

· 老年人代谢综合征专栏 ·

成年大鼠接受高脂或热量限制饮食对其衰老后身体构成、糖脂代谢及胰岛内 β 、 α 细胞分泌功能影响的比较研究

孙倩倩, 王 双*, 王凌霄

(四川大学华西医院老年病科, 成都, 610041)

【摘要】目的 通过对成年大鼠给予高脂饮食(HFD)或能量限制饮食(CRD)干预至老年期,比较糖脂代谢指标及胰岛细胞内胰岛素/胰高血糖素分泌功能的变化,探讨热量摄入在衰老伴胰岛素抵抗中的作用机制。方法 14~16月龄雄性SD大鼠45只分别给予高脂饮食(热量为5.86kcal/kg,以脂肪供能为主,占总热量的43.27%),正常饮食(热量为3.2kcal/kg)及限制能量摄入(热量为1.6kcal/kg),分别在干预0,8,16周时检测大鼠的体质量,腹腔脂肪,体脂比,空腹血糖(FBG),甘油三酯(TG),胆固醇(TC),血浆游离脂肪酸(FFA)及血浆胰岛素水平,并根据FBG和空腹胰岛素计算稳态胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HOMA- β 和胰岛素敏感性(ISI)。应用免疫组化方法检测胰岛内胰岛素及胰高血糖素分泌及表达量的变化。结果 (1)成年大鼠衰老过程中,体质量、腹腔脂肪、体脂比、FFA、TG、FBG及胰岛素均随年龄的增加而升高;由此计算的HOMA-IR升高,ISI和HOMA- β 降低,但差异无统计学意义。胰岛细胞内胰岛素/胰高血糖素的水平和胰岛 β/α 的面积未见明显变化。(2)HFD组大鼠16周时,HOMA-IR明显上升,ISI明显降低,体质量、腹腔脂肪、体脂比显著增加,FFA显著升高,血胰岛素、胰岛内胰岛素和胰高血糖素分泌量增多,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(3)CRD干预时HOMA-IR显著降低,ISI和HOMA- β 显著升高;体质量、腹腔脂肪显著降低($P < 0.05$),空腹血糖及胰岛素降低,血浆FFA,TG,TC水平降低;胰岛内胰岛素和胰高血糖素的表达水平亦显著性降低。结论 SD大鼠出现胰岛素抵抗、胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞分泌功能下降等增龄变化,因自成年期开始HFD干预而进一步恶化,因CRD干预显著改善;FFA是增龄过程中受HFD或CRD的影响早且变化最持久的因子;HFD以胰岛素分泌增高为主,作用靶点可能主要在胰岛 β 细胞,而CRD以降低胰高血糖素为主,作用靶点侧重于 α 细胞。

【关键词】高脂饮食;限制能量饮食;血糖;游离脂肪酸;胰岛素;胰高血糖素;胰岛素抵抗指数

【中图分类号】 R587

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00167

A comparative study of high-fat diet and calorie restrict diet from adulthood on body composition, metabolic profile, morphology and secretary status of islet β/α cells during aging in rats

SUN Qianqian, WANG Shuang*, WANG Lingxiao

(Department of Geriatrics, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Objective To observe the changes of body composition, metabolic profile, and morphology and secretary status of islet β/α cells with high-fat diet (HFD, calorie is 5.86kcal/kg) and calorie restrict diet (CRD, calorie is 1.6kcal/kg) from middle adulthood to later adulthood. **Methods** A total of 45 male SD rats, 14 to 16 months of age were randomly divided into normal diet (ND), HFD and CRD groups. At 0(14-16 months), 8(16-18 months), 16(18-20 months) weeks, body weight (BW), visceral fat, body fat ratio were measured as body composition; blood was collected to detect triglyceride and cholesterol as lipid profile, as well as free fatty acid (FFA), fasting blood glucose and insulin. HOMA-IR, HOMA- β and ISI were calculated according to the levels of fasting glucose and insulin. The secretary status of insulin and glucagon in islet were assessed by immunohistochemistry, and the area of α/β -cell was measured. **Results** In adult rats, BW, visceral fat, body fat ratio, lipid profile, FFA, fasting glucose and insulin were increased with aging, meanwhile HOMA-IR increased while HOMA- β and ISI were decreased ($P > 0.05$), and the areas and levels of insulin and glucagon within islet had no significant change. In HFD group, BW, visceral fat, body fat ratio, triglyceride, FFA, fasting glucose and insulin were significantly

