

## 糖尿病及并发症专题

## · 综述 ·

## 3-羧-4-甲-5-丙基呋喃戊酮酸与糖尿病

张珊 于雪梅

**【摘要】** 3-羧-4-甲-5-丙基呋喃戊酮酸(CMPF)是一种内源性的呋喃脂肪酸代谢产物,代谢组学研究发现,妊娠期糖尿病、糖耐量减低以及2型糖尿病患者,血清CMPF水平明显升高。血清高浓度的CMPF造成糖耐量减低,抑制葡萄糖刺激的胰岛素分泌,并且降低葡萄糖的利用率。研究发现,CMPF可以导致线粒体功能异常,减少葡萄糖诱导的三磷酸腺苷积累,诱导氧化应激反应,造成转录因子的调节异常,并且增加了晚期糖基化终末产物及胰岛素前体的合成,最终导致胰岛素生物合成减少。因此,进一步探索CMPF与糖代谢的关联,可为探索糖尿病的发生及发展提供新的方向。

**【关键词】** 3-羧-4-甲-5-丙基呋喃戊酮酸;妊娠期糖尿病;2型糖尿病;2型糖尿病一级亲属;胰岛β细胞功能障碍

**基金项目:**上海市科学技术委员会医学引导项目(134119b2500);上海申康医院发展中心(SHDC12012302)

**3-Carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid and diabetes mellitus** Zhang Shan, Yu Xuemei.  
Department of Endocrinology and Metabolism, Fengxian District Central Hospital of Shanghai, Shanghai 201499, China

Corresponding author: Yu Xuemei, Email: xuemeiyu12@163.com

**【Abstract】** 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF) is an endogenous metabolites of furan fatty acids. Metabolomics research found that patients with gestational diabetes, impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus had significantly higher serum CMPF levels. Elevated serum concentration of CMPF causes impaired glucose tolerance, inhibits glucose stimulated insulin secretion and decreases glucose utilization. Further research found that CMPF can lead to mitochondrial dysfunction, reduce glucose-induced accumulation of adenosine triphosphate, induce oxidative stress response, resulting in dysregulation of transcription factors and increasing formation of advanced glycation end-product and immature proinsulin, finally leading to reduced insulin biosynthesis. Therefore, further exploration of the relationship between CMPF and glycolipid metabolism can give new direction for studies of the occurrence and development of diabetes.

**【Key words】** 3-Carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid; Gestational diabetes mellitus; Type 2 diabetes mellitus; First-degree relatives of type 2 diabetes patients; Islet β cell dysfunction

**Fund program:** Shanghai Committee of Science and Technology (134119b2500); Shanghai Shen Kang Hospital Development Center(SHDC12012302)

3-羧-4-甲-5-丙基呋喃戊酮酸(CMPF)是呋喃脂肪酸的代谢产物,是一种主要的尿毒症毒素。近来相关研究发现,妊娠期糖尿病(GDM)、2型糖尿病(T2DM)、糖尿病前期以及2型糖尿病一级亲属(FDRs)人群中血清CMPF水平均显著升高,进一步

研究发现,CMPF在抑制胰岛素生物合成中发挥重要作用。本文就CMPF对糖尿病的重要作用进行综述。

### 1 CMPF的结构及来源

呋喃脂肪酸是以具有呋喃环及两个羧基为特征的脂肪酸,主要由藻类合成,植物及微生物也可以生成。鱼类以及其他海洋生物、哺乳动物摄取食物中的呋喃脂肪酸,将其转化为自身的磷脂和胆固醇酯<sup>[1]</sup>。血清CMPF是呋喃脂肪酸代谢形成的一种主

要的内源性代谢产物,人血清 CMPF 主要来源于鱼类和鱼油,经尿液排泄<sup>[2]</sup>。绿色蔬菜、蘑菇、海藻、植物油、黄油中含有少量的呋喃脂肪酸<sup>[3]</sup>。另外,相关研究表明,富含多不饱和脂肪酸的植物性脂肪经高温烹调可产生呋喃类化合物,从而导致人血清 CMPF 水平升高<sup>[4]</sup>。

