

代谢综合征与血管重塑研究现状

李子卿^{1,2}综述, 李朝红²审校

(1. 广州医学院临床一系, 广东省广州市 510080; 2. 中山大学中山医学院组织学与胚胎学教研室, 广东省广州市 510089)

[关键词] 代谢综合征; 血管重塑; 高血压; 糖尿病; 血脂障碍

[摘要] 代谢综合征是一组能引起心血管疾病的代谢紊乱症候群。由于其发病机制至今尚不清楚, 防治难度极大。糖尿病高血糖、高血压机械力以及异常高的低密度脂蛋白血症是代谢综合征的三剑客, 这不仅仅是因为三者同为代谢综合征的主要成分, 更重要的是因为存在共同的发病基础。阐明它们之间如何发生协同作用的机制将可能成为防治代谢综合征的一个重大突破口。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是一组以胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、中心性肥胖、高血压、血脂异常以及糖耐量下降或糖尿病为主要病症, 并由遗传因素与环境因素共同决定的代谢紊乱症候群, MS患者一般还多表现出多重心血管危险因素^[1-6]。随着对其研究的深入, MS的组分得到进一步的扩大, 包括多囊卵巢综合征、非酒精性脂肪肝、高胰岛素血症或高胰岛素原血症、低度血管炎症、高纤维蛋白原血症和纤溶酶原激活物抑制剂增高、高尿酸血症、内皮细胞功能紊乱和微量白蛋白尿等^[6]。由于MS的发病机制尚不十分清楚, 现阶段针对MS无法进行病因治疗, 而仅能“对症治疗”。本文就MS的演变现状、诊断以及发病机制中糖尿病、高血压、低密度脂蛋白 (LDL) 升高之间的协同促血管重塑作用的最新研究进展做一简要综述。

1 代谢综合征的演变及现状

代谢综合征概念的提出至少已有 80年^[7,8]。1923年 K ylin首次描述心血管疾病所有危险因子如高血压、高血糖和痛风等为代谢紊乱的因素。1947年 Vague发现成人上身肥胖与代谢紊乱有关, 并且与 2型糖尿病和心血管疾病密切相关。随着人们生活水平和生活方式的改变, 过去 20年中全球身患MS的人数激增, 主要与肥胖和糖尿病增加有关。因此, 由糖尿病及其相关的MS所致心血管病的风险大增。1988年 Reaven首先用 X综合征描述了各种成人代谢病的集结状态; 1989年 Kaplan将同时具有中心性肥胖、葡萄糖耐量异常、高血压和高甘油三酯血症称为“死亡四重奏”; 1991年 DeFronzo等相继将代谢紊乱称为“胰岛素抵抗综合征”。1999年世界卫生组织 (WHO)首次对MS进行工作定义^[9]。随后 10年来欧洲胰岛素抵抗工作组 (EGIR)^[10,11]、美国国

家胆固醇教育计划成人治疗指南^④(NCEP-ATP^④)^[12]和美国临床内分泌医师学会 (AACE)^[13]等基于不同的出发点和适用目的, 对MS的定义各有不同; 2004年中华医学会糖尿病学会也提出了中国人的工作定义即CDS标准^[11]; 2005年国际糖尿病联盟 (IDF)在综合了来自世界六大洲糖尿病学、心血管病学、血脂学、公共卫生、流行病学、遗传学、营养和代谢病学专家意见的基础上, 颁布了新的MS工作定义, 这是国际学术界第一个关于MS的全球统一定义^[13]。初步统计我国MS患病率已达 14%~18%^[11], 存在MS人群的冠心病、心肌梗死和卒中的发病率是无MS人群的 3~6倍, 且MS的患病率日趋上升, 已成为一种新的慢性非传染性疾病和严重危害公共健康卫生问题^[11]。因而, 非常迫切需要一种能够调节MS潜在机制的治疗方案, 并通过该方案来降低各种危险因素。但由于MS的确切机制尚不清楚且涉及的因素太多, 病人可能服用的药物种类和数量亦繁多, 并且都只是针对临床症状而为^[11,5]。如何在MS相互作用的多因素之间寻找新的能够探索致病机制的突破口, 已成为当今防治MS最为急迫的课题之一。

