

对限食疗法的新认识

陈国芳 刘超

【提要】 热量限制(限食)与疾病之间关系的研究已有超过 500 多年的历史。近 100 年来,动物研究证实,限食可以减少老龄化相关疾病的发生发展,并具有延缓衰老、延长寿命的功效。本世纪初以来,越来越多的临床研究也逐步证实了限食在降低肥胖症、糖尿病、心血管疾病、肿瘤和神经退行性病变风险中的重要作用,其机制和临床实用价值亦日趋明朗。

【关键词】 热量限制; 禁食; 衰老; 糖尿病, 2 型

New insight into caloric restriction therapy CHEN Guo-fang, LIU Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

【Summary】 Caloric restriction has been practiced over 500 years as a method for increasing both the length and quality of life. Experimental work confirming the success of this approach in animals has accumulated in the last 100 years. Since 2000, emerging evidence in humans has shown that caloric restriction can delay the onset of age related diseases including reduced risk of obesity, diabetes, cardiovascular disease, cancer, and neurodegenerative disorders. The mechanisms and clinical applications have been extensively studied.

【Key words】 Caloric restriction; Fasting; Aging; Diabetes mellitus, type 2

(Chin J Endocrinol Metab, 2013, 29: 269-272)

热量限制(calorie restriction),亦称限食,是指减少每日能量摄取,一般将热量摄入减至每日所需能量的 60%~85%,但不致营养不良^[1]。在哺乳动物中的研究业已证实,以热量限制为主的限食疗法能够延长寿命,改善机体多种功能指数,减少慢性疾病的患病风险。本文主要就限食疗法在衰老、2 型糖尿病、心血管疾病及肿瘤等慢性疾病预防和治疗中的研究进展做一综述。

限食疗法的起源

早在 500 多年前,西方学者就提出限制饮食能延长寿命、益于健康,而过度饮食则行之相反的观点^[2]。但直至 1900 年之后,实验室研究才陆续证实了这一观点。从单细胞生物酵母,到无脊椎动物线虫、果蝇,再至脊椎动物小鼠、牛、狗等,研究均已证明,限制饮食可延长这些生物的存活时间,延长哺乳动物的平均寿命及最长寿命。因为哺乳动物在物种发育上与人类更接近,且哺乳动物的饮食限制相对于无脊椎动物更易控制,故本文主要讨论限食疗法在哺乳动物中的研究。

限食疗法用于治疗临床疾病可追溯至上个世纪初。最早是在 1915 年,研究者采用完全禁食(total

fasting)的方式治疗肥胖患者,随后有个别文献报道用于 2 型糖尿病的治疗。上世纪六七十年代,完全禁食疗法在欧洲广泛开展并引起激烈讨论,但因存在的潜在风险而一度制约了其继续发展。完全禁食过程中或禁食之后常见的并发症有:恶心、体位性低血压、头发生长停滞和秃发、皮肤干燥、肌肉痉挛、疲劳、抑郁、集中力差、口臭、性欲下降、不排卵、精子生成减少、持续呕吐、酮症、高尿酸血症、肝功能紊乱、骨去矿化减慢等。这些并发症的发生及严重程度可通过给予极低热量饮食(200~300 kcal/d)而减少或缓解。研究证明,给予热量补充的限食疗法(supplemented fasting)对患者减重的效果与完全禁食类似,不良反应却显著减少,患者依从性更佳,安全性更高^[3]。在医生每周严格地监管下,接受限食治疗的患者可以继续正常的日常生活和工作。因此,给予低热量补充的相对限食方案在以后的动物实验及临床研究中被广泛采用。

限食疗法的形式

各类研究报告中,热量限制的具体程度不一、形式多样。热量限制的程度一般为将每日所需热量减少 15%~40%,部分研究采用 400 kcal/d 甚至更低的极低热量进食。热量限制的形式根据时间长短可分为短期限食(一般≤7~9 d),长期限食(>9 d);根据限食频率可分为间断限食(每周 2 d 限食,余正常饮食),隔日

限食,连续限食等。难于统一的热量限制方案可能是部分研究结果不一致的原因之一。

早前,研究者计量每只动物 1 天的随意进食量,减去预期限制比例后(如 20%)作为限食组的每日进食量,但这种方法受动物年龄及试验周期长短的影响,因为纵向上,动物从断奶到成熟及衰老,每日消耗的食物量并不相同。随后,有研究者采用隔日禁食法(alternate-day fasting),即 1 日随意进食,第 2 日完全禁食,交替进行。这种方法不足之处在于有些动物在禁食后,会代偿性的过度饮食,造成限食组与对照组相比,饮食总量减少不明显,所以,严格说来,这是一种进食频率的改变,而非进食总热量的限制。值得注意的是,尽管只有极小的饮食总热量改变,隔日禁食法可获得与传统限食方案相似的益于健康、延长寿命的效果^[4]。

