

多囊卵巢综合征患者组织胰岛素抵抗

首都医科大学附属北京天坛医院妇产科(100050) 李春霞综述 王蕊审校

摘要 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种发病多因性、临床表现呈多态性的内分泌综合征。其发病原因至今尚未阐明,近年大量研究表明胰岛素抵抗(IR)与PCOS之间关系密切,胰岛素抵抗可能是PCOS发生发展的主要因素之一。胰岛素作用的经典靶器官是肝脏、脂肪及肌肉。目前,对PCOS患者组织胰岛素抵抗的研究主要有脂肪、肌肉、卵巢及子宫内膜,对其作一综述。

关键词 多囊卵巢综合征 胰岛素抵抗 组织

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种以内分泌紊乱为主,多种代谢异常的异质性临床综合征,发病率为3.4%~6.8%^[1]。基本的病理生理改变为慢性持续的无排卵和高雄激素血症。该征发病机制至今尚不清楚。自1980年Burghen等首次提出胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)参与PCOS的发病过程以来,大量的研究表明,IR与PCOS之间存在密切关系,IR可能是PCOS发生发展的主要因素之一。目前有关PCOS与IR的研究不断深入,约64.4%的PCOS患者存在IR^[2],而在普通人群中仅为10%~25%。在PCOS患者中无论肥胖与否都具有不同程度的IR及高胰岛素血症,IR是独立于肥胖的。

IR是指当机体内生理水平的胰岛素促进器官、组织和细胞吸收利用葡萄糖的效能下降的代谢状态,为维持相对正常的血糖水平,机体代偿性地增加胰岛素的分泌,形成高胰岛素血症。IR的发生机制十分复杂,根据胰岛素调节糖代谢作用过程的不同环节,IR可分为受体前水平、受体水平和受体后水平,其中任何一个环节缺陷皆可导致IR。基础研究表明:PCOS患者发生IR的主要原因是胰岛素受体后信号传导障碍。胰岛素作用的经典靶器官是肝脏、脂肪、肌肉,对PCOS患者IR的研究,主要集中在脂肪组织和肌肉组织,近年来对卵巢、子宫内膜的研究逐渐增多。对这方面的研究作一综述。

PCOS脂肪组织的IR与脂肪细胞因子

有学者对PCOS患者腹壁脂肪细胞的葡萄糖转运活力进行测定的结果表明,PCOS组胰岛素剂量反应曲线右移伴曲线高度降低,说明其对低浓度的胰岛素信号刺激不敏感,但可通过提高胰岛素刺激浓度而改善外周组织对葡萄糖的摄取和利用,提示

PCOS患者的脂肪细胞存在IR。

脂肪细胞是胰岛素作用的主要靶细胞之一,IR导致脂肪动员和利用障碍,成为肥胖发生的重要危险因素,脂肪细胞可产生多种脂肪细胞因子参与IR的发展。

脂联素(adiponectin)是由脂肪细胞分泌的224个氨基酸组成的多肽,近年研究表明,脂联素在调节糖、脂代谢过程中发挥重要作用,其能增加骨骼肌脂肪酸氧化,并抑制肝脏糖异生,增强外周组织对胰岛素的敏感性、改善IR。Carmina等^[3]比较年龄、体质量指数(BMI)相匹配的52例PCOS妇女和45例正常排卵的妇女血脂联素水平,发现PCOS患者脂联素水平明显低于正常对照组。Panidis等^[4]研究也发现上述相同的结果,并且相同BMI的PCOS患者血清脂联素水平与IR指数呈负相关^[5]。给予PCOS患者口服吡咯列酮16周后测定血脂联素水平较治疗前有明显升高^[6]。因此,脂联素与PCOS的关系正逐渐引起重视。Ardawi等^[7]认为,不同程度IR的肥胖或是瘦型的PCOS患者均表现出低脂联素血症,表明PCOS患者的IR或其他代谢紊乱受血浆脂联素水平调节。在对脂肪组织的研究中发现,相同BMI的PCOS患者的皮下及网膜脂肪组织中脂联素及其mRNA表达均明显低于对照组^[8]。以上研究均提示,脂联素水平在PCOS患者IR的发生中具有重要作用。而且Rasmussen等^[9]研究结果显示,肥胖患者与非肥胖患者相比,肥胖患者脂肪组织中脂联素受体1(AdipoR1)表达较低,其表达量与BMI呈负相关,体质量减轻可使AdipoR1表达显著增加。提示肥胖人群中低水平AdipoR1可削弱脂联素在脂肪组织中的生物学作用,加重低水平脂联素对肥胖患者代谢的负面影响。

