

文章编号: 1000-8020(2015) 01-0008-07

• 论 著 •

共轭亚油酸与运动对青春期肥胖大鼠肝脏及脂肪组织视黄醇结合蛋白4的影响

崔建飞 柏友萍¹ 李萌 许晓东 戴园园 张晶

安徽师范大学体育学院 芜湖 241003



摘要: 目的 探讨共轭亚油酸(CLA)与运动对青春期肥胖大鼠肝脏及脂肪组织视黄醇结合蛋白4(RBP4)的影响。方法 选取喂饲普通饲料的青春期SD大鼠8只,分为空白对照组(C)、高脂组建模7周选取32只肥胖鼠随机分为4组,每组8只,分别为安静对照组(OC)、安静补CLA组(OCC)、运动组(OM)、运动结合CLA组(OMC)。动物跑台跑速为21~25 m/min,60 min/次;CLA灌胃1.6 g/kg,1次/日,5次/周,连续8周。实验结束后麻醉动物,采集血液及组织,测血糖、计算胰岛素敏感性,检测内脏脂肪组织RBP4 mRNA表达、肝脏组织RBP4蛋白表达及血浆RBP4浓度。结果 干预后OM、OMC组体重、体重增长幅度和体脂百分比、血糖、内脏脂肪组织RBP4 mRNA表达、肝脏组织RBP4蛋白表达、血浆RBP4浓度低于OC、OCC组($P < 0.01$)。OM、OMC组胰岛素敏感性高于OC、OCC组($P < 0.01$)。OMC组体重、体重增长幅度、胰岛素敏感性高于OM组,体脂百分比、血糖、RBP4表达低于OM组,但差异无统计学意义。结论 单纯运动与运动结合CLA显著降低青春期肥胖大鼠的体重、体重增长幅度、体脂百分比、血糖,提高胰岛素敏感性,降低内脏脂肪组织RBP4的mRNA表达、肝脏组织RBP4蛋白表达、血浆RBP4水平,运动与运动结合CLA效果明显优于单纯补CLA。

关键词: 共轭亚油酸 运动 青春期肥胖 脂肪 肝脏 视黄醇结合蛋白4

中图分类号: R589.2 Q591

文献标志码: A

Effects of conjugated linoleic acid and exercise on RBP4 of liver and adipose tissues in adolescent obese rats

CUI Jianfei, BAI Youping, LI Meng, XU Xiaodong, DAI Yuanyuan, ZHANG Jing

College of Physical Education, Anhui Normal University, Wuhu 241003, China

Abstract: Objective To explore effects of conjugated linoleic acid and exercise on RBP4 of liver and adipose tissues in adolescent obese rats. **Methods** 8 adolescent SD rats were selected as blank control (C) with normal diet. Obese rats were modeled with high fat feeding for 7 weeks. 32 obese rats were selected and randomly divided into 4 groups: control group (OC), CLA group (OCC), exercise group (OM), exercise combined with CLA group (OMC). Exercise treatment were performed on animal treadmill with running speed of 21–25 m/min, 60 min/every time. For CLA treatment, each rat was fed 1.6 g/kg, one time/day, 5 times/week, for 8 weeks. Animals were anesthesia treated after experiment, blood and body tissues were collected. The content of blood glucose was

基金项目: 安徽省高校自然科学基金重点项目(No. KJ2013A138)

作者简介: 崔建飞,男,硕士研究生,研究方向: 健身运动处方的生理机制, E-mail: 790861641@qq.com

¹ 通信作者: 柏友萍,女,博士,教授,硕士生导师,研究方向: 健身运动处方的生理机制与运动对人体适应的分子生物学机制, E-mail: baiyouping@sohu.com

measured, the insulin sensitivity was calculated, testing the expression of RBP4 mRNA in visceral adipose tissue, expression of RBP4 protein in liver cells and plasma RBP4 concentration. **Result** (1) Weight, weight growth rate and body fat percentage of OM, OMC groups were lower than OC, OCC groups ($P < 0.01$). (2) Blood glucose content of OM, OMC groups were significantly lower than OC, OCC groups ($P < 0.01$), while insulin sensitivity of OM, OMC groups was higher than OC, OCC groups ($P < 0.01$). (3) Expression of RBP4 mRNA of OM, OMC groups in visceral adipose tissue was lower than OC, OCC groups ($P < 0.01$). Expression of RBP4 protein of OM, OMC groups in liver cells was significantly lower than OC, OCC groups. RBP4 concentration in plasma of OM, OMC groups was lower than OC, OCC groups ($P < 0.01$). (4) Weight, weight growth rate, insulin sensitivity of OMC group were higher than OM group, but the percentage of body fat, blood glucose content and the expression of RBP4 were lower than OM group, there were no significant differences between them. **Conclusion** Simple exercise and exercise combined with CLA could significantly reduced adolescent obese rats weight, weight growth rate, percentage of body fat, blood glucose content and also reduced RBP4 mRNA expression in visceral adipose tissue, RBP4 protein expression in liver tissue, RBP4 level in plasma, but can increase sensitivity to insulin, in a word, the treatment of exercise and exercise combine with CLA is better than the simple complement of CLA to adolescent obese rats.

