

# 高果糖饮食与代谢综合征研究进展

宿冬雪<sup>1, 2</sup>, 郭孝萱<sup>1\*</sup>

(1. 中国农业科学院农业质量标准与检测技术研究所, 北京 100081; 2. 中国农业大学动物科技学院, 北京 100193)

**摘要:**近年来, 果糖被广泛地应用于商业用途, 例如点心、调味品和软饮料。伴随着果糖摄入量的增加, 糖脂代谢紊乱的发病人数也大幅增加, 越来越多的流行病学研究揭示了果糖的危害, 特别是其与代谢综合征之间的关系。本文综述了果糖的代谢特点, 并且阐述了果糖和代谢综合征发生的相关性。

**关键词:** 果糖; 代谢综合征; 机理

调查显示, 人们日常饮食中果糖的摄入从1960–2000年显著地提高, 1970–1997年, 果糖人均摄入量从约00.2 kg/年升高至28 kg/年。而流行病学调查表明, 同时期的肥胖和代谢综合征发病人数也大幅增加。因此有科学家推测, 果糖摄入可能是胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR) 的一个诱因<sup>[1]</sup>, 果糖摄入量的增加也导致了肥胖等患病率的增加<sup>[2]</sup>。因此, 从预防肥胖和II型糖尿病等流行病的角度, 有必要从果糖的吸收和代谢等方面阐述其与疾病发生的相关性。

## 1 果糖的吸收和代谢

### 1.1 果糖的吸收

果糖通过小肠内果糖特异的己糖转运子GLUT5 (Glucose transporter type 5) 吸收进入门静脉血液中<sup>[3]</sup>, GLUT5不需要依赖Na离子转运子即可完成对果糖的运输。当果糖摄入量过高, 超过肠道的果糖吸收能力时, 往往会导致腹泻, 但是当果糖和葡萄糖或谷类一起摄入时, 果糖的吸收则会增加, 而且长期摄入果糖也增强其的吸收能力。不仅如此, 果糖还会诱导肠道细胞GLUT5从头转录和翻译<sup>[4]</sup>。

### 1.2 果糖的代谢及其与葡萄糖代谢的异同

肝脏是果糖代谢最重要的场所, 会负责代谢50%–70%的果糖<sup>[5]</sup>, 相比之下, 肝脏负责代谢20%–30%的葡萄糖。果糖同样会在肾脏和肠道内代谢, 因为这两个器官都有GLUT5的强表达。另外, GLUT5在其他一些组织也有低水平的表达, 如骨骼肌和脂肪组织, 它们也负责少量果糖代谢。

葡萄糖代谢的限速过程是6-磷酸果糖由果糖磷酸激酶催化为1, 6-二磷酸果糖。柠檬酸和三磷酸腺

苷 (Adenosine triphosphate, ATP) 可以抑制果糖磷酸激酶达到负反馈调节作用, 减少更多的葡萄糖进入肝脏。果糖的代谢与葡萄糖的代谢相差甚远, 不通过胰岛素调控<sup>[3]</sup>。果糖代谢是通过高表达和高亲和力的果糖激酶C (Ketohe xokinases-C, KHK-C) 完成的, 此激酶具有一定特异性<sup>[6]</sup>。果糖由果糖激酶催化生成1-磷酸果糖, 进一步由1-磷酸果糖醛缩酶催化而裂解为甘油醛和磷酸二羟丙酮, 甘油醛经甘油醛激酶催化与磷酸作用而转变为3-磷酸甘油醛, 之后与磷酸二羟丙酮缩合, 生成1, 6-二磷酸果糖, 这些中间产物可以沿着糖异生途径生成葡萄糖或糖原, 通过糖异生转变为葡萄糖或者代谢为乳酸, 或沿着糖酵解和有氧氧化途径生成乙酰CoA<sup>[3, 7]</sup>。

