

· 新进展 ·

间歇性禁食对心血管疾病危险因素影响的研究进展



扫描二维码
查看原文

崔艳如¹, 岑秋宇¹, 魏娟芳¹, 王文春², 张安仁^{3*}

【摘要】 近年来,我国心血管疾病的患病率和死亡率呈明显上升趋势,心血管疾病已成为危害我国居民健康的主要疾病。间歇性禁食(IF)作为一种周期性能量限制的饮食干预方式,已被证明有广泛的健康益处,有助于减轻体重、改善葡萄糖调节、降低血压和血脂水平、抑制炎症反应等,进而延缓心血管疾病的发生与发展。目前,我国学者对IF在防治心血管疾病中的潜在作用关注不足。本文通过对IF对血脂异常、肥胖、糖尿病、高血压等心血管疾病危险因素的影响及其机制进行综述,旨在为心血管疾病的防治提供新思路。本研究发现IF在心血管疾病防治中具有潜在的应用前景,可用于防控心血管疾病发生的危险因素,其介导的代谢益处可能与激发“代谢转换”、增强白色脂肪褐变、促进自噬及重塑肠道菌群等有关。

【关键词】 间歇性禁食;心血管疾病;危险因素;热量限制;综述

【中图分类号】 R 459.3 R 54 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.330

崔艳如,岑秋宇,魏娟芳,等.间歇性禁食对心血管疾病危险因素影响的研究进展[J].中国全科医学,2022,25(1): 127-130. [www.chinagp.net]

CUI Y R, CEN Q Y, WEI J F, et al. Research progress on the influence of intermittent fasting on cardiovascular disease risk factors [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (1) : 127-130.

Research Progress on the Influence of Intermittent Fasting on Cardiovascular Disease Risk Factors CUI Yanru¹, CEN Qiuyu¹, WEI Juanfang¹, WANG Wenchun², ZHANG Anren^{3*}

1.School of Health and Rehabilitation, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

2.Department of Rehabilitation Medicine, the General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China

3.Department of Rehabilitation Medicine, Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200434, China

*Corresponding author: ZHANG Anren, Chief physician, Doctoral supervisor; E-mail: 1518526780@qq.com

【Abstract】 In recent years, the prevalence and mortality of cardiovascular diseases in China have shown a significant upward trend, cardiovascular disease has become a major disease endangering the health of Chinese residents. Intermittent fasting (IF) as a cyclical energy restriction dietary intervention has been proven to have a wide range of health benefits, which can reduce weight, improve glucose regulation, lower blood pressure and blood lipid levels, inhibit inflammation, so as to delay the occurrence and development of cardiovascular disease. Currently, researchers in China have paid insufficient attention to the potential role of IF in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. This article reviews the effects and mechanisms of IF on cardiovascular disease risk factors such as dyslipidemia, obesity, diabetes and hypertension, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of cardiovascular diseases. It is found that IF has potential application prospects in the prevention and treatment of cardiovascular diseases, which can be used to prevent and control the risk factors of cardiovascular disease, the IF-mediated metabolic benefits can be related to glucose-ketone body metabolic transformation, browning of white fat, autophagy pathway and remodeling of intestinal flora.

【Key words】 Intermittent fasting; Cardiovascular diseases; Risk factors; Caloric restriction; Review

心血管疾病是当今世界上严重威胁人类健康的主要疾病之一。近20年来,随着人们生活水平的快速提高和生活方

式的转变,我国心血管疾病的患病率和死亡率呈明显上升趋势^[1]。《中国心血管健康和疾病报告2019》显示,心血管疾病死亡占我国城乡居民总死亡原因的首位,农村为45.91%,城市为43.56%^[2]。防治心血管疾病,已刻不容缓。研究显示,肥胖、高血压、糖尿病、血脂异常是心血管疾病的常见危险因素^[2]。早期识别并有效控制上述危险因素,对于延缓心血管疾病的发生、发展至关重要。间歇性禁食(IF),即周期性地在一定时间内保持零热量或极低热量摄入,是一种新型

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81973927)

1.610075 四川省成都市,成都中医药大学养生康复学院

2.610083 四川省成都市,西部战区总医院康复医学科

3.200434 上海市,同济大学附属上海市第四人民医院康复医学科

*通信作者:张安仁,主任医师,博士生导师;

