doi:10.11659/jjssx.10E022135

·综 述·

多囊卵巢综合征骨骼肌代谢障碍的研究进展

郭晓晓[1],庞益伟[1],田洪成[1],王雁林[1],韩 磊[1,2] (1.滨州医学院附属医院生殖医学科,山东 滨州 256603;2.遵义医科大学附属妇幼保健院生殖医学科,贵州 遵义 563000)

[摘 要] 多囊卵巢综合征(PCOS)是影响女性健康最常见的生殖内分泌疾病之一,也是辅助生殖助孕的一项重要指征。大量研究证实PCOS患者发生胰岛素抵抗(IR)、2型糖尿病、非酒精性脂肪肝和心血管疾病的风险显著升高,因此PCOS已成为影响患者终身健康的代谢性疾病。尽管IR并非PCOS的诊断标准,但PCOS患者中IR普遍存在且病理生理特征明显。雄激素在IR发生过程中具有双向调节效应,两者之间存在复杂的相互作用。骨骼肌是雄激素作用的靶器官,在维持代谢稳态中发挥关键作用,也是胰岛素介导葡萄糖利用的主要场所。近年来,骨骼肌代谢功能障碍在PCOS发病中的作用逐渐成为学界关注的焦点。分析PCOS女性骨骼肌代谢功能障碍的特征及可能的分子机制,或将为改善PCOS患者的代谢功能提供新的治疗思路。

[关键词] 高雄激素;胰岛素抵抗;多囊卵巢综合征;骨骼肌;代谢障碍
[中图分类号] R711.75 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-10-26

Research progress on metabolic disorder of skeletal muscle in patients with polycystic ovary syndrome

GUO Xiao-xiao[1], PANG Yi-wei[1], TIAN Hong-cheng[1], WANG Yan-lin[1], HAN Lei[1,2] (1.Department of Reproductive Medicine, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou Shandong 256603, China; 2.Department of Reproductive Medicine, Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563000, China)

Abstract: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common reproductive endocrine diseases affecting women's health. It is also an important indication of assisted reproduction and pregnancy. A large number of studies have confirmed that PCOS patients have a significantly increased risk of insulin resistance (IR), type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease, therefore PCOS has been a metabolic disease that affects the lifelong health of patients. Although IR is not a diagnostic criterion for PCOS, IR is common and has obvious pathophysiological characteristics in PCOS patients. Androgens have bidirectional regulatory effects in the process of IR development, and there is a complex interaction between them. Skeletal muscle is the target organ of androgen action, which plays a key role in maintaining metabolic homeostasis, and is also the main site where insulin mediates glucose utilization. In recent years, the role of skeletal muscle metabolic dysfunction in the pathogenesis of PCOS has gradually become the focus of academic attention. Analyzing the characteristics and possible molecular mechanisms of skeletal muscle metabolic dysfunction in women with PCOS, may provide new therapeutic ideas for improving the metabolic function of PCOS patients.

Keywords: androgen excess; insulin resistance; polycystic ovary syndrome; skeletal muscle; metabolic disorder

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是女性常见且复杂的生殖内分泌代谢性疾病,是育龄妇女不孕最常见的原因之一,全球患病率为8%~13%[1]。不同国家对PCOS的诊断标准不尽一致,但排卵功能障碍、高雄激素(临床表现或血生化数值)和超声提示卵巢多囊样改变是其最核心的特征。高雄激素的临床表现包括痤疮、多毛症或雄激素性脱发等;高雄激素的生化表现通常为血清睾酮或其他雄激素前体升高。据统计,35%~80%的PCOS妇女患有胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),患病率差异较大与不同国家、地区对IR的评估和PCOS诊断标准不同有关[2]。IR和高雄激素在临床和生化方面密切相关,是支撑PCOS临床表型的主要病理生理基础,但两者间确切的因果关系尚不清楚。有研究发现,无论是瘦型还是胖型PCOS患者,其骨骼肌的葡萄糖代谢能力均降低,因此,骨骼肌IR可能是驱动PCOS不良代谢表型的主要因素[3]。

