

短链脂肪酸改善 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗和胰腺损伤

朱晓振^{1,2}, 张菡菡³, 孟现尧^{1,2}, 衣悦涛¹

(1. 中国科学院烟台海岸带研究所, 山东烟台 264003) (2. 中国科学院大学, 北京 100049)

(3. 滨州医学院生物化学与分子生物学教研室, 山东烟台 264003)

摘要: 以链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病小鼠为研究对象, 研究短链脂肪酸对糖尿病小鼠血糖代谢的改善作用。通过腹腔注射 200 mg/kg STZ 建立糖尿病小鼠模型, 研究乙酸钠、丙酸钠和丁酸钠对糖尿病小鼠进食量和体重变化、口服葡萄糖耐量(OGTT)、血糖水平、血清胰岛素水平、胰岛素抵抗(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能(HOMA- β)指数及胰腺组织结构的影响。结果显示: 与模型组相比, 乙酸钠和丙酸钠可显著降低累计进食量($p < 0.05$), 分别降低了 10.09%和 8.90%; 乙酸钠和丁酸钠, 对 2 型糖尿病小鼠其他指标包括体重、空腹血糖、葡萄糖耐量、胰岛素抵抗和胰腺组织损伤修复都没有显著改善作用($p > 0.05$)。丙酸钠可以显著降低血糖水平(20.65%)和胰岛素抵抗(11.19%), 增强胰岛 β 细胞功能(64.50%), 提高葡萄糖耐量, 对胰腺组织损伤起到改善作用。

关键词: 乙酸; 丙酸; 丁酸; 糖尿病小鼠; 胰岛素抵抗; 胰腺组织

文章编号: 1673-9078(2020)08-1-7

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2020.8.0146

Short-Chain Fatty Acids Reduced Insulin Resistance and Pancreatic Damage in Type 2 Diabetic Mice

ZHU Xiao-zhen^{1,2}, ZHANG Han-han³, MENG Xian-yao^{1,2}, YI Yue-tao¹

(1. Yantai Institute of Coastal Zone Research, Chinese Academy of Sciences, Yantai 264003, China)

(2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

(3. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China)

Abstract: The hypoglycemic effects of short-chain fatty acids (SCFAs) in streptozotocin (STZ) induced diabetic mice were investigated. A diabetic mouse model was established by intraperitoneal injection of 200 mg/kg STZ to examine the effects of sodium acetate, sodium propionate, and sodium butyrate on food intake, body weight, oral glucose tolerance test (OGTT), blood glucose level, serum insulin level, homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR), homeostasis model assessment- β (HOMA- β), and pancreatic tissue structure. Compared with untreated model mice, mice receiving sodium acetate or sodium propionate displayed significantly reduced total food intake ($p < 0.05$) (10.09% and 8.90%, respectively). Sodium acetate and sodium butyrate produced no significant improvement in other indices in type 2 diabetic mice ($p > 0.05$), including body weight, fasting glucose, glucose tolerance, insulin resistance, and repair of pancreatic tissue damage. Sodium propionate significantly reduced blood glucose level (by 20.65%) and insulin resistance (by 11.19%) in diabetic mice, and enhanced the function of pancreatic β cells (64.50%) and glucose tolerance, thereby reducing the severity of pancreatic tissue damage.

Key words: acetic; propionate; butyrate; diabetic mice; insulin resistance; pancreatic tissue

引文格式:

朱晓振, 张菡菡, 孟现尧, 等. 短链脂肪酸改善 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗和胰腺损伤[J]. 现代食品科技, 2020, 36(8): 1-7

ZHU Xiao-zhen, ZHANG Han-han, MENG Xian-yao, et al. Short-chain fatty acids reduced insulin resistance and pancreatic damage in type 2 diabetic mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2020, 36(8): 1-7

收稿日期: 2020-02-19

基金项目: 国家重点研发计划项目(2019YFD1002704); 烟台市重点研发项目(2018XSGC046)

作者简介: 朱晓振(1992-), 男, 博士研究生, 研究方向: 海岸带资源化学

通讯作者: 衣悦涛(1974-), 男, 博士, 高级工程师, 研究方向: 海岸带资源化学

糖尿病是一个全球问题,也是 21 世纪全球面临的最严重和危急的健康问题之一。根据世界卫生组织(WHO)报道,1995 年全球确诊的糖尿病患者约 1.35 亿,2000 年大约 1.5 亿^[1,2]。2017 年国际糖尿病联盟(IDF)发布的全球糖尿病概览数据(第八版)显示,全球糖尿病患者人数达 4.25 亿,中国糖尿病患者人数为 1.144 亿,位居全球第一。II 型糖尿病是最常见的糖尿病类型,约占所有糖尿病病例的 90%^[3]。II 型糖尿病在老年人中最为常见,由于生活方式和饮食习惯的改变,II 型糖尿病在儿童、青少年中也越来越多。II 型糖尿病的病因尚不完全清楚,研究发现糖尿病是基因-环境共同作用而导致的疾病,影响因素主要包括年龄、家族史、生活方式、饮食习惯等^[4]。

