

网络出版时间: 2019-12-18 17:13 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20191217.1516.031.html>

◇ 综 述 ◇

神经酰胺与肥胖相关疾病防治的研究进展

张 敏 综述, 沈 彤 审核

摘要 肥胖可以引起机体脂质代谢改变,是代谢综合征等慢性疾病的主要危险因素,已成为全球一个日益严重的公共卫生问题。神经酰胺是一种鞘脂类代谢产物,具有重要的生理学功能;有研究发现肥胖患者体内神经酰胺浓度较非肥胖者显著升高,而且降低神经酰胺水平可以改善肥胖及相关代谢紊乱。调节神经酰胺代谢可能会成为预防或治疗肥胖和肥胖相关疾病的新方向。

关键词 鞘脂; 神经酰胺; 肥胖; 胰岛素抵抗

中图分类号 R 589.25

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2020)01-0146-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.01.031

因增加胰岛素抵抗、2型糖尿病、心血管疾病甚至某些癌症的发病风险,肥胖日益成为全球严重的公共卫生问题^[1-3]。肥胖主要是机体因热量摄入多于消耗,多余能量以脂肪的形式在体内储存,导致脂肪的异位或过度堆积,从而出现血糖水平升高、脂质代谢紊乱等代谢症状。肥胖也使得机体处于全身低度慢性炎症的状态。鞘脂代谢产物神经酰胺是真核细胞膜的重要组成部分,除了提供细胞结构完整性外,在细胞信号传递过程中还起着第二信使的作用^[4]。研究^[5]发现肥胖患者体内神经酰胺水平较非肥胖者显著升高,并且神经酰胺在肥胖、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化等疾病的发生发展中发挥着重要调节作用。该文就体内神经酰胺的合成及代谢、神经酰胺与肥胖关系,以及神经酰胺在肥胖及其并发症防治中的作用研究进展进行综述。

1 神经酰胺的合成及其代谢

神经酰胺是一种具有生物活性的脂质,属于鞘脂族。结构上,神经酰胺由鞘氨酸通过酰胺键连接

到一个不同长度的脂肪酸链(C14~C36)组成。细胞内神经酰胺可通过从头合成、神经鞘磷脂水解、补救合成三种途径产生(图1)。从头合成途径是合成神经酰胺的主要途径,发生在内质网中。此途径中,丝氨酸和棕榈酰辅酶A在丝氨酸棕榈酰转移酶(serine palmitoyl transferase, SPT)的作用下缩合成3-酮基鞘氨醇,后者被3-酮基鞘氨醇还原酶还原成鞘氨醇。神经酰胺合成酶(ceramide synthases, CerS)将不同链长的乙酰辅酶A羧化酶连接到鞘氨醇形成二氢神经酰胺,然后二氢神经酰胺去饱和酶(dihydroceramide desaturase, DES)将二氢神经酰胺转化成神经酰胺。目前已知在哺乳动物体内有6种神经酰胺合成酶(CerS1、CerS2、CerS3、CerS4、CerS5和CerS6),每种CerS合成不同碳链长度的神经酰胺,不同碳链长度的神经酰胺在组织分布和功能上有差异。

在神经鞘磷脂水解途径中,鞘磷脂酶(sphingomyelinase, SMase)将鞘磷脂水解为神经酰胺。补救途径是将复杂的鞘脂转化为鞘氨醇,然后通过鞘氨醇的再酰化合成神经酰胺。神经酰胺可以被神经酰胺酶、鞘氨醇激酶、鞘氨醇裂解酶催化分解。细胞通过鞘脂生物合成、分解、再循环来维持鞘脂动态平衡。

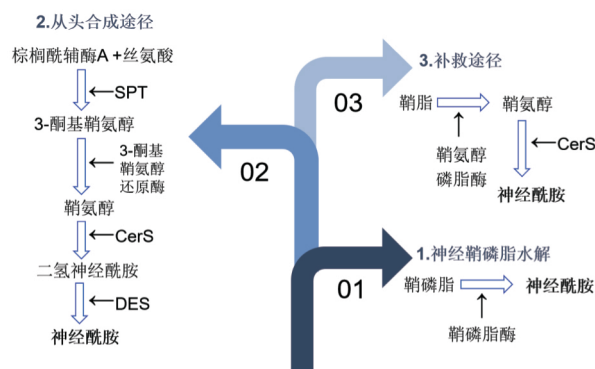


图1 神经酰胺合成途径

2 神经酰胺与肥胖的关系

肥胖状态下的代谢紊乱可以升高神经酰胺的水

2019-06-24 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81773467)

