

23-乙酰泽泻醇B对肥胖模型小鼠糖脂代谢紊乱的改善作用^Δ

吴珍*,魏瑶,杨玉姣,徐贵涛,谢颖,胡旭光[#](广东药科大学中药学院,广州 510006)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)09-1057-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.09.06

摘要 目的:研究23-乙酰泽泻醇B对肥胖模型小鼠糖脂代谢紊乱的改善作用及机制。方法:小鼠给予高脂饲料10周以复制肥胖模型。将造模成功的小鼠随机分为模型组、奥利司他组(阳性对照,15.6 mg/kg)和23-乙酰泽泻醇B低、中、高剂量组(7.5、15、30 mg/kg),每组10只;另设置喂养普通饲料的小鼠10只为正常组。正常组和模型组小鼠灌胃水,给药组小鼠灌胃相应药物,灌胃体积均为20 mL/kg,每天1次,连续4周。末次给药后,测定小鼠的体质量、腰围和全身脂肪、肌肉和体液质量;测定小鼠血清中血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)]和血糖水平;采用酶联免疫吸附法测定肝组织中过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (PPAR- γ)、核因子 κ B(NF- κ B)、白细胞介素6(IL-6)水平和血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平;采用苏木精-伊红染色法观察小鼠脂肪和肝组织的病理变化。结果:与正常组比较,模型组小鼠体质量、腰围、全身脂肪和体液质量均显著增加($P<0.01$);血清中TC、TG、HDL-C、血糖、TNF- α 水平和肝组织中PPAR- γ 、NF- κ B、IL-6水平均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);脂肪细胞结构破裂、体积增大,伴有炎性细胞浸润;大量肝细胞水肿,细胞浆疏松淡染,伴有脂肪变性。与模型组比较,23-乙酰泽泻醇B各剂量组小鼠体质量、全身脂肪和体液质量以及血清中TG、TNF- α 水平均显著降低($P<0.01$);23-乙酰泽泻醇B中、高剂量组小鼠血清中TC、血糖和肝组织中IL-6均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),肝组织中PPAR- γ 水平均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);23-乙酰泽泻醇B高剂量组小鼠腰围和肝组织中NF- κ B显著减少或降低($P<0.01$);23-乙酰泽泻醇B中剂量组小鼠血清中HDL-C水平显著降低($P<0.01$);脂肪细胞排列紧密、体积较小;肝细胞轻中度肿胀,少量细胞浆疏松淡染或呈空泡状,少量肝细胞伴脂肪变性和炎性细胞灶性浸润。结论:23-乙酰泽泻醇B可改善肥胖模型小鼠的糖脂代谢紊乱,其作用机制可能与调节肝组织中PPAR- γ 、NF- κ B、IL-6水平和血清中TNF- α 水平有关。

关键词 23-乙酰泽泻醇B;肥胖;糖脂代谢紊乱;小鼠

Improvement Effects of Alisol B 23-acetate on Glycolipid Metabolism Disorder in Obesity Model Mice

WU Zhen, WEI Yao, YANG Yujiao, XU Guitao, XIE Ying, HU Xuguang (School of TCM, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the improvement effects and its mechanism of alisol B 23-acetate on glycolipid metabolism disorder in obesity model mice. **METHODS:** The mice was given high-fat diet for 10 weeks to induce obesity model. Model mice were randomly divided into model group, orlistat group (positive control, 15.6 mg/kg), alisol B 23-acetate low-dose, medium-dose and high-dose groups (7.5, 15, 30 mg/kg), with 10 mice in each group. Another 10 mice fed with normal diet were set as normal group. The mice in normal group and model group were given water intragastrically, and administration groups were given the corresponding drugs intragastrically, with the volume of 20 mL/kg, once a day, for consecutive 4 weeks. After last medication, body weight, waist circumference, body fat, muscle and body fluid mass were measured; the serum levels of blood lipids indicators (TC, TG, HDL-C, LDL-C) and blood glucose were determined. The levels of PPAR- γ , NF- κ B and IL-6 in liver tissue as well as serum level of TNF- α were determined by ELISA. The pathomorphological changes of visceral fat and liver tissue in mice were observed by HE staining. **RESULTS:** Compared with normal group, body weight, waist circumference, body fat and body fluid mass were significantly increased in model group ($P<0.01$); serum levels of TC, TG, HDL-C, blood glucose and TNF- α , the levels of PPAR- γ , NF- κ B and IL-6 in liver tissue were increased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$); the structure of adipocytes was ruptured, the volume of adipocytes was increased, accompanied by inflammatory cell infiltration; a large number of liver cells were edema, and cytoplasm was loose and light stained, accompanied by fatty degeneration. Compared with model group, the body weight, body fat and body fluid mass as well as serum levels of TG and TNF- α in alisol B 23-acetate groups were significantly reduced ($P<0.01$); the

