

# 食物限制对鼠类生理状况的影响

梁 虹 张知彬\*

(中国科学院动物研究所农业虫害综合治理国家重点实验室 北京, 100080)

**摘要:** 食物限制对鼠类生理特征产生明显影响。限食条件下, 鼠类的能量消耗下降, 能量需求降低, 糖类、蛋白质和脂肪等物质的代谢过程及相应的酶活性改变, 细胞免疫功能降低, 神经内分泌发生变化, 性成熟延迟, 动情周期改变, 动情行为受到抑制, 生殖力下降, 仔代的发育受到影响, 性比发生变化。现就该领域近年来的研究进展做一综述, 并提出一些新的思路。

**关键词:** 鼠类; 食物限制; 种群调节

**中图分类号:** Q955

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1000 - 1050 (2003)

## Effects of Food Restriction on Physiological Conditions of Small Rodents

LIANG Hong ZHANG Zhibin\*

(State Key Laboratory of Integrated Pest Management in Agriculture, Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100080)

**Abstract:** Food plays an important role in population regulation, but its mechanisms and impacts are still poorly understood. This paper reviews recent progress about the effects of food restriction on physiological conditions of small rodents. There is a close relationship between nutritional status of rodents and the activities of the hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal axis. The consequences of food restriction include inhibiting growth and endocrine, delaying puberty onset, inducing abnormal estrous cycles, inhibiting ovulation and resistance to disease. Food restriction results in a reduction in body temperature and resting metabolic rate. Food restriction also affects sex ratio and growth of subsequent offspring. Various ways and periods of starvation can cause different changes in endocrine function. Of small rodent, food hypothesis is a remarkable hypothesis on population regulation. Studying nutritional ecology of rodents is helpful in understanding the dynamic mechanisms of their population.

**Key words:** Rodent; Food restriction; Population regulation

鼠类种群的数量爆发问题仍然是当前种群生态学中一个尚待解决的难题。有关种群调节的假说很多, 如食物假说、捕食假说、遗传型—行为假说、气候假说、多因子假说和动力学假说等<sup>[1]</sup>。由于自然界中食物分布在空间上的不均匀性、季节更替或环境剧变等原因, 鼠类经常会在生活周期的一定阶段面临食物资源的缺乏而受到饥饿胁迫。食物对种群调节的影响很早以前就引起了有关学者的极大兴趣, Lack<sup>[2]</sup>提出, 对大多数脊椎动物, 食物短缺是种群增长最重要的限制因子, Elton<sup>[3]</sup>认为可获得食物量的变化引起种群数量的波动, Pitelka<sup>[4]</sup>和Schultz<sup>[5]</sup>以营养—恢复假说来解释寒漠带旅鼠 (*Lemmus trimucronatus*) 和草甸田鼠 (*Microtus penn-*

*sylvanicus*) 种群数量的周期性变化, Batzli<sup>[6]</sup>认为食物资源枯竭与恢复引发种群的振荡, Taitt 等<sup>[7]</sup>进一步研究了植物次生物质与种群数量变化的关系。食物假说又包括 3 个假说: 食物总量 (Food quantity), 食物质量 (Food quality) 和次生物质 (Secondary compounds)。从营养角度讲, 热卡量限制种群的增长<sup>[3]</sup>, 食物质量假说认为尽管食物数量丰富, 氮、磷、钾、钠等营养元素的缺乏也会导致繁殖率的下降和种群的衰退<sup>[8]</sup>。另外, 在食物匮乏时, 取食植物次生物质可能对种群有调节作用<sup>[7]</sup>。近年来, 食物在鼠类的周期性数量波动中的作用再度成为研究热点, 但有关作用机制尚不清楚, 值得从生理水平上作深入探讨。

**基金项目:** 中国科学院重要创新方向资助项目 (KSCX2 - SW - 103; KSCX2 - 1 - 03)

**作者简介:** 梁虹 (1973 - ) 女, 汉族, 博士研究生, 主要从事动物生理生态学与种群调节研究。

**收稿日期:** 2002 - 03 - 15; **修回日期:** 2002 - 11 - 18

\*通讯作者

食物限制 (Food restriction) 指动物可获得食物量的减少。能量代谢与需求在很大程度上限制着鼠类的生殖力和生存力。本文综述了近年来有关限食对鼠类代谢、免疫、生殖和内分泌的影响等方面的研究进展, 以为我国在该领域进行深入研究起到参考作用。

## 1 代谢

### 1.1 能量代谢

饥饿状态下, 机体能量处于负平衡状态, 体内糖原、脂肪和蛋白质被动员分解, 影响机体的生理功能, 最终发生蛋白质能量营养不良。限食改变能量平衡, 其中能量消耗下降是能量守恒的一种机制。能量消耗的下降与负调节机制有关, 例如体重、摄食量、基础代谢率和活动性的下降<sup>[9]</sup>。能量消耗下降表现为耗氧量下降, 与限食程度成正比<sup>[10]</sup>, 与限食方法无关<sup>[11]</sup>。耗氧量在重新喂食后恢复到限食前水平, 但体重不能恢复到原水平<sup>[12]</sup>。大多数情况下耗氧量的变化与体重变化平行, 极度限食鼠的耗氧量与禁食鼠相同, 但其体重下降率小于禁食鼠<sup>[13]</sup>。限食对代谢率的调节物——血浆三碘甲腺原氨酸 (3, 5, 3'-Triiodothyronine, T3) 水平无影响, 但限食鼠对 T3 更敏感<sup>[14]</sup>。限食条件下基础代谢率的下降与体重下降率成正比, 与体重减少量无关<sup>[15]</sup>。在啮齿动物中, 机体产热调节的主要部位是褐色脂肪组织, 限食鼠能量消耗的下降与褐色脂肪组织活性下降引起的产热量下降有关, 限食条件下褐色脂肪组织的重量、蛋白含量以及线粒体蛋白含量下降<sup>[16]</sup>。褐色脂肪组织中的解偶联蛋白 (Uncoupling protein, UCP) 是线粒体内膜上参与机体产热的转运蛋白质, 在能量代谢中具有重要作用。目前认为摄食状况是影响 UCP 基因表达的主要因素, UCP 家族各成员对禁食的反应各不相同, 即使是同一成员在不同组织中反应亦不相同。UCP1 仅在褐色脂肪组织中表达, 禁食使 UCP1 mRNA 水平下降; 禁食时, UCP2 mRNA 和 UCP3 mRNA 在褐色脂肪组织中的水平下降, 在白色脂肪组织和骨骼肌中的水平上升<sup>[17]</sup>。

