

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2020.06.011

胰岛素抵抗与妇科疾病关系的研究进展*

胡亦然¹ 李 蕴² 蔡平平^{3△}

山东中医药大学中医学院 2013 级中医学八年制¹4 班,²2 班,济南 250011

³ 山东第一医科大学附属省立医院中医科,济南 250021

关键词 胰岛素抵抗;多囊卵巢综合征;子宫内膜息肉;子宫内膜癌;妊娠期糖尿病

中图分类号 R71 **文献标识码** A

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指胰岛素作用的靶器官,例如骨骼肌、白色脂肪组织及肝脏等,对胰岛素的生物学反应低于正常水平,致使胰岛素不能发挥正常刺激组织细胞对葡萄糖摄取和利用的功能,从而发生单位胰岛素功能下降的现象^[1]。IR 参与多种疾病的发病,可伴随多种病理状态,包括肥胖^[2]、高血压、动脉粥样硬化、多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)^[3]、非酒精性脂肪肝^[4]、恶性肿瘤、慢性肾脏病^[5]、神经退行性疾病、皮肤病^[6]等。IR 是在遗传和环境因素的复杂相互作用下缓慢进展的病理过程,目前研究认为 IR 的主要发病机制有氧化应激、炎症、胰岛素受体突变、胰岛素信号转导缺陷、内质网应激和线粒体功能障碍等^[7]。随着研究的深入,IR 在妇科疾病发病机制中的作用日益凸显,尤其是多囊卵巢综合征、子宫内膜息肉(endometrial polyps, EP)、子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)、妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)等。本文就 IR 与妇科疾病的关系展开以下综述。

1 IR 与 PCOS

PCOS 是一种常见的妇科内分泌及代谢紊乱性疾病,在临床上,患者多以高雄激素血症、卵巢多囊样改变、持续无排卵为特征,常伴有 IR 和肥胖。IR 是 PCOS 重要的病理生理基础,约 50%~70% PCOS 患者(特别是肥胖者)存在不同程度的 IR 及高胰岛素血症^[8]。

在徐晶晶等^[9]对照研究中,青春期 PCOS 组患者的空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)及稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(the homeostatic model of insulin resistance, HOMA-IR)均高于正常对照组,其中 PCOS 肥胖组 FINS 及 HOMA-IR 高于 PCOS 非肥胖组;提示 IR 普遍存在于青春期 PCOS 女性中,且肥胖型患者 IR 的严重程度及发生率均较非肥胖者要高。患有 PCOS 的女性骨骼肌存在表观遗传和转录改变,而骨骼肌的转录和表观遗传学变化是可能导致 PCOS 妇女出现 IR 的原因。过量的雄激素可通过诱发腹部和内脏肥胖推动 PCOS 女性的 IR 和代谢功能障碍^[10];同时,在 PCOS 女性高雄激素血症发病机制中高胰岛素血症的作用日益突出,因此 IR 和高雄激素血症可能是 PCOS 发病机制中相互关联的关键因素^[3]。李向红等^[11]研究证实 PCOS 患者存在 IR 和高雄激素血症,IR 可显著促进雄激素分泌。戚怀钻^[12]测定了 200 例 PCOS 患者血清性激素水平和 IR 水平,发现 PCOS 组的睾酮(testosterone, T)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和 HOMA-IR 水平均显著高于对照组,且 T 值与 HOMA-IR 有显著性的相关关系;推测性激素与 IR 可能共同参与了 PCOS 的进展。其相关机制可能为,高胰岛素可使 LH 脉冲振幅和频率增加, LH 的相对增加刺激卵巢间质、卵泡膜细胞分泌更多的雄激素前体和雄激素;过多的胰岛素还可增强合成雄激素关键酶的活性,增强了卵巢、肾上腺分泌雄激素能力;同时可通过对肝脏合成性激素结合球蛋白的抑制作用,使游离睾酮增加,进而导致体内雄激素水平升高;另外游离胰岛素样生长因子的增多,使卵泡膜细胞和颗粒细胞类固醇激素合成增多,加重了高雄激素血症^[13]。IR 和高雄激素血症之间的相互作用,推动了 PCOS 的发生发展。PCOS 女性的高胰岛素水平使窦前卵泡对 FSH 的敏感性增加,导致卵泡募集过多,

* 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No. 国中医药人教函[2018]134 号);山东省中医药科技发展计划项目(No. 2019-0294)