国内外研究表明,糖尿病的发生伴随一定程度的肠道菌群失调,肠道菌群的多样性降低,功能发生改变,包括其产生 SCFA(乙酸、丙酸、丁酸等短链脂肪酸)的能力也降低^[5,6]。SCFA 是肠道菌群在宿主肠道内发酵膳食纤维主要的代谢产物,对机体代谢调节起重要作用。研究发现,SCFA 具有调节血糖、改善肠道菌群平衡和肠道功能、调节免疫、抗肿瘤和调控基因表达等作用^[7,8]。乙酸是胆固醇合成的主要前体物质,吸收进入血液后参与肝脏代谢,为机体提供能量,乙酸还可以被许多组织利用,是机体从小肠中发酵碳水化合物获得能量的主要途径,研究发现,饮食中补充乙酸可以降低餐后血糖和胰岛素抵抗^[9,10]。丙酸经结肠吸收后,可以为肝脏代谢提供能量,能够抑制肝脏胆固醇的合成,有研究表明长期补充丙酸盐可降低空腹血糖,这可能与抑制肝脏葡萄糖释放有关^[11,12]。丁酸是结肠、盲肠上皮细胞重要的能量来源,同时在促进细胞分化成熟、维持肠道内环境稳定和预防结肠癌等方面具有良好的作用^[13,14]。目前关于 SCFA 在糖尿病小鼠代谢改善方面的应用报道较少,因此研究短链脂肪酸对糖尿病小鼠的影响,具有重要意义。

本研究以链脲佐菌素诱导的 II 型糖尿病小鼠为研究对象,研究短链脂肪酸(乙酸、丙酸、丁酸)对糖尿病小鼠血糖代谢的影响。通过对糖尿病小鼠的体重、进食量、葡萄糖耐量、血清胰岛素水平、胰腺组织损伤等指标进行分析,以期短链脂肪酸在糖尿病研究中的应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

实验动物:50 只雄性 SPF 级 C57BL/6 小鼠,4 周龄,体重(20±1.5)g,济南鹏悦实验动物繁育有限公

司提供,许可证号:SCXK(鲁)2014-0007,饲养于滨州医学院实验动物中心,适应性饲养 1 周,随后根据实验要求分组喂养。

小鼠胰岛素 ELISA 试剂盒,南京建成生物工程研究所;链脲佐菌素(STZ)、乙酸钠、丙酸钠、丁酸钠,上海阿拉丁生化科技股份有限公司;其余试剂均为分析纯。饲料,北京博爱港生物技术有限公司。

1.2 仪器与设备

Infinite M200 酶标仪,瑞士 Tecan 公司;罗氏卓越型血糖仪,罗氏有限公司;CK40 光学显微镜,日本 Olympus 公司;Allegra 64R 高速冷冻离心机,美国 Beckman Coulter;HZT-A2000 电子天平,福州华志科学仪器有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 糖尿病小鼠造模及分组

小鼠适应性喂养一周后,随机分为正常组(10 只),糖尿病组(40 只)。糖尿病组 40 只小鼠用于造模,腹腔注射 200 mg/kg 链脲佐菌素(STZ),各组小鼠自由饮水摄食,以此方法建立糖尿病模型,糖尿病组小鼠每隔 24 h 尾静脉取血测定空腹血糖,连续测定一周后,血糖浓度值大于 11.1 mmol/L 的小鼠认定为造模成功。

造模成功后,将小鼠随机分为模型组、乙酸钠组,丙酸钠组、丁酸钠组,每组 10 只。乙酸钠组,丙酸钠组、丁酸钠组小鼠每天灌胃剂量为 2.5 g/(kg·d)^[15,16],正常组和模型组小鼠每天灌胃同等体积的生理盐水,各组小鼠每周测量体重,进食量和空腹血糖,连续灌胃 8 周。

1.3.2 测定进食量和体重

实验期间,每天对饲料饲喂和剩余情况进行称重,每周对进食量和体重进行统计。

1.3.3 空腹血糖(Fasting Blood Glucose, FBG)

空腹 12 h 后,采用尾静脉取血,对小鼠空腹血糖水平进行测定。

1.3.4 糖耐量测定

第 8 周实验结束前,小鼠禁食 12 h,灌胃 2 g/kg 葡萄糖,进行糖耐量实验,灌胃后分别在 0、30、60、120 min 时,通过尾静脉取血测量血糖值,并计算曲线下面积。曲线下面积计算方法为:

$$S(\text{mmol}/L) = \frac{1}{4}A + \frac{1}{2}B + \frac{1}{2}C + \frac{1}{4}D \quad (1)$$

