

围绝经期及绝经后期女性代谢综合征健康管理 与治疗

黄欣, 华媛媛*

重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘要

代谢综合征(MS)是一个包括中心性肥胖、血糖、血脂及血压异常的多症候群综合征, 实质是心血管疾病危险因素的聚集, 可增加心血管疾病和心源性猝死的风险。围绝经期及绝经后期是女性从性成熟过渡到老年期的特殊阶段, 女性随着卵巢功能的进行性衰退, 性激素发生一系列变化, 导致内分泌和代谢紊乱, 血管、肌肉等多种组织细胞在结构上和功能上出现异常, 使机体易患各种代谢性疾病。目前国内外研究尚未明确围绝经期及绝经后代代谢综合征的发生机制, 可能与卵巢激素变化、炎症因子影响、基因调控等相关。围绝经期及绝经后期代谢综合征防治原则为综合干预及个体化治疗, 其目的为提升该时期女性生活质量, 预防心血管疾病, 使其有尊严、有质量地度过该特殊时期。目前, 治疗性生活方式改变、降压降脂降糖及激素替代治疗可以一定程度上对围绝经期及绝经后期女性代谢综合征所致心血管等危害起到防治作用。

关键词

围绝经期及绝经后期, 代谢综合征, 雌激素, 雌激素受体, 激素结合球蛋白, 激素替代治疗

Health Management and Treatment of Metabolic Syndrome in Perimenopausal and Postmenopausal Women

Xin Huang, Yuanyuan Hua*

Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 28th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 黄欣, 华媛媛. 围绝经期及绝经后期女性代谢综合征健康管理与治疗[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1754-1763. DOI: 10.12677/acm.2025.152533

Abstract

Metabolic Syndrome (MS) is a multi-symptom complex syndrome that includes central obesity, abnormal blood glucose, blood lipids, and blood pressure. Its essence is the aggregation of cardiovascular disease risk factors, which can increase the risk of cardiovascular disease and sudden cardiac death. The perimenopausal and postmenopausal periods are special stages for women transitioning from sexual maturity to old age. As women experience a progressive decline in ovarian function, a series of changes occur in sex hormones, leading to endocrine and metabolic disorders. Various tissue cells, such as blood vessels and muscles, exhibit abnormalities in structure and function, making the body prone to various metabolic diseases. Current research both domestically and internationally has not yet clearly defined the mechanism of metabolic syndrome during the perimenopausal and postmenopausal periods. It may be related to changes in ovarian hormones, the influence of inflammatory factors, and gene regulation. The principles of prevention and treatment for metabolic syndrome during the perimenopausal and postmenopausal periods are comprehensive intervention and individualized treatment, with the aim of improving the quality of life for women during this period, preventing cardiovascular disease, and enabling them to pass through this special period with dignity and quality. Currently, therapeutic lifestyle changes, blood pressure and lipid-lowering, blood sugar reduction, and hormone replacement therapy can, to some extent, play a role in preventing and treating the cardiovascular and other harms caused by metabolic syndrome in perimenopausal women.

Keywords

Perimenopausal and Postmenopausal Periods, Metabolic Syndrome, Estrogen, Estrogen Receptor, Hormone-Binding Globulin, Hormone Replacement Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

代谢综合征(MS)是包括中心性肥胖、血糖、血脂及血压异常的多症候群综合征,尚包括组织胰岛素抵抗、高尿酸血症、反映血管内皮细胞功能缺陷的微量白蛋白尿、持续低度炎症反应及血液凝溶异常。其实质是心血管疾病危险因素聚集,可增加心血管疾病和心源性猝死的风险,严重影响患者的生活质量,是一个带来沉重经济负担的世界性的公共卫生问题。早在20世纪60年代至70年代,学者们已确认了肥胖、高血压、血脂紊乱及糖尿病并存的情况及其与动脉粥样硬化性心血管病的联系并称之为MS。20世纪80年代末Reaven等根据病理生理学研究结果认为胰岛素抵抗是此种集结状态的发病基础[1]。

围绝经期及绝经后期女性随着卵巢功能进行性衰退,性激素发生一系列变化,导致内分泌和代谢紊乱,血管、肌肉等多种组织细胞在结构上和功能上出现异常,使机体易患各种代谢性疾病。目前研究表明,绝经后MS患病率显著增加,是绝经前的3.3倍,已成为国内外关注的热点问题。随着传染性疾病的成功征服,这种新的非传染性疾病已成为现代世界的主要健康危害。

2. 性激素变化与代谢综合征的关系

目前国内外研究尚未明确绝经后MS的发生机制,可能与绝经后卵巢激素变化、炎症因子影响、基因调控等相关。雌激素缺乏会加剧代谢功能障碍,易患各种代谢性疾病[2]。ATP III调查显示:60岁以前

