

运脾与化湿祛痰药物对饮食诱导肥胖大鼠肥胖程度及脂肪激素、瘦素抵抗的影响

姜 萍¹ 姜月华²

摘要 **目的** 观察运脾与化湿祛痰药物对饮食诱导肥胖(diet-induced obesity, DIO)大鼠肥胖程度及脂肪激素、瘦素抵抗的影响。**方法** Wister 大鼠 120 只, 10 只作为空白对照组, 给予基础饲料, 其余 110 只给予高脂高营养饲料 17 周, 按照体重, 得到 DIO 大鼠 40 只和肥胖抵抗(diet-induced obesity resistance, DIO-R)大鼠 10 只, 将 DIO 大鼠又分为 DIO 模型组、西布曲明组、化湿祛痰组、运脾组 4 组, 每组 10 只, 分别以生理盐水(2 mL/d)、西布曲明(每天 1.6 mg/kg)、化湿祛痰药物(每天 3.2 g/kg)、运脾药物(每天 3.2 g/kg)灌胃, 空白对照组与 DIO-R 组每天予生理盐水(2 mL)灌胃。灌胃期间空白对照组予基础饲料, 余 5 组继续高脂饲料。灌胃 16 周后, 测量体重、身长, 取腹腔内全部脂肪, 测量肥胖程度及脂肪含量。取血测定胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, IRI)、血糖、甘油三酯、胆固醇、瘦素、神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、脂联素(adiponectin)。取脂肪匀浆测定瘦素、TNF- α 、脂联素、细胞因子转录负调节因子(suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3)等有关脂肪激素和炎症因子。**结果** 与正常大鼠比较, DIO 大鼠体重、体重指数、脂肪系数、IRI、血清瘦素、TNF- α 、SOCS-3 水平均明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$), 血清 NPY 和脂肪瘦素、脂联素下降($P < 0.05$); DIO-R 大鼠瘦素升高、NPY 降低; 与 DIO 组比较, DIO-R 组大鼠体重、体重指数、脂肪系数、IRI、血清 NPY、TNF- α 、SOCS-3 均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$), 血清脂肪瘦素、脂联素均升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。经药物干预治疗后, 西布曲明组大鼠体重、体重指数、脂肪系数、脂肪匀浆 TNF- α 明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$); 化湿祛痰组血清 TNF- α 降低, 脂肪瘦素、脂联素升高($P < 0.05$), 虽体重指数、脂肪系数、IRI、血清瘦素和 NPY、SOCS-3 有下降趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 运脾组体重、体重指数、脂肪系数、IRI、TNF- α 、SOCS-3、TNF- α 均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$); 血清和脂肪瘦素、脂联素均升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 西布曲明可以降低体重, 降低脂肪组织 TNF- α ; 运脾药物可以抑制高脂饲料诱导的肥胖和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 药效优于化湿祛痰药物, 其机制可能与促进脂肪分泌的瘦素脂联素, 降低瘦素抵抗, 并升高血清中瘦素、脂联素含量等有关。

关键词 饮食诱导肥胖; 瘦素抵抗; 细胞因子转录负调节因子; 运脾; 化湿祛痰

Effect of Pi Transportation, Dampness Resolving and Phlegm Expelling Herbs on the Obesity Degree, Fat Hormones, and Leptin Resistance in Diet-induced Obesity Rats JIANG Ping¹ and JIANG Yue-hua² 1 Department of Internal Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250355), China; 2 Central Laboratory, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250011), China

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Pi transportation, dampness resolving and phlegm expelling herbs (PTDRPEH) on the obesity degree, fat hormones, and leptin resistance in diet-induced obesity (DIO) rats. **Methods** Among the 120 Wister rats, 10 were recruited as the blank control group (fed with basal forage), and the remaining 110 were administered with high-fat high-nutrition forage for 17 weeks. According to weight, we obtained 40 DIO rats and 10 diet-induced obesity resistance (DIO-R) rats. DIO rats were further divided into four groups, i.e., the DIO model group (normal saline, at the

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81102676)

作者单位:1. 山东中医药大学中医内科学教研室(济南 250355); 2. 山东中医药大学附属医院中心实验室(济南 250011)