收稿日期: 2012-07-11; 修回日期: 2012-07-24

基金项目: 四川省科技厅项目(0040205301496)

通讯作者: 王 双, Tel: 028-85422329, E-mail: wans0211@hotmail.com

increased during the 16 weeks, HOMA-IR was increased while ISI decreased, and levels of insulin and glucagon within islet were dramatically increased ($P < 0.05$). In CRD group, BW, visceral fat, body fat ratio, triglyceride, FFA, fasting glucose, insulin and HOMA-IR were all decreased, while HOMA- β and ISI were increased, and levels of insulin and glucagon within islet were dramatically decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** The age-related changes of increased insulin resistance, decreased insulin sensitivity were deteriorated by HFD, and improved by CRD. FFA was the earliest and most common impact factor in both HFD and CRD. As insulin levels in both serum and islet were increased in HFD group at 8 weeks, islet glucagon levels was decreased significantly at the same time in CRD group, β cell was the targeted cells by HFD whereas α cells by CRD.

【Key words】 high-fat-diet; caloric restricted diet; fasting blood glucose; free fatty acid; insulin; glucagon; insulin resistance index

This work was supported by Scientific Research Foundation of Technology Department of Sichuan Province (0040205301496)

2 型糖尿病的发病与个体能量摄入的水平和能量代谢状态密切相关。高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 使糖尿病发病率增加已为大量研究所证实; 而能量限制饮食 (calorie restrict diet, CRD), 定义为营养不良的最低热卡摄入则具有相反的作用, 且能延长多个物种的寿命^[1]。研究表明, 幼年接受 30%~60% 随意饮食能量, 可延长动物 30%~60% 的寿命^[2,3], 但如在成年以后 (12 月龄) 才开始, 则仅可延长 10%~20% 寿命^[4]。因此早年接受 CRD 较成年后接受 CDR 对延长寿命的获益更好。然而在漫长生命周期热量控制过程中, 一旦在成长过程中获得足够饮食, 个体则会出现追赶生长导致糖尿病发病率增加^[5]。另一方面, 即使幼年时未能进行 CRD, 在成年后仅进行一段时间的严格饮食控制, 也能产生良好的遗传效应因而减少糖尿病及并发症的发生, 如大庆研究^[6], 芬兰糖尿病预防研究 (Diabetes Prevention Study, DPS)^[7] 等所得结果。我们以往的研究证明了在胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 过程中, 除了胰岛 β 细胞外, 胰岛 α 细胞也存在 IR^[8], 并发现增龄过程中也有胰岛 β 细胞体积增大、细胞内胰岛素分泌量减少、对葡萄糖刺激出现峰值降低、达峰时间延迟等 IR 现象存在^[9]。由于胰高糖素的分泌受胰岛内胰岛素分泌水平的精密调控, 以往将胰岛 β 和 α 细胞分开讨论的研究具有局限性, 难以阐明二者与胰岛素敏感性的关系。此外, 在衰老不可避免伴随胰岛素敏感性下降的背景基础上, 限制热量干预对胰岛素敏感性的机制研究文献报道不一致; 且以往的研究在阐述高脂或热量限制饮食与胰岛素敏感性关系时, 常分别以年轻动物 (2~3 月龄以下) 为研究对象, 未将两者进行直接比较, 未考虑衰老相伴 IR 增加因素的影响。因此本研究借助直接比较成年期接受 CRD 或 HFD 对衰老过程中胰岛素敏感性影响极其相关因素的变化, 并在整体水平观察胰岛内 β 和 α 细胞分泌变化, 可以避免以往研究中的不足, 因而可以部分地阐明 HFD/CRD 对衰老胰岛素敏感性变化的机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物和喂养

