

文章编号:1004-1478(2011)05-0075-05

反式脂肪酸与Ⅱ型糖尿病、 心血管疾病的关系及作用机制

张韬¹, 李毅^{1,2}, 王万平¹, 陈志翔¹, 邓泽元²

(1. 南昌大学 药学院, 江西 南昌 330088;

2. 南昌大学 食品科学与技术国家重点实验室, 江西 南昌 330047)

摘要:依据目前国内外有关反式脂肪酸 TFA(trans fatty acids)的流行病学研究成果和一些相关研究报告指出,TFA 与人类Ⅱ型糖尿病、心血管疾病有相关性. TFA 对人体的病理效应在于,它对血脂、炎症因子、内皮细胞功能、胰岛素抵抗及免疫力等有重要影响. 膳食中的 TFA 进入机体组织器官后,将与多不饱和脂肪酸竞争结合过氧化物酶体增殖物活化受体 PPARs(peroxisome proliferation activated receptors),下调 PPARs 对机体的保护作用,降低脂肪酸代谢酶、细胞葡萄糖转运体基因的表达,降低胰岛素受体的敏感性,并增强炎症因子的表达,造成血脂异常,胰岛素抵抗,血管内皮重构,功能紊乱,进而诱发Ⅱ型糖尿病、心血管疾病.

关键词:反式脂肪酸;Ⅱ型糖尿病;心血管疾病

中图分类号:TS221

文献标志码:A

Relationships and mechanisms of type II diabetes mellitus and cardiovascular diseases associated with trans fatty acids

ZHANG Tao¹, LI Yi^{1,2}, WANG Wan-ping¹, CHEN Zhi-xiang¹, DENG Ze-yuan²

(1. School of Pharmacy, Nanchang Univ., Nanchang 330088, China;

2. State Key Lab. of Food Sci. and Tech., Nanchang Univ., Nanchang 330047, China)

Abstract: The relationship and relevant mechanism between trans fatty acids (TFA) and type II diabetes mellitus and cardiovascular diseases are explored on the basis of overseas and domestic epidemiological studies and some research reports related with TFA. The pathologic effect of TFA on people is that has an important influence on blood fat, inflammatory factor, endotheliocyte function, insulin resistance and immunity. The diet TFA will combine peroxisome proliferation activated receptors (PPARs) competing with polyunsaturated fatty acid when it enters into the organism, down-regulate protective effect of PPARs on organism, reduce fatty acid metabolism enzyme gene expression and cell glucose transport body gene expression, reduce insulin receptor sensibility, at the same time it enhance the inflammatory factor expression and give rise to blood fat unusually, insulin resistance, vascular endothelium reconsitution and dysfunction, therefore cause to happen type II diabetes mellitus, cardiovascular diseases.

收稿日期:2011-08-22

作者简介:张韬(1991—),男,江西省赣州市人,南昌大学在读本科生,主要研究方向为神经生物学和分子生物学.

通信作者:邓泽元(1963—),男,江西省瑞金市人,南昌大学教授,博士,主要研究方向为功能性食品及食品营养.

Key words: trans fatty acids; type II diabetes mellitus; cardiovascular diseases

0 引言

脂肪酸是人体重要的基本组成物质,脂类对人体正常的生理功能有重要作用,除储能和供能外,还可以保护内脏、维持体温、维持生物膜功能结构的完整性、参与细胞信息传递。另外,一些脂类及其代谢转化物是体内重要的生理活性物质。

