doi:10.11659/jjssx.01E024126

·综 述·

氨基酸在糖脂代谢紊乱中的作用研究进展

姜萌昕[1],董圣军[2],徐俊卿[1],徐英江[2] (1.滨州医学院第一临床医学院,山东 滨州 256600;2.滨州医学院附属医院介入血管外科,山东 滨州 256600)

[摘 要] 氨基酸作为细胞功能的代谢调节因子,在维持葡萄糖稳态、蛋白质合成、生殖、免疫和激素分泌等过程中发挥着至关重要的作用。近年来,氨基酸代谢在糖脂代谢紊乱发生发展中的作用成为研究热点。糖脂代谢紊乱是肥胖和糖尿病等代谢性疾病共同的核心病理机制,也是心血管疾病、肿瘤等的风险因素。本文将深入探讨各类氨基酸在糖脂代谢紊乱中的作用,阐述氨基酸调控机体代谢的具体机制,并分析其在疾病预防、协助诊断和治疗等方面的潜在作用,以期为进一步研究氨基酸在相关领域的应用提供参考。

[关键词] 氨基酸;糖脂代谢紊乱;肥胖;2型糖尿病
[中图分类号] R587 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-01-26

Research progress on the role of amino acids in glycolipid metabolism disorders

JIANG Meng-xin[1], DONG Sheng-jun[2], XU Jun-qing[1], XU Ying-jiang[2] (1. First Clinical Medical School, Binzhou Medical University, Binzhou Shandong 256600, China; 2. Department of Interventional Vascular Surgery, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou Shandong 256600, China)

Abstract: As metabolic regulators of cellular functions, amino acids play a crucial role in maintaining glucose homeostasis, protein synthesis, reproduction, immunity, and hormone secretion. In recent years, the role of amino acid metabolism in the occurrence and development of glycolipid metabolism disorders has become a research hotspot. Glycolipid metabolism disorders represent the common core

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82200981);山东省自然科学基金项目(ZR2022QH358);泰山学者工程专项经费资助(tsqn202312384)
[通信作者] 徐英江,E-mail:xuyingjiang@126.com

[7] Heybati K, Zhou F, Ali S, et al. Outcomes of dexmedetomidine versus propofol sedation in critically ill adults requiring mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Br J Anaesth, 2022, 129(4): 515-526. doi: 10.1016/j.bja.2022.06.020.
[8] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 肺结核基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志,2019,18(8):718-722. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.08.003.
[9] Irlbeck T, Zwißler B, Bauer A. ASA classification: transition in the course of time and depiction in the literature[J]. Anaesthesist, 2017, 66(1):5-10. doi:10.1007/s00101-016-0246-4.
[10] Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, et al. Global tuberculosis report 2020: reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts [J]. Int J Infect Dis, 2021, 113(1): 7-12. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.107.
[11] 杜 威,刘春雨,王路生,等. 结核病发病机制的研究进展[J]. 中国人兽共患病学报,2022,38(3):217-225. doi:10.3969/j.issn.1002-2694.2022.00.005.
[12] 韩长青,吴安石. BIS引导下右美托咪定与丙泊酚用于经皮穿刺椎体后凸成形术高龄患者镇静效果的比较[J]. 中华麻醉学杂志,2020,40(8):967-969. doi:10.3760/cma.j.cn131073.20200520.00818.
[13] 刘 冲,王晓娜,董 龙,等. 右美托咪定辅助全麻对老年肩关节镜手术患者血流动力学及镇静效果的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(10):2109-2112. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2020.10.030.
[14] 容凤娇,杜佳楠,蒋良富,等. 右美托咪定注射液用于下肢骨科手术患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(11):1181-1184. doi:10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.11.006.
[15] 吕婷敏,彭祝丁,唐镇宇,等. 亚麻醉剂量艾司氯胺酮复合丙泊酚-瑞芬太尼在老年患者纤维支气管镜检查术中的应用[J]. 临床麻醉学杂志,2022,38(12):1264-1268. doi:10.12089/jca.2022.12.006.
[16] 钟明媚,陈 洁,张会珍,等. 静注咪达唑仑、芬太尼后接受纤维支气管镜检查的患者镇静效果和不良反应观察[J]. 山东医药,2022,62(33):54-57. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.33.013.
[17] 唐文红,崔现成,邓晓钧,等. 右美托咪定对术后谵妄影响的研究进展[J]. 中华神经医学杂志,2020,19(7):746-749. doi:10.3760/cma.j.cn115354-20200508-00346.
[18] 王 舜,万海方,倪燕华. 单核细胞趋化蛋白1和核因子-κB在右美托咪定注射下的兔脊柱结核免疫应答中的作用[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(14):1648-1652. doi:10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.14.017.
[19] 周 民,许秋平,刘 艳,等. 右美托咪定联合丙泊酚在无痛纤维支气管镜检查麻醉中的应用[J]. 中国医师杂志,2019,21(12):1871-1873. doi:10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2019.12.031.