### 1.3 果糖代谢促进脂质合成

在肝脏中, 果糖和葡萄糖的代谢途径在磷酸三碳中间体处交汇, 因此果糖可以绕过限速环节, 其代谢中间产物可以直接进入糖酵解途径的下游<sup>[3]</sup>。果糖可以代谢为丙酮酸, 其与乙酰辅酶A结合后, 通过丙酮酸脱氢酶可以从头合成脂质和长链脂肪酸。果糖可以最终转化为葡萄糖、糖原、乳酸、脂肪酸和脂质, 促进脂质从头合成。因此, 代谢中间产物的累积可以转化为3-磷酸甘油的组成成分, 最后形成甘油三酯 (Triglycerides, TG)<sup>[8]</sup>, 果糖代谢最终生成葡萄糖的比例只占到很小部分, 其转化为游离脂肪酸 (Free fatty acid, FFA) 的比例较葡萄糖高<sup>[9]</sup>, 且绝大部分都转化为脂质<sup>[10]</sup>。果糖促进脂质从头合成有两条途径:

(1) 直接促进FFA合成; (2) 间接提高丙二酰辅酶A水平, 抑制肝肉碱棕榈酰转移酶1 (liver carnitine palmitoyl transferase 1, L-CPT1) 活性, 减少FFA进入线粒体, 使得长链脂酰CoA进入酯化途径<sup>[11]</sup>。由于缺乏调控, 过量果糖摄入会导致肝脏大量合成TG。这

基金项目: 中国农业科学院创新工程资助 (2019)

作者简介: 宿冬雪, 在读硕士, 研究方向: 代谢综合征

通讯作者: 郭孝萱, E-mail: guoxiaoxuan@caas.cn

些TG可以被肝脏组装进极低密度脂蛋白 (Very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL), 由于VLDL通过血液运输, 其中的TG能被脂蛋白脂酶分解成非酯化脂肪酸和单酰基甘油, 脂肪组织能够摄取这些成分重新合成TG。因此果糖是一种无法调控的TG产生来源物质, 高果糖摄入会导致高血脂、肥胖、IR和心血管疾病的患病风险提高<sup>[12]</sup>。

## 2 高果糖饮食和代谢综合征

### 2.1 糖脂代谢紊乱

很多动物实验表明, 长期的高果糖饮食会导致基本所有的代谢综合征病症, 包括高血脂、IR、体脂增加和高血压。急性和长期果糖实验中发生的主要现象是高血脂, VLDL水平提高, 同时清除VLDL的能力下降。其次是IR的发生, 以及胰岛素敏感性下降<sup>[13]</sup>。

柳嘉等<sup>[14]</sup>人(2014)利用脂肪乳、15%果糖水, 脂肪乳+7%果糖水、脂肪乳+15%果糖水喂养CD-1小鼠, 发现脂肪乳联合15%果糖水可以最先诱导小鼠产生糖耐量受损 (Impaired glucose tolerance, IGT), 并且在后面的几周持续表现为最严重的IGT。在3周时, 除了15%果糖水组以外, 其它三组都可以提高血液中低密度脂蛋白 (Low-density lipoproteins, LDL) 含量和总胆固醇 (Total cholesterol, TC) 含量。其中脂肪乳联合果糖组TC含量极显著提高, 并且脂肪和果糖在3、6、12周均起到协同促进TC的作用。

有相似研究表明, 果糖摄入会导致IGT产生<sup>[15]</sup>。NMRI雄性小鼠服用高果糖 (15%) 水、蔗糖 (10%) 饮料以及甜味剂 (0卡路里) 饮料73天后, 服用果糖水的小鼠体重明显增加, 体脂显著增加, 但其他两种饮料组体重均未发生明显变化, 蔗糖组体脂增加但没有显著差异。虽然各组小鼠的空腹血糖水平并未发生显著变化, 但是口服糖耐量实验 (Oral glucose tolerance test, OGTT) 结果表明, 果糖组血糖曲线下面积 (Area under curve, AUC) 变大, 但是没有显著差异。

高果糖和高蔗糖饮食广泛被用于复制IR的动物模型。果糖导致IR主要是干预了胰岛素受体底物磷酸化。Bezerra等<sup>[16]</sup>利用高果糖饮食喂饲大鼠28天后, 发现胰岛素受体和胰岛素受体底物 (Insulin receptor substrate-1, IRS-1) 蛋白水平没有变化, 但是在胰岛素刺激后, 肝脏胰岛素受体的酪氨酸磷酸化显著

