

## 复方薏苡茶对肥胖小鼠改善胰岛素抵抗的调节机制研究

郭聪颖<sup>1</sup>, 杨松林<sup>2</sup>, 王 军<sup>2</sup>, 廖玮涛<sup>1</sup>, 莫凌峰<sup>3</sup>, 周丹水<sup>1</sup>, 倪维鞠<sup>1</sup>, 曾 宇<sup>1,4\*</sup><sup>1</sup>广东药科大学中药学院, 广州 510006; <sup>2</sup>广州安诺科技股份有限公司, 广州 510530;<sup>3</sup>长沙毕基卡莫医学科技有限公司, 长沙 410007; <sup>4</sup>广东高校中药质量工程技术研究中心, 广州 510080)

**摘要** 研究复方薏苡茶对 C57BL/6J 肥胖小鼠改善胰岛素抵抗的调节作用。将 32 只雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为 4 组: 空白组、模型组、复方薏苡茶低浓度组和高浓度组。空白组给予标准饲料, 其余组给予高脂饲料造模饲养 6 周。6 周后给药组每日分别灌胃复方薏苡茶 40, 20 mg/kg。第 11 周尾静脉取血测定血糖浓度, 第 12 周测定血清中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的含量。取肝脏组织分别用 HE 和油红 O 染色, 免疫组化法测定肝脏组织中 GLUT4 蛋白的表达量, Western blot 法测定脂肪组织中 PI3K, Akt 和 GLUT4 蛋白的表达量。结果显示, 复方薏苡茶组与模型组相比可显著降低肥胖小鼠的体质量, 提高对葡萄糖的耐受量, 降低血清中的 TC、TG、LDL-C 水平, 改善肝脏组织病变, 提高脂肪组织中 PI3K, Akt, GLUT4 和肝脏组织中 GLUT4 蛋白的表达量。实验结果表明, 复方薏苡茶具有改善血糖和血脂的作用, 可减轻肝脏组织中的脂肪堆积, 从 PI3K-Akt-GLUT4 通路上调节组织对葡萄糖的利用, 对肥胖小鼠胰岛素抵抗有较好的调节作用。

**关键词** 复方薏苡茶; 肥胖; C57BL/6J 小鼠; PI3K-Akt-GLUT4 通路; 胰岛素抵抗

**中图分类号** R965 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)01-0068-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20200111

**引用本文** 郭聪颖, 杨松林, 王军, 等. 复方薏苡茶对肥胖小鼠改善胰岛素抵抗的调节机制研究[J]. 中国药科大学学报, 2020, 50(1): 68-75.

**Cite this article as:** GUO Congying, YANG Songlin, WANG Jun, et al. Regulation mechanism of Compound Yihe Tea on improving insulin resistance in obesity mice[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(1): 68-75.

## Regulation mechanism of Compound Yihe Tea on improving insulin resistance in obesity mice

GUO Congying<sup>1</sup>, YANG Songlin<sup>2</sup>, WANG Jun<sup>2</sup>, LIAO Weitao<sup>1</sup>, MO Lingfeng<sup>3</sup>, ZHOU Danshui<sup>1</sup>, NI Weijun<sup>1</sup>, ZENG Yu<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>Guangdong Pharmaceutical University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006; <sup>2</sup>Guangzhou Annuo Technology Co., Ltd., Guangzhou 510530; <sup>3</sup>Changsha Bijikamo Medical Technology Co., Ltd., Changsha 410007; <sup>4</sup>Engineering & Technology Research Center for Chinese Material Medical Quality of the Guangdong Province Universities, Guangzhou 510080, China

**Abstract** The aim of this study was to investigate the effect of Compound Yihe Tea on improving insulin resistance in obesity mice. Thirty-two male C57BL/6J mice were randomly divided into 4 groups: the normal fat diet group (NFD group), high fat diet group (HFD group), Compound Yihe Tea low dosage group[20 mg/(kg·d), YH-L group] and high dosage group[40 mg/(kg·d), YH-H group]. NFD group was given standard feed, and the remaining mice were administered with high fat diet. After 6 weeks, YH-H and YH-L groups were given Compound Yihe Tea for 6 weeks. Blood glucose was measured at week 11 and serum levels of total cholesterol (TC), serum triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were measured at week 12. Liver tissues were prepared for oil red O and HE staining. Immunohistochemical analysis was used to test the protein expression of GLUT4 in liver. Protein expressions of PI3K, Akt and

收稿日期 2019-06-28 \* 通信作者 Tel: 020-39352181 E-mail: zengyugdepu@163.com

基金项目 贵州省科技厅-剑河县中药材产业科技合作专项计划资助项目(剑科合字5号)

GLUT4 in epididymis white adipose tissue(WAT) were tested by Western blot. The results showed that Compound *Yihe* Tea could effectively reduce body weights and the serum levels of TC, TG and LDL-C. Furthermore Compound *Yihe* Tea could improve the histopathological changes of liver, up-regulate the protein expression of PI3K, Akt and GLUT4 in epididymis WAT and the protein expression of GLUT4 in liver. Compound *Yihe* Tea can reduce the fat accumulation in liver tissue, improve the indexes of blood glucose and lipid levels, and improve insulin resistance via PI3K-AKT-GLUT4 pathway.

