

网络出版时间: 2020-9-24 13:13 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20200923.1151.021.html>

◇ 预防医学研究 ◇

# 孕期/哺乳期高脂饮食对子代小鼠糖脂代谢和体成分的影响

李 毅<sup>1</sup>, 侯韦莲<sup>2</sup>, 李伟红<sup>1</sup>, 李 李<sup>3</sup>

**摘要** 目的 研究在不同时期(孕期/哺乳期)给予小鼠高脂饲料喂养对子鼠成年后代谢及体脂情况影响。方法 将ICR孕鼠随机分为对照(C)组、高脂(H)组,母鼠分娩后,哺乳期每组再随机分成2组(C)组、(H)组,共4组:CC组、CH组、HC组、HH组。子代小鼠第21天断乳后,所有组子鼠均普通饲料喂养,喂养至第8周(青春期末)后,除对照组(CC)外其他3组给予高脂饲料喂养至第15周。结果 子代小鼠出生时H组胎盘、胎鼠血糖、胆固醇高于C组。第8周时HH组血清总胆固醇水平高于CH组。第15周时CH组在体质量、体脂百分比、胰岛素水平高于CC组,HH组空腹血糖高于CC组。结论 孕期高脂饮食可以导致胎鼠糖脂代谢紊乱;母体哺乳期高脂饮食,子代小鼠成年后经高脂饮食诱导更容易导致肥胖和代谢紊乱。

关键词 小鼠;高脂饮食;体成分

中图分类号 R 151.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)11-1754-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.11.021

随着经济社会的发展人们生活水平的提高,居民膳食模式逐渐“西化”,高脂肪、高糖膳食致使居民超重和肥胖呈现迅速上升的趋势,为公共卫生慢性病防治带来重大挑战。张铸业等<sup>[1]</sup>调查表明,中国贵州省成年人中心性肥胖患病率高达26.7%;并且从21世纪初以来青少年肥胖率增加,肥胖趋向于年轻化、低龄化发展<sup>[2]</sup>。研究表明,生命早期营养状态对子代生长发育以及代谢至关重要,早期的不良宫内环境会对子代产生不良影响<sup>[3]</sup>,孕期肥胖与产风险发生有关<sup>[4]</sup>,且会造成子代生长代谢紊乱<sup>[5]</sup>。母体孕期/哺乳期高脂饮食导致小鼠活动和进食节律的改变<sup>[6]</sup>,甚至是行为改变<sup>[7]</sup>,基因及环境因素共同导致肥胖的发生和发展。目前已对孕

期、哺乳期高脂饮食对子代影响做了大量研究,但对子代成年后代谢及体成分研究较少,因此需要进一步的研究确定“关键窗口期”。为此,该研究探讨孕期、哺乳期高脂饮食的单独效应以及联合效应对子代成年后代谢及体成分的影响,为预防母体高脂饮食引起的子代成年后肥胖及代谢异常提供科学的实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 饲料** 普通饲料和高脂饲料均购于江苏省协同生物工程有限责任公司,配方见表1。

表1 饲料配方(每100g所含营养素)

饲料类型	蛋白质 (g)	脂肪 (g)	碳水化合物 (g)	能量 (kcal)
普通饲料	18.9	4.6	54.3	341.4
高脂饲料	19.0	26.3	43.8	487.8

**1.1.2 动物来源及分组** 从北京维通利华公司购买鼠龄为8周的SPF级ICR雌性小鼠,体质量25.0~30.0g。动物饲养环境保持8:00~20:00为光照时间,室温(22±5)℃,相对湿度(50±5)%。适应性喂养一周后于晚间20:00~21:00合笼。以次日早晨查到阴栓定为受孕第0天,记为GD0,受孕鼠随机分为对照组(C)和高脂组(H),每组12只母鼠,于孕18.5d分娩后哺乳期每组再随机分成2组(C)组、(H)组,所有组每窝均保留10只,确保营养均化,共分成4组(每组母鼠n=6):CC组、CH组、HC组、HH组。子代小鼠第21天断乳后,所有组子鼠(雄性)均给予普通饲料喂养,喂养至第8周后,除对照组(CC)外其他3组给予高脂饲料喂养至第15周,分别在出生、断乳、第8周、第15周测量小鼠体质量。第8、15周时测体脂含量,并于麻醉后剖杀部分小鼠,记录肝脏、肾脏重量,测量空腹血糖等指标。该实验过程中尽量减少实验动物的痛苦和减少实验动物用量,遵循国家科学技术部条件财务司颁布的《中华人民共和国实验动物管理条例》,禁止任何虐

