维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2007)08-0792-04

游离脂肪酸对正常成人 HPA 轴功能的影响

欧 杨,李启富,章汝霜,程庆丰,李卫平,马仕坤,青 华

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016)

【摘 要】目的:了解游离脂肪酸(FFAs)对健康青年男性促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇基础分泌及昼夜节律的影响。方法:对 6 名健康青年男性行自身前后对照试验,先后接受 20%脂肪乳 - 肝素(简称 LHE 组)和生理盐水 - 肝素(简称 SH 组)输入 51h。受试者空腹 12 h 后于次日上午 8am 开始接受试验。测定血糖、FFAs、ACTH 和皮质醇。结果:1、试验开始 60min 后 LHE 组血浆 FFAs 高于 SH 组,为后者的 2 ~ 3 倍。2、试验第 1 天上午(8~11am)LHE 组血浆 ACTH 水平明显低于 SH 组(P=0.048),但第 2、3 天上午,两组比较无统计学意义。3、第 1 天上午(8~11am)LHE 组血浆皮质醇水平明显低于 SH 组(P=0.042),但第 2、3 天上午,两组比较无统计学意义。4、SH 组和 LHE 组血浆 ACTH 及皮质醇的昼夜节律均无明显改变(P>0.05)。结论:1、短期血浆 FFAs 水平升高对 HPA 轴分泌起抑制作用,但这种抑制作用随时间延长解除,持续不到 24h;2、短期血浆 FFAs 水平升高对下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(HPA)的昼夜节律无影响。

【关键词】游离脂肪酸;皮质醇;促肾上腺皮质激素;昼夜节律

【中国图书分类法分类号】R587.1;R181.0 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-11-28

The effects of free fatty acids on adrenocorticotropin and cortisol secretion in healthy adults

OU Yang, et al

(*Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To assess the effects of free fatty acids on adrenocorticotropin and cortisol secretion in healthy male adults. *Methods*: In six young male volunteers, ACTH, cortisol, FFAs and glucose level were measured during the following procedures for 51h: iv Saline-Heparin (SH) infusion; iv Intralipid-Heparin emulsion(LHE) infusion. All tests were started in the morning after an overnight fasting. *Results*: 1. Circulating FFAs level increased 2 to 3 times at 60min after LHE infusion beginning in comparison with SH infusion, and it maintained this high level to the endpoint. 2. ACTH level after LHE infusion was significantly lower than that during SH infusion in the first test morning (8am to 11am)(P=0.048). But there was no statistical difference in ACTH level between the two groups in the second morning and the third morning. 3. Cortisol level after LHE infusion was also significantly lower than that during SH infusion in the first morning (P=0.042). But there was still no statistical difference between the two groups in the second morning and the third morning. 4. No significant difference was found in ACTH or cortisol circadian rhythm between the two groups(P>0.05). *Conclusions*: *1.* The acute rise in FFAs level for a short term can inhibit ACTH and cortisol secretion in healthy male adults, but with prolonged FFA elevation this inhibition last less than 24 hours. 2. The acute FFAs rise has no influence on ACTH or cortisol circadian rhythm.

【Key words】 FFAs; Cortisol; ACTH; Circadian rhythm

游离脂肪酸 (FFAs) 增高是导致胰岛素抵抗 (IR)的重要原因, 但其具体机制尚未完全阐明。几乎所有伴有血浆 FFAs 增高的代谢性疾病,如肥胖、2 型糖尿病都存在 HPA 轴功能紊乱[1-3]。机体内糖皮质激素增加会显著降低胰岛素敏感性,促进外周脂肪分解,引起血浆 FFAs 增高,并导致内脏脂肪进一步积聚。但 FFAs 增高是否会引起 HPA 轴亢进或糖皮质激素分泌增加,目前相关研究甚少。本研究通过给健康青年男性输入 20%脂肪乳, 观察短期 FFAs 水平升高(51h)对 ACTH 和皮质醇分泌及其昼

