

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.027

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.027>

· 综述 ·

## 3-羧-4-甲-5-丙基呋喃戊酮酸与脂代谢研究进展

戴嘉融 综述 于雪梅 审校

(上海交通大学附属第六人民医院南院内分泌代谢科, 上海 201499)

**[摘要]** 3-羧-4-甲-5-丙基呋喃戊酮酸(3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid, CMPF)作为内源性呋喃脂肪酸的代谢产物, 其血清水平与鱼油的摄入有明确的关系。近期研究发现血清CMPF水平在糖尿病患者中升高, CMPF能抑制胰岛β细胞释放胰岛素。CMPF使细胞代谢从葡萄糖利用转而向更多的脂肪酸的利用。最新研究表明CMPF能改善肥胖小鼠的胰岛素敏感性, 并促进肝脂肪酸β氧化, 缓解由高脂饮食诱导的早期脂肪肝进程。在机制上, CMPF可在短期内抑制乙酰辅酶A羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)活性, 也可长期抑制SREBP1和ACC1/2基因表达, 从而抑制脂质的合成以及促进分解。因此, 探索CMPF与脂代谢的关系, 可以进一步为肥胖、脂肪肝的预防与治疗提供新的思路。

**[关键词]** 3-羧-4-甲-5-丙基呋喃戊酮酸; 脂肪肝; 三酰甘油; 胰岛素抵抗; 肥胖

## 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid and lipid metabolism

DAI Jiarong, YU Xuemei

(Department of Endocrinology and Metabolism, Sixth People's Hospital South Campus Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201499, China)

**Abstract** 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF), an endogenous metabolites of furan fatty acids, has a significant association linked to fish oil intake in human. Several researches showed that circulating levels of CMPF increase in individuals with diabetes mellitus, and CMPF impairs insulin secretion. However, a recent study showed that the administration of CMPF to mice before or after high-fat diet feeding improved insulin sensitivity, increased beta-oxidation, and ameliorated steatosis. Mechanistically, CMPF acutely inhibits ACC activity and induces long-term loss of SREBP1 and ACC1/2 expression, which results in reduction of lipid synthesis as well as promotion of lipid utilization. Therefore, further exploration of the relationship between CMPF and lipid metabolism will give a new direction in treating obesity and fatty liver.

**Keywords** 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid; fatty liver; triglycerides; insulin resistance; obesity

收稿日期 (Date of reception): 2018-08-15

通信作者 (Corresponding author): 于雪梅, Email: xuemeiyu12@163.com

基金项目 (Foundation item): 上海市医学重点专科建设计划 (ZK2015A02)。This work was supported by Key Specialty of Diabetes in Shanghai, China (ZK2015A02).

3-羧-4-甲-5-丙基呋喃戊酮酸(3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid, CMPF)是分子量为240 D的内源性呋喃脂肪酸代谢产物, 上世纪70年代被发现在尿液及血液中, 最早被认为是一种尿毒症毒素<sup>[1]</sup>。近期研究<sup>[2-3]</sup>发现血清CMPF水平在糖尿病(包括妊娠期糖尿病、糖尿病前期及2型糖尿病)人群中明显升高, 其与胰岛 $\beta$ 细胞的葡萄糖刺激胰岛素分泌(glucose-stimulated insulin secretion, GSIS)减弱存在一定的关系。进一步研究<sup>[4]</sup>发现: CMPF能改善胰岛素抵抗, 促进脂肪酸 $\beta$ 氧化, 对减缓非酒精性脂肪肝进程有重要作用。

## 1 CMPF 的来源及功能

人类血清中的CMPF是内源性的呋喃脂肪酸的代谢产物。呋喃脂肪酸是具有一个呋喃环为特征的脂肪酸, 其主要由藻类合成, 并在食物链中富集, 主要通过鱼类及鱼油进入人体<sup>[5]</sup>。一项长达180 d的随机双盲对照研究<sup>[6]</sup>发现: 在59例糖尿病患者中服用鱼油组的血清CMPF水平较基线升高约4倍, 其水平较对照组(服用亚麻籽油或玉米油)亦明显升高。对270例普通人群的代谢组学研究<sup>[7]</sup>发现过去1个月内食用较多海产品的人群血清CMPF水平较高, 鱼类的摄取与血清CMPF水平呈显著正相关。最新队列研究<sup>[4]</sup>发现: 通过对服用含 $\omega$ -3酸乙酯的处方用降脂保健品Lovaza<sup>TM</sup>人群血液及尿液的跟踪, 明确CMPF是 $\omega$ -3酸乙酯的一种直接代谢产物。