2020-06-01 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:140805MH160)

作者单位:中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)<sup>1</sup>老年医学科、<sup>2</sup>临床营养科,合肥 230001<sup>3</sup>安徽医科大学营养与食品卫生学系,合肥 230032

作者简介:李 毅,男,初级营养师;

李 李,女,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail:1203699464@qq.com

待动物行为。

## 1.2 方法

**1.2.1 体脂测定** 采用文献中所述方法检测胎鼠体脂<sup>[8]</sup>。具体操作方法为: 精确称量胎鼠后于高温蒸煮、匀浆, 用有机溶剂氯仿萃取体内脂肪, 氮气吹干称重, 计算体脂含量。成年小鼠麻醉后采用双能 X 线法( dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA) 测量体脂。

**1.2.2 脏器重量** 麻醉后眼球静脉取血, 剖杀小鼠后取肝脏、肾脏, 称重。

**1.2.3 生化指标的测定** 测量空腹血糖, 剖杀小鼠, 留取血清、肝脏等样本。采用放射免疫法分析血清胰岛素、胰高血糖素, 试剂盒测量血清胆固醇、三酰甘油。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 软件进行统计分析, 结果以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间采用单因素方差分析, LSD 法进行两两比较, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 孕期末母鼠和胎鼠指标测定** 2 组母鼠孕期末体质量、孕期增重以及子代小鼠在出生时差异无

统计学意义。与对照组比较, 孕期高脂组胎鼠的胎盘重量、血糖水平、血清总胆固醇水平升高, 血清胰岛素水平低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 胎鼠血清三酰甘油、胰高血糖素水平跟对照组比较差异无统计学意义, 见表 2。

**2.2 青春期末子鼠指标测定** 断乳时其他 3 组 (CH、HC、HH) 体质量高于对照组 (CC), 断乳后给予正常饮食。8 周龄时, 除 HH 组血清 TCH 高于单纯哺乳期高脂组 CH 组外, 其余指标均差异无统计学意义。见表 3。

**2.3 成年后子鼠指标测定** 8 周后 (青春期末) 给予高脂饮食诱导, 15 周时 CH 组在体质量、体脂百分比和肝脏重量高于 CC, 说明单纯哺乳期饮食成年后经高脂饮食诱导更易导致肥胖、脂肪肝等代谢性疾病。15 周龄时, HH 组血糖高于 CC 组, CH 组胰岛素水平高于 CC 组, 差异有统计学意义, 其余指标差异无统计学意义, 见表 4。

## 3 讨论

宫内环境和产后早期环境对后代的发育至关重要。已有的研究包括孕前、孕期肥胖模型或高脂饮食模型<sup>[9-10]</sup>, 表明母体孕期/哺乳期高脂饮食导致

表 2 孕期末母鼠和胎鼠测量指标 ( $n = 12, \bar{x} \pm s$ )

项目	C 组	H 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
母鼠体质量 (g)	57.59 ± 1.53	60.07 ± 1.09	1.301	0.207
孕期增重 (g)	32.58 ± 1.32	34.05 ± 1.07	0.822	0.417
胎鼠体质量 (g)	1.28 ± 0.03	1.29 ± 0.03	0.243	0.810
胎盘重量 (g)	0.09 ± 0.02	0.11 ± 0.03	2.060	0.040
胎鼠血糖 (mmol/L)	1.79 ± 0.56	2.45 ± 0.66	2.192	0.045
胎鼠 TG (mmol/L)	0.45 ± 0.17	0.32 ± 0.13	1.567	0.146
胎鼠 TCH (mmol/L)	2.28 ± 0.15	2.82 ± 0.37	3.041	0.014
胎鼠胰岛素 (mmol/L)	21.31 ± 3.79	16.41 ± 2.98	2.490	0.032
胎鼠胰高血糖素 (pg/ml)	379.90 ± 69.84	333.90 ± 42.12	1.382	0.197
体脂百分比 (%)	7.99 ± 0.90	7.46 ± 0.30	1.117	0.307