(编辑:魏 源)

pathological mechanism of metabolic diseases such as obesity and diabetes, and also serve as risk factors for cardiovascular diseases and malignancies. This review focuses on the role of various amino acids in glycolipid metabolism disorders, elaborates the specific mechanism of amino acids in regulating the body's metabolism, and analyzes their potential roles in disease prevention, diagnosis and treatment, in order to provide reference for further research on the application of amino acids in related fields.

Keywords: amino acids; glycolipid metabolism disorders; obesity; type 2 diabetes

代谢性疾病是一种由机体内葡萄糖、脂肪、蛋白质和微量元素代谢紊乱引起的疾病总称,其中肥胖和糖尿病最为常见。截止2023年,我国肥胖发生率达14.1%,超重发生率达34.8%,2型糖尿病与糖尿病前期发生率分别为8.0%与27.6%,造成了巨大的社会和经济负担[1]。糖脂代谢紊乱是肥胖与2型糖尿病共同的核心病理机制。现代生活方式造成能量摄入供大于求,过多的能量以三酰甘油的形式储存在脂肪组织中,引起脂肪组织增生和肥大;当超过脂肪组织储存限度时,三酰甘油异位沉积至肝、骨骼肌、循环系统等,产生脂毒性,引起外周组织的胰岛素抵抗。氨基酸与糖类、脂质并列为三大营养物质,除作为代谢物和能量底物外,也是蛋白质合成的基本原料,在某些情况下还可作为信号分子调控信号通路活性,具有多重身份。研究表明,糖脂代谢紊乱与氨基酸代谢密切相关[2],而特定氨基酸的变化亦可作为预测糖脂代谢紊乱发生的早期指标。本文就氨基酸对糖脂代谢紊乱的影响展开综述,探讨人体中支链氨基酸、含硫氨基酸、芳香族氨基酸等与糖脂代谢紊乱的相关性,并结合动物实验结果阐述氨基酸调控机体代谢的潜在生理病理机制,讨论其作为生物标志物用于疾病早期诊断的潜力,分析其在营养干预策略中对于疾病防治的价值。

1 氨基酸及其衍生物对糖脂代谢紊乱的影响

血浆氨基酸浓度是反映特定氨基酸在全身总体水平的直接指标。血浆中特定氨基酸的浓度变化与肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病等的发生发展密切相关,一方面可作为生物标志物预测发病风险或协助诊断,另一方面对糖脂代谢调控具有潜在作用。借助动物模型,挖掘特定氨基酸对糖脂代谢调控的具体生理病理机制,观察补充或限制其摄入对代谢稳态的影响,可为临床上糖脂代谢紊乱的防治提供策略。

1.1 支链氨基酸

支链氨基酸包括缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸。大量研究表明,支链氨基酸与糖脂代谢紊乱的发生发展密切相关,其水平变化提示代谢疾病风险,因而具有作为生物标志物的潜力[3-6]。Felig等[7]首次报道,肥胖人群的血浆支链氨基酸水平明显高于正常人群,血糖和游离脂肪酸的水平也有升高的趋势;也有研究发现,老年人无论是否肥胖,血浆中支链氨基酸的浓度均明显升高[8],这表明血浆支链氨基酸水平的升高可能发生于特定人群。一项弗雷明汉心脏研究表明,支链氨基酸水平升高的人群在未来10年患糖尿病的风险增加近5倍[9]。此外,在患有糖尿病或高血压的中老年人群中,异常变化的支链氨基酸水平还与患者死亡具有一定相关性[10]。而减少膳食摄入的支链氨基酸可缓解胰岛素抵抗[11],因此调控支链氨基酸水平有望成为防治糖脂代谢紊乱的临床策略。

Neinast等[12]利用体内同位素示踪结合代谢组学分析小鼠中支链氨基酸的全身代谢情况,发现骨骼肌、心肌、肝、棕色脂肪等多种组织均可氧化支链氨基酸;而在饮食诱导肥胖模型小鼠和瘦素受体缺陷肥胖模型小鼠中,支链氨基酸氧化呈现出器官间重分布的特征(从棕色脂肪和肝转移至骨骼肌方向),这种重分布导致骨骼肌中支链氨基酸过度氧化,一方面会抑制脂肪酸氧化,造成脂酰肉碱的累积,引起脂毒性[13];另一方面会释放下游产物3-羟基异丁酸,促进内皮细胞对脂肪酸的转运,造成过量脂质在骨骼肌中累积,进而也引起脂毒性[14],两种机制均可导致胰岛素抵抗。