降低为对照的71%。肝脏和肌肉IRS-1磷酸化水平分别降低为70%和76%。除此之外, 磷脂酰肌醇-3-激酶 (Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 表达降低为84%, 磷酸化酪氨酸磷酸酶表达降低为79%。实验结果说明, 高果糖饮食诱导下, 大鼠体内胰岛素信号转导初期步骤受到影响, 进而导致IR发生。此外, 还有类似实验结果表明, 高果糖饮食 (64%) 4周后, 大鼠肝脏胰岛素受体酪氨酸磷酸化减少, 同时, 胰岛素刺激下肝脏和骨骼肌的IRS-1磷酸化减少, PI3K激活受抑制, 说明果糖能影响胰岛素信号转导的某些环节<sup>[16]</sup>。

除了肝脏IR出现, 长期高果糖喂养的动物肌肉组织胰岛素敏感性也会发生变化。Zavaroni等<sup>[17]</sup>发现, 当大鼠饮食中66%的能量来自果糖时, 7天后糖耐量试验中胰岛素水平即可显著升高, 胰岛素敏感性下降, 发生IR。肌肉和肝脏胰岛素受体mRNA, 胰岛素受体数目均显著下降。另一个研究显示, 果糖喂养28天后, 大鼠体内胰岛素受体水平没有变化, 但是在肝脏和肌肉的胰岛素激发的自磷酸化 (IRS-1和IRS-2) 下降了72%, 阻碍了胰岛素发挥作用<sup>[18]</sup>。

高果糖诱导的IR在器官中发生大多会有先后顺序。首先会出现在果糖代谢的组织器官里, 如肝脏和肾脏, 然后是肌肉和脂肪组织的损伤。有报道发现, SD雄鼠经60%果糖喂饲7天后, 肌肉组织糖吸收无明显差异, 但肝脏葡萄糖输出显著高于空白对照组, 即肝脏产生IR。说明急性高果糖导致的IR主要是肝脏IR, 而不是肌肉组织IR<sup>[19]</sup>。高蔗糖饮食诱导大鼠1-2周后, 肝脏VLDL分泌紊乱, 糖原分解增加, 但是外周的胰岛素敏感性没有发生变化; 4-6周后, 外周胰岛素敏感性下降, 同时肌肉脂质累积。因此推测果糖是通过改变脂质代谢导致的胰岛素敏感性下降<sup>[20-21]</sup>。有报道证实了这个假设, 即高果糖诱导的IR, 与高脂诱导的IR有相似之处。两种诱导过程都在肌肉细胞中产生相似的胰岛素信号传递步骤。因此曲格列酮可以改善两者产生的IR<sup>[22]</sup>。

另外, 大鼠摄入高果糖时, 瘦素水平不会提高, 因此不会促进食欲。但是长时间的果糖进食, 会引起瘦素水平的升高, 说明机体发生瘦素抵抗。果糖也会提高脂联素水平, 发生脂联素抵抗<sup>[8]</sup>。

### 2.2 肝脏脂肪累积和炎症

大量研究表明果糖容易诱发肝脏出现非酒精性脂肪肝 (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)。柳嘉等<sup>[14]</sup>人 (2014) 利用脂肪乳、15%果糖水, 脂肪乳+7%果糖水、脂肪乳+15%果糖水喂养CD-1小鼠10周后, 肝脏TG水平与正常对照组相比, 分别显著提高了1.7、1.3、1.9和2.6倍, 脂肪和果糖均对肝脏TG产生起到显著作用, 并且有相互协同效果。Bergheim等发现果糖诱导的小鼠模型中, 肝脏切片显示中性粒细胞浸渍<sup>[23]</sup>。另一个研究发现, 肝脏切片中出现了大泡脂肪<sup>[24]</sup>。近来又有新的研究发现, 果糖能联合脂肪造成小鼠脂肪性肝炎。用低脂肪 (11%)、高脂肪 (36%) 或高脂肪 (36%) 联合高蔗糖 (30%) 喂养野生型或者果糖激酶敲除的小鼠15周后发现, 基因敲除小鼠血清高密度脂蛋白胆固醇 (High-density lipoprotein cholesterol, HDL) 显著升高, 说明果糖可能显著降低了血脂中的HDL含量。且高脂喂养的两种小鼠都有轻微的肝脏脂质累积, 但是高糖高脂喂养的野生小鼠发生了非常严重的脂肪肝并且还有低水平的炎症反应和纤维化。