由于CMPF在血液中与白蛋白结合能力很强, 也被认为是一种蛋白结合类尿毒症毒素<sup>[1]</sup>。不少研究<sup>[2-3,8-9]</sup>均发现: CMPF能通过有机阴离子转运蛋白(organic anion transporter, OAT)进入细胞, 升高细胞内的ROS水平, 并加剧氧化应激。Miyamoto等<sup>[8]</sup>研究发现CMPF通过OAT3进入肾近端小管细胞, 并通过产生ROS对细胞造成损伤。OAT也是CMPF在肾排泄的通道, 基因敲除OAT3的小鼠血清CMPF水平较野生型小鼠显著升高。

CMPF不仅在肾疾病中起作用, 与代谢性疾病也有一定关联。Prentice等<sup>[3]</sup>通过比较匹配了年龄、种族、糖尿病家族史及孕前BMI的12例妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)患者和12例糖耐量正常(normal glucose tolerance, NGT)对照发现: GDM患者血清CMPF水平较对照组升高了7倍。进一步研究<sup>[2]</sup>发现: CMPF能通过OAT3进入胰岛 $\beta$ 细胞, 通过降低线粒体膜电位从而损伤GSIS, 并且降低了葡萄糖的氧化, 相反地增加脂

肪酸的氧化。

## 2 CMPF 与脂代谢

### 2.1 CMPF 与血清三酰甘油水平

血清三酰甘油可以来源于食物中摄取的脂肪, 在肠黏膜上皮细胞内合成, 也可以在肝合成。胰岛素能使与三酰甘油合成相关的基因的转录和酶活性增强。因此, 高三酰甘油血症一定程度上可以反映胰岛素抵抗状态<sup>[10]</sup>。Lovaza<sup>TM</sup>已知是一种处方用的 $\omega$ -3酸乙酯补充剂, 在临床中用来降低血清中三酰甘油水平及预防代谢综合征, 其代谢产物CMPF被认为是 $\omega$ -3酸乙酯的活性成分, 其中 $\omega$ -3酸乙酯是鱼油的主要组成成分<sup>[4]</sup>。Zheng等<sup>[6]</sup>通过研究59名糖尿病患者发现: 在随机补充鱼油、亚麻籽油或玉米油后, 与基线水平比较, 血清CMPF水平与血清三酰甘油水平呈显著相反趋势。Zhang等<sup>[11]</sup>发现在2型糖尿病、糖尿病前期、糖尿病一级亲属和糖耐量正常等人群的共计516例的横断面研究中, 血清CMPF水平与血清三酰甘油水平呈独立负相关关系。这与Lovaza<sup>TM</sup>对脂代谢调节的益处相似, CMPF或为鱼油在人体内降血脂的有效成分。

### 2.2 CMPF 与肝内脂质代谢

肝作为全身糖脂代谢的重要器官, 过多的脂肪酸摄入、脂肪酸从头合成的增加、脂蛋白输出减少、脂肪酸氧化障碍等均可导致肝中脂类的累积。在动物模型中, CMPF能预防及逆转肝的脂肪样变。通过随机对照实验<sup>[4]</sup>发现: 腹腔注射CMPF能显著降低高脂喂养CD1小鼠的肝三酰甘油含量, 而ob/ob小鼠在腹腔注射CMPF后三酰甘油含量也有降低趋势。研究<sup>[12]</sup>其机制发现: CMPF不仅能促进脂肪酸的 $\beta$ 氧化, 还能抑制脂肪生成基因的表达。CMPF通过有机阴离子转运蛋白OAT2进入肝细胞, 能在短期内抑制乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)活性, 并长期的抑制SREBP1c和ACC1/2的基因表达。SREBP1c作为肝细胞内的转录因子, 对脂肪酸的合成至关重要, CMPF能降低肝细胞核内SREBP1c的水平, 进而引起其下游肝脂肪酸合成基因ACC和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)的下调<sup>[12]</sup>, 从而缓解脂肪肝程度。

该研究<sup>[4,13]</sup>还发现: CMPF与成纤维生长因子21(fibroblast growth factor-21, FGF21)的表达有关。FGF21是肝的内源性调节代谢因子, 其血