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81673620)

* 硕士研究生。研究方向:中药药效及临床应用。E-mail:ww-zh638369@163.com

[#] 通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药学、中医学。E-mail:hxguang75@163.com

levels of TC and blood glucose in serum, IL-6 in liver tissue were significantly decreased in alisol B 23-acetate medium-dose and high-dose groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the level of PPAR- γ in liver tissue was increased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); the waist circumference and NF- κ B levels in liver tissue in alisol B 23-acetate high-dose group were decreased significantly ($P < 0.01$); serum level of HDL-C in alisol B 23-acetate medium-dose group were decreased significantly ($P < 0.01$); the adipocytes were closely arranged and small in size; the hepatocytes were mild to moderate swelling, a small amount of cytoplasm was loose, light stained or vacuolated, and a small number of hepatocytes were accompanied by steatosis and small focal infiltration of inflammatory cells. CONCLUSIONS: Alisol B 23-acetate can improve the disorder of glucose and lipid metabolism in obesity model mice, and its mechanism may be related to the regulation of PPAR- γ , NF- κ B, IL-6 levels in liver tissue and TNF- α levels in serum.

KEYWORDS Alisol B 23-acetate; Obesity; Glucose and lipid metabolism disorder; Mice

肥胖是一种现代流行病,常诱发糖尿病、高血压、脑卒中等心脑血管疾病,给人们健康造成各种潜在的危害^[1-2]。目前,奥利司他用于治疗肥胖的主要药物^[3],但其可导致脂肪/油粪便,增加大便次数,具有闷油、稀大便、腹痛、排便急促、胃胀气、尿便失禁等副作用^[4-7]。因此,开发新的改善肥胖的药物,对于肥胖的治疗具有重要意义。

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)是脂肪形成的重要调节因子,在抑制炎症因子生成过程、控制脂肪细胞分化和脂质代谢方面具有重要作用^[8-10]。核因子 κ B(NF- κ B)可以增加脂肪细胞合成和分泌趋化因子,NF- κ B信号通路的激活能促使肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素6(IL-6)等炎症因子的大量释放,导致机体组织炎症反应加剧,进而促进肥胖的进展^[11]。

泽泻为泽泻科植物泽泻 *Alisma orientale* (Sam.) Juzep.的干燥块茎,其性寒,味甘、淡,归肾、膀胱经,具有利水渗湿、泄热、化浊降脂的功效,主要用于治疗小便不通、水肿胀满、泄泻尿少、痰饮眩暈、热淋涩痛、高血脂等^[12]。泽泻中的主要化学成分是三萜类,其中23-乙酰泽泻醇B含量较高^[13]。有研究发现,23-乙酰泽泻醇B能降低肥胖模型小鼠血清中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平和减少肝组织中脂质的积聚^[14]。基于此,本研究以高脂饲料喂养小鼠以复制肥胖模型,从小鼠体质量、脂肪分布、血脂、血糖、肥胖调控因子(PPAR- γ 、NF- κ B)、炎症因子(TNF- α 、IL-6)角度,研究23-乙酰泽泻醇B对模型小鼠糖脂代谢紊乱的改善作用,以期进一步明确其改善肥胖的作用及机制。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有:LF9011型小动物核磁共振全身成分分析仪(美国Bruker公司)、TCL-16M型台式高速冷冻离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司)、AUW120D型万分之一电子天平(岛津企业管理中国有

限公司)、AJC-0501-P型超纯水仪(重庆艾科浦有限公司)、TBA-120FR型全自动生化分析仪(日本Toshiba公司)、MK3型全波长酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)、Eclipse Ci-L型显微镜(日本Nikon公司)。