通讯作者:姜月华, Tel: 0531-68617487, E-mail: jiang_yuehua@hotmail.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.08.997

daily dose of 2 mL), the sibutramine group (at the daily dose of 1.6 mg/kg), the dampness resolving and phlegm expelling group (DRPE, at the daily dose of 3.2 g/kg), and the Pi transportation group (PT, at the daily dose of 3.2 g/kg). All were given by gastrogavage. Normal saline (2 mL) was given by gastrogavage to rats in the blank control group and the DIO-R group. The basal forage was administered to rats in the blank control group, while high fat forage was continually given to rats in the remaining five groups. Their body weights and body lengths were measured after 16 weeks of gastrogavage. All intra-abdominal fat was taken out to measure the degree of obesity and fat contents. Insulin resistance index (IRI), blood glucose, triglycerides, cholesterol, leptin, neuropeptide Y (NPY), tumor necrosis factor α (TNF- α), and adiponectin were detected after blood withdrawing. Leptin, TNF- α , adiponectin, suppressors of cytokine signaling-3 (SOCS-3), and other relevant adipose hormones and inflammatory cytokines were examined in the fat homogenate. Results Compared with the blank control group, DIO model rats' body weight, body mass index (BMI), fat factor, IRI, serum leptin, TNF- α , and SOCS-3 significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); serum NPY, serum leptin, and adiponectin decreased ($P < 0.05$). Leptin increased and NPY decreased in DIO-R model rats. Compared with the DIO group, DIO-R model rats' body weight, BMI, fat factor, IRI, serum NPY, TNF- α , and SOCS-3 all decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); leptin and adiponectin in serum and the fat homogenate all increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). After intervention with Sibutramine, rats' body weight, BMI, fat factor, and TNF- α in the fat homogenate obviously decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Serum TNF- α decreased, leptin and adiponectin increased in rats of the DRPE group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). BMI, fat factor, IRI, leptin, and SOCS-3 showed a decreasing tendency, but with no statistical difference ($P > 0.05$). The body weight, BMI, fat factor, IRI, TNF- α , and SOCS-3 all decreased in the PT group ($P < 0.05$, $P < 0.01$); leptin and adiponectin in the serum and the fat homogenate increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusions Sibutramine could reduce body weight and TNF- α in the adipose tissue. Herbs of PT could inhibit fat diet-induced obesity and insulin resistance (IR), with superior effect to herbs of DRPE. Its mechanism might be closely related to promoting leptin and adiponectin secreted by fat, reducing leptin resistance, and elevating serum levels of leptin and adiponectin.

KEYWORDS diet-induced obesity; leptin resistance; suppressors of cytokine signaling-3 (SOCS-3); Pi transportation; dampness resolving and phlegm expelling

脂肪细胞产生多种脂肪激素,导致胰岛素抵抗(IR),脂肪组织是IR产生的始发部位^[1],可导致代谢综合征(metabolic syndrome, MS)和动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)^[2,3]。这种代谢紊乱与中医学中脾失健运所致的脂膏沉积不能被机体所用,在内涵上有相似性和相关性。

从目前的研究看,针对肥胖多从祛湿化痰、化浊降脂治疗,多采用健脾疏肝补肾论治^[4-7]。我们既往的研究^[8]认为,肥胖的中医学病机为脾失健运,并初步证明运脾药物(苍术、厚朴)比补脾药物(白术、云苓)对饮食诱导肥胖(DIO)大鼠有更好的抗肥胖作用。为了更好地寻找抗肥胖药物,我们进一步研究运脾药物与祛湿化痰药物,对DIO大鼠的减重作用及其在脂肪激素、瘦素抵抗方面的效果和区别,现报告如下。

材料与方法

1 动物 SPF级Wister大鼠120只,雄性,

4周龄,体重200~250g,身长(从鼻尖至肛门)14.5~16cm,济宁鲁抗集团提供,动物合格证号:SCKK(鲁)20080002。

2 饲料 基础饲料由山东大学实验动物中心提供。配方为:玉米30%,小麦31%,豆粕20.8,麦麸10%,鱼粉6%,酵母粉1%,骨粉1%,盐0.02%,多维素0.02%,鱼肝油0.01%。高脂高营养饲料:自购原料,采用本实验室饲料制作方法^[8],由山东大学实验动物中心加工。配方为:基础饲料82%,猪油8%,豆粉2%,蔗糖8%。

