

鼠尾草酸对高脂饮食小鼠脂质合成与代谢相关基因的调节作用

沈梦珠, 陈毓濡, 张静, 殷悦, 林娟英, 陈雪香*

(广州医科大学公共卫生学院, 广东广州 511400)

摘要: 该研究通过高脂饮食诱导建立肥胖小鼠动物模型, 采用不同剂量的鼠尾草酸 (50、100 mg/kg·bw) 对高脂饮食小鼠进行干预。干预结束后, 比较不同组别小鼠肥胖指标和体重的情况, 采用实时荧光定量 PCR 技术, 对肝脏和附睾脂肪组织进行检测分析, 比较不同组别小鼠脂质代谢相关基因表达水平的差异。结果显示, 高脂饮食小鼠的肥胖度均超过 20%, 鼠尾草酸可以改善高脂饮食小鼠体重的增加, 调节脂质合成与代谢相关基因的表达, 鼠尾草酸干预可以下调肥胖小鼠肝脏和附睾脂肪组织中 *PPAR-γ* 和 *FASN* 基因表达水平 ($P<0.05$), 鼠尾草酸干预可以上调脂质分解相关基因的表达水平, 其中, 高剂量鼠尾草酸干预组小鼠肝脏的 *PPAR-α*、*HSL* 和 *CPT-1* 基因相对表达量分别是高脂组的 2.36 倍、2.26 倍和 1.47 倍, 鼠尾草酸干预可以下调肥胖小鼠肝脏中 *PPAR-γ* 和 *FASN* 基因的表达水平, 下调附睾脂肪组织中 *PPAR-γ*、*FASN* 和 *SCD-1* 基因的表达水平从而抑制脂肪细胞分化, 降低脂肪生成的速率, 鼠尾草酸干预可以上调肥胖小鼠肝脏中 *PPAR-α*、*HSL* 和 *CPT-1* 基因, 附睾脂肪组织中 *HSL* 基因的表达水平, 从而促进甘油三酯水解及线粒体产热, 加速脂肪的氧化分解, 进而抑制脂肪在肝脏和脂肪组织中的堆积作用。结论提示, 鼠尾草酸可通过调节脂质合成与分解相关基因的表达起到改善肥胖的作用。

关键词: 鼠尾草酸; 高脂饮食; 肥胖; 脂质代谢

文章编号: 1673-9078(2025)08-51-60

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2025.8.0751

Regulatory Effect of Carnosic Acid on Genes Related to Lipid Synthesis and Metabolism in Mice on High-fat Diet

SHEN Mengzhu, CHEN Yuru, ZHANG Jing, YIN Yue, LIN Juanying, CHEN Xuexiang*

(School of Public Health, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511400, China)

Abstract: In this study, an animal model of obese mice was established by high-fat diet induction, and different doses of carnosic acid (50 or 100 mg/kg·bw) were used to intervene in mice on high-fat diet. After the intervention, the obesity indexes and body weights of mice in different groups were compared. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect and analyze the liver and epididymal adipose tissue, and the differences in the expression levels of lipid metabolism-

引文格式:

沈梦珠,陈毓濡,张静,等.鼠尾草酸对高脂饮食小鼠脂质合成与代谢相关基因的调节作用[J].现代食品科技,2025,41(8):51-60.

SHEN Mengzhu, CHEN Yuru, ZHANG Jing, et al. Regulatory effect of carnosic acid on genes related to lipid synthesis and metabolism in mice on high-fat diet [J]. Modern Food Science and Technology, 2025, 41(8): 51-60.

收稿日期: 2024-05-29

基金项目: 广州医科大学科研能力提升项目 (02-410-2405089); 广州医科大学学生科技创新立项 (2022A094); 国家级与省级大学生创新创业训练计划立项项目 (S202310570061)

作者简介: 沈梦珠 (2001-), 女, 学士, 研究方向: 食品营养物质的开发与活性研究, E-mail: 3432359189@qq.com

通讯作者: 陈雪香 (1981-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 食品营养活性物质的开发与活性研究, E-mail: xuexiang@gzhmu.edu.cn

related genes in mice of different groups were compared. The results showed that the obesity rate of high-fat diet mice exceeded 20%. Carnosic acid could ameliorate the weight gain of high-fat diet mice and regulate the expression of lipid synthesis- and metabolism-related genes. Carnosic acid intervention could down-regulate the expression levels of *PPAR-γ* and *FASN* genes in the liver and epididymal adipose tissues of obese mice ($P<0.05$), while up-regulating the expression levels of lipid decomposition-related genes. Among which, the relative expression levels of *PPAR-α*, *HSL* and *CPT-1* genes in the liver of the mice in the high-dose carnosic acid intervention group were 2.36 times, 2.26 times and 1.47 times those of the high-fat group, respectively. The intervention of carnosic acid could down-regulate the expression levels of the *PPAR-γ* and *FASN* genes in the liver of obese mice, as well as the expression levels of the *PPAR-γ*, *FASN* and *SCD-1* genes in the epididymal adipose tissues, thereby inhibiting the differentiation of adipocytes and reduces the rate of adipogenesis. The intervention of carnosic acid could also up-regulate the expression levels of the *PPAR-α*, *HSL* and *CPT-1* genes in the liver of obese mice, and the expression level of the *HSL* gene in the epididymal adipose tissues, thereby promoting triglyceride hydrolysis and mitochondrial thermogenesis, accelerating the oxidative decomposition of fat, and eventually inhibiting the accumulation of fat in the liver and adipose tissues. The above results indicate that the intervention of carnosic acid can ameliorate obesity by regulating the expression of genes related to lipid synthesis and decomposition.

