

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.18.004

绿原酸调节肥胖大鼠胰岛素抵抗作用的研究*

杨 辉¹,周远大²,何海霞²

(重庆医科大学附属第一医院;1. 药学部;2. 临床药理研究室 400016)

[摘要] **目的** 研究绿原酸(CHA)对高脂诱导的肥胖大鼠胰岛素抵抗(IR)的调节作用。**方法** 采用饲喂高脂饲料的方法建立营养型肥胖大鼠 IR 模型,将造模成功的大鼠分为 4 组:模型组、吡格列酮组(4.5 mg/kg)、CHA(大、小剂量组),以未造模的正常大鼠作为空白组,连续给药 4 周后,测定其糖耐量、血清胰岛素、血脂水平等指标。**结果** CHA 能显著减缓肥胖大鼠体质量的增速,降低血糖浓度时间曲线下面积(AUC),增加糖耐量,降低血清胰岛素、三酰甘油和总胆固醇水平,增加肝糖原、肌糖原水平,降低胰岛素敏感指数(HOMA-IR),升高胰岛素抵抗指数(HOMA-ISI)。**结论** CHA 具有调节肥胖大鼠 IR 的作用,其机制与抑制内脏脂肪聚积,降低体内肝糖原、肌糖原水平,促进外周组织吸收利用葡萄糖,降低血清游离脂肪酸(FFA)水平,防止脂质过氧化有关,其分子机制值得进一步研究。

[关键词] 绿原酸;大鼠,近交系;胰岛素抗药性**[中图分类号]** R285.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)18-2457-04

Mechanism research of chlorogenic acids on insulin resistance in nutritional obese rats*

Yang Hui¹, Zhou Yuanda², He Haixia²

(1. Department of Pharmacy; 2. Clinical Pharmacology Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** Study the effect of chlorogenic acids(CHA) on insulin resistance in obese rats induced by high-fat diet. **Methods** We induced the obese rat model by feeding high-fat diet, obese rat model were divided into 4 groups: model group, pioglitazone group(4.5 mg/kg), CHA large dose group and group, and finally determined the levels of glucose tolerance, serum insulin, serum lipid profiles and others. **Results** CHA showed a higher anti-obesity activity with lower rate of increase of obese rats' body weights, reversing glucose intolerance induced by high-fat diet, ameliorating the hyperinsulinemia, decreasing the levels of TG and TC, and increase liver glycogen and muscle glycogen level compared with other group which treated with high-fat diet. And increased HOMA-ISI, decreased HOMA-IR. **Conclusion** CHA can ameliorate the symptoms of insulin resistance in obese rats, which mechanism may be related with CHA can stimulate glucose uptake and utilization by peripheral tissues, and decrease the the serum levels of FFA, decrease oxygen stress, prevent and cure the injury induced by lipid peroxidation.

[Key words] chlorogenic acids; rats, inbred strains; insulin resistance

胰岛素抵抗(IR)在 2 型糖尿病和心血管病的发病机制中起到重要作用,改善 IR 是 2 型糖尿病患者治疗的一个主要目标^[1]。肥胖和缺乏锻炼是 IR 的主要原因,减体质量和生活方式改变是 IR 治疗的基石和最有效的治疗方法^[2]。现有的针对 IR 的药物如二甲双胍、噻唑烷二酮类,并不能保持血糖在正常范围内且有显著的不良反应。从天然药物中寻找能改善 IR 的药物,逐渐成为研究重点。新近研究发现,中药金银花在抗氧化、降脂降糖^[3-5]方面有独到之处,而金银花中最重要的活性物质是 3-O-咖啡酰奎尼酸,简称绿原酸(chlorogenic acids, CHA)。本实验拟采用饲喂高脂饲料的方法建立肥胖大鼠 IR 模型,从生理生化等多方面观察 CHA 的作用,旨在为研究 CHA 改善 IR 作用及其机制提供实验依据。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 健康清洁级 SD 大鼠,雄性,5~6 周龄,体质量 160~180 g,购于重庆医科大学试验动物中心[动物生产许可证号:SCXF(渝)2007-0001]。大鼠由专人标准化饲养房饲养,室内温度保持 25℃左右,湿度 50%左右,明暗周期 12 h,自由饮水和进食(饲以普通饲料)。适应性喂养 1 周后进行分

组饲养。

1.2 材料与试剂 大鼠基础饲料由重庆医科大学试验动物中心提供;高脂饲料由课题组自制:即在基础饲料中添加 10%的蔗糖、2.5%的胆固醇、12%的熟猪油、1%的胆酸盐,总热量为 3.867 kcal/g,金银花提取物(含 98.19% CHA)购自西安开来生物工程有限公司,批号 K130224;吡格列酮购自北京大洋药业有限公司,批号 120902。胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、游离脂肪酸(FFA)、肌糖原及肝糖原测定试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供;胰岛素放射免疫试剂盒由北京北方生物技术研究所提供。