Key words: conjugated linoleic acid, exercise, adolescent obesity, adipose tissue, liver cells, retinal binding protein 4

青春期肥胖增加了成年期2型糖尿病、高血脂、高血压及心血管疾病的发病风险^[1]。脂肪组织不仅是单纯的储能器官,还是分泌多种蛋白因子的内分泌器官,这些细胞因子在肥胖形成和肥胖致病过程中可能发挥一定作用^[2]。视黄醇结合蛋白4(retinal binding protein 4, RBP4)是2005年YANG等^[3]发现的一种联系肥胖与胰岛素抵抗的蛋白因子,人体内RBP4主要由肝脏和脂肪组织分泌。研究表明,肥胖者血清RBP4水平较体重正常者显著升高,与体脂异常分布、胰岛素水平及代谢综合征相关^[4]。

随着国内外对肥胖症治疗研究的不断深入,越来越多的人认为运动是防治肥胖症的最佳方法,运动是否通过调节/诱导或抑制RBP4的浓度水平来对抗肥胖需要进一步的论证。共轭亚油酸(conjugated linoleic acid, CLA)是一组含有共轭双键的亚油酸的同分异构体,它具有减肥、降低胆固醇、抑制脂肪沉积等生物学功能^[5]。本文通过单纯补充CLA、单纯运动及运动结合CLA对青春期肥胖大鼠进行干预,探讨运动与CLA对青春期肥胖大鼠内脏脂肪组织RBP4 mRNA表达、肝细胞RBP4蛋白表达、血浆RBP4浓度水平及血糖、胰岛素敏感性水平的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组处理

选择110只清洁级21日龄雄性SD幼鼠,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司[许可证号:SCXK(沪)2012-0002,合格证号:2007000546402]。适应性喂养1天,测量体重(75.52 ± 7.64)g,随机分为普通饲料组和高脂饲料组。普通饲料组12只,体重(73.12 ± 7.18)g,喂普通饲料(供能饲料营养成分:碳水化合物52.5%,脂肪4.62%,蛋白质20.5%),高脂饲料组98只,体重(75.80 ± 7.68)g,喂高脂饲料。高脂组第一阶段4周喂36%脂肪供能高脂饲料(供能饲料营养成分:碳水化合物45.2%,脂肪16.2%,蛋白质18.8%),第二阶段3周喂40%脂肪供能高脂饲料(配比g/100g:普通饲料54.6g,猪油16.9g,蔗糖14g,酪蛋白10.2g,预混料2.1g,麦芽糊精2.2g)。

7周后建模成功(成功标准:高脂组体重>普通饲料组体重20%)^[6]。普通饲料组随机选取8只为空白对照组(C),高脂组随机选取32只肥胖大鼠,分为4组:安静对照组(OC),安静补CLA组(OCC),运动组(OM),运动结合CLA组(OMC),每组8只,体重无差异。实验期间,各组均喂普通饲料,每只28g/d,自由饮水,C组自由

进食。

1.2 主要仪器与试剂

6 跑道大鼠跑台 (Wi32812/北京), 电子秤 (JM-A20001/中国), 电子分析天平 (BS223S/北京); 酶标仪 (Tecan Sunrise/瑞士), 洗板机 (Tecan Columbus Washer/瑞士); 全自动生化分析仪 (日立 7060); 冰冻切片机 (LEICACM1900 型/德国), 万能荧光显微镜 BX61 高分辨成像系统 (DP71/日本); 超低温高速离心机 (Eppendorf Centrifuge 5417), 实时荧光定量 PCR 仪 (博日 line-gene KFQD-48A)。

血糖试剂盒 (北京利德曼生化股份有限公司), CLA (青岛澳海), 胰岛素和 RBP4 的 ELISA 检测试剂盒 (美国 R&D 公司), RBP4 抗体免疫组化试剂盒 (北京博尔森生公), M-MLV 反转录酶 (Promega M1705), SunShineBio™ 总 RNA 提取试剂 (SunShineBio SN114)。

