

· 综述 ·

限食通过调控表观遗传修饰改善代谢综合征的研究进展

张蕴南 相萍萍 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科 210028

通信作者:刘超,liuchao@nfmcn.com

【摘要】 代谢综合征患病率逐年增高,已成为危害人类健康的重要疾病。基因与环境的相互作用是造成本病发生发展的重要原因。饮食限制作为一种有效的治疗手段可显著改善代谢综合征。现有证据表明,表观遗传修饰在限食疗法改善代谢综合征的过程中发挥重要的作用。本文通过分析代谢综合征与表观遗传修饰之间的关系,以及饮食限制改善代谢综合征的表观遗传调控方式,阐明表观遗传机制在代谢综合征的诊断与预后中的潜在用途。

【关键词】 饮食限制;代谢综合征;肥胖;表观遗传修饰

基金项目:江苏省中医药领军人才(SLJ0209)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210622-06055

Dietary restriction reversing metabolic syndrome by regulating epigenetic modifications Zhang Yunnan, Xiang Pingping, Liu Chao. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfmcn.com

【Abstract】 The incidence of metabolic syndrome has increased significantly in recent years, and it has become a major disease endangering human health. The interaction between genes and environment is an important reason for the occurrence and development of this disease. Dietary restriction as an effective treatment can improve metabolic syndrome, and epigenetic modification plays an important role in this process. This article analyzes the relationship between metabolic syndrome and epigenetic modification, and clarifies the potential use of epigenetic mechanisms in the diagnosis and prognosis of metabolic syndrome.

【Keywords】 Dietary restriction; Metabolic syndrome; Obesity; Epigenetic modification

Fund program: Leading Talent of Traditional Chinese Medicine in Jiangsu Province(SLJ0209)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210622-06055

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是以腹型肥胖、胰岛素抵抗、高血压和高脂血症等为特征的代谢紊乱性疾病,主要受遗传与环境因素的影响。随着城市化进程的加快和西方生活方式在全球的传播,不良的生活习惯如高热量饮食、久坐少动、吸烟、酗酒等导致其患病率逐年攀升,已成为全球性的公共卫生难题^[1]。

饮食限制(dietary restriction, DR)是指在不损害能量平衡或导致营养不良的情况下,自愿停止食用部分或全部营养成分的饮食疗法,包括热量限制(calorie restriction, CR)、组份限制、限时进食和使用限食模拟剂。根据饮食模式的不同,可分为地中海

饮食(MedDiet)、终止高血压(DASH)饮食、生酮饮食等。DR作为一种有效的非药物治疗策略,可有效减轻体重,减少胰岛素抵抗,调节血脂紊乱,改善患者生活质量^[2-3]。

DR可通过多种途径改善MS^[4]。鉴于MS与遗传、环境因素密切相关,表观遗传学作为遗传学的分支学科,主要研究环境因素对基因表达的调控机制,故DR改善MS的表观遗传修饰机制受到广泛关注。表观遗传修饰不涉及任何DNA序列的直接改变却产生了可遗传的表型变化,其修饰方式包括DNA甲基化修饰、组蛋白修饰(甲基化、乙酰化、磷酸化等)、染色体重塑和RNA甲基化修饰^[5]。众多研究

结果表明,DR 可通过多种表观遗传学调控作用,包括基因甲基化水平、组蛋白修饰和微小 RNA (miRNA) 表达等影响 MS 的发生发展^[6]。本文基于表观遗传修饰,分析 DR 改善 MS 的作用机制,有助于寻找新的靶点与生物标志物以预防和治疗 MS。

1 不同 DR 模式通过调控 DNA 甲基化改善 MS

DNA 甲基化作为 DNA 的一种共价修饰,是表观遗传学的重要机制之一。在正常情况下,DNA 甲基化可参与基因表达调控、维持染色质稳定等生理过程。但在肥胖状态下,全基因组的 DNA 甲基化水平和特定基因位点的 DNA 甲基化水平异常,变异性增加^[7]。

