

薏苡仁复方对高脂饮食诱导肥胖小鼠的作用及其机制研究

饶诗宇¹, 刘 硕^{2#}, 陶 倩², 朱小强^{1*}, 赵丽君^{1*}

1. 华中科技大学生命科学与技术学院, 国家纳米药物工程技术研究中心, 湖北 武汉 430074

2. 无限极(中国)有限公司, 广东 广州 510623

摘要: **目的** 研究薏苡仁复方对高脂饲料诱导肥胖小鼠的作用及其机制。**方法** C57BL/6J 雄性小鼠给予正常饲料或高脂饲料喂养。3 个月后, 除对照组, 肥胖模型小鼠(体质量大于对照组小鼠的 20%)随机分为模型组, 薏苡仁复方低、高剂量(0.59、1.17 g/kg)组和阳性对照组(奥利司他, 15.6 mg/kg)。给药组分别 ig 给药 2 个月, 对照组和模型组 ig 同等体积的生理盐水。采用计算机断层扫描(CT)和核磁共振成像(MRI)定量小鼠脂肪含量, 组织切片观察脂肪细胞大小, qRT-PCR 检测肝脏炎症因子水平。**结果** 给予薏苡仁复方后, 小鼠相对体质量增长率、食物利用率和腰围显著降低($P < 0.05$)。糖耐量实验说明给予薏苡仁复方可以提高葡萄糖耐受程度($P < 0.05$)。CT 和 MRI 结果显示, 薏苡仁复方组小鼠腹部脂肪厚度和全身脂肪含量均降低, 脂肪组织质量和 HE 染色结果也验证了影像学结果($P < 0.05$)。同时, 给予薏苡仁复方后, 肝脏质量降低, 脂质堆积减少, 而血清三酰甘油(TG)和总胆固醇(TC)水平也显著下降($P < 0.05$)。此外, 薏苡仁复方还可以显著下调血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平和肝组织炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平($P < 0.05$)。**结论** 薏苡仁复方通过减少脂质聚集和降低炎症因子水平抵抗高脂饲料诱导的肥胖。

关键词: 薏苡仁复方; 肥胖; 计算机断层扫描; 磁共振成像; 脂质堆积; 炎症因子

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)02-0397-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.02.016

Beneficial effects of *Coicis Semen* formula on high-fat diet-induced obesity in mice

RAO Shi-yu¹, LIU Shuo², TAO Qian², ZHU Xiao-qiang¹, ZHAO Li-jun¹

1. National Engineering Research Center for Nanomedicine, College of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China

2. Infinitus Co., Ltd., Guangzhou 510623, China

Abstract: Objective To study the effects and mechanism of *Coicis Semen* formula on high-fat diet-induced obesity in mice. **Methods** C57BL/6J male mice were fed on chow or high-fat diet. After three months, except for control group, the obese mice (body weight more than 20% of the control mice) were randomly divided into model group (model), *Coicis Semen* formula low-dose group (0.59 g/kg, F-low), *Coicis Semen* formula high-dose group (1.17 g/kg, F-high) and positive control group (orlistat, 15.6 mg/kg, positive control). F-low, F-high and positive control groups were treated orally for two months, and the control group and the model group were given an equal volume of saline. The fat content of mice was quantified by computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), the size of adipocytes was observed by tissue staining and the level of inflammatory cytokines was detected by qRT-PCR. **Results** The results showed that after treatment with *Coicis Semen* formula, the relative body weight, food utilization ratio and waist circumference were significantly reduced ($P < 0.05$). An oral glucose tolerance test elucidated that *Coicis Semen* formula could improve glucose tolerance ($P < 0.05$). CT and MRI results indicated that the abdominal fat thickness and whole-body fat content of *Coicis Semen* formula groups were decreased ($P < 0.05$), which were also confirmed by the adipose tissue weight and HE staining results. Meanwhile, after administration of *Coicis Semen* formula, the liver weight decreased, less lipid droplets accumulated, and serum triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) levels were also significantly lowered ($P < 0.05$). *Coicis Semen* formula also significantly down-regulated serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) levels and inflammatory factors

收稿日期: 2019-07-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573013)

作者简介: 饶诗宇, 硕士, 从事中草药治疗肥胖研究。Tel: 18040505430 E-mail: 576942268@qq.com

*通信作者 赵丽君 Tel: (027)87792147 Fax: (027)87792234 E-mail: d201677438@hust.edu.cn

朱小强 E-mail: zhuimengren1992@163.com

#并列第一作者 刘 硕

tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in liver ($P < 0.05$). **Conclusion** *Coicis Semen* formula prevented high-fat diet-induced obesity by reducing lipid aggregation and inflammatory factor expression.

Key words: *Coicis Semen* formula; obesity; computed tomography; magnetic resonance imaging; lipid aggregation; inflammatory cytokines

随着人们生活水平的提高,肥胖的患病率急剧增加^[1]。根据世界卫生组织(WHO)的报告,肥胖人数在过去 30 年增加了 4 倍^[2]。流行病学研究表明肥胖是许多代谢综合征和慢性疾病的根本原因,如 2 型糖尿病、高血压和心血管疾病^[3]。目前,美国食品和药物管理局批准了西布曲明、奥利司他等药物用于治疗肥胖,但是由于副作用较大,限制其临床应用^[4]。因此迫切需要开发更有效的治疗肥胖的药物。近年来随着传统中药在全世界范围内广泛应用,肥胖等相关疾病得到较好的治疗效果^[5-6]。据报道,薏苡仁具有健脾利湿、除痹止泻的作用^[7];沙棘归脾、胃经,具有消食化滞、治疗肥胖导致的血脂异常作用^[8];橘红归肺、脾经,具有减少积食、燥湿化痰的作用^[9-10];甘草具有补气益脾、免疫调节和调和诸药的作用^[11]。但是,目前尚无研究报道这 4 种中药组成的复方(薏苡仁复方)对饮食诱导肥胖的作用。因此,本实验选用薏苡仁复方,采用多种分子影像学技术,评价肥胖发展过程中脂肪组织的变化,并深入探究其作用的分子机制。