C 组: 对照组; H 组: 高脂组; TG: 三酰甘油; TCH: 总胆固醇

表 3 青春期末子鼠测量指标 ( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )

指标	CC 组	CH 组	HC 组	HH 组	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
体质量 (g)	31.85 ± 4.62	33.13 ± 5.39	31.27 ± 4.34	33.70 ± 4.12	0.157	0.924
肝脏重量 (g)	1.62 ± 0.48	1.64 ± 0.32	1.49 ± 0.20	1.53 ± 0.23	0.270	0.846
肾脏重量 (g)	0.51 ± 0.11	0.53 ± 0.11	0.51 ± 0.12	0.57 ± 0.15	0.308	0.819
血糖 (mmol/L)	6.07 ± 1.22	6.70 ± 1.31	5.68 ± 1.44	6.55 ± 1.81	0.871	0.472
血清 TG (mmol/L)	0.91 ± 0.39	1.62 ± 0.66	1.22 ± 0.46	1.11 ± 0.47	0.980	0.423
血清 TCH (mmol/L)	3.20 ± 0.59	2.77 ± 0.83	4.13 ± 0.90	4.68 ± 1.40*	4.646	0.013
胰岛素 (mmol/L)	30.34 ± 17.73	23.52 ± 11.03	33.38 ± 12.47	24.93 ± 6.78	0.801	0.508
胰高血糖素 (pg/ml)	452.60 ± 59.24	378.80 ± 24.56	436.11 ± 77.70	392.70 ± 19.58	2.731	0.071
体脂百分比 (%)	7.97 ± 4.57	12.17 ± 5.65	9.12 ± 3.75	11.60 ± 3.14	1.251	0.318

CC 组: 对照组; CH 组: 哺乳期高脂组; HC 组: 孕期高脂组; HH: 哺乳期和孕期同时高脂组。TG: 三酰甘油, TCH: 总胆固醇; 与 CH 组比较: \*  $P < 0.05$

表 4 成年后子鼠测量指标(  $n = 6 \bar{x} \pm s$  )

指标	CC 组	CH 组	HC 组	HH 组	F 值	P 值
体质量( g )	34.75 ± 6.62	49.43 ± 7.28*	45.10 ± 7.03	43.60 ± 6.22	5.056	0.009
体脂百分比( % )	13.39 ± 6.23	24.66 ± 8.88*	17.23 ± 7.08	23.59 ± 2.96	3.882	0.025
肝脏重量( g )	1.40 ± 0.40	2.25 ± 0.78*	1.97 ± 0.29	2.11 ± 0.31	3.520	0.034
肾脏重量( g )	0.51 ± 0.14	0.67 ± 0.15	0.63 ± 0.15	0.63 ± 0.11	1.630	0.214
血糖( mmol/L )	4.98 ± 0.90	7.90 ± 2.35	7.55 ± 2.66	7.57 ± 1.20*	4.186	0.019
胰岛素( mmol/L )	4.46 ± 1.62	10.03 ± 3.98*	5.49 ± 3.01	8.27 ± 3.53	3.911	0.024
胰高血糖素( pg/ml )	301.60 ± 22.24	265.80 ± 32.56	316.11 ± 49.70	309.70 ± 44.58	2.033	0.142
血清 TCH( mmol/L )	3.86 ± 0.94	5.07 ± 1.65	5.00 ± 1.02	5.18 ± 0.93	1.662	0.207
血清 TG( mmol/L )	0.90 ± 0.53	0.93 ± 0.62	1.02 ± 0.43	1.16 ± 0.76	0.222	0.880

CC 组: 对照组; CH 组: 哺乳期高脂组; HC 组: 孕期高脂组; HH: 哺乳期和孕期同时高脂组。TG: 三酰甘油, TCH: 总胆固醇; 与 CC 组比较, \* $P < 0.05$