限食疗法对疾病治疗和预防的益处

一、限食疗法与衰老

尽管限食疗法最早在临床是用于肥胖患者的减重治疗,其被研究得最为广泛的作用却是在延缓衰老方面。自 1935 年 Mc Cay 等报道限食后的大鼠寿命显著延长之后,该领域迅速成为研究热点。在高等哺乳动物中,随着年龄增长,肿瘤、糖尿病、心血管疾病、神经退行性病变等衰老相关性疾病的发病率增加,导致死亡率随之增加;而限食可以增强机体抵抗这些慢性疾病及代谢紊乱的能力,从而延缓衰老。在临床上,由于伦理学限制,以及发达国家人群平均年龄已接近 80 岁,目前有关限食疗法与衰老关系的直接数据所知甚少。这方面的资料主要来源于与人类基因组接近的非人类灵长类动物的研究;以及评估在人体中,限食所引起的一系列预测衰老、慢性疾病发生发展的指标的变化。

日本冲绳是世界闻名的长寿岛,该地区人群肿瘤、心脏疾病、脑卒中以及糖尿病的发病风险明显减少,曾拥有在日本乃至全世界最长的平均寿命^[5]。当地学者研究认为,这一现象与冲绳人低热量、高营养、富含抗氧化成分的饮食结构密切相关。然而,二战以来,随着饮食结构的西化,冲绳人能量摄入增多,他们的长寿优势已逐渐消失^[6]。

二、限食疗法与 2 型糖尿病

研究限食与慢性疾病之间关系的动物实验中,近一半与糖尿病相关,所涉及的内容既包括糖尿病的预防和治疗,亦包含糖尿病慢性并发症的防治。

随着年龄增长,动物体内脂肪(尤其是内脏脂肪)含量增加,脂肪氧化障碍导致细胞内脂质异位积聚和

胰岛素抵抗的发生及加剧。而限食后肝脏和肌肉组织脂肪氧化增加,可以逆转内脏脂肪堆积导致的胰岛素抵抗,增强胰岛素敏感性。研究报道,大鼠限食 18 个月,肝脏胰岛素敏感性恢复至年轻大鼠(4 月龄)水平^[4]。Pedersen 等^[7]报道,随意进食组,77% 的 BB 大鼠发生糖尿病,而限食组仅 52% 发生糖尿病。此外,限食后脂肪酸氧化导致酮体生成增加,血浆 β -羟丁酸浓度显著上升。2012 年,Shimazu 等^[8]发表在《Science》上的一篇报道认为,长期低热量饮食中生成的 β -羟丁酸可以阻断一种促氧化应激的酶(组蛋白去乙酰化酶),保护细胞免受“氧化应激”损害,使细胞免于老化。

以减轻体脂为目的的热量限制和运动干预一直是预防和治疗 2 型糖尿病不可撼动的基石。在生活方式干预中,单纯的热量限制被证实可独立于其他因素而使患者获益。近来,关于限食疗法在肥胖及 2 型糖尿病中的临床研究越来越多。2011 年,英国 Harvie 等^[9]对 107 名超重或肥胖的绝经期前女性为期 6 个月的研究结果显示,无论是间断热量限制还是连续热量限制,均可减轻患者体重,降低甘油三酯、总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平,降低空腹胰岛素水平,改善胰岛素抵抗。2012 年,意大利 Malandrucchio 等^[10]报道,对 14 例重度肥胖(体重指数 $>40 \text{ kg/m}^2$)的 2 型糖尿病患者行极低热量饮食治疗(400 kcal/d)7 d 后,患者体重、空腹血糖及甘油三酯显著下降;与此同时,机体葡萄糖处置指数由 $(59.0 \pm 6.3) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 增加至 $(75.5 \pm 6.3) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$,他们将之归因于一相和二相胰岛素分泌的改善,而胰岛素敏感性未见变化。但 2005 年 Halberg 等^[11]通过葡萄糖钳夹试验证实,正常体重受试者间断限食 2 周后,胰岛素介导的葡萄糖摄取能力增强,胰岛素敏感性增加。同年,Heilbronn 等^[12]的研究亦证实了隔日限食可以改善胰岛素敏感性。令人感兴趣的是,Heilbronn 等^[12]发现,胰岛素敏感性的改善仅见于男性患者。糖尿病的另一个评估指标——葡萄糖耐量试验显示,隔日限食 3 周后,女性患者葡萄糖曲线下面积增加,这与女性患者胰岛素敏感性无显著改善一致,提示短期隔日限食在降低 2 型糖尿病风险方面男性似更易获益。

