

## 甲基乙二醛:肥胖及糖尿病人群的治疗新靶点

董肖肖<sup>1</sup> 许凯月<sup>1</sup> 刘建凤<sup>1</sup> 郑少雄<sup>2</sup>

<sup>1</sup>承德医学院附属沧州市人民医院内分泌代谢科 061000; <sup>2</sup>天津医科大学第二医院内分泌科 300211

通信作者:刘建凤,Email:liujianfeng5500@163.com

**【摘要】** 甲基乙二醛(MG)是一种高反应性的二羰基化合物,其主要来源于葡萄糖和果糖代谢,也可以来源于食物,是食品添加剂中的一种重要成分。MG可以使蛋白质和DNA反应生成晚期糖基化终末产物(AGEs),具有细胞毒性。MG通过直接的诱发氧化应激反应,使细胞内活性氧簇增加,导致细胞的代谢紊乱与凋亡。在代谢异常和糖尿病患者的体内,这种不正常的二羰基代谢产物的堆积,会引起DNA和蛋白质重构增多,导致细胞和组织功能的失调以及老化与疾病。代谢受损的肥胖及糖尿病患者体内的MG水平明显升高,是代谢紊乱及血管并发症发生的重要危险信号。乙二醛酶系统代谢可以解毒MG,使其转化成无毒的乳酸盐排出体外,不足以产生毒性反应。提高乙二醛酶1的活性可以降解MG并抑制AGEs的产生,达到解毒的作用。通过解毒MG途径,为糖尿病的诊治提供了一条全新的思路。

**【关键词】** 甲基乙二醛;二羰基应激;肥胖;糖尿病

DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2019.02.007

**Methylglyoxal: a new therapeutic target for obesity and diabetes** Dong Xiaoxiao, Xu Kaiyue, Liu Jianfeng, Zheng Shaoyong. <sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Cangzhou People's Hospital, Chengde Medical University, Cangzhou 061000, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding author: Liu Jianfeng, Email: liujianfeng5500@163.com

**【Abstract】** Methylglyoxal (MG), a highly reactive dicarbonyl compound, is mainly derived from glucose and fructose metabolism, and can also be derived from food, which is an important ingredient in food additives. MG can make protein and DNA react to form advanced glycosylated end products (AGEs), which is cytotoxic. By directly inducing oxidative stress, MG increases intracellular reactive oxygen species, leading to cell metabolic disorders and apoptosis. In patients with metabolic abnormalities and diabetes, the accumulation of this abnormal dicarbonyl metabolite causes an increase in DNA and protein remodeling, leading to dysfunction of cell and tissue functions, aging and disease. In obese patients with impaired metabolism and diabetic patients, MG level is significantly increased, which is an important risk signal for metabolic disorders and vascular complications. The systematic metabolism of glyoxalase can detoxify MG and make it into non-toxic lactate salt to be expelled from the body, which is not enough to produce toxic reaction. Increasing the activity of glyoxalase 1 can degrade MG and inhibit the production of AGEs to achieve detoxification. Through the way of detoxifying MG, it provides a new idea for the diagnosis and treatment for diabetes.

**【Key words】** Methylglyoxal; Dicarbonyl stress; Obesity; Diabetes mellitus

DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2019.02.007

当今世界上约4.25亿糖尿病患者,全球卫生支出的12%用于治疗糖尿病<sup>[1]</sup>。而肥胖的患病率也在过去30年飞速增长。2013年,5岁以下儿童超重达4200万。2014年,在18岁或18岁以上的成年人中,有11%的男性和15%的女性肥胖,全球肥胖

率正在上升并且呈年轻化的趋势<sup>[2]</sup>。20世纪末一系列研究探讨了甲基乙二醛(MG)系统在糖尿病个体和动物模型中的作用。最新研究发现,MG可成为肥胖及糖尿病患者治疗的新靶点。本文就MG及其相关的研究进展作一综述。

## 1 MG 的来源及测定

MG 是一种二羰基化合物,分为内源性和外源性。内源性的 MG 来自于糖酵解、糖异生和糖原合成过程中生成的三磷酸甘油醛和磷酸二羟丙酮。外源性的 MG 来自于天然产品中,如蜂蜜,特别是经过加工的含有食品添加剂的食物,如饮料、咖啡和乳制品等<sup>[3,4]</sup>。饮用水的臭氧化和氯化也可以产生部分的 MG。污染的空气也是 MG 的一种外源性来源,例如吸烟是室内空气污染的主要来源。然而,这些外源性的 MG 是否对血浆 MG 水平有重要意义还未完全阐明<sup>[5]</sup>。