能量守恒的另一种机制是动物的能量需求降低。维持能需求的下降与大鼠体重下降量正相关, 与体重下降率无关<sup>[18]</sup>。大鼠对限食的反应具有性别差异, 在负能量平衡时, 雌性偏重于脂肪作为能量来源, 因为脂肪的热价较高, 所以在体能下降相

同的条件下, 雌性的体重下降较少<sup>[19]</sup>。体重的周期性变化使能量消耗 (尤其是食物热量效率) 下降, 并进而使身体脂肪储存量和能量效率增加<sup>[20]</sup>。

### 1.2 物质代谢

哺乳动物的限食过程分为 3 个阶段, 各阶段主要的氧化分解物质不同: 第一阶段机体以内源性碳水化合物为能源物质, 体重下降率较大, 肝糖元贮存少量下降, 这一阶段持续时间较短; 第二阶段机体的体重下降率较低, 通过氧化组织特异性较高的脂肪来供能, 这一阶段的持续时间取决于机体的脂肪积累量和动物对限食的适应性; 第三阶段机体依靠分解蛋白质供能, 使体重下降率再次增大, 这一阶段通常代表限食的临界极限<sup>[21]</sup>。

构成身体的蛋白质和脂肪分别有不同的调节机制, 并共同作用以控制体重。类胰岛素生长因子 (Insulin like growth factor, IGF) I 和 II 是两种多肽激素, 是机体生长的重要调节因子, 可促进细胞对氨基酸和葡萄糖的摄取, 增加蛋白质、脂肪和糖原的合成、DNA 的复制和细胞增殖分化。禁食、营养不良和限制蛋白饮食均会引起 IGF-I mRNA 下降<sup>[22]</sup>。大鼠身体的水分与脂肪含量负相关, 与蛋白质含量正相关。在体重 109 ~ 334 g 正常生长期, 水分与净体重在限食期和恢复期呈正相关, 恢复期大鼠贮存较多的脂肪和较少的蛋白质, 可利用能量比率升高<sup>[23]</sup>。甲状腺素随限食而下降; 再喂食后禁食鼠的蛋白质比脂肪恢复快, 而限食鼠脂肪比蛋白质和体重恢复快<sup>[24]</sup>。限食期的体重波动使大鼠附睾脂肪组织的脂蛋白脂肪酶活性升高, 再进食后的食物效率和机体脂肪含量升高<sup>[25]</sup>。禁食大鼠的脂肪酸合成酶活性下降, 但再进食后脂肪酸合成酶活性显著高于原水平。在饮水中添加糖可拮抗禁食引起的脂肪酸合成酶活性下降, 其中各种糖的效果不同: 蔗糖 = 葡萄糖 > 果糖 > 麦芽糖 > 乳糖。禁食后糖类作为单营养因子也可诱导脂肪酸合成酶活性的上升<sup>[26, 27]</sup>。哺乳期大鼠在禁食 48 h 后停止泌乳, 肝脏和乳腺中 3 种脂肪合成酶——脂肪酸合成酶、6-磷酸葡萄糖脱氢酶和已酰 CoA 羧化酶活性下降。再喂食 48 h 后, 乳腺中的酶活性恢复到对照组水平, 而肝脏中的酶活性高于对照组, 血清胰岛素和泌乳素浓度也高于对照组<sup>[28]</sup>。间歇限食大鼠的体重下降, 但肝脏、褐色和白色脂肪组织中的脂肪合成酶 mRNA 水平上升, 脂肪合成酶活性增

加<sup>[29, 30]</sup>, 这对大鼠具有适应性意义, 因为再进食阶段, 大鼠要消化大量的脂肪以用于能量贮存<sup>[29]</sup>。禁食条件下胰腺腺泡细胞对脂肪酸和酮体的利用增加, 从而使胰腺脂肪酶活性增大<sup>[31]</sup>。研究表明, 饥饿状态下酰基肉碱与血液中  $\beta$ -羟丁酸的浓度呈显著正相关关系, 而且游离肉碱的浓度随饥饿时间延长而下降, 提示饥饿状态下机体对游离肉碱的需要可能增加<sup>[32]</sup>。

GRP78 (Glucose-regulated protein, 78 kD, 葡萄糖调节蛋白) 是一种位于内质网的分子伴侣, 它对蛋白质的正确折叠、组装和糖基化有重要作用。限能使大鼠体内 GRP78 mRNA 水平显著降低<sup>[33]</sup>。饥饿状态下, 体内氨基酸的氧化速率高于维持状态, 氨基酸用于葡萄糖再生的比例增加, 相应地用于蛋白质合成的比例减少, 就造成体内氨基酸代谢库的缩小和蛋白质合成量的下降, 致使动物体氮的丢失<sup>[34]</sup>。限食雄性 Wistar 大鼠的血浆和肝脏大多数游离氨基酸浓度显著下降, 但两者的变化不尽一致<sup>[35]</sup>。芳香族氨基酸在体内参与儿茶酚胺类激素等的合成, 支链氨基酸主要在肌肉分解供能, 精氨酸与尿素循环和免疫功能有密切关系, 蛋氨酸在体内提供甲基, 这些氨基酸浓度的严重下降必然会影响到相应的生化代谢或生理代谢。肝脏游离支链氨基酸下降幅度与血浆游离支链氨基酸下降幅度相近, 说明限食状态下支链氨基酸可能还是在肝外组织中代谢; 肝脏游离氨基酸下降幅度最大的为谷氨酸和丝氨酸, 谷氨酸在体内参与谷氨酰胺的合成, 限食状态下肝脏谷氨酰胺的合成和释放明显增加<sup>[36]</sup>, 因此, 肝脏游离谷氨酸浓度的大幅度下降可能与谷氨酰胺的合成与释放增加有关; 饥饿时丝氨酸在肝脏中主要参与糖异生, 由于糖异生的加强而使丝氨酸浓度大幅度下降<sup>[37]</sup>。