1.2 主要药品与试剂

本研究所用主要药品与试剂有:23-乙酰泽泻醇B(上海源叶生物科技有限公司,批号B21641,纯度 $> 98\%$),奥利司他胶囊(重庆华森制药股份有限公司,批号180401,规格0.12 g),0.5%羧甲基纤维素钠溶液(大连美仑生物技术有限公司,批号J1204A),血清TC、TG、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为20200612、20200619、20190407、20200703),血糖检测试剂盒(上海荣盛生物药业有限公司,批号20191207137),BCA蛋白浓度测定试剂盒、苏木素-伊红染色液(上海碧云天生物技术有限公司,批号分别为P0012、C0105),小鼠TNF- α 、IL-6、PPAR- γ 、NF- κ B酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(江苏酶免实业有限公司,批号分别为MM-0517M1、MM-0163M1、MM-44573M1、MM-44802M1);其余试剂均为实验室常用规格,水为超纯水。

1.3 动物与饲料

本研究所用动物为SPF级雄性C57BL/6J小鼠,体质量20~25 g,购于广州中医药大学实验动物中心,实验动物生产许可证号为SCXK(粤)2018-0034。小鼠于广东药科大学实验动物中心SPF级实验室中饲养,环境温度 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $40\% \sim 60\%$,饲养期间自由摄食饮水。所用饲料包括高脂饲料(戴茨生物科技有限公司,批号20200722)、普通饲料(北京科澳协力饲料有限公司,批号20113211)。本实验由广东药科大学实验动物伦理委员会审查批准,批准号为gdplacspf2017281。

2 方法

2.1 肥胖模型小鼠的制备

80只小鼠采用普通饲料适应性饲养5天后随机分

为普通组($n=12$)和造模组($n=68$)。普通组小鼠继续给予普通饲料,造模组小鼠则给予高脂饲料,均正常饮水。各组小鼠每周测定1次体质量,10周后,测定小鼠体质量和血清中TC、TG、HDL-C、LDL-C、血糖水平。当造模组小鼠的体质量超过普通组小鼠的30%,且血清中TC、TG、LDL-C、血糖水平均显著高于普通组时,则表明小鼠肥胖模型制备成功^[15-16]。

2.2 分组与给药

从“2.1”项下普通组小鼠中随机挑选10只作为正常组;从“2.1”项下造模组小鼠中随机挑选50只,分为模型组、奥利司他组(阳性对照,15.6 mg/kg,剂量根据临床等效剂量换算而得)和23-乙酰泽泻醇B低、中、高剂量组(7.5、15、30 mg/kg,剂量根据文献[17]设置),每组10只。正常组和模型组小鼠灌胃水,各给药组小鼠灌胃相应药物(临用时均以0.5%的羧甲基纤维素钠溶解),灌胃体积均为20 mL/kg,每天1次,连续4周。

2.3 小鼠体质量及腰围测定

各组小鼠从开始给药后,于每周二上午9:00定时测定其体质量和腰围(即用卷尺测定小鼠腹部经过剑突与后肢间垂直距离中点一周的长度)。

2.4 小鼠全身脂肪、肌肉及体液质量的测定

末次给药后,将各组小鼠放入小动物核磁共振全身成分分析仪中并固定,扫描分析小鼠脂肪、肌肉和体液质量。

2.5 取材及处理

末次给药后,各组小鼠禁食不禁水18 h,然后眼眶静脉采血。血样室温放置1.5 h后,于4 °C条件下以3 500 r/min离心10 min,取上清液,作为血清样本。取血后,各组小鼠立即处死,剖取脂肪组织和肝脏。

2.6 小鼠血清中血脂指标和血糖水平的检测

取“2.5”项下各组小鼠血清样本,采用全自动生化分析仪检测血清中TC、TG、LDL-C、HDL-C和血糖水平。

2.7 小鼠肝组织中PPAR- γ 、NF- κ B、IL-6和血清中TNF- α 水平的检测

取“2.5”项下各组小鼠肝组织适量,加入预冷RIPA裂解液,充分混匀,裂解20 min后,研磨成组织匀浆,于4 °C条件下以12 000 r/min离心10 min,取上清液,作为肝组织样品。取肝组织样品和“2.5”项下血清样本,严格按照相应ELISA试剂盒说明书方法操作,测定肝组织中PPAR- γ 、NF- κ B、IL-6和血清中TNF- α 的水平。

