

乙酰辅酶 A 羧化酶 B 与糖尿病及糖尿病肾病

唐俊婷 宋滇平

【摘要】 乙酰辅酶 A 羧化酶 B (ACACB) 是一种促进脂肪合成的限速酶, 在糖脂代谢中起重要作用。研究表明 ACACB 是影响糖尿病 (DM) 及糖尿病肾病 (DN) 发生与发展的危险因素之一, 本文就此作简要综述。

【关键词】 糖尿病; 糖尿病肾病; 乙酰 CoA 羧化酶

Role of acetyl-CoA carboxylase beta in diabetes mellitus and diabetic nephropathy Tang Junting, Song Dianping. Department of Diabetes, the 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Corresponding author: Song Dianping, Email: drsongdp@sina.com

【Abstract】 Acetyl-CoA carboxylase beta (ACACB), a rate limited enzyme to promote fatty acid biosynthesis, plays an important role in glucolipid metabolism. Researches have shown that ACACB is one of the risk factors for development of diabetes mellitus (DM) and diabetic nephropathy (DN), which were briefly reviewed in this paper.

【Key words】 Diabetes mellitus; Diabetic nephropathies; Acetyl-CoA carboxylase

糖尿病目前已跃居全世界患病率和死亡率最高的疾病之一, 仅次于心脑血管疾病和肿瘤, 成为人类的第三大杀手。糖尿病的慢性并发症是糖尿病患者致死致残的主要原因。糖尿病肾病是糖尿病常见而难治的微血管并发症之一, 在糖尿病人群中的发生率为 20%~40%, 是糖尿病患者的主要死因之一^[1], 也是慢性肾脏疾病 (CKD) 及终末期肾病 (ESRD) 的主要构成原因^[2]。多数研究认为, 肾小球高滤过、代谢紊乱 (如多元醇途径激活、蛋白质非酶糖化及脂质代谢异常等)、氧化应激、蛋白激酶 C 活化、细胞因子异常分泌、血液流变学变化及遗传易感性等多因素相互影响导致了糖尿病肾病的发生^[1]。糖尿病肾病的病理特征主要表现为肾小球基底膜增厚、系膜扩张, 甚至出现弥漫性与结节性肾小球硬化。严重糖尿病肾病, 最终需要行透析或者肾移植治疗^[2]。因此, 早期筛查糖尿病肾病高危人群并积极干预, 可延缓糖尿病肾病的发生及发展, 从而提高糖尿病患者的生活质量。

有研究表明糖脂毒性可能是导致胰岛素抵抗及脏器炎性损伤的机制之一。而乙酰辅酶 A 羧化酶 B (acetyl-CoA carboxylase beta, ACACB) 是一种

促进脂肪酸合成的酶, 在碳水化合物和脂肪代谢中起重要作用。既往已有研究显示 ACACB 与肥胖、高尿酸血症及恶性肿瘤的发生相关, 近年来关于 ACACB 在 2 型糖尿病及糖尿病肾病发病机制中的作用越来越受到关注, 以下对 ACACB 与 2 型糖尿病及糖尿病肾病的相关性作一综述。

一、ACACB 的生物学特性

ACACB 在脂肪代谢中对脂肪的合成和氧化起到重要的调节作用, 在细胞质中催化丙二酰辅酶 A 的形成, 丙二酰辅酶 A 不仅促进乙酰辅酶 A 合成长链脂肪酸, 而且可抑制肉毒碱棕榈酰转移酶 1 的活性, 从而阻碍长链脂肪酰辅酶 A 转入线粒体内的进一步氧化。因此, ACACB 是脂代谢中的限速酶。

ACACB 是乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 的一种同型物, 另一种同型物为乙酰辅酶 A 羧化酶 A (ACACA)。Hardie 等^[3-4]研究发现 ACACA 位于 17p21, 相对分子质量为 265 000, 主要在胰岛、肝脏、下丘脑中表达, 调节脂肪组织中脂肪酸的合成。ACACB 位于 12p24, 相对分子质量为 275 000, ACACB 主要在骨骼肌和心肌中表达, 在脂肪氧化组织内线粒体膜上调节脂肪酸的氧化。在小鼠和人类的对比研究中发现, 在人类的脂肪氧化组织肝脏和骨骼肌中, 能表达更多的 ACACB mRNA。进一步研究表明在人类肝脏、胰岛、骨骼肌、心肌及脂肪组织中能表达两种亚型的 ACC, 并且表达的