3 药物 本实验所用中药材,经山东中医药大学药学院天然药物重点。

采用运脾药物(苍术10g 厚朴10g 白豆蔻10g);化湿祛痰药物(半夏10g 薏苡仁10g 白扁豆10g),以上两组药物粉碎,10倍量水煎2次,两次混合,低温浓缩至每毫升含生药1g,由山东中医药大学附属医院制剂室提供。生理盐水由山东鲁抗制药厂

生产。盐酸西布曲明(曲美,由太极集团涪陵制药厂提供,批号 0309002)。

4 试剂及仪器 胰岛素、神经肽 Y (NPY)、肿瘤坏死因子(TNF)、瘦素放射免疫检测试剂盒(北京市福瑞生物工程公司,批号:20120427),脂联素酶联免疫试剂盒(美国 ABCam, 批号:GR6564O-4),细胞因子转录负调节因子(SOCS-3)酶联免疫试剂盒(上海博谷生物科技有限公司,批号:20120404)。匀浆机(IKA-ULTRA-TURRAX T 25 basic);ELX808 酶标仪、ELX50 型洗板机(美国 Bio-TEK INSTRUMENTS, INC);DDL-5 冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂);SN-695 型智能放免 γ 测量仪(上海核所日环光电食品有限公司)。Olympus Au2700 全自动生化分析仪(日本 Olympus 有限公司)。ME₂35P 电子分析天平(德国赛多利斯产品)。

5 实验方法

5.1 造模及分组 Wister 大鼠 120 只,适应性饲养 1 周后,随机选择 10 只作为空白对照组,给予基础饲料,其余 110 只给予高脂高营养饲料。造模期间,每周用电子天平测体重(精确到 0.1 g)1 次以观察大鼠的造模情况。17 周后,根据文献[9],实验以“造模组大鼠体重 $\geq$ 空白对照组体重均值加 1.4 倍标准差者”判定为 DIO 大鼠,“体重 $<$ 空白对照组体重均值加上 1 倍标准差者”判定为肥胖抵抗(diet-induced obesity resistance, DIO-R)大鼠。对 DIO 大鼠,按照体重从高到低,状态良好者取 40 只,随机分为 4 组,即 DIO 模型组、西布曲明组、化湿祛痰组、运脾组,每组 10 只。对 DIO-R 大鼠,取状态良好、体重较轻者 10 只作为 DIO-R 组。

5.2 分组及用药 各中药组每味药物 10 g 共 30 g 作为成人(60 kg 体重)使用剂量,西布曲明 15 mg/d 作为成人使用剂量,根据“常用动物与人体面积比值”计算大鼠灌胃药量^[10]。空白对照组、DIO-R 组、DIO 模型组每天以生理盐水 2 mL 灌胃,西布曲明组以每天 1.6 mg/kg 药物灌胃,化湿祛痰组和运脾组均以每天 3.2 g 生药/kg 灌胃,共灌胃 16 周。期间空白对照组给予正常饲料,其余 5 组给予高脂高营养饲料。每日观察大鼠生长情况、饮食、粪便,记录给食量,每周用电子天平测体重(精确到 0.1 g)1 次。观察 16 周后,动物因撕咬、灌胃等原因共死亡 8 只,其中空白对照组死亡 3 只,DIO-R 组死亡 2 只,西布曲明组死亡 2 只,运脾组死亡 1 只。

实验结束时,禁食不禁水,12 h 后麻醉,测量各组

大鼠体重,体长(cm,从鼻尖到肛门的长度)。常规解剖,下腔静脉取血,测空腹血糖,低温离心,分离血清待测。动物处死后,剥离腹腔内(腹后、大网膜、睾丸)全部脂肪,测量湿重,用电子天平测量精确到 0.1 g。同一部位取脂肪组织,每 g 脂肪组织加 5 mL 生理盐水 6 000 r/min 匀浆 40 s,制备 20% 脂肪组织匀浆,4 000 r/min 离心 15 min,取上清液 -20 ℃ 保存待测。

