

桑叶提取物对 MSG 肥胖大鼠脂代谢的影响及其机制

文静, 张德芹*, 黄春丽, 张青霞

(天津中医药大学 中医药研究院, 天津 300193)

[摘要] **目的:**研究桑叶对 L-谷氨酸钠(MSG)诱导的肥胖大鼠脂代谢作用的机制。**方法:**乳鼠连续 7 d 皮下注射 $4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ L-谷氨酸钠,断乳后高脂喂养,复制 MSG 肥胖型大鼠模型。随机分为模型组,罗格列酮组($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),非诺贝特组($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),桑叶总多糖高、低剂量组($625, 312.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),总黄酮高、低剂量组($80, 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),总生物碱高、低剂量组($5\ 000, 2\ 500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)共 9 组;另取正常组大鼠 8 只,雌雄各半,每日上午 *ig* 给药。连续给药 8 周后,分别检测 MSG 大鼠血清、肝脏和骨骼肌中总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),和血清中游离脂肪酸(NEFA)含量;实时定量 PCR 检测肝脏和骨骼肌中过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α),肉毒碱棕榈酰转移酶-I (CPT I)和脂酰辅酶 A 氧化酶 (ACOX1)的基因表达水平。**结果:**与正常组相比,模型组大鼠血清、肝脏以及肌肉中脂质水平均显著升高($P < 0.01$),肝脏和骨骼肌中 PPAR α , CPT I 和 ACOX1 的基因相对表达量均明显下调($P < 0.01, P < 0.05$);与模型组相比,各给药组对 MSG 大鼠血清、肝脏和骨骼肌中 TC 和 TG 含量有一定调节作用($P < 0.01, P < 0.05$);另外对血清中游离脂肪酸也具有一定的降低作用。桑叶提取物对 MSG 大鼠肝脏和骨骼肌中 PPAR α , CPT I 和 ACOX1 的基因相对表达量均有上调作用($P < 0.01, P < 0.05$)。**结论:**桑叶可以通过激活 PPAR α 受体,调节脂肪酸氧化过程来达到改善 MSG 肥胖大鼠脂代谢紊乱的作用。

[关键词] 桑叶提取物; MSG 肥胖大鼠; 脂代谢

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)14-0111-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015140111

Effects of Mori Folium Extracts on Lipid Metabolism in MSG Rats WEN Jing, ZHANG De-qin*, HUANG Chun-li, ZHANG Qing-xia (Traditional Chinese Medicine (TCM) Research Institute, Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of the different Mori Folium extracts on lipid metabolism in sodium hydrogen glutamate (MSG) obese rats. **Method:** Subcutaneous injection of $4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ L-glutamate in new born SD rats for seven days was used to establish the MSG obese rat model, the modeling rats were randomly divided into model group, rosiglitazone group ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), fenofibrate group ($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), Mori Folium polysaccharide groups at dose of 625, 312.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, Mori Folium flavonoids groups at dose of 80, 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, and Mori Folium alkaloid groups at dose of 5 000, 2 500 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. Another 8 normal rats were as the normal group. The levels of lipid in serum and liver and the level of nonesterified fatty acid (NEFA) in serum were measured after administration for 8 weeks. Real-time PCR was used to detect the expression level of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α), carnitine palmitoyl transferase I (CPT I) and acyl-CoA oxidase 1 (ACOX1). **Result:** Compared with the normal group, the model group increased the level of lipid in serum, liver and skeletal muscle significantly ($P < 0.01$), and inhibited the expression of PPAR α , CPT I and ACOX1 ($P < 0.01, P < 0.05$). Compared with the model group, each of treatment groups has some improvements in the level of lipid in serum, liver and skeletal muscle and the level of NEFA in serum and the level of genes expression. **Conclusion:** Mori Folium can improve the lipid metabolism in MSG rats by activating the PPAR α receptor and regulating the process of fatty acid oxidation.