注:其中 A、B、C、D 分别为灌胃葡萄糖 0、30、60、120 min 后测定的血糖值^[17,18]。

1.3.5 血清胰岛素 (Fasting Insulin, FIN) 测定

灌胃 8 周后, 通过眼眶取血并收集, 静置待上清液析出, 2500 r/min 离心 10 min, 分离血清, 按照胰岛素酶联免疫分析试剂盒操作说明检测小鼠血清中胰岛素含量。

1.3.6 胰岛素抵抗 (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance, HOMA-IR) 指数测定

根据测定的空腹血清胰岛素含量 FIN 和空腹血糖 FBG 结果, 按照公式(2)计算胰岛素抵抗(HOMA-IR)指数:

$$HOMA-IR = \frac{FIN(mIU/L) \times FBG(mmol/L)}{22.5} \quad (2)$$

1.3.7 胰岛 β 细胞功能 (Homeostasis Model Assessment-β, HOMA-β) 指数测定

根据测定的空腹血清胰岛素含量 FIN 和空腹血糖 FBG 结果, 按照公式 (3) 计算 HOMA-β 指数:

$$HOMA-\beta = 20 \times \frac{FIN(mIU/L)}{FBG(mmol/L) - 3.5} \quad (3)$$

1.3.8 胰腺组织切片分析

实验结束后, 立即解剖, 手术摘取各组小鼠胰腺, 固定于 4% 多聚甲醛组织固定液, 制作切片, 苏木精-伊红 (Hematoxylin-eosin staining, HE) 染色, 光学显微镜下观察胰腺组织结构。

1.4 数据分析

实验数据使用统计软件 (SPSS 20.0) 进行分析处理。数据以 Mean±SD 表示, 采用单因素方差分析, $p < 0.05$ 表示差异显著, $p < 0.01$ 表示差异极显著。

2 结果与讨论

表 1 短链脂肪酸对体重变化和空腹血糖 (FBG) 的影响

Table 1 Effects of short-chain fatty acids on body weight and fasting glucose (FBG) (n=10)

组别	体重/g		空腹血糖 FBG/(mmol/L)	
	第一周	第八周	第一周	第八周
正常组	29.57±2.70	29.86±1.50	5.83±1.02	8.23±2.82
模型组	22.29±1.67 [#]	23.29±3.12 ^{###}	23.17±3.45 ^{###}	25.34±1.67 ^{###}
乙酸钠组	21.75±1.38	20.4±1.40	22.6±4.21	27.12±1.86
丙酸钠组	22.13±1.88	22.14±3.40	21.24±4.91	17.56±1.96*
丁酸钠组	21.71±1.33	21.8±1.03	18.71±5.45	28.86±2.19

注: *与模型组相比, 差异显著 ($p < 0.05$); #与正常组相比, 差异显著 ($p < 0.05$); ###与正常组相比, 差异极显著 ($p < 0.01$)。

分析第一周血糖水平 (表 1) 可知, 模型组 23.17 mmol/L 与正常组 5.83 mmol/L 相比, 空腹血糖显著升高, 说明 STZ 诱导, 导致小鼠胰岛功能受损, 血糖代谢异常。干预 8 周后, 灌胃乙酸钠 27.12 mmol/L 和丁

2.1 短链脂肪酸对糖尿病小鼠进食量的影响

图 1 数据显示, 与正常组相比, 在灌胃期间, 模型组的累计摄食量显著增加 ($p < 0.05$), 增加了 45.89%, 体现了糖尿病多食的症状, 有统计学差异 ($p < 0.05$), 灌胃 8 周以后, 与模型组相比, 乙酸钠和丙酸钠组小鼠摄食量发生显著下降 ($p < 0.05$), 分别降低 9.97% 和 10.34%, 多食的症状得到改善。丁酸钠组进食量降低了 1.03%, 与模型组相比, 未有明显差异。分析进食量数据可知, 灌胃一定剂量乙酸钠和丙酸钠能够抑制小鼠对食物的摄取。Chambers 等人研究发现, 短链脂肪酸尤其是丙酸盐可以促进胃肠激素胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和多肽 YY 的分泌, 对食欲起到调节作用^[11], 因此丙酸钠对糖尿病小鼠进食量的影响可能与胃肠激素分泌有关。