子代肥胖、葡萄糖耐量降低等代谢紊乱,但多数研究没有区分是孕期或哺乳期高脂饮食造成的结果,同时对子代成年后的代谢及体成分研究相对缺乏,本研究通过孕期和(或)哺乳期给予母体高脂饮食刺激,探讨对子代成年后代谢及体成分的影响。研究发现,母体在孕期和(或)哺乳期高脂饮食不仅会影响子代的代谢,也会造成子鼠成年后体成分的改变;对子鼠成年后的代谢及体成分的影响,哺乳期较孕期更甚。孕期末 2 组母鼠体质量/胎鼠体质量差异无统计学意义,但胎鼠的血糖/总胆固醇水平高脂组高于对照组,说明孕期高脂饮食已经对胎鼠的代谢造成影响,这与先前的研究具有一致性<sup>[9]</sup>。且高脂组胎盘重量高于对照组,由此推测孕期高脂饮食可能是通过影响胎盘功能进而影响胎鼠的糖脂代谢,需进一步深入探讨。尽管在青春期末所有子代小鼠体质量都回归到同一水平,但孕哺期高脂组(HH)总胆固醇水平仍高于对照组,表明即使回归正常饮食,孕哺期高脂饮食的影响仍未完全消除。前期的研究结果<sup>[5]</sup>提示:母鼠哺乳期高脂饮食导致了子代生长、代谢紊乱和泌乳量的变化,孕期高脂饮食会加重此现象,引起子鼠生长、代谢改变的原因是由于摄入乳汁量的增加而非乳汁成分的改变,可能与高脂饮食改变小鼠肠道菌群有关<sup>[11]</sup>。子鼠成年后到第 15 周给予高脂饮食刺激,结果发现哺乳期高脂组(CH)胰岛素水平、体质量以及体脂百分比高于对照组,HH 组虽出现相同趋势,但差异无统计学意义,可能是由于样本量不足导致;亦有可能是孕期高脂饮食在对成年后刺激做出的反应是保护作用所致:因子代小鼠出生体质量未发生变化,孕期高脂饮食可提供更为丰富的营养素,有利于子代小鼠的生长发育,抵抗后天应激能力增强,具体机制有待于进一步探讨。孕哺期高脂组(HH)空腹血糖水平高于对照组,提示母体哺乳期高脂饮食,导致子代小鼠成年

后经高脂饮食刺激后更易诱发肥胖;但对子代小鼠血糖的影响孕期合并哺乳期同时高脂饮食的影响大于单独给予的任何一个时期。且哺乳期高脂组(包括 CH 组和 HH 组)胰岛素水平亦高于对照组,提示可能存在胰岛素抵抗。胎儿/出生后生长与葡萄糖损伤和血脂异常之间的主要联系机制仍有待确定,尽管研究已涉及表观基因组学、基因表达和信号因子的改变<sup>[12]</sup>,包括泌乳量的改变<sup>[5]</sup>。近年来的研究表明,母体高脂饮食可能是通过改变子代小鼠的肠道菌群进而影响子代代谢<sup>[11]</sup>,白藜芦醇具有明显的改善胰岛素抵抗和降脂作用<sup>[13]</sup>。

总之,本研究结果提示无论是孕期或者是哺乳期给予母鼠高脂饮食,都会造成子代小鼠代谢紊乱,哺乳期高脂饮食在小鼠成年后对小鼠代谢和体成分的影响较孕期影响更大。孕期高脂饮食可以导致胎鼠糖脂代谢紊乱,哺乳期高脂饮食更容易导致小鼠成年后肥胖和代谢紊乱。

## 参考文献

- [1] 张铸业,李凌,刘丹,等. 贵州省成年人中心性肥胖患病及影响因素分析[J]. 微量元素与健康研究, 2014, 31(5): 48 - 50.
- [2] 周方怡. 我国儿童肥胖症流行病学研究进展[J]. 中国当代医药, 2019, 26(27): 26 - 9.
- [3] Sessions-Bresnahan D R, Heuberger A L, Carnevale E M. Obesity in mares promotes uterine inflammation and alters embryo lipid fingerprints and homeostasis[J]. Biol Reprod, 2018, 99(4): 761 - 72.
- [4] Siddiqui A, Azria E, Howell E A, et al. Associations between maternal obesity and severe maternal morbidity: Findings from the French EPIMOMS population-based study[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2019, 33(1): 7 - 16.
- [5] 李毅. 孕、哺期高脂饮食对子代小鼠生长、代谢的影响及机制探讨[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- [6] Cleal J K, Bruce K D, Shearer J L, et al. Maternal obesity during

