

- 4 Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, *et al.* Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 375:998-1006
- 5 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, *et al.* Sequence variations in PCSK9, low LDL and protection against coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354:1264-1272
- 6 Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50:172-177
- 7 Sullivan D, Olsson AG, Scott R, *et al.* Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients. The GAUSS randomized trial [J]. *JAMA*, 2012, 308(23):2497-2506
- 8 Koren MJ, Scott R, Kim JB, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study [J]. *Lancet*, 2012, 380:1995-2006
- 9 Kohli P, Desai NR, Giugliano RP, *et al.* Design and rationale of the LAPLACE-TIMI 57 trial: a phase II, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of a monoclonal antibody inhibitor of PCSK9 in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy [J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35:385-391
- 10 Raal F, Scott R, Somaratne R, *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Circulation*, 2012, 126:2408-2417
- 11 McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, *et al.* Ascending multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of AMG145 in subjects with hyperlipidemia on stable doses of a statin [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59:2344-2353
- 12 Roth EM, McKenney JM, Hanotin C. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367:1891-1900 (收稿日期:2012-12-23)
(修回日期:2012-12-27)

中链甘油三酯的研究进展与展望

齐 阳 蔡东联

中链甘油三酯是指碳原子数在 6~10 之间的脂肪酸与甘油通过酯化作用而形成的,主要存在于可可油和棕榈油中。在 20 世纪 50 年代作为一种易吸收且能量密度高的营养物首次引进用于治疗对一般的长链脂肪吸收不良的患者^[1]。目前国内外已将 MCT 作为肠内和肠外营养支持中的主要组分之一,用于胆囊纤维化、高脂血症、癫痫症、腹泻和脂肪吸收不良相关疾病的治疗^[2]。与长链甘油三酯相比,中链甘油三酯经水解生成中链脂肪酸,分子质量小,水溶性高,可以被小肠绒毛直接吸收,不必重新合成甘油三酯,而是直接入血,经门静脉进入肝脏^[3]。在肝脏细胞内可以不依赖线粒体外膜上的肉碱脂酰肉碱转移酶 I (CPT-1) 穿过线粒体的两层膜进入线粒体内部,进行脂肪酸 β -氧化,生成乙酰 CoA,或经过三羧酸循环和电子传递链生成 ATP 供能,或生成酮体释放入血,供肝外组织利用。中链脂肪酸快速供能可以减

少对血糖的需求,同时不易在脂肪组织内堆积。因而目前大量研究显示,中链脂肪酸可以通过增加能量消耗,抑制食欲,从而控制体重的增加^[4]。但是中链脂肪酸不是必需脂肪酸,所以饮食摄入还需补充必需的长链不饱和脂肪酸。体内的脂质主要包括甘油三酯、非酯化脂肪酸、总胆固醇、非 HDL 胆固醇和 HDL 胆固醇、磷脂等。中链甘油三酯作为一种饱和脂肪酸在体内的代谢路径不同于一般的长链脂肪酸,但是它的摄入和分解也会影响体内脂质的合成和分解,因而对体内尤其是血浆和肝脏中的脂质代谢产生影响。有文献资料表明,MCT 的摄入会增加血浆甘油三酯水平和 LDL 胆固醇浓度^[5,6]。长链脂酰辅酶 A 脱氢酶缺陷鼠因不能利用长链脂肪酸氧化供能,长期摄入含有 MCT 的饮食后发现,其血浆游离脂肪酸水平四倍高于野生型小鼠^[7]。然而也有研究证明,中链甘油三酯对血浆甘油三酯没有影响,或者 MCT 还可以降低血浆甘油三酯,改善 LDL 和总胆固醇水平^[1,8]。为了避免 MCT 饮食对血脂可能存在的不良影响,有人采用含有 MCT、植物固醇和 η -3 脂肪酸的亚麻籽油^[6],经人体实验研究发现该亚麻籽油可以降低肥

基金项目:上海市科委基金资助项目(024119048)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院临床营养科

