

討論

❖ 前言	03
❖ 間歇性斷食和代謝轉換	06
❖ 間歇性斷食和抗應激能力	09
❖ 間歇性斷食對健康和衰老的影響	11
❖ 臨床應用	
◇ 肥胖和糖尿病	13
◇ 心血管疾病	14
◇ 癌症	15
◇ 神經退行性疾病	16
◇ 哮喘、多發性硬化症和關節炎	17
◇ 手術引起的組織損傷和缺血性組織損傷	18
❖ 實際考慮事項	19
❖ 結論	20
❖ 參考	22

前言

Weindruch和Sohal於1997年在本刊NEJM (The New England Journal of Medicine)發表的一篇論文指出，減少動物一生的食物供應（限制熱量攝入/caloric restriction）可對其衰老和壽命產生顯著影響¹。作者提出限制熱量攝入/caloric restriction對健康產生的益處是源自被動減少了有害氧自由基(damaging oxygen free radicals)的生成。當時人們尚未普遍認識到以下這一點：因為被限制熱量攝入的齧齒類動物通常在餵食後幾小時內吃完整日的飼料，因此每日的斷食期長達20小時，而這一期間會發生生酮作用(ketogenesis)。自那時起，研究人員已經對受控的間歇性斷食方案開展了數百項動物研究和數十項臨床研究，這些研究中的動物或人每日或每周有數日發生從肝源性葡萄糖供能(liver-derived glucose)向脂肪細胞源性酮供能(adipose cell-derived ketones)的代謝轉換(metabolic switching)。

動物和人體研究表明，間歇性斷食對健康產生的許多益處不僅僅是源自自由基(free radicals)生成減少或體重減輕(weight loss)²⁻⁵。相反，間歇性斷食可通過改善葡萄糖調節(glucose regulation)、提高抗應激能力(stress resistance)和抑制炎症(inflammation)等方式引發位於器官之間和器官內部，在進化上保守的適應性細胞反應。

斷食期間，細胞可激活發揮以下功能的通路(pathways)：增強對氧化(oxidative)和代謝應激(metabolic stress)的內在防禦(intrinsic defenses)，以及清除或修復受損分子(molecules)（圖1）⁵。進食期間，細胞參與組織生長(tissue-specific processes of growth)和可塑性(plasticity)。

臨床前研究一致表明，在多種慢性病(chronic disorders), 包括肥胖(obesity)、糖尿病(diabetes)、心血管疾病(cardiovascular disease)、癌症(cancers)和腦部神經退行性疾病(neurodegenerative brain diseases), 的動物模型中，間歇性斷食具有穩健的疾病緩解功效^{3,7-10}。週期性打開和關閉代謝開關不僅提供了斷食期間為細胞供能所必需的酮，還引發了高度協調的全身和細胞反應，而且這些反應可以延續到飽腹狀態，從而改善精神和軀體功能以及增強疾病抵抗力^{11,12}。

前言

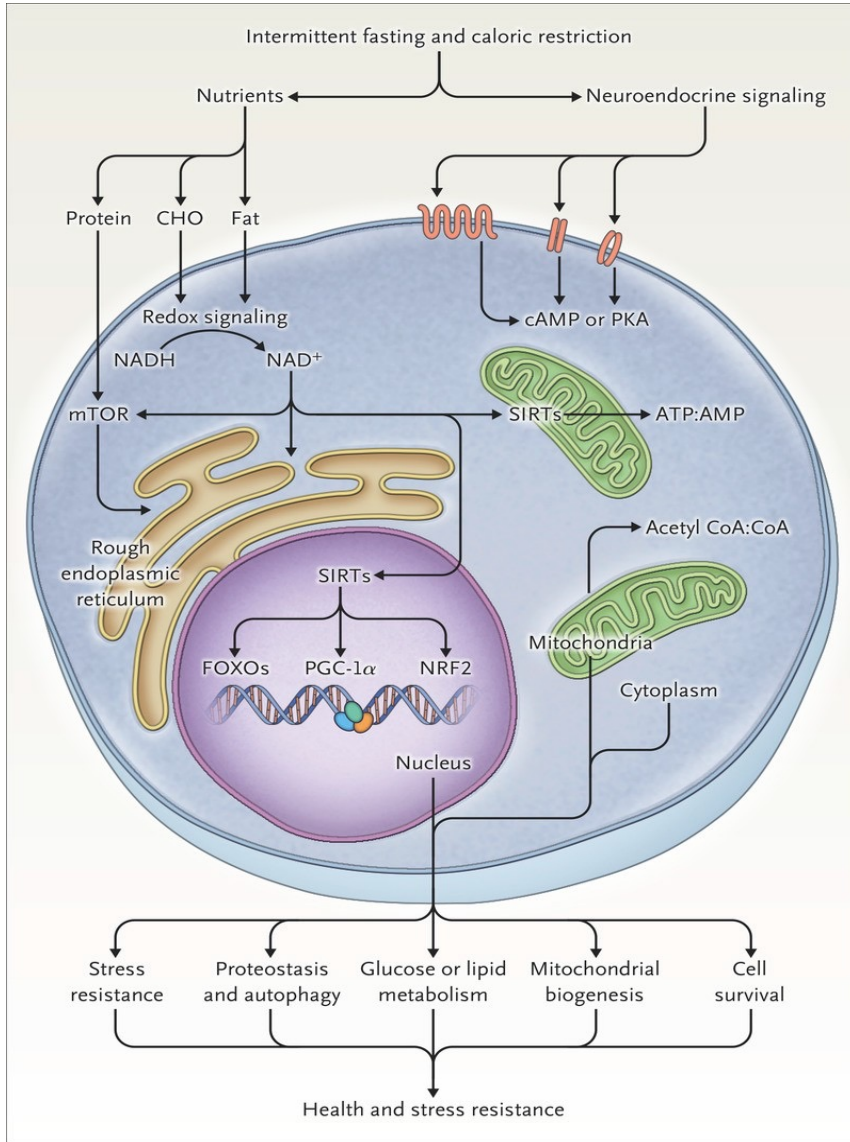


Figure 1. Cellular Responses to Energy Restriction That Integrate Cycles of Feeding and Fasting with Metabolism