目前诸多研究表明,DR 模式的改变可以调节关键代谢基因的甲基化模式,从而改善肥胖与 MS,且这些基因的甲基化水平可作为预测 DR 干预肥胖和代谢结果的表观遗传生物标志物。

有研究发现肥胖患者通过 6 个月极低热量生酮饮食减轻体重后,有 988 个 CpG 位点的甲基化修饰存在差异,大多数编码基因参与代谢过程^[8]。另有研究发现,在低热量饮食 8 周后,MS 患者的膳食总抗氧化能力与 *LINE-1* 水平的整体 DNA 甲基化呈正相关^[9]。de la Iglesia 等^[10]进一步发现经过 6 个月的 CR 干预后,膳食中的抗氧化剂可通过降低 MS 患者对氧磷酶-1(PON1)基因甲基化水平来增强芳基酯酶(ARE)活性,保护脂蛋白免受氧化,从而发挥降低体重、腰围、总脂肪质量等作用。上述研究结果显示 CR 改善肥胖与 MS 是通过表观遗传机制介导的。

MedDiet 作为一种特定的饮食模式,具有高脂低碳的特点。Arpón 等^[11]发现 MedDiet 可以改变与炎症和免疫活性相关等基因(*EEF2*、*COL18A1*、*IL4I1*、*LEPR*、*PLAGL1*、*IFRD1*、*MAPKAPK2* 和 *PPARGC1B*)的甲基化水平。在此基础上,一项随机对照研究显示 MedDiet 模式加上不同脂肪质量的膳食补充剂可以影响外周白细胞中参与炎症途径基因的甲基化状态^[12]。上述结果提示 MedDiet 可能通过表观遗传改变介导的抗炎作用对健康产生有益的影响。

2 不同 DR 模式通过调控组蛋白修饰改善 MS

组蛋白末端氨基酸残基的乙酰化、甲基化、泛素

化、磷酸化等化学修饰均会影响基因的转录活性^[13]。通常情况下,组蛋白乙酰化促进基因转录,而组蛋白去乙酰化促进基因沉默。相关研究发现^[14],组蛋白乙酰化参与关键成脂调节基因如前脂肪细胞因子-1 (preadipocyte factor 1, Pref-1)、CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding proteins, C/EBP)、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma 2$ (PPAR $\gamma 2$)和脂肪酸连接蛋白(aP2)的表达调控,其中组蛋白 H3 的第 27 个氨基酸上三甲基化(H3K27me3)水平的降低导致 Pref-1 基因的去抑制,而组蛋白乙酰化水平的增加激活 PPAR $\gamma 2$ 和 aP2 基因的转录。这些结果表明,组蛋白修饰在脂肪形成调节基因中具有基因特异性,它们在调节脂肪形成过程的转录网络中发挥着独特的作用。

组蛋白乙酰化酶(histone acetylation, HAT)与组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)催化的乙酰化和去乙酰化反应在基因表达调控中起着重要作用,其中Ⅲ类 HDAC,即沉默信息调控因子 1~7 (SIRT1~7),与能量代谢密切相关,在 DR 中扮演着重要角色。据报道,SIRT1 通过调节转录因子如叉头转录因子 3a (FOXO3a)、葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)、PPAR γ 和 PPAR γ 辅激活因子(PGC-1 α)来维持机体能量平衡^[15]。该研究进一步推测,CR (日常进食热量的 60%)可通过 SIRT1 介导的组蛋白去乙酰化以促进基因沉默,从而预防与衰老相关的代谢紊乱并延长寿命。Wheatley 等^[16]通过对 GLUT4 启动子的染色质免疫沉淀分析发现,相对于饮食诱导肥胖(DIO)对照组,8 周 CR 显著增加了组蛋白 H4 乙酰化,提示 CR 对 GLUT4 启动子组蛋白乙酰化具有特异性和显著性影响。有趣的是,Siersbæk 等^[17]研究发现,喂食高脂饮食的小鼠表现出空腹胰岛素水平增加、肝脂肪变性与组蛋白 H3 赖氨酸 27 位点乙酰化(H3K27Ac)水平升高,而随后饮食介导的体重减轻可逆转此现象,使高脂饮食调节的增强子区域的 H3K27Ac 和基因水平(上调 *Scd1*、*Fasn*、*Fgf21*、*Mfsd2a*, 下调 *Cyp4a14*、*Angptl4*、*Irs2*、*Nfil2*)恢复到与对照组小鼠相似的水平,此结果表明高脂饮食诱导的肝脏转录调控是高度动态的,可以通过减重逆转。对于限食模拟剂而言,动物

