

·专题笔谈·

游离脂肪酸和代谢综合征

陈康 母义明

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是以腹型肥胖、血脂异常、血压增高和糖耐量异常等为特征的一组临床综合征。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)在其发生和发展过程中起着关键作用。而近来越来越多的研究表明:游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)的代谢异常在IR、高胰岛素血症、高血压、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)等发病过程中有非常重要的作用。2001年McGarry在美国糖尿病学会提出了“糖脂病”的概念,认为脂代谢障碍为糖尿病及其并发症的原发病理生理改变,进一步明确了脂质代谢紊乱的重要意义。本文重点阐述MS和FFA之间的关系以及近期的研究。

1 游离脂肪酸与胰岛素抵抗和2型糖尿病

IR是代谢综合征的主要病理生理改变。FFA在IR中发挥重要作用,其主要作用途径是通过影响骨骼肌、肝脏的功能,造成组织对胰岛素的作用不敏感和血葡萄糖摄取障碍,从而引起胰岛素代偿分泌增多和高胰岛素血症。长期或高浓度的FFA还可引起对胰岛 β 细胞的毒性作用。当胰岛 β 细胞功能进一步耗竭时最终导致糖尿病。

1.1 胰岛素抵抗状态下的游离脂肪酸 FFA是指非酯化的脂肪酸(nonesterified fatty acid, NEFA)。作为脂肪代谢的中间产物,FFA是细胞膜脂质结构和前列腺素合成的供体,也是人体重要的能源物质之一。FFA又可分为饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)、单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MuFA)和多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PuFA)。人体SFA和MuFA主要靠机体自身合成;PuFA需从食物中摄取。各类FFA的作用有着明显的不同:众多试验提示SFA与IR存在正相关;

MuFA,尤其是长链 ω -3PuFA与IR有呈负相关的趋势^[1]。在生理状态下,血液FFA浓度处在一个较低的水平,胰岛素对FFA的调节起主要作用。T2DM患者IR时血中FFA水平明显升高,其组分中SFA和MuFA升高、PuFA下降。许多研究认为激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive lipase, HSL)和脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)之间的平衡失调是IR时FFA升高的一个重要原因。而近来的研究发现,磷酸二酯酶3B基因(phosphodiesterase 3B, PDE3B)在脂肪组织表达的减少是FFA升高的另一个主要原因。生理条件下,PDE3B被胰岛素激活后能够减少脂肪细胞中FFA的输出,并且增加肝脏的脂质合成。在IR时该基因在脂肪组织中表达减少,进而导致血中FFA水平的提高^[2]。

1.2 游离脂肪酸对胰岛 β 细胞的影响 FFA对胰岛 β 细胞功能的影响与其浓度、作用时间和具体组分有关。高浓度SFA对胰岛 β 细胞的影响主要体现在损害胰岛 β 细胞分泌能力,抑制其有丝分裂和促进细胞凋亡。FFA迅速增高可促进葡萄糖刺激的胰岛素分泌(glucose-stimulated insulin secretion, GSIS),并且FFA对GSIS的急性升高作用与FFA长度和饱和程度有关。但FFA持续升高会造成胰岛素分泌量的减少,并且抑制胰岛素对靶组织如肝脏和肌肉的生物效应^[3]。而FFA的长期作用可诱导多种细胞凋亡,包括胰岛 β 细胞、血管内皮细胞、卵巢颗粒细胞^[4]和睾丸Leydig细胞^[5],称为脂性凋亡(lipo-apoptosis)。FFA主要通过以下途径影响 β 细胞功能:(1)抑制胰腺十二指肠同源异型盒-1(pancreatic/duodenal homeobox-1, PDX-1)、葡萄糖转运蛋白2(glucose transporter 2, GLUT2)和葡萄糖激酶(glucose kinase, GK)的表达。GLUT2和GK对于葡萄糖向 β 细胞内转运及活化有重要作用。PDX-1是GLUT2和GK基因转录的正向调控因子。FFA可导致胰岛 β 细胞的PDX-1、GLUT2和GK表达水平降低,使 β 细胞对葡萄糖刺激缺乏正常的反应。另外,PDX作为胰岛素基因特异性转录因子,其表达下降可能直接