5.3 观察指标和检测方法

5.3.1 肥胖程度 体重指数[按公式 BMI = $\sqrt[3]{\text{体重(g)} \times 1\,000 / \text{体长(cm)}}^{[11]}$ 及脂肪系数[全部腹腔脂肪湿重(g)/体重(g)]^[12]。

5.3.2 胆固醇、甘油三酯、血糖、胰岛素抵抗指数(IRI)检测 采用全自动生化分析仪测定胆固醇、甘油三酯、血糖,以放射免疫竞争法测定血清胰岛素的含量,并计算 IRI[IRI = (空腹血糖 $\times$ 空腹血胰岛素)/22.5]^[13]。

5.3.3 血清 NPY、瘦素、脂联素、TNF- α 和脂肪匀浆中瘦素、脂联素、TNF- α 及 SOCS-3 检测 放射免疫法测定血清 NPY、血清和脂肪匀浆中 TNF- α 、瘦素。酶联免疫法测定血清和脂肪匀浆中脂联素、SOCS-3。严格按照试剂盒操作方法进行。

6 统计学方法 数据用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,先进行方差齐性检验,多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠体重、体重变化、BMI 及脂肪系数比较(表 1) 高脂饮食造模后,DIO 各组体重明显升高($P < 0.01$),与空白对照组比较,DIO 模型组体重、BMI、脂肪系数均明显升高($P < 0.01$);DIO-R 组与空白对照组一致,无显著改变;而 DIO-R 组较 DIO 模型组降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。药物干预后,西布曲明组可降低 BMI($P < 0.05$);化湿祛痰组无明显差异;运脾组可降低 BMI($P < 0.01$),并优于化湿祛痰组($P < 0.05$)。

2 各组治疗后血糖、胆固醇、甘油三酯及 IRI 结果比较(表 2) 与空白对照组比较,DIO 模型组 IRI 明显升高($P < 0.01$)、胆固醇升高($P < 0.05$),DIO-R 组较 DIO 模型组 IRI 降低($P < 0.05$)。与 DIO 模型组比较,运脾组 IRI($P < 0.01$)降低,并优于化湿祛痰组($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠体重、体重变化、BMI 及脂肪系数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体重(g)		体重变化(g)	BMI	脂肪系数
		治疗前	治疗后			
空白对照	7	501.7 ± 80.9	590.0 ± 77.2	88.3 ± 26.4	305.22 ± 8.23	0.02 ± 0.01
DIO-R	8	502.0 ± 55.6	612.4 ± 55.1	110.0 ± 31.3	306.87 ± 10.90	0.03 ± 0.01
DIO 模型	10	676.7 ± 49.6 ^{**△△}	762.9 ± 64.7 ^{**△△}	86.2 ± 39.7 ^{**△}	323.34 ± 7.46 ^{**△△}	0.04 ± 0.02 ^{**△}
西布曲明	8	701.8 ± 58.6	733.0 ± 51.4	31.3 ± 72.8	315.30 ± 7.69 [▲]	0.03 ± 0.01
化湿祛痰	10	688.1 ± 52.7	762.6 ± 68.6	74.5 ± 36.5	319.32 ± 5.85	0.03 ± 0.01
运脾	9	693.7 ± 28.3	707.4 ± 76.9	13.3 ± 76.2 ^{▲●}	310.59 ± 8.97 ^{▲▲●}	0.02 ± 0.01 ^{▲○●}

注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 DIO-R 组比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$;与 DIO 模型组比较, $^{\Delta\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta\Delta}P < 0.01$;与西布曲明组比较, $^{\circ}P < 0.05$, $^{\circ\circ}P < 0.01$;与化湿祛痰组比较, $^{\bullet}P < 0.05$, $^{\bullet\bullet}P < 0.01$;下表同

表 2 各组治疗后血糖、胆固醇、甘油三酯及 IRI 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血糖	胆固醇	甘油三酯	IRI
			(mmol/L)		
空白对照	7	5.69 ± 0.59	1.22 ± 0.24	0.55 ± 0.14	5.76 ± 1.23
DIO-R	8	5.79 ± 1.07	1.49 ± 0.33	0.67 ± 0.15	7.75 ± 2.01
DIO 模型	10	6.41 ± 0.34	1.40 ± 0.15 [*]	0.62 ± 0.10	10.90 ± 1.70 ^{**△△}
西布曲明	8	6.66 ± 0.74	1.47 ± 0.18	0.60 ± 0.12	8.44 ± 2.10
化湿祛痰	10	6.21 ± 0.49	1.64 ± 0.24	0.73 ± 0.04	9.42 ± 0.98
运脾	9	6.03 ± 0.871	1.54 ± 0.32	0.60 ± 0.08	7.12 ± 0.84 ^{▲▲●}