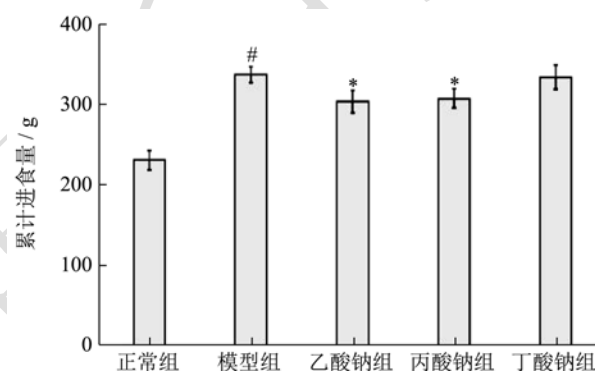


图 1 短链脂肪酸对糖尿病小鼠进食量的影响

Fig.1 Effects of short-chain fatty acids on food intake in diabetic mice

注: *与模型组相比, 差异显著 ($p < 0.05$); #与正常组相比, 差异显著 ($p < 0.05$)。

2.2 短链脂肪酸对糖尿病小鼠体重的影响

酸钠 28.86 mmol/L 的小鼠空腹血糖水平与模型组 25.34 mmol/L 相比无显著性差异 ($p > 0.05$)。灌胃丙酸钠小鼠的空腹血糖水平 17.56 mmol/L 与模型组相比发生显著性降低, ($p < 0.05$), 降低 20.65%。丙酸作为糖

异生的主要前体物质，会参与肝脏糖原合成，影响血糖水平，Donkin 报道，补充丙酸盐可上调肝脏 *Pepck* 和 *G6pc* 基因的表达，增强糖异生功，降低血糖^[19]，以上说明通过灌胃丙酸钠能够调节糖尿病小鼠空腹血糖水平。

2.3 短链脂肪酸对糖尿病小鼠口服葡萄糖耐量 (OGTT) 的影响

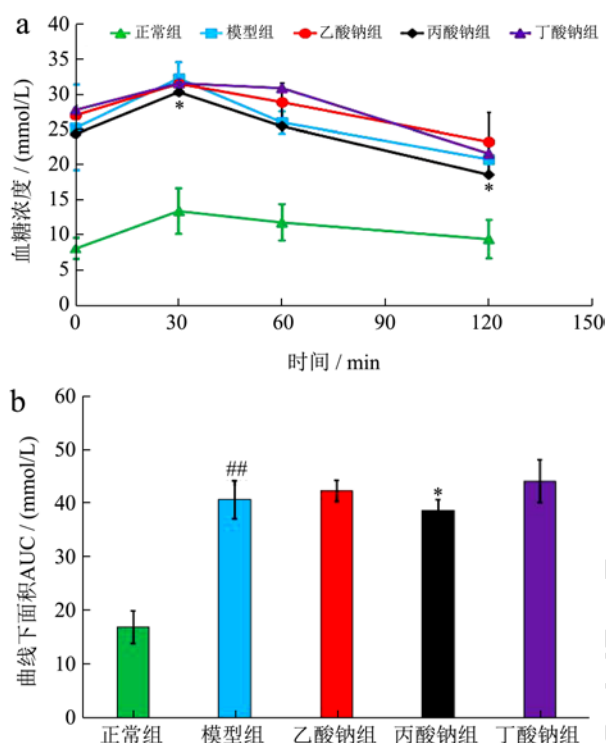


图2 短链脂肪酸对糖尿病小鼠口服葡萄糖耐量实验 (OGTT) 的影响

Fig.2 Effects of short-chain fatty acids on oral glucose tolerance (OGTT) in diabetic mice

注：a：口服葡萄糖耐量 (OGTT) 曲线；b：曲线下面积 AUC。*与模型组相比，差异显著 ($p < 0.05$)；#与正常组相比，差异显著 ($p < 0.05$)；##与正常组相比，差异极显著 ($p < 0.01$)。

口服葡萄糖耐量实验 (OGTT) 可以作为胰岛 β 细胞功能的表征指标，同时可以反映机体对血糖的调节能力^[20,21]。由图 2a 可以看出，正常组小鼠血糖浓度，在灌胃 30 min 后达到最大值 13.54 mmol/L，并在 120 min 内，血糖浓度恢复到基础水平 9.54 mmol/L。模型组小鼠在 30 min 内，血糖浓度升至最高 32.40 mmol/L，120 min 时仍未有显著下降 20.91 mmol/L，表明糖尿病模型小鼠胰岛功能受损，对血糖的调节能力下降，导致葡萄糖耐量受损严重。与模型组相比，乙酸钠和丁酸钠组葡萄糖耐量没有显著变化，灌胃葡萄糖后，30 min 内，血糖浓度升至最高，分别为 31.62 mmol/L，

