

· 药物代谢 ·

## GC-MS分析玉米须对2型糖尿病大鼠脂肪组织的影响

董文婷, 孙建峰, 庄岩, 王伟明\*

(黑龙江省中医药科学院 中药所, 哈尔滨 150036)

**[摘要]** 目的:基于GC-MS技术分析玉米须水煎液对2型糖尿病(T2DM)大鼠脂肪组织中脂肪酸组成的影响,阐明玉米须水煎液调节脂代谢紊乱的作用机制。方法:采用高糖高脂饲料结合腹腔注射 $35\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 链脲佐菌素(STZ)复制T2DM大鼠模型,随机分为模型组、二甲双胍组、玉米须水煎液低、中、高剂量( $5.4, 10.8, 21.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )组,连续给药4周。腹主动脉取血清,用于游离脂肪酸(FFAs),血脂[总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白(HDL-C),低密度脂蛋白(LDL-C)]的测定;并对脂肪组织进行病理切片观察;同时,应用GC-MS技术及多元统计分析方法考察脂肪组织中脂肪酸组成。结果:经玉米须水煎液治疗后,T2DM大鼠血清中FFAs,TC,TG,HDL-C,LDL-C含量均有所回调;且与模型组相比,给药后大鼠脂肪细胞形态、巨噬细胞浸润、血管充血等现象均有不同程度的恢复。GC-MS分析发现,T2DM大鼠脂肪组织中棕榈酸、硬脂酸含量明显升高,而十四烷酸,十五烷酸,棕榈油酸,油酸,5,8,11,14-二十烷四烯酸等含量明显下降,玉米须不同剂量组对差异表达的脂肪酸均具有回调作用。结论:玉米须可回调脂肪组织中脂肪酸含量且恢复脂肪组织正常形态,具有调节T2DM大鼠脂代谢紊乱的作用。

**[关键词]** 玉米须; 2型糖尿病; 脂代谢; 脂肪组织; 气相色谱-质谱

**[中图分类号]** R285;R289;R22;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)15-0116-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201712

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200521.1822.002.html>

**[网络出版日期]** 2020-5-22 11:30

### Effect of Corn Silk on Adipose Tissues in Type 2 Diabetic Rats Based on GC-MS

DONG Wen-ting, SUN Jian-feng, ZHUANG-Yan, WANG Wei-ming\*

(Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang Academy of Chinese Medical Sciences, Harbin 150036, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the regulation effect of corn silk on fatty acid compositions in adipose tissues of rats with type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), and explore the mechanism of corn silk water decoction for lipid metabolism disorder in . **Method:** Rat model of T2DM was established by high-sugar and high-fat diet combined with intraperitoneal injection of  $35\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  streptozocin (STZ). They were randomly divided into model group, metformin group, and low, medium and high dose groups ( $5.4, 10.8, 21.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) of corn silk decoction, with administration of 4 weeks. Serum was taken from the abdominal aorta for the determination of free fatty acids (FFAs), blood lipids [total cholesterol(TC), triglyceride(TG), high-density lipoprotein(HDL-C), low density lipoprotein(LDL-C)], and adipose tissue was taken for pathological section analysis. At the same time, GC-MS technology and multivariate statistical analysis methods were adopted to investigate the fatty acid compositions in adipose tissue. **Result:** After treatment with corn silk decoction, the contents of FFAs, TC, TG, HDLC and LDLC in T2DM rats were all reversed. As compared with the model group, the morphology of rat adipocytes, macrophage infiltration, vascular

**[收稿日期]** 20200408(003)

**[基金项目]** 国家现代农业产业技术体系建设专项(CARS-21);黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2019H090);哈尔滨市应用技术研究与开发项目(2017RAGYJ009)

**[第一作者]** 董文婷, 硕士, 从事中药学研究, Tel: 0451-55653086, E-mail: 1776427432@qq.com

**[通信作者]** \* 王伟明, 从事中药学研究, Tel: 0451-55653086, E-mail: zyyjy@163.com

congestion and other phenomena were restored after administration. GC-MS analysis showed that the contents of palmitic acid and stearic acid in the adipose tissue of T2DM rats were significantly increased, while the contents of tetradecanoic acid, pentadecanoic acid, 9-octadecenoic acid, 9-hexadecenoic acid and 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoic acid were decreased significantly, and all the dose groups of corn silk had a reversing effect on differentially expressed fatty acids. **Conclusion:** Corn silk can be able to reverse the fatty acid content in adipose tissue and restore the morphology of adipose tissue, with a regulating effect on the lipid metabolism disorder in T2DM rats.