女性代谢综合征的发病率普遍低于男性, 在 60~69 岁时发病率迅速上升; 到 70 岁以上女性代谢综合征的发病率已经明显超过同年龄男性。目前女性代谢综合征的发病情况可见如下规律: 生育期女性和 PCOS 相关, 老年女性发病和绝经期有关, 其原因可能是雌激素保护作用下降, 也可能是绝经期性激素变化不平衡而雄激素的作用过强对代谢造成影响所致。随着老龄化社会的来临, 围绝经期及绝经后期妇女的人群基数逐渐增加, 该一特殊时期女性心血管疾病、代谢综合征、糖尿病发病率显著增加, 成为威胁该时期女性健康的主要杀手。

2.1. 与绝经前相比, 绝经后性激素的来源逐渐发生变化

绝经后早期卵巢尚未完全衰退, 此时性激素的来源包括卵巢(主导地位)和肾上腺; 到了绝经 10 年以后, 卵巢几乎不产生性激素, 此时肾上腺来源的脱氢表雄酮/硫酸脱氢表雄酮(DHEA/DHEA-S)在外周组织的转化成为性激素的主要来源。卵巢来源的性激素通过血液循环到达外周组织发挥作用。绝经后 DHEA 转化为有活性的雄激素和雌激素并发挥生物学作用的机制为胞内分泌, 该机制可避免其他组织细胞暴露于性激素的作用之下, 将副作用最小化。同时 DHEA 转化为有活性的雄激素和雌激素取决于每种组织细胞中性激素生成和代谢所需酶的表达水平。这为雌雄激素敏感性不同的组织根据自身需要调控局部性激素水平提供了条件。

2.2. SHBG

SHBG 最初被描述为在肝脏中合成并由肝脏分泌的血浆蛋白, 是通过其结合某些雄激素和雌激素的能力而被发现的。SHBG 水平的高低受胰岛素、甲状腺素和内源性性激素等多种因素的调节, 是一类非常重要的性激素结合物质。在血液循环中, SHBG 作为主要的性激素转运蛋白具有调控性激素到达靶细胞的能力, 其能特异性地与性激素结合并参与其转运, 性激素由于与 SHBG 结合而得到保护, 从而避免血管吸附、生物和化学破坏以及快速降解, 因而 SHBG 能够调控血液中具有生物活性的性激素浓度。SHBG 发挥作用不仅是影响性激素活性, 研究证实: 在一些特殊组织的细胞膜上有 SHBG 受体(RSHBG), SHBG 通过与细胞膜上 RSHBG 结合形成 SHBG-RSHBG, 该复合物在雄激素和雌激素的作用下激活, 使得细胞内第二信使 cAMP 增加, 引起一系列生物学效应, 此信号通路和胰岛素受体信号通路在 cAMP 环节存在交叉, 从而对血糖产生影响[3] [4]。有研究表明, 胰岛素是 SHBG 的一个重要调节因子, 可反映胰岛素抵抗状态。增高的胰岛素抑制肝脏合成 SHBG, 使循环中的 SHBG 浓度下降, 从而导致血清中的游离睾酮浓度升高, 雄激素水平的升高又进一步减少了胰岛素的清除, 从而诱导肌肉组织产生胰岛素抵抗, 促使机体分泌更多的胰岛素, 形成一个恶性循环[5] [6]。近年来发现 SHBG 可能与绝经后妇女心脑血管疾病的发生发展有一定关联, Kim 等[7]对 3297 名多种族绝经前和围绝经期妇女进行研究发现, 低 SHBG 和高 FAI 与种族多元化女性的心血管危险因素密切相关, 因此, 雄激素可能在围绝经期妇女的心血管风险状况中发挥作用。Michos [8]等研究发现, 在调整非脂质心血管危险因素后, SHBG 水平与女性腹主动脉钙化的存在和严重程度呈负相关。我国学者[9]也得到了类似的研究结果, 相关分析显示 SHBG 与低密度脂蛋白胆固醇、胰岛素及甘油三酯呈显著负相关, 而与胰岛素敏感指数呈显著正相关, 多元 Logistic 回归分析显示 SHBG 与冠心病的发生独立负相关。Fu zhengju [10]等研究发现绝经后肥胖妇女 SHBG 水平明显降低, 血浆纤溶酶原激活物抑制物 1 水平明显升高, 提示绝经使肥胖女性血管内皮细胞功能障碍进一步加重。另外, 有研究[5]发现绝经后女性骨质疏松组的 SHBG 水平显著高于非骨质疏松组, 而雌二醇水平显著低于后者, 提示女性绝经后 SHBG 升高可能会引起骨质疏松症的发生, 其原因可能是高浓度的 SHBG 会进一步降低游离雌激素的生物学活性, 而雌二醇缺乏是引起骨质疏松的主要原因之一。