通讯作者:蔡东联,电子信箱:nutrition1226@sohu.com

胖男性和女性 LDL 胆固醇,但对甘油三酯和 HDL 胆固醇无影响^[7]。利用 MCFA 和芥子油脂肪酸构建的结构脂干预高胆固醇血症大鼠,发现其对血浆和肝脏脂质代谢均有良好的改善作用^[9]。以下按照不同的疾病类型分别阐述 MCT 的治疗和应用研究进展。

一、MCT 与动脉粥样硬化

近年来生活水平的提高和生活方式的改变,使得心血管疾病发生和病死率逐年攀升。其主要危险因素,包括肥胖、糖尿病、高血压、血浆高胆固醇和升高的氧化压力^[10]。高浓度的血浆 LDL 胆固醇及其氧化修饰是动脉粥样硬化发生发展的主要危险因素^[11]。人群和动物实验发现,通过补充抗氧化物质 α -生育酚可以降低 LDL 氧化的程度;流行病学调查显示,高剂量摄入 α -生育酚与女性心脏病的发生呈负相关^[12]。另外,通过减少 LDL 胆固醇组分中易氧化的多不饱和脂肪酸含量也可以降低 LDL 氧化修饰的发生^[13]。多不饱和脂肪酸可以降低血浆胆固醇^[14],但是它是脂质过氧化反应的底物,它的摄入增加了 LDL 的氧化可能性以及机体对抗氧化物的需求。虽然 MCT 不能直接参与 LDL 的生化合成,但 MCT 也能够预防动脉粥样硬化^[15],富含 MCT 的油可以通过将血浆中的游离胆固醇转化成胆固醇酯,降低血浆游离胆固醇的含量,因而降低了血浆总胆固醇水平。此外,在肝脏内 MCFA 可以经脂肪酸 β -氧化形成乙酰 CoA 合成胆固醇。MCFA 产生的乙酰 CoA 分子的数量要远远小于长链脂肪酸,因而胆固醇合成减少,所以说 MCFA 跟 LCFA 一样也可以降低肝脏总胆固醇水平。

二、MCT 与酒精性肝脏损伤

乙醇诱导酒精性肝损伤的机制可能是乙醇在乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶作用下产生大量 NADH 抑制依赖 NAD⁺ 的三羧酸循环和脂肪酸 β -氧化过程,从而导致肝脏游离脂肪酸浓度升高^[16]。负责在生物膜和脂蛋白间转运甘油三酯的微粒体甘油三酯转运蛋白合成降低导致肝脏脂肪变性^[17]。在乙醇诱导的肝脏损伤(alcohol-induced liver damage, ALD)的发展和发生中不饱和脂肪酸发挥了重要作用,而饱和脂肪酸却可以起到防治酒精性肝脏疾病的作用^[18]。已有的证据表明,含有 MCT 的饱和脂肪酸饮食可以阻止实验诱导的酒精性脂肪肝,但是其分子机制仍存在很大争议。大量实验研究表明,MCT 对于降低脂肪肝病变的机制主要包括:①饮食饱和脂肪酸的摄入增加了降低了肝脏甘油三酯、多不饱和脂肪酸和总游离脂肪

酸的浓度,同时 MCT 不会在在肝脏内累积,进而改善了肝脏脂质代谢状况;②增加饮食饱和脂肪酸的摄入可以降低肝细胞膜不饱和脂肪酸的浓度,减少脂质过氧化的发生。研究发现,MCT 组对酒精性肝病大鼠的组织修复能力优于维生素 E 摄入组,单纯比较脂质过氧化水平降低程度二者之间无显著性差异,提示 MCT 的调节不仅仅通过降低脂质过氧化程度改善组织病理损伤,饮食脂质诱导炎症前体类二十烷酸合成的改变也很重要。而且,酒精性脂肪变性改善与脂肪酸合成降低、CYP4A1 催化的脂肪酸 ω -氧化作用增强,脂质输出增多也存在相关性^[19]。饮食中的玉米油含有多不饱和脂肪酸,如果同时灌胃乙醇,便可以建立酒精性脂肪肝动物模型。采用 MCT 部分代替饮食中玉米油的组成比例饲喂酒精肝大鼠,发现随着饱和脂肪酸含量的增加,肝脏病变和氧化压力的测定指标都有进展性下降,包括肝脏脂肪变性也有逆转性改变^[10]。

