

果糖对 SD 大鼠肝脏及胰腺功能指标的影响

甘倩云^{1,2}, 宋歌^{2,3}, 彭文婷², 王勇², 方微², 庞邵杰², 蔡文涛^{2*}

¹上海理工大学健康科学与工程学院 上海 200093

²国家粮食和物资储备局科学研究院粮食品质营养研究所 北京 100037

³北京大学公共卫生学院 北京 100191)

摘要 目的:研究不同剂量果糖的摄入对大鼠肝脏和胰腺功能相关指标的影响,为果糖健康消费提供指导。方法:SD 大鼠分别被饲喂含有 0%(CON),7.5%(LFD),12.75%(MFD),35.0%(HFD)果糖的日粮 8 周后,二氧化碳麻醉后断颈处死,收集血液、肝脏和胰腺组织,通过免疫生化分析和免疫印迹等手段分析肝脏和胰腺功能相关指标变化。结果:不同剂量果糖处理组的大鼠体质量和采食量无显著差异($P>0.05$)。与 CON 组相比,LFD 组和 MFD 组血脂、肝脏和胰腺相关各项指标均无显著性变化($P>0.05$),而 HFD 组大鼠肝脏指数显著升高($P<0.05$),血清中甘油三酯和总胆固醇含量最高。HFD 组大鼠血清超氧化物歧化酶活性最低,且与 CON 组相比,谷胱甘肽过氧化物酶水平显著降低($P<0.05$),而丙二醛水平和天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶比值显著升高 ($P<0.05$)。HFD 组大鼠肝脏组织血红素加氧酶 1 和谷胱甘肽的 mRNA 表达水平显著下降 ($P<0.05$),而脂肪积累相关 PAT 家族蛋白表达总量显著升高($P<0.05$)。此外,HFD 组大鼠血液葡萄糖和胰岛素水平均显著高于 CON 组、LFD 组和 MFD 组 ($P<0.05$),且胰岛出现明显萎缩现象。本研究还发现 HFD 组大鼠血液尿酸水平显著高于 CON 组 ($P<0.05$)。结论:高剂量果糖影响 SD 大鼠肝脏和胰腺多个功能相关参数,对肝脏和胰腺功能具有潜在的损伤作用。中、低剂量果糖对大鼠肝脏和胰腺功能无明显影响。

关键词 果糖; 肝脏; 胰腺; 功能指标

文章编号 1009-7848(2024)05-0289-10 DOI: 10.16429/j.1009-7848.2024.05.024

随着果糖产业的快速发展,我国居民膳食果糖的消费水平正稳步提高^[1]。值得重视的是,果糖被食品工业大量使用的同期,也是全球肥胖、血脂异常、糖尿病等慢性非传染性疾病快速增长的时期^[2-3]。这一现象引起国内外众多研究者的兴趣,膳食果糖与健康的关系也成为为研究热点。

膳食果糖对健康的影响是多方面的,目前普遍认为果糖摄入与肥胖、血脂异常、2 型糖尿病、高血压及痛风等慢性非传染性疾病有关。有研究表明,果糖摄入量 >100 g/d 时,会导致体质量增加^[4],且血浆甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白(LDL)水平增加^[5]。人体约 70%的果糖由肝脏代谢^[6],果糖可诱导肝脏从头合成脂肪酸和甘油三酯,因此,长期大量摄入果糖被认为是非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的重要诱导因素^[7]。摄入高剂量的果糖,还会导致肝脏及外周血内的葡萄糖水

平适应性增加,从而引起胰岛素抵抗^[8-11]。也有研究发现,当果糖的摄入量 <90 g/d 时,有益于糖化血红蛋白水平的控制^[12]。此外,长期的高剂量果糖摄入会增加机体盐敏感性,从而激活肾素-血管紧张素等系统,并引起高血压^[13-14],然而也有研究发现,当膳食中总果糖的供能比在 5.9%~9.4%之间时,供能比每增加 1%,高血压的发病风险下降 0.5%,而当总果糖的供能比在 9.4%~14.2%之间时,供能比每增加 1%,高血压的发病风险增加 2.1%^[15]。痛风是由单钠尿酸盐沉积所致的炎性关节病,高尿酸血症是诱发痛风最主要的危险因素^[16]。目前研究普遍认为大部分含糖饮料的摄入都有增加高尿酸血症及痛风发生的潜在风险,单纯性果糖的摄入与高尿酸血症及痛风的关系尚需进一步明确^[17-18]。

果糖对健康的影响似乎仍存在各种争议,并与摄入的剂量密切相关。我国已将人群加工食品中糖摄入的风险评估,作为贯彻落实国民营养计划,加强营养素风险评估工作的重要内容。为更好地了解果糖对人体健康的作用,应设计更多的生

收稿日期: 2023-05-14

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项 (JY2010)

第一作者: 甘倩云,女,硕士生

通信作者: 蔡文涛 E-mail: qwt@ags.ac.cn

理相关试验,以产生证据,指导果糖的健康消费。本研究用不同果糖含量的日粮饲喂 SPF 级大鼠,重点评估不同剂量果糖摄入对大鼠肝脏和胰腺健康相关指标的影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物与试剂