[Key words] Mori Folium extracts; MSG rats; lipid metabolism

[收稿日期] 20141013(007)

[基金项目] 高等学校博士学科点专项科研基金项目(20121210110012)

[第一作者] 文静, 硕士, 从事中药基本理论及临床应用研究, Tel:18222381737, E-mail: quietwen@163.com

[通讯作者] *张德芹, 博士生导师, 从事中药基本理论及临床应用研究, Tel:022-59596152, E-mail: deqin123@163.com

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 主要表达在肝脏,但在心肌细胞,肾近端小管上皮细胞,骨骼肌,大肠上皮细胞,内皮细胞和平滑肌细胞等也有发现。它是过氧化物酶体和线粒体的脂肪酸 β 氧化,酮体的合成以及全身脂质代谢的关键调节剂^[1]。正常生理条件下,当血中游离脂肪酸增多时,游离脂肪酸激活 PPAR α 受体,使脂肪酸氧化的某些蛋白表达增多,从而加速组织中脂肪酸摄取以及线粒体和过氧化物酶体的脂肪酸 β -氧化,促进脂肪酸的代谢。大量的实验研究表明^[2-4],桑叶中富含的多糖类、黄酮类和生物碱类成分对糖尿病模型动物都有一定的降糖调脂作用,但是其作用机制尚不十分清楚。笔者选取桑叶的这 3 类提取物,通过对 *L*-谷氨酸钠 (MSG) 肥胖大鼠血清、肝脏和骨骼肌脂质代谢及对 PPAR α 的影响,探讨桑叶调脂的作用机制。

1 材料

1.1 动物 SD 雄鼠 10 只,雌鼠 20 只,体重 (220 ± 20) g,由北京华阜康生物科技有限公司提供,合格证号 SCXK(京)2009-2004。适应性喂养 2 周后,雌雄交配,选取孕鼠 13 只,单笼饲养,均饲养于天津中医药大学实验动物中心,屏障环境,温度 (22 ± 2) °C,湿度 50% ~ 60%。

1.2 饲料 高脂饲料配方为 10% 猪油,1.5% 胆固醇,0.25% 胆盐,10% 蔗糖,78.25% 基础饲料(由北京诺康源生物科技有限公司提供)。

1.3 药物 桑叶总多糖、总黄酮和总生物碱提取物,分别含总多糖 80% (批号 130320),总黄酮 50% (批号 130325),1-脱氧野尻霉素 (DNJ) 1% (批号 130320,均由西安斯诺克生物技术有限公司提供)。罗格列酮(成都恒瑞制药有限公司,国药准字 H20030569),非诺贝特(法国利博福尼制药有限公司,批号 19456),MSG(美国 Sigma-Aldrich 公司,批号 BCBF3631V),阿拉伯树胶(天津市光复精细化工研究所,批号 20130808)。

1.4 试剂 胆固醇(TC)试剂盒(批号 131571),甘油三酯(TG)试剂盒(批号 136271),均由中生北控生物科技股份有限公司提供,游离脂肪酸(NEFA)试剂盒(日本 Wako 公司,批号 AMJ6133),Trizol RNA 提取试剂(美国 Invitrogen 公司,批号 66006),High Capacity cDNA Reverse Transcription 试剂盒(美国 Applied Biosystems 公司,批号 1309189),SYBR Green PCR Master Mix(美国 Applied Biosystems 公司,批号 1311014),引物合成(北京鼎国昌盛生物技

术有限责任公司)。

1.5 仪器 7020ISE 型全自动生化分析仪(日本日立公司),Enspire 型多功能酶标仪(美国 Perkin Elmer 公司),PC-1000 型 PCR 逆转录仪(美国 Perkin Elmer 公司),CFX96 型 Real-Time PCR 仪(美国 Bio-Red 公司),Allegra-64R 型高速离心机(美国 Molecular Devices 公司)。

