

参考文献

- 1 Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments[J]. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4(12):725-738
 - 2 Carosella ED, Moreau P, Lemaoult J, *et al.* HLA-G: from biology to clinical benefits[J]. *Trends Immunol*, 2008, 29(3):125-132
 - 3 Tripathi P, Agrawal S. The role of human leukocyte antigen E and G in HIV infection[J]. *AIDS*, 2007, 21(11):1395-1404
 - 4 武丽娜, 梁建芳, 郑绘霞, 等. TNF- α 、IL-10、bcl-2、bax 与人巨细胞病毒导致胚胎停育的相关性[J]. *山西医科大学学报*, 2008, 39(4):373-380
 - 5 Favier B, LeMaoult J, Rouas FN, *et al.* Research on HLA-G: an update[J]. *Tissue Antigens*, 2007, 69(3):207-211
 - 6 Shiroishi M, Kuroki K, Rasubala L, *et al.* Structural basis for recognition of the nonclassical MHC molecule HLA-G by the leukocyte Ig-like receptor B2[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2006, 103(44):16412-16417
 - 7 Wilkinson GW, Tomasec P, Stanton RJ, *et al.* Modulation of natural killer cells by human cytomegalovirus[J]. *J Clin Virol*, 2008, 41(3):206-212
 - 8 Lin A, Yan WH, Xu HH, *et al.* HLA-G expression in human ovarian carcinoma counteracts NK cell function[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(11):1804-1809
 - 9 Le Rond S, Azéma C, Krawice-Radanne I, *et al.* Evidence to support the role of HLA-G5 in allograft acceptance through induction of immunosuppressive/regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2006, 176(5):3266-3276
 - 10 Hviid TV. HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications[J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(3):209-232
- (收稿:2011-08-04)
(修回:2011-09-05)

哺乳期过度喂养致幼鼠肥胖及动脉粥样样病变

黄先玫 郑绪阳 袁静泊 李晓伟

摘 要 目的 探讨 SD 大鼠哺乳期过度喂养乳汁与幼年大鼠肥胖及动脉粥样样病变的关系。**方法** 将出生第 3 天的雄性 SD 新生大鼠随机分为对照组和模型组, 模型组 3 只一笼, 过度喂养组 10 只一笼, 每笼分别由其母孕鼠喂养至 21 天, 断乳后两组大鼠均正常食料喂养 60 天, 观察两组大鼠体重、身长, 计算 Lee's 指数; 测定附睾及肾周脂肪重量, 计算体脂比; 测定两组大鼠血糖、血脂、胰岛素, 计算胰岛素敏感指数。HE 染色观察腹主动脉组织病理改变。**结果** 出生 21 天时, 过度喂养组较对照组体重、脂体比、Lee's 指数明显增加 ($P < 0.05$, t 值分别为 -13.93, -2.73, -4.87), 血胰岛素分泌和胰岛素敏感指数均较对照组高 ($P < 0.01$, t 值分别为 -10.217, 12.027), 血糖无明显差异 ($t = -2.08$, $P > 0.05$)。出生后 60 天, 过度喂养组较对照组体重、脂体比、Lee's 指数明显增加 ($P < 0.01$, t 值分别为 -10.55, -3.93, -5.99), 血胰岛素分泌和胰岛素敏感指数、血糖和血三酰甘油均明显升高 ($P < 0.05$, t 值分别为 -2.26, -9.028, 9.734, -5.472)。生后 60 天过度喂养组大鼠腹主动脉内膜明显增厚伴纤维化, 内膜与中膜间可见粥样斑块、泡沫细胞及散在钙化灶, 中膜平滑肌细胞增多、排列紊乱、核深染, 其长轴垂直于弹力纤维, 血管壁向管腔内突出。**结论** 哺乳期过度喂养乳汁可致乳鼠肥胖, 终止过度喂养后大鼠肥胖仍可持续至青春期并出现代谢综合征及动脉粥样样病变。

关键词 哺乳期 幼鼠 肥胖 动脉粥样样病变

Over-feeding During Lactation Induced the Obesity and Atherosclerosis of Rats in Adolescence. Huang Xianmei, Zheng Xuyang, Yuan Jingbo, Li Xiaowei. Department of Pediatrics, Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang 310006, China

