

中链甘油三酯对 2 型糖尿病肥胖和炎症反应的影响

孙 静¹, 邓 斌¹, 凌文华¹, 谭炳炎¹, 陈超刚², 马 静¹

(中山大学 1. 公共卫生学院营养系, 广东省广州市 510080; 2. 附属第二医院营养科, 广东省广州市 510120)

[关键词] 营养学; 中链甘油三酯; 2 型糖尿病; 肥胖; 脂联素; 过氧化体增殖物激活型受体 γ ; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 探讨中链甘油三酯干预对 2 型糖尿病患者肥胖和炎症反应的影响。方法 中链甘油三酯组、中链甘油三酯+长链甘油三酯组和长链甘油三酯组 2 型糖尿病患者, 在控制总能量和脂肪摄入量的基础上, 连续食用 100% 中链甘油三酯油、50% 中链甘油三酯油+ 50% 长链甘油三酯油和 100% 长链甘油三酯油 12 周。在 0、6 和 12 周时, 测量身高、体重、腰围和臀围, 检测血浆炎症相关性脂肪因子脂联素、单核细胞趋化蛋白 1 和外周血单个核细胞过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA 的表达水平, 计算体质指数和腰臀比。结果 在 6 周和 12 周时, 中链甘油三酯组和中链甘油三酯+长链甘油三酯组的体重、腰围和体质指数均比长链甘油三酯组低, 在 12 周时, 中链甘油三酯组的腰臀比明显小于长链甘油三酯组。在 6 周时, 中链甘油三酯组和中链甘油三酯+长链甘油三酯组的血浆脂联素水平均比长链甘油三酯组高, 12 周时中链甘油三酯+长链甘油三酯组的血浆脂联素水平比长链甘油三酯组高, 6 周时中链甘油三酯组血浆单核细胞趋化蛋白 1 水平比长链甘油三酯组低。结论 在控制总能量和脂肪摄入量的基础上, 用中链甘油三酯取代 100% 或 50% 的膳食油脂, 具有降低 2 型糖尿病患者体重和腰臀比的效果, 且帮助减轻机体炎症反应水平, 从而降低发生动脉粥样硬化的危险性。

[中图分类号] R15

[文献标识码] A

The Effects of Medium Chain Triglyceride on Obesity and Inflammatory Reaction in Type 2 Diabetes Mellitus

SUN Jing, DENG Bin, LING Wen-Hua, TAN Bing-Yan, CHEN Chao-Gang, and MA Jing

(Department of Nutrition, School of Public Health, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

[KEY WORDS] Medium Chain Triglyceride; Type 2 Diabetes Mellitus; Obesity; Adiponectin; Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ ; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effects of medium chain triglyceride (MCT) on obesity and inflammatory reaction in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** With total energy and fat consumption controlled, MCT group's patients took 100% MCT oil, MCT+ long chain triglyceride (LCT) group's patients took 50% MCT oil+ 50% LCT oil and LCT group's patients took 100% LCT oil for 12 weeks. Blood Adiponectin and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), mRNA expression of peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) in peripheral blood mononuclear cell were detected, body height, body weight, waistline and hipline were measured at 0, 6 and 12 week. Then body mass index (BMI) and waist-hip ratio (WHR) were analyzed. **Results** Compared with LCT group, body weight, BMI and waistlines of 6 and 12 week in MCT and MCT+LCT groups were decreased and WHR of 12 week in MCT group was much decreased. Compared with LCT group, plasma adiponectin of 6 week in MCT and MCT+LCT groups were higher, plasma adiponectin of 12 week in MCT+LCT group were higher. Compared with LCT group, plasma MCP-1 of 6 wk in MCT group was lower. **Conclusions** With total energy and fat consumption controlled, the daily diet oil is replaced full or partly by MCT, the body weight and WHR decrease and the inflammatory reaction ameliorate in T2DM patients. So MCT possibly help to reduce atherosclerosis risk.