2 方法

2.1 模型建立^[5] 乳鼠出生第 2 天起,4 g·kg⁻¹·d⁻¹ *ih L*-谷氨酸钠,连续 7 d;正常组注射等量生理盐水。21 d 断乳,正常组给予普通饲料,模型组给予高脂饲料,自由采食。每周称体重,观察体型变化。8 周后大鼠禁食 8 h 取眼眶静脉血检测血糖以及血脂,以模型大鼠空腹血糖,TC,TG 显著高于正常组为成模标准。

2.2 分组给药 筛选成模大鼠 72 只,雌雄各半。根据空腹血糖,采用随机区组法分为模型组,罗格列酮组(5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)^[6],非诺贝特组(100 mg·kg⁻¹·d⁻¹),桑叶总多糖高、低剂量组(625,312.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)^[7-8],桑叶总黄酮高、低剂量组(80,40 mg·kg⁻¹·d⁻¹)^[9-10],桑叶总生物碱高、低剂量组(5 000,2 500 mg·kg⁻¹·d⁻¹)^[11-12];另取正常组大鼠 8 只,雌雄各半。每日上午 *ig* 给药,体积为 20 mL·kg⁻¹,正常组和模型组 *ig* 同体积 5% 阿拉伯胶水溶液。

2.3 标本采集 给药 8 周后大鼠禁食(不禁水) 8 h,3.5% 水合氯醛 *ip* 麻醉,腹主动脉采血并离心取血清,迅速剖去肝脏和骨骼肌,液氮速冻后一并移入 -80 °C 冰箱冷贮备用。

2.4 检测方法

2.4.1 血清脂质检测 取血清,生化分析仪检测血清 TC,TG 的含量;采用 ACS-ACOD 法,多功能酶标仪读取 550 nm 波长下吸光度 *A* 并计算血清 NEFA 含量。

2.4.2 肝脏和骨骼肌脂质的检测 分别取肝脏和骨骼肌,生理盐水洗净,滤纸吸干水分,准确称重,加 9 倍量乙醇-丙酮(1:1)溶液,组织匀浆后,冰面静置 24 h,离心取上清液,全血自动生化分析仪检测 TC,TG 的含量。

2.4.3 RT-PCR 检测基因的表达 肝脏和骨骼肌分别研磨后,Trizol 法提取总 RNA,检测 RNA 样品纯度符合实验要求。每 10 μ L 体系 2 000 ng 总 RNA 为模板进行逆转录合成 cDNA。逆转录条件 25 °C,10 min;37 °C,120 min;85 °C,5 min,4 °C, ∞ , -20 °C

保存。取 2 μL cDNA 进行实时定量 PCR,以 β-actin 为内参,加入上下游引物各 0.5 μL,SYBR Green PCR Master Mix 10 μL,无酶双蒸水补足至总反应体系 20 μL,于 PCR 仪中进行反应。用 2^{-ΔΔC_t} 方法计算各基因的表达水平。引物序列见表 1。

2.5 统计方法 实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 11.0 软件,运用单因素方差分析进行各组间比较。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对血清脂质的影响 模型组大鼠血清中 TC, TG 和 NEFA 含量显著高于正常组 ($P < 0.01, P < 0.05$);与模型组相比,各给药组均能显著降低 MSG 大鼠血清中 TC, TG 含量 ($P < 0.01, P < 0.05$);罗格

表 1 RT-PCR 引物序列

Table 1 Primer sequences for real-time PCR

基因	引物 5'-3'
PPAR α	F:ACCTTGCTGAAGTACGGTGTGT
	R:ACTTGGGTTCCATGATGTCGCA
CPT I	F:AACTGGACCGTGAAGAGA
	R:CCTTGAAGAAGCGACCTT
ACOX1	F:CTGTTGCTCTGGTGGATG
	R:AGTGCTTGTGGTAAGATTCA
β-actin	F:ACGGTCAGGTCATCACTATCG
	R:GGCATAGAGGCTTTACGGATG