三、MCT 与糖原贮积症 1a

糖原贮积症 1a 型主要由于葡萄糖 6-磷酸酶缺乏而引起的碳水化合物代谢紊乱而引起的。其往往伴随严重的低血糖、高乳酸血症和高甘油三酯血症。GSD1a 型患者在饮食治疗中摄入高碳水化合物和低脂饮食(如玉米淀粉),可以预防低血糖,降低血乳酸水平,但是血浆中甘油三酯水平未有显著改善^[20]。这与以前的许多研究报道一致,GSD1 型患者体内丙二酰 CoA 含量升高会抑制肉碱脂酰转移酶 1(CPT-1)的活性,从而导致其并发症的发生。MCT 氧化不依赖于 CPT-1 的作用,研究显示摄入 MCT 后,GSD1 患者无临床或生化不良反应的发生,对于代谢控制和生长发育有积极作用。MCT 牛奶已经被用于治疗患有严重高甘油三酯血症的儿童,研究发现其可以显著降低甘油三酯水平,而且其对于脂肪酸氧化紊乱的患者同样有很好的疗效。对患有 GSD1a 的 1 个 13 岁男孩和 2 个分别为 6 个月和 7 个月大的婴儿供给 MCT 牛奶后,其脂质代谢(降低血甘油三酯水平,升高 HDL 胆固醇和血浆酮体水平)和糖类代谢(血糖水平升至正常值,乳酸水平显著下降)都有明显改善。结果提示饮食中含 MCT 牛奶的摄入或许对 GSD1a 型病人婴儿期生长发育由于脂肪限制而造成的不利影响有更好的预防作用。

四、MCT 与长链脂酰辅酶 A 脱氢酶缺陷性疾病

线粒体脂肪酸 β -氧化是为一系列代谢反应供能的重要过程。长链脂酰 CoA 脱氢酶是长链脂肪酸进入线粒体进行脂肪酸 β 氧化的关键酶,其缺乏导

致的脂肪酸氧化紊乱是最常见的一种疾病。VLCAD 缺乏的病人不能氧化来源于饮食或内源性脂解作用的脂肪酸,因而导致长链脂酰 CoA 和脂酰肉碱的累积。中链甘油三酯可以不经肉碱脂酰肉碱转移酶 1 (CPT-1) 作用生成脂酰肉碱,直接进入线粒体细胞膜,发生彻底的脂肪酸 β -氧化过程供能,因而成为治疗 VLCAD 的饮食首选。研究发现 VLCAD 敲除鼠喂养 MCT 饮食 5 周后,发生严重的肝脏脂肪变性和脂肪代谢紊乱。其中脂质代谢相关基因 SREBP-1C, FASN, ACC-1 α 和 SCD1 表达上调,暗示脂肪酸生物合成超过 MCT 的降解;其肝脏甘油三酯含量和血清游离脂肪酸含量显著高于 LCT 饮食,可能与长期 MCT 饮食改变血浆脂质组分,但是通过额外摄入 MCT 则不影响肝脏和血清脂质含量。这可能与实验剂量有关,因为该研究中 MCT 的比例 (MCT/Total fat = 4.4% / 0.5%) 超过无临床症状的 VLCAD 新生儿推荐日常剂量 (LCT: MCT = 50:50)。MCT 作为一种饱和脂肪酸,临床上依据其特定的代谢特点还将其应用于肥胖、糖尿病等代谢性疾病的治疗,但是长期摄入是否会引发相应的代谢紊乱,仍需进一步探讨。

五、展 望

中链甘油三酯相较于长链甘油三酯的优势提示,其可以通过物理混合或化学方法合成结构脂类添加到食品中,如牛奶、饼干、面包等,或直接添加到食用油中。这样既保证人体对必需脂肪酸基本营养需求,又降低长链脂肪酸摄入比例。如果能替代部分长链甘油三酯用于脂质代谢障碍和肥胖等疾病的脂肪供能治疗,必将得到广泛的推广。但是也有研究显示,长期摄入 MCT 会引发脂质代谢紊乱。在未来的研究中关于其具体的摄入剂量及摄入时间长短对机体糖脂代谢的影响仍将作为研究的重点,以期待发挥其最大效益。