**Key words** Compound *Yihe* Tea; obesity; mice; PI3K-AKT-GLUT4 pathway; insulin resistance

This study was supported by the Science and Technology Department of Guizhou Province-Jianhe County: Special Program of Scientific and Technological Cooperation of Chinese Medicinal Materials Industry (No. 5)

随着人们生活水平的提高,肥胖问题已经成为严重的公共健康问题。肥胖患者患高血脂、高血糖等疾病的风险大大增加,并且肥胖患者伴有的胰岛素抵抗症状会使机体葡萄糖代谢紊乱,是引发糖尿病的重要原因之一<sup>[1]</sup>。研究发现,肥胖可能使肝脏和脂肪组织中胰岛素受体对胰岛素的敏感性降低,进而影响脂肪组织中的胰岛素代谢下游通路 PI3K-Akt-GLUT4 中 GLUT4 对葡萄糖的转运作用,造成葡萄糖代谢失衡引起血糖升高<sup>[2]</sup>。胰岛素抵抗还会加重肝细胞中脂质的沉积,造成肝损伤<sup>[3]</sup>。复方薏苡茶主要由薏苡仁、荷叶、山楂、陈皮和决明子 5 种中药材组成,与单味药不同,复方药物可以通过药物之间协同或拮抗的作用达到增效减毒的功效。在复方薏苡茶中,薏苡仁为君药,可利水渗湿、行气健脾;荷叶和山楂作为臣药,升发清阳;佐以陈皮和决明子,燥湿祛痰、理气健脾。该复方主旨药食同源,诸药协同达到渗湿浊、补中气的作用。本实验通过高脂饮食诱导小鼠出现胰岛素抵抗症状,观察复方薏苡茶对肥胖小鼠导致的胰岛素抵抗的调节作用。

## 1 材 料

### 1.1 药材与试剂

复方薏苡茶,主要配方为:薏苡仁、荷叶、山楂、陈皮和决明子,由湖南土家族医莫氏研发,经长沙毕基卡莫医学科技有限公司生产。HE 染色试剂盒(南京建成生物工程研究所);油红 O 染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);PI3K, p-Akt, Akt 抗体(美国 CST 公司);GLUT4 抗体(英国 Abcam 公司)。

### 1.2 仪 器

ASP200S 石蜡脱水机、Historore ArcadiaH 石蜡

包埋机、RM2235 石蜡切片机、DMI3000B 显微镜(德国 Leica 公司);血糖仪、血糖试纸(江苏省鱼跃医疗设备有限公司);ZY-1200M 自动生化仪(上海市科华生物工程股份有限公司)。

### 1.3 动 物

SPF 级 4 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠 32 只,体质量为 15 ~ 17 g,购自广东省医学实验动物中心,合格证号 SCXK(粤)2013-0002。实验获得广东药科大学实验动物伦理委员会的批准。

### 1.4 动物饲料

空白组给予正常标准饲料(脂肪含量 10%),其余组给予高脂饲料(脂肪含量 37%;52.2% 基础饲料,20% 蔗糖,15% 猪油,1.2% 胆固醇,0.2% 胆酸钠,10% 酪蛋白,0.6% 磷酸氢钙,0.4% 石粉,0.4% 预混饲料)饲养。饲料由广东省医学实验动物中心提供。

## 2 方 法

### 2.1 药品的配制

精密称取复方薏苡茶 100 g,置入 2 000 mL 烧杯,加自来水 1 000 mL,煎煮 30 min,用纱布过滤得滤液。取滤渣,再置入烧杯,加自来水 1 000 mL,煎煮 30 min,用纱布过滤,合并两次滤液,浓缩至 500 mL,得高浓度复方薏苡茶 0.2 g/mL 的原液备用。低浓度复方薏苡茶配制成 0.1 g/mL 供低浓度组使用。

### 2.2 动物分组造模与给药

将小鼠用标准饲料适应性喂养 1 周后随机分为正常组(NFD,  $n=8$ )、高脂饲料造模组( $n=24$ )。喂养到第 6 周,将 3 笼高脂饲料造模组的小鼠体质量和血糖分别与空白组进行单因素方差分析,若  $P<0.05$ ,证明肥胖模型造模成功,剔除不成模的小

鼠。将造模成功的小鼠随机分成模型组(HFD)、复方薏苡茶低浓度组[20 mg/(kg·d)](YH-L)和复方薏苡茶高浓度组[40 mg/(kg·d)](YH-H),每组 8 只。空白组和模型组给予相同体积的生理盐水,空白组给予普通;饲料模型组,复方薏苡茶低浓度组和复方薏苡茶高浓度组给予高脂饲料。

### 2.3 实验指标及测定

**2.3.1 摄食量,体质量及 Lee's 指数** 每天记录小鼠的体质量和摄食量。饲养 12 周后,小鼠禁食 12 h,自由饮水,称重,记录体长(鼻尖至肛门的长度),计算 Lee's 指数。 $\text{Lee's 指数} = [\text{体质量}(\text{g}) \times 1000 / \text{体长}(\text{cm})]^{1/3}$ 。

