

[文章编号] 1000-4718(2019)01-0156-07

# 高果糖膳食对大鼠脂肪组织 肾素-血管紧张素系统的影响\*

张军霞<sup>1△</sup>, 刁波<sup>2</sup>, 袁紫林<sup>2</sup>, 林雪<sup>1</sup>, 徐锦秀<sup>1</sup>(中国人民解放军武汉总医院<sup>1</sup>内分泌科,<sup>2</sup>医学实验科, 湖北 武汉 430070)

**[摘要]** **目的:** 观察高果糖膳食对大鼠脂肪组织炎症及肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 的影响, 探讨 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2) 炎症信号通路在其中的作用。 **方法:** 16 只 SPF 级雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组、高果糖组、高果糖 + siRNA 阴性对照组及高果糖 + TLR2-siRNA 组, 正常对照组以普通饲料喂养, 高果糖组以含 60% 果糖饲料喂养, 高果糖 + TLR2-siRNA 组和高果糖 + siRNA 阴性对照组大鼠另分别予以 TLR2-siRNA 和 siRNA 阴性对照转染。干预 14 周后, 检测大鼠血尿酸水平, ELISA 法检测血清白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、血管紧张素原 (angiotensinogen, AGT) 和血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 的水平, 称取腹部脂肪重量, 免疫组化法检测脂肪组织巨噬细胞的浸润, real-time PCR 法检测脂肪组织 IL-6、TNF- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、AGT、血管紧张素转化酶 1 (angiotensin-converting enzyme 1, ACE1)、血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 和血管紧张素 II 2 型受体 (angiotensin II type 2 receptor, AT2R) mRNA 表达, Western blot 检测 TLR2 的蛋白表达。 **结果:** 与正常对照组比较, 高果糖组大鼠血尿酸明显升高, 腹部脂肪重量明显增加, 血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、AGT 和 Ang II 水平明显升高, 脂肪组织巨噬细胞浸润数量明显增多, 脂肪组织 IL-6、TNF- $\alpha$ 、MCP-1、AGT、ACE1、AT1R 和 AT2R 的 mRNA 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ); 与高果糖组比较, 高果糖 + TLR2-siRNA 组大鼠血尿酸及腹部脂肪重量无明显变化, TLR2 蛋白表达显著减低, 血清及脂肪组织炎症因子的 mRNA 水平显著降低, 脂肪组织巨噬细胞浸润数量明显减少, 血清 AGT、Ang II 及脂肪组织 RAS 信号通路相关因子的 mRNA 水平明显下调 ( $P < 0.05$ )。 **结论:** 高果糖膳食上调脂肪组织 RAS, 其机制可能与 TLR2 炎症信号通路激活相关。

[关键词] 果糖; 高尿酸血症; 脂肪组织; Toll 样受体 2; 肾素-血管紧张素系统

[中图分类号] R589.7; R363.2 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1000-4718.2019.01.024

## Effect of high-fructose diet on adipose tissue renin-angiotensin system in rats

ZHANG Jun-xia<sup>1</sup>, DIAO Bo<sup>2</sup>, YUAN Zi-lin<sup>2</sup>, LIN Xue<sup>1</sup>, XU Jin-xiu<sup>1</sup>(<sup>1</sup>Department of Endocrinology, <sup>2</sup>Department of Clinical Experiment, Wuhan General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Wuhan 430070, China. E-mail: zhangjx023@163.com)

**[ABSTRACT]** **AIM:** To observe the effects of high-fructose diet on adipose tissue inflammation and renin-angiotensin system (RAS), and to reveal the role of Toll-like receptor 2 (TLR2) in this process. **METHODS:** Male SD rats ( $n = 16$ ) were randomly divided into control group, high fructose group, high fructose + siRNA negative control group, and high fructose + TLR2-siRNA group. The rats in control group were fed with a standard chow diet. The rats in high fructose group were fed with a diet with 60% fructose, and the rats in high fructose + TLR2-siRNA group and high fructose + siRNA negative control group were transfected with TLR2 siRNA and scrambled siRNA, respectively. Serum uric acid was measured and visceral adipose tissue was weighed at the 14th week. The levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), angiotensinogen (AGT), and angiotensin II (Ang II) were measured by ELISA. Infiltrating macrophages in the adipose tissues were measured with immunohistochemistry. The mRNA expression of IL-6, TNF- $\alpha$ , monocyte chemoat-

[收稿日期] 2018-04-03 [修回日期] 2018-06-15

\* [基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81500654); 湖北省自然科学基金资助项目 (No. 2016CFB392); 湖北省卫生计生科研基金资助项目 (No. WJ2018H0062)

