

· 综述 ·

高脂饮食影响消化系统致肥胖的机制

刘剑 吴明昊 高宇

【摘要】 肥胖是指体内脂肪堆积过多和(或)分布异常的一种慢性代谢性疾病。肥胖的病因未明,目前认为与遗传因素、环境因素等多种因素相互作用有关。高脂饮食是与肥胖存在紧密联系的环境因素之一,但相关作用机制仍不明确,可能与长期高脂饮食所致的消化道脂质感应信号通路受损、胃肠道激素分泌紊乱、肠道菌群的变化有关。

【关键词】 高脂饮食;肥胖;脂质感应;胃肠道激素;微生物群

The mechanism of obesity caused by disturbance of high fat diets on gastrointestinal system Liu

Jian*, Wu Minghao, Gao Yu. * Graduate School of Chengde Medical College, Chengde 067000, China

Corresponding author: Gao Yu, Email: yugao815@163.com

【Abstract】 Obesity is a chronic metabolic disease, which refers to the abnormal fat distribution and (or) excessive fat accumulation. The cause of obesity is unknown, but is associated with various factors including genetic factors and environmental factors. There is a strong direct association between high-fat diet and obesity. However, the mechanisms of chronic high-fat consumption in the development of obesity are still poorly understood. Accumulating evidence shows that the mechanisms may be related to gastrointestinal lipid detection, abnormal secretion of gut peptides, and change of intestinal microbiota.

【Key words】 High-fat diet; Obesity; Lipid detection; Gut peptides; Microbiota

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35:402-405)

据统计,目前全球成人中有 23 亿人超重,7 亿人达到肥胖水平^[1]。肥胖率的不断攀升,对公众健康造成巨大隐患。肥胖的主要原因是能量摄入增加而消耗减少,尤其是那些富含高脂肪的食物,不断进入平时生活饮食中,造成人体能量摄入过多。虽然高脂饮食与肥胖之间有紧密联系,但其作用机制至今仍不明确。消化道系统除了对食物进行消化与吸收之外,还能对胃肠营养物质作出感应与应答,调控胃肠激素的合成与释放,进而控制食物的摄入量。长期摄入过多脂肪会导致胃肠道形态、生理功能和新陈代谢的变化,破坏由健康饮食所形成的正常的脂肪吸收率和利用率,同时还会削弱饱食信号敏感性,最终导致肥胖。越来越多的证据表明,长期高脂饮食所致的消化道脂质感应信号通路受损、胃肠激素分泌紊乱、肠道菌群的变化是能量摄入增加的重要原因。本文将就长期高脂饮食影响消化系统致肥胖的研究进展作一综述。

1 高脂饮食对消化道脂质感应的影响

1.1 口腔的脂质感应信号通路 众所周知,味道能被舌上的味觉细胞所感知,所以能够尝出甜酸苦咸,但研究证实动物和人的口腔也能够感觉出食物中脂肪的“味道”。食物中脂肪成分主要为甘油三酯,但口腔主要是感知脂质里的长链脂肪酸(LCFAs)。大多数脂肪酸受体[包括 CD36、G 蛋白耦联受体(GPR)40、GPR120 等]存在于味觉感受器上,其中脂肪酸转位酶 CD36 在人与动物口腔均有表达^[2]。CD36 位于味蕾细胞的顶端,与 LCFAs 的结合将会增加三磷酸肌醇的生成,而这一过程会使细胞内钙离子消耗殆尽,迫使细胞开放钙池调控钙离子通路来补充细胞内钙离子浓度,与此同时激活瞬时受体电位阳离子通道 5,引起细胞膜的去极化,进而刺激神经,引起神经递质的释放,包括去甲肾上腺素、5 羟色胺和谷氨酸,这些递质最终作用于孤素核,增加口腔对脂质的感应^[3]。动物实验发现,CD36 基因敲除小鼠不仅不再表现对高脂食物的偏爱,还减弱了由 LCFAs 诱导胃肠激素分泌的效应。有学者发现舌 CD36 表达水平受营养物质的调控,在脂质环境中 CD36 表达明显下降,这可能是为了创造一个特殊的饱食机制,使机体在饱食后减少对脂质食

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.06.011

作者单位:067000 承德医学院研究生学院(刘剑,吴明昊);
067000 承德医学院附属医院内分泌科(高宇)

通信作者:高宇,Email:yugao815@163.com

物的偏好^[4]。除 CD36, 动物舌轮廓乳头也存在 GPR 系列受体与脂质结合, 其机制类似 CD36, GPR40 与 GPR120 对食欲的激发有重要作用^[5]。

