

孕哺期高脂膳食对成年后仔鼠脂代谢 及学习能力的影响

王 玲 王卫香 王一洋 柯生良 王德春

(郑州大学公共卫生学院营养与食品卫生学教研室, 郑州 450001)

摘要:目的 观察孕哺期高脂膳食对成年后仔鼠脂代谢及学习能力的影响。方法 成年昆明小鼠9只(♀6, ♂3), 雌雄小鼠以2:1合笼, 6只孕鼠随机分为两组, 正常对照组(CTR, 2只), 高脂组(HF, 4只), 对照组饲以标准饲料, 高脂组饲以20%高脂饲料, 仔鼠断乳后, 高脂组半数仔鼠转饲以标准饲料(HF1), 其余延续原来饲料(HF2), 继续喂养至16周。三组仔鼠以Morris水迷宫测试空间学习记忆能力。测试结束后, 麻醉状态下处死动物, 收集血液、肝脏、脂肪组织, 测定血脂及血清瘦素水平。采用SPSS12.0软件统计学分析。结果 HF组体重、肝脏及脂肪重量明显高于CTR组($P < 0.05$); HF2组血清胆固醇显著高于CTR组和HF1组($P < 0.01$), HF1组血清TG明显高于其他两组($P < 0.05$)。HDL-C和血清瘦素指标组间无显著性差异($P > 0.05$), 但HF1组血瘦素均值高于其他两组。HF组小鼠水迷宫逃逸潜伏期时间和逃逸路程均短于CTR组($P < 0.01$), 且在目标象限停留时间和路程百分比均高于CTR组($P < 0.01$)。结论 孕哺期高脂膳食能够提高成年后子代小鼠的学习记忆能力, 但有导致脂代谢紊乱的可能。

关键词: 孕哺期; 高脂膳食; 学习记忆; 小白鼠

Effect of perinatal high fat diet on serum lipids and learning memory performance in mice offspring

Ling Wang Weixiang Wang Yiyang Wang Shengliang Ke Dechun Wang

(Department of Nutrition and Food Hygiene, College of Public Health, Zhengzhou University,
#100 Kexue RD, Zhengzhou, Henan 450001)

Abstract: Objective To investigate the effect of perinatal high fat diet on serum lipid profile and learning memory in mice offspring. **Methods** The pregnant Kunming mice (female 6, male 3) were randomly divided into two groups, one control group (CTR, 2) and the other high fat diet group (HF, 4). The CTR group mice were fed with lab chow and the others were fed with a high fat diet which containing 20% of lard until weaning. Then, in the following twelve weeks, half of the HF group offspring were switched to the lab chow diet (HF1), the others were continuously fed with their original diet. At 16 weeks of age, the mice offspring were evaluated for their spatial learning and memory ability through Morris water-maze test. Then the mice were killed and the blood samples, visceral fat and liver tissues were collected. Lipid profiles were measured by using semi-automatic biochemical analyzer. **Results** Mice in HF group showed higher liver weight than the control group ($P < 0.05$). The serum triglycerides was significantly lower than the other two groups ($P < 0.05$). In the Morris water-maze test, the escape latency was significantly shorter in HF group compared with the other groups ($P < 0.01$). In the probe test, the percentage of duration and distance in the quadrant with platform was much higher in HF groups than the CTR group ($P < 0.01$). **Conclusion** Perinatal high fat diet might benefit the brain development in mice, but may influence their lipid metabolism.

Keywords: Perinatal period; high-fat-diet; learning and memory; lipids; mice

n

作为特殊的生理阶段，育龄妇女在妊娠期和哺乳期对营养的需求有别于其他时期，此阶段的营养状态既影响母体本身也影响胎儿的发育，对子代今后的健康有着长期的影响。美国学者对“成人疾病的胎儿起因”进行了系统研究，提出“代谢编程”（metabolic programming）的概念^[1]。按照这个概念，机体在生命早期遭遇的营养失衡，会导致生命后期出现程序性的代谢异常。大脑主要由脂肪组成的，智力的发育与脂肪关系密切。人类的脑发育基本在两岁前完成，其中70%的发育在出生前已经完成。因此，生命早期是脑发育的关键窗口期，母体营养对子代脑发育起重要作用。中国油脂协会数据显示：我国人均年油脂消耗量由7.7kg/人（1996年）升高到20.7kg/人（2008年），膳食脂肪摄入量的快速增加与多种慢性病的发生密切相关。超重与肥胖、糖尿病、冠心病、脑卒中等发病率逐年上升，血脂异常是冠状动脉粥样硬化主要的危险因素^[2,3]，高脂膳食还能够诱导下丘脑神经细胞的凋亡，对学习能力和不良影响^[4]。然而局限于生命早期阶段的高脂膳食对脑发育及成年后脂代谢的影响报道较少。本研究采用高脂饲料饲喂孕哺期小鼠，了解高脂膳食对成年后子代小鼠血脂和学习能力的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

