

(4): 35-39.

[18] 余小亮. 丙泊酚脂肪乳注射液处方工艺优化及质量评价 [D]. 上海: 华东理工大学, 2017.

[19] 卢隆桂, 谢依侨, 司徒少金, 等. 注射用尼莫地平脂肪乳的制备及质量研究 [J]. 广东药学院学报, 2014, 30(3): 265-268.

[20] 焦旭雯, 梁蔚阳, 陈 华. HPLC 梯度洗脱法测定丙泊酚中/

长链脂肪乳注射液的含量及有关物质 [J]. 中国药品标准, 2016, 17(5): 347-352.

[21] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版四部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[22] 张颖卓, 崔秀兰, 杨庆云, 等. 差示扫描量热法测定草酸艾司西酞普兰纯度 [J]. 化学分析计量, 2014, 23(1): 57-60.

银蓝调脂胶囊对 ZDF 大鼠 (fa/fa) 高脂血症合并糖尿病的改善作用

甘海宁^{1,2}, 郑柳怡³, 黄雪君^{1,2}, 彭 莎³, 黎乐怡³, 陈玉兴^{1,2*}

[1. 广东省第二中医院 (广东省中医药工程技术研究院), 广东 广州 510095; 2. 广东省中医药研究开发重点实验室, 广东 广州 510095; 3. 广州中医药大学, 广东 广州 510275]

摘要: **目的** 评价银蓝调脂胶囊对 ZDF 大鼠 (fa/fa) 高脂血症合并糖尿病的改善作用, 并探讨其调节糖脂代谢紊乱的作用机制。**方法** 采用高脂饮食诱导 ZDF 大鼠 (fa/fa) 建立高脂血症合并糖尿病模型, 将大鼠随机分为模型组、非诺贝特+二甲双胍组和银蓝调脂胶囊高、低剂量组, 每组 6 只, 另取 6 只 ZDF 对照大鼠 (fa/+) 为正常组, 灌胃给药 12 周后采血, 检测各组血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、葡萄糖 (GLU)、胰岛素 (INS)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、脂联素 (ADP) 和瘦素 (Leptin) 水平, HE 染色观察肝组织病理学并量化分析, 蛋白免疫印迹法检测肝组织乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC1)、脂肪酸合成酶 (FAS) 和转录因子肝 X 受体 α (LXR α) 蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 非诺贝特+二甲双胍组和银蓝调脂胶囊各剂量组大鼠血清 TC、TG、LDL-c、Leptin、TNF- α 、IL-6、GLU、HbA1c 水平降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), INS、HDL-c、ADPN 水平升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), 肝脏脂肪沉积减轻, 脂滴空泡相对面积比例降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 肝组织 FAS 蛋白表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$); 非诺贝特+二甲双胍组和银蓝调脂胶囊高剂量组肝组织 ACC1 蛋白表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 银蓝调脂胶囊可降低 ZDF 大鼠 (fa/fa) 高脂血症合并糖尿病的血脂、血糖水平, 其作用机制可能与改善体内脂质代谢与炎症反应、调节胰岛素分泌、调控肝脏 ACC1 和 FAS 蛋白表达, 进而减少肝脏脂质堆积有关。

关键词: 银蓝调脂胶囊; 高脂血症; 2 型糖尿病; 糖代谢; 脂质代谢; ACC1; FAS

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)10-3411-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.10.042

随着我国人口老龄化与生活方式的变化, 国内人群的血脂水平逐渐上升, 血脂异常的患病率亦显著增大。我国 35 岁以上总人群血脂异常的患病率约为 34.7%^[1], 而血脂异常将导致心血管疾病事件 (冠心病和中风) 的增加^[2]。此外, 糖尿病的流行亦带来了严重的公共健康问题, 2017 年糖尿病占全球死因的 10.7%, 在中国就有超过 84 万患者死于糖尿病^[3]。血脂、血糖的异常升高是糖脂代谢紊乱性疾病的主要特征。临床观察显示, 高血脂症和糖尿病关系密切, 高脂血症合并有糖尿病的患者占高脂血症总患者的 21.20%^[4]。因此, 开发一种可有效地调节糖、脂代谢, 并