Abstract Objective To investigate the effect of over-feeding during lactation on obesity and atherosclerosis of SD male rats in adolescence. **Methods** At postnatal 3 days, male rats were randomly distributed among the mothers. The litter size was adjusted to 10 newborns to induce normo-feeding (control) or to three rats to induce overfeeding (model). At postnatal 21 days, they were weaned and normal fed. 60 days later, a group of 6 were randomly selected to observed body weight, length, epididymal and perirenal fat weight, Lee's index, while animals in each group were measured for blood glucose, blood lipids, insulin and calculate insulin sensitivity index. HE stain we observed the pathological changes of the abdominal aorta. **Results** The body weight, body fat ratio, Lee's index, insulin secretion and insulin sensitivity index in over-feeding group were significantly higher than the control group ($P < 0.05$) at postnatal 21

基金项目: 杭州市医药卫生科技基金资助项目 (2007B002)

作者单位: 310006 杭州市第一人民医院儿科

days. However, the level of blood glucose showed no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). At 60 days after birth, there was statistically significant increase in body weight, body fat ratio, Lee's index, blood glucose, blood lipids, blood insulin and insulin sensitivity index of over-feeding group than control group ($P < 0.05$). At postnatal 60 days, the intima of the abdominal aortic in over-feeding groups rats was obviously thickened with fibrosis. The atheromatous plaque, foam cells and scattered calcification were seen at intimal-medial membrane of abdominal aortic and the smooth muscle cells of the vessels were increased and disordered in over-feeding groups. Meanwhile, the smooth muscle cells nuclei were depth dye and the cell's long axis was perpendicular to the elastic fibers. The vessel wall was convex to the lumen. **Conclusion** Over-feeding during lactation can cause obesity of rats, and the obesity can still be continued to adolescence after termination of over-feeding and induced the metabolic syndrome and atherosclerosis.

Key words Over-feeding milk; Rats; Obesity; Atherosclerosis

近年来大量的流行病学研究和动物实验发现,生命早期的营养状况与成人代谢综合征、动脉粥样硬化等疾病密切相关,肥胖是动脉粥样硬化的高危因素,同时婴儿期生长和生活方式与日后肥胖有明显相关^[1-7]。本研究通过建立哺乳期过度喂养大鼠模型,探讨婴儿期过度喂养与幼年鼠肥胖及动脉粥样硬化的关系。

材料与方法

- 1. 实验动物:出生 3 天 Sprague-Dawley (SD) 雄性大鼠, SPF 级,体重 $9.50 \pm 0.75\text{g}$,由浙江大学动物中心提供,许可证号:SCXK(浙) 2008-0002。所有的操作和实验流程均遵守《实验动物管理条例》。
- 2. 动物模型建立:将出生第 3 天的雄性新生 SD 大鼠 44 只,随机分为对照组 ($n = 20$) 和过度喂养组 ($n = 24$),过度喂养组 3 只一笼,对照组 10 只一笼,每笼分别由一只母鼠喂养至 21 天,断乳后所有幼鼠正常食料喂养至生后 60 天。生活环境为自然光照,温度 $18 \sim 22^\circ\text{C}$,相对湿度为 $50\% \sim 60\%$,自由饮水摄食。断乳前除第 8、14 天动物称重外,其余时间均不予干预,断乳后每天定时观察饮水量、尿量、粪便质地和量,记录饮食量,每周测量体重。
- 3. 实验方法:(1)各组 SD 大鼠分别在出生后第 21 天(取对照组 10 只和过度喂养组 12 只)和第 60 天(取对照组 10 只和过度喂养组 12 只),禁食 12 h 后腹腔注射戊巴比妥钠并称重和测量大鼠体长(大鼠鼻尖到肛门的长度),计算 Lee's 指数。Lee's 指数 = $\sqrt[3]{\text{体重} \times 10^3 / \text{体长}(\text{cm})}$ 。(2)内脏脂肪及腹主动脉动脉病理检测:留取睾周、肾周全部脂肪组织滤纸吸干电子天平称重作为内脏脂肪重量,计算脂体比 = $[\text{睾周脂肪重量}(\text{g}) + \text{肾周脂肪重量}(\text{g})] / \text{体重}(\text{g}) \times 100$ 。取 1.5cm 长腹主动脉,生理盐水冲洗干净后滤纸吸干称重,予 10% 甲醛固定

- 用于 HE 染色光镜检测。(3)生化指标测定:股动脉采血, 3000r/min 离心 10min,取血清送浙江省杭州市第一人民医院检验科全自动血生化分析仪(日立 7170A Automatic Analyzer)检测血糖、血三酰甘油、血胰岛素(按放免法测定),并计算胰岛素敏感指数 (ISI,即空腹血糖值与空腹血胰岛素值乘积的倒数,取其自然对数)。
- 4. 统计学方法:数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 SPSS 14.0 进行独立样本 t 检验分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

