

编者按 营养与代谢领域的临床和流行病学研究近年有许多不同的观点,常使人们莫衷一是。本文就反式脂肪、果糖、食物纤维及肠道菌群对人体健康影响的最新进展和新论点作了评述,希望引起更多读者对这一领域的关注和深入探讨。



杜国光及顾文霞 1955 年分别毕业于浙江医学院及上海第二医学院,两人同时任教于北京医学院生物化学教研室(即现北京大学医学部)直至退休。退休后两人先后在美国麻省总医院内分泌科,西北大学医学院分子药理及生化系和内分泌、代谢及分子医学系作研究十余年。晚年共同致力于健康生活方式的学习和研究,著有《健康生活方式新概念》及《生活方式与健康》。书中介绍了近年来临床及流行病学的大数据统计学研究结果,阐明全方位的健康生活方式在增进健康,防病治病中起着极为重要的作用。

与医学相关的营养与代谢方面的新概念

杜国光*, 顾文霞

(北京大学医学部生物化学与分子生物学系,北京 100083)

摘要 近年来,与医学相关的营养与代谢的研究出现不少新的认识与新发现。本文总结了以下 5 个方面的新概念:供能的营养物质不仅是供能,还需注意他们对健康的影响;以构成蔗糖分子一半的果糖为例,它竟然是促成代谢综合征、心脑血管病等疾病的因素;食物纤维是极其重要不可或缺的营养素;应高度重视维护正常肠道菌群,因为它与人的健康与多种疾病密切相关;全食物营养不仅能维持生命,还能增强体质、避免和减少疾病;植物营养素具有抗氧化、抗炎症及抗癌等作用,是全食物营养不可或缺的组成部分。人体营养与物质代谢研究的终极目标是:增强体质,预防和减少疾病,健康长寿。希望本文能够带给读者一些启发。

关键词 果糖;反式脂肪;血糖指数;肠道菌群;全食物营养

中图分类号 Q591

Several New Concepts of Nutrition and Metabolism Related to Medicine

Du Guo-Guang*, GU Wen-Xia

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Medicine, Peking University, Beijing 100083, China)

Abstract Based on the clinical research in recent years, this article summarized a few new concepts of nutrition and metabolism. Firstly, besides the traditional calorie calculation, different dietary nutrients have different, either positive or negative, impact to health. For example, the fructose component in sucrose plays critical roles in the development of cardiometabolic syndrome and cardiovascular disease. Secondly, besides the beneficial antioxidants, anti-inflammation and anticancer effects, phytochemicals play an important and unreplaceable role in whole food nutrition. Thirdly, Food fiber plays special roles in human nutrition. Fourthly, keep the balance of gut microbiota is another key point to avoid diseases such

收稿日期: 2019-08-10; 修回日期: 2019-09-03; 接受日期: 2019-09-06

* 通讯作者 Tel: 010-82801071; E-mail: gdu227@gmail.com

Received: August 10, 2019; Revised: September 3, 2019; Accepted: September 6, 2019

* Corresponding author Tel: 010-82801071; E-mail: gdu227@gmail.com

as obesity, depression, and Parkinson’s disease. Finally, the ideal whole food nutrition should not only help to keep the human body alive but also maintain energetic and protect from different damage.

Key words fructose; trans fat; glycemic index; gut microbiota; whole food nutrition