2.3. 雌激素

雌激素可作用于内皮细胞的雌激素受体, 通过基因依赖和非基因依赖两种途径调整 NO 合成, 直接调控血管的舒缩张力, 也可通过改善血管内皮功能、保护血管壁等途径稳定机体血压水平。雌激素可降低人体肝脏合成的脂蛋白 α , 从而延缓动脉粥样硬化的早期形成。雌激素的浓度控制脂肪分布, 绝经期女性雌激素水平的下降与皮下脂肪的减少和腹部脂肪的增加有关; 人类的脂肪分解主要由 β -adrenergic 受体(溶脂)和 α 2A-adrenergic 受体(抗溶脂)的作用控制; 雌二醇增加皮下脂肪细胞中 α 2A-adrenergic 受体的数量, 对腹腔脂肪库脂肪细胞 α 2A-adrenergic 受体 mRNA 表达无影响。E2 主要通过作用于胰岛素信号通路的胰岛素受体底物、磷酸肌苷 3 激酶、蛋白激酶 B 和 AMP 依赖的蛋白激酶几种蛋白质以及 GLUT4 的表达和易位来调节葡萄糖的水平。雌激素也可刺激肝脏脂肪酸的代谢并抑制肝脏产生葡萄糖, 雌激素还能促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 保护胰腺 β 细胞的功能及氧化应激状态下胰岛素的分泌, 并增强葡萄糖促进胰岛素释放的反应, 从而调节血糖变化。雌激素与胰岛素抵抗存在剂量相关性, 生理剂量的雌激素可提高绝经后妇女的胰岛素敏感性, 低水平雌激素可增加胰岛素抵抗, 而高水平雌激素可通过引起脂肪细胞成分改变而引起胰岛素刺激的糖摄取能力下降。Gonzalez 等[11]发现生理剂量雌激素治疗 15 天后能增加卵巢切除大鼠肝脏和肌肉组织中的胰岛素受体数量, 而高剂量雌激素却降低肌肉和脂肪组织中的胰岛素受体数量。目前研究发现胞液游离钙水平升高可能是 IR 的基础, 雌激素具有钙拮抗效应。Tsang 等[12]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。表明雌激素的缺乏可上调钙通道出现胞液钙增高, 导致 IR, 而雌激素替代治疗能下调钙通道表达、降低胞液钙缓解 IR。吴立等[13]在对 220 例更年期女性现状分析中阐述更年期妇女雌激素减少, 使胰岛素对血糖的调节作用减弱, 影响糖的氧化和利用, 产生糖、脂肪及蛋白质代谢紊乱, 从而导致糖尿病。

2.4. 雌激素受体

ERs 通过在脑、骨骼肌、脂肪组织、肝脏、胰腺和心血管系统中表达对代谢相关疾病产生影响[14]。ERs 通过在下丘脑中的弓状核、外侧下丘脑、室旁核、下丘脑腹内侧和下丘脑背内侧中表达对食欲产生影响[15]。骨骼肌表达 ERs, ER β 抑制 GLUT4 表达, 在缺乏 ER α 时肌肉中的葡萄糖摄取会减少。ERs 在不同部位脂肪组织中表达不同, 围绝经期及绝经后期女性雌激素水平下降, 影响女性体内脂肪再分布。皮下脂肪组织中的脂肪细胞分布有较多雌激素受体, 腹腔内脂肪组织中的脂肪细胞分布有较多雄激素受体, 随着雌激素水平下降, 女性腹腔内脂肪含量将增加[16]。脂肪营养不良所致的皮下脂肪减少(四肢及臀部)与 MS 相关, 其认为可能是由于肝脏和骨骼肌的“异位”脂质积累, 从而抑制胰岛素信号, 损害 β 细胞功能, 导致胰岛素抵抗所致。与 MS 关系密切的是内脏或者腹腔内脂肪积聚而并不主要是总体脂或者皮下脂肪增加, 内脏脂肪细胞的代谢比皮下脂肪细胞活跃, 内脏型肥胖时脂肪细胞内的 TG 易分解形成游离脂肪酸(FFA), FFA 发生脂肪外溢, 释入循环增加, 高 FFA 血症环境使许多非脂肪组织发生代谢变化。ER α 是肝细胞中主要的 ER 亚型, 是肝脏中控制肝脏炎症、脂质、葡萄糖、蛋白质和胆固醇稳态的受体, 可防止肝脏出现高胆固醇血症[14]。ERs 在胰腺细胞的增殖、分化和生存中起至关重要的作用, 胰岛 β 细胞的细胞核和细胞膜均发现了 ERs, ER α 保护胰岛 β 细胞免受凋亡, ER α 缺乏会导致胰岛功能障碍和高胰岛素血症; ATP 敏感的钾通道(K_{ATP})关闭是葡萄糖诱导的胰岛素释放的关键事件, 很多研究都集中在 E2 对胰岛 β 细胞中 K_{ATP} 通道的调节上, ER β 似乎介导了雌激素诱导的对 K_{ATP} 通道的快速抑制, 从而促进了胰岛素的释放[14]。ERs 存在于血管内皮、血管平滑肌和血管外体细胞以及巨噬细胞中, ER α 对血管损伤具有保护作用, ER α 的丧失导致冠状动脉内皮功能障碍, ER β 可改善缺血损伤后的再灌注, 防止心室肥厚和心肌细胞凋亡。