有可能降低糖脂代谢紊乱所引起的心脑血管疾病及并发症的中药制剂显得尤为重要。

银蓝调脂胶囊由胶股蓝、蜂胶、银杏叶、化橘红 4 味中药组成, 为广东省第二中医院自主研发的中药新制剂, 具有益气健脾、活血化瘀、祛痰利湿等功效, 用于气滞瘀血型高脂血症的治疗。前期实验发现银蓝调脂胶囊具有较好的降脂作用^[5], 在此基础上, 本实验通过高脂饮食诱导 ZDF 大鼠 (fa/fa) 建立高脂血症合并糖尿病模型, 观察银蓝调脂胶囊对该模型大鼠血脂、血糖、炎症相关指标、肝脏脂质合成代谢关键酶乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (ACC1)、脂

收稿日期: 2022-04-17

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81973508); 广东省科技攻关计划项目 (2017A070701017); 广州市科技计划项目 (202002030215)

作者简介: 甘海宁 (1988—), 男, 硕士, 主管中药师, 从事中药药理学研究。Tel: (020) 83576735, E-mail: haining0820@163.com

* **通信作者:** 陈玉兴 (1971—), 男, 主任中药师, 从事中药作用机制研究。Tel: (020) 83576735, E-mail: cyx89333@qq.com

肪酸合成酶（FAS）及转录因子肝 X 受体 α （LXR α ）蛋白表达的影响，为探讨银蓝调脂胶囊调脂、降糖的作用及机制提供重要的实验依据。

1 材料

1.1 动物 24 只 ZDF 模型大鼠（fa/fa），6 只 ZDF 对照大鼠（fa/+），雄性，SPF 级，体质量 180~220 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，实验动物生产许可证号 SCXK（京）2016-0006。

1.2 药物 银蓝调脂胶囊（批号 J1911005）由广东省第二中医院中药制剂研究室提供。盐酸二甲双胍片（中美上海施贵宝制药有限公司，批号 AAW6062，0.5 g/片）；非诺贝特胶囊（美国雅培公司，批号 27232，规格 200 mg/粒）。

1.3 试剂 葡萄糖（GLU）、甘油三酯（TG）、总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-c）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-c）检测试剂盒（批号 20190831、20191018、20191018、20190714、20190714，南京建成生物工程研究所）；大鼠肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白介素-6（IL-6）、糖化血红蛋白（HbA1c）、脂联素（ADPN）、瘦素（Leptin）、胰岛素（INS）酶联免疫检测试剂盒（批号 569180611、385180619、603190419、118180619、396180619、358180619，天津安诺瑞康生物技术有限公司）；乙酰辅酶 A 羧化酶（ACC1）、脂肪酸合成酶（FAS）、转录因子肝 X 受体 α （LXR α ）、 β 肌动蛋白（ β -actin）抗体（货号 AF6421、BF0557、DF6864、AF7018，美国 Affinity 公司）。

1.4 仪器 JJ500 型电子天平（常熟市双杰测试仪器厂）；BSA2245 型电子天平 [赛多利斯科学仪器（北京）有限公司]；5450 型小型高速离心机（德国 Eppendorf 公司）；PowerPac 基础电泳仪（美国 Bio-Rad 公司）；7020 型全自动生化分析仪（日本日立公司）；Varsoskan Flash 多功能酶标仪（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）；TP1020 型全密封自动脱水机、RM2235 型轮式切片机、ST5020 型自动染色机（德国徕卡公司）；YD62 型石蜡包埋机、YD-6L 型智能冰冻包埋机（金华市益迪医疗设备有限公司）；DP2-BSW 型病理图像采集系统（日本奥林巴斯公司）。

2 方法

2.1 分组、造模与给药 ZDF 模型大鼠（fa/fa）饲喂 Purina#5008 诱导饲料（含粗蛋白 23.5%、粗脂肪 6.5%），ZDF 对照大鼠（fa/+）饲喂正常大鼠维持饲料，每只

50 g^[6]。饲喂 1 个月后，将 ZDF 大鼠（fa/fa）随机分成模型组、非诺贝特+二甲双胍组（二甲双胍 0.180 g/kg+非诺贝特 0.018 g/kg）和银蓝调脂胶囊高、低剂量组（5.148、2.574 g/kg），每组 6 只；ZDF 大鼠（fa/+）作为正常组。各给药组灌胃相应剂量药物，正常组和模型组灌胃给予蒸馏水（10 mL/kg），每天 1 次，连续 12 周。其间除正常组外，其余各组持续饲喂诱导饲料。