1.1.1 动物 SD 雄性 8 周龄鼠,体质量 180~200 g, SPF 级,购于北京维通利华实验动物技术有限公司。

1.1.2 试剂 结晶果糖(纯度为 99.9%),西王集团有限公司;大鼠日粮,北京科奥协力饲料有限公司;总胆固醇(TC)、总甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、葡萄糖(GLU)、胰岛素(INS)和尿酸(UA)生化试剂盒,中生北控生物科技股份有限公司;ELISA【大鼠丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)】试剂盒,武汉纯度生物科技有限公司;WST-1 法测定过氧化物歧化酶(SOD)活性试剂盒,南京建成生物工程研究所;Perilipin-1 抗体,美国 Affinity Biosciences 公司;ADRP、TIP47 抗体,美国 Proteintech 公司;TRNzol Universal 总 RNA 提取试剂、FastKing cDNA 第一链合成试剂盒、FastFire 快速荧光定量 PCR 预混试剂,天根生化科技有限公司。

1.2 仪器与设备

迈瑞 BS-420 全自动生化仪,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司;EnSpire 多功能酶标仪,美国 PerkinElmer 公司;ODYSSEY FC 成像系统,基因有限公司;CFX96 荧光定量 PCR 仪,美国 Bio-Rad 公司。

1.3 方法

1.3.1 动物分组及饲养 48 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,以 AIN-93G 标准维持饲料预饲养 1 周后,按照体质量随机分为 4 组,每组 12 只($n=12$),每笼 3 只;空白对照组(CON,饲喂标准维持饲料)、低剂量果糖组(LFD,饲喂含有 7.5%果糖的饲料)、中剂量果糖组(MFD,饲喂含有 12.75%果糖的饲料)、高剂量果糖组(HFD,饲喂含有 35%果糖的饲料)。以世卫组织推荐普通人每天摄入糖不超过 50 g 为依据,按照等效剂量法^[19]折算成大鼠的每日糖

摄入量约为 5.6 g/(kg·d),根据大鼠每日平均摄入饲料 22 g 左右,基于此,MFD 组果糖含量设定为 12.75%左右;果糖甜度为蔗糖的 1.7 倍左右,基于甜度一致,LFD 组大鼠日粮果糖含量设定为 7.5%左右;通常人体摄入量>100 g/d 时,果糖会对健康产生多种显著不利影响^[4-5,20],基于此,高剂量 HFD 组大鼠日粮中果糖含量设定为 35%左右。日粮配方如表 1 所示。大鼠饲养于国家粮食和物资储备局科学研究院昌平实验基地 SPF 级动物房,试验周期为 8 周,饲养期间给予自由采食和饮水,维持室内温度(22±2)℃,相对湿度 50%~60%,明暗交替时间 12 h/12 h。饲养和实验操作按照实验动物福利伦理 3R 原则规程进行,许可证号:SYXK(京)2019-0015。

表 1 饲料配方

Table 1 Feed formulation				
	CON/%	LFD/%	MFD/%	HFD/%
酪蛋白	18.96	18.96	18.96	18.96
L-胱氨酸	0.28	0.28	0.28	0.28
玉米淀粉	66.35	58.85	53.6	31.35
果糖	0.00	7.50	12.75	35.00
纤维素	4.74	4.74	4.74	4.74
大豆油	2.37	2.37	2.37	2.37
猪油	1.90	1.90	1.90	1.90
多矿	0.95	0.95	0.95	0.95
磷酸氢钙	1.23	1.23	1.23	1.23
碳酸钙	0.52	0.52	0.52	0.52
柠檬酸钾	1.56	1.56	1.56	1.56
维生素	0.95	0.95	0.95	0.95
重酒石酸	0.19	0.19	0.19	0.19
胆碱				
合计	100.00	100.00	100.00	100.00

1.3.2 动物样本采集和处理 每 2 周对大鼠的体质量和采食量进行监测。采样前 1 d 禁食不禁水 12 h,用二氧化碳麻醉后,断颈处死大鼠,使用 75%酒精擦拭大鼠腹部,用消毒后的手术剪打开大鼠腹部及胸腔,迅速从心脏取血,并将肝脏、胰腺完整分离出来,取部分肝脏和胰腺组织用于病理检测,另一部分肝脏液氮速冻后保存于-80℃待测。

1.3.3 血液生化指标分析 采用全自动生化仪对 9 项血液生化指标进行测定,包括:TC、TG、HDL、LDL、UA、AST、ALT、INS、GLU。

1.3.4 血液 SOD、MDA、GSH-Px 含量测定 血液收集于 10 mL 采血管中,离心后取上清分装在 1.5 mL 无菌离心管中,在检测之前保存在-80 °C超低温冰箱中。用 ELISA 法检测血液中丙二醛(MDA)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量,采用 WST-1 法检测血液中超氧化物歧化酶(SOD)活力。

1.3.5 组织病理学分析 部分肝脏组织和胰腺组织浸泡在 10%福尔马林溶液中,石蜡包埋后进行组织切片制备,HE 浸泡染色,光学显微镜下观察肝脏中脂肪积累、肝细胞基本结构及炎细胞浸润等情况,以及胰腺中胰岛细胞结构、炎症浸润等情况。

1.3.6 PAT 家族蛋白表达检测分析 用免疫印迹法检测肝脏 PAT 家族主要蛋白 Perilipin-1、ADRP (Perilipin-2)和 TIP47 的表达情况。取适量的肝脏组织,加入 0.5 mL RIPA 裂解液(含蛋白酶抑制剂),研磨成浆,4 °C、13 000 r/min 离心 15 min,取上清,采用 BCA 试剂盒检测上清液中的蛋白浓度,按照 $V_{\text{样品液}}:V_{\text{上样缓冲液}}=4:1$ 的体积比加入上样

缓冲液,100 °C金属浴中加热 5 min 变性。将等量蛋白样品加入聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,采用湿转法将蛋白转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,封闭后,分别使用 Perilipin-1、ADRP、TIP47 和 β -actin 的特异性抗体以探测蛋白印迹。最后使用 ODYSSEY FC 成像系统(基因有限公司)检测每种蛋白,并进行灰度值分析,根据内参蛋白 β -actin 对试验结果进行量化。

