

# 神经酰胺代谢与肥胖的研究进展

陶龙啸 师建辉 张 海 章卫平

**摘 要** 肥胖是一种以体内葡萄糖、脂类含量升高和低度的炎性反应等为特征的复杂代谢性疾病。神经酰胺是鞘磷脂类脂质的结构单元,而鞘磷脂类脂质涉及很多代谢性疾病。近年来,对神经酰胺代谢中关键酶以及神经酰胺参与调控肥胖相关信号通路的研究,均提示了神经酰胺代谢异常与肥胖状态下的代谢紊乱有密切联系。对神经酰胺代谢的调节有望成为治疗肥胖的新途径。

**关键词** 神经酰胺 鞘磷脂 肥胖 胰岛素抵抗

**中图分类号** R3

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.002

肥胖与胰岛素抵抗、糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、心血管疾病和癌症等密切相关,已经成为当前严重威胁人类健康和社会发展的主要公共卫生难题<sup>[1,2]</sup>。神经酰胺 (ceramides) 是鞘脂 (sphingolipid, SPL) 的重要中间代谢产物,对鞘脂类的生物合成具有重要意义<sup>[3]</sup>。近年来的研究表明,神经酰胺代谢异常参与肥胖及其相关的胰岛素抵抗、高血压、动脉粥样硬化等疾病的病理生理过程。

## 一、神经酰胺及其代谢

神经酰胺是鞘脂家族的成员,由鞘氨醇 (sphingosine) 长链碱基与脂肪酸组成,是鞘磷脂的重要组成部分,在细胞膜中含量丰富 (图 1)。此外,神经酰胺是胎脂的重要组成部分,有助于维持婴儿出生后体温的相对恒定。神经酰胺的产生途径主要有以下 3 种 (图 2)。

1. 从头合成途径:发生在内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 中。参与神经酰胺从头合成的酶主要有:丝氨酸棕榈酰转移酶 (serine palmitoyltransferase, SPT)、神经酰胺合成酶 (ceramide synthases, CerS) 和二氢神经酰胺去饱和酶 (dihydroceramide desaturase, DES)。其中, SPT 催化丝氨酸和棕榈酰辅酶 A 缩合成 3-酮基鞘氨醇,而 3-酮基鞘氨醇被 3-酮基鞘氨醇还原酶还原成鞘氨醇。神经酰胺合成酶将不同链长的乙酰辅酶 A 羧化酶连接到鞘氨醇,以形成二氢神经酰胺,然后二氢神经酰胺去饱和酶将其转化成神经酰胺。

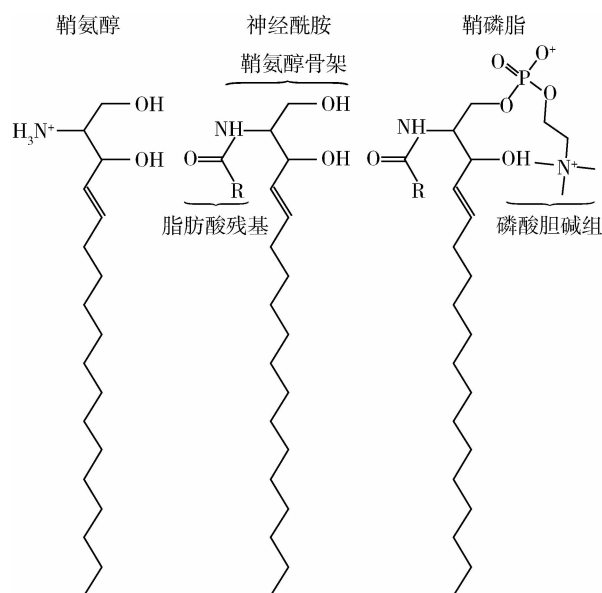


图 1 神经酰胺的结构示意图

2. 神经磷脂酶途径:发生在多个细胞器,例如细胞质膜、溶酶体、高尔基体和线粒体中,由神经磷脂酶将鞘磷脂分解为神经酰胺。

3. 补救途径:发生在溶酶体和内体中,能将复杂的鞘脂转化为鞘氨醇,然后通过鞘氨醇的再酰化以产生神经酰胺。

## 二、神经酰胺调控肥胖症中的相关信号通路

神经酰胺能与脂肪酸、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、促炎细胞因子和内质网应激共同激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、核转录因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、晚期糖基化终产物受体和 toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 信号通路,导致肥胖症中炎症和胰岛素抵抗的发生<sup>[4,5]</sup>。神经酰胺和鞘氨醇类似物

