

雌激素与胰岛素抵抗

周寿红 综述, 胡弼 审校

(南华大学医学院生理学教研室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 雌激素与胰岛素抵抗的关系; 综述; 雌激素; 胰岛素抵抗

[摘要] 女性绝经后体内雌激素的下降与胰岛素抵抗发生有关。雌激素替代能增强胰岛素的敏感性, 改善糖、脂代谢的紊乱, 缓解胰岛素抵抗, 防止胰岛素抵抗综合征的发生。其可能机制是雌激素能增强胰岛素的信号转导, 增强糖、脂代谢关键酶的活性, 促进葡萄糖转运体的表达和转位, 以及促进一氧化氮的释放和钙拮抗作用等。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

女性绝经后心血管疾病和 2 型糖尿病的发病率及其并发症发生率均明显提高, 绝经后雌激素的减少导致胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的产生被认为是心血管疾病和 2 型糖尿病的发病率增加的中间环节^[1], 雌激素替代治疗绝经后胰岛素抵抗综合征(syndrome of insulin resistance, SIR)已经用于临床实践, 但雌激素提高机体胰岛素敏感性, 缓解 IR 的机制仍未完全阐明。本文就近年来雌激素与 IR 之间关系的研究现状作一综述。

1 胰岛素抵抗的基本含义

胰岛素抵抗是指胰岛素在糖摄取和利用方面以及其他方面作用受损, 即一定量的胰岛素所产生的生物学效应低于预计的正常水平, 机体为克服 IR 而产生代偿性高胰岛素血症。IR 是许多病理状态之中的一种普遍现象, 如 2 型糖尿病、高甘油三脂血症、高密度脂蛋白胆固醇血症、高血压等。因此 1988 年美国学者 Reaven 把以 IR 为核心的各种疾病的总和称为 SIR。胰岛素靶细胞胰岛素受体缺陷和胰岛素受体后缺陷是 IR 的重要原因。胰岛素受体缺陷包括异常受体表达、受体数目、亲和力及特异性的改变和酪氨酸激酶活性的异常等。胰岛素受体后缺陷包括胰岛素信号转导中效应蛋白构型变化和表达异常及葡萄糖载体、葡萄糖激酶的异常和糖原合成障碍等^[2]。

2 雌激素的减少与胰岛素抵抗的发生

研究表明体内雌激素浓度变化与胰岛素的敏感性的改变有关。刘雅等^[3]发现绝经后糖耐量异常的妇女与绝经后糖耐量正常和正常月经妇女相比, 雌二醇(E₂)和胰岛素敏感指数(ISI)明显降低, 血糖和胰岛素水平显著升高。黄继良等^[4]研究发现绝经 1 年以上的健康妇女(平均 56 岁)与绝经前正常行经的妇女(平均 37 岁)相比其血清(E₂)显著性降

低, 促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)显著升高, 且 E₂ 与血浆胰岛素呈显著负相关, 而 E₂ 与胰岛素敏感性呈显著正相关。Lindheim 等^[5]认为胰岛素原分泌增加是 2 型糖尿病 β 细胞功能紊乱的标志, 健康绝经后肥胖的妇女由于雌激素水平的降低, 可能造成胰岛素原分泌增加, 形成高胰岛素血症, 其中 44% 存在胰岛素敏感性下降等 IR 表现。Brett-Connor 等^[6]对 469 名绝经后非糖尿病妇女进行了研究, 发现与正常行经妇女相比, 存在糖耐量受损, 空腹血糖、胰岛素水平升高, 进行雌激素替代后, 可降低血糖、胰岛素水平, 改善糖耐量。Gravholt 等^[7]研究发现, Turner 综合征患者雌激素的严重不足与胰岛素敏感性的下降呈明显正相关, 进入青春期后, 雌激素替代可提高胰岛素敏感性, 纠正糖耐量的异常。Kumagai^[8]和 Rincon 等^[9]发现雌性大鼠卵巢切除后胰岛素敏感性、葡萄糖的摄取和糖原的合成均降低, 认为生理浓度的雌激素可能在维持胰岛素的正常敏感性方面起到一定的作用。