1 骨骼肌的能量代谢

骨骼肌的质量占全身体质量的40%,骨骼肌代谢占成人全身代谢率的30%。与脂肪细胞相似,肌原纤维可通过增生、萎缩甚至相互转化来调节代谢的异质

[基金项目] 滨州医学院科研计划项目(BY2021KYQD34);滨州医学院附属医院高层次人才科研启动基金(2021-03);遵义市科技计划项目(遵市科合HZ字[2020]271号);遵义市红花岗区科技计划项目[遵红科合社字(2020)07号]

[通信作者] 韩 磊,E-mail:hanleimm@126.com

性并维持代谢的稳定性。骨骼肌是体内最大的糖原储存场所,也是碳水化合物和脂类代谢产生能量的主要场所,胰岛素介导的葡萄糖代谢主要发生在骨骼肌。由于骨骼肌以葡萄糖和游离脂肪酸(free fatty acid,FFA)作为能量来源,负责体内大量能源物质的氧化,并能快速调节能量产生效率以适应锻炼、进食和禁食等各种状态,因此骨骼肌在全身代谢稳态和糖脂代谢中具有关键作用[4]。骨骼肌细胞中有丰富的线粒体,并依赖线粒体中物质氧化的最终共同通路——氧化磷酸化(oxidative phosphorylation,OXPHOS)产生能量维持ATP的持续供应[5]。

骨骼肌细胞中能量代谢的分子机制如下[6]:胰岛素与酪氨酸激酶跨膜受体结合,触发胰岛素受体和胰岛素受体底物(insulin receptor substrate,IRS)-1的自磷酸化,继而激活磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3-K)。PI3-K是重要的胰岛素生物信号转导节点,可以激活蛋白激酶B(protein kinase B,PKB),后者进一步诱导葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4,GLUT4)转位到细胞膜,从而使细胞外葡萄糖进入肌细胞内。

在胰岛素刺激下或进食状态下,大部分进入细胞的葡萄糖通过糖原合成酶转化,以糖原的形式储存。在禁食状态下,骨骼肌则依赖FFA合成ATP。长链脂肪酸具有疏水特性,可以穿过质膜,或通过膜相关的脂肪酸结合蛋白进入胞内。胰岛素可以激活长链脂肪酸转运体,增加骨骼肌细胞中脂肪酸的含量,并抑制脂肪细胞释放脂肪酸。肌细胞的代谢状态决定了FFA的命运。FFA一旦进入细胞内,就会转化为单酰甘油、二酰甘油和三酰甘油[7]。脂肪酸与辅酶A在线粒体外膜形成脂肪酰基辅酶A,并通过转运体进入线粒体内。脂肪酰基辅酶A在线粒体内通过β氧化产生乙酰辅酶A和少量ATP。乙酰辅酶A又可以进入三羧酸循环,产生大量ATP。然而过量的脂肪酸进入骨骼肌会导致脂肪酸中间代谢产物蓄积和胰岛素敏感性降低[8]。其中,代谢活性最强的二酰甘油和神经酰胺可能具有潜在的脂肪毒性[9-10]。

线粒体功能障碍与IR、2型糖尿病以及肥胖等代谢性疾病有关,但其因果关系目前尚存争议。研究表明,线粒体功能受很多因素影响:活性氧种类增加引起的氧化应激、线粒体缩小、OXPHOS通路下调、线粒体代谢的主要调节因子——过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子-1α(peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α,PGC-1α)活性降低等都会导致线粒体功能障碍[11]。

2 PCOS患者全身代谢的特点

PCOS患者的代谢异常贯穿整个生命周期,PCOS与IR、糖耐量受损、2型糖尿病、非酒精性脂肪肝以及心血管疾病的发生密切相关[12]。PCOS患者餐后血糖异常比空腹血糖异常更常见,可能是胰岛素介导的葡萄糖摄取功能异常所致。尽管不同国家、不同种族的女性IR易感性不同,但大量的研究结果均显示IR和PCOS是2型糖尿病的独立危险因素[13]。PCOS患者中肥胖的病例虽然占50%~60%,但IR与BMI并无明显相关性,无论在瘦型还是胖型PCOS患者中,IR和糖尿病风险均增加[14]。