△通讯作者 Tel: 027-68772198; E-mail: zhangjx023@163.com

tractant protein-1 (MCP-1), AGT, angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1), angiotensin II type 1 receptor (AT1R), and angiotensin II type 2 receptor (AT2R) was detected by RT-qPCR. The protein level of TLR2 was determined by Western blot. **RESULTS:** High fructose-fed rats showed elevated serum uric acid, raising fat content, higher serum concentrations of IL-6, TNF- $\alpha$ , AGT and Ang II, and more infiltrating macrophages in the adipose tissues ( $P < 0.05$ ). Moreover, the mRNA levels of IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1, AGT, ACE1, AT1R and AT2R in the adipose tissues were increased ( $P < 0.05$ ). When high fructose-fed rats were transfected with TLR2-siRNA, the dramatic decreases in TLR2 protein level and number of infiltrating macrophages in the adipose tissues were found. Both in serum and adipose tissues, the mRNA levels of inflammatory cytokines and RAS components were all significantly decreased ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSION:** High-fructose diet up-regulates RAS in adipose tissues via activation of TLR2 inflammation signaling pathway.

[**KEY WORDS**] Fructose; Hyperuricemia; Adipose tissue; Toll-like receptor 2; Renin-angiotensin system

近年来,在西方饮食习惯的影响下,果糖的摄入量不断增加。除了水果,富果糖甜味剂、蔗糖、高果糖玉米糖浆、软饮料和果汁中也存在着大量的果糖。研究显示,果糖摄入的增加不仅与肥胖的流行密切相关<sup>[1]</sup>,而且与多种肥胖相关性疾病直接相关,如高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)、高血压、2型糖尿病和心血管疾病等<sup>[2-3]</sup>。果糖的过度摄入会引起机体多种组织发生病理改变,如脂肪组织、肝脏、胰岛、骨骼肌、心脏、大脑和肠道等<sup>[4]</sup>,其中,脂肪组织是果糖作用的重要靶点。目前,脂肪组织中肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的作用受到越来越多的关注。肥胖可以导致脂肪组织 RAS 过度激活<sup>[5]</sup>。然而,果糖是否参与调控脂肪组织 RAS 表达,目前尚不明确。

本研究利用高果糖饲料喂养大鼠,观察高果糖膳食对脂肪组织 RAS 各组分,包括血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)、血管紧张素转化酶 1(angiotensin-converting enzyme 1, ACE1)、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)、血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)及血管紧张素 II 2 型受体(angiotensin II type 2 receptor, AT2R)的影响。部分高果糖喂养的大鼠予以 Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR2)小干扰 RNA(small interfering, siRNA)转染,观察 TLR2 相关炎症信号通路在其中发挥的作用。

## 材 料 和 方 法

### 1 动物干预及分组

SPF 级雄性 SD 大鼠购于武汉大学实验动物中心,6~8 周龄,重量 200~250 g,合格证编号为:42000600026229,标准条件适应性喂养 1 周后用于实验。动物实验获得武汉总医院伦理委员会许可。TLR2-siRNA 及其阴性对照(siRNA negative control, siRNA-NC)由上海吉凯生物公司合成。TLR2-siRNA

靶序列为 5'-CAAAGAGUCUGAGGUCAAUUCAGAA-3'(正向)和 5'-UUCUGAAUUGACCUCAGACUCU-UUG-3'(反向)。TLR2-siRNA 及 siRNA-NC 转染大鼠的方法为裸质粒直接尾静脉注射,每 10  $\mu$ g 裸质粒溶解于 10  $\mu$ L 的生理盐水,注射量为 0.1 mL/kg,对照大鼠尾静脉注射等量生理盐水。

动物分组如下:(1)正常对照(control)组:啮齿类动物标准饲料喂养;(2)高果糖(high fructose, HFr)组:含 60% 果糖饲料喂养;(3)HFr + siRNA-NC 组:siRNA-NC 转染的大鼠予以含 60% 果糖饲料喂养;(4)HFr + TLR2-siRNA 组:TLR2-siRNA 转染的大鼠予以含 60% 果糖饲料喂养。以上各组大鼠每组 4 只,干预 14 周。于实验的第 0 和 14 周分别内眦静脉放血,3 000 r/min 离心 10 min,获取上清,小动物生化仪检测血尿酸水平,部分血清标本 -80  $^{\circ}$ C 保存用于 ELISA 检测。第 14 周处死动物,收集腹部脂肪,使用滤纸去除多余的血液,使用百级天平称重,并留取脂肪标本用于 RT-qPCR、Western blot 及免疫组化检测。

