

基于 AMPK/SREBP-1 通路研究狗肝菜多糖对 高脂饮食大鼠糖脂代谢的影响

张可锋^{1,2}, 高雅², 曹后康², 钟明利², 晋玲^{1*}

¹甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000; ² 桂林医学院药学院, 桂林 541004

摘要:本研究探讨狗肝菜多糖(DCP)对高脂饮食大鼠糖脂代谢的作用及机制。实验采用高脂饲料喂养8周,将造模成功的40只大鼠随机均分为正常组、模型组、DCP剂量组(100、200 mg/kg),每组10只;从第9周开始,DCP剂量组灌胃给药,正常组和模型组给予等体积蒸馏水灌胃,持续6周,处死,收集血样和肝脏。采用生化法检测血清中甘油三酯(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)、游离脂肪酸(FFA)、糖基化终产物-肽(AGE-P)和糖化血红蛋白(HbA1c)含量,及肝脏中TG和肝糖原含量;葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FBG),酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清空腹胰岛素(FINS)含量,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);油红O染色观察肝组织脂肪沉积状况;蛋白免疫印迹实验(Western blot)检测大鼠肝组织中胆固醇调节元件结合蛋白1(SREBP-1)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)和磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(p-AMPK)蛋白表达情况;实时荧光定量PCR(RT-PCR)检测SREBP-1 mRNA、AMPK mRNA水平。结果显示,DCP(100和200 mg/kg)剂量组能显著下调TC、TG、LDL-C、FBG、FINS、AGE-P和HbA1c含量和HOMA-IR,上调HDL-C和肝糖原含量,减少脂肪沉积物,同时明显上调p-AMPK水平,抑制肝组织SREBP-1蛋白及其mRNA的表达。结果表明,DCP调节大鼠糖脂代谢的机制可能与调控AMPK/SREBP-1通路有关。

关键词:狗肝菜多糖;高脂饮食;糖脂代谢;AMPK/SREBP-1通路

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2019)10-1777-07

DOI:10.16333/j.1001-6880.2019.10.016

The effects of *Dicliptera chinensis* polysaccharide on glucose and lipid metabolism in rats with high fat diet based on AMPK/SREBP-1 pathway

ZHANG Ke-feng^{1,2}, GAO Ya², CAO Hou-kang², ZHONG Ming-li², JIN Ling^{1*}

¹College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

²College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541004, China

Abstract: The aim of this study is to investigate the effect and mechanism of *Dicliptera chinensis* polysaccharide (DCP) on glucose and lipid metabolism in rats with high fat diet. After feeding for 8 weeks with high-fat diet, 40 rats with successful modeling were randomly divided into normal group, model group and DCP groups (100 and 200 mg/kg) with 10 rats in each group. Starting from the 9th week, the DCP dose groups were intragastrically administered, and the rats of normal group and the model group were given an equal volume of distilled water for 6 weeks, and then sacrificed to collect blood and liver samples. Determination of serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), low density lipoprotein cholesterol (HDL-C), free fatty acid (FFA), advanced glycation end product-peptide (AGE-P), glycosylated hemoglobin (HbA1c), hepatic glycogen and TG content by biochemical methods; The fasting blood glucose (FBG) level were measured by glucose oxidase method; The serum fasting insulin (FINS) content were tested by enzyme immunoassay (ELISA) to calculate insulin resistance index (HOMA-IR); Observation of fatty deposition in liver tissue by oil red O staining; Real-time quantitative PCR (RT-PCR) detection of sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1) mRNA and

收稿日期:2019-05-08 接受日期:2019-08-13

基金项目:国家自然科学基金(81960779,81760114,81660104);广西区自然科学基金(2017GXNSFA198218,2018GXNSFAA281040)

*通信作者 Tel:86-013457684046; E-mail: xueshengcailliao@163.com

Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK) mRNA level; Western blot analysis of SREBP-1, AMPK and p-AMPK expression in rat liver tissue. The results showed that the DCP (100, 200 mg/kg) dose group significantly down-regulated the contents of TC, TG, LDL-C, FBG, FINS, AGE-P, HbA1c and HOMA-IR, up-regulated the HDL-C and hepatic glycogen content, reduction of fat deposits, and significantly up-regulated the p-AMPK and inhibited SREBP-1 protein and its mRNA in liver tissue. The results of this study suggest that the mechanism by which DCP regulates glucose and lipid metabolism in rats may be related to inhibition of the AMPK/SREBP-1 pathway.

