

皮质醇与代谢综合征研究进展*

李秀娟** 刘红梅

(重庆医科大学附属第一医院第一分院,重庆 400015)

摘要:代谢综合征是表现为中心性肥胖、高血脂、高血压以及高血糖的一组临床症候群,近年来其发病率逐年升高。众所周知,皮质醇增多是库欣综合征的病理生理基础。因库欣综合征与代谢综合征在症状、体征、生化表现等临床特征上有诸多相似之处,有越来越多的研究旨在揭示皮质醇与代谢综合征的密切联系,同时为代谢综合征的防治提供新的思路。本文介绍了代谢综合征与下丘脑-垂体-肾上腺轴、 11β -羟类固醇脱氢酶、皮质醇水平及功能等的关系及其研究现状。

关键词:代谢综合征;皮质醇;研究进展;下丘脑-垂体-肾上腺轴; 11β -羟类固醇脱氢酶;库欣综合征

中图分类号:R589.9 **文献标识码:**A **doi:**10.16507/j.issn.1006-6055.2016.02.003

Research Advance of Relationship between Cortisol and Metabolic Syndrome

LI Xiujuan* LIU Hongmei

(Department of Endocrinology, The First Branch, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400015)

Abstract: The metabolic syndrome (MS) is a cluster of metabolic abnormalities and is characterized by central obesity, hyperlipidemia, hypertension, diabetes or impaired glucose tolerance. Recent years, the worldwide incidence of MS has been significantly increased. It is well known that cortisol excess is the physiopathological basis of Cushing syndrome. The similarities between the clinical features of Cushing syndrome and those of MS raised the hypothesis that MS is associated with glucocorticoids excess, suggesting that cortisol may play a key role in MS, which might lead to an improved understanding in prevention and cure for MS. In this paper, the recent research advance of relationship between MS and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, 11β -hydroxysteroid dehydrogenase (11β -HSD) and levels and functions of cortisol is reviewed.

Key words: Metabolic syndrome; Cortisol; advance; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; 11β -hydroxysteroid dehydrogenase; Cushing syndrome

1 引言

代谢综合征 (Metabolic Syndrome, MS) 是以肥胖、高血糖 (糖尿病或糖调节受损)、血脂异常 (高甘油三酯血症和/或低 HDL-C 血症) 以及高血压等聚集发病、严重影响机体健康的临床症候群,是一组在代谢上相互关联的危险因素的组合。

MS 的具体发病机制迄今仍存在争论。在过去数年中,MS 因与库欣综合征在临床症状、体征、生化表现上的相似受到了高度重视^[1,2]。皮质醇增多是库欣综合征的病理生理基础,那么是否皮质醇也在 MS 的发生发展中起到了重要作用呢? 本文主要就皮质醇与 MS 的关系及其研究进展进行阐述。

2 MS 与下丘脑-垂体-肾上腺轴

在不断变化的环境中,下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴对于保持机体动态平衡及内环境稳定有着重要作用。HPA 轴和自主神经系统承担了应激系统的重要功能。急性应激时糖皮质激素的直接效应已久为人知,其目的在于应对内外环境改变、提高生存机会;持久或经常发生的应激因素导致的慢性应激则可能扰乱正常的代谢、生长、生殖、免疫、人格及行为发展,引发一系列疾病。

因为 HPA 轴对代谢的影响是其常规功能的一部分,变化的 HPA 轴活动可能参与代谢改变。当个体遇见心理或身体的应激,HPA 轴会反应性增加皮质醇分泌,长时间无缓解的应激可导致 HPA 轴慢性过度活化、糖皮质激素持久释放,逐步引起内脏脂肪聚集及胰岛素抵抗^[3]。肝脏脂质的病理性聚集已