PCOS患者体液循环中雄激素浓度与异常的代谢表型相关,包括稳态模型胰岛素抵抗指数(Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance,HOMA-IR)、胰岛素水平等重要指标的异常[15]。而且,随着循环睾酮浓度的升高,PCOS患者发生2型糖尿病的风险增加[16]。一项纳入较大样本的meta分析表明,PCOS患者的胰岛素敏感性较正常女性降低了27%,且与BMI无关,该研究还发现血清总睾酮水平与IR相关,但与BMI无关[17]。动物研究发现,高水平的睾酮通过雄激素受体-NOX4信号通路引起线粒体功能障碍和活性氧自由基(reactive oxygen species,ROS)水平升高;PCOS小鼠骨骼肌中氧化应激标志物表达增加,ROS产生,胰岛素敏感性受损[18]。这些结果提示骨骼肌能量代谢异常在介导不良代谢的表型中发挥重要作用,因此了解PCOS特异性骨骼肌功能障碍的分子机制至关重要。

3 PCOS患者骨骼肌代谢的改变

IRS/PI3-K/PKB通路在胰岛素介导的葡萄糖转运、糖异生和糖原合成等代谢过程中发挥主要作用。有研究比较了PCOS患者和正常育龄女性肌肉组织及肌细胞中代谢相关的分子表达,发现激活下游脂质代谢的IRS-2表达增加,可激活GLUT4转位进而引起葡萄糖进入胞内的IRS-1表达没有变化[19],这一研究结果与Bouzakri等[20]和Huang等[21]的研究结果一致,但PCOS患者肌细胞中IRS-1关联的PI3-K活性显著下降[19]。另有研究证实,PCOS患者骨骼肌中IRS-1、PKB对胰岛素反应的敏感性略有降低,这种信号通路异常在经胰岛素增敏药物治疗后被逆转[22]。为了避免肥胖对IR产生混淆效应,有研究专门对比了瘦型PCOS患者和BMI相匹配的健康女性的肌肉组织,发现瘦型PCOS女性中细胞摄取葡萄糖的关键调节因子单磷酸腺苷活

化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase,AMPK)的表达和活性均显著低于健康女性,且肌肉中AMPK的低表达与循环脂联素水平降低有关[23]。

代谢灵活性是指生物体依据自身对代谢和能量需求的变化作出反应或适应的能力,反映了机体依据不同的内源性和外源性能量供给条件改变自身氧化底物的能力。在骨骼肌中,代谢的灵活性主要表现为在脂质氧化和碳水化合物氧化之间进行灵活转变的能力。不能够灵活地进行氧化底物转换是众多慢性代谢性疾病的一个典型特征。肥胖、IR和2型糖尿病患者均存在明显的代谢灵活性不足。PCOS患者也存在代谢灵活性不足,虽然其分子基础仍不确定,但代谢灵活性不足意味着胰岛素的功能受损,不能精准地激活葡萄糖氧化以响应葡萄糖负荷[24]。但也有学者认为,不能够灵活地在脂质氧化和碳水化合物氧化之间进行转变,是脂肪酸蓄积过量导致线粒体功能障碍的后果,与胰岛素信号无关[25]。代谢灵活性不足可导致脂质在异位组织(如骨骼肌)中积聚,驱动该组织中的脂毒性。PCOS患者肌细胞内神经酰胺含量比健康对照组增加了3倍,细胞内三酰甘油比健康对照组增加了1.5倍[25]。PCOS患者的代谢灵活性不足在高BMI、严重IR和高雄激素血症时更为明显。有研究强调了代谢灵活性不足与高雄激素血症明显相关,但具体机制尚不清楚[24]。

4 高雄激素在骨骼肌功能障碍中的作用

许多体内研究已经探索了PCOS中高雄激素和IR之间的直接因果关系[17]。尽管PCOS的诊断标准随着时间推移而不断变化,但在那些具有高雄激素血症、卵巢多囊样改变和排卵功能看似正常的PCOS患者中仍存在IR,这种IR可能比具有明显排卵功能障碍的PCOS患者更轻。PCOS患者服用雌孕激素联合短效口服避孕药后发生血糖异常的风险有所降低,这提示可以通过调节雄激素达到治疗PCOS患者代谢功能障碍的目的[26]。既往已有研究验证了雄激素暴露对女性胰岛素敏感性的影响,即使是月经周期和BMI均正常的女性使用雄激素一段时间后,全身胰岛素敏感性也会显著降低[27]。有研究对接受变性手术成为男性外观的女性患者给予睾酮治疗,结果导致胰岛素介导的葡萄糖代谢显著下降[28]。有研究将自然绝经的女性随机分为3组,分别给予十一酸睾酮、戊酸雌二醇及两者联合用药3个月,发现戊酸雌二醇组女性的胰岛素敏感性没有变化,而另外2组女性中胰岛素敏感性均显著降低[29]。合并高雄激素的女性进行抗雄治疗则可改善其胰岛素的敏感性[30]。