1.3.7 肝脏 RNA 提取及 RT-qPCR 分析 使用 TRNzol Universal 试剂盒提取肝脏总 RNA,使用超微量紫外-可见光分光光度计 ND5000 测定 RNA 浓度。采用实时定量 PCR(Quantitative Real-time PCR, RT-qPCR)检测大鼠肝脏中甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、白介素-10(IL-10)、血红素氧合酶 1(HO-1)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽(GSH)基因的表达水平。简而言之,采用 FastKing cDNA 第一链合成试剂盒将总 RNA 反转录成 cDNA。加入 SYBR Green 染料和特异性引物(表 2)制成 20 μ L 体系,在 CFX Connect 荧光定量 PCR 检测系统中进行扩增反应。以 GAPDH 为内参,使用公式 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算相关蛋白 mRNA 的相对表达水平。

表 2 引物序列

Table 2 Primer sequences

基因名称	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
GAPDH	CAGGGCTGCCCTTCTCTTGTC	GATGGTGATGGGTTTCCCGT
IL-10	CCTCTGGATACAGCTGCGAC	CAGTAGATGCCGGGTGGTTC
HO-1	AGAGTTTCTTCGCCAGAGG	GAGTGTGAGGACCCATCG
CAT	TGGTTTTCACCGACGAG	TTTGCCCTGGAGTATCTGG
GSH	ATCCCACTGCGCTCATGACC	AGCCAGCCATCACCAAGCC

1.4 数据统计和分析

试验数据表示为平均值 \pm 标准差。各检测指标采用 Excel 2007 进行统计,Graphpad Prism 8.0 软件进行作图,One-way ANOVA 和 Duncan's test 分析差异显著性,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果分析

2.1 不同剂量果糖对大鼠体质量和血脂相关指标的影响

不同剂量果糖摄入对大鼠采食量和体质量的

影响如图 1 所示,与 CON 组相比,LFD 组、MFD 组和 HFD 组每只大鼠采食量和最终体质量均无显著性变化($P>0.05$,图 1a 和 1b)。血清中血脂相关指标检测结果表明,HFD 组的大鼠总胆固醇(TC)、总甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL)水平均为最高,差异不显著($P>0.05$),MFD 组的 TC 和 HDL 与其它组相比显著降低($P<0.05$,表 3)。

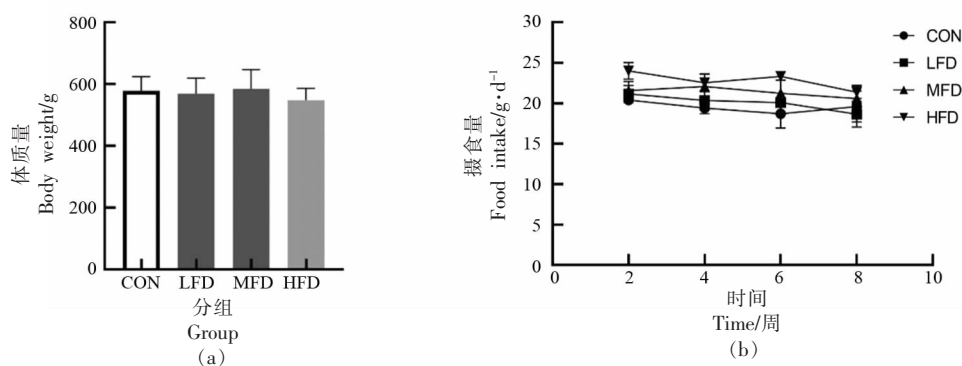


图1 不同剂量果糖处理组大鼠体质量(a)和采食量变化(b)

Fig.1 Changes in body weight (a) and food intake (b) in rats treated with different doses of fructose

表3 不同剂量果糖处理组大鼠血脂4项检测结果

Table 3 Results of the four lipid tests in rats treated with different doses of fructose

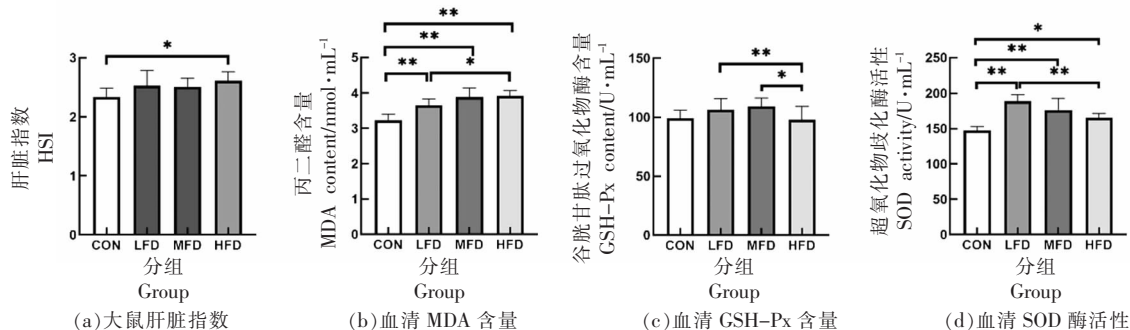
	CON	LFD	MFD	HFD
TC/mm \cdot L $^{-1}$	2.06 \pm 0.64 ^a	2.14 \pm 0.25 ^a	1.51 \pm 0.46 ^b	2.23 \pm 0.62 ^a
TG/mm \cdot L $^{-1}$	1.45 \pm 0.51 ^a	1.49 \pm 0.28 ^a	1.42 \pm 0.46 ^a	1.54 \pm 0.44 ^a
HDL/mm \cdot L $^{-1}$	1.06 \pm 0.29 ^a	1.18 \pm 0.19 ^a	0.73 \pm 0.31 ^b	1.21 \pm 0.34 ^a
LDL/mm \cdot L $^{-1}$	0.56 \pm 0.13 ^a	0.54 \pm 0.07 ^a	0.47 \pm 0.20 ^a	0.60 \pm 0.11 ^a