2015-07-16 收稿,2015-09-19 接受,2016-04-25 网络发表

* 重庆市卫生和计划生育委员会医学科科研项目(20142012)资助

** 通讯作者, E-mail:lixj960054@163.com; Tel:18996380161

被证实是胰岛素抵抗及 MS 的独立危险因素^[4]。

MS 是一组代谢异常的聚集,这些临床情况常常显示出与应激相关^[5,6]。虽然肥胖本身不是诊断 MS 的必要条件,但有前瞻性研究显示中心性肥胖及胰岛素抵抗在 MS 的发病中起到了关键作用。中心性肥胖更常与 MS 的各项特征相关,是 MS 发病的主要预测因子^[7,8],因此在诊断 MS 时,更强调腰围而非体重指数。为应对慢性应激,HPA 轴持续过度活化,所释放的糖皮质激素可导致内脏脂肪沉积,当遇上能量摄入过多的生活方式、体力活动减少、低质量饮食等情况,就会触发 MS 的发生发展。HPA 轴在慢性疾病的发展过程中,影响着内分泌(中心性肥胖、2 型糖尿病)、心血管(动脉粥样硬化、原发性高血压)及神经精神(痴呆、抑郁症)等多个系统^[9,10]。即使是在儿童患者中,HPA 轴也与代谢综合征或其组分明确相关^[11,12]。

3 MS 与 11 β -羟类固醇脱氢酶

糖皮质激素发挥作用不仅与循环水平相关,还与组织局部有生理活性的皮质醇浓度密切相关。11 β -羟类固醇脱氢酶(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 β -HSD)在外周组织中催化有活性的皮质醇同无活性的可的松之间的转化,其中,11 β -HSD1 催化可的松转化成皮质醇,主要表达于肝脏、脂肪组织、性腺组织和中枢神经系统^[13]。有研究显示,外周组织中的 11 β -HSD1 表达水平与肥胖及胰岛素抵抗正相关,肥胖个体具有组织特异性 11 β -HSD1 调节异常,而组织局部对糖皮质激素反应性增强则可能与 MS 发展有关^[14,15]。遗传修饰的啮齿类动物模型(转基因小鼠)展示了 11-HSD1 同代谢性疾病之间的关系:脂肪组织选择性过表达 11 β -HSD1 的小鼠出现脂肪皮质醇水平升高以及中心性肥胖,同时还表现出显著的胰岛素抵抗糖尿病和高脂血症^[16];肝脏选择性过表达 11 β -HSD1 的转基因小鼠,表现出不伴中心性肥胖的 MS,具有脂肪肝、血脂异常、轻度胰岛素抵抗和血管紧张素原升高的特点^[17]。相反,11 β -HSD1 基因敲除小鼠在高热卡饮食下不产生胰岛素抵抗或糖耐量异常,显示出改善的脂质及脂蛋白谱、肝胰岛素敏感性以及糖耐量,并且能抗肥胖或应激情况下的高血糖^[18,19]。

同较瘦的个体相比,肥胖者肝脏 11 β -HSD1 活性下调,但在伴代谢异常的肥胖病人中,这种下调就减弱或消失了^[20]。肝 11 β -HSD1 mRNA 水平同腰

围及体重指数 BMI 正相关,提示中心性肥胖时肝脏局部 11 β -HSD1 表达增加,这反过来又会促进 MS 发生^[15]。以严重肥胖患者(BMI ≥ 40 kg/m²)为对象的研究还发现,内脏脂肪组织 11 β -HSD1 水平与甘油三酯、腰围正相关,故推测内脏脂肪组织 11 β -HSD1 过表达同严重肥胖患者 MS 的发生有关^[21]。

4 MS 相关的皮质醇生理功能

皮质醇通过与细胞内受体结合发挥作用,循环中仅 5~6% 处于游离状态、具有生物活性的部分通过 DNA 依赖及非 DNA 依赖方式调节众多基因的表达。除主要受 HPA 这一经典反馈系统调节外,皮质醇也可产生于局部组织的代谢循环过程中,在调节免疫及炎症反应、能量代谢、心血管内稳态及对应激的应答方面发挥重要作用。