Key words: *Dicliptera chinensis* polysaccharide (DCP); high fat diet; glucolipid metabolism; AMPK/SREBP-1 signaling pathway.

代谢综合征是指人体中脂肪、蛋白质和碳水化合物等物质代谢产生紊乱的病理状态,常伴有肥胖、高血糖、高血压、血脂异常及高胰岛素血症等^[1]。而糖脂代谢紊乱是代谢综合征的重要组成部分,会增加心脑血管疾病及糖尿病的发生率^[2]。近年来,由于人们生活方式的改变,营养过剩引起的代谢功能紊乱相关的疾病明显增长,严重影响人们的生活质量以及健康,寻找调节糖脂代谢紊乱的有效策略、药物显得十分迫切^[3]。多糖是一种天然高分子聚合物,具有抗氧化、调节血脂异常、抗炎症、胰岛素增敏等多种生物活性,被广泛应用于医疗保健领域^[4]。狗肝菜具有凉血解毒、生津散热等功效,是广西民间常用的壮药,广泛分布于中国南方,如广西、广东、福建等地^[5]。前期研究证明,狗肝菜多糖(DCP)能够抑制酒精性脂肪肝其氧化应激及炎症反应达到保肝作用^[6],但对其糖脂代谢及调控机制有关的研究报道尚无有关报道。因此,本实验在课题组前期基础上,基于 AMPK/SREBP-1 通路,进一步研究 DCP 对高脂大鼠糖脂代谢的作用,并探讨其作用机制。

1 材料与试剂

1.1 试验药物

狗肝菜采购于广西桂林市七星区六合路中药材市场,经广西中医药大学药用植物学教研室韦松基教授鉴定为爵床科狗肝菜属植物狗肝菜 *Dicliptera chinensis* (L.) Ness. 的全草。狗肝菜多糖提取和纯化方法见参考文献^[7]。

1.2 动物

健康 SPF 级 SD 大鼠 46 只,10 周龄,体重 200 ± 20 g,由桂林医学院 SPF 实验动物中心提供,许可证号 SYXK2013(桂)-0001。

1.3 试剂

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)、游离脂肪酸(FFA)、糖基化终产物-肽(AGE-P)、糖化

血红蛋白(HbA1c)和肝糖原试剂盒(南京建成生物工程公司),高脂饲料(江苏美迪森生物医药有限公司),RIPA 裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液(南通市碧云天生物技术研究),PVDF 膜(美国 Bio-Rad 公司),SREBP-1 抗体(美国 Cruz 公司),p-AMPK 抗体和 AMPK 抗体(美国 CST 公司), β -actin 单抗和辣根酶标记的二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司),Super ECL Plus 超敏发光液(北京桥生物科技有限公司),实时荧光定量 PCR 试剂(北京康为世纪生物科技有限公司)。

1.4 仪器

Epoch 酶标仪(美国 Bio-Tek 公司),UW-2200H 电子天平(日本岛津公司),TGL-16K 台式高速冷冻离心机(湖南湘仪离心机厂),OLYMPUS BX51 显微镜(奥林巴斯公司),电泳仪和转膜仪(美国 Bio-Rad 公司),PTC-200 型 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司),全自动化学发光图像分析系统(上海天能科技有限公司)。

2 方法

2.1 分组与处理

首先将 46 只 SD 大鼠分为 2 组,即正常组($n = 13$)、高脂组($n = 33$),正常组喂普通鼠粮,高脂组喂高脂饲料造模,8 周后,从正常组和高脂组中各随机抽取 3 只,进行病理检查,确定建模成功。将剩余的 40 只大鼠随机均分为正常组、模型组、DCP 剂量组(100、200 mg/kg),每组 10 只。除正常组给予正常饲料外,其余各组均用高脂饲料喂养 14 周,从第 9 周开始,DCP 剂量组灌胃给药,正常组和模型组给予等体积蒸馏水灌胃,每天 1 次,持续给药 6 周^[8]。最后 1 次灌胃结束后禁食不禁水 16 h,收集血样和肝脏。血样离心 15 min(4 500 rpm), -20 °C 保存,按各试剂盒操作流程检测血清中 TG、TC、LDL-C、HDL-C 和 FFA 含量。肝脏于液氮中保存。