目前测定血浆 MG 浓度的方法较多,有 ELISA、高效相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)、尿液检测法等。尿液检测法测定非糖尿病者和糖尿病患者尿样分析物含量有差异,糖尿病患者 MG 水平更高<sup>[6]</sup>。通过研究健康个体及不同糖尿病人群发现, MG 水平约为 100 nmol/L ~ 400 μmol/L,不同的分析方法及处理方式也会影响实验结果。目前用于测量 MG 最先进的技术是 HPLC-MS/MS,估计健康个体的血浆 MG 水平约为 132 nmol/L,细胞中 MG 水平为 1 ~ 5 μmol/L<sup>[7]</sup>。

## 2 MG 的代谢与乙二醛酶(Glo)系统

代谢正常的人体内只通过葡萄糖生成少量的 MG,并且这些 MG 很轻易的就能被 Glo 系统代谢解毒,转化成无毒的乳酸盐排出体外,不足以产生毒性反应,但是在代谢异常和糖尿病患者体内,这种不正常的二羰基代谢产物的堆积,会引起 DNA 和蛋白质重构的增多,导致细胞和组织功能的失调以及老化与疾病。Glo 系统是一种酶促反应途径,依赖谷胱甘肽的催化作用,主要包括 Glo1 和 Glo2。MG 与谷胱甘肽反应自发形成半硫缩醛加合物,在 Glo1 催化下形成中间产物 SLG。Glo2 催化 SLG 转化成 d-乳酸。生成的乳酸盐由线粒体乳酸脱氢酶在人体组织中代谢。血浆乳酸盐的增加可以客观反映 MG 形成的增加。糖酵解的代谢产物磷酸二羟丙酮、3 磷酸甘油醛可以通过非酶促反应或水解反应生成 MG。Glo 途径并不会降低谷胱甘肽活性并产生氧化应激。Glo1 的活性与谷胱甘肽的浓度成正比,所以如果细胞中谷胱甘肽氧化应激减少,可能造成 Glo1 活性的降低<sup>[8-10]</sup>。

## 3 MG 与肥胖及糖尿病

孔祥等<sup>[11]</sup>采用 HPLC-MS/MS 测定血浆 MG 的

浓度,发现 1 型和 2 型糖尿病患者血浆 MG 浓度显著高于正常受试者。国外有测定结果也发现,与代谢正常者相比,肥胖者的血浆 MG 浓度可增加 2 倍,1 型糖尿病患者血浆 MG 浓度可增加 5 ~ 6 倍,2 型糖尿病患者血浆 MG 浓度可增加 3 ~ 4 倍,而与此相对应的二羰基应激的程度也随着血浆 MG 浓度的增加由轻微到中等最后进展到严重<sup>[12]</sup>。另有研究发现,2 型糖尿病患者血浆 MG 浓度大约是健康人群的 1.3 倍,糖尿病肾病患者的血浆甲基乙二醛水平升高 3.7 倍,而且 MG 水平随着疾病的发展而增加<sup>[7]</sup>。

2018 年欧洲 EASD 大会上 Lin 发言提到,糖尿病患者可以通过脂类分解、糖酵解以及蛋白质水解等方式使 MG 水平升高。MG 可以与蛋白质和 DNA 生成晚期糖基化终末产物(AGEs), AGEs 与其细胞表面受体结合,激活胞内炎症信号通路并形成活性氧簇。这种不可逆的 AGEs 聚集是糖尿病及其并发症发生的重要原因。MG 作为一种高反应性的二羰基化合物,通过直接的诱发氧化应激反应,使细胞内活性氧簇水平增加,直接干预线粒体的 ATP 生成,导致细胞的代谢紊乱与凋亡。MG 在体内通过非酶糖化作用与蛋白质、DNA 形成共价化合物,生成果糖胺、AGEs 等化合物,产生细胞毒性, MG 能灭活 ATP 酶和糖酵解途径的关键酶,从而选择性抑制糖酵解和细胞线粒体呼吸,证实了 MG 修饰蛋白质变异与其细胞毒性密切相关(图 1,封 3)<sup>[13]</sup>。