- 1. 一般情况:造模期间,大鼠自由进食,未出现体重下降或生长发育迟缓及其他营养不良体征。
- 2. 两组大鼠体重、内脏脂肪比较(图 1、表 1):出生后 21 天内过度喂养组体重增长快于对照组,生后 14 天及 21 天过度喂养组体重分别为 $43.33 \pm 2.50\text{g}$ 和 $68.80 \pm 4.16\text{g}$,而对照组体重分别为 $34.29 \pm 0.69\text{g}$ 和 $54.80 \pm 1.58\text{g}$,差异显著 ($t = -12.04, -13.93, P < 0.01$)。生后 21 天(即断乳日)及 60 天过度喂养组体重、内脏脂肪、脂体比及 Lee's 指数均明显高于对照组。

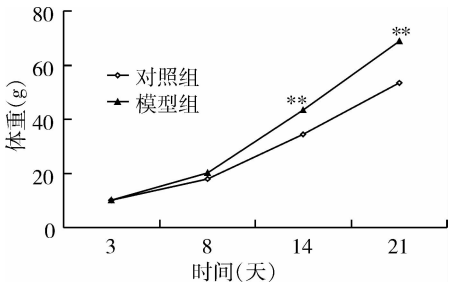


图 1 生后 21 天两组大鼠体重增长曲线

表 1 生后 21 天和 60 天两组大鼠体重、内脏脂肪、脂体比、Lee'指数比较

组别	n	生后 21 天				生后 60 天			
		体重	内脏脂肪	脂体比	Lee's 指数	体重	内脏脂肪	脂体比	Lee's 指数
对照组	10	54.8 ± 2.32	0.31 ± 0.02	0.55 ± 0.03	19.11 ± 0.66	312.5 ± 14.7	7.79 ± 1.71	2.48 ± 0.48	27.83 ± 0.74
模型组	12	69.4 ± 3.08 **	0.48 ± 0.10 **	0.69 ± 0.16 *	20.46 ± 0.78 **	384.8 ± 19.1 **	13.01 ± 2.38 **	3.38 ± 0.52 **	30.18 ± 0.95 **
t		-13.93	-5.12	-2.73	-4.87	-10.55	-5.53	-3.93	-5.99
P		< 0.01	< 0.01	< 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

3. 两组大鼠血糖、血三酰甘油、胰岛素、ISI 比较 (表 2): 出生后第 21 天 (断乳日), 过度喂养组血胰岛素、ISI 较对照组存在明显差异, 但血糖无差异。生后

第 60 天, 过度喂养组血糖、血三酰甘油、血胰岛素和 ISI 水平与对照组相比均有显著性升高。

表 2 出生后 21 天和 60 天两组大鼠代谢参数比较

组别	n	生后 21 天			生后 60 天			
		血糖 (mmol/L)	血胰岛素 (IU/L)	ISI	血糖 (mmol/L)	血胰岛素 (IU/L)	ISI	血三酰甘油 (mmol/L)
对照组	10	5.58 ± 1.20	3.64 ± 0.85	-2.97 ± 0.29	4.46 ± 0.53	5.93 ± 0.78 ^{▲▲}	-3.26 ± 0.21 [▲]	0.62 ± 0.10
模型组	12	6.89 ± 1.55	14.44 ± 3.06 ^{**}	-4.55 ± 0.37 ^{**}	5.37 ± 1.11 [*]	11.80 ± 1.89 ^{**}	-4.12 ± 0.23 ^{**}	1.19 ± 0.24 ^{**}
t		-2.08	-10.22	12.03	-2.26	-9.03	9.73	-5.47
P		> 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01

4. 出生后 60 天两组大鼠动脉病变比较 (图 2): 正常对照组大鼠腹主动脉手指触摸未见异常, 过度喂养组大鼠血管弹性似有下降。HE 染色光镜下观察可见, 正常对照组层次清晰, 内膜薄, 光滑完整, 中膜平滑肌细胞与弹力纤维走向一致; 过度喂养组大鼠血管均可见腹主动脉内膜增厚、纤维化, 内膜与中膜间可见一长梭形斑块, 血管壁向管腔内突出, 内膜及中膜内有散在性钙化灶, 可见泡沫细胞, 并见中膜平滑肌细胞增多、排列紊乱、核深染, 其长轴垂直于弹力纤维。