△通信作者, Corresponding author, E-mail: pingpingcai@126.com

同时可诱导颗粒细胞上 LH 受体的表达和提前黄素化,导致大量窦卵泡积聚,形成无排卵和多囊卵巢的形态^[14]。

2 IR 与 EP

EP 是一种常见的良性子宫内膜疾病,是由子宫内膜腺体及纤维化内膜间质过度增生所形成的赘生物,源于子宫内膜基底层,在子宫腔内以不同的大小、数量和位置出现。EP 临床表现多样,包括异常子宫出血、月经过多、经期延长、不孕等,其中异常子宫出血为最常见的表现。

EP 的发病机制尚不清楚,多数学者认为,其发生与性激素代谢紊乱、炎症因子异常、基因突变、细胞凋亡等多方面因素有关。近年来研究^[15]发现,IR 在子宫内膜病变中起重要作用。Özkan 等^[16]研究发现,EP 组患者的体重指数、腰围、空腹胰岛素水平和 HOMA-IR 值均明显高于非 EP 组,IR(HOMA-IR ≥ 3) 在 EP 组明显更频繁,提示 EP 与 IR 之间有一定相关性,且 EP 在肥胖女性中更为常见。Kaya 等^[17]将 168 例诊断为 EP 或子宫内膜增生(组织病理学检查无异型性)妇女设为研究组,正常或萎缩性子宫内膜者设为对照组,分别对 2 组患者胰岛素抵抗水平进行分析,数据显示研究组患者空腹血糖和 HOMA-IR 水平明显升高,当空腹血糖高于 110 mg/dL 时,EP 的发生风险增加了近 5 倍(OR 为 5.26,95%CI 为 1.25~22.12),当 HOMA-IR > 2.34 时,被证明可增加 2 倍的良性子宫内膜病变风险。

胰岛素作为一种多功能的蛋白质激素,能够促进细胞增殖、抑制细胞凋亡。高水平的胰岛素在敏感细胞中显示有促有丝分裂的作用。另外,过多的胰岛素也可导致胰岛素样生长因子 1(IGF-1)的增加,而 IGF-1 在细胞增殖中起着重要作用。子宫内膜作为胰岛素的靶器官之一,高胰岛素可以促进子宫内膜增殖,同时抑制肝脏合成性激素结合球蛋白,机体性激素水平升高,进而导致 EP^[18]。

3 IR 与 EC

EC 为女性生殖道三大恶性肿瘤之一,近年来,EC 的发病率在世界范围内逐年升高,在欧洲、北美等发达国家居妇科恶性肿瘤首位,占女性生殖道恶性肿瘤 20%~30%。

IR 对子宫内膜癌发生发展的影响,越来越受到国内外学者的关注。代谢综合征^[20]、肥胖^[21]、高血压^[22]、糖尿病是诱发子宫内膜癌 EC 的高危因素,而

其共同的生理病理基础为 IR 及高胰岛素血症^[23]。研究发现,IR 与 EC 的发生呈正相关性,IR 及高胰岛素血症可增加 EC 的侵袭性。C 肽与胰岛素一起储存在细胞内,两者同时释放等量的胰岛素,C 肽水平升高可反映内源性胰岛素分泌增加和胰岛素抵抗,其可作为胰岛素分泌的间接标志物。有研究^[24]检测了胰岛素蛋白 C 肽水平与 EC 之间的关系,结果显示 EC 患者空腹/非空腹 C 肽水平均明显高于对照组,证据表明两者存在剂量-反应关系。Hernandez 等^[25]研究显示,EC 患者空腹循环胰岛素和空腹/非空腹 C 肽水平明显升高,HOMA-IR 值也较高,与非恶性肿瘤的女性相比,确诊为 EC 患者的胰岛素水平显著高于对照组;这也进一步论证 IR 与 EC 发生发展密切相关。在 Lai 等^[26]实验中,EC 组高胰岛素血症和 IR 发生率明显高于子宫内膜良性病变组,随着 IR 或代谢异常的改善,EC 的风险也会降低,Logistic 回归显示 IR 和高胰岛素血症是 EC 的危险因素。

高水平的胰岛素及 IGF-1 能使芳香化酶将雄烯二酮转化生成雌激素的过程加快,增加体内游离的活性雌激素,雌激素长时间刺激子宫内膜,而缺少相应的孕激素拮抗,从而发生异常增生甚至恶变,同时还可增强雌激素对子宫内膜腺细胞的促癌生物学活性^[27]。目前有大量证据表明,胰岛素和 IGF-1 也可直接作用于子宫内膜癌细胞,激活胰岛素受体导致细胞增殖增加和凋亡抑制^[28],诱导恶性肿瘤的发生发展。

4 IR 与 HDP

HDP 是妊娠与血压升高并存的一组疾病,根据 2018 年 ISSHP 发布的《妊娠期高血压疾病:ISSHP 分类、诊断和管理指南》,HDP 被分为 2 大类、6 种亚型。