列酮组显著降低 MSG 大鼠血清中 NEFA 的含量 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 给药 8 周后 MSG 大鼠血脂含量测定 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Results of MSG rat lipid assay after 8 weeks of administration ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	NEFA/Eq·L ⁻¹
正常	-	1.79 ± 0.25	0.33 ± 0.06	0.79 ± 0.16
模型	-	2.39 ± 0.15 ⁴⁾	2.59 ± 0.28 ⁴⁾	1.47 ± 0.34 ³⁾
罗格列酮	5	1.64 ± 0.27 ²⁾	0.65 ± 0.27 ²⁾	0.73 ± 0.17 ²⁾
非诺贝特	100	1.76 ± 0.47 ²⁾	0.89 ± 0.21 ²⁾	0.91 ± 0.19
桑叶总多糖	625	2.04 ± 0.31 ¹⁾	0.93 ± 0.31 ²⁾	1.06 ± 0.17
	312.5	1.75 ± 0.33 ²⁾	0.76 ± 0.29 ²⁾	0.99 ± 0.19
桑叶总黄酮	80	1.98 ± 0.48 ¹⁾	0.99 ± 0.58 ²⁾	1.07 ± 0.21
	40	1.94 ± 0.40 ¹⁾	0.70 ± 0.30 ²⁾	1.03 ± 0.17
桑叶总生物碱	5 000	1.75 ± 0.26 ²⁾	0.67 ± 0.31 ²⁾	1.00 ± 0.11
	2 500	1.88 ± 0.26 ¹⁾	0.69 ± 0.21 ²⁾	1.04 ± 0.15

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与正常组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 3~6 同)。

3.2 对肝脏脂质的影响 模型组大鼠血清中 TC, TG 含量显著高于正常组 ($P < 0.01$);与模型组相比,各给药组均能显著降低 MSG 大鼠血清中 TC, TG 含量 ($P < 0.01$)。见表 3。

3.3 对骨骼肌脂质的影响 模型组大鼠血清中 TC, TG 含量显著高于正常组 ($P < 0.01$);与模型组相比,罗格列酮组、非诺贝特组和桑叶总生物碱高剂量组能显著降低 MSG 大鼠血清中 TC 含量 ($P < 0.01$);罗格列酮组、非诺贝特组、桑叶总黄酮高、低剂量组和总生物碱高剂量组能显著降低 MSG 大鼠血清中 TG 含量 ($P < 0.01$)。见表 4。

3.4 对肝脏中 3 种基因表达的影响 模型组大鼠肝脏中 PPAR α , CPT I, ACOX1 基因的相对表达量显著降低 ($P < 0.01, P < 0.05$);给药 8 周后,各给药组对 MSG 大鼠肝脏中 PPAR α 基因表达均有上调趋势,但只有桑叶总多糖低剂量组和总黄酮高剂量组

表 3 给药 8 周后 MSG 大鼠肝脏脂质含量测定 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Results of MSG rat liver lipid assay after 8 weeks of administration ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	TC /mmol·L ⁻¹	TG /mmol·L ⁻¹
正常	-	0.80 ± 0.03	1.08 ± 0.28
模型	-	1.12 ± 0.10 ⁴⁾	3.59 ± 0.66 ⁴⁾
罗格列酮	5	0.85 ± 0.06 ²⁾	2.28 ± 0.33 ²⁾
非诺贝特	100	0.67 ± 0.07 ²⁾	2.16 ± 0.48 ²⁾
桑叶总多糖	625	0.81 ± 0.07 ²⁾	2.45 ± 0.31 ²⁾
	312.5	0.83 ± 0.06 ²⁾	2.67 ± 0.27 ²⁾
桑叶总黄酮	80	0.76 ± 0.07 ²⁾	2.47 ± 0.24 ²⁾
	40	0.87 ± 0.08 ²⁾	2.40 ± 0.27 ²⁾
桑叶总生物碱	5 000	0.82 ± 0.08 ²⁾	2.50 ± 0.25 ¹⁾
	2 500	0.81 ± 0.05 ²⁾	2.47 ± 0.33 ¹⁾