2.2 血清糖脂代谢和炎症相关指标检测 末次给药 1 h 后，各组大鼠禁食不禁水，麻醉后腹主动脉取血，全血 3 000 r/min 离心 10 min，收集血清，按相应试剂盒说明书检测血清 TC、TG、HDL-c、LDL-c、GLU、INS、HbA1c、ADP、TNF- α 、Leptin 水平。

2.3 HE 染色观察肝组织病理形态 大鼠处死后取肝脏，一部分于-80 ℃保存，用于蛋白免疫印迹实验；另一部分固定于多聚甲醛中，用于 HE 染色。取固定于多聚甲醛的肝组织，行脱水、包埋、切片、脱蜡等操作后，常规 HE 染色，脱水后封片，于显微镜下观察，并采用 Image J 软件定量分析脂滴空泡的相对面积比例。

2.4 蛋白免疫印迹法检测肝组织 ACC1、FAS、LXR α 蛋白表达 取大鼠肝组织约 100 mg，加入 1 mL RIPA 蛋白裂解液进行研磨，4 ℃放置 10 min 后 12 000 r/min 离心 5 min，采用 BCA 蛋白试剂盒测定上清液的蛋白浓度，加 5×上样缓冲液后进行蛋白变性。蛋白上样后经电泳、转膜、封闭、孵育一抗、二抗，添加 ECL 化学发光液后于成像系统中显影成像，采用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值，以 β -actin 为内参计算 ACC1、FAS、LXR α 蛋白相对表达量。

2.5 统计学分析 通过 SPSS 20.0 软件进行处理，计量资料以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较方差齐时用 SNK 法，方差不齐时用 Dunnett’s T3 法。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 银蓝调脂胶囊对 ZDF 大鼠（fa/fa）血脂水平的影响 如表 1 所示，与正常组比较，模型组大鼠血清 TC、TG、LDL-c 水平升高（ $P<0.01$ ），HDL-c 水平降低（ $P<0.01$ ）；与模型组比较，非诺贝特+二甲双胍组和银蓝调脂胶囊各剂量组大鼠血清 TC、TG、LDL-c 水平降低（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），银蓝调脂胶囊高剂量组大鼠血清 HDL-c 水平升高（ $P<0.05$ ）。

表 1 各组大鼠血清 TC、TG、HDL-c、LDL-c 水平比较（mmol/L， $\bar{x}\pm s$ ， $n=6$ ）

组别	TC	TG	HDL-c	LDL-c
正常组	4.078±0.368	1.590±0.230	1.588±0.197	0.807±0.112
模型组	10.184±1.493**	4.821±0.478**	0.676±0.322**	1.982±0.359**
非诺贝特+二甲双胍组	5.454±1.489##	2.911±0.385##	0.763±0.393	0.984±0.103##
银蓝调脂胶囊高剂量组	6.758±0.813##	3.483±0.707##	1.247±0.394#	1.132±0.146##
银蓝调脂胶囊低剂量组	7.013±0.850##	3.862±0.461##	1.031±0.409	1.314±0.088#

注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

3.2 银蓝调脂胶囊对 ZDF 大鼠（fa/fa）血清 Leptin、ADPN 水平的影响 如表 2 所示，与正常组比较，模型组大鼠 Leptin 水平升高（ $P<0.01$ ），ADPN 水平降低（ $P<0.01$ ）；与

模型组比较，非诺贝特+二甲双胍组和银蓝调脂胶囊各剂量组 Leptin 水平降低（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），ADPN 水平升高（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ）。

表 2 各组大鼠血清 Leptin、ADPN 水平比较($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	Leptin/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	ADPN/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)
正常组	298.633±81.564	18.845±1.337
模型组	597.745±102.819**	8.684±1.332**
非诺贝特+二甲双胍组	376.387±59.401###	15.031±1.675###
银蓝调脂胶囊高剂量组	389.915±104.981###	12.738±3.099###
银蓝调脂胶囊低剂量组	475.113±108.958#	11.297±2.471#