脂联素和肿瘤坏死因子(TNF- α)同为脂肪细

胞分泌因子,二者在空间结构上有极大相似性,然而其生物学活性却具有相反的作用。TNF- α 抑制胰岛素受体及其底物由胰岛素诱导的酪氨酸磷酸化,并且下调脂肪细胞中胰岛素敏感的葡萄糖载体蛋白(GLUT)4,参与肥胖和 IR 的发生和发展;而脂联素则可明显抑制巨噬细胞中 TNF- α mRNA 的表达及 TNF- α 合成,从而逆转 IR。在对 2 型糖尿病患者的研究中发现:IR 状态下机体产生过量 TNF- α ,后者能抑制脂联素启动子的活性,并且剂量依赖性地降低脂联素在脂肪细胞的表达。有学者发现 PCOS 患者血中 TNF- α 水平高于正常对照组,而且与 BMI 和 IR 指数显著正相关,与胰岛素敏感性负相关。推测 TNF- α 与 IR 存在着密切的关系,可能涉及胰岛素信号通路的多个环节。

抵抗素(resistin)是一个新的反映胰岛素敏感性的脂肪细胞因子。其结构中富含半胱氨酸,可以抑制胰岛素刺激脂肪细胞摄取葡萄糖,从而导致 IR。中国学者研究显示:虽然正常 BMI 的 PCOS 患者也存在明显的高胰岛素血症,但其血清抵抗素浓度与正常对照组相比并无显著差异,但在 PCOS 患者脂肪细胞中抵抗素 mRNA 水平较对照组高两倍,且 PCOS 患者脂肪细胞的胰岛素受体、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、GLUT4 水平和对照相比都明显减少;同时还发现不论 BMI 正常与否,PCOS 患者血抵抗素与正常对照组均无差别,但是,经腹腔镜下卵巢打孔术治疗后 3 个月,用半定量 RT-PCR 方法测定 PCOS 患者脂肪组织中抵抗素 mRNA 的表达较术前明显下降达到正常对照组水平,提示脂肪细胞中抵抗素的过度表达可能是 PCOS 发病的一个局部决定因子。但这个结果有待更大样本量的证实。而 Panidis 等^[10]通过对 90 例 PCOS 妇女的研究首次提出,若排除 BMI 的因素,抵抗素和 PCOS 的 IR 无相关性。与 Escobar-Morreale 等^[11]的研究结果一致。Jakubowska 等^[12]给予 12 例肥胖并且存在 IR 的 PCOS 患者口服吡咯列酮 6 个月后发现,BMI 及抵抗素与用药前无明显改变,而 IR 指数有明显下降,因此认为抵抗素水平和 IR 相关是伴随于肥胖本身而不是一个独立的诱发因素。

瘦素(leptin)是 1994 年由 Friedman 研究组从遗传性肥胖小鼠(ob 小鼠)的脂肪组织中采用位置克隆技术首次克隆出的小鼠肥胖基因(ob 基因),是由脂肪细胞合成分泌的一种蛋白类激素。其生物学效应为降低食欲,增加能量消耗,抑制脂肪酸和脂质合成,从而减轻体质量。瘦素可促进胰岛素样生长因

子-1(IGF-1)的合成和释放,还可直接抑制基础胰岛素与葡萄糖刺激的胰岛素释放、抑制胰岛素和 IGF-1 在外围组织中的生物学效应,参与 IR 的发生和高胰岛素血症的形成。肥胖 PCOS 患者,脂肪组织产生较多的瘦素或使瘦素分泌脉冲频率及幅度和节律发生改变,血瘦素浓度升高,一方面通过下丘脑和垂体间接促进胰岛素和 IGF-1 的产生释放,另一方面又在外周组织拮抗胰岛素作用,参与 IR 的进一步发展。

研究表明,在胰岛素受体后信号传导中,胰岛素受体底物(IrS)介导的 PI3K 对 PCOS 患者发生 IR 的作用逐渐受到重视^[13]。PI3K 是处于胰岛素受体后的信号分子,具有反馈抑制 IrS1 作用。PI3K 是胰岛素刺激葡萄糖摄取和 GLUT4 转位所必需的信号分子。IrS/PI3K 途径是胰岛素信号转导的主要途径之一,IrS 的酪氨酸磷酸化可使 PI3K 活化。因此,PI3K 的活性与 IrS1 及 IrS2 的酪氨酸磷酸化位点相关^[14]。PI3K 由一个分子质量为 85 ku 的调节亚基(p85)和一个分子质量为 110 ku 的催化亚基(p110)组成,前者与 IrS 结合,后者催化磷脂酰肌醇的磷酸化,表现为 PI3K 的催化活性。在胰岛素刺激下,IrS 与 p85 结合,解除对 PI3K 的抑制作用,p110 即可发生活化,从而催化下游信号分子发挥复杂的生物学作用。PI3K 的表达减少或活性的降低必将导致胰岛素信号转导异常,引起 IR 的发生。有研究发现 PCOS 患者脂肪细胞中 PI3K 活性明显下降,但 PI3K 蛋白及 mRNA 表达无明显改变。表明 PCOS 患者 IR 与 PI3K 活性下降有关,而引起 PI3K 活性下降的机制不是由于其本身基因表达改变,可能是由于上游信号分子的改变,使 PI3K 活化受阻、活性下降所致。

