

# 限食疗法对心血管疾病预防及治疗的研究进展

孙洪平 陈国芳 曹雯 狄红杰 刘超

**【摘要】** 限食疗法被认为是延缓肥胖、糖尿病及心血管疾病等慢性疾病发生、发展最有效的非药物干预措施之一。目前研究认为,即使是短期限食,亦能安全、有效地预防及治疗心血管疾病。限食可减轻心室肥厚、降低动脉粥样硬化风险、改善心肌缺血及心功能等,其机制可能包括抑制氧化应激、减轻炎症反应、改善线粒体功能、调节心肌凋亡及自噬等。

**【关键词】** 限食疗法;心血管疾病;2 型糖尿病

**Effects of calorie restriction on prevention and treatment of cardiovascular diseases** Sun Hongping, Chen Guofang, Cao Wen, Di Hongjie, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Science, Nanjing, 210028, China  
Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

**【Abstract】** Calorie restriction therapy is considered as one of the most effective non-pharmaceutical interventions to delay chronic diseases such as obesity, diabetes, cardiovascular disease and so on. Current studies suggest that even a short period of calorie restriction can prevent and even treat the cardiovascular diseases safely and effectively. Calorie restriction can reduce ventricular hypertrophy, reduce the risk of atherosclerosis, improve myocardial ischemia and even improve cardiac function. And the possible mechanisms include inhibiting oxidative stress and inflammation, improving mitochondrial function, regulating myocardial apoptosis and autophagy, etc.

**【Key words】** Calorie restriction therapy; Cardiovascular disease; Type 2 diabetes mellitus

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 172-175)

热量限制疗法亦称“限食疗法”,是指减少每日能量摄入但不致营养不良的一种饮食疗法,一般将每日能量摄入控制在平均食物摄入的 50%~70%<sup>[1]</sup>。动物研究发现,限食疗法能够延长寿命,延缓如糖尿病、神经源性疾病、自身免疫性疾病及肿瘤等慢性疾病的发生、发展<sup>[2]</sup>。

## 1 限食疗法对心血管疾病的影响

目前,高能量摄入及高体重已成为全球性健康问题之一,显著增加了糖尿病尤其是心血管疾病的发病风险。因此,生活方式调整尤其是减轻体重及限食疗法成为降低心血管疾病风险的重要非药物性措施。

限食疗法具有重要的心血管保护效应,在预防及治疗心血管疾病,包括高血压、动脉粥样硬化、心

肌缺血-再灌注损伤、左心室肥厚、心力衰竭等方面具有重要作用。

**1.1 限食疗法对高血压与心肌肥厚的影响** 最新研究认为,限食疗法能逆转小鼠心脏功能减退、左心室肥厚、心肌纤维化及凋亡,限食组小鼠促进心肌肥厚的细胞骨架蛋白消失<sup>[3]</sup>。该研究首次发现限食疗法可完全逆转老化型心肌病,即使在生命的晚年仍可迅速改善心肌病,提示了良好的治疗前景。另有研究证实,C57Bl6 小鼠经限食 7 d 后其体重、心脏质量及左心室质量均明显下降,此外,毛细血管总长度、心肌细胞体积及细胞器、细胞间质经限食后均成比例减少,提示限食通过促进心肌细胞及毛细血管的萎缩参与心肌重塑,但神经系统未参与该过程<sup>[4]</sup>。Dolinsky 等<sup>[5]</sup>研究发现,自发性高血压大鼠经限食疗法 5 周后,与对照组相比,收缩压及左心室室壁厚度均明显改善,组织学及生化分析研究证实限食疗法可改善血管顺应性,增加内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性及一氧化氮的生物利用率、改善血

管重塑。该研究提示,短期限食疗法有望成为高血压的非药物治疗方法,且脂联素/cAMP 活化蛋白激酶(AMPK)/eNOS 途径的激活有利于进一步控制高血压。Sharifi 等<sup>[6]</sup>研究发现,与对照组相比,限食组大鼠的收缩压显著下降,血清一氧化氮水平显著升高,血管紧张素转换酶活性显著降低。因此,限食疗法可能主要通过增加一氧化氮的产生及降低血管紧张素转换酶活性而降低血压。

