

人参-川芎有效成分通过 PPAR γ /PGC-1 α /UCP1 通路调控白色脂肪棕色化的机制研究

乔羽^{1,2}, 张京春^{2*}, 刘玥², 马林沁², 毛婷², 孙欣丽²

1. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091

摘要: **目的** 研究人参、川芎有效成分对慢性间歇性低氧干预肥胖胰岛素抵抗诱导动脉粥样硬化过程中白色脂肪棕色化的调节作用机制。**方法** 使用 ApoE^{-/-}小鼠建立动物模型, 给予振源胶囊(人参总皂苷)和磷酸川芎嗪片(川芎嗪)干预 8 周, 记录小鼠体质量并监测血糖; 使用比色法检测小鼠血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平; 取小鼠腹腔脏器及腹主动脉周围的脂肪组织, 采用 Western blotting 法检测脂肪组织中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator-1 α , PGC-1 α)、解偶联蛋白 1(uncoupling protein 1, UCP1) 蛋白表达。**结果** 与空白对照组和常氧对照组相比, 模型组小鼠体质量、血糖、LDL-C 水平明显升高($P < 0.05$ 、 0.01); 与模型组相比, 人参-川芎有效成分高剂量组血糖、TG、LDL-C 水平显著降低($P < 0.05$ 、 0.01), 脂肪组织中 PPAR γ 、PGC-1 α 以及 UCP1 蛋白表达水平明显升高($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 人参、川芎有效成分能够通过 PPAR γ /PGC-1 α /UCP1 信号通路促进白色脂肪棕色化, 进而降低慢性间歇性低氧复合肥胖胰岛素抵抗诱导的动脉粥样硬化小鼠体质量、血糖、LDL-C、TG 水平发挥抗动脉粥样硬化的作用。**关键词:** 人参-川芎有效成分; 人参总皂苷; 川芎嗪; 肥胖; 白色脂肪棕色化; 胰岛素抵抗; 动脉粥样硬化; 慢性间歇性低氧; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子-1 α ; 解偶联蛋白 1

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2022)02-0478-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.02.018

Mechanism research of effective ingredients of *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Chuanxiong Rhizoma* on regulating white adipose browning by PPAR γ /PGC-1 α /UCP1 pathway

QIAO Yu^{1,2}, ZHANG Jing-chun², LIU Yue², MA Lin-qin², MAO Ting², SUN Xin-li²

1. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Abstract: Objective To investigate the mechanism of effective ingredients of *Renshen* (*Ginseng Radix et Rhizoma*) and *Chuanxiong* (*Chuanxiong Rhizoma*) on regulating white adipose browning in the process of chronic intermittent hypoxia intervention in obesity and insulin resistance-induced atherosclerosis. **Methods** ApoE^{-/-} mice were used to establish an animal model, and Zhenyuan Capsules (振源胶囊, total ginsenosides) and Ligustrazine Phosphate Tablets (磷酸川芎嗪片, tetramethylpyrazine) were administered for eight weeks. Body weight of mice was recorded and blood glucose was monitored. Colorimetric methods were used to detect total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in serum. The adipose tissue surrounding abdominal organs and aorta was harvested, Western blotting was used to detect the protein expressions of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator-1 α (PGC-1 α) and

收稿日期: 2021-09-05

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助(2020-JYB-XJSJJ-052); 国家自然科学基金资助项目(81573817)

作者简介: 乔羽(1986—), 女, 博士研究生, 从事中西医结合治疗内分泌代谢性疾病研究。

Tel: 18513394565 E-mail: changye306@163.com

*通信作者: 张京春(1965—), 女, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合治疗心血管疾病研究。

Tel: 18601292386 E-mail: zhangjingchun276@126.com

uncoupling protein 1 (UCP1). **Results** Compared with blank and normoxic control groups, body weight, blood glucose and LDL-C levels in model group were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$). Compared with model group, blood glucose, LDL-C and TG levels were significantly decreased in effective ingredients of *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Chuanxiong Rhizoma* high-dose group ($P < 0.05, 0.01$), PPAR γ , PGC-1 α and UCP1 protein expressions in adipose tissue were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Effective ingredients of *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Chuanxiong Rhizoma* can promote the adipose tissue browning via PPAR γ /PGC-1 α /UCP1 signaling pathway and reduce body weight, blood glucose, LDL-C and TG levels, and thus exerting anti-atherosclerotic effects.

