

基于肝脏瘦素抵抗通路探讨刺梨醇提取物对食源性肥胖大鼠的降脂作用

隋 怡, 鹿 田, 滕明刚, 岳朝晨, 杨 丽, 柴慧芳

Exploring the Lipid-lowering Effects of *Rosa roxburghii* Tratt. Alcohol Extract on Diet-induced Obesity Rats through Hepatic Leptin Resistance Pathway

SUI Yi, LU Tian, TENG Minggang, YUE Chaochen, YANG Li, and CHAI Huifang

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2024090023>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

刺梨多酚提取物对高脂饮食诱导的肥胖小鼠的改善作用

Ameliorating Effect of Polyphenol Extract of *Rosa roxburghii* on Obese Mice Induced by High Fat Diet

食品工业科技. 2024, 45(14): 352-360 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2023110015>

基于TLR4/NF- κ B信号通路探讨黔产刺梨根干预溃疡性结肠炎的作用机制

Study on the Mechanism of Guizhou *Rosa roxburghii* Radix on Ulcerative Colitis Based on TLR4/NF- κ B Signaling Pathway

食品工业科技. 2022, 43(13): 353-358 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2021100024>

刺梨果酒对高脂诱导肥胖小鼠脂代谢的影响

Effect of *Rosa roxburghii* Wine on Lipid Metabolism Disorders in High Fat-induced Obese Mice

食品工业科技. 2022, 43(3): 358-366 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2021050264>

刺梨水提取物对牦牛肉糜贮藏过程蛋白质和脂质氧化影响的研究

Effects of *Rosa roxburghii* Tratt Aqueous Extract on Protein and Lipid Oxidation of Minced Yak Meat during Storage

食品工业科技. 2023, 44(5): 347-355 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2022050210>

刺梨果酒改善2型糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱的研究

Rosa roxburghii Fruit Wine Improves Glucose and Lipid Metabolism Disorder in Type 2 Diabetic Rats

食品工业科技. 2022, 43(12): 361-368 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2021100316>

刺梨果粉缓解过度训练大鼠骨骼肌氧化应激损伤效果的研究

Effect of *Rosa roxburghii* Tratt Powder on Alleviating Oxidative Stress Injury of Skeletal Muscle in Overtrained Rat

食品工业科技. 2022, 43(12): 338-346 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2021090352>



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

隋怡, 鹿田, 滕明刚, 等. 基于肝脏瘦素抵抗通路探讨刺梨醇提取物对食源性肥胖大鼠的降脂作用 [J]. 食品工业科技, 2025, 46(12): 389–395. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2024090023

SUI Yi, LU Tian, TENG Minggang, et al. Exploring the Lipid-lowering Effects of *Rosa roxburghii* Tratt. Alcohol Extract on Diet-induced Obesity Rats through Hepatic Leptin Resistance Pathway[J]. Science and Technology of Food Industry, 2025, 46(12): 389–395. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2024090023

· 营养与保健 ·

基于肝脏瘦素抵抗通路探讨刺梨醇提取物对食源性肥胖大鼠的降脂作用

隋 怡, 鹿 田, 滕明刚, 岳朝晨, 杨 丽, 柴慧芳*

(贵州中医药大学, 贵州贵阳 550025)

摘 要:目的: 探究不同剂量刺梨醇提取物对食源性肥胖 (diet-induced obesity, DIO) 大鼠的降脂作用, 并探究其对肝脏瘦素信号通路的影响。方法: SD 大鼠随机分为正常组、食源性肥胖 (DIO) 模型组、刺梨醇提取物低 (1.25 g/kg)、中 (2.5 g/kg)、高 (5 g/kg) 剂量组。每日给予大鼠高脂饲料造成食源性肥胖模型, 以体质量显著升高为造模成功标志。连续造模与给药 8 周。每日检测大鼠体质量, 计算各组大鼠 Lee's 指数。末次给药后处死各组大鼠, 取血清、肝、脂肪组织。ELISA 法检测各组大鼠血清甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 含量以及血清瘦素 (Leptin)、可溶性瘦素受体 (soluble leptin receptor, sLR) 含量; HE 染色法观察各组大鼠脂肪细胞体积; Western blot 法检测各组大鼠肝组织瘦素受体 (leptin receptor, LEPR)、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B/PTPN1)、细胞因子信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)、信号传导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、磷酸化 STAT3 (p-STAT3) 蛋白的表达。结果: 不同剂量刺梨醇提取物于给药后 5 周显著降低模型组大鼠体质量 ($P<0.05$); 给药 8 周显著降低肥胖大鼠 Lee's 指数、血清血脂和瘦素水平 ($P<0.05$), 中、高剂量组接近于正常, 且能显著升高血清 sLR ($P<0.05$)、显著降低肥胖大鼠白色脂肪组织的脂肪细胞体积 ($P<0.05$)。Western blot 结果显示, 刺梨醇提取物能极显著升高肥胖大鼠肝组织 LEPRb 蛋白的表达 ($P<0.01$), 极显著降低 PTP1B、SOCS3 蛋白的表达 ($P<0.01$), 极显著升高 p-STAT3/STAT3 比值 ($P<0.01$), 且呈现剂量依赖性。结论: 刺梨醇提取物能显著降低 DIO 大鼠体质量、Lee's 指数和血脂含量, 这一变化与上调肝组织 LEPR 蛋白表达, 下调肝脏瘦素信号通路抑制因子 PTP1B、SOCS3 蛋白的表达, 从而恢复肝脏瘦素信号通路敏感性有关。

