

绝经因素与代谢综合征相关性的研究进展

常 鑫 赵 楠 汤旭磊

摘 要 代谢综合征是中心性肥胖、糖耐量减低、脂代谢异常及高血压等多种危险因素的聚集体。绝经后女性代谢综合征发生率明显上升,是否绝经、绝经年限及不同绝经方式与代谢综合征都存在一定程度的相关性。胰岛素抵抗是 MS 的核心环节,女性绝经可能通过多种机制导致胰岛素抵抗增加,引起代谢综合征。此外,性激素水平的变化、炎症反应及其他生物活性物质等多种因素也可能参与了代谢综合征的发生。本文就女性绝经因素与代谢综合征的相关性及其机制进行综述。

关键词 绝经 胰岛素抵抗 代谢综合征 相关性

中图分类号 R589

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.005

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)作为一种以中心性肥胖、糖耐量减低、脂代谢异常及高血压等多种危险因素为聚集体的综合征,其发病机制尚未十分明确,目前多认为是胰岛素抵抗、全身低度炎症反应、氧化应激、遗传与环境等复杂因素相互作用所致^[1]。近年来全球范围内 MS 成人发生率较高,美国约为 35.0%,欧洲为 24.0%,巴西约为 28.9%,我国为 34.0%^[2]。MS 与糖尿病、心血管疾病、慢性肾脏病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、恶性肿瘤等均存在不同程度的相关性^[1]。MS 的发生率存在性别差异,绝经前女性 MS 发生率较同年龄男性低,绝经后女性 MS 发生率迅速上升,达到甚至超越同龄男性,推测绝经可能是 MS 的危险因素^[3]。近年来女性绝经因素与 MS 的相关性逐渐受到国内外研究者的关注,研究结果尚无统一定论。下面将对女性绝经因素与 MS 的相关性及其机制进行探讨。

一、绝经因素与 MS 的相关性

1. 是否绝经与 MS 的相关性:MS 作为多种代谢异常的聚集体,已成为心血管疾病的重要危险因素。Vishram 等^[3]对欧洲 69094 例 19~78 岁的男性和女性进行随访研究发现,绝经前女性 MS 发生率较同龄男性低,绝经后女性 MS 发生率增加,可达绝经前 5 倍,绝经后女性 MS 发生率均明显高于同龄男性。2010 年伊朗的一项横断面研究显示,与同龄未绝经的女性比较,过早绝经(绝经年龄 30~49 岁)的女性

MS 发生率增加(24% vs 40%),调整年龄及 BMI 等因素后,绝经状态独立于年龄因素成为 MS 发生风险的预测因子^[4]。绝经后女性 MS 发生率增加,不能仅用年龄增加来解释,绝经状态与 MS 显著相关,是 MS 的危险因素之一。少数研究不支持上述结果。例如 Figueiredo 等^[5]对 323 例 40~65 岁女性研究显示绝经后女性 MS 发生率高于绝经前女性,其差异无统计学意义,绝经后女性 MS 发生率增高主要是由于年龄的增加所致,与绝经无相关性。考虑该研究样本量小、缺乏代表性且选取的诊断标准不同可能是造成研究结果差异的原因。

2. 绝经年限与 MS 的相关性:绝经年限为年龄与绝经年龄之差,其数值用来估计女性绝经后的不同时段,女性绝经年限的变化可能影响到体内包括骨代谢在内的多种代谢异常及心血管事件的发生。我国一项对 6022 例 35 岁以上的东北农村女性研究显示,在绝经后的 30 年里,MS 风险随着绝经年限的增加而增加,在绝经后 5~9 年达到最高水平,在 MS 组分中,绝经后 5~9 年内高血糖及高甘油三酯血症患病风险较高^[6]。Yan 等^[7]对 1251 例年龄在 60~95 岁的绝经后女性研究显示,在调整年龄、BMI 等混杂因素后,MS 的患病风险随绝经年限的增加而上升,相比绝经年限 < 10 年的女性,绝经年限在 10~14 年的女性 MS 及高甘油三酯、高血糖等组分的患病风险更高。不同于上述研究结果的是,韩国国家健康和营养检查项目对 862 例绝经后女性的研究显示,绝经年限与 MS 的患病风险无相关性^[8]。考虑该研究样本量较少、绝经年限观察范围较窄且未排除性激素替代治疗人群等因素可能造成研究结果的差异。绝经年限与 MS 的相关性尚需开展更多的研究来证实。