ACACB比ACACA多^[4]。因此,探讨ACACB在胰岛、肝脏、骨骼肌及心肌中与FFA的合成和利用更具有价值。

二、ACACB与胰岛素敏感性

研究表明当机体内能量储存增加时,胰岛素能通过蛋白磷酸酶的作用使ACACB去磷酸化而恢复活性,活性ACACB可减少脂肪酸的氧化及增加脂肪在体内的堆积,进而增加机体的胰岛素抵抗。也有研究认为血浆葡萄糖水平升高时,葡萄糖的代谢产物乙酰辅酶A通过ACACB调节合成丙二酰辅酶A(MA),关闭ATP敏感钾通道,使膜电位去极化,而启动电位依赖的钙离子通道,使钙内流而促进胰岛素分泌^[5]。Choi等^[6]敲除小鼠ACACB基因后,二酰甘油合成减少,导致骨骼肌中蛋白激酶C(protein kinase θ , PKC θ)和肝脏中蛋白激酶C(protein kinase ϵ , PKC ϵ)的膜转位活性下降,同时,胰岛素刺激蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT2)生成的活性增加。由此可推测,敲除小鼠ACACB基因,可促进脂肪的氧化,降低脂肪的合成,从而提高了外周及肝脏胰岛素的敏感性。这是蛋白激酶C(PKC)的活性降低与胰岛素信号传导激活之间的新机制,因此机体对胰岛素的敏感性与骨骼肌和肝脏中的二酰甘油降低有关。由此可知,ACACB可影响胰岛素分泌及胰岛素敏感性,进而可能与2型糖尿病发生有关。

三、ACACB与糖尿病肾病

1. ACACB介导脂代谢紊乱而影响糖尿病肾病:研究发现调控因子腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK),固醇调节元件结合蛋白(SREBPs),过氧化物酶体增殖物活化受体(PPARs),碳水化合物反应元件结合蛋白(ChREBP)能控制ACACB合成及其活性。(1)AMPK在脂肪组织中,通过磷酸化作用调节ACACB的活性,从而调节脂肪的合成及胰岛素敏感性。同时AMPK在肾脏的足细胞中表达,一般情况下,AMPK无活性,一旦被激活,通过AMPK-ACACB-CPT-1信号途径使破坏的足细胞恢复正常形态,从而使尿白蛋白排泄减少^[7]。(2)SREBPs:在脂代谢中调节胆固醇的生成与降解,同时可激活在乙酰辅酶A羧基B基因启动子P-II中的类固醇反应元件SRE。相关研究表明,ACACB启动子的单核苷酸多态性368 C/T(rs16939972)会影响SREBPs表达^[8]。文秀英等^[9-10]的研究发现,在高糖环境下,ACACB通过SREBPs的调节作用参

与了肾小球系膜细胞的增殖、细胞外基质的扩增及细胞内甘油三酯含量的增加,而这些病理变化与糖尿病肾病的发生直接相关。(3)PPARs:在脂肪组织中受到糖脂代谢的调节。而在肾脏中,维持足细胞裂隙膜稳定的nephrin蛋白又受PPAR γ 的调控,且nephrin表达与PPAR γ 呈正相关,因此足细胞裂隙膜稳定性下降,就排出大量的白蛋白^[11]。研究表明PPAR α 也具有血脂依赖性的改善糖尿病肾病的作用,PPAR α 通过增加乙酰辅酶A合成酶活性,刺激脂肪酸向脂酰辅酶A的转化,减少脂质在肾脏的堆积及肾脏损害^[12]。(4)ChREBP:ChREBP不仅可促进葡萄糖转化为脂肪,并且可以介导葡萄糖依赖胰岛 β 细胞的增殖。有研究认为ACACB是ChREBP的靶基因之一,ACACB与ChREBP通过将葡萄糖转化为脂肪而达到降低血糖作用,进而减轻糖尿病性肾损伤^[13]。

