

论著·基础研究

抗性糊精通过增强胰岛素信号转导改善 db/db 小鼠胰岛素抵抗

胡 帆, 钮忆欣, 屠晓芳, 苏 青, 张洪梅

上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科, 上海 200092

[摘要] **目的**·观察抗性糊精对 db/db 小鼠胰岛素抵抗状态的影响, 并初步探索潜在的分子机制。**方法**·取 8 周龄 db/db 小鼠 10 只, 随机分为对照组和抗性糊精组, 分别予蒸馏水和抗性糊精灌胃 9 周。每周检测小鼠空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 及体质量, 并于第 8 周行腹腔注射葡萄糖耐量试验 (intraperitoneal glucose tolerance test, IPGTT), 于第 9 周行胰岛素耐量试验 (insulin tolerance test, ITT), 处死小鼠后测定血清空腹胰岛素 (fasting serum insulin, FINS)、三酰甘油 (triacylglycerol, TAG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (lower density lipoprotein-cholesterol, LDL-Ch)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-Ch) 的水平并计算稳态模型胰岛素抵抗 (homeostasis model assessment insulin resistance, HOMA-IR) 指数, 实时荧光定量 PCR 检测肝脏组织胰岛素信号转导通路 *Ir*、*Irs-1*、*Pi3k*、*Akt*、*Glut-2* mRNA 相对表达量, Western blotting 检测肝脏 IRS-1、p-AKT、GLUT-2 蛋白的表达。**结果**·与对照组相比, 经抗性糊精灌胃处理 9 周后, 抗性糊精组小鼠体质量降低, 但差异无统计学意义 ($P=0.384$); FINS 有所下降但差异无统计学意义, HOMA-IR 指数显著下降 ($P=0.032$); 胰岛素抵抗得到显著改善 (均 $P<0.05$); 血生化指标 TAG、TC、LDL-Ch、HDL-Ch 均降低, 但仅 LDL-Ch 的差异具有统计学意义 ($P=0.034$); *Ir*、*Irs-1*、*Akt*、*Glut-2* mRNA 表达显著增加 (均 $P<0.05$); IRS-1、p-AKT、GLUT-2 蛋白表达量增加, 其中 IRS-1 和 GLUT-2 表达量的升高具有统计学意义 ($P=0.026$, $P=0.039$)。**结论**·抗性糊精可能通过增强胰岛素信号转导改善 db/db 小鼠的胰岛素抵抗。

[关键词] 抗性糊精; 糖尿病; 胰岛素抵抗; db/db 小鼠**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.10.004 **[中图分类号]** R587.1 **[文献标志码]** A

Resistant dextrin improves insulin resistance in db/db mice by enhancing insulin signaling pathway

HU Fan, NIU Yi-xin, TU Xiao-fang, SU Qing, ZHANG Hong-mei

Department of Endocrinology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the effect of resistant dextrin on insulin resistance in db/db mice and preliminarily explore potential molecular mechanisms. **Methods**·Ten 8-week-old db/db mice were randomly assigned into two groups, i.e., control group and resistant dextrin group, which were administered with distilled water and resistant dextrin by gavage for 9 weeks, respectively. Fasting blood glucose (FBG) and body weight were measured every week. Intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) and insulin tolerance test (ITT) were performed separately at the 8th and 9th week. Fasting serum insulin (FINS) was measured, homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR) index was calculated, and triacylglycerol (TAG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-Ch), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-Ch) were detected after the mice were sacrificed. The relative expression of *Ir*, *Irs-1*, *Pi3k*, *Akt*, and *Glut-2* in insulin signaling pathways in the liver was determined by real-time quantitative PCR. The expression of IRS-1, p-AKT, GLUT-2 in the liver were determined by Western blotting. **Results**·After 9 weeks of treatment with resistant dextrin, the body weight of the resistant dextrin group decreased, but the difference was not statistically significant ($P=0.384$); FINS decreased, and HOMA-IR index significantly decreased ($P=0.032$); insulin resistance was significantly improved (all $P<0.05$); the blood biochemical parameters, including TAG, TC, LDL-Ch, and HDL-Ch were lower, but only LDL-Ch was statistically different ($P=0.034$); the expression of *Ir*, *Irs-1*, *Akt*, and *Glut-2* mRNA in the liver significantly increased (all $P<0.05$); the expression of IRS-1 and GLUT-2 proteins also significantly increased ($P=0.026$, $P=0.039$). **Conclusion**·Resistant dextrin may improve insulin resistance in db/db mice by enhancing insulin signaling pathway.