EASD 大会上 Lin 等设想 MG 会影响小胶质细胞极化并调节炎症细胞因子的表达,增加细菌脂多糖及干扰素- $\gamma$ 的表达,促进肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、诱导型一氧化氮合酶、主要组织相容性复合物-II 型、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、IL-23 等的表达。当 IL-4 及 IL-10 表达增加时可以促进抗炎因子如精氨酸酶 1、CD206/Mrc1、转化生长因子- $\beta$ 、Ym、IL-10 及 IL-1 受体等的表达(图 2,封 3)<sup>[13]</sup>。

正常的 MG 和 AGEs 可以经肾脏排泄,但肾脏受损后外源性的 MG 对糖尿病并发症的发生也有一定影响,升糖指数高的食物可能有较大的影响,至少部分是由 MG 介导的作用<sup>[14]</sup>。因此可以认为,与持续性高血糖相比,血浆 MG 的水平与糖尿病并发症的发生、发展密切相关。在糖尿病及代谢受损人群高血糖的内环境下,血浆 MG 浓度也会相应增加,高 MG 浓度可引发蛋白质和核酸修饰以及细胞毒性,导致患者糖尿病并发症的发生危险增加<sup>[15]</sup>。MG 与糖尿病患者和代谢受损人群的心血管并发症的发

生至关重要<sup>[16]</sup>。并且是糖尿病肾病发生、发展过程中的一个重要危险信号<sup>[17]</sup>。糖尿病并发症的发生与 AGEs 导致的细胞损伤有关。3-脱氧葡萄糖醛酮 (DG) 和 MG 都可以直接作用于神经元, 导致糖尿病周围神经病变和认知功能障碍。也有研究发现, 在成人非酒精性脂肪性肝病患者血清中 MG 衍生的高级糖化终产物 (MG-H1) 的血清水平与体重指数显著正相关<sup>[18]</sup>。研究发现, 高血糖、炎性反应激活、氧化应激、尿毒症、老化及 Glo1 的降低都是使 MG 升高的重要因素, MG 升高也会导致糖尿病、肥胖、高血压及动脉粥样硬化等疾病的发生, 也可导致中枢神经系统损害如阿尔兹海默病、帕金森病等, 还可能为癌症发生的危险因素以及激发炎症反应(图 3, 封 3)。

#### 4 阻止二羰基应激的治疗剂

Glo1 可以解毒具有细胞毒性的 MG, 是 MG 解毒反应中的限速酶, 因此增加 Glo1 的表达, 可以抑制 AGEs 的生成, 减轻二羰基应激和减缓肥胖、相关胰岛素抵抗以及预防糖尿病肾病及其他微血管并发症的进展。Moraru 等<sup>[19]</sup> 研究发现, 敲除果蝇表达 Glo1 的基因后, MG 水平会明显升高, 同时表现出 2 型糖尿病的特征: 胰岛素抵抗、肥胖和高血糖。Glo1 诱导剂能高效催化 MG 清除, 并且纠正糖尿病和肥胖者组织的功能缺陷, 缩短了 Glo1 表达的时间。Glo1 诱导剂的选择, 首先筛选具有饮食活性的复合物, 其标准为: (1) 在增加的转录反应  $\leq 5 \mu\text{mol/L}$  的情况下, 对人主动脉内皮细胞和原发培养的 BJ 成纤维细胞没有显著毒性。(2) 具有减少 MG 糖化或毒化的能力。(3) 激活细胞氧化应激的关键因子核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 的同时, 浓度达到临床耐受剂量<sup>[16]</sup>。

研究发现, 二甲双胍、氨基胍和苯甲酰溴化铵可以修饰 MG, 降低血浆 MG 水平, 缓解糖尿病视网膜病变和糖尿病神经病变, 但是氨基胍与苯甲酰溴化铵虽然能够高效的清除 MG, 达到解毒的目的, 但是其半衰期短且不稳定, 且胍类物质本身就具有较强的毒性, 限制了其临床应用<sup>[15]</sup>。张秋萍等<sup>[20]</sup> 研究发现, 硫辛酸作为一种强效抗氧化剂, 与神经节苷脂联合可以有效的改善糖尿病患者的氧化应激状态, 阻止蛋白质糖化, 抑制醛糖还原酶的活性, 血浆 MG 水平明显降低, 同时硫辛酸与营养神经类药物合用可以提高甲硫氨酸合成酶的活性, 促进神经细胞膜卵磷脂的形成, 从而修复受损的神经, 提高神经传导速度, 但是其对糖尿病其他并发症的影响尚不明确,

