

险因素的致病作用的研究。我们认为,MS 的提出加深了对危险因素聚集重要性的认识,特别是关于以下几点现在医学界已达到了共识^[6]:①某些“代谢性”危险因素倾向于共同存在并非是机遇所致;②这些危险因素单个或多个联合作用会明显增加心血管病和糖尿病发病危险;③现在还没有针对 MS 本身的治疗和干预措施,治疗只能针对组成 MS 的各个危险因素;④在发现一种危险因素存在时要主动寻找有无其他危险因素,对于并存的危险因素必须关注并予以更积极的治疗。因此 MS 的提出和研究对医学发展起到了重要推动作用,不过现在还没有证据证明它优于其他概念的不可替代性,但也没有证据证明它毫无价值。

结论:MS 的提出加深了对危险因素聚集重要性的认识,但并非是医学上的革命性创举,而只是人

类在征服心血管病和代谢疾病征程中的一次重要努力。人类征服心血管病的路程还十分遥远,任务还十分艰巨,需要我们付出加倍的努力,并动员全社会共同努力才能取得成效。

参 考 文 献

- 1 Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome. *Circulation*, 2004, 109: 433-438.
- 2 Greenland P. Critical questions about the metabolic syndrome. *Circulation*, 2005, 112: 3675-3676.
- 3 Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care*, 2005, 28: 2289-2304.
- 4 Kahn R. The metabolic syndrome (emperor) wears no clothes. *Diabetes Care*, 2006, 29: 1693-1696.
- 5 Reaven G. Insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease: the end of the beginning. *Circulation*, 2005, 112: 3030-3032.
- 6 Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care*, 2006, 29: 1689-1692.

(收稿日期:2006-10-11)
(本文编辑:张林东)

代谢综合征:问题与展望

李光伟

自 1988 年 Reaven 提出“X 综合征”以来,代谢综合征(MS)受到了多学科临床医生的广泛关注。曾几何时,MS 是内分泌、糖尿病和心血管病学界乃至基础医学领域研究的热点,近两年来由于 ADA/EASD 的联合声明却使之陷入了争论的漩涡。从命名到其临床重要性,MS 都受到广泛的质疑^[1]。如何面对这一复杂的现实,每一名关注它的人都会有自己的思考。以下诸点我以为较为重要,提出供读者参考。

1. MS? 还是胰岛素抵抗综合征:MS 概念的提出,实际上是基于某些大家极为熟悉的临床现象,即在胰岛素抵抗的人群中,虽然代偿性的高胰岛素血症维持糖耐量正常或接近正常,防止了糖尿病的发生,但是胰岛素抵抗/高胰岛素血症患者发生糖耐量异常、脂类代谢紊乱和原发性高血压的危险大大增加,而该人群中心血管疾病(CVD)危险性也明显增加。因为当时尚未能领会到胰岛素抵抗及其所伴随的异常对发生 CVD 危险的重要性,故称之为“X 综合征”^[2]。以后随着对胰岛素抵抗及其后果有了深入地了解,故许多内分泌专家认为称之为“胰岛素抵抗综合征”为宜。2001 年美国胆固醇教育计划成人

治疗组第三次指南(NCEP-ATP III)也认为,所命名的“MS”问题来源于胰岛素抵抗^[3]。但是胰岛素抵抗不是一种疾病而是一种生理状态,它与 CVD 关系密切的代谢异常的危险性大大增加,但提出胰岛素抵抗概念的目的不是为了诊断,而是为了进一步了解疾病的病理生理。提出 MS 的概念则不同,其目的是要做出明确的诊断,并据此建议患者改变生活方式,减少 CVD 的危险。因此从诊断的角度看来,人们更愿意称之为 MS。现在经常有人将这两个名称互换使用,其实不妥^[2]。

胰岛素抵抗/高胰岛素血症会有一系列病理生理学结果,但产生这些结果常需要一定时间。比如在年轻人,胰岛素水平极高却不出现脂类代谢紊乱和高血压。而中年以后人群同样的胰岛素水平,血脂和血压的变化却会十分明显。遗传因素也会对胰岛素抵抗的临床表型产生极为重要的影响。我们以往的研究发现,被称为盐敏感基因的 G 蛋白 β_3 基因型的亚型还决定高胰岛素血症是否诱发高血压。在 CT 和 TT 亚型组,胰岛素敏感性与收缩压(SBP)、舒张压(DBP)显著相关($r = -0.35, P = 0.0001, r = -0.33, P = 0.0001$)。空腹胰岛素从 $12 \mu\text{U/ml}$ 升至 $35 \mu\text{U/ml}$ 时 SBP 可升高 19 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), DBP 升高 9 mm Hg, 而在 cc 亚型组二者相

关不显著($r = -0.0055, P = 0.93$)。这一结果显示在 G 蛋白 β_3 基因 C825cc 亚型组, 高胰岛素血症和胰岛素抵抗可能不引起血压升高。所以从遗传学的角度, 我们不难理解有胰岛素抵抗的患者并不一定发生 MS^[4]。

