

张欣,杨英,安晓羽,等. DHA对高脂食物诱导体重增加的保护作用的研究[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(3): 376-381.
Zhang X, Yang Y, An XY, et al. Protective effects of docosahexaenoic acid supplementation on high-fat diet-induced body weight gain in mice [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(3): 376-381.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.03.013

DHA对高脂食物诱导体重增加的保护作用的研究

张欣¹, 杨英¹, 安晓羽^{1,2}, 谷艳琪¹, 张引¹, 麻炎¹, 孙利婷¹, 林芳¹, 武强强^{1,2},
王亚娜^{1,2}, 杨慧娣^{1*}

(1. 内蒙古医科大学基础医学院, 呼和浩特 010110; 2. 内蒙古医科大学研究生院, 呼和浩特 010110)

【摘要】 目的 为了探索DHA抑制高脂食物诱导的脂肪增加的机制。**方法** 本研究通过给C57BL/6小鼠饲喂普通食物(C57BL/6 C组), 45%高脂食物(C57BL/6 H组)以及45%高脂食物加DHA(每克食物0.2 g的DHA)(FAD3 C组)和(每克食物0.4 g的DHA)(FAD3 H组), 20周。第19周测定静止代谢率, 20周处死动物检测血清瘦素、甘油三酯的浓度, 以及白色脂肪组织和褐色脂肪组织中脂肪分化因子和褐色基因的表达。**结果** 研究发现高脂食物导致C57BL/6 H组的体重、体脂、瘦素和甘油三酯最高($P < 0.05$)。与C57BL/6 H组相比, DHA降低了体重、体脂、瘦素和甘油三酯($P < 0.05$), 并且有剂量依赖性。在白色脂肪中, DHA降低了高脂食物诱导的PPAR γ 、CEBP α 和SREBP1c mRNA表达的增加($P < 0.05$)。与对照组相比, DHA显著增加白色脂肪组织和褐色脂肪组织中脂肪褐色化基因PGC1 α mRNA和UCP1 mRNA表达($P < 0.05$)。**结论** 食物补充DHA通过增加产热基因的表达, 增加静止代谢率、降低白色脂肪和褐色脂肪的脂肪分化基因的表达, 从而降低高脂食物诱导的体重增加。

【关键词】 DHA; 脂肪分化因子; 脂肪褐色化基因; 白色脂肪; 褐色脂肪

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 03-0376-06

Protective effects of docosahexaenoic acid supplementation on high-fat diet-induced body weight gain in mice

ZHANG Xin¹, YANG Ying¹, AN Xiaoyu^{1,2}, GU Yanqi¹, ZHANG Yin¹, MA Yan¹, SUN Liting¹, LIN Fang¹,
WU Qiangqiang^{1,2}, WANG Yana^{1,2}, YANG Huidi^{1*}

(1. Basic Medical School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China.

2. Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110)

Corresponding author: YANG Huidi. E-mail: yanghuidi1980@163.com

【Abstract】 Objective To explore the mechanism by which docosahexaenoic acid (DHA) inhibits the accumulation of adipose tissue lipid in high-fat diet (HFD)-induced body weight gain in C57BL/6 mice. **Methods** Animals were fed a control diet (C57BL/6 C group), a 45% HFD (C57BL/6 H group) or 45% HFD with 0.2 g DHA (FAD3C) or 0.4 g DHA (FAD3H) per g of food for 20 weeks. Resting metabolic rate was measured at 19 weeks. Visceral adipose and brown adipose tissue were collected for RNA extraction. Lipogenesis-related and fat browning-related gene expression was detected by quantitative PCR. **Results** A HFD significantly increased ($P < 0.05$) body weight, body fat, and serum leptin and triglyceride (TG) levels in the C57BL/6 H group compared with the C57BL/6 C group. DHA significantly decreased ($P < 0.05$) body weight, fat mass, and levels of serum leptin and TG in the FAD3C and FAD3H groups compared with the C57BL/6 H group. In visceral adipose tissue, DHA significantly downregulated the expression of

[基金项目] 内蒙古医科大学大学生科技创新“英才培育”项目(YCPY2019073)。

Funded by Inner Mongolia Medical University Student Science and Technology Innovation “Talent Cultivation” Project (YCPY2019073).

