

- 胃平滑肌超微结构的关系[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2009, 17(2): 86-88.
- [18] 田姣. 胃肠道Cajal间质细胞与干细胞因子/c-kit信号系统的研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(4): 385-388.
- [19] 鲍显含, 王垂杰, 姜巍. 中药治疗功能性消化不良多靶点作用机制研究现状[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(1): 81-84.
- [20] 姜巍, 王垂杰, 朱明锦, 等. 中药对肝胃不和型功能性消化不良症状及内脏敏感性影响的随机对照研究[J]. 中国中西医结合消化志, 2015, 23(11): 749-752.

【责任编辑：侯丽颖】

疏肝温胆汤对胰岛素抵抗肥胖大鼠糖脂代谢和炎症因子的影响

罗思聪¹, 郭永宁¹, 蔡海荣², 蔡鑫桂¹, 张为章¹, 张烈元¹, 陈伯钧¹

(1. 广州中医药大学第二附属医院/广东省中医院, 广东广州 510006;

2. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东广州 510405)

摘要:【目的】探讨疏肝温胆汤对高脂膳食诱导的胰岛素抵抗肥胖大鼠糖脂代谢和炎症因子的影响。【方法】将40只SD大鼠随机分为正常组、模型组、中药组和他汀组, 每组10只。除正常组, 其他各组大鼠采用高脂膳食喂养法建立胰岛素抵抗肥胖模型。成功造模后, 中药组和他汀组分别给予疏肝温胆汤和阿托伐他汀钙片混悬液灌胃4周, 同期正常组和模型组给予等体积生理盐水灌胃。给药结束后, 检测各组大鼠体质量、Lee's 指数、空腹血糖(FBG)、胰岛素(Fins)、血脂[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)], 并计算稳态胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素敏感性指数(QUICKI)、脂肪指数, 以酶联免疫吸附分析(ELISA)检测脂肪组织炎症细胞因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素17(IL-17)、白细胞介素1 β (IL-1 β)]含量。【结果】与正常组比较, 模型组大鼠体质量、Lee's 指数、脂肪指数、HOMA-IR升高, QUICKI显著降低, 血清FBG、Fins、TC、TG、LDL-C水平升高, HDL-C水平降低, 脂肪组织TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-1 β 的含量升高(均 $P < 0.05$); 与模型组比较, 中药组大鼠体质量、Lee's 指数、脂肪指数、HOMA-IR降低, QUICKI显著升高, 血清FBG、Fins、TC、TG、LDL-C水平降低, HDL-C水平升高, 脂肪组织TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-1 β 的含量降低(均 $P < 0.05$), 且除TC、LDL-C、HDL-C指标外, 2个治疗组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。【结论】疏肝温胆汤可以改善胰岛素抵抗肥胖大鼠的糖脂代谢和抑制炎症反应状态。

关键词: 疏肝温胆汤; 肥胖; 胰岛素抵抗; 糖脂代谢; 炎症因子; 大鼠

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)04-0773-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.04.022

收稿日期: 2020-05-10

作者简介: 罗思聪(1986-), 男, 硕士, 主治医师; E-mail: 3403171645@qq.com

通讯作者: 蔡鑫桂(1989-), 男, 硕士, 主治医师; E-mail: 170775414@qq.com

基金项目: 广东省中医药局资助项目(编号: 20211158)

Effects of Liver-Soothing and Gallbladder-Inducing Decoction on Glucose and Lipid Metabolism and Inflammatory Factors in Insulin Resistant Obese Rats

LUO Si-Cong¹, GUO Yong-Ning¹, CAI Hai-Rong², CAI Xin-Gui¹,
ZHANG Wei-Zhang¹, ZHANG Lie-Yuan¹, CHEN Bo-Jun¹