### 2 方法

**2.1 RT-qPCR 检测脂肪组织炎症因子及 RAS 各组分的 mRNA 表达** RT-qPCR 法检测脂肪组织炎症因子肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)和单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)及 RAS 各组分(AGT、ACE1、AT1R 和 AT2R)的 mRNA 表达水平。按照试剂盒说明书操作方法,TRIzol<sup>®</sup> Reagent(Invitrogen)提取脂肪组织总 RNA,利用 RevertAid RT Reverse Transcription Kit(Thermo Fisher)逆转录试剂盒合成 cDNA,SYBR FAST qPCR Master Mix(Sigma)用于靶基因的扩增。Oligo 6 软件设计引物序列,GAPDH 为内参照,具体引物序列见表 1。设置 PCR 仪(Roche LightCycler<sup>®</sup> 96)程序如下:95  $^{\circ}$ C 180 s;续以 95  $^{\circ}$ C 3 s、60  $^{\circ}$ C 30 s,40 个循环。2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup>

法计算 mRNA 的相对表达量。

表 1 引物序列

Table 1. The primer sequences for RT-qPCR

Name	Forward (5'-3')	Reverse (5'-3')
AGT	GCACGACTTCCTGACTTGGGA	GGTAGACAGCTTGGCCTGAG
ACE1	CAGCTATAACTCGAGTGCCGA	CGCATTCTCCTCCGTGATGT
AT1R	GCTTCAACCTCTACGCCAGT	AGGCGAGACTTCATTGGGTG
AT2R	TGCTCTGACCTGGATGGGTA	AGCTGTTGGTGAATCCCAGG
TNF- $\alpha$	GATCGGTCCCAACAAGGAGG	GCTTGGTGGTTTGCTACGAC
IL-6	TCCTACCCCAACTTCCAATGC	GGTCTTGGTCTTAGCCACT
MCP-1	CAGTTAATGCCCACTCACCT	ACAGCTTCTTTGGGACACCTG
TLR2	GCTCCTGTGAACTCCTGTCC	GACACTCCAAGACTGAGGGC
GAPDH	CGCTAACATCAAATGGGGTG	TTGCTGACAATCTTGAGGGAG

## 2.2 Western blot 检测脂肪组织 TLR2 蛋白的表达

抗 TLR2 抗体 (Abcam) 以 1:1 000 稀释,辣根过氧化物酶标记亲和纯化山羊抗小鼠 IgG (H + L) II 抗 (KPL) 以 1:3 000 稀释,具体操作步骤按前期报道进行<sup>[6]</sup>。Quantity One 软件 (Bio-Rad) 检测条带灰度值,并与相应样本的 GAPDH 进行对比。

## 2.3 ELISA 法检测血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、AGT 和 Ang II 的含量

用大鼠 ELISA 试剂盒 (安诺瑞康公司) 及酶标仪 (Thermo Varioskan Flash System), 于 450 nm 波长检测血清中 AGT、Ang II、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的水平。

## 2.4 免疫组化法检测脂肪组织巨噬细胞的浸润

将石蜡包埋的脂肪组织样本切成 5  $\mu$ m 厚,兔抗 F4/80 多克隆抗体 (Abcam) 1:10 稀释,4  $^{\circ}$ C 孵育过夜。生物素标记羊抗兔 IgG (博士德公司) 1:100 稀释,37  $^{\circ}$ C 孵育 30 min。显色后,利用 Image-Pro Plus 6.0 软件 (Media Cybernetics), 至少随机选择 10 个视野,计数 F4/80 阳性细胞数量。

## 3 统计学处理

SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,数据以均数  $\pm$  标准误 (mean  $\pm$  SEM) 表示。多组间数据分析采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 组间两两比较采用 Bonferroni 校正的 *t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 siRNA-TLR2 转染对大鼠脂肪组织 TLR2 蛋白表达的影响

与正常对照组比较,高果糖组和高果糖 + siRNA 阴性对照组的 TLR2 表达明显升高 ( $P < 0.05$ ); 与高果糖组比较,高果糖 + TLR2-siRNA 组的 TLR2 表达明显降低 ( $P < 0.05$ ); 高果糖组与高果糖 + siRNA 阴