IrS 作为胰岛素受体信号细胞内传导的重要分子,既是胰岛素受体酪氨酸激酶的底物,也是胰岛素多种生物调节作用的中间体,在 IR 中起至关重要的作用,而多数学者认为,IrS2 导致 IR 的作用更强烈。国外有研究应用基因敲除鼠体外细胞的实验发现,IrS2 的缺乏可致 PI3K 活性的降低而诱发 IR。Mor 等^[15]研究 13 例伴 IR 的 PCOS 患者及 15 例无 IR 的 PCOS 患者,以 8 例月经规律育龄健康女性为对照组,用 ELISA 法检测其胰岛素受体酪氨酸磷酸化程度(用酪氨酸磷酸化胰岛素受体/总胰岛素受体表示),发现伴 IR 的 PCOS 患者组的胰岛素受体酪氨酸磷酸化程度明显低于无 IR 的 PCOS 患者组及对照组,无 IR 的 PCOS 患者组与对照组相比差异无统计学意义,提示伴 IR 的 PCOS 患者存在胰岛素受体自身磷酸化缺陷。

PCOS 卵巢组织的 IR

已知 PCOS 患者 IR 主要发生在胰岛素作用的经典靶组织——如骨骼肌、脂肪、肝脏等。以卵巢组织外的 IR 和高胰岛素血症来解释卵巢本身的功能异常可能是不充分的。并且, PCOS 的 IR 程度与 2 型糖尿病相似, 两者区别在于 PCOS 患者尚存在持续的生殖功能障碍, 这就提示 PCOS 患者卵巢本身有易感性问题。

中国学者通过体外实验研究 11 例 PCOS 患者 (PCOS 组) 和 33 例排卵功能正常的输卵管性不孕患者 (对照组) 发现, 胰岛素作用后, PCOS 组卵巢颗粒细胞的糖原合成量与对照组比较明显降低。糖原合成是人体内葡萄糖无氧代谢的重要途径, 是体现胰岛素敏感性的直接指标。Yen 等^[16]用免疫印迹法检测各种信号蛋白含量, 发现 PCOS 患者卵泡膜细胞的 IrS1 和 IrS2 增加, 卵巢黄素化颗粒细胞 IrS1 增高, IrS2 降低, 说明 PCOS 患者的卵巢组织存在选择性 IR, 表现为胰岛素介导的代谢功能受损, 但不影响胰岛素介导的细胞分化及甾体激素合成^[17]。所以, PCOS 患者卵泡膜细胞的 IrS1 和 IrS2 增加可能是其胰岛素介导的代谢功能受损的代偿性表现, 而 IrS1 和 IrS2 量的增加势必引起胰岛素介导的下游信号传导的放大作用, 导致卵泡膜细胞的增殖及雄激素的合成增加, 这可能在 PCOS 的高雄激素合成及子宫内膜增生中起重要作用。Moran 等^[18]各取 1 例 PCOS 患者及正常妇女的卵巢, 发现在胰岛素作用下, PCOS 患者卵巢的胰岛素受体的酪氨酸自身磷酸化程度比正常妇女低 4.3 倍。总之, PCOS 患者卵巢 IR 和糖代谢异常表现在: 卵巢颗粒细胞的葡萄糖无氧代谢产物合成量明显下降; PCOS 卵巢组织学发现调节糖代谢的胰岛素信号蛋白表达量和分布明显异常; PCOS 患者卵巢胰岛素受体的自身磷酸化程度下降, 均提示 PCOS 患者卵巢本身的糖代谢异常和 IR。