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者通常比非糖尿病者具有更高体重, 减轻体重可降低 T2DM 发生动脉粥样硬化(atherosclerosis, As) 并发症的危险性^[1]。肥胖实际上是一种慢性低水平炎症状

态, 因为脂肪组织可分泌一些炎症相关性细胞因子, 其中单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 是一种调节单核细胞聚集并进入血管壁 As 损伤处的趋化因子^[2], 而脂联素则可阻止单核细胞向内皮细胞粘附^[3], 具有抗炎作用。中链甘油三酯(medium chain triglyceride, MCT) 代谢快, 不易造成脂肪储存。健康人群干预试验提示, MCT 是一种潜在有效的“减肥”脂肪^[4]。动物研究提示 MCT 下调过氧化体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferators activated receptor γ , PPAR γ) mRNA 表达^[5], 从而

[收稿日期] 2006-08-28 [修回日期] 2006-12-02

[作者简介] 孙静, 硕士研究生, 营养师, 研究方向为疾病与营养, 目前工作单位为广州市南方医科大学珠江医院营养科, E-mail 为 sunjing1.1@163.com。邓斌, 硕士研究生, 研究方向为疾病与营养。通讯作者马静, 教授, 研究方向为疾病与营养。

抑制脂肪合成。对减少健康者脂肪储存有明显作用的MCT,能否帮助T2DM患者控制体重,以及对炎症相关脂肪因子的影响如何,是本研究关注的内容。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机抽取57名T2DM患者,符合条件: 病史在5~10年内; ④年龄在45~65岁之间; ⑤近3个月内体重稳定,没有服用二甲双胍等影响体重的药物; ⑥目前未使用胰岛素治疗; ⑦未服用影响血脂代谢的药物; ⑧进餐规律,较少外出就餐; ⑨病情稳定,无心血管、胃肠道、肾脏或其他系统严重疾病,甲状腺机能正常; ⑩广州市区居民。按双盲设计的随机对照方法,将研究对象分为MCT组(14例)、MCT+长链甘油三酯(long chain triglyceride, LCT)组(23例)和LCT组(20例),在进行糖尿病平衡膳食的基础上,连续食用100% MCT油、50% LCT油+50% MCT油和100% LCT油12周。MCT油由美国波士顿大学肥胖研究中心提供,LCT油是在本地购买的鸿禧牌粟米油。

1.2 标本采集

在干预0、6及12周时抽取清晨空腹肘静脉血,分离血浆用作脂联素和MCP-1水平的检测,剩余的血细胞进行单个核细胞分离和总RNA提取,用作PPAR γ mRNA检测。

1.3 检测方法

在干预0、6及12周时空腹状态下测量身高、体重、腰围和臀围,计算体质指数(body mass index, BMI)和腰臀比。采用R&D Systems公司的ELISA试剂盒测定脂联素和Biosource International公司的ELISA试剂盒测定MCP-1。采用Ficoll密度梯度离心法分离外周血单个核细胞,按经典总RNA提取方法进行操作,采用逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)法对PPAR γ mRNA进行扩增。逆转录合成cDNA。 β -actin和PPAR γ 引物由Primer Premier 5.0软件设计得到, β -actin引物上游为5'-GAG CTA CGA GCT GCC TGA CG-3',下游为5'-CCT AGA AGC ATT TGC GGT GG-3',产物417 bp; PPAR γ 引物上游为5'-CTG ACC AAA GCA AAG GCG AGG GC-3',下游为5'-GCC TGG GCG ACA AAG TGA GAC GA-3',产物558 bp。PCR反应条件为95℃预变性1 min,94℃变性30 s, β -actin和PPAR γ 分别在61℃和69.6℃退火1 min,72℃延伸1 min。循环40次,最后在72℃延伸8 min。

1.4 统计学分析

采用SPSS13.0统计软件进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用单组重复测量方差分析法,组间比较用协方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

干预前MCT组、MCT+LCT组和LCT组的性别构成、年龄、身高、体重、腰围、BMI及血浆脂联素和MCP-1水平差异均无显著性,具有可比性(表1)。

表1. 一般临床特征

指 标	MCT组 (n=14)	MCT+LCT组 (n=23)	LCT组 (n=20)
男/女(例)	5/9	4/19	5/15
年龄(岁)	55.1 \pm 7.2	58.8 \pm 5.4	57.1 \pm 6.8
身高(cm)	157.0 \pm 8.7	158.5 \pm 6.1	158.1 \pm 7.1
体重(kg)	59.0 \pm 8.8	62.1 \pm 10.1	61.7 \pm 10.6
体质指数(kg/m ²)	24.0 \pm 3.2	24.8 \pm 3.8	24.5 \pm 2.9
腰围(cm)	83.4 \pm 8.6	83.6 \pm 8.5	84.6 \pm 9.8
脂联素(mg/L)	28.0 \pm 15.1	33.2 \pm 30.0	40.2 \pm 16.7
MCP-1(ng/L)	72.6 \pm 44.7	50.6 \pm 23.2	64.7 \pm 33.6