健康 14~16 月龄雄性 SD 大鼠 45 只, 体质量 500~550 g, 由四川大学华西动物中心提供, 动物置于安静、通风、干燥的环境中。所有实验动物适应性喂养 1 周后称体质量。随机分为 3 组, 每组 15 只, 分别为 HFD, 正常饮食 (normal diet, ND) 和 CRD 组。ND 组采用标准颗粒饲料 (碳水化合物:脂肪:蛋白质:其他=53.77:3.67:18.83:23.73) 及标准饮用水 (购于四川大学华西动物实验中心) 按常规饲养。HFD (饲料由 60% 普通饲料、20% 猪油、10% 蔗糖及 10% 蛋清混合制成, 能量构成比为: 碳水化合物:脂肪:蛋白质:其他=22.68:43.27:26.51:7.54), 其中 CRD 给予 50% ND 组总热量, 饲料中热量构成比例同于 ND。

1.2 主要试剂

动物胰岛素放射免疫试剂盒 (北京北方生物技术研究所); 血脂测定试剂盒和总胆固醇 (total cholesterol, TC) 测定试剂盒 (四川省迈克科技有限责任公司); 游离脂肪酸 (free fat acid, FFA) 测定试剂盒 (北京九强公司); 血糖仪 Accu-chek Active (美国罗氏), 胰岛素抗体 (北京博奥森生物技术有限公司), 胰高血糖素抗体 (北京博奥森生物技术有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 测量大鼠体质量、腹腔脂肪和体脂比 每周定时称体质量, 大鼠禁食 12 h 后, 分别于 0、8、16 周时腹腔注射水合氯醛 (3 ml/kg) 麻醉, 仰卧固定, 消毒腹部, 逐层剪开皮肤, 迅速取出睾丸及肾脏周围的全部脂肪并称量。根据公式计算体脂比: 体脂比=[睾丸脂肪质量 (g) + 肾周脂肪质量 (g)]/体质量 (g) $\times 100\%$ 。

1.3.2 血糖、血脂、FFA、血浆胰岛素水平的检测 三组动物均分别于饲养 0、8、16 周时过夜禁食 12 h 后, 麻醉后仰卧固定 (方法同前), 用 10% 水合

氯醛(3 ml/kg)腹腔麻醉注射,采心血测血糖,同时留取血浆标本后,于-20℃冰箱保存统一检测。血浆胰岛素用ELISA法测定,甘油三酯(triglyceride, TG)采用GPO-POD法测定,TC采用酶偶联比色法测定,FFA采用比色法测定。

1.3.3 胰岛素敏感指数、胰岛素抵抗指数和胰岛β细胞功能的计算 根据大鼠血糖和空腹胰岛素,采用下列公式计算胰岛素敏感指数(insulin sensitive index, ISI)、HOMA胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛β细胞功能(HOMA-β)指数。ISI=1/(空腹血糖×空腹胰岛素); HOMA-IR=(空腹血糖×空腹胰岛素)/22.5; HOMA-β=20×空腹胰岛素/(空腹血糖-3.5)。

1.3.4 胰岛素/胰高血糖素免疫组化染色 大鼠过夜禁食12h后,腹腔麻醉仰卧固定(方法同前),逐层剪开腹壁,迅速分离胰腺,4%多聚甲醛溶液固定,进行常规石蜡切片。常规脱蜡倒水,过氧化氢封闭内源性过氧化物酶10 min,以消除内源性过氧化物酶的活性;一抗37℃孵育2h,4℃冰箱过夜,一抗浓度分别为兔抗鼠胰岛素抗体1:200,兔抗鼠胰高血糖素抗体1:100;生物素标记二抗,37℃孵育30min;滴加三抗,37℃孵育40min后,苏木素复染,封片,显微镜下观察并拍照。用PBS代替一抗作为阴性对照。

1.3.5 胰岛素/胰高血糖素免疫组化的图像采集及分析 采用Olympus显微镜于光镜下对免疫组化切片采图,每只动物切片标本随机抽样2张,每张切片采5幅图,用Image-pro plus 5.0软件分析所采图像的平均光密度值(mean OD, MOD),并根据胰岛素和胰高血糖素的表达计算胰岛β细胞和α细胞的面积。在测量窗内对免疫组化反应图像进行离散数字化采样,根据显示的光密度信息,确定其阈值。将这些阈值在测量窗内进行二值化处理,选择2个定