参考文献

- 1 Son JS, Kim KC, Kim BK, *et al.* Effect of small hairpin RNA targeting endothelin-converting enzyme-1 in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(12): 1507-1516
- 2 Zhang ZH, Lu Y, Luan Y, *et al.* Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on experimental pulmonary arterial hypertension[J]. Exp Ther Med, 2012, 4(5): 839-843
- 3 Shih HJ, Chen HH, Chen YA, *et al.* Targeting MCT-1 oncogene inhibits Shc pathway and xenograft tumorigenicity [J]. Oncotarget, 2012, 3(11): 1401-1415
- 4 耿珊珊,蔡东联,曲丹,等. 中链甘油三酯饮食对神经肽 Y 及瘦素

的作用研究[J]. 卫生研究, 2009, 38(5): 538-541

- 5 Westin JR, Kurzrock R. It's about time: lessons for solid tumors from chronic myelogenous leukemia therapy[J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(12): 2549-2555
- 6 Zainol S, Basri M, Basri HB, *et al.* Formulation optimization of a palm-based nanoemulsion system containing levodopa[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(10): 13049-13064
- 7 Ghoshal B, Sarkar N, Bhattacharjee M, *et al.* Glycogen storage disease 1a with piebaldism[J]. Indian Pediatr, 2012, 49(3): 235-236
- 8 Kasapkara CS, Tümer L, Okur I, *et al.* Hypercalcemia in glycogen storage disease type I patients of Turkish origin[J]. Turk J Pediatr, 2012, 54(1): 35-37
- 9 Sara T, Sonja P, Frank TV, *et al.* Spiekerkoetter medium-chain triglycerides impair metabolism and induce hepatic steatosis in very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD)-deficient mice[J]. Mole Gen Metab, 2010, 101(1): 40-47
- 10 Avery SM, Mahua G. Hypolipidemic effect of mustard oil enriched with medium chain fatty acid and polyunsaturated fatty acid[J]. Nutrition, 2011, 27(11): 1183-1193
- 11 Sakellariou S, Al-Hussaini H, Scalori A, *et al.* Hepatocellular adenoma in glycogen storage disorder type I: a clinicopathological and molecular study [J]. Histopathology, 2012, 60(6B): E58-E65
- 12 Avogaro A. Towards evidence-based medicine: large-scale intervention trials with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. G Ital Cardiol, 2012, 13(12): 23-31
- 13 Patsenker E, Stoll M, Millonig G, *et al.* Cannabinoid receptor type 1 modulates alcohol-induced liver fibrosis[J]. Mol Med, 2011, 17(11-12): 1285-1294
- 14 Supakul R, Liangpunsakul S. Alcoholic-induced hepatic steatosis - role of ceramide and protein phosphatase 2A [J]. Transl Res, 2011, 158(2): 77-81
- 15 Fajardo V, Varela - Moreiras G. Efficacy of adding folic acid to foods [J]. Int J Vitam Nutr Res, 2012, 82(3): 177-186
- 16 Au WY, Chan SC. Association between glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency and fatal outcome of hepatitis E infection in middle-aged men[J]. Singapore Med J, 2012, 53(2): 148-149
- 17 Newman JC, He W, Verdin E. Mitochondrial protein acylation and intermediary metabolism: regulation by sirtuins and implications for metabolic disease[J]. J Biol Chem, 2012, 287(51): 42436-42443
- 18 Zarkesh M, Faam B, Daneshpour MS, *et al.* The relationship between metabolic syndrome, cardiometabolic risk factors and inflammatory markers in a Tehranian population: the Tehran lipid and glucose study [J]. Intern Med, 2012, 51(24): 3329-3335
- 19 Karaki C, Kasahara M, Sakamoto S, *et al.* Glycemic management in living donor liver transplantation for patients with glycogen storage disease type 1b[J]. Pediatr Transplant, 2012, 16(5): 465-470
- 20 Bandsma RH, Smith GP, Kuipers F. Disturbed lipid metabolism in glycogen storage disease type I[J]. Eur J Pediatr, 2002, 161(1): 65-69

(收稿日期: 2012-12-24)

(修回日期: 2013-01-07)