另有研究发现,24 月龄大鼠的左心室氧化应激及纤维化程度较 6 月龄大鼠显著增加,随年龄增加炎性细胞因子及核因子- $\kappa$ B DNA 结合活性也明显增加,而经过隔日限食疗法后上述指标明显好转,这也提示隔日限食疗法通过抑制炎症反应及氧化应激可预防年龄相关的心室纤维化<sup>[7]</sup>。

### 1.2 限食疗法对动脉粥样硬化及危险因子的影响

Fontana 等<sup>[8]</sup>研究长期限食对动脉粥样硬化的影响。研究共包括 36 名参与者,其中 18 名参与者的平均限食时间约 6 年,另 18 名为年龄匹配的正常人群,结果发现限食者体重指数及体脂百分数较非限食者明显下降。另外,动脉粥样硬化危险因子如总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、总胆固醇与高密度脂蛋白-胆固醇比值、甘油三酯、空腹血糖、空腹胰岛素、C 反应蛋白、血小板源性生长因子 AB 及收缩压、舒张压等均低于非限食者,而高密度脂蛋白-胆固醇高于非限食者,颈动脉内膜中层厚度比非限食者薄 40%。

Lefevre 等<sup>[9]</sup>将 36 名健康非肥胖入组者随机分为对照组(100%能量)、限食组(25%能量)、限食运动组(12.5%能量并有有氧运动),在基线、3 个月及 6 个月时分别对心血管疾病风险进行评估。结果发现限食组及限食运动组脂代谢紊乱均得到改善,体重减轻。10 年心血管风险评估发现,限食组较基线下降 29%,限食运动组较基线下降 38%( $P < 0.001$ ),而对照组无改善。说明无论限食疗法是否合并运动疗法,不仅可以减轻体重,还能明显降低健康人群的心血管疾病风险。Noroozi 等<sup>[10]</sup>研究发现,高脂血症的患者在接受含有大豆蛋白的低热量饮食 4 周后,其低密度脂蛋白-胆固醇与对照组相比显著下降,总胆固醇水平也显著下降,提示含大豆蛋白的低能量饮食疗法可安全有效地降低心血管疾病危险因子。Wielinga 等<sup>[11]</sup>发现,载脂蛋白 E 3-Leiden 小鼠经隔日限食疗法后动脉粥样硬化的程度有明显减轻。Abbasi 等<sup>[12]</sup>将 37 例超重及胰岛素抵抗的非糖尿病肥胖患者随机分为非诺贝特组、罗格列酮组、限食疗法组,随访 3 个月后发现,非诺贝特改善血脂紊乱的效果明显,

但对胰岛素敏感性无明显影响,而罗格列酮可明显改善胰岛素敏感性但对血脂紊乱无明显改善作用。限食疗法不仅能减轻体重还能改善胰岛素敏感性及血脂紊乱,尽管胰岛素敏感性改善程度不如罗格列酮,血脂改善程度亦不如非诺贝特。总之,尽管目前尚未发现一种干预方式能全面有效地控制所有增加心血管疾病风险的代谢指标,但限食疗法可成为有效的药物治疗辅助措施。

### 1.3 限食疗法对心肌缺血与再灌注损伤的影响

除有助于减少心血管疾病危险因素,限食疗法还能减轻心肌缺血导致的损伤,减轻心肌梗死后的氧化应激及炎症反应,改善缺血后再灌注的线粒体功能及能量供应。Chandrasekar 等<sup>[13]</sup>对大鼠行缺血-再灌注的研究发现,限食疗法可减少及延缓炎症标志物如核因子- $\kappa$ B、白细胞介素-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、锰超氧化物歧化酶等的表达,提示限食疗法可减轻心肌氧化应激及缺血后的炎症反应。Ahmet 等<sup>[14]</sup>将 2 月龄大鼠随机分为对照组及限食组,喂养 3 个月后进行结扎冠状动脉制造心肌梗死模型,结果发现结扎冠状动脉 24 h 后限食组的心肌梗死面积、凋亡细胞数量及炎症指标均明显低于对照组。10 周后再次观察发现,对照组可见明显的左心室重塑及梗死部膨胀,而限食组未见到此变化。上述结果提示,限食疗法可保护心肌免受缺血损害并能减轻心肌梗死后重塑,有助于预防心肌梗死后心功能不全甚至心力衰竭的发生、发展。