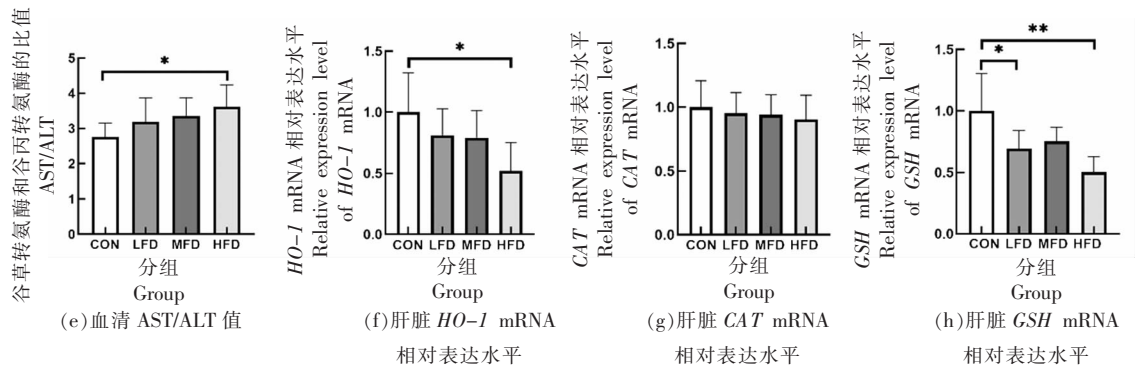
注:组间字母相同代表无显著性差异($P>0.05$),字母不同代表有显著性差异($P<0.05$),采用 Duncan's test 分析差异显著性。

2.2 不同剂量果糖对大鼠肝脏功能指标的影响

不同剂量果糖对大鼠肝脏功能相关指标的影响如图2所示。肝脏质量的测定结果发现,与CON组相比,HFD组大鼠肝脏指数(HSI)显著升高($P<0.05$,图2a)。血清指标检测结果发现,肝脏抗氧化相关指标中,丙二醛(MDA)含量随着果糖剂量的增加逐渐升高,且果糖处理组均显著高于对照组($P<0.01$),HFD组还显著高于低剂量果糖组($P<0.05$,图2b)。谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量随着果糖剂量的增加而降低,且HFD组显著低于MFD组和LFD组($P<0.05$, $P<0.01$,图2c)。超氧化物歧化酶(SOD)活性,低剂量组显著

高于对照组,而随果糖剂量的增加其活性逐渐降低,且HFD组酶活性显著低于LFD组($P<0.01$,图2d)。肝功能相关指标,谷草转氨酶和谷丙转氨酶的比值(AST/ALT)有升高趋势,且HFD组大鼠AST/ALT值显著高于CON组($P<0.05$,图2e)。肝脏氧化应激相关分子基因表达的检测发现,果糖处理组肝脏血红素氧合酶-1(*HO-1*)、过氧化氢酶(*CAT*)和还原型谷胱甘肽(*GSH*)的mRNA相对表达水平均呈现下降趋势(图2f~2h),且HFD组*HO-1*和*GSH*的mRNA表达水平显著下降($P<0.05$, $P<0.01$,图2f和2h)。





注：“*”表示差异显著($P<0.05$),“***”表示差异极显著($P<0.01$)。

图 2 不同剂量果糖对大鼠肝脏功能相关指标的影响

Fig.2 Effects of different doses of fructose on liver function-related indices in rats

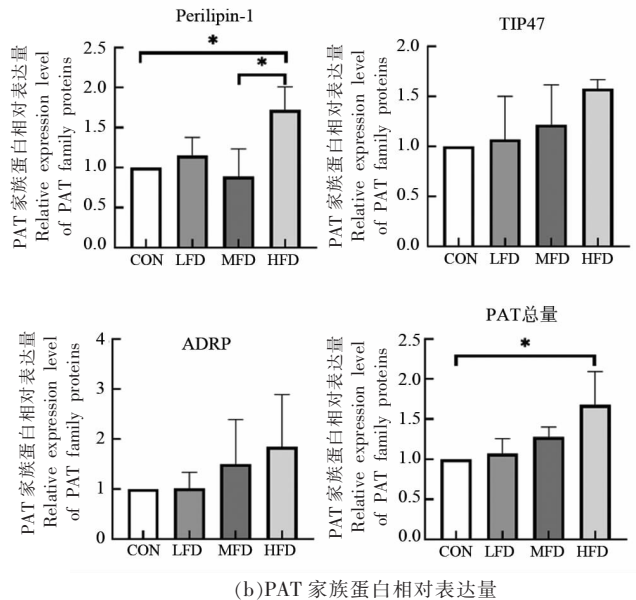
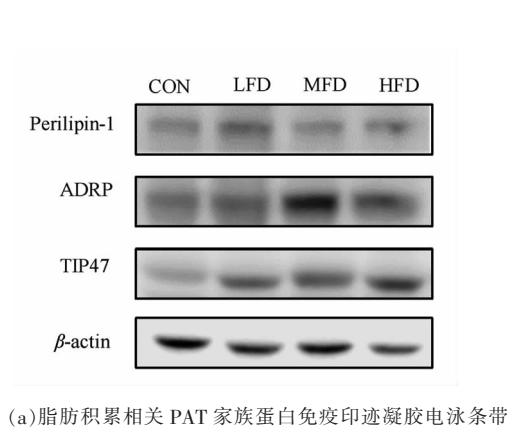
2.3 不同剂量果糖对大鼠肝脏脂肪积累的影响

