

甘油激酶在移植后糖尿病中的潜在调节作用

明英姿 Richard M. Kream George B. Stefano 庄权 郁孟

【摘要】 肝移植术后受体易出现高血糖，进而可能导致移植后糖尿病（PTDM）。PTDM受体脂肪组织中正常糖酵解途径会受到显著的抑制，致使3磷酸甘油（G3P）只能由称为甘油新生的逆向糖酵解途径生成。G3P生成不足可导致游离脂肪酸过多进入血液循环进而促进糖尿病（如胰岛素抵抗）的发生和发展。本文从供肝脂肪性肝病与PTDM的关系、甘油激酶（GK）在PTDM中的作用及其临床应用前景进行综述。

【关键词】 甘油激酶；器官移植；移植后糖尿病；3磷酸甘油；线粒体；肝脏；脂肪细胞；甘油生成

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2019) 03-0020-03

移植后糖尿病（post transplantation diabetes mellitus, PTDM）是指移植受体在移植术后发生糖尿病的病理过程。其发生与钙神经蛋白抑制剂（calcineurin inhibitor, CNI）和糖皮质激素的使用有关^[1]。PTDM与急性排斥反应、感染、晚期心血管事件的发生率增加以及器官移植受体生存率下降密切相关^[2]。最近的预测模型已经将PTDM与多种术后并发症联系起来，包括增加移植肝排斥反应发生的风险，并建议在患者出院时优先使用降糖药物^[3]。最近的一项研究分析了中国肝移植登记数据库中2010年1月至2016年6月间的3339例肝移植受体临床资料，其中有1416例（42.4%）在肝移植术后出现了新发高血糖症（new-onset hyperglycemia, NOH）。数据分析表明，与非NOH受体相比，肝移植术后1个月内出现NOH与移植肝衰竭、急性排斥反应、感染、胆道狭窄、胆管炎和肿瘤复发等严重并发症的发生率升高密切相关。另外，将这些NOH患者按照空腹血糖（fasting plasma glucose, FPG） ≥ 11.1 mmol/L和 7 mmol/L \leq FPG < 11.1 mmol/L分为两组，发现FPG ≥ 11.1 mmol/L组严重并发症的发生率较高^[4]。因此，控制肝移植术后受体的血糖水平，对改善受体的预后极其重要。移植术前完整地评估PTDM相关危险因素将有助于移植术后受体的治疗，减少移植术后并发症的发生^[5]。脂肪代谢可以利用游离脂肪酸合成甘油三酯，从而减少游离脂肪酸从脂肪细胞漏出，进而减弱胰岛素抵抗，在血糖调节中发挥重要作用。由于影响肝移植术后PTDM的发病因素复杂，且其发病机制尚未阐明，本文着重阐述脂肪细胞的代谢活动在PTDM中的调控作用，以期揭示其发病机制。

1 供肝脂肪性肝病与PTDM的关系

PTDM的发展受供肝病变、受体年龄、病毒感染、低镁血症和免疫抑制疗法等多种因素影响。其中，供体脂肪性肝病（fatty liver disease, FLD）被认为与肝移植术后PTDM的发生密切相关^[6]。FLD由正常脂质代谢失调所驱动，包括脂肪酸生物合成、甘油三酯的组装和脂蛋白的包装及运输过程的失调等。FLD可分为酒精性肝病（alcoholic liver disease, ALD）和非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）。慢性ALD和NAFLD常导致相关的严重病理生理改变，其中NAFLD与肥胖、2型糖尿病胰岛素抵抗和代谢综合征有关^[7]。最近的医学研究表明，游离脂肪酸从脂肪细胞转运到肝脏内代谢途径受损在NAFLD、肝脏脂肪变性和胰岛素抵抗中发挥重要作用，并且对肝移植的多个方面具有深远的影响^[8-9]。

2 甘油激酶在PTDM中的作用

甘油激酶（glycerol kinase, GK）能够催化甘油和三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）生成3磷酸甘油（glycerol 3 phosphate, G3P）。游离甘油通常只能在脂肪细胞中用于甘油三酯的组装和储存^[10]。而G3P可以与细胞中游离甘油结合生成甘油三酯和磷脂^[10]。因此，GK对游离甘油在细胞中的整合和肝脏中的再利用起着关键作用。人体脂肪细胞中GK的含量非常低，经GK途径生成的G3P较少，因此需要通过甘油新生的逆向糖酵解途径合成G3P^[11-14]。饥饿状态下G3P主要由甘油新生的逆向糖酵解生成，而非糖酵解。当甘油新生的逆向糖酵解产生的G3P