收稿日期:2005-02-04

作者单位:100853 北京,解放军总医院内分泌科

作者简介:陈康,1977年8月生,湖南省常宁市人,在读硕士研究生,医师

通讯作者:母义明,电话:010-66939841

引起胰岛素合成障碍^[3]。(2)刺激己糖胺生物合成旁路(hexosamine biosynthesis pathway, HBP)。FFA可使 β 细胞中参与HBP的1,6二磷酸果糖合成酶(1,6-fructose diphosphatase, FDPase)和N-乙酰磷酸葡萄糖胺转移酶(glucosamine-phosphate N-acetyl transferase, GPAT)的表达明显增加,导致葡萄糖胺合成增加。而增加的葡萄糖胺一方面可抑制 β 细胞活性,降低 β 细胞对葡萄糖的敏感性;另一方面可进一步转化为O-连接的N-乙酰葡萄糖胺(O-GlcNAc),O-GlcNAc能对多种蛋白质进行修饰,致使 β 细胞内多种蛋白质通过修饰发生功能改变,尤其是转录因子Sp1和P50蛋白被O-GlcNAc修饰后,可激活参与细胞凋亡的基因,从而引起 β 细胞凋亡。(3)刺激神经酰胺和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的产生。神经酰胺可由软脂酰CoA与丝氨酸在丝氨酸棕榈酰转移酶(serine palmitoyl transferase, SPT)的催化下生成。血浆FFA水平持续升高,可导致胞质内脂酰CoA升高,进而促进软脂酰CoA及神经酰胺生成。神经酰胺可通过活化核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF κ B)上调iNOS,使一氧化氮(NO)合成增加,NO源性的自由基生成增多,使DNA受损引起细胞凋亡;同时,大量的NO还可减少胰岛的血液供给,加重细胞损伤^[6]。另外,神经酰胺还可介导抑制 β 细胞中Bcl-2的表达。Bcl-2能特异性抑制细胞凋亡,因此,其表达减弱也促进了 β 细胞凋亡。但在人体卵巢颗粒细胞的脂性凋亡试验中证实Bcl-2的减少和神经酰胺并无关联^[4],说明FFA在不同种类的细胞中引起凋亡的机制有所不同。

1.3 游离脂肪酸对骨骼肌胰岛素抵抗的影响 餐后胰岛素介导的80%的葡萄糖摄取是由骨骼肌完成的,骨骼肌的胰岛素抵抗主要表现在餐后,高脂饮食显著降低胰岛素刺激的肌肉葡萄糖摄取和利用。针对FFA与葡萄糖氧化利用的关系,1963年Randal等提出了葡萄糖-脂肪酸循环(glucose-fatty cycle)学说,认为血液中增高的FFA可引起肌肉内乙酰CoA和柠檬酸含量升高,变构抑制丙酮酸脱氢酶活性,从而降低葡萄糖氧化。体内和体外许多研究证实了该学说;同时还发现非糖尿病人群在血浆FFA浓度急性升高2~4h后才会造成一定程度的胰岛素抵抗,因此认为FFA对骨骼肌的胰岛素抵抗还存在间接作用。随后的研究发现FFA可通过损害胰岛素信号转导途径影响胰岛素刺激的葡萄糖转运,这与FFA抑制胰岛素受体底物-1(insulin-receptor substrate-

1, IRS-1)的酪氨酸磷酸化有关。IRS-1是IGF-1受体及胰岛素受体的底物蛋白,后者主要功能是传递和放大胰岛素作用的信号。生理条件下,胰岛素与其受体结合后,激活的胰岛素受体使IRS-1的酪氨酸残基磷酸化,后者可紧密结合并激活具有SH2区域的底物蛋白磷脂酰肌醇-3激酶(PI-3K)等。PI-3K是骨骼肌细胞胞浆内葡萄糖转运体GLUT4向胞膜移位引起葡萄糖转运增加的关键调节者,其激活可促进GLUT4向胞膜移位使胞膜GLUT4上调,从而增加葡萄糖向细胞内转运。FFA进入骨骼肌细胞可引起DAG的蓄积,进而通过激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)导致IRS-1丝氨酸磷酸化,抑制IRS-1的酪氨酸磷酸化,阻碍IRS-1对胰岛素功能的放大作用^[7]。在血管内皮细胞中,PKC的激活可通过I κ B- α /NF κ B途径启动一些炎症因子的表达,参与内皮细胞损伤^[8,9]。另外胰岛 β 细胞有丝分裂信号的传递也是通过类似的途径来发挥作用,不同的是IRS-1是作为IGF-1受体的底物蛋白,FFA可通过抑制GS/IGF-1诱导的蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)的活化抑制 β 细胞有丝分裂。

1.4 游离脂肪酸对肝脏胰岛素抵抗的影响 抑制糖异生是胰岛素的一个重要的生理功能。胰岛素可抑制磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)的合成及促进氨基酸进入肌细胞合成蛋白质,减少糖异生原料,从而抑制糖异生。空腹状态下,血糖主要由肝葡萄糖异生(hepatic glucose production, HGP)来维持。在向心性肥胖IR或糖尿病患者中,腹部内脏脂肪分解生成的FFA通过门静脉直接到达肝脏,通过一系列生化和分子机制造成血糖升高。这些机制涉及肝细胞葡萄糖的转运、氧化利用下降、肝糖异生增加以及胰岛素的信号转导系统效应减弱等。与骨骼肌细胞类似,在高浓度FFA存在的情况下,肝细胞葡萄糖转运体GLUT2和GK的表达也会受到抑制,影响肝细胞对葡萄糖摄入和氧化^[10];其次,动物试验表明,血浆FFA升高的情况下,PEPCK活性升高,葡萄糖-6-磷酸酶mRNA也升高,肝糖异生增强^[10,11];第三,在转基因小鼠中进行的研究发现,在游离脂肪酸升高的情况下,肝细胞内IRS-2蛋白及其磷酸化、PI-3K活性都是降低的^[10,11],由此干扰了正常的胰岛素信号的转导,但是研究中未发现IRS-1的明显变化,IRS-1在肝脏胰岛素信号转导通路中是否起作用尚待证实。

