

呋喃脂肪酸的来源与功能研究进展

郭嘉¹, 邹琼¹, 许龙², 王永华^{1,2}

(1. 广东粤膳特医营养科技有限公司, 广东佛山 528000; 2. 华南理工大学食品科学与工程学院, 广州 510641)

摘要:呋喃脂肪酸是一组以呋喃环为主体的特殊脂肪酸, 多存在于微生物、植物及鱼类中。研究表明, 呋喃脂肪酸可以有效地清除活性氧自由基, 并且减缓氧化胁迫诱导的损伤。然而, 呋喃脂肪酸代谢产物 3-羧基-4-甲基-5-丙基-2-呋喃丙酸对糖尿病及慢性肾病病情进展的作用仍存在争议。进一步深入研究呋喃脂肪酸的结构与生理功能, 是目前呋喃脂肪酸研究的重要方向。对呋喃脂肪酸的来源、合成代谢及对人体的生理效应研究进展进行综述, 为呋喃脂肪酸及其产物的后续研究提供参考。

关键词:呋喃脂肪酸; 抗氧化; 3-羧基-4-甲基-5-丙基-2-呋喃丙酸; 来源; 功能

中图分类号: TS207.3; O657.63 文献标识码: A 文章编号: 1003-7969(2021)02-0077-05

Advance in the resource and function of furan fatty acids

GUO Jia¹, ZOU Qiong¹, XU Long², WANG Yonghua^{1,2}

(1. Guangdong Yue-s Special Nutrition Technology Co., Ltd., Foshan 528000, Guangdong, China; 2. School of Food Sciences and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China)

Abstract: As a class of special fatty acids with a furan moiety in the central part, furan fatty acids (F-acids) are mainly found in microorganisms, plants and fish. Recent studies have showed that F-acids can effectively scavenge reactive oxygen free radicals, and alleviate oxidative stress-induced damage. However, the relationships of one metabolite of F-acids, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF), with diabetes and chronic kidney disease remain controversial. Further investigation on the structure and physiological function of F-acids is a critical direction for the study of F-acids. The research progress on the source, synthesis and physiological functions of furan fatty acids were summarized to provide reference for the further research on F-acids and their products.

Key words: furan fatty acids; antioxidation; 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid; resource; function

呋喃脂肪酸(Furan fatty acid, F-acids)是一组特殊的脂肪酸, 其以呋喃环为主体, 在呋喃环 α_1 位置上是直链脂肪酸(碳原子数为 9, 11 或 13), 在 α_2 位置上是烷基链(碳原子数为 3 或 5), 而 β_1 位置被甲基取代, β_2 位置则是氢原子或者甲基^[1](见图 1)。1974 年, Glass 等^[2]使用气液色谱-质谱仪, 在鱼类肝脏中鉴别出 8 种含有呋喃环的脂肪酸, 并且将此类型脂肪酸定义为呋喃脂肪酸。

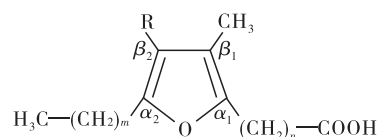


图 1 呋喃脂肪酸的化学结构式

目前, 关于呋喃脂肪酸生理作用的研究结果还存在分歧。有实验研究发现, 呋喃脂肪酸具有抗氧化和减少炎症反应等潜在的健康益处^[3-4]。而 Prentice 等^[5]研究表明, 呋喃脂肪酸代谢产物 3-羧基-4-甲基-5-丙基-2-呋喃丙酸(3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid, CMPF)能够造成胰岛素 β 细胞功能障碍, 可能进一步导致糖尿病。本文阐述了呋喃脂肪酸的来源、合