**[Key words]** corn silk; type 2 diabetes; lipid metabolism; adipose tissue; GC-MS

2型糖尿病(T2DM)全球发病率较高,胰岛素分泌相对不足或外周胰岛素抵抗为其主要病因,临床表现为血糖长期处于高水平状态,常伴随脂代谢、蛋白质代谢、电解质代谢紊乱等,也称代谢综合征<sup>[1-2]</sup>。

研究表明,T2DM患者出现高糖血症后,过多的血糖不能进行正常分解,发生糖-脂转化,产生大量的甘油三酯(TG),大量沉积在脂肪组织中;同时为满足机体正常需求,脂肪组织代偿性脂肪分解代谢增强,分解生成的高游离脂肪酸(FFAs)含量升高,造成机体脂代谢异常<sup>[3]</sup>。相反,当脂代谢异常后,FFAs抑制胰岛素受体底物-1(IRS-1)的表达,降低胰岛素与靶组织结合的生物学效应,造成胰岛素抵抗,导致糖代谢紊乱<sup>[4]</sup>。因此糖、脂代谢紊乱在2型糖尿病发生、发展过程中相互影响,并呈现恶性循环。

玉米须来源于禾本科植物玉米(*Zea mays*)的花柱与柱头。传统医学认为其具有利湿退黄、降压、利尿消肿等功效<sup>[5]</sup>。现代研究表明黄酮类、多糖类等活性成分确具有降血糖作用<sup>[6-8]</sup>。前期实验课题组对玉米须降糖作用及作用机制进行研究,发现玉米须能够调节T2DM大鼠糖、脂质代谢,改善胰岛素抵抗,同时具有抗氧化应激的作用<sup>[9-10]</sup>。脂肪组织作为糖、脂代谢的重要靶器官,有关T2DM模型大鼠脂肪组织中、长链脂肪酸含量的测定鲜见报道。故本文以脂肪组织为靶点,评价玉米须对T2DM大鼠脂代谢调节作用,并运用GC-MS技术考察玉米须对脂肪组织中脂肪酸含量的影响,结合病理观察阐明玉米须对T2DM大鼠糖、脂代谢调节作用机制。

## 1 材料

**1.1 药物** 玉米须药材于2017年9月采自黑龙江省农业科学院齐齐哈尔分院,经王伟明研究员鉴定为玉米(*Zea mays*)的花柱与柱头;制备方法参考前期实验方法<sup>[11]</sup>,玉米须用水煎煮提取、浓缩。将干燥的玉米须剪短至2~3 cm,加10倍量水煎煮2次,

每次3 h,合并滤液80 °C减压浓缩,低温保存备用。分别配成0.27,0.54,1.08 kg·L<sup>-1</sup>的溶液。

**1.2 动物** SPF级雄性Wistar大鼠,体质量(200±20)g,由辽宁长生生物技术有限公司提供[动物许可证号SCXK(辽)2015-0001]。基础饲料,高糖高脂饲料(10%猪油,15%蔗糖,10%蛋黄粉,2.5%胆固醇,0.5%胆酸钠,62%基础饲料),均购于北京科奥协力饲料有限公司。大鼠饲养于黑龙江省中医药科学院动物实验中心,自由取食、饮水,每天给予光照12 h,进行1周的适应性饲养后,开始实验操作。本研究严格按照黑龙江省实验动物伦理使用指南的建议进行。实验由黑龙江省动物管理委员会指导,由黑龙江省中医药科学院动物伦理委员会批准([2011]93)。

**1.3 仪器** Gas Chromatograph Clarus 680-Mass Spectrometer Clarus SQ 8T(配套电子轰击EI离子源,美国PE公司);BSA224S-CW型1/1万分析天平(赛多利斯科学仪器北京有限公司);BCD-649WDEC型低温冰箱(青岛海尔股份有限公司);ST16R型低温高速离心机(美国ThermoFisher Scientific公司);MDF-382E9(N)型超低温冰箱(日本SANYO公司);S210-K型pH计[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];HWS26型电热恒温水浴锅(上海一恒科学仪器有限公司);Infinite M200 PRO型酶标仪(瑞士Tecan公司)。

**1.4 试剂** 链脲佐菌素(STZ,美国Sigma公司,批号S0130);盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,批号1279225A8);总胆固醇(TC)检测试剂盒、甘油三酯(TG)检测试剂盒,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)检测试剂盒、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测试剂盒,FFAs检测试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为20171107,20171106,20180409);甲醇、乙腈(色谱纯,德国默克公司);蒸馏水(广州屈臣氏食品饮料有限公司);三氯甲烷(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);氢氧化钾(分析纯,西陇科学股份有限公司);正己烷(色谱

纯,天津市科密欧化学试剂有限公司),苏木素-伊红(HE, Biosharp)。

## 2 方法

### 2.1 动物造模及给药

**2.1.1 建立 T2DM 大鼠模型** 参考文献[12-14], Wistar 雄性大鼠 80 只,按体质量随机分成空白组 10 只、模型组 70 只。空白组大鼠喂养基础饲料,其余大鼠喂食高糖高脂饲料,4 周后,所有大鼠禁食不禁水 12 h,模型组单次腹腔注射  $35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的 STZ 溶液,空白组则注射同体积柠檬酸缓冲液。72 h 后尾静脉取血测定血糖,选取空腹血糖值  $\geq 16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  且持续 2 周不变者作为 T2DM 模型大鼠。

**2.1.2 给药方法** 将 50 只符合 T2DM 模型大鼠,随机分为 5 组,分别为模型组,二甲双胍组(阳性对照组),玉米须低剂量组(玉低组),玉米须中剂量组(玉中组),玉米须高剂量组(玉高组),每组 10 只;空白组和模型组大鼠灌胃给予同体积蒸馏水,二甲双胍组灌胃给予二甲双胍片溶液  $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,玉米须组灌胃给予玉米须水煎液,根据其临床用量<sup>[15]</sup>,分别以 1, 2, 4 倍剂量换算成大鼠的给药量,低、中、高分别为  $5.4, 10.8, 21.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,连续给药 4 周。