Key words: effective ingredients of *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Chuanxiong Rhizoma*; total ginsenosides; tetramethylpyrazine; obesity; adipose tissue browning; insulin resistance; atherosclerosis; chronic intermittent hypoxia; peroxisome proliferator-activated receptor γ ; peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1 α ; uncoupling protein 1

肥胖和睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是糖尿病、心血管疾病的重要危险因素。慢性间歇性低氧 (chronic intermittent hypoxia, CIH) 是 OSAHS 的核心病理生理表现, 在 CIH 状态下白色脂肪组织可通过参与炎症反应、胰岛素抵抗、氧化应激等导致动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) [1-2]。研究表明, 白色脂肪组织能够通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) /过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator-1 α , PGC-1 α) /解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 信号通路转化为棕色脂肪组织, 该转化能够促进三酰甘油 (triglycerides, TG) 驱动的脂肪酸选择性被摄取, 进而加速肝脏中过多胆固醇的清除[3], 同时也在人体中也观察到白色脂肪棕色化可降低 TG、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平[4], 进而起到改善 AS 的作用。

中医古籍中“膏人”“消渴”“癰症”“脉痹”“胸痹”等病症与现代医学中肥胖、糖尿病、OSAHS 相关 AS 相似, 且古人也已认识到此类疾病常有多种合并症, 随着疾病进展中医病机也随之改变。OSAHS 未得到有效控制后常合并糖脂代谢异常、心血管疾病等, 因疾病日久, 病机常以本虚标实为主, 其中气虚血瘀证是其常见证型之一。人参总皂苷、川芎嗪分别是临床常用益气活血药对人参、川芎的主要活性成分, 基于两者药理优势, 多种中药制剂应用于临床心血管疾病的防治并取得良好疗效[5-6]。且本课题组前期研究显示, 在 CIH 状态下, 两者还能通过抑制固醇调节元件结合蛋白-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c) /脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 信号通路

表达, 减轻血管内皮炎症及氧化应激反应进而缓解 AS[7]。此外, 本课题组前期基于网络药理学研究人参、川芎药对有效成分干预 AS 的机制, 结果显示其靶标涉及多个脂肪因子, 与 PPAR γ /PGC-1 α /UCP1 信号通路有关[8], 故本研究选用人参、川芎核心有效成分干预 CIH 复合肥胖胰岛素抵抗相关 AS 小鼠, 观察其在白色脂肪棕色化方面的干预效应。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠 6 只, 8 周龄, 体质量 23~25 g; 同周龄 SPF 级 ApoE^{-/-} 雄性小鼠 40 只, 体质量 24~26 g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供 (合格证号 11400700174974)。动物饲养于中国中医科学院西苑医院动物实验中心, 该中心提供 SPF 级实验环境及设备。所有动物实验遵循《实验动物管理条例》有关实验动物管理和使用的规定, 均符合 3R 原则。

1.2 药品与试剂

振源胶囊 (25 mg/粒, 批号 140412) 购自吉林集安益盛药业股份有限公司, 其主要成分为人参总皂苷; 磷酸川芎嗪片 (50 mg/片, 批号 160301) 购自北京燕京药业有限公司; 阿托伐他汀 (20 mg/片, 批号 N57698) 购自美国辉瑞公司; PPAR γ 抗体 (批号 ab209350)、PGC-1 α 抗体 (批号 ab54481)、UCP1 抗体 (批号 ab10983)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体 (批号 ab8245) 均购自英国 Abcam 公司; HRP 标记的山羊抗小鼠 IgG 抗体 (批号 128964)、HRP 标记的山羊抗兔 IgG 抗体 (批号 128964) 购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 总胆固醇 (total cholesterol, TC) 测定试剂盒 (批号 A111-2)、TG 测定试剂盒 (批号 A110-2)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 测定试剂盒