2.2 血清脂质含量检测

根据试剂盒说明吸取离心好的血清,在冰浴上

依次加入相应试剂,显色后,置酶标仪上,在各自特定波长下依次测定血清中 TG、TC、LDL-C、HDL-C 和 FFA 含量。

2.3 肝组织 TG 含量检测

根据试剂盒说明进行指标测定,取一定重量的肝组织,加入 9 倍体积的冷生理盐水,冰浴手工匀浆,离心匀浆液,取上清液进行 TG 和肝糖原含量测定。

2.4 血清血糖、FINS、AGE-P 和 HbA1c 和肝糖原含量检测

葡萄糖氧化酶法测定血清 FBG 含量,ELISA 法检测血清 FINS 含量,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR = FBG × FINS/22.5),血清 AGE-P 和 HbA1c 和肝糖原含量采用生化法进行检测。

2.5 蛋白免疫印迹实验(Western blot)

随机选取同一位置肝组织并切取约 50 mg 置于玻璃匀浆器中,加入 RIPA 裂解液(含 PMSF 和蛋白酶抑制剂)1 mL,于低温下研成匀浆,4 °C 下,转速 12 000 × g 离心 15 min,吸取上清液,BCA 法测定蛋白浓度并进行定量。各组取 30 μg 变性蛋白上样,经 10% SDS-PAGE 分离蛋白(浓缩胶电压 80 V,分离胶电压 110 V);冰浴条件下恒电流转(220 mA 电流,3 h)至 PVDF 膜上,加入 5% 脱脂牛奶在室温和摇床条件下轻摇封闭 2 h;TBST 洗膜 3 次,每次 10 分钟,一抗 4 °C 摇床孵育过夜;TBST 洗膜后加入二抗室温孵育 1.5 h,TBST 洗膜后,使用上海天能全自动化学发光系统成像,使用 Quantity One 软件分析条带蛋白灰度,以 β-actin 为内参,正常组作为参照,蛋白表达量进行归一化处理计算蛋白相对表达量。

2.6 肝组织 SREBP-1 和 AMPK mRNA 水平检测

采用 Trizol 试剂从肝脏中提取总 RNA,按照逆转录试剂盒说明书反转录为 cDNA,反应体系为 50

μL:2xUltraSYBR Mixture 25 μL,上下游引物各 1 μL,模板 2 μL,ddH₂O 21 μL。反应程序为:95 °C 预变性 10 min,95 °C 15 s,60 °C 1 min,共 40 个循环。引物序列为:β-actin (5'-GGAGATTACTGCCCTG-GCTCCTA-3', 5'-GACTCATCGTACTCCTGCTTGCTG-3'), AMPK (5'-TAGACAGAAGATTCGCAGTT-3', 5'-CCAGACACATATTCATTACC-3'), SREBP-1 (5'-CCATTGACAAGGCCATGC-3', 5'-GGTCATGTTGGAA ACCACGC-3')。依据 Ct 值,以正常组作为参照,各组 SREBP-1 和 AMPK mRNA 表达量进行归一化处理计算相对表达量。

2.7 统计学处理

采用 GraphPad Prism 5.0 软件进行统计分析,数据以平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 说明数据有统计学差异。

3 结果与分析

3.1 DCP 对血清中脂质及肝脏 TG 含量的影响

与正常组相比较,模型组大鼠血清中的 TC、TG 和 LDL-C 含量显著提高($P < 0.01$),HDL-C 含量显著降低($P < 0.01$)。与模型组相比,除 DCP(100 mg/kg)剂量组对 LDL-C 无统计学差异外,其余 DCP 剂量组能降低大鼠血清中 TC、TG 和 LDL-C 的含量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),显著提高 HDL-C 含量($P < 0.01$);与正常组比较,模型组大鼠肝脏中的 TG 和 FFA 含量显著升高($P < 0.01$),与模型组比较,DCP 剂量组能显著降低 TG 和 FFA 含量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)(见表 1 和 2)。