1.3 运动及给药方案

实验期间大鼠分笼饲养, 温度 (20 ± 2) °C, 相对湿度 50% ~ 70%, 每天光照 12 h。运动组大鼠开始进行 2 ~ 3 次/天的适应性跑台练习, 训练 3 d。C、OC、OCC 组不施加运动负荷, 安静状态下笼养。OM、OMC 组的运动方式以动物运动模型 BEDFORD 等方案^[7]为依据进行改进, 本运动方案为跑台坡度 0°, 跑台速度 21 ~ 25 m/min, 每天总运动时间 60 min, 每周 5 次, 周一、周四休息, 持续运动 8 周, 每周末运动干预结束后测量体重。OCC、OMC 组每次运动后给予 1.6 g/kg (人体推荐量的 20 倍) CLA (cis 9, trans 11 含量为 38.17%; cis 12, trans 10 含量为 42.25%) 灌胃, 1 次/日, 5 次/周, 共 8 周。

1.4 样本采集

干预 8 周后, 实验大鼠禁食 12 h, 禁水 6 h。每组随机取 6 只, 用水合氯醛溶液 (8%) 腹腔注射麻醉, 剖腹取腹主动脉血, 分离血浆, 部分采用全自动生化仪测定血糖, 部分保存在 -80 °C 冰箱待 ELISA 测定。取附睾及肾周脂肪组织, 称脂肪重量, 取部分含血管少的脂肪立即置于 Trizol 中, -80 °C 保存, 待 qRT-PCR 测 RBP4 mRNA。每组中剩余 2 只, 麻醉后开胸, 从左心室灌注 4% 的甲醛溶液, 从右心耳流出, 固定大鼠, 取附睾及肾周脂肪组织, 称脂肪重量。取部分肝脏固定于 4% 的甲醛和蔗糖混合溶液 2 周, 免疫组化测肝脏组织 RBP4 蛋白表达。

1.5 ELISA 检测血浆胰岛素和 RBP4

血浆胰岛素和 RBP4 采用 ELISA 中的双抗体

一步夹心法酶联免疫吸附试验测定。胰岛素敏感指数 (ISI) 采用空腹血糖 (FPG) 和空腹胰岛素 (FINS) 乘积的倒数表示, 取自然对数, $ISI = \ln [1/(FPG \times FINS)]$ ^[8]。ELISA 操作方法严格按照试剂盒说明书进行。

血浆胰岛素和 RBP4 浓度值: 在 Excel 工作表中, 以标准品浓度作横坐标, 对应 A 值作纵坐标, 绘制出标准品线性回归曲线 FINS 为 $y = 0.024x + 0.067$, RBP4 为 $y = 0.033x + 0.081$, 标准品试剂测量值与实际测量值相关系数 $r = 0.999$, 将该方程代入 Excel 工作表中, 得到相应的浓度值, 此浓度值再乘以 5 为样本实际浓度。

1.6 免疫组化测定肝脏组织 RBP4

选取少许固定后的肝脏组织, 加胶包埋放入 -20 °C 冰冻切片机内, 连续冰冻切片 30 μm, 按顺序放入多孔板的 PBS 溶液中, 然后捞片至玻璃片上。用过氧化氢与纯甲醇混合浸泡 30 min。完成后在含 0.3% Triton-x 100-PBS 中浸泡 1 h, 滴加小牛血清, 室温孵育 20 min 后擦干转入一抗 (RBP4)。滴加一抗工作液 4 °C 孵育 36 h, 再常温孵育 2 h 后擦干转入二抗 (羊抗兔)。二抗室温孵育 2 h, 擦干转入三抗 (SABC)。三抗室温孵育 2 h, 擦干转入显色液中。蒸馏水充分冲洗、脱水、透明、封片。最后转入显微镜下观察 RBP4 在肝细胞显色及采集图片。

1.7 qRT-PCR 测定脂肪组织 RBP4 mRNA 表达

利用 Trizol 提取总 RNA, 将 RNA 逆转录为 cDNA。根据 GenBank 公布的 SD 大鼠 RBP4 基因和 β -actin 基因序列设计相应的引物, 委托上海生工技术有限公司合成。

RBP4 引物: 上游 5'-GACAAGGCTCGTTTCTCTGG-3', 下游 5'-AAAGGAGGCTA CACCCCACT-3', 扩增产物片段长度为 243 bp。