1 材料

1.1 实验动物

根据文献报道^[12],选取 SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠 60 只,体质量 20~25 g,购于湖北省疾病预防控制中心,动物许可证号 SCXK(鄂)2015-0018。实验方案经华中科技大学动物实验伦理委员会审批同意。

1.2 药物与试剂

薏苡仁(批号 1610002,产地贵州)、沙棘(批号 1610001,产地新疆)、橘红(批号 1606001,产地江西)和甘草(批号 1610002,产地内蒙)购自安国市聚药堂药业有限公司,由该公司苏赛执业药师鉴定,以上药材均符合《中国药典》2015 年版标准;小鼠普通饲料购自湖北省疾病预防控制中心;高脂饲料(美国 Research Diet 公司);奥利司他(批号 161101,重庆华森制药股份有限公司);生理盐水购自河南科伦药业有限公司;葡萄糖购自国药集团化学试剂有限公司;4%多聚甲醛组织固定液、苏木素染液、油红染液、HE 染液购自武汉塞维生物技术有限公司;蔗糖、无水乙醇、二甲苯购自国药集团化学试剂有限公司;Trizol 裂解液、逆转录

试剂盒、定量 PCR 试剂盒购自宝日医生物科技有限公司。

1.3 仪器

EK3820 电子天平(广东香山衡器集团股份有限公司);TP2140 分析天平(美国 Denver Instrument 公司);RE-52A 旋转蒸发器(英国 Malvern Instrument 公司);DM 3000 LED 显微镜(德国 Leica 公司);NW30VF 超纯水仪(力康生物医疗科技控股有限公司);ACCU-CHEK 罗氏活力血糖仪(德国罗氏公司);3.0T 磁共振成像(美国 GE Medical System 公司);CT750 HD 计算机断层扫描(美国 GE Discovery 公司);AU5800 全自动生化仪(德国 Beckman 公司);切片机(美国 Thermo Scientific 公司);Nanodrop 2000 分光光度计(美国 Thermo Scientific 公司);7500 Real Time 荧光定量 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司)。

2 方法

2.1 薏苡仁复方提取物的制备

将 360 g 薏苡仁复方原料药(薏苡仁、沙棘、橘红、甘草质量比 4:2:2:1)加入 3.6 L 超纯水中,煮沸并保持 1.5 h,提取药液,再加入 2.88 L 超纯水煮沸并保持 1 h,将 2 次提取出的药液用 100 目滤网滤过,合并 2 次滤液,浓缩至 400 mL,置于 -20 ℃ 保存。提取物中含甘油三油酸酯 1.37%、总黄酮 2.4%、异鼠李素 0.14%、橙皮苷 10.2%、甘草苷 1.55%、甘草酸 2.4%。

2.2 动物造模、分组及给药

适应性喂养 1 周后,除对照组小鼠给予普通饲料喂养外,其他小鼠给予高脂饲料喂养 3 个月;造模成功后(体质量增长大于对照组的 20%),将高脂饲料喂养的小鼠按体质量随机分为模型组,薏苡仁复方低、高剂量(0.59、1.17 g/kg)组和阳性对照(奥利司他,15.6 mg/kg)组,每组 12 只。给药组分别 ig 给予相应剂量药物,连续 2 个月,对照组和模型组 ig 等体积的生理盐水。每周监测动物体质量和摄食量,观察小鼠的精神状态、毛色、饮食、饮水、活动等情况。

2.3 口服糖耐量检测

检测前 1 d,更换垫料,将所有小鼠禁食过夜。

第 2 天先利用罗氏血糖仪检测空腹血糖；然后各组小鼠分别 ig 相应剂量药物，1 h 后根据体质量分别 ig 给予 2.0 g/kg 葡萄糖，检测 30、60、120 min 的血糖值。

2.4 血清学指标检测

检测前 1 d，更换垫料，将小鼠禁食过夜。第 2 天，收集血浆，室温静置 2 h，3 000 r/min 离心 10 min，然后分装于-80 ℃冰箱保存。利用全自动生化仪检测血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、三酰甘油(TG)和总胆固醇(TC)水平。

2.5 小动物计算机断层扫描(CT)检测

每组取 6 只小鼠，实验前 1 d 小鼠禁食；ip 1% 戊巴比妥钠麻醉小鼠，注射剂量 10 mL/kg；CT 以 GSI mode 扫描，管电压 80 kV，管电流 50 mA，层厚 1.25 mm，扫描范围：颅顶至盆底。扫描获得数据重组层厚为 0.625 mm，将数据上传至 ADW 4.5 工作站，进行图像处理及数据分析。

2.6 小动物核磁共振成像(MRI)检测

每组取另外 6 只小鼠，实验前 1 d 小鼠禁食；ip 1% 戊巴比妥钠麻醉，注射剂量 10 mL/kg；实验小鼠用 3.0 T MRI 扫描，采用 IDEAL (Iterative Decomposition with Echo Asymmetry and Least squares estimation) 序列进行扫描，MRI 参数：TR 20 ms，TE spacing 0.8 ms，first TE 1.5~1.8 ms，翻转

角 5°，宽带 326 Hz/pixel，FOV 15 cm，层厚 3 mm；扫描得到油相图和水相图，通过油水比例计算出油脂比例分布。

2.7 组织学 HE 染色

肝脏、皮下和附睾脂肪组织用 4%多聚甲醛固定过夜，70%、80%、90%、95%、100%乙醇梯度脱水，二甲苯透明后，石蜡包埋，切成 5 μm 切片置于载玻片上。将石蜡切片依次放入二甲苯、无水乙醇及 95%、90%、80%、70%乙醇、蒸馏水中脱蜡，然后将切片置入苏木素中染色 5 min，伊红复染 2 min，最后用中性树胶封片。在显微镜下观察，拍照。