**2.3.2 空腹血糖** 分别在喂养到第 6 周,第 9 周和第 11 周的时候将小鼠禁食 8 h 后将小鼠尾部剪去 2 mm,去掉尾静脉流出的第 1 滴血,用医用血糖试纸吸取第 2 滴测定小鼠的空腹血糖。

**2.3.3 口服糖耐量** 饲养到 11 周时,将小鼠禁食 8 h,将小鼠尾剪去约 2 mm 后,去掉尾部静脉流出的第 1 滴血,用医用血糖试纸吸取第 2 滴测量尾静脉血糖。取数值 0 min 的基础血糖值,随后各组小鼠分别灌胃葡萄糖溶液(2 g/kg),测定间隔时长为 15、30、60、120 min 的血糖含量,最后计算曲线下面积。

**2.3.4 生物样品的取材及生化指标** 给药结束后,小鼠禁食 12 h,自由饮水。进行摘除眼球取血,将全血于 1.5 mL 离心管中常温静置 30 min 后,4 ℃,3 000 r/min 离心 15 min,获得血清,-80 ℃冰箱中保存备用。取血后,颈椎脱臼处死小鼠,于冰上快速取肾周脂肪、肠系膜脂肪及附睾周围脂肪以及肝脏,用生理盐水清洗组织后称取湿重,将所有脂肪组织及部分肝脏组织放到冻存管中液氮快速冷冻后转移到-80 ℃冰箱中保存备用。将另一部分小鼠肝组织置于 4% 多聚甲醛中 4 ℃浸泡。全自动生化仪测定血清样品中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的含量。

**2.3.5 肝脏组织病理观察** 肝脏组织在 4% 多聚甲醛中浸泡 48 h 后取出,经二甲苯和乙醇梯度脱水处理后用石蜡包埋切片,将切片于梯度乙醇和二甲苯中脱蜡,然后肝脏组织切片用 HE 染料染色和油红 O 染料染色,切片脱水处理后用中性树胶封

片,在正置显微镜下进行病理组织学观察。

**2.3.6 Western blot 法检测 PI3K、Akt、GLUT4 的表达量** 取附睾脂肪组织 0.1 g,称重后放入匀浆器中制成组织匀浆 12 000 r/min,4 ℃下离心 15 min 取上清液,BSA 法测定蛋白浓度后调整每组蛋白浓度约为 12 μg/μL,-20 ℃保存蛋白提取液。每个电泳槽加入相同蛋白质量的组织样品用 SDS-PAGE 电泳后进行转膜。用 5% 的脱脂奶粉室温下封闭 PVDF 膜,90 min 后,在 4 ℃条件下分别进行抗体 GLUT4、PI3K、p-Akt、Akt 和 GAPDH 的孵育过夜,第 2 天用 PBST 清洗 PVDF 膜后 37 ℃孵育兔源二抗 60 min,用 ECL 发光液进行显影。

### 2.3.7 免疫组化法检测肝脏中 GLUT4 的表达量

将肝组织的石蜡切片后进行脱蜡及抗原修复处理,然后用 3% 双氧水 37 ℃避光孵育 25 min,用 1% 的 BSA 封闭 60 min 后,在 4 ℃下孵育 GLUT4 一抗过夜,后滴加兔源二抗 37 ℃孵育 60 min,用 DAB 显色液进行显色,苏木精复染 3 min 水洗后脱水,封片,在显微镜下镜检。

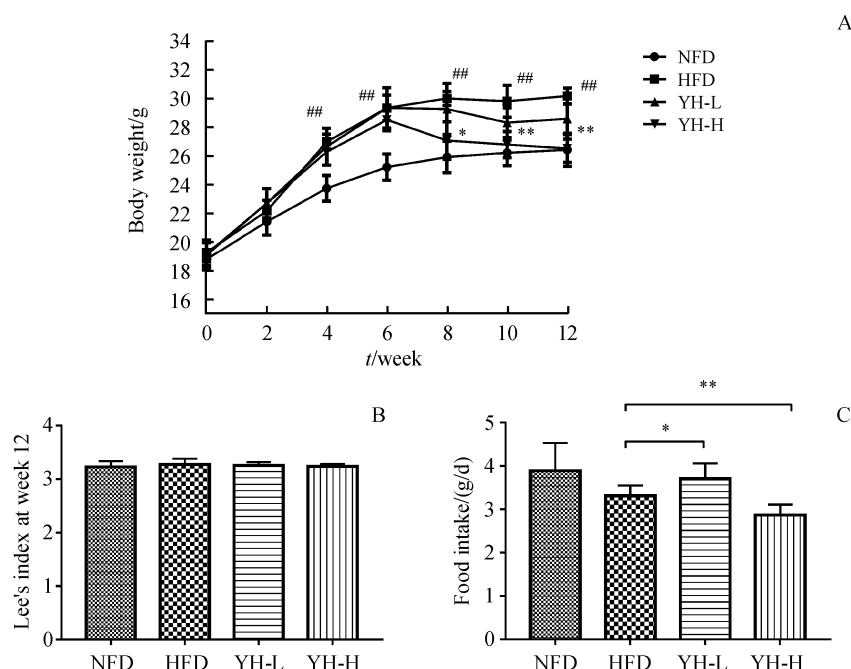
### 2.4 统计学分析

用 IBM SPSS Statistics 19.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量资料表示方法为  $\bar{x} \pm s$ ,采用单因素方差分析的方法进行组间的显著性比较。Image J 软件对 Western blot 和免疫组化结果进行灰度半定量分析。将  $P < 0.05$  作为差异并且有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 对高脂血症小鼠体质量和摄食量的影响