圖1. 細胞對進食和斷食週期及代謝引起的熱量攝入限制產生的反應

間歇性斷食觸發以低水平氨基酸(amino acid)、葡萄糖(glucose)和胰島素(insulin)為特徵的神經內分泌(Neuroendocrine)反應和適應:

- 抑制mTOR的活性;
- 抑制蛋白質合成(protostasis)和刺激自噬(autophagy);
- AMPK被激活觸發修復和對合成代謝(anabolism)過程的抑制;
- SIRT使參與抗應激能力(stress resistance)和線粒生長體生物發生(mitochondrial biogenesis)的基因表達(gene expression), 促進細胞存活(cell survival)。

所有這些都有助於改善健康和增強疾病抵抗力。

間歇性斷食和代謝轉換

葡萄糖(glucose)和脂肪酸(fatty acids)是細胞的主要能量來源。進餐後，葡萄糖(glucose)被用於供能，脂肪以甘油三酯(triglycerides)的形式被儲存在脂肪組織(adipose tissue)內。斷食期間，甘油三酯(triglycerides)被分解成脂肪酸(fatty acids)和甘油(glycerol)，然後被用於供能。肝臟將脂肪酸(fatty acids)轉化成酮體(ketone bodies)，酮體(ketone bodies)是斷食期間許多組織（尤其是腦部）主要的能量來源（圖2）。酮體的血液水平在飽腹狀態下較低，而人體內的酮體水平會在斷食開始後8~12小時內升高，並在24小時內高達2~5mM水平^{14,15}。在嚙齒類動物中，血漿酮水平(plasma ketone levels)在斷食開始後4~8小時內升高，在24小時內達到毫摩爾水平¹⁶。上述反應時間向我們提示了間歇性斷食方案中合適的斷食期^{2,3}。

在人類中，研究最為廣泛的三種間歇性斷食方案是隔日斷食、5:2間歇性斷食（每週斷食2日）和每日限時進食¹¹。每週1日或多日顯著減少熱量攝入（如減少至每日500~700 cal）的飲食可使這些天的酮體水平升高¹⁷⁻²⁰。從葡萄糖供能(glucose as a fuel source)轉向脂肪酸和酮體供能(fatty acids and ketone bodies as a fuel source)的代謝轉換會導致呼吸氣體交換率（二氧化碳排出量與氧耗量的比值）降低(reduced respiratory-exchange ratio - the ratio of carbon dioxide produced to oxygen consumed)，表明採用脂肪酸和酮體供能具有較高的代謝靈活性和產能效率³。

間歇性斷食和代謝轉換

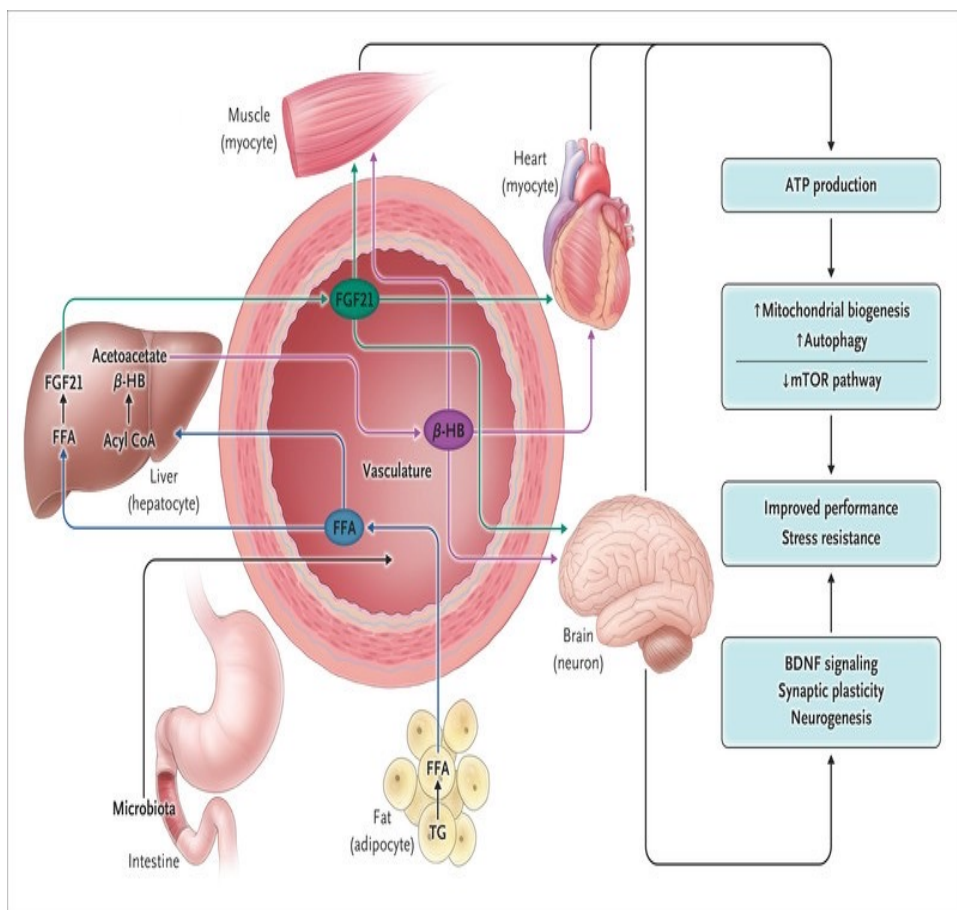


Figure 2. Metabolic Adaptations to Intermittent Fasting
圖2. 機體對間歇性斷食的代謝適應

限制熱量攝入(caloric restriction)10~14小時或更長時間可使儲備的肝醣原(glycogen)耗盡，並使脂肪細胞內TG (triglycerides) 水解生成FFA。

- 釋放到血液循環內的FFA被運送到肝細胞，它們在這生成酮體(keytone bodies)、AcAc (Acetoacetate)和 β -HB。 β -HB和AcAc被主動轉運到細胞內，它們在這裡代謝生成Acetyl-CoA，而Acetyl-CoA進入TCA循環並生成ATP。 β -HB還具有信號傳導功能，包括激活CREB和NF- κ B等轉錄因子(transcription factor)，以及激活神經元內BDNF的表達。
- FFA還可激活轉錄因子(transcription factor) PPAR- α 和ATF4，進而導致成FGF21生成和釋放，而FGF21是一種對全身和腦部細胞具有廣泛作用的蛋白質。