Key words: carnosic acid; high fat diet; obesity; lipid metabolism

肥胖症是一种以体内脂肪蓄积过多和体重增加为特征的慢性代谢性疾病,由遗传因素、环境因素、心理因素及社会因素等多种因素相互作用所引起^[1]。随着全球经济水平的高速发展,人们的生活水平得到了提高,以高热量、高脂肪、高蛋白为特征的西方膳食模式的占比上升,然而长期摄入高能量、高脂肪饮食极易导致肥胖。《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》显示,我国6岁以下儿童的超重率和肥胖率分别为6.8%和3.6%,6至17岁儿童青少年的超重率和肥胖率分别为11.1%和7.9%,18岁及以上居民的超重率和肥胖率分别为34.3%和16.4%^[2]。肥胖及长期肥胖不仅会引起体重增加,形体变化,还有可能进一步引起糖尿病、心血管疾病、脂肪肝、炎症性肠病、胃肠道癌症和代谢综合征等其他疾病^[3-6],不仅给患者的身心带来伤害,也会给患者的家庭和社会造成沉重的经济负担。

鼠尾草酸(Carnosic Acid, CA)是一种酚型二萜化合物,广泛存在于唇形科鼠尾草属及唇形科迷迭香属中,淡黄色固体,微溶于水,易溶于乙醇等有机溶剂,具有抗氧化、抗菌、抗炎、抗肿瘤、神经保护和抑制肥胖等作用^[7-10]。作为天然膳食植物活性成分之一,还具有丰富的药理学活性和生物学活性,对多种疾病具有一定的预防和改善的功效,如心脑血管疾病、神经系统疾病、溃疡性结肠炎、肝肾损伤、产后抑郁、衰老和肿瘤等疾病^[11-13]。研究表明,鼠尾草酸可以减少体重增加和内脏脂肪的堆积^[14],降低小鼠肝细胞中的脂质积累和总血脂含量^[15]。研究表明,鼠尾草酸可以通过调节脂肪细

胞的分化过程^[16],抑制脂肪细胞的肥大^[17]从而抑制脂肪的生成,减少内脏脂肪的堆积,改善肥胖症状。然而,其作用机制仍不明确,需要进一步研究。Hasei等^[18]研究发现,鼠尾草酸干预可以下调脂肪合成相关基因的表达,从而抑制HepG2细胞脂肪堆积。目前关于鼠尾草酸通过调节脂质合成与代谢相关基因表达水平从而改善肥胖的研究报道较少。

因此,本研究拟从高脂饮食着手,深入研究鼠尾草酸对由高脂饲料诱导的肥胖小鼠对脂质代谢相关基因的影响,探究鼠尾草酸对肥胖小鼠肝脏和附睾脂肪组织中脂质合成与代谢相关基因的表达水平的影响。进一步明确鼠尾草酸对肥胖小鼠的改善作用,推动鼠尾草酸在改善脂质代谢的功能食品和药物方面的研发,促进鼠尾草酸制备产业以及相关药物、保健品开发产业的经济发展,为鼠尾草酸的进一步开发提出新思路。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

1.1.1 实验动物

选取50只4周龄SPF级雄性C57BL/6小鼠,购买于广东省医学实验动物中心[动物许可证号:SCXK(粤)2022-0002],饲养于广州医科大学实验动物中心。(伦理批准编号:GY2022-090),饲养环境为SPF级标准环境,其温度为(20±4)℃,相对湿度为35%~55%,环境清洁、安静、通风良好,昼夜12h进行光照或黑暗的循环交替。

表 1 实验分组
Table 1 Experimental groups

组别	小鼠只数/只	饲料	脂肪供能比/%	干预方法
对照组 (CON)	10	AIN-93G 造模饲料	15.8	无菌水
低脂组 (LFD)	10	D12450J 低脂饲料	10	无菌水
高脂组 (HFD)	10	D12492 超高脂饲料	60	无菌水
低剂量鼠尾草酸干预组 (LCA)	10	D12492 超高脂饲料	60	50 mg/(kg·bw) CA
高剂量鼠尾草酸干预组 (HCA)	10	D12492 超高脂饲料	60	100 mg/(kg·bw) CA

1.1.2 主要试剂及材料

鼠尾草酸（纯度≥95%），购于湖南先伟阳光生物科技有限公司；AIN-93G 造模饲料、D12492 超高脂饲料、D12450J 低脂饲料，购于睿迪生物科技（深圳）有限公司；RNA simple 总 RNA 提取试剂盒，生产于天根生化科技（北京）有限公司；RNA Easy Fast 动物组织 / 细胞总 RNA 提取试剂盒，生产于天根生化科技（北京）有限公司；2xRobust SYBR Green qPCR ProMix 试剂，购于广州穗因生物科技有限公司；PreScript III RT ProMix For qPCR(+gDNA clearer)，购于广州穗因生物科技有限公司；DEPC 水，购于武汉君诺德生物技术有限公司；无水乙醇，购于武汉君诺德生物技术有限公司；小鼠耳标，购于广州新代生物技术有限公司；小鼠耳标适配器，购于北京鑫恒奥生物技术有限公司；1 mL 一次性注射器，购于北京拜尔迪生物技术技术有限公司；小鼠灌胃针，购于广州一科生物技术有限公司。

1.1.3 实验仪器设备

1-14 微型离心机，Sigma 美国公司；D1008 型 SCIOLOGEX 掌上离心机，北京科誉兴业科技发展有限公司；Vortex Genie2 漩涡混合器，Scientific Industries 公司；Epoch 超微量分光光度计，美国伯爵仪器有限公司；S1000 梯度 PCR 仪，BIO-RAD 公司；CFX96 快速实时荧光定量 PCR 仪，BIO-RAD 公司；MDF-C8V1 超低温保存箱，Panasonic 公司；Centrifuge 5804 R 高速冷冻离心机，Eppendorf 公司；Tissuelyser-24 全自动样品快速研磨仪，上海净信实业发展有限公司；IMS-130 制冰机，常熟市怡文制冷设备有限公司；LS-35HD 手轮型立式压力蒸汽灭菌器，江阴滨江医疗设备有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物造模及小鼠解剖取材

实验分组如表 1 所示，选取 50 只 4~6 周龄 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠，经过检疫期，进行适应性饲

养 2 周后随机分组，分别分为 CON（对照）组（饲喂标准饲料）、LFD（低脂）组（饲喂低脂饲料）、HFD（高脂）组（饲喂高脂饲料）、LCA 组 [饲喂高脂饲料，50 mg/(kg·d) CA 灌胃给药] 和 HCA 组 [饲喂高脂饲料，100 mg/(kg·d) CA 灌胃给药] 五组，每组 10 只，对照组、低脂组和高脂组灌胃等量无菌水。定期记录每组小鼠饲料摄入量、体质量、一般状态观察。

高脂饮食饲喂小鼠 18~20 周，小鼠饲养周期结束后，小鼠禁食 24 h，然后通过 CO₂ 窒息法对小鼠进行麻醉，摘眼球取血，收集的血样在室温静置，于 4℃ 离心得到血清，吸取上层血清置于干净的 EP 管中并放置在 -80℃ 超低温冰箱以待后续分析检测。将所有小鼠颈椎脱臼处死。解剖，收集肝、脾、肾、结肠、附睾脂肪等组织器官并置于 -80℃ 超低温冰箱以待后续分析检测。