基金项目:国家重点基础研究发展计划 (“973”计划) 项目 (2013CB530603)

作者单位:200433 上海,中国人民解放军第二军医大学病理生理学教研室

通讯作者:章卫平,电子信箱:wzhang@smmu.edu.cn

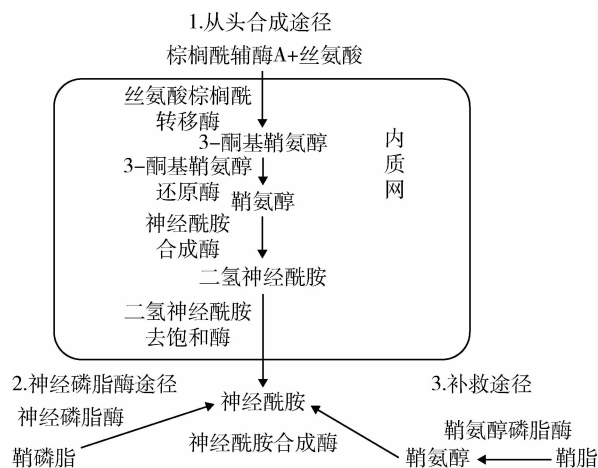


图2 神经酰胺的3种合成途径

FTY720, 可通过直接结合蛋白磷酸酶 2A (phosphatase 2A, PP2A) 的抑制剂 SET/ I2PP2A, 将 PP2A 释放。神经酰胺介导的 PP2A 的间接活化能使蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/AKT) 去磷酸化, 导致胰岛素信号通路受损。此外, 神经酰胺可以激活 PKC- $\zeta$ , 激活的 PKC- $\zeta$  能使 AKT 上的 Thr34 残基磷酸化, 导致 AKT 不能被募集到细胞质膜上, 使得胰岛素信号通路受损。因此, 神经酰胺可以阻断 AKT 通路导致胰岛素抵抗。

在大鼠的侧脑室注入外源性的神经酰胺, 可以在下丘脑中观察到炎症反应和 ER 应激, 并导致由能量稳态破坏, 引起的肥胖<sup>[6]</sup>。已经证实神经酰胺是下丘脑中生长素释放肽和瘦素信号转导的下游介体, 并且神经酰胺含量的增多会促进进食量和体重的增加<sup>[7]</sup>。有实验证明 CerS1 参与合成的神经酰胺能诱导细胞自噬<sup>[8]</sup>。这一发现提示含 18 个碳饱和脂肪酸酰基 (C18:0) 的神经酰胺可以靶向线粒体的自噬清除。线粒体自噬导致的线粒体数量下降, 会降低细胞的脂肪酸氧化 (fatty acid oxidation, FAO) 能力, 当其超过一定的阈值时, 将会使细胞发生不可逆的萎缩 (致死性的线粒体自噬)。

### 三、C16:0 神经酰胺与肥胖

虽然人们早就知道神经酰胺会导致代谢紊乱, 直到最近的研究才进一步明确了含 16 个碳饱和脂肪酸酰基 (C16:0) 的神经酰胺是肥胖症中胰岛素敏感性和 FAO 的关键负调节分子<sup>[9,10]</sup>。尽管目前 C16:0 神经酰胺的作用机制并不可知, 但在肥胖症患者中 C16:0 神经酰胺的含量确实是增加的。在女性受试者皮下脂肪组织中检测到 C16:0 神经酰胺与脂联素

的含量呈负相关<sup>[11]</sup>。此外, 在正常人群、肥胖症受试者心外膜脂肪的脂质分析中发现, 肥胖症受试者的 C16:0 神经酰胺含量显著高于正常受试者, 这表明 C16:0 神经酰胺的增加与肥胖症相关。这些研究结果显示了 C16:0 在肥胖症中的重要作用。

Turpin 和 Raichur 的研究结果显示, C16:0 神经酰胺是抑制肥胖症中胰岛素敏感度、FAO 和能量消耗的关键神经酰胺<sup>[9,10]</sup>。C16:0 神经酰胺是在 ER 中由 CerS6 通过从头途径合成的。Turpin 的研究团队鉴定出肥胖人群脂肪组织中 CerS6 的高表达与体重指数 (body mass index, BMI)、体脂含量、高血糖和胰岛素抵抗正相关, 并且在高脂饮食的小鼠中也观察到了同样的结果。而 CerS6 敲除小鼠的肝脏和脂肪组织 C16:0 神经酰胺含量减少, 使得棕色脂肪组织和肝脏中脂质的利用增加, 增加了全身的能量消耗, 从而使小鼠能抵抗高脂饮食诱导的肥胖症和葡萄糖不耐受<sup>[9]</sup>。

