

## 编者按

# 糖脂代谢稳态调节与代谢性疾病

阮雄中<sup>1,\*</sup>, 管又飞<sup>2</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学脂质研究中心, 脂糖代谢性疾病重庆市重点实验室, 重庆 400016; <sup>2</sup>大连医科大学医学科学研究院, 大连 116044

糖脂代谢是机体能量与物质来源的重要生命过程, 其稳态平衡是机体应对内外时空环境变化的重要前提, 其稳态失衡则导致多种严重威胁人类健康的重大代谢性疾病。随着我国人民生活方式和营养结构的改变, 以糖脂代谢紊乱为特征的重大代谢性疾病的患病率不断攀升, 例如糖尿病的发病率达 11.2%, 成人各种脂代谢异常疾病的患病率为 43%, 超重率达 34.3%<sup>[1]</sup>。这些代谢病不仅严重威胁我国人民健康, 并且诊疗是个终身的过程, 很多药物依赖进口, 成本高, 已成为制约我国国民经济发展的沉重负担。更为严重的是, 虽然不断有新的降血脂、降血糖的药物面世, 单一控制血糖和血脂的达标率也逐年增加, 但仍然不能有效地遏制代谢病及其多器官损害并发症的发生, 其根本原因是缺乏以多学科交叉、多器官系统整合的脂代谢网络调控机制和系统理论的研究。由于代谢性疾病涉及到多系统、多器官、多学科, 以单一器官为研究目标的传统模式不能有效地阐明代谢性疾病的本质, 也不能为其防治提供有效策略。

近年来, 国家科技部和自然科学基金委员会先后启动了“发育编程与代谢调节重点专项”和“糖脂代谢的时空网络调控重大研究计划”。随着多组学、基因编辑、单细胞和单分子等科学技术的飞速发展, 糖脂代谢研究正在经历从分子水平向网络互作集成、从静态到动态、从单器官到组织间应答协调及与环境互作等方面的纵深发展。同时, 基础研究与健康生活方式指导、新药研发及临床疾病诊治的交叉融合不断加深。近年来, 我国在糖脂代谢前沿基础研究、应用转化研发和代谢性疾病临床研究等方面已取得若干重大进展, 解析了六个代谢领域基础前沿的重大科学问题, 包括肠道微生物组学与

脂代谢、细胞应激和蛋白稳态、营养感知与信号传导、代谢组学、脂肪组织生物学与肥胖以及免疫代谢等。在代谢病发病机制研究方面, 我国学者在非酒精性脂肪肝病、糖尿病、肿瘤和衰老发生、发展及防治中的作用及新药物靶点的确立和新药筛选方面也取得了很好的成绩。

本专栏特邀了多位在糖脂代谢稳态调节和代谢病研究领域著名的专家和青年学者, 介绍了糖脂代谢稳态的一些热点问题和研究成果, 包括 7 篇综述和 6 篇研究论文。综述文章集中讨论以下内分泌激素与糖脂代谢基础和临床研究的热点问题: 1、卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 与代谢调控。无论是胃肠道的新型内分泌细胞还是传统的内分泌腺体分泌的激素, 都对糖脂代谢调节发挥重要作用。FSH 曾一度被认为只在促进女性卵泡的发育和成熟及男性精子的生成等生殖过程中发挥作用; 然而近十年来, 大量研究不断发现 FSH 在代谢调控中发挥新的功能, 甚至对衰老产生重要影响<sup>[2]</sup>。山西医科大学刘鹏教授系统介绍了 FSH 通过与其受体 (follicle-stimulating hormone receptor, FSHR) 结合调节两性的骨质生成、脂肪代谢、能量代谢和胆固醇生成、心血管疾病的发生<sup>[3]</sup>。2、表观遗传修饰与代谢调节。四川大学何金汗教授全面介绍了 SIRT6 在脂肪肝发生、发展过程中的重要调节作用。SIRT6 是沉默信息调节蛋白家族中的一员, 具有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的组蛋白去乙酰化酶活性和单 ADP-核糖基转移酶活性, 在调节机体关键的生理和病理过程中 (包括脂代谢、炎症、氧化应激以及纤维化等) 发挥重要作用, 被认为是代谢综合征的潜在治疗靶点<sup>[4]</sup>。3、氨基酸代谢与糖脂代谢稳态。氨基酸是人必需的营养物质, 具有广泛的生