实验末期计算各组小鼠的肥胖度。具体公式如下：

$$X = \frac{X_1 - X_0}{X_0} \times 100\%$$
 (1)

式中：

- X——肥胖度；
- X₀——对照组小鼠平均体质量，g；
- X₁——各组小鼠实际体质量，g。

1.2.2 小鼠肝脏及附睾脂肪组织RNA提取

从 CON、LFD、HFD、LCA 和 HCA 五组中，每组随机选取六只小鼠的肝脏组织及附睾脂肪组织，置于冰上，未解冻情况下取 10~100 mg 组织于干净 EP 管中，利用 RNA Easy Fast 动物组织 / 细胞总 RNA 提取试剂盒提取小鼠肝脏组织总 RNA；用 RNA simple 总 RNA 提取试剂盒提取小鼠附睾脂肪组织总 RNA，严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 逆转录cDNA

将提取到的肝脏和附睾脂肪组织的总 RNA 加入无酶水稀释至 125 ng/μL，依据表 2 体系加样，进行第一步反应，第一步反应完成后，依据表 3 体系加样，进行第二步反应，获得 cDNA 产物后立即使

用或者保存在超低温冰箱，以便后续实验的使用。

表 2 RT1操作体系	
Table 2 RT1 operating system	
试剂	体积/ μL
gDNA clearer	4
样本	8

表 3 RT2操作体系	
Table 3 RT2 operating system	
试剂	体积/ μL
RT1	12
RT Reaction Mix	8

1.2.4 实时荧光定量PCR（RT-qPCR）

以获得的小鼠肝脏以及脂肪组织的 cDNA 为模板，进行 RT-qPCR，以 β -actin 为内参基因，依据表 4 添加反应体系，扩增体系（20 μL ）：2 $\times$ robust sybr green qpcr promix 试剂 10 μL ，上、下游引物各 0.5 μL ，RNase Free H₂O 7 μL ，cDNA 2 μL 。按照表 5 程序进行反应，设定扩增反应程序：预变性阶段 95 $^{\circ}\text{C}$ 加热 10 min，循环 1 次；PCR 反应阶段 95 $^{\circ}\text{C}$ 反应 5 s，65 $^{\circ}\text{C}$ 反应 30 s，循环 40 次。采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算基因的相对表达量。表 6 所示为实时荧光定量 PCR 的引物序列。

计算方法见公式（2）：

$$\Delta\Delta\text{Ct}=\frac{C_{t_1}-C_{t_2}}{C_{t_3}-C_{t_4}}$$

(2)

式中：

- C_{t_1} ——目的基因 C_t 值；
- C_{t_2} ——内参基因 C_t 值；
- C_{t_3} ——对照组目的基因 C_t 值；
- C_{t_4} ——对照组内参基因 C_t 值。

表 4 反应体系	
Table 4 Reaction system	
组成	体积/ μL
无酶水	7
上游引物	0.5
下游引物	0.5
2x Robust SYBR Green qPCR ProMix	10
cDNA	2

表 5 反应参数			
Table 5 Reaction parameter			
循环次数/x	阶段	时间	温度/ $^{\circ}\text{C}$
1	预变性	10 min	95
40	热循环	5 s	95
		30 s	65

1.2.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行统计分析，计量资料以均数 $\pm$ 标准差（Mean $\pm$ SD）表示。对五组完全随机化设计的定量资料进行 One-way ANOVA 分析，若统计结果显示各组之间存在统计学差异，则进一步进行多重比较。使用 GraphPad Prism 9 软件作图。以上均以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果与讨论

本研究基于前期预实验结果，分别采用 50、100 mg/kg·bw 剂量的鼠尾草酸对高脂饮食小鼠进行干预。高脂饮食可诱导机体脂质代谢紊乱、体内脂肪积聚过多从而促进肥胖的发生，而肥胖可以对机体的器官、脂肪组织、肠道菌群、免疫功能等方面产生不同的影响。

2.1 高脂饮食诱导小鼠肥胖模型的建立

2.1.1 小鼠一般情况观察

适应性喂养期间和实验过程中，各组小鼠一般情况如表 7 所示，各组小鼠反应敏捷、精神良好、食欲良好，时而发生打斗，肛周无污染与出血情况，无便血现象。CON 组和 LFD 组小鼠的毛发一直处于顺滑光亮的状态，而 HFD 组、LCA 组和 HCA 组小鼠食用高脂饲料后，逐渐出现竖毛和粪便变软的现象。其中 HFD 组小鼠的粪便最软，毛发凌乱的现象较严重，LCA 组和 HCA 组小鼠的软便程度和毛发凌乱情况有所减轻，表明高脂饮食可以改变小鼠的毛发和粪便状态，而鼠尾草酸可以改善高脂饮食对小鼠造成的影响。

2.1.2 小鼠的肥胖指标与体质量情况

实验过程中，定期记录各组小鼠体质量、体长和摄食量，计算其肥胖度。如表 8 所示，与 CON 组相比，HFD 组、LCA 组和 HCA 组小鼠的末期体质量和肥胖度均存在显著性差异，且高脂饮食小鼠的肥胖度均超过 20%，表明通过高脂饮食已成功建立小鼠肥胖模型。如图 1 所示，高脂饮食小鼠每日平均摄食量均低于 CON 组和 LFD 组，可能是由于高脂饲料易使小鼠产生饱腹感，延缓胃排空的速度，从而减少进食；但高脂饮食小鼠每日所摄入的热量均高于 CON 组和 LFD 组小鼠，长期进食高脂饲料促使小鼠肥胖模型的建立。对实验最后一天的小鼠体质量（末期体质量）和初始体质量与末期体质量的差值（增重）进行单因素方差分析，如表 8 所示，与 CON 组和 LFD 组相比，高脂饮食小鼠的末期体质量和增重均具有显著性差异（ $P<0.05$ ），而 HFD 组、LCA 组、HCA 组之间的末

期体质量和增重均不具有显著性差异 ($P>0.05$)；而与 HFD 组相比, HCA 组小鼠的平均体质量有下降了 0.78 g, 表明鼠尾草酸可以缓解高脂饮食诱导的小鼠体质量增加, 而该作用的效果可能与鼠尾草酸的干预剂量有关。