收稿日期: 2020-07-21; 修回日期: 2020-08-07

作者简介: 郭嘉(1993), 男, 硕士研究生, 研究方向为功能性油脂(E-mail)532369345@qq.com。

通信作者: 王永华, 教授(E-mail)yonghw@scut.edu.cn。

成代谢以及生理效应的研究进展,旨在为呋喃脂肪酸及其产物的后续研究提供参考。

1 呋喃脂肪酸的来源

目前,有实验研究发现多种鱼类中含有呋喃脂肪酸, Pacetti 等^[6]发现亚得里亚海域的常见鱼类(无须鳕、竹荚鱼、鲷鱼、鳀鱼、沙丁鱼、鲭鱼)均含有呋喃脂肪酸,其中沙丁鱼中呋喃脂肪酸的含量最高(约 30 mg/100 g),而竹荚鱼中呋喃脂肪酸含量最低(低于 0.1 mg/100 g)。Chvalova 等^[7]在鲤鱼中检测出 8 种呋喃脂肪酸,并且发现雄性鲤鱼性腺中呋喃脂肪酸含量最高。此外, Hannemann 等^[8]在一些植物(小麦、白菜、韭菜、柠檬等)中检测出呋喃脂肪酸。同样,酵母、海藻、真菌等微生物中也有呋喃脂肪酸^[9]。常见生物中呋喃脂肪酸含量见表 1。

表 1 常见生物中呋喃脂肪酸含量^[6,8] $\mu\text{g/g}$

生物	含量	生物	含量
沙丁鱼	≈300	韭菜	≈16
鲷鱼	≈118	柠檬	≈28
鳀鱼	≈29	蘑菇	≈166
小麦	≈33	酵母	≈1
白菜	≈2	海藻	≈157

2 呋喃脂肪酸的合成代谢

植物和微生物能够自身合成呋喃脂肪酸,亚油酸被认为是其合成前体,亚油酸在脂氧合酶的作用下,经过一系列反应(脂氧合酶型反应、闭环、双键重排、甲基化)生成呋喃脂肪酸,其中 α_1 位的脂肪酸链来源于乙酸盐, β_1 位的甲基来源于甲硫氨酸,而呋喃环的氧原子来源于空气中的氧气^[11]。海藻中含有多种呋喃脂肪酸,然而亚油酸在海藻中含量较低,因此有实验研究表明亚油酸是 5-戊基呋喃脂肪酸的合成前体,而 5-丙基呋喃脂肪酸的合成前体则是 9,12-十六碳二烯酸(9,12-hexadecadienoic acid)^[10]。此外, Shirasaka 等^[11]发现在腐霉菌中,顺式十八碳一烯酸(*cis*-vaccenic acid)经过一系列反应(甲基化、去饱和、脂氧合酶型反应、闭环、氧化)最终生成 3-甲基-5-戊基-2-呋喃壬酸。因此,我们推测 5-丙基呋喃脂肪酸是由 9,12-十六碳二烯酸而来的,而亚油酸是多数 5-戊基呋喃脂肪酸的合成前体,其中少数 5-戊基呋喃脂肪酸来源于顺式十八碳一烯酸(见图 2)。