注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，### $P<0.01$ 。

3.3 银蓝调脂胶囊对 ZDF 大鼠 (fa/fa) 血糖的影响 如表 3 各组大鼠血清 GLU、GHB、INS 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	GLU/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	HbA1c/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	INS/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
正常组	5.970±0.472	1.854±0.925	588.144±14.234
模型组	35.372±2.742**	5.253±0.465**	344.743±26.685**
非诺贝特+二甲双胍组	21.449±1.700###	2.561±0.395###	480.453±73.970#
银蓝调脂胶囊高剂量组	22.545±2.259###	2.814±0.479###	437.778±41.780#
银蓝调脂胶囊低剂量组	26.783±2.204###	3.147±0.316###	404.373±29.458#

注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，### $P<0.01$ 。

表 4 各组大鼠血清 TNF-α、IL-6 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	TNF-α/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	IL-6/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)
正常组	67.904±4.083	11.369±1.491
模型组	115.539±4.993**	24.303±3.808**
非诺贝特+二甲双胍组	83.328±12.444###	14.733±1.821###
银蓝调脂胶囊高剂量组	80.952±8.489###	17.851±2.116###
银蓝调脂胶囊低剂量组	93.667±10.709###	18.807±3.071###

注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，### $P<0.01$ 。

3.5 银蓝调脂胶囊对 ZDF 大鼠 (fa/fa) 肝组织病理形态的影响 如图 1 所示，正常组肝细胞肝小叶结构清晰，胞

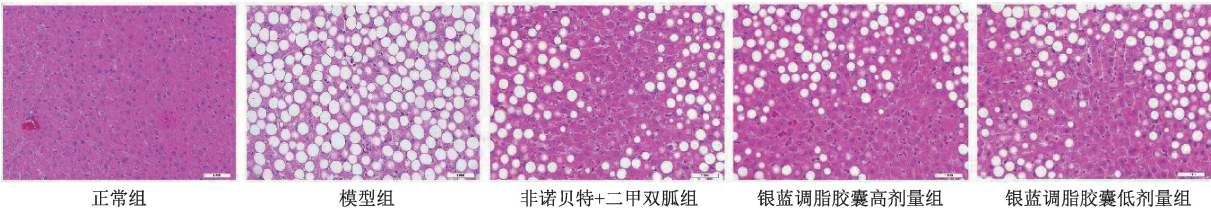


图 1 各组大鼠肝组织 HE 染色 (×200)

表 5 各组大鼠肝组织脂滴空泡面积比例比较($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	脂滴空泡面积比例/%
正常组	0.239±0.189
模型组	44.232±9.356**
非诺贝特+二甲双胍组	14.836±3.760###
银蓝调脂胶囊高剂量组	16.686±2.895###
银蓝调脂胶囊低剂量组	25.552±4.009#

注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，### $P<0.01$ 。

3.6 银蓝调脂胶囊对 ZDF 大鼠 (fa/fa) 肝组织 ACC1、FAS、LXRα 蛋白表达的影响 如图 2 所示，与正常组比较，模型组大鼠肝组织 ACC1 蛋白表达有升高趋势，LXRα 蛋白表达有降低趋势，但差异无统计学意义 ($P>0.05$)，

表 3 所示，与正常组比较，模型组大鼠血清 GLU、HbA1c 水平升高 ($P<0.01$)，INS 水平降低 ($P<0.01$)；与模型组比较，非诺贝特+二甲双胍组和银蓝调脂胶囊各剂量组大鼠血清 GLU、HbA1c 水平降低 ($P<0.01$)，INS 水平升高 ($P<0.05$)。

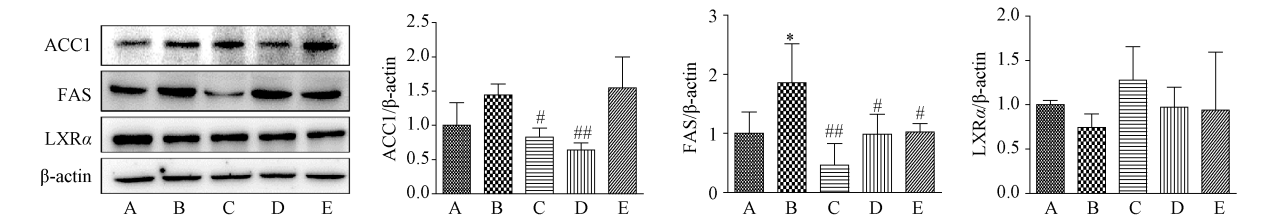
3.4 银蓝调脂胶囊对 ZDF 大鼠 (fa/fa) 血清 TNF-α、IL-6 水平的影响 如表 4 所示，与正常组比较，模型组大鼠血清 TNF-α、IL-6 水平升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，非诺贝特+二甲双胍组、银蓝调脂胶囊各剂量组大鼠血清 TNF-α、IL-6 水平降低 ($P<0.01$)。