2.5. 雄激素

雄激素可调节人体内脂肪组织的分布和组成百分比, 促进蛋白质合成。雄激素包括睾酮、脱氢表雄酮、雄烯二酮和雄酮四种主要形式, 睾酮生物活性最高, 其 15% 来源于肾上腺, 25% 来源于卵巢, 50%~60% 由外周组织雄烯二酮转化而来。自然绝经女性雄烯二酮生成减少, 其转化为睾酮也相应减少, 然而绝经后女性卵巢颗粒细胞芳香化酶活性降低, 雌激素生成减少, 导致黄体生成激素升高, 卵泡膜细胞、间质细胞和门细胞增生, 仍分泌睾酮; 但由于雌激素减少, 使肝脏生成 SHBG 减少, 导致游离睾酮轻度上升。目前认为绝经后游离睾酮的升高可能是 MS 的危险因素[17]。生物可利用睾酮的增加可诱导脂肪在内脏脂肪的前脂肪细胞中积累, 内脏脂肪细胞表达更多的雄激素受体, 因此, 内脏脂肪可能对雄激素的负面影响变得更加敏感。有研究发现, 雄激素生物利用度可以预测 5 年内内脏脂肪的积累[18]。

2.6. 脂联素

研究表明脂肪组织的内分泌功能失调, 在代谢综合征的发病机制中发挥关键作用。脂联素是最重要的脂肪因子激素, 其效应由脂联素受体介导, 通过激活 AMPK、PPAR 通路调节骨骼肌、肝及脂肪细胞代谢, 从而发挥减少脂质产生、改善胰岛素抵抗、抗动脉粥样硬化、调节炎症反应等生理功能, 从而改善代谢综合征。一项基于人群的大型队列调查了基线时脂联素和/或随访期间脂联素减少是否与发生 MS 的风险前瞻性相关, 结果表明基线时血浆脂联素水平降低和随访期间脂联素水平降低都与 MS 风险增加有关[19]。

3. 炎症因子与代谢综合征

绝经后慢性炎症的可能原因尚不清楚, 绝经后卵巢功能障碍可能导致促炎细胞因子水平的增加, 绝经后卵巢功能下降与炎症蛋白(如 C 反应蛋白和纤维蛋白原)、干扰素- γ 、血脂蛋白和单核细胞计数的升高有关, 动物及人类研究均表明绝经与血浆 IL-2 和 IL-6 水平升高有关[20]。在 MS 患者中全身性炎症有重要作用, 目前较多研究聚焦于探究炎症指标对绝经后女性代谢综合征的预测价值, 现有研究发现, 外周血单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值是围绝经期及绝经后女性发生 MS 的独立危险因素, 对于 MS 有诊断价值[21]。

4. 雌激素变化与代谢综合征关系的临床研究

在探究雌激素与 MS 关系的研究中, 目前较多学者将关注点聚焦于初潮年龄、绝经年龄等生殖相关因素上。

4.1. 初潮年龄

纵观全球研究, 目前月经初潮年龄呈下降趋势, 与全球慢性非传染性疾病患病率呈增长趋势并发现, 提示了二者之间存在一定的相关性。女性初潮年龄过早可能意味着较高的儿童肥胖水平, 以及雌激素与肾上腺糖皮质激素的长期暴露, 这些均可能影响成年人体脂代谢。此外, 初潮年龄的基因位点与成人 BMI 水平相关联。因此, 有研究指出, 月经初潮年龄可能通过影响成年肥胖发生, 最终导致成年人糖尿病发病风险的增高。但也有研究未发现初潮年龄与糖尿病的关联, 或发现两者的关联可独立于肥胖而存在[22]。较早初潮年龄与心血管死亡、高血压、MS 和异常血糖之间存在负相关, 较早的初潮年龄预示着较高的成人 BMI 和肥胖的风险, 这种效应似乎部分独立于儿童 BMI [23]。研究表明, 17 β -雌二醇可作用于胰岛 β 细胞的雌激素受体而增强胰岛素的分泌, 这种促胰岛素作用可通过介导增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌过程实现, 这可能解释了初潮年龄过早为何可以独立于肥胖因素而影响女性糖尿病的发病风险[24]。初潮年龄小与高雌激素水平和低 SHBG 水平有关, 这种状态会持续到成年期, 而低 SHBG 是 MS

发病的危险因素且独立于肥胖。因此, 初潮年龄可能通过激素的改变来影响 MS [25]。较早初潮年龄似乎还与心血管疾病和其他心血管代谢风险因素的风险降低有关, 需要进一步的研究来探讨潜在的机制[26]。