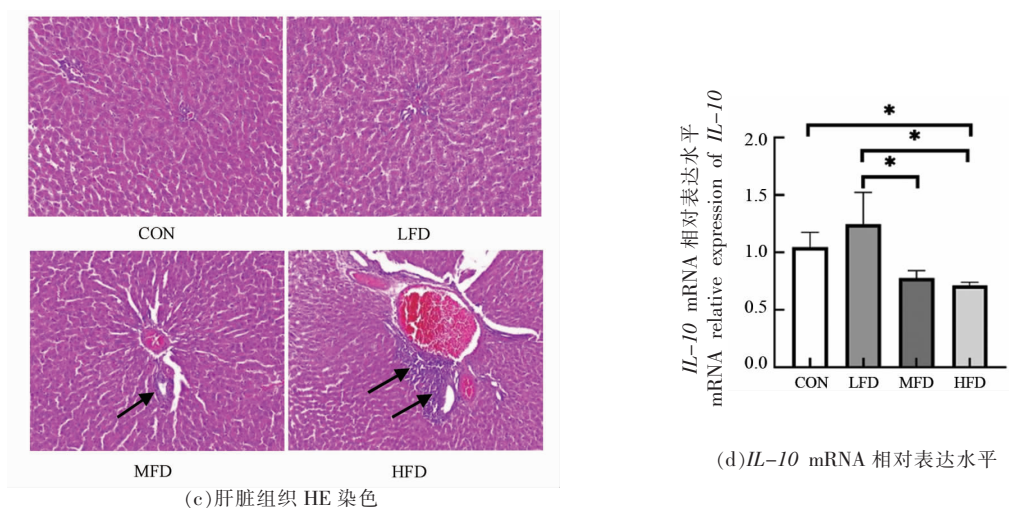
本研究用免疫印迹法检测了肝脏组织脂肪积累相关家族蛋白 PAT 的表达情况,如图 3 所示,与对照和 MFD 组相比,HDF 组 Perilipin-1 蛋白表达水平显著升高 ($P<0.05$);果糖处理组 ADRP 和 TIP-47 蛋白的表达水平都有升高的趋势,差异不显著($P>0.05$);而 HFD 组 PAT 家族总表达量显著高于对照组($P<0.05$,图 3a 和 3b)。进一步的 HE 染色结果表明,果糖处理组的大鼠肝脏组织均出现了不同程度的脂肪积累现象(图 3c),而病理学上并未发现显著性差异。随着果糖剂量的升高,大鼠肝脏组织还出现一定的炎症细胞浸润现象,这种现象在 HFD 组大鼠肝脏中更加明显(图 3c)。炎

症因子 mRNA 相对表达水平检测发现,果糖处理组炎症诱导因子 $TNF-\alpha$ 、 $IL-8$ 和 $IL-6$ 等相对表达均未发生显著变化($P>0.05$,数据未展示),而炎症抑制因子 $IL-10$ 的表达水平发生显著性变化,其中 HFD 和 MFD 组均显著低于 LFD 组 ($P<0.05$),HFD 组还显著低于 CON 组($P<0.05$,图 3d)。

2.4 不同剂量果糖对大鼠血液葡萄糖、胰岛素和尿酸水平的影响

不同剂量果糖对大鼠血液葡萄糖、胰岛素和尿酸水平的影响如图 4 所示,与 CON 组相比,LFD 组和 MFD 组大鼠血糖无显著性变化 ($P>0.05$,图 4a),胰岛素水平甚至分别显著降低了 14.9%和 10.8%($P<0.05$,图 4b);而 HFD 组大鼠血糖和胰岛

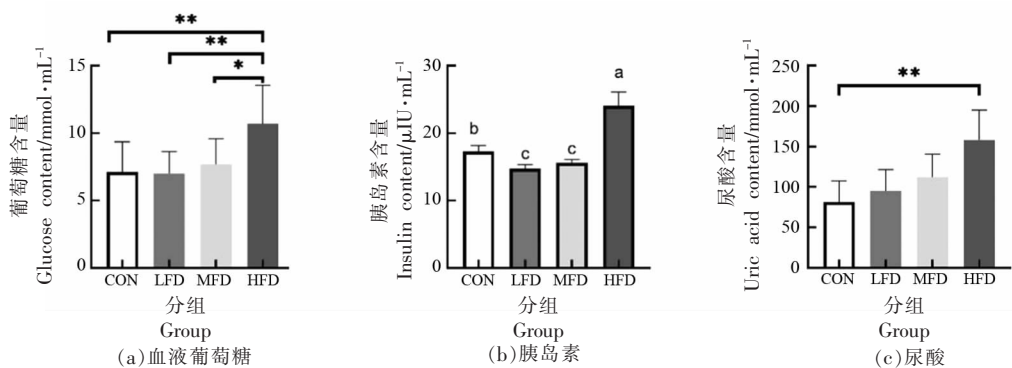




注:c 图中黑色箭头所指的区域表示有炎症浸润;* 表示差异显著($P<0.05$)。

图 3 不同剂量果糖对大鼠肝脏组织脂肪积累的影响

Fig.3 Effects of different doses of fructose on fat accumulation in rat liver tissues