浆红染均匀一致，肝窦清晰可见，肝索排列整齐；模型组可见肝索排列紊乱，肝细胞肿胀、气球样变，见有大量大小不等的圆形脂滴空泡；与模型组比较，银蓝调脂胶囊各剂量大鼠肝组织肝窦较为清晰且肝索的排列相对整齐，脂滴空泡的数量也明显减少，非诺贝特+二甲双胍组大鼠肝组织脂滴空泡明显减少、变小，肝细胞肿胀较轻，肝窦较清晰，肝索排列较整齐。如表 5 所示，与正常组比较，模型组大鼠肝组织脂滴空泡面积比例升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，非诺贝特+二甲双胍组和银蓝调脂胶囊各剂量组大鼠肝组织脂滴空泡面积比例降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

FAS 蛋白表达升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，非诺贝特+二甲双胍组和银蓝调脂胶囊高剂量组大鼠肝组织 ACC1、FAS 蛋白表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)，LXRα 蛋白表达有升高趋势，但差异无统计学意义 ($P>0.05$)，银蓝调脂胶囊低剂量组大鼠肝组织 FAS 蛋白表达降低 ($P<0.05$)。

4 讨论

高脂血症和 2 型糖尿病均是我国乃至全球范围内的常见病、多发病，而且大多数糖尿病患者除了表现出血糖的异常升高之外，往往还伴随有脂质代谢异常的症状^[7]。临床上对高脂血症合并糖尿病的治疗主要以降脂药和降糖药联用为主，口服降脂药主要有贝特类、他汀类、烟酸及其衍生物等；口服降糖药主要有双胍类、DPP-4 抑制剂类、磺脲类、噻唑烷二酮类、α-葡萄糖苷酶抑制剂等^[8]。多种药物联用虽然达到一定的降糖降脂效果，但也大大地增加



注：A 为正常组，B 为模型组，C 为非诺贝特+二甲双胍组，D 为银蓝调脂胶囊高剂量组，E 为银蓝调脂胶囊低剂量组。与正常组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

图 2 各组大鼠肝组织 ACC1、FAS、LXRα 蛋白表达 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

了用药风险。因此，开发同时具有降脂、降糖作用，且毒副作用相对更少、更小的中成药，具有很高的研究与应用价值。

银蓝调脂胶囊由绞股蓝、蜂胶、银杏叶、化橘红组成，具有益气健脾、活血化瘀、祛痰利湿等功效，适用于气虚痰瘀阻痹型高脂血症的治疗。ZDF 大鼠 (fa/fa) 是来源于高血糖 Zucker 肥胖大鼠的近亲繁殖，由于瘦素受体基因突变，在高脂饲料诱导下，极易引起肥胖、糖尿病，并伴随有胰岛素抵抗及高脂血症^[9]，更适合模拟人类糖脂代谢异常。因此，本实验选择 ZDF 大鼠 (fa/fa) 研究银蓝调脂胶囊对糖脂代谢异常的作用及机制。本实验结果显示，银蓝调脂胶囊能降低 ZDF 大鼠血清 TG、TC、LDL-c、GLU、HbA1c 水平，升高 HDL-C、胰岛素水平，证明其有较好的调血脂、降血糖作用，与临床效果基本相符。

Leptin 由脂肪组织分泌，其在血清中的水平与动物脂肪组织大小成正比，对脂肪分解与运用有着重要的作用^[10]。ADPN 由脂肪细胞分泌，是一种胰岛素增敏激素，具有促进骨骼肌细胞脂肪酸氧化和糖吸收的作用，被认为是维持机体脂质及血糖稳态的重要调节因子^[11-12]。本实验结果显示，银蓝调脂胶囊能降低 ZDF 大鼠血清 Leptin 水平，升高 ADPN 水平，有助于改善 ZDF 大鼠糖脂代谢紊乱状态，这可能是银蓝调脂胶囊调节糖脂代谢的作用机制之一。