3 各组治疗后血清中瘦素、TNF-α、脂联素及 NPY 含量比较(表 3) 与空白对照组比较,DIO 模型组血清 NPY、脂联素下降,瘦素、TNF-α 升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);与 DIO-R 组比较,DIO 模型组血清 NPY 明显升高,血清瘦素降低,TNF-α 升高,脂联素明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与 DIO 模型组比较,化湿祛痰组血清 NPY 和血清瘦素有下降趋势,差异无统计学意义($P > 0.05$),但 TNF-α 降低,脂联素升高($P < 0.05$);运脾组可升高血清瘦素、脂联素,减低 TNF-α ($P < 0.05$, $P < 0.01$),且在升高血清瘦素水平方面,优于化湿祛痰组($P < 0.05$)。

表 3 各组治疗后血清中瘦素、TNF-α、脂联素及 NPY 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	瘦素	TNF-α	脂联素	NPY
		(pg/mL)		(ng/mL)	(pg/mL)
空白对照	7	2.17 ± 0.48	1.59 ± 1.00	7.15 ± 1.41	129.70 ± 23.01
DIO-R	8	3.17 ± 0.49	1.71 ± 0.65	8.39 ± 1.79	62.46 ± 17.02
DIO 模型	10	2.66 ± 0.46 ^{*△}	2.40 ± 0.58 ^{*△△}	5.95 ± 1.02 ^{*△△}	104.70 ± 13.60 ^{**△△}
西布曲明	8	2.81 ± 0.40	2.15 ± 0.50	6.55 ± 1.85	84.19 ± 18.59
化湿祛痰	10	2.54 ± 0.28	1.96 ± 0.42 [▲]	6.92 ± 1.00 [▲]	88.81 ± 24.88
运脾	9	3.11 ± 0.62 ^{▲●}	1.76 ± 0.65 [▲]	7.99 ± 1.60 ^{▲▲}	97.43 ± 8.15

4 各组治疗后脂肪匀浆中瘦素、TNF-α、脂联素及 SOCS-3 含量比较(表 4) 与空白对照组比较,DIO 模型组脂联素下降($P < 0.05$),TNF-α 升高($P < 0.01$);与 DIO-R 组比较,DIO 模型组脂肪匀浆瘦素、

脂联素均降低($P < 0.01$),SOCS-3、TNF-α 升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);与 DIO 模型组比较,西布曲明组可降低 TNF-α($P < 0.01$),化湿祛痰组可升高脂肪瘦素($P < 0.05$),降低 TNF-α($P < 0.05$);运脾组可升高瘦素、脂联素($P < 0.05$, $P < 0.01$),降低 SOCS-3 及 TNF-α($P < 0.05$, $P < 0.01$);与西布曲明组比较,运脾组 SOCS-3 降低($P < 0.05$);与化湿祛痰组比较,运脾组可升高脂联素水平,降低 SOCS-3($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 4 各组治疗后脂肪匀浆中瘦素、TNF-α、脂联素及 SOCS-3 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	瘦素	TNF-α	脂联素	SOCS-3
		(pg/mL)		(ng/mL)	(pg/mL)
空白对照	7	1.12 ± 0.16	1.65 ± 0.42	8.02 ± 1.26	26.28 ± 9.04
DIO-R	8	1.46 ± 0.35	1.64 ± 0.43	8.54 ± 0.77	23.98 ± 7.59
DIO 模型	10	0.97 ± 0.28 ^{△△}	2.99 ± 1.10 ^{**△△}	6.26 ± 1.20 ^{*△△}	36.64 ± 12.68 [△]
西布曲明	8	1.22 ± 0.19	2.12 ± 1.40 ^{▲▲}	6.88 ± 1.25	33.13 ± 9.30
化湿祛痰	10	1.21 ± 0.28 [▲]	2.06 ± 0.93 [▲]	6.25 ± 1.56	30.13 ± 7.14
运脾	9	1.44 ± 0.27 ^{▲▲}	1.35 ± 0.67 ^{▲▲}	8.39 ± 0.96 ^{▲●●}	24.67 ± 4.49 ^{▲○●}