量参数,分别为平均光密度值MOD和面积。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行分析,所得数据用均值±标准差表示,采用ANOVA进行统计学分析。方差不齐时,进行变量转换,组间两两比较采用SNK统计分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同饮食喂养对成年大鼠体质量、腹腔脂肪、体脂比的影响

在ND组中,大鼠体质量、腹腔脂肪、体脂比逐渐升高,但3个不同月龄组间两两间相比差异无统计学意义。与干预前比较,HFD使大鼠腹腔脂肪、体脂比增加,至16周(20月龄)时,大鼠体质量、腹腔脂肪和体脂比显著高于同月龄ND组大鼠,但体脂比无明显变化(表1)。

与干预0周相比,CRD组8周时体质量显著降低,但腹腔脂肪至16周时方才减少明显,而体脂比始终未出现有统计学意义的变化。

CRD组与HFD组比较,8周时CRD即可显著减少体质量、腹腔脂肪和体脂比(P<0.01;表1)。

2.2 不同饮食对成年大鼠血脂及FFA的影响

ND组大鼠中,与0周比较,16周时动物FFA和TG均有升高,但差异无统计学意义;胆固醇在各月龄的动物间无明显差异。与0周时比较,HFD组动物FFA水平从8周时开始显著增高(P<0.01);TG在16周时显著增高(P<0.05);而TC水平未见有统计学意义的升高。相应的,CRD从8周开始FFA明显降低,16周时更为明显甚;TG水平在干预16周时显著减少,而TC从8周开始显著降低(图2;P<0.05)。

表1 CRD或HFD对大鼠体质量、腹腔脂肪、体脂比的影响

Table 1 Effect of HFD or CDR on body composition of rats

(n=5, $\bar{x} \pm s$)

组别		体质量(g)	腹腔脂肪(g)	体脂比
0周(14~16月龄)	ND	520.00±18.03	15.67±0.93	3.05±0.28
	HFD	515.00±26.46	15.74±1.69	3.02±0.22
	CRD	513.33±18.28	15.57±2.70	3.02±0.43
8周(16~18月龄)	ND	525.00±13.23	15.98±1.83	3.04±0.28
	HFD	542.67±28.22	25.12±10.00*	4.58±1.57*
	CRD	490.00±10.00*	14.98±1.78	3.06±0.40
16周(18~20月龄)	ND	531.67±27.54	16.79±1.68	3.17±0.43
	HFD	566.67±28.87 [#]	33.63±4.20 ^{###}	5.97±1.01 [#]
	CRD	466.67±15.27 [#]	11.67±1.68 [#]	2.49±0.33

注: CRD: 能量限制饮食; HFD: 高脂饮食; ND: 正常饮食。与相同饮食组0周比较, *P<0.05; 与16周ND组比较, [#]P<0.05, ^{###}P<0.01; 与16周HFD组比较, P<0.01

2.3 不同能量饮食对成年大鼠空腹血糖、空腹胰岛素、ISI、HOMA-IR 和 HOMA-β 的影响

8周时大鼠空腹血糖、胰岛素和 HOMA-IR 开始升高, ISI 降低, 但无统计学意义(表3)。

16周时, HFD 组使动物空腹血糖轻微升高, 伴有血清胰岛素和 HOMA-IR 显著增加, 及 ISI 显著性下降($P < 0.05$, 表3), 但 HOMA-β 无明显改变; 而 CRD 则显著降低空腹血糖和血浆胰岛素水平($P < 0.05$), 改善 HOMA-IR ($P < 0.05$)、ISI ($P < 0.01$) 和 HOMA-β ($P < 0.05$)。