**2.2 样本采集** 给药 4 周后,所有大鼠禁食不禁水 12 h,腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉,腹主动脉取血,  $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,分离血清,于  $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱中保存备用,用于 FFAs, TC, TG, HDLC, LDLC 的测定;同时另取睾丸及附睾周边的白色脂肪组织,用生理盐水冲洗并用滤纸吸干多余水分,一部分用锡纸包好置于  $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱中保存,用于 GC-MS 检测;经过 10% 中性甲醛(pH 7.2)固定,组织修切,石蜡包埋,常规切片,HE 染色,乙醇梯度脱水,透明,封片,最后进行光学显微镜观察。

**2.3 血清中游离脂肪酸、血脂(TC, TG, HDL-C, LDL-C)含量测定** 采用酶法测定 FFAs, COD-PAP 法测血清中 TC 含量, GPO-PAP 酶法测血清中 TG 含量、采用直接法测血清中 HDL-C 和 LDL-C 含量。具体操作步骤及计算方法严格按照相应试剂盒说明书要求进行操作及计算,并采用 PRO 酶标仪进行测定相应的吸光度  $A$  计算相应的含量。

**2.4 脂肪组织提取及甲酯化<sup>[16]</sup>** 精密称取脂肪组织约 0.5 g,置于 20 mL 样本瓶中,加入甲醇-三氯甲烷(2:1)混合液 12 mL,用匀浆机打碎,密封,于  $30 \text{ }^{\circ}\text{C}$  下超声 40 min,过滤,氮吹至干。

精密称取上述提取的脂肪约 0.15 g,置于 20 mL 样本瓶中,加入氢氧化钾-甲醇( $1.0 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )溶液

5 mL,密封,于  $30 \text{ }^{\circ}\text{C}$  下超声 10 min,加入正己烷 5.0 mL 密封,于  $30 \text{ }^{\circ}\text{C}$  下超声 10 min,静置分层,吸取上层溶液,过  $0.22 \text{ }\mu\text{m}$  微孔滤膜,装入样瓶,待测。

**2.5 气相色谱-质谱联用条件** 色谱条件:Elite-5MS 毛细管色谱柱( $0.25 \text{ mm} \times 30 \text{ m}, 0.25 \text{ }\mu\text{m}$ );载气氦气;体积流量  $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ;进样口温度  $250 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ;进样量  $4 \text{ }\mu\text{L}$ ,分流比为 15:1;程序升温,初始  $50 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ,以  $50 \text{ }^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$  升至  $180 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ,再以  $1 \text{ }^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$  升温速率升至  $195 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (保持 3 min),最后以  $2 \text{ }^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$  升温至  $230 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

质谱条件:GC-MS 接口温度  $250 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ;电离方式电子轰击电离(EI),电离能量 70 eV;离子源温度  $250 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ;采集方式 MS Scan;扫描质量范围  $m/z$  50 ~ 500;扫描时间 4.1 ~ 38.1 min,谱图检索。

**2.6 脂肪酸相对含量分析** 经过 GC-MS 分析检测得各组大鼠脂肪组织中脂肪酸总离子流图。图中每个保留时间对应一种挥发性物质,采用 Nist MS Search Version 2.2 谱库与质谱数据比较,根据纯度、正向/反向匹配系数,进行初步定性。同时,利用峰面积归一法进行定量,各种脂肪酸的相对含量以该物质峰面积占总峰面积的百分含量计数。

**2.7 数据处理** 采用 SPSS 19.0 软件对实验数据进行单因素方差分析( $F$  检验)。数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间差异采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  表示显著差异,  $P < 0.01$  表示极显著差异。

## 3 结果

**3.1 FFAs, TC, TG, HDL-C, LDL-C 含量结果** 与空白组大鼠相比, T2DM 大鼠血清中 HDL-C 含量明显降低,而 TC, TG, LDL-C 含量均明显升高( $P < 0.01$ ),经过玉米须给药治疗四周后,高、中、低剂量组 TC 和 LDL-C 含量均明显降低( $P < 0.01$ ), TG 和 HDL-C 含量在中高剂量组分别有明显下降和升高,但在低剂量组无显著性差异,并且 TC, TG, HDL-C, LDL-C 均有呈现剂量依赖性,见表 1。

**3.2 脂肪组织病理观察** 空白组大鼠脂肪细胞形态完整正常;模型组的脂肪细胞体积明显比空白组增大,细胞呈现扁平细长的病理性改变,且伴有巨噬细胞浸润、血管充血等现象;二甲双胍组脂肪细胞体积较模型组减小,血管充血情况减轻;经过玉米须给药治疗后,脂肪细胞体积均有明显的减小,脂肪组织形态有所恢复。见图 1。