支链氨基酸激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1,mTORC1)信号通路,进而参与胰岛素通路的信号转导,是支链氨基酸影响胰岛素敏感性的另一可能机制。mTORC1是细胞中的氨基酸感受器,可感受特定氨基酸水平变化,调节蛋白质合成并促进细胞生长[15]。mTORC1与胰岛素通路间存在广泛对话。胰岛素与胰岛素受体结合后,胰岛素受体底物(insulin receptor substrate,IRS)发生酪氨酸磷酸化,触发PI3K/AKT通路[16]。AKT的激活导致结节性硬化症复合物从溶酶体上释放,解除对脑富集Ras同源物的抑制,从而激活mTORC1。激活的mTORC1发挥激酶活性,磷酸化其下游底物核糖体S6激酶,核糖体S6激酶进一步磷酸化IRS1并抑制其活性[17]。这说明胰岛素信号是mTORC1上游通路,而mTORC1的激活则负反馈抑制胰岛素信号,当支链氨基酸水平过高时,mTORC1持续激活,引起胰岛

素信号的负反馈抑制,导致胰岛素抵抗。

总的来说,高水平支链氨基酸与代谢异常的因果关系明确,因此,限制支链氨基酸的膳食摄入有望成为改善糖脂代谢紊乱的一种营养干预策略。

1.2 甲硫氨酸和半胱氨酸

甲硫氨酸和半胱氨酸同属含硫氨基酸。在肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病患者中,血浆中一种或多种含硫氨基酸及其分解代谢衍生物或二聚体衍生物的水平明显增加。有研究表明,在体质量指数(body mass index,BMI)和年龄相匹配的肥胖人群中,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的血浆半胱氨酸和甲硫氨酸浓度显著增加[18],这表明半胱氨酸和甲硫氨酸的血浆浓度与人体代谢状态密切相关。研究发现,较高的半胱氨酸水平对肥胖的发生有预测作用,而饮食中限制含硫氨基酸的摄入可使体质量减轻、血浆瘦素水平降低[19-20]。通过有针对性地调整饮食结构,改变体内含硫氨基酸的浓度,可以有效改变代谢紊乱状态[21]。

在动物模型中,限制饮食中的甲硫氨酸摄入,亦可改善肥胖小鼠的葡萄糖代谢和胰岛素敏感性,此过程涉及一种脂肪分泌因子——脂联素。研究显示,限制甲硫氨酸摄入可使饮食诱导肥胖小鼠血浆中的脂联素水平明显升高[22]。Ceddia等[23]在体外使用脂联素处理骨骼肌细胞发现,由葡萄糖转运蛋白4介导的葡萄糖摄取增加,糖原合成减少,糖酵解增强,表明脂联素可作用于骨骼肌改善糖代谢稳态。限制甲硫氨酸摄入后,饮食诱导肥胖小鼠骨骼肌中的脂联素含量增加,mTORC1信号通路下调,而信号蛋白丝裂原活化蛋白激酶和IRS1的表达上调,从而提高了胰岛素敏感性[24]。此外,在饮食诱导肥胖小鼠中,限制甲硫氨酸摄入还可抑制肝中脂质合成,缓解肝脂肪变性,改善肝功能[22,25-27]。而在饮食诱导肥胖小鼠饮食中补充半胱氨酸,则可逆转由限制甲硫氨酸引起的代谢改善效应[22]。这是因为半胱氨酸是甲硫氨酸分解代谢的下游产物,补充半胱氨酸减弱了限制甲硫氨酸的作用[28]。因此,限制甲硫氨酸与半胱氨酸可能成为治疗糖脂代谢紊乱的策略。值得注意的是,有研究发现,在摄入低半胱氨酸和甲硫氨酸饮食的人群中,血浆和尿液中甲硫氨酸的代谢产物水平下降,但半胱氨酸总体水平却维持不变,提示可能存在相应的代偿机制来对抗低氨基酸摄入率[29]。未来研究需在人体和动物中进一步试验,以验证上述结论。