清水平已被证实与非酒精性脂肪肝的严重程度有关。FGF21在动物模型中能促进脂质代谢并抑制肝细胞脂肪样变, 在人群中亦被证实与肝脂质代谢有关<sup>[13]</sup>。在动物模型中, 连续3 d腹腔注射CMPF能促使血清FGF21水平升高<sup>[4]</sup>。在野生型C57bl/6小鼠和FGF21敲除小鼠中, 腹腔注射CMPF不能缓解FGF21敲除小鼠由高脂饮食引起的肝脂肪样变<sup>[4]</sup>。进一步研究<sup>[12]</sup>发现: 虽然FGF21基因受其上游转录因子PPAR $\alpha$ 调控, 但是CMPF并不能直接作为PPAR $\alpha$ 的配体来刺激基因转录。然而, CMPF对ACC的抑制使细胞内累积大量中间物质, 而这些物质能作为配体刺激PPAR $\alpha$ 从而促进FGF21基因的转录。故CMPF对脂肪肝的保护效应与间接刺激FGF21的表达存在重要的关系。

### 2.3 CMPF与胰岛素抵抗

已知胰岛素抵抗与脂肪肝的发病高度相关, CMPF亦能缓解高脂饮食所致的胰岛素抵抗。Prentice等<sup>[4]</sup>通过小鼠腹腔注射胰岛素耐受实验发现: CMPF处理组的高脂饮食小鼠的胰岛素抵抗情况相比高脂饮食对照组小鼠缓解, ob/ob小鼠也在接受2周的CMPF处理后胰岛素抵抗明显改善。为探究CMPF的远期效应, 先对处理组小鼠进行1周的CMPF处理, 再进行5周高脂饮食喂养, 发现该处理组小鼠的胰岛素抵抗水平同正常饮食对照组的小鼠相当<sup>[12]</sup>。但是, 比较CMPF处理组的高脂饮食小鼠和未用CMPF处理的高脂饮食小鼠, 发现其摄食量、空腹血糖和空腹胰岛素均无显著性差异。虽然CMPF能改善胰岛素耐受试验中的胰岛素抵抗水平, 但是CMPF并不能改善糖代谢, 甚至5周后仍有抑制胰岛素在高葡萄糖刺激下的生物合成和释放<sup>[12]</sup>。这与早期对胰岛 $\beta$ 细胞的研究结果一致, CMPF能抑制胰岛素的生物合成和释放<sup>[2]</sup>, 在人群中亦与胰岛素一相分泌指数呈独立负相关<sup>[11,14]</sup>。这与CMPF虽能改善高脂饮食诱导的胰岛素抵抗, 却不能改善糖耐量有关。

### 2.4 CMPF与肥胖

肥胖已成为21世纪在全球范围内爆发的流行性疾病, 严重影响着人类生理及心理健康, 也是脂肪肝、糖尿病、代谢综合征的良好培养基。Mohan等<sup>[12]</sup>在小鼠研究中发现: 在通过腹腔注射CMPF预处理1周后的高脂饮食的小鼠模型中, 其体质量的增加较对照组未使用CMPF处理的高脂饮食小鼠显著减弱。通过MRI扫描发现<sup>[4]</sup>: CMPF处理组小鼠的皮下和内脏脂肪均较对照的高脂饮

食小鼠显著降低, 认为CMPF不仅能改善胰岛素抵抗, 还能对脂肪的沉积有较好的改善作用。与CMPF通过有机阴离子转运蛋白OAT2进入肝细胞调节肝脂代谢不同, 脂肪组织中未能发现CMPF的转运受体, 也没有发现CMPF在脂肪组织中积累的证据<sup>[12]</sup>。故认为CMPF对肥胖的改善, 为对整体脂代谢调节的间接作用。在目前的研究中, CMPF主要被认为与肝内的脂肪酸代谢、调节肝胆固醇合成有关, 而与全身的脂代谢关系仍不明确, 与人群中的血脂情况的临床研究亦较少。