PCOS患者血循环中具有生物活性的雄激素主要是11-氧合雄激素,与经典雄激素相比,11-氧合雄激素不会随着年龄的增长而下降,并在绝经后依然保持较高水平[31],其是否会增加PCOS患者IR的发生风险尚未明确。11-氧合雄激素的前体11-羟基雄烯二酮和11-酮雄烯二酮已被发现与BMI、空腹胰岛素和HOMA-IR相关,而11-酮基睾酮和11-羟基睾酮(11OHT)与上述异常状况无相关性[31]。最近也有研究展示了相反的结果,发现11-氧合雄激素与胰岛素敏感性呈正相关,这与既往雄激素降低胰岛素敏感性的结论明显不同,需要更大样本量的临床研究进行验证[32]。

5 小结与展望

骨骼肌代谢占成人机体代谢率的30%,在维持全身代谢稳态和正常葡萄糖代谢中发挥关键作用。PCOS患者全生命周期都存在代谢不良的风险,而不良代谢表型很可能是骨骼肌能量代谢障碍所致。大量PCOS患者存在IR,而高雄激素和IR之间关系复杂、相互作用,PCOS中存在特异性胰岛素受体信号通路异常和代谢灵活性不足,以上多种机制共同作用造成PCOS骨骼肌代谢障碍的异质性和复杂性。高雄激素作为代谢障碍的主要驱动因素,其作用机制仍有待阐明。了解经典雄激素和11-氧合雄激素在这些过程中的不同作用是接下来研究的重点。深入研究PCOS患者骨骼肌能量代谢的机制有助于制定新型靶向治疗策略。

[参考文献]

[1] Shi YQ, Wang Y, Zhu XT, et al. The application of complementary and alternative medicine in polycysticovary syndrome infertility[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 507606. doi: 10.1155/2022/5076306.

[2] Chen T, Yu Y, Jia F, et al. The relationship between polycystic ovary syndrome and insulin resistance from1983 to 2022: a bibliometric analysis[J]. Front Public Health, 2022, 10: 960965. doi: 10.3389/fpubh.2022.960965.

[3] 管桂雪, 濮义福. 多囊卵巢综合征患者骨骼肌氧化应激基因的识别及其转录因子的预测[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022,30(9): 1560-1566. doi:10.13404/j.cnki.cjbhh.2022.09.032.

[4] DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes[J]. Diabetes, 1982, 31(9):795-801. doi:10.2337/diab.31.9.795.

[5] Hargreaves M, Spriet LL. Skeletal muscle energy metabolism during exercise[J]. Nat Metab, 2020,2(9):817-828. doi:10.1038/s42255-020-0251-4.

[6] McDonnell T, Cussen L, McIlroy M, et al. Characterizing skeletal muscle dysfunction in women withpolycysticovarysyndrome[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2022, 13: 1859484876. doi: 10.1177/20420188221113140.

[7] Morales PE, Bucarey JL, Espinosa A. Muscle lipid metabolism: role of lipid droplets and perilipins[J]. J Diabetes Res, 2017: 1789395. doi: 10.1155/2017/1789395.

[8] Yazıcı D, Sezer H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 960: 277-304. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_12.

[9] Brioche T, Pagano AF, Py G, et al. Muscle wasting and aging: Experimental models, fatty infiltrations, and prevention[J]. Mol Aspects Med, 2016, 50: 56-87. doi: 10.1016/j.mam.2016.04.006.

[10] Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism[J]. Lancet, 2010, 375(9733): 2267-2277. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60408-4.

[11] Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update[J]. Endocr Connect, 2015, 4(1): R1-R15. doi: 10.1530/EC-14-0092.

[12] Stepto NK, Moreno-Asso A, McIlvenna LC, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: unraveling the conundrum in skeletal muscle?[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(11): 5372-5381. doi: 10.1007/s40279-019-01133-6.