[作者简介] 张欣(1980—), 女, 博士, 讲师, 研究方向, 子宫内膜炎症的机制。Email: 250935396@qq.com

[通信作者] 杨慧娣(1980—), 女, 博士, 副教授, 研究方向, 动物行为和代谢疾病机制。Email: yanghuidi1980@163.com

lipogenesis-related genes, including the CCAAT/enhancer-binding protein, peroxisome proliferator-activated receptor- γ , and sterol regulatory element-binding protein-1C in FAD3H groups compared with the C57BL/6 C group ($P < 0.05$). In visceral adipose and brown adipose tissue, DHA supplementation significantly increased ($P < 0.05$) the expression of fat browning-related genes, including uncoupling protein 1, and peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 α in FAD3H groups compared with the C57BL/6 H group. **Conclusions** DHA may be used to combat obesity by regulating the resting metabolic rate, levels of leptin, fat and TG, and the expression of browning-related and lipogenesis-related genes.

【Keywords】 DHA, fat browning-related genes, lipogenesis-related genes, visceral adipose tissue, brown adipose tissue

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肥胖已成为世界范围内一个严重的健康问题^[1]。全球趋势显示,肥胖症在所有年龄组中的流行率都在上升。肥胖的特点是白色脂肪组织过度积累,并与代谢疾病发生有关。肥胖会导致脂肪组织发生低度炎症,并且可能导致严重并发症的发生,如,胰岛素抵抗和 II 型糖尿病^[2]。大量的研究表明,肥胖时,促炎症细胞因子的分泌增加,如白细胞介素 6 (IL-6),肿瘤坏死因子 (TNF- α),和瘦素 (Leptin)。而抗炎因子的分泌减少,如脂联素 (adiponectin) 和白介素 10 (IL-10)^[1]。目前 n-3 长链脂肪酸得到广泛的关注,许多研究表明 n-3 长链脂肪酸 (n-3 LC PUFA),对健康非常有益,特别是二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 对肥胖和肥胖相关疾病的发展有预防作用^[3]。此外,越来越多的证据表明 n-3 LC PUFA 能够改善肥胖人群的脂肪细胞的代谢和脂肪因子的分泌特征^[3]。脂肪生成是前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化的过程。脂肪分化是一个复杂的过程,主要由两个转录因子家族调控,CCAAT/enhancer-binding proteins (C/EBPs) 和 peroxisome proliferator-activated receptor ($\text{PPAR}\gamma$),维持终末脂肪细胞分化的两种主转录因子。它们协同激活可以表达产生脂肪细胞表型的基因。此外,固醇调节元件结合蛋白-1c (SREBP-1c) 的激活对脂肪的积聚也非常重要。体内研究表明,EPA 和 DHA 能减少脂肪积累,增加脂肪基因在大鼠^[4]、草鱼^[5] (*Ctenopharyngodon idella*) 脂肪细胞分化中的表达。此外,一些研究表明 DHA 对脂肪细胞分化和前脂肪细胞凋亡的没有任何作用^[1]。因此,DHA 对脂肪分化因子的作用仍然很矛盾。

脂肪组织主要包含两种形式,白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和褐色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT)^[1]。WAT 是主要的能量储存器官,以甘油三酯 (triglycerides, TG) 的形式积累过剩的能量。BAT 的作用主要是有产热功能,BAT 含有