高果糖饮食引发肝脏脂肪堆积和IR的机理复杂, 目前尚不明确。但目前有几个主要的理论, 包括提高脂质从头合成、激发脂质合成基因表达、抑制脂肪酸氧化和内毒素引起氧化应激等。

果糖引起餐后血清TG水平升高是因为其促进了肝脏脂质从头合成。通过前文我们知道, 果糖在肝脏可以通过糖异生生成葡萄糖或糖原, 一旦肝脏糖原饱和, 果糖代谢的中间产物就会导向甘油三酯的合成。而果糖在肠道消化通常会伴有葡萄糖, 因此果糖代谢中产物会迅速合成甘油三酯, 所以果糖饮食后会在FFA和血脂中发现其碳骨架。血脂又会进入VLDL并通过肝脏释放, 最终储存在脂肪和肌肉组织中<sup>[25]</sup>。果糖代谢中间产物还可以通过线粒体的丙酮酸脱氢酶成为丙酮酸, 再代谢为乙酰辅酶A和柠檬酸, 为从头合成脂质提供底物。果糖不仅促进脂质从头合成, 提供内源性FFA, 同时也增加了肝内的来源于体循环的FFA<sup>[26]</sup>, 因此导致肝脏脂质的增加。

果糖饮食可以激发脂质合成基因的表达。脂质从头合成主要由两种重要的蛋白进行调控, 碳水化合物应答元件结合蛋白 (Carbohydrate response element binding protein, ChREBP) 和固

醇调节元件结合蛋白 (Sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP-1c)。果糖摄入激发ChREBP, 并且与SREBP协同, 提高脂质基因的表达, 这其中包括乙酰辅酶A羧化酶 (Acetyl CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合成酶 (Fatty acid synthase, FAS) 和硬脂酰辅酶A去饱和酶 (Stearoyl coenzyme-A desaturase-1, SCD-1) 的表达<sup>[27]</sup>。SREBP-1c负责胰岛素激发的脂质代谢酶激活。有学者认为葡萄糖和果糖促进脂质从头合成与激发SREBP-1c有关<sup>[28]</sup>。和葡萄糖相比, 果糖是更好的脂质合成和SREBP-1c激活剂。Erion等人<sup>[29]</sup>用反义寡核苷酸抑制ChREBP基因和蛋白表达, 发现高脂和高果糖分别喂养的大鼠血清中瘦素以及血液中的FFA水平在基因抑制后都显著下降; 脂质代谢相关酶的mRNA均下降, 包括L-丙酮酸激酶、FAS、ACC2、SCD1和微粒体甘油三酯转移蛋白, 其中FAS的蛋白表达显著下降, 导致脂质从头合成减少了31%。实验中还发现, 基因抑制后, 果糖组AST、ALT和UA水平升高, 但是高脂组没有发生类似的状况, 可能是果糖激酶和果糖醛缩酶活性受到抑制, 导致果糖不能完全代谢, 最终机体出现果糖不耐。因此以ChREBP为靶点治疗疾病, 还需要考虑膳食因素, 否则容易引起果糖不耐。另外, 有研究发现, 果糖不能诱导缺乏硬脂酰CoA去饱和酶的小鼠从头合成脂质, 这种酶催化棕榈酸 (Palmitic acid, PA) 变为油酸 (Oleic acid, OA), 并且饮食中的OA可以加剧由果糖诱导的高血脂症状。说明内源性的OA可能直接参与到了果糖引起的脂质从头合成, 推测食源性的OA可能会协同调控脂质基因表达<sup>[30]</sup>。