性对照组比较,TLR2 表达的差异无统计学显著性,见图 1。

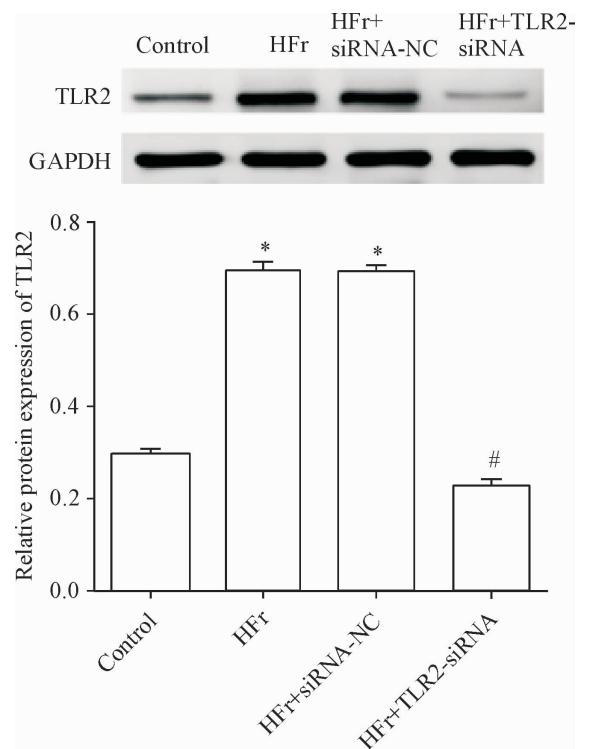


Figure 1. The protein expression of TLR2 in the adipose tissue of rats. Mean  $\pm$  SEM.  $n = 4$ . \* $P < 0.05$  vs control group; # $P < 0.05$  vs HFfr group.

图 1 大鼠脂肪组织 TLR2 蛋白表达情况

### 2 高果糖对大鼠血尿酸及腹部脂肪含量的影响

与正常对照组比较,高果糖喂养大鼠,无论是否转染病毒,血尿酸水平均明显升高 ( $P < 0.05$ ),内脏脂肪含量亦明显增多 ( $P < 0.05$ ); 高果糖组、高果糖 + siRNA 阴性对照组和高果糖 + TLR2-siRNA 组组间两两比较,血尿酸及内脏脂肪含量的差异无统计学显著性,见图 2。

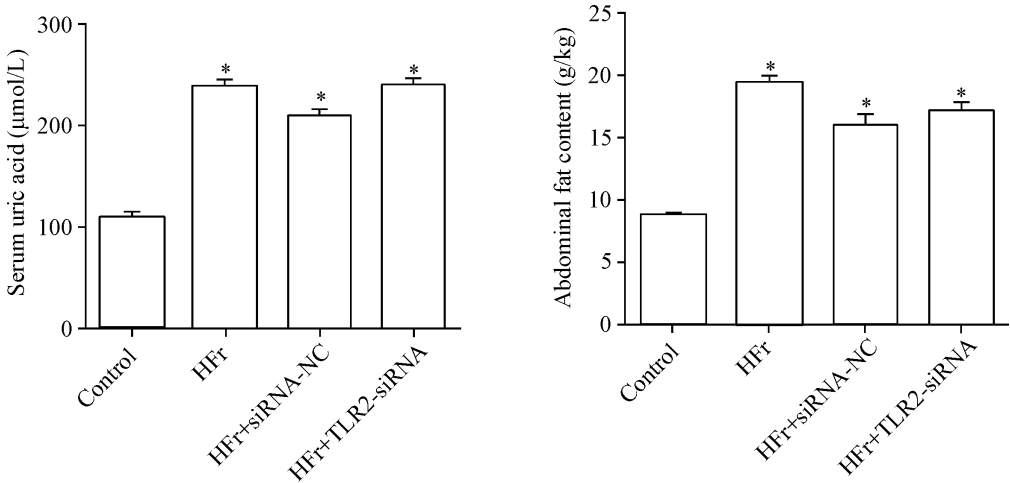


Figure 2. The effects of TLR2-siRNA transfection on serum uric acid level and abdominal fat content in high fructose-fed rats. Mean ± SEM. *n* = 4. \* *P* < 0.05 vs control group.

图2 TLR2-siRNA 转染对高果糖喂养大鼠血尿酸及内脏脂肪含量的影响

### 3 高果糖对大鼠脂肪组织及全身炎症的影响

与正常对照组比较,高果糖组及高果糖 + siRNA 阴性对照组大鼠血清炎症因子 TNF-α 和 IL-6 均显著增加 (*P* < 0.05),脂肪组织炎症因子 TNF-α、IL-6 及 MCP-1 的 mRNA 水平显著增加 (*P* < 0.05);与高果糖组比较,高果糖 + TLR2-siRNA 组的 TNF-α 和 IL-6

显著减少 (*P* < 0.05),脂肪组织炎症因子 TNF-α、IL-6 及 MCP-1 的 mRNA 水平显著减少 (*P* < 0.05);高果糖组与高果糖 + siRNA 阴性对照组比较,血清炎症因子浓度及脂肪组织炎症因子的 mRNA 表达水平无统计学显著性,见图3。