### 3.3 大鼠脂肪组织中脂肪酸 GC-MS 分析结果

**3.3.1 脂肪酸质谱图及结构鉴定结果** 经 GC-MS 数据采集后,得 19 种脂肪酸,见图 2;采用 Nist MS

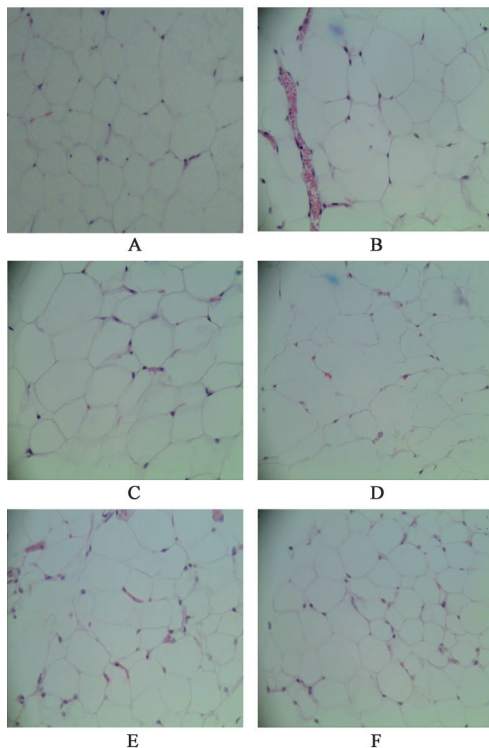
表1 各组大鼠血脂及血清游离脂肪酸含量变化( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Table 1 Changes of blood lipids and free fatty acids in rats( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

mmol·L<sup>-1</sup>

| 组别   | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> | TC                      | TG                      | HDL-C                   | LDL-C                   | FFAs                    |
|------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 空白   | -                     | 1.78±0.20               | 0.67±0.10               | 0.38±0.02               | 0.32±0.04               | 0.52±0.07               |
| 模型   | -                     | 4.25±0.57 <sup>1)</sup> | 1.62±0.27 <sup>1)</sup> | 0.17±0.04 <sup>1)</sup> | 1.83±0.18 <sup>1)</sup> | 2.04±0.17 <sup>1)</sup> |
| 二甲双胍 | 0.2                   | 2.91±0.27 <sup>3)</sup> | 0.91±0.19 <sup>3)</sup> | 0.34±0.04 <sup>3)</sup> | 0.50±0.07 <sup>3)</sup> | 0.66±0.05 <sup>3)</sup> |
| 玉米须  | 5.4                   | 3.29±0.49 <sup>3)</sup> | 1.45±0.22 <sup>2)</sup> | 0.23±0.04 <sup>3)</sup> | 0.59±0.09 <sup>3)</sup> | 0.91±0.10 <sup>3)</sup> |
|      | 10.8                  | 3.11±0.44 <sup>3)</sup> | 1.09±0.20 <sup>3)</sup> | 0.28±0.05 <sup>3)</sup> | 0.57±0.07 <sup>3)</sup> | 0.86±0.09 <sup>3)</sup> |
|      | 21.6                  | 2.77±0.43 <sup>3)</sup> | 0.89±0.24 <sup>3)</sup> | 0.29±0.05 <sup>3)</sup> | 0.53±0.09 <sup>3)</sup> | 0.70±0.09 <sup>3)</sup> |

注:与空白组比较<sup>1)</sup>P<0.01;与模型组比较<sup>2)</sup>P<0.05,<sup>3)</sup>P<0.01。



A. 空白组; B. 模型组; C. 二甲双胍组; D. 玉米须低剂量组; E. 玉米须中剂量组; F. 玉米须高剂量组

图1 各组大鼠脂肪组织病理观察(HE, ×40)

Fig. 1 Pathological observation of adipose tissue in each group (HE, ×40)

Search Version 2.2 谱库与质谱数据比较,根据纯度、正向/反向匹配系数,确定19种脂肪酸的结构及名称,见表2。

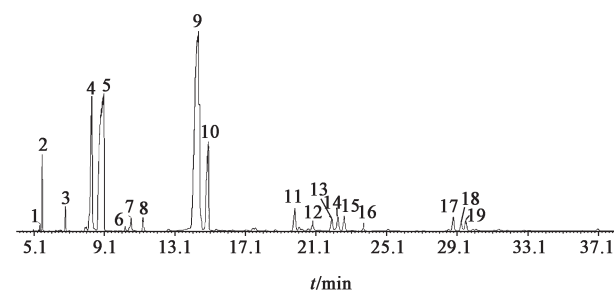


图2 脂肪组织中脂肪酸总离子流

Fig. 2 Total ion flow diagram of fatty acids in adipose tissue

**3.3.2 多元统计分析结果** 将归一化后峰面积导入 Metaboanalyst-Statistical Analysis 中进行 PCA 及 PLS-DA 分析。由图可见空白组与 T2DM 大鼠模型组内聚类较好且组间代谢轮廓区分明显,表明模型组大鼠脂肪组织中中长链脂肪酸含量确实发现改变;经玉米须治疗后,大鼠代谢轮廓远离模型组而趋向于空白组,结果提示玉米须可显著回调模型大鼠脂肪组织中某些脂肪酸含量,进而恢复脂肪组织在脂代谢中的作用。为了更加直观的看出 19 种游离脂肪酸的改变趋势,将峰面积导入 TBoo1 软件,进行热图绘制,并将玉米须对 19 种脂肪酸的回调作用进行总结。除 15-甲基-十六烷酸、二十烷酸、顺式-7, 10, 13, 16-二十二碳四烯酸等脂肪酸外,玉米须不同剂量组均对其他脂肪酸具有不同程度的回调作用。其中肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈油酸、棕榈酸、油酸、硬脂酸和 5, 8, 11, 14-二十烷四烯酸等脂肪酸在模型组中具有显著差异,玉米须对其作用明显,故将其含量以箱线图以表示,见表 3,图 3, 4。

