

· 新进展 ·

【编者按】《中国居民营养与慢性病状况报告（2020年）》数据显示，我国成年居民超重肥胖率超过50%。肥胖既是独立的疾病，又是心脑血管疾病、糖尿病、部分癌症等慢性非传染性疾病的独立危险因素，已成为影响我国居民健康的重要公共卫生问题。以饮食改变为核心的生活方式干预，是肥胖治疗的“一线”手段。间歇性禁食作为一种新型饮食干预模式，已被证明可减轻肥胖患者的体质量，改善其糖、脂代谢，并有助于降低其心血管疾病的发生风险。社区是慢性病管理的“主战场”。作为居民健康的“守门人”，当前基层医务人员对于间歇性禁食为肥胖患者带来的诸多健康益处认知尚存不足。本期“新进展”栏目通过对间歇性禁食的常见方案及其安全性进行介绍，并对间歇性禁食在减重，改善糖、脂代谢，以及防治心血管疾病中的作用及其机制进行系统阐述，旨在为间歇性禁食在社区超重肥胖人群体质量管理中的深度推广与运用提供一定的理论依据。

间歇性禁食对减重和糖脂代谢作用的研究进展

巴涛¹，王晓丽^{2*}，常向云³



扫描二维码
查看原文

【摘要】 饮食干预是治疗肥胖的重要措施。间歇性禁食（IF）是一种正常能量和能量限制（或完全禁食）交替进行的膳食模式，主要类型包括隔日禁食、周期性禁食、限时禁食、斋月禁食等。现有研究表明，IF可通过多种机制改善肥胖及相关代谢紊乱，并促进健康。然而，何种IF方案对肥胖及相关代谢紊乱的干预效果更佳目前尚无定论。本文在介绍IF常见方案的基础上，针对IF在减轻体质量，改善血糖、血脂等方面发挥的作用及IF疗法的安全性进行综述，旨在为IF的深度推广、运用提供依据。本研究发现，IF不仅对减重有益，还有助于降低血糖和体脂，改善血脂谱，减轻胰岛素抵抗。同时IF具有较高的安全性，但在实施时仍需关注个体差异，结合个体实际。

【关键词】 间歇性禁食；肥胖；减重；糖代谢；脂代谢

【中图分类号】 R 163 R 459.3 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.329

巴涛，王晓丽，常向云. 间歇性禁食对减重和糖脂代谢作用的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (1): 122-126. [www.chinagp.net]

BA T, WANG X L, CHANG X Y. Latest developments in the effects of intermittent fasting on weight loss and glycolipid metabolism [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (1): 122-126.

Latest Developments in the Effects of Intermittent Fasting on Weight Loss and Glycolipid Metabolism BA Tao¹, WANG Xiaoli^{2*}, CHANG Xiangyun³

1.School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 830000, China

2.Department of Endocrinology, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310000, China

3.Department of Endocrinology and Metabolism, First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 830000, China

*Corresponding author: WANG Xiaoli, Associate chief physician, Associate professor; E-mail: wxldoctor@126.com

【Abstract】 Dietary intervention is an important approach to treating obesity. Intermittent fasting (IF) is a eating pattern alternating between eating and energy-restricted fasting or fasting periods, whose types mainly include alternate-day fasting, periodic fasting, time-restricted fasting, Ramadan fasting and so on. Available research has shown that IF manages obesity and obesity-related metabolic disorders to improve health through a variety of mechanisms, but there is no conclusive evidence as to which IF regimen is more sustainable and effective. To provide evidence for in-depth promotion of the application of IF, we introduced several common IF regimens, and reviewed the latest developments in the effects and safety of IF in losing weight, and improving blood glucose and lipids, and found that IF is beneficial to weight loss, blood glucose and lipids reduction, as well as insulin resistance decrease with relatively high safety, but attentions should be paid to individual differences during the actual implementation of IF.