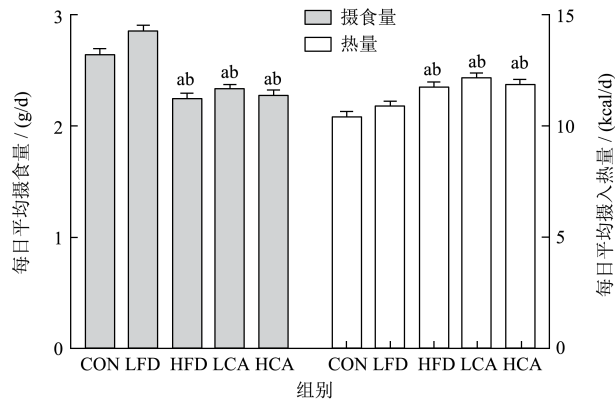


图 1 各组小鼠平均每日食物与热量摄入量

Fig.1 Average daily intake of food and calories in each group (n=10)

注: 与 CON 组相比,(a) $P<0.01$; 与 LFD 组相比,(b) $P<0.01$ 。

2.2 小鼠脂质代谢基因表达水平分析

2.2.1 鼠尾草酸对肥胖小鼠脂质合成相关基因表达的影响

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ , $PPAR-\gamma$) 在脂质代

谢, 脂肪细胞的分化等过程中发挥重要的调节作用。 $PPAR-\gamma$ 可以通过促进前脂肪细胞分化产生脂肪细胞, 使成熟脂肪细胞和对胰岛素敏感的脂肪细胞的数量增多, 从而促进脂肪的生成, 引起脂肪在肝脏组织中积累^[19,20]。各组小鼠肝脏和附睾脂肪组织中 $PPAR-\gamma$ 的基因表达水平检测结果如图 2 所示。其中, 各组小鼠肝脏组织的 $PPAR-\gamma$ 的基因表达水平的均值分别是 1.19、0.82、1.62、1.22 和 1.32。各组小鼠附睾脂肪组织的 $PPAR-\gamma$ 的基因表达水平的均值分别是 0.98、0.90、0.58、0.25 和 0.25。与对照组小鼠相比, 高脂组小鼠肝脏的 $PPAR-\gamma$ 基因表达水平有所升高 ($P<0.05$), 高脂组小鼠肝脏组织的 $PPAR-\gamma$ 基因相对表达量是对照组小鼠的 1.36 倍, 尹忞强等^[21]的研究表明, 高脂饮食可以引起肥胖小鼠肝脏的 $PPAR-\gamma$ 基因相对表达量增加, 表明高脂饮食可能通过促进小鼠肝脏组织中 $PPAR-\gamma$ 基因的表达, 从而引起脂肪堆积。与高脂组相比, 低剂量组小鼠肝脏 $PPAR-\gamma$ 基因表达水平显著下调 ($P<0.05$), 低剂量鼠尾草酸干预组小鼠肝脏的 $PPAR-\gamma$ 相对表达量分别是高脂组的 0.75 倍; 而鼠尾草酸干预组小鼠附睾脂肪组织的 $PPAR-\gamma$ 相对表达量有所下调但无显著差异。Colson 等^[22]的研究结果表明, 鼠尾草酸可以发挥 $PPAR-\gamma$ 拮抗剂的作用, 抑制 $PPAR-\gamma$ 基因的表达, 从而抑制脂肪细胞分化, 控制脂肪的产生。结果表明, 鼠尾草酸干预可以通过降低肥胖小鼠肝脏组织中的 $PPAR-\gamma$ 基因表达水平, 抑制脂肪细胞分化, 减少脂肪储存。

表 6 荧光定量PCR引物序列

Table 6 Primer sequences of fluorescent quantitative PCR		
基因名称	引物序列 (5'-3')	
β -actin	F: CTGTCCCTGTATGCCTCTG	R: ATGTCACGCACGATTTC
$PPAR-\alpha$	F: TCAGGGTACCACTACGGAGT	R: CTTGGCATTCTTCCAAAGCG
$PPAR-\gamma$	F: CAAGAATACCAAAGTGCGATCAA	R: GAGCTGGGTCTTTTCAGAATAATAAG
$SCD-1$	F: TTCTTGCGATACACTCTGGTGC	R: CGGGATTGAATGTTCTTGTCGT
$FASN$	F: AGAGATCCCGAGACGCTTCT	R: GCTTGGTCCTTTGAAGTCGAAGA
HSL	F: TCCTCAGAGACCTCCGACTG	R: ACACACTCCTGCGCATAGAC
$CPT-1$	F: AAGAACATCGTGAGTGGCGTC	R: AGCACCTTCAGCGAGTAGCG

表 7 各组小鼠的一般状态情况

Table 7 The general state of mice in each group						
组别	食欲	毛发状态	活动状况	精神状态	肛周有无污染或出血	有无便血
CON 组	良好	顺滑光亮	敏捷、活跃	良好	无	无
LFD 组	良好	顺滑光亮	敏捷、活跃	良好	无	无
HFD 组	良好	竖毛	敏捷、活跃	良好	无	无
LCA 组	良好	竖毛	敏捷、活跃	良好	无	无
HCA 组	良好	竖毛	敏捷、活跃	良好	无	无

表 8 各组小鼠的体质量相关指标情况
Table 8 The body weight-related indexes of mice in each group

指标	CON 组	LFD 组	高脂饮食		
			HFD 组	LCA 组	HCA 组
初始体重/g	21.37 ± 1.09	21.19 ± 1.32	21.42 ± 1.63	21.18 ± 1.33	21.15 ± 1.29
末期体重/g	28.05 ± 2.40	28.52 ± 1.53	34.53 ± 3.20 ^{ab}	36.96 ± 5.05 ^{ab}	33.75 ± 2.87 ^{ab}
增重/g	6.68 ± 1.54	7.33 ± 1.25	13.11 ± 2.51 ^{ab}	15.78 ± 4.78 ^{ab}	12.60 ± 2.36 ^{ab}
肥胖度	0	0.01 ± 0.05	0.23 ± 0.11 ^{ab}	0.32 ± 0.17 ^{ab}	0.20 ± 0.10 ^{ab}