(批号 A111-2)、LDL-C 测定试剂盒(批号 A113-2)均购自南京建成生物工程研究所。

1.3 仪器

Accu-Chek 型血糖试纸及血糖仪(瑞士 Roche 公司); YCP-160D 型低氧动物饲养仪(长沙华晓公司); 5417C 型常温高速离心机(德国 Eppendorf 公司); MR23i 型低温高速离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); 生物分光光度仪(德国 Eppendorf 公司); 稳压稳流电泳仪(美国 Bio-Rad 公司); 智能型倒置荧光显微镜(德国 Leica 公司)。

2 方法

2.1 人参-川芎有效成分的配制

将振源胶囊 1.5 g 及磷酸川芎嗪片 0.5 g 溶于 0.9%氯化钠溶液, 配制质量浓度为 0.20 g/mL 的溶液, 该质量浓度的 2 倍剂量为高剂量组药物质量浓度, 于 4 °C 冰箱保存备用。

2.2 造模、分组及给药

基于前期研究, 高脂饮食喂养 ApoE^{-/-}小鼠 4 周后, 筛选出体质量超过原体质量 20% 的小鼠, 随机分为常氧对照组、模型组、人参-川芎有效成分低、高剂量(0.26、0.52 g/kg)组和阿托伐他汀(2.6 mg/kg)组, 每组 8 只。小鼠 ip 链脲霉素(50 mg/kg), 连续 5 d, 并使用低氧动物饲养仪模拟 CIH 状态, 该密闭低氧箱内循环气体为氮气和氧气, 前 90 s 内使氧浓度从 (20.0±0.5)% 下降到 (10.0±0.5)%, 接下来 90 s 逐渐恢复至 (20.0±0.5)%, 每 180 秒为 1 个循环, 每日持续 8 h (8:00~16:00 时), 模拟间歇性低氧过程, 建立 CIH 复合肥胖胰岛素抵抗诱导的 AS 小鼠模型^[7]。另取 C57BL/6J 小鼠 6 只作为空白对照组, 予以常氧暴露, 并 ig 0.9%氯化钠溶液, 以普通饲料喂养; 常氧对照组和模型组分别予以常氧及 CIH 暴露, 并 ig 0.9%氯化钠溶液; 各给药组予以 CIH 暴露, 并 ig 相应药物, 干预 8 周。

2.3 人参-川芎有效成分对模型小鼠体质量及糖脂代谢的影响

实验前测定小鼠体质量, 实验开始后每 4 周测定小鼠体质量, 并采集末梢静脉血检测空腹血糖(fast plasma glucose, FPG)。小鼠末次给药后, 禁食禁水 12 h, ip 1%戊巴比妥钠麻醉后仰卧固定于实验台, 左手食指在小鼠左侧肋间触到心尖搏动最强处, 右手使用 1 mL 注射器在此穿刺, 每只取血 0.6~0.9 mL, 使用比色试剂盒检测 TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平。

2.4 人参-川芎有效成分对模型小鼠脂肪组织中 PPAR γ 、PGC-1 α 、UCP1 表达的影响

小鼠心脏取血后, 开腹取腹腔内脂肪组织置于液氮中保存。实验时加入裂解液研磨, 提取蛋白, 使用 BCA 法测定蛋白质量浓度, 变性处理后, 蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 封闭后加入 TBS-T 漂洗液洗涤 3 次, 每次 10 min; 分别滴加 PPAR γ 、PGC-1 α 、UCP1 和 GAPDH 抗体, 4 °C 孵育过夜; 加入 TBS-T 漂洗液洗涤 3 次, 每次 10 min, 滴加 HRP 标记的山羊抗小鼠/兔 IgG 抗体, 37 °C 振荡 60 min, 加入 TBS-T 漂洗液洗涤, 加入 ECL 发光液显影。

2.5 统计分析

采用 Stata 14.0 软件分析, 以 $\bar{x} \pm s$ 描述连续变量。数据呈正态分布的情况下, 使用 *t* 检验、方差分析进行两组间、多组间比较; 反之使用非参数 Wilcoxon、Kruskal-Wallis 秩和检验进行两组间、多组间比较。