图 1-A 显示,经过 6 周的高脂饲料饲养后,高脂饲料造模组的小鼠体质量显著高于正常组( $P < 0.01$ ),证明小鼠肥胖造模成功。6 周后将高脂饲料造模组随机分成模型组、复方薏苡茶高、低浓度组,进行 6 周的灌胃给药,复方薏苡茶低浓度小鼠体质量与模型组相比无统计学意义,复方薏苡茶高浓度小鼠体质量与模型组相比有显著性差异( $P < 0.01$ )。每日平均食物摄取量(图 1-C)结果显示复方薏苡茶高浓度小鼠的饲料摄入量显著低于模型组( $P < 0.01$ )。而从(图 1-B)来看,各组之间 Lee's 指数没有显著性差异。



**Figure 1** Effect of Compound Yihe Tea on body weight (A), Lee's index (B) and food intake (C) in obese C57BL/6J mice ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

NFD; Normal fat diet group; HFD; High fat diet group; YH-L; Compound Yihe Tea low dosage group [20 mg/ (kg·d)]; YH-H; Compound Yihe Tea high dosage group [40 mg/ (kg·d)]

# $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$  vs NFD group; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs HFD group

### 3.2 对高脂血症小鼠脂肪和肝脏湿重的影响

图 2-A 结果显示, C57BL/6J 小鼠各部位脂肪组织(附睾脂肪、肾周脂肪、肠系脂肪、总脂肪)重量及总脂肪系数分析可得。模型组附睾脂肪重量显著高于复方薏苡茶高、低浓度组( $P < 0.001$ )。总脂肪的重量,在模型组与空白组以及复方薏苡茶高、低浓度组之间分别存在十分显著的差异( $P < 0.001$ )。总脂肪系数统计(图 2-B)显示,模型组总脂肪系数远大于其他 3 组,且模型组和复方薏苡茶高、低浓度组相比具有显著性的差异( $P < 0.01$ )。在图 2-C 和图 2-D 中,复方薏苡茶高浓度组小鼠肝脏湿重和肝脏指数显著低于模型组( $P < 0.01$ ),复方薏苡茶高浓度组小鼠肝脏指数显著低于模型组( $P < 0.01$ )。

### 3.3 对高脂血症小鼠口服葡萄糖耐量和血糖的影响

对 C57BL/6J 小鼠第 6 周,第 9 周和第 11 周的血糖进行测定分析,图 3-A 结果显示,在第 6 周高脂饲料造模组小鼠血糖水平显著高于正常组小鼠的血糖水平( $P < 0.05$ ),表示造模成功。图 3-B 表明在第 12 周时,复方薏苡茶低浓度组血糖水平低于模型组( $P < 0.05$ ),复方薏苡茶高浓度组血糖水平显著低于模型组( $P < 0.01$ )。从图 3-C 结果中

可知,在灌服葡萄糖 15 min 后复方薏苡茶高、低浓度组的血糖均比模型组显著降低( $P < 0.01, P < 0.05$ )。30 min 后复方薏苡茶高、低浓度组血糖均显著降低( $P < 0.01, P < 0.001$ ),在 60 min 和 120 min 时复方薏苡茶高浓度组与模型组相比血糖显著降低( $P < 0.01$ )。图 3-D 通过计算葡萄糖耐量的曲线下面积,复方薏苡茶高浓度组的曲线下面积显著低于模型组( $P < 0.05$ )。

### 3.4 对高脂血症小鼠血脂水平的影响

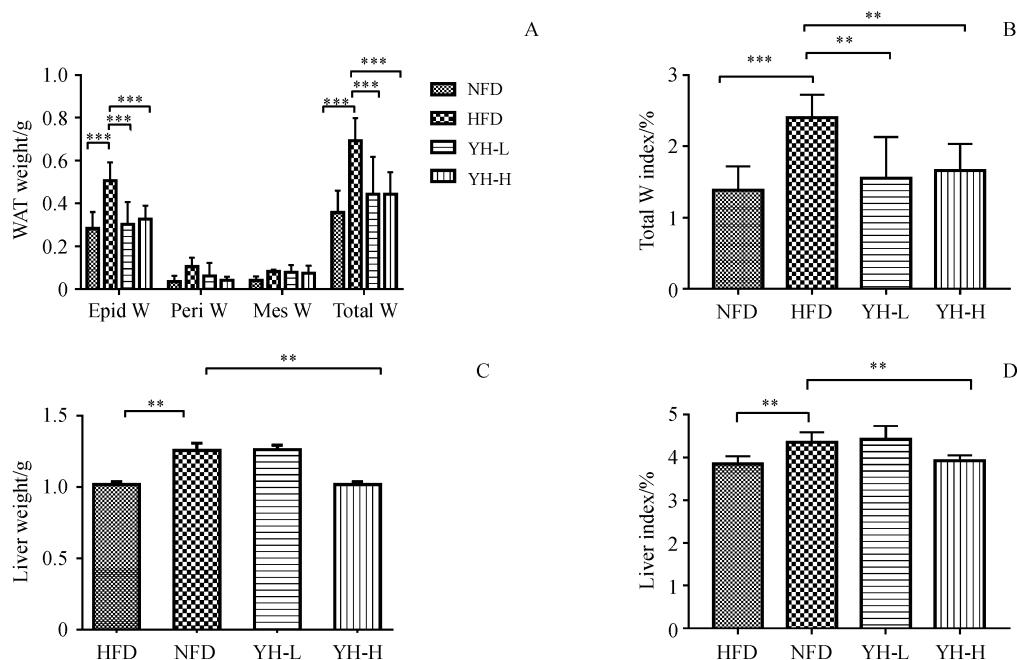
与模型组相比,图 4-A 显示低浓度和高浓度复方薏苡茶可显著降低血清三酰甘油水平( $P < 0.01, P < 0.001$ )。图 4-B 显示在复方薏苡茶低浓度和高浓度两组中总胆固醇水平有下降的趋势。图 4-C 结果显示,复方薏苡茶高浓度与模型组相比可显著降低密度脂蛋白胆固醇水平( $P < 0.01$ )。