2.8 小鼠脂肪和肝组织的病理形态学观察

取“2.5”项下各组小鼠的脂肪和肝组织样品适量,以4%多聚甲醛固定24 h,经修剪、乙醇脱水、石蜡包埋、切片(厚度为5 μ m)、梯度复水后,以苏木精-伊红染液染色5 min;在自来水中洗涤10 min后,以超纯水洗涤1次;

95%乙醇脱水2 min,以超纯水洗涤2次;二甲苯透明5 min,以超纯水洗涤2次;以中性树胶封片,并于显微镜下观察小鼠脂肪和肝组织的病理形态学变化。

2.9 统计学方法

采用GraphPad Prism 8.0软件进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 小鼠体质量及腰围的测定结果

与正常组比较,模型组小鼠体质量和腰围均显著增加($P < 0.01$);与模型组比较,奥利司他组和23-乙酰泽泻醇B各剂量组小鼠体质量均显著降低($P < 0.01$),奥利司他组和23-乙酰泽泻醇B高剂量组小鼠腰围显著减少($P < 0.01$),详见表1。

表1 23-乙酰泽泻醇B对肥胖模型小鼠体质量和腰围的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 1 Effects of alisol B 23-acetate on body weight and waist circumference in obesity model mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	体质量,g	腰围,cm
正常组	28.84 \pm 0.16	7.13 \pm 0.06
模型组	37.26 \pm 0.31**	8.04 \pm 0.06**
奥利司他组	33.22 \pm 0.57**	6.82 \pm 0.07**
23-乙酰泽泻醇B低剂量组	34.53 \pm 0.49**	7.96 \pm 0.07
23-乙酰泽泻醇B中剂量组	34.09 \pm 0.13**	7.83 \pm 0.07
23-乙酰泽泻醇B高剂量组	33.69 \pm 0.29**	7.12 \pm 0.08**

注:与正常组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.01$

Note:vs. normal group,** $P < 0.01$;vs. model group,** $P < 0.01$

3.2 小鼠全身脂肪、肌肉和体液质量的测定结果

与正常组比较,模型组小鼠脂肪和体液质量均显著增加($P < 0.01$);与模型组比较,奥利司他组和23-乙酰泽泻醇B各剂量组小鼠脂肪和体液质量均显著减少($P < 0.01$),详见表2。

表2 23-乙酰泽泻醇B对肥胖模型小鼠全身脂肪、肌肉和体液质量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 2 Effect of alisol B 23-acetate on body fat, muscle and body fluid mass in obesity model mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	脂肪质量,g	体液质量,g	肌肉质量,g
正常组	1.96 \pm 0.07	1.47 \pm 0.09	18.95 \pm 1.89
模型组	12.84 \pm 0.21**	3.55 \pm 0.03**	18.85 \pm 0.50
奥利司他组	6.97 \pm 0.43**	2.37 \pm 0.07**	19.38 \pm 1.36
23-乙酰泽泻醇B低剂量组	10.22 \pm 0.58**	2.98 \pm 0.13**	18.54 \pm 1.51
23-乙酰泽泻醇B中剂量组	7.74 \pm 0.57**	2.61 \pm 0.02**	19.43 \pm 1.00
23-乙酰泽泻醇B高剂量组	7.68 \pm 0.60**	2.72 \pm 0.19**	18.95 \pm 1.61

注:与正常组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.01$

Note:vs. normal group,** $P < 0.01$;vs. model group,** $P < 0.01$

3.3 小鼠血清中血脂指标和血糖水平测定结果

与正常组比较,模型组小鼠血清中TC、TG、LDL-C、

HDL-C和血糖水平均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与模型组比较,奥利司他组上述5个指标水平和23-乙酰泽泻醇B各剂量组血清中TG水平以及中、高剂量组TC和血糖水平均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),23-乙酰泽泻醇B中剂量组HDL-C水平显著降低($P<0.01$),详见表3。