3 结果

3.1 人参-川芎有效成分对模型小鼠体质量的影响

如表 1 所示, 给予药物干预 8 周后, 人参-川芎有效成分高剂量组和阿托伐他汀组小鼠体质量明显低于模型组($P<0.01$), 2 组小鼠体质量无明显差异。

表 1 各组小鼠体质量 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Body weight of mice in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	造模前		给药 0 周		给药 4 周		给药 8 周	
		n/只	体质量/g	n/只	体质量/g	n/只	体质量/g	n/只	体质量/g
空白对照	—	6	24.30±0.64	6	27.60±0.69	6	29.80±2.13	6	29.48±1.62
常氧对照	—	8	24.95±0.76	7	28.42±0.55	6	31.02±1.05 [#]	6	31.28±1.34 [#]
模型	—	8	24.97±0.55	8	30.13±0.41	7	30.80±0.95 [#]	6	31.10±1.81 [#]
人参-川芎有效成分	0.26	8	24.93±0.37	7	29.93±0.27	6	29.02±1.10 ^{**}	6	29.75±1.79
	0.52	8	24.57±0.48	6	29.47±0.55	6	28.60±0.65 ^{**}	6	28.52±0.52 ^{**}
阿托伐他汀	0.002 6	8	24.42±0.34	6	29.17±0.45	6	28.52±0.56 ^{**}	6	28.13±0.34 ^{**}

与空白对照组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$, 下表同

[#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs blank control group; ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ vs model group, same as below table

3.2 人参-川芎有效成分对模型小鼠 FPG 及血清中 TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平的影响

如表 2 所示, 给予药物干预 8 周后, 与模型组相比, 人参-川芎有效成分低、高剂量组 FPG、LDL-C 水平显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01), 人参-川芎有效成分高剂量组 TG 水平显著降低 ($P<0.05$)。其中, 人参-川芎有效成分高剂量组和阿托伐他汀组在对 TC 的改善方面并无显著差异, 各组 HDL-C 水平均

无统计学差异。

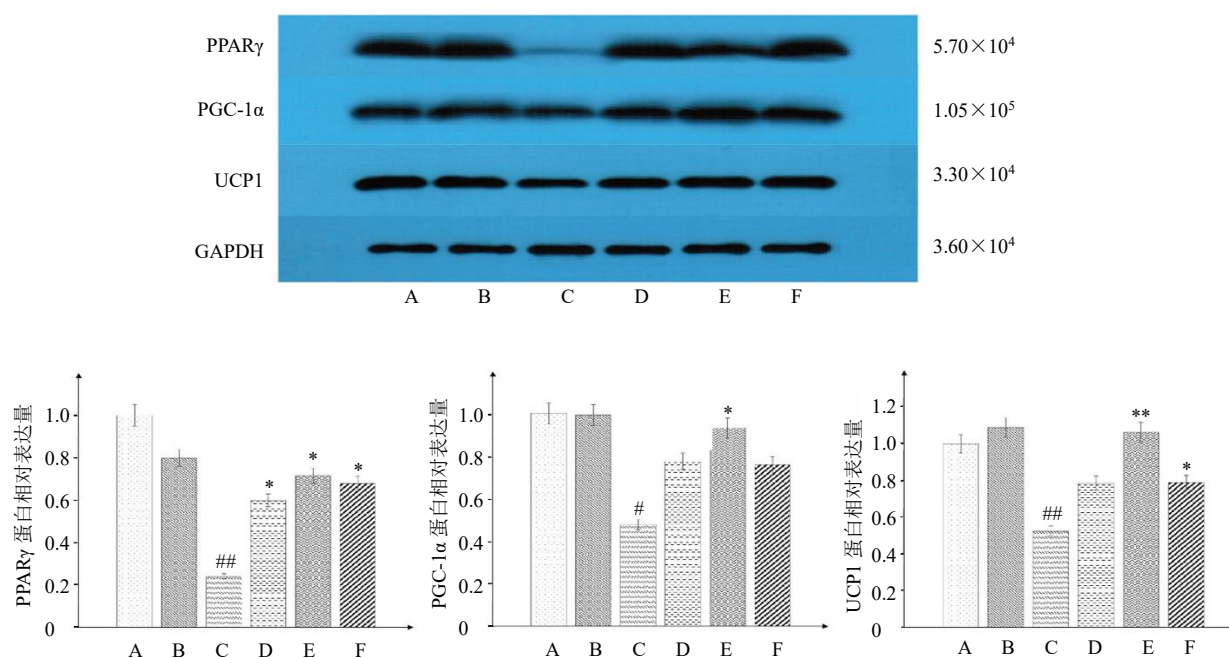
3.3 人参-川芎有效成分对模型小鼠腹腔内脂肪组织中 PPAR γ 、PGC-1 α 、UCP1 蛋白表达的影响