食物中的脂类作为人体重要的脂质来源之一,其营养价值和安全性备受食品科学界和医学界的关注。目前,食品行业大多使用氢化植物油来加工食品,这样生产出来的食品口感好,保质期长。随着科技的发展,人们对脂类的认识也在逐步加深。在氢化植物油的加工和使用过程中,人们检测到一种与天然脂肪酸结构不同的脂肪酸——反式脂肪酸 TFA(trans fatty acids)。天然脂肪酸大部分是顺式结构,少数反式结构的脂肪酸来自反刍动物的肠道微生物^[1],而在氢化植物油中含有较多的 TFA,如人造奶油为 7.1%~17.7%,起酥油为 10.3%^[2]。研究表明,由于结构不同,TFA 的理化性质与顺式脂肪酸有较大差异。从文献[3]的相关数据可以看出 TFA 在冰激凌、奶油蛋糕、奶酪、薯片等食物中含量较高。由于各地饮食习惯的差异,世界各国 TFA 的摄入水平有所不同,欧美国家 TFA 的摄入量普遍高于亚洲国家。近 20 年来,国内外有关 TFA 的研究越来越多,这些研究集中于流行病学调查及分析、血清学分析检测、分子水平机理的研究、反式脂肪酸检测方法和工艺改进等。笔者拟结合国内外的研究成果和进展,就 TFA 与人体 II 型糖尿病及心血管病的关系及其相应的机理进行综述,并完善 TFA 诱发上述疾病的有关机理。

1 TFA 与人体健康

1.1 TFA 与 II 型糖尿病的相关性

目前国外很多流行病学研究表明 II 型糖尿病与饮食中游离脂肪酸的摄入有显著的关系,其中就包含 TFA。在 Jorge Salmerón 等^[4]对 84 204 位 34~59 岁的无糖尿病、无心血管疾病、无癌症的女性 14 a 的调查中,在控制了其他风险因素后,在总脂肪摄入、饱和脂肪酸摄入、单不饱和脂肪酸摄入、多不饱和脂肪酸摄入、TFA 摄入 5 个项目的对比中发现,相

对危险度最高的是摄入 TFA,达 1.39(95% 置信区间为 1.15~1.67),多不饱和脂肪酸的相对危险度最低,为 0.63(95% 置信区间为 0.53~0.76)。该研究指出:在饮食供能中,用多不饱和脂肪酸代替 TFA 将显著降低 II 型糖尿病的发生率。在另一项人体干预实验中^[5],研究者连续 17 d 提供给 22 名受试者含 25% 脂肪的饮食,并在第 10 d 给予含 10% 反式油酸的饮食,发现在摄入 TFA 后,受试者血清胰岛素含量高于对照组,而血糖的含量也升高,提示此时胰岛素活性下降。然而,也有一些研究表明,TFA 与 II 型糖尿病并无显著相关性,Rob M. Van Dam 等^[6]的一项研究表明:在经过年龄与能量校正后的分析中,TFA 是糖尿病的危险因素,而此相关性在增加其他校正因子尤其是镁元素和粗粮摄入后却减弱了,在经过多元校正后,动植物油脂与糖尿病也没有相关性。

1.2 TFA 与心血管疾病的相关性

心血管疾病包括动脉粥样硬化、高血压、心肌梗死、心律失常、冠心病等疾病。心血管疾病的致病因素复杂多样,包括血脂异常、凝血系统与溶血系统功能失衡、多因子引起的内皮细胞损害、胰岛素抵抗和微量元素不足等^[7]。研究人员在一名名为护士健康调查的研究^[8]中发现,冠心病与 TFA 的摄入量有确切的关系(相对危险度为 1.53,95% 置信区间为 1.16~2.02)。另有流行病学调查指出,当饮食中 TFA 的摄入量提高 2% 时,冠心病的发病率提高 23%^[9]。TFA 对心肌梗死的不良作用更加明显,在有关 TFA 与急性心肌梗死的相关性调查中,研究者对波士顿地区 450 名 76 岁以下的无既往心肌梗死病史的白人进行了 5 a 的随访,随访结束时,共有 214 人被诊断有不同程度的心肌梗死,TFA 的相对危险度达 2.44(95% 置信区间为 1.42~4.19),且该研究还证明 TFA 是心肌梗死的独立危险因素^[10]。另外,血脂含量与分布异常是心血管疾病的重要诱发因素。来源于一项以大鼠为研究对象的研究^[11]显示:与对照组(生理盐水灌胃 8 w)相比,TFA 组(以反式油脂灌胃 8 w)和饱和脂肪酸组(以饱和油脂灌胃 8 w)血浆甘油三酯 TG 及低密度脂蛋白胆固醇 LDL-C 水平显著升高($P < 0.01$),TFA 组高密度脂蛋白胆固醇 HDL-C 含量低于对照组($P <$