糖脂代谢紊乱被认为是一种以慢性高血脂、高血糖和细胞因子水平升高为特征的代谢性炎症疾病，提示炎症在其病因学中起着因果作用。有研究表明，高脂血症、糖尿病与 IL-6、Leptin、CRP 和 TNF-α 水平的升高密切相关^[13-14]。IL-6 可对 B 淋巴细胞分化起促进作用，也可通过与其他细胞因子及效应分子产生细胞毒作用，导致胰岛 β 细胞死亡；TNF-α 参与慢性炎症和多种代谢紊乱，TNF-α 的过度表达可造成胰岛素抵抗^[15]。本实验表明，银蓝调脂胶囊可降低 ZDF 大鼠血清 IL-6、TNF-α 水平，提示银蓝调脂胶囊可能通过降低炎症因子水平而起到改善胰岛素抵抗作用，进而调节机体糖脂代谢。

ACC1 和 FAS 均是脂肪酸合成的关键酶，而 LXRα 是调节胆固醇稳态的固醇敏感转录因子，调控多个组织（如肝脏、小肠、外周血细胞、脑等）中与脂质合成、运输和排泄相关基因的表达^[16]；LXRα 亦是胆固醇逆向转运途径的重要调节因子^[17-18]，是决定全身胆固醇水平的重要因素。

本实验结果显示，银蓝调脂胶囊有升高肝组织 LXRα 蛋白表达的趋势，可降低 ACC1 及 FAS 蛋白表达，提示银蓝调脂胶囊可通过抑制肝脏脂肪生成相关蛋白，从而减少肝脏中的脂质积累。

综上所述，银蓝调脂胶囊具有一定的降血脂、降血糖作用，能有效改善糖脂代谢紊乱状态，其作用机制可能与改善体内脂质代谢与炎症反应，调控肝组织 ACC1、FAS 蛋白表达进而减少肝脏脂质的堆积有关。

参考文献：

[1] 陈雪莲, 马明艳, 陈 祚, 等. 我国 35 岁以上不同类型肥胖人群血脂异常患病现状[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(5): 435-439.

[2] Moran A, Gu D, Zhao D, *et al.* Future cardiovascular disease in China: markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-China [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3(3): 243-252.

[3] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势[J]. 中国科学 (生命科学), 2018, 48(8): 812-819.

[4] 朴胜华, 郭 姣, 胡竹平. 高脂血症住院患者中医证候临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32 (10): 1322-1325.

[5] 陈玉兴, 黄雪君, 杜铁良, 等. 银蓝调脂胶囊对实验性高脂血症新西兰兔血清脂质水平的影响[J]. 中成药, 2014, 36(7): 1518-1521.

[6] Zhou W, Xu H Y, Zhan L B, *et al.* Dynamic development of fecal microbiome during the progression of diabetes mellitus in Zucker diabetic fatty rats[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 232.

[7] 黄 沁, 赵晓山, 孙世宁, 等. 367 例社区 2 型糖尿病患者中医体质与心血管危险因素分析[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(1): 229-232.

[8] 李 颖. 高脂血症合并高血压糖尿病患者的合理用药情况研究[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(2): 48-49.

[9] Corsetti J P, Sparks J D, Peterson R G, *et al.* Effect of dietary fat on the development of non-insulin dependent diabetes mellitus in obese Zucker diabetic fatty male and female rats[J]. *Atherosclerosis*, 2000, 148(2): 231-241.

[10] Wang P, Loh K H, Wu M, *et al.* A leptin-BDNF pathway regulating sympathetic innervation of adipose tissue[J]. *Nature*, 2020, 583(7818): 839-844.

[11] Fang H, Judd R L. Adiponectin regulation and function[J].

Compr Physiol, 2018, 8(3): 1031-1063.

[12] Ruan H, Dong L Q. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues [J]. J Mol Cell Biol, 2016, 8(2): 101-109.

[13] 梁天坚, 李黎明, 李本杰, 等. 基于网络药理学分析大柴胡汤治疗高脂血症的作用机制[J]. 中成药, 2021, 43(6): 1645-1652.

[14] Sangoi M B, Carvalho J A M, Guarda N S, et al. Association between urinary levels of interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha with glomerular and tubular damage indicators in patients with type 2 diabetes[J]. Clin Lab, 2019, 65(11): 2193-2197.