## 2 CMPF 与糖尿病的关系

**2.1 CMPF 与 GDM** GDM 患者在终止妊娠后发展成为 T2DM 的风险增加。Prentice 等<sup>[5]</sup>通过对 24 例 GDM 患者血清 342 种代谢产物的检测发现,患者血清 CMPF 水平较正常者升高了 7 倍,随访产后一年进展为糖耐量减低(IGT)的 GDM 患者,发现血清 CMPF 水平约升高了 12 倍。而 Retnakaran 等<sup>[6]</sup>在对加拿大 105 例 GDM 患者及 290 名妊娠期糖耐量正常者进行研究发现,两组间血清 CMPF 水平并无差异,进一步相关性分析表明,GDM 患者血清 CMPF 与葡萄糖曲线下面积呈正相关,这种相关性并不存在于妊娠期糖耐量正常者,提示 CMPF 可能是 GDM 患者胰岛  $\beta$  细胞功能障碍以及高血糖的一个潜在影响因素。进一步研究发现,血清 CMPF 水平显著升高而导致线粒体功能异常,减少葡萄糖诱导的三磷酸腺苷积累,诱导氧化应激反应,造成转录因子的调节异常,增加晚期糖基化终末产物及胰岛素前体的合成,最终导致胰岛  $\beta$  细胞功能障碍,加速了糖尿病的进程<sup>[7]</sup>。

**2.2 CMPF 与 T2DM** 既往对于 CMPF 的研究主要聚焦于慢性肾脏疾病。由于肾脏清除率的下降,尿毒症患者血清 CMPF 水平较正常人升高了 10 倍<sup>[8]</sup>。研究发现,尿毒症与糖耐量异常密切相关,尿症患者空腹胰岛素及 CMPF 水平较正常人群显著升高,经过二甲双胍治疗后,血清空腹胰岛素水平下降,然而 CMPF 水平并无明显变化<sup>[5]</sup>。近来,liu 等<sup>[7]</sup>通过前瞻性研究对参与者进行 5 年随访发现,新诊断 T2DM 人群血清 CMPF 水平较糖耐量正常者显著升高,基线血清 CMPF 水平的升高增加了糖尿病的患病风险,另外,在动物模型中发现 CMPF 水平的升高抑制了胰岛素的分泌并且加速了糖尿病的进程。约 70% 的 IGT 和空腹血糖受损者胰岛功能持续减退,最终进展成 T2DM。Lankinen 等<sup>[4]</sup>通过对 106 名芬兰 IGT 者根据每周进食鱼类的次数进行分组,发现血清 CMPF 水平 ( $<15 \mu\text{mol/L}$ ) 与 IGT 之间并不存在关联,然而,进食鱼类所致 CMPF 水平 ( $<15 \mu\text{mol/L}$ ) 的升高与口服糖耐量试验后 2 h 胰岛素水平呈独立负相关,鱼类的摄入所致血清 CMPF 水平的升高对糖代谢并无损伤,但鱼油是否

会损伤糖代谢仍需进一步探讨。然而,Zheng 等<sup>[9]</sup>通过双盲、随机、对照试验对 59 例 T2DM 患者及 17 名健康对照者的研究发现,T2DM 患者血清 CMPF 水平低于糖耐量正常者。Retnakaran 等<sup>[10]</sup>对 301 名糖耐量正常女性及 66 例女性糖尿病前期/糖尿病患者血清 CMPF 的研究发现,两组血清 CMPF 水平并无明显差异,且 CMPF 与胰岛素敏感性或胰岛素抵抗均无明显相关性。因此,血清 CMPF 水平与 IGT 以及 T2DM 的关联仍然存在争议,进一步的临床研究需要扩大样本量来明确其间的联系。