动物与人的假饲研究已证实, 停留在口腔中食物的脂质成分能够引起胃肠道作出应答, 如能够迅速增加血浆甘油三酯含量, 这种现象与嗅觉无关。味觉所激发的其他生理反馈还包括促进胃脂肪酶分泌, 改变胃排空速率, 增加胰酶的分泌, 以及促进胆囊收缩素 (CCK)、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的释放, 减少 ghrelin 的分泌, 增加饱腹感。

1.2 肠道的脂质感应信号通路 许多 GPR 受体 (包括 GPR40, GPR119, GPR120 等) 在小肠上皮内分泌细胞上表达。GPR40、GPR120 属于 Gαq 家族成员, 与 LCFAs 结合后会刺激磷脂酶 C 生成三磷酸肌醇, 引起膜的去极化以及膜上电压门控钙离子通道瞬间开放, 这将激活蛋白激酶 C (PKC) 通路和钙离子内流, 最终导致胃肠激素的分泌^[6]。GPR40 分别位于分泌 GLP-1 的肠道 L 细胞和分泌 CCK 的肠道 I 细胞上。低浓度的 GPR40 与脂质结合即可引起 CCK 和 GLP-1 的分泌。体外实验证实, 基因敲除 GPR40 的小鼠, 不饱和脂肪酸诱导 CCK 分泌的作用明显减弱。目前为止, G 蛋白受体中只有 GPR120 在人类舌的味觉细胞中被发现。Martin 等^[7]发现 GPR120 与 GLP-1 在大鼠味觉细胞共同表达, 舌轮廓乳头的 GPR120 一旦被激活将会诱导肠道 GLP-1 的分泌。GPR119 同时在胃肠道 L 细胞和 I 细胞上表达, 与脂质结合后刺激 GLP-1 与肽 YY 的释放^[8]。Tolhurst 等^[9]发现 GPR41 与 GPR43 基因敲除的小鼠, 即使受脂质刺激, GLP-1 的分泌也明显减少。众多基础与临床实验证实, 脂肪酸受体 GPR 与脂质的结合均会引起肠道激素如 CCK、GLP-1、肽 YY 的分泌, 进而产生减少能量摄入、减缓胃蠕动等一系列生理效应。除 GPR 之外, CD36 也在小肠的细胞上表达, 并且参与小肠的乳糜微粒和油酰乙醇胺的形成。先前的研究认为 LCFAs 的吸收只与 CD36 有关。但 CD36 基因敲除小鼠肠道脂质的吸收未受影响, 提示 CD36 可能与其他蛋白 (如肠道的碱性磷酸酶) 一起发挥作用, 促进 LCFAs 的吸收^[10]。此外, 其他脂质受体也陆续在肠道内分泌细胞上发现, 如脂肪酸转运蛋白 4 已被证实可通过激活 PKC 通路来促进 GLP-1 的分泌^[11]。上述实验结果均提示, 肠道相关受体通过与脂质结合影响胃肠道相关激素的分泌, 进而调控能量的摄入。

1.3 高脂饮食对口腔及胃肠道的脂质感应的影响

Zhang 等^[12]发现高脂组大鼠与低脂组大鼠相比, CD36 mRNA 水平较低, 食物摄入量较高, 提示抑制消化道脂质感应通路会增加食物的摄入量, 其机制可能是长期高脂饮食刺激下, 口腔味觉脱敏、相关脂肪酸受体表达减少, 导致无法成功形成饱食信号, 进而导致能量摄入增加。随后的实验证实, 脂质的感应与体重指数呈负相关。

目前实验已发现, 高脂喂养的肥胖大鼠, GPR40、GPR41、GPR120 的表达均发生变化。有学者提出, 长期高脂饮食能够调控肠内营养素感应元的表达, 进而调控能量的摄入, 但这一过程如何完成及具体机制仍在进一步探索中。

2 高脂饮食对胃肠道功能的调控

既往动物实验证实, 与同等热量的高糖饮食相比, 高脂饮食会增加更多能量的摄入。对大鼠进行高脂喂养会减少两餐之间的时间间距, 以及增加第二餐、第三餐的进食量。在人体研究也发现相似结果: 高脂饮食会使能量摄入增加, 并伴随饱食信号通路敏感性降低、饥饿感增加。上述研究提示, 饮食相关的肠内反馈机制是调控能量摄入的重要因素之一。