作者单位: 安徽医科大学公共卫生学院, 合肥 230032

作者简介: 张 敏, 女, 本科生;

沈 彤, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: ah-musht@163.com

平,这可能由游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)、促炎细胞因子、氧化应激等共同作用导致的。神经酰胺的积累会抑制胰岛素信号、诱导细胞凋亡和线粒体自噬,导致肥胖相关疾病的发生。

2.1 肥胖升高体内神经酰胺水平 在肥胖时,脂肪组织中肥大的脂肪细胞和聚集的巨噬细胞分泌大量的炎性细胞因子,这些炎性细胞因子不仅通过增加鞘磷脂的水解和从头合成来提高细胞内神经酰胺的含量,还会促进脂肪组织的脂解,从而增加 FFA 向其他外周组织的输送。FFA 的升高促进胰岛素靶器官的脂质积累,激活干扰胰岛素信号通路,最终导致脂肪、肌肉和肝脏的胰岛素抵抗。升高的 FFA 还可以激活巨噬细胞中的 toll 样受体(toll like receptors, TLRs),产生各种细胞因子来调节神经酰胺的合成。此外,饱和脂肪酸(saturated fatty acids, SFA)以 TLR4 依赖性的方式诱导神经酰胺的合成和炎症反应,而在缺乏 TLR4 突变小鼠的骨骼肌和肝脏中,神经酰胺水平并未增加^[5]。也有研究^[6]发现,TLR 信号通路中的 MyD88 可激活 SMase 来增加神经酰胺的合成。综上,肥胖状态下体内神经酰胺的水平升高。

2.2 神经酰胺调控肥胖及相关疾病发生发展机制

2.2.1 神经酰胺抑制胰岛素信号,阻碍葡萄糖代谢

神经酰胺可对胰岛素信号转导和随后的葡萄糖代谢产生负面效应。神经酰胺通过两种途径阻断蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt) 通路的激活,第一种是神经酰胺介导蛋白磷酸酶 2A 活性上调,使 Akt 的 Ser473 和 Thr308 位点去磷酸化,导致 Akt 信号通路受损^[7];第二种是神经酰胺激活的非典型性蛋白激酶 C(atypical protein kinase C ζ , PKC ζ) 降低 Akt 在 Thr34 处的磷酸化,进而抑制 Akt 膜易位和随后的活化^[8]。

目前神经酰胺介导的抑制胰岛素信号的研究^[9]主要集中在特定的神经酰胺种类及其亚细胞定位。据报道,肥胖小鼠骨骼肌中 CerS1 衍生的 C18:0 神经酰胺水平升高可促进肥胖引起的胰岛素抵抗^[9]。一项利用亚细胞定位的研究^[10]发现,肌膜 C18:1、C18:0 和 C18:2 神经酰胺与胰岛素敏感性呈负相关,其中 C18:0 神经酰胺与胰岛素敏感性呈显著相关。然而,另一项肌肉活检研究^[11]发现,仅 C16:0 和 C18:1 神经酰胺与胰岛素抵抗指数有很强的相关性。C18:0 神经酰胺由于其饱和酰基链,或许能降低膜流动性来削弱胰岛素作用,但尚未被直接验证。Turpin et al^[11] 研究结果显示,C16:0 神经

酰胺是抑制肥胖症中胰岛素敏感度、脂肪酸氧化和能量消耗的关键神经酰胺。

2.2.2 神经酰胺诱导细胞凋亡 肥胖产生的应激因子可以导致内质网(endoplasmic reticulum, ER) 内稳态失衡,影响内质网中的蛋白生物合成,形成 ER 应激。ER 应激常发生在胰岛 β 细胞中,导致胰岛素分子错误折叠的积累。错误折叠蛋白质的积累会产生一个复杂的反应称为未折叠蛋白反应,进而诱导细胞凋亡。有研究^[12]表明,2 型糖尿病患者的免疫细胞中也存在 ER 应激。过量的 SFA 积累常被认为是 ER 应激的原因,SFA 也可以诱导细胞产生细胞毒性神经酰胺。此外,ER 应激和未折叠蛋白反应促进活性氧(reactive oxygen species, ROS) 的生成,ROS 反过来促进神经酰胺在细胞内的积累。

Contreras et al^[13] 认为下丘脑 ER 应激是导致肥胖的重要机制。神经酰胺诱导的脂肪毒性和下丘脑 ER 应激,会抑制交感神经,减少棕色脂肪组织的产热,导致体质量增加。下丘脑腹内侧核中葡萄糖调节蛋白 78 的过表达,可通过降低下丘脑 ER 应激,消除神经酰胺的作用,增加棕色脂肪组织产热,从而达到减肥和改善葡萄糖稳态的目的。