表3 23-乙酰泽泻醇B对肥胖模型小鼠血脂指标和血糖水平的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Tab 3 Effect of alisol B 23-acetate on blood lipid indicators and blood glucose levels in obesity model mice($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	TC,mmol/L	TG,mmol/L	LDL-C,mmol/L	HDL-C,mmol/L	血糖,mmol/L
正常组	2.97±0.05	1.02±0.01	0.61±0.04	2.20±0.06	5.84±0.39
模型组	4.55±0.06**	1.84±0.13**	0.86±0.07**	3.12±0.06**	10.05±0.59**
奥利司他组	3.29±0.11**	1.20±0.04 [#]	0.55±0.02 [#]	2.47±0.09 [#]	7.29±0.04 [#]
23-乙酰泽泻醇B低剂量组	4.22±0.29	1.26±0.22 [#]	0.92±0.01	2.88±0.23	8.56±0.94
23-乙酰泽泻醇B中剂量组	3.57±0.31 [#]	1.05±0.09 [#]	0.71±0.03	2.31±0.17 [#]	7.22±0.92 [#]
23-乙酰泽泻醇B高剂量组	3.53±0.10 [#]	1.01±0.19 [#]	0.72±0.05	2.85±0.09	6.62±0.67 [#]

注:与正常组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,[#] $P<0.01$

Note: vs. normal group, ** $P<0.01$; vs. model group, [#] $P<0.05$,[#] $P<0.01$

3.4 小鼠肝组织中PPAR- γ 、NF- κ B、IL-6和血清中TNF- α 水平的测定结果

与正常组比较,模型组小鼠肝组织中PPAR- γ 、NF- κ B、IL-6和血清中TNF- α 水平均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与模型组比较,奥利司他组小鼠肝组织中上述3个指标水平均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);23-乙酰泽泻醇B中、高剂量组小鼠肝组织中PPAR- γ 水平均显著升高、IL-6水平均显著降低($P<0.01$),高剂量组的NF- κ B水平显著降低($P<0.01$);23-乙酰泽泻醇B各剂量组小鼠血清中TNF- α 水平显著降低($P<0.01$),详见表4。

3.5 小鼠脂肪和肝组织病理形态学观察结果

正常组小鼠脂肪组织细胞体积较小,排列紧密;肝组织中肝索结构清晰,肝细胞排列紧密。模型组小鼠脂肪组织细胞结构破裂、体积增大,伴有炎性细胞浸润;肝组织中可见大量肝细胞水肿,细胞浆疏松淡染,伴有脂肪变性。奥利司他组和23-乙酰泽泻醇B中、高剂量组小鼠脂肪组织细胞排列紧密、体积较小,肝组织中可见肝细胞轻中度肿胀、少量细胞浆疏松淡染或呈空泡状、少量肝细胞伴脂肪变性和炎性细胞小灶性浸润;23-乙酰泽泻醇B低剂量组小鼠脂肪组织和肝组织与模型组比较差异不明显,详见图1、图2。

4 讨论

随着人们生活水平和饮食结构的改变,肥胖的发病率逐年升高,常常导致血脂增高,并诱发高血压、脑卒中、冠心病以及心肌梗死等心脑血管疾病^[18-19]。目前上

表4 23-乙酰泽泻醇B对肥胖模型小鼠肝组织中PPAR- γ 、NF- κ B、IL-6水平和血清中TNF- α 水平的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Tab 4 Effects of alisol B 23-acetate on the levels of PPAR- γ , NF- κ B and IL-6 in liver tissue and serum levels of TNF- α in obesity model mice ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	肝组织			血清TNF- α , pg/mL
	PPAR- γ ,ng/L	NF- κ B,ng/L	IL-6,pg/mL	
正常组	339.0±2.13	931.2±24.98	11.23±0.33	0.83±0.08
模型组	371.8±3.70**	1 001.0±7.35*	17.04±0.26**	2.11±0.10**
奥利司他组	331.7±2.13 [#]	938.7±23.04 [#]	15.04±0.36 [#]	2.32±0.26
23-乙酰泽泻醇B低剂量组	380.0±3.53	966.9±6.51	16.18±0.21	1.29±0.15 [#]
23-乙酰泽泻醇B中剂量组	394.8±4.18 [#]	946.2±9.62	15.63±0.24 [#]	1.33±0.11 [#]
23-乙酰泽泻醇B高剂量组	428.1±1.76 [#]	896.7±11.53 [#]	14.52±0.20 [#]	1.23±0.16 [#]

注:与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,[#] $P<0.01$

Note: vs. normal group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; vs. model group, [#] $P<0.05$,[#] $P<0.01$