基金项目:甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWST2010-03)

作者单位:730000 兰州大学第一医院

通讯作者:汤旭磊,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:xulei_

tang@126.com

3. 绝经方式与 MS 的相关性:绝经方式可分为自然绝经与人工绝经两种。自然绝经是指随着年龄的递增,卵巢内卵泡的耗竭造成雌激素分泌减少,子宫内膜不再受雌激素刺激而生长,月经停止来潮。而女性在正常绝经年龄前因子宫或卵巢疾病切除了双侧卵巢,或因放、化疗而所造成的卵巢功能永久性停止称为人工绝经。相较于自然绝经女性,人工绝经女性因体内雌激素的突然下降所致的更年期症状更为显著,恶性肿瘤及心血管疾病的患病风险更高。不同绝经方式对 MS 的影响也不同。国外一项纳入 1687 例受试者的 Meta 分析显示,相较于自然绝经的女性,手术绝经者 MS 的患病风险增加 1.51 倍,考虑与手术造成雌激素的突然降低有关^[9]。手术绝经后激素替代治疗可能降低 MS 及其组分的患病风险。一项纳入 107 项研究 33315 例参与者的 Meta 分析显示,相较于未行激素替代治疗者,绝经后激素替代治疗可改善非糖尿病女性的腹部肥胖、胰岛素抵抗、血脂、血压,降低新发糖尿病风险,也可降低糖尿病患者的胰岛素抵抗和空腹血糖^[10]。国际绝经协会在关于女性中年健康和绝经期激素治疗的建议中也指出,对年龄 <60 岁、无心血管疾病史的围绝经期女性行激素替代治疗可通过改善胰岛素抵抗及脂蛋白谱,从而降低 MS 与糖尿病风险^[11]。由上可见,相较于自然绝经女性,手术绝经者造成雌激素水平突然减低可能增加 MS 的患病风险,对其在早期采取激素替代治疗,可能降低 MS 及其组分患病风险,对心血管发挥保护作用。

二、绝经因素与 MS 相关性的可能机制

目前关于绝经因素与 MS 相关性的机制尚不明确,下面对近年来研究的各种相关机制进行阐述。

1. 胰岛素抵抗:胰岛素抵抗作为 MS 发病的核心机制,绝经可能通过胰岛素抵抗导致 MS 的发生。韩国国家健康和营养调查对 11121 例受试者进行胰岛素抵抗的稳态模型评估,结果显示绝经后女性胰岛素抵抗指数较绝经前明显增加,推测女性绝经后雌激素水平的下降可能影响到胰岛素的代谢及体脂分布,从而引起胰岛素抵抗^[12]。动物实验也观察到在卵巢切除的大鼠中,骨骼肌细胞中葡萄糖转运蛋白向质膜易位减少、糖原合酶蛋白表达减少,导致骨骼肌胰岛素敏感度下降,胰岛素抵抗增加^[13]。

性激素结合球蛋白是由肝细胞表达的一种糖蛋白,通过与性激素的结合,调节靶组织的游离性激素生物利用度。女性绝经后性激素结合球蛋白水平下降,性激素结合球蛋白与胰岛素水平呈负相关,性激

素结合球蛋白可能独立于性激素的变化,参与胰岛素抵抗的发展^[14,15]。Yamazaki 等行体外实验发现,经 SHBG 处理后的小鼠巨噬细胞及脂肪细胞炎症因子表达下降、脂质积累减少,推测 SHBG 通过抑制炎症细胞因子如单核细胞趋化因子-1、肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 和生长因子信号转导来发挥其抗炎作用及脂解作用,降低 MS 的发生率。

在围绝经期,女性臀股脂肪向躯干转移,内脏脂肪增加。Abildgaard 等^[16]通过使用磁共振波谱法对 50 例 45~60 岁女性的肌肉和肝脏等组织内的脂质沉积进行测量后发现,与绝经前女性比较,绝经后女性的肝脏和骨骼肌脂质沉积增加,内脏脂肪量是绝经后胰岛素抵抗的预测因子。推测绝经后内脏脂肪量增加可能引起巨噬细胞浸润和胰岛素信号转导受损,导致炎症细胞因子的产生和胰岛素敏感度下降,造成胰岛素抵抗,MS 患病风险增加。