2 代谢综合征的各种诊断标准

2.1 WHO对代谢综合征患者的定义 (1999年)^[7,9]

①糖尿病或葡萄糖调节受损或胰岛素抵抗 (高胰岛素正糖钳夹试验的M值上四分位数)。同时包括以下 2项及以上指标: ②高血压 (血压 $\geq 140/90$ mmHg); ③血脂障碍: 甘油三酯 (TG)升高 (≥ 1.7 mmol/L)或高密度脂蛋白胆固醇 (HDL)降低 (男 < 0.9 mmol/L; 女 < 1.0 mmol/L); ④肥胖: 体质指数 ≥ 30 kg/m² 或腰臀比男性 > 0.9 女性 > 0.85 微量白蛋白尿: 高的尿白蛋白排泄率 ≥ 20 μ g/min。

2.2 欧洲胰岛素抵抗研究组 (EGIR)对代谢综合征患者的定义 (1999年)^[7,10,11]

①胰岛素抵抗-胰岛素过多: 非糖尿病人群中空腹胰岛素值上四分位数。同时包括以下 2项及以上指标: ②中心性肥胖: 男性腰围 ≥ 94 cm, 或女性腰围 ≥ 80 cm; ③血脂障碍: TG升高 (> 2.0 mmol/L)或 HDL降低 (< 1.0 mmol/L)

[收稿日期] 2009-07-10 [修回日期] 2009-10-23

[基金项目] 国家自然科学基金 (30570762, 30871023); 广东省自然科学基金 (8151008901000044)

[作者简介] 李子卿, 05级临床医学本科生。通信作者李朝红, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管重塑分子机制与防治研究, E-mail为 lichaozhongz@yahoo.com。

L); ④高血压: 血压 $\geq 140/90$ mmHg 和/或已治疗; 空腹血糖 (FBG) ≥ 6.1 mmol/L。

2.3 美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南 (NCEP-2ATP^⑥)对代谢综合症的诊断标准^[7, 12, 13]

符合以下三个或三个以上指标即为 MS。向心性肥胖 (男性腰围 > 102 cm, 女性腰围 > 88 cm); ④高 TG 血症 (TG ≥ 1.69 mmol/L); ④ HDLC 降低 (男性 < 1.04 mmol/L; 女性 < 1.30 mmol/L); 高血压 (血压 $\geq 135/85$ mmHg 或已治疗); FBG ≥ 6.1 mmol/L (2003年修正为 5.6 mmol/L)。

2.4 国际糖尿病联盟 (IDF)关于代谢综合症的诊断条件 (国际通用标准)^[14]

⑥向心性肥胖: 欧洲男性腰围 ≥ 94 cm, 女性 ≥ 80 cm; 中国人男性 ≥ 90 cm, 女性 ≥ 80 cm。合并以下四项指标中任二项或以上: TG 水平升高: TG > 1.7 mmol/L, 或已接受相应治疗; ④ HDLC 水平降低: 男性 < 0.9 mmol/L, 女性 < 1.1 mmol/L, 或已接受相应治疗; ④ 血压升高: 血压 $\geq 130/85$ mmHg 或已接受相应治疗或此前已诊断高血压; FBG 升高: FBG ≥ 5.6 mmol/L, 或此前已诊断为 2 型糖尿病或已接受相应治疗。如果 FBG ≥ 5.6 mmol/L, 强烈推荐进行口服葡萄糖耐量试验 (OGTT), 但是 OGTT 在诊断 MS 时并非必要。

2.5 国际糖尿病联盟 (IDF)儿童和青少年代谢综合症诊断标准 (2007年)^[15]

⑥ 6岁 \leq 年龄 < 10 岁: 腰围 \geq 第 90 百分位, 不诊断为 MS, 但腹型肥胖者建议减肥; 而有 MS, 2 型糖尿病、血脂紊乱、心血管疾病、高血压、肥胖家族史者建议进一步检查。