1.3 苯丙氨酸和酪氨酸

苯丙氨酸与酪氨酸属于芳香族氨基酸。有研究发现,在肥胖、胰岛素抵抗或糖尿病状态下,血浆中苯丙氨酸和酪氨酸浓度均升高[7]。研究显示,胰岛素抵抗患者血浆中酪氨酸水平上升了约25%[30-31]。应用代谢组学分析发现,在肥胖与非肥胖个体以及胰岛素敏感个体与胰岛素抵抗个体之间,循环中苯丙氨酸和酪氨酸的浓度也存在明显差异[31-33]。在关于儿童肥胖的研究中发现,超重和肥胖儿童体内苯丙氨酸和酪氨酸的水平显著高于正常儿童[5],这两种氨基酸的变化也与肥胖的持续性相关[34]。在糖尿病患者中,苯丙氨酸和酪氨酸可以预测糖尿病的发生及发展[35-36],循环中苯丙氨酸浓度的轻中度升高也有助于区分非糖尿病状态与糖尿病状态[18]。这些研究表明,苯丙氨酸和酪氨酸可作为生物标志物,在糖脂代谢紊乱辅助诊断和早期预测方面具有潜在临床价值。在啮齿动物中,同样观察到有胰岛素抵抗的幼龄大鼠血浆中苯丙氨酸浓度显著高于对照大鼠;而在不同年龄组的大鼠中,酪氨酸水平未表现出明显差异[37],再次提示苯丙氨酸水平与胰岛素抵抗相关。这些研究提示,苯丙氨酸和酪氨酸可作为糖脂代谢紊乱的早期诊断指标,但其调控糖脂代谢的具体机制仍需进一步阐明。

1.4 色氨酸

针对肥胖表型个体的研究显示,色氨酸代谢途径发生显著改变,表现为色氨酸及其代谢产物5-羟色胺和吲哚的浓度显著降低[38]。色氨酸的摄入减少或分解增加都与BMI的升高及体脂量的增加呈正相关[39]。此外,在代谢功能障碍相关脂肪性肝病患者群体中,色氨酸分解代谢途径亦呈现出特异性改变[40]。这些结果提示,色氨酸与代谢性疾病的发生和发展存在相关性。

动物实验发现,色氨酸及其代谢产物(如5-羟色胺或吲哚)可导致糖脂代谢紊乱和食欲增加[2]。使用5-羟色胺阻断剂可以降低饮食诱导肥胖小鼠的内源性5-羟色胺水平,小鼠的体质量增速减缓,血糖和血脂水平改善[41]。此外,使用抗生素降低饮食诱导肥胖大鼠血浆中吲哚-3-丙酸(一种由肠道细菌代谢色氨酸产生的衍生物)的水平,亦可以有效控制体质量增长[42]。与正常体质量个体相比,肥胖动物中血清支链氨基酸水平显著升高,且食物摄入量也相应增加;当血清支链氨基酸浓度升高到正常水平的2倍时,通过限制色氨酸或苏氨酸的摄入可将动物从嗜食转至正常饮食食量[43]。这说明支链氨基酸与色氨酸和苏氨酸的比例变化可能影响摄食。以上研究表明,色氨酸及其代谢产物在肥胖的发生中发挥了重要作用。

此外,有研究表明,限制色氨酸摄入可能对哺乳动物的寿命产生积极影响[44-45]。值得注意的是,部分

研究提出适度限制色氨酸的摄入量可诱导产热,但不改变哺乳动物的能量消耗或体质量[44-45];而严格限制色氨酸摄入量时,会显著降低能量消耗、摄食量、体质量、脂肪和肌肉质量[46]。这种差异可能与色氨酸的限制摄入量有关,其具体机制仍需进一步明确。

1.5 谷氨酸

在人体中,血浆谷氨酸水平升高可作为糖尿病与冠状动脉疾病的早期预测指标。Ottosson等[47]的研究纳入1 049例无代谢疾病的老年受试者,检测血浆代谢物并进行为期6.1年的随访,发现血浆中谷氨酸水平升高与2型糖尿病和冠状动脉疾病的发生均具有较强相关性,这一结论具有重要的临床预测价值,为通过检测血浆谷氨酸水平来筛查代谢疾病提供了循证依据。

能量摄入过剩是造成糖脂代谢紊乱的根本因素。在动物实验中,谷氨酸可作为神经递质抑制食欲与摄食行为。脑干中缝背核中的谷氨酸能神经元表达谷氨酸转运体,该类神经元投射至外侧下丘脑(即摄食中枢),被谷氨酸激活后可抑制食欲并增加活动量,降低小鼠体质量[48]。另一项研究在禁食小鼠的下丘脑中注射瘦素,通过荧光显微成像技术识别出一批对瘦素敏感的新型谷氨酸能神经元[49],这些神经元可受促摄食神经递质(如神经肽Y)的抑制和抑摄食神经递质(如胆囊收缩素)的激活,减少食物摄入。值得注意的是,谷氨酸在外周同样发挥调控摄食的作用。2024年发表的一项研究显示,果蝇中肠内分泌细胞可感受饮食中谷氨酸水平,释放神经肽F抑制食欲[50]。这提示饮食来源的谷氨酸可作为信号分子直接调节摄食行为,为控制谷氨酸摄入量以改善代谢提供了理论依据。