最近,Liu et al^[14] 发现了一种新的机制,酵母蛋白 Nvj2p 促进神经酰胺从 ER 到高尔基体的非囊泡转移。Nvj2p 通常位于 ER 和其他细胞器之间的接触点,但在 ER 应激时,它会重新转移至 ER 与高尔基体的接触点并增加两者的接触。缺乏 Nvj2p 的细胞在 ER 应激时不能形成内质网接触。Senkal et al^[15] 认为神经酰胺转化为酰基神经酰胺储存在脂滴中,防止神经酰胺毒性的集聚,但这也可能成为其介导的细胞凋亡的导火索。

2.2.3 神经酰胺损伤线粒体功能,诱导线粒体自噬

胰岛素抵抗的肥胖个体存在线粒体结构和能量产生异常,这与神经酰胺密切相关。细胞内神经酰胺含量的增加通过干扰线粒体呼吸而损害线粒体功能。神经酰胺能直接抑制线粒体呼吸链酶复合物的功能,中断电子传递,增加 ROS 水平^[16]。最近的研究^[17]也提示神经酰胺介导的线粒体功能障碍包含线粒体分裂,如补充牛血清脂质成分或 C16:0 神经酰胺可部分修复丝氨酸剥夺所致的细胞增殖和线粒体分裂缺陷。

神经酰胺还可以调控线粒体自噬,清除受损的线粒体。Sentelle et al^[18] 在探索 C18:0 神经酰胺的自噬诱导潜能时,发现了神经酰胺与线粒体自噬之间的信号通路,即 C18:0 神经酰胺选择性地

体和自噬溶酶体膜上的 LC3B-II 靶向结合,诱导线粒体自噬。Dany et al^[19] 发现在 FMS 样的酪氨酸激酶 3 内部串联重复突变介导的急性髓细胞白血病中,C18:0 神经酰胺会选择性诱导线粒体自噬。抑制 FMS 样的酪氨酸激酶 3 内部串联重复突变信号可激活线粒体动力相关蛋白 1,促进线粒体 CerS1 合成 C18:0 神经酰胺。此外,C18:0 神经酰胺还可以通过其神经酰胺结合域的 I35/F52 残基与 LC3B-II 相互作用,招募自噬体到线粒体,诱发线粒体自噬。Panda et al^[20] 报道 p53 上调凋亡调控因子在胶质母细胞瘤细胞诱导线粒体自噬的作用。相思子凝集素通过激活 CerS1 促进神经酰胺的合成,导致内质网应激和 ROS 的积累,从而引起线粒体损伤。接着,p53 上调凋亡调控因子通过其 c 端 LC3 相互作用区域(LIR)与 LC3 相互作用,导致线粒体自噬。目前,神经酰胺介导线粒体自噬主要用于抗癌的靶向治疗^[21]。

3 调节神经酰胺代谢,治疗或预防肥胖相关疾病

神经酰胺代谢异常与肥胖状态下的代谢紊乱密切相关,并且神经酰胺的积累会对正常细胞功能产生一系列有害影响。调节神经酰胺代谢或可成为防治肥胖和肥胖相关疾病的新方向。

3.1 CerS 抑制剂阻断神经酰胺的从头合成 神经酰胺从头合成的增多,会促进肥胖及代谢综合征的发生。Turner et al^[22] 发现选择性 CerS 抑制剂 P053 可以特异且有效地抑制 CerS1,降低细胞和小鼠骨骼肌中 C18:0 神经酰胺的水平。每天给高脂饮食喂养(HFD)小鼠服用 P053,会增加骨骼肌的脂肪酸氧化,阻碍肌肉甘油三酯和脂肪的增加,但不能防止 HFD 诱导的胰岛素抵抗。而 Turpin-Nolan et al^[8] 的研究发现 CerS1 缺失的小鼠通过增加肌肉衍生的循环中成纤维细胞生长因子 21 浓度,促进全身葡萄糖代谢,可以预防由饮食引起的肥胖和胰岛素抵抗。

3.2 SPT 抑制剂阻断神经酰胺的合成 SPT 是神经酰胺从头合成的关键酶之一,抑制 SPT 活性可以阻断神经酰胺的从头合成。多球壳菌素是一种经典的 SPT 抑制剂,可以降低细胞内神经酰胺和鞘磷脂的含量。Campana et al^[23] 用多球壳菌素治疗肥胖 Zucker 大鼠,发现在大鼠脑室内灌注多球壳菌素可降低下丘脑神经酰胺水平,提高下丘脑对胰岛素的敏感性。