2.4 胰岛细胞内胰岛素、胰高血糖素表达、和胰岛 β/α 细胞面积比较

免疫组化染色可见胰岛 β 细胞呈棕褐色, 分布于胰岛中央部分, 而胰高血糖素 α 细胞(染色为深棕色)为 α 细胞, 分布于胰岛的外周部(图4)。在 HFD 组 16 周时, 可见 α 细胞分布变化: 数量增多并向胰岛中央部分生长。ND 组动物胰岛素 MOD 值和计算的 β 细胞面积随着年龄的增加逐渐降低, 而胰高血糖素和 α 细胞面积则有增加趋势, 但无统计学

意义。HFD 干预 16 周, 胰岛素和胰高血糖素的分泌水平均显著性升高($P < 0.05$)。而 CRD 干预 16 周时胰岛素($P < 0.05$)和胰高血糖素($P < 0.01$)的分泌水平均显著性降低。两种干预均未使胰岛 β 和 α 细胞面积有显著改变(图1; 表4)。

3 讨论

HFD 所致腹型肥胖及其相关代谢变化是 2 型糖尿病发病的基础, 而 CRD 则有反向调节的作用。研究显示, 幼年与成年个体对 CRD 有不同反应。幼年期低热量饮食可因成长过程中环境改变导致追赶生长而增加糖尿病发病^[5,10], 因而难以实现降低糖尿病发生、延长寿命的初衷。而成年期一定阶段热量限制能减少糖尿病发生, 虽有临床证据, 但机制尚未完全阐明。成年个体进入老年期的过程中本身即伴有腹部肥胖和胰岛素抵抗增加, 在本研究中常规饮食大鼠从 14~16 月龄喂养至 18~20 月龄时, 体质量、身体构成(腹腔脂肪和体脂比), 血脂及空腹血糖、胰岛素均有增龄相关变化, 与文献报道相符^[11]。将自然衰老作为对照来比较与胰岛素抵抗有关的促

表 2 HFD 和 CRD 对大鼠血浆游离脂肪酸, 和甘油三酯及胆固醇的影响

Table 2 Effect of HFD or CDR on level of FFA, TG, TC in adult SD rats ($n=5$, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别		FFA	TG	TC
0周(14~16月龄)	ND	367.33 ± 7.51	1.03 ± 0.20	1.87 ± 0.08
	HFD	370.67 ± 9.71	0.92 ± 0.04	1.87 ± 0.12
	CRD	367.33 ± 8.62	0.92 ± 0.12	1.87 ± 0.04
8周(16~18月龄)	ND	372.33 ± 6.81	0.92 ± 0.11	1.93 ± 0.10
	HFD	437.33 ± 29.37**	1.06 ± 0.09	1.94 ± 0.13
	CRD	315.67 ± 10.50*	0.84 ± 0.07	1.76 ± 0.13*
16周(18~20月龄)	ND	405.00 ± 7.09	1.25 ± 0.15	2.04 ± 0.13
	HFD	712.33 ± 16.17**#	1.91 ± 0.09**	2.14 ± 0.06
	CRD	253.67 ± 6.03*#	0.68 ± 0.09*#	1.63 ± 0.07*#

注: CRD: 能量限制饮食; HFD: 高脂饮食; ND: 正常饮食; FFA: 游离脂肪酸; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇。与相同饮食组 0 周比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 16 周 ND 组比较; # $P < 0.05$; 与 16 周 HFD 组比较, $P < 0.05$

表 3 HFD 和 CRD 对大鼠空腹血糖, 血浆胰岛素, 及胰岛素敏感指数、HOMA-IR 和 HOMA-β 的影响

Table 3 Effect of HFD or CRD on FBG, serum insulin, ISI, HOMA-IR, HOMA-β in adult SD rats ($n=5$, $\bar{x} \pm s$)