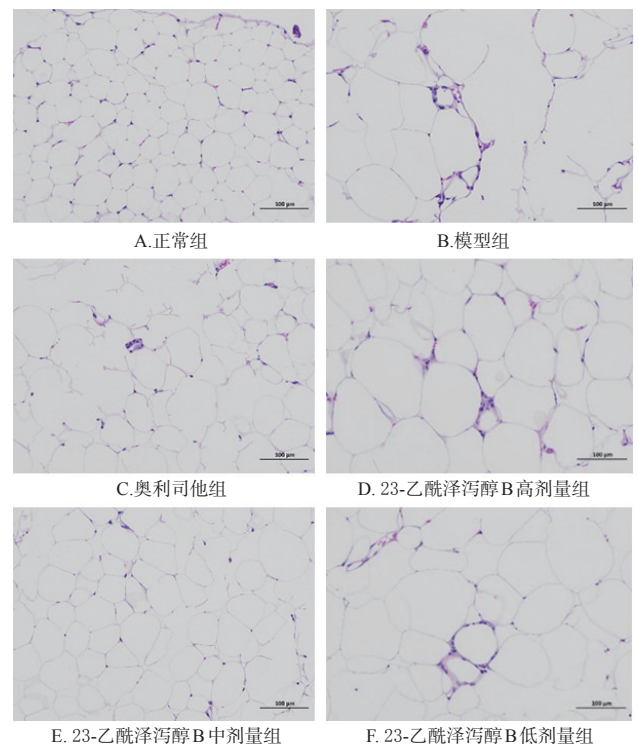


图1 23-乙酰泽泻醇B对肥胖模型小鼠脂肪组织病理学变化影响的显微图(HE染色,×200)

Fig 1 Micrograph of the effects of alisol B 23-acetate on pathological changes of fatty tissue of mice in each group(HE staining, ×200)

市的减肥非处方药奥利司他是一种胃肠道脂肪酶抑制剂^[20],可通过减慢胃肠道中食物脂肪的水解和吸收,从而减少体内脂肪贮存^[21]。但奥利司他常伴有胃肠道不良反应,且可抑制脂溶性维生素的水解和吸收,易导致维生素缺乏,甚至存在引发结肠癌和乳腺癌的危险^[22-24]。

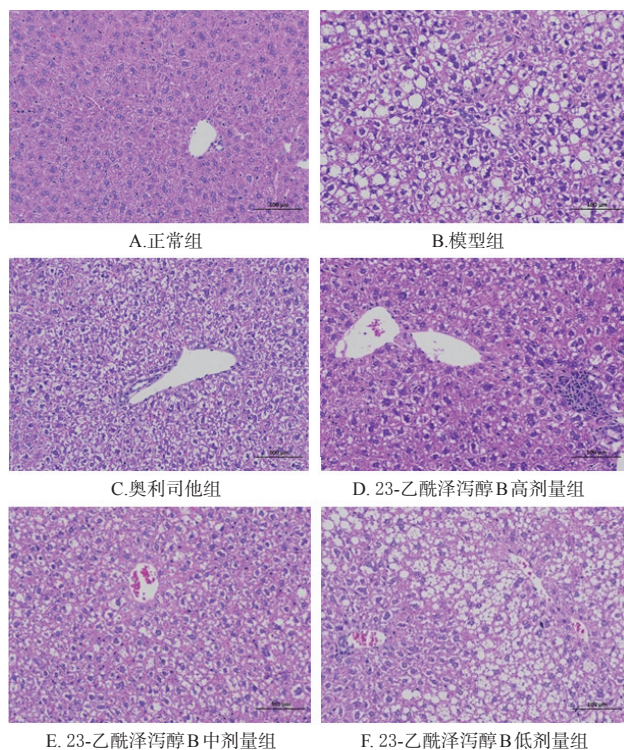


图2 23-乙酰泽泻醇B对肥胖模型小鼠肝组织病理学变化影响的显微图(HE染色,×200)

Fig 2 Micrograph of the effects of alisol B 23-acetate on pathomorphological changes of liver tissue in mice(HE staining,×200)

传统中药在治疗肥胖等相关疾病中具有较好的效果^[25-26],因此,开发和拓展传统中药的减肥作用十分必要。

泽泻为我国传统中药,具有利水渗湿、泄热、化浊降脂的功效;23-乙酰泽泻醇B为泽泻中的三萜类成分,具有良好的降血脂、降血糖、保肝和抗癌抗菌等多种生理活性^[27-28]。基于此,本研究拟探讨23-乙酰泽泻醇B对肥胖模型小鼠糖脂代谢紊乱的改善作用。