斷食期間葡萄糖(glucose)和氨基酸(amino-acid)水平的降低導致mTOR通路的活性降低，自噬(autophagy)上調。此外，限制熱量攝入(caloric restriction)可刺激線粒體生物發生(mitochondrial biogenesis)和線粒體解偶聯。

間歇性斷食和代謝轉換

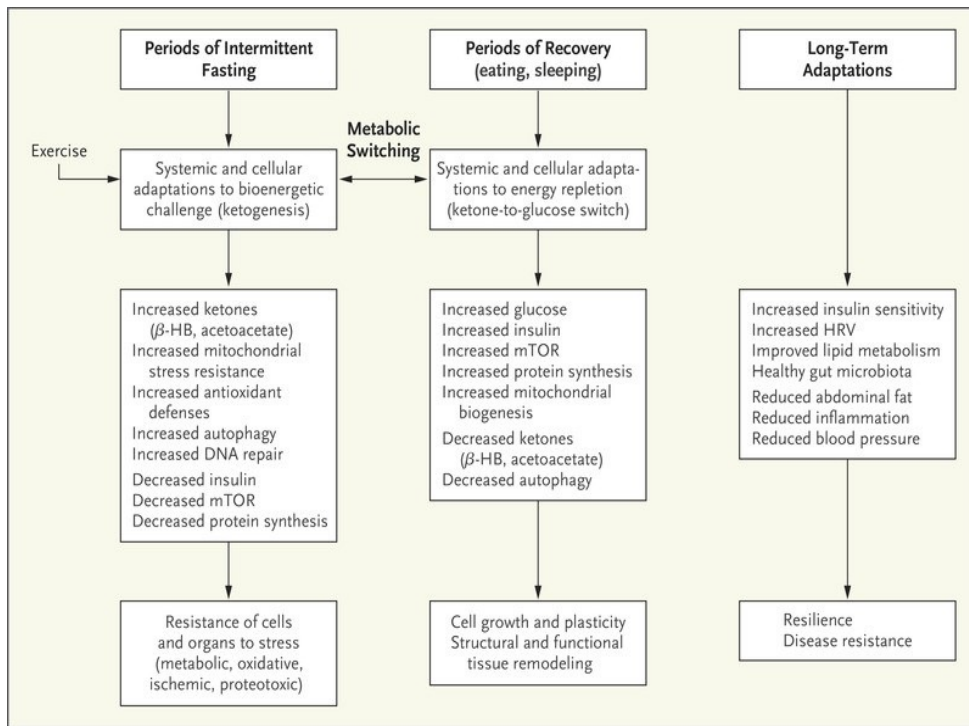
酮體不僅是斷食期間的能量(fuel)來源，而且還是對細胞和器官功能具有重要影響的強效信號分子(signaling molecules)²¹。酮體對已知影響健康和衰老的許多蛋白質和分子的表達和活性具有調節作用。其中包括PGC-1 α 、FGF21^{22,23}、NAD⁺、sirtuins²⁴、PARP1和CD38²⁵。通過影響這些主要的細胞通路，酮體可在斷食期間對全身代謝產生(systemic metabolism)深遠影響。此外，酮體還可刺激腦源性神經營養因子基因的表達（圖2），從而對腦部健康以及精神障礙(psychiatric)和神經退行性疾病(neurodegenerative disorders)產生影響⁵。

間歇性斷食和抗應激能力

本文綜述的研究以及其他論文^{11,12}中更詳細討論的研究表明，大部分器官系統（即使並非全部）對於間歇性斷食產生的反應使機體能夠耐受或克服挑戰，然後恢復穩態。反復經歷斷食期會產生持久的適應性反應，從而對之後的挑戰具有抵抗力。細胞對間歇性斷食產生的反應是協調的適應性應激反應(stress resistance)，這些應激反應使以下幾項的表達增加：抗氧化防禦(antioxidant defenses)、DNA修復(DNA repair)、蛋白質質量控制(protein quality control)、線粒體生物發生(mitochondrial biogenesis)和自噬(autophagy)，並且使炎症下調(down-regulation of inflammation) (圖3)。

對斷食和進食的這些適應性反應在不同分類單元之間是保守的¹⁰。採用間歇性斷食方案餵食的動物表現出全身和腦部細胞功能改善，而且對各種可能有害的刺激（包括涉及代謝、氧化、離子、創傷和蛋白毒性應激的刺激）具有強大抵抗力¹²。間歇性斷食可刺激自噬(autophagy)和線粒體自噬，同時抑制mTOR蛋白質合成途徑。這些反應使細胞能夠清除發生氧化損傷的蛋白質和線粒體，並且再利用未損傷的分子成分，同時暫時性減少整體蛋白質合成，從而保存能量和分子資源（圖3）。這些途徑在暴飲暴食和久坐的人體內未被利用來或受到抑制¹²。

間歇性斷食和抗應激能力



飲食熱量攝入限制(caloric restriction)期足以使儲備的肝醣原(glycogen)耗盡，因而觸發代謝轉換(metabolic switching)，即轉向使用脂肪酸(fatty acids)和酮供能。細胞和器官系統可適應這一生物能量挑戰，適應方式是：

- 激活增強線粒體(mitochondria)功能、抗應激能力(stress resistance)和抗氧化防禦(antioxidant defense)的信號通路；
- 同時上調自噬(autophagy)，從而清除受損分子並且再利用其成分。

在限制熱量攝入期間，細胞通過減少胰島素(insulin)信號傳導和整體蛋白質合成(proteostasis)來採取抗應激(stress resistance)模式。運動可增強斷食的這些效果。

在斷食後的恢復期（進食和睡眠），葡萄糖(glucose)水平升高，酮(ketone)水平驟降，細胞增加蛋白質合成(proteostasis)並且生長和修復。

持續採取間歇性斷食方案，尤其是結合定期運動時，可產生許多長期適應，而這些適應可改善精神和軀體功能，提高疾病抵抗力。

Figure 3. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Improved Organ Function and Resistance to Stress and Disease with Intermittent Metabolic Switching