E-mail: 1518526780@qq.com

本文数字出版日期:2021-11-10

饮食干预方式,常见方案包括隔日禁食(ADF)、限时禁食(TRF)和间歇性能量限制(IER)^[3]。动物实验和人体试验表明,IF的健康益处不仅限于减轻体重,IF还会引发一种适应性细胞反应,并通过改善葡萄糖调节、抑制炎症反应、增强线粒体功能和抗氧化防御,来改善慢性病患者机体状态^[4]。IF作为一种非药物干预方式,已被证明可有效延缓肥胖、糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病及癌症的发生和发展^[5],但目前我国学者对IF在防治上述慢性病中的潜在作用关注和重视程度不足。本文就IF对心血管系统的益处,尤其是IF对肥胖、高血压、血脂异常、糖尿病等心血管疾病危险因素的影响及其机制进行综述,以期推动IF在临床应用的同时,为心血管疾病的防治提供新的思路。

1 IF与脂质代谢

脂质代谢紊乱与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关。血脂异常发生后,血中脂质形成的脂肪斑及纤维斑块可导致动脉管腔狭窄、管壁硬化,进而增加个体心血管疾病的发生风险^[6],而IF可通过激发“代谢转换”改善脂质代谢。葡萄糖和脂肪酸是人体能量代谢的主要底物,与在正常饮食日机体主要依赖葡萄糖氧化供能^[7]不同,在禁食日,由于血浆葡萄糖维持于较低水平,加上肝糖原储备趋于耗竭,机体通过增强脂肪动员、持续氧化脂肪酸,利用脂肪的代谢产物酮体(乙酰乙酸、 β -羟丁酸及丙酮的总称)作为能量来源^[8]。这种“代谢转换”可引起体质量,以及三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇等血脂相关指标的改变。VARADY等^[9]将24只雄性C57BL/6J小鼠随机分为4组,并采用不同饮食干预方案对其进行为期4周的干预,发现改良ADF(禁食日较平日减少50%的热量摄入)和完全ADF(禁食日不摄入任何热量)均可使小鼠脂肪细胞功能得到改善、三酰甘油分解代谢增强、腹股沟和附睾脂肪细胞体积减小。WILSON等^[10]以8周龄C57BL/6J小鼠为研究对象,探讨IF与高强度间歇训练相结合对小鼠机体成分和整体健康的影响,发现IF无论是否与高强度间歇训练结合,均可使小鼠体质量减轻、体内脂肪堆积减少、血清低密度脂蛋白胆固醇水平降低。一项针对107例超重或肥胖女性开展的临床研究结果显示,实施6个月的IER/持续性热量限制后,超重或肥胖女性的体质量均明显减轻,且两组(IER、持续性热量限制组)患者瘦素、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平,以及游离雄激素指数、瘦素与脂联素比值均有所下降^[11]。此外,IF还可通过增强脂滴包被蛋白5 mRNA的表达,促进脂肪酸氧化,减轻细胞氧化应激损伤^[12]。还有研究者发现,在禁食条件下,乙酰乙酸可作为内源性配体与脂肪组织中的G蛋白偶联受体43(GPR43)结合,进而提高血浆中脂蛋白脂肪酶的活性,从而促进脂质的利用^[13]。

2 IF与肥胖

流行病学研究表明,肥胖与心血管疾病发病率和死亡率的增加紧密相关^[14]。脂肪组织根据其颜色、结构和功能不同可分为白色脂肪组织(WAT)和棕色脂肪组织(BAT)两类。WAT的功能性褐变使其具备燃脂产热的能力,进而可增加机体能量消耗,抑制肥胖者体质量增加^[15]。BAT在调节能量稳态、维持体温中起关键作用,可通过促进脂肪酸氧化/解偶联蛋