【Key words】 Intermittent fasting; Obesity; Weight loss; Glucose metabolism; Lipid metabolism

基金项目：浙江省基础公益研究计划项目（LGF21H070002）；浙江省医药卫生科技计划项目（2021KY113）

1.830000 新疆维吾尔自治区石河子市，石河子大学医学院 2.310000 浙江省杭州市，浙江省立同德医院内分泌科 3.830000 新疆维吾尔自治区石河子市，石河子大学医学院第一附属医院内分泌代谢科

*通信作者：王晓丽，副主任医师，副教授；E-mail: wxldoctor@126.com

本文数字出版日期：2021-11-10

肥胖是由于长期能量摄入大于能量消耗所致的慢性代谢性疾病^[1]。据报道,我国居民超重肥胖率持续上升,已超过50%^[2-3]。肥胖及相关代谢性疾病已给社会带来沉重负担。近年来,国内外肥胖相关指南均强调通过生活方式干预、药物治疗及手术治疗等措施干预肥胖^[4-5]。实践证明,上述治疗方案取得的效果不甚理想,且药物不良反应和手术并发症的发生也对患者的生命健康造成了严重威胁^[6-7]。因此,寻求一种新的有效方法以减轻超重/肥胖患者体质量,并改善其代谢紊乱显得尤为重要和迫切。间歇性禁食(intermittent fasting, IF)是一种正常能量和能量限制(或完全禁食)交替进行的膳食模式,已引起了国外学者的广泛关注^[8]。研究发现,IF不仅能够减轻体质量,还可改善糖、脂代谢,可一定程度上降低糖尿病、心血管疾病和脑卒中的发病风险,甚至有助于抑制肿瘤生长,预防阿尔茨海默病和帕金森病等^[9]。鉴于IF方案种类多样,且我国研究者对IF可改善肥胖及相关代谢紊乱的关注和重视程度不足,本文在介绍IF常见方案的基础上,着重阐述IF对体质量控制和糖、脂代谢的影响,并就IF的安全性进行深入分析,旨在为IF在肥胖及其相关疾病治疗中的深度运用提供理论依据。

1 IF的种类

1.1 隔日禁食(alternate day fasting, ADF) ADF,即每隔一日完全禁食^[10]。ADF是目前研究最多,最为流行,也最具有代表性的IF方案。根据禁食日是否摄入热量,ADF又可分为完全禁食(complete alternate-day fasting, CADF)和改良禁食(modified alternate-day fasting, MADF)两种。与CADF方案下禁食日受试者不摄入任何含有热量的食物不同,MADF方案下,禁食日受试者摄入的热量控制在平日的25%以内即可^[11]。相较于CADF,MADF方案目前应用更为广泛。MADF的禁食时间一般在30 h和40 h之间^[12-13]。若受试者于星期一(第一个摄食日)的24时摄取最后一餐,星期三(第二个摄食日)的6时摄取下一餐,则禁食时间为30 h;而受试者若于星期一(第一个摄食日)的17时摄取最后一餐,星期三(第二个摄食日)9时摄取下一餐,则禁食时间为40 h。ADF的持续周数不同,对人体代谢的影响不尽相同。4周的严格ADF(即使处于非禁食日)已被证明可在减轻健康中年人体质量(4.5%)的同时,减少其体内脂肪量(特别是躯干脂肪),改善其脂肪与肌肉的比例,降低其心血管疾病生物标志物水平,并提升其血清 β -羟丁酸水平^[14]。CAI等^[15]发现,在对非酒精性脂肪肝患者进行为期12周的ADF干预后,其血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)水平均明显减低。而更为长期的ADF(>6个月)可使健康中年人的细胞黏附分子(ICAM-1)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和代谢调节器三碘甲状腺原氨酸(FT_3)水平降低,且低水平的 FT_3 并不会导致甲状腺功能受损^[14]。上述结果均说明ADF可作为治疗超重/肥胖及相关代谢性疾病的有效措施。

1.2 周期性禁食(periodic fasting, PF) PF,即一段时期内或每周禁食1~2 d;禁食日限制能量摄入在平日的20%~25%水平,其余时间可以自由摄食^[16]。5:2 IF是PF中最经典的方案,即一周内5 d可以自由摄食,连续或非连续的2 d内摄