圖3. 間歇性代謝轉換改善器官功能、抗應激能力和疾病抵抗力的基礎細胞和分子機制

間歇性斷食對健康和衰老的影響

有關限制熱量攝入和間歇性斷食的研究一直關注衰老和壽命，直到最近才開始關注其他議題。對限制動物熱量攝入研究了近一個世紀之後，總體結論是減少食物攝入可穩健地延長壽命。

在有關間歇性斷食的最早期研究中，有一項是由Goodrick及其同事開展，他們指出如果從大鼠成年後不久開始採用隔日餵食方案，其平均壽命可延長長達80%。然而，限制熱量攝入對健康壽命和壽命產生的影響大小有差異，會受到性別、飲食、年齡和遺傳因素的影響⁷。對1934—2012年的數據所做的薈萃分析表明，限制熱量攝入使大鼠的中位壽命延長了14%~45%，但僅使小鼠的中位壽命延長了4%~27%²⁸。對小鼠的41個重組近交系所做的研究顯示出巨大差異，因品系和性別不同，其壽命從大幅延長至縮短不等^{29,30}。然而，該研究僅使用了一種限制熱量攝入方案（減少40%），並且未評估健康指標、死亡原因或潛在機制。脂肪減少與壽命延長之間呈負相關²⁹，研究提示受到如此嚴格的熱量攝入限制之後，壽命縮短的動物的脂肪有較大幅減少，並且較快轉變成飢餓狀態，而壽命延長的動物則脂肪減少幅度最小。

在猴子中開展的兩項里程碑性的研究獲得了不同的結果，這個挑戰了健康壽命延長和壽命延長與限制熱量攝入之間的關聯。在這兩項研究中，威斯康星大學開展的研究顯示限制熱量攝入對健康和生存均有正面影響³¹，而美國國立老齡化研究所（National Institute on Aging）開展的研究顯示儘管總體健康狀況有明顯改善，但死亡率並無顯著下降³²。在這兩項研究中，每日熱量攝入、干預開始時間、飲食成分、餵養方案、性別和遺傳背景的差異可能可以解釋限制熱量攝入對壽命產生的不同影響⁷。

在人類中，間歇性斷食改善了肥胖、胰島素抵抗、血脂異常、高血壓和炎症³³。間歇性斷食產生的健康益處似乎超過了單純歸因於減少熱量攝入的益處。在一項試驗中，16名健康參與者被分配採用22日的隔日斷食方案，他們的體重與初始體重相比減輕了2.5%，脂肪量減少了4%，空腹胰島素水平降低了57%³⁴。在另外兩項試驗中，超重女性（每項試驗約100名女性）被分配採用5:2間歇性斷食方案或每日熱量攝入減少25%的方案。兩組女性在6個月期間的體重下降幅度相同，但5:2間歇性斷食組女性的胰島素敏感性有較大幅提高，腰圍有較大幅減小^{20,27}。

間歇性斷食對軀體和認知的影響

在動物和人類中，間歇性斷食均可改善軀體功能。例如，在體重相似的情況下，隔日斷食的小鼠與進食無限制的小鼠相比具有較好的跑步耐力。採每日限時進食或隔日斷食方案的動物也顯示出平衡能力和協調能力改善³⁵。每日斷食16小時的年輕人在2個月的抗阻訓練期間減少了脂肪，同時維持了肌肉量³⁶。

動物研究表明，間歇性斷食可增強多方面的認知功能，包括空間記憶、聯想記憶和工作記憶³⁷；隔日斷食和每日限制熱量攝入可逆轉肥胖、糖尿病和神經炎症對空間學習和記憶產生的不利影響（見S4部分）。

在一項臨床試驗中，短期採取限制熱量攝入方案的老年人表現出語言記憶改善³⁸。一項研究納入了有輕度認知障礙的超重成人，結果表明為期12個月的限制熱量攝入改善了語言記憶、執行功能和整體認知功能³⁹。最近，一項大型多中心、隨機臨床試驗顯示，為期2年的每日限制熱量攝入顯著改善了工作記憶⁴⁰。我們絕對有必要在老年人中進一步研究間歇性斷食與認知功能，尤其是考慮到目前尚無任何可影響腦部衰老和神經退行性疾病進展的藥物療法¹²

臨床應用

在這一部分中，我們將簡要綜述在疾病的臨床前動物模型和各種疾病患者中對間歇性斷食開展的研究的結果。其他已發表的研究在S5部分列出。

肥胖和糖尿病

肥胖和糖尿病在動物模型中，間斷餵養改善了胰島素敏感性，防止了高脂飲食引起的肥胖，並改善了糖尿病視網膜病變⁴¹。在日本沖繩島，傳統人群的飲食習慣一般符合間歇性斷食方案，他們的肥胖和糖尿病發病率均較低，且壽命很長⁴²。沖繩人通常攝入低熱量飲食，其食物熱量低但營養豐富，尤其是沖繩紅薯、其他蔬菜和豆類⁴²。同樣地，遵循CRON (Calorie Restriction with Optimal Nutrition，熱量限制與最佳營養) 飲食⁴³⁻⁴⁵的熱量限制學會 (Calorie Restriction Society) 成員的糖尿病發病率也較低，並且胰島素樣生長因子1、生長激素及炎症和氧化應激標誌物的水平較低^{4,20,33,43}。

一項多中心研究表明，每日限制熱量攝入改善了非肥胖人群的許多心血管代謝危險因素⁴⁶⁻⁵⁰。此外，六項納入超重或肥胖成人的短期研究表明，間歇性斷食的減重效果與標準飲食同樣好⁵¹。最近的兩項研究表明，每日限制熱量攝入或4:3間歇性斷食 (每週3次，每次斷食24小時) 可逆轉糖尿病前期或2型糖尿病患者的胰島素抵抗^{52,53}。然而，在一項為期12個月，比較隔日斷食、每日限制熱量攝入和對照飲食的研究中，與對照組參與者相比，兩個干預組參與者的體重均有所減輕，但胰島素敏感性、血脂水平和血壓並無任何改善⁵⁴。