关键词: 刺梨, 降脂, 肝脏瘦素抵抗, 瘦素受体 (LEPR), 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B), 细胞因子信号转导抑制因子 3 (SOCS3)

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1002-0306(2025)12-0389-07

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2024090023

本文网刊:



Exploring the Lipid-lowering Effects of *Rosa roxburghii* Tratt. Alcohol Extract on Diet-induced Obesity Rats through Hepatic Leptin Resistance Pathway

SUI Yi, LU Tian, TENG Minggang, YUE Chaochen, YANG Li, CHAI Huifang*

(Guizhou University of Traditional Chinese Medical, Guiyang 550025, China)

Abstract: Objective: To investigate the dose-dependent lipid-lowering effects of *Rosa roxburghii* Tratt. alcohol extract in

收稿日期: 2024-09-04

基金项目: 贵州中医药大学“青年扬帆”计划项目 (贵中医科合-QNYFZK[2024]03 号); 贵州中医药大学博士启动基金项目 (2021-19); 贵州省科学技术基金项目 (黔科合基础-ZK [2022] -455, 黔科合基础-ZK [2022] -489)。

作者简介: 隋怡 (1990-), 女, 硕士, 实验师, 研究方向: 中药药理学, E-mail: 836017075@qq.com。

* 通信作者: 柴慧芳 (1977-), 女, 博士, 教授, 研究方向: 天然产物活性研究, E-mail: 116055988@qq.com。

diet-induced obese (DIO) rats and examine its regulatory mechanisms through the hepatic leptin signaling pathway. Methods: SD rats were randomly divided into a normal group, a diet-induced obesity model group, and a low- (1.25 g/kg), medium- (2.5 g/kg), and high-dose (5 g/kg) ethanol extracts group. Rats were given high-fat diet every day to create a DIO model, and a significant increase in body weight was used as a sign of successful modeling. Modeling and administration were continued for 8 weeks. The body weight of rats was measured daily, and the Lee's index of rats in each group was calculated. After the final dose administration, all rats in each group were euthanized, and their serum, liver, and adipose tissues were collected. The ELISA method was used to detect serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein (HDL-C), leptin (Leptin) and soluble leptin receptor (sLR) content of rats in each group. HE staining was employed to measure adipocyte cross-sectional areas in rat tissues across experimental groups. Western blot analysis quantified the protein expression levels of leptin receptor (LEPR), protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B/PTPN1), suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3), and both total and phosphorylated STAT3 (p-STAT3) in hepatic tissues from each group. Results: Different doses of *Rosa roxburghii* Tratt. alcohol extract significantly decreased body weight in model group rats at 5 weeks post-administration ($P<0.05$). By week 8, the treatment significantly lowered Lee's index, serum lipid profiles, and leptin levels in obese rats ($P<0.05$), with medium- and high-dose groups approaching levels observed in the normal control group. Additionally, the extract significantly elevated serum soluble leptin receptor (sLR) levels ($P<0.05$) and reduced white adipose tissue adipocyte cross-sectional areas ($P<0.05$). Western blot analysis revealed dose-dependent effects. The extract upregulated hepatic leptin receptor (LEPRb) protein expression ($P<0.01$), downregulated protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) and suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) levels ($P<0.01$), while enhancing phosphorylated STAT3 (p-STAT3) to total STAT3 ratios ($P<0.01$). Conclusion: *Rosa roxburghii* Tratt. alcohol extract significantly reduced body weight, Lee's index, and serum lipid levels in diet-induced obese (DIO) rats. These metabolic improvements were mediated by upregulating hepatic leptin receptor (LEPR) expression and downregulating key inhibitory factors of the leptin signaling pathway (protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) and suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3)), thereby restoring leptin pathway sensitivity in the liver.

Key words: *Rosa roxburghii* Tratt.; lipid lowering; hepatic leptin resistance; leptin receptor (LEPR); protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B); suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3)

肥胖常常由人们不健康的生活方式和饮食诱发,因摄入的能量过剩,能量便以脂肪形式储存于脂肪组织,形成肥胖。肥胖的并发症包括糖尿病、动脉粥样硬化等,严重危害患者健康^[1]。目前治疗肥胖的药物主要有奥利司他、降血脂药等,但其潜在肝毒性令人担忧。因此,寻找一种天然的、不良作用小的减肥降脂药物成为亟待解决的问题^[2]。

刺梨(*Rosa roxburghii* Tratt.)主要产自贵州西部地区。《中药大辞典》记载其来源为蔷薇科蔷薇属多年生落叶乔木缙丝花的果实。刺梨味甘、酸涩,性平,归脾、胃经^[3],具有广泛的药理活性,因其富含抗氧化成分维生素C而享有“维C之王”的美誉^[4],营养丰富、食用安全,在食品、保健品、药品开发上具有广阔的应用前景。近年来,越来越多的实验研究结果显示,刺梨中多酚、酚酸、多糖等成分对糖脂代谢具有调控作用^[5]。

本研究前期的研究结果显示,刺梨醇提物能显著缓解小鼠肥胖,降低肥胖小鼠体质量和饮食量,并能降低肥胖小鼠血清瘦素含量,推测刺梨降脂与瘦素作用有关^[6]。瘦素与瘦素受体结合,通过激活瘦素信号通路,在机体能量平衡和体重控制中发挥重要作用。瘦素受体在中枢和外周都有分布。在下丘脑中,瘦素可通过抑制食欲从而降低能量的摄取;在肝脏中,瘦素能增强脂肪的分解代谢从而促进能量的消耗^[7]。然而之前的研究仅得到刺梨醇提物可降低血