2.1 高脂饮食对消化吸收的影响 研究发现, 同等热量摄入的高脂组大鼠与低脂组大鼠相比, 会出现更多的肥胖, 表明高脂饮食极有可能增加肠道对膳食中脂肪的吸收。长期高脂饮食会引起肠道形态学的改变。如肠黏膜肥大、绒毛高度升高、隐窝深度加深、微绒毛密度更密集, 这些改变均能加强肠道对脂质的吸收作用^[13]。此外, 高脂饮食会增加胰脂肪酶的合成与分泌, 并且减少淀粉酶的生成。利用基因芯片技术分析发现, 高脂饮食改变一些参与脂肪代谢相关的基因的表达。已有充足证据表明, 高脂饮食对肠相关基因的转录产生剂量依赖性效应, 脂质代谢相关基因的表达上调与食物中脂肪含量有关^[14]。总之, 高脂饮食引起肠道形态学的改变以及增加脂代谢相关酶的活性, 使肠道对脂质的吸收能力增强。

2.2 高脂饮食对胃肠道运动能力的影响 实验研究发现, 应用棕榈油干预 4 周后再行脂质灌注, 小鼠胃排空以及口至盲肠所需时间明显减少, 加快胃排空及小肠推进速度可相对减少肠内脂质含量, 进而减弱调控胃排空的肠道反馈机制。此外减少肠内脂质含量也会减弱 CCK (有减缓胃排空功能) 等相关胃肠激素的分泌, 共同发挥作用, 进一步加快胃排空速率, 构成了一条正反馈弧, 使机体将持续增加能量的摄入。

2.3 高脂饮食对胃肠激素的调节 在进食与终止进食活动中,肠道发出的神经调节和体液调节起重要作用。这些信号分为两类:一是短期信号如 CCK,控制饱腹感、终止进食以及延长二餐间隔时间;二是长期信号如瘦素、胰岛素,按机体脂肪存储量的多少等比例分泌,多数短期信号激素受肠内特殊营养物质刺激而分泌,它们向中枢神经系统提供重要信息诸如食物的形态、大小、构成等。这些激素也能作用于周围感觉神经,向后脑传递信息,还可进入血液循环作用于下丘脑,最终发出饱食信号产生饱腹感。高脂饮食通过降低上述胃肠激素的分泌与活性,从而刺激能量摄入的增加。某些胃肠激素(如 CCK、GLP-1、肽 YY 等)已被证实与肥胖的发病机制有关^[15]。然而向空肠输注脂质后(模拟胃旁路手术,增加肠道远端与营养物质接触时间),机体能量摄入减少、体重减轻、循环中 GLP-1 的水平升高,如何解释这一现象,学者们提出很多假说(其中包括脂质感应通路替代说、肠道菌群说等)。总之,长期高脂饮食会导致肠道激素信号通路的钝化,进而引起体重的持续增长,最终导致肥胖。

3 高脂饮食、肠道菌群与肥胖之间的联系

众多实验研究表明,肠道细菌与肥胖以及其他代谢性疾病存在千丝万缕的联系^[16]。既往动物研究发现,无菌小鼠(体内缺乏肠道微生物)与正常小鼠相比,体重明显较轻,即使高脂喂养,这些小鼠肥胖的发生率亦较低。向无菌小鼠肠内种植从其他瘦型动物提取出来的肠道菌群,发现这些无菌小鼠体重迅速增加并出现肥胖。如果无菌小鼠种植的菌群来自其他肥胖鼠,则其体重会增长的更加迅速。研究发现,在肥胖的形成过程中,肠内菌群会发生显著变化,如菌群的微生物种类会减少,构成比也发生相应的改变。肠道菌群的改变与肥胖之间,孰因孰果目前仍未定论,但有一点毋庸置疑,能量摄入的变化或肥胖的形成过程中会明显促进肠道菌群发生改变^[17]。随后研究也证实,高脂喂养所致的肥胖大鼠和高脂饮食所致的肥胖人群,肠道菌群拟杆菌门数下降,厚壁菌门数有相应的增加^[18]。有学者提出限食与手术方式所致的体重降低与拟杆菌相关,但目前仍缺乏充足证据。为进一步探究高脂饮食、胃肠道菌群与肥胖之间的联系,将肥胖易感型大鼠和肥胖抵抗型大鼠给予高脂喂养一段时间后,在肥胖易感型大鼠肠道菌群中发现了新的细菌种类,而这种新的细菌和相似的菌群在其他肥胖动物模型中亦有发现,提示不仅饮食可以影响肠道菌群,肥胖本身对

肠道菌群也产生作用^[19]。

综上所述,长期高脂饮食通过对胃肠-神经轴系产生多角度、多方面影响,最终引起体重增加。高脂饮食所致的消化道脂质感应的变化、胃肠功能的影响以及肠道菌群的改变均有多项实验证实,然而其中具体的作用机制仍需进一步探究。目前主要的技术难题是在体内、外细胞和动物实验模型中,还无法实现完全模拟真实肠道环境。转基因模型的出现解决了一些单细胞实验研究的技术问题,但是这些模型的实验结果是否能成功复制在人体研究上还不明确。未来研究需应用具有人类肥胖代谢特征的动物模型,这将对研究高脂饮食与肥胖之间的联系十分有利^[20]。

