

苦瓜乙醇提取物对肥胖大鼠糖代谢和内脏脂肪的影响

杨静玉^{1,2}, 王春明^{1,2}, 侯悦^{1,2}, 江晓妹^{1,2}, 郭荣^{1,2}, 曹馨月^{1,2}, 吴春福^{1,2*}

1. 沈阳药科大学 药理学教研室, 辽宁 沈阳 110016

2. 辽宁省植物多酚研究与开发技术工程中心, 辽宁 沈阳 110016

摘要: **目的** 研究苦瓜乙醇提取物对喂饲高脂饲料所致肥胖大鼠糖代谢和内脏脂肪量的影响。**方法** 高脂饲料饲养制备肥胖大鼠模型。肥胖大鼠随机分为模型组, 苦瓜乙醇提取物低、中、高剂量 (9、18、36 g/kg) 组, 左旋肉碱 (600 mg/kg) 阳性对照组, 另设对照组 (正常饲料饲养) 和苦瓜乙醇提取物 36 g/kg 给药组。各组大鼠每天 ig 相应药物或等体积 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液, 每天记录摄食量, 每周记录体质量。给药第 6 周进行糖耐量实验; 给药 7 周后所有动物禁食 18 h, 麻醉后腹主动脉采血, 检测血清葡萄糖和胰岛素水平; 分离附睾、肾周和肠系膜脂肪并称质量, 附睾脂肪组织随后进行 HE 染色检测脂肪细胞病变。**结果** 苦瓜乙醇提取物 36 g/kg 能够明显降低肥胖大鼠体质量, 抑制大鼠食物利用率, 减少附睾、肾周和肠系膜白色脂肪量, 降低空腹血糖浓度, 抑制附睾脂肪细胞肥大; 苦瓜乙醇提取物 18 g/kg 也明显降低肥胖大鼠附睾脂肪质量。但苦瓜乙醇提取物对肥胖大鼠的糖耐量和胰岛素抵抗指数无明显影响。**结论** 苦瓜乙醇提取物通过抑制肥胖大鼠内脏脂肪聚积和附睾脂肪细胞肥大以及降低空腹血糖浓度发挥减肥和抗糖尿病作用。

关键词: 苦瓜; 肥胖; 降血糖; 糖耐量; 胰岛素抵抗; 内脏脂肪

中图分类号: R285.5; R977.15 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)10-2002-06

Effects of ethanol extract from *Momordica charantia* on glycometabolism and visceral fat in obese rats

YANG Jing-yu^{1,2}, WANG Chun-ming^{1,2}, HOU Yue^{1,2}, JIANG Xiao-mei^{1,2}, GUO Rong^{1,2}, CAO Xin-yue^{1,2}, WU Chun-fu^{1,2}

1. Department of Pharmacology, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Engineering Research and Development Center of Phytopolyphenols, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Objective To study the effects of ethanol extract from *Momordica charantia* (EEMC) on glycometabolism and visceral fat in obese rats fed with high-fat diet (HFD). **Methods** After 5-week HFD induction, the obese rat model was established successfully. The obese rats were divided into model group, EEMC low-, medium-, and high-dose (9, 18, and 36 g/kg) groups, and *L*-carnitine 600 mg/kg group. The rats fed with normal diet were randomly divided into control group and EEMC (36 g/kg) group. The rats in different groups were treated with 0.5% CMC-Na or ig administrated with the same volume of EEMC respectively. The daily food intake and weekly body weight of rats were recorded. Oral glucose tolerance experiment was performed at the sixth week after the administration; Then one week later, all the rats were fasted for 18 h, and the serum samples from abdominal arteria of rats were harvested for the levels of glucose and insulin determination. The epididymal, perirenal, and mesentery white adipose tissue were collected and weighed. At last the adipocyte hypertrophy of epididymal white adipose tissue was determined with HE staining. **Results** The body weight, food utilization, fasting blood glucose, and weight of epididymal, perirenal, and mesentery white adipose tissue were obviously decreased by high-dose of EEMC and the adipocyte hypertrophy induced by high fat diet was also mitigated. Epididymal white adipose tissue weight was also reduced by medium dose of EEMC. But the glucose tolerance and insulin resistance index were not influenced by EEMC. **Conclusion** The anti-obesity and antidiabetic effects of EEMC in obese rats were mediated by inhibiting visceral fat accumulation and adipocyte hypertrophy of epididymal white adipose tissue and decreasing fasting blood glucose.