### 3.5 对高脂血症小鼠肝脏组织病理学的影响

图 5-A 中 HE 染色结果显示,正常组小鼠的肝组织在 400 倍视野下,很难以清晰地观察到脂肪滴和脂肪滴聚集的存在。模型组肝细胞排列比较混乱,脂肪滴的数量过多及受聚集的脂肪滴挤压的情况下。在 400 倍视野下,可以十分明显地观察到模型组的细胞数目比空白组少,除了聚集的脂肪滴

外,更能清晰观察到肝细胞内部存在非常多细小的脂肪滴。与模型组相比较,复方薏苡茶高、低浓度组均具有显著性地降低脂肪滴数目的作用和抑制肝脏脂化的作用,且高浓度的作用比低浓度明显。图5-B的油红O染色结果显示,模型组中脂肪着

色明显,在400倍的视野下,能清晰观察到大量的脂肪滴脂肪颗粒。复方薏苡茶低浓度、高浓度组与模型组相比,切片内的脂肪颗粒数量明显减少,排布明显更稀疏,能清晰观察到细胞内脂肪滴和脂肪颗粒的密度明显比模型组低。

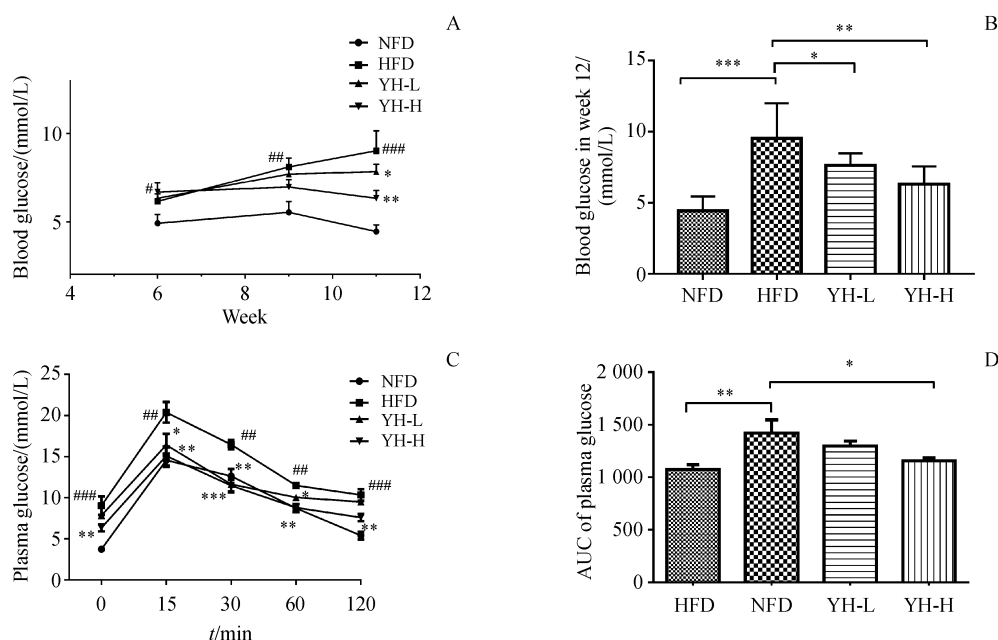


**Figure 2** Effect of Compound Yihe Tea on organ weights in obese C57BL/6J mice ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

A: White adipose tissue (WAT) weight; B: Total W index; C: Liver weights; D: Liver index

Epid W: Epididymis WAT; Peri W: Perirenal WAT; Mes W: Mesenteric WAT; Total W: Total weight of Epid W, Peri W and Mes W