清瘦素和小鼠饮食量的结论,其降脂背后的机制是否与瘦素信号通路有关有待进一步研究^[6]。肝脏为糖脂代谢和瘦素信号通路作用的重要器官,因此,本研究建立大鼠食源性肥胖模型,观察刺梨醇提物对食源性肥胖大鼠肝脏瘦素信号通路的影响,从而为揭示刺梨降脂作用机制,提供一定的实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

SPF级SD大鼠35只 雄性,体质量180~220 g,重庆腾鑫生物科技有限公司,动物许可证号:SCXK(京)2019-0008。动物饲养环境通风良好,温度22~25℃、相对湿度50%~60%,各组大鼠自由进食饮水适应性喂养3 d后开展实验;新鲜刺梨果由贵州省毕节市镇宁县张勇提供,贵州中医药大学药实验室王波鉴定为蔷薇科多年生落叶灌木缙丝花的果实刺梨,批号:20211008;实验鼠维持饲料、高脂饲料(组成:77.5%基础饲料、2%胆固醇、10%蛋黄粉、10%猪油、0.5%胆酸盐,批号:202110000563)江苏协同医药生物工程有限公司;甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)检测试剂盒 南京建成有限公司;瘦素(Leptin)、可溶性瘦素受体(soluble leptin receptor, sLR)ELISA检测试剂盒 武汉Elabsci-

ence 公司; 苏木素-伊红(HE) 染色试剂盒、多聚甲醛、中性树胶、RIPA 裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒 北京索莱宝科技有限公司; 磷酸酶抑制剂混合液、超敏 ECL 发光试剂盒 苏州新赛美生物科技有限公司; 兔抗大鼠 GAPDH 杭州贤至生物科技有限公司; 兔抗大鼠瘦素受体(leptin receptor, LEPR)、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B/PTPN1)、细胞因子信号转导抑制因子 3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)抗体、磷酸化信号传导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、磷酸化 STAT3(p-STAT3) 英国 Abcam 公司; 山羊抗兔二抗 武汉普美克生物技术有限公司。

LD-96A 型酶标分析仪 山东莱恩德智能科技有限公司; Velocity-18R 型低温高速离心机 英国 Dynamica 公司; HistoCore Arcadia H 型石蜡包埋机、HistoCore BIOCUT 型切片机 德国徕卡仪器有限公司; Ti2-U 型倒置相差显微镜 日本尼康; DYY-600C 型 Western blot 电泳仪 北京东方瑞利有限公司; ChemiDoc 型免疫蛋白印记系统 美国伯乐有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 刺梨醇提取物的制备 取新鲜刺梨果 2.155 kg, 用粉碎机充分榨汁, 纱布过滤弃药渣, 取刺梨果汁, 加 70% 乙醇低温回流提取, 蒸发浓缩成 250 g 浸膏, 浸膏得率为 11.6%。参考同类的醇提取物研究确定各醇提取物组给药剂量^[8], 按鲜果的质量设置刺梨低、中、高给药剂量分别为 1.25、2.5、5 g/kg, 分别对应浸膏的给药剂量为 0.145、0.29、0.58 g/kg。依据《药理实验方法学》, 大鼠给药量按 20 mL/kg 计, 给药浓度=给药剂量/给药量, 则不同剂量对应的浸膏给药浓度分别为 7.25、14.5、29 mg/mL。具体做法为: 将此浸膏加少量双蒸水溶解, 定容配制不同浓度的浸膏水溶液。每种各 1500 mL, 4 ℃ 冰箱保存备用。

1.2.2 动物的分组、造模与给药 实验过程遵循贵州中医药大学动物实验伦理, 伦理批准号: 20230024。SD 大鼠随机分为正常组(生理盐水)、食源性肥胖(diet-induced obesity, DIO)模型组(生理盐水)、刺梨醇提取物低(1.25 g/kg)、中(2.5 g/kg)、高(5 g/kg)剂量组, 每组 7 只。正常组进食普通维持饲料, 其余各组每日自由进食高脂饲料造成 DIO 模型, 以体质量与正常组比显著升高为造模成功标志。各给药组以相应剂量, 按 20 mL/kg 连续灌胃给药 8 周, 每日给药 1 次。实验期间每日称取大鼠体质量并记录, 于第 8 周测量 3 次各组大鼠体长并按照下式计算 Lee's 指数(Lee's index)。实验结束各组大鼠腹主动脉取血之后处死, 血液在 2500 r/min 条件下离心 15 min 分离血清, 取肝脏、附睾白色脂肪组织, 用于各项检测。

$$\text{Lee's 指数} = \frac{\sqrt{\text{体质量(g)}}}{\text{体长(cm)}}$$

1.2.3 HE 染色观察食源性肥胖大鼠脂肪组织脂肪细胞大小 取各组大鼠附睾白色脂肪组织, 用 4% 多聚甲醛固定 24 h。梯度脱水后用石蜡包埋, 切片。用 HE 染色试剂盒对每组切片进行染色, 实验步骤按试剂盒说明书进行。400×显微镜下观察各组切片脂肪组织并拍照。以 400×物镜下一个视野的面积为 1, 按照下式计算不同组单个脂肪细胞平均面积。

$$\text{单个脂肪细胞平均面积(\%)} = \frac{1}{\text{视野内脂肪细胞个数}} \times 100$$

1.2.4 TG、TC、LDL-C、HDL-C、瘦素、可溶性瘦素受体含量的测定 取“1.2.2”下的血清样本, 按试剂盒说明书, 检测各组大鼠血清 TG、TC、LDL-C、HDL-C 的含量; 样本液稀释成相应倍数后, 按大鼠瘦素(Leptin)、可溶性瘦素受体(soluble leptin receptor, sLR)的 ELISA 试剂盒说明书进行相应蛋白的检测。