臨床應用

心血管疾病

間歇性斷食可改善動物和人類的多項心血管健康指標，包括血壓、靜息心率、高密度和低密度脂蛋白（HDL和LDL）膽固醇、甘油三酯、葡萄糖和胰島素水平，以及胰島素低抗^{41,43,47,55}。此外，間歇性斷食可減少與動脈粥樣硬化相關的全身性炎症和氧化應激標誌物^{17,27,36,56}。心電圖分析表明，間歇性斷食可通過增強大鼠⁵⁷和人類⁵⁸的副交感神經張力來增加心率變異性。

CALERIE（Comprehensive Assessment of Long-Term Effects of Reducing Intake of Energy，綜合評估減少熱量攝入的長期影響）研究表明，在2年期間，每日熱量攝入減少12%可改善非肥胖人群的許多心血管危險因素⁴⁶⁻⁵⁰。Varady等指出，在正常體重和超重成人中，隔日斷食可有效減輕體重減重和保護心臟⁵⁹。心血管健康指標的改善通常在隔日斷食開始後2~4週內顯現出來，並且在恢復正常飲食後的數週內消失⁵⁷。

臨床應用

癌症

一個多世紀前，Moreschi和Rous描述了斷食和限制熱量攝入在動物抗腫瘤方面產生的有益影響。自此之後，大量動物研究表明，每日限制熱量攝入或隔日斷食可在齧齒類動物正常衰老期間減少自發性腫瘤的發生，並且可抑制多類誘發性腫瘤的生長，同時提高腫瘤對化療和放療的敏感性^{7-9,60}。同樣地，目前認為間歇性斷食可妨礙癌細胞的能量代謝，從而抑制其生長，並提高其對於臨床治療的敏感性⁶¹⁻⁶³。潛在機制包括減少通過胰島素和生長激素受體發生的信號傳導，以及增強叉頭框蛋白O (FOXO) 和核因子紅系2相關因子2 (NRF2) 轉錄因子。NRF2或FOXO1的基因缺失可消除間歇性斷食對誘發性癌的抗癌作用，但保留其延長壽命的作用^{64,65}，而FOXO3缺失可保留抗癌作用，但減弱了延長壽命的作用⁶⁶。通過間歇性斷食激活這些轉錄因子和下游靶點有可能產生抗癌作用，同時增強正常細胞的抗應激能力 (圖1) 。

在癌症患者中對間歇性斷食開展的臨床試驗已經完成或正在進行中。大多數初步試驗關注的是依從性、副作用和生物標誌物特徵。例如，在前列腺癌患者中對每日限制熱量攝入開展的試驗表明依從性極好 (95%) 且無不良事件⁶⁷。幾項納入膠質母細胞瘤患者的病例研究提示，間歇性斷食可抑制腫瘤生長和延長生存期^{9,68}。ClinicalTrials.gov中註冊的正在進行中的試驗將間歇性斷食應用於乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、子宮內膜癌、結直腸癌和膠質母細胞瘤患者 (見補充附錄表S1) 。具體的間歇性斷食方案因研究而異，但均包含化療期間的間歇性斷食。目前尚無任何研究明證間歇性斷食可否影響人類癌症復發⁹。

臨床應用

神經退行性疾病

流行病學數據提示，熱量攝入過多（尤其是中年階段）可增加卒中、阿爾茨海默病和帕金森病的風險⁶⁹。在阿爾茨海默病和帕金森病的動物模型中，強有力的臨床前證據表明隔日斷食可延緩疾病的發生和進展^{5,12}。間歇性斷食可通過多種機制增加神經元的抗應激能力，包括增強線粒體功能以及刺激自噬、神經營養因子生成、抗氧化防禦和DNA修復^{12,70}。此外，間歇性斷食可增強 γ -氨基丁酸能抑制性神經傳遞（即與 γ -氨基丁酸相關的抑制性神經傳遞），這樣可以預防驚厥發作和興奮性中毒⁷¹。目前尚無在神經退行性疾病風險人群或患病人群中開展的間歇性斷食對照試驗的數據。干預措施最好在疾病進程的早期啟動，並持續足夠長的時間，從而檢測出干預措施在緩解疾病方面的效果（如為期1年的研究）。

臨床應用

哮喘、多發性硬化症和關節炎

肥胖患者可通過減重來減輕哮喘症狀⁷²。在一項研究中，堅持隔日斷食方案的患者在限制熱量攝入之日表現出血清酮體水平升高，並且2個月期間體重減輕，與此同時哮喘症狀減輕，氣道阻力減小¹⁷。症狀的減輕與血清炎症和氧化應激標誌物水平的顯著降低相關¹⁷。多發性硬化症是自身免疫性疾病，典型特徵是中樞神經系統的軸突脫髓鞘和神經元變性。在多發性硬化症（實驗性誘導的自身免疫性腦脊髓炎）的小鼠模型中，隔日斷食和周期性地連續3日限制熱量攝入減少了自身免疫性脫髓鞘並改善了功能性結局^{73,74}。近期的兩項先導性研究表明，堅持間歇性斷食方案的多發性硬化症患者在短短2個月內即減輕了症狀^{73,75}。因為間歇性斷食減輕炎症¹⁷，因此該方案預計對類風濕關節炎也有益，事實上，有證據支持將其用於關節炎患者⁷⁶。

臨床應用

手術引起的組織損傷和缺血性組織損傷

在動物模型中，間歇性斷食方案可減輕組織損傷，並改善創傷性和缺血性組織損傷的功能性結局。術前斷食可減輕組織損傷和炎症，並改善外科手術的結局⁷⁷。在血管手術損傷的動物模型中，斷食3日減輕了肝和腎內的缺血再灌注損傷，並且減輕了創傷引起的頸動脈內膜增生⁷⁸。一項隨機多中心研究表明，術前為期2週的每日限制熱量攝入改善了胃旁路手術患者的結局⁷⁹。這些研究結果提示，術前間歇性斷食可能是改善手術結局的安全、有效方法。