肥胖常常诱发慢性炎症产生,表现为TNF- α 、IL-6等炎症因子水平的升高^[29-30]。NF- κ B一方面可增加趋化因子的分泌和脂肪细胞的合成;另一方面可促使TNF- α 和IL-6等炎症因子的大量释放,导致机体组织炎症反应加剧,进而促进肥胖的进展^[31]。PPAR- γ 在脂肪形成和分解中具有重要作用;其可抑制脂肪细胞表达TNF- α ;还可刺激脂肪组织中多种参与游离脂肪酸代谢的基因的表达,从而降低血脂水平,改善肥胖^[32-34]。本研究发现,肥胖模型小鼠灌胃23-乙酰泽泻醇B 4周后,其脂肪细胞排列紧密、体积较小,肝细胞轻中度肿胀,可见少量细胞浆疏松淡染或呈空泡状,以及少量肝细胞伴脂肪变性和炎症细胞小灶性浸润;其体质量、腰围、脂肪和体液质量均减少,血清中TC、TG、血糖、TNF- α 、IL-6水平和肝组织中NF- κ B水平均降低。本研究还发现,与模型组比较,

23-乙酰泽泻醇B各剂量组小鼠肝组织中PPAR- γ 的水平显著升高,而奥利司他组的PPAR- γ 水平显著降低,其原因可能是因为奥利司他是胃肠道脂肪酶抑制剂,主要通过调节胃肠道作用来改善肥胖。由此说明,23-乙酰泽泻醇B可改善肥胖模型小鼠的血脂、血糖、肥胖调控因子和炎症因子水平,从而发挥改善肥胖所致糖脂紊乱的作用。

综上所述,23-乙酰泽泻醇B可改善肥胖模型小鼠的糖脂代谢紊乱,其作用机制可能与调节PPAR- γ 、NF- κ B、TNF- α 、IL-6水平有关。本研究结果可为23-乙酰泽泻醇B防治肥胖提供实验依据,但其具体分子机制尚需进一步研究。

参考文献

- [1] ABARCA-GÓMEZ L, ABDEEN Z A, HAMID Z A, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: apooled analysis of 2 416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults[J]. *Lancet*, 2017, 390(10113):2627-2642.
- [2] LUMENG C N, SALTIEL A R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(6):2111-2117.
- [3] KIM S, KIM J H, SEOK S H, et al. Anti-obesity effect with reduced adverse effect of the co-administration of mini-tablets containing orlistat and mini-tablets containing xanthan gum: in vitro and in vivo evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2020, 591:119998.
- [4] 陈应兰, 王国村. 新型抗肥胖药奥利司他的药理及临床应用[J]. *中国药房*, 2001, 12(3):56-58.
- [5] 魏春燕, 苏娜, 徐珽. 药物治疗超重和肥胖患者的国内外研究进展[J]. *中国药房*, 2014, 25(42):4003-4006.
- [6] 马凌悦, 周颖, 崔一民. 奥利司他的不良反应与药物间相互作用研究[J]. *中国药房*, 2012, 23(22):2090-2092.
- [7] 马微, 付丽, 王海波, 等. 新型减肥药奥利司他的研究进展[J]. *华西药学杂志*, 2009, 24(4):431-433.
- [8] 苗莹莹, 鲁明, 赵俊强. 促红细胞生成素导致肥胖小鼠棕色脂肪PPAR γ 、UCP1和 β 3-AR的表达变化[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2017, 35(6):645-649.
- [9] 马爽, 刘莉, 李岩溪, 等. 肥胖和肥胖抵抗大鼠脂肪组织PPAR γ 和aP2基因表达的研究[J]. *卫生研究*, 2009, 38(2):163-165.
- [10] GUO L, KANG J S, KANG N J, et al. Pelargonidin suppresses adipogenesis in 3T3-L1 cells through inhibition of PPAR- γ signaling pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 686:108365.