- pregnancy alters daily activity and feeding cycles ,and hypothalamic clock gene expression in adult male mouse offspring[J]. *Int J Mol Sci* ,2019 20(21) : 1 – 19.
- [7] Gawlinska K ,Gawlinski D ,Przegalinski E , et al. Maternal high-fat diet during pregnancy and lactation provokes depressive-like behavior and influences the irisin/brain-derived neurotrophic factor axis and inflammatory factors in male and female offspring in rats [J]. *J Physiol Pharmacol* ,2019 70(3) : 407 – 17.
- [8] Guarda D S ,Lisboa P C ,Elaine D O , et al. Flaxseed oil during lactation changes milk and body composition in male and female suckling pups rats[J]. *Food Chem Toxicol* ,2014 69: 69 – 75.
- [9] Zhou D ,Wang H ,Cui H , et al. Early-life exposure to high-fat diet may predispose rats to gender-specific hepatic fat accumulation by programming Pepck expression[J]. *J Nutr Biochem* ,2015 26(5) : 433 – 40.
- [10] Zhu C ,Han T L ,Zhao Y , et al. A mouse model of pre-pregnancy maternal obesity combined with offspring exposure to a high-fat diet resulted in cognitive impairment in male offspring [J]. *Exp Cell Res* 2018 368(2) : 159 – 66.
- [11] Guo Y ,Wang Z ,Chen L , et al. Diet induced maternal obesity affects offspring gut microbiota and persists into young adulthood [J]. *Food Funct* ,2018 9(8) : 4317 – 27.
- [12] Rossetti M F ,Schumacher R ,Gastiazoro M P , et al. Epigenetic Dysregulation of Dopaminergic System by Maternal Cafeteria Diet During Early Postnatal Development [J]. *Neuroscience* ,2019 , 424: 12 – 23.
- [13] 陈莉,陈冠军,陈兵,等. 白藜芦醇改善高脂血症小鼠脂肪组织胰岛素抵抗的机制探讨[J] *安徽医科大学学报* 2014 , 49(8) : 1104 – 9.

## Effects of maternal high-fat diet during pregnancy/lactation on the metabolism of glucose and lipid and body composition of offspring mice

Li Yi<sup>1</sup> , Hou Weilian<sup>2</sup> , Li Weihong<sup>1</sup> , et al

(<sup>1</sup>Dept of Geriatrics ,<sup>2</sup>Dept of Clinical Nutrition ,The First Affiliated Hospital of USTC ,  
Division of Life Sciences and Medicine , University of Science and Technology of China , Hefei 230001)

**Abstract Objective** To study the effect of high fat diet on metabolism and body fat of offspring mice in different periods( pregnancy and lactation) by feeding maternal mice with high fat diet. **Methods** ICR pregnant mice were divided into control group( C) and high-fat group( H) randomly after delivery , each group( mentioned above) was subdivided into two groups: C and H. Therefore , four groups were formed: CC group , CH group , HC group and HH group. After weaning on the 21st day , the offspring mice of all groups were fed with common feed until the 8th week( end of adolescence) . Then the other three groups were fed with high-fat diet until the 15th week except the CC group. **Results** The blood glucose and cholesterol of placenta and fetus in group H were higher than those in group C. At the 8th week , the serum total cholesterol level of HH group was higher than that of CH group. At the 15th week , the body weight , body fat percentage and insulin level of CH group were higher than those of the control group , and the fasting blood glucose of HH group was higher than that of CC group. **Conclusion** High fat diet during pregnancy will lead to the disorder of glucose and lipid metabolism in offspring mice , and the offspring are more likely to be obesity and metabolic disorder after being induced by high-fat diet in adulthood if their mother mice are fed with high-fat diet during lactation.

**Key words** mice; high fat diet; body composition