Raichur 等<sup>[10]</sup>公布了一种更易患脂肪肝和胰岛素抵抗的 CerS2 杂合子小鼠模型。CerS2 是肝脏最主要的 CerS 亚型, 能够合成长链的神经酰胺 (C22:0、C24:0、C24:1)。CerS2 杂合子小鼠 CerS5 和 CerS6 的表达上调, 并且肝脏内 C16:0 和 C18:0 神经酰胺含量升高, 而 C24:0 和 C24:1 神经酰胺含量降低。此外, 在原代肝细胞中过表达 CerS6 出现了与 CerS2 杂合子类似的表型, C16:0 神经酰胺含量增加、胰岛素信号减弱、油酸诱导的脂肪变性加重。因此, CerS2 杂合子小鼠表现出了类似于 Turpin 等描述的肥胖患者和肥胖小鼠的表型, 而这一表型与 CerS6 敲除小鼠模型正好相反。肥胖症可以增加饱和脂肪酸和 CerS6 的表达, 从而导致 C16:0 的积累并降低 FAO, 低水平的 FAO 又会促进细胞内脂质的积累。这些结果表明 CerS6 表达的上调所引起的特定酰基链神经酰胺的增加是导致肥胖发生的核心机制。CerS6 也成为了治疗肥胖症的新靶标。

Gosejacob 等<sup>[12]</sup>最近发表的文章证明了, CerS5 也会提高白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT)、骨骼肌、肝脏和脾脏中 C16:0 神经酰胺的合成。在高脂饮食状态下, 相比于对照小鼠, CerS5 缺陷的小鼠体重的增加减少, 葡萄糖耐量得到改善, 并且 WAT 中炎症减少, 这证明了 C16:0 神经酰胺在促进体重增加和肥胖发生中的作用。

### 四、从关键酶和代谢途径对肥胖的调节

1. 丝氨酸棕榈酰转移酶 (SPT): 有假说认为神经

酰胺从头合成的增多,会促进肥胖及代谢综合征的发生,目前有研究正对这一假说进行验证<sup>[13]</sup>。他们用多球壳菌素(SPT的特定抑制剂)来治疗遗传性肥胖(ob/ob)和高脂肪饮食(high-fat-diet,HFD)诱导的肥胖小鼠模型,成功地减少了循环中的神经酰胺水平,减轻了脂肪肝、降低了体重并且提高胰岛素敏感度。哺乳动物SPTs是由2个大亚基和1个小亚基组成的三聚体。最近的研究表明这些小亚基在控制SPTs活性、与底物亲和力和形成具有不同类型鞘氨醇碱基的神经酰胺中起重要作用。虽然对肥胖症和糖尿病患者而言,神经酰胺中鞘氨醇碱基变化的结果并不清楚,但研究人员证明了其在神经退行性疾病中具有相关作用<sup>[14]</sup>。

因此,尽管在SPT水平阻断神经酰胺合成似乎是改善代谢综合征的良好策略,但是完全抑制神经酰胺的合成可能对细胞具有有害作用,因为神经酰胺在其他鞘脂衍生物的形成中具有关键作用,这些鞘脂衍生物对细胞膜发挥功能和细胞内的信号转导是至关重要的。

2. 神经酰胺合成酶(CerS):肥胖小鼠血清中神经酰胺链长度的种类会显著增加,这使得人们对神经酰胺合成酶家族的研究更有兴趣。目前在哺乳动物中已经鉴定了6种CerS(CerS1~6)。它们分别由6个基因编码,与酵母的寿命保证基因(longevity assurance gene 1,LAG1)具有同源性,也被称为寿命保证基因。CerS1~6基因位于不同的染色体中,它们表达的蛋白质是位于内质网的跨膜蛋白。最近有综述提到不同的CerS有以下几个不同点:①氨基酸组成、蛋白质结构和跨膜结构;②长链乙酰辅酶A羧化酶的特异性和鞘氨醇碱基的立体特异性;③组织分布;④转录调控、翻译后修饰和活性调节;⑤生物学功能<sup>[15]</sup>。这些酶都是磷脂代谢中的关键酶。一些数据表明,神经酰胺的不同酰基链长度与脂毒性条件下的细胞功能障碍有关。C16:0或C18:0神经酰胺与小鼠肝脏和二型糖尿病患者骨骼肌肌小管中的胰岛素抵抗有关<sup>[16]</sup>。该研究团队计划进行更多的实验来确认,哪些神经酰胺合成酶会导致胰岛素抵抗以及脂毒性的激活。从不同CerS的敲低结果来看,不同的CerS之间存在高度的冗余和相互调节<sup>[17]</sup>。