(1. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine/Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 2. The Second Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: Objective To explore the effects of Liver-Soothing and Gallbladder-Inducing Decoction on glucose and lipid metabolism and inflammatory factors in rats with insulin resistance obese induced by high-fat diet. **Methods** Forty SD rats were randomly divided into normal group, model group, Chinese medicine group and statin group, 10 rats in each group. Apart from the normal group, the rats in the other groups were induced into insulin resistance obese model by feeding high fat diet. After successful modeling, the Chinese medicine group and statin group were given intragastric administration of Liver-Soothing and Gallbladder-Inducing Decoction and suspension of atorvastatin calcium tablets for 4 weeks, respectively, and the normal group and model group were given intragastric administration of the same volume of normal saline during the same period. After medication, the body mass, Lee's index, fasting blood glucose(FBG), insulin(Fins), blood lipids[total cholesterol(TC), triglyceride(TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high density Lipoprotein cholesterol (HDL-C)] were measured, and the steady-state insulin resistance index(HOMA-IR), insulin sensitivity index (QUICKI), and fat index were calculated. The contents of inflammatory cytokines [tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), interleukin 17 (IL-17), interleukin 1 β (IL-1 β)] were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with the normal group, the body mass, Lee's index, fat index and HOMA-IR in the model group were increased, QUICKI was significantly decreased, serum levels of FBG, Fins, TC, TG and LDL-C were increased, HDL-C level was decreased, and the contents of TNF- α , IL-6, IL-17 and IL-1 β in adipose tissue were increased(all $P < 0.05$). Compared with the model group, the body mass, Lee's index, fat index, HOMA-IR were decreased, QUICKI significantly was increased, serum FBG, Fins, TC, TG and LDL-C levels were decreased, HDL-C level was increased, and the contents of TNF- α , IL-6, IL-17, IL-1 β in adipose tissue were decreased in Chinese medicine group(all $P < 0.05$), there were no differences in other indexes except for TC, LDL-C, HDL-C between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** Liver-Soothing and Gallbladder-Inducing Decoction is effective for improving glucose and lipid metabolism and inhibiting the inflammatory state in rats with insulin-resistant obese.

Keywords: Liver-Soothing and Gallbladder-Inducing Decoction; obesity; insulin resistance; glucose and lipid metabolism; inflammatory factors; rats

肥胖是高血压、糖尿病、代谢综合征、冠心病、脑卒中等心脑血管疾病的重要危险因素,已成为影响我国居民健康的十大危险因素之一和全球最主要的公共卫生问题^[1]。随着生活饮食习惯的改变和运动的减少,肥胖发病率日益升高。流行病学调查显示,全球超体质量的成年人数超过

18亿,其中,肥胖超过6亿,预计到2025年肥胖人数超过全球总人数的1/5^[2]。我国目前成年居民超体质量率和肥胖率分别为30.1%和11.9%,并且发病率逐年升高^[3]。胰岛素抵抗是导致肥胖的主要机制,二者相辅相成,相继发生,胰岛素抵抗患者多伴有肥胖,所有肥胖者几乎均伴有胰岛素抵

抗、高血糖、高血脂、代谢综合征等代谢相关性疾病,其中,胰岛素抵抗是共同的病理基础^[4]。有学者指出,肥胖是一种慢性低度炎症反应状态^[5],肥胖患者中的脂肪组织可以分泌肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-17、IL-1 β 等多种炎性细胞因子,产生炎症级联反应,抑制细胞内胰岛素信号转导,加重胰岛素抵抗。因此,肥胖状态下的胰岛素抵抗与炎症反应密切相关。中医学认为肥胖与痰湿密切相关,疏肝温胆汤是陈伯钧教授治疗代谢综合征的经验方,前期临床研究^[6]发现,其可以改善肥胖型代谢综合征患者的血脂、血糖。在此基础上,本研究拟通过建立胰岛素抵抗肥胖大鼠模型,从糖脂代谢和炎症反应角度探讨疏肝利胆汤的作用机制,现将研究结果报道如下。