入的热量仅占正常所需的1/4~1/3^[17]。在PF方案下,受试者无需长时间禁食,即使在禁食日也可少量摄入食物,并且PF允许受试者灵活选择禁食时间,这也使得PF对受试者日常工作、生活的影响较小。目前,PF正被越来越多的人所接受。PF作为一种饮食治疗方法对许多疾病的治疗可起到一定的积极作用。研究发现,对于接受冠状动脉造影的患者,PF能够改善其新陈代谢、降低其血糖和体质指数(BMI)^[18]。同时PF还有助于降低心导管术后患者心力衰竭发生率^[19],可在一定程度上预防心血管疾病和代谢综合征(MS)的发生、发展。此外,PF还可通过促进正常组织DNA损伤修复、上调细胞自噬通量、提高肿瘤细胞对凋亡刺激的敏感性等方式,提高肿瘤细胞对化疗的敏感性,进而有助于提高化疗效果,延缓肿瘤的生长或转移^[20]。

1.3 限时禁食(time restricted feeding, TRF) TRF,即在一天中的特定时间段内摄入食物。受试者被要求每日须在规定的时间窗(6~8 h)内摄入食物,其余时间不再摄入任何食物(饮水不限)^[21]。TRF仅限制摄食的时间,但不限制食物的种类和热量,在临床上易于开展。近年来的研究显示,TRF在改善肥胖及相关代谢性疾病、抗衰老、抗肿瘤等方面具有一定作用。YE等^[22]探究了限时喂养对小鼠肠道微生物区系昼夜节律和肝脏代谢的影响,发现与自由摄食、高脂喂养的小鼠相比,限时、高脂喂养的小鼠体质量增加较少,肝脏脂肪变性较轻,且肝脏中TG水平较低。许多研究也证实了TRF对人体的益处。SUTTON等^[23]发现,早期限时进食(early time-restricted feeding, ETRF)可提高糖尿病前期男性患者的胰岛素敏感性,降低其血压,改善其氧化应激状态。JAMSHED等^[24]的研究表明,ETRF使受试者的24 h血糖水平得到明显改善的同时,有助于促进其生物钟基因表达,改变其脂质和氨基酸代谢产物的节律性,甚至可增加其细胞自噬能力,进而延缓其衰老。此外,TRF在肾脏肿瘤患者中也显示出良好的抗肿瘤效果^[25]。

1.4 斋月禁食(ramadan fasting, RF) 斋月的历史可追溯到千年前。迄今,许多宗教仍保留着RF的传统,但不同宗教斋戒的形式存在差异,其中以伊斯兰教的RF最具代表性。斋月是伊斯兰历第9个月,该月名字意为“禁月”,是穆斯林封斋的一个月。斋月期间,穆斯林每日自破晓至日落均得禁欲、禁食、禁饮(包括水、饮料、药物等)。有研究者对RF与疾病的关系进行了论证,发现RF可通过改变睡眠、能量代谢及体温方面的生理节律,减轻中至重度银屑病患者的疾病严重程度^[26]。相反地,也有研究报道,RF带来的睡眠模式、饮食习惯、体力活动改变,可能会对个体的体力、智力及人际交往产生负面影响^[27]。尽管有研究表明RF对疾病治疗有益,但此模式与宗教密切相关,且不符合大众的生活规律,因此RF在临床应用受到一定程度的限制。

2 IF对体质量的作用

IF是目前比较流行的减重方式,其减重作用机制是多方面的,包括转变能量代谢模式、诱导细胞自噬、调节肠道菌群、改变生理节律等。在饥饿状态下,机体通过自噬途径满足细胞的代谢需求。在IF期间,肝细胞自噬作用增强,可为细胞

提供氨基酸、葡萄糖和游离脂肪酸等,以用于生成能量和合成新的大分子^[28]。IF 还可通过调节肠道菌群减轻体重。LI 等^[29]研究发现体质量正常者和超重/肥胖患者肠道菌群构成不同,而 IF 可促进白色脂肪褐变,并通过塑造肠道微生物区系来减轻肥胖。此外,昼夜节律紊乱所引发的生理节律紊乱也会导致肥胖,而 TRF 可通过调节昼夜节律基因的表达和肠道微生物构成,防治肥胖及糖脂代谢紊乱^[30]。