0.01),而饱和脂肪酸组 HDL - C 含量并无显著变化. Ronald P. Mensink 等^[12]的研究结果也支持此现象:在对 59 名无病史的青年人(25 位女性,34 位男性)为期 3 w 的调查中,受试者供能的 10% 分别以油酸、反式油酸和饱和脂肪酸提供. 3 w 后,研究人员发现与油酸组相比,反式油酸组的血浆 HDL - C 浓度低 7 mg/dL, LDL - C 浓度则高出 14 mg/dL. 另外,3 组血浆脂蛋白 A - 1 和血浆脂蛋白 B 的含量也有显著差异.

2 TFA 对人体的病理效应

2.1 TFA 与血脂

研究人员发现当使用 TFA 代替人体不同的正常脂肪酸(饱和脂肪酸、顺式单不饱和脂肪酸、顺式多不饱和脂肪酸)时,对血脂有不同的影响,但总趋势是一致的,即血浆 HDL - C 水平依次降低,而 TG, TC, LDL - C 依次升高,血浆中 LDL - C 的粒径也减小了^[10]. 小的致密的 LDL - C 具有很强的致动脉粥样硬化的作用,粒径小的 LDL - C 易穿透动脉内膜,损伤血管内皮,小的 LDL - C 抗氧化能力弱,易形成氧化型 LDL - C(ox - LDL - C),与巨噬细胞表面清道夫受体结合后使细胞转化为泡沫细胞,加速动脉硬化进程^[13]. TFA 减小 LDL - C 粒径的机制可能与胆固醇逆向转运中起重要作用的胆固醇酯转运蛋白 CETP 活性增强有关^[14].

2.2 TFA 与炎症因子

在一项以肥胖女性为研究对象的研究中,炎症因子(如 IL - 6, TNF - α)、C 反应蛋白(CRP)水平的升高与摄入 TFA 的量成正相关. 在对心脏病患者的血清分析中发现, TFA 能显著提高 IL - 6, TNF - α 等炎症因子受体和单核细胞趋化因子 1 的水平,细胞膜上 TFA 水平与系统炎症反应的活化独立成正相关^[10]. 在含多量 TFA 膳食和同等热量正常膳食的对比实验中,研究人员得到了相似的结果. CRP 被认为是心血管疾病的重要预测因子,不仅可以激活补体和单核 - 巨噬细胞系统,而且可直接干扰胰岛素的信号通路、促进黏附分子的高表达,造成内皮功能障碍加速代谢综合征(MS)的进程.

炎症作用是动脉粥样硬化、心脏猝死、糖尿病、心力衰竭等疾病的独立危险因素. TFA 的炎症效应在某种程度上将会造成心血管疾病^[15].

2.3 TFA 与内皮细胞功能

高 TFA 摄入除了通过升高血清 LDL, TG 引起血管内皮损伤外,还可提高可溶性细胞间黏附分子 - 1(SICAM - 1)、可溶性血管细胞黏附分子 - 1(SVCAM - 1)和 E - 选择素(E - Selectin)的表达. 这些因子是炎症发生过程中的重要介质^[13,16],当机体损伤后, SICAM - 1, SVCAM - 1 可介导白细胞、血小板与血管内皮细胞的黏附作用,白细胞和血小板随即释放组胺、蛋白酶等破坏正常的血管内皮,使内皮细胞间隙增加,抗凝血功能减弱,脂质沉积于损伤部位,进而诱发血栓等疾病.