1 材料与方

1.1 动物及饲料 SPF级4月龄健康SD大鼠40只,体质量(180 \pm 20)g,购自广东省医学实验动物中心,许可证号:SCXK(粤)2018-0002。分笼饲养于广东省中医药科学院实验动物中心,饲养环境:温度(23 \pm 2) $^{\circ}$ C,湿度(50 \pm 5)%。高脂饲料按质量分数配方:普通基础饲料53.2%、猪油15%、蛋黄粉10%、蔗糖20%、胆酸钠0.2%、预混料0.4%、胆固醇1.2%。普通基础饲料和高脂饲料购自广东省医学实验动物中心。

1.2 药物及制备 疏肝温胆汤(柴胡12g,白芍20g,陈皮12g,法半夏9g,枳实12g,竹茹20g,茯苓20g,丹参20g,甘草6g)的中药饮片由广州中医药大学第二附属医院提供,均购自康美药业股份有限公司。以一付药剂量分别加4倍量的水煎煮2次,每次煎煮1h,滤渣取液,药液混合后浓缩至1g/mL,4 $^{\circ}$ C保存。阿托伐他汀钙片,由辉瑞制药有限公司生产,批号为20180543,加生理盐水配制成0.10mg/mL浓度的混悬液。

1.3 试剂与仪器 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)检测试剂盒(南京卡米洛生物工程有限公司);TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-1 β 酶联免疫吸附分析(ELISA)试剂盒(武汉华美生物工程有限公司);胰岛素检测试剂盒(德国DRG公司)。Multiskan Sky 450 nm酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific公司);高精度加样器(瑞士Mettler Toledo

公司);37 $^{\circ}$ C恒温箱(韩国Daihan Scientific公司);日立7180型自动生化分析仪(日本Hitachi公司);CT14RD型低温冷冻离心机(北京天美科技有限公司);血糖仪(长沙三诺生物传感股份有限公司)。

1.4 动物分组与模型构建 参照文献^[7]方法采用高脂膳食诱导胰岛素抵抗肥胖大鼠模型。方法:将40只大鼠分笼(4只/笼)适应性喂养1周后,随机分为正常组(10只)和造模组(30只)。正常组大鼠予以普通基础饲料喂养,造模组大鼠予以高脂饲料喂养,造模时间为8周。肥胖模型建立标准:体质量增长率=[(造模后体质量-造模前体质量)/造模前体质量] \times 100% \geq 20%。胰岛素抵抗模型建立标准:胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=空腹血糖(FBG) \times 空腹胰岛素(Fins)/22.5,造模组稳态模型HOMA-IR较正常组显著升高($P < 0.05$)。最终造模组中有24只大鼠符合胰岛素抵抗肥胖大鼠模型标准,然后将其随机分为模型组、中药组、他汀组,每组8只。

1.5 给药方法 从第9周开始给药,按照徐叔云主编的《药理实验方法学》^[8]中的人鼠药物剂量换算方法,中药组大鼠给予疏肝温胆汤11.66g \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹灌胃,他汀组大鼠给予阿托伐他汀钙片混悬液1.05mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹灌胃,正常组和模型组大鼠给予等体积的生理盐水(2mL/d)灌胃,每日分2次进行,共4周。

1.6 观察指标与方法 于完成造模、给药结束后,末次给药后禁食不禁饮12h腹腔注射水合氯醛麻醉大鼠,逐层打开腹腔,腹主动脉取血10mL,以3000r/min离心15min,取上清液,-80 $^{\circ}$ C保存,待测。摘取附睾和肾周脂肪等脂肪组织,电子天平称质量。

1.6.1 大鼠一般情况观察 记录大鼠死亡情况。每周末检测大鼠的体质量和体长(鼻子至肛门的距离)。计算Lee's指数, Lee's指数= $\sqrt[3]{\text{体质量}(\text{g}) \times 10^3 / \text{体长}(\text{cm})}$ 。

1.6.2 糖脂代谢相关指标测定 末次给药后禁食不禁饮12h,应用血糖仪检测FBG水平,放射免疫分析法检测Fins水平,计算胰岛素敏感性指数(QUICKI)和HOMA-IR,全自动生化分析仪检测血清TC、TG、HDL-C、LDL-C水平。计算QUICKI=1/(lgFBG+lgFins)。计算脂肪指数,脂肪指数=脂