IF 的减重作用已经在临床试验中得到证实。现有研究结果显示,4~24 周的严格 IF 可使受试者体质量下降 4%~10%^[31]。VARADY 等^[32]在为期 10 周的研究中发现,无论对于超重/肥胖患者,还是体质量正常者,ADF 均能够减轻其体质量并持续降低其体脂含量。DOMASZEWSKI 等^[33]发现,6 周的 TRF 干预可降低 ≥ 60 岁超重女性的体脂率和 BMI,且并未对其骨骼肌质量产生不利影响,有利于实现合理、科学减重,即降低体脂率的同时避免肌肉流失。相反地,UROOJ 等^[34]发现,RF 导致的体质量减轻与肌肉质量下降有关。HEILBRONN 等^[35]也发现,采用 ADF 方案减重的过程中,随着脂肪组织的不断减少,去脂体质量逐渐下降。一项荟萃分析结果显示,RF 可使超重/肥胖人群体质量平均下降 1.46 kg,但在禁食结束后的 2~5 周其体质量呈现反弹趋势,并且 RF 对体质量正常者无明显减重作用^[36]。还有学者指出,IF 与限制热量饮食相比,在减重方面发挥的作用并无明显差异,但 IF 在维持瘦体质量方面更有优势^[37]。目前,IF 对减重的影响仍有争议,且现有证据还无法证明何种 IF 方案的减重效果更佳、更持久。造成上述研究结果不一致的原因可能为不同研究中 IF 的持续时间,研究对象的基础体质量、年龄、性别、依从性等存在明显差异。值得注意的是,受试者的依从性是影响 IF 实施效果的重要因素,而如何提高受试者的依从性是 IF 方案实施中须突破的难点。

3 IF 对糖代谢的作用

许多动物实验发现,IF 有助于降低空腹血糖水平、胰岛素水平,并改善胰岛素抵抗。BAUMEIER 等^[38]发现,对新西兰肥胖小鼠实施 4 周 IF 后,IF 可通过调节脂滴蛋白组成、降低细胞二酰甘油(DAG),改善高脂饮食诱导的血糖升高和胰岛素抵抗。YANG 等^[39]报道,在高脂饮食喂养的条件下实施 ADF 可降低小鼠的体质量、血糖,改善其胰岛素抵抗和肝纤维化,并抑制其肝脏内 Toll 样受体 4/NF-κB 炎症信号通路。IF 还可通过调控脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达来改善机体葡萄糖稳态^[40]。脑内 BDNF 信号通路通过增强肝脏和肌肉细胞对胰岛素的敏感性来调节外周葡萄糖水平,而 BDNF 信号的缺失可能造成糖代谢紊乱^[41]。既往研究发现,IF 能够纠正因 BDNF 不足引起的糖代谢紊乱^[42],但并非禁食时间越长,糖代谢紊乱被纠正的效果越好^[43]。MUNHOZ 等^[43]发现,长时间(24 h)禁食与自由摄食交替 12 周后,大鼠胰岛细胞自由基生成明显增多,进而诱导其 β 细胞功能障碍与凋亡,最终导致大鼠体脂量增加,并发生高胰岛素血症。

人体试验显示,禁食 12~24 h 后,机体血浆葡萄糖水平、肝脏葡萄糖输出下降 ≥ 20%^[31]。ALLAF 等^[44]比较了 IF 和

持续热量限制(continuous energy restriction, CER)在发挥减重、降糖等作用方面的差异,结果显示,IF 组较自由进食组体质量下降明显,且减重效果差异在短期内(≤ 3 个月)即可显现;无论是短期干预还是中长期(3~12 个月)干预,IF 组与 CER 组血糖和体质量改善情况均无明显差异,但 IF 在提高 MS 患者胰岛素敏感性方面具有一定优势。一项针对 MS 患者的蛋白质组学研究发现,采用 TRF 方案干预 4 周后,受试者的胰岛素信号关键调控蛋白(VPS8、POLRMT、胰岛素样生长因子结合蛋白-5)上调^[45]。虽然受试者的血糖降低不明显,但其 BMI、腰围和血压、稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均有所下降^[45],这也提示 TRF 可能成为治疗 MS 的有效方法。