Chedraui 等^[17]研究认为,患有 MS 的绝经后女性体内脂联素水平减低,抵抗素水平增加。脂联素可调节代谢稳态,增强胰岛素敏感度;抵抗素是由单核细胞和脂肪细胞分泌的物质,可能引起胰岛素抵抗。绝经后女性脂联素的减低及抵抗素的增加可能与胰岛素抵抗有关,从而导致 MS 的发生。此外, Schmitt 等^[18]研究发现维生素 D 受体在胰腺 β 细胞和外周细胞中表达,绝经后女性维生素 D 水平下降,维生素 D 缺乏会损害 β 细胞将胰岛素原转化为胰岛素的能力;同时,维生素 D 通过调节细胞外钙离子的水平间接影响骨骼肌和脂肪组织中的胰岛素敏感度,导致胰岛素抵抗,从而引起 MS 患病风险增高。

2. 雌激素:绝经后卵巢逐渐衰竭,雌激素分泌减少。除导致胰岛素抵抗外,雌激素水平的下降可通过影响 MS 的各个组分导致 MS 的发生。Schreiber 等^[19]实验研究发现,相较于正常对照组的雌鼠,在去除卵巢的雌鼠中检测到有更高水平的下丘脑神经肽 QRFP 表达,QRFP 可通过刺激食欲来促进肥胖发生。此外,雌激素可通过与中枢神经系统头端延髓腹外侧区上的雌激素受体 α 、 β 结合,引发交感神经系统的抑制效应,血管紧张素 II 受体的表达减少;与血管内皮细胞的雌激素受体结合,松弛血管平滑肌,活化内皮型一氧化氮合酶,发挥血管保护作用。绝经后女性雌激素水平的下降,削弱了上述效应,导致血管内皮功能受损,血压上升。高血压作为心脏代谢风险因素之一,MS 的患病风险也上升了^[20,21]。

3. 雄激素:女性绝经后雌激素水平减低,总睾酮

水平变化不明显,游离睾酮受性激素结合球蛋白下降的影响轻度升高,表现出雄激素相对增多的状态。游离睾酮可以通过与腹部脂肪细胞内的雄激素受体相结合,抑制瘦素激活棕色脂肪组织产热、降低下丘脑促黑素皮质素的表达等途径来介导内脏脂肪积累,增加 MS 的风险^[22]。此外,雄激素诱导细胞色素 P450 的表达,并通过细胞色素 P450 将花生四烯酸的 ω -羟基催化为 20-羟二十烷四烯酸,20-羟二十烷四烯酸可作用于血管平滑肌细胞,增加细胞钙离子内流,通过钙离子内流产生兴奋收缩偶联,引起血管收缩,血压升高,进而导致 MS 患病风险增加^[21]。

4. 炎症因子及其他:全身低度炎症是 MS 的发病机制之一。研究显示,与没有 MS 的女性比较,具有 MS 的绝经后女性尿激酶型纤溶酶原激活物水平减低,瘦素、丝氨酸蛋白酶、胰岛素、白介素-6 升高,其中白介素-6 与腹部肥胖、高甘油三酯水平呈正相关,尿激酶型纤溶酶原激活物水平与高脂血症呈负相关^[18,23]。Olszanecka 等^[24]认为围绝经期女性中胰岛素样生长因子结合蛋白-2 的下降与 MS 各组分存在显著的相关性,是 MS 的标志。胰岛素样生长因子结合蛋白-2 发挥作用的机制目前尚不明确,推测可能通过抑制或激活信号转导来调节胰岛素样生长因子-1 发挥其抗炎及血管保护效应,从而降低 MS 患病风险。

三、展 望

流行病学研究显示绝经后女性 MS 发生率较绝经前显著上升,绝经后女性可能为 MS 的危险人群。是否绝经、绝经年限及不同绝经方式等绝经因素可能与 MS 及其组分存在一定的相关性,绝经后 MS 的发生机制尚未完全明确,推测可能通过多种途径导致胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗是 MS 发病的核心环节。此外,绝经后 MS 的发生机制也与性激素稳态的改变、炎症因子等因素有关,有待于进一步研究。女性绝经与 MS 的关系对于中老年女性 MS 的防治可能是一个新的关键点,有关的研究可能为此提供一定的线索和依据。目前国内外关于绝经后女性与 MS 关系的研究尚少,且大多数为横断面研究,仍需开展大样本流行病学调查及前瞻性队列研究进行深入探讨。

参考文献

- O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies [J]. *Obes Rev*, 2015, 16(1): 1-12
- Li W, Song F, Wang X, et al. Prevalence of metabolic syndrome a-