Key words: *Momordica charantia* L.; obesity; hypoglycemic; glucose tolerance; insulin resistance; visceral fat

收稿日期: 2012-03-09

作者简介: 杨静玉 (1971—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为神经药理学、中药药理学。Tel: (024)23986340 Fax: (024)23986339

E-mail: yangjingyu2006@gmail.com

*通讯作者 吴春福 E-mail: wucf@sy-phu.edu.cn

苦瓜 *Momordica charantia* L. 既是一种营养食品,也是一种丰富的药用资源,含有多糖、皂苷、生物碱、蛋白质和类固醇等多种生物活性成分,已用于糖尿病及其并发症的治疗^[1-3]。对苦瓜的减肥作用虽然已进行了很多研究^[4-5],但目前市场上尚无以苦瓜为主要成分的减肥药品,所以把苦瓜开发成为高效低毒的减肥药品或者保健品具有重要意义。前期研究发现苦瓜未成熟果实的70%乙醇提取物(EEMC)对高脂饲料诱导的肥胖大鼠具有抑制体质量增长和保肝的作用^[6]。本实验进一步考察了该提取物对高脂饲料诱导的肥胖大鼠糖代谢和内脏脂肪的影响,为其深度开发提供实验依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

苦瓜 *Momordica charantia* L. 未成熟果实干燥品,购于广州清平药材市场,经沈阳药科大学药用植物教研室孙启时教授鉴定。苦瓜乙醇提取物,沈阳药科大学食品药学教研室制备,主要成分为多糖(质量分数30%~50%)、三萜类(质量分数约10%)、有机酸类(质量分数5%~15%)、植物色素(质量分数5%~15%)、甾醇(质量分数约3%)等。左旋肉碱(批号20110603),规格380 mg/粒,北京健之绿桥医药科技开发有限公司;苏木素-伊红(HE)染色液,珠海贝索生物技术有限公司;ACCU-Chek Sensor Comfort 血糖试纸,德国罗氏诊断有限公司;胰岛素 ELISA 试剂盒,美国 Alpco 公司;正常饲料、高脂饲料(70%正常饲料、10%奶粉、10%猪油、10%蛋黄粉、浓缩鱼肝油 10 滴^[7]),北京华阜康公司;其余试剂均为市售。

1.2 动物

SD 大鼠,84 只,雄性,SPF 级,体质量 60~80 g,北京华阜康公司提供,合格证号 SCXK(京)2009-0004。

1.3 仪器

AL 104—IC 电子天平, Mettler Toledo 公司; HC—3018R 低温高速离心机,科大创新股份有限公司中佳分公司; ACCU-Chek Advantage 血糖仪,德国罗氏诊断有限公司; Leica RM 2245 手动轮转切片机, Leica TP 1020 全自动脱水机,上海徕卡仪器有限公司; Synergy HT 多功能酶标仪,美国 Bio-tek 公司; Olympus IX 71 倒置荧光显微镜,日本 Olympus 公司。

2 方法

2.1 苦瓜乙醇提取物的制备

苦瓜未成熟果实 45 kg,先用 8 倍量 70%乙醇提取 2 h,再用 6 倍量 70%乙醇提取 1.5 h,合并 2 次提取液,减压浓缩,回收乙醇,浓缩液继续浓缩至 25 L。使用前用 0.5%羧甲基纤维素钠溶液稀释至所需浓度。