Murea等^[14]在实验中切除1/6肾后,发现残余肾上皮细胞内脂质分子中出现ACACB上调,并对脂质进行标记,结果显示:(1)近曲小管上megalin-cubulin复合体增加从而使脂肪结合蛋白重吸收增强,这是由于损伤的肾脏使megalin-cubulin复合体调节异常,从而伴随ACACB异常上调最终出现脂质堆积。(2)巨噬细胞清道夫受体A和E类凝集素样氧化LDL受体1在肾脏损伤后伴随ACACB异常上调而增加,使氧化脂质和脂蛋白重吸收后堆积于肾小管。(3)研究还发现,SREBP-1、PPARs以及CHREBP的表达异常,可推测,调控因子在肾损伤后导致ACACB增加及脂质大量堆积从而失去保护肾脏作用。以上机制均与肾脏中的脂毒性有关,而脂代谢紊乱可通过以下机制与糖尿病肾病密切相关:(1)脂代谢与肾脏血管病变:有研究表明脂毒性不仅在2型糖尿病、心血管疾病、动脉粥样硬化以及非酒精性脂肪肝中发挥重要作用,而且可促进肾脏内皮细胞促凝活性的表达及肾小球内纤维沉积,同时使缩血管物质血栓素A2(thromboxane A2, TXA2)增加,影响血管收缩及舒张,使肾小球压力升高,内皮细胞进一步受损,释放细胞因子,促进系膜细胞增殖、肾小球硬化^[15]。(2)脂代谢与肾脏能量储备:脂肪酸氧化是肾脏代谢的首要能量来源,同时酮酸氧化也为肾脏代谢提供了能量储存。实验中研究表明,如果脂肪酸氧化下调导致肾组织中ATP生成不足,进而导致过量白蛋白排泄^[14]。同时,研究表明糖脂代谢紊乱导

致 ATP 不足, 可导致肾脏尿酸排出增加, 进一步发生氧化应激及炎症反应等, 最终导致内皮功能紊乱。因此脂肪氧化的异常和能量代谢障碍是导致糖尿病肾病的一个潜在机制^[16]。(3) 脂质代谢与肾脏足突细胞、系膜细胞及内皮细胞功能: 脂毒性-足突细胞中心观点^[7,14]认为 podocin 和 nephrin 附着于足突细胞间裂孔隔膜的一类固醇(脂质)上, 促进了 podocin-nephrin 和 podocin 转运受体与阳离子通道 6 (TRPC-6) 的交互作用, 进而维持了足突细胞的功能。如果脂肪酸氧化出现异常, 可能影响 podocin 蛋白的棕榈化作用、膜的嵌入以及脂质膜的脂质构成, 从而促进肾小球高滤过而产生白蛋白尿。另外, 肾脏系膜细胞小凹中也存在脂质, 脂肪代谢的异常也会导致大量白蛋白尿的产生。也有研究表明 CD36 是近曲小管上促进游离脂肪酸与白蛋白结合的受体之一, 如果 CD36 受体数异常增加可导致游离脂肪酸与白蛋白结合增加, 脂肪酸的堆积可进一步激发近曲小管的炎症反应及纤维化作用^[14,17]。

因此, 脂肪是维持肾脏细胞功能的必要物质, 但也可导致肾脏炎症反应、纤维化作用甚至坏死。

2. ACACB 介导炎症物质生成而影响糖尿病肾病: 研究表明肾小管上皮细胞中 IL-6 (interleukin-6) 及趋化因子配体 1、2、5、6 在 ACACB 过度表达后出现上调, 从而导致肾脏炎症损伤。而这一机制与 ACACB 表达增加激活 P38MAPK 通路有关^[18]。最近有研究显示在 91 例糖尿病肾病患者中, 其 ACACB 18 号内含子的 T 等位基因表达增加, 并介导炎症因子 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 增加, 从而导致肾脏炎症损伤^[10]。Hao 等^[19]研究发现在肾小管上皮细胞中炎症因子 TGF- β 1 的表达减少能介导 PTEN 下调, 从而可通过 SREBP-1/FASN/ACACB 信号途径改善高血糖诱导的脂肪堆积。因此, 可推测肾小管上皮细胞的脂肪过度堆积与炎症因子密切相关, 并且 ACACB 表达异常可介导炎症因子的增加, 进而导致肾脏的炎症损伤。