- mong middle-aged and elderly adults in China: current status and temporal trends [J]. *Ann Med*, 2018, 50(4): 345-353
- Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, et al. Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107294
- Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women [J]. *Maturnitas*, 2010, 65(3): 262-266
- Figueiredo Neto JA, Figueiredo ED, Barbosa JB, et al. Metabolic syndrome and menopause: cross-sectional study in gynecology clinic [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2010, 95(3): 339-345
- Zhou Y, Guo X, Sun G, et al. Exploring the link between number of years since menopause and metabolic syndrome among women in rural China: a cross-sectional observational study [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(8): 670-674
- Yan F, Liu J, Zhao X, et al. Association of the number of years since menopause with metabolic syndrome and insulin resistance in Chinese urban women [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2015, 24(10): 843-848
- Cho GJ, Park HT, Shin JH, et al. The relationship between reproductive factors and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Survey 2005 [J]. *Menopause*, 2009, 16(5): 998-1003
- Pu D, Tan R, Yu Q, et al. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a Meta-analysis [J]. *Climacteric*, 2017, 20(6): 583-591
- Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2006, 8(5): 538-554
- Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy [J]. *Climacteric*, 2016, 19(2): 109-150
- Yun KJ, Han K, Kim MK, et al. Insulin resistance distribution and cut-off value in Koreans from the 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0154593
- Bitoska I, Krstevska B, Milenkovic T, et al. Effects of hormone replacement therapy on insulin resistance in postmenopausal diabetic women [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2016, 4(1): 83-88
- Ye J, Yao Z, Tan A, et al. Low serum sex hormone-binding globulin associated with insulin resistance in men with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Horm Metab Res*, 2017, 49(5): 359-364
- Feng C, Jin Z. SHBG expression is correlated with PI3K/AKT pathway activity in a cellular model of human insulin resistance [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(7): 567-573
- Abildgaard J, Danielsen ER, Dorph E, et al. Ectopic lipid deposition is associated with insulin resistance in postmenopausal women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(9): 3394-3404

趋势,此时间段符合文献中报告的平均生存期限。本研究分析显示,SAMR1 小鼠中位数生存时间为 79 周,而 SAMP8 小鼠中位数生存时间为 70 周,可见,本研究报道的 SAMP8 小鼠的中位数生存时间长于前期文献报道^[19]。而本研究分析,SAMP8 小鼠饲养 52 周(12 个月),其累计生存比例为 0.73,饲养 60 周后,其累计生存比例为 0.53。其最长寿命长于文献中报道的 12~13 个月。有研究报道,二甲双胍对延长 SAMP8 雄性小鼠的寿命起到积极的作用。通过中剂量组二甲双胍干预的 SAMP8 小鼠 12 月龄生存率达到 70%,而在本实验中发现,即使不经过任何干预,自然生长的 SAMP8 小鼠 12 月龄的生存比例为 0.73^[20]。与自然衰老的 ICR 小鼠比较,其饲养 26 个月,其累计生存比例为 0.50^[20]。自然衰老的 Wistar 大鼠半数生存出现在 92.5 周。可见,SAMP8 小鼠作为研究衰老的模型鼠。

综合相关研究分析,SAMP8 小鼠寿命的延长的机制值得进一步研究,并且将在后续实验中开展延长寿命的营养干预措施研究。

参考文献

- 张丽君,张丽霞,王郝莹,等.二甲双胍对小鼠衰老过程中学习记忆能力的影响[J].中国比较医学杂志,2017,27(12):33-38
- 陈强威,江涛,唐春萍.动物衰老模型建立与机制的研究进展[J].广东药科大学学报,2018,34(1):119-125
- Tyler CR, Noor S, Young T, et al. Aging exacerbates neuroinflammatory outcomes induced by acute ozone exposure[J]. Toxicol Sci, 2018,163(1):123-139
- Kiso M, Manabe N, Komatsu K, et al. Abnormal structural luteolysis in ovaries of the senescence accelerated mouse (SAM): expression of Fas ligand/Fas-mediated apoptosis signaling molecules in luteal cells[J]. J Reprod Dev, 2003, 49(6):457
- Takeda T, Matsushita T, Kurozumi M, et al. Pathobiology of the senescence-accelerated mouse (SAM)[J]. Exp Gerontology, 1997, 32(1-2):117-127
- Takeda T. Senescence-accelerated mouse (SAM): a biogerontological resource in aging research[J]. Neurobiol Aging, 1999, 20(2):