白1(UCP1)活化使线粒体氧化磷酸化解偶联,来耗能产热。研究发现,IF能在不影响机体食物摄入总量的情况下改善肥胖症,这说明IF遏制肥胖的机制可能涉及增加能量消耗和促进产热^[16]。LI等^[17]对高脂饮食诱导的肥胖小鼠进行了为期15周的ADF干预,发现肥胖小鼠能量消耗增加、体质量减轻,且肥胖小鼠腹股沟WAT UCP1 mRNA表达升高、WAT褐变增强、多泡脂肪细胞数目增加。而将ADF小鼠的肠道菌群移植至无菌小鼠体内后,亦可观察到受体小鼠腹股沟WAT褐变增强,产热明显增加,这表明ADF可能通过调节肠道菌群及其代谢物来促进WAT褐变。LI等^[17]进一步发现,实施ADF方案后,小鼠肠道菌群中厚壁菌门和拟杆菌门比例增加,且发酵产物乙酸盐和乳酸盐的水平明显升高。而已有研究表明,乙酸盐水平升高可使WAT中米色脂肪细胞特异性基因表达水平上调,进而增加肥胖小鼠的能量消耗^[18]。同时乳酸盐也被证实可影响WAT的褐变和UCP1的表达^[19]。KIM等^[20]在探讨IF介导的代谢益处的机制时亦发现,IF的代谢益处主要由脂肪产热主导,与减少总热量摄入无关。IF可通过提高WAT中血管内皮生长因子(VEGF)水平,进而诱导WAT褐变,从而明显改善小鼠的代谢稳态,对抗饮食诱导的肥胖。而VEGF诱导WAT褐变的机制可能与VEGF可增强白介素4、白介素5、白介素13等的表达,诱导M2型巨噬细胞极化有关。HATTING等^[21]发现,脂肪组织中缺乏细胞分裂周期样激酶2(CLK2)的高脂饮食小鼠在IF期间肥胖程度进一步加重,且能量消耗明显降低。该研究表明CLK2可通过激活环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的转录活性,提高UCP1 mRNA的表达,来控制BAT产热,调节能量消耗。这也提示脂肪组织中CLK2缺失(表达较低)的肥胖患者,采用IF可能无法达成预期的减重效果。其他肥胖相关指标方面,有研究发现,与对照组(非营养干预、其他营养干预)相比,ADF组超重成年人在ADF方案实施之日起6个月内体质量减轻,体质指数、体脂量和总胆固醇下降,且组中 ≥ 40 岁肥胖者的腰围明显缩小^[22]。

WAT的褐变是近年来发现的能够促进机体脂肪产热、能量消耗的重要途径。动物实验表明,IF可通过促进WAT褐变,逆转高脂饮食诱导的体质量增加,进而改善肥胖症^[17],但IF与人体WAT褐变之间的关系尚未得到充分论证。此外,有研究发现,热量限制对肥胖个体产生的积极影响与皮下WAT褐变无关^[23]。因此,未来仍需开展更多研究以探讨、阐明IF遏制肥胖的机制,以及IF对人体WAT褐变的影响。

3 IF与糖尿病

糖尿病以高血糖、胰岛 β 细胞功能障碍或胰岛素抵抗为特征。高血糖通过激活氧化应激通路、损伤内皮细胞功能、加剧慢性炎症反应状态等多种机制促进心血管疾病的发生和发展^[24]。一项针对男性糖尿病患者展开的临床研究显示,5周的TRF可使患者胰岛素抵抗、胰岛素敏感性、 β 细胞反应性、血压水平和氧化应激状态得以改善^[25]。BELKACEMI等^[26]对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠进行了为期1个月的IF干预,发现IF组大鼠 β 细胞体积、单个 β 细胞面积和胰岛面积均大于非IF组,而 β 细胞凋亡百分比则低于非IF组,这提示IF可能通过保护糖尿病大鼠受损胰岛 β 细胞,进而改善其糖

耐量,提高其血浆胰岛素水平,降低其胰岛素抵抗指数。WEI等^[27]对db/db小鼠进行为期8周的禁食模拟饮食(FMD)干预,发现间歇性FMD可使db/db小鼠的血糖水平正常化,胰岛素敏感性、 β 细胞功能得以改善,胰腺再生标志性基因*NGN3*(*NEUROG3*)表达升高。同时间歇性FMD方案实施后,小鼠的肠道菌群亦发生了较大改变,主要体现在狄氏副拟杆菌、布劳提亚菌丰度增加,普雷沃菌、另支菌、瘤胃球菌丰度降低,而肠道菌群的改变可能与小鼠血糖水平正常化密切相关。