谷氨酸作为神经递质具有抑制摄食、缓解肥胖的作用;而在糖脂代谢紊乱的人群中,血浆谷氨酸水平升高。这一看似矛盾的结果提示,谷氨酸在神经内分泌细胞局部和循环中可能发挥不同的作用。考虑到谷氨酸本身属于重要碳源,在动植物蛋白中广泛分布,控制其摄入水平是否可作为防治糖脂代谢紊乱的策略还需要进一步研究。

1.6 甘氨酸

甘氨酸对代谢稳态的维持有积极影响。Gaggini等[51]研究指出,与健康对照组相比,非酒精性脂肪肝病患者的血浆甘氨酸水平降低9%~13%,且较低的血浆甘氨酸水平与肝胰岛素抵抗相关;此外,较高的谷氨酸-丝氨酸-甘氨酸指数(即血浆谷氨酸浓度与丝氨酸加甘氨酸浓度之和的比值)与肝酶水平和肝纤维化程度的升高相关。一项关于中心性肥胖的研究发现,甘氨酸对内脏脂肪具有潜在的保护作用,并可作为评估中心性肥胖风险的生物标志物[52]。老年人血浆甘氨酸水平的降低与中心性肥胖状态密切相关,为中心性肥胖的诊断提供了新的依据[53]。此外,也有Meta分析显示,肥胖和糖尿病患者的血浆甘氨酸水平较正常人群明显降低[54]。另一项Meta分析表明,血浆甘氨酸浓度与糖尿病发病风险呈显著负相关[55]。

对两种甘氨酸前体物质[甜菜碱(三甲基甘氨酸)[56]和二甲基甘氨酸[57]]进行观察发现,与健康人群相比,肥胖男性和胰岛素抵抗人群呈现出较低的血浆甜菜碱水平,且血浆甜菜碱水平与胰岛素敏感性呈正相关[58]。另一项涵盖4 336例非糖尿病受试者且平均随访时间为7.3年的研究显示,在控制BMI、血脂和空腹血糖等糖尿病临床风险因素后,血浆甜菜碱水平与糖尿病发病率呈显著负相关[59]。此外,血浆中较低的二甲基甘氨酸水平与较高的葡萄糖水平显著相关[57]。这些研究结果表明,甘氨酸及其前体物质在调节人体的胰岛素敏感性和糖尿病风险方面具有重要意义。

也有研究表明,在肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病患者中观察到的甘氨酸浓度下降可能是由3个潜在机制共同作用所致,即肠道吸收减少、生物合成降低以及分解代谢增加或尿液排泄率上升[60]。未来研究可对这些环节进行针对性干预,观察其对代谢稳态的影响。

2 总结与展望

近年来,随着对氨基酸研究的不断深入,功能性氨基酸的概念应运而生。特别是氨基酸在调控营养和能量代谢中的核心作用,确立了其作为维持机体稳态的生物学地位。目前,氨基酸已成为代谢性疾病领域的研究热点之一,其作为疾病调节剂和药物靶点的潜力也日益呈现。未来的研究需要进一步探究特定氨基酸补充和限制对健康的影响,以及基因遗传筛选在氨基酸代谢中的作用。此外,结合机体功能和健康状况的分析也是未来研究的重要方向,通过深入了解氨基酸代谢的分子机制与健康状况的关联,可以为代谢性疾病的预防和治疗提供更为精准的策略。

[参考文献]

[1] Chen K, Shen Z, Gu W, et al. Prevalence of obesity and associated complications in China: a cross-sectional, real-world study in 15.8 million adults[J]. Diabetes Obes Metab, 2023, 25(11): 3390-3399. doi: 10.1111/dom.15238.

[2] Simonson M, Boirie Y, Guillet C. Protein, amino acids and obesity treatment[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2020, 21(3): 341-353. doi: 10.1007/s11154-020-09574-5.

[3] Mcgarrah RW, White PJ. Branched-chain amino acids in cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(2): 77-89. doi: 10.1038/s41569-022-00760-3.