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.020

基金项目：国家自然科学基金（81700658、81771722）

作者单位：410013 长沙，中南大学湘雅三医院移植中心 卫生部移植医学工程技术研究中心（明英姿、庄权、郁孟）；捷克共和国布拉格查尔斯大学附属布拉格第一医院精神科（Richard M. Kream、George B. Stefano）

通信作者：明英姿，女，博士，教授，研究方向为器官移植与移植免疫，Email:myz_china@aliyun.com

含量升高, 漏出脂肪细胞的游离脂肪酸减少, 进而减弱胰岛素抵抗^[11-15]。

最近的医学研究表明, 与 PTDM 的发生和发展相关的主要危险因素是血浆中游离脂肪酸水平的升高^[16]。在一些动物模型中, 血浆游离脂肪酸水平升高可显著降低胰岛素敏感性。因此, 药物治疗 PTDM 的疗效主要通过血浆中葡萄糖和游离脂肪酸的下降水平来评估^[11-12]。

因此, GK 有望成为治疗 PTDM 的新靶点^[17-18]。**GK 在 PTDM 脂代谢中的作用见二维码**。要增强 GK 的作用, 一方面是增强 GK 基因的表达, 另一方面是增强 2 个关键的功能相关代谢酶的基因即甘油 -3- 磷酸酰基转移酶的线粒体同工酶和琥珀酰辅酶 A 合成酶的基因表达^[19-20]。甘油 -3- 磷酸酰基转移酶的线粒体同工酶是一种细胞甘油三酯生物合成的限速酶, 琥珀酰辅酶 A 合成酶是一种线粒体基质内参与三羧酸循环的基本成分^[19-22]。通过甘油新生的逆向糖酵解直接产生的 G3P, 可以诱导生成甘油 -3- 磷酸酰基转移酶的线粒体同工酶和琥珀酰辅酶 A 合成酶^[17-18,21]。



扫描二维码可见

GK 在 PTDM 脂代谢中的作用

3 甘油激酶的临床应用前景

综上所述, 在 PTDM 受体脂肪细胞中, 正常糖酵解途径被显著抑制, 因此需要由甘油新生的逆向糖酵解途径产生 G3P, 但其能力非常有限。同时在 PTDM 受体体内, 大量的游离脂肪酸进入血液循环系统又会引起 G3P 不足。因此, 甘油新生的逆向糖酵解是适用于能量来源有限的受损细胞 (PTDM 受体脂肪细胞) 唯一可用的备用救援机制。但此过程需经过较长时间的诱导或适应过程才能发挥作用。因此, GK 作为新的药物靶点, 增强 GK 的作用可以增加 G3P 的生成, 这样可以作为甘油新生的逆向糖酵解途径的有效补充。由此, 深入研究甘油新生的逆向糖酵解途径和 GK 的具体机制可以为肝移植患者术后 PTDM 的发生发展提供有效的治疗策略^[23-25]。

参考文献:

[1] WISSING KM, ABRAMOWICZ D, WEEKERS L, et al. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(7):1726-1734. DOI:10.1111/ajt.14665.

[2] GUPTA S, POLLACK T, FULKERSON C, et al. Hyperglycemia in the

posttransplant period: NODAT vs posttransplant diabetes mellitus[J]. *J Endocr Soc*, 2018, 2(11):1314-1319. DOI:10.1210/je.2018-00227.