1.2.5 大鼠肝脏 LEPR、PTP1B、SOCS3、p-STAT3/STAT3 蛋白的表达检测 取 40 mg 左右的肝脏组织于研钵中, 加入 400 μL 配制的裂解液, 随后加入适量液氮将组织研磨成匀浆后转移到 EP 管中, 冰上放置 30 min 使其充分裂解。将裂解的蛋白进行 4 ℃, 12000 r/min 离心 5 min, 将中层蛋白液分装到新 EP 管中, 进行 BCA 蛋白定量, 根据定量结果, 统一蛋白浓度后于 98 ℃ 金属浴 10 min 进行变性, 4 ℃ 保存备用。每组各取 15 μL 上样, 用 SDS-PAGE 电泳, 再转至 PVDF 膜。5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h, 之后加一抗 4 ℃ 过夜, 次日加二抗孵育 2 h。加显影液显影, 用 Image J 软件分析条带灰度值, 参照内参 GAPDH 灰度值计算各蛋白相对表达量。按下式计算 LEPR、PTP1B、SOCS3 的蛋白相对表达; 计算 p-STAT3/STAT3 的灰度值比值。

$$\text{目的蛋白相对表达量} = \frac{\text{目的蛋白灰度值}}{\text{内参灰度值}}$$

1.3 数据处理

实验结果均服从正态分布, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 20.0 统计软件进行单因素方差分析, $P < 0.05$ 认为实验数据的差异具有统计学意义。采用 Adobe Photoshop 2020 和 GraphPad Prism 5 软件进行制图。

2 结果与分析

2.1 刺梨醇提取物对 DIO 大鼠体质量、平均 Lee's 指数的影响

实验期间每日检测各组大鼠体质量并记录, 末次给药后测量各组大鼠体质量和体长, 并计算 Lee's 指数。实验结果见表 1, 自造模第 3 周开始, 与正常

表 1 刺梨醇提取物对食源性肥胖大鼠体质量的影响(g)

Table 1 Effects of ethanol extracts of *Rosa roxburghii* Tratt. on average body weight of diet-induced obesity rats (g)

分组	剂量(g/kg)	第1周	第2周	第3周	第4周	第5周	第6周	第7周	第8周
正常组		247.68±5.89	299.28±5.05	334.64±4.50	368.01±3.58	397.10±3.59	421.97±2.73	443.60±2.79	449.19±8.36
DIO模型组		251.65±5.28	302.53±5.78	351.21±4.92 [#]	392.04±4.78 [#]	428.14±4.51 [#]	454.71±2.50 [#]	482.92±3.96 [#]	504.05±3.84 [#]
刺梨醇提取物	1.25	244.58±8.10	298.34±5.08	337.81±4.31	373.86±4.64 [*]	406.36±3.56 [*]	428.34±1.86 [*]	456.70±4.17 [*]	479.07±3.17 [*]
	2.50	242.11±5.65	294.06±6.33	342.08±5.07	379.01±4.28 [*]	411.64±3.58 [*]	434.16±2.25 [*]	458.17±2.92 [*]	473.50±2.63 [*]
	5.00	244.76±7.19	298.85±5.56	342.38±4.75	376.92±3.86 [*]	407.35±3.34 [*]	431.51±2.26 [*]	451.82±3.20 [*]	468.57±2.98 [*]

注: #表示与同时间正常组相比, $P<0.05$; *表示与同时间模型组相比, $P<0.05$ 。

组大鼠相比, DIO 模型组大鼠平均体质量有显著提升($P<0.05$), 随后与正常组的差距逐渐加大, 一直到第 8 周其体质量与正常组相比均有显著性差异($P<0.05$)。自给药第 4 周起, 刺梨醇提取物低、中、高剂量组大鼠体质量显著低于模型组($P<0.05$)。显示出高脂高糖饮食喂养可造成大鼠体质量升高, 而不同剂量刺梨醇提取物于给药后 4 周能显著降低 DIO 大鼠体质量, 且呈现剂量依赖性, 刺梨高剂量的大鼠体质量接近于正常组。

Lee's 指数是在评价肥胖程度的指数。实验期间于第 8 周测量 3 次各组大鼠 Lee's 指数, 并计算平均值。各组第 8 周平均 Lee's 指数见表 2。研究结果显示, 造模第 8 周, DIO 模型组大鼠 Lee's 指数显著升高($P<0.05$); 而与模型组相比, 刺梨醇提取物不同剂量组 Lee's 指数均显著降低($P<0.05$), 且各剂量组的 Lee's 指数与正常组接近, 高剂量组的大鼠 Lee's 指数降低更明显。

表 2 刺梨醇提取物对食源性肥胖大鼠 Lee's 指数的影响

Table 2 Effects of *Rosa roxburghii* Tratt. ethanol extracts on Lee's index of DIO rats