2.2 造模、分组和给药

大鼠正常饲料适应性饲养 3 d 后随机分为正常饲料组(24 只)和高脂饲料组(60 只),自由摄食和饮水,每天记录摄食量,每周记录体质量 1 次。5 周后,高脂饲料组动物体质量明显高于正常饲料组,确定肥胖模型制备成功^[8]。正常饲料组大鼠随机分为对照组和苦瓜乙醇提取物 36 g/kg 单独作用组,高脂饲料组肥胖大鼠随机分为模型组和苦瓜乙醇提取物 9、18、36 g/kg 组及左旋肉碱 600 mg/kg 组,每组 12 只。苦瓜乙醇提取物剂量(3、6、9 g/kg)为其煎汤人内服推荐剂量(每人 12 g/d^[9])对大鼠等效量的 7.5、15、30 倍,各组大鼠在每天给予相应饲料的同时 ig 给予相应药物,每天早晚各给药 1 次,连续给药 7 周,对照组和模型组给予等体积 0.5%的羧甲基纤维素钠。

2.3 糖耐量测定

给药第 6 周,所有大鼠禁食过夜后,尾静脉采血测定的空腹血糖设为“0”时血糖值,然后 ig 给予葡萄糖注射液 2.5 g/kg,分别于 ig 后 30、60、120 min 尾静脉采血测定血糖值,计算血糖曲线下面积(AUC)^[10-11]。

2.4 大鼠体质量和内脏脂肪质量、食物利用率、血糖水平、胰岛素抵抗指数测定

给药 7 周后所有大鼠禁食 18 h,记录空腹体质量,计算体质量增长量(给药后体质量—给药前体质量)和食物利用率(总体质量增长量/总摄食量)^[12]。之后水合氯醛麻醉大鼠,腹主动脉采血,分离血清检测葡萄糖和胰岛素水平,HOMA 法计算胰岛素抵抗指数^[13];分离附睾、肾周和肠系膜脂肪,记录脂肪质量,计算脂肪系数(脂肪系数=脂肪质量/体质量×100)。

2.5 附睾脂肪组织病理学观察

所有大鼠一侧附睾脂肪组织用 4%甲醛溶液固定过夜,梯度乙醇脱水后石蜡包埋,切片(片厚 6 μm),切片脱蜡后梯度乙醇水化,苏木素溶液染 3~5 min,1%盐酸乙醇分化数秒,自来水返蓝,伊红

溶液染色 30~60 s, 水洗, 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明后封片镜检。

2.6 统计学分析

数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 13.0 软件进行单因素方差分析, 当方差齐时用 LSD 进行组间比较, 当方差不齐时用 Dunnett's T3 进行组间比较。

3 结果

3.1 对肥胖大鼠糖耐量的影响

与模型组相比, 苦瓜乙醇提取物 18 g/kg 能够明显降低大鼠 ig 葡萄糖 60 min 后的血糖水平 ($P < 0.05$), 但各组大鼠的血糖 AUC 无明显差别, 提示肥胖大鼠尚未产生明显的糖不耐受, 苦瓜乙醇提取物亦未表现出明显的改善糖耐量的作用, 原因可能为造模时间不够长, 未能对大鼠的胰岛功能造成明显的损伤, 所以动物的糖耐量未产生明显变化。左旋肉碱对肥胖大鼠的糖耐量也无明显影响。结果见表 1。

3.2 对肥胖大鼠空腹血糖和胰岛素抵抗指数的影响

与对照组相比, 模型组肥胖大鼠空腹血糖明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 苦瓜乙醇提取物 36 g/kg 组连续 7 周给药后能明显降低肥胖大鼠的空腹血糖 ($P < 0.001$)。高脂饲料饲养对大鼠血清胰岛素水平无明显影响, 但使胰岛素抵抗指数有增加的趋势, 然而各组间差异无统计学意义。左旋肉碱对肥胖大鼠的空腹血糖、胰岛素水平和胰岛素抵抗指数均无明显影响。结果见表 2。