10岁 \leq 年龄 < 16 岁: 腰围 \geq 第 90 百分位; 若成人界点较低则取成人界点; 同时至少具备以下 2 项: FBG ≥ 5.6 mmol/L (建议葡萄糖耐量试验) 或已诊断 2 型糖尿病; ④ 收缩压 ≥ 130 mmHg 或舒张压 ≥ 85 mmHg ④ HDLC < 1.03 mmol/L; 血 TG ≥ 1.70 mmol/L。20. 年龄 ≥ 16 岁: 肥胖 (腰围欧洲男性 ≥ 94 cm, 女性 ≥ 80 cm; 中国男性 ≥ 90 cm, 女性 ≥ 80 cm), 同时至少具备以下 2 项: FBG ≥ 5.6 mmol/L 或已是 2 型糖尿病; ④ 收缩压 ≥ 130 mmHg 或舒张压 ≥ 85 mmHg 或已确认为高血压并治疗者; ④ HDLC 男性 < 1.03 mmol/L, 女性 < 1.29 mmol/L 或已调脂治疗者; 血 TG ≥ 1.70 mmol/L 或已调脂治疗者。

2.6 中华医学会糖尿病学分会 (CDS)建议代谢综合症的诊断标准 (国内通用标准, 2004年)^[11]

具备以下 4 项中的 3 项或全部。超重和/或肥胖: BMI ≥ 25.0 kg/m²; ④高血糖: FBG ≥ 6.1 mmol/L 和/或糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L, 或已确诊糖尿病并治疗者; ④ 高血压: 血压 $\geq 140/90$ mmHg 或已确诊高血压并治疗者; 血脂紊乱: 空腹血 TG ≥ 1.7 mmol/L, 和/或空腹血 HDLC 水平降低 (HDLC 男性 < 0.9 mmol/L, 女性 < 1.0 mmol/L)。

总之, 从以上对 MS 诊断的标准可以发现, 尽管具体的数值根据不同国家和人种差异变化略有不同, 但肥胖、糖尿病、高血压和血脂障碍等四项构成了 MS 最关键的影响因素。

3 代谢综合征重要组分引起血管重塑的可能机制

MS 的具体发病机制至今尚不清楚, 但近几年随着 MS 各组单单一及交叉发病机制研究的深入, 研究人员逐渐发现 MS 各组间存在某些共同的病理生理基础, 高血压、糖尿病以及高 LDL 血症可能存在协同促进 MS 的恶性血管重塑循环的形成, 并导致多器官损伤, 成为临床上 MS 致死、致伤的主要原因。

3.1 高血压引起血管重塑的主要机制

尽管引起高血压的因素很多, 然而, 一旦高血压形成, 因高血压产生的异常机械力成了致血管重塑的主要因素。我们长期的研究显示, 高血压机械力可直接激活血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 膜上血小板源生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGF-R)^[16]。在此基础上我们进一步研究发现, 生物机械力也可同时直接激活 VSMC 膜上的多种受体, 引起细胞内丝裂源活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 磷酸化增加, 同时引起蛋白激酶 C 的转位^[17], VSMC 的增殖、迁移和分化等一系列改变, 最终导致血管壁细胞的结构与功能发生异常改变, 亦即血管重塑。基于此, 2007 年我们在国际上提出了“生物机械力对 VSMC 信号的非特异性多通道激活”学说^[18]。主要内容有: 机械力可以像生长因子一样对血管结构和功能起作用, 但比任何生长因子作用更复杂; ④ VSMC 膜上存在的所有受体均可直接担当机械力受体的作用, 并可被机械力非特异性激活, 引起细胞内复杂的病理生理变化; ④ 高血压一旦形成, 高血压产生的异常机械力可能成了致血管重塑的主要因子。因此, 如何防止高血压产生的异常机械力对 VSMC 的作用是防治高血压的关键。该学说的提出成了目前研究高血压致病机制的重要进展之一。

