

瘦素抵抗肥胖雌性大鼠肺通气功能的损伤研究

姚荣英¹, 顾璇², 郑玲³

[摘要]目的:观察高脂饮食诱导的瘦素抵抗肥胖大鼠肺通气功能(PVF)的变化。方法:将30只SD雌性刚离乳大鼠按体重随机分成对照组和高脂组各15只;对照组给予普通饲料喂养,高脂组给予高脂饲料喂养,第8周末按体重增量从高脂组中筛选出7只大鼠作为瘦素抵抗肥胖组,测定2组大鼠的体重、血清瘦素浓度及潮气量(TV)、肺通气量(PV)、用力肺活量(FVC)、最大呼气中段流量(MMEF)、吸气峰流量(PIF)和呼气峰流量(PEF)。结果:瘦素抵抗肥胖组第3周末至第8周末大鼠的体重和第8周末血清瘦素浓度、PV、PIF与PEF均高于对照组($P < 0.05 \sim P < 0.01$),TV、FVC和MMEF差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:饮食诱导的瘦素抵抗性肥胖降低了雌性大鼠的PVF。

[关键词] 肥胖; 瘦素抵抗; 肺通气功能; 大鼠

[中国图书资料分类法分类号] R 589.2 **[文献标识码]** A

Study on the pulmonary ventilation function in obese female rats with leptin resistance

YAO Rong-ying¹, GU Xuan², ZHENG Ling³

(1. Department of Preventive Medicine 2. Department of Nursing ,

3. Department of Physiology Bengbu Medical College Bengbu Anhui 233030 China)

[Abstract] **Objective:** To explore the changes of pulmonary ventilation function(PVF) in obese rats with leptin resistance induced by high-fat diet. **Methods:** Thirty female Sprague-Dawley weaning rats were randomly divided into control group and high-fat diet group according to their body weight. Fifteen rats were fed with basic diet and 15 rats were fed with high-fat diet. At the end of the 8th week, 7 obese rats were selected by body weight from high-fat diet group as obese group with leptin resistance. The body weight, blood serum leptin concentration, tidal volume(TV), pulmonary ventilation(PV), forced vital capacity(FVC), maximal midexpiratory flow curve(MMEF), peak inspiratory flow(PIF) and peak expiratory flow(PEF) of all rats in two groups were detected. **Results:** The body weight from the 3rd week to the 8th week, blood serum leptin concentration, PV, PIF and PEF of obese group at the end of the 8th week were higher than those of control group($P < 0.05 - P < 0.01$). No significant difference of TV, FVC and MMEF were found between two groups at the end of 8th week. **Conclusions:** Obesity with leptin resistance induced by high-fat diet impairs the PVF of female rats.

[Key words] obesity; leptin resistance; pulmonary ventilation function; rats

随着人们的生活方式和饮食结构的改变,儿童肥胖症的发病率也随之不断升高。儿童期肥胖症是

许多疾病的危险因素。近年来发现肥胖儿童存在肺功能异常现象,与正常体重者相比,肥胖患儿呼吸功能异常的比例远远增加,是引起阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的主要因素^[1]。研究^[2-5]发现,大多数肥胖者和啮齿类动物存在明显的瘦素抵抗。虽然,肥胖和肺功能异常的确切关系及其机制仍不明确,但越来越多的证据表明,肥胖、瘦素和肺功能之间存在

[收稿日期] 2011-03-14

[基金项目] 安徽省教育厅自然科学研究资助项目(KJ2008B12ZC)

[作者单位] 蚌埠医学院 1. 预防医学系 2. 护理系 3. 生理学教研室,安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 姚荣英(1971-),女,硕士,副教授。

[7] Chatzigeorgiou A, Lyberis M, Chatzilimperis G, et al. CD40/CD40L signaling and its implication in health and disease [J]. *Biofactors* 2009, 35(6): 474-483.

[8] 吴俊英, 钱峰, 张海峰, 等. 4-1BB(CD137)配体在几种肿瘤细胞株上的表达[J]. 蚌埠医学院学报 2003, 28(3): 189-191.

[9] 张榕, 郭韵, 赵丽娟, 等. 阻断4-1BB/4-1BBL通路在系统性红斑狼疮患者T淋巴细胞活化中的作用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志 2008, 28(10): 891-894.

[10] Likuni N, Lourenco EV, Hahn BH, et al. Cutting Edge: regulatory

T cells directly suppress B cells in systemic lupus erythematosus [J]. *J Immunol* 2009, 183(3): 1518-1522.

[11] Kyttaris VC, Juang YT. Immune cells and cytokines in systemic lupus erythematosus: an update [J]. *Current Opinion Rheumatol*, 2005, 17(5): 518-522.

[12] Foell J, Strahotin S, O'Neil SP, et al. CD137 costimulatory T cell receptor engagement reverses acute disease in lupus-prone NZB x NZW F1 mice [J]. *J Clin Invest* 2003, 111(10): 1505-1518.