32.72 mmol/L，但是 120 min 时仍未有显著下降。与模型组相比，丙酸钠组葡萄糖耐量得到显著改善 ($p < 0.05$)。

分析图 2b 可知，与正常组相比 17.16 mmol/L，模型组 40.83 mmol/L 曲线下面积 AUC 显著升高 ($p < 0.01$)，丙酸钠组 AUC 38.83 mmol/L 与模型组相比，显著降低 ($p < 0.05$)，乙酸钠组 42.44 mmol/L 和丁酸钠组 44.28 mmol/L 与模型组相比无显著性变化。说明丙酸钠能够降低葡萄糖的吸收速率，增强胰岛 β 细胞功能，改善糖尿病小鼠葡萄糖耐量受损。文献报道，在狒狒饮食中补充丙酸，会降低餐后血糖 ($p < 0.05$)，同时在口服糖耐量试验中，添加丙酸也会降低空腹血糖和最大胰岛素增量 ($p < 0.05$)^[22]。Weitkunat 等人研究发现，补充丙酸钠会改善饮食诱导的肥胖小鼠的胰岛素抵抗，可以调节因口服葡萄糖引起的血糖代谢紊乱^[13]。

2.4 短链脂肪酸对糖尿病小鼠血清胰岛素水平的影响

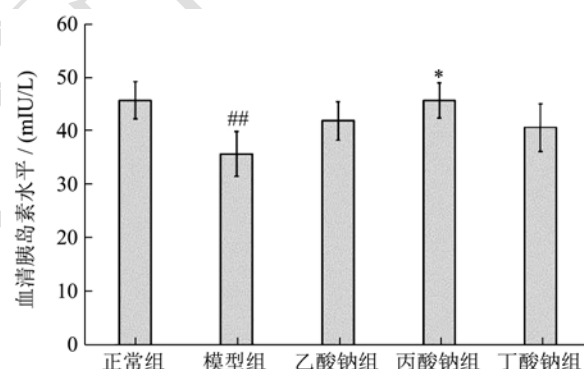


图3 短链脂肪酸对糖尿病小鼠血清胰岛素水平的影响

Fig.3 Effects of short-chain fatty acids on serum insulin levels in diabetic mice

注：*与模型组相比，差异显著 ($p < 0.05$)；#与正常组相比，差异显著 ($p < 0.05$)；##与正常组相比，差异极显著 ($p < 0.01$)。

图 3 为短链脂肪酸对糖尿病小鼠血清胰岛素水平的影响，正常组小鼠血清胰岛素水平为 45.78 mIU/L，模型组小鼠血清胰岛素水平为 35.74 mIU/L，与正常组相比具有显著性差异 ($p < 0.05$)，说明通过 STZ 诱导之后，影响了小鼠体内胰岛素的分泌。乙酸钠组，丙酸钠组和丁酸钠组的血清胰岛素水平分别为：41.94 mIU/L，45.77 mIU/L 和 40.68 mIU/L，与模型组相比，丙酸钠组血清胰岛素水平显著升高 ($p < 0.05$)，基本与正常组一致，说明丙酸钠可以促进糖尿病小鼠血清胰岛素的分泌，对血糖起到调节作用。刘倩等人研究了短链脂肪酸对高脂饮食诱导肥胖小鼠糖脂代谢紊乱的

影响, 在小鼠饮食中补充不同比例的短链脂肪酸(乙酸钠、丙酸钠和丁酸钠)混合物干预4周后, 可以显著降低小鼠胰岛素水平和空腹血糖水平 ($p < 0.05$)^[23], 与我们的研究结果基本一致。

2.5 短链脂肪酸对糖尿病小鼠胰岛素抵抗

(HOMA-IR) 和胰岛 β 细胞功能 (HOMA- β)