3.2 糖尿病高血糖引起血管重塑的主要机制

糖尿病引起血管重塑的机制仍十分不明, 目前认为高血糖 (主要是葡萄糖) 可与体内许多不同蛋白质在无酶解作用下形成糖基化终末产物 (AGE) 的异常作用是其致病的主要机制之一^[19-21]。糖尿病病人血液和组织中 AGE 浓度明显增加, 增多的 AGE 主要通过与其特异受体 (receptor of AGE, RAGE) 结合, 启动细胞内氧化应激信号, 引起血管组织结构和功能的改变如: 内皮损伤、VSMC 从中膜迁移入内皮下层后异常增殖并合成大量的细胞外基质等。AGE 受体包括: AGE 受体复合体、RAGE 和清道夫受体等。其中, RAGE 的激活与高血糖血管重塑和多器官损伤密切相关^[19-21]。临床资料显示, 糖尿病一旦合并高血压对血管重塑的促进作用更加明显, 病情更重更复杂, 而防治亦将异常困难, 提示两者之间对血管重塑有协同促进作用。然而, 目前对于两者如何起协同作用的机制尚不明。

3.3 血脂代谢异常引起血管重塑的主要机制

血脂代谢异常是 AS 的独立危险因素已被多数学者接受, 也是 Ross 内皮损伤学说的核心^[22]。血脂代谢异常的病因很多, 如长期的饮食结构失衡、遗传因素 (脂蛋白代谢酶类、受体缺乏) 等, 由此导致了血脂代谢异常的种类也很多, 主要包括高 LDL 血症、高胆固醇血症、高 TG 血症、混合型高

脂血症、低高密度氧化性脂蛋白血症、高 HDLC 血症和特殊类型的高脂蛋白血症等。大量资料显示,血液中过量存在的 LDL,尤其是氧化型低密度脂蛋白(oxidized LDL, ox-LDL)在 As 脂质条纹的形成、斑块的形成与发展以及 As 并发症的发生中起举足轻重的作用。然而我们前期的研究资料显示,血液中分离出的天然 LDL(native LDL, nLDL)亦可直接引起体外培养的 VSMC 结构和功能的异常改变^[23]。nLDL 与 ox-LDL 在细胞内代谢途径不同,前者经 LDL 受体途径,后者主要经清道夫受体途径,都可引起细胞内 MAPK 活性增加,提示两条途径对细胞的损伤作用可能起同等重要的作用。

3.4 高血压与糖尿病可相互调控并协同促进血管重塑发生

临床资料显示糖尿病病人更容易患高血压,而高血压病人也更易发生糖尿病。1型糖尿病人中的 40%、2型糖尿病人中的 70% 同时患高血压,远高于同龄非糖尿病人群的高血压发病率^[24]。如果高血压与糖尿病合并存在,其血管重塑及其相关的多器官损伤速度和严重程度均明显强于单因素的影响。有实验研究发现,高血糖引起的 AGE 作用可能起关键作用^[25],并且临床上也已证实糖尿病病人血浆中丙酮醛及 AGE 水平明显增加。丙酮醛是体内糖代谢中间产物,可与多种蛋白质反应,产生有害的不可逆的 AGE,引起动脉硬化,促进高血压发生发展^[26]。而高血压一旦形成,亦可促进机体内不同组织(也包括血管组织)中 AGE 水平明显增加,加速了糖尿病引起的病理改变。因而,高血糖 AGE 对血压的升高以及高血压对组织中 AGE 的增加可以相互促进,导致血管重塑的加速。但目前对两者之间引发血管重塑的分子关键点是什么仍然不清。

4 代谢综合症的防治原则与展望

由于 MS 是由多因素构成的一组高度相关疾病的概括,所以 MS 现阶段的所有治疗都是围绕降低其各种危险因素展开,如生活方式干预、降血糖、调脂和抗高血压治疗等。由于涉及的因素太多,病人可能服用的药物种类和数量亦繁多,并且都只是针对临床症状而为^[1-5]。因此非常急切需要一种能够调节 MS 潜在机制的治疗方案,并通过该方案来降低各种危险因素,预防 2 型糖尿病和心血管疾病发生。由于 MS 机制不明,所以针对恢复 MS 多因素血管重塑的药物临床上尚未出现。如何在 MS 相互作用的多因素之间寻找到新的能够探索致病机制的突破口,已成为当今防治 MS 最为急迫的课题之一。如果能够通过一些简单的模型就可解析复杂的多因素致病机制,并从中发现一些多因素致病过程中细胞内共同的分子或媒介,就有望寻找到针对恢复 MS 多因素血管重塑的药物新靶点和防治新药,并最终为 MS 患者带来福音。