- 105-110
- Miyamoto M. Characteristics of age-related behavioral changes in senescence-accelerated mouse SAMP 8 and SAMP 10 [J]. Exp Gerontol, 1997, 32(1-2):139-148
- Wang J, Ye F, Cheng X, et al. The effects of LW-AFC on intestinal microbiome in senescence-accelerated mouse prone 8 strain, a mouse model of Alzheimer's disease[J]. J Alzheimer's Dis, 2016, 53(3):907-919
- Yanai S, Endo S. Early onset of behavioral alterations in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) [J]. Behav Brain Res, 2016, 308:187-195
- Hosokawa M, Kasai R, Higuchi K, et al. Grading score system: a method for evaluation of the degree of senescence in senescence accelerated mouse (SAM) [J]. Mech Age Dev, 1984, 26(1):91-102
- Fulop T, Le Page, Aurélie, et al. Cellular signaling in the aging immune system [J]. Curr Opin Immunol, 2014, 29:105-111
- 朱华,于品,徐艳峰,等.自然衰老过程中 SD 大鼠免疫系统结构功能的变化[J].中国实验动物学报,2018,26(1):95-101
- 杨薛康.小鼠急性衰老模型的建立及其机制研究[D].西安:第四军医大学,2007
- Fragala MS, Kenny AM, Kuchel GA. Muscle quality in aging: a multi-dimensional approach to muscle functioning with applications for treatment [J]. Sports Med, 2015, 45(5):641-658
- Crane JD, Macneil LG, Tarnopolsky MA. Long-term aerobic exercise is associated with greater muscle strength throughout the life span [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2012, 68(6):631-638
- Hill C, James RS, Cox VM, et al. The effect of increasing age on the concentric and eccentric contractile properties of isolated mouse soleus and extensor digitorum Longus muscles [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 73(5):579-587
- 田枫,张颖,李文婷,等.二甲双胍对快速老化模型 SAMP8 小鼠体重及血液学参数的影响[J].中国兽医杂志,2017,3:102-105
- Shino A, Tsukuda R, Omori Y, et al. Histopathologic observations on the senescence-accelerated mice (SAM) reared under specific pathogen free conditions [J]. Acta Pathol JPN, 2010, 37(9):1465-1475
- 田枫,张颖,李文婷,等.二甲双胍对快速老化模型 SAMP8 小鼠行为学及生存率的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(19):4722-4724
- 陈亮,曲鹏,牛楠,等.长期服用瑞舒伐他汀对自然衰老小鼠寿命的影响[J].山东医药,2012,52(12):79-80

(收稿日期:2019-03-11)

(修回日期:2019-04-06)

(上接第 16 页)

- Chedraui P, Perez-Lopez FR, Escobar GS, et al. Circulating leptin, resistin, adiponectin, visfatin, adiponin and ghrelin levels and insulin resistance in postmenopausal women with and without the metabolic syndrome [J]. Maturitas, 2014, 79(1):86-90
- Schmitt EB, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F, et al. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women [J]. Maturitas, 2018, 107:97-102
- Schreiber A, Arceneaux K, Malbrue R, et al. The effects of high fat diet and estradiol on hypothalamic prepro-QRFP mRNA expression in female rats [J]. Neuropeptides, 2016, 58:103-109
- Liu S, Sun Q. Sex differences, endogenous sex-hormone hormones, sex-hormone binding globulin, and exogenous disruptors in diabetes and related metabolic outcomes [J]. J Diabetes, 2018, 10(6):428-441
- 顾颖,徐明娟.女性绝经后雌激素和雄激素改变与高血压关系的

探讨[J].中国妇幼保健,2013,28(24):4069-4071

- Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, et al. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study [J]. Obesity: Silver Spring, 2010, 18(3):604-610
- Chedraui P, Escobar GS, Perez-Lopez FR, et al. Angiogenesis, inflammation and endothelial function in postmenopausal women screened for the metabolic syndrome [J]. Maturitas, 2014, 77(4):370-374
- Olszanecka A, Dragan A, Kawecka-Jaszcz K, et al. Relationships of insulin-like growth factor-1, its binding proteins, and cardio-metabolic risk in hypertensive perimenopausal women [J]. Metabolism, 2017, 69:96-106

(收稿日期:2019-03-19)

(修回日期:2019-04-09)