3.3 对肥胖大鼠体质量和体质量增长量、食物利用率及内脏脂肪组织的影响

与对照组相比, 模型组大鼠的体质量明显增加 ($P < 0.01$), 附睾、肾脏周围和内脏总脂肪质量明显增加 ($P < 0.001$), 提示高脂饲料诱导大鼠明显肥胖。与模型组相比, 苦瓜乙醇提取物 36 g/kg 组连续给药 7 周后, 明显减少大鼠体质量增长量 ($P < 0.001$), 明显降低大鼠的体质量和食物利用率 ($P < 0.001$),

表 1 苦瓜乙醇提取物对肥胖大鼠糖耐量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 1 Effect of EEMC on glucose tolerance of obese rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组 别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	血糖 / (mmol·L ⁻¹)				血糖 AUC / mm ²
		0 min	30 min	60 min	120 min	
对照	—	3.82±0.14	6.52±0.44	7.66±1.05	7.60±0.58	13.18±0.69
苦瓜乙醇提取物单独给药	36	5.36±0.36 ^{▲▲}	7.34±0.57	8.26±0.82	7.02±0.59	13.95±0.83
模型	—	4.76±0.31	7.32±0.62	8.96±1.55	7.18±0.33	13.90±0.59
苦瓜乙醇提取物	9	3.74±0.20	7.50±0.62	7.20±0.65	7.50±0.23	14.34±1.09
	18	3.80±0.26	8.28±0.11	6.86±1.21*	7.02±0.12	14.38±0.87
	36	4.92±0.75	6.44±0.67	7.22±1.90	7.76±0.52	13.42±0.71
左旋肉碱	0.6	4.26±0.07	6.80±0.30	9.04±0.56	7.76±0.57	13.69±0.66

与对照组比较: ^{▲▲} $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$

^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ vs model group

表 2 苦瓜乙醇提取物对肥胖大鼠空腹血糖和胰岛素抵抗指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Effects of EEMC on fasting blood glucose and insulin resistance index of obese rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组 别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	血糖 / (mmol·L ⁻¹)	血清胰岛素 / (ng·mL ⁻¹)	胰岛素抵抗指数
对照	—	6.77±0.31	0.52±0.00	4.47±0.52
苦瓜乙醇提取物单独给药	36	5.56±0.50	0.52±0.00	3.94±0.30
模型	—	9.01±0.53 ^{▲▲}	0.53±0.02	5.44±0.54
苦瓜乙醇提取物	9	9.61±0.54	0.54±0.02	6.41±1.22
	18	9.74±0.66	0.55±0.02	5.52±0.30
	36	6.20±0.49 ^{***}	0.63±0.12	4.49±1.30
左旋肉碱	0.6	8.93±0.63	0.56±0.03	6.64±1.27

与对照组比较: ^{▲▲} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{***} $P < 0.001$

^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group; ^{***} $P < 0.001$ vs model group

使肠系膜、肾脏周围和附睾的总脂肪质量明显降低 ($P<0.001$); 苦瓜乙醇提取物 18 g/kg 组仅能降低大鼠附睾的脂肪量 ($P<0.01$)。此外苦瓜乙醇提取物 36 g/kg 单独给药能明显降低正常大鼠的体质量, 与对照组相比差异显著 ($P<0.05$)。左旋肉碱对肥胖大鼠的体质量、体质量增长量、食物利用率、内脏

脂肪质量均无明显影响。结果见表 3。

3.4 对肥胖大鼠附睾脂肪组织病理学的影响

与对照组相比, 模型组大鼠附睾脂肪细胞明显肥大; 苦瓜乙醇提取物能明显抑制肥胖大鼠附睾脂肪细胞肥大, 并与剂量呈正相关。左旋肉碱对肥胖大鼠附睾脂肪组织细胞肥大无明显影响。结果见图 1。

表 3 苦瓜乙醇提取物对肥胖大鼠体质量、体质量增长量、食物利用率和内脏脂肪质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=12$)