4 IF 控制糖尿病的作用

虽然 IF 对糖代谢、胰岛素抵抗等具有一定的调节作用,然而能否将其应用于糖尿病治疗尚存争议。ARNASON 等^[46]发现,对糖尿病患者实施为期 2 周的 TRF,可使机体胰岛素介导的葡萄糖摄取能力明显增强,进而可降低其血糖水平。BESHYAH 等^[47]研究结果显示,RF 在改善糖尿病患者血糖水平的同时,并未增加其酮症酸中毒的发生风险。也有报道,糖尿病患者在 RF 期间血糖情况既未恶化也未改善,但该项研究并未对 1 型糖尿病和 2 型糖尿病进行明确的区分^[48]。一项关于睡眠行为的研究结果显示,RF 期间糖尿病患者的睡眠时间缩短、睡眠质量下降,尤其以男性糖尿病患者更为明显,这可能导致糖尿病患者血糖控制不佳,并增加其低血糖的发生风险^[49]。有学者指出,RF 期间糖尿病患者无法规律进食和使用降糖药物,将会造成其血糖大幅度波动(夜间过度进食使得血糖升高,而日间禁食又可能诱发低血糖),特别是对于需注射胰岛素的患者而言,RF 令平稳控制血糖变得更为困难^[50]。关于 IF 对糖尿病患者的降糖作用及其安全性,目前还缺乏高质量的临床研究结果加以证实,但不可否认的是 IF 可通过改善肥胖和胰岛素抵抗,改善糖尿病患者的健康状况。

5 IF 对脂代谢的作用

脂肪是机体重要的储能和供能组织。在能量摄入不足或短暂禁食的状态下,机体会发生“代谢转换”,即细胞耗尽其可快速获得的糖类能量储存后,会通过较慢的代谢过程开始将脂肪转化为能量。IF 使这种“代谢转化”周而复始地发生,有利于降低体脂,改善血脂谱。同时 IF 能够减少内脏脂肪,加速皮下脂肪的脂解作用,降低血浆 TG、TC 和游离脂肪酸的水平。动物实验发现 ADF 可通过调节肠道微生物区系,选择性上调米色细胞中单羧酸转运蛋白 1 的表达,进而促进米色脂肪形成,从而改善肥胖、胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性^[51]。脂联素(adiponectin, ADPN)和瘦素(leptin, LP)是由脂肪细胞分泌的内源性生物活性多肽或蛋白质。IF 可通过增加 ADPN 基因表达,降低 LP 基因表达,使小鼠皮下脂肪细胞褐变,从而促进小鼠脂肪产热,改善小鼠脂肪组织的炎症状态^[52]。同时,昼夜节律改变对机体 LP、ADPN、胰岛素等的水平也有影响。在实施 RF 期间,睡眠和活动模式的变化可使受试者体内 ADPN 水平升高,进而可促进其骨骼肌细胞的脂肪酸氧化^[53]。

此外,临床研究还发现,ADF对降低LDL-C水平、升高高密度脂蛋白胆固醇水平有一定优势^[54-55];PF可明显降低MS患者体脂量^[56];短期TRF对促进白色脂肪组织褐变效果明显,并可通过调节沉默调节蛋白5(SIRT5)水平和提升循环中琥珀酸水平来促进脂肪代谢^[57]。由此可见,采用不同的IF模式,受试者的临床获益可能不同。因此,在为患者制定IF方案时应高度关注其个体需求,注重个体化和差异化。