[Key words] resistant dextrin; diabetes mellitus; insulin resistance; db/db mice

2 型糖尿病是一种严重影响患者生活质量的慢性代谢性疾病, 胰岛素抵抗是其发病机制的一个重要环节, 且与多种代谢综合征的发生有关。因此, 改善患者胰岛素抵抗状态, 将能够有效提高其生存质量。近期, 有研究^[1-3]提

出, 膳食纤维可作为管理 2 型糖尿病及其并发症的新方法, 其具有减轻体质量、维持葡萄糖稳态、增加胰岛素敏感性等多种代谢调节作用。抗性糊精是膳食纤维的一种, 可降低 2 型糖尿病患者体质量、增加胰岛素敏感性^[4], 但

[基金项目] 国家自然科学基金 (81670743); 上海申康医院发展中心临床创新三年行动计划 (16CR4012A) (National Natural Science Foundation of China, 81670743; Clinical Research Plan of Shanghai Hospital Development Center, 16CR4012A)。

[作者简介] 胡 帆 (1993—), 女, 硕士生; 电子信箱: hufan0226@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 张洪梅, 电子信箱: zhanghongmei02@xinhumed.com.cn。



作用机制尚未被完全阐明。db/db 小鼠是瘦素受体基因突变所致的自发性 2 型糖尿病小鼠, 表现为肥胖、胰岛素抵抗、高血糖、高血脂等特点, 是研究 2 型糖尿病胰岛素抵抗的理想模型^[5]。本研究拟观察抗性糊精对 db/db 小鼠胰岛素抵抗状态的影响, 并初步探索潜在的分子机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物和分组

选取 8 周龄 SPF 级雄性 db/db (C57BL/KsJ) 小鼠 10 只 (购自上海斯莱克实验动物有限责任公司), 于上海交通大学医学院附属新华医院 SPF 级动物房饲养。生产许可证为 SCXK (沪) 2017-0005, 使用许可证为 SYXK (沪) 2013-0106。小鼠饲以标准饲料, 自由获取食物和水。适应性喂养 1 周后, 随机将小鼠分为 2 组, 即对照组和抗性糊精组, 每组 5 只。抗性糊精组予以抗性糊精水溶液, 剂量为 2.5 g/kg, 对照组予以等体积蒸馏水, 2 组均灌胃处理 9 周。实验期间, 每周测定小鼠空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、体质量, 于第 8 周行腹腔注射葡萄糖耐量试验 (intraperitoneal glucose tolerance test, IPGTT)、第 9 周行胰岛素耐量试验 (insulin tolerance test, ITT)。

1.2 主要试剂和仪器

抗性糊精 (广州合诚实业有限公司), 门冬胰岛素注射液 (丹麦 Novo Nordisk), 总 RNA 提取试剂 (美国 Invitrogen), 反转录试剂盒 (日本 Takara), 实时荧光定量 PCR 试剂盒 (上海翊圣生物科技有限公司), 大小鼠胰岛素酶联免疫吸附测定 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (EZRMI-13K, 德国 Merckmillipore), PCR 引物 (上海生工生物工程股份有限公司)。所用抗体包括胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1) 抗体 (3407, 美国 CST), AKT、p-AKT 抗体 (4691、4060, 美国 CST), 葡萄糖转运体 2 (glucose transporter 2, GLUT-2) 抗体 (A9843, 武汉爱博泰克生物科技有限公司)。血糖仪、血糖试纸 (德国 Bayer), 三酰甘油 (triacylglycerol, TAG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (lower density lipoprotein-cholesterol, LDL-Ch)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-Ch) 测定试剂盒 (长春汇力生物技术有限公司)。

1.3 FBG、IPGTT 和 ITT 检测

小鼠禁食 8 h, 期间不限水, 测定体质量后采用剪尾法剪掉小鼠尾部约 1 mm, 使血自然流出, 血糖仪测定

FBG。于第 8 周小鼠禁食 16 h 后行 IPGTT 检测, 腹腔注射 10% 葡萄糖 0.5 g/kg, 测定注射葡萄糖后 0、15、30、60、120 min 的血糖浓度。IPGTT 测定 1 周后行 ITT, 小鼠禁食 6 h, 腹腔注射胰岛素 2 U/kg, 测定注射胰岛素后 0、15、30、60、120 min 的血糖浓度。