如图 2 所示, 与模型组相比, 人参-川芎有效成分高剂量组脂肪组织 PPAR γ 、PGC-1 α 以及 UCP1 蛋白表达水平明显升高 ($P<0.05$ 、 0.01); 人参-川芎有效成分低剂量组脂肪组织 PPAR γ 蛋白表达水平明显升高 ($P<0.05$)。

表 2 各组小鼠糖脂代谢指标情况 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 Indexes of glucose and lipid metabolism of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	FPG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/ (mmol·L ⁻¹)	HDL-C/ (mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)
空白对照	—	6.40±0.75	1.32±0.19	2.34±0.24	1.03±0.29	3.24±0.32
常氧对照	—	9.86±1.42 ^{##}	10.54±0.93 ^{##}	1.60±0.99	2.50±0.72	22.21±5.25
模型	—	11.10±0.82 ^{##}	13.73±1.46 ^{##}	1.13±0.17	3.55±0.72	26.70±4.70
人参-川芎有效成分	0.26	9.08±1.36*	9.52±1.21**	1.76±0.76	3.03±0.35	25.63±4.75
	0.52	8.54±0.66**	8.82±1.78**	2.35±0.25	2.14±0.49*	21.13±4.46
阿托伐他汀	0.002 6	9.98±1.46	8.83±0.98**	2.08±0.83	1.90±0.62*	19.32±3.81



与空白对照组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ A-空白对照组 B-常氧对照组 C-模型组 D-人参-川芎有效成分低剂量组 E-人参-川芎有效成分高剂量组 F-阿托伐他汀组

^{*} $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs blank control group; ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ vs model group A-blank control group B-normoxic control group C-model group D-low-dose effective ingredients of *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Chuanxiong Rhizoma* group E-high-dose effective ingredients of *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Chuanxiong Rhizoma* group F-atorvastatin group

图 2 各组小鼠脂肪组织 PPAR γ 、PGC-1 α 、UCP1 蛋白表达

Fig. 2 PPAR γ , PGC-1 α and UCP1 protein expressions in adipose tissue of mice in each group

4 讨论

肥胖、OSAHS 在糖尿病及其并发症、心脑血管疾病的发生和进展中发挥着重要作用, 且已被广泛

认为是其主要危险因素^[4,9]。CIH 是 OSAHS 的核心病理表现, 研究显示, 白色脂肪组织作为重要的分泌器官, 在 CIH 状态下释放肿瘤坏死因子- α 、白细

胞介素-6, 且能够激活核因子- κ B 途径参与炎症反应, 同时还促进胰岛素抵抗加重代谢紊乱, 进而导致 AS 的发生^[10]。此外, 脂肪细胞中线粒体活性氧簇的表达也会增加, 继而激发氧化应激促进 AS^[1]。一氧化氮(nitric oxide, NO)活性增加对内皮功能起保护作用, 然而过度累积的脂肪组织释放的脂肪因子平衡被破坏, 抑制 NO 的合成及活性, 促进内皮损伤导致 AS^[11]。最新研究显示, 血管周围脂肪细胞有高度炎症反应倾向, 是一个具有由外而内的信号传递的脂肪库, 能够促进外膜炎性细胞募集, 并通过脉管输运至内膜进而在 AS 的形成中发挥重要作用^[12]。因此, 在 CIH 状态下, 白色脂肪组织起到促进糖脂代谢紊乱进而导致 AS 的作用。