人体营养与物质代谢研究的终极目标是:增强体质,预防和减少疾病,健康长寿。近年来,这一领域的研究取得了很大的进展,改变了许多陈旧的观点。

1 供能的营养物质不仅是供能

经典的营养学只计算供能营养物质的卡路里,忽视了它在提供热量的同时产生的其他对健康有害或有益的作用。例如,过多摄入饱和脂肪酸会促成高血脂症及形成动脉斑块,导致心脑血管病;而相对地摄入同样量的不饱和脂肪酸就有益无害。但如果饱和脂肪酸是反式脂肪(酸)(植物油经氢化或高温煎炸生成),则对身体有极大危害。哈佛大学 Hu 等的研究^[1]发现,长期摄食反式脂肪,每增加总热量的 2%,其心血管病发生率增加 0.93 倍,而相应的饱和脂肪(酸)每增加总热量的 5%,其心血管病的发生率仅增加 0.17 倍。研究表明,反式脂肪比饱和脂肪对冠心病的危害性至少高 6 倍。长期食用反式脂肪者将增加许多疾病的发病率,例如老年痴呆症增高 4 倍^[2],抑郁症增高 40%^[3],2 型糖尿病增高 39%^[4]等。反式脂肪造成如此恶果的机制主要表现在以下几个方面^[5]:(1)因为体内参与代谢脂肪酸的酶只能识别天然状态的“顺式”脂肪酸,对识别“反式”脂肪酸较困难。结果导致反式脂肪在细胞内不易被降解而积聚,影响细胞及器官的功能。若沉积在动脉内壁将构成斑块。(2)免疫系统也把反式脂肪视为应清除的“另类”。大量免疫细胞聚集到反式脂肪堆积部位,就地分泌多种慢性炎症因子及细胞因子,以对抗反式脂肪。但事与愿违,这些因子不仅不能清除反式脂肪,反而成为慢性炎症的基地,不断释放到全身各处,殃及全身。(3)天然脂肪均为顺式,其立体结构呈柔性,而反式脂肪结构则呈刚性,影响细胞的结构和功能。(4)反式脂肪不但能增高低密度脂蛋白-C(low density lipoprotein-C, LDL-C),还降低高密度脂蛋白-C(high density lipoprotein-C, HDL-C),使血脂增高更加明显。(5)反式脂肪极易参入小颗粒 LDL 中,后者极易氧化浸润血管壁并吸引胆固醇,使斑块中的胆固醇含量增高,并吸引巨噬细胞浸润,巨噬细胞在吞噬大量反式脂肪后变成泡沫细胞,后者极易爆破将斑块崩裂成

栓子,后患无穷。美国政府于 2018 年颁布法规,严禁在食品中引入反式脂肪。

再者,同样是等热量的多糖类食物,也有优劣之分。如精白米和白面的血糖指数(glycemic index, GI)很高(葡萄糖 100,白面 100,而泰国茉莉香米竟高达 109),长期食用将使糖尿病、肥胖及癌症的风险性增高;若食用 GI 低的糙米(51),大麦(25)及燕麦(25),就无此顾虑^[6,7]。高血糖指数致糖尿病及致癌的机制也不难理解,因为血糖指数高的食物极易消化,分解成葡萄糖后迅速被吸收,血糖飙升,胰岛长期受到频繁冲击,功能衰竭或对胰岛素有抗性而致糖尿病。癌细胞的代谢特点是喜好糖,癌细胞表面有较多胰岛素受体^[8],使血糖优先进入癌细胞,提供其充足能量,且高水平的胰岛素还有类似生长激素的作用,可促进癌细胞疯长。为此,平时饮食应尽量选用血糖指数低的食物。

食物中的蛋白质也有优劣之分。红肉(猪、牛、羊肉等)属于劣质蛋白质,为健康计,应尽量少吃。《美国流行病学杂志》^[9]统计了 133 万人,历时 5.5~28 年,发现:与每食红肉少于 10 g 者相比,每 d 每多吃 20 g 红肉,总病死率相对增加 5%,摄入量增加到 170 g/d 者,其总病死率增加达 40%。冠心病罹患率增加 42%,2 型糖尿病增加 51%等。由于红肉中的肌红蛋白含有类血红素,后者在肉食加工尤其高温煎炒时,以及被肠道细菌腐败时,可形成杂环胺类(heterocyclic amines, HCAs)及多环芳香烃类(polycyclic aromatic hydrocarbon, PAH)等致癌物质;并可通过亚硝基化毒害肠黏膜细胞,导致结直肠癌。这类毒素也会毒害心、肝、肾等脏器^[10]。现在医学界推崇以植物性食物为主的饮食,认为其能降低多种疾病的病死率。据《营养代谢年刊》^[11]报道,共统计 124 706 人,历时 10~23 年,发现与动植物食物混食的人群相比,以植物性食物为主的人群缺血性心血管病病死率降低 29%,癌症发病率降低 18%。