调控能量平衡的外周及中枢神经信号作用机制比较复杂,开发一种健康有效的减肥药物是个挑战。大量临床试验发现,胃肠激素 GLP-1 具有降低体重的效应^[21]。高脂饮食替代正常饮食会导致机体饱食信号敏感性改变,体重调节异常,肥胖形成加速,故恢复或操纵饱食信号可能是预防和治疗肥胖的一种有效方法。在探索治疗肥胖的科研道路上,肠内感应营养素的信号通路、胃肠激素以及肠道微生物已成为研究的重点。

参 考 文 献

- [1] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63 (25 Pt B): 2980-3023.
- [2] Galindo MM, Voigt N, Stein J, et al. G protein-coupled receptors in human fat taste perception [J]. Chem Senses, 2012, 37 (2): 123-139.
- [3] Duca FA, Sakar Y, Covasa M. The modulatory role of high fat feeding on gastrointestinal signals in obesity [J]. J Nutr Biochem, 2013, 24 (10): 1663-1677.
- [4] Martin C, Passilly-Degrace P, Gaillard D, et al. The lipid-sensor candidates CD36 and GPR120 are differentially regulated by dietary lipids in mouse taste buds: impact on spontaneous fat preference [J]. PLoS One, 2011, 6 (8): e24014.
- [5] Sclafani A, Zukerman S, Ackroff K. GPR40 and GPR120 fatty acid sensors are critical for postoral but not oral mediation of fat preferences in the mouse [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2013, 305 (12): R1490-R1497.
- [6] Ezcurra M, Reimann F, Gribble FM, et al. Molecular mechanisms of incretin hormone secretion [J]. Curr Opin Pharmacol, 2013, 13 (6): 922-927.
- [7] Martin C, Passilly-Degrace P, Chevrot M, et al. Lipid-mediated release of GLP-1 by mouse taste buds from circumvallate papil-

- lae; putative involvement of GPR120 and impact on taste sensitivity[J]. J Lipid Res, 2012,53(11):2256-2265.
- [8] Hansen KB, Rosenkilde MM, Knop FK, et al. 2-Oleoyl glycerol is a GPR119 agonist and signals GLP-1 release in humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011,96(9):E1409-E1417.
- [9] Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2[J]. Diabetes, 2012,61(2):364-371.
- [10] Lynes MD, Widmaier EP. Involvement of CD36 and intestinal alkaline phosphatases in fatty acid transport in enterocytes, and the response to a high-fat diet[J]. Life Sci, 2011, 88(9-10):384-391.
- [11] Poreba MA, Dong CX, Li SK, et al. Role of fatty acid transport protein 4 in oleic acid-induced glucagon-like peptide-1 secretion from murine intestinal L cells[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 303(7):E899-E907.
- [12] Zhang XJ, Zhou LH, Ban X, et al. Decreased expression of CD36 in circumvallate taste buds of high-fat diet induced obese rats[J]. Acta Histochem, 2011,113(6):663-667.
- [13] Baldassano S, Amato A, Cappello F, et al. Glucagon-like peptide-2 and mouse intestinal adaptation to a high-fat diet[J]. J Endocrinol, 2013, 217(1):11-20.
- [14] de Wit NJ, Boekschoten MV, Bachmair EM, et al. Dose-dependent effects of dietary fat on development of obesity in relation to intestinal differential gene expression in C57BL/6J mice[J]. PLoS One, 2011,6(4):e19145.
- [15] Duca FA, Covasa M. Current and emerging concepts on the role of peripheral signals in the control of food intake and development of obesity[J]. Br J Nutr, 2012,108(5):778-793.
- [16] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism[J]. Nature, 2012,489(7415):242-249.
- [17] Lam YY, Ha CW, Campbell CR, et al. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice[J]. PLoS One, 2012,7(3):e34233.
- [18] Verdam FJ, Fuentes S, de Jonge C, et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity[J]. Obesity (Silver Spring), 2013,21(12):E607-E615.
- [19] Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome[J]. Cell Host Microbe, 2008,3(4):213-223.
- [20] Duca FA, Sakar Y, Covasa M. Combination of obesity and high-fat feeding diminishes sensitivity to GLP-1R agonist, exendin-4[J]. Diabetes, 2013,62(7):2410-2415.
- [21] Moreno JL, Willett KC, Desilets AR. Exenatide as a novel weight loss modality in patients without diabetes[J]. Ann Pharmacother, 2012,46(12):1700-1706.

(收稿日期:2015-04-15)