1.4 标本的采集与保存

小鼠禁食后, 摘眼球取血, 分离血清, 并于 -80 °C 冰箱保存, 待血清胰岛素及生化指标检测。取出小鼠肝脏组织, 液氮迅速冷冻后, 于 -80 °C 冰箱保存备用。

1.5 空腹胰岛素测定及稳态模型胰岛素抵抗指数计算

全血离心后取上清液, 采用 ELISA 法检测血清空腹胰岛素 (fasting serum insulin, FINS)。稳态模型胰岛素抵抗 (homeostasis model assessment insulin resistance, HOMA-IR) 指数的计算方法为: $FBG (mmol/L) \times FINS (\mu U/mL) / 22.5$ 。

1.6 TAG、TC、LDL-Ch、HDL-Ch 水平测定

取小鼠血清, 测定 TAG、TC、LDL-Ch、HDL-Ch 水平, 按照上述指标的测定试剂盒说明书进行操作。

1.7 实时荧光定量 PCR 检测 mRNA 表达

称取适量肝脏组织, 剪碎并充分匀浆。按照 Trizol 试剂说明书抽提总 RNA, 测定浓度后反转录成 cDNA, 进行目的基因检测。总反应体系为 20 μ L, 蒸馏水 7.2 μ L, 上、下游引物各 0.4 μ L, cDNA 2 μ L, 实时荧光定量 PCR 试剂 10 μ L。PCR 反应条件: 95 °C 预变性 5 min; 95 °C 变性 10 s, 60 °C 退火 20 s, 72 °C 延伸 20 s, 共 40 个循环。反应结束后, 分析产物溶解曲线判断反应的特异性并通过计算 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 得到目的基因的相对表达量。每组重复检测 3 次, 取平均值。引物序列见表 1。

表 1 胰岛素信号通路相关 mRNA 引物序列

Tab 1 Insulin signaling pathway related mRNA primer sequences

基因名称	上游引物 (5' → 3')	下游引物 (5' → 3')
<i>Irf</i> ^①	ATCCGCCGCTCCTATGCTCTG	GAGTTGCCTCAGGTTCTGGTTGTC
<i>Irs-1</i>	CCAGCAGCAGTAGCAGCATCAG	GCTTACCGCCACCACTCTCAAC
<i>Pi3k</i> ^②	CCCATGGGACAACATTCCAA	CATGGCGACAAGCTCGGTA
<i>Akt</i>	GGCAGGAGGAGGACGATGG	TTCATGGTCACACGGTGCTTGG
<i>Glut-2</i>	CCTCCAGTTCGGCTATGACATCG	TGGTGTGTGTATGCTGGTGTGAC
<i>actin</i> ^③	GTGCTATGTTGCTCTAGACTTCG	ATGCCACAGGATTCCATACC

注: ①胰岛素受体基因; ②磷脂酰肌醇 3-激酶基因; ③肌动蛋白基因。

1.8 Western blotting 检测蛋白表达

取肝脏组织研磨并用 RIPA 裂解液裂解组织,制备蛋白样本。将蛋白样本加入 SDS-PAGE 凝胶进行电泳,结束后转膜(300 mA 恒流),依据蛋白相对分子质量设定时间。转膜结束后将膜置于 TBST 中,洗膜 3 次,每次 10 min,脱脂牛奶封闭 1 h,再洗膜,条件同前。加入一抗(1:1 000)并置于 4 ℃ 摇床孵育过夜,次日洗膜后加入二抗(1:1 000),室温孵育 1 h 后再次洗膜,行化学发光显影检测蛋白表达。

1.9 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对实验数据进行统计分析。体质量变化、FBG、IPGTT 结果、ITT 结果、血生化水平、mRNA 相对表达量、蛋白相对表达量均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间差异比