此外, 果糖调节肝脏脂质合成一个另外的重要分子途径是抑制脂肪酸氧化代谢。一方面, 1-磷酸-果糖可以通过降低过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$  (Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR $\alpha$ ) mRNA水平, 从而降低游离脂肪酸氧化酶的表达<sup>[31]</sup>; 另一方面, 柠檬酸作为果糖代谢中间产物, 累积过多会导致丙二酰辅酶A的合成, 其是CPT-1的抑制物, 进而抑制 $\beta$ 氧化<sup>[32]</sup>。因此, 脂质从头合成和 $\beta$ 氧化损伤是会同时出现的, 最终导致肝脏内脂质累积。缺乏醛缩酶B的人群不能将果糖转化为TG, 因此不会因为过量果糖而患脂肪肝<sup>[33]</sup>。这个现象说明其他的中间产



物可以促进合成和/或降低 $\beta$ 氧化。

近年来研究显示,果糖引起的NAFLD或非酒精性脂肪肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis, NASH)还与肠道内菌群过度增长和肠道通透性增加有关,导致内毒素进入体内的含量增加,激活肝脏Kuffer细胞,进一步产生氧化应激,恶化病症<sup>[34]</sup>。

### 2.3 肝脏和血液中UA含量增加

KHK和其他己糖激酶不同,在果糖代谢中,一分子果糖代谢会消耗掉两分子的ATP,因此这个代谢过程中会消耗大量的ATP<sup>[35]</sup>,二磷酸腺苷进一步分解为单磷酸腺苷(Adenosine monophosphate, AMP)。最终,AMP会受到两种竞争性酶的代谢调控:AMP激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和黄嘌呤脱氢酶(Xanthine dehydrogenase, XDH)。AMPK比XDH更活跃,因此AMP可以重新被合成为肝脏可用的ATP。NASH发生时AMPK的活性会下降,使得肝细胞在消耗果糖时更容易ATP耗竭<sup>[36]</sup>。只要果糖存在,KHK即会将其迅速磷酸化,减少ATP,使得AMP迅速产生,转化为肌苷酸IMP或磷酸化为腺苷,这些最终都被黄嘌呤氧化酶降解为次黄嘌呤和UA。此外,磷酸消耗刺激AMP腺苷脱氨酶的活性,促使AMP降解为IMP和UA<sup>[37]</sup>。因此,与葡萄糖和其他糖类不同的是,果糖可以使得肝脏细胞中累积UA<sup>[38]</sup>。运动、二甲双胍、噻唑烷二酮类药物和脂联素,均可以激活AMPK,减少UA生成,改善NASH。

### 2.4 动物肝脏线粒体损伤

有研究发现,与普通饮食大鼠相比,SD大鼠喂养高果糖8周后,虽然血糖、体重和体蛋白水平无变化,但是胰岛素抵抗指数(Homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)、体脂、血清胰岛素、血清FFA、肝脏脂质从头合成、肝脏FAS和SCD-1酶活性显著升高。线粒体出现氧化应激损伤,包括线粒体脂质和蛋白的损伤,超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)活力下降,最终会引起抗氧化能力下降<sup>[39]</sup>。

### 2.5 高血压和心血管损伤

对啮齿类动物来说,高果糖摄入诱发心肌功能障碍,主要包括:提高血压、心率、心脏血管紧张素II(Angiotensin II, Ang II)水平、活性氧和脂质过氧化反应,减少了心脏的抗氧化剂的浓度。IR和心脏

衰竭之间的联系已经研究的非常成熟,病程中会伴有心肌细胞数、葡萄糖的转运率和GLUT4的表达量的减少<sup>[40]</sup>,但是IR和心脏衰竭之间的联动机制与果糖引起的心肌功能紊乱不同,后者紊乱症状有钙稳态的波动<sup>[41]</sup>。例如长期摄入高剂量的果糖对啮齿类动物体内钙吸收和钙响应值产生巨大的影响。