分组	剂量(g/kg)	平均 Lee's 指数
正常组		0.312±0.020
DIO模型组		0.320±0.030 [#]
刺梨醇提取物	1.25	0.312±0.040 [*]
	2.50	0.312±0.040 [*]
	5.00	0.310±0.020 [*]

注: #表示与正常组相比, $P<0.05$; *表示与模型相比, $P<0.05$, 表3~表5同。

2.2 刺梨醇提取物 DIO 大鼠附睾白色脂肪组织脂肪细胞体积的影响

实验结束后取各组大鼠附睾白色脂肪组织, 用于 HE 染色, 观察脂肪细胞体积。实验结果见表 3 和

表 3 不同剂量刺梨醇提取物对食源性肥胖大鼠脂肪细胞体积的影响

Table 3 Effects of adipocyte area proportion of *Rosa roxburghii* Tratt. ethanol extracts on DIO rats

分组	剂量(g/kg)	脂肪细胞面积比率(%)
正常组		5.74±1.23
DIO 模型组		7.79±1.07 [#]
刺梨醇提取物	1.25	5.88±0.71 [*]
	2.50	5.60±0.78 [*]
	5.00	5.11±0.78 [*]

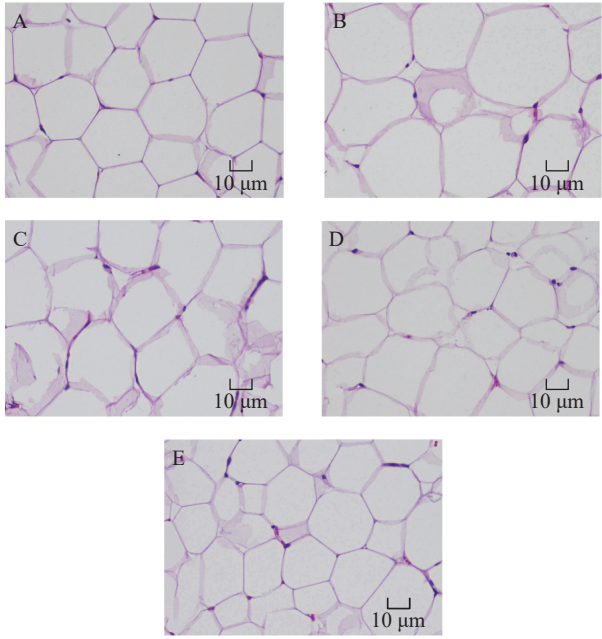


图 1 HE 染色法检测不同剂量刺梨醇提取物对食源性肥胖大鼠脂肪细胞体积的影响(400×)

Fig.1 Effects of different doses of *Rosa roxburghii* Tratt. ethanol extracts on adipocyte volume in DIO rats detected by HE staining (400×)

注: A-正常组; B-DIO 模型组; C-刺梨醇提取物低剂量; D-刺梨醇提取物中剂量; E-刺梨醇提取物高剂量。

图 1。由图 1 所示, 与正常组相比, 模型组大鼠脂肪细胞体积明显增大, 与模型组相比, 刺梨各剂量组脂肪细胞体积明显减小, 且随着刺梨醇提取物剂量的增加, 脂肪细胞面积呈现逐渐减小的趋势。不同组单个脂肪细胞平均面积, 结果见表 3。计算结果与实际观察图片相一致, 刺梨醇提取物组与模型组之间脂肪细胞体积差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 刺梨醇提取物对 DIO 大鼠血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 含量的影响

血清血脂反应了机体肥胖情况, 包括 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C。本研究检测了灌胃不同剂量刺梨醇提取物后, DIO 大鼠血清血脂的含量。实验结果见表 4。与正常组相比, 模型组大鼠血清 TG、TC、LDL-C 含量显著升高($P<0.05$)、HDL-C 含量显著降低($P<0.05$); 与模型组相比, 不同剂量刺梨醇提取物均能显著降低 TG、TC、LDL-C 含量($P<0.05$)、显著升高 HDL-C 含量($P<0.05$), 随着刺梨剂量的增加 TG、

表 4 不同剂量刺梨醇提取物对食源性肥胖大鼠血清 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 含量的影响(mmol/L)

分组	剂量(g/kg)	TG	TC	LDL-C	HDL-C
正常组		18.90±1.36	2.09±0.06	2.40±0.10	6.86±0.57
DIO模型组		21.09±0.51 [#]	2.32±0.06 [#]	2.71±0.06 [#]	2.22±0.38 [#]
刺梨醇提取物	1.25	19.53±0.56 [*]	2.14±0.05 [*]	2.41±0.07 [*]	5.94±0.43 [*]
	2.50	19.78±0.74 [*]	2.14±0.04 [*]	2.36±0.06 [*]	5.37±0.61 [*]
	5.00	19.48±0.42 [*]	2.06±0.07 [*]	2.31±0.07 [*]	4.87±0.48 [*]

TC、LDL-C 含量逐渐降低,接近于正常组。显示出刺梨醇提取物能降低 DIO 大鼠血脂含量,且呈现剂量依赖性。

2.4 刺梨醇提取物对食源性肥胖大鼠血清瘦素、sLR 的影响

为检测 DIO 大鼠是否存在“瘦素抵抗”现象,对刺梨醇提取物灌胃后,肥胖大鼠的血清瘦素、sLR 进行检测,实验结果见表 5。结果发现,模型组血清瘦素显著升高($P<0.05$),刺梨组血清瘦素显著降低($P<0.05$),刺梨中、高剂量组瘦素降低更为明显,接