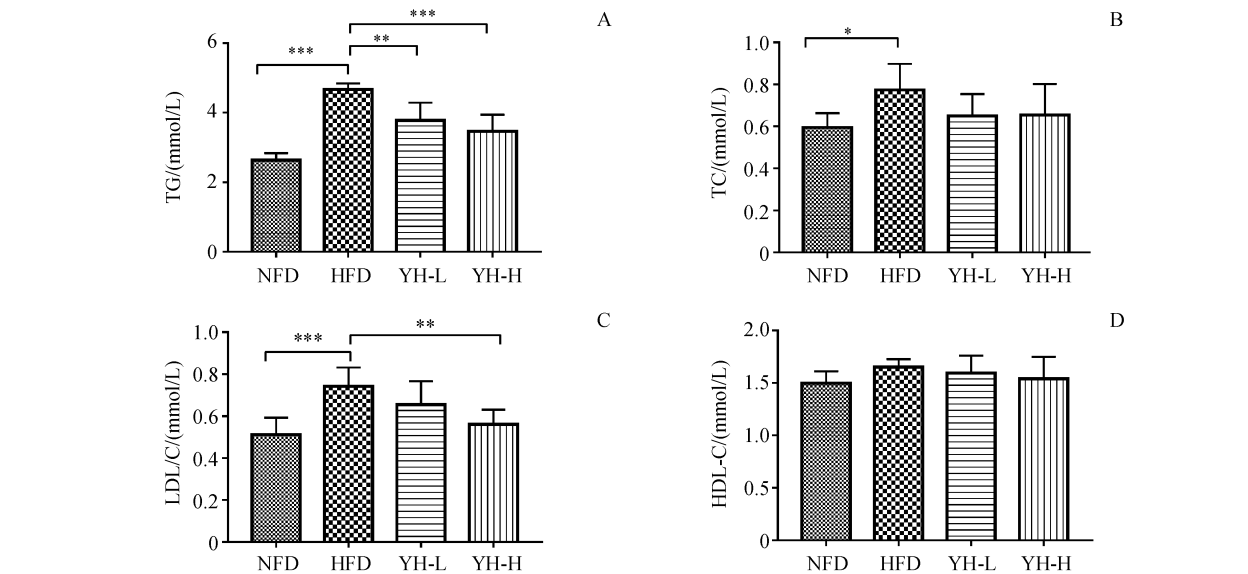
\*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  vs HFD group



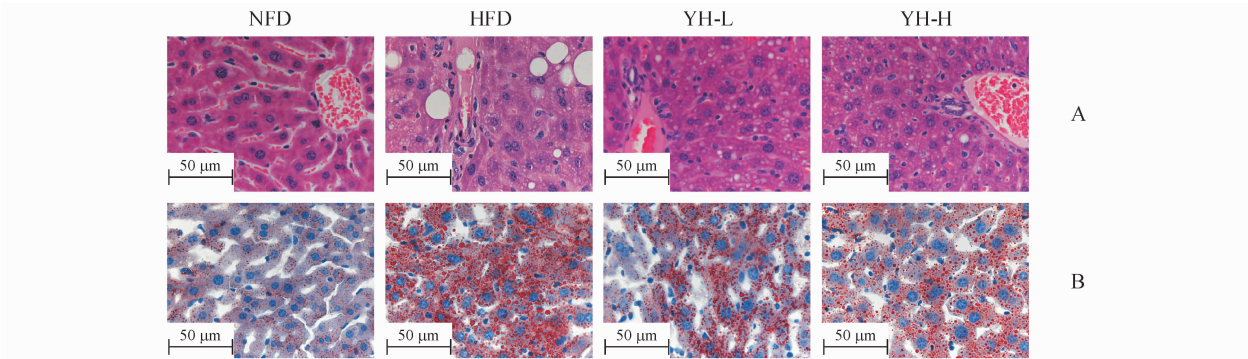
**Figure 3** Effect of Compound Yihe Tea on bloody glucose and glucose tolerance in obese C57BL/6J mice ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

A: Blood glucose levels at week 6, 9 and 11; B: Blood glucose levels at week 12; C: Glucose tolerance test (OGTT) at week 11; D: Area under the curve (AUC) of OGTT at week 11

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  vs HFD group; #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$  vs NFD group



**Figure 4** Effect of Compound *Yihe* Tea on lipid metabolic parameters in obese C57BL/6J mice ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )  
A: Triglycerides (TG); B: Total cholesterol (TC); C: Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C); D: High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)  
\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  vs HFD group

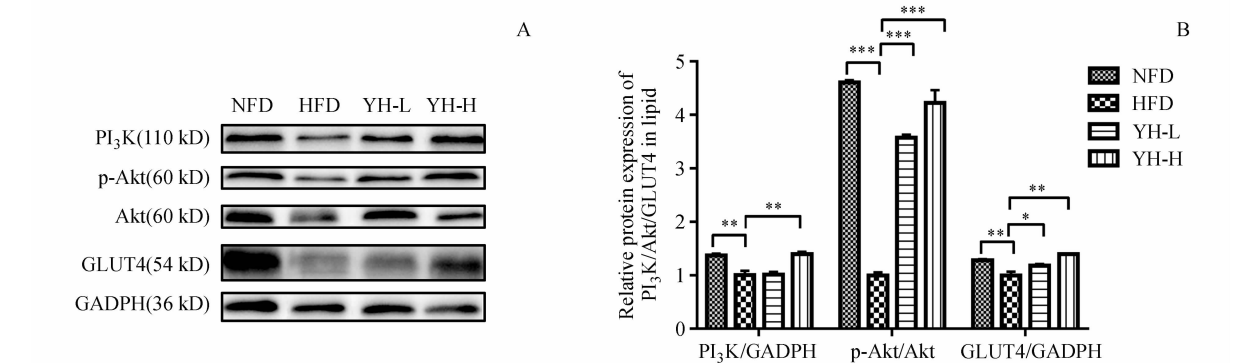


**Figure 5** Effect of Compound *Yihe* Tea on pathological liver changes HE staining (A) and oil red O staining (B) in obese C57BL/6J mice ( $\times 400$ )