饥饿状态下, 红细胞膜化学组成改变, 抵抗过氧化物自由基引起的溶血能力增强, 溶血延滞期和溶血时间延长<sup>[38]</sup>。限食使大鼠组织抗氧化能力下降, 依赖谷胱甘肽 (Glutathione, GSH) 的肝脏解毒能力下降, 这可能是由于营养缺乏状态下抗氧化酶余因子缺乏或发生复杂的代谢改变<sup>[39]</sup>, 使线粒体超微结构受到损伤, 线粒体 GSH 含量下降, 蛋白质和脂肪亦有显著损伤<sup>[40]</sup>, 在限食 65 % 条件下, 小鼠的心脏和肝脏过氧化脂质未显著下降, 对机体自由基的产生和消除无影响。限食鼠的肝脏重显著

下降, 肝脏和心脏脂肪酸过氧化作用较强, 表明肝脏和心脏中氧化活动旺盛<sup>[41]</sup>。

当机体在受到饥饿刺激时, 可导致肝脏物质代谢改变, 造成对机体的损伤。饥饿状态下, 色氨酸向烟酸的转化率增加<sup>[42]</sup>, 番茄红素水平上升<sup>[43]</sup>, 糖原减少。维持生命必需的三羧酸循环仍在进行, 不过较正常组大鼠低, 琥珀酸脱氢酶、胆碱酯酶、三磷酸腺苷酶活性下降, 能量的分解代谢增加<sup>[44]</sup>。限食导致动物肝脏中生长激素受体基因表达量的下降, 但在肌肉组织中反而有所上升。这可能是机体对营养不足的一种适应机制, 肝脏中生长激素受体表达的下降使肝组织内物质和能量代谢向分解方向倾斜, 从而优先动用肝脏中的储能物质, 以保证机体其他重要器官的正常运行<sup>[45]</sup>。

另外, 限食方式影响鼠类的物质代谢。间歇性限食大鼠比 60 % 限食大鼠的食物效率和附睾脂肪组织脂蛋白酶活性高<sup>[46]</sup>。

## 2 免疫

自 20 世纪 70 年代以来, 营养状况与免疫系统之间的相互依赖关系才被逐渐认识。机体的免疫反应受多种因素的影响, 有一系列复杂的调节机制。适量的营养能提高机体的免疫力, 营养不足或过剩时又能减小或抑制机体的免疫功能。营养缺乏时机体的免疫功能下降, 主要表现为细胞免疫功能降低。T 淋巴细胞是免疫系统的重要适应性细胞, 因为临床检验和体外免疫变化不易定量和分离 T 细胞功能, 许多关于营养对免疫影响的研究是在体外进行的<sup>[47]</sup>。迟发型变态反应 (Delayed type hypersensitivity, DTH) 试验能对细胞免疫功能的全貌作出评价, 既可了解免疫细胞对抗原的识别、处理和淋巴细胞反应的能力, 又可判断淋巴因子的产生和血管通透性增加的程度。50 % 限食可以抑制小鼠的 DTH, 这可能是由于各种营养素不足, 小鼠体内新陈代谢降低, 中枢免疫器官——胸腺等发育不良, T 细胞的增殖受到抑制, 抑制性 T 细胞 ( $T_s$ ) 和辅助性 T 细胞 ( $T_H$ ) 的比例发生变化, 参加迟发型变态反应 T 细胞 ( $T_D$ ) 的数量减少, 功能低下<sup>[48]</sup>。

在免疫细胞的发育过程中, 细胞凋亡起着重要作用。凋亡过度可导致免疫功能低下, 而自身反应性的淋巴细胞未发生凋亡则可导致自身免疫性疾病。食物中脂肪的变化可调节细胞因子的产生。能量限制促进细胞凋亡<sup>[47]</sup>。胸腺细胞在细胞凋亡中

扮演重要角色。胸腺是培育 T 细胞的重要场所, 从骨髓来的淋巴干细胞在胸腺内增殖、分化为 T 细胞, 迁出胸腺。在此分化过程中, 胸腺通过正负选择对 T 细胞进行双向调节。据研究, 98 % 的胸腺细胞通过负选择而死亡, 这种自杀机制正是通过细胞凋亡的方式实现的。徐世侠等<sup>[49]</sup>观察了早期限食对胸腺凋亡的影响, 发现限食组仔鼠死亡率增加, 并出现胸腺皮质萎缩、髓质囊性变, 有细胞碎片等病理改变, 胸腺细胞凋亡数明显高于对照组, 为正常的 3.3 倍, 对照组仔鼠凋亡细胞位于胸腺皮质, 限食组除胸腺皮质凋亡增多外, 在髓质区也发现凋亡细胞。限食 40 % 的小鼠 2 周后肝细胞凋亡数增加 1.9 倍。这种改变与营养缺乏导致的免疫功能低下、感染率高的表现相符合<sup>[50]</sup>。限食增加细胞凋亡的机制可能是长期营养缺乏时与营养有关的激素如胰岛素、生长激素、雌激素、雄激素的水平降低有关, 这些激素的减少增加了凋亡的发生。近年来的研究表明, 凋亡是在内外环境条件的影响之下发生的一种基因调控的生理性步骤<sup>[51]</sup>。