\*Corresponding author. Tel: +86-23-68486780; E-mail: xiongzuan@foxmail.com

生物学功能，作为信号分子在肝脏糖脂代谢的调控中起到十分重要的作用。中国科学院上海营养与健康研究所郭非凡研究员系统介绍了氨基酸感应因子与肝脏糖脂代谢调节的作用与机制，揭示了体内营养成分之间相互调控的内在规律<sup>[5]</sup>。4、腺嘌呤核苷酸代谢与糖脂稳态调节。脂肪酸及其中间代谢产物除直接调节糖脂代谢稳态外，还可以诱导靶细胞释放腺嘌呤核苷酸，通过表观遗传修饰胰岛素和脂代谢信号通路关键蛋白调节糖脂代谢稳态。南京理工大学张建法教授综述了游离脂肪酸诱导靶细胞释放腺嘌呤核苷酸的相关研究，回顾了过去数十年关于正常和特殊生理状态下腺嘌呤核苷酸信号发生、转导和作用方式的研究成果，提出了腺嘌呤核苷酸及其代谢产物是脂质代谢和糖代谢相互调节过程中的重要介导因子，在2型糖尿病发生和发展中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。5、肝脏糖脂代谢的生物钟调节。生物钟系统使生物能够适应地球自转所产生的昼夜节律（近日节律），使机体的代谢平衡与能量相互协同<sup>[7]</sup>。生物钟与代谢稳态相互依存、互为基础，使机体能够高效利用能量，协同机体不同组织，快速适应内外环境变化。机体大约80%的蛋白编码基因表达呈现显著的昼夜节律性特征。肝脏作为机体代谢的中枢器官，其进行的各种生理活动几乎都受到生物钟的控制。生物钟与肝脏代谢调控之间存在多重交互调控机制，两者的交互平衡失调是代谢性疾病的高风险因素。复旦大学的刘涓教授就肝脏的糖、脂和蛋白质代谢的节律性调控进行了综述，重点强调了线粒体功能的振荡，讨论了肝脏代谢对生物钟的反馈调节，并对生物钟研究方法和应用进行了展望<sup>[8]</sup>。6、新转录因子与糖脂代谢调控。在新转录因子鉴定方面，中国科学院营养与健康研究所李于研究员介绍了ATF/CREB家族新成员CREB/ATF碱性亮氨酸拉链转录因子(CREBZF)发挥连接代谢与细胞生长的作用，重点论述了CREBZF信号转导网络调控代谢与细胞生长的机制，并探讨了靶向CREBZF等分子作为治疗胰岛素抵抗、糖尿病、脂肪肝和癌症相关疾病的策略<sup>[9]</sup>。7、在转化应用方面，由于人类干细胞来源的疾病模型可以准确模拟疾病的遗传背景，对辅助新药研发，提高新药临床前试验的准确率，降低新药研发的周期和成本有重要意义。中国科学院上海营养与健康研究所丁秋蓉研究员以肝脏代谢疾病为对象，对干细胞来源的肝脏细胞疾病模型在代谢功能方面的生理机制研究、药物

筛选和评估等领域进行了综述<sup>[10]</sup>。

本专栏也报道了国内几位专家在糖脂代谢研究领域的原创成果。这些成果包括：1、华东师范大学的张晓燕教授报道了代谢性核受体FXR对血小板功能的调控作用。其研究发现FXR激活可以通过诱导肝脏抗凝血酶III的表达和合成从而抑制血栓的形成，首次将代谢性核受体和凝血机制联系在一起<sup>[11]</sup>。2、重庆医科大学阮雄中和陈压西课题组报道了高脂饮食状态下CD36基因缺失对小鼠糖脂代谢的影响及作用机制。其研究发现CD36基因缺失加重了高脂饮食诱导的肝脏脂质积聚，但也可通过提高肌肉组织胰岛素敏感性促进GLUT4介导的葡萄糖利用，从而改善高脂饮食诱导的小鼠糖代谢异常<sup>[12]</sup>。他们还报道了LPS通过激活mTOR通路抑制HepG2细胞脂质自噬，从而加重细胞内脂质积聚<sup>[13]</sup>。3、天津医科大学常永生课题组发现肝脏KLF9通过促进CD36的表达影响肝脏的脂代谢，提示CD36过表达和缺失可以通过不同的机制导致脂肪肝的发生，在研究糖脂代谢稳态过程中单纯的基因敲除或过表达有其局限性，要关注蛋白质修饰包括蛋白的脂修饰在代谢病发病中的作用<sup>[14]</sup>。他们课题组还报道了组胺可能参与介导了 $\beta$ 3-肾上腺素受体激动剂促进脂肪的产热<sup>[15]</sup>。4、中国科学院遗传与发育生物学研究所王秀杰研究员和陆军军医大学郑宏庭教授报道了糖脂代谢稳态研究中大数据和生物信息学方法的应用<sup>[16]</sup>。其团队开发了一种信息分析方法，通过对肝脏糖脂代谢领域研究论文涉及的《医学主题词表》(Medical Subject Headings, MeSH)中的词条和相关高通量研究数据的收集与解析，对肝脏糖脂代谢领域近30年来的研究现状、研究手段和研究热点变化等因素进行了系统分析。结果显示，本世纪以来，肝脏糖脂代谢研究相关的论文数量，尤其是中国学者发表的论文数量快速提升，论文的篇均作者数量和篇均作者单位数量也显著增加，各种高通量方法逐渐成为肝脏糖脂代谢遗传学相关研究的主要手段，过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)、固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)、核因子E2相关因子2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)等转录因子成为肝脏糖脂代谢研究的新兴热点。这些结果系统展示了肝脏糖脂代谢研究的关注重点和变化趋势。

