思路。

一、PCOS 脂质代谢异常与动脉粥样硬化

根据 NECP 指南约 70% 的 PCOS 患者脂质水平达临界值或升高,我国 PCOS 女性脂质异常发生率为 48.3%^[3,6]。肥胖、胰岛素抵抗、高雄激素血症是导致脂代谢异常的重要因素。大多研究显示 PCOS 患者具有高水平的 LDL-C、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、极低密度脂蛋白(VLDL)和低水平的 HDL-C,即便瘦型 PCOS 体内 LDL-C 也升高。同时,有数据表明 24% 的 PCOS 患者脂蛋白显著增高^[7]。由此可见,PCOS 脂代谢紊乱与 AS 的发生有一定关系。

1. 肥胖:肥胖影响着 50% 的 PCOS 女性。PCOS 患者(包括肥胖与正常体重)腰/臀值升高,此比值升高称为腹型肥胖,并对脂代谢有一定的影响^[3]。一项对 142 名 PCOS 女性的临床研究表明,肥胖(BMI $\geq 30.0\text{kg/m}^2$)PCOS 患者血清 LDL-C、TG 的水平均高于正常体重($< 25\text{kg/m}^2$)和超重($\geq 25\text{kg/m}^2$ 但 $< 30\text{kg/m}^2$)的 PCOS 患者,HDL-C 水平低于后两者并且随 BMI 的升高而降低^[8]。Hernández - Mijares 等^[9]通过对 54 名 PCOS 妇女和 60 名年龄体重匹配的健康女性的研究发现,PCOS 本身不会增加该类人群罹患动脉粥样硬化的风险,但 PCOS 伴随肥胖会加重对血脂动脉粥样硬化的危害作用。此结论提示有效改变生活方式、控制体重对 PCOS 的治疗具有重要意义。

2. 高雄激素血症:高雄激素血症与脂质代谢关系密切,研究发现 PCOS 妇女游离雄激素指数(FAI)与所有脂质参数(除 LDL 颗粒大小)均有关,还发现睾酮在影响血脂谱的诸多因素中占据主导地位^[9]。低 HDL 与睾酮有关,这是由于睾酮通过上调与 HDL 分解代谢相关的两个基因的表达作用降低 HDL 水平,即 SR - BI 和肝脂酶。雄激素还参与调节脂蛋白脂肪酶的活性,脂蛋白脂肪酶的主要生理作用是分解

TG,其活性在 PCOS 妇女体内的脂肪组织中可能与睾酮水平呈负相关,据此推断高雄激素血症还会导致体内 TG 增多^[9]。

3. 胰岛素抵抗:胰岛素抵抗是 AS 发生发展的危险因素之一。研究发现,糖耐量减低或患 2 型糖尿病的 PCOS 妇女发生脂代谢异常的概率显著高于正常血糖的 PCOS 妇女(88% vs 58%),且伴有胰岛素抵抗(IR)的 PCOS 脂代谢异常发生率为 81%^[3]。在伴有 IR 的个体,胰岛素抑制脂肪分解的活性降低,致血浆游离脂肪酸(FFA)增多,过多的 FFA 进入肝脏,使 LDL-C 和 TG 生成增加,而血糖升高致脂蛋白脂肪酶活性降低,因此 LDL-C 和 TG 清除率降低。根据 Rizzo 等^[10]的报道,排卵型 PCOS 导致的动脉粥样硬化程度较无排卵型 PCOS 轻,而胰岛素抵抗程度决定后者致动脉粥样硬化程度。此外,EI - Mazny 等^[11]发现,胰岛素抵抗的 PCOS 患者 TG、LDL-C 水平显著高于非胰岛素抵抗的 PCOS 患者,HDL-C 水平则明显低于非胰岛素抵抗的 PCOS 患者。据此可推断伴有 IR 的 PCOS 患者 AS 的发生率较非胰岛素抵抗的 PCOS 患者高。

二、PCOS 与氧化应激

氧化应激(OS)是指机体活性氧(ROS)产生过多和(或)机体抗氧化能力降低,前氧化系统和抗氧化系统平衡紊乱,从而导致机体急性损伤和潜在性损伤的病态过程。国内外均有 PCOS 患者 OS 水平升高的报道,包括瘦型 PCOS^[4,12~14]。

1. PCOS 的自由基来源:PCOS 的自由基可能来自脂肪组织以及脂肪酸的氧化反应,高血糖状态亦会导致自由基产生过多^[15,16]。肥胖导致脂肪细胞释放促炎细胞因子刺激 ROS 产生。此外,脂肪组织分泌的血管紧张素 II 能增强 NADPH 氧化酶的活性,后者为 ROS 的主要来源,因此,脂肪组织导致与肥胖相关的氧化应激水平升高。一项体外实验提示饱和脂肪酸通过某种机制调节脂肪细胞趋化因子的表达,该机制通过非特异性免疫形式参与 ROS 的产生和激活。也就是说,饱和脂肪酸对 NADPH 氧化酶的刺激作用可导致 ROS 产生增加。高血糖状态也可使 ROS 产生过度,因为其能增强 NADPH 氧化酶的活性。处于此状态下 ROS 产物的活化途径继发于自由基的产生,且最终导致细胞氧化还原状态的改变。由此可见,NADPH 氧化酶为自由基的主要来源途径。另外,NADPH 氧化酶的表达增强产生的过多 ROS 会导致肥胖 PCOS 患者发生胰岛素抵抗。内皮细胞,成纤维