讨 论

同一品系、同一批大鼠食用相同的高脂饲料有 大鼠发生肥胖,也有大鼠不发生肥胖^[14, 15]。这种饮食诱发的肥胖差异现象在人群中也存在。本实验利用这一天然模型,观察两者的区别,研究饮食与肥胖发生的联系,探索肥胖发生的内在改变,同时采用化湿祛痰中药和运脾中药进行干预,观察其疗效及机制。

IR、脂肪炎症与肥胖发生关系密切。肥胖患者血中饱和脂肪酸可以激活 c-jun 氨基末端激酶(JNK)通路,导致慢性低度炎症、IR 和代谢紊乱^[16, 17]。脂肪组织本身可分泌的多种脂肪激素和 TNF-α 等多种炎症因子,TNF-α 是 IR 的一个独立危险因素,与 BMI、血脂和高胰岛素血症呈正相关^[18],肥胖人群减重后 TNF-α 水平下降^[19, 20]。脂联素被认为是与 IR 最紧密的一个特异性细胞因子,能够改善胰岛素敏感性,具

有拮抗 IR、抗炎和抗 AS 等作用,是目前唯一有利于维持机体能量代谢和脂质代谢的激素。在胰岛素抵抗相关疾病,如 2 型糖尿病、肥胖、AS 和脂代谢紊乱中,血浆脂联素水平均明显下降^[21,22]。脂联素可以促进瘦素的产热及调节血脂水平^[23]。本实验中,DIO 大鼠 IRI、胆固醇、TNF- α 均明显升高,血糖和甘油三酯有升高趋势,脂联素明显下降,说明长期的高脂饮食可以诱发脂肪激素和炎症因子紊乱,诱发 IR、糖脂代谢紊乱。

瘦素与瘦素抵抗在肥胖调节中具有重要作用。瘦素与下丘脑中瘦素受体结合,通过抑制 NPY 的分泌从而减少摄食,引起食欲减退和体重下降^[24]。而瘦素抵抗是指体内瘦素维持在高水平,但机体组织对瘦素的代谢性调节作用敏感性下降或无反应,其中 JAK2/STAT3 信号通路异常是引起瘦素抵抗的重要原因。SOCS-3 是瘦素信号传导中的主要抑制因子,能抑制 JAK2/STAT3 通路,引起瘦素抵抗^[25]。目前大多认为 SOCS-3 是瘦素抵抗的标志,SOCS-3 活性增强是瘦素抵抗的主要机制之一^[26]。本实验中,DIO 大鼠血清瘦素、脂肪 SOCS-3 水平均有不同程度的升高,NPY 也相应的随之降低,说明高脂饮食可以诱导瘦素的分泌、抑制 NPY 的释放、SOCS-3 升高,证明肥胖者体内存在瘦素抵抗。

通过分析上述 DIO 大鼠及 DIO-R 大鼠的差异,可见由于脂肪激素异常,IR、瘦素抵抗,导致能量消耗下降、脂肪堆积,导致了肥胖。这种代谢紊乱与传统中医学的脂膏沉积不能被机体所用的“脾失健运”病机在内涵上有相似性和相关性。

现在中医学研究认为,过食肥甘厚味,痰湿积蓄体内是造成肥胖的原因,在治疗上偏于化湿祛痰,而忽略了脾主运化这一功用。脾不仅具有将水谷化为精微,还将精微物质转输至全身各脏腑组织的功能,后者尤为重要。脾气健运,才能将化生的气、血、津液,输布到全身脏腑组织;如果脾运化水湿的功能失常,水谷精微反而在体内停滞,形成水湿痰饮。所以化湿祛痰和运脾比较,前者偏于“治标”,后者偏于“治本”。

化湿祛痰药物多苦温以燥痰,或甘淡以渗湿,偏重于祛除痰湿;运脾药物性味多为辛温,偏重于运脾,这两种药物的差别在几千年的中医药理论和实践中可以发现和证明。“脾健不在补贵在运”^[27],故本实验选择苍术、厚朴、白豆蔻作为运脾药。选用半夏、薏苡仁、白扁豆作为常用的化湿祛痰药物。