1.4 限食疗法对心力衰竭的影响 研究发现,限食疗法可减轻大鼠心肌纤维化,减轻心肌重构,延缓心肌病变的进展,最终改善心功能<sup>[15]</sup>。Shinmura 等<sup>[16]</sup>对 8 周 Fischer344 大鼠限食 22 周,组织学上发现心肌细胞凋亡减少,自噬功能加强,心室舒张功能不全得到改善。Meyer 等<sup>[17]</sup>对健康非肥胖者行长期限食,发现长期限食疗法可改善血压,降低 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、转化生长因子- $\beta_1$  等的水平,提示长期限食可能通过抑制炎症反应及改善血压、逆转心肌纤维化等改善心肌舒张功能不全,减少舒张性心力衰竭的发生。

尽管动物及临床研究均得出类似结论,但限食疗法对心力衰竭的研究是在心力衰竭发病之前,且对收缩性心力衰竭的影响不明确,因此,限食疗法是否能逆转明显的心力衰竭尚待进一步研究。

1.5 限食疗法对其他方面的影响 研究发现,限食疗法可改善肥胖 2 型糖尿病患者的体重指数、HbA1c 及心肌甘油三酯水平,从而改善心肌舒张功



能,降低心血管疾病风险<sup>[18]</sup>。目前研究认为,心包脂肪含量与心血管疾病风险呈正相关。Snel 等<sup>[19]</sup>对肥胖 2 型糖尿病患者进行 16 周极低能量饮食,随后恢复正常饮食并随访 14 个月,发现限食期间患者体重下降及心包脂肪含量减少,恢复正常饮食 14 个月后果然体重有所增加,但心包脂肪含量未增加。这一结果提示,限食疗法可明显减少并维持心包脂肪含量,从而降低心血管疾病风险。另有研究发现,34 名肥胖且无其他疾病者经 6 周限食疗法后,体重、心肌脂肪酸摄入量、心肌质量、心脏做功及心肌甘油三酯水平均下降,全身胰岛素敏感性增加,但胰岛素刺激的心肌葡萄糖摄入未见变化<sup>[20]</sup>。

## 2 限食疗法对心血管疾病影响的作用机制

**2.1 抗氧化应激** 目前研究认为,限食疗法的作用机制与 NAD 依赖的脱乙酰酶有关,后者被称为长寿蛋白。哺乳动物存在 7 种长寿蛋白类似物,即 SIRT1~7。其中,SIRT1 被认为可减轻细胞凋亡、保护心肌细胞、延缓年龄相关的衰老,还可抗氧化应激、保护心肌细胞免受缺血-再灌注损伤,但也有促进心肌细胞增生、肥大的作用<sup>[21]</sup>。研究发现,短期限食疗法可恢复一氧化氮的生物活性、通过减少 NADPH 氧化酶介导的超氧化物产物及激活抗氧化酶活性,从而减轻氧化反应、上调 SIRT1,最终逆转大龄小鼠的血管内皮功能不全<sup>[22]</sup>。Zhang 等<sup>[23]</sup>研究也发现,限食疗法可促进载脂蛋白 E 缺陷小鼠动脉内皮 SIRT1 过表达,而后的过表达可改善内皮细胞的存活及功能,从而抑制动脉粥样硬化的发生,该结果提示内皮特异 SIRT1 的过表达具有抗动脉粥样硬化的作用。另一项研究发现,SIRT1 通过 eNOS 钙调蛋白结合区 496 位及 506 位赖氨酸使 eNOS 脱乙酰化,激活 eNOS,从而增加内皮一氧化氮的产生<sup>[24]</sup>。抑制动脉内皮细胞的 SIRT1,引起一氧化氮生成减少,进而抑制内皮依赖的血管舒张功能。因此,限食疗法可通过上调 SIRT1 表达,促进 eNOS 脱乙酰化,从而调节内皮依赖性一氧化氮的生成及血管舒张功能。