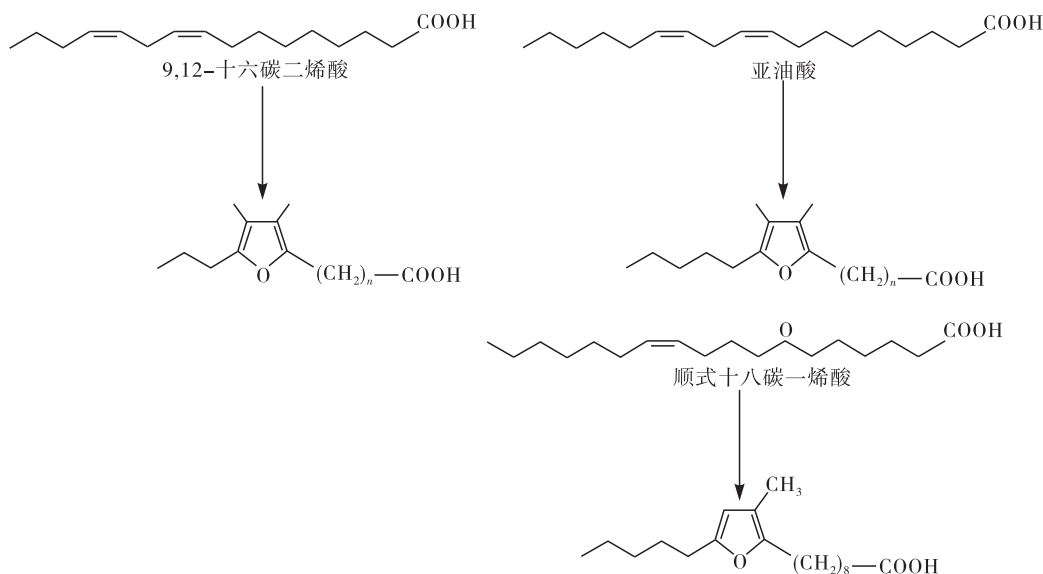


图 2 呋喃脂肪酸的合成前体

与植物和微生物不同,人和动物体内的呋喃脂肪酸是通过食物而来的。Schödel 等^[12]研究表明,在人体中呋喃脂肪酸主要与磷脂和胆固醇结合,主要代谢产物为 3-羧基-4-甲基-5-丙基-2-呋喃丙酸(CMPF),其中 α_1 位脂肪酸链会逐步降解为丙酸, β_1 位的甲基转化为羧基。然而在大鼠体内, α_2 位的烷基链被氧化为羧基,而 β_1 位的甲基没有发生变化^[13](见图 3)。

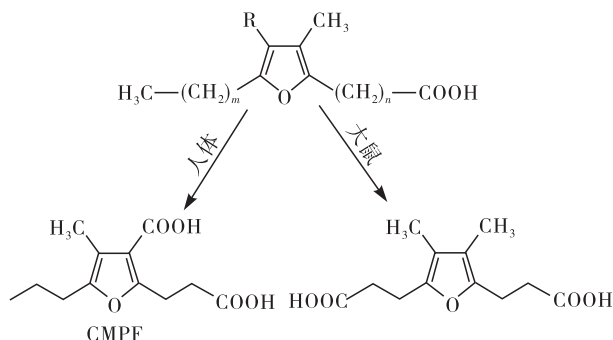


图 3 呋喃脂肪酸的代谢产物

3 呋喃脂肪酸的抗氧化作用

活性氧(Reactive oxygen species, ROS)是一类具有高度反应性的分子,包括超氧阴离子(O_2^-)、羟基自由基($\cdot OH$)、过氧化氢(H_2O_2)等,这些活性分子通常是在细胞代谢过程中产生,当细胞内 ROS 水平过高时,会损害细胞正常功能,甚至导致细胞死亡^[14]。

呋喃环中的氧原子具有较强的给电子效应,遇氧化性分子易开环形成聚合物,此反应会有效地清除氧化性分子^[1]。因此,推测呋喃脂肪酸或许具有抗氧化作用。Okada 等^[15]研究发现,在化学体系中呋喃脂肪酸可以直接与 ROS 进行化学反应,进而明显地降低 ROS 水平。Buscato 等^[16]在鱼油中加入呋喃脂肪酸,发现呋喃脂肪酸可以抑制鱼油中氧化物的生成,并且延缓多不饱和脂肪酸的降解。

细胞在氧化胁迫条件下,细胞膜中的脂质会通过非酶途径生成过氧化物,而呋喃脂肪酸可以有效抑制此过程,进而可能起到保护细胞的作用^[17]。Teixeira 等^[3]研究表明,在大鼠神经胶质瘤细胞中, H_2O_2 导致细胞内线粒体功能障碍,并且明显地减少细胞存活度,而呋喃脂肪酸有效地保护细胞免受 H_2O_2 造成的损伤。Wakimoto 等^[4]研究发现,在大鼠模型中,呋喃脂肪酸可以有效地抑制炎症反应。根据这些实验结果可以看出,呋喃脂肪酸可以有效地清除 ROS,并且减缓氧化胁迫诱导的损伤。

4 呋喃脂肪酸对人体的生理效应

呋喃脂肪酸进入人体内会被代谢为 CMPF,因此本文从 CMPF 角度论述呋喃脂肪酸对人体的生理效应。

4.1 糖尿病

糖尿病是一种较为常见的代谢性疾病,根据国际糖尿病联盟(IDF)发布的2019年全球糖尿病地图,2019年全球约4.63亿20~79岁成人患有糖尿病(平均11个人中有1个为糖尿病患者),预计到2030年,糖尿病患者会达到5.784亿,并且在2045年,糖尿病患者预计会达到7.002亿。糖尿病主要由于胰岛素 β 细胞功能障碍,导致胰岛素分泌不足,进而造成体内血糖过高,最终对人体器官造成损害,甚至引起死亡^[18-19]。