脂代谢方面,慢性应激时脂肪酸酯化反应较脂解作用占优势,伴随着前脂肪细胞分化,促进中心性脂肪沉积^[22]。糖代谢方面,糖皮质激素增加肝糖异生、降低葡萄糖摄取和胰岛素敏感性,从而增加高糖血症。糖耐量异常及 2 型糖尿病患者有着更高的循环皮质醇水平^[23]。

慢性应激状态下的糖皮质激素持续升高可改变体脂分布、促进内脏脂肪沉积,进而发展为 MS。人群研究表明,中心性肥胖及相关代谢性疾病与各种应激(如不良生活事件、心理障碍、社会心理问题等)显著相关^[24]。动物实验也显示在身体或心理应激状态下,会呈现出更高的基础皮质醇水平,ACTH 刺激后皮质醇释放增加,并与增加的内脏脂肪聚集相关^[5]。

5 MS 与皮质醇水平

代谢综合征同库欣综合征在临床特点上的相似引发了代谢综合征同皮质醇过多相关的假说。研究发现糖尿病患者皮质醇水平升高,并与空腹血糖、糖化血红蛋白、收缩压及舒张压相关;糖尿病慢性并发症也同 24 小时尿游离皮质醇、地塞米松抑制试验后皮质醇升高有关^[23,24]。高血压同空腹皮质醇水平及皮质醇对应激源的反应相关;血脂水平同特定时刻升高的皮质醇相关^[25]。升高的空腹皮质醇水平同升高的收缩压、胰岛素抵抗、空腹血糖、甘油三酯及中心性肥胖有关^[26]。然而,关于皮质醇水平同肥胖及 MS 之间的关系,现有的研究结果并非完全一致^[27]。究其原因,实验设计、研究人群、不同的皮质

醇指标或检测时间点、检测方法、干预方式等的不同均会影响研究结果,为皮质醇同MS及其组分之间的关系带来不同的解读。

6 MS与脂肪因子

众所周知,脂肪组织不仅是储存脂质,也是一个重要的内分泌器官,能分泌多种脂肪因子、炎性介质和血管活性物质。肥胖可经由升高的脂肪因子介导、促进低度炎症状态,长时间刺激、扰乱应激系统,进而引起MS。

脂肪因子在脂质沉积及胰岛素抵抗中有着重要作用^[28]。其中,脂联素参与调节许多代谢过程,包括葡萄糖稳定及脂肪酸氧化,它促进胰岛素敏感性,并被糖皮质激素负调节,低脂联素血症是发生MS和2型糖尿病的独立危险因素^[14,29]。瘦素参与调节能量摄取和代谢,下丘脑瘦素受体活化后可抑制食欲、带来饱足感、增加能量消耗,循环瘦素水平同体脂量呈直接比例,自脂肪组织释放的高浓度瘦素可引起受体敏感性降低并最终导致瘦素抵抗^[28,30]。在肥胖、胰岛素抵抗和MS的患者中,普遍可见显著升高的循环瘦素及低水平的脂联素^[27]。

近年来,肥胖是一种慢性低度炎症的观点逐渐明确。脂肪组织释放细胞因子、促发低度炎症,引起这种状态下代谢、血管及血流动力学的相应改变。促炎脂肪因子TNF- α 、IL-1、IL-6等持续不断的释放,激活HPA轴并使11 β -HSD1在脂肪组织的表达增加,而高皮质醇血症又促进脂肪细胞生长及脂质重分布,形成一个恶性循环^[2,14]。

7 在疾病诊治中的意义

鉴于慢性应激、皮质醇、MS之间的密切联系,降低循环糖皮质激素水平可能成为治疗MS高危或罹患MS患者的一个重要方面。

11 β -HSD1在脂肪组织中的表达增加与肥胖、胰岛素抵抗、瘦素及细胞因子水平升高有关^[31],因此是一个治疗肥胖或MS的潜在靶点。例如,非选择性11 β -HSD1酶抑制剂甘珀酸可以提高胰岛素敏感性;这点也可解释为什么二甲双胍、罗格列酮、氯贝丁酯这些药理学上对11 β -HSD1有抑制作用的药物有助于改善胰岛素抵抗^[32]。