指数的影响

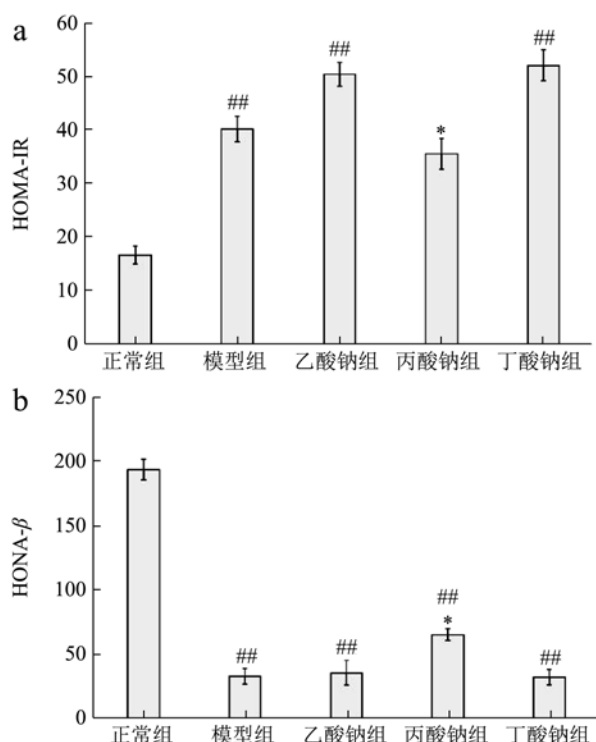


图4 短链脂肪酸对糖尿病小鼠HOMA-IR和HOMA- β 的影响

Fig.4 Effects of short-chain fatty acids on HOMA-IR and HOMA- β in diabetic mice

注: *与模型组相比, 差异显著 ($p < 0.05$); ##与正常组相比, 差异极显著 ($p < 0.01$)。

图4显示了短链脂肪酸对糖尿病小鼠胰岛素抵抗(HOMA-IR)和胰岛 β 细胞功能(HOMA- β)指数的影响。分析图4a可知, 与正常组16.75相比, 模型组HOMA-IR 40.26显著升高 ($p < 0.05$), 导致糖尿病组小鼠葡萄糖摄取和利用效率下降。在实验组中, 灌胃乙酸钠50.55和丁酸钠52.18对HOMA-IR没有改善作用。与模型组相比, 灌胃丙酸钠, HOMA-IR显著降低 ($p < 0.05$), 胰岛素抵抗得到显著改善。图4b显示, 与正常组193.58相比, 各实验组HOMA- β 显著降低 ($p < 0.01$), 说明糖尿病组小鼠胰岛 β 细胞功能受损。与模型组相比, 只有丙酸钠组65.11的HOMA- β 有显著性差异 ($p < 0.05$), 说明丙酸钠可以改善胰岛 β 细胞

功能。Chambers等人报道, 肥胖成年人每天补充20克菊粉丙酸酯可以增加结肠短链脂肪酸含量, 从而改善胰岛素抵抗。Weitkunat等发现, 通过灌胃丙酸钠, 可以改善高脂饮食引起的胰岛素抵抗 ($p < 0.05$), 对糖尿病起到缓解作用, 与本实验结果基本一致^[11,24]。

2.6 短链脂肪酸对糖尿病小鼠胰腺组织的影响

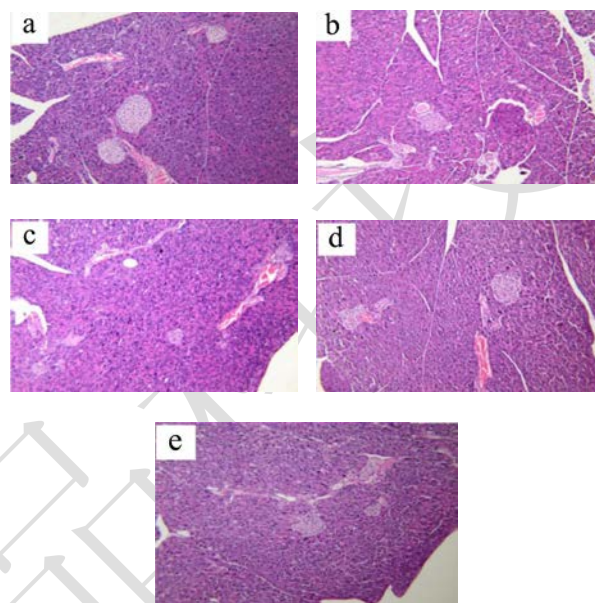


图5 短链脂肪酸对糖尿病小鼠胰腺显微结构的影响(HE染色, 100 \times)

Fig.5 Effects of short-chain fatty acids on pancreatic microstructures in diabetic mice (HE staining, 100 \times)

注: a: 正常组; b: 模型组; c: 乙酸钠组; d: 丙酸钠组; e: 丁酸钠组。

正常胰岛是由内分泌细胞组成的球形的细胞团, 分布在胰腺小叶内, 而且大小不一, 每个胰岛由许多细胞组成^[25,26]。图5a显示正常组小鼠胰腺组织显微结构形态正常而且数量多, 大小均一, 胰岛形状规则, 边界清晰, 没有肿胀和充血现象。与正常组相比, 模型组小鼠胰腺组织中胰岛损伤严重, 结构萎缩, 体积变小, 分布较松散, 形状不规则, 而且不清晰, 说明STZ破坏了小鼠的胰腺组织。各实验组中, 与模型组相比, 乙酸钠组和丁酸钠组胰腺结构没有明显改善。灌胃丙酸钠的小鼠, 胰腺组织结构较为清楚, 胰岛内细胞数量增多, 结构较为规则, 大部分细胞未见肿胀。胰腺病理学切片结果表明丙酸钠对糖尿病小鼠的胰腺组织损伤有明显改善作用。