组别		血糖(mmol/L)	胰岛素(mIU/L)	ISI	HOMA-IR	HOMA-β
0W(14~16月龄)	ND	5.40 ± 0.26	19.93 ± 1.53	0.009 ± 0.001	4.79 ± 0.59	211.26 ± 17.07
	HFD	5.43 ± 0.21	20.58 ± 1.26	0.009 ± 0.001	4.98 ± 0.46	213.84 ± 14.69
	CRD	5.43 ± 0.32	20.24 ± 1.54	0.009 ± 0.001	4.90 ± 0.67	211.40 ± 19.44
8W(16~18月龄)	ND	5.63 ± 0.15	22.53 ± 1.47	0.008 ± 0.001	5.64 ± 0.42	211.80 ± 17.22
	HFD	5.93 ± 0.41	24.70 ± 1.85*	0.007 ± 0.001*	6.53 ± 0.92*	205.53 ± 24.39
	CRD	5.13 ± 0.21	17.65 ± 0.75	0.011 ± 0.001*	4.03 ± 0.33	217.88 ± 21.15
16W(18~20月龄)	ND	5.87 ± 0.25	23.84 ± 0.77	0.008 ± 0.001	6.22 ± 0.37	202.95 ± 22.24
	HFD	6.47 ± 0.29*	29.28 ± 1.06*#	0.005 ± 0.000*#	8.42 ± 0.68*#	198.15 ± 11.89
	CRD	4.87 ± 0.15*#	16.11 ± 0.59*#	0.013 ± 0.001**#	3.49 ± 0.23*#	237.13 ± 19.35*#

注: CRD: 能量限制饮食; HFD: 高脂饮食; ND: 正常饮食; ISI: 胰岛素敏感指数。与相同饮食组 0 周比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 16 周 ND 组比较, # $P < 0.05$; 与 16 周 HFD 组比较, $\Delta P < 0.05$

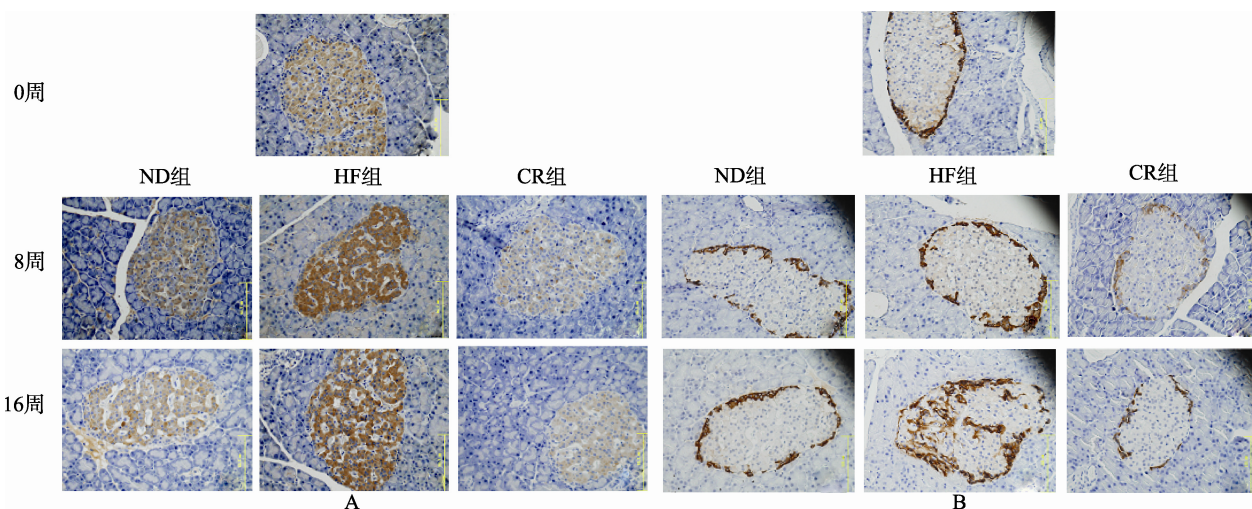


图1 免疫组织化学检测 HFD/CRD 对胰岛素和胰高血糖素水平的影响(DAB ×400)

Figure 1 The immunohistochemical result of insulin and glucagon

A: 胰岛素; B: 胰高血糖素

表4 HFD 和 CRD 对大鼠胰岛素 MOD 值和胰高血糖素 MOD 值及胰岛素阳染面积和胰高血糖素阳染面积的影响

Table 4 Effect of HFD or CRD on the expression of insulin, glucagon and area of insulin or glucagon positive stain in islet cells (n=5, $\bar{x} \pm s$)