PCOS 肌肉组织的 IR

体内胰岛素刺激的葡萄糖摄取约 85% 由骨骼肌承担。PCOS 肌细胞 IR 指胰岛素受体后信号传导障碍, 即胰岛素与胰岛素受体结合后, IrS 酪氨酸磷酸化和 PI3K 活性均下降, 且与体内葡萄糖摄取下降相平行。而 IrS1 酪氨酸磷酸化增强, 胰岛素介导的葡萄糖摄取下降。对肌细胞进行高胰岛素正葡萄糖钳夹测试, 发现葡萄糖清除率显著下降, 而胰岛素受体, IrS 和 PI3K 含量均无显著改变。PCOS 患者新鲜骨骼肌细胞存在 IR 现象, 而肌细胞体外培养后, 却表现为基础状态和胰岛素刺激状态下的葡萄糖转运

和糖原合成均升高, 这一现象说明, 环境因素在 PCOS 的 IR 的发病机制中起重要作用^[19]。

葡萄糖进入细胞是糖代谢的限速步骤, 其跨膜转运是由 GLUT 介导, 目前发现有 5 种类型, 其中 GLUT4 主要分布于细胞内, 在肌肉和脂肪组织中转运葡萄糖。其对胰岛素反应敏感而迅速并快速增加葡萄糖的转运, 在葡萄糖的吸收和利用上起了关键限速作用, GLUT4 主要负责各类细胞 (包括子宫内膜细胞) 的基础糖需求, 与 IR 密切相关。有研究发现, PCOS 患者脂肪细胞膜上 GLUT4 数量下降, 但这是一种原发因素, 还是继发于受体后信号传递障碍目前尚不清楚。肥胖患者通过饮食控制可以上调骨骼肌细胞 GLUT4 的基因表达。在动物实验中, 长期运动锻炼也可使大鼠骨骼肌中 GLUT4 蛋白和 mRNA 的表达升高, 增加胰岛素的敏感性。

PCOS 子宫内膜组织的 IR

PCOS 患者的子宫内膜中有不同程度的增生, 如单纯增生、复合增生、不典型增生、甚至子宫内膜癌。传统观点认为, PCOS 增生的子宫内膜是长期雌激素持续刺激所致。近年对子宫内膜的研究发现, 子宫内膜不仅仅是卵巢分泌的甾体激素的靶器官, 还表达其他一些激素及生长因子的受体, 在这些因子的调控下发生增殖与分化。有研究发现, 子宫内膜为增殖症的 PCOS 患者胰岛素曲线下面积比增殖期患者高; 子宫内膜为单纯增生的 PCOS 患者糖负荷后 60 min 和 120 min 的胰岛素与胰岛素曲线下面积比增殖期患者高, 提示胰岛素在 PCOS 患者子宫内膜病变中起促进作用。

正常人类分泌期子宫内膜胰岛素受体数量是增殖期的 2 倍, 酪氨酸激酶的活性也显著高于增殖期。对增殖期与分泌期等量受体进行酪氨酸激酶的活性比较, 发现差异无统计学意义。说明酪氨酸激酶活性在分泌期的增加, 完全是受体数目增加的结果。对体外培养的间质细胞分别给予雌激素、孕激素和雌孕激素联合应用, 发现孕激素和雌孕激素使胰岛素受体增加的量显著高于单一的雌激素的作用。分泌期子宫内膜胰岛素受体数量的增加可能使间质细胞对胰岛素的敏感性增加。有研究显示: PCOS 组分泌期子宫内膜间质细胞胰岛素受体表达显著低于对照组分泌期, 而且 PCOS 组子宫内膜病理检验也显示分泌反应欠佳, 提示胰岛素受体在分泌期的作用对正常黄体功能的依赖性不可忽视, 只有在足量孕激素的作用下子宫内膜间质细胞才能对胰岛素信号产生相应的反应, 才能有助于子宫内膜的正常转化。

中国学者采用免疫组化方法对 PCOS 患者子宫内膜胰岛素及其受体的表达进行了半定量分析, 结果表明 PCOS 组增殖期子宫内膜局部胰岛素与正常增殖期子宫内膜相比差异无显著性, 但其受体表达显著低于后者, 提示 PCOS 患者的子宫内膜存在 IR。而且由于胰岛素在子宫内膜的发育中起作用, 因此也提示临床 IR 对 PCOS 子宫内膜发育的影响可能是 PCOS 患者促排卵治疗后妊娠率低或妊娠后流产率高的原因之一。但目前没有 PCOS 患者分泌期子宫内膜局部胰岛素及 Ir 表达的报道。

动物试验中, PCOS 组大鼠较对照组子宫内膜细胞上胰岛素受体表达明显下降, 胰岛素明显增加; 经二甲双胍治疗后, PCOS 组子宫内膜胰岛素受体无明显变化, 而胰岛素明显降低, 内膜的局部 IR 得到改善。