件提高, 婴儿期过度喂养致婴儿肥胖发生率日益增多, 因此婴儿肥胖是否与成人期动脉粥样硬化相关值得关注。

本实验通过调整每窝新生仔鼠的数目, 形成大窝和小窝喂养, 从而模拟了婴儿期乳汁过度喂养状况。实验结果表明出生后第 21 天, 模型组大鼠体重和脂体比已明显高于对照组, 且模型组大鼠断乳后给予正常饮食至生后 60 天体重仍持续高于对照组。由于 SD 大鼠始发情期大约在出生后 50 ~ 60 天, 因此本研究结果显示该模型成功模拟了哺乳期过度喂养致婴儿肥胖状况, 同时表明哺乳期过度喂养导致的肥胖可持续到青春期。

本试验发现在大鼠出生后第 21 天 (断乳期), 过度喂养组血胰岛素、ISI 等指标较对照组存在明显差异, 而血脂、血糖水平则无差异, 提示乳鼠已出现胰岛素抵抗。而出生后第 60 天 (青春期), 血糖、血脂、血胰岛素和 ISI 水平与对照组相比均有显著性升高, 提示哺乳期婴儿肥胖可导致青春期代谢综合征, 哺乳期过度喂养乳汁与青春期代谢综合征密切相关。过度喂养组肥胖和代谢异常形成的相关机制, 考虑可能是出生后过度喂养造成早期肥胖, 加速了下丘脑 - 垂体 - 肾上腺 (HPA) 轴的成熟, 导致永久性的上调了 HPA 轴并增加了脂肪组织糖皮质激素的敏感性^[3,4], 从而引起调节异常, 导致糖脂代谢紊乱, 最终导致成年后肥胖和代谢综合征发生。本研究同时显示过度喂养组大鼠生后 60 天腹主动脉内膜增厚、纤维化, 血管壁向管腔内突出, 动脉粥样斑块形成并有散在钙化灶, 中膜平滑肌细胞增多、排列紊乱、核深染, 其长轴垂直于弹力纤维。提示哺乳期过度喂养不但可导致肥胖、代谢综合征, 还导致青春期出现动脉粥样硬化。

因此, 避免婴儿过度喂养和婴儿肥胖是预防冠心病和动脉粥样硬化的关键措施之一, 防治动脉粥样硬化必须从婴儿时期开始抓起。

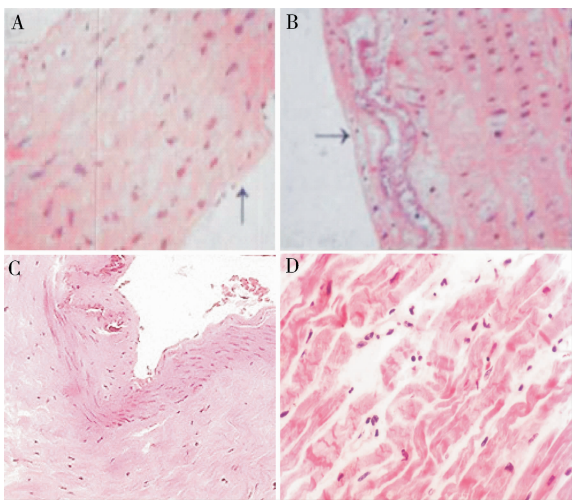


图 2 出生后 60 天两组大鼠腹主动脉组织切片光镜检测

A. 正常对照组 (HE, ×400); B. 过度喂养组 (HE, ×400);
C. 过度喂养组 (HE, ×200); D. 过度喂养组 (HE, ×600)

讨 论

近来的观点认为, 生命早期 (主要是胎儿期和断乳前后) 是生长发育的关键时期, 也是产生程序性影响的敏感时期, 在此期间的营养状况可能被机体“记忆”下来, 从而对个体的生长发育及成年疾病的发生产生长久的影响^[3-5]。既往研究表明儿童单纯性肥胖与早期动脉粥样病变密切相关^[7,8]。随着生活条

参考文献

- Whitlock EP, Williams SB, Gold R, *et al.* Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(1): e125 - 144
 - Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, *et al.* Perinatal risk factors for diabetes in later life[J]. *Diabetes*, 2009, 58(3): 523 - 526
 - Bloomfield FH, Oliver MH, Harding JE. The late effects of fetal growth patterns[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006, 91(4): 299 - 304
 - Page KC, Malik RE, Ripple JA, *et al.* Maternal and postweaning diet interaction alters hypothalamic gene expression and modulates response to a high - fat diet in male offspring[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 297(4): 1049 - 1057
 - Barlow J, Whitlock S, Hanson S, *et al.* Preventing obesity at weaning: parental views about the EMPOWER programme[J]. *Child Care Health Dev*, 2010, 36(6): 843 - 849
 - McGill HC Jr, Mott GE, Lewis DS, *et al.* Early determinations of adult metabolic regulation: effects of infant nutrition on adult lipid and lipoprotein metabolism[J]. *Nutr Rev*, 1996, 54(2 Pt 2): S31 - 40
 - 黄先玫, 章毅英, 朱卫华, 等. 肥胖儿童血浆同型半胱氨酸含量及动脉病变的研究[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(3): 192 - 195
 - Zhu W, Huang X, He J, *et al.* Arterial intima - media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children[J]. *Eur J Pediatr*, 2005, 164(6): 337 - 344
- (收稿: 2011 - 09 - 05)
(修回: 2011 - 09 - 08)