2.8 油红 O 染色

将肝脏组织固定于 4%多聚甲醛 24 h，4 ℃下置入 15%、30%蔗糖溶液中，包埋固定，然后将切片置入油红染液中 8 min，经 75%乙醇分化后，用苏木素染色 4 min，甘油明胶封片。在显微镜下观察并采集图片。

2.9 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 实验

肝组织 RNA 依次用 Trizol、氯仿、异丙醇和乙醇提取，Nanodrop2000 检测 RNA 浓度，通过逆转录试剂盒转录为 cDNA，通过聚合酶链式反应在荧光定量 PCR 仪和相应的引物序列下检测转录因子表达水平，引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

Table 1 Primer sequences used for qRT-PCR

引物名称	正向 (3'→5')	反向 (3'→5')
TNF-α	GGAACACGTCGTGGGATAATG	GGCAGACTTTGGATGCTTCTT
IL-6	TAGTCCTTCCTACCCCAATTTC	TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC
β-actin	GGCTGTATTCCCCTCCATCG	CCAGTTGGTAACAATGCCATGT

2.10 统计学处理

SPSS 20.0 统计软件对实验数据进行统计学处理，所有计数资料均以 $\bar{x} \pm s$ 描述，组间数值比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 薏苡仁复方对肥胖小鼠一般状态的影响

通过分析各组小鼠相对体质量增长率和腰围发现，相比于对照组，模型组小鼠体质量增加较快 ($P < 0.001$)，腰围显著增大 ($P < 0.001$)，而低、高剂量薏苡仁复方和阳性对照药物均可显著降低小鼠体质量增长速率、减小腰围 ($P < 0.01$ 、 0.001)；但是从各组小鼠每日摄食量结果观察到各组之间差异不显著，间接反映了

模型组小鼠食物利用率较高，低、高剂量薏苡仁复方和阳性对照药物小鼠食物利用率显著降低 ($P < 0.01$)；结果见图 1。这些结果说明薏苡仁复方与阳性对照药物奥利司他均可显著降低肥胖小鼠体质量，减小腰围。

3.2 薏苡仁复方对肥胖小鼠葡萄糖代谢的影响

由于肥胖对葡萄糖稳态产生不利影响^[13]，进行了糖耐量检测。结果表明，模型组小鼠的葡萄糖稳态严重受损，血糖值在各个时间点均处于较高水平，而给予薏苡仁复方和阳性对照药物后，小鼠各时间点的血糖值显著降低，同时糖耐量曲线下面积 (AUC) 也显著低于模型组，结果见图 2，表明薏苡仁复方可以改善肥胖小鼠的葡萄糖耐受能力。

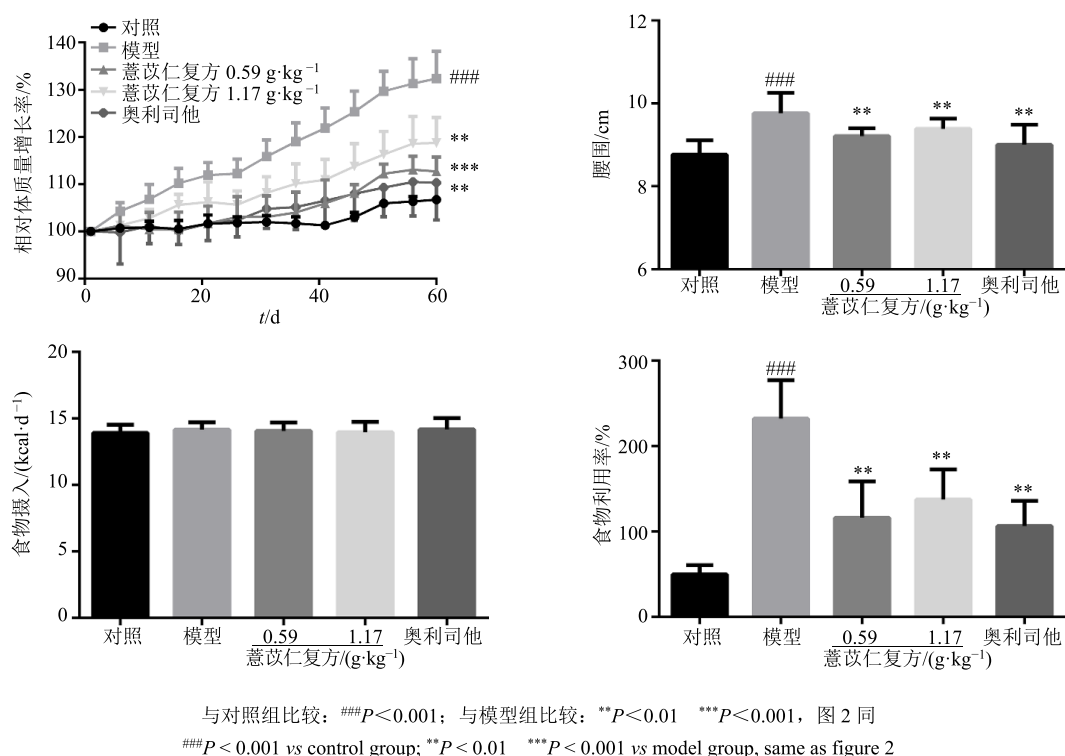


图 1 薏苡仁复方对高脂诱导肥胖小鼠相对体重增长率、腰围、摄食量及食物利用率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 1 Effects of *Coicis Semen* formula on relative body weight, waist circumference, food intake, and food efficiency of high-fat diet-induced obesity mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