[15] Akash M S H, Rehman K, Liaquat A. Tumor necrosis factor-

alpha: Role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(1): 105-110.

[16] Wang D D, Lao L L, Pang X H, et al. Asiatic acid from Potentilla chinensis alleviates non-alcoholic fatty liver by regulating endoplasmic reticulum stress and lipid metabolism [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 65: 256-267.

[17] 黄丹娥, 李茹月, 蔡大可, 等. 银蓝调脂胶囊对巨噬细胞泡沫化的抑制作用及机制研究[J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2018, 20(11): 2014-2020.

[18] 谢凯枫, 卓俊城, 曾晓会, 等. 银蓝调脂胶囊通过促进 RCT 和 TG 水解调控高脂血症小鼠脂质代谢的机制研究[J]. 中药材, 2018, 41(4): 955-960.

基于 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路探讨化浊解毒消痈方对溃疡性结肠炎小鼠结肠黏膜的保护作用

娄莹莹^{1,2}, 李佃贵¹, 杨倩^{1,2}, 李燕³, 王思月³, 王志成³, 胡贺³
(1. 河北省中医院, 河北 石家庄 050011; 2. 河北省中西医结合胃肠病研究重点实验室, 河北 石家庄 050011; 3. 河北中医药大学, 河北 石家庄 050200)

摘要: **目的** 基于 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路探讨化浊解毒消痈方对溃疡性结肠炎 (UC) 小鼠的作用。**方法** 将48 只小鼠随机分成正常组、模型组、美沙拉嗪组 (阳性药, 0.45 g/kg) 和化浊解毒消痈方高、中、低剂量组 (28.68、14.34、7.17 g/kg), 每组 8 只。除正常组外, 其余各组小鼠均采用 2.5% 葡聚糖硫酸钠 (DSS) 自由饮用 7 d 建立溃疡性结肠炎模型, 造模后各组灌胃给予相应剂量药物。给药 7 d 后, 分析小鼠疾病活动指数 (DAI) 评分, HE 染色观察结肠组织病理学改变, RT-qPCR 和 Western blot 法检测结肠组织 PERK、eIF2α、ATF4、CHOP mRNA 和蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 化浊解毒消痈方各剂量组和美沙拉嗪组小鼠 DAI 评分降低 ($P<0.05$), 结肠组织病理形态得到改善, 结肠组织 PERK、eIF2α、ATF4、CHOP mRNA 和蛋白表达降低 ($P<0.05$), 其中高剂量组作用与美沙拉嗪组相当。**结论** 化浊解毒消痈方能抑制结肠上皮细胞的过度凋亡, 对 UC 小鼠结肠损伤具有保护作用, 其作用机制可能与抑制 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路活化、抑制凋亡, 进而修复结肠黏膜、促进溃疡愈合有关。

关键词: 化浊解毒消痈方; 溃疡性结肠炎; PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)10-3415-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2023.10.043

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 又称为慢性非特异性溃疡性结肠炎, 现病因不明并且反复发作、轻重不等, 腹部疼痛、便中带黏液脓血、频繁腹泻、里急后重为其临床表现, 病位在乙状结肠和直肠。该病发病率逐年上升, 统计发现约有 1/5 慢性 UC 患者可能发展成结直肠癌^[1-2], 称之为“绿色癌症”。UC 难以治愈, 容易反复发作, 严重影响个人健康和生活质量, 对我国公共卫生系统和社会造成巨大的挑战^[3]。

UC 普遍被认为与感染、精神心理、先天遗传、自身免疫等综合因素相关, 但发病机制尚未完全明确^[4]。内质网

收稿日期: 2023-03-17

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82104774); 国家中医药管理局重大疑难疾病 (溃疡性结肠炎) 中西医临床协作试点项目 (国中医药办医政发 [2018] 3 号); 国家中医临床研究基地建设项目 (国中医药办科技函 [2018] 18 号); 国家中医药管理局第三届国医大师传承工作室及全国名中医药专家传承工作室建设项目 (国中医药人教函 [2012] 149 号); 河北省中医药管理局科研计划项目 (2020021)

作者简介: 娄莹莹 (1984—), 女 (满族), 博士, 主任医师, 从事消化系统疾病的中西医结合治疗研究。Tel: 15175150205, E-mail: yingzi135823@sina.com

3415