2.4 TFA 与胰岛素抵抗

人体组织胰岛素受体的敏感性和数量下降称为胰岛素抵抗 IR. 动物实验表明 TFA 可导致胰岛素抵抗,可能与增加血清游离脂肪酸和血脂水平、下调 GLUT4(葡萄糖转运体 4)和 PPAR γ mRNA 表达水平有关^[11]. 一些学者在研究游离脂肪酸 FFA 介导的胰岛素抵抗中发现, FFA 可以使胰岛素受体的基因表达下调. FFA 通过影响胰岛素靶细胞的非依赖 PDK1 型磷酸化蛋白激酶 C,使之移入细胞核内,进而影响 IR 基因的表达^[17].

2.5 其他生理效应

由于上面提到的血脂、炎症因子、内皮细胞在其他生理功能方面均发挥调节作用,笔者推测 TFA 将影响人体其他生理功能,如一些细胞因子在免疫调节中发挥重要作用,故 TFA 可能会影响免疫功能,降低抵抗力. 此外,摄入 TFA 还可以降低血清对氧磷、与 HDL - C 密切相关的酶活性以及损害餐后组织纤溶酶原激活剂的活性,从而增加患心血管疾病的风险^[10].

3 TFA 导致糖尿病、心血管疾病的机制

糖尿病是目前世界各国均面临的一个健康难题,主要分为 2 类: I 型糖尿病,也称胰岛素依赖型糖尿病(IDDM),由自身免疫反应破坏胰岛 β 细胞引起,使得胰岛素分泌不足,血糖浓度持续维持在高水平; II 型糖尿病,即非胰岛素依赖型糖尿(NIDDM),由后天因素引起,胰岛素活性较正常人低. 机体内的胰岛素敏感组织主要有脂肪组织、肝脏和骨骼肌,当这些组织发生糖代谢障碍时,将引起局部血糖浓度的变化.^[18]

在有关Ⅱ型糖尿病影响因素的研究中,多不饱和脂肪酸 PUFA 被认为可以降低胰岛素的发病风险. 嵌入细胞膜脂质双分子层中的 PUFA 可以参与脂筏的构成,提高细胞膜磷脂的不饱和度,提高流动性,这对红细胞、巨噬细胞等通过膜流动性发挥作用的细胞尤为重要.^[19] 胞质中的 PUFA 则是具有生理活性的配体,可以调节基因表达,激活过氧化物酶体增殖物活化受体.^[20] 过氧化物酶体增殖物活化受体 PPARs 分为 α, β, γ 3 种亚型,属于核受体超家族成员,可被胰岛素、不饱和脂肪酸等激活. PPARs 激活后可调节目标基因的表达,在糖脂代谢中起重要作用.

除了作为热量的惰性载体,脂肪酸还可调节细胞的功能,通过编排进入细胞膜磷脂,脂肪酸可以改变膜流动性和膜受体的反应性. 脂肪酸还可调节控制基因转录的核受体. 脂肪组织和肝脏的 PPAR α 在维持血脂平衡中有重要作用,当其活化时,可上调脂肪酸代谢中限速酶肉碱脂酰转移酶 1 的表达,强化细胞摄取游离脂肪酸和 PPAR β 氧化,从而降低血脂水平. 分布在血管内皮细胞的 PPAR α 功能下调时,血管细胞黏附因子 1 (VCAM-1)、血管内皮生长因子 EGF 等细胞因子表达增加,使得血管内皮细胞增殖,可加快动脉粥样硬化的进程^[21-22]. PPAR γ 可增加胰岛素靶组织对胰岛素的敏感性,口服降糖药如噻唑烷二酮类 TZDs 是其高效激动剂^[23],当 PPAR γ 与 PUFA 结合后功能上调,表现为胰岛素受体活性增加,胰岛素功能加强^[24],并且抑制血管紧张素 II 诱导的组织血管功能紊乱和重构,从而减缓动脉粥样硬化等疾病的发展^[25-27]. 研究人员在动物实验中发现 TFA 可提高亚油酸浓度而降低花生四烯酸浓度,说明 TFA 可能抑制了 $\Delta 6$ 去饱和酶活性,降低了体内 PUFA 的浓度^[28].