β -actin: 上游 5'-GGGAAATCGTGCGTGACATT-3', 下游 5'-GCGGCAGTGGCCATCTC-3', 扩增产物片段长度为 240 bp。

PCR 扩增: 95 °C 预变性 2 min, 95 °C 变性 10 s → 60 °C 退火 60 s → 60 °C 延伸 60 s, 40 次循环; 72 °C 末段延伸 5 min; 溶解曲线: 60 °C → 95 °C, 每 5 s 升温 0.3 °C, RBP4 T_m 值为 83 °C。溶解曲线按照上述实验方法得出, 阈值与 Ct 值由软件自动得出。采用 $2^{-\Delta Ct}$ 法来进行相对定量, $\Delta Ct = Ct(\text{目的基因}) - Ct(\beta\text{-actin})$ 。

1.8 统计分析

采用统计软件包 SPSS 17.0 进行数据整理、

统计分析,正态分布数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间差异比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 8 周干预后青春期肥胖大鼠体重、体重增长幅度和体脂百分比比较

由表 1 可知,干预前,C 组体重小于其余各组 ($P < 0.01$)。干预后,与 C 组比较:OC 组体重明显增高 ($P < 0.05$),OM 和 OMC 组体重略降低 (P

> 0.05),OC、OCC、OM、OMC 组体重增长幅度明显降低 ($P < 0.01$),OM、OMC 组体脂百分比明显降低 ($P < 0.01$)。与 OC 组比较:OCC 组体重和体重增长幅度略有下降 ($P > 0.05$),OM、OMC 组显著降低 ($P < 0.01$),OM、OMC 组体脂百分比明显降低 ($P < 0.01$)。与 OCC 组比较:OM、OMC 组体重、体重增长幅度及体脂百分比均降低 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。OMC 组体重和体重增长幅度略高于 OM 组,体脂百分比略低于 OM 组,但差异无统计学意义。

表 1 实验后各组体重增长幅度及体脂百分比

Table1 Compare of groups weight growth rate and body fat percentage after the experimental($n=8 \bar{x} \pm s$)

组别	体重/g		体重增长/g	体脂百分比/%
	干预前	干预后		
空白对照组(C)	380.60 \pm 29.25	536.40 \pm 28.58	155.80 \pm 31.91	3.58 \pm 0.50
安静对照组(OC)	473.60 \pm 26.25 ⁽¹⁾	571.00 \pm 8.28 ⁽²⁾	97.40 \pm 25.22 ⁽¹⁾	3.82 \pm 0.45
安静补 CLA 组(OCC)	474.40 \pm 2.07 ⁽¹⁾	558.80 \pm 18.47	84.40 \pm 19.83 ⁽¹⁾	3.86 \pm 0.40
运动组(OM)	470.40 \pm 6.99 ⁽¹⁾	511.80 \pm 9.83 ^(3,4)	41.40 \pm 16.58 ^(1,3,5)	1.49 \pm 0.25 ^(1,3,4)
运动结合 CLA 组(OMC)	472.20 \pm 14.62 ⁽¹⁾	523.00 \pm 23.16 ^(3,5)	50.80 \pm 33.33 ^(1,3,5)	1.37 \pm 0.21 ^(1,3,4)

注:与 C 组比较 (1) $P < 0.01$ (2) $P < 0.05$;与 OC 组比较 (3) $P < 0.01$;与 OCC 组比较 (4) $P < 0.01$ (5) $P < 0.05$

2.2 8 周干预后青春期肥胖大鼠脂肪组织 RBP4 mRNA 表达、血 RBP4 浓度及 ISI 比较

由表 2 可知,干预后各组血胰岛素无差异。与 C 组比较:OC、OCC 组血糖明显增高 ($P < 0.01$),OM、OMC 组降低 ($P > 0.05$);OC、OCC 组胰岛素敏感性降低 ($P < 0.01$),OMC 组增高 ($P < 0.05$);OC、OCC 组血浆 RBP4 浓度、脂肪组织 RBP4 mRNA 表达提高 ($P < 0.01$, $P < 0.05$),OM、OMC 组有所降低 ($P > 0.05$)。表 2 中 OC、OCC 组各项指标差异无统计学意义;与 OC、OCC 组比较:OM、OMC 组血糖、血浆 RBP4 浓度、脂肪组织 RBP4 mRNA 表达降低,胰岛素敏感性增高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。OMC 组胰岛素、血