3.2 DCP 对胰岛素抵抗的影响

与正常组相比较,模型组大鼠血清 FBG、FINS 和 HOMA-IR 升高($P < 0.01$);与模型组相比较,DCP 剂量组均可以有效降低高脂饮食大鼠血清 FBG、FINS 和 HOMA-IR($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),说明经 DCP 干预,可以改善胰岛素抵抗(见表 3)。

表 1 DCP 对血清中脂质含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 The effects on the serum lipid contents of DCP($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
正常 Normal	-	1.14 ± 0.14	0.63 ± 0.07	0.35 ± 0.04	1.33 ± 0.15
模型 Model	-	2.05 ± 0.22 ^{##}	1.14 ± 0.18 ^{##}	0.58 ± 0.06 ^{##}	0.64 ± 0.10 ^{##}
DCP	100	1.83 ± 0.12 [*]	0.89 ± 0.26 [*]	0.55 ± 0.06	0.82 ± 0.09 ^{**}
	200	1.58 ± 0.18 ^{**}	0.82 ± 0.10 ^{**}	0.51 ± 0.05 [*]	0.94 ± 0.09 ^{**}

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

Note:Compared with normal group,^{##} $P < 0.01$;Compared with model group,^{*} $P < 0.05$;^{**} $P < 0.01$ 。

表2 DCP对肝组织TG和血清FFA的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 2 The effects on TG, FFA of DCP ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	TG (mmol/L)	FFA ($\mu\text{mol/L}$)
正常组 Normal	-	2.59 \pm 0.25	204.30 \pm 14.19
模型组 Model	-	4.82 \pm 0.57 ^{##}	418.21 \pm 58.11 ^{##}
DCP	100	4.07 \pm 0.45 ^{**}	358.56 \pm 37.03 [*]
DCP	200	3.66 \pm 0.45 ^{**}	315.25 \pm 29.49 ^{**}

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

Note: Compared with normal group, ^{##} $P < 0.01$; Compared with model group, ^{*} $P < 0.05$; ^{**} $P < 0.01$.

表3 DCP对胰岛素抵抗的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 The effects on insulin resistance of DCP ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	FBG (mmol/L)	FINS (mmol/L)	HOMA-IR
正常组 Normal	-	3.92 \pm 0.15	0.71 \pm 0.10	0.13 \pm 0.02
模型组 Model	-	6.74 \pm 0.91 ^{##}	2.45 \pm 0.26 ^{##}	0.73 \pm 0.08 ^{##}
DCP	100	5.71 \pm 0.66 [*]	1.91 \pm 0.20 ^{**}	0.49 \pm 0.08 ^{**}
DCP	200	4.87 \pm 0.53 ^{**}	1.35 \pm 0.23 ^{**}	0.29 \pm 0.05 ^{**}

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

Note: Compared with normal group, ^{##} $P < 0.01$; Compared with model group, ^{*} $P < 0.05$; ^{**} $P < 0.01$.

3.3 DCP对血清AGE-P、HbA1c和肝糖原的影响

与正常组比较,模型组大鼠血清中AGE-P和HbA1c含量明显增加($P < 0.01$),而肝糖原含量显著降低($P < 0.01$);与模型组相比,DCP剂量组均

可明显降低高脂饮食大鼠血清AGE-P和HbA1c含量($P < 0.01$),并增加肝糖原含量($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。见表4。

表4 DCP对血清AGE-P、HbA1c和肝糖原的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 4 The effects on AGE-P, HbA1c and hepatic glycogen of DCP ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	AGE-P (mg/L)	HbA1c (mmol/L)	肝糖原 Glycogen (mg/g)
正常组 Normal	-	2.08 \pm 0.24	3.03 \pm 0.46	42.11 \pm 4.48
模型组 Model	-	6.25 \pm 0.74 ^{##}	9.79 \pm 0.86 ^{##}	31.95 \pm 3.59 ^{##}
DCP	100	5.20 \pm 0.54 ^{**}	7.12 \pm 0.95 ^{**}	35.37 \pm 3.02 [*]
DCP	200	4.41 \pm 0.64 ^{**}	5.58 \pm 0.61 ^{**}	36.91 \pm 3.43 ^{**}

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

Note: Compared with normal group, ^{##} $P < 0.01$; Compared with model group, ^{*} $P < 0.05$; ^{**} $P < 0.01$.