**2.3 CMPF 与 FDRs** 由于基因易感性和生活方式的双重影响,FDRs 人群进一步发展成为 T2DM 的风险增高。先前对不同糖代谢状态人群的研究发现,在 FDRs 人群中血清 CMPF 水平较糖耐量正常对照组以及糖尿病前期人群显著升高<sup>[11]</sup>。蔬菜、水果、鱼类以及高温烹调油脂的摄入,均可在一定程度上增加 CMPF 的浓度<sup>[2]</sup>。FDRs 与 T2DM 相似的饮食习惯与生活方式可能会对血清 CMPF 水平的升高有一定的影响<sup>[11]</sup>。并且,CMPF 水平的升高增加了具有基因易感性的 FDRs 人群的 T2DM 的患病风险,CMPF 对胰岛  $\beta$  细胞功能的影响可能是导致上述结果的主要原因。另一方面,进一步对 FDRs 人群糖代谢的随访对更好的揭秘 CMPF 对糖代谢的影响十分必要。

**2.4 CMPF 与胰岛  $\beta$  细胞功能** 近来研究发现,CMPF 与胰岛  $\beta$  细胞之间存在密切的关联。CMPF 可使 IGT 小鼠空腹血糖和空腹胰岛素显著升高<sup>[5]</sup>。通过对其机制的探究发现,CMPF 并不能直接或者通过肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、干扰素- $\gamma$ 、白细胞介素-1、衣霉素诱导胰岛  $\beta$  细胞的凋亡,而是通过抑制胰岛素的生物合成及释放,从而导致胰岛素分泌障碍<sup>[5]</sup>。CMPF 诱导活性氧簇的生成增加<sup>[5]</sup>。增加的活性氧簇通过改变蛋白激酶 B 和糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) 活性参与胰岛素基因转录的调节,抑制胰岛素的生物合成<sup>[5,12]</sup>。另一方面,CMPF 显著上调脂肪氧化相关的基因,降低胰岛  $\beta$  细胞对葡萄糖的敏感性,减弱糖代谢<sup>[5]</sup>。低浓度的活性氧簇增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌,长期的氧化应激造成胰岛  $\beta$  细胞的损伤<sup>[13]</sup>。对小鼠模型的研究发现,血清高浓度的 CMPF 通过降低线粒体膜电位从而损伤葡萄糖刺激的胰岛素分泌,并且降低了葡萄糖的氧化,相反地增加脂肪酸的氧化,进而加速了糖尿病的进程,CMPF 对小鼠胰岛的这种损伤作用同样存在于人类胰岛中<sup>[7]</sup>。

进一步探究发现,CMPF 亦可导致小鼠晚期糖

基化终末产物生成增多,活性氧簇也较对照组显著升高<sup>[7]</sup>。因此,CMPF 主要通过增加胰岛  $\beta$  细胞的氧化应激反应减少葡萄糖代谢,增加晚期糖基化终末产物以及活性氧簇的形成,最终介导了胰岛  $\beta$  细胞的功能障碍<sup>[7]</sup>。该研究还发现,CMPF 促使小鼠胰岛对葡萄糖的摄取增加,但是降低了糖酵解,阻碍了其底物葡萄糖的利用;通过透射电子显微镜观察到,CMPF 对小鼠胰岛体积无显著影响,而胰岛素颗粒含量明显下降,且胰岛素前体含量较对照组明显升高。对众多 T2DM 患者尸检发现,未成熟的胰岛素前体颗粒是人类糖尿病进展的一个重要特点<sup>[14]</sup>。与人类相似,在动物模型中 CMPF 水平的升高通过减弱葡萄糖敏感性,损伤胰岛素的分泌,增加了胰岛素前体的合成及活性氧簇的形成,进而加速了糖尿病的进程。