表 4 给药 8 周后 MSG 大鼠骨骼肌脂质含量测定 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 4 Results of MSG rat skeletal muscle lipid assay after 8 weeks of administration ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	TC		TG	
		/mmol·L ⁻¹	/mmol·L ⁻¹	/mmol·L ⁻¹	/mmol·L ⁻¹
正常	-	0.20 ± 0.04	0.93 ± 0.36		
模型	-	0.26 ± 0.03 ⁴⁾	2.72 ± 0.39 ⁴⁾		
罗格列酮	5	0.20 ± 0.05 ²⁾	1.71 ± 0.69 ²⁾		
非诺贝特	100	0.20 ± 0.04 ²⁾	1.95 ± 0.43 ²⁾		
桑叶总多糖	625	0.25 ± 0.04	2.23 ± 0.50		
	312.5	0.24 ± 0.03	2.31 ± 0.58		
桑叶总黄酮	80	0.24 ± 0.03	2.04 ± 0.39 ²⁾		
	40	0.22 ± 0.02	1.67 ± 0.26 ²⁾		
桑叶总生物碱	5 000	0.20 ± 0.03 ²⁾	1.82 ± 0.49 ²⁾		
	2 500	0.24 ± 0.06	2.24 ± 0.67		

显著上调其相对表达量 ($P < 0.05$); 对于肝脏中 CPT I 基因的相对表达量, 除桑叶总黄酮高剂量组

以外均显著上调其相对表达量 ($P < 0.01, P < 0.05$); 除桑叶总黄酮高剂量组和总生物碱高剂量组以外, 其他给药组均显著上调肝脏中 ACOX1 的基因相对表达量 ($P < 0.01$)。见表 5。

3.5 对骨骼肌中 3 种基因表达的影响 模型组大鼠骨骼肌中 PPAR α , CPT I 基因的相对表达量显著降低 ($P < 0.01, P < 0.05$), ACOX I 基因表达显著升高 ($P < 0.05$); 给药 8 周后, 各给药组对 MSG 大鼠骨骼肌中 PPAR α 基因表达均有上调趋势, 除去桑叶总黄酮低剂量组和总生物碱低剂量组, 其他各组均显著上调其相对表达量 ($P < 0.01, P < 0.05$); 对于骨骼肌中 CPT I 基因的相对表达量, 除桑叶中多糖高剂量组和总生物碱高剂量组以外均显著上调其相对表达量 ($P < 0.01, P < 0.05$); 各剂量组对骨骼肌中 ACOX1 基因相对表达量也有上调趋势, 但只有桑叶总多糖低剂量组和总黄酮高剂量组显著上调 ($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 6。

表 5 MSG 大鼠肝脏中 PPAR α , CPT I 和 ACOX1 的基因相对表达 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 5 Relative expression of PPAR, CPT I and ACOX1 in liver of MSG rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	mRNA/2 ^{-$\Delta\Delta C_t$}		
		PPAR α	CPT I	ACOX1
正常	-	0.91 ± 0.43	0.96 ± 0.37	1.01 ± 0.25
模型	-	0.09 ± 0.05	0.08 ± 0.02 ³⁾	0.20 ± 0.04 ⁴⁾
罗格列酮	5	0.23 ± 0.07	0.30 ± 0.07 ²⁾	3.11 ± 0.66 ²⁾
非诺贝特	100	0.26 ± 0.12	0.33 ± 0.01 ²⁾	0.48 ± 0.10 ²⁾
桑叶总多糖	625	0.12 ± 0.04	0.24 ± 0.05 ²⁾	0.47 ± 0.07 ²⁾
	312.5	0.21 ± 0.03 ¹⁾	0.32 ± 0.08 ¹⁾	0.46 ± 0.05 ²⁾
桑叶总黄酮	80	0.19 ± 0.02 ¹⁾	0.36 ± 0.15	0.48 ± 0.14
	40	0.18 ± 0.05	0.39 ± 0.11 ¹⁾	0.51 ± 0.11 ²⁾
桑叶总生物碱	5 000	0.14 ± 0.04	0.32 ± 0.05 ²⁾	0.49 ± 0.17
	2 500	0.17 ± 0.08	0.37 ± 0.07 ²⁾	0.56 ± 0.10 ²⁾