另有研究发现,限食疗法不仅可增加心肌葡萄糖氧化的代谢速率,还能增加丝/苏氨酸蛋白激酶和细胞外信号调节激酶 1/2 磷酸化水平,从而改善心肌缺血导致的心功能不全<sup>[25]</sup>。Edwards 等<sup>[26]</sup>研究发现,较之于普通饮食组,限食组小鼠及缺血后心功能不全的发病率明显减少,AMPK $\alpha$  磷酸化水平明显升高。因此,限食疗法促进 AMPK 及再灌注损伤补救激酶的激活,后者在保护心肌免受缺血-再灌注损伤中具有重要作用。

**2.2 减轻炎症反应** 限食能减轻血管炎性反应水平,降低黏附素 E、黏附素 P 及血管细胞黏附分子 1 及细胞间黏附分子 1 等表达,活性氧簇/活性氮簇比值的水平也明显下降,提示限食可明显抑制血管的炎症反应<sup>[27]</sup>。限食可能通过促进核因子- $\kappa$ B 抑制性复合物的表达,从而抑制核因子- $\kappa$ B 进入细胞核参与炎症反应相关基因表达的调节。限食还可通过抑制环氧合酶 2 及胞浆磷脂酶 A<sub>2</sub> 的表达,从而减少前列腺素 E<sub>2</sub> 及血栓素 A<sub>2</sub> 的生成<sup>[28]</sup>。另外,限食还可减少大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$  及白细胞介素-6<sup>[29]</sup>。目前有关人类长期限食而非短期限食的研究已证实,限食能减少人类肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、肿瘤坏死因子受体-1 及白细胞介素-6 等炎症因子的表达<sup>[18]</sup>。

**2.3 改善线粒体功能** Broderick 等<sup>[30]</sup>研究发现,接受限食的雄性 Wistar 大鼠缺血-再灌注后心功能的恢复明显优于普通饮食组,与线粒体功能有关的丙酮酸及三羧酸循环中间产物也明显增加,磷氧比值及氧化磷酸化速率均得到明显改善。该结果提示,限食疗法改善缺血后心功能不全与线粒体呼吸功能的改善密切相关。另外,Lanza 等<sup>[31]</sup>研究长期限食对小鼠线粒体功能的影响,结果证实,长期限食能保护小鼠骨骼肌细胞线粒体功能的完整性及细胞内细胞器的功能,主要通过减少氧自由基释放、增加氧自由基清除及减轻氧化应激损伤细胞 DNA 及蛋白质,而非通过增加线粒体数量发挥作用。

**2.4 心肌细胞凋亡** 在老龄化心脏、心肌缺血-再灌注损伤、终末期心力衰竭及糖尿病心肌病中,心肌细胞凋亡水平明显升高,动脉粥样硬化斑块中平滑肌细胞及巨噬细胞凋亡促进疾病的进展及斑块的不稳定性。对老龄小鼠的高密度寡核苷酸微序列分析显示,小鼠限食后凋亡基因表达水平下降,抗凋亡基因水平增加<sup>[32]</sup>。另有研究发现,为期 6 个月的限食疗法可减少大鼠心肌缺血-再灌注损伤引起的心肌凋亡基因片段的表达<sup>[33]</sup>。因此,限食疗法能延缓老龄化伴随的心肌细胞凋亡,该作用可能通过抗氧化应激及抑制炎症反应等过程发挥作用,但具体机制尚需进一步研究。

**2.5 影响自噬作用** 随着年龄的增加,自噬功能逐渐下降。研究发现,终生限食可增加心脏自噬标志物的表达水平。Wohlgemuth 等<sup>[34]</sup>对大鼠行限食疗法研究,观察限食疗法对自噬体形成及成熟过程中的蛋白(becn-1, LC3, Atg7, Atg9)及溶酶体、自溶酶体(LAMP-1, cathepsin D)相关蛋白表达的影响。结果发现,普通饮食大鼠的心脏及肝脏的自噬体表达