Table 3 Effects of EEMC on body weight, body weight gain, food utilization, and visceral fat weight of obese rats ($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	体质量 /g	体质量增长量 / g	食物利用率	内脏脂肪质量 /g			
					肠系膜	肾周	附睾	总脂肪量
对照	—	381.95±16.83	90.91± 8.50	7.89±0.81	1.35±0.08	1.11±0.10	1.30±0.08	3.75±0.22
苦瓜乙醇提取物单独给药	36	345.42±11.69 [▲]	56.69±11.83	6.72±1.42	1.27±0.09	1.05±0.15	1.10±0.11	3.42±0.33
模型	—	432.47± 7.50 ^{▲▲}	107.18± 7.76	11.04±0.79	1.57±0.13	1.74±0.12 ^{▲▲▲}	1.74±0.12 ^{▲▲▲}	5.05±0.31 ^{▲▲▲}
苦瓜乙醇提取物	9	434.53±11.08	111.05±12.54	11.48±1.22	1.51±0.09	1.44±0.11	1.64±0.09	4.59±0.25
	18	433.94±11.83	107.88±12.97	12.17±1.44	1.35±0.09	1.44±0.16	1.34±0.09 ^{**}	4.13±0.36
	36	358.65±10.92 ^{***}	34.90±13.28 ^{***}	4.58±1.78 ^{***}	1.09±0.46 ^{***}	0.93±0.08 ^{***}	1.00±0.08 ^{***}	3.03±0.16 ^{***}
左旋肉碱	0.6	441.84±15.86	113.60±21.73	11.73±2.24	1.76±0.14	1.78±0.16	1.81±0.13	5.35±0.41

与对照组比较: [▲] $P<0.05$ ^{▲▲} $P<0.01$ ^{▲▲▲} $P<0.001$; 与模型组比较: ^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$

[▲] $P<0.05$ ^{▲▲} $P<0.01$ ^{▲▲▲} $P<0.001$ vs control group; ^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$ vs model group

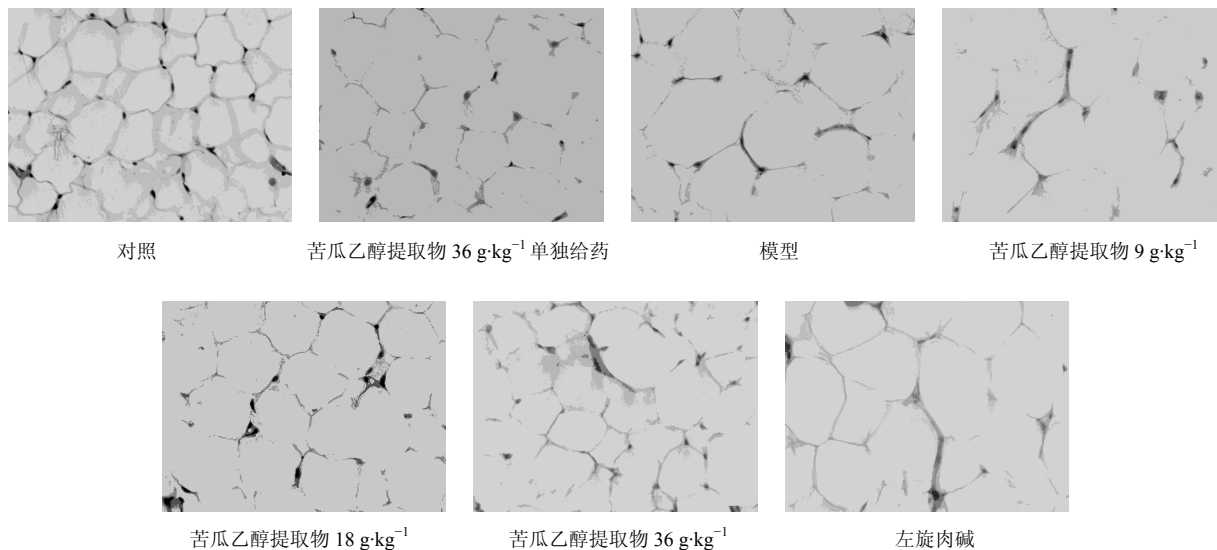


图 1 各组大鼠附睾脂肪组织病理观察

Fig. 1 Pathologic images of epididymal adipose tissue of obese rats in each group