### 3.6 对高脂血症小鼠附睾脂肪组织中 PI3K, p-Akt, GLUT4 蛋白表达的影响

与模型组相比,复方薏苡茶高浓度组 PI3K 蛋白的表达显著性增加 ( $P < 0.01$ );复方薏苡茶高、

低浓度组均可显著性增强 p-Akt 的表达 ( $P < 0.001$ );对 GLUT4 的表达量进行测定,结果可知复方薏苡茶低浓度组高于模型组 ( $P < 0.05$ ),复方薏苡茶高浓度组显著高于模型组 ( $P < 0.01$ ),见图 6。



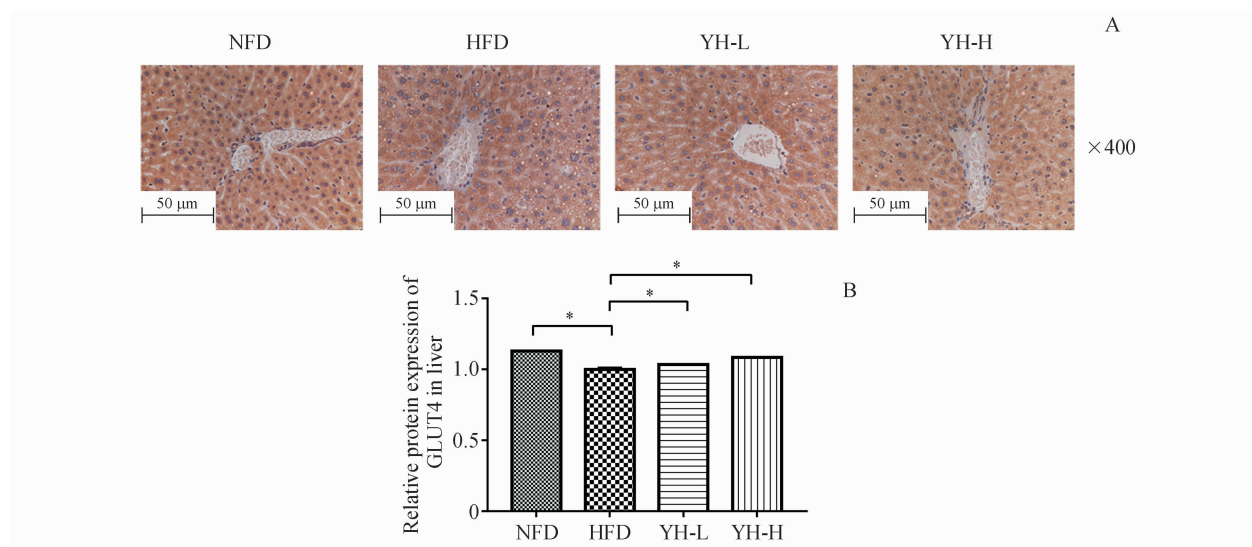
**Figure 6** Effect of Compound *Yihe* Tea on relative protein expression of PI3K/GADPH, p-Akt/Akt, GLUT4/GADPH in epididymis WAT  
A: Western blot bands of PI3K, p-Akt, Akt, GLUT4 and GADPH; B: Analysis of relative protein expression by software Image J ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )  
\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  vs HFD group



### 3.7 复方薏苡茶对高脂血症小鼠肝脏组织中 GLUT4 蛋白表达的影响

用免疫组化法对肝脏组织 GLUT4 蛋白表达量进行测定,结果显示,模型组中 GLUT4 蛋白的表达

量小于正常组 ( $P < 0.05$ ),复方薏苡茶高、低浓度组中 GLUT4 蛋白表达量均高于模型组 ( $P < 0.05$ ),见图 7。



**Figure 7** Effect of Compound Yihe Tea on immunohistochemistry stain of the GLUT4 in liver tissue

A: IHC staining of livers with GLUT4 ( $\times 400$ ); B: Analysis of protein expression on GLUT4 by software Image J ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

\*  $P < 0.05$  vs HFD group

## 4 讨论

本研究表明,复方薏苡茶可以有效提高肥胖模型小鼠的葡萄糖耐受能力,降低高脂饲料诱导肥胖小鼠的血糖水平。对小鼠血脂相关指标 (TC、TG、HDL-C 和 LDL-C) 的测定结果显示,复方薏苡茶各组可以显著降低实验性肥胖 C57BL/6J 小鼠血清中 TC 水平, TG 和 LDL-C 水平且效果与浓度呈正相关。实验发现复方薏苡茶对 HDL-C 水平的影响并不显著,并且在针对 HDL-C 的研究中发现 HDL-C 无论是过高还是过低都会增加高脂血症的患病风险<sup>[4]</sup>。因为 TC 水平过高已被认为是心血管疾病的主要危险因素, LDL-C 是降脂治疗的主要目标,而 TG 则成为另一个主要危险因素<sup>[5]</sup>。所以,复方薏苡茶能显著性降低实验性肥胖 C57BL/6J 小鼠血清中 TC 水平的同时,也一定程度地降低其 LDL-C 水平,能一定程度缓解脂代谢紊乱引起的动脉粥样硬化病变,且上述作用效果与复方薏苡茶的某些有效成分浓度呈正相关关系。