蛋白质缺乏对小鼠胸腺细胞的分化、成熟产生不良影响, T 细胞特别是辅助性 T 细胞减少<sup>[52]</sup>, 胸腺内多种肽类激素, 尤其是胸腺素的合成、分泌受阻, 使进入胸腺的干细胞不能成熟, 细胞免疫功能低下<sup>[53]</sup>。肥胖基因的产物 Leptin 能刺激 CD4 + T 细胞的增殖和细胞因子的产生, 这表明 Leptin 也许是营养状况和免疫系统之间的一个关键性链环<sup>[54]</sup>。

### 3 繁殖

影响哺乳动物繁殖的环境因子主要为食物可利用性、各种社会信号、以及光周期和温度等物理环境<sup>[55]</sup>, 其中食物是最重要的因子, 它从根本上决定着动物的繁殖。能量与营养物质是食物可利用性的两个基本方面。所有的成体哺乳动物必须获取食物, 从中同化能量, 进而在各种需求之间进行分配。首先必须满足的需求包括细胞维持、温度调节和摄取食物的运动消耗。在这些需求得到满足后, 其它能量将在生长与繁殖的生理和行为需求间进行分配, 或将其以脂肪的形式贮存。动物繁殖不仅对能量有需求, 而且对氨基酸、维生素等营养物质也有需求<sup>[3]</sup>。

#### 3.1 性成熟和性周期

能量限制作用于整个下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴, 使雌鼠的性成熟延迟, 动情周期改变, 繁殖率下

降<sup>[56]</sup>, 如 48 h 禁食使金仓鼠 (*Mesocricetus auratus*) 的动情周期紊乱, 动情行为受到抑制<sup>[57]</sup>, 限食对动情行为的抑制一方面是由于下丘脑腹正中核和腹内侧核雌激素受体免疫活性神经细胞减少, 神经系统对卵巢类固醇激素的敏感性下降<sup>[58]</sup>, 另一方面是由于垂体促性腺激素水平下降, 下丘脑促性腺激素释放激素 (Gonadotrophin-releasing hormone, GnRH) 减少, 卵巢中雌二醇和孕酮分泌减少<sup>[59]</sup>。限食对脂肪酸氧化和糖酵解的阻断抑制繁殖, 但只要有一条代谢通路, 动情周期仍可维持<sup>[60]</sup>。早期和当前的限食均使繁殖率下降, 瘦鼠比胖鼠对限食引起的动情间期延长更敏感<sup>[61]</sup>。Woodside<sup>[62]</sup>比较了大鼠饲料中蛋白质、脂肪和碳水化合物限制的区别, 证明热量限制是限食大鼠哺乳期动情间期延长的主要因素。限食和低蛋白食物对田鼠的阴道口张开和动情周期有影响, 低蛋白组的子宫和卵巢较小<sup>[63]</sup>。限食使大鼠松果体激素——褪黑激素的分泌增加, 阴道口的张开受到抑制, 弓状核 NPY (Neuropeptide Y) 阳性神经元增多, 哺乳不孕期延长<sup>[64]</sup>。另外, 哺乳期限食抑制黄体生成素的释放, 该抑制作用在再进食后仍然存在<sup>[65]</sup>。限食对雄性生殖力亦有显著影响<sup>[66]</sup>。限食条件下, 雄性大鼠下丘脑 GnRH 水平以及睾丸和血浆中睾丸激素水平下降<sup>[67, 68]</sup>, 睾丸、附睾和贮精囊较小, 生殖功能受到障碍<sup>[62]</sup>。血浆睾酮和雄烯二酮的昼夜变化与摄食量无关, 受包皮腺分泌物的调节, 肾上腺对血浆雄激素的昼夜变化也有影响<sup>[69]</sup>。

#### 3.2 性选择

在自然界中, 动物竞争高质量的食物, 选择摄食高质量食物的个体就意味着选择“高质量”的配偶。Meikle 等<sup>[70]</sup>的研究表明, 动情雌家鼠 (*Mus musculus*) 偏好由营养状况良好的母体所生的雄性。Ferkin 等<sup>[71]</sup>报道食物质量影响草原田鼠第二性征对异性的吸引力, 雌雄两性均偏好摄食高蛋白食物异性的肛阴区、尿和粪便气味, 通过对异性食物中蛋白质含量的气味选择来选择配偶。

#### 3.3 仔鼠发育

Luz 等<sup>[72]</sup>研究了能量在限食母鼠和仔鼠之间的分配, 限食破坏了母体的能量平衡, 其仔鼠数目较少, 体重和体能较低, 母体的能量消耗较大。新生大鼠肝脏和肺脏重量受营养状况的显著影响, 而头和心脏重量不受营养状况的影响。30 % 限食对孕鼠

的胎仔数无影响, 但胚胎的重吸收、终止和自然死亡增加<sup>[68]</sup>, 仔鼠的体重, 体长, 肝脏和肌肉的蛋白质、RNA、DNA 含量低于对照组<sup>[73]</sup>。Lederman 等<sup>[74]</sup>报道, 60 % 限食肥胖和非肥胖孕鼠的胚胎和胎盘重均下降 25 %, 说明即使肥胖孕鼠的胚胎也不能利用孕鼠的营养储存来维持正常生长。胚胎的发育在怀孕的不同阶段有所不同, 仔鼠的早期致死通常发生在怀孕早期 (10 d 前), 表现为全部致死或不致死<sup>[75]</sup>。怀孕后期的限食比怀孕前期的限食对母鼠和仔鼠的危害更大, 仔鼠的体重和体能低, 整个怀孕期的限食与怀孕后期限食对仔鼠能量平衡的损伤相同, 但前者的仔鼠数目较少<sup>[76]</sup>。

蛋白质在脑发育及脑功能中均起重要作用, 脑发育时期的蛋白质营养不良将导致脑发育障碍。母鼠怀孕期蛋白质营养不良, 仔鼠出生后补充蛋白质, 脑发育和脑功能可能部分得到改善, 但也有报道, 此时即使给予超量的蛋白质, 脑发育也几乎不能得到恢复, 对此尚有争议。但蛋白质过量供给, 不一定有利于脑功能的正常发挥, 从合理营养角度讲, 脑发育不需要过多的蛋白质<sup>[77]</sup>。