注:* 表示差异显著($P<0.05$), ** 表示差异极显著($P<0.01$), 不同字母表示差异显著($P<0.05$)。

图 4 不同剂量果糖对大鼠血液葡萄糖、胰岛素和尿酸水平的影响

Fig.4 Effects of different doses of fructose on blood glucose, insulin and uric acid levels in rats

素水平均显著高于 CON 组、LFD 组和 MFD 组($P<0.05$, $P<0.01$, 图 4a 和 4b)。尿酸检测结果发现, 果糖处理组大鼠血清尿酸水平有上升趋势, 而只有 HFD 组尿酸水平显著高于对照组 ($P<0.01$, 图 4c), 达到了对照组的 1.95 倍。

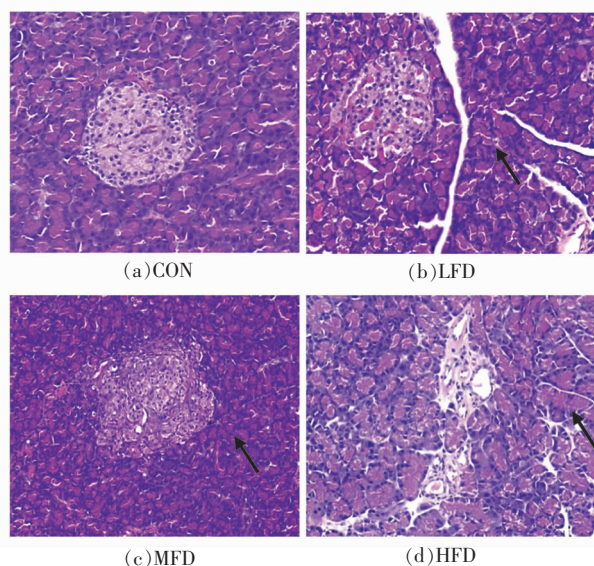
2.5 不同剂量果糖对大鼠胰腺组织病理结果的影响

如图 5 所示, HE 染色结果表明 CON 组大鼠胰腺组织结构清晰, 未见坏死部位, 胰岛细胞形态正常, 大小均一。LFD 和 MFD 组胰岛细胞皆出现空泡变性和脂质沉积现象, 胰岛细胞形态开始变

得不规整。HFD 组胰岛细胞空泡变性和脂质沉积现象更加明显, 且出现胰岛萎缩现象, 胰岛细胞大小不一, 形态及其不规整。但上述组织均未发现明显的炎症浸润和毛细血管扩张现象。

3 讨论

果糖自从被食品工业应用以来, 其与健康之间的关系就一直争论和研究的热点。果糖对健康的影响与其摄入量息息相关, 本研究根据 WHO 推荐糖摄入量, 基于等效剂量换算法, 设定了高(35%)、中(12.75%)、低(7.5%)3 个剂量的果



注:黑色箭头所指为空洞变性和脂质沉积现象。

图 5 不同剂量果糖对大鼠胰腺病理结构的影响

Fig.5 Effects of different doses of fructose on the pathological structure of the rat pancreas

糖饲料饲喂 SD 大鼠,重点研究不同剂量果糖摄入对大鼠肝脏和胰腺功能相关指标的影响。

本研究没有发现 3 种剂量的果糖会带来大鼠采食量和体质量的显著变化。虽然差异还不显著,但血脂 4 项指标中,HFD 组的 TC、TG、LDL、HDL 均为最高,与文献报道一致^[9]。果糖处理组肝脏组织脂肪积累相关蛋白表达升高,且高剂量果糖组的 PAT 表达显著升高。PAT 家族蛋白主要由 Perilipin、ADRP 和 TIP-47 等组成,能够诱导细胞脂肪小滴(Lipid droplets, LDs)的积累^[21]。本文 HE 染色结果进一步表明大鼠肝脏中存在不同程度的脂肪积累现象。已有研究证明,与葡萄糖代谢不同,果糖在肝脏和肠道等多个器官中,先被果糖激酶磷酸化为 1-磷酸果糖,然后由醛缩酶催化裂解为磷酸二羟基丙酮和甘油醛^[22]。甘油醛可以通过丙糖激酶转化为甘油醛-3-磷酸,之后进入糖酵解代谢过程。在葡萄糖代谢过程中,催化 6-磷酸果糖向 1,6-二磷酸果糖转化的磷酸果糖激酶会被 ATP 和柠檬酸盐抑制,从而进一步抑制肝脏对葡萄糖的吸收^[23]。然而,催化果糖代谢的果糖激酶未被抑制,即果糖代谢过程中没有限速酶,故与葡

萄糖相比,果糖可以快速进入代谢,从而累积中间产物。有部分中间产物会转化为 3-磷酸甘油和乙酰辅酶 A,促进了脂肪从头合成和长链脂肪的合成^[24-25]。脂肪积累的一个主要特征是其诱导机体慢性炎症的发生^[26],表现为促炎症因子浓度上升,而抗炎因子水平下降^[27]。本研究结果表明,随着果糖剂量的增加,大鼠肝脏出现一定的炎症浸润现象,且抗炎因子 IL-10 水平显著降低。

高果糖饮食一直被认为是非酒精性脂肪肝(NAFD)发生的危险因素^[28-29],有报道表明,小鼠摄入高果糖饮食半年时间里,出现了脂肪型肝炎、肝纤维化等病变,最终导致非酒精性脂肪肝的发生^[30]。本实验的周期虽然只有 8 周,但高果糖剂量组的大鼠已经出现了多个肝脏功能相关指标的显著性负面变化,如肝脏指数 HSI 和 AST/ALT 值升高;抗氧化指标 SOD 下降,GSH-Px 下降,MDA 升高;氧化应激相关 HO-1、CAT 和 GSH 下降等,这与高果糖导致肝脏功能受损的相关报道结果一致。进一步发现,在这些变化在中、低剂量果糖摄入条件下并未发生,低剂量果糖甚至诱导了 SOD 活性显著升高。这些结果表明,高剂量果糖的摄入,尤其是高剂量果糖的长期摄入,对肝脏脂肪积累和功能指标的下降是一个很大的风险因素,甚至导致 NAFD 的发生,而在适当剂量条件下,果糖的摄入对肝脏影响并不显著。