表 5 不同剂量刺梨醇提取物对食源性肥胖大鼠空腹血清瘦素、可溶性瘦素受体含量的影响

分组	剂量(g/kg)	leptin (ng/mL)	sLR(pg/mL)
正常组		1.22±0.22	198.24±6.58
DIO模型组		3.11±0.21 [#]	203.80±1.13
刺梨醇提取物	1.25	2.67±0.28 [*]	234.78±6.06 [*]
	2.50	1.77±0.31 [*]	231.92±6.17 [*]
	5.00	1.87±0.30 [*]	227.43±6.28 [*]

近正常水平;同时,刺梨组血清 sLR 含量显著升高($P<0.05$)。

2.5 刺梨醇提取物对 DIO 大鼠肝组织 LEPR、PTP1B、SOCS3、p-STAT3/STAT3 蛋白表达的影响

Western blot 检测实验结果见图 2,与正常组相比,DIO 模型组大鼠肝组织 PTP1B、SOCS3 蛋白的表达极显著升高($P<0.01$),p-STAT3/STAT3 比值极显著降低($P<0.01$);而与模型组比,刺梨不同剂量组 PTP1B、SOCS3 蛋白的表达均极显著降低($P<0.01$),随着给药剂量的增加,降低程度逐渐接近于正常组;

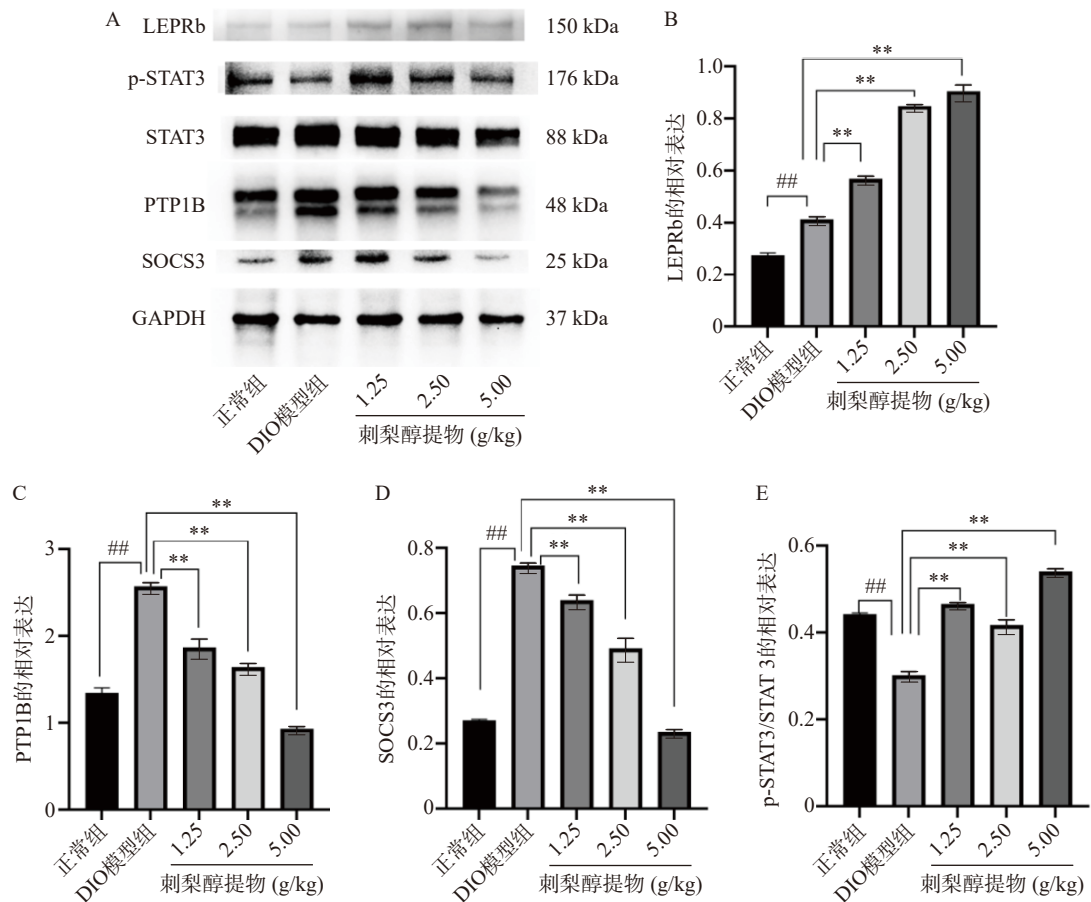


图 2 不同剂量刺梨醇提取物对食源性肥胖大鼠肝组织 LEPRb、PTP1B、SOCS3、p-STAT3/STAT3 蛋白的相对表达
Fig.2 Relative expression of proteins of LEPRb, PTP1B, SOCS3, and p-STAT3/STAT3 in the liver of *Rosa roxburghii* Tratt. ethanol extracts on DIO rats

注: ##表示与正常组相比, $P<0.01$; **表示与模型相比, $P<0.01$; A: WB 法检测肝组织 LEPRb、PTP1B、SOCS3、p-STAT3/STAT3 蛋白的表达条带; B: 肝组织 LEPRb 蛋白相对表达; C: 肝组织 PTP1B 蛋白相对表达; D: 肝组织 SOCS3 蛋白相对表达; E: 肝组织 p-STAT3/STAT3 相对表达。