此外,有研究发现,自噬体-溶酶体系统可能与2型糖尿病相关,当该系统数量与功能改变时,可影响2型糖尿病的发生、发展。自噬增强是胰岛 β 细胞抗氧化应激的保护机制,对于维持 β 细胞的正常功能和胰岛素分泌至关重要^[28]。有研究发现,IF(饥饿)可激活细胞自噬,以恢复胰岛的自噬通量,并通过增加葡萄糖刺激的胰岛素分泌、 β 细胞存活和*NGN3*的表达,改善小鼠葡萄糖耐受性。而当敲除掉小鼠的溶酶体关联膜蛋白2、自噬基因*BECLIN1*造成小鼠自噬-溶酶体功能受损后,通过IF也无法减少肥胖小鼠的胰岛 β 细胞凋亡或诱导*NGN3*表达,这表明自噬-溶酶体系统在IF改善糖耐量中发挥着重要作用^[29]。未来可考虑开发自噬调控药物,以期对2型糖尿病提供新的防治策略。

4 IF与高血压

高血压既是独立的心血管疾病,又是脑卒中和冠心病等多种慢性病的主要危险因素^[27]。长期高血压可导致血管壁损伤,而血液中的脂肪等大分子物质沉积在损伤处。一方面可引起一系列炎症反应,进而使血管的正常形态和结构发生改变;另一方面可导致血小板聚集、血栓形成,进而促进心肌梗死或脑梗死的发生与发展^[6,30]。MAGER等^[31]对雄性SD大鼠进行了为期16周的IF或热量限制(减少40%的热量摄入)干预,以评估两种饮食干预方案对大鼠自主神经功能活动的影响,发现长期IF/热量限制后大鼠收缩压、舒张压、心率下降,交感神经活动减弱,副交感神经活动增强。在一项为期1年的观察性研究中,1422例受试者参与了为期4~21d的禁食计划,研究结果亦显示,全部受试者的体质量、腹围和血压均明显下降^[32]。IF有助于降低血压的机制可能与IF通过激发“代谢转换”,使机体增强脂肪动员、持续氧化脂肪酸,进而使血中酮体水平升高,从而促进脑源性神经营养因子(BDNF)的表达有关^[4]。既往研究证实,BDNF水平的升高可引起副交感神经兴奋性增强^[32]。WAN等^[33]发现,BDNF单倍体不足的小鼠可出现静息心率加快,而在其脑室内灌注BDNF后,野生型和BDNF^{+/-}小鼠的心率明显减慢,BDNF水平升高诱导的脑干副交感神经元兴奋性增强,可使心率减慢,进而使血压下降。

此外,动物和临床研究均表明高血压与肠道菌群失调有关^[34-35]。研究发现,高血压患者肠道菌群的丰富度和多样性明显下降,具体表现为普雷沃氏菌(属拟杆菌门)和克雷伯氏菌(属变形菌门)等有害细菌的丰度增加^[36],产丁酸盐菌的丰度降低^[37]。将高血压受试者和自发性高血压大鼠的肠道菌群移植到血压正常的动物体内时,可观察到受体动物的血压明显升高,这表明肠道菌群失调在高血压的发生过程中起着重要作用^[36,38]。而IF已被证明可通过重塑肠道菌

群,进而发挥多种心血管保护作用。SHI等^[39]对卒中易感性自发性高血压大鼠(SHRSP)进行了为期10周的ADF干预后,SHRSP收缩压降低(在研究的最后3周平均降低了40 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa);肠道变形菌门丰度降低,拟杆菌、罗伊氏乳杆菌、约氏乳杆菌等菌群的相对丰度及胆汁酸水平升高。该研究进一步揭示:胆汁酸代谢是血压调控的潜在媒介,补充胆汁酸或胆汁酸受体,可降低SHRSP血压水平。另有研究表明,与仅遵循终止高血压(DASH)饮食计划相比,5d禁食+3周DASH饮食可使代谢综合征患者血压和体质量明显下降、对抗高血压药物的依赖得以减轻、肠道丁酸盐产生菌普拉梭菌的相对丰度增加^[40]。丁酸作为一种短链脂肪酸,由肠道微生物厌氧发酵膳食纤维产生,已被证明对血压具有调节作用^[41],并可通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性来降低小鼠血压,并减轻其肾脏炎症反应程度^[42]。