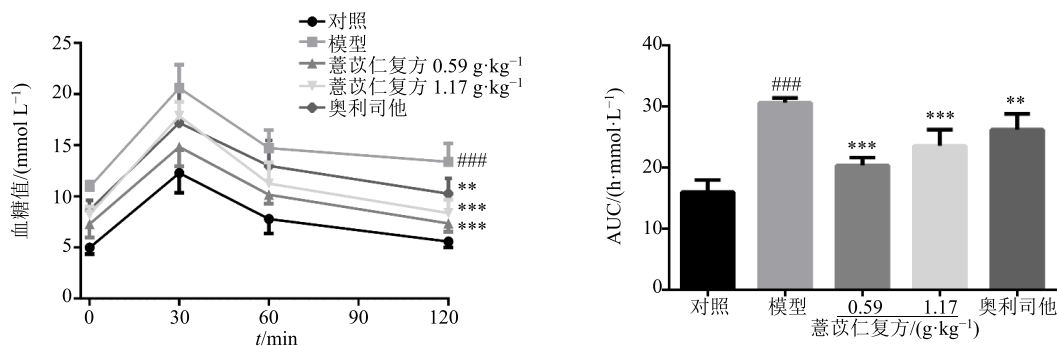


图 2 薏苡仁复方对小鼠糖耐量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 2 Effects of *Coicis Semen* formula on glucose metabolism of high-fat diet-induced obesity mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

3.3 CT 评价薏苡仁复方对肥胖小鼠脂肪组织的影响

鉴于薏苡仁复方低剂量对肥胖小鼠体质量及血糖等指标的改善作用更佳,故选择薏苡仁复方低剂量进行深入研究。通过对小鼠的活体 CT 扫描得到腰腹围脂肪图像,图像颜色较暗的部分为小鼠腰腹围脂肪组织,图像颜色较亮的部分为小鼠的骨质及其他组织成分。CT 扫描的结果显示,相对于对照组,模型组小鼠腹部脂肪厚度明显增加,而薏苡仁复方低剂量组和阳性对照组小鼠的腹部脂肪厚度显

著降低。同时,给予薏苡仁复方低剂量和阳性对照药物可以显著减少腹部脂肪含量(图 3),这与各组小鼠体质量和腰围的变化趋势一致。结果表明通过 CT 影像学方法证明薏苡仁复方可以显著减少肥胖小鼠腹部脂肪含量。

3.4 MRI 评价薏苡仁复方对肥胖小鼠脂肪组织的影响

采用 3.0 T MRI 对小鼠进行活体成像得到油-水成像,通过油相和水相图像相加,再除以油相图像

得到脂肪分数图。图像中亮部为脂肪组织分布信号，颜色越亮说明脂肪含量越多。结果显示，相比于对照组，模型组小鼠全身脂肪含量较高，而薏苡仁复方低剂量组和阳性对照组小鼠脂肪含量较低（图 4）。此外，全身脂肪定量结果也验证了 MRI 结果（图 4），说明薏苡仁复方低剂量对全身性肥胖具有较好的改善作用。

3.5 薏苡仁复方对肥胖小鼠皮下脂肪细胞的影响

为了验证影像学薏苡仁复方对脂肪组织的影响结果，小鼠处死后取出皮下和附睾脂肪组织并称质

量。结果表明模型组小鼠皮下、附睾脂肪与体质量的比值显著升高，而薏苡仁复方低剂量组和阳性对照组小鼠皮下、附睾脂肪与体质量的比值显著下降（图 5），证实了影像学的结果。此外，从相应的 HE 染色结果和统计分析看出，对照组小鼠脂肪细胞排列紧密，细胞体积较小；模型组小鼠脂肪细胞明显增大，而薏苡仁复方和阳性对照组小鼠皮下、附睾脂肪细胞大小和平均脂肪细胞面积均较小（图 5）。这些指标的变化表明薏苡仁复方可以显著改善肥胖小鼠的脂肪细胞形态。

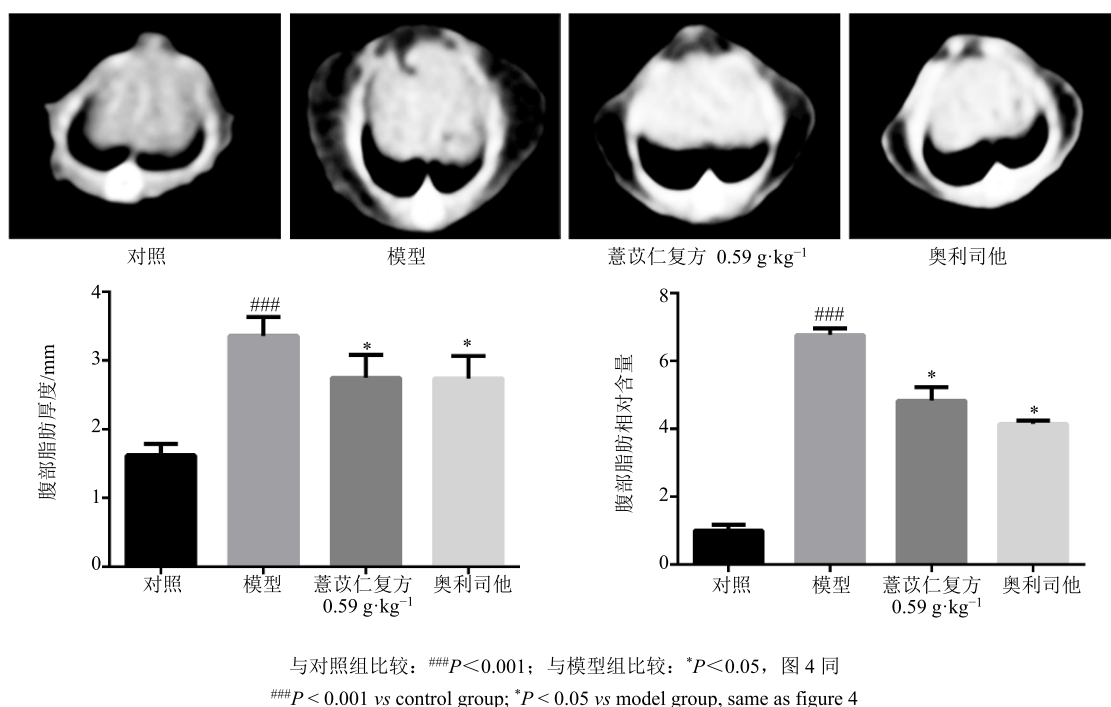


图 3 CT 评价薏苡仁复方对肥胖小鼠脂肪组织的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 3 Effects of *Coicis Semen* formula on adipose tissue of high-fat diet-induced obesity mice by CT ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