#### 4 讨论

脂肪组织是体内最大的“能源库”,能量主要以甘油三酯(TG)的形式存储在脂肪组织的脂质小滴中,参与机体能量代谢,具有维持体温、缓冲保护作用<sup>[17]</sup>。随着现代生理学研究,发现脂肪组织在机体糖、脂、氨基酸等代谢过程中均发挥调节作用,故将脂肪组织重新定义为一个极其重要的内分泌系统<sup>[18]</sup>。

脂肪组织作为主要的脂代谢器官与 2 型糖尿病密切相关。正常情况下,当机体需要调动内源性能量储备时,脂肪组织通过脂解过程释放出相应的 FFAs,这些 FFAs 被运送到外周机制并作为  $\beta$  氧化与 ATP 再合成基质,因此,绝大多数 FFAs 来自于脂肪组织。但是在机体不同病理状态下,FFAs 氧化的量可以呈现出很大的差异。2 型糖尿病伴随脂肪代谢紊乱,脂肪过度堆积,导致脂肪分解活跃,大量 FFAs 进入血液,发生高 FFAs 血症,过多的 FFAs 通过抑制

表2 19种脂肪酸的结构鉴定分析结果及2型糖尿病大鼠变化趋势

Table 2 Structural identification and analysis results of 19 fatty acids

| No. | $t_R$ /min | 化合物名称                   | 分子式  | 匹配度 | 反向匹配度 | 变化倍数 <sup>1)</sup> | 变化趋势 <sup>1)</sup> |
|-----|------------|-------------------------|--|-----|-------|--------------------|--------------------|
| 1   | 5.45       | 顺式-9-十四烷烯酸              | C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> | 887 | 913   | 5.88               | ↓                  |
| 2   | 5.57       | 十四烷酸(肉豆蔻酸)              | C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> | 856 | 873   | 1.53               | ↓                  |
| 3   | 6.89       | 十五烷酸                    | C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> | 927 | 930   | 3.94               | ↓                  |
| 4   | 8.37       | 十六烷烯酸(棕榈油酸)             | C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> | 928 | 929   | 2.28               | ↓                  |
| 5   | 9.07       | 15-甲基-十六烷酸              | C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> | 838 | 845   | 1.13               | ↓                  |
| 6   | 10.30      | 十六烷酸(棕榈酸)               | C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> | 838 | 906   | 3.99               | ↑                  |
| 7   | 10.62      | 顺式-10-十七烷烯酸             | C <sub>17</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> | 916 | 925   | 1.80               | ↓                  |
| 8   | 11.28      | 十七烷酸                    | C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> | 912 | 919   | 1.75               | ↓                  |
| 9   | 14.43      | 9-十八烷烯酸(油酸)             | C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> | 926 | 927   | 1.44               | ↓                  |
| 10  | 15.00      | 十八烷酸(硬脂酸)               | C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> | 924 | 924   | 1.37               | ↑                  |
| 11  | 19.90      | 5,8,11,14-二十烷四烯酸        | C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> | 921 | 922   | 4.01               | ↓                  |
| 12  | 20.89      | 8,11,14-二十碳三烯酸          | C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> | 829 | 906   | 1.36               | ↓                  |
| 13  | 21.99      | 顺式-11,14-二十烷二烯酸         | C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> | 912 | 919   | 1.20               | ↓                  |
| 14  | 22.31      | 顺式-11-二十烯酸              | C <sub>20</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub> | 915 | 917   | 1.54               | ↑                  |
| 15  | 22.69      | 顺式-甲基-11-二十烯酸           | C <sub>20</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub> | 916 | 919   | 2.23               | ↓                  |
| 16  | 23.77      | 二十烷酸                    | C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub> | 873 | 886   | 1.16               | ↑                  |
| 17  | 28.87      | 4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸 | C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> | 902 | 920   | 4.60               | ↓                  |
| 18  | 29.31      | 顺式-7,10,13,16-二十二碳四烯酸   | C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> | 879 | 881   | 2.34               | ↓                  |
| 19  | 29.55      | 二十二烷酸                   | C <sub>22</sub> H <sub>44</sub> O <sub>2</sub> | 906 | 912   | 3.36               | ↓                  |

注: <sup>1)</sup>与T2DM模型大鼠相比变化倍数及趋势。

表3 玉米须水煎液对脂肪组织中19种脂肪酸的回调作用

Table 3 Callback effect of corn silk decoction on 19 fatty acids in adipose tissue