果糖产生的晚期糖基化终产物(Advanced glycation end products, AGEs)会对内皮细胞产生影响。果糖喂养大鼠用二甲双胍干预后,抑制体内AGEs生成,即可减轻代谢综合征<sup>[42]</sup>。果糖喂养大鼠具有多种代谢综合征特点,可以作为模拟高血压的动物模型,并可用于研究IR/补偿高胰岛素血症和高血压之间的关系。果糖摄入也会影响几种血管收缩剂,包括内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)、AngII和血栓烷A2的过度表达<sup>[43]</sup>。近来研究发现ET-1主要是由果糖诱导的,AngII则在果糖喂养大鼠形成IR过程中扮演了重要角色<sup>[44]</sup>。ET-1通过调节AngII的水平减轻果糖诱导的高血压症状的恶化。一氧化氮、血管内皮依赖性舒张功能受损和性激素在果糖诱导的高血压大鼠的发病机制中也起到一定作用<sup>[43]</sup>。活性氧自由基(Reactive Oxygen Species, ROS)的增加和UA水平升高会加重果糖诱导的高血压。

### 2.6 肾脏损伤

很多实验表明,高果糖饮食会对肾脏产生不利影响。果糖饮食诱导的代谢综合征的实验中,60%是伴随着肾脏肥大和肾小球前动脉的小动脉病<sup>[45]</sup>。肾小管表达GLUT5和KHK-C,果糖则能诱导上调这两种蛋白,使得肾脏代谢果糖能力增加,代谢产物尿酸浓度提高,继而损伤肾脏功能。

### 2.7 骨骼病变

Felice等<sup>[46]</sup>研究了高果糖饮食诱导的代谢综合征对年轻雄性大鼠的长干骨形态的影响以及对骨组织再生的影响。通过28天饲养,高果糖诱导大鼠发生代谢综合征。14天以后通过手术得到顶叶伤口,并开始测定骨愈合。结果表明果糖诱导的代谢综合征对股骨头干骺端微体系结构有害并有损骨组织再生。果糖可减少骨髓基质干细胞的成骨潜力和相关基因的表达。除此之外,它增加了骨髓基质干细胞生成脂肪的潜能和PPAR $\gamma$ 的表达,导致骨骼病变。

本文从不同的角度揭示了高果糖饮食对机体的

危害,包括糖脂代谢紊乱、肝脏脂质积累、高尿酸血症、高血压等。明确果糖的副作用,有助于对特定的代谢紊乱人群进行正确的饮食指导,防止疾病加速进展。不管是普通人群,还是已经有糖脂代谢紊乱等危险因素的人群,都应该明确地认识到过量食用果糖的危害,尽可能减少果糖摄入量,预防或者减缓代谢综合征的发生与进展。

#### 参考文献

- [1] Bray G A, Nielsen S J, Popkin B M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, 79 (4):537-543.
- [2] Tappy L and Lê KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiological Reviews*, 2010, 90, 23-46.
- [3] Havel, Peter J. Dietary Fructose: Implications for Dysregulation of Energy Homeostasis and Lipid/Carbohydrate Metabolism[J]. *Nutrition Reviews*, 2005, 63 (5): 133-157.
- [4] Suzuki T, Douard V, Mochizuki K, et al. Diet-induced epigenetic regulation in vivo of the intestinal fructose transporter GLUT5 during development of rat small intestine[J]. *Biochemical Journal*, 2011, 435 (1):43-53.
- [5] Mayes P A. Intermediary metabolism of fructose[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1993, 58 (5 Suppl):754S.
- [6] Asipu A, Hayward B E, O'reilly J, et al. Properties of normal and mutant recombinant human ketohexokinases and implications for the pathogenesis of essential fructosuria. *Diabetes*, 2003, 52, 2426-2432.
- [7] Hallfrisch J, Ellwood KC, Michaelis OE, et al. Effects of dietary fructose on plasma glucose and hormone responses in normal and hyperinsulinemic men. *The Journal of Nutrition*, 1983, 113, 1819.
- [8] Tran L T, Macleod K M, Mcneill J H. Chronic etanercept treatment prevents the development of hypertension in fructose-fed rats[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2009, 330 (1-2):219-228.
- [9] Aoyama Y, Yoshida A, Ashida K. Effect of dietary fats and fatty acids on the liver lipid accumulation induced by feeding a protein-repletion diet containing glycerol to protein-depleted rats[J]. *Journal of Nutrition*, 1977, 104 (6):1120-1125.
- [10] Bantle J P, Raatz S K, Thomas W, et al. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000, 72 (5): 1128.
- [11] McGarry, J. D. Malonyl-CoA and carnitine palmitoyltransferase I: an expanding partnership[J]. *Biochemical Society Transactions*, 1995, 23 (3):481-485.
- [12] Elliott SS, Keim NL, Stern JS, et al. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2002, 76, 911-922.
- [13] Stanhope K L, Schwarz J M, Keim N L, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight / obese humans[J]. *The Journal of clinical investigation*, 2009, 119 (5):1322-1334.
- [14] 柳嘉,郭孝萱,吴薇,等.高糖高脂诱导胰岛素抵抗 HepG2细胞模型的建立及活性成分的功能评价[J]. *食品科技*, 2012 (3):73-82.
- [15] Jürgens H, Haass W, Castaneda TR, et al. Consuming Fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obesity Research*, 2005 (13):1146-1156.
- [16] Bezerra RM, Ueno M, Silva MS, et al. A high fructose diet affects the early steps of insulin action in muscle and liver of rats. *The Journal of Nutrition*, 2000 (130): 1531-1535.
- [17] Zavaroni I, Sander S, Scott S, et al. Effect of fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat[J]. *Metabolism Clinical & Experimental*, 1980, 29 (10):970-973.