3 雌激素替代对胰岛素抵抗的影响

绝经后妇女补充雌激素可明显改善胰岛素敏感性。Borissova 等^[10]对绝经后 2 型糖尿病患者进行激素替代治疗时发现, 不同类型的雌激素均能够促进胰岛素分泌的第一期和第二期, 葡萄糖钳夹实验发现其敏感性明显升高, 空腹高胰岛素血症得到纠正。Elbers 等^[11]在研究变性个体(男变女)之中性激素对 SIR 的影响时发现大剂量的雌激素能够提高男性个体的胰岛素敏感性。Siri 等^[12]在黑色脂肪组织缺乏的人载脂蛋白 B 转基因大鼠中发现, 切除卵巢后, 其肥胖、IR、高脂血症较对照组显著加重; 雌激素替代后能减轻肥胖, 降低血浆胰岛素水平, 纠正糖耐量异常和增加胰岛素敏感性。Galipeau 等^[13]发现, 给雄性大鼠喂养高果糖饮食可产生典型的 SIR, 包括糖耐量异常、空腹血糖升高等; 而给雌性大鼠喂养高果糖饮食不产生典型的 SIR, 血糖没有明显升高; 而高果糖喂养去卵巢的雌性大鼠空腹血糖却显著升高; 给予雌激素替代的同时高果糖喂养去卵巢的雌性大鼠却没有出现空腹血糖的升高等 SIR 的表现。表明雌激素能够抑制高果糖饮食所诱导的空腹血糖升高和糖耐量的受损。Campbell

[收稿日期] 2004-05-28 [修回日期] 2004-11-27

[作者简介] 周寿红, 硕士研究生, 研究方向为心血管生理, 联系电话 0734-8281635, E-mail 为 zhouhouhong@126.com。通讯作者胡弼, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管生理, 联系电话 0734-8282753, E-mail 为 Hu50Bi@Hotmai.com。

等^[14]发现卵巢切除的雌性 SD 大鼠其股四头肌胰岛素刺激的葡萄糖的摄取下降,给予雌激素替代后恢复正常。但最近发现雌激素替代治疗对胰岛素的敏感性有双重效应。Lindheim 等^[15]发现给绝经后妇女每日 0.625 mg 结合雌激素,胰岛素耐量试验的 K 值较基础值增加 25%;如每日给结合雌激素 1.25 mg 则可使 K 值下降 24.7%。这说明适量的雌激素替代能够增强胰岛素的敏感性,而大剂量雌激素替代反而降低胰岛素的敏感性,加重 IR。马虹宇等^[16]发现雌性大鼠卵巢切除后其血浆载脂蛋白 A1 显著降低,雌二醇替代能够增加其血浆的含量,调节脂质代谢。Loter 等^[17]发现妇女卵巢切除后可导致体脂增加、脂质代谢紊乱和胰岛素敏感指数下降等 IR 的表现;雌激素替代后能够通过抑制肝脂酶的活性,使 HDL 分解减少,并促进载脂蛋白 A1 的合成;同时通过上调肝内 LDL 受体,加速 LDL 清除,降低血浆 LDL,改善脂质代谢,缓解 IR。

4 雌激素改善胰岛素抵抗的可能机制

4.1 雌激素对胰岛素信号通路的影响

雌激素能影响胰岛素信号通路的多个环节。Gonzalez 等^[18,19]在雌性 SD 大鼠卵巢切除后进行雌激素替代治疗,发现生理剂量的雌激素在治疗 6~11 天后能够增加肝脏和肌肉组织中的胰岛素受体数量,而对脂肪组织没有影响,但在治疗 16 天后仅增加肌肉组织中的胰岛素受体数量;相反高剂量的雌激素却降低肌肉和脂肪组织中的胰岛素受体数量。Gonzalez 等^[20]研究发现,妊娠早期生理浓度的雌激素能增加胰岛素受体的数量、酪氨酸磷酸化水平,增加胰岛素的敏感性;而妊娠晚期高浓度的雌激素却降低胰岛素受体的数量、酪氨酸磷酸化水平,导致 IR。Xie 等^[21]发现高浓度的胰岛素孵育 HepG 细胞诱导 IR 后,其胰岛素受体和胰岛素受体底物 1、2(IRS1-1、IRS1-2)的表达均降低,而在雌激素处理后其胰岛素受体和 IRS-1、2 的表达均增加。Lee 等^[22]发现胰岛素样生长因子(IGF)和雌激素受体(ER)信号转导途径之间存在着 Cross-talk。雌激素通过诱导 IGF 的 3 种关键调节分子(胰岛素样生长因子受体及其下游的 IRS-1 和 2)的表达以增强 IGF 的信号转导。Richards 等^[23]采用雌激素处理去卵巢小鼠子宫,子宫提取液中胰岛素受体和 IRS-1、2 其酪氨酸磷酸化的免疫活性明显增强。以上提示生理浓度雌激素能够上调胰岛素受体和 IRS-1、2 的表达,增强胰岛素受体和 IRS 的酪氨酸残基磷酸化,增强胰岛素的信号转导,缓解 IR。