4.2. 绝经年龄

目前国内外绝经年龄均存在推迟趋势。关于绝经年龄与 MS 的相关机制探讨, 目前更多认为可能是雌激素水平高低或暴露时间长短对代谢紊乱的影响, 有的研究认为两者存在负相关, 而有的研究则认为两者没有相关, 有的研究认为二者呈 U 型相关[27]。绝经年龄提前预示着女性雌激素水平低或雌激素暴露时间短, 雌激素水平低可能通过增加腹部肥胖进而影响 MS。腹部肥胖是 MS 的常见组成部分, 有利于胰岛素抵抗、炎症发展和促进血栓形成状态, 并有发展为糖尿病、高血压和其他慢性疾病的风险。国外研究也发现, 绝经年龄提前与糖尿病、高血压患病风险显著相关[28] [29]。在绝经后的女性中, 同样发现雌激素水平与胰岛素抵抗、糖尿病的发病率呈正相关关联, 意味着雌激素水平过高, 容易造成肥胖、血糖异常和血压升高的危险性增加, 进一步促进 MS 的发展[30]。

5. 年龄及性别差异与代谢综合征的关系

研究表明, 随着年龄增长, MS 患病率不断升高, 我国一项基于多中心横断面调查的中国人 MS 的流行情况研究中表明, 在不同年龄段中, MS 及超重肥胖等指标检出率均随年龄升高而升高[31]。一项关于更年期状态对韩国女性 MS 风险影响的研究表明, 绝经后妇女与绝经前妇女相比, MS 患病率明显升高。绝经被认为是 MS 及其每个组成成分的独立危险因素[32]。研究表明, 女性绝经前 MS 患病率较同年龄的男性低, 而女性绝经后这种趋势逆转, 绝经后女性较男性 MS 的患病率显著升高[33]。由此我们可以推测, 绝经状态独立于年龄对 MS 患病产生影响。

6. 围绝经期代谢综合征相关治疗

MS 为多重心血管危险因素聚集, 其防治原则为综合干预及个体化治疗。综合干预的措施应包括治疗性生活方式改变(TLC)、药物治疗及其他治疗等; 个体化治疗应根据代谢综合征发病的不同阶段, 采取不同的防治策略。在早期, 仅有轻度代谢异常和血压升高则应以 TLC 为主; 在中期, 已有明显靶器官损害者应积极进行综合药物治疗; 在晚期, 已出现严重的临床并发症, 除药物和 TLC 外, 可选择一些外科手术和介入性治疗。

6.1. 饮食运动

所有临床指南均强调 TLC 为 MS 治疗的根本和首要措施。越来越多的科学证据表明改变生活方式可预防和延迟 T2DM 及心血管事件的发生。饮食模式方面, 限时饮食(TRE)作为新兴饮食管理模式, 较传统饮食管理模式易于实施。饮食种类方面, 每日摄入维生素及膳食纤维, 低盐低脂饮食。现已知可预防 MS 的食物有大豆异黄酮、柑橘类产品、槲皮素、可可、绿茶、辣椒素、迷迭香等。大豆异黄酮、柑橘类产品、槲皮素改善脂质代谢, 可可补充剂改善高血压和血糖。绿茶能改善代谢综合征患者空腹血糖水平[34]。辣椒中的辣椒素作用于 TRPV1 和 PPAR α 受体, 并通过增强脂联素及其受体的表达来减轻肥胖/糖尿病小鼠的代谢失调[35]。鼠尾草酸是迷迭香提取物中的主要生物活性成分, 研究发现它可以改善小鼠 hfd 诱导的肥胖和 MS [36]。运动疗法方面, 随着长期运动或身体活动增加, 肌肉结构发生变化, 纤维中线粒体数量增加, 分泌对代谢有益的激素并逆转肌肉胰岛素抵抗[37]。