丰富的线粒体,线粒体内膜解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 含量比较丰富,UCP1 能够运输质子跨过线粒体内膜进而破坏氧化磷酸化,这样就造成了原本用于 ATP 合成的能量通过热能的形式而散失,所以认为 BAT 对于肥胖的防治起着关键的作用^[5]。其中 UCP1 是 BAT 产热的一个重要的标记蛋白。PR 锌指区域蛋白 16 (PR domain containing 16, Prdm16) 在细胞命运决定过程中起着重要作用,促进褐色脂肪细胞的发育。Prdm16 可以诱导白色脂肪组织细胞的褐色化,Prdm16 通过与 $\text{PPAR}\gamma$ 辅助激活物 1 α (PGC1 α) 和 $\text{PPAR}\gamma$ 结合,激活其转录功能,促进褐色脂肪的发生^[6]。然而,n-3 LC PUFA 对 WAT 和 BAT 脂肪分化因子和产热蛋白影响的证据还很少。本研究旨在探讨 DHA 在肥胖小鼠的 WAT 和 BAT 中脂肪分化因子的作用。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物与分组

32 只雄性 SPF 级 C57BL/6 小鼠,体重 14 ~ 16 g,购买于北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(京)2016-0006】,饲养在蒙古大学实验动物中心【SYXK(蒙)2014-0002】。在温度为 (23 ± 1) $^{\circ}\text{C}$,光照为 12L:12D (Light:Dark, 12 h:12 h) 的动物房内饲养。动物进行单笼 (30 cm $\times$ 15 cm $\times$ 20 cm),饲养适应 1 周。分别饲以含 10% kcal 普通对照食物 (100 g 食物中含 2 g 猪油和 2.5 g 大豆油, 20 g 蛋白质, 70 g 碳水化合物, 5.5 g 微量元素, Research Diets, Inc. 货号 D12450K) 和 45% kcal 食物 (100 g 食物中含 20.68 g 猪油和 2.91 g 大豆油, 20 g 蛋白质, 50.91 g 碳水化合物, 5.5 g 微量元素, Research Diets, Inc. 货号 D12451) 以及 45% kcal 加 DHA 食物,自由取食和饮水。所有实验操作遵循内

蒙古大学动物使用相关伦理要求【YKD2019142】。所有实验在内蒙古大学省部共建国家重点实验室内完成。

动物分成 4 组: 饲喂 45% kcal 食物的 C57BL/6 小鼠 ($n=8$) (C57BL/6H), 饲喂 10% kcal 食物的 C57BL/6 小鼠 ($n=8$) (C57BL/6C), 饲喂 45% kcal 加 DHA 食物(食物中加藻油, 每 260 毫克含 50 毫克的 DHA) ($n=8$) (FADC) 或加 DHA 食物(食物中加藻油, 每 260 毫克含 100 毫克的 DHA) ($n=8$) (FADH), 共饲养 20 周, 处死动物后取血液、两侧肩胛间全部的褐色脂肪组织和腹腔内所有脂肪。

1.1.2 主要的试剂和仪器

电子天平(赛多利斯公司)离心机(Eppendorf), 代谢仪(FOXBOX, Sable Systems International Inc, Las Vegas, NV, USA), 微量紫外分光光度计(Thermo Scientific Nano Drop 2000c), PCR 仪(ABI Veriti 96 well Thermal Cycler), 实时定量 PCR 仪(ABI7500)。

PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser (Perfect Real Time) 试剂盒(货号 RR047 A, TaKaRa 公司, Japan)、RNAase free H₂O、RNAiso Plus Total kit(货号 9109, TaKaRa 公司, Japan)。

1.2 方法

1.2.1 体重和摄食

每天 8:00 - 9:00 用电子天平称量动物的体重(精确到 0.1 g)。食物摄入采用食物平衡法测定。实验开始称量动物体重, 定时、定量放入足够的饲料块。3 d 后于相同时间(上午 08:00 - 09:00)称量食物重量。食物用电子天平称重(精确到 0.001 g)。72 h 平均食物摄入 = (提供的食物 - 剩余食物)/3。