3.3 调节 FFA 水平,减少神经酰胺合成 FFA 可以通过多种通路,促进神经酰胺在细胞和组织中的

积累,诱导胰岛素抵抗。调节 FFA 水平,可能会成为一种干预胰岛素抵抗的潜在的治疗方法。最近有报道示,过量的 SFA 可以通过脂肪酸结合蛋白诱导肥胖小鼠骨髓来源的巨噬细胞产生细胞毒性神经酰胺,导致巨噬细胞死亡。在巨噬细胞中抑制脂肪酸结合蛋白可降低饱和脂肪酸诱导的神经酰胺的产生,从而减少细胞死亡^[24]。

3.4 干预相关蛋白的表达和活性,促进神经酰胺代谢 酸性神经酰胺酶可以使神经酰胺去酰化,促进其代谢。Xia et al^[25] 诱导了一种特异性表达酸性神经酰胺酶的小鼠,揭示神经酰胺水平的下降使得 PKC ζ 的活性下调,进而减少肝脂肪变性,改善胰岛素抵抗。

脂联素是一种由脂肪组织分泌的抗糖尿病和保护心脏的分子。Holland et al^[26] 发现脂联素受体在肝脏的过表达也可以降低神经酰胺在肝脏和血清中的水平。最近对纯化的脂联素受体的研究^[27] 证实了这一机制。脂联素受体具有配体激活的神经酰胺酶活性,其晶体结构与神经酰胺酶非常相似。Obata et al^[28] 通过细胞实验发现脂联素/T-钙黏蛋白系统可以增强外泌体的合成和分泌,下调细胞神经酰胺的含量。

3.5 形成健康行为,抑制神经酰胺的合成并促进其代谢 健康行为的养成也可逆转肥胖状态引起的神经酰胺的升高。一项地中海饮食干预的病例-队列研究^[29] 中,研究者发现血浆神经酰胺浓度与心血管疾病风险有很强的正相关,并且地中海饮食干预可能减轻血浆神经酰胺含量升高带来的潜在的心血管危害。另一项多中心随机饮食干预研究^[30] 显示健康的北欧饮食也可以降低神经酰胺水平,改善心脏代谢。Shepherd et al^[31] 发现在连续运动训练后的肥胖男性的肌肉中,总神经酰胺的水平是降低的,短期短跑间歇运动总神经酰胺水平降低 10%,中等强度持续运动可降低 7%,并且发现运动可显著降低 C18:0 神经酰胺水平。

4 展望

神经酰胺可以通过抑制胰岛素信号传导、促进细胞凋亡、损害线粒体功能和调节炎症反应等机制,诱导胰岛素抵抗,促进肥胖和肥胖相关疾病的发生发展。神经酰胺的代谢途径为调控神经酰胺水平提供了可能的靶点,如 SPT,这也可能会成为治疗肥胖症的有效手段。虽然神经酰胺介导的众多通路已被阐明,但仍有许多问题尚不清楚。首先,不同种类的

神经酰胺的具体功能仍没有明确;其次,神经酰胺在脂肪组织中的功能是否与上述作用一致,这还尚未完全清楚;再者,目前关于神经酰胺的定性与定量的研究较少,还需要进一步深入研究。