四、ACACB 基因多态性与糖尿病及糖尿病肾病

1. ACACB 基因多态性与 2 型糖尿病: Ma 等^[20]对 153 名南美及 417 名欧美人群进行研究, 发现 ACACB 基因转录的单核苷酸多态性 rs2075260 (A/G) 中, A 等位基因与胰岛素敏感性有关。

Riancho 等^[21]在对西班牙糖尿病人群研究中, 发现 ACACB 基因单核苷酸多态性 rs2268388 中 T 等位基因及 ACACB 基因单核苷酸多态性 rs2239607 中 C 等位基因在女性肥胖人群中与糖尿病的发生有关。

国内上海地区汉族 2 型糖尿病人群与 ACACB 基因多态性的相关研究显示, ACACB 基因 16 号内含子区的 I16/73C>T 多态性 (rs2268393) 可能与 2 型糖尿病的发病相关^[22], 而在其他地区人群中的研究尚未见报道。

2. ACACB 基因多态性与 2 型糖尿病肾病: Tang 等^[23]对 595 例中国香港和中国南部糖尿病肾病人群进行研究, 发现 ACACB 基因单核苷酸多态性的 8 个位点中, ACACB 基因 18 号内含子区的 18+4139C>T 多态性 (rs2268388) 与 2 型糖尿病发病相关。而这一结论已经在欧美地区被证实^[23-24]。

Maeda 等^[23,25]对日本、新加坡、韩国、欧美 1 型糖尿病及 2 型糖尿病肾病人群的研究发现, 含有 rs2268388 位点的 29 bp 的 ACACB DNA 片段在 2 型糖尿病肾病患者肾脏的近曲小管上皮细胞中表达, 日本及欧美国家中 T 等位基因频率显著高于 C 等位基因频率。而新加坡及韩国地区小样本研究没发现有统计学意义。

Shah 等^[26]对印度地区 1 158 例糖尿病肾病人群, Ma 等^[24]对欧美、德国、南非等糖尿病肾病人群进行综合性分析, 发现 ACACB 基因单核苷酸多态性 rs2268388 T 等位基因不仅与高甘油三酯有关, 而且与糖尿病肾病的发生有关。

综上所述, ACACB 基因多态性与 2 型糖尿病及 2 型糖尿病肾病的发生有不同程度的关联, ACACB 可通过介导脂代谢紊乱从而导致肾脏血管、肾小球基膜系膜细胞、足细胞的损伤, 也可直接介导对肾小球肾小管上皮细胞的炎症作用导致糖尿病肾病的发生。但鉴于糖尿病及糖尿病肾病属多基因多因素复杂病, ACACB 基因变异及 ACACB 活性在糖尿病和糖尿病肾病发生发展过程中的作用与地位尚有待深入研究。

参 考 文 献

- [1] 孙冰, 班博. 早期糖尿病肾病研究现状[J]. 山东医药, 2009, 49(37): 104-105.
- [2] 张路霞, 王海燕. 从流行病学的角度探讨我国糖尿病肾病的发病趋势及对策[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(9): 804-805.
- [3] Hardie DG, Pan DA. Regulation of fatty acid synthesis and oxidation by the AMP-activated protein kinase[J]. Biochem Soc Trans, 2002, 30(Pt 6): 1064-1070.