随年龄增长无明显变化,但限食疗法促进了大龄大鼠心脏 Atg7 及 Atg9 蛋白的表达及 Atg8 的脂化。基于此,限食疗法有可能通过加强心肌自噬体的表达而发挥其心血管保护效应。研究认为,自噬体的心血管保护作用可能与促进无功能细胞器及错误折叠蛋白的降解等有关<sup>[35]</sup>。然而,左心室肥厚、主动脉瓣狭窄、心力衰竭患者的心肌细胞中自噬体数量增多,但自噬体在这些疾病中的作用目前并不清楚,可能在促进细胞死亡或保护细胞中均有作用。尽管有学者认为限食疗法可能通过抑制氧化应激发挥增强自噬作用,但其对自噬功能影响的具体机制仍需进一步研究。

综上所述,限食疗法能减少心血管疾病危险因子的表达,减轻氧化应激,抑制炎症反应,具有显著的心血管保护效应。该疗法廉价、简单,可减少、延缓及改善心血管疾病的发生、发展及结局。然而,实施长期有效的限食疗法有赖于患者的依从性,致使其临床实际应用受到一定程度的限制。因此,进一步探讨限食疗法的种类及其方式,有助于提高患者的依从性。另外,进一步深入研究限食疗法的作用机制,有助于发现更多改善机体代谢、减轻炎症反应的靶点,进而探索限食疗法的基因治疗及药物治疗,克服限食疗法的局限性。

### 参 考 文 献

- [1] Spaulding CC, Walford RL, Effros RB. Calorie restriction inhibits the age-related dysregulation of the cytokines TNF- $\alpha$  and IL-6 in C3B10RF1 mice[J]. Mech Ageing Dev, 1997, 93(1-3):87-94.
- [2] Ribaric S. Diet and aging[J]. Oxid Med Cell Longev, 2012, 2012: 741468.
- [3] Yan L, Gao S, Ho D, et al. Calorie restriction can reverse, as well as prevent, aging cardiomyopathy[J]. Age (Dordr), 2013, 35(6): 2177-2182.
- [4] Gruber C, Nink N, Nikam S, et al. Myocardial remodelling in left ventricular atrophy induced by caloric restriction[J]. J Anat, 2012, 220(2):179-185.
- [5] Dolinsky VW, Morton JS, Oka T, et al. Calorie restriction prevents hypertension and cardiac hypertrophy in the spontaneously hypertensive rat[J]. Hypertension, 2010, 56(3):412-421.
- [6] Sharifi AM, Mohseni S, Nekoparvar S, et al. Effect of caloric restriction on nitric oxide production, ACE activity, and blood pressure regulation in rats [J]. Acta Physiol Hung, 2008, 95(1): 55-63.
- [7] Castello L, Froio T, Maina M, et al. Alternate-day fasting protects the rat heart against age-induced inflammation and fibrosis by inhibiting oxidative damage and NF- $\kappa$ B activation[J]. Free Radic Biol Med, 2010, 48(1):47-54.
- [8] Fontana L, Meyer TE, Klein S, et al. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(17):6659-6663.
- [9] Lefevre M, Redman LM, Heilbronn LK, et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals[J]. Atherosclerosis, 2009, 203(1):206-213.
- [10] Noroozi M, Zavoshy R, Jahanihashemi H. The effects of low calorie diet with soy protein on cardiovascular risk factors in hyperlipidemic patients[J]. Pak J Biol Sci, 2011, 14(4):282-287.
- [11] Wielinga PY, Yakala GK, Heeringa P, et al. Beneficial effects of alternate dietary regimen on liver inflammation, atherosclerosis and renal activation[J]. PLoS One, 2011, 6(3):e18432.
- [12] Abbasi F, Chen YD, Farin HM, et al. Comparison of three treatment approaches to decreasing cardiovascular disease risk in nondiabetic insulin-resistant dyslipidemic subjects [J]. Am J Cardiol, 2008, 102(1):64-69.
- [13] Chandrasekar B, Nelson JF, Colston JT, et al. Calorie restriction attenuates inflammatory responses to myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 280(5): H2094-H2102.
- [14] Ahmet I, Wan R, Mattson MP, et al. Cardioprotection by intermittent fasting in rats[J]. Circulation, 2005, 112(20):3115-3121.
- [15] Kemi M, Keenan KP, McCoy C, et al. The relative protective effects of moderate dietary restriction versus dietary modification on spontaneous cardiomyopathy in male Sprague-Dawley rats[J]. Toxicol Pathol, 2000, 28(2):285-296.
- [16] Shinmura K, Tamaki K, Sano M, et al. Impact of long-term caloric restriction on cardiac senescence: caloric restriction ameliorates cardiac diastolic dysfunction associated with aging [J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 50(1):117-127.
- [17] Meyer TE, Kovács SJ, Ehsani AA, et al. Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(2):398-402.
- [18] Hammer S, Snel M, Lamb HJ, et al. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(12):1006-1012.
- [19] Snel M, Jonker JT, Hammer S, et al. Long-term beneficial effect of a 16-week very low calorie diet on pericardial fat in obese type 2 diabetes mellitus patients[J]. Obesity (Silver Spring), 2012, 20(8):1572-1576.
- [20] Viljanen AP, Karmi A, Borra R, et al. Effect of caloric restriction on myocardial fatty acid uptake, left ventricular mass, and cardiac work in obese adults[J]. Am J Cardiol, 2009, 103(12): 1721-1726.
- [21] Sundaresan NR, Pillai VB, Gupta MP. Emerging roles of SIRT1 deacetylase in regulating cardiomyocyte survival and hypertrophy [J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51(4):614-618.
- [22] Rippe C, Lesniewski L, Connell M, et al. Short-term caloric restriction reverses vascular endothelial dysfunction in old mice by increasing nitric oxide and reducing oxidative stress[J]. Aging Cell, 2010, 9(3):304-312.
- [23] Zhang QJ, Wang Z, Chen HZ, et al. Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Cardiovasc Res, 2008, 80(2):191-199.
- [24] Mattagajasingh I, Kim CS, Naqvi A, et al. SIRT1 promotes

