

· 综述 ·

代谢灵活性及其影响因素研究进展

张洁 余红艳 李英 邸阜生

天津市第三中心医院,天津市重症疾病体外生命支持重点实验室,天津市人工细胞工程技术研究中心,天津市肝胆疾病研究所 300170

通信作者:邸阜生,Email:difusheng@vip.163.com

【摘要】 代谢灵活性是机体为适应代谢需求调控营养物质可用性变化的能力。很多人关注代谢灵活性是因为它与胰岛素抵抗密切相关,众多研究证实,肥胖及糖尿病患者存在明显的代谢灵活性下降,而运动能够改善代谢灵活性,从而改善胰岛素抵抗。明确代谢灵活性在机体糖脂代谢中的作用及其影响因素,将为运动改善机体胰岛素抵抗、防治代谢性疾病提供新思路。

【关键词】 代谢灵活性;胰岛素抵抗;运动

基金项目:天津市应用基础与前沿技术研究计划(15JCYBJC27700)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201009-10007

Research progresses on metabolic flexibility and its influencing factors Zhang Jie, Yu Hongyan, Li Ying, Di Fusheng. The Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases, Artificial Cell Engineering Technology Research Center, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Di Fusheng, Email:difusheng@vip.163.com

【Abstract】 Metabolic flexibility is the ability to respond or adapt to conditional changes in metabolic demand. Many people are concerned about metabolic flexibility because it is closely related to insulin resistance. Many studies have confirmed that obese and diabetic patients have obvious decrease in metabolic flexibility, and exercise can improve the activity of metabolite, thereby improving insulin resistance. Clarifying the role of metabolic flexibility in glucose and lipid metabolism and its influencing factors will provide a new idea for exercise to improve insulin resistance and prevent metabolic diseases.

【Keywords】 Metabolic flexibility; Insulin resistance; Exercise

Fund program: Tianjin Applied Basic and Frontier Technology Research Program(15JCYBJC27700)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201009-10007

1 代谢灵活性的概念及评估方法

代谢灵活性(metabolic flexibility, MF)是机体为适应底物氧化速率以调控营养物质可用性变化的能力,也就是机体适应新陈代谢需求的能力^[1]。“代谢灵活性”一词是由Kelley等^[2]在研究瘦人和胖人在禁食后骨骼肌中的燃料优先选择时提出的。他们发现,在禁食和注射胰岛素后,瘦人表现出利用底物良好的转换能力,然而,与瘦人相比,胰岛素抵抗的肥胖患者对脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)的依赖性较小,禁食后FAO没有增加,输注胰岛素后FAO也没有减少,由于他们对代谢挑战的反应差,这些患者被称为MF下降^[3]。MF下降典型的特征是空腹时脂肪氧化能力减弱,而进食后碳水化合

物氧化的能力也没有相应增加,在确定使用何种能量来源时,灵活的新陈代谢可为机体提供更多帮助,而MF下降就会出现代谢紊乱。例如,空腹运动时MF差的个体会先燃烧体内的糖原而不会动用脂肪,这就是为什么很多人很难燃烧脂肪的原因。近年来的研究表明,高脂饮食后,具有足够MF的瘦人能够增加FAO供能,而肥胖的人则不会^[4]。MF下降的原因目前尚不明确,Rynders等^[5]研究显示久坐不动是其中之一,而规律运动能够改善新陈代谢的灵活性,减少代谢性疾病的发生。

评估MF常用的实验室方法为在高胰岛素-正糖钳夹试验过程中进行呼吸商(respiratory quotient, RQ)的测定,测量空腹30 min和钳夹稳态30 min的

RQ 值,在胰岛素刺激条件下稳态 RQ 与禁食 RQ 之间的差异(ΔRQ),反映了脂质氧化的抑制和葡萄糖利用的增加。此项方法研究证实,在许多病理生理状态下,如 2 型糖尿病、肥胖和衰老会出现 MF 降低。但由于此方法操作较为繁琐,近年来研究人员通过测定夜间禁食及口服葡萄糖耐量试验(OGTT)后 5 ~ 45 min、65 ~ 105 min、125 ~ 165 min、210 ~ 240 min、330 ~ 360 min 及 435 ~ 465 min RQ 并取其最高值计算 ΔRQ ,代替传统方法评估 MF^[6]。