(本文编辑 姚仁斌)

着密切联系,这方面的研究正逐渐成为呼吸科领域一个新的研究热点。本研究模拟肥胖儿童的饮食特点,采用高脂膳食成功诱导了瘦素抵抗肥胖大鼠模型,并对血清瘦素和肺通气功能(PVF)等多项指标进行测定,探讨瘦素抵抗性肥胖与PVF损伤之间的关系,为寻找肥胖儿童肺功能损伤的病因及儿童肥胖的预防与治疗提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 动物来源 SPF级SD雌性刚离乳大鼠30只,体重60~80g,购于浙江省实验动物中心,生产许可证号:SCXK(浙)2005-0033,质量合格证号:0012023。

1.2 试剂、试剂盒与仪器 大鼠Leptin酶联免疫试剂盒购于北京北方生物技术研究所;自配20%氨基甲酸乙酯;南京美易科技公司制造的Medlab多功能生理监测仪。

1.3 实验方法

1.3.1 动物实验方法 大鼠基础饲料适应性喂养1周后,按体重大小编号,随机分为对照组和高脂组各15只。对照组大鼠采用普通饲料喂养;高脂组大鼠采用普通饲料60%、猪油12%、蔗糖5%、奶粉5%、花生5%、鸡蛋10%、麻油1%、食盐2%的高脂饲料。单笼饲养,动物室温度为20~28℃,相对湿度为40%~60%,光照12h,自由摄食和饮水,饲料和水每日更换1次,共喂养8周,每周称1次体重。第8周末,高脂饲料喂养的大鼠有7只体重超过普通饲料喂养大鼠体重的20%,判断为实验性肥胖大鼠^[6]。对2组大鼠PVF和瘦素进行测定。

1.3.2 通气功能和瘦素测定 用20%氨基甲酸乙酯按5ml/kg体重腹腔注射麻醉后,仰卧固定于手术板上,分离气管,在气管上端倒“T”型切口,进行气管插管并固定,与信号放大器、Medlab多功能生理监测仪连接,测定潮气量(TV)、肺通气量(PV)、用力肺活量(FVC)、最大呼气中段流量(MMEF)、吸气峰流量(PIF)和呼气峰流量(PEF)。通气功能测定后,心脏取血,血样以3500r/min的转速离心

15min,取血清-20℃冷冻待用测定瘦素,严格按照说明书的方法测定血清中瘦素。

1.4 统计学方法 采用*t*检验。

2 结果

2.1 瘦素抵抗肥胖大鼠 喂养期间,高脂组1只大鼠精神萎靡、活动减少,第40天因病死亡,余未见异常;第8周末高脂组14只中,有7只体重超过普通饲料喂养大鼠体重的20%,作为瘦素抵抗肥胖组(肥胖组)血清瘦素含量为(3.60±0.49)μg/L,高于对照组大鼠血清瘦素含量(3.20±0.36)μg/L(*t*=2.52, *P*<0.05)。

2.2 饲养期内2组大鼠体重生长动态比较 前2周2组大鼠体重差异均无统计学意义(*P*>0.05),从第3周末至第8周末肥胖组大鼠体重均明显高于对照组(*P*<0.01)(见表1)。

表1 不同实验时间2组大鼠体重的动态变化比较(g)

周次	对照组(<i>n</i> =15)	肥胖组(<i>n</i> =7)	<i>t</i>	<i>P</i>
0	65±2.76	65±2.97	0.00	>0.05
1	100±3.40	102±4.18	1.20	>0.05
2	147±10.19	154±5.77	1.68	>0.05
3	159±13.20	178±8.60	3.46	<0.01
5	211±12.48	236±17.02	3.90	<0.01
6	222±14.34	257±17.65	4.96	<0.01
7	238±14.02	277±14.93	5.96	<0.01
8	252±19.93	311±9.55	7.38	<0.01

2.3 第8周末2组大鼠肺通气功能比较 肥胖组大鼠PV、PIF和PEF均高于对照组(*P*<0.05),2组TV、FVC和MMEF差异均无统计学意义(*P*>0.05)(见表2)。

3 讨论

人体呼吸功能的实现,依赖于呼吸控制系统。日渐增多的研究^[7]发现瘦素与呼吸控制系统的多个环节关系密切。本研究高脂饲料诱导的肥胖大鼠

表2 第8周末2组大鼠PVF的比较

分组	<i>n</i>	TV (ml)	PV (ml/min)	FVC (ml)	MMEF (ml/s)	PIF (ml/s)	PEF (ml/s)
对照组	15	0.96±0.38	61.97±11.29	1.68±0.67	36.46±12.53	40.12±5.63	41.35±3.55
肥胖组	7	0.72±0.30	46.85±13.24	1.42±0.56	31.52±13.66	33.19±6.86	37.98±2.09
<i>t</i>	—	1.47	2.77	0.89	0.84	2.51	2.31
<i>P</i>	—	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