研究表明白藜芦醇和槲皮素可以通过上调 SIRT1 和 SIRT2 在白色脂肪组织中的表达来改善 MS^[18]。

3 不同 DR 模式通过调控非编码 RNA (nc-RNA) 改善 MS

近年来的人类与动物研究表明,与非肥胖个体相比,肥胖个体的 miRNA 表达水平明显失调^[19-20]。miRNA 也通过参与一些重要的肥胖的发病机制,影响其病理生理变化。脂肪组织衍生的 miR-27a 通过 miR-27a 介导的 PPAR γ 及其参与肥胖发展的下游基因在 C2C12 骨骼肌细胞中诱导胰岛素抵抗^[21]。此外,另一项研究也证实了 miR-143 可通过调控 MAP2K5-ERK5 信号通路来调节脂肪生成,由此可见 miR-143 在脂肪组织形成中发挥重要作用,对一些代谢疾病具有特殊的意义^[22]。

一些 miRNA 的表达有助于判断 MS 患者的预后,成为预测 CR 治疗效果的分子标志物,并且可以调控特定靶基因的表达。有研究发现 12 周 CR 干预后,MS 患者的 miR-122-5p、miR-193a-5p 水平降低,miR-126a-3p、miR-222-3p 水平升高,可作为 CR 诱导减肥反应中的生物标志物^[23]。不仅如此,也有研究报道 miR-612 和 miR-1976 可能是对特定减肥饮食反应的预期生物标志物,两者可通过靶向 TP53 和 CD40 的 3'-UTR 区域,分别有效地抑制了靶基因 TP53 和 CD40 表达^[24]。新近体内实验发现,在产后断奶大鼠经热量限制后,其后代肝脏 miR-122 的减少与特异性靶标 (ALDO-A, BCKDK, PPAR- β) 及介导脂肪酸氧化的转录本 (PGC-1 α , CPT-1 α) 的增加有关,提示 miR-122 调节介导产后雌性大鼠脂肪酸/胆固醇代谢的基因,从而提高能量需求^[25]。

MedDiet 模式也可调节与 MS 发病机制相关的 miRNA 表达。例如,一项研究分析了 8 周 MedDiet 干预后 miRNA 在 MS 个体中的表达,提示 MS 患者 miRNA 表达改变 (miR-155 降低和 let-7b 增加)^[26]。

4 DR 通过调控其他表观遗传修饰机制改善 MS

DR 不仅可以通过调控 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 nc-RNA 以改善 MS,还可以通过其他表观遗传修饰机制来改善 MS,如染色质重塑、RNA 甲基化等。