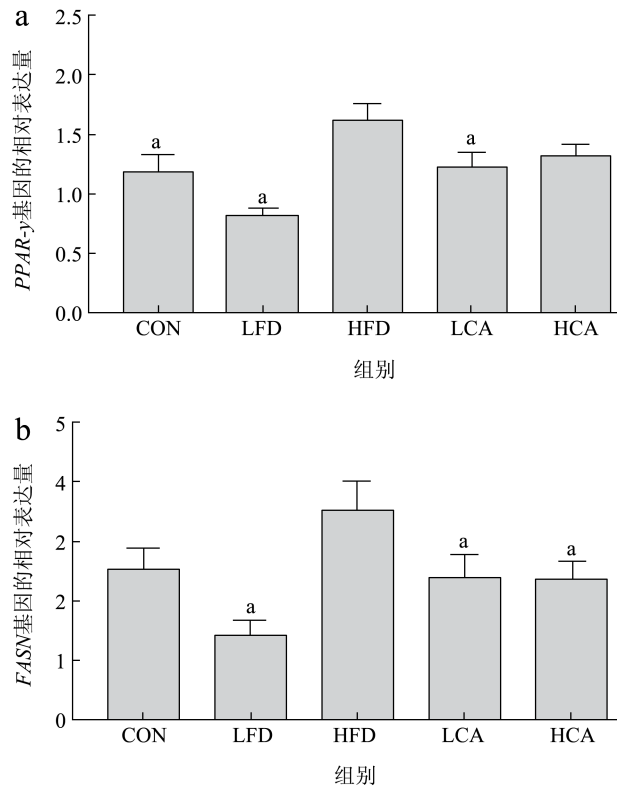
注：与 CON 组相比，(a) $P<0.05$ ；与 LFD 组相比，(b) $P<0.05$ 。

脂肪酸合酶（Fatty Acid Synthase, FASN）是一个多功能酶复合体，参与脂肪细胞分化，脂滴形成过程，是长链脂肪酸的合成过程中的重要调控因子之一，FASN 可以催化丙二酰辅酶 A 转化为棕榈酸酯，棕榈酸酯经过一系列反应生成复合脂肪酸^[23,24]。各组小鼠肝脏和附睾脂肪组织中 FASN 的基因表达水平检测结果如图 2 所示。其中，各组小鼠肝脏组织的 FASN 的基因表达水平的均值分别是 2.55、1.43、3.53、2.41 和 2.39。各组小鼠附睾脂肪组织的 FASN 的基因表达水平的均值分别是 1.11、0.95、2.15、0.34 和 0.50。与低脂组小鼠相比，高脂组小鼠肝脏和附睾脂肪组织的 FASN 基因表达水平均上调（ $P<0.05$ ），高脂组小鼠肝脏和附睾脂肪组织的 FASN 基因相对表达量分别是对照组小鼠的 1.38 倍和 1.94 倍。结果显示，HFD 组小鼠的肝脏和附睾脂肪组织中 FASN 基因的表达水平显著上调，而经鼠尾草酸干预后，小鼠的肝脏和附睾脂肪组织中 FASN 基因的表达水平均显著降低（ $P<0.05$ ），低剂量鼠尾草酸干预组小鼠肝脏和附睾脂肪的 FASN 相对表达量分别是高脂组的 0.68 倍和 0.16 倍；高剂量组小鼠附睾脂肪的 FASN 相对表达量是高脂组的 0.23 倍。研究表明，鼠尾草酸干预可以降低 FASN 的表达，在调节脂肪酸的合成中发挥关键作用^[25]。结果表明鼠尾草酸干预可以通过降低肥胖小鼠肝脏和附睾脂肪组织中的 FASN 基因表达水平，降低脂肪堆积，改善肥胖症状。

硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1（Stearoyl-co A desaturase-1, SCD-1）是单不饱和脂肪酸形成过程中的限速酶，在饱和脂肪酸转为不饱和脂肪酸的过程中发挥重要作用^[26]。如图 2 所示，各组小鼠肝脏组织的 SCD-1 的基因表达水平的均值分别是 1.82、1.74、0.69、0.19 和 0.81。各组小鼠附睾脂肪组织的 SCD-1 的基因表达水平的均值分别是 1.87、1.25、4.67、1.18 和 1.46。与对照组小鼠相比，高

脂组小鼠附睾脂肪的 SCD-1 基因表达水平有所升高（ $P<0.05$ ）。叶江成等^[27]的研究表明，高脂饮食可以显著增加 SCD-1 表达水平，促进脂肪酸的合成。然而，本研究结果显示，HFD 组小鼠 SCD-1 基因在肝脏中的表达水平较 CON 组有所下调，而在附睾脂肪组织中显著上调。鼠尾草酸干预可以降低肥胖小鼠附睾脂肪组织中的 SCD-1 表达水平，低、高剂量鼠尾草酸干预组小鼠附睾脂肪组织中 SCD-1 基因的表达水平分别是高脂组小鼠的 0.25 和 0.31 倍，表明鼠尾草酸可以通过调节脂肪组织中的 SCD-1 的表达来缓解肥胖。而高脂组和干预组小鼠的肝脏和附睾脂肪组织中 SCD-1 基因变化趋势不一致，这可能是由于不同组织中的 SCD-1 酶活性不同引起。