普通级成年昆明小鼠9只（♀6，♂3），体重40~50g，购于河南省实验动物中心。于温度22℃~24℃，相对湿度50%~60%动物房喂养，每日12小时光照，自由摄食、饮水。雌雄小鼠以2:1合笼，6只孕鼠随机分为正常对照组（CTR，2只），高油脂组（HF，4只），CTR和HF组分别饲以标准饲料（购于河南省实验动物中心）和含油脂20%的高脂饲料，高脂饲料由标准饲料和猪油（购于双汇冷鲜肉连锁店）按质量比4:1配制。仔鼠4周断乳后，HF组再随机分为HF1（转为标准饲料直至16周龄）和HF2组（继续以高脂饲料喂养至16周龄）。以Morris水迷宫对16周龄仔鼠的空间学习能力进行测定，之后在10%水合氯醛腹腔注射下，以摘除眼球

法收集血液，分离血清，-20℃保存，用于血脂及瘦素的分析。分离肝脏及腹腔脂肪组织称重。

1.2 行为学测试和血脂测定

采用Morris水迷宫（北京硕林苑科技有限公司，型号：SLY-WMS）对仔鼠进行空间学习记忆能力的行为学测试。每只小鼠被引入迷宫，找到逃生平台实验结束，如果60秒钟找不到，则有实验者将其引导至平台，并停留20秒使其留意平台与周围标示的位置关系，然后将其取出保暖。每只鼠每天测试4次，连续测试4天。休息三天后，将逃生平台移出，每只鼠在水中游泳120秒，全程录像其寻找逃逸平台的轨迹，用以分析其长期记忆能力。

血总胆固醇（total cholesterol, TC）、甘油三酯（triglycerides, TG）和高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol, HDL-C）均采用半自动生化分析仪（法国西克曼公司）以郑州兰森生物技术有限公司提供的试剂盒进行测定。血清瘦素采用ELISA试剂盒（上海逸峰生物科技有限公司）和以Sunrise Remote/Touch Screen酶标仪进行测定。

1.3 统计学处理

采用SPSS12.0软件处理，实验数据以 $\bar{x} \pm S$ 表示，多组间比较用方差分析，方差不齐时采用K-W和LSD秩和检验。两均数比较用t检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 小鼠脏器重量、脏器比及血脂测定结果

统计数据显示，16周龄仔鼠体重、脂肪重量组间差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ），HF组显著高于CTR组；HF1组肝脏重量、脏器比高于CTR组（ $P < 0.05$ ），其他组间无统计学差异（表1），血清TC组间差异有统计学意义，HF2组显著高于CTR组和HF1组（ $P < 0.01$ ），HF1组血清TG与其他两组有差异（ $P < 0.05$ ）。HDL-C和血清瘦素指标组间差异没有统计学意义（ $P > 0.05$ ），但瘦素含量和体脂含量成正比例关系（表2）。

表1 各组小鼠脏器指标（ $\bar{x} \pm S$ ）

组别	数量	体重(g)	肝重(g)	脂肪重(g)	肝重/体重%
CTR	10	47.45 ± 4.09	1.88 ± 0.26	0.93 ± 0.69	3.96 ± 0.56
HF1	10	52.09 ± 4.45*	2.56 ± 0.31*	1.55 ± 0.13*	5.01 ± 0.26*
HF2	10	52.42 ± 5.23*	2.34 ± 0.41	1.43 ± 0.35*	4.44 ± 0.40

注：与CTR组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；

表2 各组小鼠血脂 (mmol/L) 及血清瘦素测定结果 ($\bar{x} \pm S$)