但随着研究的不断深入, 人们发现白色脂肪组织在寒冷或药物的干预下, 与脂肪分化相关的重要转录因子 PPAR γ 及其共激活物 PGC-1 α 能够被激活, 进而使线粒体膜的特异性蛋白 UCP1 的表达增加, 使白色脂肪组织转化为棕色脂肪组织, 该转化称为白色脂肪棕色化, 转化后的棕色脂肪组织具有组织产热、能量消耗的作用, 而且能够通过调节脂代谢发挥抗 AS 作用^[13-14]。研究显示, 棕色脂肪组织 UCP1 持续性表达能够促进对血浆 TG 的摄取, 同时抑制氧化应激, 改善胰岛素抵抗进而发挥抗 AS 作用^[15-16]。一项通过 β 3-肾上腺素能受体激动剂干预高脂血症相关 AS 的 ApoE^{-/-}小鼠模型研究发现, 被活化的棕色脂肪组织能够通过调节胆固醇代谢降低 LDL-C 水平^[3]。由此可见, PPAR γ /PGC-1 α /UCP1 信号通路是一条重要的促进白色脂肪棕色化进而调节脂质代谢改善 AS 的重要途径。

《灵枢》中记载“腠肉不坚, 皮缓者, 膏……膏者, 多气而皮纵缓, 故能纵腹垂腴”, 《诸病源候论》也提及“鼾眠者, 眠里咽喉间有声也”, 认为“肥人气血沉厚”“气血不和”是肥人鼾眠的主要病机。此外, 《寿世保元》记有“一治心下怔忡。睡倒即大声打鼾睡。醒即不寐”, 《望诊遵经》云“中风, 合眼鼻鼾者, 不治之证也”, 可见古人已认识到鼾眠常合并心、脑疾病。尽管中医古籍中无 AS 的记载, 但“脉痹”“胸痹”等描述与之契合, 《素问》云“痹在于脉则血凝而不流……脉痹不已, 复感于邪, 内舍于心”, 也已认识到久病可及“心”。《脾胃论》提出“内伤脾胃, 百病由生”, 肥人多嗜食肥甘厚腻致中气虚弱, 脾气亏虚, 运化失司, 痰浊内生, 日久气血不利, 气阴两虚夹热, 发而为“消渴”; 痰瘀内阻,

阻于气道, 发而为“鼾眠”“酣睡”; 瘀阻脉管则为“胸痹”“脉痹”, 其中气虚血瘀是其中重要的病机特点。“肥人眠作声”, “一治心下怔忡, 睡倒即大声打鼾睡, 醒即不寐”, “中风, 合眼鼻鼾者, 不治之证也”, 可见古代医家已认识到不同证候常相伴发生且影响心系疾病。人参、川芎分别作为补气之要药及血中之气药, 具有补气活血的功效, 是临床常用药对, 现代药理学研究发现其具有改善内皮功能、调节脂代谢、抑制血管重塑等作用^[17-18]。本课题组前期基于网络药理学研究人参、川芎药对有效成分抗 AS 的机制, 发现该药对相关靶标通路中多个与脂肪代谢等有关, 其中包含了白色脂肪棕色化过程中的重要通路 PPAR γ /PGC-1 α /UCP1 信号通路^[8]。

目前围绕白色脂肪棕色化在糖脂代谢、心血管疾病应用多为单因素条件下开展的研究, 而临床上观察到患者疾病发生常常为多种疾病相伴发生, 肥胖合并胰岛素抵抗的 OSAHS 患者发生 AS 的风险明显增高, 因此对该部分患者早期积极干预, 对改善疾病预后、降低医疗成本至关重要。基于此, 本研究选取临床常用益气活血药对的人参、川芎有效成分能够增加 PPAR γ /PGC-1 α /UCP1 信号通路相关蛋白表达, 从而促进白色脂肪棕色化, 而且在降低体质量、空腹血糖、LDL-C、TG 方面具有良好的改善作用, 且人参-川芎有效成分高剂量组效果最佳。阿托伐他汀是降低 LDL-C 最有效药物, 能够有效减少肝细胞内脂滴数量^[19], 且能够促进脂肪细胞中 UCP1 表达^[20]。而本研究中未观察到阿托伐他汀对白色脂肪棕色的促进作用, 与 Hoeke 等^[21]研究结果一致。因此, 本研究发现, 益气活血中药能够通过白色脂肪棕色化促进白色脂肪组织转变为棕色脂肪组织, 且该转化能够较好地降低 LDL-C 水平, 从而减少心血管事件的发生, 白色脂肪棕色化可能成为预防 OSAHS 患者发生 AS 的重要途径, 值得进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gozal D, Gileles-Hillel A, Cortese R, *et al.* Visceral white adipose tissue after chronic intermittent and sustained hypoxia in mice [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(4): 477-487.
- [2] Carreras A, Zhang S X, Almendros I, *et al.* Resveratrol attenuates intermittent hypoxia-induced macrophage