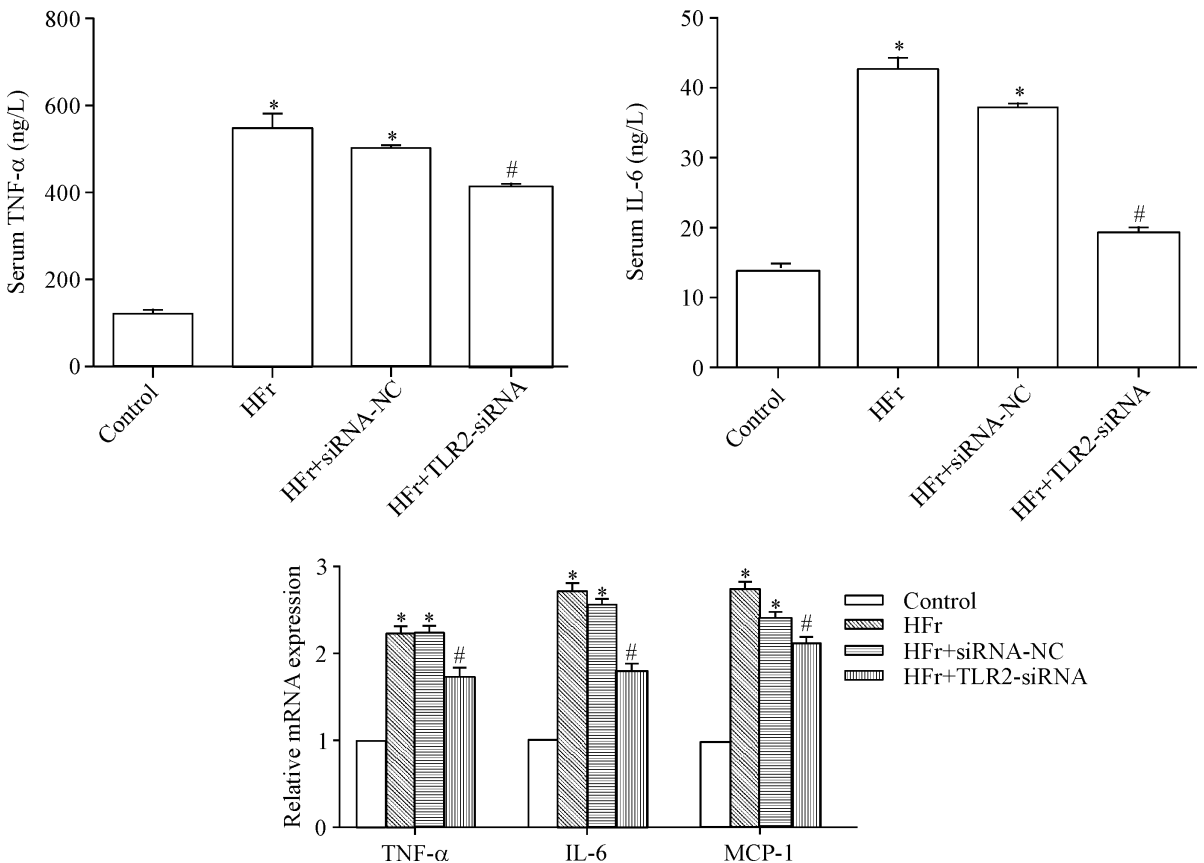


Figure 3. The effects of TLR2-siRNA transfection on systemic and adipose inflammation in high fructose-fed rats. Mean ± SEM. *n* = 4. \* *P* < 0.05 vs control group; # *P* < 0.05 vs HFr group.

图3 TLR2-siRNA 转染对高果糖喂养大鼠全身及脂肪组织炎症的影响

#### 4 高果糖对大鼠脂肪组织巨噬细胞浸润的影响

与正常对照组比较,高果糖组及高果糖 + siRNA 阴性对照组大鼠脂肪组织巨噬细胞浸润数量明显增加 ( $P < 0.05$ );与高果糖组比较,高果糖 + siRNA-

TLR2 组脂肪组织巨噬细胞浸润数量明显减少 ( $P < 0.05$ );高果糖组与高果糖 + siRNA 阴性对照组比较,脂肪组织巨噬细胞浸润数量的差异无统计学显著性,见图 4。