当摄入的饮食中含有较多 TFA 时,与顺式脂肪酸相比,这些 TFA 渗入甘油三酯和磷脂的方式及胆固醇酯对胆固醇酯酶的专一性不同,这种差异可改变细胞膜的正常功能,导致一系列的变化^[29]. R. N. Lemaitre 等^[30] 的研究报告显示:与低 TFA 摄入组(控制组)相比,高 TFA 摄入组(案例组)红细胞膜的脂肪酸成分已发生变化,两者长链不饱和脂肪酸的含量有显著差异(案例组平均值为 4.17,控制组平均值为 4.66, $P=0.0001$). 细胞膜中其他脂质成分也发生了变化. 案例组红细胞膜 18-碳反式脂肪

酸的含量显著高于控制组,而长链不饱和脂肪酸含量显著低于控制组,在后续分析中发现案例组红细胞膜的稳定性有轻微下降,其抗氧化能力减弱.

4 结论

国内外研究表明,TFA 与人类Ⅱ型糖尿病、心血管疾病有相关性. 膳食中的 TFA 进入机体组织器官后,将与 PUFA 竞争结合 PPARs,下调 PPARs 对机体的保护作用,降低脂肪酸代谢酶、GLUT 的表达,降低胰岛素受体的敏感性,并增强炎症因子的表达,造成血脂异常,胰岛素抵抗,血管内皮重构,功能紊乱,进而诱发Ⅱ型糖尿病、心血管疾病或者加速恶化.

Ⅱ型糖尿病、心血管疾病等慢性疾病的致病因素复杂多样,机制仍在探索. 持续摄入多量 TFA 引起的该类疾病提出的病理机制尚不完善,需科学实验加以验证. 有些问题还未解决:

1) 是否可利用代谢组学的方法及其他先进技术研究 TFA 的代谢过程及产物.

2) 食品加工过程中产生的 TFA 和反刍动物体内生成的天然 TFA 对机体影响差异产生的原因.

3) TFA 对免疫系统、神经系统、生殖系统是否也有潜在的危害.

4) 食品加工时产生的 TFA 种类繁多,对人体起危害作用的到底是哪一类.

上述问题的解决将有助于完善对 TFA 的认识. 另外,政府和公众应当对 TFA 引起的健康问题加以重视. 目前欧美国家、新加坡、韩国等均已出台法律法规限制食品中 TFA 含量,我国卫生部也已着手调查和研究 TFA 相关课题,加快确定食品中 TFA 的每日推荐量. 应提倡健康的饮食观,尽量食用天然油脂,对儿童、青少年,由于身体机能尚不完善,又喜食奶油蛋糕、薯片、冰激凌等富含 TFA 的食品,是 TFA 的潜在受害者,应引起社会各界的关注.

参考文献:

- [1] 董新伟. 反式脂肪酸的膳食分布和安全评价(1)——分布和代谢[J]. 中国食品学报, 2004, 4(3): 80.
- [2] 谢明勇, 谢建华, 杨美艳, 等. 反式脂肪酸研究进展[J]. 中国食品学报, 2010, 10(4): 14.
- [3] 傅红, 赵霖, 杨琳, 等. 中国市售食品中反式脂肪酸含量的现状研究[J]. 中国食品学报, 2010, 10(4): 48.