2 MF 相关生理基础

骨骼肌、肝脏及脂肪组织在机体能量代谢中起着至关重要的作用,研究人员通过组织活检来探讨人类的生物学特性及其对急性和慢性干预的反应。但无论能量代谢在何种组织中发生,MF 都是由细胞和细胞器驱动的,其中线粒体发挥了主要作用。

早在 1956 年 Andres 等人清楚地证明了健康人从空腹到进食的过程中,骨骼肌从主要的氧化脂肪酸代谢供能向更多的葡萄糖氧化供能的转变,这种基质转换有助于有效利用食物中大量营养素或混合物的能源,其主要目的是将分解代谢过程转化为合成代谢过程,以便有效地将能量储存在骨骼肌、脂肪和肝脏组织中,进食后胰岛素的释放是这一转变的主要驱动力。在进食富含碳水化合物食物后,胰腺 β 细胞通过向血液中释放胰岛素来应对营养物质的增加。在胰岛素的影响下,肝脏从循环中吸收葡萄糖,停止糖原分解和糖异生。骨骼肌协助葡萄糖清除,胰岛素受体结合胰岛素导致葡萄糖转运体 4(glucose transporters 4, GLUT4)转位到质膜,使葡萄糖进入细胞。脂肪组织降低脂肪分解的速率,促进脂类物质及葡萄糖合成脂肪酸和甘油三酯^[7]。总的来说,这种缓冲能力可确保组织最低限度暴露于高血糖环境中和营养物质储存于脂肪细胞中,以便于在营养缺乏时氧化利用。

在禁食期间,碳水化合物和脂质的减少以及胰岛素分泌的下降,导致 FAO 增强。胰高血糖素刺激肝糖原分解和酮体生成,胰岛素的降低也抑制了肝细胞丙二酰辅酶 A 的合成和脂肪生成,并同时激活 FAO,导致机体新陈代谢的灵活性发生变化^[8]。同时,白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)的水解增加,将储存的甘油三酯转化为游离脂肪酸(FFA),这些脂肪酸在其他器官作为燃料使用,特别

是在骨骼肌和心脏^[9]。由于 WAT 是游离脂肪酸的主要来源,其在热量过剩时储存脂肪酸和热量限制时释放脂肪酸的能力是 MF 的重要决定因素^[10]。

运动是另一种需要 MF 的生理条件,以满足能量需求的骤然增加。运动时间和强度都能影响能量需求,从而以特异性的方式调控能量储存和分解代谢。尽管运动引发的代谢变化近年来已倍受关注,但运动中 MF 的机制尚不明确,值得进一步探究。肌肉可塑性是指肌肉对各种刺激做出反应的能力,其中包括 MF,运动训练可以重塑肌肉,改变底物的储存和可用性,从而改变 MF。最近的证据表明,运动通过调控骨骼肌表观基因组、基因组和蛋白质组的改变,以满足能源需求的变化^[11-12],其引起 MF 的改变的分子机制需进一步研究。

3 MF 与胰岛素抵抗

很多因素会引起 MF 的损伤,目前公认的主要包括以下几个方面。第一,骨骼肌葡萄糖处置率降低;第二,骨骼肌线粒体功能障碍;第三,肝脏葡萄糖输出的抑制减低;第四,抑制脂肪组织脂解功能受损^[5]。而这些因素又与胰岛素抵抗密切相关。