4 讨论

肥胖已经成为一种全球性流行病, 主要以脂肪组织聚集为主要特征, 比如脂肪细胞数量增加或体积增大^[12,14], 通常伴随胰岛素抵抗、糖不耐受、高血压和血脂异常等代谢综合征。治疗肥胖的手段主

要包括降低营养物质吸收和服用调血脂药物, 由于很多减肥药具有严重的不良反应, 因此从天然产物中筛选能减轻体质量且不良反应较小的药物已经成为研究的热点^[15]。

对苦瓜的减肥和降糖作用已进行了很多研究,

结果表明苦瓜或其提取物能抑制腹膜后和附睾的脂肪细胞肥大,下调附睾脂肪形成基因的表达;降低高脂饲料诱导的 C57BL/6J 肥胖小鼠血糖、总三酰甘油和胆固醇的升高,减轻内脏脂肪质量和体质量;升高喂饲高脂饲料的大鼠血清中游离脂肪酸和儿茶酚胺的水平,降低血糖和肝中三酰甘油水平,抑制内脏肥胖以及恢复大鼠的糖耐量^[4-5,16-17]。除前期研究发现苦瓜未成熟果实 70%乙醇提取物能升高高脂饲料诱导的肥胖大鼠血清中高密度脂蛋白水平,降低天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶活性,减少肝脏脂肪聚积之外,尚未见该提取物对高脂饲料诱导的肥胖大鼠内脏肥胖、糖耐量和胰岛素抵抗影响的研究。本实验发现苦瓜乙醇提取物 36 g/kg 给药 7 周能够减少高脂饲料诱导的肥胖大鼠的体质量和体质量增长量,降低食物利用率,减少附睾、肾周和肠系膜的脂肪聚积,减轻附睾脂肪细胞肥大,提示苦瓜乙醇提取物具有明显的减肥作用,尤其对内脏的脂肪聚积具有非常良好的抑制作用。在给药第 6 周进行的糖耐量检测中,肥胖大鼠的糖耐量无明显损伤,苦瓜乙醇提取物亦未对大鼠的糖耐量产生明显影响,但是苦瓜乙醇提取物 36 g/kg 在给药第 7 周时能够明显抑制肥胖大鼠空腹血糖的升高,提示在本实验条件下需要 6 周以上的时间才能诱导大鼠糖代谢功能产生紊乱,因此今后有必要延长给药时间来进一步考察苦瓜乙醇提取物对肥胖大鼠的糖代谢功能的影响。在本实验中,对照组大鼠第 7 周的空腹血糖值高于第 6 周糖耐量检测时的血糖值,该原因可能在于:糖耐量实验时要在不同时间点采血然后测定血糖值,每只动物每个时间点需要测定 3 次后取平均值,大概需要 3~5 min 的时间,所以为了保证采血时间点准确,要分批次进行,由于此前所有动物是同时禁食的,所以后面的动物禁食时间会延长,这样可能会导致动物血糖值偏低,最后表现为总体均值较低;而第 7 周时则可以多只动物同时进行腹主动脉采血,而且采血速度也比较快,所以动物的禁食时间相差不多,这样总体的血糖值也相对高一些。苦瓜乙醇提取物 9、18 g/kg 组动物肠系膜、肾脏周围和附睾的脂肪量略微少于模型组,附睾脂肪细胞肥大程度略低,但是并无统计学差异,同时对空腹血糖和胰岛素抵抗无明显作用。

目前市场上销售的减肥药品多数具有严重的不良反应。左旋肉碱由于不良反应相对较少而受

到很多肥胖患者的青睐,而且有文献报道其对肥胖大鼠有良好的减肥作用^[18-19],所以本实验选择其做为阳性对照药,但是实验结果表明其对高脂致肥胖大鼠的糖耐量和内脏脂肪聚集均未产生明显的影响,该原因可能是由于本实验使用的减肥药品与文献中所用的药品来源存在差别致使其药效不够明显。