1.2.2 静止代谢率(resting metabolic rate, RMR)的测定

采用开放式代谢仪进行测定。在第 37 周测定 RMR。小鼠 RMR 测定温度为 $(30 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ [热中性温度区 $(27.5 \sim 32.5)^\circ\text{C}$], 动物在测定代谢率前并不禁食, 在呼吸室内进行代谢率测定期间(约 2 h)无饮水和食物的供应。这时测得的代谢率被称为静止代谢率(RMR)。测定时将动物放入呼吸室(1.4 L) [采用生化培养箱控温在 $(30 \pm 0.5)^\circ\text{C}$] 测定 2 h。测定前后均进行空气 Baseline 测定。采用公式:

(FR = 空气流速 (mL/min), Fi = 进入呼吸室之前的空气含量 (%), Fe = 从呼吸室流出的空气含量

(%)) (<http://warthog. ucr. edu/WartHogPage/respirometry.html>) 计算 RMR。取值时, 取 30 个连续稳定的最低值的平均值(5 min)作为 RMR 的值。测定前后均称量动物的体重(电子天平称量, 感量 0.1 克)。

1.2.3 胰岛素、瘦素(Leptin)和甘油三脂(TG)测定

胰岛素(货号 10-1132-01, Mercodia 公司, Sweden)、瘦素(货号 ab100718, Abcam, USA)和甘油三脂(TG)(货号 226900, Abcam 公司, USA)用小鼠 ELISA 试剂盒进行测定, 详细的操作步骤参照 ELISA 试剂盒中的说明书进行。采用分光光度计读数, 根据标准曲线自动换算成样品血清胰岛素、瘦素和甘油三酯的浓度。

1.2.4 荧光定量 PCR

RNAiso Plus Total kit (Takara, Japan) 提取白色脂肪和褐色脂肪的总 RNA, 反转合成 cDNA, PCR 使用 PrimeScript RT Reagent 试剂盒(Takara)扩增引物(见表 1)。定量 PCR 扩增在 Stratagene 定量 PCR 仪(Stratagene, USA)上进行。PCR 的反应体系为: 6.25 μL 2 $\times$ SYBR® Premix EX Taq™ master mix (Cat. NO. DRR041D, TaKaRa, Japan), 1 μL cDNA 模板和 0.2 $\mu\text{mol/L}$ 引物。反应程序为: 95°C 10 s; 95°C 5 s, 60°C 20 s, 72°C 20 s, 共进行 40 个循环。 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法检测 RT-PCR 实验中分析各基因表达的相对差异。 $\Delta\Delta\text{Ct}$ 值由以下公式得到: $\Delta\Delta\text{Ct} = (\text{Ct}_{\text{靶基因}} - \text{Ct}_{\text{GAPDH}})_{\text{处理组}} - (\text{Ct}_{\text{靶基因}} - \text{Ct}_{\text{GAPDH}})_{\text{对照组}}$ 。靶基因表达水平的变化有下面公式求出: 靶基因表达水平差异倍数 = $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 。

表 1 实时定量 PCR 所用基因特异性引物

基因 Gene	引物 Primer	序列(5'-3') Sequence 5'-3'
PRDM16	F	CGTCCACACGGAAGAGCGTGA
	R	TGGAGGTTGCTGGGGTCCGT
CEBP α	F	CCAAGAAGTCGCTGGACAAGA
	R	CGGTCATGCTCACTGGTCAACT
SREBP1c	F	TAGAGCATATCCCCAGGTG
	R	GGTACGGGCCACAAGAAGTA
PPAR α	F	TACTGCCGTTTTCACAAGTGC
	R	AGGTCGTGTCACAGGTAAGA
UCP1	F	CCAAGCCAGGATGCTGAAC
	R	CCAGCGGGAAGGTGATGATA
GADPH	F	GCAAGTTCAACGGCACAG
	R	CGCCAGTAGACTCCACGAC
PPAR γ	F	CCGAGGGCTTGTGTCATCA
	R	GGCAGCTGACTGAGGAA