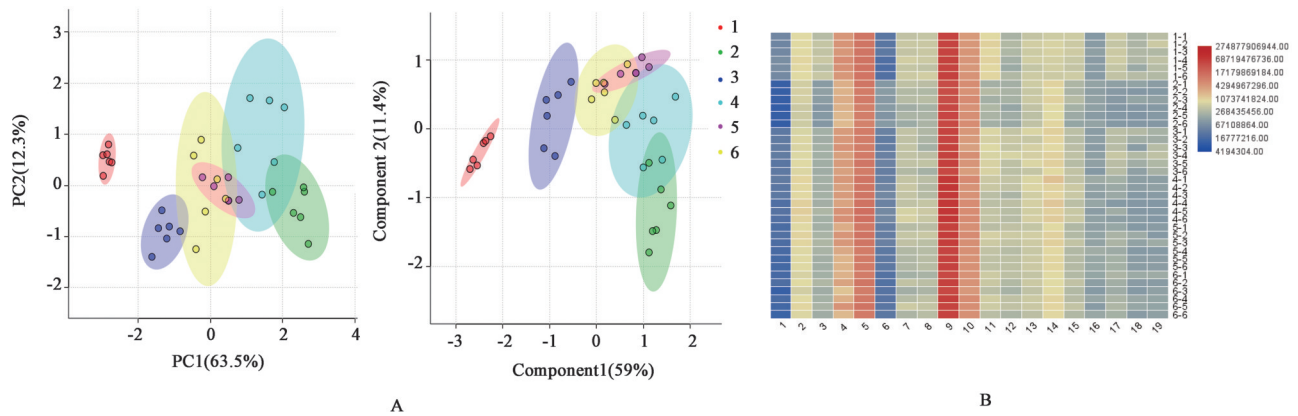
| No. | 名称          | Y               | YD              | YZ              | YG              | No. | 名称                      | Y               | YD              | YZ              | YG              |
|-----|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1   | 顺式-9-十四烷烯酸  | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | 11  | 5,8,11,14-二十烷四烯酸        | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> |
| 2   | 十四烷酸(肉豆蔻酸)  | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | 12  | 8,11,14-二十碳三烯酸          | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> |
| 3   | 十五烷酸        | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | 13  | 顺式-11,14-二十烷二烯酸         | + <sup>1)</sup> | -               | -               | + <sup>2)</sup> |
| 4   | 十六烷烯酸(棕榈油酸) | + <sup>2)</sup> | -               | + <sup>1)</sup> | + <sup>2)</sup> | 14  | 顺式-11-二十烯酸              | -               | -               | -               | + <sup>1)</sup> |
| 5   | 15-甲基-十六烷酸  | -               | -               | -               | -               | 15  | 顺式-甲基-11-二十烯酸           | + <sup>2)</sup> | + <sup>1)</sup> | + <sup>1)</sup> | + <sup>2)</sup> |
| 6   | 十六烷酸(棕榈酸)   | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | 16  | 二十烷酸                    | + <sup>1)</sup> | -               | -               | -               |
| 7   | 顺式-10-十七烷烯酸 | + <sup>2)</sup> | -               | -               | + <sup>2)</sup> | 17  | 4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸 | + <sup>2)</sup> | + <sup>1)</sup> | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> |
| 8   | 十七烷酸        | -               | -               | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | 18  | 顺式-7,10,13,16-二十二碳四烯酸   | + <sup>1)</sup> | -               | -               | -               |
| 9   | 9-十八烷烯酸(油酸) | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | + <sup>2)</sup> | 19  | 二十二烷酸                   | + <sup>2)</sup> | -               | -               | + <sup>1)</sup> |
| 10  | 十八烷酸(硬脂酸)   | + <sup>2)</sup> | -               | + <sup>1)</sup> | + <sup>2)</sup> |     |                         |                 |                 |                 |                 |

注: Y.二甲双胍组; YD.玉米须低剂量组; YZ.玉米须中剂量组; YG.玉米须高剂量组(图4同); +表示该生物标志物与模型组相比有回调趋势; -表示该生物标志物与模型组相比不具有回调趋势; 与模型组相比 <sup>1)</sup>P<0.05, <sup>2)</sup>P<0.01。

葡萄糖氧化,抑制葡萄糖进入细胞内、抑制肌糖原的合成,促进糖异生,加重糖脂代谢紊乱,进一步加重胰岛素抵抗。

游离脂肪酸包含饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸、多不饱和脂肪酸,这些不同类型的脂肪酸对胰岛β细胞的作用有所不同,碳链的长度和不饱和键

的数量都会影响脂质对细胞的调节作用。在饱和脂肪酸中,并不是所有的脂肪酸都对糖、脂代谢起到负调节作用,十四烷酸具有促进骨骼肌糖吸收的作用<sup>[19]</sup>;十五烷酸具有显著性促进细胞糖消耗的作用,能够提高正常人的胰岛素敏感性,具有降低2型糖尿病发病的机率<sup>[20]</sup>。相反,十六烷酸又称为棕



1.空白组;2.模型组;3.二甲双胍组;4.玉米须低剂量组;5.玉米须中剂量组;6.玉米须高剂量组

图3 各组大鼠脂肪组织中脂肪酸PCA,PLS-DA模式识别分析得分(A)和基于各组大鼠差异脂肪酸含量的热图分析(B)

Fig. 3 Score chart of PCA and PLS-DA pattern recognition analysis of fatty acids in adipose tissue of rats in each group(A), heat map analysis based on fatty acid content of different groups of rats(B)