近年来,一些相关实验研究发现呋喃脂肪酸与糖尿病有着密切联系。Prentice 等^[5]发现糖尿病患者血清中 CMPF 水平明显高于正常人群,并且胰岛素 β 细胞在200 $\mu mol/L$ 的 CMPF 作用下,分泌胰岛素的功能受到明显抑制,同时小鼠经腹腔注射 CMPF 后,小鼠胰岛素分泌功能明显下降,以及血糖

浓度显著上升。Liu 等^[20]对特定人群进行调查,发现人体内 CMPF 水平与糖尿病发病率呈正相关,并且在小鼠实验中, CMPF 明显地抑制胰岛素分泌水平,以及降低胰岛素敏感性。Zhang 等^[21]研究表明,糖尿病患者血清中 CMPF 水平会随着病情发展而升高。Yi 等^[22]选取141名女性糖尿病患者和230名正常女性进行比较,发现糖尿病患者血清中 CMPF 水平明显高于正常人群。因此,根据这些实验结果可以发现 CMPF 水平的升高或许影响胰岛素 β 细胞的正常功能,进而促进糖尿病的发病过程。

关于 CMPF 诱导糖尿病的机制,相关实验研究表明 CMPF 通过膜转运蛋白 OTA3 进入到胰岛素 β 细胞内,然后 CMPF 通过 β 氧化的方式使得线粒体膜极化,同时导致细胞内 ROS 水平显著升高,使得细胞内 AKT 蛋白活性下降, GSK3 β 蛋白活性上升,进而影响胰岛素的正常合成,最终损害胰岛素 β 细胞。同时, CMPF 可以抑制糖酵解过程,从而降低人体对于葡萄糖的利用,并且 CMPF 还能够促进高级糖基化终产物(AGE)的生成,进一步加剧氧化胁迫^[5, 20, 23]。

然而,也有实验研究表明 CMPF 不会促进糖尿病的病变过程。Lankinen 等^[24]选取106名代谢症患者进行调查,发现食用鱼类可以使患者血清中 CMPF 水平有所升高,但是与糖尿病并没有直接关系。Zheng 等^[25]对59名糖尿病患者和17名正常人群进行检测,发现糖尿病患者血清中 CMPF 水平低于正常组。Retnakaran 等^[26]将66名女性糖尿病患者与301名健康女性进行比较,发现这两组群体中 CMPF 水平没有明显的差异。此外,高脂肪饮食会导致体内血糖升高,破坏肝脏功能,进而促进糖尿病的病变。Prentice 等^[27]研究发现,在小鼠模型中, CMPF 可有效地抑制高脂肪饮食诱导的血糖水平上升,同时减缓小鼠肝脏受到的损伤。同样, Mohan 等^[28]研究表明,在小鼠模型中, CMPF 明显改善高脂肪饮食对胰岛素敏感性的损害。

4.2 慢性肾病

在慢性肾病(Chronic kidney disease)患者中,由于肾脏功能的衰竭,一些尿毒素无法有效地排出,从而逐渐累积在体内,对人体健康产生损害,并且引发心血管疾病、神经性疾病等疾病。研究发现在慢性肾病患者的血清中 CMPF 水平明显升高^[29]。Snauwaert 等^[30]选取57名慢性肾病儿童和50名健康儿童进行比较,发现慢性肾病儿童患者的血清中 CMPF 水平显著升高。而在人近端肾小管细胞中, CMPF 可以促进 ROS 的生成,并且通过激活 TGF-

$\beta 1$ 蛋白对细胞造成损害,而加入抗氧化剂则可以降低 TGF- $\beta 1$ 蛋白的表达,减少细胞受到的损伤^[31]。根据这些实验结果,可以认为 CMPF 水平的升高可能是导致肾脏功能衰竭的因素之一。

然而,有实验研究表明 CMPF 水平的变化与肾脏功能衰竭不存在必然的联系。Sassa 等^[32]研究表明,慢性肾病患者的头发中 CMPF 水平明显低于健康人群。此外,Luce 等^[33]对 238 名血液透析患者进行调查研究,发现 CMPF 水平的变化不会影响心血管疾病的发病率,而 CMPF 水平与体重呈正相关,因此推测 CMPF 水平的升高或许只是营养过剩的表现,而不是导致肾脏功能衰竭的因素。