此外,通过对CerS1~5敲除小鼠的研究,可以明显的得出一个结论,这些酶不仅能调节神经酰胺的碳链长度,而且还能调控不同组织中有特定生物活性的鞘脂的含量<sup>[12,18]</sup>。这些研究还表明CerS5和CerS6

可能是参与肥胖症发展的主要神经酰胺合成酶。

3. 二氢神经酰胺去饱和酶(DES):最近,二氢神经酰胺也被认为是具有生物活性的脂质。在肥胖症中,二氢神经酰胺和神经酰胺之间存在不平衡关系,并且据报道,相比神经酰胺,受试者血浆中二氢神经酰胺的含量和BMI关系更密切<sup>[19,20]</sup>。目前发现了两种DES(DES1和DES2),它们定位于内质网的胞质表面,有不同的组织分布和底物偏好性。对DES1的抑制剂芬维A胺的研究表明,对于该酶的抑制可能是降低胰岛素抵抗和预防肥胖症的新策略。

4. 脂肪酸氧化(FAO):肥胖人耐力训练的研究数据表明,训练后C16:0神经酰胺减少,肌肉中FAO水平上调,这使得葡萄糖耐量得到改善。运动训练会降低C16:0神经酰胺的含量,提高肥胖人群骨骼肌中的FAO水平并改善全身的葡萄糖代谢。

但是,生活方式干预不能作为肥胖症的治疗方法,因为它需要患者的长期承诺,一般人很难做到。另一个策略是通过增强FAO,来达到模仿运动训练的效果。目前已经开发了几种动物和细胞模型以增强FAO,其在治疗肥胖症中获得了成功,并且一些模型能够降低总神经酰胺含量。骨骼肌细胞中增强的FAO能保护细胞免受棕榈酸诱导的脂毒性和胰岛素抵抗,并且总神经酰胺特别是C16:0神经酰胺的含量会明显降低。这说明了,增强FAO可能是减少C16:0神经酰胺的一个良好策略。虽然加强FAO是降低C16:0神经酰胺在肥胖症中损害的有效方法,但是C16:0神经酰胺在代谢疾病中也有与FAO无关的功能。

5. 内源性大麻素系统:内源性大麻素系统信号转导的增加与肥胖相关,并且能引发胰岛素抵抗。已经在小鼠实验中证明,抑制大麻素-1受体可以减少SPT、CerS1、CerS6的表达和活性,从而降低神经酰胺的从头合成。这将会造成C16:0神经酰胺的降低等情况,同样能保护动物免受饮食诱导的体重增加、肝脏脂肪变性、葡萄糖和胰岛素不耐受<sup>[6]</sup>。该研究再次强调了C16:0神经酰胺在代谢性疾病中的作用。

## 五、展 望

在肥胖导致的脂肪组织功能障碍中,导致神经酰胺产生增加的因素主要有两方面。(1)胰岛素抵抗会使肥胖患者的脂肪组织持续进行脂解作用,将游离脂肪酸(free fatty acids,FFA)不断地泵送到循环系统中。饱和FFA可用度的增加刺激神经酰胺的从头合成。(2)营养过剩引起的脂肪细胞功能障碍或死亡

会产生局部炎症,炎症因子(如肿瘤坏死因子- $\alpha$ )激活鞘磷脂酶,从而将鞘磷脂(sphingomyelin, SM)转化成神经酰胺。因此,在肥胖状态下,无论是升高的饱和 FFA 还是炎症因子都会促进神经酰胺合成。

C16:0 神经酰胺可能是肥胖等代谢性疾病的重要靶标。肥胖时 C16:0 神经酰胺的含量增加,因此循环中 C16:0 神经酰胺的含量可能成为肥胖症和相关代谢功能障碍的检测指标<sup>[9]</sup>。棕榈酸是 C16:0 神经酰胺合成所必需的底物。增强线粒体的脂肪酸  $\beta$  氧化可减少总体神经酰胺的形成、捕获 C16:0 神经酰胺合成所必需的棕榈酰辅酶 A,有利于减轻神经酰胺的有害作用,可能是肥胖症治疗的有效手段。