肪质量/体质量 $\times 100\%$ 。

1.6.3 ELISA法检测脂肪组织中TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-1 β 含量 摘取大鼠附睾脂肪组织,剪碎,匀浆。以5 000 $\times g$ 离心15 min,取上清液,于-80 $^{\circ}C$ 保存。采用ELISA法检测TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-1 β 含量,具体步骤按照试剂盒说明书进行。

1.7 统计方法 应用SPSS 13.0统计软件进行数据分析,所有计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较

采用LSD法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 造模8周后大鼠体质量、Lee's指数、FBG、Fins、HOMA-IR水平 造模8周后,造模组大鼠体质量、Lee's指数、FBG、Fins、HOMA-IR均显著高于正常组($P < 0.05$),且大鼠体质量增长率为24.67%,大于20%,HOMA-IR升高,提示成功建立胰岛素抵抗肥胖大鼠模型。结果见表1。

表1 造模8周后大鼠体质量、Lee's指数、FBG、Fins、HOMA-IR水平

Table 1 The body mass, Lee's index, FBG, Fins, HOMA-IR in rats after 8 weeks of modeling ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 鼠数(只) | 体质量(g) | Lee's指数 | FBG(mmol \cdot L $^{-1}$) | Fins(mIU \cdot L $^{-1}$) | HOMA-IR |
|-----|-------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 正常组 | 10 | 402.34 \pm 38.41 | 301.24 \pm 26.71 | 5.27 \pm 0.63 | 3.42 \pm 0.27 | 0.80 \pm 0.05 |
| 造模组 | 30 | 496.37 \pm 43.62 ^① | 351.36 \pm 34.16 ^① | 7.12 \pm 1.02 ^① | 5.63 \pm 0.41 ^① | 1.78 \pm 0.16 ^① |

① $P < 0.05$,与正常组比较

2.2 各组大鼠体质量、Lee's指数、脂肪指数的比较 与正常组比较,模型组大鼠体质量、Lee's指数、脂肪指数均显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,中药组大鼠体质量、Lee's指数、脂肪指数均显著降低($P < 0.05$);与他汀组比较,中药组大鼠体质量、Lee's指数、脂肪指数差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果见表2。

2.3 各组大鼠糖代谢指标的比较 与正常组比较,模型组大鼠FBG、Fins、HOMA-IR显著升高($P < 0.05$),QUICKI显著降低($P < 0.05$);与模型组比较,中药组大鼠FBG、Fins、HOMA-IR显著降低($P < 0.05$),QUICKI显著升高($P < 0.05$);与他汀组比较,中药组大鼠FBG、Fins、HOMA-IR差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果见表3。

2.4 各组大鼠血脂水平的比较 与正常组比较,模型组大鼠血清TC、TG、LDL-C显著升高($P < 0.05$),HDL-C显著降低($P < 0.05$);与模型组比较,中药组大鼠血清TC、TG、LDL-C显著降低

表2 各组大鼠体质量、Lee's指数、脂肪指数的比较

Table 2 Comparison of the body mass, Lee's index, fat index in various groups ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 鼠数(只) | 体质量(g) | Lee's指数 | 脂肪指数(%) |
|-----|-------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 正常组 | 10 | 489.72 \pm 34.76 | 312.44 \pm 37.12 | 9.12 \pm 0.09 |
| 模型组 | 8 | 591.24 \pm 51.37 ^① | 381.39 \pm 28.46 ^① | 16.75 \pm 1.05 ^① |
| 中药组 | 8 | 514.75 \pm 42.53 ^② | 324.56 \pm 38.52 ^② | 9.68 \pm 0.14 ^② |
| 他汀组 | 8 | 506.62 \pm 51.38 ^② | 319.43 \pm 45.18 ^② | 10.02 \pm 0.17 ^② |