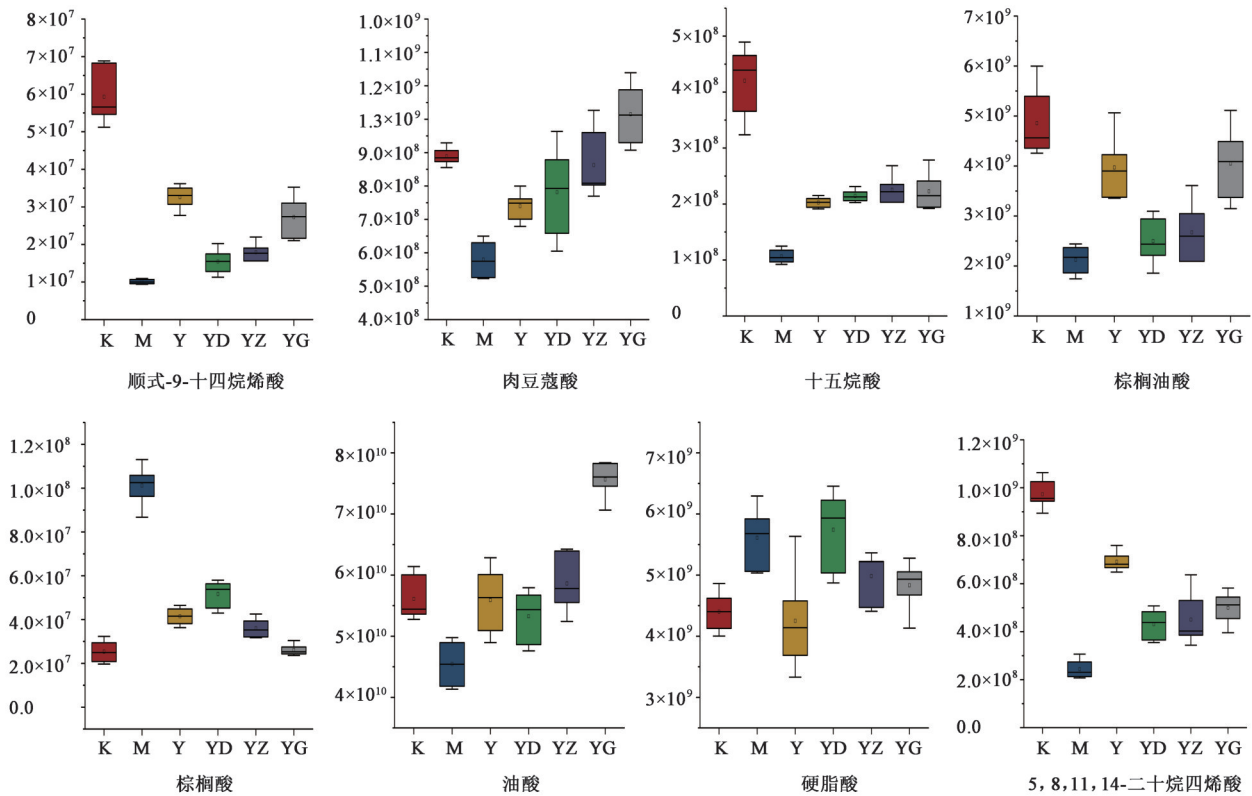


图4 T2DM大鼠脂肪组织中明显变化的8种脂肪酸在各组中的含量

Fig. 4 Contents of 8 fatty acids in the adipose tissue of T2DM rats in each group

桐酸,其可诱导 $\beta$ 细胞凋亡,并且抑制 $\beta$ 细胞增殖,损伤其分泌胰岛素的能力<sup>[21]</sup>;硬脂酸为18碳饱和脂肪酸,研究者发现高浓度硬脂酸能够导致胰岛素抵抗,而降低SREBP-1c表达能够降低硬脂酸水平,进而改善胰岛素抵抗<sup>[22]</sup>;单不饱和脂肪酸如棕榈油酸、油酸不仅对胰岛 $\beta$ 细胞无毒性作用,而且还可以抑制饱和脂肪酸和高糖对 $\beta$ 细胞的毒性作用<sup>[23]</sup>。其

他单不饱和脂肪酸虽然目前文献没有报道,但是可以明显看出其在T2DM大鼠中有显著变化,还有待于研究;多不饱和脂肪酸能够改善糖耐受不良,提高糖代谢因子GLUT4的表达<sup>[24]</sup>,同时可调节体内脂联素和瘦素等糖脂调节因子<sup>[25-26]</sup>。通过本实验研究发现,玉米须干预后,能明显降低模型大鼠脂肪组织中硬脂酸、棕榈酸含量,提高十四烷酸、十五烷

酸、油酸和5,8,11,14-二十烷四烯酸的含量,这些脂肪酸与糖、脂代谢均密切相关。

值得注意的是,脂肪组织分解过多的FFAs对脂肪组织本身病理形态也有影响。再次合成的大量脂质过度沉积在脂肪组织中,超过脂肪的储存能力,则可导致脂肪细胞面积增大和数目增多,肥大的脂肪细胞表面胰岛素受体减少,极大限制了与胰岛素结合,抑制脂肪组织正常的胰岛素信号转导,致使脂肪组织合成能力降低,靶组织对葡萄糖的摄取及对胰岛素的敏感性降低,引发胰岛素抵抗<sup>[27]</sup>,过多葡萄糖发生糖-脂转化,继而产生大量的TG,发生糖脂代谢紊乱的恶性循环。因此,在脂肪组织病理学观察中,不少研究者将脂肪细胞的肥大、增多,看作糖、脂代谢紊乱的独立标志。本实验研究发现玉米须能改善模型大鼠脂肪组织中脂肪细胞体积的扩大,减少炎症浸润,结合对脂肪酸含量的影响,表明通过恢复脂肪组织形态,改善脂肪组织生理功能,是玉米须调节T2DM糖脂代谢紊乱的机制之一。

#### [参考文献]

[1] 王金梅,郭俊杰. 中医药治疗2型糖尿病胰岛素抵抗研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2017,12(11):1624-1628.