- [4] Castle JC, Hara Y, Raymond CK, et al. ACC2 Is Expressed at High Levels Human White Adipose and Has an Isoform with a Novel N-Terminus[J]. PLoS One, 2009, 4(2): e4369.
- [5] 李宏亮, 萧建中, 杨文英, 等. 乙酰辅酶A羧化酶作为糖尿病治疗新靶点研究进展[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(36): 2586-2588.
- [6] Choi CS, Savage DB, Abu-Elheiga L, et al. Continuous fat oxidation in acetyl-CoA carboxylase 2. knockout mice increases total energy expenditure, reduces fat mass, and improves insulin sensitivity[J]. Proc Natl Acad Sci, 2007, 104(42): 16480-16485.
- [7] Kampe K, Sieber J, Orellana JM, et al. susceptibility of podocytes to palmitic acid is regulated by fatty acid oxidation and inversely depends on acetyl-coA carboxylases 1 and 2[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(4): 401-409.
- [8] Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, et al. SREBP-1-independent regulation of lipogenic gene expression in adipocytes[J]. J Lipid Res, 2007(7): 1581-1591.
- [9] 文秀英, 李艳红, 许明旺. 贞清方对高糖环境大鼠肾小球系膜细胞成脂基因影响[C]. 中华医学会第十次全国内分泌学术会议论文汇编. 2011.
- [10] Kotani K, Fujiwara S, Tsuzaki K, et al. A gene polymorphism in acetyl-coenzyme A carboxylase beta may be associated with the C-reactive protein level in a prediabetic and diabetic population[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2012, 120(1): 59-61.
- [11] Sun Y, Jia Z, Liu G, et al. PPAR γ Agonist Rosiglitazone Suppresses Renal mPGES-1/PGE2 Pathway in db/db Mice[J]. PPAR Res, 2013: 612971.
- [12] Lopez D, McLean MP. Activation of the rat scavenger receptor class B type I gene by PPAR α [J]. Mol Cell Endocrinol, 2006, 251(1/2): 67-77.
- [13] Ishii S, Iizuka K, Miller BC, et al. Carbohydrate response element binding protein directly promotes lipogenic enzyme gene transcription[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(44): 15597-15602.
- [14] Murea M, Freedman BI, Parks JS, et al. Lipotoxicity in Diabetic Nephropathy: The Potential Role of Fatty Acid Oxidation[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(12): 2373-2379.
- [15] 郭晓蕙. 脂毒性导致肾损伤机制[J]. 国外医学: 内分泌学分册, 2005, 25(3): 161-163.
- [16] Jia G, Aroor AR, Whaley-Connell AT, et al. Fructose and uric acid: is there a role in endothelial function?[J]. Curr Hypertens Rep, 2014, 16(6): 434.
- [17] Baines RJ, Brunskill NJ. The molecular interactions between filtered proteins and proximal tubular cells in proteinuria[J]. Nephron Exp Nephrol, 2008, 101(2): e67-71.
- [18] Kobayashi MA, Watada H, Kawamori R, et al. Overexpression of acetyl-coenzyme A carboxylase beta increases proinflammatory cytokines in cultured human renal proximal tubular epithelial cells[J]. Clin Exp Nephrol, 2010, 14(4): 315-324.
- [19] Hao J, Zhu LS, Liu Q, et al. PTEN ameliorates high glucose-induced lipid deposits regulating SREBP-1/FASN/ACC pathway in renal proximal tubular cells[J]. Exp Cell Res, 2011, 317(11): 1629-1639.
- [20] Ma L, Mondal AK, Murea M, et al. The Effect of ACACB cis-Variants on Gene Expression and Metabolic Traits[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23860.
- [21] Riancho JA, Vázquez L, García-Pérez MA, et al. Association of ACACB polymorphisms with obesity and diabetes[J]. Mol Genet Metab, 2011, 104(4): 670-676.
- [22] 刘珉, 刘伟, 郑升, 等. 乙酰辅酶A羧化酶B基因多态性与2型糖尿病易感性关系的初步研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2006, 14(14): 255-257.
- [23] Tang SC, Leung VT, Chan LY, et al. The acetyl-coenzyme A carboxylase beta (ACACB) gene is associated with nephropathy in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25: 3931-3934.
- [24] Ma L, Murea M, Snipes JA, et al. An ACACB Variant Implicated in Diabetic Nephropathy Associates with Body Mass Index and Gene Expression in Obese Subjects[J]. PLoS ONE, 2013, 8(2): e56193.
- [25] Maeda S, Kobayashi MA, Araki S, et al. A single nucleotide polymorphism within the acetyl-coenzyme A carboxylase beta gene is associated with proteinuria in patients with type 2 diabetes[J]. PLoS Genet, 2010, 6(2): e1000842.
- [26] Shah VN, Cheema BS, Sharma R, et al. ACAC β gene (rs2268388) and AGTR1 gene (rs5186) polymorphism and the risk of nephropathy in Asian Indian patients with type 2 diabetes[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 372(1/2): 191-198.

(收稿日期: 2014-07-21)

(本文编辑: 戚红丹)

唐俊婷, 宋滇平. 乙酰辅酶A羧化酶B与糖尿病及糖尿病肾病[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(20): 3665-3668.