大量研究证实骨骼肌是胰岛素作用及胰岛素抵抗的主要部位。肌细胞内 FAO 障碍、线粒体异常和细胞内脂质积累均与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病有关。与骨骼肌相比,关于 WAT MF 的研究报道相对较少。WAT 被认为是一个储存脂质的组织,然而,近年来研究证实,WAT 不仅在糖脂代谢中起着积极的作用,并且有可能被棕色化以增加产热作用^[13]。大量证据表明,FFA 水平升高来自不适当的脂解,它是胰岛素抵抗的重要病因^[14],而 FFA 释放的最重要部位是腹部皮下,只有一小部分来自内脏脂肪组织。从空腹到进食引发了胰岛素分泌抑制了 WAT 中的脂解作用,这一过程通过依赖蛋白激酶 B(PKB)和不依赖 PKB 的信号通路发生^[15],在正常个体中,抑制脂肪分解所需的胰岛素是抑制肝脏葡萄糖输出所需的一半^[16],而在糖尿病状态下,完全抑制肝脏葡萄糖输出所需的胰岛素量仅能抑制 85% 的脂肪分解^[17]。这些经典研究强调了胰岛素抵抗和 2 型糖尿病人群较健康人群对胰岛素反应敏感性下降同时伴随着脂肪 MF 的减低。

4 运动与 MF

体育活动能显著增加能量消耗和需求。与静息

相比,剧烈运动可以增加 25 倍的能量消耗。运动中燃料选择的生理学和生物化学机制是近年来的研究热点,在中等至剧烈运动中,骨骼肌占能量需求的 95% 以上,肌肉内糖原、甘油三酯、血浆葡萄糖和血浆脂肪酸共同为工作的肌肉提供必要的燃料。因此,运动需要良好的 MF 来增加所有这些来源的能量供应,以支持运动中骨骼肌的能量需求。有关运动训练提高 MF 的研究较多,Malin 等^[18]证实,12 周的有氧运动训练能够改善糖尿病前期及肥胖症老年人的 MF。此外,Battaglia 等^[19]研究证实,肥胖的年轻人因缺乏 MF,在高脂肪饮食后骨骼肌中的 FAO 不能增加,也就是抗脂解作用受损,然而,仅仅连续 10 d 的有氧运动训练后肥胖个体在高脂肪饮食作用下增加了与瘦人相似的骨骼肌中的脂肪氧化。

运动能够通过多种机制提高 MF。首先骨骼肌是运动的主体,运动能够提高骨骼肌线粒体生物发生、增加线粒体含量和功能,以及提高骨骼肌处置葡萄糖的能力,改善 MF。运动训练诱发表观基因组、转录组和蛋白质组的变化,以支持燃料储存的增加和底物利用能力的增加。腺苷酸活化的蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是运动影响 MF 的重要调节因子,AMPK 激活减少糖原和蛋白质合成,同时促进葡萄糖运输和脂肪酸的氧化^[20-21]。运动可通过激活 AMPK 和增强过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (transcriptional coactivator peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC1 α)、肌细胞特异性增强因子(myocyte enhancer factor, MEF)表达诱导线粒体的生发,增加骨骼肌细胞内线粒体的密度及质量^[22]。肌细胞收缩诱导的钙摄取增强了氧化磷酸化,同时也能通过 MEF2 诱导的 GLUT4 和 PGC1 α 的表达,增加葡萄糖的转运及脂肪酸的摄取及氧化,从而改善 MF。

其次,运动能够改善脂肪组织的 MF,在急性运动中,健康人群在葡萄糖和脂肪酸分解代谢的灵活性很大程度上取决于运动的强度和持续时间。高强度运动主要依赖于葡萄糖通过氧化磷酸化或无氧糖酵解供能,这个过程与胰岛素无关,因为在运动过程中,血液中的胰岛素水平通常很低^[23]。随着运动强度的增加,FAO 在数量和比例上的贡献都会减小。然而,随着运动时间的延长,脂肪酸对总能量供应的