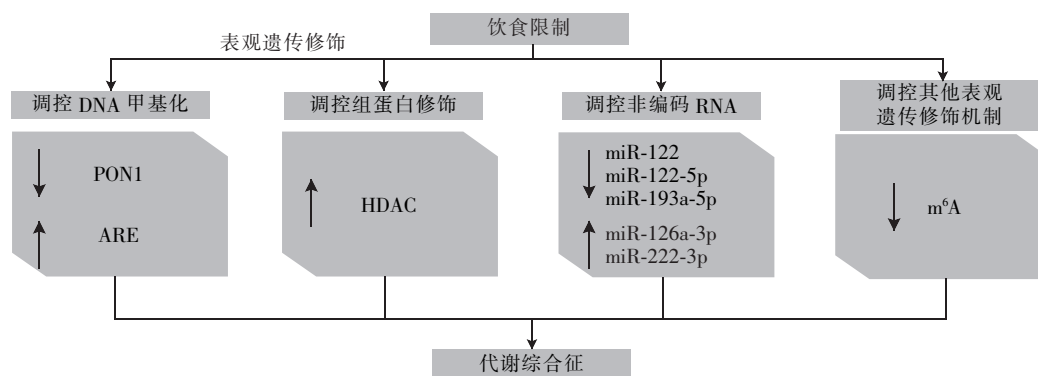
染色质重塑作为表观遗传学调控的方式之一,可以通过改变染色质对转录因子的可及性来动态调控基因的表达^[27]。其中,染色质重塑复合物 SWI/SNF (SWItch/Sucrose non fermentable, SWI/SNF) 染色质重塑因子 BAF60 是能量代谢的重要调节因子,其失调在 MS 的发病机制中起着重要作用^[28]。研究发现,高脂饮食喂养的小鼠肝脏中 SWI/SNF 关键亚基 BAF60 的 mRNA 和蛋白水平显著升高,BAF60 的肝细胞特异性失活减少了胆汁酸的产生和胆固醇的吸收,并减轻了饮食诱导的小鼠高胆固醇血症和动脉粥样硬化^[29]。这些数据表明 BAF60 是小鼠肝脏 SWI/SNF 染色质重塑复合物的饮食敏感亚单位,它将脂肪和胆固醇含量高的饮食与血浆胆固醇水平升高联系起来。该研究进一步分析发现 BAF60 与组成型雄甾烷受体 CAR 相互作用,形成前馈调节回路,刺激 CAR 本身及其下游参与刺激胆汁酸合成、修饰和转运相关基因的表达。以上研究表明,这一调节途径可作为治疗饮食诱导的高胆固醇血症和降低动脉粥样硬化风险的新途径。

与 DNA 修饰和组蛋白修饰一样,近年来 RNA 修饰受到了学者的关注。RNA 甲基化是各种类型中最主要的修饰形式,其中 N⁶-甲基腺嘌呤 (N⁶-methyladenosine, m⁶A) 最具有代表性。有研究表明, m⁶A 修饰与高脂饮食诱导的代谢紊乱密切相关^[30]。一方面,高脂饮食小鼠肝脏中 m⁶A 甲基转移酶样 3 (methyltransferase-like 3, Mettl3) 和 m⁶A 水平持续上调, Mettl3 的过度表达加重了肝代谢紊乱和胰岛素抵抗。而在肝细胞中特异性敲除 Mettl3,可减缓体重增加、减少脂质积累、改善胰岛素敏感性,显著缓解了高脂饮食诱导的代谢障碍,显示了 m⁶A 在代谢性疾病中的重要作用。m⁶A 作为代谢紊乱的重要靶点,可用作 MS 与肝源性糖尿病的潜在治疗和诊断靶点,在饮食疗法中或可发挥重要作用。

DR 通过调控 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 与其他表观遗传修饰机制中的特定基因位点,影响 MS 的发生发展 (图 1)。