- migration to visceral white adipose tissue and insulin resistance in male mice [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(2): 437-443.
- [3] Berbée J F, Boon M R, Khedoe P P, *et al.* Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6356.
- [4] Yang Q H, Cogswell M E, Flanders W D, *et al.* Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults [J]. *JAMA*, 2012, 307(12): 1273.
- [5] 曹瑀莹, 李劲恒, 袁硕, 等. 人参抗心律失常作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(10): 3157-3166.
- [6] 姜言红, 田颖, 练佳颖, 等. 丹参川芎嗪注射液辅助治疗 72 h 内急性缺血性卒中的系统评价 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5663-5675.
- [7] Ma L Q, Zhang J C, Qiao Y, *et al.* Intermittent hypoxia composite abnormal glucose metabolism-mediated atherosclerosis *in vitro* and *in vivo*: The role of SREBP-1 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4862760.
- [8] 乔羽, 张京春, 刘玥, 等. 基于网络药理学研究人参、川芎药对有效成分抗动脉粥样硬化的作用机制 [J]. 中医杂志, 2019, 60(18): 1587-1592.
- [9] Ma L Q, Zhang J C, Liu Y. Roles and mechanisms of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and chronic intermittent hypoxia in atherosclerosis: Evidence and prospective [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 8215082.
- [10] Le Lay S, Simard G, Martinez M C, *et al.* Oxidative stress and metabolic pathologies: From an adipocentric point of view [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 908539.
- [11] Koleva D I, Orbetzova M M, Nikolova J G, *et al.* Pathophysiological role of adiponectin, leptin and asymmetric dimethylarginine in the process of atherosclerosis [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2016, 58(4): 234-240.
- [12] Kim H W, Shi H, Winkler M A, *et al.* Perivascular adipose tissue and vascular perturbation/atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(11): 2569-2576.
- [13] Cypess A M, Weiner L S, Roberts-Toler C, *et al.* Activation of human brown adipose tissue by a β 3-adrenergic receptor agonist [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(1): 33-38.
- [14] van Dam A D, Boon M R, Berbée J F P, *et al.* Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 82-92.
- [15] Gaspar R C, Pauli J R, Shulman G I, *et al.* An update on brown adipose tissue biology: A discussion of recent findings [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 320(3): E488-E495.
- [16] Cheng L, Wang J K, Dai H Y, *et al.* Brown and beige adipose tissue: A novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. *Adipocyte*, 2021, 10(1): 48-65.
- [17] Kim J H. Pharmacological and medical applications of *Panax ginseng* and ginsenosides: A review for use in cardiovascular diseases [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(3): 264-269.
- [18] 杨琳洁, 杨凯丽, 钟宛凌, 等. 基于网络药理学探讨川芎嗪与阿魏酸抗动脉粥样硬化的作用机制 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(12): 2555-2562.
- [19] Ding L L, Li J M, Song B L, *et al.* Andrographolide prevents high-fat diet-induced obesity in C57BL/6 mice by suppressing the sterol regulatory element-binding protein pathway [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 351(2): 474-483.
- [20] 冯习羽. 辛伐他汀激活棕色脂肪活性改善奥氮平引起的大鼠体重与代谢异常的初步研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2017.
- [21] Hoeke G, Wang Y, van Dam A D, *et al.* Atorvastatin accelerates clearance of lipoprotein remnants generated by activated brown fat to further reduce hypercholesterolemia and atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 267: 116-126.

[责任编辑 李亚楠]