- [4] Salmerón Jorge, Hu F B, Manson J E, et al. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women[J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73(6):1019.
- [5] Lefevre M, Lovejoy J, Smith S R, et al. Acute effects of dietary trans fatty acids on postprandial insulin, glucose and triglyceride levels[J]. *FASEB J*, 1999, 13:A54
- [6] Van Dam Rob M, Willett Walter C, Rimm Eric B, et al. Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(3):417.
- [7] 程一民,袁庆. 心血管疾病危险因素的研究进展[J]. *川北医学院学报*, 1996, 12(2):79.
- [8] Hu F B, Manson J E, Willet W C, et al. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: A critical review [J]. *J Am Coll Nutr*, 2001, 20(1):5.
- [9] Oh K, Hu F B, Manson J E, et al. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow up of the nurses health study [J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 161(7):672.
- [10] Mozaffarian Dariush, Katan Martijn B, Ascherio Alberto, et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354:1601.
- [11] 郝杰. 反式脂肪酸和饱和脂肪酸对大鼠胰岛素抵抗的影响[D]. 天津:天津医科大学, 2009.
- [12] Mensink Ronald P, Katan Martijn B. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects [J]. *N Engl J Med*, 1990, 323:439.
- [13] 李玉林,文继舫,唐建武. 病理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:113-116.
- [14] 颜红. 反式脂肪酸与心血管疾病[J]. *中国国境卫生检疫杂志*, 2000, 23(3):175.
- [15] 彭强,苏海. 反式脂肪酸与代谢综合征[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(9):827.
- [16] 金伯泉. 医学免疫学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009.
- [17] Bhattacharya Samir, Dey Debleena, Roy Sib Sankar. Molecular mechanism of insulin resistance [J]. *J Biosci*, 2007, 32(3):405.
- [18] Stumvoll M, Goldstein B J, Van Haeften T W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy [J]. *Lancet*, 2005, 365(9467):1333.
- [19] 李喜艳,王加启,卜登攀,等. 多不饱和脂肪酸对细胞膜功能影响的研究进展[J]. *生物技术通报*, 2009(12):23.
- [20] Steven D Clarke, Nonalcoholic Steatosis, Steatohepatitis I. Molecular mechanism for polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription [J]. *American J of Physiology*, 2001, 44(4):865.
- [21] 张新超. 细胞粘附分子在动脉粥样硬化发生发展中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 1997, 5(2):179.
- [22] 梁平,孙雷,唐建武,等. 细胞间粘附分子1、血管细胞粘附分子1和肿瘤坏死因子 α 在人动脉粥样硬化病灶中的表达及意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, 12(4):427.
- [23] 郑虎. 药物化学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:354-357.
- [24] Simopoulos Artemis P. Essential fatty acids in health and chronic disease [J]. *Am J Clin Nutr*, 1999, 70(3):5605.
- [25] 许闯广,叶凤,樊守艳,等. 过氧化物酶体增殖物活化型受体 PPARs 与心血管重构[J]. *海南医学院学报*, 2009, 15(2):188.
- [26] Ronald E, Goetze Stephan, Xi Xiao-ping, et al. Expression and function of PPAR γ in rat and human vascular smooth muscle cells [J]. *Circulation*, 2000, 101:1311.
- [27] 马天,孙颖光. PPAR 通过调节内皮细胞功能对动脉粥样硬化形成的保护作用 [J]. *中国老年医学杂志*, 2010, 30(12):1773.
- [28] Gebauer Sarah K, Chardigny Jean Michel, Jakobsen Marianne Uhre, et al. Effects of ruminant trans fatty acids on cardiovascular disease and cancer: A comprehensive review of epidemiological, clinical, and mechanistic studies [J]. *Advances in Nutrition*, 2011(2):332.
- [29] Sgouts Demetrios, Kummerow Fred A. Incorporation of trans fatty acids into tissue lipids [J]. *Am J Clin Nutr*, 1970, 23(8):1111.
- [30] Lemaitre R N, King I B, Raghunathan T E, et al. Cell membrane trans-fatty acids and the risk of primary cardiac arrest [J]. *Circulation*, 2002, 105:697.