贡献会逐渐增大。WAT 的 MF 主要体现在调动 FFAs(主要来自腹部皮下 WAT)的能力,以应对剧烈运动介导的儿茶酚胺升高,MF 较高的瘦人在 30 min 的中等强度运动中选择性阻断腹部皮下组织的肾上腺素能受体,可显著减少运动期间的脂肪分解,而从肥胖个体分离的脂肪细胞内肾上腺素能受体密度减少,这些研究结果提示机体中 WAT 对儿茶酚胺作用的抵抗是其 MF 下降的原因之一^[24]。而长期的运动训练能够通过其他机制改善脂肪组织的 MF,例如,经常锻炼可以降低脂肪细胞大小,增强脂肪葡萄糖代谢,从而提高脂肪和肌肉组织的胰岛素敏感性。此外,动物实验证实,规律的体育锻炼能够诱导大鼠的皮下脂肪组织棕色化,同时增加储存能量的动员,通过吸脂手术来减少脂肪量不会产生有益代谢的结果^[25],这表明需要通过运动诱导 WAT 重塑来实现脂肪组织的代谢改善。在 WAT 中,运动对 MF 的影响以及相关的分子机制尚不清楚,有待进一步探讨。

虽然骨骼肌及脂肪组织被认为是运动对 MF 产生适应性反应的主要部位,但越来越多的研究提示其他组织也参与其中。运动也增加了小鼠肝脏及心肌细胞中 PGC1 α 、核呼吸因子-1(nuclear respiratory factor, NRF)和线粒体转录因子 A(transcription factor A, mitochondrial, TFAM)的表达,增加了组织内线粒体的体积和数量^[26]。有趣的是,运动训练也能够通过表观遗传机制驱动代谢适应,母亲运动可以防止高脂肪喂养后代 PGC1 α 的高甲基化,减轻后代表观遗传相关的 MF 的下降^[27]。因此,建议人们在怀孕期间进行适度的运动,因为它可以降低后代在童年和青春期前肥胖的风险。

总之,迄今为止,这些发现支持了锻炼和体育活动对 MF 的有益作用,也能部分解释运动对肥胖、糖尿病、代谢综合征的预防作用。

5 展望

显然,运动训练是影响 MF 的关键因素,而 MF 在调节代谢健康方面发挥着重要作用。然而,目前国内外对 MF 的相关研究比较少,这可能与最初定义以及由 Kelley 建立的评估 MF 的方法的限制(高胰岛素-正糖钳夹试验过程中 RQ 的变化)有关。通过拓宽这一定义,并提供在多种生理条件下评估 MF 的替代方法,将有助于在未来对其进行更全面