糖、血浆 RBP4 浓度、脂肪组织 RBP4 mRNA 表达低于 OM 组,胰岛素敏感高于 OM 组,但差异无统计学意义。

2.3 8 周干预后青春期肥胖大鼠肝脏组织 RBP4 蛋白表达比较

由图 1 可见,空白对照组表面可见大量淡黄色颗粒,OC、OCC 组肝细胞表面可见大量褐黄色粗颗粒,阳性细胞数量在 50% 以上为强阳性 (+ + +)。OM、OMC 组肝细胞表面可见大量棕黄色颗粒,阳性细胞数量在 25% ~ 49% 为中等阳性 (+ +)。OCC 组较 OC 组、OMC 组较 OM 组 RBP4 蛋白表达略降低,但差异无统计学意义。

表 2 实验后各组 RBP4 的 mRNA 表达、胰岛素敏感性及 RBP4 浓度

Table 2 Compare of groups RBP4 mRNA expression, insulin sensitivity and RBP4 concentration after experiment($n=6 \bar{x} \pm s$)

组别	空腹胰岛素/ (μ mol/L)	空腹血糖/ (mmol/L)	胰岛素敏感指数	RBP4/ (μ mol/L)	RBP4 mRNA
空白对照组(C)	36.58 \pm 3.61	9.08 \pm 0.90	-5.80 \pm 0.03	24.53 \pm 2.41	0.81 \pm 0.03
安静对照组(OC)	39.61 \pm 3.81	12.36 \pm 0.99 ⁽¹⁾	-6.19 \pm 0.11 ⁽¹⁾	36.32 \pm 2.08 ⁽¹⁾	1.21 \pm 0.21 ⁽¹⁾
安静补 CLA 组(OCC)	40.90 \pm 7.64	12.23 \pm 2.33 ⁽¹⁾	-6.19 \pm 0.26 ⁽¹⁾	36.11 \pm 2.43 ⁽¹⁾	1.17 \pm 0.16 ⁽²⁾
运动组(OM)	36.46 \pm 5.46	7.66 \pm 0.87 ^(3,4)	-5.62 \pm 0.05 ^(3,4)	22.25 \pm 3.27 ^(3,4)	0.70 \pm 0.13 ^(3,4)
运动结合 CLA 组(OMC)	34.24 \pm 6.07	7.57 \pm 0.55 ^(3,4)	-5.55 \pm 0.18 ^(2,3,4)	21.75 \pm 3.14 ^(3,4)	0.60 \pm 0.18 ^(3,4)

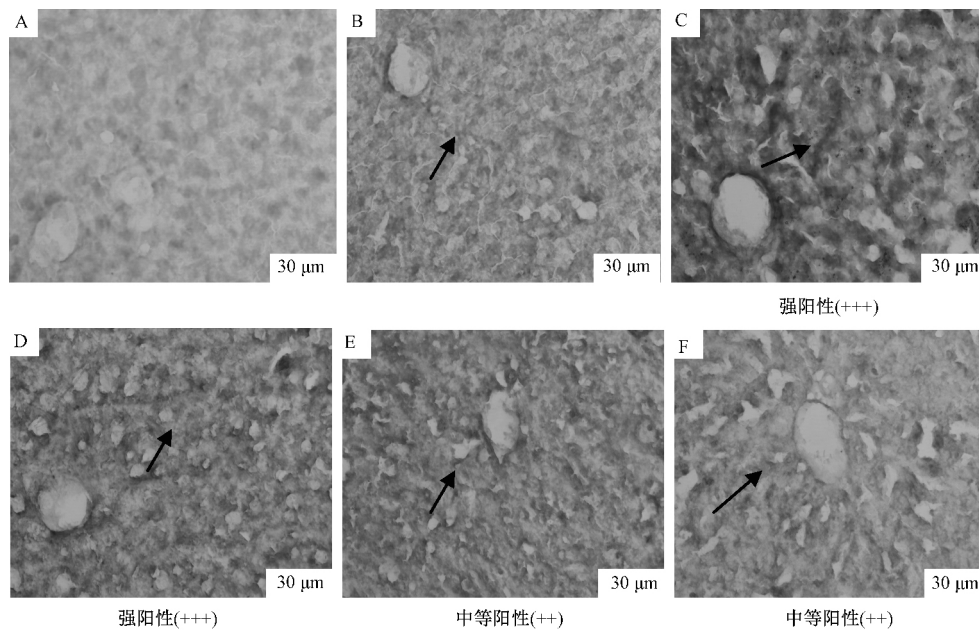
注:与 C 组比较 (1) $P < 0.01$ (2) $P < 0.05$;与 OC 组比较 (3) $P < 0.01$;与 OCC 组比较 (4) $P < 0.01$