## 3 结语

CMPF作为鱼类或鱼油的一主要代谢产物, 与改善高三酰甘油血症、缓解胰岛素抵抗, 预防脂肪肝进展及控制肥胖等方面密切相关。随着人类对健康的重视, 鱼类被普遍认为是健康饮食,  $\omega$ -3脂肪酸的补充治疗也越来越被人民群众接受和欢迎。虽然CMPF能抑制胰岛 $\beta$ 细胞释放胰岛素, 并导致代谢重塑, 但与2型糖尿病的进程是否有因果关系仍不清楚<sup>[15]</sup>。而在基于16项研究的荟萃分析中<sup>[16]</sup>也未发现补充鱼油或鱼类饮食能增加患糖尿病的风险, 相反在亚洲人群中是保护因素。另一项系统评价<sup>[17]</sup>认为海产品中 $\omega$ -3脂肪酸能在亚洲人群中预防2型糖尿病。然而, CMPF作为 $\omega$ -3脂肪酸的主要有效成分。与脂代谢的关系的研究主要集中在动物实验, 尚缺乏CMPF与脂肪肝、肥胖的相关临床研究。故进一步研究CMPF与脂代谢的关系, 对我国肥胖, 脂肪肝, 甚至代谢综合征均有深远的意义以及广阔的应用前景。

## 参考文献

1. Niwa T. Removal of protein-bound uraemic toxins by haemodialysis[J]. *Blood Purif*, 2013, 35(Suppl 2): 20-25.
2. Liu Y, Prentice KJ, Eversley JA, et al. Rapid elevation in CMPF may act as a tipping point in diabetes development[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(12): 2889-2900.
3. Prentice KJ, Luu L, Allister EM, et al. The furan fatty acid metabolite CMPF is elevated in diabetes and induces beta cell dysfunction[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(4): 653-666.
4. Prentice KJ, Wendell SG, Liu Y, et al. CMPF, a metabolite formed upon prescription omega-3-acid ethyl ester supplementation, prevents and reverses steatosis[J]. *EBioMedicine*, 2018, 27: 200-213.
5. Xu L, Sinclair AJ, Faiza M, et al. Furan fatty acids—beneficial or

- harmful to health? [J]. *Prog Lipid Res*, 2017, 68: 119-137.
6. Zheng JS, Lin M, Imamura F, et al. Serum metabolomics profiles in response to n-3 fatty acids in Chinese patients with type 2 diabetes: a double-blind randomised controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29522.
  7. Lu Y, Zou L, Su J, et al. Meat and seafood consumption in relation to plasma metabolic profiles in a Chinese population: a combined untargeted and targeted metabolomics study [J]. *Nutrients*, 2017, 9(7): E683.
  8. Miyamoto Y, Iwao Y, Mera K, et al. A uremic toxin, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid induces cell damage to proximal tubular cells via the generation of a radical intermediate [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(9): 1207-1214.
  9. Wu W, Bush KT, Nigam SK. Key role for the organic anion transporters, OAT1 and OAT3, in the in vivo handling of uremic toxins and solutes [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4939.
  10. 李小英, 黄韵. 代谢综合征发病机制研究进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 29(11): 915-919.  
LI Xiaoying, HUANG Yun. Research progress of metabolic syndrome pathogenesis [J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2008, 29(11): 915-919.
  11. Zhang S, Chen P, Jin H, et al. Circulating 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF) levels are associated with hyperglycemia and  $\beta$  cell dysfunction in a Chinese population [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3114.
  12. Mohan H, Brandt SL, Kim JH, et al. 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF) prevents high fat diet-induced insulin resistance via the maintenance of hepatic lipid homeostasis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018 [Epub ahead of print].
  13. Li H, Dong K, Fang Q, et al. High serum level of fibroblast growth factor 21 is an independent predictor of non-alcoholic fatty liver disease: a 3-year prospective study in China [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(3): 557-563.
  14. Yi J, Jin H, Zhang R, et al. Increased serum 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF) levels are associated with glucose metabolism in Chinese pregnant women [J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(6): 663-670.
  15. Koppe L, Poitout V. CMPF: a biomarker for type 2 diabetes mellitus progression? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(7): 439-440.
  16. Wallin A, Di Giuseppe D, Orsini N, et al. Fish consumption, dietary long-chain n-3 fatty acids, and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(4): 918-929.
  17. Zheng JS, Huang T, Yang J, et al. Marine N-3 polyunsaturated fatty acids are inversely associated with risk of type 2 diabetes in Asians: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44525.

本文引用: 戴嘉融, 于雪梅. 3-羧-4-甲-5-丙基呋喃戊酮酸与脂代谢研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(10): 2223-2226. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.027

**Cite this article as:** DAI Jiarong, YU Xuemei. 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid and lipid metabolism [J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(10): 2223-2226. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.027