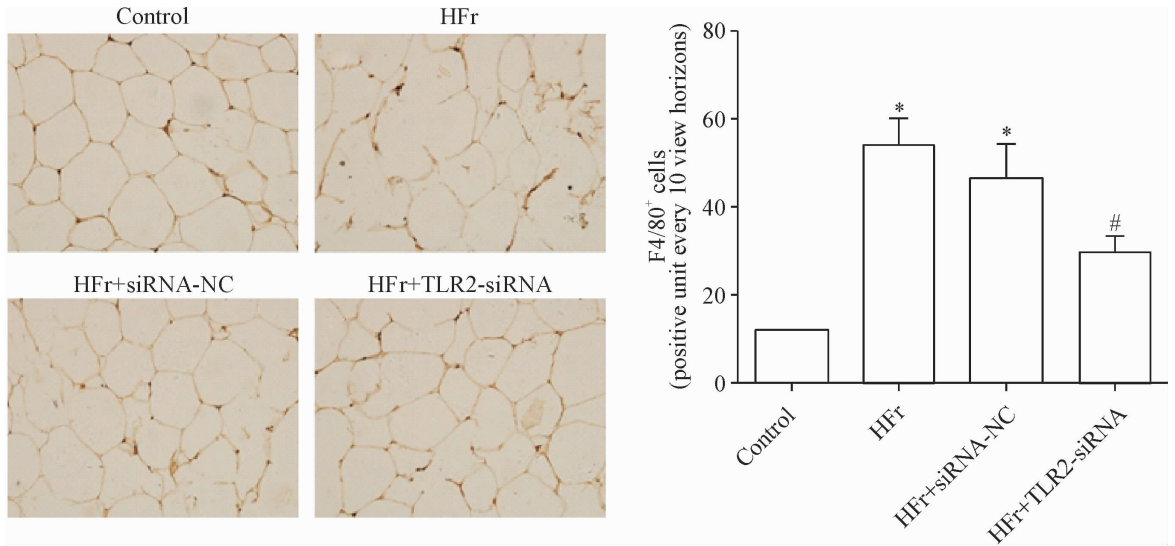


Figure 4. The effects of TLR2-siRNA transfection on the macrophage infiltration in the adipose of high fructose-fed rats (immunohistochemical staining,  $\times 400$ ). Mean  $\pm$  SEM.  $n = 4$ . \*  $P < 0.05$  vs control group; #  $P < 0.05$  vs HFr group.

图 4 TLR2-siRNA 转染对高果糖喂养大鼠脂肪组织巨噬细胞浸润数量的影响

#### 5 高果糖对大鼠脂肪组织及全身肾素-血管紧张素表达的影响

与正常对照组比较,高果糖组及高果糖 + siRNA 阴性对照组大鼠血清 AGT 和 Ang II 水平显著升高 ( $P < 0.05$ ),脂肪组织 RAS 各组分 (AGT、ACE1、AT1R 和 AT2R) 的 mRNA 水平亦显著升高 ( $P < 0.05$ );与高果糖组比较,高果糖 + TLR2-siRNA 组的 AGT 和 Ang II 水平显著减少 ( $P < 0.05$ ),脂肪组织 RAS 各组分的 mRNA 水平亦显著减少 ( $P < 0.05$ );高果糖组与高果糖 + siRNA 阴性对照组比较,血清及脂肪组织 RAS 各组分表达水平的差异无统计学显著性,见图 5。

酸升高。

中心性肥胖是代谢综合症的主要组成成分。富含果糖膳食的过度摄入不仅与 HUA 相关,也与肥胖的发生密切相关。临床研究发现,高果糖甜饮料摄入的青少年,腰围明显增加,表现为中心性肥胖<sup>[11]</sup>。动物实验发现,仅仅摄入含 10% ~ 21% 果糖的甜饮料也能使啮齿动物体重增加<sup>[12]</sup>。与蔗糖比较,8 周的高果糖玉米糖浆的摄入明显增加雄性 SD 大鼠体重,延长实验时间,6 ~ 7 月后,雌性和雄性 SD 大鼠不仅体重明显增加,内脏脂肪组织重量也随之增加<sup>[13]</sup>。与此一致的是,本研究发现高果糖饲料喂养 14 周大鼠内脏脂肪重量明显增加,说明高果糖膳食促进大鼠内脏脂肪积聚,与中心性肥胖的发生相关。

### 讨 论

富含果糖膳食的过度摄入极大增加了高尿酸血症的风险。一项美国的大样本横断面研究显示,受试者血尿酸水平伴随含果糖甜饮料的摄入量增多而逐渐增加,HUA 的发生率也随之增高<sup>[7]</sup>;另一项前瞻性研究发现,经过 12 年的长期随访,高果糖膳食升高血尿酸水平,并使男性痛风风险增加 1 ~ 2 倍<sup>[8]</sup>。本研究发现,与普通饲料喂养的大鼠比较,高果糖饲料喂养的大鼠血尿酸水平明显升高,与前人的研究一致。研究发现,果糖不仅增加肝脏尿酸水平<sup>[9]</sup>,也刺激氨基酸前体转化合成尿酸<sup>[10]</sup>,因而可导致血尿