HDP 至今病因不明,研究^[29]发现,HDP 与 IR 有明显的相关性,IR 是 HDP 发病的独立高危因素。Negrato 等在一项前瞻性研究^[30]中表明,HDP 患者血压随着 HOMA-IR 数值的增加而增加,IR 与 HDP 的发生风险有关,特别是子痫前期,研究结果支持 IR 可能在 HDP 发病机制中发挥作用的假设。与此同时,HDP 也可加重 IR,尤其在孕晚期^[31]。其相互作用机制可能为,高水平的胰岛素可使交感神经系统兴奋,促进去甲肾上腺素的生成;IR 降低 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及钙泵活性,进而增加血管平滑肌对血管活性物质刺激的敏感性,收缩血管;降低一氧化氮的合成及造成脂质代谢紊乱,影响前列腺素 E_2 的合成,从而增加外周血管阻力;IR 还可增加水钠潴留、促进血管平滑肌的生长,使血压升高。在高血压基础上,微血管痉挛,

使得外周组织的胰岛素敏感性降低,葡萄糖的摄取利用减弱,IR 更为显著^[32]。

5 IR 与 GDM

GDM 是指妊娠期首次发生或发现的不同程度的糖代谢异常,近年来 GDM 的发病率呈明显增高趋势。

GDM 确切发病机制尚未完全阐明,已有研究发现 IR 可能是 GDM 发生发展的主要环节^[33]。在妊娠期,胎儿能量的主要来源是通过胎盘从母体获取葡萄糖。妊娠早中期糖代谢具有以下特点:①随妊娠的进展,妊娠期血浆葡萄糖的水平不断降低;②肾血流量及肾小球滤过率均增加,但肾小管对糖的重吸收率不增加,导致尿糖增加;③雌、孕激素作用于母体,使其对葡萄糖的利用增多,空腹血糖降低。但随着孕期的进展,各种拮抗胰岛素物质增加,如肿瘤坏死因子、瘦素、胎盘催乳素、皮质醇等,导致 IR 增强,孕妇对胰岛素敏感性不断下降,为使正常糖代谢水平稳定,胰岛素需求量增加,最终,当机体不能代偿这一生理变化时而使得血糖升高,出现 GDM^[34]。陈倩倩等^[35]比较了不同妊娠时期 GDM 患者和正常孕妇的 IR 及胰岛 β 细胞分泌功能发现,无论在妊娠期的哪个阶段,未经治疗的 GDM 患者均存在严重 IR。刘丽华等^[36]通过对比 GDM 孕妇与糖耐量正常孕妇发现,GDM 组孕妇的 HOMA-IR 水平显著高于正常对照组,说明在 GDM 机体状态发生改变的情况下,胰岛 β 细胞功能尚未受损,胰岛素的分泌尚可满足机体正常生理功能的需要,但难以补偿 IR 的增加,推测 IR 可导致 GDM。Aune 等^[37]在一项荟萃分析中表明,在妊娠前和妊娠早期,通过体育活动改善 IR,可显著降低 GDM 发病风险。这也进一步论证了 IR 在 GDM 发生发展中的重要作用。

6 结语

IR 是代谢综合征最重要的病理生理学特征,IR 广泛存在于妇产科领域中,直接或间接参与了多种妇产科疾病的发生发展过程。随着研究的逐步深入,IR 在妇产科疾病中的作用机制也将逐渐明晰。早期发现并改善 IR 状态,降低相关妇产科疾病发生概率,对妇产科疾病的防治有积极的临床意义。

参 考 文 献

[1] 李宾,姜晓峰. 代谢综合征的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(24):2996-3001.
[2] 王梅霞,孙梅菊,郭清影. 益气生津方对老年 2 型糖尿病

患者胰岛素抵抗及胰岛功能的影响[J]. 中西医结合研究,2020,12(2):82-84,93.