表 6 MSG 大鼠肌肉中 PPAR α , CPT I 和 ACOX1 的基因相对表达 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 6 Relative expression of PPAR, CPT I and ACOX1 in liver of MSG rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	mRNA/2 ^{-$\Delta\Delta C_t$}		
		PPAR α	CPT I	ACOX1
正常	-	0.99 ± 0.07	1.02 ± 0.26	0.99 ± 0.21
模型	-	0.22 ± 0.05 ⁴⁾	0.18 ± 0.04 ⁴⁾	1.48 ± 0.36 ³⁾
罗格列酮	5	0.75 ± 0.11 ²⁾	0.68 ± 0.15 ²⁾	1.59 ± 0.48
非诺贝特	100	0.67 ± 0.09 ²⁾	0.39 ± 0.10 ¹⁾	1.74 ± 0.34
桑叶总多糖	625	0.56 ± 0.09 ²⁾	0.81 ± 0.32	1.72 ± 0.37
	312.5	0.36 ± 0.05 ¹⁾	0.34 ± 0.05 ²⁾	2.58 ± 0.63 ²⁾
桑叶总黄酮	80	1.08 ± 0.26 ²⁾	0.82 ± 0.28 ¹⁾	2.10 ± 0.65 ¹⁾
	40	0.34 ± 0.08	0.29 ± 0.02 ²⁾	1.63 ± 0.32
桑叶总生物碱	5 000	0.63 ± 0.17 ¹⁾	0.48 ± 0.15	1.86 ± 0.12
	2 500	0.44 ± 0.16	0.55 ± 0.12 ²⁾	1.36 ± 0.32

4 讨论

MSG 肥胖大鼠,由于下丘脑损伤,功能异常内分泌失调并且饲以高脂饲料导致肥胖。与正常大鼠相比,表现为向心性肥胖,腹部、皮下脂肪堆积,体型异常,从而引起糖脂代谢紊乱^[13],进而胰岛素抵抗。新生乳鼠皮下注射 MSC 成活率较高,可操作性强,是较理想的胰岛素抵抗肥胖大鼠模型。

PPAR α 主要参与控制脂蛋白代谢、脂肪酸氧化等途径,调节与脂肪酸代谢相关基因的表达,具有良好的调脂作用。CPT I 是线粒体脂肪酸 β -氧化的限速酶,它决定线粒体 β -氧化的速度。ACOX1 是过氧化物酶体脂肪酸 β -氧化的限速酶,它决定过氧化物酶体的氧化速度^[14]。在正常人体内,脂肪酸代谢存在自我调节的机制,脂肪酸向非脂肪组织的输送是根据组织的需要。长期营养过度,脂肪酸进入组织的量超过了需要量,过多的脂肪酸便作为 PPAR α 的配体,使 PPAR α 表达水平上调,继而诱导线粒体、过氧化物酶体内促进脂肪酸氧化的酶基因的表达,使脂肪分解,过剩的能量便以热的形式释放^[15]。在本次实验中,桑叶提取物激活 MSG 肥胖大鼠 PPAR α ,激活的 PPAR α 受体复合物进入细胞核,并诱导线粒体和过氧化物酶体 β -氧化途径中下游基因 CPT1, ACOX1 等的表达,促进脂肪酸的分解代谢。实验结果表明,给药后各组肝脏和骨骼肌中 PPAR α 相对表达量均一定程度升高,并诱导 CPT1 和 ACOX1 表达水平上调,增加了组织中脂肪酸的氧化,进而达到降低 MSG 大鼠血清中游离脂肪酸浓度的效果,与非诺贝特作用机制具有相似的效应。Larsla Cour Poulsen 等人表明^[16],在肝脏和骨骼肌中 PPAR α 都诱导脂肪酸氧化,但 PPAR α 高表达于肝脏中,骨骼肌中 PPAR α 的表达更多的是与运动相关。本次实验结果显示,经桑叶不同提取物作用后 MSG 大鼠的骨骼肌比肝脏中 PPAR α 基因相对表达量上调效果好,是否桑叶降脂的靶点更倾向于骨骼肌,有待更深一层的探讨。