### 3.4 后代性比

在胁迫条件下, 雌性哺乳动物通过性比倾斜和增加对雌性后代的投资来增加其适合度。早期限食对金仓鼠仔鼠的性比和生长有显著影响, 使仔鼠数目减少, 性比 (雄性: 雌性) 降低, 雌性仔鼠出生时较重, 雄性仔鼠与对照组无显著差异<sup>[78]</sup>。而龙良启等<sup>[79]</sup>报道, 母鼠日粮中分别添喂葡萄糖、NaCl 或精氨酸盐以及这 3 种物质以不同浓度的组合均使母鼠血清睾酮含量和后代性比降低, 但胎仔数不受影响。

### 4 内分泌

哺乳动物的营养状况与下丘脑—垂体—肾上腺轴和生殖轴之间有密切关系。近年来限食对垂体—肾上腺轴的影响引起了广泛关注。皮质酮的合成和分泌与下丘脑—垂体—肾上腺轴的作用有关, 下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放素 (Corticotropin-releasing hormone, CRH), CRH 刺激阿黑皮素原 (Pro-opiomelanocortin, POMC) mRNA 的合成和垂体中促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 的产生, 血浆 ACTH 结合肾上腺皮质受体, 使皮质酮合成和释放。与大多数激素不同, 限食鼠的血浆皮质酮水平上升, 但皮质酮上升并不代表下

丘脑—垂体活性升高, 限食组皮质酮的升高主要是由于肾上腺对 ACTH 的敏感性增加, 限食组的前垂体和血浆 ACTH 水平下降, 肾上腺 ACTH - mRNA 与对照组无显著差异。老年限食组血浆皮质酮未增加, 但生物利用率和游离皮质酮水平仍呈上升趋势, 表明存在其它机制来维持这一状态, 也说明维持较高肾上腺皮质激素状态是限食鼠的一个重要生理需求<sup>[80, 81]</sup>。垂体—肾上腺轴的活动具有昼夜节律, 在动物活动期开始时达到最大值, 限食改变血浆皮质酮的昼夜变化, 使血浆皮质酮的日高峰漂移 12 h<sup>[68]</sup>。

精氨酸加压素 (Arginine vasopressin, AVP) 对各种刺激能敏感反应, 且为通过垂体门静脉等途径转运至垂体前叶。短期禁食对鼠类神经内分泌活动有影响, 禁食 5 d 的大鼠下丘脑 AVP 神经元有明显应激反应, AVP 合成和分泌旺盛, 老年鼠的应激反应弱于成年鼠<sup>[82]</sup>。免疫组织化学研究表明, 限食条件下 5 - 羟色胺阳性神经元在中脑和下丘脑中表达异常, 限食 1 周后中脑缝核中 5 - 羟色胺阳性神经元光密度显著下降, 在限食 1 周和 2 周大鼠的下丘脑中存在 5 - 羟色胺阳性神经元, 而在限食 4 周和 6 周大鼠的下丘脑中不存在 5 - 羟色胺阳性神经元<sup>[83]</sup>。

限食方式和时程对神经内分泌变化的影响不同, 饥饿时器官的萎缩并非是一种随体重下降的平行变化过程, 对不同的限食程度和时程, 机体神经内分泌系统似乎会对不同的器官功能活动产生一定的调节。例如禁食时, 机体发生应激反应, 垂体—肾上腺皮质系统功能被调动起来, 此时对个体生存不甚重要的生殖功能似乎处于“关闭”状态; 而慢性间歇限食时, 生殖功能与其它功能一样会维持下来, 尽管是维持在较低水平上<sup>[84]</sup>。

### 5 展望

目前, 有关食物限制对鼠类生理影响的研究主要着眼于人类健康领域, 涉及野外鼠类种群调节作用的研究较少。该领域的各个方面均存在诸多值得进一步研究的问题, 引起了研究者的广泛兴趣, 最近发现, 低数量期的变化在小哺乳类种群周期性动态中非常关键, 雌体出生率强度的变化可能是低数量期的主要调节因素<sup>[85]</sup>, 已有实验证明, 在低数量期捕获的草甸田鼠 (*Microtus pennsylvanicus*), 在实验室条件下产仔率比增长期的明显低, 并且低

产仔率持续到  $F_3$  代<sup>[86]</sup>, 欧旅鼠 (*Lemmus lemmus*) 也有类似报道<sup>[87]</sup>。食物限制对仔鼠发育和性比等的影响有待进一步研究。在鼠类种群的食物调节机制中, 野外种群的食物是否存在匮乏? 是否对种群有长期影响? 等等尚不十分清楚。关于生理性调节, 该领域的研究正在向更深入和全面的方向发展, 国内外目前仍然偏重于指标的测定, 如形态指标 (如肾上腺, 性腺) 和生理指标 (如血糖、糖皮质激素和性激素等水平), 这些指标的变化与种群个体的饥饿状况、社群压力有何关系却不清楚, 其在种群数量调节中的作用也就难以界定。对于母体在限食条件下的变化应给予特别关注。