2.2 体格测量情况

MCT组和MCT+LCT组体重、腰围和BMI随着干预时间下降($P < 0.05$)。6周和12周时,MCT组和MCT+LCT组体重、腰围和BMI均低于LCT组($P < 0.05$)。MCT组腰臀比随着干预时间下降($P < 0.05$),12周时,MCT组腰臀比明显小于LCT组($P < 0.05$;表2)。

2.3 血浆炎症脂肪因子水平

MCT组和MCT+LCT组血浆脂联素水平随着干预时间上升($P < 0.05$),6周时MCT组和MCT+LCT组血浆脂联素水平高于LCT组($P < 0.05$);12周时MCT+LCT组血浆脂联素水平高于LCT组($P < 0.05$)。MCT组血浆MCP-1水平随着干预时间下降($P < 0.05$),6周时MCT组血浆MCP-1水平低于LCT组($P < 0.05$;表2)。

2.4 外周血单个核细胞过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA的表达

MCT组、MCT+LCT组和LCT组PPAR- γ mRNA表达水平在干预时间内无明显变化,组内各时间点

比较差异也无统计学意义(图 1)。

表 2. 各组的体格和炎症指标

指 标	MCT 组 (n= 14)			MCT+ LCT 组 (n= 23)			LCT 组 (n= 20)		
	0 w	6 w	12 w	0 w	6 w	12 w	0 w	6 w	12 w
体重 (kg)	58.8 ± 8.9 ^a	58.2 ± 8.5 ^{ab}	57.9 ± 8.0 ^{ab}	62.0 ± 10.2 ^a	60.9 ± 9.1 ^{ab}	60.4 ± 9.5 ^{ab}	61.7 ± 10.7	62.2 ± 10.6 ^b	62.0 ± 10.2 ^b
体质指数 (kg/m ²)	23.9 ± 3.2 ^a	23.6 ± 3.0 ^b	23.6 ± 3.0 ^{ab}	24.7 ± 3.9 ^a	24.3 ± 3.5 ^{ab}	24.2 ± 3.6 ^{ab}	24.5 ± 2.9	24.7 ± 2.9 ^b	24.6 ± 2.7 ^b
腰围 (cm)	83.4 ± 8.6 ^a	82.1 ± 7.8 ^{ab}	80.4 ± 8.2 ^{ab}	83.6 ± 8.5 ^a	82.8 ± 7.6 ^{ab}	82.1 ± 7.7 ^{ab}	84.6 ± 9.8	85.5 ± 9.1 ^b	85.9 ± 8.1 ^b
WHR	0.89 ± 0.07 ^a	0.87 ± 0.06 ^b	0.85 ± 0.07 ^{ab}	0.86 ± 0.06	0.85 ± 0.05	0.85 ± 0.05	0.88 ± 0.07	0.88 ± 0.05	0.88 ± 0.05 ^b
脂联素 (ng/L)	27.9 ± 15.1 ^a	51.5 ± 37.0 ^{ab}	41.2 ± 19.7 ^a	34.6 ± 30.0 ^a	72.4 ± 46.2 ^{ab}	63.4 ± 43.9 ^{ab}	41.2 ± 16.7	37.2 ± 12.4 ^b	40.0 ± 19.0 ^b
MCP-1 (ng/L)	77.4 ± 49.8 ^a	45.4 ± 8.9 ^{ab}	45.7 ± 14.6 ^a	50.6 ± 23.2	54.7 ± 26.9	52.0 ± 21.3	64.7 ± 33.6	62.3 ± 17.0 ^b	51.0 ± 25.2
PPAR γ / β -actin	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.3