血清瘦素浓度的升高和一些肺通气指标的下降,也表明了肥胖、瘦素和呼吸功能之间有着密切的联系。

瘦素可以提高呼吸中枢的敏感性。最早发现瘦素与呼吸中枢关系的研究是 Tankersley 等^[8]对 ob/ob 小鼠(体内无瘦素)与野生型小鼠,发现 ob/ob 小鼠的二氧化碳通气反应降低。通过对 ob/ob 小鼠肺功能的长期监测发现,这种呼吸功能的异常在肥胖发生以前就已经存在,提示瘦素的缺乏独立于肥胖因素以外,是导致中枢性呼吸功能降低的重要原因。为了进一步了解瘦素在呼吸控制中的作用,O'Donnell 等^[9]对 ob/ob 小鼠皮下给予瘦素替代(30 g)3 d 后,二氧化碳通气反应升高,且独立于体重、饮食以及代谢因素。Inyushkin 等^[10]以大鼠为实验对象,把不同剂量瘦素注入具有高浓度瘦素受体延髓背侧的孤束核内,发现随着 $10^{-8} \sim 10^{-4}$ mol/L 瘦素剂量的提高,肺的通气量和呼吸容量在增加,并伴随呼吸机电生理活动反应加强。本文实验结果说明,一定范围内高水平的瘦素可以提高呼吸中枢的敏感性。也有研究^[7]显示瘦素还可以促进肺的生长发育,使肺容量增加,提高肺的顺应性,并能增加能量的有效利用和延缓呼吸肌的疲乏。

肥胖人群和啮齿类动物出现 PVF 下降现象,目前对此有一种解释为瘦素抵抗,即瘦素通过血脑屏障是一种单向饱和系统,当瘦素受体达到饱和后,血清中瘦素浓度再高,瘦素也不能再通过血脑屏障。饮食诱导肥胖中的瘦素抵抗主要发生在瘦素通过血脑屏障向脑内转运障碍和信号传导异常两个环节,在动物实验的研究^[11]中得到证实,因而肥胖个体血循环中瘦素水平虽然升高,但有些功能却不能在体内发挥,比如提高呼吸中枢敏感性和抑制食欲、减轻体重的作用。

肥胖已成为公共健康问题,膳食结构的不合理是造成肥胖的主要原因之一。近年来,由于生活节奏的加快和收入水平的提高,城市儿童的膳食结构变化较大,其膳食结构的主要特点是:鱼畜禽肉蛋乳及其制品等动物性食品以及蔗糖的摄入量较大,淀

粉摄入量较少,很多肥胖儿童归因于此膳食特点。本实验模拟肥胖儿童的膳食特点,采用在普通饲料的基础上添加猪油、鸡蛋、奶粉、蔗糖等配成高脂饲料喂养雌性幼年大鼠,成功诱导了瘦素抵抗肥胖大鼠模型,结果表明,肥胖组第 3 周末、第 8 周末大鼠的体重和第 8 周末血清瘦素浓度、PV、PIF 与 PEF 均高于对照组,提示肥胖、瘦素和肺功能之间存在着密切联系。建议人们合理膳食,预防肥胖,促进健康。

[参 考 文 献]

- [1] Goodfriend TL. Obesity, sleep apnea, aldosterone, and hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep* 2008, 10(3): 222-226.
- [2] Vähämäki S, Isolaure E, Pesonen U, et al. Dietary sucrose intake is related to serum leptin concentration in overweight pregnant women [J]. *Eur J Nutr* 2010, 49(2): 83-90.
- [3] 娄晓民,周艳,陈姜,等. 青春期肥胖儿童血清瘦素及相关激素的测定 [J]. *郑州大学学报:医学版*, 2007, 42(5): 700-703.
- [4] 李成万,姜东林,乔健,等. 肥胖儿童运动减肥治疗前后的瘦素抵抗血脂及炎症状态分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(1): 40-42.
- [5] 苏卫,马晓红,张文明,等. 肥胖大鼠瘦素信号传导通路的变化 [J]. *中国比较医学杂志*, 2010, 20(5): 15-20.
- [6] Chandler PC, Viana JB, Oswald KD, et al. Feeding response to melanocortin agonist predicts preference for and obesity from a high-fat diet [J]. *Physiol Behav* 2005, 85(2): 221-230.
- [7] 贾晓琴,熊瑛. 瘦素对呼吸系统的影响及与肺部病变的研究进展 [J]. *西南军医* 2009, 11(3): 497-500.
- [8] Tankersley CG, O'Donnell C, Daoud MJ, et al. Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype [J]. *Appl Physiol* 1998, 85(6): 2261-2269.
- [9] O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(5): 1477-1484.
- [10] Inyushkin AN, Inyushkina EM, Merkulova NA. Respiratory Responses to Microinjections of Leptin into the Solitary Tract Nucleus [J]. *Neurosci Behav Physiol* 2009, 39(3): 231-240.
- [11] Scarpace PJ, Matheny M, Tümer N, et al. Leptin resistance exacerbates diet-induced obesity and is associated with diminished maximal leptin signalling capacity in rats [J]. *Diabetologia*, 2005, 48(6): 1075-1083.

(本文编辑 姚仁斌)