2. MS 的病因: 没有基本病因的“综合征”就其内容而言只是个大杂烩, 所谓的危险因素“聚集”现象可能纯属偶然。将许多病因清楚的疾病重新划入 MS 的范畴对临床没有任何裨益。甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退是两种截然不同的疾病, 但是患有这两种病的某些病例都可能同时具有糖尿病、脂类代谢紊乱和高血压。肾上腺皮质功能亢进、原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤患者也都可能同时具有 MS 的三个危险因素, 如果把他们都列入 MS 就会使问题复杂, 会造成概念上的混乱。“综合征”的定义, 通常是根据其预测将来某种和某些疾病发生的危险性的能力来进行的, 且通常是在早期对疾病病因认识不清时才称之为“综合征”。上述病因已知的疾病显然不宜划入 MS 的范畴。胰岛素抵抗是一种状态, 可以是许多已知疾病具有的临床表现之一, 但是却不宜把这些疾病都叫做 MS。很难说把一种病因明确的疾病重新划入病因不明之列是明智之举。

MS 是否都具有胰岛素抵抗? 国际糖尿病联盟关于 MS 的建议中明确指出: MS 病因不明, 中心性肥胖和胰岛素抵抗可能是其基本病因^[5]。NCEP-ATPⅢ采用“MS”这一名词是为了说明许多 CVD 危险因素互相关联, 并且认为胰岛素抵抗是初始病因, 但学者们认为目前没有绝对的标准来区分某个个体是胰岛素抵抗还是胰岛素敏感。正是因为胰岛素抵抗的测定十分困难, 提出了一些与胰岛素抵抗密切相关的替代指标, 如腰围、高甘油三酯血症和低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)血症。

3. MS 中的每一种组合是否对 CVD 危险有相同的预测价值: ADA/EASD 的联合声明认为这一问题可能永远也没有答案, 因为回答这一问题需要样本量极大, 每一种组合都要有足够多的人群并进行长期随访^[1]。我国 2002 年全国营养调查的样本量达 4 万以上, 其中发生脑卒中的病例达 400 余例。这一现况研究结果显示, MS 中的各种组合与 CVD 危险的关联差别很大: “中心性肥胖 + 高甘油三酯血症 + 低 HDL-C 血症”这一组合发生脑卒中的相对危险仅为无 MS 中任何危险因素人群的 2 倍, 而“中心性肥胖 + 高血压 + 高血糖”的组合发生脑卒中的相对危险则在 10 倍以上。提示各种不同组合的组合

致 CVD 的作用显然不同。此外因为危险因子的作用通常是逐步递增的, 不同水平的相同组分其致 CVD 危险性也不会相同。

4. MS 作为一个整体与其单一组分在预测糖尿病和 CVD 危险重要性方面有无差别: MS 的两大功能是可以预测糖尿病和心脑血管疾病的发生, 但是将高血糖作为 MS 的一项内容引起很大的争议, 因为 IFG 和 IGT 预测糖尿病的能力几乎超过任何其他危险因素, 而糖尿病本身致 CVD 的危险也可能超过 MS 几个危险因素的总和。有人认为与其中单个组分的相加相比较, MS 本身不能提供更多的信息。我国 2002 年全国营养调查的材料也显示, 仅仅高血压一个危险因素对脑卒中发生的贡献, 就可与 MS 的多个危险因素组合相当。提示某些单个危险因素, 尤其是在其水平很高时, 危险性并不弱于 MS。在这一方面临床医生和疾病预防控制人员决不可掉以轻心!

5. 共识^[1,3,5]: 目前临床与科研领域所能达到的共识是, MS 描绘了一组与增加发生动脉粥样硬化、CVD 及 2 型糖尿病有关的临床特征。胰岛素抵抗和肥胖可能是其主要病因, 但总体来讲, 它不是一个界限明确的疾病; 如果一个成人出现任何一种主要的 CVD 危险因素, 都应当作进一步检查已明确是否同时存在其他/CVD 危险因素, 以利早期诊断; CVD 危险因子的水平刚刚超过正常临界点者应当接受生活方式的干预, 但已经远高于临界点水平者, 应该参照已制定的治疗指南指导就医, 应当针对所有 CVD 危险因素, 进行个体化和个体化强化治疗。目前, 还不能认为已经有了治疗 MS 合适的药物; 今后应当集中精力对 MS 展开更多的研究, 以期更清楚地界定其临床重要性和基础病因。

参 考 文 献

- 1 Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal; joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28: 2289-2304.
- 2 Reven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2004, 33: 283-303.
- 3 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). *JAMA*, 2001, 285: 2486-2497.
- 4 陈燕燕, 李光伟, 李春梅, 等. G 蛋白 β_3 亚单位 C825T 与高血压胰岛素抵抗及肥胖的关联. *中华医学杂志*, 2003, 83: 1229-1232.
- 5 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 2006, 23: 469-480.

(收稿日期: 2006-10-11)

(本文编辑: 张林东)