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者中体位性睡眠呼吸暂停者的发生率及特征观察

魏永莉 陈丹丹 苏梅 殷敏 李翀 刘皓

摘要 目的 探讨体位性睡眠呼吸暂停(positional sleep apnea, PSA)在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患者中发生率及临床特征。**方法** 选自2004年1月~2010年12月在笔者医院睡眠中心经PSG确诊为OSAS的7879例患者中PSA的总体发生率和轻度($5 \leq \text{AHI} < 15$)、中度($15 \leq \text{AHI} < 30$)、重度OSAS($\text{AHI} \geq 30$)患者中PSA的各自发生率。分别选择AHI相匹配的PSA患者203例(PSA组)和非PSA患者226例(非PSA组)就年龄、BMI、颈围、腰围、PSG各参数及OSAS的可能病程进行了组间比较。**结果** OSAS患者中PSA的总体发生率为16.8%(1326/7879)。但PSA的分别发生率在轻度OSAS患者中为34.2%(942/2754),中度OSAS患者中为11.4%(322/2821),在重度OSAS患者中为2.8%(62/2214)。PSA组与非PSA组比较显示PSA患者较非PSA患者BMI低(24.2 ± 2.8 vs 27.1 ± 2.4 , $P < 0.05$),颈围细(37.4 ± 1.7 cm vs 39.2 ± 1.9 cm, $P < 0.05$),腰围无显著组间差异(92.2 ± 4.3 cm vs 94.3 ± 3.7 cm, $P > 0.05$),仰卧位睡眠占总睡眠时间比例较高($89.4\% \pm 6.3\%$ vs $79.8\% \pm 7.7\%$, $P < 0.05$),OSAS的病程可能较短(3.8 ± 2.4 vs 5.6 ± 2.3 , $P < 0.05$),但年龄无组间明显差异(47.2 ± 18.4 vs 49.3 ± 19.1 , $P > 0.05$)。**结论** PSA在程度较轻的SAS患者中发生率较高。与AHI相似的非PSA患者相比,PSA患者的BMI较低、颈围较细,睡眠期仰卧位时间比较长、OSAS的病程可能较短。

关键词 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 体位 多导睡眠监测

Prevalence and Characteristics of Positional Sleep Apnea Among Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Wei Yongli, Chen Dandan, Su Mei, Yin Min, Li Chong, Liu Hao. Department of Respiriology, People's Hospital of Shenzhen, Guangdong 518020, China

Abstract Objective To investigate the prevalence of positional sleep apnea (PSA) among patients with obstructive sleep apnea syndrom (OSAS) and some clinical characteristics of PSA. **Methods** The general prevalence of PSA among all OSAS patients and the respective incidences of PSA in mild, moderate and severe OSAS patients were investigated among a total of 7879 OSAS patients undergoing polysomnography (PSG) in sleep centers of author's hospitals from January 2004 to December 2010. 203 PSA patients (PSA group) and 226 AHI - matched non - PSA patients with OSAS (non - PSA group) were selected and compared for their age, body mass index (BMI), neck and waist circumferences, PSG parameters and possible duration of OSAS history between two groups. **Results** The general prevalence of PSA in OSAS patients was 16.8% (1326/7879). PSA was seen in 942 of 2574 patients (34.2%) with mild OSAS ($5 \leq \text{AHI} < 15$), 322 of 2821 patients with moderate OSAS ($15 \leq \text{AHI} < 30$), and 62 of 2214 patients with severe OSAS ($\text{AHI} \geq 30$). Com-

基金项目:南京医科大学第一附属医院科研创新团队基金资助项目

作者单位:518020 深圳市人民医院/暨南大学医学院第二附属医院呼吸科(魏永莉、陈丹丹); 210029 南京医科大学第一附属医院睡眠中心(苏梅、殷敏); 211003 常州市第一人民医院呼吸科(李翀、刘皓)

通讯作者:苏梅,电子邮箱:yun2033@sina.com