[2] 忻志鸣,王彪. 中药有效成分防治糖尿病的研究进展[J]. 安徽医药,2011,15(2):138-141.

[3] 钱增堃,崔凡,凌云熹,等. 泽泻多糖对糖尿病大鼠肝脏糖脂代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(11):117-125.

[4] 王新苗,张海宇,魏秀秀,等. 糖脂代谢紊乱机制研究及中医药防治的进展[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(2):214-217.

[5] 张培丽,庄岩,霍金海,等. 玉米须有效化学成分及药理作用的研究概况[J]. 黑龙江中医药,2017,46(1):74-75.

[6] 陈翰卿,王旭. 玉米须治疗糖尿病相关研究进展[J]. 浙江中医药大学学报,2012,36(1):104-105.

[7] MIURA T. Anti hypoglycemic effect of stigma maydis [J]. Nat Med,2005,59(4):175.

[8] 孙秋,王海英,张铁林,等. 玉米须提取物对糖尿病足小鼠模型血糖、血脂及血液流变学的影响[J]. 中药药学报,2016,44(4):25-28.

[9] 吴晨曦,董文婷,霍金海,等. 玉米须水煎液对II型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中药药理与临床,2018,34(6):108-112.

[10] 吴晨曦,董文婷,霍金海,等. 基于尿液代谢组学的玉米须治疗II型糖尿病大鼠的作用机制研究[J]. 中国

药理学通报,2019,35(2):265-272.

[11] 陈丽艳,陈鹏,孙银玲,等. 玉米须对2型糖尿病模型大鼠降糖机制研究[J]. 中华中医药杂志,2016,31(10):4253-4255.

[12] DAI B, WU Q, ZENG C, et al. The effect of Liuwei Dihuang decoction on PI3K/Akt signaling pathway in liver of type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats with insulin resistance [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 192(4):382-389.

[13] 龙伟清,彭永健,何晓敏,等. 青钱柳叶提取物对2型糖尿病模型大鼠的治疗作用[J]. 中药材,2015,38(11):2386-2389.

[14] 施慧,王靓,方朝晖,等. 丹蛭降糖胶囊干预糖尿病心肌损伤作用及机制的实验研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(23):5159-5165.

[15] 张廷模,彭成. 中华临床中药学[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:844-855.

[16] 王甜,孙世萍,王丽,陈韩飞,等. 气质联用法分析鲢鱼与鳙鱼中脂肪酸组成[J]. 现代农业科技,2018(13):251-252.

[17] 魏建翔,梅佳顺,刘阳,等. 脂肪组织脂解:分子调节和代谢疾病的影响[C]. 新乡:中国生理学运动生理学专业委员会会议暨“科技创新与运动生理学”学术研讨会论文集,2018:276-277.

[18] RAN J, HIRANO T, FUKUI T, et al. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type I receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance [J]. Metabolism, 2006, 55(4):478-488.

[19] WADA Y, SAKIYAMA S, SAKAI H, et al. Myristic acid enhances diacylglycerol kinase  $\delta$ -dependent glucose uptake in myotubes [J]. Lipids, 2016, 51(8):897-903.

[20] JENKINS B, WEST J, KOULMAN A. A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic acid (C15:0) and heptadecanoic acid (C17:0) in health and disease [J]. Molecules, 2015, 20(2):2425-2444.

[21] MAEDLER K, OBERHOLZER J, BUCHER P, et al. Monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic beta-cell turnover and function [J]. Diabetes, 2003, 52(3):726-733.

[22] CHU X, LIU L, NA L, et al. Sterol regulatory element-binding protein-1c mediates increase of postprandial stearic acid, a potential target for improving insulin resistance, in hyperlipidemia [J]. Diabetes, 2013, 62(2):561-571.

- [23] WELTERS H J, DIAKOGIANNAKI E, MORDUE J M, et al. Differential protective effects of palmitoleic acid and c AMP on caspase activation and cell viability in pancreatic beta-cells exposed to palmitate [J]. *Apoptosis*, 2006, 11(7): 1231-1238.
- [24] BARGUT T C L, SILVA-E-SILVA A C, SOUZA-MELLO V, et al. Mice fed fish oil diet and upregulation of brown adipose tissue thermogenic markers[J]. *Eur J Nutr*, 2016, 55(1): 159-169.
- [25] MORENO-ALIAGA M J, LORENTE-CEBRIAN S, MARTINEZ J A. Regulation of adipokine secretion by n-3 fatty acids [J]. *Proc Nutr Soc*, 2010, 69 (3) : 324-332.
- [26] KANG J X, WEYLANDT K H. Modulation of inflammatory cytokines by omega-3 fatty acids [J]. *Subcell Biochem*, 2008, 49: 133-143.
- [27] SUGANAMI T, NISHIDA J, OGAWA Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10): 2062-2068.

[责任编辑 顾雪竹]