



Editorial

矢志不渝——为了心脏健康,与糖和脂肪作“斗争”

杨宝峰^a, 王睿^b^a Department of Pharmacology & State-Province Key Laboratories of Biomedicine-Pharmaceutics of China & Key Laboratory of Cardiovascular Medicine Research, Ministry of Education, College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China^b Department of Biology, York University, Toronto, ON M3J 1P3, Canada

杨宝峰



王睿

葡萄糖、脂质及氨基酸是细胞的主要能量来源。脂质还有助于信号传递和维持细胞膜完整性。糖脂代谢异常导致糖尿病、高脂血症、肥胖和高血压,统称为代谢综合征。随着食品供应安全、社会经济因素以及我们生活方式的快速变化,与之相关的营养差异日益扩大,代谢综合征的心血管并发症现已成为当今世界面临的主要公共卫生问题之一。除了胰岛素等众所周知的因素外,代谢综合征中未知和非常规的致病因素也有待深入研究。我们需要深入探索代谢综合征及其心血管并发症的分子机制和新的治疗策略。为此,我们邀请了几位在各自领域做出突出贡献的科学家就当前涉及糖脂代谢调节和心血管健康方面的研究分享他们最新的研究成果及观点,并以研究论文和综述论文的形式呈现在本期专题中。本期专题的目的是提出新的较全面的观点,以帮助破译代谢综合征的复杂性,并为应对相关

心血管并发症提供新思路,为改进治疗策略铺平道路。

肥胖的发展有多种病因。正如本期所报道的,Verma等发现通过胱硫醚 γ -裂解酶(CSE)产生的硫化氢(H_2S)是肥胖的致病因素——与这种气体递质的心血管保护作用形成鲜明对比。已知 H_2S 通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的硫巯基化,刺激3T3L1细胞的脂肪形成。在他们的研究中,Verma等主要使用培养的小鼠前脂肪细胞进行研究,其特征与脂肪组织相似,因此,该研究提供了生理相关的模型来进一步研究脂肪组织的复杂性。他们证明 H_2S 上调胰岛素受体 β (Ir β)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/蛋白激酶B(Akt)通路,导致脂肪细胞分化、肥大和增生。CSE-KO小鼠缺乏内源性 H_2S 会抑制这些动物的脂肪生成和脂质积累。在长期高糖和高胰岛素水平的营养超载和能量失衡条件下, H_2S 会促进脂肪细胞肥大,主要表现为脂肪细胞直径和脂滴尺寸增加。作者还观察到NaHS(一种 H_2S 盐)会增加肥大细胞的葡萄糖消耗。这些结果表明, H_2S 显著增加脂肪生成和脂质积累,并在高能量和营养过载条件下加剧与肥胖相关的脂肪细胞肥大。该项研究帮助我们更好地了解 H_2S 在肥胖症中的作用,将有助于我们设计新颖且基于机制的安全治疗方法,我们可以通过选择性地靶向脂肪组织中过量产生的 H_2S 来解决肥胖问题。

内质网应激通过影响细胞凋亡、自噬和细胞增殖,在代谢综合征的发生发展中起着重要作用。Yousof等对

pleckstrin同源样结构域家族A成员1 (PHLDA1) 在内质网应激相关代谢疾病中的作用特别感兴趣。在本期专题中, 他们回顾了 *PHLDA1* 基因及其位置、功能和蛋白质调控的研究现状, 重点关注 *PHLDA1* 与肥胖症、脂肪肝疾病、糖尿病和动脉粥样硬化疾病的关联。内质网应激作为一种补偿性保护机制上调 *PHLDA1* 的表达。*PHLDA1* 通过抑制 $\text{PPAR}\gamma$ 进而抑制脂肪生成和白色脂肪组织扩张。缺乏 *PHLDA1* 是小鼠胰岛素抵抗和葡萄糖不耐受的重要致病因素。众所周知, *PHLDA1* 在各种代谢性疾病中发挥关键调节作用。另一方面, 根据细胞类型和疾病状态, *PHLDA1* 可能在促凋亡和抗凋亡作用之间交替。因此, 基于 *PHLDA1* 代谢的治疗方法和靶点仍未确定。

脂肪酸的代谢是心脏能量供应的主要来源。然而, 脂肪酸不能由心脏本身产生, 它们的可用性依赖于脂蛋白脂肪酶 (LPL), LPL 将循环中的甘油三酯分解成脂肪酸。糖尿病发作后, 心脏中的 LPL 活性增强, 以补偿三磷酸腺苷 (ATP) 生产中葡萄糖利用的减少。这种变化还会导致有害的脂质代谢物积累、脂肪酸氧化和氧化应激, 从而导致糖尿病性心肌病 (DCM) 的发展。Lee 等回顾了 LPL、 β -葡萄糖醛酸内切乙酰肝素酶 (Hpa) 和血管内皮生长因子 B (VEGFB) 之间的相互联系, 以及它们各自对 DCM 发展的相关影响。作者还讨论了心脏 LPL 变化的潜在机制。探索连接血管内皮细胞 Hpa 与心肌细胞 LPL 和 VEGFB 的网络, 为心脏中基于脂肪酸和基于葡萄糖的 ATP 产生之间的能量平衡的稳态控制提供线索, 从而推进 DCM

的临床治疗及管理。

武亚飞等探讨了中国 2 型糖尿病患者的运动与心血管疾病 (CVD) 之间的关系。他们指出, 自我报告的高水平身体运动与较低的 CVD 风险相关, 减少老年人的久坐时间对他们的身体健康至关重要。这项研究结果验证了改善运动方案对 2 型糖尿病患者的健康有益。将来的研究工作着重比较不同类型的体育活动对降低 CVD 风险的影响。

李佳敏等在本期中揭示了以前未见报道的保守长链非编码 RNA AK009126 (CPAL) 在心肌梗死 (MI) 中的作用。研究者提供的多条证据表明 CPAL 是 MI 中心脏代谢异常和心肌细胞焦亡的新调节因子和生物标志物。通过该课题组的研究工作, 我们发现 CPAL 是一种损害心脏功能的有害长链非编码 RNA。这项研究还给我们提出一个有趣的观点, 即 CPAL 介导的代谢改变与心肌细胞焦亡有关。CPAL 可能是改善由缺血/炎症引起的心功能障碍的关键调控靶点。此外, 该研究为减轻糖脂代谢并发症提供了新的方向。降低血糖和血脂水平可有效降低 CVD 的发病率。

作为本期专题的主编, 我们很高兴为大家呈现这 5 篇重要文章, 这些文章提出了代谢综合征及其心血管并发症的新机制和新靶点。我们需要不断地试验、不懈地探索、努力战胜代谢综合征。本期专题将进一步促进团队协作、增强互动、搭建辩论平台、激发智力潜能。希望通过我们的努力, 这期专题能够促进人民身心健康、提高人民生活品质、增进民生福祉。