5 结束语

呋喃脂肪酸存在于众多食物中,如鱼类、蔬菜、水果、海藻、植物油等,其中植物和微生物可以自主生成呋喃脂肪酸,而人体对于呋喃脂肪酸的摄取则是通过饮食途径,并且呋喃脂肪酸进入人体后,会被代谢为 CMPF。目前,关于呋喃脂肪酸对人体的生理效应还存在着较大的争议,有些观点认为呋喃脂肪酸具有显著的抗氧化作用。然而也有些实验结果表明 CMPF 可以促进细胞内 ROS 水平的升高,进而使得细胞或组织处于氧化胁迫环境中,最终引发糖尿病、慢性肾病等疾病。因此,呋喃脂肪酸对于人体健康的影响还需进一步的研究。此外,相关实验研究表明,在糖尿病或者慢性肾病患者中,血清中 CMPF 水平均明显升高,我们猜测较低浓度的呋喃脂肪酸或许起到抗氧化作用,而在高浓度情况下,呋喃脂肪酸则会对细胞造成损害。

参考文献:

- [1] SPITELLER G. Furan fatty acids: occurrence, synthesis, and reactions. Are furan fatty acids responsible for the cardioprotective effects of a fish diet? [J]. *Lipids*, 2005, 40(8):755-771.
- [2] GLASS R L, KRICK T P, ECHARDT A E. New series of fatty acids in northern pike (*Esox lucius*) [J]. *Lipids*, 1974, 9(12):1004-1008.
- [3] TEIXEIRA A, COX R C, EGMOND M R. Furan fatty acids efficiently rescue brain cells from cell death induced by oxidative stress [J]. *Food Funct*, 2013, 4(8):1209-1215.
- [4] WAKIMOTO T, KONDO H, NII H, et al. Furan fatty acid as an anti-inflammatory component from the green-lipped mussel *Perna canaliculus* [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2011, 108(42):17533-17537.
- [5] PRENTICE K J, LUU L, ALLISTER E M, et al. The furan fatty acid metabolite CMPF is elevated in diabetes and induces beta cell dysfunction [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(4):653-666.
- [6] PACETTI D, ALBERTI F, BOSELLI E, et al. Characterisation of furan fatty acids in Adriatic fish [J]. *Food Chem*, 2010, 122(1):209-215.
- [7] CHVALOVA D, SPICKA J. Identification of furan fatty acids in the lipids of common carp (*Cyprinus carpio* L.) [J]. *Food Chem*, 2016, 200:183-188.
- [8] HANNEMANN K, PUCHTA V, SIMON E, et al. The common occurrence of furan fatty acids in plants [J]. *Lipids*, 1989, 24(4):296-298.
- [9] XU L, SINCLAIR A J, FAIZA M, et al. Furan fatty acids—beneficial or harmful to health? [J]. *Prog Lipid Res*, 2017, 68:119-137.
- [10] BATNA A, SCHEINKONIG J, SPITELLER G. The occurrence of furan fatty acids in *Isochrysis* sp. and *Phaeodactylum tricorutum* [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1993, 1166(2/3):171-176.
- [11] SHIRASAKA N, NISHI K, SHIMIZU S. Biosynthesis of furan fatty acids (F-acids) by a marine bacterium, *Shewanella putrefaciens* [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1346(3):253-260.
- [12] SCHÖDEL R, DIETEL P, SPITELLER G. F-Säuren als vorstufen der urofuransäuren [J]. *Eur J Org Chem*, 1986(1):127-131.
- [13] SAND D M, SCHLENK H, THOMA H, et al. Catabolism of fish furan fatty acids to urofurans in the rat [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1983, 751(3):455-461.
- [14] SINHA N, DABLA P K. Oxidative stress and antioxidants in hypertension—a current review [J]. *Curr Hypertens Rev*, 2015, 11(2):132-142.
- [15] OKADA Y, KANEKO M, OKAJIMA H. Hydroxyl radical scavenging activity of naturally occurring furan fatty acids [J]. *Biol Pharm Bull*, 1996, 19(12):1607-1610.
- [16] BUSCATO M H M, MULLER F, VETTER W, et al. Furan fatty acids in enriched omega-3 fish oil: oxidation kinetics with and without added monomethyl furan fatty acid as potential natural antioxidant [J/OL]. *Food Chem*, 2020, 327:127087 [2020-05-17]. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127087>.
- [17] SPITELLER G. The important role of lipid peroxidation processes in aging and age dependent diseases [J]. *Mol Biotechnol*, 2007, 37(1):5-12.
- [18] ROWLEY W R, BEZOLD C, ARIKAN Y, et al. Diabetes 2030: insights from yesterday, today, and future trends [J]. *Popul Health Manag*, 2017, 20(1):6-12.
- [19] WEIR G C, BONNER-WEIR S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes [J]. *Diabetes*, 2004, 53(Suppl 3):S16-S21.