刺梨不同剂量组的 p-STAT3/STAT3 比值极显著升高($P<0.01$),高剂量升高的最为明显。刺梨不同剂量组 LEPR 蛋白含量极显著升高($P<0.01$)。提示高脂饮食导致肝脏瘦素信号通路抑制因子表达升高,肝脏瘦素信号通路受到抑制;而刺梨醇提取物能下调瘦素信号通路抑制因子、上调肝脏瘦素受体的表达,恢复受损 DIO 模型大鼠肝脏瘦素信号通路的传导。

3 讨论与结论

天然药物中不乏许多活性较高、副作用较小的抗肥胖成分,是大自然的瑰宝,这些药物通常对疾病呈现多成分多靶点的治疗作用而疗效显著。本研究中,食源性肥胖大鼠体质量、Lee's 指数升高,脂肪细胞体积增大,血脂含量升高,呈现肥胖状态;而不同剂量刺梨醇提取物均能显著降低肥胖大鼠体质量和 Lee's 指数,降低脂肪细胞体积,并能降低血脂水平,且呈现一定剂量依赖性。说明刺梨醇提取物对食源性肥胖大鼠具有显著的降脂作用,这与本研究之前的实验呈现的结果一致,进一步明确了刺梨鲜果醇提取物的降脂作用。

瘦素(leptin)为脂肪组织分泌的脂肪因子,通过与瘦素受体(leptin receptor, LEPR)结合,激活瘦素信号通路进而发挥调节脂质代谢的作用^[7]。瘦素受体分布广泛,下丘脑、肝脏等器官都有分布^[9]。在肥胖人群中,血清瘦素含量普遍较高,而过剩的血清瘦素却无法正常工作发挥降脂作用,人们通常把肥胖人群中的这种瘦素敏感性降低的现象称为“瘦素抵抗”^[10]。瘦素抵抗现象在中枢、肝脏、骨骼肌等器官均存在^[11-13]。实验中发现,食源性肥胖大鼠血清瘦素显著升高,而不同剂量刺梨醇提取物能显著降低血清瘦素,这提示模型组大鼠体内存在瘦素抵抗,而灌胃刺梨醇提取物缓解了瘦素抵抗,使血清瘦素恢复到正常水平。

肝脏为脂肪代谢的重要器官。在肝脏瘦素信号通路中,瘦素与肝脏瘦素受体结合,募集并磷酸化 Janus 激酶 2(janus kinase 2, JAK2)而使其激活,激活的 JAK2 可以进一步使得瘦素受体上三个酪氨酸位点(Tyr985、Tyr1077 和 Tyr1138)磷酸化而活化。活化的瘦素受体招募并磷酸化信号传导和转录激活因子 3 和 5(signal transducer and activator of transcription 3 and 5, STAT3 and STAT5)^[14-15],进一步以二聚体的形式进入细胞核,从而介导脂肪酸的氧化和脂肪的分解代谢^[16]。在肝脏瘦素信号通路中,有两个重要的抑制蛋白:SOCS3 可以结合 Tyr985 的磷酸化位点并抑制其磷酸化^[17];PTP1B 可介导 JAK2 的去磷酸化而使其失活^[18]。有研究报道,此两种蛋白在肥胖个体中通常被异常激活,从而导致瘦素信号通路传导抑制和抵抗,而运动可以使此两种蛋白恢复到正常水平,从而恢复瘦素信号通路敏感性^[19-20]。本研究结果显示,肥胖大鼠肝脏 PTP1B 和 SOCS3 蛋白表达极显著升高,p-STAT3/STAT3 比值极显著降低,提示肥胖大鼠存在肝脏瘦素信号通路抵抗和抑制;而刺

梨醇提取物可以极显著降低肥胖大鼠的 PTP1B 和 SOCS3 蛋白的表达,增加 p-STAT3/STAT3 比值,提升肝脏瘦素受体蛋白的表达,表明刺梨醇提取物可有效缓解肥胖大鼠肝脏瘦素抵抗,恢复受损的肝脏瘦素信号通路,增强其敏感性,并在高剂量组接近于正常水平,因而恢复了肝脏瘦素信号介导的脂肪分解代谢。有研究显示,刺梨多酚能降低肥胖动物饮食量^[21],提示其可能作用于下丘脑瘦素信号通路,而刺梨多酚是否参与肥胖机体瘦素信号通路敏感性的恢复有待进一步研究。

综上所述,本研究通过大鼠食源性肥胖模型,进一步验证和明确了刺梨醇提取物的降脂作用。其作用机制与刺梨醇提取物降低肝脏瘦素信号通路抑制因子 PTP1B 和 SOCS3 的表达,增强肝脏 STAT3 的磷酸化,从而恢复因肥胖受到抑制的肝脏瘦素信号通路,增强肥胖大鼠肝脏脂肪酸的氧化和分解,从而缓解高脂饮食诱导的肥胖有关。