的研究。进一步明确日常体力活动及不同的运动处方如何影响 MF 的各个组成部分及其相关的分子机制将是今后的研究重点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Begaye B, Vinales KL, Hollstein T, et al. Impaired metabolic flexibility to high-fat overfeeding predicts future weight gain in healthy adults [J]. *Diabetes*, 2020, 69 (2): 181-192. DOI: 10.2337/db19-0719.
- [2] Kelley DE, Mandarino LJ. Hyperglycemia normalizes insulin-stimulated skeletal muscle glucose oxidation and storage in noninsulin-dependent diabetes mellitus [J]. *J Clin Invest*, 1990, 86 (6): 1999-2007. DOI: 10.1172/JCI114935.
- [3] Kelley DE, Mandarino LJ. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination [J]. *Diabetes*, 2000, 49 (5): 677-683. DOI: 10.2337/diabetes.49.5.677.
- [4] Tinus RA, Blankenship MM, Furgal KE, et al. Metabolic flexibility is impaired in women who are pregnant and overweight/obese and related to insulin resistance and inflammation [J]. *Metabolism*, 2020, 104: 154142. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154142.
- [5] Rynders CA, Blanc S, DeJong N, et al. Sedentary behaviour is a key determinant of metabolic inflexibility [J]. *J Physiol*, 2018, 596 (8): 1319-1330. DOI: 10.1113/JP273282.
- [6] Eelderink C, Rietsema S, van Vliet IMY, et al. The effect of high compared with low dairy consumption on glucose metabolism, insulin sensitivity, and metabolic flexibility in overweight adults: a randomized crossover trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109 (6): 1555-1568. DOI: 10.1093/ajcn/nqz017.
- [7] Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98 (4): 2133-2223. DOI: 10.1152/physrev.00063.2017.
- [8] Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications [J]. *Cell Metab*, 2014, 19 (2): 181-192. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.008.
- [9] Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG, et al. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303 (12): E1397-E1407. DOI: 10.1152/ajpendo.00397.2012.
- [10] Paniagua JA. Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome [J]. *World J Diabetes*, 2016, 7 (19): 483-514. DOI: 10.4239/wjd.v7.i19.483.
- [11] Axson JE, Libonati JR. Impact of parental exercise on epigenetic modifications inherited by offspring: a systematic review [J]. *Physiol Rep*, 2019, 7 (22): e14287. DOI: 10.14814/phy2.14287.
- [12] Pillon NJ, Gabriel BM, Dollet L, et al. Transcriptomic profiling of skeletal muscle adaptations to exercise and inactivity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 470. DOI: 10.1038/s41467-019-13869-w.
- [13] Herz CT, Kiefer FW. Adipose tissue browning in mice and humans [J]. *J Endocrinol*, 2019, 241 (3): R97-R109. DOI: 10.1530/JOE-18-0598.
- [14] Longo M, Zatterale F, Naderi J, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (9): 2358. DOI: 10.3390/ijms20092358.
- [15] Yin C, Liu WH, Liu Y, et al. PDI alters the antilipolytic action of insulin and increases lipolysis via inhibition of AKT/PKA pathway activation [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (4): e0214606. DOI: 10.1371/journal.pone.0214606.
- [16] Nurjhan N, Campbell PJ, Kennedy FP, et al. Insulin dose-response characteristics for suppression of glycerol release and conversion to glucose in humans [J]. *Diabetes*, 1986, 35 (12): 1326-1331. DOI: 10.2337/diab.35.12.1326.
- [17] Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 1989, 84 (1): 205-213. DOI: 10.1172/JCI114142.
- [18] Malin SK, Haus JM, Solomon TP, et al. Insulin sensitivity and metabolic flexibility following exercise training among different obese insulin-resistant phenotypes [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305 (10): E1292-E1298. DOI: 10.1152/ajpendo.00441.2013.
- [19] Battaglia GM, Zheng D, Hickner RC, et al. Effect of exercise training on metabolic flexibility in response to a high-fat diet in obese individuals [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303 (12): E1440-E1445. DOI: 10.1152/ajpendo.00355.2012.
- [20] Kjøbsted R, Munk-Hansen N, Birk JB, et al. Enhanced muscle insulin sensitivity after contraction/exercise is mediated by AMPK [J]. *Diabetes*, 2017, 66 (3): 598-612. DOI: 10.2337/db16-0530.
- [21] 张洁, 邸阜生. 运动防治非酒精性脂肪性肝病的机制 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2016, 36 (6): 404-407. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.06.12.
- [22] Greggio C, Jha P, Kulkarni SS, et al. Enhanced respiratory chain supercomplex formation in response to exercise in human skeletal muscle [J]. *Cell Metab*, 2017, 25 (2): 301-311. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.11.004.
- [23] Evans PL, McMillin SL, Weyrauch LA, et al. Regulation of skeletal muscle glucose transport and glucose metabolism by exercise training [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (10): 2432. DOI: 10.3390/nu1102432.
- [24] Arner P, Hellström L, Wahrenberg H. Beta-adrenoceptor expression in human fat cells from different regions [J]. *J Clin Invest*, 1990, 86 (5): 1595-1600. DOI: 10.1172/JCI114880.
- [25] Sailon AM, Wasserburg JR, Kling RR, et al. Influence of large-volume liposuction on metabolic and cardiovascular health: a systematic review [J]. *Ann Plast Surg*, 2017, 79 (6): 623-630. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001195.
- [26] Vettor R, Valerio A, Ragni M, et al. Exercise training boosts eNOS-dependent mitochondrial biogenesis in mouse heart: role in adaptation of glucose metabolism [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306 (5): E519-E528. DOI: 10.1152/ajpendo.00617.2013.
- [27] Xu F, Liu J, Na L, et al. Roles of epigenetic modifications in the differentiation and function of pancreatic β -cells [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 748. DOI: 10.3389/fcell.2020.00748.

(收稿日期: 2020-10-09)