综上所述，PPAR- γ 、FASN 和 SCD-1 在脂肪酸的合成过程中发挥着重要的作用。



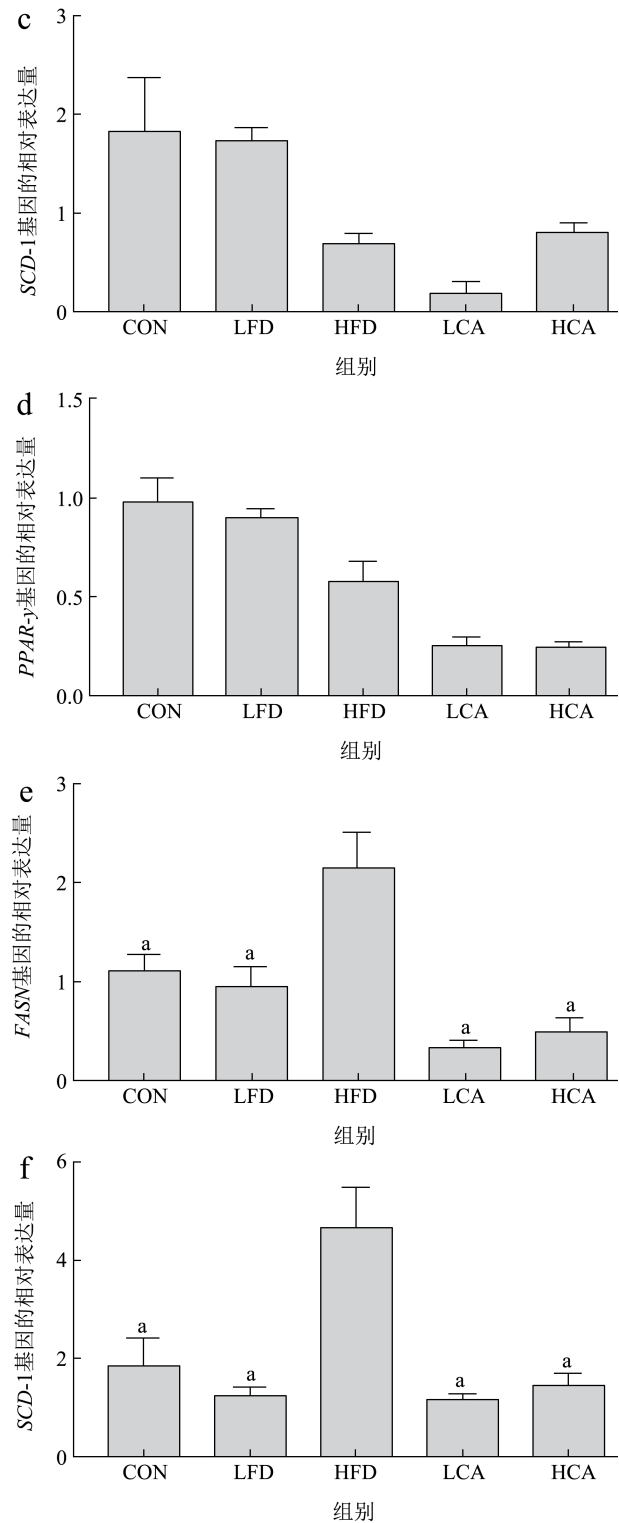


图2 各组小鼠不同组织中 *PPAR-γ*、*FASN* 和 *SCD-1* 的基因相对表达量

Fig.2 mRNA expression levels of *PPAR-γ*, *FASN*, and *SCD-1* in different tissues of mice in each group

注：a~c 各组小鼠肝脏 *PPAR-γ*、*FASN* 和 *SCD-1* 的基因相对表达量；d~f 各组小鼠附睾脂肪组织 *PPAR-γ*、*FASN* 和 *SCD-1* 的基因相对表达量。与 HFD 组相比，柱子上字母 a 表示 $P < 0.05$ 。

2.2.2 鼠尾草酸对肥胖小鼠脂质分解相关基因表达的影响

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor α , *PPAR-α*) 是一种脂肪酸氧化的关键调节因子，参与脂质转运，吸收，分解等多个调控过程，对于维持机体脂质稳态有重要的作用^[28]。陈溢等^[29]的研究表明，高脂饮食可以降低 *PPAR-α* 基因的表达水平，抑制脂肪酸氧化。如图 3 所示，各组小鼠的肝脏 *PPAR-α* 的基因表达水平的均值分别是 1.47、1.02、0.72、0.82 和 1.70。高脂组小鼠肝脏组织中的 *PPAR-α* 基因相对表达量是对照组小鼠的 0.49 倍。高脂组小鼠肝脏的 *PPAR-α* 基因表达水平均显著降低 ($P < 0.05$)。干预后，鼠尾草酸干预组小鼠的 *PPAR-α* 基因表达水平有所升高，高剂量鼠尾草酸干预组小鼠肝脏组织的 *PPAR-α* 基因表达水平显著上调 ($P < 0.05$)。高剂量鼠尾草酸干预组小鼠肝脏组织的 *PPAR-α* 基因相对表达量是高脂组小鼠的 2.36 倍。结果表明鼠尾草酸可以通过调节 *PPAR-α* 基因的表达，促进脂肪酸氧化及线粒体产热从而减少肝脏脂肪积累。

激素敏感性脂肪酶 (Hormone Sensitive Triglyceride Lipase, *HSL*) 是脂肪分解氧化的限速酶，对脂质的氧化分解起重要的调控作用，可以通过水解二酰甘油生成游离脂肪酸，抑制总胆固醇和甘油二酯的积累^[30]。*HSL* 活性的激活，可以加速脂肪分解的速率，改善由高脂饮食引起的血脂异常^[31]。如图 3 所示，各组小鼠肝脏的 *HSL* 基因表达水平的均值分别是 3.51、1.30、1.51、1.12 和 3.41。各组小鼠附睾脂肪组织的 *HSL* 基因表达水平的均值分别是 1.25、1.53、0.78、1.09 和 1.22。与对照组相比，高脂组小鼠肝脏和附睾脂肪组织中 *HSL* 基因的表达水平均显著下调 ($P < 0.05$)，鼠尾草酸干预后可以促进肥胖小鼠肝脏和附睾脂肪组织中 *HSL* 基因表达，高剂量鼠尾草酸干预组小鼠肝脏和附睾脂肪组织的 *HSL* 基因表达水平显著上调 ($P < 0.05$)，分别是高脂组小鼠的 2.26 倍和 1.40 倍。表明鼠尾草酸可以通过调节肥胖小鼠的 *HSL* 基因的表达来促进甘油三酯水解，进而降低血清中甘油三酯的含量，改善高脂饮食诱导的肥胖。

肉碱棕榈酰转移酶 1 (Carnitine Palmitoyl Transferase-1, *CPT-1*) 是脂肪酸 β 氧化的限速酶，*CPT-1* 可以辅助中链、长链脂肪酸跨膜进入线粒

体,进而加速脂肪氧化^[32]。研究表明,CPT-1被激活以后可以加速长链脂肪酸的跨膜,促进脂肪酸 β 氧化的进程,进而延缓肝脏脂质变性^[33]。各组小鼠不同组织的 *CPT-1* 基因表达水平如图 5 所示,各组小鼠肝脏组织的 *CPT-1* 基因表达水平分别为 1.03、0.66、0.45、0.56 和 0.66。各组小鼠附睾脂肪组织的 *CPT-1* 基因表达水平分别为 1.16、0.89、0.49、0.26 和 0.15。其中,高脂组小鼠的 *CPT-1* 基因表达水平较对照组均显著降低 ($P<0.05$)。高脂组小鼠肝脏和附睾脂肪组织的 *CPT-1* 基因相对表达量分别是对照组的 0.44 和 0.41 倍。鼠尾草酸干预组小鼠肝脏的 *CPT-1* 基因表达水平均有所升高,高剂量鼠尾草酸干预组小鼠肝脏组织的 *CPT-1* 基因表达水平显著上调 ($P<0.05$)。高剂量鼠尾草酸干预组小鼠肝脏组织的 *CPT-1* 基因相对表达量分别是高脂组小鼠的 1.47 倍。结果显示,高脂饮食可以降低肥胖小鼠肝脏和附睾脂肪组织中 *CPT-1* 基因的表达水平,鼠尾草酸干预可以提高肥胖小鼠肝脏组织中 *CPT-1* 基因的表达水平,抑制肝脏脂肪积累,而鼠尾草酸对于小鼠附睾脂肪组织 *CPT-1* 基因的表达无显著影响。这表明鼠尾草酸可以通过调节肥胖小鼠肝脏组织中的 *CPT-1* 基因的表达来促进脂肪酸 β 氧化,促进线粒体产热,抑制脂肪堆积,进而改善高脂饮食诱导的肥胖。