- and function during viral infection[J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(8): e1002838.
- [8] Blumenfeld HJ, Tohn R, Haeryfar SM, et al. Structure-guided design of an invariant natural killer T cell agonist for optimum protection from type 1 diabetes in non-obese diabetic mice[J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 166(1): 121-133.
  - [9] Joyee AG, Uzonna J, Yang X. Invariant NKT cells preferentially modulate the function of CD8 alpha+ dendritic cell subset in inducing type 1 immunity against infection[J]. *J Immunol*, 2010, 184(4): 2095-2106.
  - [10] Diana J, Griseri T, Lagaye S, et al. NKT cell-plasmacytoid dendritic cell cooperation via OX40 controls viral infection in a tissue-specific manner[J]. *Immunity*, 2009, 30(2): 289-299.
  - [11] Roman-Gonzalez A, Moreno ME, Alfaro JM, et al. Frequency and function of circulating invariant NKT cells in autoimmune diabetes mellitus and thyroid diseases in Colombian patients[J]. *Hum Immunol*, 2009, 70(4): 262-268.
  - [12] Ly D, Tohn R, Rubin B, et al. An alpha-galactosylceramide C20: 2 N-acyl variant enhances anti-inflammatory and regulatory T cell-independent responses that prevent type 1 diabetes[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 160(2): 185-198.
  - [13] Grieco FA, Vendrame F, Spagnuolo I, et al. Innate immunity and the pathogenesis of type 1 diabetes[J]. *Semin Immunopathol*, 2011, 33(1): 57-66.
  - [14] Graham KL, Krishnamurthy B, Fynch S, et al. Intra-islet proliferation of cytotoxic T lymphocytes contributes to insulinitis progression[J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(7): 1717-1722.
  - [15] Tonkin DR, Haskins K. Regulatory T cells enter the pancreas during suppression of type 1 diabetes and inhibit effector T cells and macrophages in a TGF-beta-dependent manner[J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(5): 1313-1322.
  - [16] Lee MS, Kwon HJ, Kim HS. Macrophages from nonobese diabetic mouse have a selective defect in IFN-gamma but not IFN-alpha/beta receptor pathway[J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(4): 753-761.
  - [17] Zhang J, Huang Z, Sun R, et al. IFN-gamma induced by IL-12 administration prevents diabetes by inhibiting pathogenic IL-17 production in NOD mice[J]. *J Autoimmun*, 2011, 38(1): 20-28.
  - [18] Parsa R, Andresen P, Gillett A, et al. Adoptive transfer of immunomodulatory M2 macrophages prevents type 1 diabetes in NOD mice[J]. *Diabetes*, 2012, 61(11): 2881-2892.
  - [19] Sia C, Hänninen A. Functional alterations of proinflammatory monocytes by T regulatory cells: implications for the prevention and reversal of type 1 diabetes[J]. *Rev Diabet Stud*, 2010, 7(1): 6-14.
  - [20] Allen JS, Pang K, Skowera A, et al. Plasmacytoid dendritic cells are proportionally expanded at diagnosis of type 1 diabetes and enhance islet autoantigen presentation to T-cells through immune complex capture[J]. *Diabetes*, 2009, 58(1): 138-145.
  - [21] Nieminen JK, Vakkila J, Salo HM, et al. Altered phenotype of peripheral blood dendritic cells in pediatric type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(11): 2303-2310.
  - [22] Delmastro MM, Piganelli JD. Oxidative stress and redox modulation potential in type 1 diabetes[J]. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2011: 593863.
  - [23] Giannoukakis N, Phillips B, Finegold D, et al. Phase I (safety) study of autologous tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2026-2032.