3 结论

本研究采用链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠为模型, 研究短链脂肪酸(乙酸、丙酸、丁酸)对糖尿病

小鼠糖代谢的影响。结果表明,通过灌胃乙酸钠、丙酸钠和丁酸钠 8 个周后,模型组与正常组相比,累计进食量显著增加 31.45% ($p<0.05$)。与模型组相比,乙酸钠和丙酸钠对小鼠累计进食量有明显降低作用 ($p<0.05$),分别降低 10.09% 和 8.90%。葡萄糖耐量实验 (OGTT) 结果显示,丙酸钠能够降低葡萄糖的吸收速率,显著提高糖尿病小鼠口服耐糖量;同时丙酸钠能显著改善糖尿病小鼠的胰岛素抵抗 (HOMA-IR),与模型组相比,降低 11.19%,增强胰岛 β 细胞功能 (HOMA- β),增强 64.50% ($p<0.05$),并对 II 型糖尿病小鼠胰腺组织损伤有改善作用。目前国内外研究报道,丙酸盐的有益作用可能与丙酸激活短链脂肪酸 G 蛋白偶联受体 (GPR41) 作用机制有关,从而刺激胃肠激素胰高血糖素样肽 (GLP-1) 和多肽 YY (PYY) 的分泌, GLP-1 可以促进胰岛素分泌, PYY 参与食欲调节,对葡萄糖稳态的调节具有重要作用,丙酸还可以通过参与肠道葡萄糖异生转化为葡萄糖,增强饱腹感,降低肝脏葡萄糖积累, PYY 和 GLP-1 共同作用,促进胰岛 β 增殖分化,提高胰岛细胞对葡萄糖敏感性,改善胰岛素抵抗。通过本实验可以为短链脂肪酸 (乙酸、丙酸、丁酸) 在糖尿病小鼠中的应用,提供理论依据和数据支持。

参考文献

- [1] Ogurtsova K, Da R F J D, Huang Y, et al. IDF diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2017, 128: 40-50
- [2] Cho N H, Shaw J E, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018, 138: 271-281
- [3] 侯清涛,李芸,李舍予,等.全球糖尿病疾病负担现状[J].中国糖尿病杂志,2016,24(1):102-106
HOU Qing-tao, LI Yun, LI She-yu, et al. The global burden of diabetes mellitus [J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2016, 24(1): 102-106
- [4] 尹仕红.植物性食物为主的膳食对肥胖和糖尿病的影响[J].慢性病学杂志,2019,20(7):1004-1006
YIN Shi-hong. Effects of plant-based diets on obesity and diabetes [J]. *Journal of Chronic Medicine*, 2019, 20(7): 1004-1006
- [5] Den Besten G, Bleeker A, Gerding A, et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity *via* a PPAR γ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation [J]. *Diabetes*, 2015, 64(7): 2398-2408
- [6] Roelofsen H, Priebe M, Vonk R. The interaction of short-chain fatty acids with adipose tissue: relevance for prevention of type 2 diabetes [J]. *Beneficial Microbes*, 2010, 1(4): 433-437
- [7] Kumar A P, Shetty A K, Salimath P V. Effect of dietary fiber and butyric acid on lysosomal enzyme activities in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *European Food Research and Technology*, 2006, 222(5-6): 692-696
- [8] Aich U, Meledeo M A, Sampathkumar S G, et al. Development of delivery methods for carbohydrate-based drugs: controlled release of biologically-active short chain fatty acid-hexamine analogs [J]. *Glycoconjugate Journal*, 2010, 27(4): 445-459
- [9] Wen L, Wong F S. Dietary short-chain fatty acids protect against type 1 diabetes [J]. *Nature Immunology*, 2017, 18(5): 484
- [10] 王雪姣,丁晓颖,彭永德.短链脂肪酸在 2 型糖尿病发病机制中的作用[J].国际内分泌代谢杂志,2017,37(4):270-273
WANG Xue-jiao, DING Xiao-ying, PENG Yong-de. The role of short chain fatty acids in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2017, 37(4): 270-273
- [11] Chambers E S, Byrne C S, Morrison D J, et al. Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomized cross-over trial [J]. *Gut*, 2019, 68(8): 1430-1438
- [12] Polyviou T, Macdougall K, Chambers E S, et al. Randomised clinical study: inulin short-chain fatty acid esters for targeted delivery of short-chain fatty acids to the human colon [J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2016, 44(7): 662-672
- [13] Weitkunat K, Stuhlmann C, Postel A, et al. Short-chain fatty acids and inulin, but not guar gum, prevent diet-induced obesity and insulin resistance through differential mechanisms in mice [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 1-13
- [14] Pryde S E, Duncan S H, Hold G L, et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon [J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2002, 217(2): 133-139
- [15] Lu Y, Fan C, Li P, et al. Short chain fatty acids prevent high-fat-diet-induced obesity in mice by regulating G protein-coupled receptors and gut microbiota [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 1-13