CMPF 主要通过有机阴离子转运蛋白(OAT)3 进入胰岛  $\beta$  细胞,敲除 OAT3 基因或使用 OAT3 抑制剂丙磺舒和卞青霉素,可以改善 CMPF 诱导的葡萄糖刺激的胰岛素分泌和胰岛素合成异常<sup>[5,15]</sup>。研究表明,可以通过两条通路抑制 CMPF 的作用,即阻止 CMPF 进入胰岛  $\beta$  细胞和减少活性氧簇的蓄积<sup>[5]</sup>。当人胰岛  $\beta$  细胞表达内向转运体 OAT3 时,外向转运体 OAT4 缺乏表达<sup>[5]</sup>。CMPF 主要通过 OAT3 进入胰岛  $\beta$  细胞后极少通过 OAT4 转移到细胞外。因此,如何阻止 CMPF 的进入和增加其流出(探索是否存在除外 OAT4 的其他外流途径),成为改善胰岛  $\beta$  细胞功能障碍的潜在治疗靶点。然而,糖尿病及糖尿病前期患者血清 CMPF 水平是如何升高的目前尚不清楚,仍需进一步研究探索。

综上所述,CMPF 与 IGT、GDM、T2DM、FDRs 有着密切的关联,然而 CMPF 与糖代谢的关联仍未完全清楚。因此,进一步研究 CMPF 对胰岛  $\beta$  细胞的确切作用及其具体的调节机制,可为糖尿病的治疗提供新的方向,具有深远的意义和广阔的临床应用前景。

## 参 考 文 献

- [1] Spiteller G. Furan fatty acids: occurrence, synthesis, and reactions. Are furan fatty acids responsible for the cardioprotective effects of a fish diet? [J]. *Lipids*, 2005, 40(8): 755-771.
- [2] Pirondini M, Colombini S, Mele M, et al. Effect of dietary starch concentration and fish oil supplementation on milk yield and composition, diet digestibility, and methane emissions in lactating dairy cows [J]. *J Dairy Sci*, 2015, 98(1): 357-372. DOI: 10.3168/jds.2014-8092.
- [3] Hanhineva K, Lankinen MA, Pedret A, et al. Nontargeted metabolite profiling discriminates diet-specific biomarkers for consumption of whole grains, fatty fish, and bilberries in a randomized controlled trial [J]. *J Nutr*, 2015, 145(1): 7-17. DOI: 10.3945/jn.114.196840.
- [4] Lankinen MA, Hanhineva K, Kolehmainen M, et al. CMPF does not associate with impaired glucose metabolism in individuals with features of metabolic syndrome [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124379. DOI: 10.1371/journal.pone.0124379.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.03.008.
- [6] Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, et al. Evaluation of circulating determinants of Beta-cell function in women with and without gestational diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(7): 2683-2691. DOI: 10.1210/jc.2016-1402.
- [7] 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. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.079.
- [8] Meert N, Schepers E, De Smet R, et al. Inconsistency of reported uremic toxin concentrations [J]. *Artif Organs*, 2007, 31(8): 600-611. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2007.00434.x.
- [9] 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. DOI: 10.1038/srep29522.
- [10] Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, et al. Maternal serum prolactin and prediction of postpartum  $\beta$ -cell function and risk of prediabetes/diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7): 1250-1258. DOI: 10.2337/dc16-0043.
- [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. DOI: 10.1038/s41598-017-03271-1.
- [12] Boucher MJ, Selander L, Carlsson L, et al. Phosphorylation marks IPF1/PDX1 protein for degradation by glycogen synthase kinase 3-dependent mechanisms [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(10): 6395-6403.
- [13] Robson-Doucette CA, Sultan S, Allister EM, et al. Beta-cell uncoupling protein 2 regulates reactive oxygen species production, which influences both insulin and glucagon secretion [J]. *Diabetes*, 2011, 60(11): 2710-2719. DOI: 10.2337/db11-0132.
- [14] Masini M, Marselli L, Bugliani M, et al. Ultrastructural morphometric analysis of insulin secretory granules in human type 2 diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2012, 49(Suppl 1): S247-S252. DOI: 10.1007/s00592-012-0446-6.
- [15] Deguchi T, Kusuha H, Takadate A, et al. Characterization of uremic toxin transport by organic anion transporters in the kidney [J]. *Kidney Int*, 2004, 65(1): 162-174. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00354.x.

(收稿日期:2017-08-14)