作者介绍: 欧 杨(1981-),女,硕士,
主要研究方向:2 型糖尿病与胰岛素抵抗。

基金项目: 重庆市自然科学基金(04-54-89),
重庆市卫生局资助项目(05-2-122)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

夜节律的影响。

1 对象与方法

1.1 观察对象

6 名健康青年男性志愿者,符合以下条件:无超重、肥胖或消瘦;无糖尿病、糖耐量异常、高血压、甲亢及相关家族史;无肝肾病及高血脂症;无下丘脑、垂体及肾上腺病;无血液系统疾病。所有志愿者在参加试验前均签定知情同意书。

志愿者随机先后接受两种处理:20%脂肪乳 - 肝素钠(Lipid-Heparin Emulsion,LHE。Intralipid 由华瑞制药有限公司提供)和生理盐水 - 肝素钠(Saline-Heparin,SH),每次持续51h,2 次输入间隔时间至少为 1 周。

1.2 研究方法

1.2.1 收集一般资料 测定受试者身高、体重、腰围、臀围、血压,计算 BMI、WHR。

1.2.2 输注 SH 或 LHE 受试者空腹 12h 后,于次日 7:30 到实验室双侧肘静脉置管,一侧用于输入 SH 或 LHE,另一侧用于抽取血液。于置管 30min 后即 8am 开始,每名受试者随机接受以下试验:(1)静脉输入 LHE 51h(20%脂肪乳输注速率为 40ml/h; 肝素钠为 250U/h)或(2)静脉输入 SH 51h(生理盐水输注速率为 40ml/h;肝素钠为 250U/h)。试验期间受试者早晨空腹,中、晚餐饮食恒定,作息时间恒定,同时避免外界刺激。

1.2.3 标本收集 每天上午从 8 点到 11 点,每隔 30min 取血测定血糖、血浆皮质醇,每隔 60min 取血测定血浆 FFAs、血浆 ACTH。另于下午 4 点和 0 点取血,测血糖、血浆 ACTH、血浆皮质醇和血浆 FFAs。

1.2.4 标本测定 血浆 FFAs 测定采用酶法,由全自动生化仪测定;血浆 ACTH、皮质醇测定采用放射免疫分析方法;血糖用快速葡萄糖测定仪床旁测量。

1.3 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据用自然对数转换。组间比较采用重复测定方差分析,组内不同时点比较采用单因素方差分析。数据处理用 SPSS11.0 软件完成,$P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象一般情况

受试者年龄为(21.67±2.16)岁,BMI 为(20.12±1.03)kg/m^2,WHR 为 0.79±0.04,收缩压为(122.17±4.71)mmHg,舒张压为(74±3.74)mmHg。LHE 和 SH 输注期间以上指标无明显变化,整个试验过程中受试者无任何不良反应。

2.2 血浆 FFAs 和血糖变化

两组基础 FFAs 水平无显著差异。LHE 组血浆 FFAs 水平从试验开始 60min 起逐渐升高,为(1.33±0.50)mmol/L,与 SH 组比较(0.62mmol/L±0.18mmol/L),P=0.003。LHE 组血浆 FFAs 水平升高一直持续到试验结束(约 1.50~1.77mmol/L)。

LHE 组和 SH 组基础血糖无差异。与 SH 组比较,第 1 天上午 LHE 组血糖无明显变化($P>0.05$)。第 2 天、第 3 天上午 LHE 组平均血糖明显升高,分别为(5.25±0.28)mmol/L、(5.27±0.35)mmol/L,高于第 2 天、第 3 天上午 SH 组血糖值(4.82mmol/L±0.37mmol/L、4.88mmol/L±0.19mmol/L),P=0.02、0.01。

2.3 血浆 ACTH 和皮质醇变化

与 SH 组比较,LHE 组基础血浆 ACTH 和皮质醇无显著差异。试验开始后第 1 天上午随着时间的延长,两组血浆 ACTH 和皮质醇均呈现下降趋势,但 LHE 组下降幅度更大,从 60min 起各时间点与 SH 组比较具有显著性(P=0.048,P=0.042)。而第 2 天、第 3 天上午两组间比较无统计学意义(如图 1)。