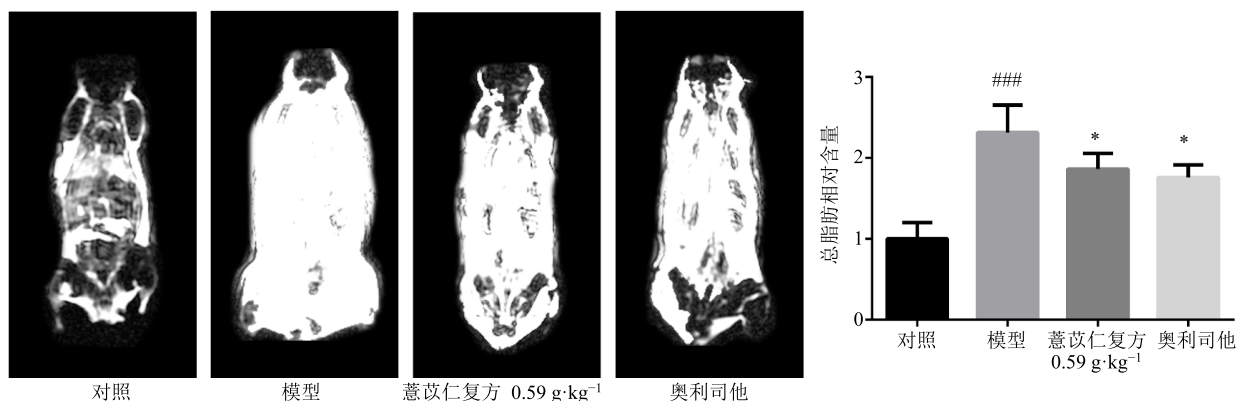
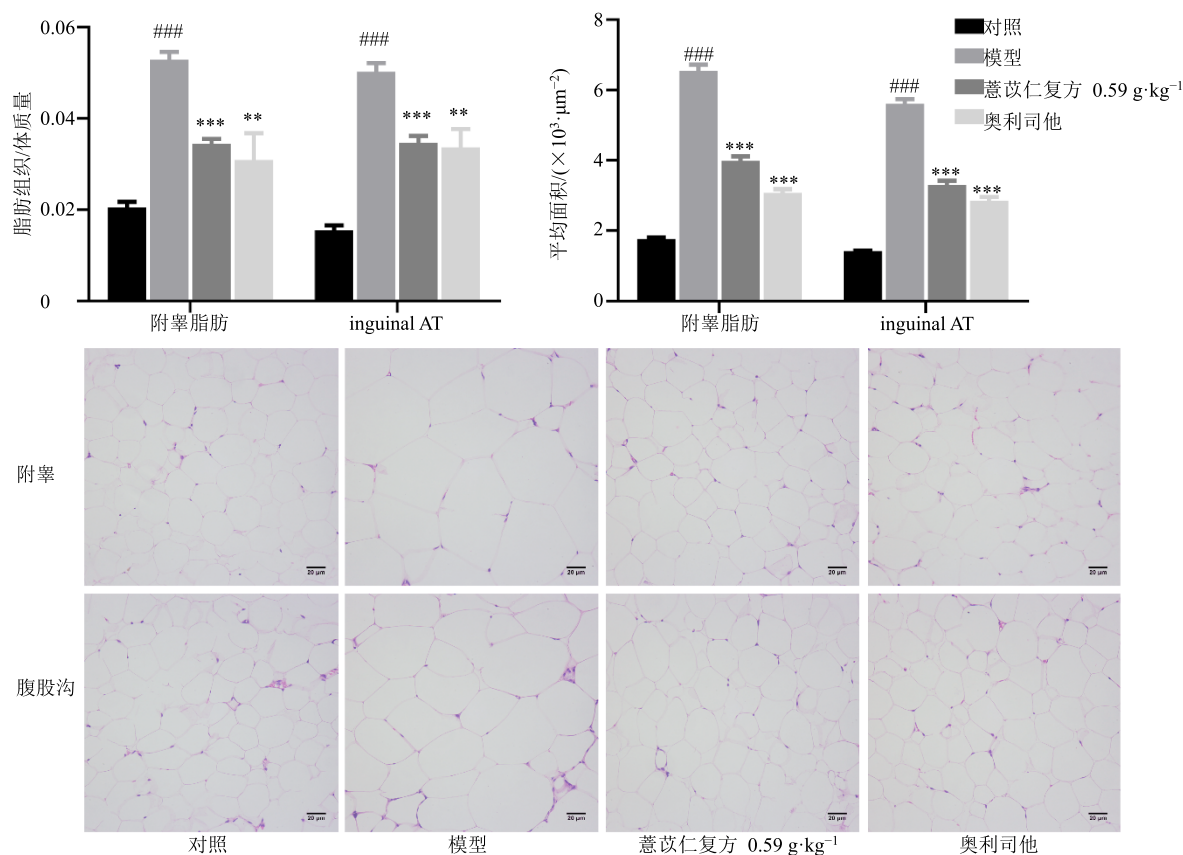


图 4 MRI 评价薏苡仁复方对肥胖小鼠脂肪组织的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 4 Effects of *Coicis Semen* formula on adipose tissue of high-fat diet-induced obesity mice by MRI ($\bar{x} \pm s, n = 6$)



与对照组比较: ### $P < 0.001$; 与模型组比较: ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$, 图 6 同
 ### $P < 0.001$ vs control group; ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group, same as figure 6