IF有助于降低高血压患者血压的机制可能与肠道菌群重塑、BDNF表达增加有关。肠道菌群是近年来的研究热点,多项研究表明调节肠道菌群可能是IF发挥有益作用的机制之一。这也提示研究者可尝试提取接受过IF干预者的肠道菌群,并通过开发供口服应用的微生物制剂、粪菌移植,助力高血压、糖尿病、肥胖的治疗。

5 IF与炎症反应

动脉粥样硬化是一种慢性炎症病变,是心血管疾病最常见的病理基础。血管中形成的粥样硬化斑块,可导致血管硬化和动脉狭窄。动脉粥样硬化斑块的形成、发展与脂蛋白、血管壁成分、血细胞及免疫系统之间的相互作用密切相关,而炎症递质在此过程中发挥了重要的作用^[43]。有研究表明,IF可使健康受试者白细胞和促炎细胞因子(白介素1 β 、白介素6、肿瘤坏死因子- α)水平明显降低^[44]。BHUTANI等^[45]发现,经过10周的ADF干预后,肥胖受试者脂联素水平升高,瘦素和抵抗素水平降低。瘦素和脂联素是由脂肪组织合成并释放的重要脂肪因子。高瘦素水平、低脂联素水平与胰岛素抵抗、肥胖和炎症反应的发生、发展密切相关^[46]。瘦素可使内皮细胞黏附因子表达增强,并通过激活单核细胞、中性粒细胞和嗜酸粒细胞,进而促进促炎因子产生;而脂联素则可使内皮细胞黏附因子表达降低,并通过诱导单核细胞凋亡,抑制嗜酸粒细胞和内皮细胞迁移,进而发挥抗感染作用^[47]。WAN等^[48]对雄性Wistar大鼠进行了为期3个月的IF干预,发现IF可使心肌缺血损伤大鼠炎症因子(白细胞和白介素6)表达水平降低,心肌缺血梗死面积明显变小,而这些有益作用的产生可能与大鼠脂联素水平升高有关。综上,IF可通过调节脂联素、瘦素和抵抗素等脂肪因子的活性,进而减轻炎症反应,发挥心脏保护和抗动脉粥样硬化的作用。

6 小结与展望

综上所述,IF可通过“代谢转换”、促进WAT褐变、增加细胞自噬通量、重塑肠道菌群等多种机制减缓心血管疾病的发生与发展,其为心血管疾病的防治提供了新的思路。与长期热量限制相比,虽然IF可降低患者营养不良的发生率,且方案实施过程中患者依从性较高,但仍存在以下问题亟待解决:(1)IF方案种类繁多,目前尚无可靠的临床研究证明何种IF方案对人体的益处更大;(2)大多数医务人员并未

接受过 IF 相关专业培训,且目前临床尚未形成成熟的 IF 统一管理标准和实施标准;(3)一日三餐的饮食习惯已在我国饮食文化中根深蒂固,患者或医务人员很少会去考虑改变这种饮食习惯^[4]。鉴于 IF 可能会给患者带来一定的风险,激素水平紊乱者、孕妇及哺乳期女性应对 IF 持高度谨慎的态度。此外,在正式开始 IF 前,医务人员应综合评估患者目前的健康状况,判断患者是否适合进行 IF,以避免不良事件发生。

近年来,IF 越来越受到大众的欢迎,作为一种有效的非药物治疗方法,人体和动物研究已证明,其可以产生广泛的健康益处。下一步,仍需开展更多的研究以评估不同 IF 方案在不同疾病群体中实施的有效性和安全性,并在结合患者实际情况的基础上,通过制订、实施个体化的 IF 方案来实现个性化干预。与此同时,为了更好地实现临床转化,研究者可进一步探索适宜的 IF 替代疗法,如禁食模拟药物、微生物制剂等,使 IF 能够在心血管疾病的防治中发挥更大的作用。