© The Author(s) 2025. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

参考文献

- [1] SUN X X, LIU Z L, DU T T. Secular trends in the prevalence of abdominal obesity among Chinese adults with normal weight, 1993-2015[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 16404.
- [2] MACH F, RAY K K, WIKLUND O, et al. Adverse effects of statin therapy: Perception vs. the evidence focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract[J]. *European Heart Journal*, 2018, 39(27): 2526-2539.
- [3] 付阳洋, 刘佳敏, 卢小鸾, 等. 刺梨主要活性成分及药理作用研究进展[J]. *食品工业科技*, 2020, 41(13): 328-335, 342. [FU Y Y, LIU J M, LU X L, et al. Research progress on the main active ingredients and pharmacological effects of *Rosa roxburghii* Tratt.[J]. *Food Industry Science and Technology*, 2020, 41(13): 328-335, 342.]
- [4] 代甜甜, 杨小生. 刺梨化学成分及药理活性研究进展[J]. *贵阳中医学院学报*, 2015, 37(4): 93-97. [DAI T T, YANG X S. Research progress on chemical components and pharmacological activities of *Rosa roxburghii* Tratt.[J]. *Journal of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine*, 2015, 37(4): 93-97.]
- [5] WANG L, WEI T T, ZHENG L, et al. Recent advances on main active ingredients, pharmacological activities of *Rosa roxburghii* and its development and utilization[J]. *Foods*, 2023, 12(5): 1051.
- [6] 隋怡, 滕明刚, 饶浠锐, 等. 刺梨醇提取物对食源性肥胖小鼠的降脂作用[J]. *食品研究与开发*, 2023, 44(2): 45-49. [SUI Y, TENG M G, RAO X R, et al. Lipid-lowering effect of *Rosa roxburghii* Tratt. ethanol extract on mice with food-induced obesity[J]. *Food Research and Development*, 2023, 44(2): 45-49.]
- [7] CATALINA P, MARIONA P, CATALINA A P, et al. Leptin as a key regulator of the adipose organ[J]. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2022, 23(1): 13-30.
- [8] 杜宇忠, 苏洁, 颜美秋, 等. 陈皮醇提取物对高脂血症模型大鼠甘油三酯的改善作用及其机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2021,

- 46(1): 190–195. [DU Y Z, SU J, YAN M Q, et al. Study on the improving effect and mechanism of tangerine peel alcohol extract on triglyceride in hyperlipidemia model rats[J]. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 46(1): 190–195.]
- [9] 彭瑾, 付绍婷, 王晓慧. 运动减轻骨骼肌、肝和胰岛的瘦素抵抗来防治肥胖和 2 型糖尿病[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023, 39(12): 1727–1734. [PENG J, FU S T, WANG X H. Exercise reduces leptin resistance in skeletal muscle, liver and pancreatic islets to prevent obesity and type 2 diabetes[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2023, 39(12): 1727–1734.]
- [10] ZHOU Y J, RUI L Y. Leptin signaling and leptin resistance[J]. *Medical Review*, 2022, 2(4): 363–384.
- [11] HUYNH F K, NEUMANN U H, WANG Y, et al. A role for hepatic leptin signaling in lipid metabolism via altered very low density lipoprotein composition and liver lipase activity in mice[J]. *Hepatology*, 2013, 57(2): 543–554.
- [12] PEREIRA S, CLINE D L, GLAVAS M M, et al. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism[J]. *Endocrine Reviews*, 2021, 42(1): 1–28.
- [13] SAINZ N, RODRIGUEZ A, CATALAN V, et al. Leptin reduces the expression and increases the phosphorylation of the negative regulators of GLUT4 traffic TBC1D1 and TBC1D4 in muscle of obese mice[J]. *Public Library of Science One*, 2012, 7(1): e29389.
- [14] 曹艳强, 魏守刚. 瘦素信号转导与瘦素抵抗研究进展[J]. *中国公共卫生*, 2019, 35(6): 789–792. [CAO Y Q, WEI S G. Research progress on leptin signal transduction and leptin resistance[J]. *Chinese Public Health*, 2019, 35(6): 789–792.]
- [15] 杨晓宁, 张辰雨, 王炳蔚, 等. 瘦素信号与瘦素抵抗机制研究进展[J]. *生理科学进展*, 2015, 46(5): 327–333. [YANG X N, ZHANG C Y, WANG B W, et al. Research progress on leptin signaling and leptin resistance mechanisms[J]. *Progress in Physiological Sciences*, 2015, 46(5): 327–333.]
- [16] LIANG K. Mitochondrial CPT1A: Insights into structure, function, and basis for drug development[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1160440.
- [17] BJORBAK C, LAVERY H J, BATES S H, et al. SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via Tyr985[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(51): 40649–40657.
- [18] KASZUBSKA W, FALLS H D, SCHAEFER V G, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B negatively regulates leptin signaling in a hypothalamic cell line[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2002, 195(1–2): 109–118.
- [19] 朱光明, 刘淑靖, 李良鸣. 运动、自噬和瘦素抵抗[J]. *生命科学*, 2023, 35(3): 387–395. [ZHU G M, LIU S J, LI L M. Exercise, autophagy and leptin resistance[J]. *Life Science*, 2023, 35(3): 387–395.]
- [20] 彭瑾, 杨亚军, 王晓慧. 运动改善肥胖症瘦素抵抗及其机制研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2021, 48(9): 1023–1030. [PENG J, YANG Y J, WANG X H. Research progress on exercise improving leptin resistance and its mechanism in obesity[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2021, 48(9): 1023–1030.]
- [21] CHEN C, TAN S M, REN T Y, et al. Polyphenol from *Rosa roxburghii* Tratt. fruit ameliorates the symptoms of Diabetes by activating the P13K/AKT insulin pathway in db/db mice[J]. *Foods*, 2022, 11(5): 636.