较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

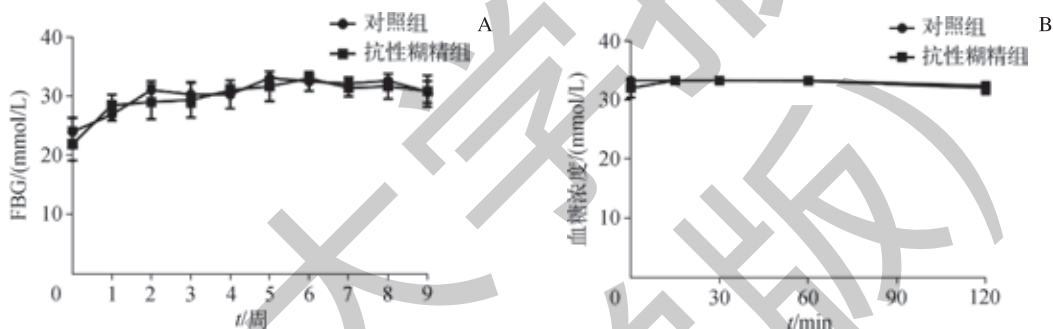
2 结果

2.1 抗性糊精对体质量的影响

应用抗性糊精灌胃 9 周,每周监测小鼠体质量发现,抗性糊精组小鼠体质量低于对照组,9 周时分别为 (42.25 ± 5.12) g 和 (45.00 ± 2.83) g,但差异无统计学意义差异($P=0.384$)。

2.2 抗性糊精对 FBG、IPGTT 的影响

每周监测小鼠 FBG 发现,抗性糊精组 FBG 低于对照组,但差异无统计学意义;IPGTT 结果显示,腹腔注射葡萄糖后,2 组于各时间点血糖值无明显差异。结果见图 1。



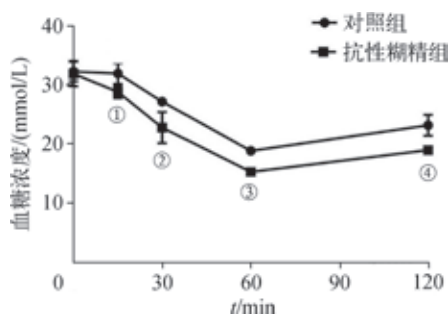
注: A. FBG; B. IPGTT。

图 1 抗性糊精对小鼠 FBG、IPGTT 结果的影响

Fig 1 Effects of resistant dextrin on FBG and IPGTT results between two groups

2.3 抗性糊精对 ITT 的影响

腹腔注射胰岛素 15 min 后,小鼠血糖开始下降。与对照组相比,抗性糊精组胰岛素敏感性明显改善,各时间点血糖浓度均低于对照组。15、30 min 时血糖浓度轻度低于对照组($P=0.032$, $P=0.039$);60 min 时血糖浓度进一步下降,明显低于对照组($P=0.000$);120 min 时血糖浓度仍低于对照组($P=0.006$),差异均具有统计学意义(图 2)。



注: ^① $P=0.032$, ^② $P=0.039$, ^③ $P=0.000$, ^④ $P=0.006$, 与对照组比较。

图 2 抗性糊精对小鼠 ITT 结果的影响

Fig 2 Effects of resistant dextrin on ITT results between two groups

2.4 抗性糊精对 FINS、HOMA-IR 指数的影响

ELISA 检测血清胰岛素结果显示,抗性糊精组小鼠 FINS 低于对照组,但差异无统计学意义;通过计算 HOMA-IR 指数显示,抗性糊精组小鼠 HOMA-IR 指数较对照组明显降低($P=0.032$)(表 2)。

表 2 抗性糊精对小鼠 FINS 和 HOMA-IR 指数的影响

Tab 2 Effects of resistant dextrin on FINS and HOMA-IR index between two groups

组别	FINS/(ng/mL)	P 值	HOMA-IR 指数	P 值
对照组	5.90 ± 2.81	—	128.91 ± 9.22	—
抗性糊精组	4.58 ± 0.97	0.411	95.29 ± 15.70	0.032

2.5 抗性糊精对血生化指标的影响

血生化指标检测结果(表 3)显示,抗性糊精组小鼠血清 TAG、TC、LDL-Ch、HDL-Ch 水平均低于对照组,其中 LDL-Ch 水平下降显著($P=0.034$)。

表 3 抗性糊精对小鼠血生化指标的影响
Tab 3 Effects of resistant dextrin on serum biochemical parameters between two groups

组别	TAG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	LDL-Ch/ (mmol/L)	HDL-Ch/ (mmol/L)
对照组	3.12 ± 1.13	4.77 ± 0.62	2.91 ± 0.40	1.64 ± 0.22
抗性糊精组	2.67 ± 0.51	4.01 ± 0.60	2.22 ± 0.31 ^①	1.25 ± 0.23