作者贡献:崔艳如负责文章的构思与设计、文献/资料收集、论文撰写;岑秋宇负责文章的可行性分析、文献/资料整理;魏娟芳负责论文的修订;王文春负责文章的质量控制及审校;张安仁对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SHEN C, GE J. Epidemic of cardiovascular disease in China: current perspective and prospects for the future [J]. *Circulation*, 2018, 138 (4): 342-344. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033484.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35 (9): 833-854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2019: an updated summary [J]. *Chinese Circulation Journal*, 2020, 35 (9): 833-854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
- [3] ZHANG X, ZOU Q, ZHAO B, et al. Effects of alternate-day fasting, time-restricted fasting and intermittent energy restriction DSS-induced on colitis and behavioral disorders [J]. *Redox Biol*, 2020, 32 (5): 101535. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101535.
- [4] DECABO R, MATTSON M P. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease [J]. *New Eng J Med*, 2019, 381 (26): 2541-2551. DOI: 10.1056/NEJMr1905136.
- [5] MATTSON M P, LONGO V D, HARVIE M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 39 (10): 46-58. DOI: 10.1016/j.arr.2016.10.005.
- [6] 白鑫, 赵兴胜. 25-羟维生素 D 对心血管疾病相关危险因素的影响 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2021, 53 (2): 164-166. DOI: 10.16096/J.cnki.nmgxzz.2021.53.02.012.
- [7] BROWNING J D, BAXTER J, SATAPATI S, et al. The effect of short-term fasting on liver and skeletal muscle lipid, glucose, and energy metabolism in healthy women and men [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53 (3): 577-586. DOI: 10.1194/jlr.P020867.
- [8] MATTSON M P, MOEHL K, GHENA N, et al. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19 (2): 63-80. DOI: 10.1038/nrn.2017.156.
- [9] VARADY K A, ROOHLK D J, LOE Y C, et al. Effects of modified alternate-day fasting regimens on adipocyte size, triglyceride metabolism, and plasma adiponectin levels in mice [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48 (10): 2212-2219. DOI: 10.1194/jlr.M700223-JLR200.
- [10] WILSON R A, DEASY W, STATHIS C G, et al. Intermittent fasting with or without exercise prevents weight gain and improves lipids in diet-induced obese mice [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (3): 346. DOI: 10.3390/nu10030346.
- [11] HARVIE M N, PEGINGTON M, MATTSON M P, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women [J]. *Int J Obes*, 2011, 35 (5): 714-727. DOI: 10.1038/ijo.2010.171.
- [12] LIU B, HUTCHISON A T, THOMPSON C H, et al. Effects of intermittent fasting or calorie restriction on markers of lipid metabolism in human skeletal muscle [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106 (3): e1389-1399.
- [13] MIYAMOTO J, OHUE-KITANO R, MUKOUYAMA H, et al. Ketone body receptor GPR43 regulates lipid metabolism under ketogenic conditions [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2019, 116 (47): 23813-23821. DOI: 10.1073/pnas.1912573116.
- [14] RYCHTER A M, RATAJCZAK A E, ZAWADA A, et al. Non-systematic review of diet and nutritional risk factors of cardiovascular disease in obesity [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (3): 814. DOI: 10.3390/nu12030814.
- [15] SAITO M, OKAMATSU-OGURA Y, MATSUSHITA M, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity [J]. *Diabetes*, 2009, 58 (7): 1526-1531.
- [16] HATORI M, VOLLMERS C, ZARRINPAR A, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet [J]. *Cell Metab*, 2012, 15 (6): 848-860. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.019.
- [17] LI G, XIE C, LU S, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota [J]. *Cell Metab*, 2017, 26 (4): 672-685. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.08.019.
- [18] HANATANI S, MOTOSHIMA H, TAKAKI Y, et al. Acetate alters expression of genes involved in beige adipogenesis in 3T3-L1 cells and obese KK-Ay mice [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2016, 59 (3): 207-214. DOI: 10.3164/jcbs.16-23.
- [19] VERGNES L, REUE K. Adaptive thermogenesis in white adipose tissue: is lactate the new brown (ing) [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (10): 3175-3176. DOI: 10.2337/db14-0815.
- [20] KIM K, KIM Y H, SON J E, et al. Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF-mediated alternative activation of macrophage [J]. *Cell Res*, 2017, 27 (11): 1309-1326. DOI: 10.1038/cr.2017.126.

(文献 21-48 见网址 https://www.chinagp.net/magazine/Inforlist/inforDetails?id=2720&column_Type=66)

(收稿日期: 2021-09-03; 修回日期: 2021-10-28)

(本文编辑: 陈俊杉)