苦瓜提取物成分复杂,所以其作用效果和机制也比较复杂^[5]。本研究结果显示苦瓜具有良好的抑制内脏脂肪聚积和脂肪细胞肥大以及降低血糖的作用,然而其对脂代谢和糖代谢的影响的其他机制还有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Grover J K, Yadav S P. Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: a review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 93(1): 123-132.
- [2] Abascal K, Yarnell E. Using bitter melon to treat diabetes [J]. *Altern Complement Ther*, 2005, 11(4): 179-184.
- [3] 柴瑞华,肖春莹,关健,等. 苦瓜总皂苷降血糖作用的研究 [J]. 中草药, 2008, 39(5): 746-747.
- [4] Huang H L, Hong Y W, Wong Y H, et al. Bitter melon (*Momordica charantia* L.) inhibits adipocyte hypertrophy and down regulates lipogenic gene expression in adipose tissue of diet-induced obese rats [J]. *Br J Nutr*, 2008, 99(2): 230-239.
- [5] Shih C C, Lin C H, Lin W L. Effects of *Momordica charantia* on insulin resistance and visceral obesity in mice on high-fat diet [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 81(2): 134-143.
- [6] 曾珂,吴晓骏,曹家庆,等. 苦瓜提取物对高脂饲料诱导肥胖大鼠的减肥作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(6): 473-478.
- [7] 佟丽,陈育尧,陈平雁. 清平减肥果茶减肥作用实验研究 [J]. 时珍国医国药, 1999, 10(9): 647-648.
- [8] 王慧铭,孙炜,黄素霞,等. 昆布多糖对大鼠减肥及降血脂作用的实验研究 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2008, 25(1): 16-19.
- [9] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [10] 覃容贵,吴建伟,国果,等. 蝇蛆壳聚糖对糖尿病小鼠降血糖作用 [J]. 中国公共卫生, 2010, 26(4): 456-457.
- [11] Reed M J, Meszaros K, Entes L J, et al. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat

- [J]. *Metabolism*, 2000, 49(11): 1390-1394.
- [12] Lee Y S, Cha B Y, Saito K, *et al.* Effects of a *Citrus depressa* Hayata (shiikuwasa) extract on obesity in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(8/9): 648-654.
- [13] Rong X, Li Y, Ebihara K, *et al.* Angiotensin II type 1 receptor-independent beneficial effects of telmisartan on dietary-induced obesity, insulin resistance and fatty liver in mice [J]. *Diabetologia*, 2010, 53: 1727-1731.
- [14] He M, Su H, Gao W, *et al.* Reversal of obesity and insulin resistance by a non-peptidic glucagon-like peptide-1 receptor agonist in diet-induced obese mice [J]. *PLoS ONE*, 2010, 5(12): 1-15.
- [15] Kishino E, Ito T, Fujita K, *et al.* A mixture of the *Salacia reticulata* (Kotala himbutu) aqueous extract and cyclodextrin reduces the accumulation of visceral fat mass in mice and rats with high-fat diet-induced obesity [J]. *J Nutr*, 2006, 136(2): 433-439.
- [16] Chen Q X, Li E T S. Reduced adiposity in bitter melon (*Momordica charantia*) fed rats is associated with lower tissue triglyceride and higher plasma catecholamines [J]. *Br J Nutr*, 2005, 93(5): 747-754.
- [17] Chen Q X, Chan L L Y, Li E T S. Bitter melon (*Momordica charantia*) reduces adiposity, lowers serum insulin and normalizes glucose tolerance in rats fed a high fat diet [J]. *J Nutr*, 2003, 133(4): 1088-1093.
- [18] 陈世伟, 张 丁, 刘翠娥, 等. *L*-肉碱对肥胖模型大鼠体重及脂质代谢的影响 [J]. 中国公共卫生, 2003, 19(5): 579-560.
- [19] 朱宝玉, 陈世伟, 张 杰, 等. *L*-肉碱对肥胖大鼠体重及体质成分组成的影响 [J]. 现代预防医学, 2004, 31(1): 43-44.