综上所述,限食疗法可以降低糖尿病患者空腹血糖和胰岛素水平,改善胰岛素分泌,逆转胰岛素抵抗。但目前限食疗法对糖尿病患者的临床研究多集中于超重或肥胖患者,需要进一步的临床对照试验探讨限食疗法对体重正常的 2 型糖尿病患者的影响。

三、限食疗法与心血管疾病

动物研究已经证实,限食后大鼠心率、收缩压、舒

张压均下降,血甘油三酯、总胆固醇水平降低。Ahmet 等^[13]研究了限食后 SD 大鼠对冠状动脉结扎所诱导的心肌缺血反应。结果显示,结扎冠状动脉 24 h 后,限食组受累区域心肌细胞凋亡率仅是对照组的 1/4,心肌梗死面积为对照组的 1/2,且限食组大鼠受累心肌中性粒细胞浸润显著减少,提示炎症反应受抑。

临床研究亦证实了限食疗法对心血管系统的保护作用。Heilbronn 等^[14]的研究显示,隔日限食 3 周后,受试者血液高密度脂蛋白胆固醇升高,甘油三酯降低,体重、体脂肪含量下降。他们发现,血脂的变化是性别特异性的,高密度脂蛋白胆固醇升高仅见于女性患者,甘油三酯下降则见于男性患者,血脂变化的性别差异机制尚不明确;然而,该研究未发现限食对舒张压和收缩压有影响。由于该研究的受试者均为血压正常者,限食疗法对异常人群如高血压、超重肥胖、高血脂患者血压的影响如何值得进一步研究。

Fontana 等^[15]评估长期限食对冠状动脉粥样硬化危险因子的影响。限食组 18 例受试者接受为期 6 年的限食,对照组 18 例标准美国饮食方式,检测血脂、脂蛋白、空腹血糖胰岛素、血压、超敏 C 反应蛋白、血小板衍生生长因子 AB(platelet-derived growth factor AB),人体成分、颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness)等指标。结果显示,与对照组比较,限食组血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、胰岛素、超敏 C 反应蛋白、血小板衍生生长因子 AB、收缩压及舒张压均显著下降,高密度脂蛋白胆固醇水平升高,颈动脉内膜中层厚度减少约 40%。提示长期限食能有效降低动脉粥样硬化风险,颈动脉内膜中层厚度减少是其直接的有力证据。随着年龄增加,人体左室舒张功能逐渐下降,Meyer 等^[16]的研究进一步发现,限食 6.5 年的受试者左室舒张功能明显“年轻”于年龄性别匹配的对照组,与较之年轻 16 岁的正常人群相似。这是迄今为止我们认识到的限食影响人体自然衰老的唯一直接证据。

心率变异性(heart rate variability)是评估心脏自主功能的指标之一。健康人群心率变异性较大,衰老后心率变异性逐渐下降。2012 年,Stein 等^[17]研究显示,限食干预可以直接拮抗衰老相关的心脏自主功能下降,而使限食组(35~82 岁)的心率变异性接近于年轻 20 岁的正常饮食人群。

限食治疗对心血管系统的保护作用已经明确,研究者建议临床上制定个性化的限食方案以延缓限食者心血管系统自然及继发性衰老,维护其相对年轻的功能。

四、限食疗法与肿瘤风险

热量限制与肿瘤关系的研究主要集中于动物实验,目前尚缺乏相关临床研究资料。1909 年, Moreschi 发现营养不良的大鼠移植肿瘤的生长情况较正常喂养的大鼠差,由此揭开了限食治疗可能具有抑制肿瘤生长作用的面纱。上世纪 40 年代至今,动物研究纷纷证实,限食可降低肿瘤易感性,阻止自发性肿瘤的发生发展。一项研究小鼠一生肿瘤发病情况的研究显示,随意进食组小鼠肿瘤发病率为 89%(雄性)和 86%(雌性),而限食组雌雄小鼠肿瘤发病率均为 64%;除肿瘤发病率降低之外,肿瘤发病时间亦延迟,随意进食组小鼠在 24 月龄时肿瘤发病率为 87%(雄性)和 95%(雌性),限食组则分别为 52%和 39%^[18]。另外一项关于限食与乳腺癌风险关系的循证分析显示,限食组小鼠发生乳腺癌的风险较对照组降低 55%(95% CI 0.41~0.69)^[19]。