1.3 统计学分析

所有数据应用 SPSS22 统计软件进行统计学分析。所有数据统计分析之前,使用 Kolmogorov-Smirnov and Levene tests 检测数据的齐性和正态分布。所有数据均采用平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。体重和摄食和贮存食物量采用重复测量(repeated measurement analysis),显著差异进一步采用双因素方差分析(Two-way ANOVA),组间比较采用 Turkey HSD 分析。RMR、脂肪、甘油三酯、胰岛素、Leptin、PPAR γ 、PPAR α 、CEBP α 、SREBP1c、Prdm16、UCP1、PGC1 α 采用双因素方差分析(Two-way ANOVA),组间比较采用 Turkey HSD 分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 体重、食物摄入量和静止代谢率(RMR)以及甘油三脂(TG)和瘦素(Leptin)的测量

经过食物处理后,C57BL/6 H 组的体重比其他 3 组小鼠的体重明显增加($P < 0.01$),而 FAD3H 的体重与 C57BL/6C 的体重没有差异。食物摄取在四组间没有差异。C57BL/6 H 组脂肪组织的重量显著高于其他 3 组($P < 0.01$),FAD3 H 组的脂肪重量显著低于 FAD3C 和 C57BL/6H, ($P < 0.05$),但是与 C57BL/6 C 组没有明显差异。这些数据表明 45% 的高脂食物诱导 C57BL/6 小鼠体重和体脂增加,DHA 降低高脂食物诱导的 C57BL/6 小鼠的体重和体脂的增加。为了检测能量消耗,测定了各组的静止代谢率。C57BL/6 H 组的静止代谢率显著降低,FAD3 H 组的代谢率最高($P < 0.05$) (表 2)。这些结果暗示 DHA 可以通过增加 FAD3 H 组的静止代谢率,增加能量支出,从而降低高脂食物诱导 C57BL/6 小鼠的体重和体脂。

肝脏甘油三脂浓度 C57BL/6 H 组最高,FAD3H 甘油三脂浓度最低($P < 0.05$)。与其他组相比,

C57BL/6 H 组的瘦素的含量明显增多($P < 0.05$),其他三组之间无差异。(表 2)

2.2 白色组织中 UCP1, PGC1 α , PRDM16, PPAR α , PPAR γ , SREBP1c 和 CEBP α mRNA 的表达

在白色组织中,C57BL/6 H 组脂肪分化因子 PGC1 α 、PPAR γ 、SREBP1c 和 CEBP α 的 mRNA 的表达明显高于其他三组($P < 0.05$),暗示 C57BL/6 H 组体脂的增加可能与相关脂肪分化因子的表达增高有关;FAD3 H 组 PPAR γ 、SREBP1c 和 CEBP α 的 mRNA 的表达明显低于其他三组($P < 0.05$),说明 DHA 可以降低这些脂肪分化因子的 mRNA 水平,而线粒体生物合成基因 PGC1 α 的 mRNA 表达显著低于其他三组($P < 0.05$)。C57BL/6 H 组 UCP1 的 mRNA 的表达明显低于其他三组($P < 0.05$),UCP1 是产热的标记蛋白,这一结果暗示其能量支出减少。FAD3 C 组和 FAD3 H 组的 UCP1 的 mRNA 的表达均明显高于 C57BL/6 C 组和 C57BL/6 H 组($P < 0.05$)。FAD3 H 组的 Prdm16 显著高于其他三组($P < 0.05$)。PPAR α 的表达 4 组无差异。(图 1)

2.3 褐色组织中 UCP1, PGC1 α , PRDM16, PPAR α , PPAR γ , SREBP1c 和 CEBP α mRNA 的表达

在褐色脂肪组织中,C57BL/6 H 组脂肪分化因子 PPAR γ 的 mRNA 的表达明显高于其他三组($P < 0.05$);FAD3C 和 FAD3H 的 PPAR γ 的 mRNA 的表达低于 C37BL6C($P < 0.05$)。再者,FAD3 C 组和 FAD3 H 组 SREBP1c 的 mRNA 表达均明显高于 C57BL/6 C 组和 C57BL/6 H 组($P < 0.05$);C57BL/6 H 组的 SREBP1c 的 mRNA 最低。C57BL/6 H 组的 Prdm16 的 mRNA 显著高于其他三组($P < 0.05$),FAD3 C 组和 FAD3 H 组的 Prdm16 的 mRNA 明显高于 C57BL/6 C 组,但低于 C57BL/6 H 组($P < 0.05$),而 FAD3 C 组和 FAD3 H 组的 Prdm16 的 mRNA 没有