3.4 DCP对大鼠肝组织病理形态的影响

肝组织经油红O染色,正常组大鼠未见染红脂肪空泡,无炎性细胞浸润现象;模型组呈现大面积的红色的脂肪滴,其周围大多伴有炎性浸润(如箭头所示);经DCP干预的大鼠肝脏,红色的脂肪沉积物和炎性细胞数量明显减少,其中200 mg/kg剂量尤其减少显著(见图1)。

3.5 DCP对肝组织AMPK和SREBP-1蛋白表达的影响

Western blot实验结果显示,各组大鼠肝组织中

AMPK总蛋白无差异性,其磷酸后(p-AMPK),与正常组比较,模型组大鼠肝组织的p-AMPK蛋白表达下降($P < 0.01$),SREBP-1蛋白表达升高($P < 0.01$)。与模型组相比较,DCP剂量组p-AMPK蛋白表达上调($P < 0.01$),SREBP-1蛋白表达下调($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),表明DCP调节糖脂代谢可能与AMPK/SREBP-1信号通路有关(见图2)。

3.6 DCP对肝组织AMPK mRNA和SREBP-1 mRNA水平的影响

RT-PCR实验结果显示,各实验组AMPK mRNA

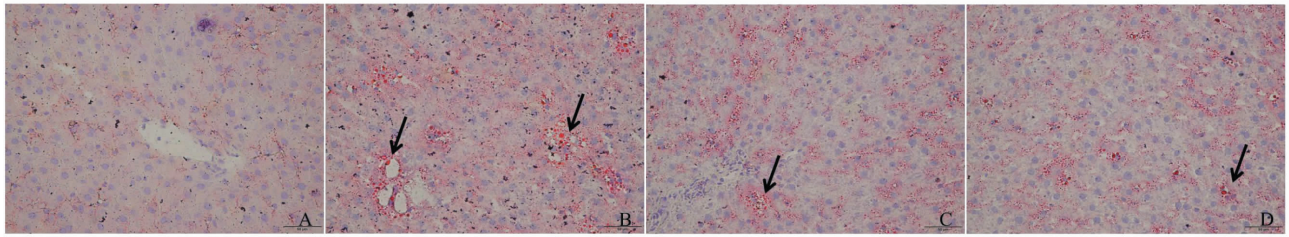


图 1 DCP 对大鼠肝组织病理形态的影响 (400 ×)

Fig. 1 Effects of DCP on the Pathological Morphology of Liver Tissues in Rats (400 ×)

注: A: 正常组; B: 模型组; C: DCP 剂量组 (100 mg/kg); D: DCP 剂量组 (200 mg/kg); Note: A: Normal group; B: Model group; C: DCP dose group (100 mg/kg); D: DCP dose group (200 mg/kg)

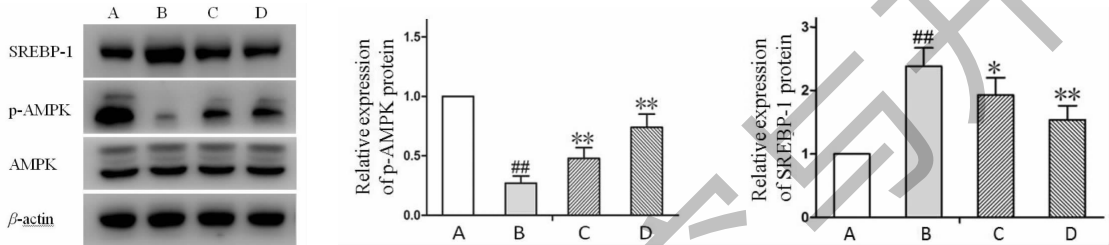


图 2 DCP 对 p-AMPK 和 SREBP-1 蛋白表达的影响

Fig. 2 Effect on the p-AMPK and SREBP-1 protein of DCP

注: A: 正常组; B: 模型组; C: DCP 剂量组 (100 mg/kg); D: DCP 剂量组 (200 mg/kg); 与正常组比较, ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较, ^{*} $P < 0.05$; ^{**} $P < 0.01$. Note: A: Normal group; B: Model group; C: DCP dose group (100 mg/kg); D: DCP dose group (200 mg/kg); Compared with normal group, ^{##} $P < 0.01$; Compared with model group, ^{*} $P < 0.05$; ^{**} $P < 0.01$.