- [20] LIU Y, PRENTICE K J, EVERSLEY J A, et al. Rapid elevation in CMPF may act as a tipping point in diabetes development[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(12): 2889–2900.
- [21] ZHANG S, CHEN P, JIN H, et al. Circulating 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF) levels are associated with hyperglycemia and beta cell dysfunction in a Chinese population[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3114.
- [22] YI J, JIN H, ZHANG R, et al. Increased serum 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF) levels are associated with glucose metabolism in Chinese pregnant women[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(6): 663–670.
- [23] KOPPE L, POITOUT V. CMPF: a biomarker for type 2 diabetes mellitus progression? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(7): 439–440.
- [24] LANKINEN M A, HANHINEVA K, KOLEHMAINEN M, et al. CMPF does not associate with impaired glucose metabolism in individuals with features of metabolic syndrome [J/OL]. *Plos One*, 2015, 10(4): e0124379 [2020-07-21]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124379>.
- [25] ZHENG J S, LIN M, IMAMURA F, et al. Serum metabolomics profiles in response to *n*-3 fatty acids in Chinese patients with type 2 diabetes: a double-blind randomised controlled trial [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29522 [2020-05-17]. <https://www.nature.com/articles/srep29522>.
- [26] RETNAKARAN R, YE C, KRAMER C K, et al. Maternal serum prolactin and prediction of postpartum beta-cell function and risk of prediabetes/diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7): 1250–1258.
- [27] PRENTICE K J, WENDELL S G, LIU Y, et al. CMPF, a metabolite formed upon prescription *omega*-3-acid ethyl ester supplementation, prevents and reverses steatosis[J]. *EBioMedicine*, 2018, 27: 200–213.
- [28] MOHAN H, BRANDT S L, KIM J H, et al. 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF) prevents high fat diet-induced insulin resistance via maintenance of hepatic lipid homeostasis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(1): 61–72.
- [29] LIEBICH H M, PICKEERT A, TETSCHNER B. Gas chromatographic and gas chromatographic-mass spectrometric analysis of organic acids in plasma of patients with chronic renal failure [J]. *J Chromatogr*, 1984, 289: 259–266.
- [30] SNAUWAERT E, VAN BIESEN W, RAES A, et al. Concentrations of representative uraemic toxins in a healthy versus non-dialysis chronic kidney disease paediatric population [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(6): 978–986.
- [31] MIYAMOTO Y, IWAO Y, MERA K, et al. A uremic toxin, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate induces cell damage to proximal tubular cells via the generation of a radical intermediate [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(9): 1207–1214.
- [32] SASSA T, MATSUNO H, NIWA M, et al. Measurement of furancarboxylic acid, a candidate for uremic toxin, in human serum, hair, and sweat, and analysis of pharmacological actions in vitro [J]. *Arch Toxicol*, 2000, 73(12): 649–654.
- [33] LUCE M, BOUCHARA A, PASTURAL M, et al. Is 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate (CMPF) a clinically relevant uremic toxin in haemodialysis patients? [J/OL]. *Toxins*, 2018, 10(5): 205 [2020-05-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29783628>.

(上接第76页)

- [19] TSCHOPP J, SCHRODER K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(3): 210–215.
- [20] HOLSCHER H D, GUETTERMAN H M, SWANSON K S, et al. Walnut consumption alters the gastrointestinal microbiota, microbially derived secondary bile acids, and health markers in healthy adults: a randomized controlled trial [J]. *J Nutr*, 2018, 148(6): 861–867.
- [21] CLAUDIA S G, MARIA I P. Health benefits of walnut polyphenols: an exploration beyond their lipid profile [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(16): 3373–3383.
- [22] EI-SHITANY N A, EI-BASTAWISSY E A, EI-DESOKY K. Ellagic acid protects against carrageenan-induced acute inflammation through inhibition of nuclear factor kappa B, inducible cyclooxygenase and proinflammatory cytokines and enhancement of interleukin-10 via an antioxidant mechanism [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 19(2): 290–299.