本研究证明,运脾药物可以有效降低 DIO 大鼠的体重、BMI、脂肪系数,其机制可能与升高瘦素、脂联素,降低

TNF- α 、SOCS-3,以抑制 IR 和瘦素抵抗密切相关。化湿祛痰药物亦能够调节脂肪中瘦素和 TNF- α 水平,但对其他脂肪激素、炎症因子无显著影响。

西布曲明具有减轻体重作用,其主要机制为抑制去甲肾上腺素、5-羟色胺和多巴胺的再摄取而增强饱食感^[28]。从本实验看,西布曲明能够减轻体重,但对脂肪代谢紊乱无明显的调节作用。而运脾药物对饮食诱导的肥胖具有良好治疗效果,为抗肥胖的药物研究提供了新的研究思路。

参 考 文 献

- [1] Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte[J]. *Inter J Obesity*, 2000, 24(Suppl4): 23-27.
- [2] 潘永华, 薛耀明. 肥胖与胰岛素抵抗[J]. *广东医学*, 2005, 26(2): 270-271.
- [3] 邵建华, 高妍, 袁振芳. 游离脂肪酸对大鼠骨骼肌细胞胰岛素受体与胰岛素受体底物 1 的表达和酪氨酸磷酸化的影响[J]. *北京医科大学学报*, 1998, 30(5): 425-428.
- [4] 陈艳, 龚婕宁, 徐小萍. 中医药治疗肥胖研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 13(11): 266-268.
- [5] 程志清. 中西医结合治疗高血压肥胖的思路与方法新探[J]. *中医药学刊*, 2004, 22(1): 5-6.
- [6] 李松, 邹旭, 邓铁涛. 肥胖机制及中医药防治肥胖症的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2004, 2(11): 657-659.
- [7] 张秋华, 付彦君. 肥胖相关胰岛素抵抗中医药研究现状[J]. *中医药信息*, 2012, 29(2): 114-115.
- [8] Li X, Jiang P, Fu CG. Preliminary comparative study on the effect of different Chinese drugs for strengthening Pi in antagonizing diet induced obesity[J]. *Chin J Integr Med*, 2010, 16(2): 138-144.
- [9] 施万英, 姚兴家, 董丹娜, 等. 饮食诱导肥胖大鼠血清 TNF- α 水平探讨[J]. *中国公共卫生*, 2002, 18(5): 573-574.
- [10] Xing XH, Chen L, Song HX. The preventive effect of anti-asthma particles on inflammatory airway damage of model rats with asthma in remission stage[J]. *Chin Pediatr Integr Tradit West Med*, 2010, 2(1): 49-51.
- [11] Shi HL, Zheng QL, Wu DZ. The preventive effect of evodia-mine on vascular hypertrophy in obese rats[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2011, 27(12): 1687-1692.
- [12] 唐红珍. 减肥方减肥降脂作用实验研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2008, 18(1): 1-3.
- [13] Haffner SM, Gonzalez C, Miettinen H, et al. A prospective analysis of the HOMA-model[J]. *Mexico City Diabetes Study Diabetes Care*, 1996, 9(9): 1138-1141.
- [14] Levin BE, Triscari J, Sullivan AC. Metabolic features of diet-induced obesity without hyperphagia in young rats[J]. *Am Physiol Regulat Integr Comparat Physiol*, 1986, 251(3): 433-440.