[13] Persson S, Elenis E, Turkmen S, et al. Higher risk of type 2 diabetes in women with hyperandrogenicpolycysticovarysyndrome[J]. Fertil Steril, 2021, 116(3): 862-871. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.018.

[14] Stepto NK, Cassar S, Joham AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp[J]. Hum Reprod, 2013, 28(3): 777-784. doi: 10.1093/humrep/des463.

[15] Xu S, Liu Y, Xue K, et al. Diagnostic value of total testosterone and free androgen index measured by LC-MS/MS for PCOS and insulin resistance[J]. J Clin Lab Anal, 2022: e24739. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.018.

[16] Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosteronein men and women[J]. Nat Med, 2020, 26(2): 252-258. doi: 10.1038/s41591-020-0751-5.

[17] Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies[J]. Hum Reprod, 2016, 31(11): 2619-2631. doi: 10.1093/humrep/dew243.

[18] Yao Q, Zou X, Liu S, et al. Oxidative stress as a contributor to insulin resistance in the skeletal musclesof mice with polycystic ovary syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11384. doi: 10.3390/ijms231911384.

[19] Dunaif A, Wu X, Lee A, et al. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome(PCOS)[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001, 281(2): E392-E399. doi: 10.1152/ajpendo.2001.281.2.E392.

[20] Bouzakri K, Zachrisson A, Al-Khalili L, et al. siRNA-based gene silencing reveals specialized roles of IRS-1/Akt2 and IRS-2/Akt1 in glucose and lipid metabolism in human skeletal muscle[J]. Cell Metab, 2006, 4(1): 89-96. doi: 10.1016/j.cmet.2006.04.008.

[21] Huang C, Thirone AC, Huang X, et al. Differential contribution of insulin receptor substrates 1 versus 2 to insulin signaling and glucose uptake in I6 myotubes[J]. J Biol Chem, 2005, 280(19): 19426-19435. doi: 10.1074/jbc.M412317200.

[22] Højlund K, Glintborg D, Andersen NR, et al. Impaired insulin-stimulated phosphorylation of Akt and AS160 in skeletal muscle of women with polycystic ovary syndrome is reversed by pioglitazone treatment[J]. Diabetes, 2008, 57(2): 357-366. doi: 10.2337/db07-0706.

[23] Hansen SL, Svendsen PF, Jeppesen JF, et al. Molecular mechanisms in skeletal muscle underlying insulin resistance in women who are lean with polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(5): 1841-1854. doi: 10.1210/jc.2018-01771.

[24] Rimmer M, Tan BK, Teede H, et al. Metabolic inflexibility in women with polycystic ovary syndrome: asystematic review[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(6): 501-507. doi: 10.1080/09513590.2019.1698025.

[25] Thyfault JP, Rector RS, Noland RC. Metabolic inflexibility in skeletal muscle: a prelude to the cardiometabolic syndrome?[J]. J Cardiometab Syndr, 2006, 1(3): 184-189. doi: 10.1111/j.1559-4564.2006.05629.x.

[26] Kumarendran B, O'Reilly MW, Subramanian A, et al. Polycystic ovary syndrome, combined oral contraceptives, and the risk of dysglycemia: a population-based cohort study with a nested pharmacoepidemiological case-control study[J]. Diabetes Care, 2021, 44(12): 2758-2766. doi: 10.2337/dc21-0437.

[27] Diamond MP, Grainger D, Diamond MC, et al. Effects of methyltestosterone on insulin secretion and sensitivity in women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(12): 4420-4425. doi: 10.1210/jcem.83.12.5333.

[28] Polderman KH, Gooren LJ, Asscheman H, et al. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79(1): 265-271. doi: 10.1210/jcem.79.1.8027240.

[29] Zang H, Carlström K, Arner P, et al. Effects of treatment with testosterone alone or in combination with estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women[J]. Fertil Steril, 2006, 86(1): 136-144. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.12.039.

[30] Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(9): 668-680. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00163-2.

[31] O'Reilly MW, Kempegowda P, Jenkinson C, et al. 11-oxygenated C19 steroids are the predominant androgens in polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(3): 840-848. doi: 10.1210/jc.2016-3285.

[32] Tosi F, Villani M, Garofalo S, et al. Clinical value of serum levels of 11-oxygenated metabolites of testosterone in women with polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(5): e2047-e2055. doi: 10.1210/clinem/dgab920.

(编辑:杨 颖)