本文研究结果还发现,中、低剂量的果糖摄入对大鼠血糖几乎没有影响,胰岛素水平甚至低于对照组,尿酸水平也未出现显著性变化。然而,在高剂量条件下,不但大鼠血糖水平和胰岛素水平显著升高,尿酸水平显著提高了 94.6%。有报道证明,高果糖饮食可使机体在短期内消耗大量三磷酸腺苷(ATP)生成一磷酸腺苷(AMP)^[31]。ATP 的大量消耗将刺激 AMP 脱氨基酶活性增加,并使 AMP 大量转化为尿酸,尿酸的逐渐累积会形成高尿酸血症^[32]。高尿酸介导的内皮细胞功能异常有助于胰岛素抵抗的发生^[33]。因此,研究者认为膳食果糖的摄入会增加肝脏及外周血葡萄糖水平,从而引发胰岛素抵抗^[34-35]。这与本文研究结果一致,HE 染色发现的 HFD 组胰岛细胞萎缩现象进一步说明了这点。

4 结论

果糖摄入对肝脏和胰腺的影响与剂量密切相关,当果糖剂量小于 5.3 g/(kg·d)时,果糖的摄入对大鼠肝脏和胰腺功能相关指标没有显著影响,低剂量果糖甚至还有利于血糖和胰岛素抵抗的抑制,且总抗氧化活性得到提高。在高剂量【10.3 g/(kg·d)】条件下,果糖的摄入对肝脏功能相关多个指标带来不利影响,并会诱导肝脏内部脂肪的积累。同时高剂量果糖的摄入会导致血糖和尿酸水平的升高,从而诱发胰岛素抵抗,给胰腺的正常功能带来潜在风险。通过本研究可以推断,过量且长期的果糖摄入会对肝脏和胰腺带来健康风险,适量摄入果糖则不会产生不良影响。

参 考 文 献

- [1] 翟天昶, 司伟, 王晶晶. 糖的消费干预手段: 作用机制、实施效果与适用性探讨——一个文献综述[J]. 世界农业, 2021, 510(10): 51-61.
ZHAI T C, SI W, WANG J J. Sugar consumption interventions: Mechanisms of action, implementation effects and applicability - A literature review [J]. World Agriculture, 2021, 510(10): 51-61.
- [2] HAVEL P J. Dietary fructose: Implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism [J]. Nutrition Reviews, 2005, 63(5): 133-157.
- [3] BRAY G A, NIELSEN S J, POPKIN B M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2004, 79(4): 537-543.
- [4] SIEVENPIPER J L, DE SOUZA R J, MIRRAHIMI A, et al. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials[J]. Annals of Internal Medicine, 2012, 156(4): 291-304.
- [5] 中国营养学会. 食物与健康 科学证据共识[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 262.
Chinese Nutrition Society. Consensus on scientific evidence on food and health [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2016: 262.
- [6] FRANCEY C, CROS J, ROSSET R, et al. The extra-splanchnic fructose escape after ingestion of a fructose-glucose drink: An exploratory study in healthy humans using a dual fructose isotope method [J]. Clinical Nutrition ESPEN, 2019, 29: 125-132.
- [7] MURIEL P, LÓPEZ-SÁNCHEZ P, RAMOS-TOVAR E. Fructose and the liver[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(13): 6969.
- [8] DIRLEWANGER M, SCHNEITER P, JÉQUIER E, et al. Effects of fructose on hepatic glucose metabolism in humans[J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2000, 279(4): E907-E911.
- [9] LÊ K A, ITH M, KREIS R, et al. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2009, 89(6): 1760-1765.
- [10] LECOULTRE V, EGLI L, CARREL G, et al. Effects of fructose and glucose overfeeding on hepatic insulin sensitivity and intrahepatic lipids in healthy humans[J]. Obesity, 2013, 21(4): 782-785.
- [11] HELSLEY R N, MOREAU F, GUPTA M K, et al. Tissue-specific fructose metabolism in obesity and diabetes [J]. Current Diabetes Reports, 2020, 20(11): 64.
- [12] LIVESEY G, TAYLOR R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies [J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2008, 88(5): 1419-1437.
- [13] MADERO M, PEREZ-POZO S E, JALAL D, et al. Dietary fructose and hypertension[J]. Current Hypertension Reports, 2011, 13(1): 29-35.
- [14] JOHNSON R J, SANCHEZ-LOZADA L G, NAKAGAWA T. The effect of fructose on renal biology and disease[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2010, 21(12): 2036.
- [15] JAYALATH V H, SIEVENPIPER J L, DE SOUZA R J, et al. Total fructose intake and risk of hypertension: A systematic review and meta-analysis of prospective cohorts[J]. Journal of the American College of Nutrition, 2014, 33(4): 328-339.
- [16] Drug and Therapeutics Bulletin. Latest guidance on the management of gout[J]. British Medical Journal, 2018, 362: k2893.
- [17] CHOI H K, CURHAN G. Soft drinks, fructose con-