① $P < 0.05$,与正常组比较;② $P < 0.05$,与模型组比较

($P < 0.05$),HDL-C显著升高($P < 0.05$);但中药组大鼠血清TC、LDL-C高于他汀组($P < 0.05$),HDL-C低于他汀组($P < 0.05$)。表明疏肝温胆汤虽然有降低TC、LDL-C、升高HDL-C含量的作用,但未达到阿托伐他汀的降脂效果。具体结果见表4。

2.5 各组大鼠脂肪组织炎性细胞因子水平的比较 与正常组比较,模型组大鼠脂肪组织TNF- α 、

表3 各组大鼠糖代谢指标的比较

Table 3 Comparison of the glucose metabolism indexes in various groups ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 鼠数(只) | FBG(mmol \cdot L $^{-1}$) | Fins(mIU \cdot L $^{-1}$) | HOMA-IR | QUICKI |
|-----|-------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 正常组 | 10 | 5.29 \pm 0.73 | 3.79 \pm 0.42 | 0.91 \pm 0.07 | 0.77 \pm 0.05 |
| 模型组 | 8 | 9.86 \pm 1.13 ^① | 9.43 \pm 1.38 ^① | 4.13 \pm 0.94 ^① | 0.51 \pm 0.06 ^① |
| 中药组 | 8 | 5.63 \pm 1.23 ^② | 4.13 \pm 0.87 ^② | 1.06 \pm 0.12 ^② | 0.73 \pm 0.11 ^② |
| 他汀组 | 8 | 5.49 \pm 0.67 ^② | 4.05 \pm 1.02 ^② | 1.02 \pm 0.21 ^② | 0.74 \pm 0.08 ^② |

① $P < 0.05$,与正常组比较;② $P < 0.05$,与模型组比较

表4 各组大鼠血脂水平的比较

Table 4 Comparison of the blood lipids levels in various groups

($\bar{x} \pm s$, mmol·L⁻¹)

| 组别 | 鼠数(只) | TC | TG | LDL-C | HDL-C |
|-----|-------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 正常组 | 10 | 2.03 ± 0.26 | 0.86 ± 0.09 | 1.41 ± 0.07 | 0.61 ± 0.04 |
| 模型组 | 8 | 3.12 ± 0.64 ^① | 1.67 ± 0.13 ^① | 2.13 ± 0.21 ^① | 0.42 ± 0.03 ^① |
| 中药组 | 8 | 2.12 ± 0.31 ^{②③} | 0.91 ± 0.12 ^② | 1.56 ± 0.18 ^{②③} | 0.52 ± 0.06 ^{②③} |
| 他汀组 | 8 | 1.85 ± 0.27 ^② | 0.73 ± 0.08 ^② | 1.32 ± 0.15 ^② | 0.60 ± 0.04 ^② |

①P < 0.05, 与正常组比较; ②P < 0.05, 与模型组比较; ③P < 0.05, 与他汀组比较

IL-6、IL-17、IL-1β水平显著升高(P < 0.05); 与模型组比较, 中药组大鼠脂肪组织TNF-α、IL-6、IL-17、IL-1β水平显著降低(P < 0.05); 与他汀组比较, 中药组大鼠脂肪组织TNF-α、IL-6、IL-17、IL-1β水平差异无统计学意义(P > 0.05)。具体结果见表5。

表5 各组大鼠脂肪组织炎性细胞因子水平的比较

Table 5 Comparison of the inflammatory cytokines in adipose tissue in various groups

($\bar{x} \pm s$, pg·mg⁻¹)

| 组别 | 鼠数(只) | TNF-α | IL-6 | IL-17 | IL-1β |
|-----|-------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 正常组 | 10 | 86.24 ± 13.24 | 48.72 ± 6.49 | 56.97 ± 8.23 | 98.36 ± 10.24 |
| 模型组 | 8 | 194.25 ± 36.24 ^① | 72.43 ± 8.12 ^① | 86.72 ± 9.12 ^① | 184.36 ± 18.43 ^① |
| 中药组 | 8 | 92.37 ± 12.74 ^② | 51.36 ± 5.28 ^② | 60.34 ± 6.54 ^② | 103.68 ± 12.73 ^② |
| 他汀组 | 8 | 94.38 ± 18.42 ^② | 53.16 ± 7.28 ^② | 62.39 ± 7.15 ^② | 105.43 ± 18.35 ^② |