- [3] ZELADA H, VANWAGNER LB, POLLACK T, et al. Development of a predictive model for hyperglycemia in nondiabetic recipients after liver transplantation[J]. *Transplant Direct*, 2018, 4(10):e393. DOI:10.1097/TXD.0000000000000830.
- [4] KE QH, HUANG HT, LING Q, et al. New-onset hyperglycemia immediately after liver transplantation: a national survey from China Liver Transplant Registry[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(4):310-315. DOI:10.1016/j.hbpd.2018.08.005.
- [5] LIU FC, LIN JR, CHEN HP, et al. Prevalence, predictive factors, and survival outcome of new-onset diabetes after liver transplantation: a population-based cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(25):e3829. DOI:10.1097/MD.00000000000003829.
- [6] ANDRADE AR, BITTENCOURT PL, CODES L, et al. New onset diabetes and non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation[J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(6):932-940. DOI:10.5604/01.3001.0010.5285.
- [7] TINIAKOS DG, VOS MB, BRUNT EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5:145-171. DOI:10.1146/annurev-pathol-121808-102132.
- [8] GOLABI P, BUSH H, STEPANOVA M, et al. Liver transplantation (LT) for cryptogenic cirrhosis (CC) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) cirrhosis: data from the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR): 1994 to 2016[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(31):e11518. DOI: 10.1097/MD.00000000000011518.
- [9] MIKOLASEVIC I, FILIPEC-KANIZAJ T, MIJIC M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation - where do we stand?[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(14):1491-1506. DOI:10.3748/wjg.v24.i14.1491.
- [10] RAHIB L, SRIRAM G, HARADA MK, et al. Transcriptomic and network component analysis of glycerol kinase in skeletal muscle using a mouse model of glycerol kinase deficiency[J]. *Mol Genet Metab*, 2009, 96(3):106-112. DOI: 10.1016/j.ymgme.2008.11.163.
- [11] CADOU DAL T, BLOUIN JM, COLLINET M, et al. Acute and selective regulation of glyceroneogenesis and cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase in adipose tissue by thiazolidinediones in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(3):666-675.
- [12] CADOU DAL T, FOUQUE F, BENELLI C, et al. Glyceroneogenesis and PEPCK-C: pharmacological targets in type 2 diabetes[J]. *Med Sci (Paris)*, 2008, 24(4):407-413. DOI:10.1051/medsci/2008244407.
- [13] CADOU DAL T, LEROYER S, REIS AF, et al. Proposed involvement of adipocyte glyceroneogenesis and phosphoenolpyruvate carboxykinase in the metabolic syndrome[J]. *Biochimie*, 2005, 87(1):27-32.
- [14] HANSON RW, RESHEF L. Glyceroneogenesis revisited[J]. *Biochimie*, 2003, 85(12):1199-1205.
- [15] BEALE EG, HAMMER RE, ANTOINE B, et al. Disregulated glyceroneogenesis: PCK1 as a candidate diabetes and obesity gene[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2004, 15(3):129-135.
- [16] BAJAJ M, SURAMORNKUL S, ROMANELLI A, et al. Effect of a sustained reduction in plasma free fatty acid concentration on intramuscular long-chain fatty acyl-CoAs and insulin action in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes*, 2005, 54(11):3148-3153.
- [17] HAMMOND LE, NESCHEN S, ROMANELLI AJ, et al. Mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase-1 is essential in liver for the metabolism of excess acyl-CoAs[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(27):25629-25636.

- [18] WENDEL AA, LEWIN TM, COLEMAN RA. Glycerol-3-phosphate acyltransferases: rate limiting enzymes of triacylglycerol biosynthesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791(6):501-506. DOI:10.1016/j.bbaliip.2008.10.010.
- [19] STEFANO GB, FINE R, KREAM RM. Microbiome and health: ramifications of intelligent deception[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:2060-2062.
- [20] STEFANO GB, PILONIS N, PTACEK R, et al. Gut, microbiome, and brain regulatory axis: relevance to neurodegenerative and psychiatric disorders[J]. *Bioc Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(6):1197-1206. DOI:10.1007/s10571-018-0589-2.
- [21] MILLER C, WANG L, OSTERGAARD E, et al. The interplay between SUCLA2, SUCLG2, and mitochondrial DNA depletion[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(5):625-629. DOI:10.1016/j.bbadi.2011.01.013.
- [22] CAPUTI V, MARSILIO I, FILPA V, et al. Antibiotic-induced dysbiosis of the microbiota impairs gut neuromuscular function in juvenile mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(20):3623-3639. DOI:10.1111/bph.13965.
- [23] MING Y, STEFANO GB, KREAM RM, et al. Anti-diabetogenic properties of mineralocorticoid receptor antagonists: implications for enhanced safety and efficacy of post-transplantation pharmacotherapies[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:1102-1104.
- [24] 罗招凡, 李芳萍, 程桦. 抵抗素介导 AMPK 信号通路对 HepG2 细胞脂质代谢的影响[J]. *实用医学杂志*, 2017,33(11):1743-1747. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2017.11.007.
- LUO ZF, LI FP, CHENG Y. The effect of the recombinant human resistin on lipid metabolism by AMPK pathway in HepG2 cells[J]. *J Prac Med*, 2017,33(11):1743-1747. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2017.11.007.
- [25] JAHANSOUZ C, STALEY C, KIZY S, et al. Antibiotic-induced disruption of intestinal microbiota contributes to failure of vertical sleeve gastrectomy[J]. *Ann Surg*, 2018. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002729 [Epub ahead of print].