(收稿日期: 2013-11-25)

(上接第 175 页)

- endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(37): 14855-14860.
- [25] Sung MM, Soltys CL, Masson G, et al. Improved cardiac metabolism and activation of the RISK pathway contributes to improved post-ischemic recovery in calorie restricted mice [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2011, 89(3): 291-302.
  - [26] Edwards AG, Donato AJ, Lesniewski LA, et al. Life-long caloric restriction elicits pronounced protection of the aged myocardium: a role for AMPK[J]. *Mech Ageing Dev*, 2010, 131(11-12): 739-742.
  - [27] Zou Y, Jung KJ, Kim JW, et al. Alteration of soluble adhesion molecules during aging and their modulation by calorie restriction[J]. *FASEB J*, 2004, 18(2): 320-322.
  - [28] Luo SF, Lin CC, Chen HC, et al. Involvement of MAPKs, NF-kappaB and p300 co-activator in IL-1beta-induced cytosolic phospholipase A2 expression in canine tracheal smooth muscle cells[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 232(3): 396-407.
  - [29] Csiszar A, Ungvari Z, Koller A, et al. Aging-induced proinflammatory shift in cytokine expression profile in coronary arteries [J]. *FASEB J*, 2003, 17(9): 1183-1185.
  - [30] Broderick TL, Belke T, Driedzic WR. Effects of chronic caloric restriction on mitochondrial respiration in the ischemic reperfused rat heart[J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 233(1-2): 119-125.
  - [31] Lanza IR, Zabielski P, Klaus KA, et al. Chronic caloric restriction preserves mitochondrial function in senescence without increasing mitochondrial biogenesis[J]. *Cell Metab*, 2012, 16(6): 777-788.
  - [32] Lee CK, Allison DB, Brand J, et al. Transcriptional profiles associated with aging and middle age-onset caloric restriction in mouse hearts[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(23): 14988-14993.
  - [33] Shinmura K, Tamaki K, Bolli R. Impact of 6-mo caloric restriction on myocardial ischemic tolerance: possible involvement of nitric oxide-dependent increase in nuclear Sirt1[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(6): H2348-H2355.
  - [34] Wohlgemuth SE, Julian D, Akin DE, et al. Autophagy in the heart and liver during normal aging and caloric restriction[J]. *Rejuvenation Res*, 2007, 10(3): 281-292.
  - [35] Ahn J, Kim J. Nutritional status and cardiac autophagy [J]. *Diabetes Metab J*, 2013, 37(1): 30-35.

(收稿日期: 2013-12-20)