肥胖和 HUA 等多种代谢心血管疾病均存在慢性低度炎症反应。富含果糖膳食的过度摄入可以促进全身和局部组织炎症反应的发生。30% 果糖喂养的小鼠血清炎症因子 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  明显升高,心肌组织磷酸化 NF- $\kappa$ B 增加<sup>[14]</sup>。小鼠进食一餐高果糖膳食,即可发现脂肪组织 IL-6 和 IL-10 表达增加,白细胞增加,血清脂肪因子抵抗素及瘦素增加,表现出强烈的炎症反应<sup>[15]</sup>。本研究发现,60% 高果糖饲料喂养的 SD 大鼠血清炎症因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  明显升高,脂肪组织 IL-6、TNF- $\alpha$  和 MCP-1 的 mRNA 表达水平及巨噬细胞浸润量显著增加,以上数据说

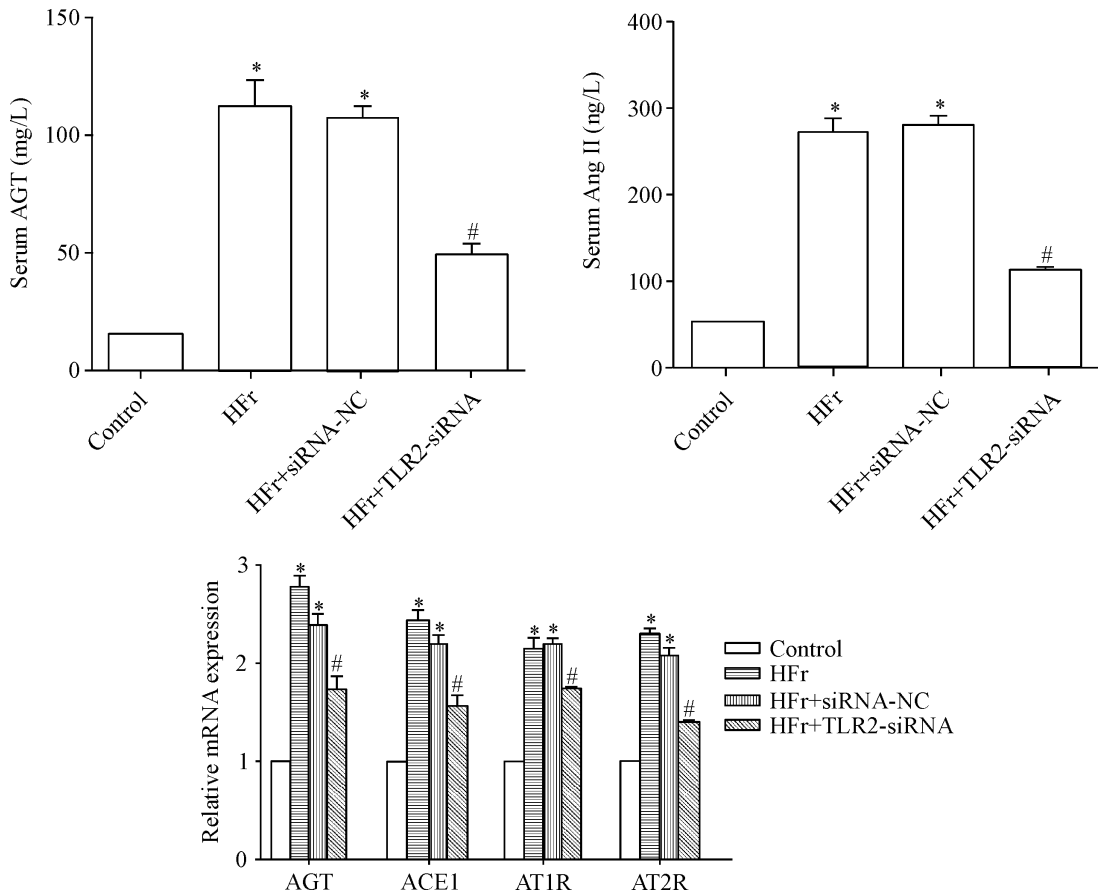


Figure 5. The effects of TLR2-siRNA transfection on systemic and adipose tissue renin-angiotensin system in high fructose-fed rats. Mean  $\pm$  SEM.  $n = 4$ . \*  $P < 0.05$  vs control group; #  $P < 0.05$  vs HFr group.