6.2. 药物治疗

(1) 调脂: 代谢综合征的血脂紊乱主要表现为高 TG 和(或)低 HDL-C, 除非存在严重 TG 升高首选贝

特类降脂药外, MS 的降脂靶点仍为 LDL-C。药物主要为他汀类。

(2) 降压: 治疗原则为剂量适当、联合、长期、长效, 依据靶器官的损害程度和相关临床并发症的不同, 血压控制目标也不同。

(3) 降糖: 不同降糖方案的选择应根据患者的胰岛素功能进行评估; 强调早期应用胰岛素及降糖药或二者联合应用, 以达到理想血糖目标。

(4) 减少低度炎症反应和前血栓状态: 对于低度炎症反应, 尚无特异性药物, 主要通过调脂来抑制低度炎症反应; 对于前血栓状态, 可予以小剂量阿司匹林治疗。

(5) 绝经后激素替代治疗(MHT)是目前唯一能够一揽子解决由于绝经后雌激素缺乏所带来的各种相关问题的方案[38]。排除激素使用禁忌症, 符合适应症的围绝经期女性均可开启 MHT。既往研究表明, 激素补充治疗对代谢综合征有利且对其各组分均有影响。目前研究发现, 雌激素替代治疗对绝经后女性性激素、体格指标、代谢指标及临床症状均有显著改善作用, 具有潜在降低 MS 风险的作用[39]。动物实验发现, 卵巢切除和高脂饮食都会增加大鼠的体重的肥胖程度, 雌激素替代疗法可以调节不同脂肪库的脂解活性[40]。另一项研究专注于去卵巢大鼠肌肉衰减症模型构建及雌激素补充治疗, 研究发现去卵巢组大鼠在补充雌激素后, 肌肉质量和功能有所改善[41]。雌激素对维持女性血压水平具有重要作用, 一项探讨绝经后女性雌激素治疗给药途径和配方与高血压风险之间的关系的研究发现, 口服雌激素治疗与女性高血压风险增加相关, 其风险高于经皮和阴道雌激素[42]。另一项研究发现雌二醇和屈螺酮联合治疗可降低绝经后妇女血压并维持体重稳定[43]。有研究表明, 对绝经后女性进行雌激素替代治疗可能有助于改善胰岛素抵抗, 降低血浆葡萄糖水平, 雌激素通过转录因子 Foxo1 减轻胰岛素抵抗和减少糖异生, 从而减少 T2DM 发病风险[44]。雌激素对绝经后妇女 MS 疗效的剂量问题目前尚未统一, 部分学者认为低剂量激素替代治疗效果较好, 而也有学者支持标准剂量治疗。Zhu 等[45]研究表明, 外源性雌二醇对年轻大鼠血管平滑肌的抗衰老作用呈剂量依赖性, 而在老年大鼠血管平滑肌中不存在抑制衰老的作用, 甚至有一定的促衰老作用。这个结果支持激素替代治疗的时间窗理论(HRT 具有机会窗口期: 年龄少于 60 岁应用 HRT 所获得的益处大于风险, 而年龄大于 60 岁以后应用 HRT 的风险大于益处, 不推荐使用)。

6.3. 外科手术及介入性治疗

主要针对 TLC 和药物治疗效果欠佳者, 重度肥胖者可行胃结扎术, 对于胰岛功能衰竭的患者可考虑行胰岛移植和干细胞移植, 对于血管病变如冠脉狭窄患者可考虑行血管成形及支架治疗。

7. 小结及展望

1) 随着人类平均预期寿命的上升, 有越来越多女性步入围绝经期及绝经后期阶段。

该阶段随着卵巢功能进行性衰退等变化, 机体易患各种代谢性疾病, 因此研究围绝经期及绝经后期代谢综合征的健康管理及防治将会有助于妇女健康。

2) 许多调查研究发现代谢综合征发病率随年龄增加而升高, 男女之间发病差异在不同年龄阶段、不同地区、不同种族之间研究结果不同。目前代谢综合征具体发病机制尚不明确, 若能明确其病因, 即可采取早期干预治疗, 减少围绝经期及绝经后期女性代谢综合征的发生, 降低心脑血管疾病发生风险, 提高该时期妇女的生活质量。

3) 目前围绝经期及绝经后期代谢综合征治疗以综合干预及个体化治疗为原则, 包括治疗性生活方式改变、药物治疗及手术干预, 强调疾病不同阶段采取不同干预措施。近年来, 激素补充治疗的相关研究越来越受到重视, 各学科也有关于激素补充治疗联合其他药物用于治疗代谢综合征的疗效评估, 也有关于不同激素剂量疗效及安全性对比研究, 对于存在激素使用禁忌或高风险的患者来说, 这无疑是有利的。

