

[本期索引]

项目名称:《膳食模式对食欲相关肽的影响及体重调节作用研究》

项目负责人: 刘小立

执行时间: 2004.12—2005.12

资助金额: 17.8 万元人民币

关键词: 食欲调节; 膳食模式; ghrelin; leptin;

(大标题) 调节食欲 从菜单入手?

(小标题 1) 是什么让你胃口大开?

摄食是人类赖以生存的基本活动之一,也是机体获得营养的首要环节。正常的食欲和适量的摄食,对维持生命活动和正常生理机能起着至关重要的作用,反之,不正常的食欲和不适量的摄食则带来大麻烦。比如,长期食欲亢进,不可避免会导致热能过剩,体重增加,甚至肥胖;而长期厌食又会因摄入不足导致营养不良和消瘦。

对于那些生活在经常性的食物匮乏中,借狩猎技术果腹的早期人类来说,吃一点儿绝对不是件烦心的事。恰恰相反,在有食物的时候多吃一点是明智和必要的,因为不知道什么时候才能吃到下一餐。但是,在后工业时代的今天,随着社会经济的发展和食物供应的极大丰富,摄食过多与运动过少造成了超重和肥胖人口数量不断攀升,以美国为例,有 67%的人口超重或肥胖(其中包括 17%的 6—19 岁的儿童)。目前,肥胖已经超过吸烟,成为人类健康的重要杀手,“减肥”也已成为流行口号,很多人想通过节食、运动、服药来减轻体重,然而成效却并不理想。人们减肥,经常是减一斤、增两斤;人们发誓吃得健康些,但几乎总是言而无信。因此,研究食欲调节的生理机制和影响因素,对于有效预防和纠正摄食过量,防治超重和肥胖及其相关疾病具有重要的意义。

美国华盛顿大学一位医学副教授说:“体重失控的灾难已成为全世界致死的主要原因,理解人类贪食或许是医学研究领域最紧迫的议程。”但是,人体充满了奥秘,理解某个单一的器官——心脏或其他什么的——已经足够困难,理解像食欲这般看不到、摸不着的东西更是难上加难。什么是食欲?食欲是怎样产生的?影响食欲的因素有哪些?尤其是个体之间的巨大差异,令人们感到困惑不解:有些人天生一副好胃口,吃嘛嘛香;有些人美味佳肴摆在面前也提不起兴致,常常是“吃两三口猫食”解决战斗。食欲究竟是怎么一回事呢?

科学家告诉我们:食欲是周围与中枢神经系统之间一系列相互作用产生的复杂现象,食物的色、香、味、形对于感官的刺激,胃肠道的功能状态,摄入食物的理化性质对于胃肠道的刺激,机体的营养状况(如脂肪贮存量、血糖水平)等都能影响食欲。目前比较一致的观点认为:调节食欲的最基本的信号是食物的分解产物,如血液中葡萄糖、氨基酸、脂肪酸等的水平,它们影响胰岛素、胰高血糖素、生长激素、瘦素(leptin)、ghrelin 等的分泌和释放,后者再与中枢的特异性受体结合。其中一些主要的外周信号如胰岛 β 细胞分泌的胰岛素、脂肪细胞分泌的 leptin、胃肠黏膜细胞分泌的 ghrelin 等作用于下丘脑食欲中枢调节食欲的机制已逐步阐明,它们分别将机体能量消耗、脂肪储存、食物摄取和热能转换等外周信息传入中枢,由增进食欲的神经肽 Y/刺鼠相关蛋白(NPY/AGRP)系统与抑制食欲的阿片黑皮素原- α -黑素细胞刺激素(POMC- α -MSH)系统共同接受和整合,通过增加或减少相应中枢食欲调节因子的释放而产生饱足感和饥饿感。

ghrelin 是迄今所发现的惟一具有增进食欲作用的脑肠肽，也是当人们需要吃饭的时候，引起空腹感的那个家伙。研究发现，人体血液循环中的 ghrelin 水平，餐前明显升高，进餐后迅速下降，提示其升高与饥饿感的产生及进食的启动有关。动物实验证实：无论在饥饿或饱腹状态下，外周或中枢注入 ghrelin，均能明显增加动物食量，并导致脂肪蓄积和体重增加，且呈剂量效应关系；注入 ghrelin 抗血清则可使动物摄食减少，体重减轻。人体实验也证实：静脉注入 ghrelin，可诱导饥饿感的产生并增加摄食量。随后的研究还发现：以贪食、肥胖为主要特征的普-威综合征患者的血浆 ghrelin 水平数倍于正常对照。单纯性肥胖者节食减重后，其 ghrelin 水平明显上升，推测这与多数节食者常常由于饥饿感而放弃节食计划、并容易出现体重反弹不无关系。

（小标题 2）膳食模式对食欲调节有何影响

由于 ghrelin 主要由胃黏膜分泌，且进食后 ghrelin 水平显著下降，食物的物理性状和化学成分等因素对其分泌有何影响尤其值得关注。因此，研究不同食物成分及膳食模式对 ghrelin 分泌及食欲的影响，有助于探讨通过膳食调节食欲及热能摄入、维持适宜体重的营养干预措施，这对控制全球范围内迅速上升的肥胖及相关问题的发生率具有重要意义。而近年来我国居民的肥胖和超重的发生率呈现出一种不容掉以轻心的增幅，膳食模式及生活习惯的改变被认为是重要原因之一，但至今仍缺乏较为系统的研究，也无法提出有效的控制措施。2004 年底，深圳市慢性病防治院院长刘小立带领课题组，在达能基金的资助下，开始就膳食模式对于食欲相关肽的影响及体重调节作用进行研究。