2 游离脂肪酸与血管内皮细胞损伤和心血管病

参考文献

MS与心血管病紧密联系。高血压是MS的重要组成部分,而MS本身实质上是心血管危险因素集聚。这是提出MS这一概念的重要原因,也是临床实践和科研中需要解决的重要问题。FFA升高可以导致血管内皮细胞的损伤和血管内皮功能的障碍,从而成为引起心血管疾病的重要因素之一。其机制可能与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的致细胞凋亡的蛋白过度表达、内皮细胞一氧化氮合酶(NOS)活性改变以及细胞因子刺激内皮细胞神经酰胺的产生有关。这些途径与FFA影响胰岛 β 的作用途径类似。单用亚油酸或TNF- α 处理脐静脉内皮细胞,可见细胞内氧化应激增强,NF κ B活性增强和细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion protein-1, ICAM-1)含量增加。故推测FFA可能通过TNF- α 介导内皮细胞的炎症反应。研究者认为NF κ B能调控血管内皮ICAM-1和NOS等基因的表达引起炎症反应,同时NF κ B的激活可能启动和放大了细胞死亡过程的关键信号^[8,9]。近来的研究还发现,SFA明显降低血管内皮细胞生存率,而花生四烯酸可通过激活钙通道系统阻断SFA引起的血管内皮细胞毒性作用^[12]。因此钙离子通道也可能参与FFA对细胞的毒性作用。

另外,许多研究提示肥胖个体血浆FFA水平与其血压水平呈独立正相关。推测其机制主要是血浆FFA升高通过降低内皮型一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthetase, eNOS)的活性,使内皮细胞产生NO减少而导致血管内皮舒张功能减弱。其功能的削弱会降低血管对某些血管活性物质的反应如乙酰胆碱、缓激肽等。最近一项研究通过检测不同人群微循环和内皮依赖性/非依赖性血管舒张功能对乙酰胆碱和硝普钠的反应,发现FFA升高可使毛细血管循环受到损害并削弱乙酰胆碱介导的血管舒张功能,并认为FFA水平可通过调节微血管功能促进IR、高血压以及微血管病变的发生发展^[13]。

从已有的研究中可以看出,FFA在MS中的作用是多样的和不容忽视的,并且通过饮食和药物的调节,FFA的水平和成分在一定程度上是可以控制的。因此,深入研究和明确FFA与MS的关系和作用机制对于预防和治疗MS及其导致的心血管疾病有着十分重要的意义。

- 1 Hu FB, Dam V, Liu S. Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia*, 2001, 44: 805-817.
- 2 Tang Y, Osawa H, Onuma H, et al. Phosphodiesterase 3B gene expression is enhanced in the liver but reduced in the adipose tissue of obese insulin resistance db/db mouse. *Diabetes Res Clin Pract*, 2001, 54: 145-155.
- 3 Yoshikawa H, Tajiri Y, Sako Y, et al. Effects of free fatty acids on β -cell functions: a possible involvement of peroxisome proliferators-activated receptors α or pancreatic/duodenal homeobox. *Metabolism*, 2001, 50: 613-618.
- 4 Mu YM, Yanase T, Nishi Y, et al. Saturated FFAs, palmitic acid and stearic acid, induce apoptosis in human granulosa cells. *Endocrinology*, 2001, 142: 3590-3597.
- 5 Lu ZH, Mu YM, Wang BA, et al. Saturated free fatty acids, palmitic acid and stearic acid, induce apoptosis by stimulation of ceramide generation in rat testicular Leydig cell. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 303: 1002-1007.
- 6 Unger RH, Zhou YT. Lipotoxicity of beta-cells in obesity and other causes of fatty acid spill over. *Diabetes*, 2001, 50(Suppl 1): S118-S121.
- 7 Yu C, Chen Y, Cline GW, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem*, 2002, 277: 50230-50236.
- 8 Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*, 2003, 52: 2882-2887.
- 9 Burke JR. Targeting I kappa B kinase for the treatment of inflammatory and other disorders. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2003, 6: 720-728.
- 10 Sun Y, Liu S, Ferguson S, et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase overexpression selectively attenuates insulin signaling and hepatic insulin sensitivity in transgenic mice. *J Biol Chem*, 2002, 277: 23301-23307.
- 11 Boden G, Cheung P, Stein TP, et al. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 283: 12-19.
- 12 詹晓蓉, 肖彧君, 母义明, 等. 葡萄糖增强饱和脂肪酸的血管内皮细胞毒性作用. *中华糖尿病学杂志*, 2004, 12: 131-135.
- 13 De Jongh RT, Serne EH, Ijzerman RG, et al. Free fatty acid levels modulate microvascular function: relevance for obesity-associated insulin resistance, hypertension, and microangiopathy. *Diabetes*, 2004, 53: 2873-2882.