4) 总之, 围绝经期和绝经后期代谢综合征的相关研究和发现必将为绝经后女性心血管疾病诊疗开辟一个全新的视野和领域。

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(3): 5-10.
- [2] Reddy, P., Lent-Schochet, D., Ramakrishnan, N., McLaughlin, M. and Jialal, I. (2019) Metabolic Syndrome Is an Inflammatory Disorder: A Conspiracy between Adipose Tissue and Phagocytes. *Clinica Chimica Acta*, **496**, 35-44. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.06.019>
- [3] Rosner, W., Hryb, D.J., Kahn, S.M., Nakhla, A.M. and Romas, N.A. (2010) Interactions of Sex Hormone-Binding Globulin with Target Cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **316**, 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.009>
- [4] Nakhla, A.M., Khan, M.S., Romas, N.P. and Rosner, W. (1994) Estradiol Causes the Rapid Accumulation of cAMP in Human Prostate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **91**, 5402-5405. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.12.5402>
- [5] 郑青, 梁宁. 绝经后骨质疏松患者血清 ADMA、SHBG、DHEAS 与雌二醇水平的变化[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(11): 2394-2395.
- [6] 李巍巍, 金镇. 妊娠期糖耐量受损孕妇脐血性激素结合球蛋白水平变化及意义[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(10): 917-919.
- [7] Sutton-Tyrrell, K., Wildman, R.P., Matthews, K.A., Chae, C., Lasley, B.L., Brockwell, S., *et al.* (2005) Sex Hormone-Binding Globulin and the Free Androgen Index Are Related to Cardiovascular Risk Factors in Multiethnic Premenopausal and Perimenopausal Women Enrolled in the Study of Women across the Nation (SWAN). *Circulation*, **111**, 1242-1249. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000157697.54255.ce>
- [8] Michos, E.D., Vaidya, D., Gapstur, S.M., Schreiner, P.J., Golden, S.H., Wong, N.D., *et al.* (2008) Sex Hormones, Sex Hormone Binding Globulin, and Abdominal Aortic Calcification in Women and Men in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*, **200**, 432-438. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.032>
- [9] 李秋生. 性激素结合球蛋白与绝经后女性冠心病关系的探讨[J]. 实用预防医学, 2010, 17(1): 88-90.
- [10] 付正菊, 赵文娟, 李长贵, 等. 绝经后肥胖妇女血清性激素结合球蛋白变化与血管内皮细胞功能的关联[J]. 中国临床康复, 2006(44): 19-21.
- [11] González, C., Alonso, A., Grueso, N.A., Díaz, F., Esteban, M.M., Fernández, S., *et al.* (2002) Role of 17 β -Estradiol Administration on Insulin Sensitivity in the Rat: Implications for the Insulin Receptor. *Steroids*, **67**, 993-1005. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(02\)00073-9](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(02)00073-9)
- [12] Tsang, S.Y., Yao, X., Wong, C.M., Chan, F.L., Chen, Z. and Huang, Y. (2004) Differential Regulation of K⁺ and Ca²⁺ Channel Gene Expression by Chronic Treatment with Estrogen and Tamoxifen in Rat Aorta. *European Journal of Pharmacology*, **483**, 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.10.031>
- [13] 许彬, 吴立, 崔艳丽, 等. 多学科综合管理门诊更 220 年期女性例现状分析[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(18): 2661-2663.
- [14] Barros, R.P.A. and Gustafsson, J. (2011) Estrogen Receptors and the Metabolic Network. *Cell Metabolism*, **14**, 289-299. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.08.005>
- [15] Lizcano, F. and Guzmán, G. (2014) Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 757461. <https://doi.org/10.1155/2014/757461>
- [16] Ford, E.S., Giles, W.H. and Dietz, W.H. (2002) Prevalence of the Metabolic Syndrome among US Adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, **287**, 356-359. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.356>
- [17] 黄志英, 丁岩. 围绝经期女性代谢综合征的相关研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(1): 84-87.
- [18] Guthrie, J.R., Dennerstein, L., Taffe, J.R., Ebeling, P.R., Randolph, J.F., Burger, H.G., *et al.* (2003) Central Abdominal Fat and Endogenous Hormones during the Menopausal Transition. *Fertility and Sterility*, **79**, 1335-1340. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00361-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00361-3)
- [19] Lindberg, S., Jensen, J.S., Bjerre, M., Frystyk, J., Flyvbjerg, A., Jeppesen, J., *et al.* (2017) Low Adiponectin Levels at Baseline and Decreasing Adiponectin Levels over 10 Years of Follow-Up Predict Risk of the Metabolic Syndrome. *Diabetes & Metabolism*, **43**, 134-139. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.07.027>