图 5 TLR2-siRNA 转染对高果糖喂养大鼠脂肪组织局部肾素-血管紧张素表达的影响

明,高果糖显著增加了全身及脂肪组织炎症反应。

脂肪组织 RAS 激活亦与多种肥胖相关代谢心血管疾病密切相关,如高血压病、糖尿病、胰岛素抵抗和动脉粥样硬化性疾病等<sup>[16]</sup>。文献报道,脂肪组织 RAS 是系统 RAS 的主要来源之一<sup>[16]</sup>。本研究首次观察到高果糖饲料喂养 14 周,脂肪组织 RAS 各组份,包括 AGT、ACE1、AT1R 和 AT2R 的 mRNA 表达水平显著增加;而且,我们也发现,高果糖喂养的 SD 大鼠血清 AGT 及 Ang II 浓度显著增加。以上数据表明,高果糖明显激活脂肪组织局部 RAS,系统 RAS 表达也随之增加。炎症反应可以促使 RAS 表达增加,但高果糖是否通过炎症反应调控脂肪组织 RAS 表达尚不清楚。

Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 与炎症信号通路密切相关,TLR2 是其中重要的成员。脂肪细胞表面分布有 TLR2。16 周的高脂饲料喂养可以促使小鼠脂肪组织 MCP-1 和 TNF- $\alpha$  表达升高,巨噬细胞浸润增加,而 *TLR2*<sup>-/-</sup> 小鼠尽管予以高脂饲料喂养,但脂肪组织炎症反应明显减轻<sup>[17]</sup>。该研究说明,TLR2 与脂肪组织炎症反应密切相关。为了阐明高

果糖诱导的脂肪组织炎症与脂肪组织 RAS 活化之间的关系,本研究采用 TLR2-siRNA 沉默 *TLR2* 炎症通路,结果发现,高果糖明显上调 TLR2 蛋白表达,TLR2-siRNA 转染显著降低 TLR2 蛋白表达,但对尿酸水平和内脏脂肪含量无影响;TLR2-siRNA 转染显著降低高果糖喂养 SD 大鼠全身及脂肪组织炎症因子表达水平,减少脂肪组织巨噬细胞浸润;TLR2-siRNA 转染显著降低高果糖喂养 SD 大鼠全身及脂肪组织 RAS 表达。

综上所述,我们的研究首次证实,高果糖可以激活脂肪组织局部 RAS,TLR2 炎症信号通路相关的脂肪组织炎症在其中发挥重要作用。减少高果糖膳食的过度摄入是预防肥胖、高尿酸血症、糖尿病、高血压病等多种代谢心血管疾病的重要措施。

[参 考 文 献]

[1] Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 86

- (4):899-906.
- [2] Hoare E, Varsamis P, Owen N, et al. Sugar- and intense-sweetened drinks in Australia: a systematic review on cardiometabolic risk[J]. *Nutrients*, 2017, 9(10):E1075.
- [3] 王 雨, 林志健, 聂安政, 等. Glu9 在果糖诱导大鼠高尿酸血症中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(12):2287-2290.
- [4] Zhang DM, Jiao RQ, Kong LD. High dietary fructose: direct or indirect dangerous factors disturbing tissue and organ functions[J]. *Nutrients*, 2017, 9(4):E335.
- [5] Coelho MS, Lopes KL, Freitas Rde A, et al. High sucrose intake in rats is associated with increased ACE2 and angiotensin-(1-7) levels in the adipose tissue[J]. *Regul Pept*, 2010, 162(1-3):61-67.
- [6] Diao B, Liu Y, Zhang Y, et al. IQGAP1-siRNA inhibits proliferation and metastasis of U251 and U373 glioma cell lines[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4):2074-2082.
- [7] Choi JW, Ford ES, Gao X, et al. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 59(1):109-116.
- [8] Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2008, 336(7639):309-312.
- [9] Lanasa MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(48):40732-40744.
- [10] Raivio KO, Becker A, Meyer LJ, et al. Stimulation of human purine synthesis de novo by fructose infusion[J]. *Metabolism*, 1975, 24(7):861-869.
- [11] Lin WT, Chan TF, Huang HL, et al. Fructose-rich beverage intake and central adiposity, uric acid, and pediatric insulin resistance[J]. *J Pediatr*, 2016, 171:90-96. e1.
- [12] Toop CR, Gentili S. Fructose beverage consumption induces a metabolic syndrome phenotype in the rat: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2016, 8(9):E577.
- [13] Bocarsly ME, Powell ES, Avena NM, et al. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, 97(1):101-106.
- [14] Xie XW. Liquiritigenin attenuates cardiac injury induced by high fructose-feeding through fibrosis and inflammation suppression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 86:694-704.
- [15] Rodrigues DF, Henriques MC, Oliveira MC, et al. Acute intake of a high-fructose diet alters the balance of adipokine concentrations and induces neutrophil influx in the liver[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(4):388-394.
- [16] Thatcher S, Yiannikouris F, Gupte M, et al. The adipose renin-angiotensin system: role in cardiovascular disease[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 302(2):111-117.
- [17] Davis JE, Braucher DR, Walker-Daniels J, et al. Absence of Thr2 protects against high-fat diet-induced inflammation and results in greater insulin-stimulated glucose transport in cultured adipocytes[J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(2):136-141.

(责任编辑: 林白霜, 罗 森)