图 5 薏苡仁复方对肥胖小鼠脂肪组织和细胞的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 5 Effects of *Coicis Semen* formula on adipose tissue and adipocytes of high-fat diet-induced obesity mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

3.6 薏苡仁复方对肥胖小鼠血清 TG、TC 水平的影响

TG 和 TC 是血脂检查的重要监测指标, 因此本实验检测了各组小鼠血清中 TG、TC 的水平。结果显示, 模型组小鼠血清 TG 和 TC 水平较对照组显著升高 ($P < 0.001$), 而给予薏苡仁复方和阳性对照药物后, 小鼠血清 TG 和 TC 水平显著降低 ($P < 0.01$ 、

0.001), 结果见图 6, 说明薏苡仁复方可以改善肥胖小鼠的血脂异常。

3.7 薏苡仁复方对肥胖小鼠肝脏脂滴聚积的影响

肝组织油红 O 染色结果显示, 模型组小鼠肝脏脂滴沉积较多, 而薏苡仁复方和阳性对照组小鼠肝脏脂滴聚积明显减少, 接近于对照组 (图 7), 结果表明薏苡仁复方具有减少肝脏脂滴聚积的作用。

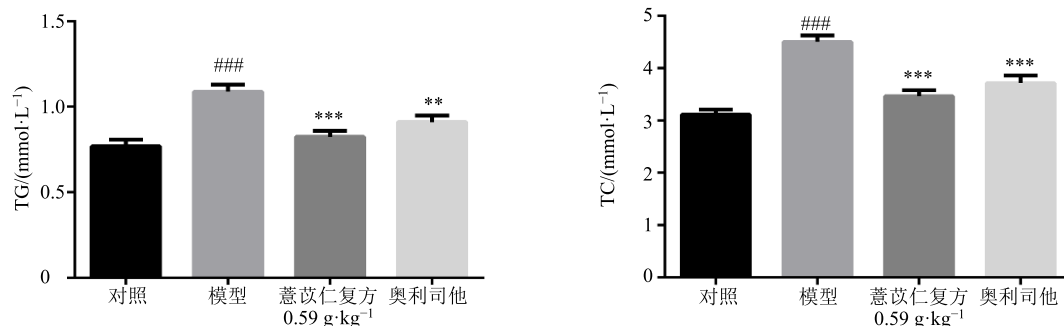


图 6 薏苡仁复方对肥胖小鼠血清 TG 和 TC 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 6 Effects of *Coicis Semen* formula on TG and TC levels in serum of high-fat diet-induced obesity mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

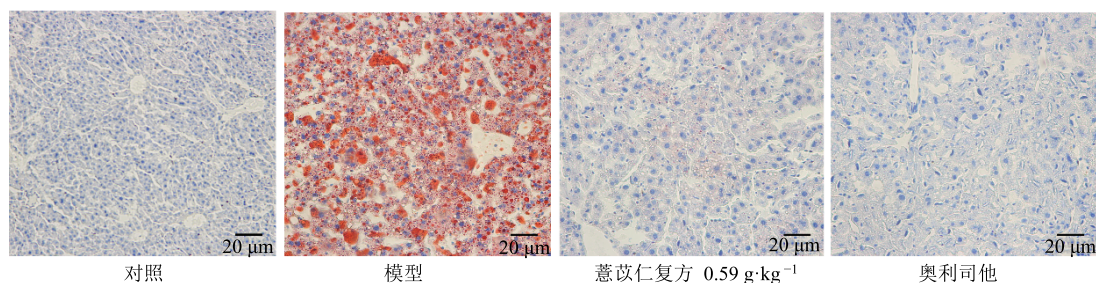


图 7 薏苡仁复方对肥胖小鼠肝脏脂滴聚积的影响 (油红 O 染色)

Fig. 7 Effects of *Coicis Semen* formula on lipid droplet accumulation in liver of high-fat diet-induced obesity mice (oil red O staining)

3.8 薏苡仁复方对肥胖小鼠肝组织病理变化的影响

采用 HE 染色法进一步观察薏苡仁复方对小鼠肝组织病理学变化的影响。染色结果显示, 模型组小鼠肝脏有大量脂肪空泡, 说明脂肪化严重; 而给予薏苡仁复方和阳性对照药物后, 小鼠脂肪化显著改善 (图 8), 表明薏苡仁复方可以改善肥胖小鼠的肝组织病理学变化。

3.9 薏苡仁复方对肥胖小鼠肝功能的影响

ALT 和 AST 是评价肝功能的 2 个标志物^[14], 因此本实验利用全自动生化仪检测其水平。与对照

组相比, 模型组小鼠血清中 ALT 和 AST 水平较高 ($P < 0.001$), 说明模型组小鼠肝脏受损严重。给予薏苡仁复方后, 小鼠血清 ALT 和 AST 水平显著下调 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 结果见图 9, 表明薏苡仁复方可以修复肥胖小鼠的肝脏受损情况。

3.10 薏苡仁复方对肥胖小鼠肝脏炎症因子表达的影响

TNF- α 和 IL-6 是由巨噬细胞产生的炎症因子, 在多种炎症反应中起到重要作用^[15]。因此本实验利用 qRT-PCR 法检测其在肝组织中的表达水平。结果 (图 10) 显示, 与对照组相比, 模型组小鼠肝组织