2.4 激素昼夜分泌节律的变化

两组血浆 ACTH 和皮质醇水平呈现一逐渐下降的趋势(见表 1),表现为 8am 最高、4pm 次之、0am 最低,提示 LHE 和 SH 输注期间血浆 ACTH 和皮质醇昼夜分泌节律存在。但第一天 LHE 组 4pm 时血浆 ACTH 和皮质醇分别为(11.66±1.77)pg/ml、(53.32±31.67)ng/ml,低于 SH 组,P=0.048、P=0.016;第 1 天 0am ACTH 和皮质醇水平两组间比较无统计学意义。第 2 天 8am~4pm~0am 这段时间,两组 ACTH 和皮质醇水平呈现一逐渐下降的趋势,但各时间点比较均无统计学意义。

3 讨 论

HPA 轴的分泌模式可分为"基础分泌"与应激状态下的"增量分泌"(应激分泌)两种模式。此外,HPA 轴分泌还具有昼夜节律性,呈"V"字形分泌。观察 HPA 轴基础分泌和昼夜节律是衡量其功能是否正常的重要指标。肥胖与 2 型糖尿病患者体内高水平 FFA 是导致胰岛素抵抗(IR)产生与加重的主要因素之一,但其具体机制目前尚不清楚。Widmaier[4] 等给 SD 大鼠输注脂肪乳发现,其体内高水平 FFA 与 ACTH、皮质醇水平显著正相关,这提示 FFA 激活 HPA 轴,皮质醇分泌增加,很可能是 FFA 引起 IR 的一个重要病理生理机制。