- [15] Levin BE, Triscari J, Hogan S, et al. Resistance to diet-induced obesity: food intake, pancreatic sympathetic tone, and insulin[J]. Am J Physiol Regulat Integr Comparat Physiol, 1987, 252(3): 471-478.
- [16] Gadang V, Kohli R, Myronovych A, et al. MLK3 promotes metabolic dysfunction induced by saturated fatty acid-enriched diet[J]. Am J Physiol Endocrinol, 2013, 305(4): 549-556.
- [17] Li H, Yu X. Emerging role of JNK in insulin resistance[J]. Curr Diabetes Rev, 2013, 9(5): 422-428.
- [18] Gu Y, Wang G, Pan G, et al. Transport and bioavailability studies of astragaloside JV, an active ingredient in *Radix Astragali* [J]. Basic Clin Pharmacol, 2004, 95(6): 295-298.
- [19] 赵飞, 王玉玮, 刘心洁, 等. 高脂诱导肥胖与肥胖抵抗大鼠血糖、血脂、瘦素及胰岛素敏感性比较[J]. 中国儿童保健杂志, 2004, 12(6): 517-519.
- [20] 鲍怀录. 鱼油饮食对肥胖模型大鼠血糖、血脂、胰岛素敏感性的影响[J]. 中国医药导报, 2008, 5(17): 25-27.
- [21] 曹黎, 马静. 脂联素在胰岛素抵抗中的作用[J]. 国外医学卫生学分册, 2007, 34(5): 301-304.
- [22] Fang X, Sweeney G. Mechanisms regulating energy metabolism by adiponectin in obesity and diabetes [J]. Biochem Society Transactions, 2006, 34(5): 798-801.
- [23] 梁晓正, 张代富. 脂联素与冠心病研究进展[J]. 心血管病学进展, 2007, 28(6): 38.
- [24] Kim SG, Lee B, Kim DH, et al. Control of energy balance by hypothalamic gene circuitry involving two nuclear receptors, neuron-derived orphan receptor 1 and glucocorticoid receptor [J]. Molec Cell Biol, 2013, 33(19): 3826-3834.
- [25] Jorgensen SB, O'Neill HM, Sylow L, et al. Deletion of skeletal muscle SOCS3 prevents insulin resistance in obesity [J]. Diabetes, 2013, 62(1): 56-64.
- [26] 曲伸, 邹大进. SOCS-3 在瘦素抵抗及肥胖发病中的作用[J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(9): 1026-1028.
- [27] 江育仁. 脾健不在补贵在运[J]. 上海中医药杂志, 2002, (1): 4-7.
- [28] 陈光亮, 李莉, 严尚学, 等. 盐酸西布曲明对营养性肥胖大鼠的减肥作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(1): 55-58.

(收稿: 2013-10-13 修回: 2014-03-15)

第三次全国影像学中西医结合青年医师论坛会议在长沙召开

由中国中西医结合学会医学影像专业委员会主办, 湖南省中西医结合学会医学影像专业委员会和中南大学湘雅二院共同承办的第三届中国中西医结合医学影像青年医师论坛暨 2014 年度湖南省中西医结合学会医学影像学术年会, 于 2014 年 5 月 22-25 日在湖南省长沙市顺利召开, 会议共收到交流论文 33 篇, 共有 234 位来自全国各地从事中西医结合影像学研究的专家、学者注册参加了本次会议, 会议取得圆满成功。

湖南省中西医结合学会医学影像专业委员会主任委员周顺科教授主持开幕式, 中国中西医结合学会医学影像专业委员会张东友、许茂盛、侯健教授等亲临指导并演讲, 柳澄、方继良、詹松华、黄德健、严文远等委员、《中国中西医结合影像学杂志》编辑部主任刘斌等也参与了本次会议。本次会议还特别邀请了著名影像学专家卢光明教授。他们和湖南省众多知名专家一起就中西医结合影像学研究思路、医学影像技术进展和临床应用等相关内容, 共进行了 25 个专题讲座, 会议内容受到与会代表的高度评价。

中国中西医结合学会医学影像青年委员会副主任委员耿坚教授、青年委员赵耀德、纪建松、刘军、王建国、余成新、张彦彩、陈信坚、贺海东、姚学旺等青年学者参与了此次论坛, 他们和湖南省医学影像青年委员一起共进行了 19 个专题演讲。青年学者们的演讲语言流畅, 条理清楚、专业水准高, 多次将现场气氛推向高潮。会议期间, 张东友主任委员还主持召开了医学影像专业委员会的工作会议, 会议总结了第五届专业委员会工作成绩, 介绍了换届有关事宜, 并对第十三次全国会议进行了详细布置与周密安排。

本着节约务实、绿色环保的原则, 所有会议投稿、发言及专家讲座均以 PDF 文档刻录成光盘, 便于与会者学习与交流, 是一次成功的学术活动, 也达到了预期目的。

(刘军 耿坚 张东友供稿)