3 讨论

3.1 CLA 与运动对青春期肥胖大鼠肥胖相关指标的影响

CLA 是一组亚油酸的几何异构体和位置

异构体共轭二烯酸的统一体,亚油酸在微生物或化学作用下可以转变成 CLA^[9]。WEST 等^[10]用含 1% 的 CLA 饲养大鼠 5 周后,与对照组相比,饲喂 1% CLA 的大鼠体内脂肪减少了约 50%。DELANY 等^[11]给大鼠饲喂含量分别



A: 未加一抗蛋白表达; B: 空白对照组; C: 安静对照组; D: 安静补 CLA 组; E: 运动组; F: 运动结合 CLA 组

图1 大鼠肝脏 RBP4 蛋白表达(免疫组化, $\times 400$)

Figure 1 Expression of RBP4 in rat liver

为 0%、0.25%、0.5%、0.75% 和 1.0% 的 CLA, 12 周后, 发现饲喂 CLA 量越大的大鼠脂肪减少越多。

内脏脂肪的堆积可引起腹型肥胖及相关代谢疾病, 而营养与运动干预是对抗此类疾病副作用最小的手段。本研究表明: 单纯运动及运动结合 CLA 降低体重、体重增长幅度及体脂百分比, 效果明显优于单纯补 CLA。运动减肥是通过影响脂肪细胞体积和/或数目来实现的, 运动干预使青春期肥胖大鼠脂肪细胞数目减少和体积变小, 运动后小脂肪细胞增多, 而大脂肪细胞减少, 从而导致脂肪积累减少^[12]。CLA 降低脂肪合成, 加快脂肪氧化分解, 抑制前脂肪细胞增殖、分化过程, 改变饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸的比例, 从而起到降脂作用。运动结合 CLA 在降低脂肪的同时增加了肥胖鼠瘦体重, 从而使体重增加, 对减肥起到了协同作用, 但与单纯运动无明显区别。

3.2 CLA 与运动对青春期肥胖大鼠 ISI 和内脏脂肪组织 RBP4 mRNA 表达的影响

动物实验表明, 特异性敲除脂肪组织中 GLUT4 的胰岛素抵抗小鼠, 脂肪组织中 RBP4 mRNA 选择性增加, 同时血清 RBP4 相应升高, 导致全身 ISI 下降^[4]。有研究发现在内脏脂肪组织中, RBP4 mRNA 的表达明显活跃, 与 GLUT4 mRNA 表达负相关, 而与体脂正相关, 血浆中 RBP4 的水平与内脏脂肪的含量、以及 RBP4 mRNA 表达正相关, 而与 ISI 负相关^[13]。NA-GAO 等^[14]研究表明 CLA 可能通过降低 RBP4 浓

度和 mRNA 的表达来增加 ISI。本实验结果显示单纯运动及运动结合 CLA 降低内脏脂肪 RBP4 mRNA 表达, 增加 ISI, RBP4 mRNA 表达与 ISI 呈负相关, 其效果明显优于单纯补 CLA。可能由于运动与 CLA 干预后, 青春期肥胖大鼠脂肪细胞数目减少, 体积变小, 促使脂肪蛋白表达减少使 mRNA 表达下调, ISI 增加。其中, 运动与 CLA 结合可能在降低 RBP4 mRNA 表达时适当起到协同作用, 但效果与单纯运动没有明显区别。这一结果提示运动导致的脂肪组织 RBP4 mRNA 表达下调与 ISI 提高存在一定联系, 脂肪组织 RBP4 mRNA 表达可作为评价运动改善肥胖者 ISI 的标志物, 真正应用于临床仍需要进一步研究。

3.3 CLA 与运动对青春期肥胖大鼠肝脏组织 RBP4 蛋白表达的影响

于晓飞^[15]研究表明胰岛素抵抗大鼠肝脏 RBP4 的蛋白表达增加, 表明 RBP4 与胰岛素抵抗存在密切关系。本研究发现, 青春期肥胖大鼠肝脏组织 RBP4 蛋白表达数量增多, 单纯运动及运动结合 CLA 能明显降低青春期肥胖大鼠肝脏组织 RBP4 蛋白表达, 效果明显优于补 CLA。GUM 等^[16]研究证实 RBP4 在肝脏对胰岛素信号传导的影响, 调节位点涉及胰岛素受体、受体底物以及相关调节酶的表达和活性变化, 其机制尚可能与肝脏对胰岛素信号传导的调节作用有关。但确切机制还不清楚。运动降低肝脏组织 RBP4 蛋白表达可能是运动的刺激降低了青春期肥胖大鼠 RBP4 的分泌量, 通过加快磷脂酰肌醇 3 激酶