综上所述,鼠尾草酸是一种具有潜在益处的天然化合物,可以在高脂饮食诱导的肥胖情况下发挥作用,缓解高脂饮食小鼠的体质量增加。鼠尾草酸可以改善高脂饮食诱导肥胖小鼠产生的脂肪堆积的现象,尤其是在肝脏和脂肪组织中。鼠尾草酸可以通过调节脂质合成与代谢相关基因的表达水平来减少脂肪的产生,促进脂肪酸氧化,进而改善肥胖。然而,其具体的作用机制仍需要进一步的研究。

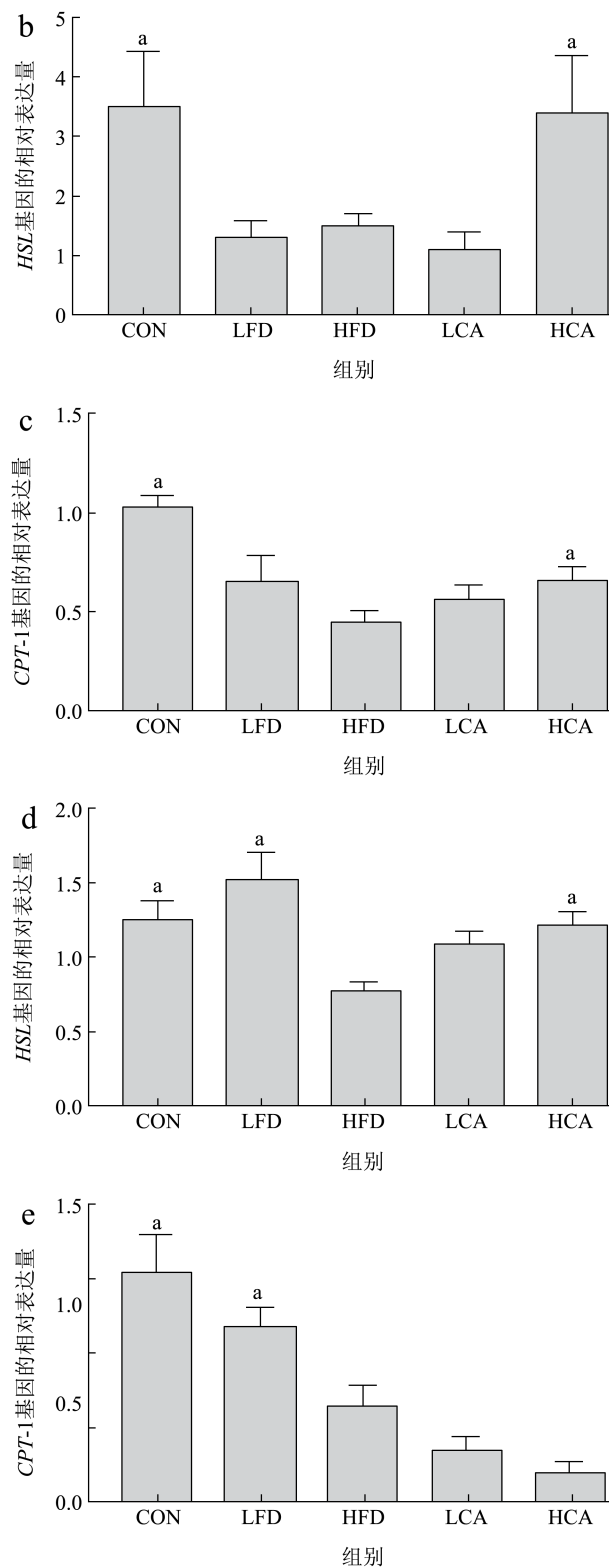
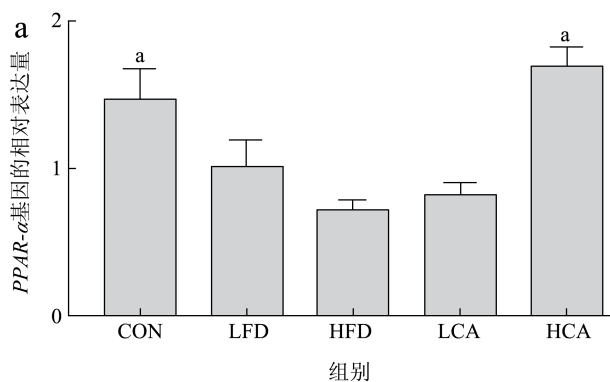


图 3 各组小鼠不同组织中脂质分解相关基因相对表达量

Fig.3 mRNA expression levels of lipid-related genes in different tissues of mice in each group

注: a~c 各组小鼠肝脏 *PPAR-α*、*HSL* 和 *CPT-1* 的基因相对表达量, d~e 各组小鼠附睾脂肪 *HSL* 和 *CPT-1* 的基因相对表达量。与 HFD 组相比, 柱上字母 a 表示 $P<0.05$ 。

3 结论

本研究通过高脂饮食成功构建肥胖小鼠动物模型,实验表明,鼠尾草酸的干预可以有效抑制肥胖小鼠的体质量增加,鼠尾草酸可以调节脂质合成相关基因的表达,下调肥胖小鼠肝脏中 *PPAR- γ* 和 *FASN* 基因的表达水平,下调附睾脂肪组织中 *FASN* 和 *SCD-1* 基因的表达水平从而抑制脂肪细胞分化,降低脂肪生成的速率。鼠尾草酸可以调节脂质分解相关基因的表达,上调肥胖小鼠肝脏中 *PPAR- α* 、*HSL* 和 *CPT-1* 基因,附睾脂肪组织中 *HSL* 基因的表达水平,从而促进甘油三酯水解及线粒体产热,加速脂肪的氧化分解,进而抑制脂肪在肝脏和脂肪组织中的堆积作用。