组别	数量	TC	TG	HDL-C	Leptin (pg/ml)
CTR	10	3.07 ± 1.02	1.06 ± 0.42	1.52 ± 0.55	741.78 ± 57.57
HF1	10	3.11 ± 0.67	1.41 ± 0.34*	1.38 ± 0.25	863.30 ± 99.50
HF2	10	4.54 ± 1.08**	0.77 ± 0.21	1.96 ± 0.25	805.19 ± 49.02

注: 与 CTR 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 水迷宫实验结果

孕哺期饲以高脂膳食的仔鼠, 16 周龄时 Morris 水迷宫测试显示, HF 组仔鼠的学习能力明显优于 CTR 组, 从测试的第二天起, HF 组逃避潜伏期显著短于 CTR 组 (第 2 天: $F = 4.126$, $P = 0.030$; 第 4 天: $F = 17.565$, $P = 0.000$)。HF1 组与 HF2 组仔鼠

均随着测试天数的增加, 逃避潜伏期逐渐缩短, HF1 组缩短更明显; 而 CTR 组的小鼠逃避潜伏期不随着检测天数的增加而缩短 (图 1)。在长期记忆测试中, HF1 组小鼠在目标象限逗留的时间长于其他组。

表3 各组小鼠长时记忆测试指标 ($\bar{x} \pm S$)

组别	逃避潜伏期(秒)	逃避路程(米)	目标象限时间(%)	目标象限路程(%)
CTR	50.69 ± 11.11	6.99 ± 1.52	17.40 ± 6.46	19.26 ± 5.28
HF1	18.43 ± 12.04**	4.66 ± 2.68*	42.16 ± 10.81**	29.76 ± 5.53**
HF2	30.27 ± 9.76**	6.83 ± 2.07	42.28 ± 10.30**	31.53 ± 5.46**

注: 与 CTR 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 HF1 组比较, # $P < 0.05$, # $P < 0.01$ 。

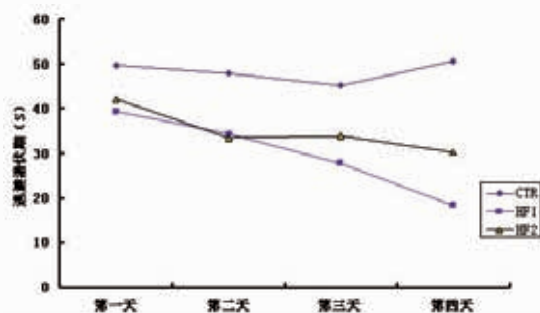


图1 16周龄各组仔鼠水迷宫逃避潜伏期

3 讨论

血脂紊乱在胰岛素抵抗和高胰岛素血症的发病过程中起着重要作用, 直接导致代谢综合症的发生, 并增加心血管疾病的危险^[5], 因此纠正血脂紊乱非常重要。另外, 体重增加不明显的局部肥胖也是心血管病死亡率增加的一个危险因素^[6]。本实验结果显示, HF 组的体重、肝重、脂肪重、脏器比均高于 CTR 组, 说明孕哺期高动物油脂膳食对子代小鼠的脂代谢和肥胖的发生均有影响, 与类似研究报道相符^[7]。很多文献均提示高脂膳食可以诱导出高脂血症^[8], 本实验使用含 20% 脂肪的高脂饲料建立了高脂血症小鼠模型, 高脂组子代小鼠在体重、肝重、脂肪重等方面均有增高的趋势, 说明生命早期及成

长期高脂膳食有导致超重或者肥胖的趋势。另外, 为更好地建立高脂血症动物模型, 可采用蛋黄乳和 Triton 法^[9]。持续高脂组血 TG 低于正常对照组, 这个检测结果与郭福川等在建立高脂模型预实验中的情况一样, 他们发现利用给大鼠喂饲高脂饲料的方法很难升高大鼠血清 TG 水平, 甚至出现 TG 水平不升反降的现象^[7]。