[4] Mosley JD, Shi M, Agamasu D, et al. Branched-chain amino acids and type 2 diabetes: a bidirectional mendelian randomization analysis[J]. Obesity (Silver Spring), 2024, 32(2): 423-435. doi: 10.1002/oby.23951.

[5] Bugajska J, Berska J, Wójcik M, et al. Amino acid profile in overweight and obese prepubertal children: can simple biochemical tests help in the early prevention of associated comorbidities?[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1274011. doi: 10.3389/fendo.2023.1274011.

[6] Bacha F, El-Ayash H, Mohamad M, et al. Distinct amino acid profile characterizes youth with or at risk for type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2024, 73(4): 628-636. doi: 10.2337/db23-0375.

[7] Felig P, Marliss E, Cahill GJ. Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity[J]. N Engl J Med, 1969, 281(15): 811-816. doi: 10.1056/NEJM196910092811503.

[8] Mikkola TM, Salonen MK, Kajantie E, et al. Associations of fat and lean body mass with circulating amino acids in older men and women[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2020, 75(5): 885-891. doi: 10.1093/gerona/glz126.

[9] Biswas D, Duffley L, Pulinilkunnil T. Role of branched-chain amino acid: catabolizing enzymes in intertissue signaling, metabolic remodeling, and energy homeostasis[J]. FASEB J, 2019, 33(8): 8711-8731. doi: 10.1096/fj.201802842RR.

[10] Fung E, Ng KH, Kwok T, et al. Divergent survival outcomes associated with elevated branched-chain amino acid levels among older adults with or without hypertension and diabetes: a validated, prospective, longitudinal follow-up study[J]. Biomolecules, 2023, 13(8): 1252. doi: 10.3390/biom13081252.

[11] Becetti I, Lauze M, Lee H, et al. Changes in branched-chain amino acids one year after sleeve gastrectomy in youth with obesity and their association with changes in insulin resistance[J]. Nutrients, 2023, 15(17): 3801. doi: 10.3390/nu15173801.

[12] Neinast MD, Jang C, Hui S, et al. Quantitative analysis of the whole-body metabolic fate of branched-chain amino acids[J]. Cell Metab, 2019, 29(2): 417-429. doi: 10.1016/j.cmet.2018.10.013.

[13] White PJ, Lapworth AL, An J, et al. Branched-chain amino acid restriction in Zucker-fatty rats improves muscle insulin sensitivity by enhancing efficiency of fatty acid oxidation and acyl-glycine export[J]. Mol Metab, 2016, 5(7): 538-551. doi: 10.1016/j.molmet.2016.04.006.

[14] Jang C, Oh SF, Wada S, et al. A branched-chain amino acid metabolite drives vascular fatty acid transport and causes insulin resistance[J]. Nat Med, 2016, 22(4): 421-426. doi: 10.1038/nm.4057.

[15] Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer[J]. Cancer Cell, 2007, 12(1): 9-22. doi: 10.1016/j.ccr.2007.05.008.

[16] Cheng Z, Tseng Y, White MF. Insulin signaling meets mitochondria in metabolism[J]. Trends Endocrinol Metab, 2010, 21(10): 589-598. doi: 10.1016/j.tem.2010.06.005.

[17] Sancak Y, Bar-Peled L, Zoncu R, et al. Ragulator-Rag complex targets mTORC1 to the lysosomal surface and is necessary for its activation by amino acids[J]. Cell, 2010, 141(2): 290-303. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.024.

[18] Fiehn O, Garvey WT, Newman JW, et al. Plasma metabolomic profiles reflective of glucose homeostasis in non-diabetic and type 2 diabetic obese African-American women[J]. PLoS One, 2010, 5(12): e15234. doi: 10.1371/journal.pone.0015234.

[19] Stabler SP. Alterations in sulfur amino acids as biomarkers of disease[J]. J Nutr, 2020, 150(Suppl 1): 2532S-2537S. doi: 10.1093/jn/nxaa118.

[20] Olsen T, Stolt E, Øvrebø B, et al. Dietary sulfur amino acid restriction in humans with overweight and obesity: a translational randomized controlled trial[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 40. doi: 10.1186/s12967-023-04833-w.

[21] Tore EC, Eussen S, Bastani NE, et al. The associations of habitual intake of sulfur amino acids, proteins and diet quality with plasma sulfur amino acid concentrations: the Maastricht study[J]. J Nutr, 2023, 153(7): 2027-2040. doi: 10.1016/j.tjnut.2023.05.008.

[22] Castaño-Martinez T, Schumacher F, Schumacher S, et al. Methionine restriction prevents onset of type 2 diabetes in NZO mice[J]. FASEB J, 2019, 33(6): 7092-7102. doi: 10.1096/fj.201900150R.