本课题研究中的动物实验结果显示，随着喂养时间的推移，饮食诱导肥胖抵抗 (DIR) 大鼠与饮食诱导肥胖 (DIO) 大鼠的体重差别逐渐增大；从第 3 周开始，DIR 大鼠与 DIO 大鼠的体重已经具有显著性差异，但是 DIR 大鼠与对照 (CF) 组大鼠体重始终未见显著性差异。而各组大鼠热能摄入量的比较结果提示：在高脂饮食喂养条件下，肥胖易感大鼠摄入能量较多，而肥胖抵抗大鼠可自发性减少进食量，使能量摄入不致过多。

在实验开始时，各组大鼠血浆 ghrelin 水平无显著性差异；喂养 12 周后，DIO 组大鼠血浆 ghrelin 水平均显著低于 DIR 大鼠和基础饲料喂养组，而 DIR 组与基础对照组差异无显著性意义。此外，DIO 组空腹血糖、胰岛素、甘油三酯 (TG) 水平均显著高于对照组。实验结束时，各组大鼠胃组织 preproghrelin mRNA 表达的结果，DIO 组显著低于 DIR 组和 CF 组，而 DIR 和 CF 组之间未见显著性差别。

低脂干预 8 周后，改喂基础饲料的 DIO 组 (DIO-HF/LF) 大鼠的体重增加量低于其他各组，与维持高脂饮食的 DIO 组 (DIO-HF) 大鼠之间，体重差异有统计学意义，但体重仍高于 CF 组；DIR 与 CF 组之间体重始终未见显著性差异。DIO-HF/LF 组低脂干预后摄食能量与 DIO-HF 组之间有显著的统计学差异，而与 DIR 和 CF 组之间无统计差别。

低脂干预前 DIO (- HF/LF、-HF) 与 DIR 大鼠血糖含量显著高于 CF 大鼠，DIO (- HF/LF、-HF) 与 DIR 组间无统计学差异；DIO (- HF/LF、-HF) 大鼠胰岛素水平及 I/G (空腹胰岛素水平/空腹血糖水平) 比值显著高于 CF 和 DIR 大鼠，而 DIR 与 CF 组间未见显著差异。低脂干预后，DIO-HF/LF 大鼠血糖、胰岛素水平及 I/G 比值显著性地低于继续高脂喂养的 DIO-HF 大鼠；DIO-HF 与 DIR 大鼠血糖含量高于 CF 大鼠，DIO-HF 与 DIR 组间无统计学差异；DIO-HF 大鼠胰岛素水平及 I/G 比值显著高于 CF、DIO-HF/LF 和 DIR 大鼠，而 CF、DIO-HF/LF 与 DIR 组间未见显著性差异。

mRNA 及蛋白表达的实验结果表明: DIO-HF 组 ghrelin 的表达显著低于 CF 和 DIO-HF/LF 组, 而 CF 和 DIO-HF/LF 组之间未见显著性差别; DIR 组的表达显著低于 CF 组; DIO-HF 和 DIR 组的表达无显著差异。

人体试验结果显示, 肥胖组 (BMI>28) 和正常对照组 (18<BMI<23) 对象摄入高碳水化合物早餐后, 血糖水平均迅速上升, 于餐后 30 分钟达高峰, 随后, 正常对照组血糖逐渐下降, 于餐后 2 小时接近正常水平, 而肥胖组血糖下降较为缓慢, 餐后 2 小时显著高于基础水平 (见图 1)。无论肥胖还是正常对照组, 摄入高脂早餐后, 血糖水平的升高均显著低于高碳水化合物早餐后。

摄入高碳水化合物早餐后两组对象的胰岛素水平均在 30 分钟达最高水平, 随后逐渐下降, 但正常体重对照组胰岛素水平下降较肥胖组快。而摄入高脂早餐后, 两组对象的胰岛素水平上升均较缓慢, 1 小时达最高水平, 且峰值水平显著低于摄入高碳水化合物早餐后, 肥胖组高于体重正常组 (见图 2)。

而食用不同早餐后, 肥胖与正常对照组对象的血脂、ghrelin 分泌谱的变化也有不同。Ghrelin 基础水平体重正常组高于肥胖组, 同一组对象, 摄入高碳水化合物早餐后血浆 ghrelin 下降较迅速, 而摄入高脂早餐后 ghrelin 下降缓慢, 肥胖组食用高碳水化合物早餐后 ghrelin 分泌谱的变化与正常对照组也可见显著差异。上述差异与血糖、血胰岛素水平的关系及其对食欲的影响尚有待进一步统计分析。(本报记者 刘艳芳整理)

图片说明: 肥胖组大鼠 (左) 和正常对照组大鼠比较, 肥胖组大鼠体型较正常对照组庞大, 体重较正常对照组明显增加。

[专家出镜] 刘小立

主任医师, 研究生导师, 深圳市慢性病防治院院长, 中国营养学会理事, 中国毒理学会食品毒理分会理事, 广东省营养学会副理事长, 广东省食品安全专家委员会委员, 享受深圳市政府专家津贴。《中国公共卫生》和《卫生研究》编委。长期从事营养与慢性病研究以及食品安全、食品卫生标准的制订, 主持多项国家、省、市科研课题以及达能营养基金项目, 发表论文 30 余篇。2003 年获中国科学技术协会“全国防治非典型性肺炎优秀科技工作者”称号, 2004 获卫生部人事部“中医药管理局全国先进工作者”称号, 并多次获得广东省和深圳市科技进步奖。