a 为 $P < 0.05$, 同组不同干预时间段比较; b 为 $P < 0.05$, 不同组间比较。

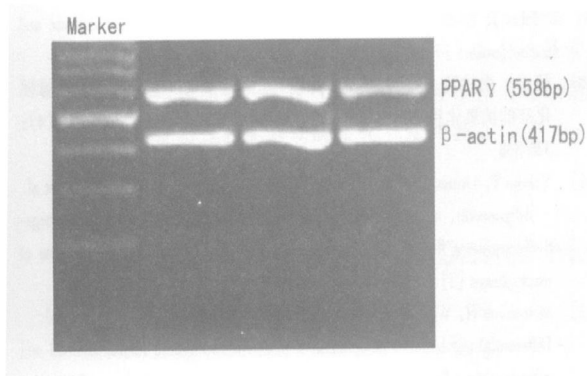


图 1. 逆转录聚合酶链反应检测过氧化物增殖物激活型受体 γ mRNA 的表达

3 讨论

相比传统膳食中的 LCT, MCT 能量密度较低, 且 MCT 对胆盐和胰酶的依赖性小, 在肠道容易水解, 其水解产物中链脂肪酸 (medium chain fatty acid, MCFA) 吸收后与白蛋白结合, 直接通过门静脉转运到肝。MCFA 不依赖肉毒碱而直接进入肝细胞线粒体内进行 β 氧化, 氧化迅速完全, 所以不易在脂肪组织和肝组织中蓄积。动物和人类研究也证明, MCFA 比 LCT 产物长链脂肪酸 (long chain fatty acid, LCFA) 能引起更大的能量消耗, 从而在摄取数月后减少体重的增加和脂肪储存库的体积^[6]。在我们的研究中也发现 MCT 带来的减肥效果: 对比 LCT 组, MCT 组和 MCT+ LCT 组的体重和 BMI 均在干预期内下降。除了减轻整体体重外, MCT 也影响脂肪的分布, 人群研究提示长期摄取 MCT 可减少内脏脂肪^[7]。内脏脂肪过多, 即使在没有明显肥胖的情况下, 也增加糖尿病代谢控制的负担, 表现为血浆高密度脂蛋白和载脂蛋白 A iv 水平下降、低密度脂蛋白和甘油三酯及载脂蛋白 B 水平上升等^[8], 增加 As 危险性。本研究结果发现, 与 LCT 组相比, MCT 组和 MCT+ LCT

组腰围均明显缩小, 而对腰臀比的影响, MCT 组在干预期内也一直均匀下降, 在实验后期更明显小于 LCT 组。这些结果都提示在干预期内, MCT 明显减少了内脏脂肪的积聚。

在超重甚至肥胖状态下, 脂肪细胞分泌和释放更多的促炎脂肪因子, 如瘦素、MCP-1、肿瘤坏死因子 α 等, 所以它们的血浆水平上升。相反, 脂联素的血浆水平是下降的, 提示脂联素在调节糖脂代谢的同时也具有抗炎的特性, 从而反向调节动脉硬化过程。动脉硬化初始是单核细胞粘附内皮细胞并迁移到内皮下, 摄取氧化脂蛋白并将它们转变为泡沫细胞。动脉硬化本身就是一种炎症发展过程^[9, 10]。脂联素可特异性抑制髓样单核细胞增殖并通过减少抗凋亡基因 bcl-2 的表达来引导这些细胞走向程序性死亡, 也可抑制人外周单核细胞增殖, 降低它们的噬菌活性和抑制脂多糖刺激下的肿瘤坏死因子 α 表达, 从而抑制动脉硬化的发生^[11]。本研究中, 体重、BMI 和腰臀比下降的 MCT 组和 MCT+ LCT 组血浆脂联素水平是上升的, 而 LCT 组水平则并无改变, 提示 MCT 可能通过降低体重和 BMI 来提高血浆脂联素水平, 因为有研究证实血浆脂联素水平与人的肥胖程度呈负相关关系^[12], 尤其是腹部脂肪的减少, 提示内脏大脂肪细胞的缩小, 受体对胰岛素敏感性增加而产生更多的脂联素。MCT 的摄取明显减小腰围和腰臀比, 提示内脏脂肪减少可以作为血浆脂联素升高的一个解释。

最近发现 MCP-1 主要由白色脂肪细胞产生, 是一种将单核细胞吸引至炎症活跃之处的主要趋化因子^[2]。已证明在人类 As 损伤处有 MCP-1 的表达^[13], 其血浆水平与传统 As 危险因素如年龄、高血压、糖尿病、高胆固醇血症和 C 反应蛋白等呈强烈正相关关系^[14], 提示 MCP-1 是 As 的危险因子。本

研究发现 MCT 组 MCP-1 水平下降, 从而认为 MCT 可通过下调 MCP-1 水平降低 T2DM 患者的炎症反应程度。MCT+ LCT 组未见 MCP-1 下降, 该组腰围的减小程度未及 MCT 组, 推测 MCP-1 主要由内脏白色脂肪产生和调节。脂联素的血浆浓度主要受内脏脂肪调节, 进一步推测它与 MCP-1 之间存在一定联系。最近有研究发现, MCP-1 等几种脂肪细胞因子的分泌可被脂联素下调^[15], MCT 是否通过减少脂肪直接降低 MCP-1 水平, 还是通过脂联素间接下调 MCP-1 水平, 还需要进一步研究。