- sumption, and the risk of gout in men: Prospective cohort study[J]. *British Medical Journal*, 2008, 336(7639): 309.
- [18] SUN S Z, FLICKINGER B D, WILLIAMSON – HUGHES P S, et al. Lack of association between dietary fructose and hyperuricemia risk in adults[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2010, 7(1): 16.
- [19] REAGAN–SHAW S, NIHAL M, AHMAD N. Dose translation from animal to human studies revisited[J]. *The FASEB Journal*, 2008, 22(3): 659–661.
- [20] TAYLOR S R, RAMSAMOOJ S, LIANG R J, et al. Dietary fructose improves intestinal cell survival and nutrient absorption [J]. *Nature*, 2021, 597(7875): 263–267.
- [21] BICKEL P E, TANSEY J T, WELTE M A. PAT proteins, an ancient family of lipid droplet proteins that regulate cellular lipid stores[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2009, 1791(6): 419–440.
- [22] POSTIC C. Conversion of a dietary fructose: New clues from the gut microbiome[J]. *Nature Metabolism*, 2020, 2(3): 217–218.
- [23] HERMAN R H, ZAKIM D. Fructose metabolism: 1. The fructose metabolic pathway [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1968, 21(3): 245–249.
- [24] TASKINEN M R, PACKARD C J, BORÉN J. Dietary fructose and the metabolic syndrome[J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 1987–2002.
- [25] BASARANOGLU M, BASARANOGLU G, SABUNCU T, et al. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, 19(8): 1166–1172.
- [26] FAN W M, XU Y, LIU Y, et al. Obesity or overweight, a chronic inflammatory status in male reproductive system, leads to mice and human subfertility [J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 8: 1117–1127.
- [27] KARALIS K P, GIANNOGONAS P, KODELA E, et al. Mechanisms of obesity and related pathology: Linking immune responses to metabolic stress[J]. *The FEBS Journal*, 2009, 276(20): 5747–5754.
- [28] DISTEFANO J K. Fructose–mediated effects on gene expression and epigenetic mechanisms associated with NAFLD pathogenesis[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2020, 77(11): 2079–2090.
- [29] JENSEN T, ABDELMALEK M F, SULLIVAN S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non–alcoholic fatty liver disease[J]. *Journal of Hepatology*, 2018, 68(5): 1063–1075.
- [30] TODORIC J, DI CARO G, REIBE S, et al. Fructose stimulated de novo lipogenesis is promoted by inflammation[J]. *Nature Metabolism*, 2020, 2(10): 1034–1045.
- [31] MCCHESENEY M J. Relationship between high–fructose corn syrup, uric acid, and metabolic syndrome [J]. *Journal of Pediatric Surgical Nursing*, 2016, 5(4): 88.
- [32] ANGELOPOULOS T J, LOWNDES J, ZUKLEY L, et al. The effect of high–fructose corn syrup consumption on triglycerides and uric acid[J]. *The Journal of Nutrition*, 2009, 139(6): 1242S–1245S.
- [33] NAKAGAWA T, HU H, ZHARIKOV S, et al. A causal role for uric acid in fructose –induced metabolic syndrome[J]. *American Journal of Physiology–Renal Physiology*, 2006, 290(3): F625–F631.
- [34] REBOLLO A. Way back for fructose and liver metabolism: Bench side to molecular insights [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2012, 18(45): 6652–6659.
- [35] COZMA A I, SIEVENPIPER J L, DE SOUZA R J, et al. Effect of fructose on glycemic control in diabetes: A systematic review and meta–analysis of controlled feeding trials[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(7): 1611–1620.

Effects of Fructose on Functional Indicators of Liver and Pancreas in SD Rats

Gan Qianyun^{1,2}, Song Ge^{2,3}, Peng Wenting², Wang Yong², Fang Wei², Pang Shaojie², Qi Wentao^{2*}

¹*School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093*

²*Institute of Food Quality and Nutrition, Academy of National Food and Strategic Reserves Administration, Beijing 100037*

³*School of Public Health, Peking University, Beijing 100191*

Abstract Objective: To study the effects of fructose intake with different dosages on function indicators of liver and

pancreas in rats for the healthy consumption of fructose. Methods: SD rats were fed a diet containing fructose at doses of 0% (CON), 7.5% (LFD), 12.75% (MFD) and 35.0% (HFD), respectively, for 8 weeks. After anesthesia by carbon dioxide and execution by cervical dislocation, blood, liver, and pancreatic tissues were collected. The changes of liver and pancreatic function related indexes were detected and analyzed by immunobiochemical analysis and Western blot. Results: There was no significant difference in body weight and food intake among rats treated with different doses of fructose ($P>0.05$). There were no significant changes in blood lipids, liver and pancreas function indicators in LFD and MFD groups compared with CON group, while the hepatosomatic index (HSI) in the HFD group was significantly higher ($P<0.05$), and the serum TC and TG contents were the highest. The serum SOD activity in HFD group was the lowest, and the GSH-Px level was significantly decreased ($P<0.05$), while MDA level and AST/ALT value were both significantly increased ($P<0.05$), when compared with CON group. Moreover, In HFD group, the mRNA expression levels of *HO-1* and GSH in liver tissue decreased significantly ($P<0.05$), while the total expression of fat accumulation related pat protein increased significantly ($P<0.05$). In addition, the blood glucose and insulin levels in HFD group were significantly higher than those in CON, LFD and MFD groups ($P<0.05$), and the islets were found shrinking. Furthermore, this study also found that the level of blood uric acid in HFD group was significantly higher than that in the CON group ($P<0.05$). Conclusion: High dose fructose could affect several parameters of the liver and pancreas of SD rats, and had potential damage to their functions. Low and medium dose fructose intake had no significant effect on the liver and pancreas functions of rats.

Keywords fructose; liver; pancreas; functional indicators