组别	胰岛素(mIU/L)	胰岛β细胞面积(μm ²)	胰高血糖素(OD)	胰岛α细胞面积(μm ²)	
0W(14~16月龄)	ND	49.30 ± 6.67	64543 ± 10877	33.23 ± 6.82	11435 ± 1408
	HFD	47.90 ± 4.47	64734 ± 7655	33.84 ± 9.56	11384 ± 1548
	CRD	48.86 ± 2.53	64822 ± 9335	34.07 ± 10.94	11465 ± 834
8W(16~18月龄)	ND	47.86 ± 6.50	63096 ± 6842	36.21 ± 10.09	11542 ± 1814
	HFD	61.57 ± 9.05*	67478 ± 5297	53.51 ± 6.16	12422 ± 4197
	CRD	33.37 ± 6.11	60728 ± 5890	19.42 ± 5.32*	10632 ± 1673
16W(18~20月龄)	ND	46.07 ± 6.40	61073 ± 6286	37.30 ± 5.11	12023 ± 3723
	HFD	79.83 ± 4.49*#	69694 ± 3900	77.78 ± 5.63*#	12882 ± 3710
	CRD	26.99 ± 6.50*#Δ	59475 ± 3694	14.19 ± 4.20**#Δ	9983 ± 3309

注: CRD: 能量限制饮食; HFD: 高脂饮食; ND: 正常饮食; 与相同饮食组0周比较, *P < 0.05, **P < 0.01; 与16周ND组比较, #P < 0.05; 与16周HFD组比较, ΔP < 0.05

动或抑制因素, 不仅能排除衰老的异质性差异, 而且可能发现衰老过程中胰岛素抵抗的发生机制, 因而可部分说明由成年向老年的过程中热量摄入与胰岛素敏感性变化间的关系。

研究发现经过 8~16 周干预, 高脂饮食能在不明显增加体质量同时较快(8周)改变身体构成进而使胰岛素敏感性显著下降; 而热量控制饮食尽管能较快减重却需在较长时间(16周)后才能改变身体构成以改善胰岛素敏感性, 说明成年大鼠的身体构成对不同热量饮食的敏感性显著不同。由于腹型肥胖和体脂比变化与胰岛素敏感性显著相关, 因此这一发现对于老年糖尿病的防控可能具有重要意义, 如果不能行长期限制热量饮食, 那么即使在短期内减少高热量饮食也可能使成年个体获益。

相应地, 在血浆 TG, TC 和 FFA 三者中, FFA 水平改变出现早(均出现在8周时)且持久, 其趋势在两种不同热量饮食动物中不同, 说明 FFA 是身体

构成变化与胰岛素抵抗变化的主要因素^[12]。在干预期内, HFD 组 TC 无明显变化, 而 CRD 能更早地显著降低 TC 水平。基于 CRD 对血浆 FFA 和 TC 的影响, 及目前已熟知的二者与动脉粥样硬化间的肯定关系, 推测 CRD 对机体的益处可能不仅在于能改善胰岛素敏感性, 更有可能改变动脉粥样硬化的进展, 因而无论对糖尿病发生或者血管并发症都更有好处。这需要更长时间的观察方能发现, 值得进一步研究。

另一方面, 不同热量摄入亦可直接导致胰岛细胞中 β/α 比例发生变化^[13]。现有理论认为, 从正常耐量、糖耐量异常到糖尿病的发生过程中有胰岛素和胰高血糖素水平的双重改变。Borgin 等^[14]学者很早就发现, 在正常糖耐量(normal glucose tolerance, NGT)的肥胖患者中高胰岛素血症和高胰高血糖素血症同时存在。最近 Weiss 等^[15]认为在 NGT 向糖耐量异常(impaired glucose tolerance, IGT)转变的过