①P < 0.05, 与正常组比较; ②P < 0.05, 与模型组比较

3 讨论

肥胖和胰岛素抵抗是糖尿病、高血压、代谢综合征、动脉粥样硬化、心脑血管疾病等多种疾病的重要危险因素, 因此, 早期干预肥胖和胰岛素抵抗对预防其进展为各种心脑血管疾病具有重要的意义。胰岛素抵抗肥胖大鼠主要表现为体质量、Lee's 指数、脂肪指数增加, 糖脂紊乱, 空腹血糖、胰岛素和血脂水平升高。肥胖状态系由于胰岛素受体减少或敏感性降低, 引起血清中胰岛素分泌水平升高, 导致胰岛素抵抗, 表现为QUICKI降低和HOMA-IR升高^[9]。

胰岛素抵抗与肥胖相辅相成, 两者共同影响并共同引起代谢综合征、高血糖、高血压等代谢性疾病, 均表现为糖脂代谢紊乱。高脂膳食诱导状态下, 大鼠的脂肪组织进行快速脂代谢, 引起血液中的游离脂肪酸流入肝脏, 刺激糖异生, 使甘油三酯合成增加, 抑制胰岛素信号转导, 最终导致糖脂代谢紊乱, 发生高血糖、高胰岛素血症、代谢综合征等^[10]。越来越多的证据表明, 慢性低度炎症反应与肥胖、胰岛素抵抗密切相关, 主要表现为各种炎性细胞因子长期处于低水平升高状态^[11-12]。肥胖机体的炎性细胞因子主要由脂肪组

织中的巨噬细胞合成分泌。其中, TNF-α可以通过促进胰岛素受体丝氨酸磷酸化, 抑制酪氨酸磷酸化, 从而抑制胰岛素信号转导, 引起胰岛素抵抗^[13]; TNF-α还可以刺激IL-6、IL-17、IL-1β等其他炎性细胞因子的分泌, 进一步加重炎症级联反应。有研究表明, 敲除高脂饮食诱导的肥胖大鼠TNF-α基因可以降低体质量和胰岛素水平, 提高胰岛素敏感性^[14]。IL-6也是与肥胖、胰岛素抵抗密切相关的炎症介质, IL-6抗体处理可使肥胖大鼠体质量降低, 胰岛素敏感性显著升高^[15]。

现代中医学认为, 痰湿是肥胖的核心病机, 其既是重要的病理产物, 也是最主要的致病因素。肥胖归属于中医学“肥人”“肥满”范畴, 病位在脾、肾、胃三脏, 多由于暴饮暴食、嗜食肥甘厚腻, 不能运化水湿, 痰湿内聚, 发为肥胖。清·陈修园认为: “大抵禀素之盛……惟是湿痰颇多。”陈伯钧教授认为现代人生活压力大, 肝气郁滞, 气机郁滞, 不能运化水湿, 痰湿内聚, 导致瘀血内阻, 发为肥胖。因此, 陈伯钧教授认为肝气郁滞, 痰瘀内阻是肥胖、胰岛素抵抗的重要病机, 故运用疏肝温胆汤这一经验方进行治疗。方中柴胡为君, 疏肝解郁; 陈皮、法半夏为臣,