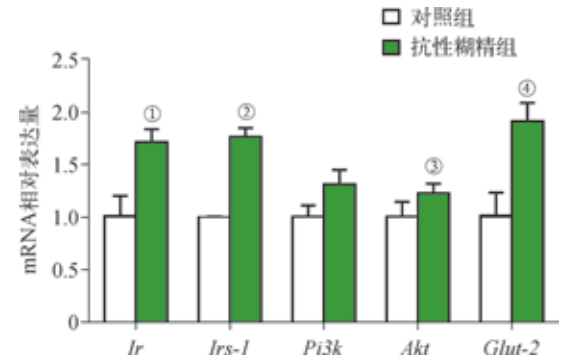
注: ^① $P=0.034$, 与对照组比较。

2.6 抗性糊精对肝脏胰岛素通路相关基因 mRNA 相对表达量的影响

实时荧光定量 PCR 结果 (图 3) 显示, 与对照组相比, 抗性糊精组肝脏 *Ir*、*Irs-1*、*Akt*、*Glut-2* mRNA 表达明显增加 ($P=0.014$, $P=0.001$, $P=0.047$, $P=0.005$); 而 *Pi3k* 的表达量虽较对照组增加, 但差异无统计学意义 ($P=0.077$)。

2.7 抗性糊精对肝脏胰岛素信号通路相关蛋白的影响

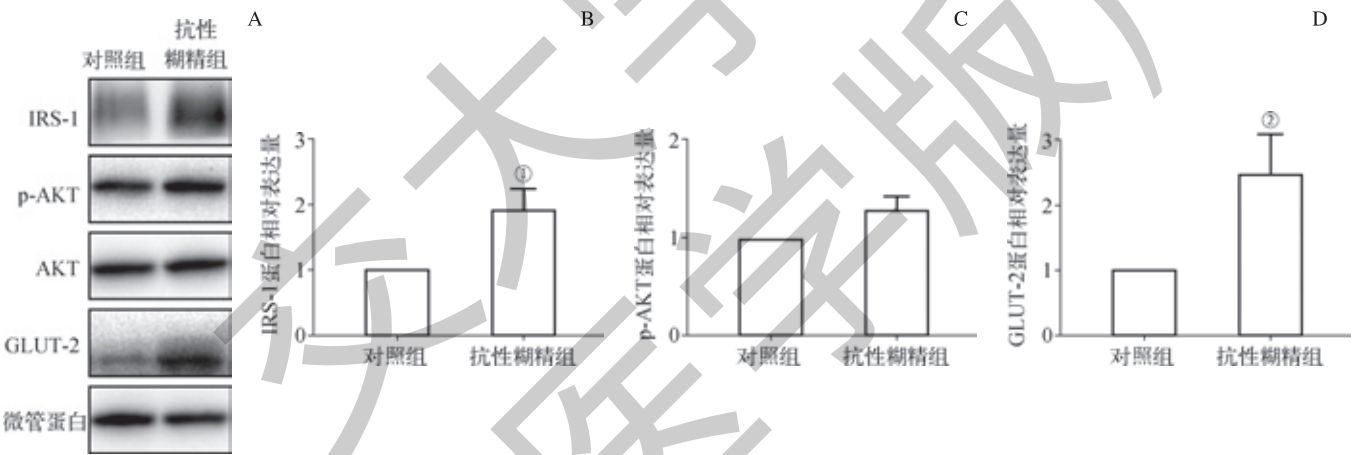
Western blotting 结果 (图 4) 显示, 与对照组比较,



注: ^① $P=0.014$, ^② $P=0.001$, ^③ $P=0.047$, ^④ $P=0.005$, 与对照组比较。

图 3 抗性糊精对小鼠肝脏胰岛素通路相关基因 mRNA 相对表达量的影响
Fig 3 Effects of resistant dextrin on the relative expression of insulin signaling pathway related genes in the liver between two groups

抗性糊精组小鼠肝脏 IRS-1、GLUT-2 蛋白相对表达量分别为对照组的 (1.93 ± 0.31) 倍、(2.47 ± 0.60) 倍, 且均显著高于对照组 ($P=0.026$, $P=0.039$); 而 p-AKT 蛋白相对表达量略高于对照组, 差异无统计学意义 ($P=0.124$)。