4.2 雌激素对糖转运和糖代谢关键酶的影响

葡萄糖进入细胞是糖代谢的限速步骤,其跨膜转运是由葡萄糖转运体所介导的,目前已经发现有五种类型,其中主要分布于肝脏、脂肪和肌肉组织的葡萄糖转运体 1、4(GLUT1、4)起着重要作用。Campbell 等^[15]发现卵巢切除的雌性 SD 大鼠其股四头肌葡萄糖的摄取下降,而给予雌激素替代后恢复正常,但是股四头肌中 GLUT4 的表达并没有影响。因而雌激素促进糖转运可能是促进 GLUT4 从胞内囊泡向质膜转移,对 GLUT4 的表达并没有影响。Medina 等^[24]发现 17 β 雌激素能够上调人乳腺癌细胞的葡萄糖转运体 1-4(GLUT1-

4) 的表达。Sugaya 等^[25]发现雌性 SD 大鼠卵巢切除后给予生理剂量的 17 β 雌激素[10 μ g/(kg·d)]皮下注射,对脂肪组织中 GLUT4 mRNA 的水平并没有影响;而给予超生理剂量[50 μ g/(kg·d)]皮下注射后,却可使脂肪组织中 GLUT4 mRNA 的水平降低,但骨骼肌中的 GLUT4 mRNA 的水平没有影响,这表明超生理剂量的雌激素能够抑制脂肪组织中 GLUT4 的表达。Welch 等^[26]发现给未成年大鼠的子宫用低剂量的雌激素孵育 2 h 时, GLUT1 的转位(胞内囊泡转到细胞膜)并没有增加,但葡萄糖的摄取率却增加了 1 倍多,表明 GLUT1 的转位在雌激素刺激糖转运的早期效应中并不起作用;孵育 4~8 h 后,其葡萄糖的摄取率增加约 3~4 倍,同时 GLUT1 的 mRNA 和蛋白的表达也增加,这提示在雌激素刺激糖转运的晚期效应中可能既有 GLUT1 转位的增加,也有 GLUT1 表达的增加。尽管雌激素对葡萄糖转运及葡萄糖转运体的影响比较复杂,但大量研究表明雌激素能够促进胰岛素介导的糖转运,改善外周 IR。李峰等^[27]发现用高浓度胰岛素孵育小鼠肌原细胞诱导 IR 后,其糖原合成酶(GS)、磷酸果糖激酶(PFK)、丙酮酸激酶(PK)的活性下降,而用 17 β 雌激素处理后 GS、PFK、PK 的活性均得到增强。Beckett 等^[28]发现卵巢切除的 SD 大鼠骨骼肌中 GS、 β -羟脂酰辅酶 A 脱氢酶和 PFK 显著低于假手术组,雌激素替代后得到明显改善。由此可见雌激素能增强糖代谢关键酶的活性而改善糖代谢,缓解 IR。

4.3 雌激素对内皮细胞和一氧化氮的影响

刘应才等^[29]研究发现,绝经后妇女较绝经前妇女血清雌二醇和一氧化氮(NO)下降,肱动脉血流介导的舒张反应较绝经前明显下降;短期雌激素替代后雌二醇和 NO 较治疗前显著升高,肱动脉血流介导的舒张反应显著改善。且肱动脉血流介导的舒张反应与雌二醇和 NO 呈显著性正相关。刘军等^[30]发现雌性日本大耳家兔在卵巢切除后,球囊损伤髂动脉的内皮细胞,用 17 β 雌激素[400 μ g/(kg·d)]皮下注射 14 天后,结果发现雌激素替代组血清雌二醇浓度明显增高,损伤后内皮细胞增殖速度明显加快,二者呈高度的相关性,这表明雌激素能促进内皮细胞增殖,而保护内皮细胞。Mormoi 等^[31]发现卵巢切除的大鼠其大脑基底动脉乙酰胆碱介导的内皮依赖的舒张反应降低,而给予 17 β 雌激素替代后,乙酰胆碱介导的舒张反应明显增强。Zhu 等^[32]发现雌激素能使白细胞介素 1 等细胞因子诱导的大鼠血管平滑肌和骨骼肌细胞中诱导型一氧化氮合酶(iNOS) mRNA 的表达增加,使 NO 的产生增加。此外雌激素也能够促进原代培养的人脐静脉内皮细胞 NO 的释放。Ogando 等^[33]发现卵巢切除的大鼠其子宫和主动脉三种 NOS 的活性和表达均降低,用 17 β 雌激素皮下注射替代后,其 NOS 的活性和表达均升高,NO 的产生和释放增加,而改善 IR。