1.3 方 法

1.3.1 营养型肥胖大鼠 IR 模型的建立及实验分组 健康大鼠喂以高脂饲料。饲喂 6 周后,测定大鼠体质量、体长和口服糖耐量。以体质量超过正常组大鼠 20%,Lee's 指数增加且口服糖耐量测试(OGTT)降低作为模型成功的标志^[6],未达标大鼠弃用。以健康大鼠(喂以基础饲料)为空白组,造模成功的大

* 基金项目:重庆市教委科研基金资助项目(KJ110319)。 作者简介:杨辉(1975—),主管药师,硕士,主要从事新药的研究开发。

鼠分为模型组、吡格列酮组、CHA 大剂量组、CHA 小剂量组, 每组 10 只。每天上午, CHA 大、小剂量组分别灌服 60 mg/kg 和 30 mg/kg CHA, 吡格列酮组灌服吡格列酮 4.5 mg/kg^[7-8] (CHA 和吡格列酮均以 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液配置, 现配现用), 模型组和空白组灌服羧甲基纤维素钠溶液, 各组动物给药容量均为 0.5 mL/100 g。除空白组每天按常规给予基础饲料外, 其余实验组给予高脂饲料。实验期间观察大鼠摄食量、饮水量、活动及死亡情况, 每周称体质量, 连续喂养 4 周。

1.3.2 Lee's 指数、OGTT 的测定 测定各组大鼠体质量和体长, 计算 Lee's 指数, Lee's 指数 = 体质量(g) × 1/3 × 1 000/体长(cm)。OGTT 方法为大鼠禁食过夜, 以葡萄糖水 2 g/kg 灌胃, 在 0、30、60、120 min 分别测定血糖, 计算血糖曲线下面积(AUC)^[9]。

1.3.3 生化指标的测定 用水合氯醛麻醉大鼠, 颈动脉插管取血, 3 500 r/min 离心, 分离血清, -20 °C 保存待测。用全自动生化分析仪测定大鼠血清中 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平, 用 SOD 和 MDA 试剂盒测定肝脏组织中 SOD 活力和 MDA 水平, 采用 FFA 试剂盒测定血清中 FFA, 大鼠肝糖原、肌糖原的测定用肌糖原及肝糖原测定试剂盒, 血清胰岛素水平采用放射免疫方法测定。

1.3.4 脏器系数及体脂比的测定 采血结束后, 大鼠断头处死后解剖, 取肝脏、肾脏、胰腺和生殖器官周围、肾周及肠系膜脂肪, 用生理盐水漂净, 用滤纸滤干后称质量, 计算脏器系数及体脂比。

1.3.5 胰岛素敏感指数(HOMA-ISI)及胰岛抵抗指数(HOMA-IR)的测定 取分离后的血清, 测空腹胰岛素(FINS), 再结合空腹血糖值(FBG), 计算 HOMA-ISI = $\ln[1/(FBG \times FINS)]$ 及 HOMA-IR = $(FBG \times FINS)/22.5$ ^[10]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据处理, 计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较用单因素方差分析, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHA 对肥胖大鼠体质量及 Lee's 指数的影响 由表 1 可知, 造模成功后, 模型组, CHA 大、小剂量组, 吡格列酮组大鼠体质量组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但显著高于空白组 ($P < 0.01$)。给予药物干预 4 周后, CHA 大剂量组大鼠体质量增长幅度减缓, 与模型组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。而吡格列酮组大鼠体质量增长幅度与模型组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 CHA 对肥胖大鼠脏器系数及 Lee's 指数的影响 由表 2 可知, 与模型组比较, CHA 大剂量组的肝脏系数、肾脏系数和体脂比均有下降的趋势, 尤其是肝脏系数和体脂比 ($P <$

0.01); 而吡格列酮组大鼠的肝脏系数、肾脏系数和体脂比与模型组比较没有显著变化 ($P > 0.05$)。造模成功后, 模型组, CHA 大、小剂量组, 吡格列酮组大鼠的 Lee's 指数显著高于空白组 ($P < 0.01$)。给予药物干预 4 周后, CHA 大、小剂量组 Lee's 指数显著下降, 与模型组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。而吡格列酮组大鼠 Lee's 指数与模型组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 CHA 对肥胖大鼠糖耐量的影响 第 6 周末, 从表 3 中可知, 与空白组比较, 高脂饲料各组大鼠的 1.0 h 血糖值显著增加 ($P < 0.01$), 其余各时间点血糖差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 高脂饲料各组的 AUC 显著增加 ($P < 0.05$), 提示肥胖大鼠的糖耐量降低。第 10 周末 (数据未列出), 与空白组大鼠比较, 模型组 0.5、1.0 和 2.0 h 的血糖值显著增加 ($P < 0.01$), AUC 显著增加 ($P < 0.01$); 与模型组比较, CHA 大、小剂量和吡格列酮能够明显降低大鼠口服葡萄糖 1.0、2.0 h 后的血糖水平和 AUC ($P < 0.01$)。表明 CHA 和吡格列酮能显著改善糖耐量。

表 1 CHA 对肥胖大鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, g$)