數項研究表明間歇性斷食在顱腦損傷和脊髓損傷的動物模型產生有益作用。在顱腦損傷的小鼠模型中，損傷後的間歇性斷食也可有效改善認知缺陷⁸⁰。在大鼠中，頸髓或胸髓損傷之前或之後開始的間歇性斷食減輕了組織損傷並改善了功能性結局。新的證據提示，間歇性斷食可能提高運動成績，而且可能是降低運動員顱內腦損傷和脊髓損傷相關發病率和死亡率的實用方法（參見前文中說明的間歇性斷食對軀體的影響）。動物研究表明，間歇性斷食可保護腦部、心臟、肝和腎免受缺血性損傷。然而，間歇性斷食對卒中或心肌梗死患者的潛在治療益處仍有待檢驗。

實際考慮事項

儘管有證據表明間歇性斷食對健康有益，且適用於許多疾病，但要在社區和患者中推廣這些模式仍面臨障礙。首先，一日三餐外加零食已在我們的文化中根深蒂固，患者或醫師很少會考慮改變這一飲食模式。發達國家豐富的食物及對其無孔不入的市場推廣也是需要克服的主要障礙。

其次，在轉為間歇性斷食方案時，許多人會在限制進食期間感到飢餓、易怒和難以集中注意力。然而，最初的這些副作用通常會在1個月內消失，我們應將這一情況告知患者^{17,20,27}。

第三，大多數醫師未接受過關於如何制訂間歇性斷食方案的培訓。醫師可建議患者花數月時間逐漸縮短每日進食的時間窗，目標是每日斷食16~18小時（圖4）。醫師也可建議患者採用5:2間歇性斷食方案，第1個月時每周有1日攝入900~1,000 cal，第2個月時每周有2日每日攝入900~1,000 cal，第3個月時每周有2日每日攝入750 cal，最終在第4個月時每周有2日每日攝入500 cal。醫師應諮詢營養師，確保患者的營養需求得到滿足，並持續提供諮詢和教育。與所有的生活方式干預措施一樣，醫師提供充分信息，與患者保持溝通並提供支持 and 定期正強化也很重要。

結論

臨床前研究和臨床試驗表明，間歇性斷食對許多疾病具有廣泛益處，如肥胖、糖尿病、心血管疾病、癌症和神經系統疾病。動物模型顯示終身採取間歇性斷食可改善健康狀況，而臨床研究中的干預措施持續時間大多相對較短，一般是幾個月。目前仍有待確定人們可否多年堅持間歇性斷食，並且獲得在動物模型中觀察到的益處。此外，臨床研究主要關注超重的年輕人和中年人，因此我們不能將這些研究中觀察到的間歇性斷食的益處和安全性推廣到其他年齡人群。

儘管我們尚未完全了解具體機制，但間歇性斷食的益處涉及代謝轉換和細胞的抗應激能力。然而，有些人沒有能力或不願意堅持採用間歇性斷食方案。通過進一步了解間歇性斷食與大量健康益處之間的關聯，我們可能可以開發出模擬間歇性斷食效果，而無需大幅改變進食習慣的靶向藥物療法。

在動物模型中對限制熱量攝入和間歇性斷食機制開展的研究有助於我們開發和檢驗模擬間歇性斷食的健康益處和疾病緩解作用的藥物干預措施。此類藥物的例子包括對代謝施加輕度挑戰的藥物（2-脫氧葡萄糖、二甲雙胍和線粒體解偶聯劑）、增強線粒體生物能學的藥物（酮酯或煙酰胺核苷）或抑制mTOR通路的藥物（西羅莫司）¹²。然而，目前來自動物模型的數據提示，此類藥物療法的安全性和療效可能不及間歇性斷食。

結論

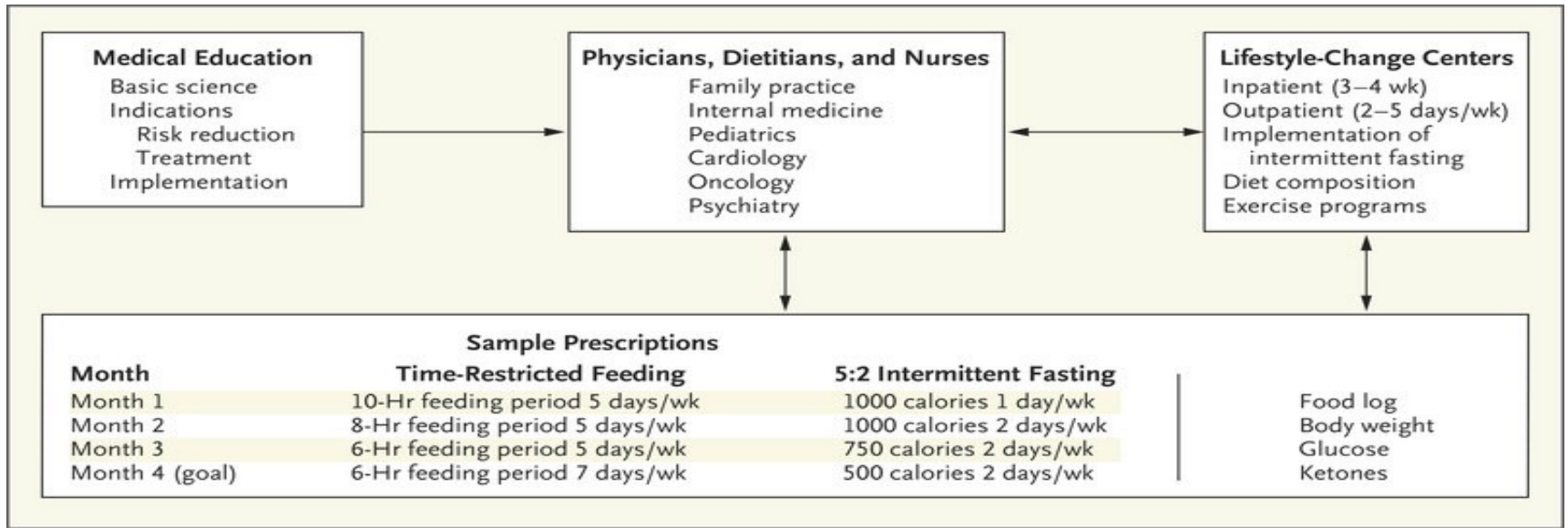


Figure 4. Incorporation of Intermittent-Fasting Patterns into Health Care Practice and Lifestyles.