与传统热量限制方案相似,隔日限食方案亦可抑制肿瘤生长。OF1 小鼠隔日限食 16 周后,淋巴瘤发生率为 0%,对照组为 33%,因该研究采用隔日限食方案,限食组总热量摄入与对照组基本一致,故研究者认为隔日限食对肿瘤生长的抑制作用独立于总热量摄取^[20]。另一项动物研究发现,注射二乙基亚硝胺的 Wistar 大鼠,隔日限食喂养 48 周,肝脏癌前病变显著少于对照组,肝结节的数目及大小亦小于对照组^[21]。

然而,动物实验中限食对肿瘤的作用并非均是获益。近年, Bonorden 等^[22]和 Buschemeyer 等^[23]先后报道连续限食或间断限食对小鼠前列腺肿瘤的生长并无抑制作用,小鼠存活率无显著延长。这可能与研究者采用的限食程度不同、动物样本量偏少、观察时间过短有关。这些相左的研究结果并未影响限食在肿瘤治疗中的积极作用。

限食对肿瘤生长的抑制作用可能与限食后动物体内瘦素(leptin)水平下降、脂联素(adiponectin)水平升高、体脂含量减少、血糖水平、胰岛素及胰岛素样生长因子 I(insulin-like growth factor-I)下降等因素有关,涉及 AMPK/mTOR、AKT、P53 等信号通路。由此可见,关于限食与肿瘤的关系,动物研究结果渐趋明朗,目前亟需设计合理的临床对照试验来明确限食对人体肿瘤发生发展的影响。

除了延缓衰老,降低代谢性疾病风险,抑制自发性及诱导性肿瘤生长的作用外;限食疗法还被证实可延缓神经退行性病变的发生发展,降低肾脏疾病的风险,延长生殖功能,改善部分自身免疫性疾病。

限食疗法的作用机制

限食疗法使患者多方面获益的机制尚不明确,目

前主要有三种假说:抗逆性假说,氧化应激假说和节俭假说^[1]。抗逆性假说认为,在长期热量限制后,机体对不同类型应激原的抵抗性增加,使得组织细胞有足够能力对抗遗传毒性、代谢性及氧化性损伤。氧化应激假说强调,正常情况下细胞利用氧来生成能量时,会释放其他一些称作自由基的潜在毒性分子。随着细胞衰老,机体不能再有效清除这些自由基,由此激发氧化应激,导致细胞损伤和衰老加剧。而热量限制后能量利用受到限制,线粒体自由基产生减少,故而细胞的氧化损伤减轻。节俭假说则提示,热量限制后体内细胞及器官活动渐渐适应了能量缺乏,代谢活动步伐减慢,增殖减慢,从而延迟衰老。

限食疗法细胞及分子水平的作用机制在单细胞生物和啮齿类动物中研究得较为透彻。目前一致认为,热量限制可修饰表观遗传特征(DNA 甲基化、组蛋白乙酰化去乙酰化、miRNA),调控与细胞生长衰老相关的信号通路(mTOR、AMPK、p53、FOXO、Sirtuins)以及调节细胞间相互作用的因子如脂联素、肿瘤坏死因子- α 等^[24]。

限食疗法的前景

限食疗法在延缓衰老、改善代谢性疾病、心血管系统疾病、神经退行性病变、抑制肿瘤等多方面发挥显著效应,展示了该疗法广阔的应用前景。目前,一些旨在替代限食而达到热量限制作用的药物正处于动物试验或前期临床研究中,主要包括食欲抑制剂、糖酵解抑制剂、双胍类药物、抑制脂解的药物、Sirtuin I 激动剂(白藜芦醇)、mTOR 通路抑制剂等,可望在将来应用于临床,在防治疾病的同时,提高患者对限食治疗的依从性。

限食疗法应该注意的问题

一、营养素的变化和失衡

本文所谈的限食仅仅从热能上进行考虑,尚未涉及限食同时应该注意的维生素和矿物质等其他营养素必须充足和平衡,以防营养素缺乏的问题,因为凡是有疾病必定有代谢的失衡,随之有营养素的变化和失衡,易引起其他营养素缺乏症,会影响限食的效果,这点在限食疗法应用中,必须引起人们的重视,特别在肿瘤患者中营养不良是常见之事,更应加以重视。