#### 参考文献:

- [1] 张知彬. 鼠类种群数量的波动与调节 [A]. 见: 王祖望, 张知彬主编. 鼠害治理的理论与实践 [C]. 北京: 科学出版社, 1996. 145 - 165.
- [2] Elton C J. Voles, Mice and Lemmings [M]. Oxford: Clarendon Press, 1942. 469.
- [3] Lack D L. The natural regulation of animal numbers [M]. New York: Oxford University Press, 1954. 1 - 20.
- [4] Pitelka F A. The nutrient recovery hypothesis for arctic microtine cycle [A]. In: Crisp D J ed. Grazing in Terrestrial and marine environments [C]. Oxford press, 1964. 55 - 56.
- [5] Schultz A M. Ecosystem variables in relation to arctic microtine cycles [A]. In: Crisp D J ed. Grazing in Terrestrial and Marine Environments [C]. Oxford Press, 1964. 57 - 68.
- [6] Batzli G O. The role of nutrition in population cycles of microtine rodents [J]. *Acta Zool Fenn*, 1985, 173: 13 - 17.
- [7] Taitt M J, Krebs C J. The effect of extra feed on small rodent populations: . Deermice (*Peromyscus maniculatus*) [J]. *Animal Ecology*, 1981, 50: 111 - 124.
- [8] Zhang Y L, Proenca R, Maffel M, Barone M, Leopold L, Friedman J M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue [J]. *Nature*, 1994, 372: 425 - 432.
- [9] Even P C, Nicolaidis S. Adaptive changes in energy expenditure during mild and severe feed restriction in the rat [J]. *Br J Nutr*, 1993, 70 (2): 421 - 431.
- [10] Santos-Pinto F N, Luz J, Griggio M A. Energy expenditure of rats subjected to long-term food restriction [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2001, 52 (2): 193 - 200.
- [11] Luz J, Griggio M A, Natrieli R M, Aumond M D. Energy balance of rats subjected to continuous and intermittent food restriction [J]. *Braz J Med Biol Res*, 1995, 28 (9): 1019 - 1023.
- [12] Luz J, Griggio M A. Food restriction and refeeding in growing rats [J]. *Comp Biochem Physiol A*, 1991, 99 (3): 477 - 480.
- [13] Munch I C, Markussen N H, Oritsland N A. Resting oxygen consumption in rats during food restriction, starvation and refeeding [J]. *Acta Physiol Scand*, 1993, 148 (3): 335 - 340.
- [14] McCarter R J, McGee J R. Transient reduction of metabolic rate by food restriction [J]. *Am J Physiol*, 1989, 257 (2 Pt 1): E175 - E179.
- [15] McCarter R, Masoro E J, Yu B P. Does food restriction retard aging by reducing the metabolic rate [J]. *Am J Physiol*, 1985, 248 (4 Pt 1): E488 - E490.
- [16] Rothwell N J, Stock M J. Effect of chronic food restriction on energy balance, thermogenic capacity, and brown adipose-tissue activity in the rat [J]. *Biosci Rep*, 1982, 2 (8): 543 - 549.
- [17] 金军华, 张铁梅, 张恩毅, 李怡. 禁食及胰岛素水平对大鼠解偶联蛋白 - 1、2、3 基因表达的影响 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2000, 16 (3): 394 - 399.
- [18] Hill J O, Latiff A, DiGrolamo M. Effects of variable caloric restriction on utilization of ingested energy in rats [J]. *Am J Physiol*, 1985, 248 (5 Pt 2): R549 - R559.
- [19] Hill J O, Talano C M, Nickel M, DiGrolamo M. Energy utilization in food-restricted female rats [J]. *J Nutr*, 1986, 116 (10): 2000 - 2012.
- [20] Lim K, Murakami E, Lee S, Shimomura Y, Suzuki M. Effects of intermittent food restriction and refeeding on energy efficiency and body fat deposition in sedentary and exercised rats [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 1996, 42 (5): 449 - 468.
- [21] Totzke U, Fenske M, Huppert O, Raabe H, Schach N. The influence of fasting on blood and plasma composition of herring gulls (*Larus argentatus*) [J]. *Physiol Biochem Zool*, 1999, 72 (4): 426 - 437.
- [22] William W H, Jr M D. Nutrition-Gene interaction during intrauterine life and lactation [J]. *Nutr Rev*, 1999, 57 (5): 20 - 30.
- [23] Williams V J, Senior W. Changes in body composition and efficiency of food utilization for growth in young adult female rats before, during and after a period of food restriction [J]. *Aust J Biol Sci*, 1979, 32 (1): 41 - 50.
- [24] Harris R B, Kasser T R, Martin R J. Dynamics of recovery of body composition after overfeeding, food restriction or starvation of mature female rats [J]. *J Nutr*, 1986, 116 (12): 2536 - 2546.
- [25] Brooks S P, Lampi B J. Fatty acid oxidation and fatty acid synthesis in energy restricted rats (1) [J]. *J Nutr Biochem*, 2001, 12 (7): 422 - 430.
- [26] Boll M, Weber L W, Stampfl A. Nutritional regulation of the activities of lipogenic enzymes of rat liver and brown adipose tissue [J]. *Z Naturforsch*, 1996, 51 (11 - 12): 859 - 869.
- [27] Boll M, Weber L W, Stampfl A, Messner B. Lipogenic enzymes of rat liver and adipose tissue. Dietary variations and effect of polychlorinated biphenyl [J]. *Z Naturforsch*, 1994, 49 (9 - 10): 665 - 678.
- [28] Grigor M R, Cain K R. The effect of starvation and refeeding on lipogenic enzymes in mammary glands and livers of lactating rats