本专栏中关于糖脂代谢稳态调节和代谢性疾病

研究的前沿进展和最新研究成果对于我们深入理解糖脂代谢稳态调控及交互调节的分子机制以及重大代谢性疾病发病机理提供了新的思路, 也为代谢性疾病包括肥胖、糖尿病、脂肪肝和动脉硬化等重大代谢病治疗提供了新的干预靶点。同时, 本专栏对国际和我国学者在糖脂代谢稳态领域的研究趋势和热点进行了分析, 这对制定我国糖脂代谢研究领域的研究重点和方向、提升我国糖脂代谢稳态和代谢性疾病的研究水平、扩大我国在该领域世界范围内的影响有重要帮助。

### 参考文献

- 1 The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China (《中国心血管健康与疾病报告2020》编写组). Interpretation of Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2020. *Chin J Cardiovasc Med (中国心血管杂志)* 2021; 26(3): 209–218 (in Chinese).
- 2 Lizneva D, Rahimova A, Kim SM, Atabekov I, Javaid S, Alamouh B, Taneja C, Khan A, Sun L, Azziz R, Yuen T, Zaidi M. FSH beyond fertility. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 136.
- 3 Zhao CX (赵彩霞), Liu P. Follicle-stimulating hormone: new role in metabolic regulation and aging. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2021; 73(5): 755–760 (in Chinese).
- 4 Jing XD (敬贤丹), Tang Q, He JH. The role of SIRT6 in nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2021; 73(5): 745–754 (in Chinese).
- 5 Jiang XX (蒋晓雪), Guo FF. The role and mechanism of amino acids in regulating hepatic glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2021; 73(5): 723–733 (in Chinese).
- 6 Ge WH (葛文浩), Liu JH, Yang YX, Zhao Y, Ding Z, Zhang JF. The role of adenine nucleotide and its metabolites in regulating the homeostasis of glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2021; 73(5): 707–722 (in Chinese).
- 7 Weger BD, Gobet C, David FPA, Atger F, Martin E, Phillips NE, Charpagne A, Weger M, Naef F, Gachon F. Systematic analysis of differential rhythmic liver gene expression mediated by the circadian clock and feeding rhythms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021; 118(3): e2015803118.
- 8 Chen YQ (陈亚琼), Liu YX, Wang L, Zhou LQ, Liu Y. Internal circadian clock and liver metabolism. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2021; 73(5): 734–744 (in Chinese).
- 9 Liu YX (刘雨笑), Su WT, Li Y. Biological functions of CREB/ATF bZIP transcription factor in metabolism and cell growth. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2021; 73(5): 761–771 (in Chinese).
- 10 Wu XS (吴晓珊), Li S, Ding QR. Applications of stem cell disease models in liver metabolic research and drug development. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2021; 73(5): 694–706 (in Chinese).
- 11 Luan ZL, Wei YY, Wang YC, Ming WH, Zhang HB, Wang B, Cui XH, Li YY, Guan YF, Zhang XY. Farnesoid X receptor (FXR) inhibits coagulation process via inducing hepatic antithrombin III expression in mice. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2021; 73(5): 795–804.
- 12 Luo XQ (罗小青), Zeng H, Tan W, Yang P, Chen YX, Ruan XZ. Deletion of CD36 gene ameliorates glucose metabolism abnormality induced by high-fat diet and promotes liver lipid accumulation. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2021; 73(5): 805–812 (in Chinese).
- 13 Hou ZP (候正萍), Li YP, Zhao L, Chen YX, Ruan XZ. Lipopolysaccharide inhibits lipophagy in HepG2 cells via activating mTOR pathway. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2021; 73(5): 813–820 (in Chinese).
- 14 Zhou SS (周施施), Zhang YL, Chang YS. KLF9 regulates hepatic lipid metabolism via inducing CD36 expression. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2021; 73(5): 772–780 (in Chinese).
- 15 Feng YY (冯月瑶), Zhang YJ, Chang YS. Histamine stimulates thermogenesis of brown and beige fat. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2021; 73(5): 821–827 (in Chinese).
- 16 Shi L (石磊), Qu H, Zheng HT, Wang XJ. Developmental trend analysis and perspectives on researches related to hepatic glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2021; 73(5): 781–794 (in Chinese).