表 2 DHA 对高脂食物饲喂的 C57BL/6 小鼠能量和激素的影响

Table 2 Effects of DHA on energy and hormones in C57BL/6 mice induced feeding bywith high fat food

组别 Groups	体重 Body weight (g)	脂肪 Body fat (g)	静止代谢率 BMR[mlO ₂ /(g·h)]	肝脏甘油三脂 TG (mg/dL)	瘦素 Leptin (pg/mL)
C57BL/6C	30.23 $\pm$ 1.14	0.74 $\pm$ 0.19	1.02 $\pm$ 0.06	29.93 $\pm$ 5.17	650.20 $\pm$ 152.92
C57BL/6H	45.38 $\pm$ 1.49 [*]	3.90 $\pm$ 0.29 [*]	0.54 $\pm$ 0.05 [*]	63.74 $\pm$ 9.22 [*]	1258.61 $\pm$ 147.67 [*]
FAD3C	35.72 $\pm$ 1.20	2.61 $\pm$ 0.72 [△]	1.01 $\pm$ 0.07	44.84 $\pm$ 5.21 [#]	343.95 $\pm$ 64.51
FAD3H	31.39 $\pm$ 1.37	1.06 $\pm$ 0.15	1.37 $\pm$ 0.16 [#]	25.06 $\pm$ 2.77	312.01 $\pm$ 65.66

注: *、#表示与其他三组差异显著, $P < 0.05$ 。△表示与 C57BL/6C 和 FAD3H 组有差异, $P < 0.05$ 。(下同)

Note. *、# indicates significant difference from the other three groups. △ Denotes difference from C57BL/6C and FAD3H, $P < 0.05$. (The same in the following Figures)

差异。FAD3H 组的 PGC1 α 的 mRNA 表达最高, C57BL/6 H 组和 FAD3 C 组的 PGC1 α 的 mRNA 表达高于 C57BL/6 C 组,但是低于 FAD3 H 组 ($P < 0.05$)。此外, FAD3 H 组 UCP1 mRNA 表达明显高于其他三组 ($P < 0.05$)。(图 2)

3 讨论

DHA 作为 n-3 LC PUFA 的主要成分之一,是调节细胞信号和基因表达的生物活性化合物的结构成分和前体^[1-2]。许多研究表明, DHA 可能影响脂肪积累。在本研究发现通过食物干预的方法,即饲喂高脂食物和补充 DHA 的方法,可降低 C57BL/6 小鼠高脂食物诱导的体重增加。研究结果显示 C57BL/6 小鼠饲喂高脂食物后与体内能量积累相关的指标:体重、体脂以及血清甘油三酯和脂肪分泌的瘦素均增加,表明高脂食物诱导了 C57BL/6 小鼠的肥胖。同时,静息代谢率显著降低,说明能量支出减少。然而, C57BL/6 小鼠饲喂高脂食物和 DHA 后静息代谢率明显增高,暗示 C57BL/6 小鼠通