注: A. 对照组和抗性糊精组小鼠的蛋白条带比较; B. IRS-1 蛋白的表达量定量结果 (相对于微管蛋白); C. p-AKT 蛋白的表达量定量结果 (相对于 AKT); D. GLUT-2 蛋白的表达量定量结果 (相对于微管蛋白)。① $P=0.026$, ② $P=0.039$, 与对照组比较。

图 4 抗性糊精对小鼠肝脏胰岛素信号通路相关蛋白的影响
Fig 4 Effects of resistant dextrin on the relative expression of insulin signaling pathway related proteins in the liver between two groups

3 讨论

已有临床研究^[4,6]报道, 抗性糊精具有降低体质量、血脂及改善胰岛素抵抗的作用。一项临床研究^[6]显示, 肥胖患者服用抗性糊精 12 周后, 体质量、HOMA-IR 指数及 LDL-Ch 水平均较对照组明显降低。另一项在 2 型糖尿病患者中的研究^[4]显示, 口服抗性糊精 8 周, 糖尿病患者体质量、FBG、胰岛素均低于对照组。目前, 动物实验仅报道了抗性糊精对炎症^[7]和血糖状况^[8]的改善作用, 即可降低狗的餐后血糖^[8], 可通过增加肠道致丁酸菌菌株的数量

减轻猪结肠炎^[7]等。本研究采用抗性糊精对 db/db 小鼠灌胃 9 周后发现, 抗性糊精可以使 db/db 小鼠体质量减轻、血脂下降、胰岛素抵抗得到改善。然而, 本研究未观察到抗性糊精对 db/db 小鼠 FBG 和糖耐量的改善作用, 其原因可能是 db/db 小鼠模型病情较重, 血糖较难控制, 使得抗性糊精作为膳食纤维难以发挥降糖作用。

胰岛素抵抗是指外周组织如肝脏、骨骼肌、脂肪组织对胰岛素的敏感性下降, 胰岛素信号转导受抑是胰岛素抵抗的主要发生机制。正常情况下, 胰岛素与 IR 结合后可使 IRS 磷酸化, 磷酸化的 IRS 通过 PI3K-AKT 途径发挥

部分代谢调控作用,包括刺激 GLUT 易位,促进葡萄糖的摄取等^[9-10]。而 IRS 蛋白水平的降低以及 IR 本身水平的下降,则可导致胰岛素抵抗的发生^[11]。因此,本研究对 db/db 小鼠肝脏胰岛素信号转导通路相关基因和蛋白进行检测,实时荧光定量 PCR 结果显示抗性糊精组 *Ir*、*Irs-1*、*Pi3k*、*Akt*、*Glut-2* mRNA 表达均增加,Western blotting 结果显示抗性糊精组 IRS-1、p-AKT、GLUT-2 蛋白表达升高;进而提示,抗性糊精可改善 db/db 小鼠的胰岛素抵抗。

目前已有较多研究^[12]显示,膳食纤维是增加胰岛素敏感性较有前景的方法之一,其调节作用涉及多种机制。早期研究^[13]发现,膳食纤维能够增加胃肠道内容物黏度,延缓胃排空和葡萄糖吸收。近期研究^[14-17]则发现,膳食纤维可调节肠道微生物组-宿主间代谢的相互作用,通过内毒素、短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)、神经活性肽和胆汁酸等多种代谢产物介导。有研究^[18]报道,抗性糊精不仅可增加有益于肠道的乳酸杆菌、双歧杆菌的产生,还可减少致病菌如产气荚膜梭菌的数量。膳食纤维在肠道微生物的作用下产生 SCFA,而 SCFA 与其受体作用可使胰高血糖素样肽 1 (glucose-like peptide-1, GLP-1)

升高,从而导致胰岛素的分泌增加^[19-21]。因此,肠道菌群及其代谢产物 SCFA 可能在抗性糊精改善糖尿病小鼠胰岛素抵抗中发挥重要作用。此外,Canli 等^[22]发现高脂饮食的小鼠存在低水平的内毒素血症,其机制为代谢性因素包括肥胖和胰岛素抵抗导致肠道微生物失调,该机制有别于感染因素所致的内毒素血症,因此定义为代谢性内毒素血症。2 型糖尿病患者内毒素水平高于健康人群^[23-24],代谢性内毒素血症可引起炎症因子表达增加^[25],进而减少或抑制 IRS-1 的表达,降低胰岛素作用^[26]。有报道^[4]显示,抗性糊精可以降低肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 -6 (IL-6) 等炎症因子水平,从而改善胰岛素抵抗。本研究发现,抗性糊精可使 db/db 小鼠肝脏 IRS-1 表达增加。因此,综合上述研究提示,抗性糊精作用机制还可能涉及对代谢性内毒素血症和炎症反应的抑制,从而激活 IRS-1/PI3K 通路,改善胰岛素抵抗。后续,本研究将从抗性糊精对肠道微生物和其代谢产物的调控等方面进行深入探索,进一步阐明抗性糊精改善胰岛素抵抗的作用。