参考文献

- [1] Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature [J]. *BMJ*, 2017, 356: j477.
- [2] Sun J, Zhou W, Gu T, et al. A retrospective study on association between obesity and cardiovascular risk diseases with aging in Chinese adults [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5806–12.
- [3] Chaurasia B, Kaddai V A, Lancaster G I, et al. Adipocyte ceramides regulate subcutaneous adipose browning, inflammation, and metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(6): 820–34.
- [4] Chaurasia B, Summers S A. Ceramides-lipotoxic inducers of metabolic disorders [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(10): 538–50.
- [5] Aburasayn H, Al Batran R, Ussher J R. Targeting ceramide metabolism in obesity [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 311(2): E423–35.
- [6] Kwon O S, Tanner R E, Barrows K M, et al. MyD88 regulates physical inactivity-induced skeletal muscle inflammation, ceramide biosynthesis signaling, and glucose intolerance [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 309(1): 11–21.
- [7] Chen T C, Benjamin D I, Kuo T, et al. The glucocorticoid-Angptl4-ceramide axis induces insulin resistance through PP2A and PKC ζ [J]. *Sci Signal*, 2017, 10(489): eaai7905.
- [8] Turpin-Nolan S M, Hammerschmidt P, Chen W, et al. CerS1-derived C18:0 ceramide in skeletal muscle promotes obesity-induced insulin resistance [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(1): 1–10.
- [9] Perreault L, Newsom S A, Strauss A, et al. Intracellular localization of diacylglycerols and sphingolipids influences insulin sensitivity and mitochondrial function in human skeletal muscle [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(3): e96805.
- [10] Chung J O, Koutsari C, Blachnio-Zabielska A U, et al. Intramyocellular ceramides-sub-cellular concentrations and fractional de novo synthesis in postabsorptive humans [J]. *Diabetes*, 2017, 66(8): 2082–91.
- [11] Turpin S, Nicholls H, Willmes D, et al. Obesity-induced cerS6-dependent C16:0 ceramide production promotes weight gain and glucose intolerance [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(4): 678–86.
- [12] Szpigel A, Hainault I, Carlier A, et al. Lipid environment induces ER stress, TXNIP expression and inflammation in immune cells of individuals with type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(2): 399–412.
- [13] Contreras C, González-García I, Martínez-Sánchez N, et al. Central ceramide-induced hypothalamic lipotoxicity and ER stress regulate energy balance [J]. *Cell Rep*, 2014, 9(1): 366–77.
- [14] Liu L K, Choudhary V, Toulmay A, et al. An inducible ER-golgi tether facilitates ceramide transport to alleviate lipotoxicity [J]. *J Cell Biol*, 2017, 216(1): 131–47.
- [15] Senkal C E, Salama M F, Snider A J, et al. Ceramide is metabolized to acylceramide and stored in lipid droplets [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(3): 686–97.
- [16] Kogot-Levin A, Saada A. Ceramide and the mitochondrial respiratory chain [J]. *Biochimie*, 2014, 100(5): 88–94.
- [17] Gao X, Lee K, Reid M A, et al. Serine availability influences mitochondrial dynamics and function through lipid metabolism [J]. *Cell Rep*, 2018, 22(13): 3507–20.
- [18] Sentelle R D, Senkal C E, Jiang W, et al. Ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy [J]. *Nat Chem Biol*, 2012, 8(10): 831–8.
- [19] Dany M, Gencer S, Nganga R, et al. Targeting FLT3-ITD signaling mediates ceramide-dependent mitophagy and attenuates drug resistance in AML [J]. *Blood*, 2016, 128(15): 1944–58.
- [20] Panda P K, Naik P P, Meher B R, et al. PUMA dependent mitophagy by Abrus agglutinin contributes to apoptosis through ceramide generation [J]. *BBA-Mol Cell Res*, 2017, 1865(3): 480–95.
- [21] Ogretmen B. Sphingolipid metabolism in cancer signalling and therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 18(1): 33–50.
- [22] Turner N, Lim X Y, Toop H D, et al. A selective inhibitor of ceramide synthase 1 reveals a novel role in fat metabolism [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3165.
- [23] Campana M, Bellini L, Rouch C, et al. Inhibition of central de novo ceramide synthesis restores insulin signaling in hypothalamus and enhances β -cell function of obese Zucker rats [J]. *Mol Metab*, 2018, 8: 23–36.
- [24] Zhang Y, Rao E, Zeng J, et al. Adipose fatty acid binding protein promotes saturated fatty acid-induced macrophage cell death through enhancing ceramide production [J]. *J Immunol*, 2017, 198(2): 798–807.
- [25] Xia J Y, Holland W L, Kusminski C M, et al. Targeted induction of ceramide degradation leads to improved systemic metabolism and reduced hepatic steatosis [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(2): 266–78.
- [26] Holland W L, Xia J Y, Johnson J A, et al. Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis [J]. *Mol Metab*, 2017, 6(3): 267–75.
- [27] Vasilakaité-Brooks I, Sounier R, Rochaix P, et al. Structural insights into adiponectin receptors suggest ceramidase activity [J]. *Nature*, 2017, 544(7648): 120–3.
- [28] Obata Y, Kita S, Koyama Y, et al. Adiponectin/T-cadherin system enhances exosome biogenesis and decreases cellular ceramides by exosomal release [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(8): e99680.
- [29] Wang D D, Toledo E, Hruby A, et al. Plasma ceramides, Mediterranean diet, and incident cardiovascular disease in the PRE-DIMED trial [J]. *Circulation*, 2017, 135(21): 2028–40.
- [30] Lankinen M, Schwab U, Kolehmainen M, et al. A healthy Nordic diet alters the plasma lipidomic profile in adults with features of metabolic syndrome in a multicenter randomized dietary intervention [J]. *J Nutr*, 2016, 146(4): 662–72.
- [31] Shepherd S O, Cocks M, Meikle P J, et al. Lipid droplet remodeling and reduced muscle ceramides following sprint interval and moderate-intensity continuous exercise training in obese males [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(12): 1745–54.