- [16] Lin H V, Frassetto A, Kowalik Jr E J, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones *via* free fatty acid receptor 3-independent mechanisms [J]. Plos One, 2012, 7(4)
- [17] 杜冠华.实验药理学[M].北京:中国协和医科大学出版社, 2004:372-375
DU Guan-hua. Experimental Pharmacology [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2004: 372-375
- [18] Lokman F E, Gu H F, Wan Mohamad W N, et al. Antidiabetic effect of oral borapetol B compound, isolated from the plant *Tinospora crispa*, by stimulating insulin release [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 10: 1-7
- [19] Donkin S S, Armentano L E. Insulin and glucagon regulation of gluconeogenesis in preruminating and ruminating bovine2 [J]. Journal of Animal Science, 1995, 73(2): 546-551
- [20] 李耀冬,叶静,肖美添.复方海藻膳食纤维对糖尿病小鼠降血糖作用的研究[J].食品工业科技,2014,35(10):341-345
LI Yao-dong, YE Jing, XIAO Mei-tian. Study on the hypoglycemic effect of the compounds of seaweed dietary fiber on diabetic mice [J]. Science and Technology of Food Industry, 2014, 35(10): 341-345
- [21] 白冰瑶,周茜,董小涵,等.红枣浓缩汁对小鼠糖代谢的影响研究[J].食品科技,2017,42(7):86-90
BAI Bing-yao, ZHOU Qian, DONG Xiao-han, et al. Effect of concentrated jujube juice on glucose metabolism in mice [J]. Food Science and Technology, 2017, 42(7): 86-90
- [22] Venter I. Acquisition of interpersonal skills by students in psychiatric nursing practice [J]. Curationis, 1990, 13(3-4): 27
- [23] 刘倩,陈成,辛鑫,等.短链脂肪酸对高脂饮食诱导肥胖小鼠糖脂代谢紊乱的影响[J].肝脏,2018,23(7):29-33
LIU Qian, CHEN Cheng, XIN Xin, et al. Effects of short chain fatty acids on metabolism of glucose and lipid in obese mice induced by high fat diet [J]. Chinese Hepatology, 2018, 23(7): 29-33
- [24] Weitkunat K, Schumann S, Nickel D, et al. Importance of propionate for the repression of hepatic lipogenesis and improvement of insulin sensitivity in high-fat diet-induced obesity [J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2016, 60(12): 2611-2621
- [25] 谢雨彤,罗依扎·瓦哈甫,杨洁,红枣多糖对链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的降血糖作用[J].食品科技,2018,43(9):244-250
XIE Yu-tong, LUO Yizha·Wahafu, YANG Jie. Hypoglycemic effects of jujube polysaccharide in diabetic mice induced by streptozotocin [J]. Food Science and Technology, 2018, 43(9): 244-250
- [26] 佐兆杭,王颖,刘淑婷,等.杂豆膳食纤维对糖尿病大鼠的降血糖作用[J].食品科学,2018,39(17):177-181
ZUO Zhao-hang, WANG Ying, LIU Shu-ting. Hypoglycemic effect of dietary fiber from a mixture of common beans (*Phaseolus vulgaris*), black soybeans (*Glycine max* L. Merr) and mungbeans (*Vigna radiata* L. Wilczek) on diabetic rats [J]. Food Science, 2018, 39(17): 177-181

(上接第94页)

- [39] 陈珊珊,李然,俞捷,等.永磁低场核磁共振分析仪原理和应用[J].生命科学仪器,2009,7(8):49-53
CHEN Shan-shan, LI Ran, YU Jie, et al. The principle and application of nuclear magnetic resonance analyst instrument in low-field [J]. Life Science Instruments, 2009, 7(8): 49-53
- [40] 汪师帅.魔芋微晶制备与再生中结构与性能研究[D].武汉:华中农业大学,2015
WANG Shuai-shuai. Structural properties of konjac glucomannan microcrystals in preparation and regeneration [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2015
- [41] Savvashe P, Kadam P, Mhaske S. Effect of nano-alumina concentration on the mechanical, rheological, barrier and morphological properties of guar gum [J]. Journal of Food Science and Technology, 2016, 53(4): 1948-1956
- [42] 祁珂宇.基于食用聚合物基凝胶油脂构建与应用研究[D].无锡:江南大学,2018
QI Ke-yu. Study on the construction and application of edible polymer based oleogels [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2018