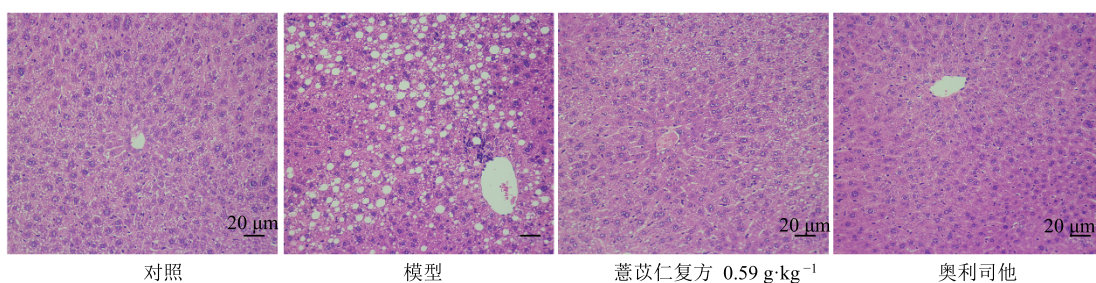
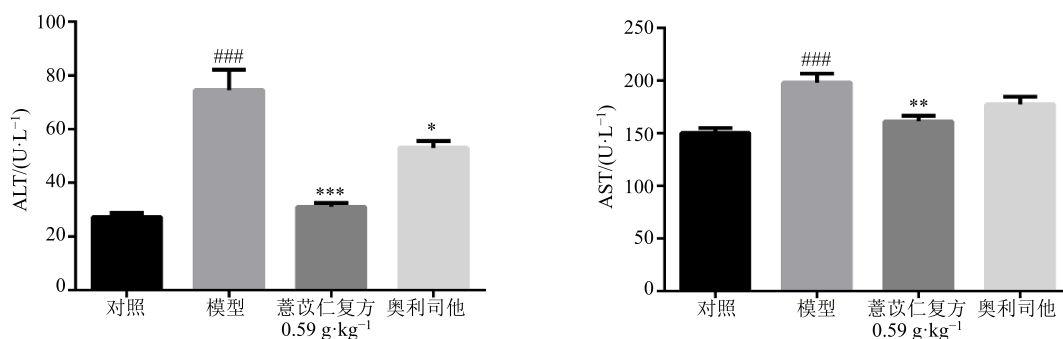


图 8 薏苡仁复方对肝组织病理变化的影响 (HE 染色)

Fig. 8 Effects of *Coicis Semen* formula on pathological changes of liver of high-fat diet-induced obesity mice (HE staining)



与对照组比较: ### $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$, 图 10 同
$P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group, same as figure 10

图 9 薏苡仁复方对肥胖小鼠血清 ALT 和 AST 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Fig. 9 Effects of *Coicis Semen* formula on ALT and AST levels in serum of high-fat diet-induced obesity mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

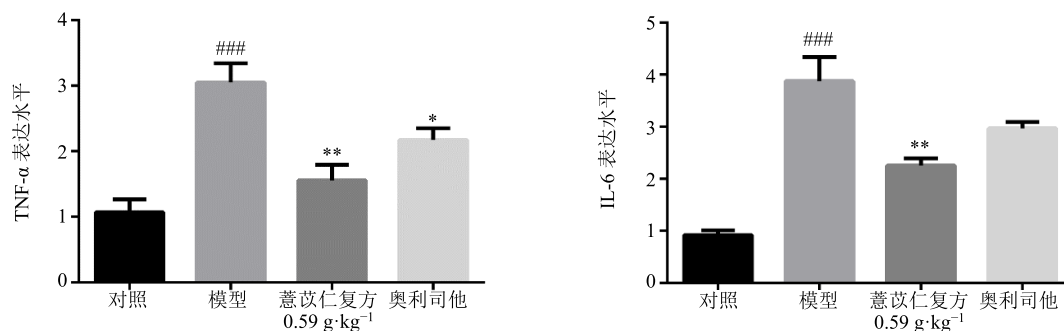


图 10 薏苡仁复方对肥胖小鼠肝脏组织 TNF- α 和 IL-6 mRNA 表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 10 Effects of *Coicis Semen* formula on mRNA expression of TNF- α and IL-6 in liver tissue of high-fat diet-induced obesity mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

中 TNF- α 和 IL-6 表达水平显著升高 ($P < 0.001$), 说明模型组小鼠肝脏炎症水平较高。给予薏苡仁复方后, 小鼠肝组织 TNF- α 和 IL-6 水平显著下调 ($P < 0.05, 0.01$), 说明薏苡仁复方可以降低肥胖小鼠肝脏炎症因子表达水平。

4 讨论

肥胖是由内分泌、饮食等环境因素和遗传因素相互作用的结果, 是一个复杂的发病过程, 主要病理机制是能量失衡, 与饮食方式紧密相关^[16]。肥胖作为一种流行性疾病, 是多种疾病的高风险因素, 如糖尿病、心血管疾病和某些癌症 (结肠癌和乳腺癌等)^[17-18]。因此, 开发预防和治疗肥胖症的药物一直受科学界广泛关注。然而, 很多治疗肥胖药物如麻黄碱、利莫那班等都因副作用而退出市场^[4]。在我国, 被批准用于治疗肥胖的药物只有奥利司他, 而长期使用奥利司他则会导致脂溶性维生素缺乏, 并且在一些病人中会致使肝损伤^[19]。面对数量日益增长的肥胖患者, 开发更安全有效的药物是迫切需要的。而传统中草药在治疗肥胖症中有着不可忽视的优势, 如薏苡仁、沙棘、橘红和甘草都分别被证明具有良好的治疗肥胖效果^[7-9, 11]。因此, 本实验评价薏苡仁复方 (薏苡仁、沙棘、橘红、甘草 4 种药材组成) 对肥胖的作用。目前临床上评价肥胖的指标主要有腰围、体质量指数 (BMI)、腰臀比等指标^[20], 但是这些指标仅可以粗略地判断治疗效果, 不能具体定量脂肪的含量和分布, 有一定的局限性。因此, 本实验选用脂肪组织定量的金标准 CT 和 MRI 方法评价治疗效果^[21-22]。本研究 CT 结果显示薏苡仁复方可以显著减少腹部脂肪厚度, MRI 结果显示薏苡仁复方可以显著降低全身脂肪含量和分布。同时, 脂肪

组织质量和 HE 染色结果也说明薏苡仁复方可以显著降低脂肪组织质量和脂肪细胞大小, 进一步验证了影像学结果。这些结果说明薏苡仁复方具有良好的治疗高脂饮食诱导肥胖的效果。