2 对身体有毒害作用的“营养物质”

研究发现,占蔗糖(即食用白糖)成分一半的果糖竟然是促成代谢综合征、2 型糖尿病、心脑血管等疾病的罪魁祸首^[12]。含糖软饮料每罐约含蔗糖 35

克,据美国《循环杂志》2019 年报道^[13],长期每日饮用含糖软饮料多于 2 罐者的人总病死率增加 21%。其中,心血管病增加 31%,癌症增加 16%。为什么果糖竟能带来如此多的恶果?原因如下^[14]:(1)果糖经肝中果糖特异性 Glu5 转运蛋白进入肝细胞,经磷酸化成果糖 1,6 双磷酸,此过程并不受胰岛素等的调节;(2)果糖 1 磷酸在肝中激活胆固醇调节元件结合蛋白-C (sterol-regulatory element binding protein-C, SREBP1-C),促进肝合成脂肪,导致脂肪肝;(3)果糖 1 磷酸通过激活 MKK7 及 JNK1 使胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 磷酸化而失活,导致胰岛素抗性;(4)在肝中果糖磷酸化的速度比葡萄糖快 10 倍,消耗大量 ATP 生成大量 AMP,转成 IMP 而生成尿酸,尿酸可抑制一氧化氮(NO)生成,导致血压增高及痛风症;(5)果糖还可与蛋白质及多不饱和脂肪酸糖化生成糖化蛋白及晚期糖基化终产物(advanced glycation end-product, AGE)。AGE 可与细胞内其相应受体(the receptor of advanced glycation end-product, RAGE)结合,生成活性氧分子以毒害细胞,并诱发炎症细胞因子,例如核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B),导致心血管病及癌症等。(6)果糖抑制饥饿素(ghrelin)的分泌并干扰瘦素(leptin),使饱足感消失,导致肥胖及代谢综合征。值得指出的是,水果中虽含果糖,但它在整体水果中与食物纤维等复合存在,对健康并无大碍^[15]。然而高甜水果也不宜多吃。在一定程度上,果糖可视为“毒糖”,其他如反式脂肪也应该视为“毒脂肪”,应尽量避免或少吃。

3 高度重视食物纤维的营养价值

经典营养学曾经认为,食物纤维不能被肠道消化吸收,在营养上对人体似乎无甚贡献。可当今医学界认为,食物纤维在人体肠道中有独特的不可替代的作用,是极其重要的营养素。食物纤维功能是:(1)食物纤维在肠道中吸收大量水分,软化和增加粪便容积,防治便秘;(2)吸附肠道毒素、胆固醇和胆汁酸盐并使其随粪便排出体外,减少了毒素进入血液毒害全身各脏器,并有助于降血脂;(3)降低能量密度,增加饱腹感,有助于节制饮食;(4)增加食物在胃及小肠中的滞留时间,使消化吸收更加充分,并可缓冲葡萄糖快速吸收所致的血糖高峰;(5)多吃食物纤维可降低多种疾病的发病率和病死率。美国国立肿瘤研究所^[16]考察了 50 ~ 71 岁老年人群 31 456 人,历时 9 年。结果显示,进食较大量食物纤维

维者(26 ~ 29 g/d)的总病死率较仅摄取少量食物纤维者(11 ~ 13 g/d)低 22%;其中死于心血管疾病者低 24%(男)或 34%(女),死于癌症者低 56%(男);(6)食物纤维是肠道有益菌群的最佳养料,而维护正常肠道菌群对人体健康有极其重要的作用。但食物纤维在动物性食物中则缺少,这就是为什么要特别强调多吃富含食物纤维的蔬菜水果及糙米杂粮。