(PI3K) 活性、胰岛素受体底物 1(IRS1) 酪氨酸磷酸化,诱导磷酸烯醇式丙酮酸激酶(PEPCK) 基因下调,对降低 RBP4 蛋白表达起了协同作用。局部肝脏组织葡萄糖摄取率增高时抑制了 RBP4 蛋白表达,对肝脏细胞的胰岛素功能产生有利影响,增加胰岛素敏感性。运动与 CLA 结合在降低 RBP4 蛋白表达时可能起到协同作用,但效果与单纯运动没有明显区别。

3.4 CLA 与运动对青春期肥胖大鼠血浆 RBP4、ISI 及血糖的影响

胰岛素抵抗是治疗 2 型糖尿病的主要难题,而 RBP4 是肥胖和 2 型糖尿病之间的连接分子,血清 RBP4 水平升高可致血糖、胰岛素抵抗增加^[4]。本实验发现,单纯运动及运动结合 CLA 明显降低青春期肥胖大鼠血糖和血浆 RBP4 浓度,效果明显优于补 CLA。CLA 降低血清 RBP4 的水平,可通过依赖视黄醇机制发挥作用,改变甲状腺素运载蛋白与 RBP4 之间的相互作用,促使 RBP4 从肾脏滤过、排除而发挥治疗作用^[3]。CLA 降血糖机制可能是降低体重并通过降低游离脂肪酸,减少与葡萄糖氧化的竞争,发挥降血糖作用,并通过降低胰岛素,改善胰岛素抵抗^[17]。

一项研究对 85 名肥胖儿童进行了为期 3 个月的以运动为基础的生活方式的干预,肥胖儿童基础 RBP4 水平比正常体重儿童升高约 36%,干预后,肥胖儿童血 RBP4 水平比干预前下降了约 30%^[18]。本实验室前期研究发现不同强度运动能降低青春期肥胖大鼠血 RBP4 及血糖^[19]。运动降低 RBP4 可能机制为运动的刺激增加了青春期肥胖大鼠胰岛素受体密度,提高胰岛素受体亲和力,使胰岛素和 RBP4 有效结合的胰岛素受体越来越多,体内胰岛素抵抗程度得到改善,血浆 RBP4 相应下降;其次,运动消耗热量,可使体重下降,增加外周组织对胰岛素的敏感性,血浆胰岛素水平和胰岛素释放面积减低,葡萄糖消除率增加,胰岛素与其受体结合增强,改善糖代谢降低血糖。

3.5 小结

通过 8 周运动与 CLA 干预,单纯运动和运动结合 CLA 显著降低青春期肥胖大鼠的体重、体重增长幅度、体脂百分比、血糖,提高胰岛素敏感及降低内脏脂肪组织 RBP4 mRNA 表达、肝脏组织 RBP4 蛋白表达、血浆 RBP4 水平,运动与运动结合 CLA 效果明显优于单纯补 CLA。

参考文献

[1] MALNICK S D, KNOBLERH. The medical

complications of obesity [J]. QJM, 2006, 9 (12): 565-579.

[2] BERGHOFER A, PISCHON T, REINHOLD T, et al. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review [J]. BMC Public Health, 2008, 18 (7): 200-205.

[3] YANG Q, GRAHAM T E, MODY N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes [J]. Nature, 2005, 43 (6): 356-362.

[4] GRAHAM T E, YANG Q, BLUHER M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects [J]. N Engl J Med, 2006, 35 (24): 2552-2563.

[5] MINER J L, CEDERBERG C A, NIELSEN M K, et al. Conjugated linoleic acid (CLA), body fat, and apoptosis [J]. Obesity Res, 2001, 9: 129-134.

[6] 汤锦花, 严海东. 营养性肥胖大鼠模型的建立及评价 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2010, 31 (1): 32-34.

[7] BEDFORD, TOBY G, CHARLES M, et al. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures [J]. J Appl Physiol, 1979, 47 (6): 1278-1283.

[8] 王钧, 舒斯云, 包新民, 等. 缺氧对大鼠纹状体边缘区 AChE 和 NADPH-d 含量的影响及其与学习记忆的关系 [J]. 第一军医大学学报, 2002, 12 (8): 193-196.

[9] PARIZA M W, PARK Y, COOK M E. Mechanisms of action of conjugated linoleic acid: evidence and speculation [J]. Exp Biol Med, 2000, 22 (3): 8-13.