而且硫辛酸只改善了 MG 对氧化应激的影响, 对 MG 与蛋白质和 DNA 生成 AGEs 并无直接有利的作用。相关研究证明, 精氨酸和富含精氨酸的肽虽然可以阻止 MG 的二羰基应激, 但是该反应的反应性低, 且易被降解, 催化效率很低。另有异氰酸是一种天然的肉桂酸衍生物, 是一种抗糖化剂, 经过异氰酸的预处理可以减少 MG 导致的功能障碍和细胞凋亡, 也可以提高 Glo1 的活性, 但尚未进行系统的研究<sup>[21]</sup>。

由反式白藜芦醇 (tRES) 和橙皮素组成的 Glo1 诱导剂发挥协同作用可获得更高的 Glo1 表达。tRES 通过 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 通路抑制磷酸二酯酶的活化增加  $\text{NAD}^+$ , 激活 sirtuin-1, 从而激活 Nrf2。橙皮素可以通过丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (LKB1) 激活 AMPK 通路, AMPK 通过激活蛋白激酶 A 途径激活 Nrf2, 还可以激活酪氨酸激酶上游驱动 Nrf2 相关的基因表达<sup>[22]</sup>。小肠内的葡萄糖醛酸化作用可以使 tRES 的活性降低, 而当橙皮素  $> 30 \text{ mg}$  时可以抑制肠道内的葡萄糖醛酸化, 并且促进非结合的 tRES-橙皮素吸收, 所以可将 tRES-橙皮素的联合形式应用于临床研究。

#### 5 Glo1 诱导剂的临床研究

为评估 tRES-橙皮素二元组合在肥胖和超重的作用, 研究选取 29 名志愿者, 行随机、对照、双盲、安慰剂的交叉性研究。结果发现, 与安慰剂相比, 口服胶囊 (90 mg tRES 和 120 mg 橙皮素) 可使全身外周血单核细胞中的 Glo1 活性增加 27%, 使血浆 MG 浓度减少 37%。在超重和肥胖受试者 (体重指数  $> 27.5 \text{ kg/m}^2$ ) 中, 空腹血糖降低 5%, 餐后血糖降低 8%, 肥胖者胰岛素敏感性增加, 肾小球滤过率增加 3%, 尿素水平降低 9%<sup>[12]</sup>。由此可见, Glo1 诱导剂可以降低肥胖和糖尿病患者的空腹及餐后血糖水平, 增加胰岛素敏感性, 降低糖尿病肾病的临床进展, 在扩张血管方面均有较好的获益, 可能会成为临床药物治疗的一种新选择。

#### 6 总结

二羰基应激是一种功能紊乱的代谢状态, 在肥胖、糖尿病及相关代谢及血管并发症的发生过程中起着相关的作用。它与氧化应激有内在联系, 可引起蛋白质和 DNA 重构的增多, 导致细胞和组织功能的失调以及老化与疾病。国内对 MG 知之甚少, 本文通过对 MG 的来源、代谢、作用机制及危害等方面进行阐述, 希望能够让学者充分认识到 MG 异常堆积的危害。国外正在进行药物临床试验, 为糖尿病

代谢及血管并发症的治疗方面提供新的途径。新出现的 tRES-橙皮素联合的 Glo1 诱导剂可以提高 Glo1 的活性,对肥胖及糖尿病患者的代谢及血管并发症均有相对的获益,1 期临床试验效果相对较好,期待此种新型的治疗方式能够通过 2 期临床试验,早日应用于临床!