细胞,血管平滑肌细胞以及心肌细胞均有不同类型的NADPH 氧化酶,这些心血管形式的酶被认为是心脏和血管组织 ROS 的主要固定来源,并且与动脉粥样硬化和高血压的发生紧密相关^[17]。

近年来研究还发现 PCOS 患者体内黄嘌呤氧化酶活性增强,该酶亦能产生 ROS,同时消耗 O₂ 产生超氧游离基和过氧化氢。因此,黄嘌呤氧化酶也可能为 PCOS 患者自由基的重要来源^[14]。

2. 氧化应激对 PCOS 的影响:最近一项对 33 名 PCOS 患者和 28 名健康对照组妇女的研究显示,PCOS 患者机体内总氧化水平和氧化应激指标升高,总抗氧化水平降低^[4]。氧化应激的损伤主要由 ROS 引起,在 PCOS 患者体内,电子传递链复合物 I 是 ROS 的作用靶点,最终导致线粒体耗氧量下降,ROS 生成,氧化型谷胱甘肽/还原型谷胱甘肽值增高。PCOS 妇女 ROS 的产生较正常人多,这是独立于肥胖的高血糖血症和游离脂肪酸共同作用的结果。另外,由于氧化应激引起的促炎症状态可能导致 PCOS 发生胰岛素抵抗与高雄激素血症。

氧化应激还参与卵泡膜-间质细胞的调节,其作用是双重的。当氧化应激水平过高时卵泡膜细胞增殖受抑。然而体外实验表明,适度的氧化应激有利于其增殖。另外,适度的氧化应激还能增强卵泡膜上类固醇合成酶的表达,促使睾酮和孕酮合成能力增强。胰岛素转导信号因氧化应激受损致胰岛素代偿性增高,引起高胰岛素血症。高胰岛素血症可刺激卵泡膜类固醇激素的合成。

综上所述,PCOS 参与的氧化应激除导致卵泡膜功能失调外,还与高雄激素血症和胰岛素抵抗的发生有关。

3. 氧化应激与 AS:ROS 参与 AS 的形成与发展,即 ROS 作用于血管内皮细胞(ECs)和平滑肌细胞(VSMC)致 AS。当 ROS 产生增加时引起 ECs 膜稳定性和通透性平衡失调,ECs 内分泌和旁分泌功能受损,黏附分子表达增加,继而血管舒缩功能和抗血栓形成受损及血管重构等级联反应。有实验表明,ROS 可通过激活 JNK/C-jun 途径、上调 Fas 表达、诱导线粒体损伤等途径引起 ECs 凋亡^[18]。VSMC 和成纤维细胞的迁移、增殖与其他血管壁细胞相互作用共同参与完成 AS 的病理过程,其中 VSMC 的迁移与增殖起中心作用,而此完成方式依赖于 ROS。另外,基质金属蛋白酶(MMPs)与 AS 也有一定的关系,其参与 AS 的启动并影响转归。MMPs 的活动促进 VSMC 细

胞突破内弹力层向内膜移行、增殖,促进动脉粥样硬化和斑块形成。Baka 等^[19]通过对比 PCOS 患者与年龄体重匹配的对照组发现 PCOS 患者卵泡液中 MMPs 活性增强。而氨基基脯氨酸二肽酶为一种 MMPs,其活性受氧化应激影响,Nese 等^[4]报道该酶活性在 PCOS 患者体内明显增强。

综上所述,PCOS 与动脉粥样硬化的发生有一定的关系,同时 PCOS 亦受氧化应激作用影响。由此推断,在 PCOS 治疗中,除了控制体重、抗雄激素、增加胰岛素敏感度外,根据患者病情规范合理应用降脂或抗氧化药物可能有助于 AS 的预防,但仍需要进一步研究,从而为临床治疗提供有力佐证。

参考文献

- Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome[J]. Med J Aust, 2004, 180(3): 132-137
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Polycystic ovary syndrome. Number 41, December 2002[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2003, 80(3): 335-348
- Legro RS, Kuneselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome[J]. Am J Med, 2001, 111: 607
- Nese Hilali, Mehmet Vural, Hakan Camuzcuoglu, et al. Increased proli-dase activity and oxidative stress in PCOS[J]. Clin Endocrinol, 2013, 79(1): 105-110
- Papaharalambus CA, Griendling KK. Basic mechanisms of oxidative stress and reactive oxygen species in cardiovascular injury[J]. Trends Cardiovasc Med, 2007, 17(2): 48-54
- 胡卫红, 乔杰, 王黎娜, 等. 多囊卵巢综合征患者代谢综合征的发生及临床特征的相关性[J]. 北京大学学报:医学版, 2010, 42(2): 159-163
- Berneis K, Rizzo M, Hersberger M, et al. Atherogenic forms of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome[J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(1): 56-62
- Rocha MP, Marcondes JA, Barcellos CR, et al. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors[J]. Gynecol Endocrinol, 2011, 27(10): 814-819
- Hernández - Mijares A, Bafuils C, Gómez - Balaquer M, et al. Influence of obesity on atherogenic dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Clin Invest, 2013, 43(6): 549-556
- Rizzo M, Berneis K, Hersberger M, et al. Milder forms of atherogenic dyslipidemia in ovulatory versus anovulatory polycystic ovary syndrome phenotype[J]. Hum Reprod, 2009, 24(9): 2286-2292
- El - Mazny A, Abou - Salem N, et al. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 109(3): 239-241
- 刘谨, 张丹. 氧化应激在肥胖型多囊卵巢综合征发病中的作用[J]. 四川大学学报:医学版, 2012, 43(2): 187-190

(下转第 25 页)