[23] Ceddia RB, Somwar R, Maida A, et al. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells[J]. Diabetologia, 2005, 48(1): 132-139. doi: 10.1007/s00125-004-1609-y.

[24] Yang Y, Zhang Y, Xu Y, et al. Dietary methionine restriction improves the gut microbiota and reduces intestinal permeability and inflammation in high-fat-fed mice[J]. Food Funct, 2019, 10(9): 5952-5968. doi: 10.1039/c9fo00766k.

[25] Yang Y, Wang Y, Sun J, et al. Dietary methionine restriction reduces hepatic steatosis and oxidative stress in high-fat-fed mice by promoting H2S production[J]. Food Funct, 2019, 10(1): 61-77. doi: 10.1039/c8fo01629a.

[26] Xu Y, Yang Y, Sun J, et al. Dietary methionine restriction ameliorates the impairment of learning and memory function induced by obesity in mice[J]. Food Funct, 2019, 10(3): 1411-1425. doi: 10.1039/c8fo01922c.

[27] Sharma S, Dixon T, Jung S, et al. Dietary methionine restriction reduces inflammation independent of FGF21 action[J]. Obesity, 2019, 27(8): 1305-1313. doi: 10.1002/oby.22534.

[28] Olas B. Hydrogen sulfide in signaling pathways[J]. Clin Chim Acta, 2015, 439: 212-218. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.037.

[29] Olsen T, Øvrebø B, Turner C, et al. Combining dietary sulfur amino acid restriction with polyunsaturated fatty acid intake in humans: a randomized controlled pilot trial[J]. Nutrients, 2018, 10(12): 1822. doi: 10.3390/nu10121822.

[30] Menge BA, Schrader H, Ritter PR, et al. Selective amino acid deficiency in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes[J]. Regul Pept, 2010, 160(1/3): 75-80. doi: 10.1016/j.regpep.2009.08.001.

[31] Newgard CB, An J, Bain JR, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance[J]. Cell Metab, 2009, 9(4): 311-326. doi: 10.1016/j.cmet.2009.02.002.

[32] Tai ES, Tan ML, Stevens RD, et al. Insulin resistance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men[J]. Diabetologia, 2010, 53(4): 757-767. doi: 10.1007/s00125-009-1637-8.

[33] Li R, Huang X, Liang X, et al. Integrated omics analysis reveals the alteration of gut microbe-metabolites in obese adults [J]. Brief Bioinform, 2021,22(3):bbaa165. doi:10.1093/bib/bbaa165.

[34] Wu J, Li Z, Zhu H, et al. Childhood overweight and obesity: age stratification contributes to the differences in metabolic characteristics [J]. Obesity (Silver Spring), 2024, 32(3): 571-582. doi: 10.1002/oby.23964.

[35] Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes [J]. Nat Med, 2011, 17(4): 448-453. doi: 10.1038/nm.2307.

[36] Ndlovu IS, Tshilwane SI, Vosloo A, et al. Metabolomics of type 2 diabetes mellitus in sprague dawley rats-in search of potential metabolic biomarkers [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12467. doi: 10.3390/ijms241512467.

[37] Wijekoon EP, Skinner C, Brosnan ME, et al. Amino acid metabolism in the Zucker diabetic fatty rat: effects of insulin resistance and of type 2 diabetes [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2004, 82(7): 506-514. doi:10.1139/y04-067.

[38] Cussotto S, Delgado I, Anesi A, et al. Tryptophan metabolic pathways are altered in obesity and are associated with systemic inflammation [J]. Front Immunol, 2020, 11: 557. doi: 10.3389/fimmu.2020.00557.

[39] Lischka J, Schanzer A, Baumgartner M, et al. Tryptophan metabolism is associated with BMI and adipose tissue mass and linked to metabolic disease in pediatric obesity [J]. Nutrients, 2022, 14(2): 286. doi:10.3390/nu14020286.

[40] Arto C, Rusu EC, Clavero-Mestres H, et al. Metabolic profiling of tryptophan pathways: implications for obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. Eur J Clin Invest, 2024,54(11):e14279. doi:10.1111/eci.14279.

[41] Pan Q, Liu Q, Wan R, et al. Selective inhibition of intestinal 5-HT improves neurobehavioral abnormalities caused by high-fat diet mice [J]. Metab Brain Dis, 2019, 34(3): 747-761. doi:10.1007/s11011-019-0392-x.