5 总结与展望

众所周知,DR 作为一种非药物治疗手段,以安



注: PON1: 对氧磷酶-1; ARE: 芳基酯酶; HDAC: 组蛋白去乙酰化酶; m⁶A: N⁶-甲基腺嘌呤

图 1 DR 通过表观遗传修饰对 MS 的影响

全性高、持久性强而受到人们的推崇,在改善 MS 方面起着关键的调节作用。随着表观遗传学的不断发展,人们逐渐意识到 MS 的发生、发展与外在环境变化导致的表观遗传异常密切相关。故从表观遗传学角度探寻 DR 改善 MS 的作用机制十分必要。尽管,有学者通过表观遗传学研究,发现了许多与 MS 和 DR 治疗相关的差异生物标记物,取得了一定的进展,但是仍存在诸多不足之处。首先,表观遗传修饰与 MS 表型的因果关系是难以确定的,因为大多数研究只报道了两者间的相关性。其次,现有研究均侧重于检测人类外周血细胞,而使用肌肉、脂肪、肝脏等其他代谢组织较少,致使对组织表观遗传差异的认识具有一定的局限性。此外,大多数关于 MS 表观遗传方面的研究都集中于 DNA 甲基化上,但在组蛋白修饰、染色质重塑方面研究甚少,其作用机制仍未被阐明。故将来需要进一步深入挖掘机制,借助基础研究,通过特定基因敲除模型等方式验证 DR 对表观遗传学的影响,探索 DR 如何通过表观遗传学的改变,治疗 MS,以期阐明 DR、表观遗传学及 MS 三者间的复杂作用机制,为今后寻找更有效的治疗方法提供新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome[J]. Curr Hypertens Rep, 2018, 20(2): 12. DOI: 10. 1007/s11906-018-0812-z.
- [2] Sayón-Orea C, Razquin C, Bulló M, et al. Effect of a nutritional and behavioral intervention on energy-reduced Mediterranean diet adherence among patients with metabolic syndrome: interim analysis of the PREDIMED-Plus randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 322(15): 1486-1499. DOI: 10. 1001/jama. 2019. 14630.
- [3] Pavić E, Hadziabdić MO, Mucalo I, et al. Effect of the Mediterranean diet in combination with exercise on metabolic syndrome parameters: 1-year randomized controlled trial[J]. Int J Vitam Nutr Res, 2019, 89(3-4): 132-143. DOI: 10. 1024/0300-9831/a000462.
- [4] Xu H, Li X, Adams H, et al. Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention[J]. Int J Mol Sci, 2018, 20(1): 128. DOI: 10. 3390/ijms20010128.
- [5] Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in health and disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1253: 3-55. DOI: 10. 1007/978-981-15-3449-2-1.
- [6] Asif S, Morrow NM, Mulvihill EE, et al. Understanding dietary intervention-mediated epigenetic modifications in metabolic diseases[J]. Front Genet, 2020, 11: 590369. DOI: 10. 3389/fgene. 2020. 590369.
- [7] Obri A, Serra D, Herrero L, et al. The role of epigenetics in the development of obesity[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 177: 113973. DOI: 10. 1016/j. bcp. 2020. 113973.
- [8] Crujeiras AB, Izquierdo AG, Primo D, et al. Epigenetic landscape in blood leukocytes following ketosis and weight loss induced by a very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with obesity[J]. Clin Nutr, 2021, 40(6): 3959-3972. DOI: 10. 1016/j. clnu. 2021. 05. 010.
- [9] Garcia-Lacarte M, Milagro FI, Zulet MA, et al. LINE-1 methylation levels, a biomarker of weight loss in obese subjects, are influenced by dietary antioxidant capacity[J]. Redox Rep, 2016, 21(2): 67-74. DOI: 10. 1179/1351000215Y. 0000000029.
- [10] de la Iglesia R, Mansego ML, Sánchez-Muniz FJ, et al. Arylesterase activity is associated with antioxidant intake and paraoxonase-1 (PON1) gene methylation in metabolic syndrome patients following an energy restricted diet[J]. EXCLI J, 2014, 13: 416-426. DOI: 10. 1016/j. diff. 2014. 03. 001.