化痰理气；佐以白芍柔肝敛肝，以防疏导太过，枳实调理气机，丹参活血化痰；甘草调和诸药。诸药合用，共奏疏肝理气、化痰祛瘀之功。本课题组在前期临床研究发现，疏肝温胆汤可以控制代谢综合征患者的血脂与血糖，而且初步发现其可以降低代谢综合征患者的血清hs-CRP含量^[6]。因此，疏肝温胆汤治疗代谢综合征是有效的，但是其治疗作用是否与调控炎症介质相关尚未明确。基于此，本研究将SD大鼠随机分为正常组、模型组、中药组和他汀组，采用高脂膳食喂养建立胰岛素抵抗肥胖大鼠模型，并分别给予相应的药物干预。结果显示，与正常组比较，模型组大鼠体质量、Lee's指数、脂肪指数、HOMA-IR升高($P < 0.05$)，QUICKI显著降低($P < 0.05$)，血清FBG、Fins、TC、TG、LDL-C水平升高($P < 0.05$)，HDL-C水平降低($P < 0.05$)，脂肪组织TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-1 β 含量升高($P < 0.05$)。表明高脂膳食可成功诱导大鼠体质量升高、糖脂代谢紊乱，出现胰岛素抵抗，成功构建了胰岛素抵抗肥胖大鼠模型，并且表现出炎症反应状态。与模型组比较，中药组大鼠体质量、Lee's指数、脂肪指数、HOMA-IR降低($P < 0.05$)，QUICKI显著升高($P < 0.05$)，血清FBG、Fins、TC、TG、LDL-C水平降低($P < 0.05$)，HDL-C水平升高($P < 0.05$)，脂肪组织TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-1 β 含量降低($P < 0.05$)。结果表明，疏肝温胆汤可以降低胰岛素抵抗肥胖大鼠的体质量，改善其糖脂代谢和胰岛素抵抗，提高胰岛素敏感性，这与本课题组前期临床研究结果一致，而且本研究结果还表明疏肝温胆汤可以抑制其炎症反应状态。

综上所述，疏肝温胆汤可以改善胰岛素抵抗肥胖大鼠的糖脂代谢，并抑制其炎症反应状态。

参考文献：

[1] HUBERT H, FEINLEIB M, MCNAMARA B. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year

follow up of participants on the framingham heart study [J]. *Circulation*, 1983, 67(12): 125-129.

- [2] LEE E Y, YOON K H. Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention [J]. *Front Med*, 2018, 12(6): 658-666.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中国居民营养与慢性病状况报告[J]. *营养与食品卫生*, 2015, 10(8): 6-9.
- [4] STEPPAN C M, BAILEY S T, BHAT S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes [J]. *Nature*, 2001, 409(6818): 307-312.
- [5] KERN P A, SAGHIZADEH M, ONG J M, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase [J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(5): 2111-2119.
- [6] 郭永宁. 疏肝温胆汤治疗代谢综合征的临床疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019: 76-85.
- [7] 张晓圆, 郭成成, 玉应香, 等. 高脂饲料诱导肥胖胰岛素抵抗大鼠模型的建立[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2020, 20(8): 1-17.
- [8] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1937
- [9] 纪宝华. 再论胰岛素抵抗和胰岛素敏感性指数[J]. *中华内科杂志*, 1998, 37(2): 79-80.
- [10] 杨曦, 刘红. 胰岛素抵抗、血脂异常与氧化应激[J]. *实用医学杂志*, 2007, 23(15): 2440-2442.
- [11] 邹军, 肖常青, 潘海林. 不同糖代谢人群炎症因子水平变化及其与胰岛素抵抗的关系[J]. *广西医科大学学报*, 2007, 24(5): 732-734.
- [12] 张梅珍, 罗义, 吴岸晶. 老年代谢综合征患者血清炎症因子水平与胰岛素抵抗的关系[J]. *广东医学*, 2013, 34(24): 3741-3744.
- [13] 刘春红, 陈文辉, 翟琳娜, 等. 芪连增敏方对糖耐量减退患者胰岛素敏感性和血浆hs-CRP、IL-6和TNF- α 的干预作用[J]. *四川中医*, 2013, 31(7): 48-50.
- [14] KARCZEWSKI J, ŚLEDZIŃSKA E, BATURO A, et al. Obesity and inflammation [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2018, 29(3): 83-94.
- [15] PINI M, RHODES D H, FANTUZZI G. Hematological and acute-phase responses to diet-induced obesity in IL-6 KO mice [J]. *Cytokine*, 2011, 56(3): 710-716.

【责任编辑：侯丽颖】