- [18] Ueno M, Bezerra R M, Silva M S, et al. A high-fructose diet induces changes in pp185 phosphorylation in muscle and liver of rats[J].Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2000, 33 (12):1421-7.
- [19] Tobey T A, Mondon C E, Zavaroni I, et al. Mechanism of insulin resistance in fructose-fed rats[J].Metabolism Clinical and Experimental, 1982, 31 (6):608-612.
- [20] Pagliassotti M J, Prach P A. Quantity of sucrose alters the tissue pattern and time course of insulin resistance in young rats[J].American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 1995, 269 (3):R641-R646.
- [21] Pagliassotti M J, Prach P A, Koppenhafer T A, et al. Changes in insulin action, triglycerides, and lipid composition during sucrose feeding in rats[J].Am J Physiol, 1996, 271 (5 Pt 2):R1319.
- [22] Lee M K, Miles P D, Khoursheed M, et al. Metabolic effects of troglitazone on fructose-induced insulin resistance in the rat. [J].Metabolism Clinical & Experimental, 1995, 44 (11):1489-94.
- [23] Bergheim I, Weber S, Vos M, et al. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: Role of endotoxin[J].Journal of Hepatology, 2008, 48 (6):990-992.
- [24] Armutcu Fmer Coskun, Ahmet Gürel, et al. Thymosin alpha 1 attenuates lipid peroxidation and improves fructose-induced steatohepatitis in rats[J].Clinical Biochemistry, 2005, 38 (6):540-547.
- [25] Lanaspa M A, Tapia E, Soto V, et al. Uric Acid and Fructose:Potential Biological Mechanisms[J].SEMINARS IN NEPHROLOGY, 2011, 31 (5):426-432.
- [26] McGarry, J. D. Malonyl-CoA and carnitine palmitoyltransferase I:an expanding partnership[J].Biochemical Society Transactions, 1995, 23 (3):481-485.
- [27] Uyeda K, Repa J J. Carbohydrate response element binding protein, ChREBP, a transcription factor coupling hepatic glucose utilization and lipid synthesis[J].Cell Metabolism, 2006, 4 (2):0-110.
- [28] Minehira K, Vega N, Vidal H, et al. Effect of carbohydrate overfeeding on whole body macronutrient metabolism and expression of lipogenic enzymes in adipose tissue of lean and overweight humans[J].Int J Obes Relat Metab Disord, 2004, 28 (10):1291-1298.
- [29] Erion D M, Popov V, Hsiao J J, et al. The Role of the Carbohydrate Response Element-Binding Protein in Male Fructose-Fed Rats[J].Endocrinology, 2013, 154 (1):36-44.
- [30] Miyazaki M, Dobrzyn A, Man W C, et al. Stearoyl-CoA Desaturase 1 Gene Expression Is Necessary for Fructose-mediated Induction of Lipogenic Gene Expression by Sterol Regulatory Element-binding Protein-1c-dependent and -independent Mechanisms[J].Journal of Biological Chemistry, 2004, 279 (24):25164-25171.
- [31] Nagai Y, Nishio Y, Nakamura T, et al. Amelioration of high fructose-induced metabolic derangements by activation of PPAR $\alpha$  [J].American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism, 2002, 282 (5):E1180-E1190.
- [32] Dekker M J, Su Q, Baker C, et al. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. [J].American Journal of Physiology Endocrinology & Metabolism, 2010, 299 (5):685-94.
- [33] Levi B, Werman M J. Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats. [J].Journal of Nutrition, 1998, 128 (9):1442.
- [34] Spruss A, Kanuri G, Wagnerberger S, et al. Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice[J].Hepatology, 2009, 50.
- [35] Van d B G, Bronfman M, Vanneste R, et al.