- [11] 段颖,郭翔宇,孙文,等.番石榴叶提取物调节小鼠脂肪组织 TNF- α 、PPAR- γ 基因表达改善肝脏糖调节机制研究[J].中华中医药杂志,2014,29(5):1622-1625.
- [12] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:229.
- [13] 张慧娟,龚苏晓,许浚,等.泽泻药材的研究进展及其质量标志物的预测分析[J].中草药,2019,50(19):4741-4751.
- [14] MENG Q, DUAN X P, WANG C Y, et al. Alisol B 23-acetate protects against non-alcoholic steatohepatitis in mice via farnesoid X receptor activation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 38(1):69-79.
- [15] AVTANSKI D, PAVLOV V A, TRACEY K J, et al. Characterization of inflammation and insulin resistance in high-fat diet-induced male C57BL/6J mouse model of obesity[J]. Animal Model Exp Med, 2019, 2(4):252-258.
- [16] 申瑞玲,马婧.四种肥胖动物造模方法的比较[J].动物医学进展,2007,28(3):105-108.
- [17] MENG Q, CHEN X, WANG C, et al. Protective effects of alisol B 23-acetate via farnesoid X receptor-mediated regulation of transporters and enzymes in estrogen-induced cholestatic liver injury in mice[J]. Pharm Res, 2015, 32(11):3688-3698.
- [18] YE Z, LIU G, GUO L, et al. Hypothalamic endoplasmic reticulum stress as a key mediator of obesity-induced leptin resistance[J]. Obes Rev, 2018, 19(6):770-785.
- [19] SINGH G M, DANAEI G, FARZADFAR F, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(7):e65174.
- [20] BALLINGER A, PEILIN S R. Orlistat: its current status as an anti-obesity drug[J]. Eur J Pharmacol, 2002, 440(2/3):109-117.
- [21] ZHI J, MULLIGAN T E, HAUPTMAN J B. Long-term systemic exposure of orlistat, a lipase inhibitor, and its metabolites in obese patients[J]. J Clin Pharmacol, 1999, 39(1):41-46.
- [22] FINER N, JAMES W P, KOPELMAN P G, et al. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000, 24(3):306-313.
- [23] 塞伦,张会志,苏胜偶.回顾与展望肥胖的药物治疗[J].糖尿病天地(临床),2010,4(7):318-327.
- [24] 黄世杰.由于致癌危险美国消协要求奥利司他撤出市场[J].国外医学(药学分册),2006,33(5):328.
- [25] 王佳黎,姚继红,宁青,等.和厚朴酚纳米混悬剂抑制肝脏糖异生改善高脂饮食小鼠血糖水平的研究[J].药理学学报,2019,54(2):288-293.
- [26] 杨志刚,郑文惠,张凯雪,等.沙棘叶中鞣质类成分及其抗炎和抗肥胖活性研究[J].中草药,2019,50(12):2809-2816.
- [27] 刘珊珊.泽泻水提物化学成分及产地差异研究[D].北京:中国中医科学院,2019.
- [28] JIN H G, JIN Q, RYUN KIM A, et al. A new triterpenoid from *Alisma orientale* and their antibacterial effect[J]. Arch Pharm Res, 2012, 35(11):1919-1926.
- [29] BASTARD J P, MAACHI M, LAGATHU C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance[J]. Eur Cytokine Netw, 2006, 17(1):4-12.
- [30] AJUWON K M, SPURLOCK M E. Palmitate activates the NF- κ B transcription factor and induces IL-6 and TNF α expression in 3T3-L1 adipocytes[J]. J Nutr, 2005, 135(8):1841-1846.
- [31] 段颖,郭翔宇,孙文,等.番石榴叶提取物调节小鼠脂肪组织 TNF- α 、PPAR- γ 基因表达改善肝脏糖调节机制研究[J].中华中医药杂志,2014,29(5):1622-1625.
- [32] COLVILLE-NASH P, WILLIS D, PAPWORTH J, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor α activator, Wy14,643, is anti-inflammatory in vivo[J]. Inflammopharmacology, 2005, 12(5/6):493-504.
- [33] PATEL N G, H OLDER J C, SMITH S A, et al. Differential regulation of lipogenesis and leptin production by independent signaling pathways and rosiglitazone during human adipocyte differentiation[J]. Diabetes, 2003, 52(1):43-50.
- [34] LARSEN T M, TOUBRO S, ASTRUP A. PPAR- γ agonists in the treatment of type2 diabetes: is increased fatness commensurate with long-term efficacy?[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003, 27(2):147-161.

(收稿日期:2020-12-14 修回日期:2021-02-21)

(编辑:唐晓莲)