过增加能量支出降低体重。DHA 影响脂肪形成的一个重要方法是调节脂肪分化因子的表达。所以,本实验研究了 DHA 是否通过抑制脂肪分化因子的表达来抑制脂肪积累。

脂肪生成是前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化的过程,脂肪分化因子表达增加,导致白色脂肪的积累。PPAR γ 和 SREBP1c 在脂肪沉积中起重要作用的转录因子^[1-3]。本研究结果表明在白色组织中, C57BL/6 H 组脂肪分化因子 PPAR γ 、PGC1 α 、SREBP1c 和 CEBP α 的 mRNA 的表达显著高于对照组,表明高脂食物诱导脂肪分化因子表达。与对照组 (C57BL/6C)、FAD3 C 组和高脂组 (C57BL/6H) 相比, FAD3 H 组的 PPAR γ 、PGC1 α 、SREBP1c 和 CEBP α 的 mRNA 的表达显著降低,说明 DHA 可以降低脂肪分化因子的表达,从而减少脂肪积累,而且 DHA 的作用具有剂量依赖性。这与在金色中仓鼠中的研究一致^[3],高脂食物饲喂金色中仓鼠后 PPAR γ 和 SREBP1c 表达显著增加,饲喂高脂食物和 n-3 PUFA 后 PPAR γ 和 SREBP1c 表达显著降低。

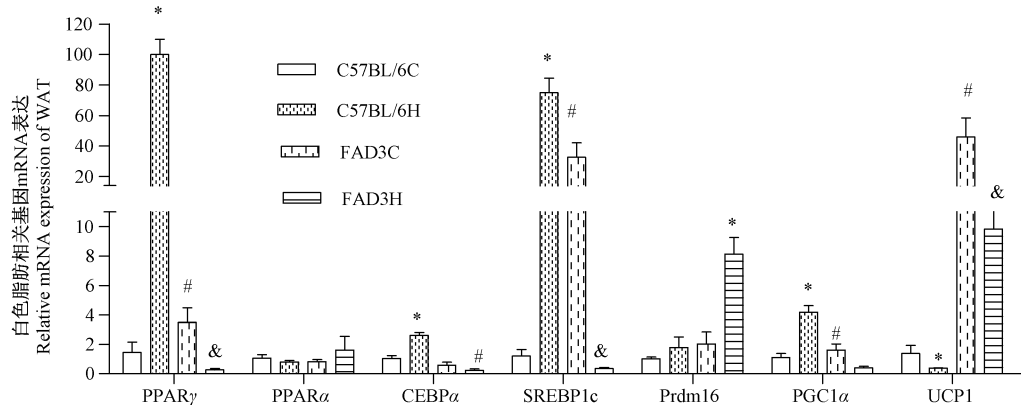


图 1 四组白色脂肪组织中脂肪分化因子和线粒体合成基因的 mRNA 的表达

Figure 1 mRNA expression of adipose differentiation factor and mitochondrial synthetic gene of white adipose tissue in four groups

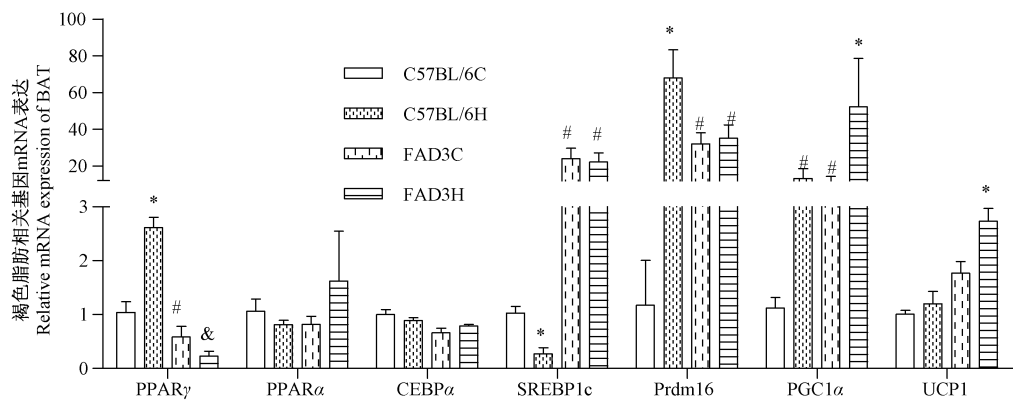


图 2 褐色组织中脂肪分化因子和线粒体合成基因的 mRNA 的表达

Figure 2 mRNA expression of adipose differentiation factor and mitochondrial synthetic gene of brown adipose tissue in four groups