二、体重指数的适宜范围

限食疗法的实施应根据体重指数的数值而定。体重指数的数值过大或过小者限食,都会增加疾病死亡的危险。Zheng 等^[25]报道了关于 110 万亚洲人群的体重指数与死亡危险资料的队列研究,随访 9.2 年,死亡

最低的是体重指数在 22.6 ~ 27.5 kg/m² 者,而体重指数大于 35 kg/m² 或小于 15 kg/m² 者,死亡危险是提高的,因此限食控制体重也应重视体重指数的适宜范围,而不是没有标准的限食。

参考文献

- [1] Varady KA, Hellerstein MK. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86:7-13.
- [2] Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction. *Mol Aspects Med*, 2011, 32:159-221.
- [3] Fasting and obesity. *Br Med J*, 1978, 1:673.
- [4] Barzilai N, Banerjee S, Hawkins M, et al. Caloric restriction reverses hepatic insulin resistance in aging rats by decreasing visceral fat. *J Clin Invest*, 1998, 101:1353-1361.
- [5] Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, et al. The Okinawan diet: health implications of a low-calorie, nutrient-dense, antioxidant-rich dietary pattern low in glycemic load. *J Am Coll Nutr*, 2009, 28:500S-516S.
- [6] Gavrilova NS, Gavrilov LA. Comments on Dietary Restriction, Okinawa Diet and Longevity. *Gerontology*, 2012, 58:221-223.
- [7] Pedersen CR, Hagemann I, Bock T, et al. Intermittent feeding and fasting reduces diabetes incidence in BB rats. *Autoimmunity*, 1999, 30:243-250.
- [8] Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, et al. Suppression of Oxidative Stress by beta-Hydroxybutyrate, an Endogenous Histone Deacetylase Inhibitor. *Science*, 2013, 339:211-214.
- [9] Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)*, 2011, 35:714-727.
- [10] Malandrucio I, Pasqualetti P, Giordani I, et al. Very-low-calorie diet: a quick therapeutic tool to improve beta cell function in morbidly obese patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95:609-613.
- [11] Halberg N, Henriksen M, Soderhamn N, et al. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *J Appl Physiol*, 2005, 99:2128-2136.
- [12] Heilbronn LK, Civitarese AE, Bogacka I, et al. Glucose tolerance and skeletal muscle gene expression in response to alternate day fasting. *Obes Res*, 2005, 13:574-581.
- [13] Ahmet I, Wan R, Mattson MP, et al. Cardioprotection by intermittent fasting in rats. *Circulation*, 2005, 112:3115-3121.
- [14] Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, et al. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81:69-73.
- [15] Fontana L, Meyer TE, Klein S, et al. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101:6659-6663.
- [16] Meyer TE, Kovacs SJ, Ehsani AA, et al. Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47:398-402.
- [17] Stein PK, Soare A, Meyer TE, et al. Caloric restriction may reverse age-related autonomic decline in humans. *Aging Cell*, 2012, 11:644-650.
- [18] Longo VD, Fontana L. Caloric restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*, 2010, 31:89-98.
- [19] Dirx MJ, Zeegers MP, Dagnelie PC, et al. Energy restriction and the risk of spontaneous mammary tumors in mice: a meta-analysis. *Int J Cancer*, 2003, 106:766-770.
- [20] Descamps O, Riandel J, Ducros V, et al. Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting. *Mech Ageing Dev*, 2005, 126:1185-1191.
- [21] Rocha NS, Barbisan LF, de Oliveira ML, et al. Effects of fasting and intermittent fasting on rat hepatocarcinogenesis induced by diethylnitrosamine. *Teratog Carcinog Mutagen*, 2002, 22:129-138.
- [22] Bonorden MJ, Rogozina OP, Kluczny CM, et al. Intermittent caloric restriction delays prostate tumor detection and increases survival time in TRAMP mice. *Nutr Cancer*, 2009, 61:265-275.
- [23] Buschemeyer WC 3rd, Klink JC, Mavropoulos JC, et al. Effect of intermittent fasting with or without caloric restriction on prostate cancer growth and survival in SCID mice. *Prostate*, 2010, 70:1037-1043.
- [24] Ribarie S. Diet and aging. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012:741468.
- [25] Zheng W, McLerran DF, Rolland B, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med*, 2011, 364:719-729.

(收稿日期:2013-01-16)
(本文编辑:朱梅华)