程中除胰岛素敏感性下降外,也伴有胰高血糖素分泌逐渐增多。本研究再次证实了HFD能在较短时间内(8周)显著增加血浆中和胰岛 β 细胞内的胰岛素水平,导致高胰岛素血症;虽然胰岛内胰高血糖素表达水平变化无显著性差异,但 α 细胞的分布异常与我们课题组先前的发现一致^[16],说明在IR的过程中不仅有胰岛 β 细胞胰岛素抵抗,也伴有 α 细胞胰岛素抵抗。CRD组则不同,除胰岛素水平显著降低外,胰岛内胰高血糖素较早出现大幅度下降。已有文献报道,CRD可降低血浆胰岛素^[17]水平。鉴于胰高血糖素分泌受胰岛内胰岛素水平的调控,因此理论上胰岛内胰岛素水平变化应先于胰高糖素的变化。但本研究却发现,CRD时胰高血糖素水平的降低先于胰岛素出现,因此推测CRD逆转IR是通过先降低胰高糖素分泌水平来实现的。虽然无论哪种饮食均不能在16周内使胰岛 β/α 细胞面积发生变化,但是胰高血糖素在胰岛素抵抗中,特别是在CRD相关胰岛素抵抗改善方面的作用值得深入研究。

以上结果至少能说明,在成年期,两种热量饮食均能改变身体构成,通过FFA水平变化影响和调节胰岛素和胰高血糖素水平。HFD对胰岛素水平的影响更大,而CRD则对胰高血糖素的影响更大,因此推测前者作用的靶点可能在胰岛 β 细胞,而后者则侧重于 α 细胞,这需更深入的研究来证实。而衰老相伴胰岛素敏感性下降和成年期饮食控制改善胰岛素敏感性的机制可能也与此有关。

【参考文献】

- [1] Omodei D, Fontana L. Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease[J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(11): 1537-1542.
- [2] Masoro EJ. Overview of caloric restriction and ageing[J]. *Mech Ageing Dev*, 2005, 126(9): 913-922.
- [3] Weindruch R, Walford RL. The retardation of aging and disease by dietary restriction[M]. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, IL(1988): 339-397.
- [4] Weindruch R, Walford R.L. Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: effect on life-span and spontaneous cancer incidence[J]. *Science*, 1982, 215(4538): 1415-1418.
- [5] Yoon KH, Lee JH, Kim JW, *et al.* Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia[J]. *Lancet*, 2006, 368(9548): 1681-1688.
- [6] Li G, Zhang P, Wang J, *et al.* The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study[J]. *Lancet*, 2008, 371(9626): 1783-1789.
- [7] Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(18): 1343-1350.
- [8] 李秀钧, 罗梅, 李军, 等. 胰岛细胞与胰岛素抵抗[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, 20(4): 7-8.
- [9] 王双, 李峻, 李秀钧. 老龄SD大鼠胰岛 β 细胞形态功能研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2008, 39(2): 197-201.
- [10] Dulloo AG, Jacquet J, Montani JP. Pathways from weight fluctuations to metabolic diseases: focus on maladaptive thermogenesis during catch-up fat[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, 26(suppl 2): S46-S57.
- [11] Racette SB, Evans EM, Weiss EP, *et al.* Abdominal adiposity is a stronger predictor of insulin resistance than fitness among 50-95 years old[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(3): 673-678.
- [12] Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver[J]. *Curr Diab Rep*, 2006, 6(3): 177-181.
- [13] Chen M, Bergman RN, Pacini G, *et al.* Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man: insulin resistance and decreased beta-cell function[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 60(1): 13-20.
- [14] Borghi VC, Wajchenberg BL, Cesar FP. Plasma glucagon suppressibility after oral glucose in obese subjects with normal and impaired glucose tolerance[J]. *Metabolism*, 1984, 33(12): 1068-1074.
- [15] Weiss R, D'Adamo E, Santoro N, *et al.* Basal alpha-cell up-regulation in obese insulin-resistant adolescents[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1): 91-97.
- [16] 邬云红, 李秀钧, 李宏亮, 等. 高脂饮食肥胖大鼠胰岛细胞胰岛素抵抗机理的探讨[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(27): 1907-1910.
- [17] Walford RL, Harris SB, Gunion MW. The calorically restricted low-fat nutrient-dense diet in Biosphere 2 significantly lowers blood glucose, total leukocyte count, cholesterol, and blood pressure in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(23): 11533-11537.

(编辑:任开环)