- [J]. *Biochem J*, 1983, **216** (2): 515 - 518.
- [29] Kochan Z, Karbowska J, Swierczynski U. Unusual increase of lipogenesis in rat white adipose tissue after multiple cycles of starvation refeeding [J]. *J Metab*, 1997, **46** (1): 10 - 17.
- [30] Karbowska J, Kochan Z, Swierczynski J. Increase of lipogenic enzyme mRNA levels in rats white adipose tissue after multiple cycles of starvation refeeding [J]. *Metab Clin Expe*, 2001, **50** (6): 734 - 738.
- [31] Nagy I, Nemeth J, Laszik Z. Effect of L-aminocarnitine, an inhibitor of mitochondrial fatty acid oxidation, on the exocrine pancreas and liver on fasted rats [J]. *J Nutr*, 2000, **41** (1): 9 - 17.
- [32] 冯宇, 郭长江, 韦京豫, 高兰兴. 肉碱对不全饥饿大鼠脂肪利用的影响 [J]. *营养学报*, 2000, **22** (1): 59 - 62.
- [33] Spindler S R, Crew M D, Mote P L, Grizzle J M, Wolford R L. Dietary energy restriction in mice reduces hepatic expression of glucose - regulated protein 78 (Bip) and 94 mRNA [J]. *J Nutr*, 1990, **120** (11): 1412 - 1417.
- [34] 刘世民. 反动物蛋白质周转的测定方法和营养与周转的关系 [C]. *动物营养研究进展*, 1996, 201 - 222.
- [35] 韦京豫, 郭长江, 冯宇, 章广远, 高兰兴. 半饥饿状态下血浆、肝脏游离氨基酸浓度变化的比较 [J]. *营养学报*, 2000, **22** (3): 240 - 242.
- [36] Espat J N, Copeland E M, Souba W W. Influence of fasting on glutamine transport in rat liver [J]. *JPEN*, 1993, **17** (6): 493 - 500.
- [37] Kaloyianni M, Freedland R A. Contribution of several amino acids and lactate to gluconeogenesis in hepatocytes isolated from rats fed various diets [J]. *J Nutr*, 1990, **120**: 116 - 122.
- [38] Pieri C, Moroni F, Marra M. Food restriction increases the protection of erythrocytes against the hemolysis induced by peroxyl radicals [J]. *Mech Ageing Dev*, 1996, **87** (1): 15 - 23.
- [39] Godin D V, Wohaieb S A. Nutritional deficiency, starvation, and tissue antioxidant status [J]. *Free Radic Biol Med*, 1988, **5** (3): 165 - 176.
- [40] Marco D, Paolo C, Gianluigi V, Ignazio G, Bruno N, Monia D A, Bruno S, Franco T, Antonino C, Emanuele A, Mauro B. Food deprivation exacerbates mitochondrial oxidative stress in rat liver exposed to ischemia-reperfusion injury [J]. *J Nutr*, 2001, **131**: 105 - 110.
- [41] Gursoy E, Cardounel A, Hu Y, Kalimi M. Biological effects of long-term caloric restriction: adaptation with simultaneous administration of caloric stress plus repeated immobilization stress in rats [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2001, **226** (2): 97 - 102.
- [42] Shibata K, Kondo T, Miki A. Increased conversion ratio of tryptophan to niacin in severe food restriction [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1998, **62** (3): 580 - 583.
- [43] Boileau T W, Clinton S K, Zaripheh S, Monaco M H, Donovan S M, Erdman J W Jr. Testosterone and food restriction modulate hepatic lycopene isomer concentrations in male F344 rats [J]. *J Nutr*, 2001, **131** (6): 1746 - 1752.
- [44] 许晓利, 张艳, 熊希凯. 骤冷与饥饿对小鼠肝脏影响的实验研究 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 1997, **6** (3): 284 - 287.
- [45] Dauncey M J, Burton K A, White P. Nutritional regulation of growth hormone receptor gene expression [J]. *Faser J*, 1994, **8**: 81 - 88.
- [46] Hill J O, Thacker S, Newby D, Sykes M N, Digirolamo M. Influence of food restriction coupled with weight cycling on carcass energy restoration during ad-libitum refeeding [J]. *Int J Obes*, 1988, **12** (6): 547 - 555.
- [47] Field C J. Use of T cell function to determine the effect of physiologically active food component [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, **71** (6 Suppl): 1720 - 1725.
- [48] 吐尔逊江, 郑雨沛, 朱明, 杨笑艺, 吴建民. 能量和锌对小鼠免疫功能的影响 [J]. *营养学报*, 1997, **19** (4): 393 - 395.
- [49] 徐世侠, 叶广俊, 薛彬, 吴育云. 早期限食对仔鼠胸腺凋亡的影响 [J]. *营养学报*, 2000, **22** (1): 55 - 58.
- [50] James S J, Muskhelishvili L. Rates of apoptosis and proliferation vary with caloric intake and may influence incidence spontaneous hepatoma in C57BL/6 (C3H F1 mice [J]. *Cancer Res*, 1994, **54**: 5508.
- [51] Schwartzman R A, Cidlowski J A. Apoptosis-The biochemistry and molecular biology of programmed cell death [J]. *Endocri Rev*, 1993, **14**: 133.
- [52] Chandra R K. Protein - energy malnutrition and immunological responses [J]. *J Nutr*, 1992, **122**: 597.
- [53] 唐祖明, 赵凤举, 郑纪山, 孔三因, 郭恒彬, 任延军. 蛋白质缺乏对小鼠胸腺细胞花生凝集素受体的影响 [J]. *营养学报*, 1993, **15** (3): 271 - 273.
- [54] Lord G M, Matarese G, Haward J K, Baker R J, Bloom S R, Lechler R I. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression [J]. *Nature*, 1998, **394**: 891 - 897.
- [55] El-Bakry H A, Zahran W M, Bartness T J. Control of reproductive and energetic status by environmental cues in a desert rodent, *Shaw 's jird* [J]. *Physiol Behav*, 1999, **66** (4): 657 - 666.
- [56] Dickerman R W, Li H Y, Wade G N. Decreased availability of metabolic fuels suppresses estrous behavior in Syrian hamsters [J]. *Am J Physiol*, 1993, **264**: 568 - 572.
- [57] Morin L P. Environment and hamster reproduction: responses to phase-specific starvation during estrous cycle [J]. *Am J Physiol*, 1986, **251**: R663 - R669.
- [58] Li H Y, Wade G N, Blaustein J D. Manipulations of metabolic fuel availability alter estrous behavior and neural estrogen receptor immunoreactivity in syrian hamsters [J]. *Endocrinology*, 1994, **135**: 240 - 247.
- [59] Du Y, Wade G N, Blaustein J D. Effects of food deprivation on induction of neural progesterin receptors by estradiol in Syrian hamsters