水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与正常组比较, 模型组大鼠肝组织的 SREBP-1 mRNA 表达升高

($P < 0.01$); 与模型组相比较, DCP 剂量组 SREBP-1 mRNA 表达下调 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$) (见图 3)。

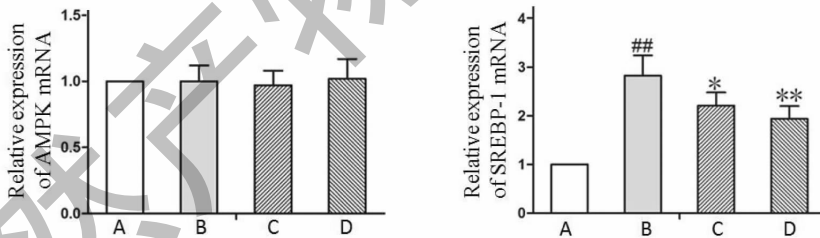


图 3 DCP 对肝组织 AMPK mRNA 和 SREBP-1 mRNA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 3 The effects of DCP on AMPK mRNA, SREBP-1 mRNA in the liver ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

注: A: 正常组; B: 模型组; C: DCP 剂量组 (100 mg/kg); D: DCP 剂量组 (200 mg/kg); 与正常组比较, ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较, ^{*} $P < 0.05$; ^{**} $P < 0.01$. Note: A: Normal group; B: Model group; C: DCP dose group (100 mg/kg); D: DCP dose group (200 mg/kg); Compared with normal group, ^{##} $P < 0.01$; Compared with model group, ^{*} $P < 0.05$; ^{**} $P < 0.01$.

4 结论

血脂紊乱是脂代谢异常的表现之一, 主要为血清中 TC、TG、LDL-C 的升高和 HDL-C 的降低^[9]。当外周组织对胰岛素敏感性下降时, 血液中胰高血糖素水平上升, 脂肪分解增加, 释放大量的游离脂肪酸, 其中一部分进入肝脏, 多余的又进入体循环, 促使肝

脏合成脂类物质增加, TG 合成增多^[10]。过量的 FFA 可转化为 TG 储存于肝细胞中, 引起 TG 堆积, HDL-C 水平下降, 且 LDL-C 与其受体的结合力降低, 促进 LDL-C 水平的上升^[11,12]。脂代谢与糖代谢关系密切, FFA 水平增高后常富集在脂肪和肝脏等胰岛素靶器官, 导致器官对胰岛素敏感性下降, 而

这些器官摄取葡萄糖能力的下降,又会增加糖异生,导致胰岛素抵抗的发生^[13]。营养过剩引发的 FFA 增加,促进肝脏 TG 堆积,降低胰岛素促进糖原合成和抑制糖异生的能力,导致胰岛素抵抗的形成,同时还常伴有血脂异常,可增加冠心病等动脉粥样硬化性疾病的风险^[14]。AGE-P 可与靶组织或蛋白(如低密度脂蛋白)再次形成第二代 AGEs,该连锁反应往往会加重尿毒症、糖尿病和血管病变等^[15]。HbA1c 在临床上常用于评定糖尿病患者的血糖控制程度,高浓度的血糖可与血红蛋白结合引起糖化血红蛋白的增高^[16]。当肝细胞受损,导致肝细胞多种酶,尤其是糖原合酶体系被破坏,引起肝糖原的合成受阻,肝糖原含量下降^[17],这与本研究模型组中病理检查出现的肝细胞炎症和肝糖原测试数据下降相吻合。DCP 可以有效降低大鼠血清中的 TC、TG、LDL-C、AGE-P 和 HbA1c 的含量,升高 HDL-C 和肝糖原含量,降低 FBG、FINS 和 HOMA-IR 水平,说明 DCP 可以有效调节高脂饮食造成的大鼠血脂代谢紊乱,改善胰岛素抵抗。