6 IF的安全性

虽然大量研究证实了IF在预防和治疗疾病中发挥的积极作用,但IF并非绝对安全,医务人员须高度关注IF引起严重不良反应的风险。在IF初期,受试者需忍受饥饿,可能出现注意力不集中、头晕、低血糖、便秘、轻微的认知不良等^[58]。因此,医务人员需要严格把握IF疗法的适应证和禁忌证,在实施干预方案时须遵循循序渐进、动态评估与静态评估相结合的原则。一项多中心观察性研究发现,IF联合服用降糖药物可能导致糖尿病患者,尤其是1型糖尿病患者,发生严重低血糖,甚至导致其死亡^[59]。故对于易发生低血糖的患者,应尽可能避免采用IF疗法来治疗肥胖及相关代谢性疾病。CARTER等^[60]建议,对于糖化血红蛋白(HbA_{1c})<7%的糖尿病患者,实施IF疗法时需要停用降糖药物;而对于HbA_{1c}在7%和10%之间的糖尿病患者,仅在禁食日停用降糖药物即可,这将有助于减少低血糖的发生。此外,在老年人中,IF更容易引发低血糖,进而诱发心血管事件^[61]。因此,在判断患者能否采用IF疗法进行疾病干预时,须充分考虑患者的年龄和基础疾病。

7 小结与展望

肥胖及相关代谢紊乱正严重威胁着人类的健康。本文在介绍IF常见方案的基础上,针对IF在减轻体质量,改善血糖、血脂等方面发挥的作用及IF疗法的安全性进行了综述。既往大量的基础、临床研究已证实,IF可作为一种经济、有效、可行的减重方法。IF除了可应用于肥胖、糖尿病、MS等代谢性疾病的防治外,还有望成为防治心血管疾病、肿瘤、神经退行性疾病等的重要辅助措施,但IF在临床上的推广仍然面临挑战。现仍缺乏大样本、多中心的随机对照研究/前瞻性研究对IF长期实施的效果和安全性加以证实,且仍有诸多关键、核心问题等待充分解答,如IF作用的具体分子机制、IF及各IF方案的适用人群、IF的最佳疗程、不同IF方案治疗肥胖及相关代谢紊乱的效果差异等。此外,在精准化医疗的大背景下,医务人员在为超重/肥胖患者制定治疗方案时,不应仅将目光局限于IF,应将IF与适度锻炼、高蛋白饮食、健康宣教等措施紧密结合,从多维度审视、治疗肥胖及相关代谢性疾病。同时,针对不同类型的超重/肥胖患者,应致力于为其制定个体化、精准化的减重方案,并给予其适当鼓励及心理干预,以期达到减重效果最优化、体质量维持长期化这一目标。因此,个体化IF方案的制定与实施应是未来研究的重点。