- [J]. *Am J Physiol*, 1996, 270: 978 - 983.
- [60] Schneider J E, George N W. Availability of metabolic fuels controls estrous cyclicity of syrian hamsters [J]. *Science*, 1989, 244: 1326 - 1328.
- [61] McGuire M K, Littleton A W, Schulze K J, Rasmussen K M. Pre-and post-weaning food restrictions interact to determine reproductive success and milk volume in rats [J]. *J Nutr*, 1995, 125 (9): 2400 - 2406.
- [62] Woodside B, Abizaid A, Caporale M. The role of specific macronutrient availability in the effect of food restriction on length of lactational diestrus in rats [J]. *Physiol Behav*, 1998, 64 (3): 409 - 414.
- [63] Spears N, Clarke J R. Effect of nutrition, temperature and photoperiod on the rate of sexual maturation of the field vole (*Microtus agrestis*) [J]. *J Reprod Fertil*, 1987, 801 (1): 175 - 181.
- [64] Everitt A V, Destefanis P, Parkes A A, Cairncross K D, Eyland A. The effect of neonatal pinealectomy on the inhibitory actions of food restriction on vaginal opening and collagen aging in the rat [J]. *Mech Ageing Dev*, 1995, 78 (1): 39 - 45.
- [65] Abizaid A, Walker C D, Woodside B. Changes in neuropeptide Y immunoreactivity in the arcuate nucleus during and after food restriction in lactating rats [J]. *Brain Res*, 1997, 761 (2): 306 - 312.
- [66] Brown B W. A review of nutritional influences on reproduction in boars, bulls and rams [J]. *Reprod Nutr Dev*, 1994, 34: 89 - 114.
- [67] Bergendahl M, Perheentupa A, Huhtaniemi I. Starvation-induced suppression of pituitary-testicular function in rats is reversed by pulsatile gonadotropin-releasing hormone substitution [J]. *Biol Reprod*, 1991, 44: 413 - 419.
- [68] Leal A M O, Moreira A C. Daily variation of plasma testosterone, androstenedione, and corticosterone in rats under food restriction [J]. *Horm Behav*, 1997, 31: 97 - 100.
- [69] Kalra P S, Kalra S P. Regulation of gonadal steroid rhythms in rats [J]. *J Steroid Biochem*, 1979, 11: 981 - 987.
- [70] Meikle D B. Adult male house mice born to undernourished mothers are unattractive to oestrous females [J]. *Anim Behav*, 1995, 50: 753 - 758.
- [71] Ferkin M H, Sorokin E S, Johnston R E, Lee C J. Attractiveness of scents varies with protein content of the diet in meadow vole [J]. *Anim Behav*, 1997, 53 (1): 133 - 141.
- [72] Luz J, Giggio M A. Distribution of energy between food-restricted dams and offspring [J]. *Ann Nutr Metab*, 1996, 40 (3): 165 - 174.
- [73] Perales J G, Patricio F R, Amancio O M, Picarro I C, Rodrigues L O, Russo A K. Effects of exercise and food restriction in pregnant and newborn rats. Pre-pregnancy maximum oxygen consumption [J]. *Comp Biochem Physiol*, 1992, 102 (3): 585 - 590.
- [74] Lederman S A, Rosso P. Effects of obesity, food restriction and pregnancy on fetal and maternal weight and on body composition in rats [J]. *J Nutr*, 1981, (12): 2162 - 2171.
- [75] Pascalon A, Bertrand M. Effects of overall food restriction on embryofetal development in the rat [J]. *Ann Rech Vet*, 1987, 18 (4): 397 - 388.
- [76] Giggio M A, Luz J, Gorgulho A A, Sucasas C M. The influence of food restriction during different periods of pregnancy [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 1997, 48 (2): 129 - 134.
- [77] 施明, 萧锦腾. 蛋白质水平对大鼠胚胎期脑发育的影响 [J]. 解放军预防医学杂志, 1996, 14 (1): 24 - 28.
- [78] Huck U W, Labov J B, Lisk R D. Food restricting young hamsters (*Mesocricetus auratus*) affects sex ratio and growth of subsequent offspring [J]. *Biol reprod*, 1986, 35: 592 - 598.
- [79] 龙良启, 喻传洲. 配种前母体营养影响子代雄性比率的研究 [J]. 华中农业大学学报, 1993, 1 (4): 358 - 363.
- [80] Han E S, Evans T R, Shu J H, Lee S, Nelson J F. Food restriction enhances endogenous and corticotropin-induced plasma elevations of free but not total corticosterone throughout life in rats [J]. *J Gerontol: Biol Sci*, 2001, 56A (9): 391 - 397.
- [81] Zaki M S, Katayama T, Murata T, Konishi H, Shiota K, Takahashi M. The regulation of food intake and correlated energy balance in mice [J]. *J Vet Med Sci*, 1991, 53 (2): 249 - 254.
- [82] 朱成, 刘淑琴, 姚钧, 陈建新, 江翠娥, 孟磷, 钱国桢. 短期饥饿对老年、成年大鼠下丘脑加压素神经元及血浆皮质酮的影响 [J]. 解剖学杂志, 1993, 16 (5): 400 - 402.
- [83] Kang M, Park C, Ahn H, Huh Y. Ectopic expression of serotonin-positive neurons in the hypothalamus associated with a significant serotonin decrease in the midbrain of food restricted rats [J]. *Neurosci Lett*, 2001, 314 (1 - 2): 25 - 28.
- [84] 宋世一, 马宏. 慢性间歇饥饿对大鼠神经内分泌功能的影响 [J]. 沈阳师范学院学报, 2001, 19 (1): 45 - 49.
- [85] 孙儒泳. 动物生态学原理 [M]. 北京: 北京师范大学出版社, 2001. 217 - 227.
- [86] Mihok S, Boonstra R. Breeding performance in captivity of Meadow voles from decline and increase phase population [J]. *Can J Zool*, 1992, 70: 1561 - 1566.
- [87] Framstad E, Stenseth N, Bjornstad O, Falck W. Limit cycle in Norwegian lemmings: Tensions between phase-dependence and density-dependence [J]. *Proc Roy Soc London, sec B*, 1997, 264: 31 - 38.