### 参 考 文 献

- [1] Carracher AM, Marathe PH, Close KL. International Diabetes Federation 2017 [J]. *J Diabetes*, 2018, 10 (5): 353-356. DOI: 10.1111/1753-0407.12644.
- [2] Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity epidemiology worldwide [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2016, 45 (4): 571-579. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.07.012.
- [3] Nemet I, Varga-Defterdarovi L, Turk Z. Methylglyoxal in food and living organisms [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2006, 50 (12): 1105-1117. DOI: 10.1002/mnfr.200600065.
- [4] Degen J, Hellwig M, Henle T. 1,2-dicarbonyl compounds in commonly consumed foods [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60 (28): 7071-7079. DOI: 10.1021/jf301306g.
- [5] Nigro C, Leone A, Raciti GA, et al. Methylglyoxal-Glyoxalase 1 balance: the root of vascular damage [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (1): pii: E188. DOI: 10.3390/ijms18010188.
- [6] Pastor-Belda M, Fernández-García AJ, Campillo N, et al. Glyoxal and methylglyoxal as urinary markers of diabetes. Determination using a dispersive liquid-liquid microextraction procedure combined with gas chromatography-mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2017, 1509: 43-49. DOI: 10.1016/j.chroma.2017.06.041.
- [7] Maessen DE, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. The role of methylglyoxal and the glyoxalase system in diabetes and other age-related diseases [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128 (12): 839-861. DOI: 10.1042/CS20140683.
- [8] Rabbani N, Xue M, Thornalley PJ. Activity, regulation, copy number and function in the glyoxalase system [J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42 (2): 419-424. DOI: 10.1042/BST20140008.
- [9] Thornalley PJ. Glyoxalase I--structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation [J]. *Biochem Soc Trans*, 2003, 31 (Pt 6): 1343-1348.
- [10] Xue M, Rabbani N, Thornalley PJ. Glyoxalase in ageing [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22 (3): 293-301. DOI: 10.1016/j.semedb.2011.02.013.
- [11] 孔祥, 黄凯, 张洪梅, 等. 高效液相色谱-串联质谱法检测糖尿病患者血浆甲基乙二醛和乙二醛浓度 [J]. *上海交通大学学报*, 2013, 33 (8): 1182-1186. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2013.08.030.
- [12] Xue M, Weickert MO, Qureshi S, et al. Improved glycemic control and vascular function in overweight and obese subjects by glyoxalase 1 inducer formulation [J]. *Diabetes*, 2016, 65 (8): 2282-2294. DOI: 10.2337/db16-0153.
- [13] Adolphe JL, Drew MD, Huang Q, et al. Postprandial impairment of flow-mediated dilation and elevated methylglyoxal after simple but not complex carbohydrate consumption in dogs [J]. *Nutr Res*, 2012, 32 (4): 278-284. DOI: 10.1016/j.nutres.2012.03.002.
- [14] 唐勇军, 杜军. 糖尿病并发症治疗的新靶点甲基乙二醛 [J]. *中国新药杂志*, 2006, 15 (18): 1530-1534. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.2006.18.006.
- [15] Xue M, Weickert MO, Qureshi S, et al. Improved glycemic control and vascular function in overweight and obese subjects by glyoxalase 1 inducer formulation [J]. *Diabetes*, 2016, 65 (8): 2282-2294. DOI: 10.2337/db16-0153.
- [16] Tezuka Y, Nakaya I, Nakayama K, et al. Methylglyoxal as a prognostic factor in patients with chronic kidney disease [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018. DOI: 10.1111/nep.13526.
- [17] Genuth S, Sun W, Cleary P, et al. Skin advanced glycation end products glucosepane and methylglyoxal hydroimidazolone are independently associated with long-term microvascular complication progression of type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2015, 64 (1): 266-278. DOI: 10.2337/db14-0215.
- [18] Spanos C, Maldonado EM, Fisher CP, et al. Proteomic identification and characterization of hepatic glyoxalase 1 dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Proteome Sci*, 2018, 16: 4. DOI: 10.1186/s12953-018-0131-y.
- [19] Moraru A, Wiederstein J, Pfaff D, et al. Elevated levels of the reactive metabolic methylglyoxal recapitulate progression of type 2 diabetes [J]. *Cell Metab*, 2018, 27 (4): 926-934. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.02.003.
- [20] 张秋萍. 神经节苷脂联合硫辛酸对糖尿病感觉神经受损患者肢体末端感觉功能及 MGO NF-κB 的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20 (12): 52-53. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.12.018.
- [21] Meeptom A, Chan CB, Sompong W, et al. Isoferulic acid attenuates methylglyoxal-induced apoptosis in INS-1 rat pancreatic β-cell through mitochondrial survival pathways and increasing glyoxalase-1 activity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 777-785. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.017.
- [22] Hwang SL, Lin JA, Shih PH, et al. Pro-cellular survival and neuroprotection of citrus flavonoid: the actions of hesperetin in PC12 cells [J]. *Food Funct*, 2012, 3 (10): 1082-1090. DOI: 10.1039/c2fo30100h.

(收稿日期: 2018-07-10)

(本文编辑: 饶颖)