圖4. 將間歇性斷食模式納入醫療實踐和生活方式

作為醫學院疾病預防培訓的一個組成部分，醫學生可以學習以下幾方面基礎知識：間歇性斷食如何影響代謝，細胞和器官如何對間歇性斷做出適應性反應，間歇性斷食的主要適應證（肥胖、糖尿病、心血管疾病和癌症），以及如何執行間歇性斷食處方才能最大限度地長期獲益。醫師可以將間歇性斷食處方納入多種慢性病（尤其是與暴飲暴食和久坐不動相關的疾病）患者或風險人群的早期干預措施中。我們可以設想在住院部和門診安排飲食、營養、運動和心理學專家，由他們幫助患者逐漸過渡到適合的間歇性斷食和運動方案（由基本醫療保險付費）。下面舉例說明具體的處方，患者可以選擇每日限時進食方案（18小時斷食期和6小時進食期）或5:2間歇性斷食方案（每週斷食2日[即攝入500cal熱量]），並以4個月為過渡期達到該目標。為了提高患者對處方的依從性，醫師的工作人員應在4個月期間經常聯絡患者，並密切監測患者的體重及葡萄糖和酮水平。

參考

Reference

1. Weindruch R, Sohal RS. Caloric intake and aging. *N Engl J Med* 1997;337:986-994.
2. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science* 2016;354:1008-1015.
3. Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, de Cabo R. A time to fast. *Science* 2018;362:770- 775.
4. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab* 2014;19:181-192.
5. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:63-80.
6. Mattson MP. An evolutionary perspective on why food overconsumption impairs cognition. *Trends Cogn Sci* 2019;23:200-212.
7. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun* 2017;8:14063- 14063.
8. Meynet O, Ricci JE. Caloric restriction and cancer: molecular mechanisms and clinical implications. *Trends Mol Med* 2014;20:419- 427.
9. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer* 2018;18:707-719.
10. Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction. *Mol Aspects Med* 2011;32:159-221.

參考

Reference

11. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, et al. Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity (Silver Spring)* 2018;26:254-268.
12. Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell Metab* 2018;27:1176-1199.
13. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Bergouignan A, Drinda S, Michalsen A. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21- day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLoS One* 2019;14(1):e0209353-e0209353.
14. Cahill GF Jr. Starvation in man. *N Engl J Med* 1970;282:668-675.
15. Patel S, Alvarez-Guaita A, Melvin A, et al. GDF15 provides an endocrine signal of nutritional stress in mice and humans. *Cell Metab* 2019;29(3):707e8-718e8.
16. Browning JD, Baxter J, Satapati S, Burgess SC. The effect of short-term fasting on liver and skeletal muscle lipid, glucose, and energy metabolism in healthy women and men. *J Lipid Res* 2012;53:577-586.
17. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med* 2007;42:665-674.
18. Knopp RH, Magee MS, Raisys V, Benedetti T, Bonet B. Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetic women. *J Am Coll Nutr* 1991;10:649-667.
19. Skrha J, Kunesová M, Hilgertová J, Weiserová H, Krízová J, Kotrlíková E. Short-term very low calorie diet reduces oxidative stress in obese type 2 diabetic patients. *Physiol Res* 2005;54:33-39.
20. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:714-727.

參考

Reference

21. Newman JC, Verdin E. β -Hydroxybutyrate: a signaling metabolite. *Annu Rev Nutr* 2017;37:51-76.
22. Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol* 2016;78:223-241.
23. Gälman C, Lundåsen T, Kharitononkov A, et al. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPAR α activation in man. *Cell Metab* 2008;8:169-174.
24. Imai SI, Guarente L. It takes two to tango: NAD⁺ and sirtuins in aging/longevity control. *NPJ Aging Mech Dis* 2016;2:16017-16017.
25. Lee HC. Physiological functions of cyclic ADP-ribose and NAADP as calcium messengers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:317-345.
26. Anson RM, Guo Z, de Cabo R, et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:6216-6220.
27. Harvie M, Wright C, Pegington M, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr* 2013;110:1534-1547.
28. Swindell WR. Dietary restriction in rats and mice: a meta-analysis and review of the evidence for genotype-dependent effects on lifespan. *Ageing Res Rev* 2012;11:254-270.
29. Liao CY, Rikke BA, Johnson TE, Gelfond JA, Diaz V, Nelson JF. Fat maintenance is a predictor of the murine lifespan response to dietary restriction. *Aging Cell* 2011;10:629-639.
30. Liao CY, Rikke BA, Johnson TE, Diaz V, Nelson JF. Genetic variation in the murine lifespan response to dietary restriction: from life extension to life shortening. *Aging Cell* 2010;9:92-95.

參考

Reference

31. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 2009;325:201-204.
32. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 2012;489:318-321.
33. Redman LM, Smith SR, Burton JH, Martin CK, Il'yasova D, Ravussin E. Metabolic slowing and reduced oxidative damage with sustained caloric restriction support the rate of living and oxidative damage theories of aging. *Cell Metab* 2018;27(4):805.e4-815.e4.
34. Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005;81:69-73.
35. Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, Panda S. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metab* 2014;20:991-1005.
36. Moro T, Tinsley G, Bianco A, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med* 2016;14:290-290.
37. Wahl D, Coogan SC, Solon-Biet SM, et al. Cognitive and behavioral evaluation of nutritional interventions in rodent models of brain aging and dementia. *Clin Interv Aging* 2017;12:1419-1428.
38. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1255-1260.
39. Horie NC, Serrao VT, Simon SS, et al. Cognitive effects of intentional weight loss in elderly obese individuals with mild cognitive impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1104-1112.
40. Leclerc E, Trevizol AP, Grigolon RB, et al. The effect of caloric restriction on working memory in healthy non-obese adults. *CNS Spectr* 2019 April 10 (Epub ahead of print).