PPAR α 激动剂在干预脂代谢紊乱的疾病中发挥了重要作用,具有良好的调脂、减重等作用。本次实验仅从 PPAR α 调节脂肪酸氧化这一降脂途径探讨了桑叶在调节脂代谢方面的作用机制,也为今后从脂蛋白代谢、细胞摄入脂肪酸等其他脂代谢过程的研究做了铺垫。

[参考文献]

[1] Walter Wahli, Liliane Michalik. PPARs at the

crossroads of lipid signaling and inflammation [J]. *Cell*, 2012, 23(7): 351-363.

- [2] 李向荣,陈菁菁,刘晓光. 桑叶总黄酮对高脂血症动物的降血脂效应 [J]. *中国药学杂志*, 2009, 44(21): 1630-1633.
- [3] 任岩海,刘洪凤,韩智学. 桑叶多糖对 2 型糖尿病大鼠血糖血脂的影响 [J]. *中医药学杂志*, 2013, 41(1): 20-21.
- [4] 曾艺涛,秦樱瑞,杨娟,等. DNJ 对糖脂代谢机理的影响研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2013, 34(22): 381-384.
- [5] Bunyan J, Murrell E A, Shah P P. The introduction of obesity in rodents by means of monosodium glutamate [J]. *Br J Nutr*, 1976, 35(1): 25-39.
- [6] 李平平. PPAR α/γ 双激动剂西格列梭对胰岛素抵抗和脂质紊乱的改善作用及其作用机制研究 [D]. 北京:中国协和医科大学中国医学科学院, 2006: 85.
- [7] 陈建国,步文磊,来伟旗,等. 桑叶多糖降血糖作用及其机制研究 [J]. *中草药*, 2011, 42(3): 515-520.
- [8] 陈建国,来伟旗,步文磊,等. 桑叶多糖调节血糖及其作用机制的实验研究 [J]. *中国预防医学杂志*, 2009, 10(12): 1126-1128.
- [9] 朱玉霞,邹德平,刘学鹏,等. 桑叶黄酮对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗影响的研究 [J]. *四川医学*, 2008, 29(9): 1114-1116.
- [10] 江正菊,宁林玲,胡霞敏,等. 桑叶总黄酮对高脂诱导大鼠高血脂及高血糖的影响 [J]. *中药材*, 2011, 34(1): 108-111.
- [11] Magdalena Jeszka-Skowrona, Ewa Flaczyk, Jan Jeszka, et al. Mulberry leaf extract intake reduces hyperglycaemia in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats fed high-fat diet [J]. *J Funct Foods*, 2014, 8(5): 9-17.
- [12] Tsuyoshi Tsuduki, Ikuko Kikuchi, Toshiyuki Kimura, et al. Intake of mulberry 1-deoxyojirimycin prevents diet-induced obesity through increases in adiponectin in mice [J]. *Food Chemistry*, 2013, 139(1/4): 16-23.
- [13] 丁世英,申竹芳,谢明智. MSG 肥胖大鼠胰岛素抵抗特征的初步研究 [J]. *中国药理学通报*, 2001, 17(2): 181-185.
- [14] 王晓凌. 高脂饮食大鼠的胰岛素抵抗及肝脂肪酸的代谢 [D]. 石家庄:河北医科大学, 2008: 80.
- [15] Unger R H, Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders [J]. *Faseb J*, 2001, 15(2): 312-321.
- [16] Larsla Cour Poulsen, Majken S, Susanne Mandrup. PPARs: Fatty acid sensors controlling metabolism [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23(6): 631-639.

[责任编辑 聂淑琴]