综上所述,本研究提示抗性糊精可增加 db/db 小鼠胰岛素敏感性,降低 LDL-Ch 水平,为膳食纤维应用于 2 型糖尿病的管理提供了更多依据。

参 考 文 献

- [1] Kaczmarczyk MM, Miller MJ, Freund GG. The health benefits of dietary fiber: beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer[J]. *Metabolism*, 2012, 61(8): 1058-1066.
- [2] Cho SS, Qi L, Fahey GC Jr, et al. Consumption of cereal fiber, mixtures of whole grains and bran, and whole grains and risk reduction in type 2 diabetes, obesity, and cardiovascular disease[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(2): 594-619.
- [3] De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits[J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 84-96.
- [4] Aliasgharzadeh A, Dehghan P, Gargari BP, et al. Resistant dextrin, as a prebiotic, improves insulin resistance and inflammation in women with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial[J]. *Br J Nutr*, 2015, 113(2): 321-330.
- [5] Wang B, Chandrasekera PC, Pippin JJ. Leptin- and leptin receptor-deficient rodent models: relevance for human type 2 diabetes[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2014, 10(2): 131-145.
- [6] Li S, Guerin-Deremaux L, Pochat M, et al. NUTRIOSE dietary fiber supplementation improves insulin resistance and determinants of metabolic syndrome in overweight men: a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2010, 35(6): 773-782.
- [7] Pouillart PR, Dépeint F, Abdelnour A, et al. Nutriose, a prebiotic low-digestible carbohydrate, stimulates gut mucosal immunity and prevents TNBS-induced colitis in piglets[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(5): 783-794.
- [8] Knapp BK, Parsons CM, Bauer LL, et al. Soluble fiber dextrans and pullulans vary in extent of hydrolytic digestion *in vitro* and in energy value and attenuate glycemic and insulinemic responses in dogs[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(21): 11355-11363.
- [9] Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(2): 85-96.
- [10] Hemmings BA. Akt signaling: linking membrane events to life and death decisions[J]. *Science*, 1997, 275(5300): 628-630.
- [11] Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, et al. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice[J]. *Mol Cell*, 2000, 6(1): 77-86.
- [12] Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity[J]. *Nutr Res Rev*, 2018, 31(1): 35-51.
- [13] Behall KM, Scholfield DJ, Hallfrisch JG, et al. Consumption of both resistant starch and β -glucan improves postprandial plasma glucose and insulin in women[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(5): 976-981.
- [14] Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women[J]. *Gut*, 2013, 62(8): 1112-1121.
- [15] Suez J, Elinav E. The path towards microbiome-based metabolite treatment[J]. *Nat Microbiol*, 2017, 2(6): 17075.
- [16] Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility[J]. *Cell*, 2016, 167(5): 1339-1353.
- [17] Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes[J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1151-1156.
- [18] Lefranc-Millot C, Guérin-Deremaux L, Wils D, et al. Impact of a resistant dextrin on intestinal ecology: how altering the digestive ecosystem with NUTRIOSE®, a soluble fibre with prebiotic properties, may be beneficial for health[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(1): 211-224.
- [19] Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health[J]. *J AOAC Int*, 2012, 95(1): 50-60.
- [20] Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood[J]. *Gut*, 1987, 28(10): 1221-1227.
- [21] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332-1345.
- [22] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [23] Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(3): E740-E747.
- [24] Sun L, Yu Z, Ye X, et al. A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(9): 1925-1932.
- [25] Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130(2): 202-212.
- [26] Fujishiro M, Gotoh Y, Katagiri H, et al. Three mitogen-activated protein kinases inhibit insulin signaling by different mechanisms in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(3): 487-497.

[收稿日期] 2018-04-11

[本文编辑] 邢宇洋