參考

Reference

41. Wan R, Camandola S, Mattson MP. Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats. *J Nutr* 2003;133:1921-1929.
42. Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, Curb JD, Suzuki M. Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawans? *Biogerontology* 2006;7:173-177.
43. Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:6659-6663.
44. Fontana L, Villareal DT, Das SK, et al. Effects of 2-year calorie restriction on circulating levels of IGF-1, IGF-binding proteins and cortisol in nonobese men and women: a randomized clinical trial. *Aging Cell* 2016;15:22-27.
45. Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L. Calorie restriction in humans: an update. *Ageing Res Rev* 2017;39:36-45.
46. Rochon J, Bales CW, Ravussin E, et al. Design and conduct of the CALERIE study: comprehensive assessment of the long-term effects of reducing intake of energy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66:97-108.
47. Most J, Gilmore LA, Smith SR, Han H, Ravussin E, Redman LM. Significant improvement in cardiometabolic health in healthy nonobese individuals during caloric restriction-induced weight loss and weight loss maintenance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2018;314:E396-E405.
48. Martin CK, Bhapkar M, Pittas AG, et al. Effect of calorie restriction on mood, quality of life, sleep, and sexual function in healthy nonobese adults: the CALERIE 2 randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:743-752.
49. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:1539-1548.
50. Ravussin E, Redman LM, Rochon J, et al. A 2- year randomized controlled trial of human caloric restriction: feasibility and effects on predictors of health span and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:1097-1104.

參考

Reference

51. Harvie M, Howell A. Potential benefits and harms of intermittent energy restriction and intermittent fasting amongst obese, overweight and normal weight subjects — a narrative review of human and animal evidence. *Behav Sci (Basel)* 2017;7(1):E4-E4.
52. Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr-2017- 221854.
53. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab* 2018;27(6):1212-1221.e3.
54. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:930-938.
55. Lefevre M, Redman LM, Heilbronn LK, et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis* 2009;203:206-213.
56. Kroeger CM, Klempel MC, Bhutani S, Trepanowski JF, Tangney CC, Varady KA. Improvement in coronary heart disease risk factors during an intermittent fasting/calorie restriction regimen: relationship to adipokine modulations. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9:98-98.
57. Mager DE, Wan R, Brown M, et al. Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *FASEB J* 2006;20:631-637.
58. Stein PK, Soare A, Meyer TE, Cangemi R, Holloszy JO, Fontana L. Caloric restriction may reverse age-related autonomic decline in humans. *Aging Cell* 2012;11:644-650.
59. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J* 2013;12:146-146.
60. O’Flanagan CH, Smith LA, McDonnell SB, Hursting SD. When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. *BMC Med* 2017;15:106-106.

參考

Reference

61. Klement RJ, Champ CE. Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: exploiting the five R's through dietary manipulation. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33:217-229.
62. Martinez-Outschoorn UE, Peiris-Pagés M, Pestell RG, Sotgia F, Lisanti MP. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:11-31.
63. Pearson KJ, Lewis KN, Price NL, et al. Nrf2 mediates cancer protection but not longevity induced by caloric restriction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:2325-2330.
64. Yamaza H, Komatsu T, Wakita S, et al. FoxO1 is involved in the antineoplastic effect of calorie restriction. *Aging Cell* 2010;9:372-382.
65. Shimokawa I, Komatsu T, Hayashi N, et al. The life-extending effect of dietary restriction requires Foxo3 in mice. *Aging Cell* 2015;14:707-709.
66. Demark-Wahnefried W, Nix JW, Hunter GR, et al. Feasibility outcomes of a presurgical randomized controlled trial exploring the impact of caloric restriction and increased physical activity versus a wait-list control on tumor characteristics and circulating biomarkers in men electing prostatectomy for prostate cancer. *BMC Cancer* 2016;16:61-61.
67. Harvie M, Howell A. Energy restriction and the prevention of breast cancer. *Proc Nutr Soc* 2012;71:263-275.
68. Elsakka AMA, Bary MA, Abdelzaher E, et al. Management of glioblastoma multiforme in a patient treated with ketogenic metabolic therapy and modified standard of care: a 24-month follow-up. *Front Nutr* 2018;5:20-20.
69. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol* 2018;14:168-181.
70. Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, et al. Autophagy and neurodegeneration: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities. *Neuron* 2017;93:1015-1034.

參考

Reference

- 71.Liu Y, Cheng A, Li YJ, et al. SIRT3 mediates hippocampal synaptic adaptations to intermittent fasting and ameliorates deficits in APP mutant mice. *Nat Commun* 2019;10:1886- 1886.
- 72.Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Hilton JM, Wood LG. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:775-784.
- 73.Choi IY, Piccio L, Childress P, et al. A diet mimicking fasting promotes regeneration and reduces autoimmunity and multiple sclerosis symptoms. *Cell Rep* 2016;15:2136-2146.
- 74.Cignarella F, Cantoni C, Ghezzi L, et al. Intermittent fasting confers protection in CNS autoimmunity by altering the gut microbiota. *Cell Metab* 2018;27(6):1222.e6-1235.e6.
- 75.Fitzgerald KC, Vizthum D, Henry-Barron B, et al. Effect of intermittent vs. daily calorie restriction on changes in weight and patient- reported outcomes in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;23:33- 39.
- 76.Müller H, de Toledo FW, Resch KL. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2001;30:1-10.
- 77.Mitchell JR, Beckman JA, Nguyen LL, Ozaki CK. Reducing elective vascular surgery perioperative risk with brief preoperative dietary restriction. *Surgery* 2013;153:594-598.
- 78.Mauro CR, Tao M, Yu P, et al. Preoperative dietary restriction reduces intimal hyperplasia and protects from ischemia-reperfusion injury. *J Vasc Surg* 2016;63(2):500.e1-509.e1.
- 79.Van Nieuwenhove Y, Dambrauskas Z, Campillo-Soto A, et al. Preoperative very low- calorie diet and operative outcome after laparoscopic gastric bypass: a randomized multicenter study. *Arch Surg* 2011;146:1300- 1305.
- 80.Liu Y, Wang R, Zhao Z, et al. Short-term caloric restriction exerts neuroprotective effects following mild traumatic brain injury by promoting autophagy and inhibiting astrocyte activation. *Behav Brain Res* 2017;331:135-142.