肥胖通常伴随着慢性炎症, 不仅发生在脂肪组织中, 肝脏组织也有类似炎症症状^[23]。据报道, 高脂饲料喂养小鼠的炎症因子水平显著上调^[15], 这与本实验高脂饲料诱导的模型组肝脏炎症因子 TNF- α 和 IL-6 水平高表达一致。TNF- α 和 IL-6 等炎症因子的释放, 可以加速肝细胞坏死, 增强炎症反应, 加强肝损伤^[24]。模型组小鼠血清 ALT 和 AST 水平的升高也间接反映了肝脏严重受损程度。近年来, 一些中药及其有效成分被发现具有免疫调节和抑制炎症的作用^[25]。本研究中, 在连续给药薏苡仁复方 60 d 后, 小鼠肝脏组织炎症因子水平显著下调, 表明肝组织炎症水平得到改善。然而, 本研究观察到阳性对照药物奥利司他在一定程度上具有促进炎症因子表达的能力, 与文献报道奥利司他可以导致肝损伤的结果一致^[19]。这些结果说明薏苡仁复方可以通过降低肝脏炎症水平的方式抵抗高脂饲料导致的肥胖。

综上所述, 本研究考察了薏苡仁复方对饮食诱导肥胖小鼠的作用及其机制。结果表明, 薏苡仁复方可以显著降低高脂饮食诱导的体质量增加和腰围增大, 影像学 CT 和 MRI 结果表明腰腹部和全身性脂肪含量均减少, 同时脂肪组织的 HE 染色结果也证实了薏苡仁复方可以减小脂肪细胞体积, 改善脂肪细胞形态。此外, 给予薏苡仁复方后, 肝脏的脂质堆积明显减少, 炎症因子水平显著降低。因此, 薏苡仁复方抵抗高脂饲料诱导的肥胖主要方式是减少肝脏脂质聚积和降低炎症因子水平。

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: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults [J]. *Lancet*, 2017, 390(10113): 2627-2642.
- [2] Pathak V, Flatt P R, Irwin N. Cholecystokinin (CCK) and related adjunct peptide therapies for the treatment of obesity and type 2 diabetes [J]. *Peptides*, 2018, 100: 229-235.
- [3] 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.
- [4] Krentz A J, Fujioka K, Hompesch M. Evolution of pharmacological obesity treatments: Focus on adverse side-effect profiles [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(6): 558-570.
- [5] 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]. *药理学报*, 2019, 54(2): 288-293.
- [6] 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.
- [7] Choi E-K, Cho Y J, Yang H J, *et al.* Coix seed extract attenuates the high-fat induced mouse obesity via PPAR γ and C/EBP α a downregulation [J]. *Mol Cell Toxicol*, 2015, 11(2): 213-221.
- [8] Pichiah P B, Moon H J, Park J E, *et al.* Ethanolic extract of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) prevents high-fat diet-induced obesity in mice through down-regulation of adipogenic and lipogenic gene expression [J]. *Nutr Res*, 2012, 32(11): 856-864.
- [9] Zhao Y, Kao C P, Liao C R, *et al.* Chemical compositions, chromatographic fingerprints and antioxidant activities of *Citri Exocarpium Rubrum* (Juhong) [J]. *Chin Med*, 2017, 12: 6-20.
- [10] 郭凤霞, 曾 阳, 李锦萍, 等. 沙棘多糖对 α -葡萄糖苷酶活性及正常小鼠血糖的影响 [J]. *药理学报*, 2013, 48(4): 604-608.
- [11] Wang X, Zhang H, Chen L, *et al.* Liquorice, a unique “guide drug” of traditional Chinese medicine: A review of its role in drug interactions [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(3): 781-790.
- [12] Chu D T, Malinowska E, Jura M, *et al.* C57BL/6J mice as a polygenic developmental model of diet-induced obesity [J]. *Physiol Rep*, 2017, 5(7): e13093.
- [13] Zhang Z, Zhang H, Li B, *et al.* Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5493-5507.
- [14] Karmen A, Wroblewski F, Ladue J S. Transaminase activity in human blood [J]. *J Clin Invest*, 1955, 34(1): 126-131.
- [15] Fernandez-Sanchez A, Madrigal-Santillan E, Bautista M, *et al.* Inflammation, oxidative stress, and obesity [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(5): 3117-3132.
- [16] Zhao L, Zhu X, Cong R, *et al.* The protective effects of Danggui-Baizhu-Tang on high-fat diet-induced obesity in mice by activating thermogenesis [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1019-1029.
- [17] Bose K, Bhadra M, Mukhopadhyay A. Causes and consequences of obesity [J]. *Anthropologist*, 2007, 3: 223-240.
- [18] Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, *et al.* Body fatness and cancer-viewpoint of the IARC working group [J]. *New Engl J Med*, 2016, 375(8): 794-798.
- [19] Douglas I J, Langham J, Bhaskaran K, *et al.* Orlistat and the risk of acute liver injury: Self controlled case series study in UK clinical practice research datalink [J]. *Br Med J*, 2013, 346: f1936.
- [20] Amato M C, Giordano C, Galia M, *et al.* Visceral adiposity index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(4): 920-922.
- [21] Machann J, Horstmann A, Born M. Diagnostic imaging in obesity [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol*, 2013, 27(2): 261-277.
- [22] Iacobellis G. Imaging of visceral adipose tissue: An emerging diagnostic tool and therapeutic target [J]. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disorders*, 2005, 5(4): 345-353.
- [23] Sikaris K A. The clinical biochemistry of obesity [J]. *Clin Biochem Rev*, 2004, 25(3): 165-181.
- [24] Weisberg S P, McCann D, Desai M, *et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1796-1808.
- [25] Nijveldt R J, van Nood E, van Hoorn D E. Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications [J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74(4): 418-425.