11 β -HSD1基因敲除可改善肥胖、高脂血症和高血糖;应用11 β -HSD1抑制剂或糖皮质激素抑制剂可作为治疗MS或其某些特征的一种手段,但可

能产生过度激活HPA轴,肾上腺增生,引起糖皮质激素、盐皮质激素、雄激素升高等不良反应^[15,33,34]。因此,怎样取得临床获益的同时尽量避免不良反应,需要更深入的探索。

8 结论

MS是公认的心脑血管疾病重要的危险因素,随着肥胖和糖尿病在世界范围的流行,MS发生率显著增加,但其具体发病机制尚没有完全阐明。由于同库欣综合征在构成组分及临床特点上的诸多相似,皮质醇在MS发生发展中的作用引起了人们的关注。已有的研究提示HPA轴活性增高、外周组织中11 β -HSD1过表达引起的功能性皮质醇增多以及皮质醇在组织局部作用加强,均与MS相关。因此,应用11 β -HSD1抑制剂或糖皮质激素抑制剂对抗糖皮质激素的作用已经成为一种治疗MS或其组分的新的手段,但如何趋利避害,尚有待进一步的观察和研究。

参考文献

- [1] VICENNATI V, PASQUI F, CAVAZZA C, et al. Stress-related development of obesity and cortisol in women [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17(9):1678-1683.
- [2] WANG M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome [J]. *Nutrition and metabolism (Lond)*, 2005, 2(1):3-17.
- [3] SHIVELY C A, LABER-LAIRD K, ANTON R F. Behavior and physiology of social stress and depression in female cynomolgus monkeys [J]. *Biological psychiatry*, 1997, 41(8):871-882.
- [4] VEGIOPOULOS A, HERZIG S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases [J]. *Molecular and cellular endocrinology*, 2007, 275(1-2):43-61.
- [5] SHIVELY C A, REGISTER T C, CLARKSON TB. Social stress, visceral obesity, and coronary artery atherosclerosis: product of a primate adaptation [J]. *American journal of primatology*, 2009, 71(9):742-751.
- [6] FABRE B, GROSMAN H, MAZZA O, et al. Relationship between cortisol, life events and metabolic syndrome in men [J]. *Stress*, 2013, 16(1):16-23.
- [7] RIBEIRO F F, MARIOSA L S, FERREIRA S R, et al. Visceral fat and metabolic syndrome: more than a simple association [J]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 2006, 50(2):230-238.
- [8] SKALICKY J, MUZAKOVA V, KANDAR R, et al. Evaluation of oxidative stress and inflammation in obese adults with metabolic syndrome [J]. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2008, 46(4):499-505.
- [9] KAZAKOU P, KYRIAZOPOULOU V, MICHALAK M, Activated hy-