维普资讯 http://www.cqvip.com

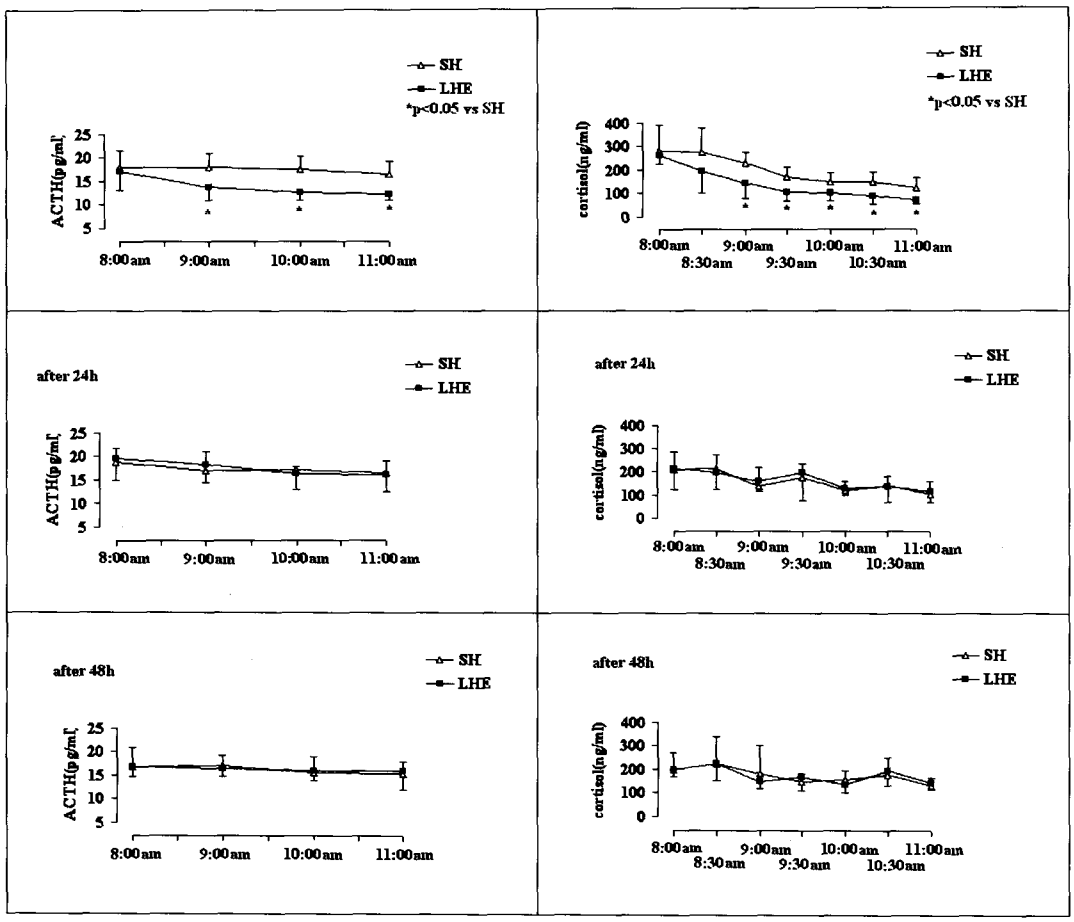


图 1 SH 或 LHE 输注时的血浆 ACTH 和皮质醇变化

表 1 浆 ACTH 和皮质醇昼夜分泌节律

		8am	4pm	0am
第 1 天				
ACTH(pg/ml)	LHE 组	17.09 ± 4.09	11.66 ± 1.77*	10.33 ± 1.46
	SH 组	18.02 ± 3.48	13.70 ± 1.34	11.69 ± 1.64
Corticol(ng/ml)	LHE 组	263.36 ± 40.62	53.32 ± 31.67*	34.86 ± 22.72
	SH 组	281.46 ± 109.47	117.58 ± 43.82	47.78 ± 36.72
第 2 天				
ACTH(pg/ml)	LHE 组	19.60 ± 2.15	13.13 ± 1.41	11.53 ± 1.16
	SH 组	18.70 ± 3.76	14.03 ± 0.9	12.49 ± 1.38
Corticol(ng/ml)	LHE 组	215.03 ± 71.62	95.10 ± 39.97	27.00 ± 9.73
	SH 组	209.03 ± 85.49	108.79 ± 39.96	43.90 ± 21.86

*$P<0.05$ compared with SH

本研究观察到，由于 LHE 的输入，从 60min 起血浆 FFAs 水平便明显高于 SH 组，此后血浆 FFAs 水平逐渐稳定，达到 SH 组的 2~3 倍。短期血浆 FFAs 水平升高导致 ACTH 和皮质醇水平显著下降，时间上基本同步，与 SH 组比较有显著差异。24h 后虽然仍存在血浆高 FFAs 水平，但两组比较 ACTH

维普资讯 http://www.cqvip.com

和皮质醇分泌无显著差异。提示短期 24h 内血浆 FFAs 水平升高对健康青年男性 HPA 轴起抑制作用，随着时间的延长，抑制作用解除。

Fabio 等[5]给健康青年女性短时间(3.5h)输注 10%脂肪乳(Intralipid)后血浆 FFAs 显著升高，观察到 ACTH 和皮质醇分泌减少，同时他们发现高水平 FFA 对 HPA 轴的抑制作用并不会影响 HPA 轴对促肾上腺皮质激素释放激素的反应，因此 FFA 对 HPA 轴的抑制部位是在垂体上游。我们对正常青年男性的研究结果与其一致，并且还进一步观察到在血浆 FFAs 水平升高 8h 时，仍存在高 FFAs 对 HPA 轴的抑制作用。但本研究发现短时间(<24h)和较长时间 FFAs 增高对 HPA 轴或糖皮质激素分泌的影响是不同的。我们的结果提示 FFAs 对 ACTH 和皮质醇分泌的抑制作用在第 2 天 0 点时和第 2 天 8 点已经不存在，说明这种抑制作用持续不到 24h。鉴于 2 型糖尿病或存在 IR 的肥胖患者体内高水平 FFA 与皮质醇显著正相关，结合动物试验结果，我们推测随着 LHE 持续灌注时间延长，FFA 很可能转而激活 HPA 轴，从而构成 FFA 诱导 IR 产生与发展的一个重要分子基础。但是，此方面的研究有待进一步证实。