从脂肪组织的结果分析,给药复方薏苡茶高浓度后能极显著地减少实验性肥胖 C57BL/6J 小鼠的附睾脂肪的重量和脂肪系数,并对肝组织湿重有

一定的影响。复方薏苡茶可能具有促进脂肪组织分解代谢和(或)抑制脂肪组织合成的有效成分。但从结果可知,该有效成分的作用效果可能与浓度无关,可能是因为该有效成分是通过激活与脂肪组织合成、分解代谢有关的受体和(或)酶,所以该有效成分的作用与受体和(或)酶的数目关系更为相关。对肝组织湿重的结果分析并结合肝组织的 HE 染色和油红 O 染色的切片结果,复方薏苡茶可以显著地缓解在高脂饮食诱导下 C57BL/6J 小鼠肝中油脂的蓄积现象,且复方薏苡茶高浓度组的作用比复方薏苡茶低浓度组明显。所以复方薏苡茶通过减少脏组织中脂肪细胞的堆积从而减轻肝组织重量。

胰岛素抵抗与脂肪和肝代谢有密切关系<sup>[6-7]</sup>。脂肪组织作为能量调节器可以通过调节白色脂肪的合成与释放进而调节能量的摄入和消耗<sup>[8]</sup>。PI3K-Akt-GLUT4 通路是胰岛素调节血糖的下游主要通路<sup>[9]</sup>,在肝和脂肪组织中胰岛素可以通过激活胰岛素受体 (IRS) 激活 PI3K<sup>[10]</sup>,研究中发现肥胖可以导致脂肪组织中 PI3K 与 IRS 相结合的蛋白表达量减少,进而导致 PI3K 活性下降<sup>[11]</sup>。GLUT4 是一种细胞膜蛋白,它可以通过由膜内到膜外的转

运增加葡萄糖的消耗<sup>[12]</sup>,胰岛素入血后胰岛素受体底物(IRS)被激活,进而激活 PI3K-Akt 通路使得 GLUT4 的表达增加,并且会使含有 GLUT4 的胞内囊泡移动到细胞膜上面,提高了胰岛素对葡萄糖的利用<sup>[13-14]</sup>。本研究发现,复方薏苡茶可以增加小鼠附睾脂肪组织中 PI3K-Akt-GLUT4 蛋白的表达,从肝脏的免疫组化研究结果可知,复方薏苡茶同样可以增加肝脏组织中 GLUT4 蛋白含量的表达,可以通过增加外周组织对葡萄糖的利用进而达到降低血糖的目的。

### 参考文献

- [1] Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance[J]. *Gastroenterology*, 2007, **132**(6): 2169 - 2180.
- [2] Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism [J]. *Lancet*, 2010, **375**(9733): 2267 - 2277.
- [3] Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver cancer: connections with obesity, fatty liver, and cirrhosis [J]. *Annu Rev Med*, 2016, **67**: 103 - 117.
- [4] Madsen CM, Nordestgaard BG. Is it time for new thinking about high-density lipoprotein [J]? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, **38**(3): 484 - 486.
- [5] Leavens KF, Birnbaum MJ. Insulin signaling to hepatic lipid metabolism in health and disease [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2011, **46**(3): 200 - 215.
- [6] Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance [J]. *Physiol Rev*, 2007, **87**(2): 507 - 520.
- [7] Li YR, Cheng T, Wang YS, et al. Effect of extract of selenium-enriched *Astragalus membranaceus* on insulin resistance in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2018, **49**(6): 739 - 745.
- [8] Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G, et al. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase [J]. *Science*, 2004, **306**(5700): 1383 - 1386.
- [9] Garabadu D, Krishnamurthy S. Metformin attenuates hepatic insulin resistance in type-2 diabetic rats through PI3K/Akt/GLUT4 signalling independent to bicuculline-sensitive GABA<sub>A</sub> receptor stimulation [J]. *Pharm Biol*, 2017, **55**(1): 722 - 728.
- [10] Xu H, Zhou Y, Liu YX, et al. Metformin improves hepatic IRS2/PI3K/Akt signaling in insulin-resistant rats of NASH and cirrhosis [J]. *J Endocrinol*, 2016, **229**(2): 133 - 144.
- [11] Nie XQ, Chen HH, Zhang JY, et al. Rutaecarpine ameliorates hyperlipidemia and hyperglycemia in fat-fed, streptozotocin-treated rats via regulating the IRS-1/PI3K/Akt and AMPK/ACC2 signaling pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, **37**(4): 483 - 496.
- [12] Huang SH, Czech MP. The GLUT4 glucose transporter [J]. *Cell Metab*, 2007, **5**(4): 237 - 252.
- [13] Watson RT, Kanzaki M, Pessin JE. Regulated membrane trafficking of the insulin-responsive glucose transporter 4 in adipocytes [J]. *Endocr Rev*, 2004, **25**(2): 177 - 204.
- [14] Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes [J]. *Nat Med*, 2017, **23**(7): 804 - 814.