- The mechanism of adenosine triphosphate depletion in the liver after a load of fructose. A kinetic study of liver adenylate deaminase[J]. *Biochemical Journal*, 1977, 162 (3):601-609.
- [36] Abdelmalek M F, Suzuki A, Guy C, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2010, 51 (6):1961-1971.
- [37] Lanaspa M A, Tapia E, Soto V, et al. Uric Acid and Fructose: Potential Biological Mechanisms[J]. *SEMINARS IN NEPHROLOGY*, 2011, 31 (5):426-432.
- [38] Lanaspa M A, Sanchez-Lozada L G, Choi Y J, et al. Uric Acid Induces Hepatic Steatosis by Generation of Mitochondrial Oxidative Stress: POTENTIAL ROLE IN FRUCTOSE-DEPENDENT AND -INDEPENDENT FATTY LIVER[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287 (48): 40732-40744.
- [39] Crescenzo R, Bianco F, Italia Falcone... Increased hepatic de novo lipogenesis and mitochondrial efficiency in a model of obesity induced by diets rich in fructose[J]. *European Journal of Nutrition*, 2013, 52 (2):537-545.
- [40] Mellor K M, Bell J R, Ritchie R H, et al. Myocardial insulin resistance, metabolic stress and autophagy in diabetes[J]. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2013, 40 (1):56-61.
- [41] Mellor K M, Wendt I R, Ritchie R H, et al. Fructose diet treatment in mice induces fundamental disturbance of cardiomyocyte  $Ca^{2+}$  handling and myofilament responsiveness. [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302(4): H964-72.
- [42] Wang X, Jia X, Chang T, et al. Attenuation of hypertension development by scavenging methylglyoxal in fructose-treated rats[J]. *Journal of Hypertension*, 2008, 26 (4): 765-772.
- [43] Tran L T, Yuen V G, Mcneill J H. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2009, 332 (1-2):145-159.
- [44] Tran L, Macleod K and Mcneill J. Endothelin-1 modulates angiotensin II in the development of hypertension in fructose-fed rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2009a, 325, 89-97
- [45] SánchezLozada LG, Tapia E, Jiménez A, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292 (1):F423.
- [46] Felice J I, Gangoiti, María Virginia, Molinuevo, María Silvina, et al. Effects of a metabolic syndrome induced by a fructose-rich diet on bone metabolism in rats[J]. *Metabolism*, 2014, 63 (2):296-305.

## Research Advances in Metabolic Syndrome of High Fructose Diet

Xu Dongxue<sup>1,2</sup>, Guo Xiaoxuan<sup>1</sup>

( 1. Institute of Quality Standard and Testing Technology for Agro-Products of CAAS, Beijing 100081;  
2. College of Animal Science and Technology, China Agriculture University, Beijing 100193 )

**Abstract:** In recent years, fructose has been widely used for commercial purposes, such as snacks, condiments and soft drinks. With the increase of fructose intake, the incidence of glucose and lipid metabolism disorders has increased significantly. The harm of fructose, especially the relationship between fructose and metabolic syndrome, have been revealed in more and more epidemiology study. This paper reviews the metabolic characteristics of fructose and the correlation between fructose and metabolic syndrome.

**Key words:** Fructose; Metabolism syndrome; Mechanism