迄今为止，我们尚未找到 FFAs 对 HPA 轴昼夜节律影响的直接证据。但有 HPA 轴节律紊乱的疾病，常存在血浆高 FFAs 水平，间接提示 FFAs 对 HPA 轴昼夜节律可能有影响[6,7]。本研究观察到，无论 SH 组还是 LHE 组，血浆 ACTH 和皮质醇下午 4 点的水平较 8 点明显降低，到晚上 0 点时达最低，血浆 ACTH 和皮质醇昼夜节律正常。这说明短期血浆 FFAs 水平升高对正常人 HPA 轴节律无明显影响。

参 考 文 献

[1] Roy M,Collier B,Roy A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation among diabetic outpatients[J]. Psychiatry Research,1990;31(1):31-37.

[2] Chan O, Chan S,Inouye K,et al. Diabetes impairs hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) responses to hypoglycemia,and insulin treatment normalizes HPA but not epinephrine reponses[J]. Diabetes,2002;51(6):1681-1689.

[3] Liu H,Bravata DM,Cabaccan J,et al. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetes veterans[J]. Clinical Endocrinology,2005;63(6):642-649.

[4] Widmaier EP,Rosen K,Abbott B. Free Fatty Acids Activate the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis in Rats[J]. Endocrinology,1992;131(5):2313-2318.

[5] Fabio L,Roberta G,Micaela P,et al. Free fatty acids exert and inhibitory effect on adrenocorticotropin and cortisol secretion in humans[J]. J Clin Endo Meta,2004;89(3):1385-1390.

[6] Reimondo G,Allasino B,Bovio S,et al. Evaluation of the effectiveness of midnight serum cortisol in the diagnostic procedures for Cushing`s syndrome[J]. European Journal of Endocrinology,2005;153(6):803-809.

[7] Catargei B,Rigalleau V,Poussin A,et al. Occult Cushing`s syndrome in type 2 diabetes[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,2003;88(12):5808-5813.

(上接第 791 页)

(通讯作者：周岐新，重庆医科大学药理学教研室，cqzhouqx@yahoo.com.cn)

参 考 文 献

[1] Fredenrich A,Grimaldi PA. PPAR delta:an uncompletely known nuclear receptor[J]. Diabetes Metab,2005;31(1):23-27.

[2] Berger JP,Akiyama TE,Meinke PT. PPARs:Therapeutic targets for metabolic disease[J]. Trends Pharmacol Sci,2005;26(5):244-251.

[3] Lee CH,Olson P,Hevener A,et al. PPARdelta regulates glucose metabolism and insulin sensitivity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2006;103(9):3444-3449.

[4] Schmidt A,Endo N,Rutledge SJ,et al.Identification of a new member of the steroid hormone receptor superfamily that is activated by a peroxisome proliferators and fatty acids[J]. Mol Endocrinol,1992;6(10):1634-1641.

[5] Glass CK,Rosenfeld MG. The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors[J]. Genes Dev,2000;14(2):121-141.

[6] van der Veen JN,Kruit JK,Havinga R,et al. Reduced cholesterol absorption upon PPARdelta activation coincides with decreased intestinal expression of NPC1L1[J]. J Lipid Res,2005;46(3):526-534.

[7] Wang YX,Zhang CL,Yu RT,et al. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPARdelta[J]. PLos Biol,2005;3(1):e61.

[8] Abbot EL,McCormack JG,Reynet C,et al. Diverging regulation of pyruvate dehydrogenase kinase isoform gene expression in cultured human muscle cells[J]. Febsj,2005;272(12):3004-3014.

[9] Cohen SN,Chang AC. Recircularization and autonomous replication of a sheared R-factor DNA segment in Escherichia coli transformants[J]. Proc Natl Acad Sci USA,1973;70(5):1293-1297.

[10] 李芳菲，刘永刚，彭 彦，等. 人 L IF 基因的克隆及其真核表达载体的构建[J]. 重庆医科大学学报，2005;30(1):102-103,107.

[11] 黄培堂译. 分子克隆实验指南[M]. 第 3 版，北京：科学出版社，2002.8.