#### 参考文献

- 1 Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 711–725, e6
- 2 Sun B, Karin M. Obesity, inflammation, and liver cancer [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(3): 704–713
- 3 Chavez JA, Summers SA. A ceramide-centric view of insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(5): 585–594
- 4 Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links [J]. *Cell*, 2012, 148(5): 852–871
- 5 Chaurasia B, Summers SA. Ceramides – lipotoxic inducers of metabolic disorders [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(10): 538–550
- 6 Contreras C, Gonzalez-Garcia I, Martinez-Sanchez N, *et al.* Central ceramide-induced hypothalamic lipotoxicity and ER stress regulate energy balance [J]. *Cell Rep*, 2014, 9(1): 366–377
- 7 Ramirez S, Martins L, Jacas J, *et al.* Hypothalamic ceramide levels regulated by CPT1C mediate the orexigenic effect of ghrelin [J]. *Diabetes*, 2013, 62(7): 2329–2337
- 8 Sentelle RD, Senkal CE, Jiang W, *et al.* Ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy [J]. *Nat Chem Biol*, 2012, 8(10): 831–838
- 9 Turpin SM, Nicholls HT, Willmes DM, *et al.* Obesity-induced CerS6-dependent C16:0 ceramide production promotes weight gain and glucose intolerance [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(4): 678–686
- 10 Raichur S, Wang ST, Chan PW, *et al.* CerS2 haploinsufficiency in-

hibits beta-oxidation and confers susceptibility to diet-induced steatohepatitis and insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(4): 687–695

- 11 Blachnio-Zabielska AU, Koutsari C, Tehkonian T, *et al.* Sphingolipid content of human adipose tissue: relationship to adiponectin and insulin resistance [J]. *Obesity*: Silver Spring, 2012, 20(12): 2341–2347
- 12 Gosejacob D, Jager PS, Vom Dorp K, *et al.* Ceramide synthase 5 is essential to maintain C16:0 – ceramide pools and contributes to the development of diet-induced obesity [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(13): 6989–7003
- 13 Holland WL, Brozinick JT, Wang LP, *et al.* Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2007, 5(3): 167–179
- 14 Zhao L, Spassieva S, Gable K, *et al.* Elevation of 20-carbon long chain bases due to a mutation in serine palmitoyltransferase small subunit b results in neurodegeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(42): 12962–12967
- 15 Grosch S, Schiffmann S, Geisslinger G. Chain length-specific properties of ceramides [J]. *Prog Lipid Res*, 2012, 51(1): 50–62
- 16 Cinar R, Godlewski G, Liu J, *et al.* Hepatic cannabinoid-1 receptors mediate diet-induced insulin resistance by increasing de novo synthesis of long-chain ceramides [J]. *Hepatology*, 2014, 59(1): 143–153
- 17 Mullen TD, Spassieva S, Jenkins RW, *et al.* Selective knockdown of ceramide synthases reveals complex interregulation of sphingolipid metabolism [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(1): 68–77
- 18 Ginkel C, Hartmann D, Vom Dorp K, *et al.* Ablation of neuronal ceramide synthase 1 in mice decreases ganglioside levels and expression of myelin-associated glycoprotein in oligodendrocytes [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(50): 41888–41902
- 19 Weir JM, Wong G, Barlow CK, *et al.* Plasma lipid profiling in a large population-based cohort [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(10): 2898–2908
- 20 Mamtani M, Meikle PJ, Kulkarni H, *et al.* Plasma dihydroceramide species associate with waist circumference in Mexican American families [J]. *Obesity*: Silver Spring, 2014, 22(3): 950–956

(收稿日期:2017-05-16)

(修回日期:2017-05-27)

(接第 15 页)

- 16 Wang H, Zhang T, Sun W, *et al.* Erianin induces G2/M-phase arrest, apoptosis, and autophagy via the ROS/JNK signaling pathway in human osteosarcoma cells in vitro and in vivo [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6): e2247
- 17 Wang G, Zhang T, Sun W, *et al.* Arsenic sulfide induces apoptosis and autophagy through the activation of ROS/JNK and suppression of Akt/mTOR signaling pathways in osteosarcoma [J]. *Free Rad Biol Med*, 2017, 106: 24–37

- 18 李志良, 杨操. Notch 信号通路在骨肉瘤中的研究进展 [J]. *中国骨与关节外科*, 2013, 5: 461–464
- 19 Cao Y, Yu L, Dai G, *et al.* Cinobufagin induces apoptosis of osteosarcoma cells through inactivation of Notch signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 794: 77–84
- 20 Li Y, Zhang J, Ma D, *et al.* Curcumin inhibits proliferation and invasion of osteosarcoma cells through inactivation of Notch-1 signaling [J]. *FEBS J*, 2012, 279(12): 2247–2259

(收稿日期:2017-05-12)

(修回日期:2017-05-31)