4 维护正常肠道菌群与健康密切相关

肠道中寄生的细菌达 10^{14} 之多,人体用消化吸收后的食物残渣养育肠菌。肠菌也反馈地为维护人体正常生理功能发挥重要作用^[17]。肠菌对人体的作用:(1)消化分解食物残渣产生许多对身体有益的营养素和代谢物,例如 B 族维生素、维生素 K 及短链脂肪酸(乙酸、丙酸、丁酸)等。短链脂肪酸可滋养肠黏膜上皮细胞,维护肠壁通透性。短链脂肪酸还可通过诱导激活核内转录因子抑制 NF κ B 及肿瘤坏死因子(tumor necrotic factor, TNF)等炎症细胞因子以抗炎症及癌症;(2)肠菌产生多种神经介质,与脑交互作用调节神经活动。例如体内 90% 的 5 羟色胺(serotonin)和 50% 的多巴胺(dopamine)均在肠内生成,故肠菌紊乱可导致抑郁症、帕金森氏综合征及老年痴呆症等;(3)肠菌中的益生菌可抑制有害菌群的滋生,并激活调节性 T 细胞(Treg 细胞),促抗菌多肽分泌。现知体内的免疫系统 80% 存在于肠道中,故全身免疫功能与肠菌密切相关^[18]。有害菌群的滋生除扰乱肠道功能,导致腹泻、便秘、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)外,还可产生超氧离子及炎症细胞因子损害肠壁细胞的 DNA,导致肠癌;(4)有的肥胖症很难用节食及强化锻炼的方法减肥。由于该类肥胖症特有的肠菌竟能另辟途径制造能量,通过使原不产能的食物纤维分解生成大量乙酸,并进入体内合成额外脂肪致胖^[19]。(5)植物中也含有丰富的共生益生菌,是补充人类肠道正常菌群的极好来源。据《边缘微生物》2019 报道^[20]单个有机苹果中益生菌的含量高达 10^8 ,尤以中心部分及果籽中含量最多,这是蔬菜水果有益健康的又一佐证。

5 全食物营养的重要性

经典营养学曾经认为,人类的主要营养素只是糖、脂肪、蛋白质、维生素、无机盐和水。后来虽将食物纤维也列为营养素,但这只能维持生命,很难设想

长年仅靠输入上述营养素能增强体质、避免疾病、延缓衰老,健康长寿地活下去。因为天然的食物中除含有上述营养素外,另含有其他许多已知和未知的能增进健康的营养成分,全食物营养就是包容了天然食物中凡能增进健康的营养成分^[20]。最明显的是抗氧化剂和植物化学物质。植物性食物中含丰富的抗氧化剂^[21],它可清除体内生物氧化过程中产生的有毒副产品——大量超氧离子(自由基),植物性食物中还含有许多抗炎症及抗癌的营养成分,如咖喱粉的主要成分姜黄素(turmeric)能抑制 NFκB 基因表达^[22]。需知 NFκB 可激活多达 200 种与炎症及肿瘤相关的不同基因,与肿瘤及炎症的发生发展密切相关。食物纤维再如大豆中的异黄酮素(isoflavones)、番茄中的番茄红素(lycopene)、大蒜中的大蒜素(allicin)、绿菜花中的类黄酮素(flavonoid)以及类胡萝卜素(carotenoid)和蓝莓中的花青素(anthocyanin)等。现已有研究证明,它们大多具有抗炎症、防癌及防止心脑血管病等功效^[23]。须知植物性食物中还含有许多有益于人体的营养成分,目前尚属未知暂统称为植物营养素或植物化学物质,仍有待发掘。

最后还需指出的是,鉴于人体的生理机能和代谢十分复杂,常会受到多种因素的影响。如上文中所引《美国流行病学杂志》^[9]举出,长期摄食红肉 170 g/d 者,其总病死率增加达 40%,但若既摄食红肉 170 g/d,又同时大量摄食蔬菜水果者,其总病死率仅增加 9%。也就是说,增加蔬菜水果的摄入量,可大大抵消红肉对身体的危害。

6 问题与展望

近年来,与医学相关的营养与代谢的研究有许多新观念,限于篇幅本文只择要举出以上 5 个方面,其他另有不少新观念尚未涉及,如节制能量可延年益寿;为什么肥胖症的减肥极其艰难;各营养素的最佳分配比例等。相信随着营养代谢领域的深入研究,有关知识必将不断发展与更新,使之更切近临床医学的实际而造福人类。