[参考文献]

[1] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议 [J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12 (3): 152-159
[2] 赖璐华. 代谢综合征的研究进展 [J]. 柳州医学, 2008, 21 (2): 77-80

[3] 卫燕. 代谢综合症的诊断与治疗进展 [J]. 亚太传统医药, 2008, 4 (11): 122-123
[4] 叶山东. 代谢综合症的诊断和组分干预 [J]. 中国临床保健杂志, 2008, 11 (6): 564-566
[5] 王鸿懿, 孙宇玲, 喜杨, 等. 高血压患者糖代谢状况调查及筛查结果分析 [J]. 北京大学学报(医学版), 2007, 39 (6): 603-606
[6] Zimm et P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic [J]. *Nature* 2001, 414 (6865): 782 - 787.
[7] Eckel R, Grundy S, Zimm et P. The metabolic syndrome [J]. *Lancet* 2005, 365 (9468): 1 415 - 428
[8] Cameron AJ, Shaw JE, Zimm et PZ. The metabolic syndrome prevalence in worldwide populations [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2004, 33 (2): 351 - 375
[9] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication [J]. *WHO NCD NCS*, 1999, 31-32
[10] Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) [J]. *Diabet Med*, 1999, 16 (5): 442 - 443
[11] Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts and an alternative definition of an insulin resistance syndrome [J]. *Diabetes Metab*, 2002, 28 (5): 364-376
[12] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001, 285 (19): 2 486 - 497.
[13] Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26 (11): 3 160-167.
[14] Holt RI. International diabetes federation re-defines the metabolic syndrome [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2005, 7 (5): 618-620
[15] Zimm et P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents [J]. *Lancet* 2007, 369 (9579): 2 059-061.
[16] Hu Y, Block G, Wick G, et al. Activation of PDGF receptor alpha in vascular smooth muscle cells by mechanical stress [J]. *FASEB J*, 1998, 12 (12): 1 135-142
[17] 李朝红, 谢富康, 徐清波. 生物机械力诱导蛋白激酶 Cβ 活化促进血管平滑肌细胞增殖 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13 (5): 553-556
[18] Li C, Xu Q. Mechanical stress-initiated signalling in vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo [J]. *Cell Signal*, 2007, 19 (5): 881-891
[19] Peppam, Raptis SA. Advanced glycation end products and cardiovascular disease [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2008, 4 (2): 92-100
[20] Peppam, Urbani J, Vlassara H. The role of advanced glycation end products in the development of atherosclerosis [J]. *Curr Diab Rep*, 2004, 4 (1): 31-36
[21] Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation endproducts [J]. *J Intern Med*, 2002, 251 (2): 87-101
[22] Ross R, Glnset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis [J]. *Am J Pathol*, 1977, 86 (3): 675-684
[23] Metzler B, Li C, Hu Y, et al. LDL stimulates mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 expression independent of LDL receptors in vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19 (8): 1 862-871
[24] Koka V, Wang W, Huang XR, et al. Advanced glycation end products activate a chymase-dependent angiotensin II-generating pathway in diabetic complications [J]. *Circulation*, 2006, 113 (10): 1 353-360
[25] Vlassara V, Palace M. Diabetes and advanced glycation endproducts [J]. *J Intern Med*, 2002, 251 (2): 87-101
[26] Wang X, Jia X, Chang T, et al. Attenuation of hypertension development by scavenging methylglyoxal in fructose-treated rats [J]. *J Hypertens* 2008, 26 (4): 765-772
(此文编辑 许雪梅)