目前尚未清楚 MCT 通过什么机制对脂肪因子水平造成影响, 但 Han 等^[5]发现喂饲 MCT 的大鼠比对照 LCT 组大鼠不但脂肪垫湿重较轻, 而且血浆甘油三酯、游离胆固醇和瘦素水平也较低, 更重要的是 MCT 组脂肪组织 PPAR γ mRNA 的表达减少, 使脂肪合成的一些关键酶水平下调。最近也有人发现辛酸能有效阻止 PPAR γ 的表达和减少细胞甘油三酯的合成^[16]。本研究中 MCT 抑制脂肪的增加, 引起体重在实验期间连续下降, 但对两种脂肪细胞因子的影响却集中在实验前期, 并不随干预时间延长而影响更为显著。原因之一可能是 MCFA 在体内与脂肪细胞结合并下调 PPAR γ mRNA 的表达比较快速; 本实验外周血单个核细胞 PPAR γ mRNA 表达未受影响, 由于取材有限, MCT 能否通过改变人脂肪细胞 PPAR γ 表达的途径来影响细胞因子脂联素和 MCP-1 的血浆水平, 尚需进一步研究。原因之二可能是存在代谢适应现象, 本实验中 MCT 两组的体重和 BMI 下降先快后慢, 提示 MCT 的短期作用更明显, 但需更长期的试验证实。

[参考文献]

- [1] Cho E, Manson JE, Stampfer MJ, Solomon CG, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease among diabetic women [J]. *Diabetes Care*, 2002, **25**: 1 142-148
- [2] Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and in-

- sulin resistance [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100** (12): 7 265-270
- [3] Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **314** (2): 415-419
- [4] St-Onge MP, Ross R, Parsons WD, Jones PJ. Medium chain triglycerides increase energy expenditure and decrease adiposity in overweight men [J]. *Obes Res*, 2003, **11** (3): 395-402
- [5] Han J, Hamilton JA, Kirkland JL, Corkey BE, Guo W. Medium chain oil reduces fat mass and downregulates expression of adipogenic genes in rats [J]. *Obes Res*, 2003, **11** (6): 734-744
- [6] St-Onge MP, Jones PJ. Physiological effects of medium chain triglycerides: potential agents in the prevention of obesity [J]. *J Nutr*, 2002, **132** (3): 329-332
- [7] Kasai M, Nosaka N, Maki H, Negishi S, Aoyama T, Nakamura M, et al. Effect of dietary medium and long chain triacylglycerols (MLCT) on accumulation of body fat in healthy humans [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2003, **12** (2): 151-160
- [8] Van Gaal L, Rillaerts E, Creten W, De Leeuw I. Relationship of body fat distribution pattern to atherogenic risk factors in NIDDM. Preliminary results [J]. *Diabetes Care*, 1988, **11** (2): 103-106
- [9] Whicher J, Biasucci L, Rifai N. Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 1999, **37** (5): 495-503
- [10] 曹剑, 朱冰坡, 范利, 李小鹰, 曾强. 普罗布考对老年下肢动脉硬化症的抗氧化和抗炎作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (4): 336-338
- [11] Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages [J]. *Blood*, 2000, **96**: 1 723-732
- [12] Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87** (12): 5 662-667
- [13] Takeya M, Yoshimura T, Leonard EJ, Takahashi K. Detection of monocyte chemoattractant protein 1 in human atherosclerotic lesions by an anti-monocyte chemoattractant protein 1 monoclonal antibody [J]. *Hum Pathol*, 1993, **24**: 534-539
- [14] Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Meo Neto Jde P, Morrow DA, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein 1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **44**: 1 812-818
- [15] Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages [J]. *Blood*, 2000, **96**: 1 723-732
- [16] Redonnet A, Groubet R, Noel-Suberville C, Bonilla S, Martinez A, Higuieret P. Exposure to an obesity-inducing diet early affects the pattern of expression of peroxisome proliferators, retinoic acid, and triiodothyronine nuclear receptors in the rat [J]. *Metabolism*, 2001, **50**: 1 161-167

(此文编辑 文玉珊)