AMPK 是维持机体细胞能量供需平衡的关键因子,其活化可磷酸化下游靶分子参与能量代谢进程,从而降低肝细胞的 FFA 释放,促进脂肪酸氧化,抑制肝脏内脂质积聚^[18]。SREBP-1 是脂质代谢相关酶的关键调控因子,参与 TC、TG 和 FFA 的合成与摄取,是 AMPK 的重要下游调控靶点^[19]。肝脏活检结果显示,非酒精性脂肪肝患者 SREBP-1 基因表达高于正常人,但 AMPK 基因无变化^[20]。AMPK 可使 SREBP-1 的 372 位点磷酸化,抑制 SREBP-1 的裂解和核易位,可使肝细胞 TG 和脂质积累减少^[21]。此外,TC、TG、LDL-C、FBG、FINS 水平升高是胰岛素抵抗(IR)的主要特征^[22];而 IR 又可抑制 AMPK 活性,增强 SREBP-1 表达,增加脂质合成,降低脂质氧化,增加肝脏 TG 含量,从而引起机体恶性循环^[23]。在我们目前的研究中,高脂大鼠的肝脏中 SREBP-1 mRNA 和蛋白质的表达高于正常大鼠,而高脂大鼠肝中 p-AMPK 水平被抑制。DCP 干预后,p-AMPK 水平升高,SREBP-1 mRNA 和蛋白表达降低,我们推测 DCP 调节高脂饮食大鼠糖脂代谢紊乱的机制可能与 AMPK/SREBP-1 通路有关。

综上所述,DCP 对高脂饮食大鼠的糖脂代谢具有一定的调节作用,其作用机制可能与调控 AMPK/SREBP-1 通路有关。

参考文献

- 1 Sarzani R, Salvi F, Dessifulgheri P, et al. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans [J]. *J Hypertens*, 2008, 26: 831-843.
- 2 Mazidi M, Toth PP, Banach M. C-reactive protein is associated with prevalence of the metabolic syndrome, hypertension, and diabetes mellitus in US adults [J]. *Angiology*, 2017, 69: 438-442.
- 3 Ricci G, Pirillo I, Tomassoni D, et al. Metabolic syndrome, hypertension, and nervous system injury: epidemiological correlates [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(1): 8-16.
- 4 Yu Y, Shen M, Song Q, et al. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 183: 91-101.
- 5 Zhu H. *Guangxi Zhuang Medicine (广西壮药志)* [M]. Nanjing: Guangxi People Publishing House, 2003: 287.
- 6 Gao Y, Zhang KL, Zhong ML, et al. Based on anti inflammation and antioxidation to study effects and mechanisms of *Dicliptera chinensis* polysaccharide on alcoholic fatty liver disease in rats [J]. *Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报)*, 2016, 32: 1665-1669.
- 7 Zhang KF, Zhu H, Zou DF, et al. Optimization of the extraction technology of polysaccharides from *Dicliptera chinensis* by orthogonal experiment [J]. *J China Pharm (中国药房)*, 2010, 21: 219-220.
- 8 Jiang W, Guo MH, Hai X. Hepatoprotective and antioxidant effects of lycopene on non-alcoholic fatty liver disease in rat [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 10180-10188.
- 9 Zhao L, Cang Z, Sun H, et al. Berberine improves glucogenesis and lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *BMC Endocr Disord*, 2017, 17(1): 13.
- 10 Gastaldelli, A. Insulin resistance and reduced metabolic flexibility: cause or consequence of NAFLD [J]. *Clin Sci*, 2017, 131: 2701-2704.
- 11 Kimak E, Zieba B, Duma D, et al. Myeloperoxidase level and inflammatory markers and lipid and lipoprotein parameters in stable coronary artery disease [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 71.
- 12 Deng C, Zhang HW, Jiang Y, et al. Inhibitory effects of schisandra chinensis, rosa laevigata and cornus officinalis on glycometabolism in type 2 diabetes model rats [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2018, 30: 568-574.
- 13 Weiss T S, Lupke M, Ibrahim S, et al. Attenuated lipotoxicity and apoptosis is linked to exogenous and endogenous augmenters of liver regeneration by different pathways [J]. *PLoS One*, 2017, 12: e0184282.