参考文献

- [1] KAWAI T, AUTIERI M V, SCALIA R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity [J]. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2021, 320(3): C375-C391.
- [2] 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[J].营养学报, 2020,42(6):521.
- [3] TONG Y, GAO H, QI Q, et al. High fat diet, gut microbiome and gastrointestinal cancer [J]. Theranostics, 2021, 11(12): 5889-5910.
- [4] 王家妮,程如越,罗雅亭,等.高脂饲料诱导小鼠代谢综合征及对肠道发育、肝脏功能和肠道菌群的影响[J].卫生研究,2021,50(1):93-99.
- [5] RECENA A L, APARECIDA D A L, SERAFIM D S R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in C57bl/6 models [J]. Nutrients, 2019, 11(12): 3067.
- [6] JOHNSON A M, LOFTUS E V. Obesity in inflammatory bowel disease: a review of its role in the pathogenesis, natural history, and treatment of IBD [J]. Saudi Journal of Gastroenterology, 2021, 27(4): 183-190.
- [7] 王金香,李云聪,田洪,等.迷迭香提取物稳定性研究[J].食品科技,2021,46(11):224-228.
- [8] 邓祥敏,阮仁余,朱星宇,等.鼠尾草酸的生物活性研究进展[J].现代中西医结合杂志,2020,29(10):1137-1140.
- [9] 阮仁余,邓祥敏,朱星宇,等.鼠尾草酸对类风湿关节炎大鼠NF- κ B信号通路的影响研究[J].现代中西医结合杂志, 2020,29(25):2757-2761.
- [10] 王莹,邓慧,曾祥辉,等.中药迷迭香提取物的临床应用研究概述[J].今日药学,2021,31(7):497-500.
- [11] 焦鑫鑫,许敏,吴华,等.鼠尾草酸对葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠溃疡性结肠炎的改善作用[J].现代食品科技,2024, 40(3):18-27.
- [12] 罗成,谭新敏,刘红卫,等.鼠尾草酸药理作用的研究进展[J].中药药理与临床,2020,36(2):271-276.
- [13] 兰前清,赵丞,王小青,等.鼠尾草酸对产后抑郁小鼠模型的作用研究[J].中南药学,2024,22(3):633-640.
- [14] MUHAMMAD Torequl Islam, EUNUS S Ali, MOHAMMAD S Mubarak. Anti-obesity effect of plant diterpenes and their derivatives: a review [J]. Phytotherapy Research, 2020, 34(6): 1216-1225.
- [15] ZHAO Y, SEDIGHI R, WANG P, et al. Carnosic acid as a major bioactive component in rosemary extract ameliorates high-fat-diet-induced obesity and metabolic syndrome in mice [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2015, 63(19): 4843-4852.
- [16] LIAO C, HUNG H, LAI C, et al. Carnosic acid and rosemary extract reversed the lipid accumulation induced by bisphenol a in the 3T3-L1 preadipocytes and C57BL/6J mice via SIRT1/FoxO1 pathway [J]. Food and Chemical Toxicology, 2023, 179: 113996.
- [17] WANG T, TAKIKAWA Y, SATOH T, et al. Carnosic acid prevents obesity and hepatic steatosis in ob/ob mice [J]. Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology, 2011, 41(1): 87-92.
- [18] HASEI S, YAMAMOTOYA T, NAKATSU Y, et al. Carnosic acid and carnosol activate AMPK, suppress expressions of gluconeogenic and lipogenic genes, and inhibit proliferation of HepG2 cells [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(8): 4040.
- [19] FAGHFOURI A H, KHAJEBISHAK Y, PAYAHOO L, et al. Ppar-gamma agonists: potential modulators of autophagy in obesity [J]. European Journal of Pharmacology, 2021, 912: 174562.
- [20] MOSETI D, REGASSA A, KIM W K. Molecular regulation of adipogenesis and potential anti-adipogenic bioactive molecules [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(1): 124.
- [21] 尹恣强,罗来庆,汤海莲,等.银杏内酯B对肥胖小鼠的改善作用研究[J].食品工业科技,2024,45(6):337-342.
- [22] COLSON C, BATROW P L, GAUTIER N, et al. The rosmarinus bioactive compound carnosic acid is a novel Ppar antagonist that inhibits the browning of white adipocytes [J]. Cells, 2020, 9(11): 2433.
- [23] 卢环宇,韦梦影,张更,等.脂肪酸合酶与脂肪酸代谢及细胞因子的关系[J].细胞与分子免疫学杂志,2012,28(11): 1226-1228.
- [24] SONG Z, XIAOLI A M, YANG F. Regulation and metabolic significance of de novo lipogenesis in adipose tissues [J]. Nutrients, 2018, 10(10): 1383.
- [25] PARK M Y, MUN S T. Dietary carnosic acid suppresses hepatic steatosis formation via regulation of hepatic fatty

- acid metabolism in high-fat diet-fed mice [J]. *Nutr Res Pract*, 2013, 7(4): 294-301.
- [26] RVAUT G, LEGIOT A, BERGERON K F, et al. Monounsaturated fatty acids in obesity-related inflammation [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 22(1): 330.
- [27] 叶江成,赵进,张一帆,等.乌牛早红茶对高脂饮食小鼠降脂功能和肠道菌群的调控作用[J].*中国食品学报*,2024, 24(2):83-98.
- [28] MONTAGNER A, POLIZZI A, FOUCHE E, et al. Liver Ppar α is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD [J]. *Gut*, 2016, 65(7): 1202-1214.
- [29] 陈溢,朱彬彬,郑明选,等.香菇多糖对肥胖小鼠脂肪炎症和糖脂代谢的改善作用[J].*安徽医科大学学报*,2022, 57(6):885-890.
- [30] KLOSKAL A, WESIERSKA M, MALINOWSKA M, et al. Lipophagy and lipolysis status in lipid storage and lipid metabolism diseases [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(17): 6113.
- [31] ALTHAHERL A R. An overview of hormone-sensitive lipase (HSL) [J]. *The Scientific World Journal*, 2022, 2022: 1964684.
- [32] FANG C, PAN J, QU N, et al. The AMPK pathway in fatty liver disease [J]. *Frontiers in Physiology*, 2022, 13: 970292.
- [33] DAI J, LIANG K, ZHAO S, et al. Chemoproteomics reveals baicalin activates hepatic CPT1 to ameliorate diet-induced obesity and hepatic steatosis [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(26): E5896-E5905.