[3] Moghetti P. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome[J]. *Curr Pharm Des*,2016,22(36):5526-5534.
[4] 肖凤英,张压西,崔金涛,等. 茵陈清肝汤治疗 2 型糖尿病伴非酒精性脂肪肝病的临床观察[J]. 中西医结合研究,2012,4(6):281-284,288.
[5] 韩爽,徐弘昭,许钟镐. 胰岛素抵抗在糖尿病及糖尿病肾病进展中的作用[J]. 中国实验诊断学,2017,21(2):368-371.
[6] 刘鑫,汤红燕,骆志成. 胰岛素抵抗在相关皮肤病中的研究进展[J]. 中国医学科学院学报,2020,42(2):247-250.
[7] Yarbeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, et al. Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms[J]. *J Cell Physiol*,2019,234(6):8152-8161.
[8] Jiao J, Fang Y, Wang T, et al. Epidemiologic investigation of polycystic ovarian syndrome (PCOS) in Han ethnic women of reproductive age in Liaoning Province, China [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*,2014,41(3):304-309.
[9] 徐晶晶,赵赞,林金芳. 青春期多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗及糖代谢异常的分析[J]. 中华内分泌代谢杂志,2010,26(5):355-358.
[10] 王莉,王恩浩,谢璇. 多囊卵巢综合征遗传和胰岛素抵抗的临床研究进展[J]. 实用妇科内分泌电子杂志,2017,4(35):198.
[11] 李向红,陈庆,哈灵侠,等. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗与性激素的关系研究[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(11):54-57.
[12] 戚怀钻. 多囊卵巢综合征患者激素与胰岛素抵抗指数相关性研究[J]. 医药前沿,2018,8(7):21-22.
[13] Trikudanathan S. Polycystic ovarian syndrome[J]. *Med Clin North Am*,2015,99(1):221-235.
[14] 陈子江. 生殖内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:197.
[15] 封全灵,律欢欢,张林东,等. 胰岛素抵抗与子宫内膜息肉发生的相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2017,32(4):665-667.
[16] Özkan NT, Tokmak A, Güzel Aİ, et al. The association between endometrial polyps and metabolic syndrome: a case-control study[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*,2015,55(3):274-278.
[17] Kaya S, Kaya B, Keskin HL, et al. Is there any relationship between benign endometrial pathologies and metabolic status? [J]. *J Obstet Gynaecol*,2019,39(2):176-183.
[18] Moschos SJ, Mantzoros CS. The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications[J]. *Oncology*,2002,63(4):317-332.

- [19] 易红,李晓红,李瑾. 代谢综合征与子宫内膜病变的相关性研究[J]. 生殖医学杂志, 2013, 22(7): 481-485.
- [20] Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis[J]. *Endocrine*, 2014, 45(1): 28-36.
- [21] Horn-Ross PL, Canchola AJ, Bernstein L, et al. Body size over the life-course and the risk of endometrial cancer: the California Teachers Study [J]. *Cancer Causes Control*, 2016, 27(12): 1419-1428.
- [22] Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44808.
- [23] 黎雪浓, 吴晓玲. 胰岛素抵抗与妇科恶性肿瘤[J]. 贵州医药, 2007, 31(4): 374-377.
- [24] 刘子瑜, 张洁清, 莫哲伦, 等. 胰岛素抵抗与子宫内膜癌发生相关性研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(9): 706-709.
- [25] Hernandez AV, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, et al. Insulin resistance and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(18): 2747-2758.
- [26] Lai Y, Sun C. Association of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical and typical endometrial cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2): 2173-2178.
- [27] 张阳阳, 张琨, 李冬, 等. 子宫内膜癌发病相关危险因素的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(1): 219-222.
- [28] Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer[J]. *Cancer Epidemiol Bio-*
- markers Prev, 2008, 17(4): 921-929.
- [29] 罗先虎, 向阳, 余中成. 胰岛素抵抗程度与高血压患者血压的相关性分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(S1): 52-53.
- [30] Negrato CA, Jovanovic L, Tambascia MA, et al. Association between insulin resistance, glucose intolerance, and hypertension in pregnancy[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2009, 7(1): 53-59.
- [31] 陆桂月, 黄亚娟. 胰岛素抵抗与妊娠期高血压疾病相关性[J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(9): 638-641.
- [32] Yuen L, Wong VW. Gestational diabetes mellitus: Challenges for different ethnic groups[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(8): 1024-1032.
- [33] 谢然, 王山米, 魏丽惠. 糖耐量异常的晚期妊娠妇女胰岛素分泌与胰岛素抵抗的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2000, 35(12): 709.
- [34] Lacroix M, Kina E, Hivert MF. Maternal/fetal determinants of insulin resistance in women during pregnancy and in offspring over life[J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(2): 238-244.
- [35] 陈倩倩, 姚书忠. 胰岛素抵抗指数诊断妊娠期糖尿病的临床价值[J]. 广西医学, 2015, 37(11): 1553-1555, 1565.
- [36] 刘丽华, 于桂梅, 石芳鑫. 胰岛素抵抗在妊娠期糖尿病发病机制中的作用[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(11): 1375-1377.
- [37] Aune D, Sen A, Henriksen T, et al. Physical activity and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies[J]. *Eur J Epidemiol*, 2016, 31(10): 967-997.

(收稿日期: 2020-09-15)