- [11] Arpón A, Riezu-Boj JI, Milagro FI, et al. Adherence to Mediterranean diet is associated with methylation changes in inflammation-related genes in peripheral blood cells [J]. *J Physiol Biochem*, 2016, 73(3): 445-455. DOI: 10.1007/s13105-017-0552-6.
- [12] Arpón A, Milagro FI, Razquin C, et al. Impact of consuming extra-virgin olive oil or nuts within a mediterranean diet on DNA methylation in peripheral white blood cells within the PREDIMED-Navarra randomized controlled trial; a role for dietary lipids [J]. *Nutrients*, 2017, 10(1): 15. DOI: 10.3390/nu10010015.
- [13] Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications [J]. *Nature*, 2000, 403(6765): 41-45. DOI: 10.1038/47412.
- [14] Zhang Q, Ramlee MK, Brunmeir R, et al. Dynamic and distinct histone modifications modulate the expression of key adipogenesis regulatory genes [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(23): 4310-4322. DOI: 10.4161/cc.22224.
- [15] Xu C, Cai Y, Fan P, et al. Calorie restriction prevents metabolic aging caused by abnormal SIRT1 function in adipose tissues [J]. *Diabetes*, 2015, 64(5): 1576-1590. DOI: 10.2337/db14-1180.
- [16] Wheatley KE, Nogueira LM, Perkins SN, et al. Differential effects of calorie restriction and exercise on the adipose transcriptome in diet-induced obese mice [J]. *J Obes*, 2011, 2011: 265417. DOI: 10.1155/2011/265417.
- [17] Siersbæk M, Varticovski L, Yang S, et al. High fat diet-induced changes of mouse hepatic transcription and enhancer activity can be reversed by subsequent weight loss [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40220. DOI: 10.1038/srep40220.
- [18] Peredo-Escárcega AE, Guarner-Lans V, Pérez-Torres I, et al. The Combination of Resveratrol and quercetin attenuates metabolic syndrome in rats by modifying the serum fatty acid composition and by upregulating SIRT 1 and SIRT 2 expression in white adipose tissue [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 474032. DOI: 10.1155/2015/474032.
- [19] Manning P, Munasinghe PE, Bellae Papannarao J, et al. Acute weight loss restores dysregulated circulating microRNAs in individuals who are obese [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(4): 1239-1248. DOI: 10.1210/je.2018-00684.
- [20] Hsieh CH, Rau CS, Wu SC, et al. Weight-reduction through a low-fat diet causes differential expression of circulating microRNAs in obese C57BL/6 mice [J]. *BMC Genomics*, 2015, 16(1): 699. DOI: 10.1186/s12864-015-1896-3.
- [21] Yu Y, Du H, Wei S, et al. Adipocyte-derived exosomal miR-27a induces insulin resistance in skeletal muscle through repression of PPAR γ [J]. *Theranostics*, 2018, 8(8): 2171-2188. DOI: 10.7150/thno.22565.
- [22] Chen L, Hou J, Ye L, et al. MicroRNA-143 regulates adipogenesis by modulating the MAP2K5-ERK5 signaling [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 3819. DOI: 10.1038/srep03819.
- [23] Hess AL, Larsen LH, Udesen PB, et al. Levels of circulating miR-122 are associated with weight loss and metabolic syndrome [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28(3): 493-501. DOI: 10.1002/oby.22704.
- [24] Garcia-Lacarte M, Martinez JA, Zulet MA, et al. Implication of miR-612 and miR-1976 in the regulation of TP53 and CD40 and their relationship in the response to specific weight-loss diets [J]. *PloS One*, 2018, 13(8): e0201217. DOI: 10.1371/journal.pone.0201217.
- [25] Dai Y, Ghosh S, Shin BC, et al. Role of microRNA-122 in hepatic lipid metabolism of the weanling female rat offspring exposed to prenatal and postnatal caloric restriction [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 73: 108220. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.108220.
- [26] Marques-Rocha JL, Milagro FI, Mansego ML, et al. Expression of inflammation-related miRNAs in white blood cells from subjects with metabolic syndrome after 8 wk of following a Mediterranean diet-based weight loss program [J]. *Nutrition*, 2016, 32(1): 48-55. DOI: 10.1016/j.nut.2015.06.008.
- [27] Morrison AJ. Chromatin-remodeling links metabolic signaling to gene expression [J]. *Mol Metab*, 2020, 38: 100973. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.100973.
- [28] Wang RR, Pan R, Zhang W, et al. The SWI/SNF chromatin-remodeling factors BAF60a, b, and c in nutrient signaling and metabolic control [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(2): 207-215. DOI: 10.1007/s13238-017-0442-2.
- [29] Meng ZX, Wang L, Chang L, et al. A Diet-Sensitive BAF60a-Mediated pathway links hepatic bile acid metabolism to cholesterol absorption and atherosclerosis [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(8): 1658-1669. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.10.033.
- [30] Li Y, Zhang Q, Cui G, et al. m⁶A Regulates Liver Metabolic Disorders and Hepatogenous Diabetes [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2020, 18(4): 371-383. DOI: 10.1016/j.gpb.2020.06.003.

(收稿日期: 2021-06-22)