4.4 雌激素的钙拮抗作用

细胞钙处理异常,尤其是胞液游离钙水平升高可能是 IR 的基础^[34]。目前认为,雌激素具有钙拮抗效应,其证据为:雌激素可阻断血管和神经的 L-型电压依赖性钙通道,减轻因 Ca²⁺ 内流造成的神经细胞损伤^[35];在离体的心肌细胞中 17 β 雌激素通过抑制钙内流使细胞内游离钙减少导致心肌细胞收缩力减弱^[36]。Tsang 等^[37]发现在卵巢切除的大鼠

中, L-型钙通道 mRNA 的表达增加, 而给予 17 β 雌激素后, L-型钙通道 mRNA 的表达水平与正常对照组相同。表明雌激素缺乏可上调钙通道, 从而出现胞液钙增高, 导致 IR; 而雌激素替代能下调钙通道的表达、降低胞液钙, 缓解 IR。

5 问题与展望

女性绝经后, 体内性激素的改变, 特别是雌激素的减少, 与心血管疾病和 2 型糖尿病发病率的增加密切相关, 其核心是雌激素的减少所导致的 IR。因而用雌激素替代防止妇女绝经后 IR 的发生逐渐被人们重视。但目前对雌激素替代治疗(ERT)的看法还不一致, 多数学者认为利多弊少, 认为能够防止 IR 的发生, 降低心血管疾病和 2 型糖尿病的危险性。但有学者认为长期补充雌激素有增加乳腺癌和子宫内膜癌发病率的危险, 因而长期的利与弊以及雌激素的种类、剂量、剂型、给药方法和联合用药等还有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci (Lond)*, 2002, **102** (2): 151-166
- [2] Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X. *Can J Cardiol*, 2000, **16** (6): 779-789
- [3] 刘雅, 王煜, 袁涛. 绝经后性激素变化在胰岛素抵抗发病中的作用. *四川医学*, 2002, **23** (9): 892-893
- [4] 黄继良, 赵瑞芝, 谷程娟. 绝经后妇女性激素的变化与胰岛素抵抗的关系. *现代中西医结合杂志*, 2001, **18** (10): 1 719-720
- [5] Lindheim SR, Presser SC, Diloff W, Blumberg B, McBride OW. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril*, 2001, **60** (4): 664-667
- [6] Brett-Connor, Goudos VT, Dumesic DA, Pasquali R. Effects of estradiol on serum insulin and insulin sensitivity in adult obese and normal-weight men. *Metabolism*, 2001, **46** (2): 526-528
- [7] Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care*, 1998, **21** (7): 1 062-070
- [8] Kumagai S, Holmang A, Bjornthorp P. The effect of oestrogen and progesterone on insulin sensitivity in female rats. *Acta Physiol Scand*, 1993, **149** (2): 91-97
- [9] Rincon J, Holmang A, Wahlstrom E. Mechanisms behind insulin resistance in rat skeletal muscle after oophorectomy and additional testosterone treatment. *Diabetes*, 1996, **45** (6): 615-621
- [10] Borissova AM, Tankova T, Kamenova P. Effect of hormone replacement therapy on insulin secretion and insulin sensitivity in postmenopausal diabetic women. *Gynecol Endocrinol*, 2002, **16** (1): 67-74
- [11] Elbers JM, Giltay EJ, Teerlink T, Scheffer PG, Asscheman H, Seidell JC. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, **58** (5): 562-571
- [12] Siri PW, Ginsberg HN. Ovariectomy leads to increased insulin resistance in human apolipoprotein B transgenic mice lacking brown adipose tissue. *Metabolism*, 2003, **52** (6): 659-661
- [13] Galipeau D, Vema S, McNeill JH. Female rats are protected against fructose induced changes in metabolism and blood pressure. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)*, 2002, **283** (6): 2 478-484
- [14] Campbell SE, Febbraio MA. Effect of the ovarian hormones on GLUT4 expression and contraction-stimulated glucose uptake. *Am J Physiol (Endocrinol Metab)*, 2002, **282** (5): 1 139-146
- [15] Lindheim SR, Araujo DA, Farias ML. Effects of transdermal and oral estrogen replacement on lipids and glucose metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Climacteric*, 2003, **5** (3): 286-292
- [16] 马虹宇, 曹兴福, 王京花, 张丽敏. 雌二醇对雌性大鼠血清载脂蛋白 A1 和 B 含量的影响. *中国动脉硬化杂志*, 1998, **6** (2): 156-158
- [17] Loter A, Nathorst-Boos J, Carlstrom K. Serum lipids in oophorectomized women during estrogen and testosterone replacement therapy. *Maturitas*, 2004, **47** (2): 123-129
- [18] Gonzalez C, Alonso A, Grueso NA. Role of 17 β estradiol administration on insulin sensitivity in the rat: implications for the insulin receptor. *Steroids*, 2002, **67** (13): 993-005