[42] Konopelski P, Konop M, Gawrys-Kopczynska M, et al. Indole-3-propionic acid, a tryptophan-derived bacterial metabolite, reduces weight gain in rats [J]. Nutrients, 2019, 11(3): 591. doi: 10.3390/nu11030591.

[43] Solon-Biet SM, Cogger VC, Pulpitel T, et al. Branched chain amino acids impact health and lifespan indirectly via amino acid balance and appetite control [J]. Nat Metab, 2019, 1(5): 532-545. doi: 10.1038/s42255-019-0059-2.

[44] Green CL, Lamming DW. Regulation of metabolic health by essential dietary amino acids [J]. Mech Ageing Dev, 2019, 177: 186-200. doi: 10.1016/j.mad.2018.07.004.

[45] Brown-Borg HM, Buffenstein R. Cutting back on the essentials: can manipulating intake of specific amino acids modulate health and lifespan? [J]. Ageing Res Rev, 2017, 39: 87-95. doi: 10.1016/j.arr.2016.08.007.

[46] Zapata RC, Singh A, Ajdari NM, et al. Dietary tryptophan restriction dose-dependently modulates energy balance, gut hormones, and microbiota in obesity-prone rats [J]. Obesity, 2018, 26(4): 730-739. doi:10.1002/oby.22136.

[47] Ottosson F, Smith E, Melander O, et al. Altered asparagine and glutamate homeostasis precede coronary artery disease and type 2 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(8): 3060-3069. doi:10.1210/jc.2018-00546.

[48] Schneeberger M, Brice NL, Pellegrino K, et al. Author correction: pharmacological targeting of glutamatergic neurons within the brainstem for weight reduction [J]. Nat Metab, 2023, 5(1): 183. doi: 10.1038/s42255-022-00727-1.

[49] van den Pol AN, Acuna C, Davis JN, et al. Defining the caudal hypothalamic arcuate nucleus with a focus on anorexic excitatory neurons [J]. J Physiol, 2019, 597(6): 1605-1625. doi: 10.1113/JP277152.

[50] Gao J, Zhang S, Deng P, et al. Dietary L-Glu sensing by enteroendocrine cells adjusts food intake via modulating gut PYY/NPF secretion [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 3514. doi: 10.1038/s41467-024-47465-4.

[51] Gaggini M, Carli F, Rosso C, et al. Altered amino acid concentrations in NAFLD: impact of obesity and insulin resistance [J]. Hepatology, 2018,67(1):145-158. doi:10.1002/hep.29465.

[52] Wang Z, Yang Q. The causal relationship between human blood metabolites and the risk of visceral obesity: a mendelian randomization analysis [J]. Lipids Health Dis, 2024, 23(1): 39. doi: 10.1186/s12944-024-02035-x.

[53] Deutz LN, Wierzchowska-Mcnew RA, Deutz NE, et al. Reduced plasma glycine concentration in healthy and chronically diseased older adults: a marker of visceral adiposity? [J]. Am J Clin Nutr, 2024,119(6):1455-1464. doi:10.1016/j.ajcnut.2024.04.008.

[54] Okekunle AP, Li Y, Liu L, et al. Abnormal circulating amino acid profiles in multiple metabolic disorders [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017,132:45-58. doi:10.1016/j.diabres.2017.07.023.

[55] Guasch-Ferre M, Hruby A, Toledo E, et al. Metabolomics in prediabetes and diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Care, 2016, 39(5): 833-846. doi: 10.2337/dc15-2251.

[56] Lever M, Slow S, Mcgregor DO, et al. Variability of plasma and urine betaine in diabetes mellitus and its relationship to methionine load test responses: an observational study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11:34. doi:10.1186/1475-2840-11-34.

[57] Magnusson M, Wang TJ, Clish C, et al. Dimethylglycine deficiency and the development of diabetes [J]. Diabetes, 2015, 64(8): 3010-3016. doi:10.2337/db14-1863.

[58] Ejaz A, Martinez-Guino L, Goldfine AB, et al. Dietary betaine supplementation increases Fgf21 levels to improve glucose homeostasis and reduce hepatic lipid accumulation in mice [J]. Diabetes, 2016, 65(4):902-912. doi:10.2337/db15-1094.

[59] Garcia E, Oste M, Bennett DW, et al. High betaine, a trimethylamine N-Oxide related metabolite, is prospectively associated with low future risk of type 2 diabetes mellitus in the PREVEND study [J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1813. doi:10.3390/jcm8111813.

[60] Alves A, Bassot A, Bulteau A, et al. Glycine metabolism and its alterations in obesity and metabolic diseases [J]. Nutrients, 2019, 11(6): 1356. doi:10.3390/nu11061356.

(编辑:魏 源)