- [20] Sinatora, R.V., Chagas, E.F.B., Mattera, F.O.P., Mellem, L.J., Santos, A.R.d.O.d., Pereira, L.P., *et al.* (2022) Relationship of Inflammatory Markers and Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women. *Metabolites*, **12**, Article No. 73. <https://doi.org/10.3390/metabo12010073>
- [21] 史曼. 外周血单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值与围绝经期及绝经后女性代谢综合征的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 东南大学, 2022.
- [22] Fernández-Rhodes, L., Demerath, E.W., Cousminer, D.L., *et al.* (2013) Association of Adiposity Genetic Variants with Menarche Timing in 92,105 Women of European Descent. *American Journal of Epidemiology*, **178**, 451-460.
- [23] 田璐. 中老年女性月经初潮年龄与血糖关系的研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2021.
- [24] Roperio, A.B., Soria, B. and Nadal, A. (2002) A Nonclassical Estrogen Membrane Receptor Triggers Rapid Differential Actions in the Endocrine Pancreas. *Molecular Endocrinology*, **16**, 497-505. <https://doi.org/10.1210/mend.16.3.0794>
- [25] 李婧, 孙侃, 任晨曦, 等. 生育因素与绝经后妇女代谢综合征患病风险的关系[J]. 内科理论与实践, 2012, 7(4): 260-264.
- [26] Prentice, P. and Viner, R.M. (2012) Pubertal Timing and Adult Obesity and Cardiometabolic Risk in Women and Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Obesity*, **37**, 1036-1043. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.177>
- [27] 吴永君. 广州中老年女性绝经年龄与代谢综合征及其部分组分的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2023.
- [28] Shen, L., Song, L., Li, H., Liu, B., Zheng, X., Zhang, L., *et al.* (2017) Association between Earlier Age at Natural Menopause and Risk of Diabetes in Middle-Aged and Older Chinese Women: The Dongfeng-Tongji Cohort Study. *Diabetes & Metabolism*, **43**, 345-350. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.12.011>
- [29] Barton, M. (2013) Cholesterol and Atherosclerosis: Modulation by Oestrogen. *Current Opinion in Lipidology*, **24**, 214-220. <https://doi.org/10.1097/mol.0b013e3283613a94>
- [30] Kalish, G.M., Barrett-Connor, E., Laughlin, G.A. and Gulanski, B.I. (2003) Association of Endogenous Sex Hormones and Insulin Resistance among Postmenopausal Women: Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **88**, 1646-1652. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021375>
- [31] 郭海健, 念馨, 梁友芳, 等. 基于多中心横断面调查的中国人群代谢综合征的流行情况及危险因素[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(7): 796-801.
- [32] Kim, H.M., Park, J., Ryu, S.Y. and Kim, J. (2007) The Effect of Menopause on the Metabolic Syndrome among Korean Women: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001. *Diabetes Care*, **30**, 701-706. <https://doi.org/10.2337/dc06-1400>
- [33] Khanam, M.A., Qiu, C., Lindeboom, W., Streatfield, P.K., Kabir, Z.N. and Wahlin, Å. (2011) The Metabolic Syndrome: Prevalence, Associated Factors, and Impact on Survival among Older Persons in Rural Bangladesh. *PLOS ONE*, **6**, e20259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020259>
- [34] 李秀敏, 吴黄辉, 肖远, 等. 代谢综合征患者应用绿茶提取物血糖控制疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中华保健医学杂志, 2015, 17(3): 219-222.
- [35] 张莉莉. 辣椒素及其受体 TRPV1 预防肥胖的机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 第三军医大学, 2006.
- [36] He, X., Zhang, M., Li, S., Li, X., Huang, Q., Zhang, K., *et al.* (2022) Alteration of Gut Microbiota in High-Fat Diet-induced Obese Mice Using Carnosic Acid from Rosemary. *Food Science & Nutrition*, **10**, 2325-2332. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2841>
- [37] Saklayen, M.G. (2018) The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*, **20**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
- [38] 陈蓉. 《中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版》解读[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(3): 514-519.
- [39] 戴雨洋, 马丽. 雌激素替代治疗对绝经后女性代谢综合征发生的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(6): 572-574.
- [40] Oliveira, T.H.C.d. and Gonçalves, G.K.N. (2024) Effect of Ovariectomy and High-Fat Diet on the Expression of Estrogen Receptors and Adipose Tissue Metabolism in Wistar Rats. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **592**, Article ID: 112327. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2024.112327>
- [41] 黄昱彬, 凌丽, 熊正爱. 去卵巢大鼠肌肉衰减症模型构建及雌激素补充治疗的实验研究[J]. 陆军军医大学学报, 2023, 45(18): 1937-1946.
- [42] Kalenga, C.Z., Metcalfe, A., Robert, M., Nerenberg, K.A., MacRae, J.M. and Ahmed, S.B. (2023) Association between the Route of Administration and Formulation of Estrogen Therapy and Hypertension Risk in Postmenopausal Women:

-
- A Prospective Population-Based Study. *Hypertension*, **80**, 1463-1473. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.19938>
- [43] White, W.B., Hanes, V., Chauhan, V. and Pitt, B. (2006) Effects of a New Hormone Therapy, Drospirenone and 17- β -Estradiol, in Postmenopausal Women with Hypertension. *Hypertension*, **48**, 246-253. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000232179.60442.84>
- [44] Yan, H., Yang, W., Zhou, F., Li, X., Pan, Q., Shen, Z., *et al.* (2018) Estrogen Improves Insulin Sensitivity and Suppresses Gluconeogenesis via the Transcription Factor Foxo1. *Diabetes*, **68**, 291-304. <https://doi.org/10.2337/db18-0638>
- [45] Zhu, C., Zhang, L., Zheng, Y., Xu, J., Song, J., Rolfe, B.E., *et al.* (2011) Effects of Estrogen on Stress-Induced Premature Senescence of Vascular Smooth Muscle Cells: A Novel Mechanism for the “Time Window Theory” of Menopausal Hormone Therapy. *Atherosclerosis*, **215**, 294-300. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.025>