褐色脂肪组织和白色脂肪组织的褐色化可以增加能量支出和产热。与褐色脂肪相似,白色脂肪中的褐色细胞具有较高的线粒体水平,并表达褐色组织特异性基因,如 UCP1 和 PGC1 α ^[6-8]。本研究中饲喂高脂食物和 DHA 后,FAD3 C 组和 FAD3 H 组白色脂肪和褐色脂肪中 UCP1 表达比饲喂高脂食物 C57BL/6 H 组显著增加,暗示 DHA 可能通过增加白色脂肪组织细胞褐色化和褐色细胞的产热,增加能量支出,从而降低体重和体脂。然而,尽管白色脂肪组织中,高脂食物导致 PPAR γ 和 PGC1 α mRNA 的表达增加,但是 Prdm16 mRNA 没有任何变化。但是 DHA 却抑制 SREBP1c mRNA 表达,暗示除了 PPAR γ 和 PGC1 α 调节 UCP1 的表达以外,SREBP1c 也可能参与了 UCP1 表达的调节^[9]。再者,褐色脂肪组织中,高脂食物导致 PPAR γ 和 PGC1 α mRNA 的表达增加,但是 UCP1 mRNA 表达却没有改变,SREBP1c mRNA 表达被降低,进一步证实了本实验白色脂肪组织中的结果,暗示 SREBP1c 可能在 UCP1 表达的调节中起重要作用。

总之,本研究结果表明 DHA 可以降低高脂食物诱导的体重增加,通过降低脂肪生成基因 PPAR γ , CEBP α 和 SREBP1c 的表达,增加白色脂肪褐色化基因 PGC1 α 和 UCP1 表达,增加静止代谢率,从而增加能量支出,降低体重和体脂。

参 考 文 献(References)

- [1] Martínez-Fernández L, Laiglesia LM, Huerta AE, et al. Omega-3 fatty acids and adipose tissue function in obesity and metabolic syndrome [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2015, 121 (Pt A):24-41.
- [2] Hohos NM, Elliott EM, Cho KJ, et al. High-fat diet-induced dysregulation of ovarian gene expression is restored with chronic omega-3 fatty acid supplementation [J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 499:110615.
- [3] Kasbi Chadli F, Andre A, Prieur X, et al. n-3 PUFA prevent metabolic disturbances associated with obesity and improve endothelial function in golden Syrian hamsters fed with a high-fat diet [J]. Br J Nutr, 2012, 107(9):1305-1315.
- [4] Tsuzuki T, Kawakami Y, Nakagawa K, et al. Conjugated docosahexaenoic acid inhibits lipid accumulation in rats [J]. J Nutr Biochem, 2006, 17(8):518-524.
- [5] Jin A, Lei CX, Tian JJ, et al. Dietary docosahexaenoic acid decreased lipid accumulation via inducing adipocytes apoptosis of grass carp, *Ctenopharygodon Idella* [J]. Fish Physiol Biochem, 2018, 44(1):197-207.
- [6] Kim E, Lim SM, Kim MS, et al. Phyllostachydoxin, a natural sweetener, regulates obesity-related metabolic changes and fat browning-related genes of subcutaneous white adipose tissue in high-fat diet-induced obese mice [J]. Nutrients, 2017, 9 (10):1049.
- [7] Shang T, Liu L, Zhou J, et al. Protective effects of various ratios of DHA/EPA supplementation on high-fat diet-induced liver damage in mice [J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1):65.
- [8] Sun C, Wei ZW, Li Y. DHA regulates lipogenesis and lipolysis genes in mice adipose and liver [J]. Mol Biol Rep, 2011, 38 (2):731-737.
- [9] Dempersmier J, Sambeat A, Gulyaeva O, et al. Cold-inducible Zfp516 activates UCP1 transcription to promote browning of white fat and development of brown fat [J]. Mol Cell, 2015, 57(2):235-246.

[收稿日期] 2019-11-22