GLUT4 与胰岛素敏感性关系密切, 与胰岛素敏感指数正相关。GLUT4 及其 mRNA 在 PCOS 患者子宫内膜中均表达, Mioni 等^[20]对 25 例 PCOS 患者和 9 例正常体质量健康妇女的增殖晚期子宫内膜 GLUT4 及其 mRNA 的表达进行研究发发现: 肥胖同时伴 IR 的 PCOS 患者内膜 GLUT4 及其 mRNA 表达较对照组显著下降, 二者的表达与肥胖和 IR 均呈正相关。

瘦素在子宫内膜的表达情况报道不一致。多数认为瘦素蛋白在子宫内膜有表达, 而对于瘦素 mRNA 在子宫内膜的表达说法不一。瘦素受体是一组较大的跨膜糖蛋白, 缺乏内在的酪氨酸激酶活性, 其中瘦素长受体 (ob-RL) 是唯一有完整的胞内区并具有细胞内酪氨酸残基的 ob-RL 形式, 具有信号传导功能。中国对 PCOS 患者着床期子宫内膜瘦素及 ob-RL 蛋白和 mRNA 的研究发现, ob-RL 蛋白和 mRNA 在 PCOS 患者子宫内膜着床期腺体的表达较正常妇女子宫内膜腺体表达明显降低, 而在 2 例经药物治疗后妊娠的 PCOS 患者内膜 ob-RL 的表达呈强阳性, 提示 PCOS 内膜存在 IR。但至今还没有一种直接的实验方法能确定 PCOS 子宫内膜存在 IR, 尚待以后进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2006,61(2):125-135.
- [2] DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment [J]. *Fertil Steril*, 2005,83(5):1454-1460.
- [3] Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2005,152(3):389-394.
- [4] Panidis D, Farmakiotis D, Rousso D, et al. Decrease in adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome after an oral glucose tolerance test [J]. *Fertil Steril*, 2005,83(1):232-234.
- [5] Gulcelik NE, Aral Y, Serter R, et al. Adiponectin is an independent determinant of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2006,22(9):511-515.
- [6] Majuri A, Santaniemi M, Rautio K, et al. Rosiglitazone treatment increases plasma levels of adiponectin and decreases levels of resistin in overweight women with PCOS: a randomized placebo-controlled study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2007,156(2):263-269.
- [7] Ardawi MS, Rouzi AA. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2005,83(6):1708-1716.
- [8] Tan BK, Chen J, Digby JE, et al. Upregulation of adiponectin receptor 1 and 2 mRNA and protein in adipose tissue and adipocytes in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome [J]. *Diabetologia*, 2006,49(11):2723-2728.
- [9] Rasmussen MS, Lihn AS, Pedersen SB, et al. Adiponectin receptors in human adipose tissue: effects of obesity, weight loss, and fat depots [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2006,14(1):28-35.
- [10] Panidis D, Koliakos G, Kourtis A, et al. Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2004,81(2):361-366.
- [11] Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JL, et al. Adiponectin and resistin in PCOS: clinical, biochemical and molecular genetic study [J]. *Hum Reprod*, 2006,21(9):2257-2265.
- [12] Jakubowska J, Bohdanowicz-Pawlak A, Milewicz A. The effect of rosiglitazone on plasma adiponectin and resistin levels in obese PCO woman-preliminary report [J]. *Przegl Lek*, 2007,64(2):70-73.
- [13] Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005,90(10):5711-5716.
- [14] Kim YB, Peroni OD, Aschenbach WG, et al. Muscle-specific deletion of the Glut4 glucose transporter alters multiple regulatory steps in glycogen metabolism [J]. *Mol Cell Biol*, 2005,25(21):9713-9723.
- [15] Mor E, Zograbyan A, Saadat P, et al. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: clinical parameters and pathogenesis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004,190(6):1654-1660.
- [16] Yen HW, Jakimiuk AJ, Munir I, et al. Selective alterations in insulin receptor substrates -1, -2 and 4 in theca but not granulosa cells from polycystic ovaries [J]. *Mol Hum Reprod*, 2004,10(7):473-479.
- [17] Rice S, Christoforidis N, Gadd C, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries [J]. *Hum Reprod*, 2005,20(2):373-381.
- [18] Moran C, Huerta R, Conway-Myers BA, et al. Altered autophosphorylation of the insulin receptor in the ovary of a woman with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2001,75(3):625-628.
- [19] Corbould A, Kim YB, Youngren JF, et al. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005,288(5):1047-1054.
- [20] Mioni R, Chiarelli S, Xamin N, et al. Evidence for the presence of glucose transporter 4 in the endometrium and its regulation in polycystic ovary syndrome patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004,89(8):4089-4096.