- [19] Gonzalez C, Alonso A, Diaz F. Dose- and time-dependent effects of 17 β estradiol on insulin sensitivity in insulin dependent tissues of rat: implications for IRS-1. *J Endocrinol*, 2003, **176** (3): 367-379
- [20] Gonzalez CG, Alonso A, Balbin M. Effects of pregnancy on insulin receptor in liver, skeletal muscle and adipose tissue of rats. *Gynecol Endocrinol*, 2002, **16** (3): 193-205
- [21] Xie P, Liu ML, Gu YP. Oestrogen improves glucose metabolism and insulin signal transduction in HehG2 cell. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2003, **30** (9): 643-648
- [22] Lee AV, Jacon JG, Gooch JL, Surmacz E, Moscat J. Enhancement of insulin like growth factor signaling in human breast cancer: estrogen regulation of insulin receptor substrate-1 expression in vitro and in vivo. *Mol Endocrinol*, 1999, **13** (5): 787-796
- [23] Richards RG, Diaugustine RP, Petrusz P, Gliess PS, Dunn C. Estradiol stimulates tyrosine phosphorylation of the insulin like growth factor-1 receptor and insulin receptor substrate-1 in the uterus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **93** (21): 12 002-007
- [24] Medina RA, Meneses AM, Vera JC. Estrogen and progesterone upregulate glucose transporter expression in ZR-75-1 human breast cancer cells. *Endocrinology*, 2003, **144** (10): 4 527-535
- [25] Sugaya A, Sugiyama T, Yanase S. Expression of glucose transporter 4 mRNA in adipose tissue and skeletal muscle of ovariectomized rats treated with sex steroid hormones. *Life Sci*, 2000, **66** (7): 641-648
- [26] Welch RD, Gorski J. Regulation of glucose transporters by estradiol in the immature rat uterus. *Endocrinology*, 1999, **140** (8): 3 602-608
- [27] 李峰, 王文龙, 田宗城, 刘美莲, 宋惠萍. 17 β 雌激素增强小鼠肌原细胞的胰岛素效应. *中国病理生理杂志*, 2003, **19** (12): 1 653-657
- [28] Beckett T, Tchernof A, Toth MJ. Effect of ovariectomy and estradiol replacement on skeletal muscle enzyme activity in female rats. *Metabolism*, 2002, **51** (11): 1 397-401
- [29] 刘应才, 李其勇, 李明星, 张泽芳, 陈锐, 刘远厚. 雌激素替代治疗对绝经后妇女血管内皮舒张功能的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (6): 521-523
- [30] 刘军, 李庚山, 李建军, 李艳, 赵志明, 王晶. 雌激素对兔髂动脉球囊内皮剥脱术后内皮增殖的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (5): 423-425
- [31] Momoi H, Ikomi F, Ohhashi T. Estrogen induced augmentation of endothelin dependent nitric oxide-mediated vasodilation in isolated rat cerebral small arteries. *Pn J Physiol*, 2003, **53** (3): 193-203
- [32] Zhu W, Smart EJ, Caveolae. estrogen and nitric oxide. *Trends Endocrinol Metab*, 2003, **14** (3): 114-147
- [33] Ogando D, Farina M, Ribeiro ML. Steroid hormones augment nitric oxide synthase activity and expression in rat uterus. *Reprod Fertil Dev*, 2003, **15** (5): 269-274
- [34] Sowers JR, Standley PR, Ram JL, Zemel MB, Resnick LM. Insulin resistance, carbohydrate metabolism, and hypertension. *Am J Hypertension*, 1991, **4** (2): 466-472
- [35] Menelstein PG, Becker JB, Sumeier DJ, Weaver CE, Gibbs TT. Estradiol reduces calcium currents in rat neostriatal neurons via a membrane receptor. *Neurosci*, 1996, **16** (4): 595-604
- [36] Jiang C, Poole-Wilson, Sanel PM, Mancal C, Poli E. Effect of 17- β estradiol on contraction, Ca²⁺ current and intracellular free Ca²⁺ in guinea pig isolated cardiac myocytes. *Br J Pharmacol*, 1992, **106** (5): 739-744
- [37] Tsang SY, Yao X, Wong CM. Differential regulation of K⁺ and Ca²⁺ channel gene expression by chronic treatment with estrogen and tamoxifen in rat aorta. *Eur J Pharmacol*, 2004, **483** (3): 155-162

(此文编辑 胡必利, 文玉珊)