(收稿日期 : 2019-01-05)

(本文编辑 : 王维苹 吴秋玲)

(上接 335 页 from page 335)

- [20] LIU F, XU L, SHENG C, et al. Optimization and application of an HPLC method for quantification of inosine-5'-monophosphate dehydrogenase activity as a pharmacodynamic biomarker of mycophenolic acid in Chinese renal transplant patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2018,485:333-339. DOI: 10.1016/j.cca.2018.06.042.
- [21] KARAKHANOVA S, OWEIRA H, STEINMEYER B, et al. Interferon- γ , interleukin-10 and interferon-inducible protein 10 (CXCL10) as serum biomarkers for the early allograft dysfunction after liver transplantation[J]. *Transpl Immunol*, 2016,34:14-24. DOI: 10.1016/j.trim.2015.12.001. K
- [22] CHAE MS, KIM JW, CHUNG HS, et al. The impact of serum cytokines in the development of early allograft dysfunction in living donor liver transplantation[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018,97(16):e0400. DOI: 10.1097/MD.00000000000010400.
- [23] KREBS K, BÖTTINGER N, HUANG LR, et al. T cells expressing a chimeric antigen receptor that binds hepatitis B virus envelope proteins control virus replication in mice[J]. *Gastroenterology*, 2013,145(2):456-465. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.047.
- [24] SHEN ZY, ZHENG WP, LIU T, et al. Effects of dendritic cells from hepatitis B virus transgenic mice-stimulated autologous lymphocytes on hepatitis B virus replication: a study on the impact of specific sensitized effector cells on in vitro virus replication[J]. *Viral Immunol*, 2015,28(2):85-92. DOI: 10.1089/vim.2014.0053.
- [25] RAZONABLE RR, HUMAR A, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2013,13 (Suppl 4): 93-106. DOI: 10.1111/ajt.12103.
- [26] KEMPF W. Cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders[J]. *Surg Pathol Clin*, 2014,7(2):203-228. DOI: 10.1016/j.path.2014.02.001.
- [27] 于涛, 陈文, 刘志佳, 等. 常用免疫抑制剂对 Tfr 细胞和 Breg 细胞的作用研究[J]. *器官移植*, 2018,9(5):360-364,404. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2018.05.007.
- YU T, CHEN W, LIU ZJ, et al. Effect of common immunosuppressants on Tfr cells and Breg cells[J]. *Organ Transplant*, 2018,9(5):360-364,404. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2018.05.007.
- [28] 臧超然, 张永宏. 免疫抑制性细胞在肝细胞癌发生发展中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018,34(7):1560-1564. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2018.07.042.
- ZANG CR, ZHANG YH. Role of immunosuppressive cells in the development and progression of hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2018,34(7):1560-1564. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2018.07.042.
- [29] FERNÁNDEZ-RAMOS AA, POINDESSOUS V, MARCHETTI-LAURENT C, et al. The effect of immunosuppressive molecules on T-cell metabolic reprogramming[J]. *Biochimie*, 2016,127:23-36. DOI:10.1016/j.biochi.2016.04.016.
- [30] DOCHERTY MH, O'SULLIVAN ED, BONVENTRE JV, et al. Cellular senescence in the kidney[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(5):726-736. DOI:10.1681/ASN.2018121251.

(收稿日期 : 2019-02-20)

(本文编辑 : 王维苹 吴秋玲)