作者贡献:巴涛负责文献资料收集、论文撰写;王晓丽负责选题确立、论文修订,并提供经费支持;常向云负责研究指导,并对文章监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] RANGEL-HUERTA O D, PASTOR-VILLAESCUSA B, GIL A. Are we close to defining a metabolomic signature of human obesity? A systematic review of metabolomics studies [J]. *Metabolomics*, 2019, 15 (6): 93-124. DOI: 10.1007/s11306-019-1553-y.
- [2] HUA J, ZHANG L, GAO D, et al. Prevalence of overweight and obesity among people aged 18 years and over between 2013 and 2018 in Hunan, China [J]. *Int J Env Res Pub He*, 2020, 17 (11): 4048-4060. DOI: 10.3390/ijerph17114048.
- [3] ZHANG L, WANG Z, WANG X, et al. Prevalence of overweight and obesity in China: results from a cross-sectional study of 441 thousand adults, 2012-2015 [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2020, 14 (2): 119-126. DOI: 10.1016/j.orep.2020.02.005.
- [4] FITZPATRICK S L, WISCHENKA D, APPELHANS B M, et al. An evidence-based guide for obesity treatment in primary care [J]. *Am J Med*, 2016, 129 (1): e111-117. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.07.015.
- [5] MCGOWAN B M. A practical guide to engaging individuals with obesity [J]. *Obesity Facts*, 2016, 9 (3): 182-192. DOI: 10.1159/000445193.
- [6] MILANO W, DEBIASIO V, DIMUNZIO W, et al. Obesity: the new global epidemic pharmacological treatment, opportunities and limits for personalized therapy [J]. *Endocr Metab Immune*, 2020, 20 (8): 1232-1243. DOI: 10.2174/1871530320666200515112853.
- [7] SHARAIHA R Z, HAJIFATHALIAN K, KUMAR R, et al. Five-year outcomes of endoscopic sleeve gastropasty for the treatment of obesity [J]. *Clin Gastroenterol H*, 2021, 19 (5): 1051-1057. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.055.
- [8] ANTON S D, MOEHL K, DONAHOO W T, et al. Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting [J]. *Obesity*, 2018, 26 (2): 254-268. DOI: 10.1002/oby.22065.
- [9] 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.
- [10] TRIPOLT N J, STEKOVIC S, ABERER F, et al. Intermittent fasting (alternate day fasting) in healthy, non-obese adults: protocol for a cohort trial with an embedded randomized controlled pilot trial [J]. *Adv Ther*, 2018, 35 (8): 1265-1283. DOI: 10.1007/s12325-018-0746-5.
- [11] PARVARESH A, RAZAVI R, ABBASI B, et al. Modified alternate-day fasting vs. calorie restriction in the treatment of patients with metabolic syndrome: a randomized clinical trial [J]. *Complement Ther Med*, 2019, 47 (12): 102187. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.08.021.
- [12] TEMPLEMAN I, GONZALEZ J T, THOMPSON D, et al. The role of intermittent fasting and meal timing in weight management and metabolic health [J]. *P Nutr Soc*, 2020, 79 (1): 76-87. DOI: 10.1017/s0029665119000636.
- [13] TINSLEY G M, LABOUNTY P M. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans [J]. *Nutr Rev*, 2015, 73 (10): 661-674. DOI: 10.1093/nutrit/nuv041.
- [14] STEKOVIC S, HOFER S J, TRIPOLT N, et al. Alternate day

- fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans [J] . *Cell Metab*, 2019, 30 (3) : 462-476. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.07.016.
- [15] CAI H, QIN Y L, SHI Z Y, et al. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial [J] . *BMC Gastroenterol*, 2019, 19 (1) : 219-227. DOI: 10.1186/s12876-019-1132-8.
- [16] LILJA S, STOLL C, KRAMMER U, et al. Christensenella five days periodic fasting elevates levels of longevity related and sirtuin expression in humans [J] . *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (5) : 2331-2346. DOI: 10.3390/ijms22052331.
- [17] WILHELM-DE-TOLEDO F, GRUNDLER F, SIRTORI C R, et al. Unravelling the health effects of fasting: a long road from obesity treatment to healthy life span increase and improved cognition [J] . *Ann Med*, 2020, 52 (5) : 147-161. DOI: 10.1080/07853890.2020.1770849.
- [18] HORNE B D, MUHLESTEIN J B, MAY H T, et al. Relation of routine, periodic fasting to risk of diabetes mellitus, and coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography [J] . *Am J Cardio*, 2012, 109 (11) : 1558-1562. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.01.379.
- [19] BARTHOLOMEW C L, MUHLESTEIN J B, ANDERSON J L, et al. Association of periodic fasting lifestyles with survival and incident major adverse cardiovascular events in patients undergoing cardiac catheterization [J] . *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 20 (9) : zwaa050. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa050.
- [20] SADEGHIAN M, RAHMANI S, KHALESIS S, et al. A review of fasting effects on the response of cancer to chemotherapy [J] . *Clin Nutr*, 2020, 40 (4) : 1669-1681 DOI: 10.1016/j.clnu.2020.10.037.
- [21] MORO T, TINSLEY G, BIANCO A, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males [J] . *J Transl Med*, 2016, 14 (1) : 290-300. DOI: 10.1186/s12967-016-1044-0.
- [22] YE Y, XU H, XIE Z, et al. Time-restricted feeding reduces the detrimental effects of a high-fat diet, possibly by modulating the circadian rhythm of hepatic lipid metabolism and gut microbiota [J] . *Front Nutr*, 2020, 14 (7) : 285-296. DOI: 10.3389/fnut.2020.596285.
- [23] SUTTON E F, BEYL R, EARLY K S, et al. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes [J] . *Cell Metab*, 2018, 27 (6) : 1212-1221. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.010.
- [24] JAMSHED H, BEYL R A, DELLA-MANNA D L, et al. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans nutrients [J] . *Nutrients*, 2019, 11 (6) : 1234-1250. DOI: 10.3390/nu11061234.
- [25] TURBITT W J, ORLANDELLA R M, GIBSON J T, et al. Therapeutic time-restricted feeding reduces renal tumor bioluminescence in mice but fails to improve anti-CTLA-4 efficacy [J] . *Anticancer Res*, 2020, 40 (10) : 5445-5456. DOI: 10.21873/anticancer.14555.
- [26] DAMIANI G, WATAD A, BRIDGEWOOD C, et al. The impact of ramadan fasting on the reduction of PASI score, in moderate-to-severe psoriatic patients: a real-life multicenter study [J] . *Nutrients*, 2019, 11 (2) : 277-287. DOI: 10.3390/nu11020277.
- [27] CHERIF A, ROELANDS B, MEEUSEN R, et al. Effects of intermittent fasting, caloric restriction, and ramadan intermittent fasting on cognitive performance at rest and during exercise in adults [J] . *Sports Med*, 2016, 46 (1) : 35-47. DOI: 10.1007/s40279-015-0408-6.
- [28] UENO T, KOMATSU M. Autophagy in the liver: functions in health and disease [J] . *Nat Rev Gastro Hepat*, 2017, 14 (3) : 170-184. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.185.
- [29] 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 (5) : 801-820. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.10.007.
- [30] ZEB F, WU X, CHEN L, et al. Effect of time-restricted feeding on metabolic risk and circadian rhythm associated with gut microbiome in healthy males [J] . *Br J Nutr*, 2020, 123 (11) : 1216-1226. DOI: 10.1017/s0007114519003428.
- [31] FREIRE R. Scientific evidence of diets for weight loss: different macronutrient composition, intermittent fasting, and popular diets [J] . *Nutrition*, 2020, 69 (7) : 549-554. DOI: 10.1016/j.nut.2019.07.001.
- [32] VARADY K A, BHUTANI S, KLEMPER M C, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial [J] . *Nutr J*, 2013, 12 (1) : 146-154. DOI: 10.1186/1475-2891-12-146.
- [33] DOMASZEWSKI P, KONIECZNY M, PAKOSZ P, et al. Effect of a six-week intermittent fasting intervention program on the composition of the human body in women over 60 years of age [J] . *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17 (11) : 4138-4147. DOI: 10.3390/ijerph17114138.
- [34] UROOJ A, PAI KOTEBAGILU N, SHIVANNA L M, et al. Effect of ramadan fasting on body composition, biochemical profile, and antioxidant status in a sample of healthy individuals [J] . *Int J Endocrinol Metab*, 2020, 18 (4) : e107641. DOI: 10.5812/ijem.107641.
- [35] HEILBRONN L K, SMITH S R, MARTIN C K, et al. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism [J] . *Am J Clin Nutr*, 2005, 81 (1) : 69-73. DOI: 10.1093/ajcn/81.1.69.
- [36] FERNANDO H A, ZIBELLINI J, HARRIS R A, et al. Effect of ramadan fasting on weight and body composition in healthy non-athlete adults: a systematic review and Meta-analysis [J] . *Nutrients*, 2019, 11 (2) : 478-502. DOI: 10.3390/nu11020478.
- [37] VARADY K A. Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss [J] . *Obes Rev*, 2011, 12 (7) : e593-601. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00873.x.
- (参考文献 38-61 见网址 https://www.chinagp.net/magazine/Inforlist/inforDetails?id=2721&column_Type=66)
- (收稿日期: 2021-09-13; 修回日期: 2021-10-27)
- (本文编辑: 陈俊杉)