- pothalamic pituitary adrenal axis in patients with metabolic syndrome [J]. *Hormone and metabolic research*, 2012, 44(11):839-844.
- [10] ALMADI T, CATHERS I, CHOW C M. Associations among work-related stress, cortisol, inflammation, and metabolic syndrome [J]. *Psychophysiology*, 2013, 50(9):821-830.
- [11] REINEHR T, KULLE A, WOLTERS B. Relationships between 24-hour urinary free cortisol concentrations and metabolic syndrome in obese children [J]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2014, 99(7):2391-2399.
- [12] DUBOSE K D, MCKUNE A J. The relation between salivary cortisol and the metabolic syndrome score in girls [J]. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*, 2013, 26(9-10):841-847.
- [13] RICKETTS M L, VERHAEG J M, BUJALSKA I, et al. Immunohistochemical localization of type 1 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human tissues [J]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1998, 83(4):1325-1335.
- [14] ANAGNOSTIS P, ATHYROS V G, TZIOMALOS K, et al. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis [J]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2009, 94(8):2692-2701.
- [15] JOHARAPURKAR A, DHANESHA N, SHAH G, et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: potential therapeutic target for metabolic syndrome [J]. *Pharmacological reports*, 2012, 64(5):1055-1065.
- [16] MASUZAKI H, PATERSON J, SHINYAMA H, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome [J]. *Science*, 2001, 294(5549):2166-2170.
- [17] PATERSON J M, MORTON N M, FIEVET C, et al. Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(18):7088-7093.
- [18] MORTON N M, HOLMES M C, FIEVET C, et al. Improved lipid and lipoprotein profile, hepatic insulin sensitivity, and glucose tolerance in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 null mice [J]. *The Journal of biological chemistry*, 2001, 276(44):41293-41300.
- [19] KOTELEVTSOV Y, HOLMES M C, BURCHELL A, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997, 94(26):14924-14929.
- [20] TORRECILLA E, FERNANDEZ-VAZQUEZ G, VICENT D, et al. Liver upregulation of genes involved in cortisol production and action is associated with metabolic syndrome in morbidly obese patients [J]. *Obesity surgery*, 2012, 22(3):478-486.
- [21] CONSTANTINOPOULOS P, MICHALAKI M, KOTTOROU A, et al. Cortisol in tissue and systemic level as a contributing factor to the development of metabolic syndrome in severely obese patients [J]. *European journal of endocrinology*, 2015, 172(1):69-78.
- [22] CHRIST-CRAIN M, KOLA B, LOLLI F, et al. AMP-activated protein kinase mediates glucocorticoid-induced metabolic changes: a novel mechanism in Cushing's syndrome [J]. *FASEB journal*, 2008, 22(6):1672-1683.
- [23] WALKER B R. Cortisol--cause and cure for metabolic syndrome [J]. *Diabetic medicine*, 2006, 23(12):1281-1288.
- [24] PASQUALI R, VICENNATI V, CACCIARI M, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006, 1083:111-128.
- [25] DUCLOS M, MARQUEZ P, BARAT P, et al. Increased cortisol bioavailability, abdominal obesity, and the metabolic syndrome in obese women [J]. *Obesity research*, 2005, 13(7):1157-1166.
- [26] FRASER R, INGRAM M C, ANDERSON N H, et al. Cortisol effects on body mass, blood pressure, and cholesterol in the general population [J]. *Hypertension*, 1999, 33(6):1364-1368.
- [27] ABRAHAM SB, RUBINO D, SINAI N, et al. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature [J]. *Obesity*, 2013, 21(1):E105-117.
- [28] COSTA J V, DUARTE J S. Adipose tissue and adipokines [J]. *Acta medica portuguesa*, 2006, 19(3):251-256.
- [29] VASSEUR F, MEYRE D, FROGUEL P. Adiponectin, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: lessons from human genetic studies [J]. *Expert reviews in molecular medicine*, 2006, 8(27):1-12.
- [30] NIEUWENHUIZEN A G, RUTTERS F. The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in the regulation of energy balance [J]. *Physiology & behavior*, 2008, 94(2):169-177.
- [31] WAKE D J, RASK E, LIVINGSTONE D E, et al. Local and systemic impact of transcriptional up-regulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue in human obesity [J]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2003, 88(8):3983-3988.
- [32] ANDREWS R C, ROOYACKERS O, WALKER B R. Effects of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone on insulin sensitivity in men with type 2 diabetes [J]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2003, 88(1):285-291.
- [33] PEREIRA C D, AZEVEDO I, MONTEIRO R, et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: relevance of its modulation in the pathophysiology of obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2012, 14(10):869-881.
- [34] 邹显彤, 纪立农. 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 型在代谢综合征中的作用 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(4):378-380.