[10] WEST J P, BLOHM F Y, TRUETT A A, et al. Conjugated linoleic acid persistently increases total energy expenditure in AKR/J mice without increasing uncoupling protein gene expression [J]. J Nutr, 2000, 130: 2471-2477.

[11] DELANY J P, FAWN B, TUETT A A, et al. Conjugated linoleic acid rapidly reduces body fat content in mice without affecting energy intake [J]. Am J Physiol, 1999, 27 (6): 1172-1179.

[12] ARNER P, SPALDING K L. Fat cell turn over in humans [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 39 (13): 101-104.

[13] KLËTING N, GRAHAM T E, BERNDT J, et al. Serum retinol-binding protein 4 is more highly expressed in visceral than subcutaneous adipose tissue and is a marker of intraabdominal fat mass [J]. 2007, 6 (1): 79-87.

[14] NAGAO K, INOUE N, WANG Y M, et al. Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and

- hypertension in Zucker diabetic fatty (fa/fa) rats [J]. Biochem Biophys Res Commun 2003 ,31(9) : 562-566.
- [15] 于晓飞. 胰岛素抵抗大鼠肝脏视黄醇结合蛋白 4 的变化[D]. 沈阳: 中国医科大学 2010.
- [16] GUM R J , GAEDE L L , KOTERSKI S L , et al. Reduction of protein tyrosine phosphatase1B increases insulin-dependentsignaling in ob/ob mice [J]. Diabetes 2003 52 (1) : 21-28.
- [17] RISERUS U , ARNER P , BRISMAR K , et al. Treatment with dietary trans10 cis12 conjugated linoleic acid causes isomerspecific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome [J]. Diabetes Care 2002 25(12) : 1516-1521.
- [18] BALAGOPA B , GRAHAM T E , KAHN B B. Reduction of elevated serum retinol binding protein4 in obese children by lifestyle intervention assoeiation with subclincal inflammation [J]. J Clin Endoer Metab 2006 92(5) : 1971-1974.
- [19] 崔建飞 柏友萍 李萌 ,等. 不同强度运动对青春期肥胖大鼠血糖、胰岛素敏感及 RBP4 的影响 [J]. 卫生研究 2014 43(4) : 535-540.

收稿日期: 2014-01-05

* * * * *

达能营养中心青年科学工作者论坛

——《卫生研究》与达能营养中心联合举办

达能营养中心与《卫生研究》杂志编辑部合作在该杂志创办“达能营养中心青年科学工作者论坛”。自《卫生研究》1999 年第 3 期到 2015 年第 1 期 ,已有 95 期 ,共有 285 篇文章被选用。创办这一论坛的目的是为了鼓励在营养学研究领域里辛勤工作的青年工作者 ,展示他们的研究成果 ,促进营养科学信息的交流 ,从而为促进中国营养健康事业的发展、提高人民的膳食质量和健康水平做贡献。

“达能营养中心(中国) ”是中国疾病预防控制中心与法国 DANONE INSTITUTE 于 1998 年 1 月 9 日在北京成立的。她是法国达能集团与所在国在全球建立的第 12 个代表机构。达能营养中心是一个独立运作的非营利机构 ,她的宗旨是为在中国从事饮食及营养的科技人员与卫生界及教育界的专业人员提供一个交流的场所。她将把有关膳食的科学知识传播给中国公众 ,鼓励开展对膳食与健康之间关系的研究 ,并为改善中国人口整体膳食质量做出贡献。

达能营养中心的三项主要任务是:

——鼓励及支持有关膳食与健康之间关系的研究;

——作为卫生界、教育界的专业人员就有关饮食和营养领域进行信息交流的中心;

——提高中国居民对膳食与健康的了解和均衡营养的意识 ,为改善中国人民的膳食质量做贡献。

创办“达能营养中心青年科学工作者论坛”即是达能营养中心要完成的重要任务之一。该论坛从《卫生研究》杂志收到的投稿中每期组织专家审查评比 ,选择年龄主要在 45 岁以下、从事营养研究和其他学术工作的科学工作者的优秀论文 3 篇。达能营养中心将为获奖的青年科学工作者提供稿酬奖励 ,并在 INTERNET 达能营养中心网站上展示该报告或摘要 ,以使其报告得到广泛的交流。

我们希望广大的青年科学工作者踊跃投稿 ,把“达能营养中心青年科学工作者论坛”办成一个高水平的营养科学信息交流园地。为促进中国营养健康事业的发展 ,提高人民的膳食质量和健康水平做出我们的贡献。

达能营养中心 《卫生研究》编辑部