关于仅在生命早期摄入大量饱和脂肪酸对学习记忆功能的影响鲜有报道。本实验观察到孕哺期高脂膳食对 16 周龄仔鼠的学习记忆有促进作用。这可能因为生命早期, 是大脑发育的关键时期, 大量脂肪摄入有利于富含脂类的脑组织发育。脑中 1/3 的脂肪酸是长链的 n-3 脂肪酸, 而饱和脂肪酸为髓鞘结构所必需。另外, 大脑作为人体胆固醇含量最高的器官, 其胆固醇代谢有其自身特点, 且脑 TC 的含量不受血 TC 的直接影响^[10]。我们观察到仅孕哺期高脂膳食的 16 周龄仔鼠, 在迷宫检测中, 随着检测天数的增加表现出比正常膳食组仔鼠更强的空间学习记忆能力, 这和文献报道的不一致^[11]。血清瘦素水平和学习记忆能力存在一定的正相关关系, 提示血清瘦素很可能与认知功能有关, 可以进一步做脑组织海马中瘦素受体水平来加以验证。

4 结论

孕哺期高脂膳食能够提高成年后子代小鼠的学

习记忆能力,但有导致脂代谢紊乱的可能。

参考文献

[1] 程义勇 生命早期营养对机体功能发育及后期健康的影响 [J]. 营养健康新观察, 2006, 1: 12 - 16.

[2] 张颖, 孙根义, 刘寅, 等. 冠状动脉粥样硬化与血脂代谢紊乱的因素分析 [J]. 天津医药, 2010, 38 (4): 270 - 272.

[3] Zou Y, Du H, Yin M, et al. Effects of high dietary fat and cholesterol on expression of PPAR- α , LXR- α , and their responsive genes in the liver of apoE and LDLR double deficient mice [J]. Mol Cell Biochem (2009) 323: 195 - 205.

[4] Moraes JC, Coope A, Morari J et al. High-Fat Diet Induces Apoptosis of Hypothalamic Neurons [J]. PLoS ONE. 2009, 4 (4): e5045.

[5] 祝之明, 祝善俊, 倪银星, 等. 代谢综合征病因探索与临床实践 [M]. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2005: 33.

[6] Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Normal weight obesity: a risk factor for cardio-metabolic dysregulation and cardiovascular mortality. Eur Heart J. 2010 Mar; 31 (6): 737 - 46. Epub 2009 Nov 20.

[7] 张晓宏, 孙长颢, 王舒然, 等. 断乳后不同饲料构成对高脂膳食大鼠肥胖发生的影响 [J]. 卫生研究. 2005, 34 (4): 439 - 441.

[8] 郭福川, 李颖, 孙长颢, 等. 高脂饲料诱导对大鼠血脂的影响 [J]. 卫生研究, 2011, 40 (1): 40 - 42.

[9] 冯任南, 郭福川, 李颖, 等. 急性高血脂小鼠模型蛋黄乳及 Triton 法建立 [J]. 中国公共卫生, 2010, 26 (9): 1116 - 1117.

[10] 张薇薇, 王燕, 汪华侨. 胆固醇在阿尔茨海默病病理机制中的作用 [J]. 解剖学研究, 2008, 30 (1): 62 - 67.

[11] 任姗姗, 贺晓娟, 云少君, 等. 高脂膳食对小鼠学习记忆能力和突触可塑性的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30 (1): 1824 - 1826.

低出生体重儿出生后 48 小时内血压水平 及低出生体重影响因素分析

沈蓓蓓¹ 钱立晶¹ 潘发明¹ 宋玉梅¹ 段振华¹ 曾 臻¹ 郑明慈²

(¹安徽医科大学流行病与卫生统计学系, 合肥 230032; ²桂林医学院附属医院围产医学研究室, 桂林 541001)

摘要: 目的 了解低出生体重新生儿血压的分布, 并对新生儿低出生体重的影响因素进行分析。方法 采用迈瑞 VS-800 生命体征检测仪对 336 例新生儿出生后 48 小时内的血压进行测量, 调查产妇及新生儿父母的年龄、民族、文化程度、职业、吸烟饮酒史、既往疾病史、高血压家族史以及体格检查, 产妇产孕史、妊娠并发症和合并症、分娩情况, 新生儿出生情况、体格检查, 同时对这些因素进行统计描述, 并用二分类 logistic 回归模型对低出生体重的影响因素进行分析。结果 低出生体重组的收缩压和舒张压均低于正常出生体重组 ($p < 0.05$), 低出生体重的单因素分析结果显示: 家庭住址边远、婴儿母亲为少数民族、终止妊娠时间较早、父母受教育程度低、父母从事较重体力劳动职业、父母 BMI 值低、父亲存在既往病