参考文献 (References)

[1] Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, *et al.* Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women[J]. *N Engl J Med*, 1997, **337**(21): 1491-1499

[2] Morris MC. The role of nutrition in Alzheimer’s disease: epidemiological evidence.[J]. *Eur J Neurol*, 2009, **16** Suppl 1:

1-7

[3] Sanchez-Villegas A, Verberne L, De Irala J, *et al.* Dietary fat intake and the risk of depression: the Sun Project[J]. *PLoS One*, 2011, **6**(1): e16268

[4] Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, *et al.* Trans fatty acids and cardiovascular disease.[J]. *N Engl J Med*, 2006, **354**(15): 1601-1613

[5] Gauguly R, Pierce GN. Trans fat involvement in cardiovascular disease[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, **56**(7): 1090-1096

[6] Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS, *et al.* Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, **100**:218-232

[7] Melkonian SC, Daniel CR, Ye Y, *et al.* Glycemic index, glycemic load, and lung cancer risk in non-hispanic whites[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, **25**(3): 532-539

[8] Pollak M, The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update [J] *Nat Rev Cancer*, 2012, **12**(3): 1592Rev

[9] Larsson SC, Orsini N. Red meat and processed meat consumption and all-cause mortality: a meta-analysis [J]. *Am J Epidemiol*, 2014, **179**(3): 282-289

[10] Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2004, **44**(1): 44-55

[11] Huang T, Yang B, Zheng J, *et al.* Cardiovascular disease mortality and cancer incidence in vegetarians: a meta-analysis and systematic review [J]. *Ann Nutr Metab*, 2012, **60**(4): 233-240

[12] Mirtschink P, Jang C, Arany Z, *et al.* Fructose metabolism, cardiometabolic risk, and the epidemic of coronary artery disease [J]. *Eur Heart J*, 2018, **39**(26): 2497-2505

[13] Malik VS, Li Y, Pan A, *et al.* Long-Term Consumption of Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Mortality in US Adults[J]. *Circulation*, 2019, **139**:2113erm25

[14] Lustig RH. Sickeningly Sweet: Does Sugar Cause Type 2 Diabetes? Yes[J]. *Can J Diabetes*, 2016, **40**(4): 282-286

[15] Mackey J, Pulde A, Lederman M. The whole food diet, *Grand Central Life & Style*[M]. Inc, New York, 2017, 118

[16] Park Y, Subar AF, Hollenbeck A. *et al.* Dietary fiber intake and mortality in the NIH-AARP diet and health study [J]. *Arch Intern Med*, 2011, **171**(12): 1061-1068

[17] Tuddenham S, Sears CL. The Intestinal Microbiome and Health [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2015, **28**(5): 464- 470

[18] Brown EM, Kenny DJ, Xavier RJ. Gut microbiota regulation of T cells during inflammation and autoimmunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, **37**:599-624

[19] Machado MV, Cortez-Pinto H. Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet[J]. *settings Int J Mol Sci*, 2016, **17**(4): 481

[20] Wassermnn B, Muller H, Berg G. An apple a day: which bacteria do we eat with organic and conventional apples? [J]. *Front Microbiol*, 24 July, 2019, **10**:1629

[21] 杜国光, 顾文霞. 生活方式与健康[M]. 北京: 北京大学医学出版社 (Du G, Gu WX. Life Style and Health[M]. Beijing: Peking University Medical Press), 2017

[22] Michaelsson K, Wolk A, Melhus H, *et al.* Milk, fruit and vegetable, and total antioxidant intakes in relation to mortality rates: cohort studies in women and men [J]. *Am J Epidemiol*, 2017, **185**(5): 345-361

[23] Li N, Liu TH, Yu JZ, *et al.* Curcumin and Curcumul Inhibit NF-κB and TGF-β₁/Smads Signaling Pathways in CSE-Treated RAW246.7 Cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, **2019**:3035125

[24] Carkeet C, Grann K, Randolph K. *et al.* Phytochemicals: Health Promotion and Therapeutic Potential [M]. CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 2012