组别	6 周	7 周	8 周	9 周	10 周
空白组	292 ± 52 ^d	327 ± 47 ^d	369 ± 50 ^d	387 ± 51 ^d	405 ± 38 ^d
模型组	402 ± 30 ^b	451 ± 43 ^b	473 ± 43 ^b	491 ± 51 ^b	504 ± 42 ^b
CHA 大剂量组	400 ± 35 ^b	414 ± 28 ^{bc}	439 ± 27 ^{bc}	444 ± 34 ^{bc}	457 ± 27 ^{bd}
CHA 小剂量组	403 ± 41 ^b	432 ± 32 ^b	450 ± 32 ^b	468 ± 42 ^b	484 ± 46 ^b
吡格列酮组	401 ± 31 ^b	449 ± 37 ^b	471 ± 38 ^b	485 ± 22 ^b	496 ± 26 ^b

a: $P < 0.05$; b: $P < 0.01$, 与空白组比较; c: $P < 0.05$; d: $P < 0.01$, 与模型组比较。

2.4 CHA 对肥胖大鼠肝糖原、肌糖原、血清胰岛素及抗氧化指标的影响 由表 4 可知, 与空白组大鼠比较, 模型组, CHA 大、小剂量组, 吡格列酮组肝糖原和肌糖原水平显著降低 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 吡格列酮组和 CHA 大、小剂量组大鼠肝糖原和肌糖原水平均显著升高 ($P < 0.01$)。模型组大鼠血清胰岛素水平较正常组比较显著上升 ($P < 0.01$), 出现高胰岛素血症, 表明产生了 IR。给予药物干预后, 与模型组比较, CHA 大、小剂量组和吡格列酮组大鼠胰岛素水平显著下降 ($P < 0.01$)。表明 CHA 和吡格列酮可改善肥胖大鼠的高胰岛素血症。由表 4 可知, 与空白组比较, 模型组大鼠肝脏 SOD 水平下降, MDA 水平增加; 与模型组比较, CHA 大、小剂量组, 吡格列酮组大鼠肝脏 SOD 水平升高, MDA 水平显著降低, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。

表 2 CHA 对肥胖大鼠脏器系数、体脂比及 Lee's 指数的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	肾脏系数	肝脏系数	胰系数	体脂比	Lee's 指数(6 周)	Lee's 指数(10 周)
空白组	0.61 ± 0.06 ^d	2.52 ± 0.25 ^d	0.17 ± 0.02 ^d	2.77 ± 0.28 ^d	305.03 ± 20.76 ^c	289.08 ± 10.39 ^d
模型组	0.74 ± 0.10 ^b	3.15 ± 0.31 ^b	21.00 ± 0.03 ^b	5.19 ± 0.52 ^b	333.35 ± 27.67 ^a	316.97 ± 8.99 ^b
CHA 大剂量组	0.66 ± 0.06 ^a	2.63 ± 0.27 ^d	0.19 ± 0.02 ^a	4.08 ± 0.42 ^{bd}	332.52 ± 20.94 ^b	298.12 ± 10.06 ^d
CHA 小剂量组	0.72 ± 0.10 ^b	2.92 ± 0.31 ^b	0.21 ± 0.03 ^b	4.76 ± 0.50 ^b	333.84 ± 26.82 ^a	304.83 ± 13.44 ^{bc}
吡格列酮组	0.75 ± 0.13 ^b	3.14 ± 0.53 ^b	0.22 ± 0.04 ^b	5.24 ± 0.87 ^b	336.75 ± 27.94 ^b	313.17 ± 18.85 ^b

a: $P < 0.05$; b: $P < 0.01$, 与空白组比较; c: $P < 0.05$; d: $P < 0.01$, 与模型组比较。

表 3 6 周末 CHA 对肥胖大鼠糖耐量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	血糖 (mmol/L)				AUC(mm ²)
	0 min	0.5 h	1.0 h	2.0 h	
空白组	4.37±0.69	6.07±0.69	6.09±0.53	4.30±0.56	10.84±0.99
模型组	4.59±0.33	6.15±0.73	7.37±0.93 ^b	4.64±1.26	12.07±1.29 ^a
CHA 大剂量组	4.62±0.39	6.04±0.73	7.46±1.01 ^b	4.59±0.81	12.07±1.01 ^a
CHA 小剂量组	4.57±0.34	6.09±0.73	7.38±1.11 ^b	4.71±1.02	12.08±0.85 ^a
吡格列酮组	4.79±0.39	6.14±0.82	7.37±1.17 ^b	4.41±0.85	12.00±0.84 ^a

^a: $P < 0.05$; ^b: $P < 0.01$, 与空白组比较。

表 4 CHA 对肥胖大鼠肝糖原、肌糖原、血清胰岛素及抗氧化指标的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	肝糖原 (mg/g)	肌糖原 (mg/g)	胰岛素 (mU/L)	SOD 活力 (U/mgprot)	MDA 水平 (nmol/mgprot)	CAT 活力 (U/mL)
空白组	11.16±0.78	1.95±0.41	13.81±0.78	91.10±12.37	3.54±0.87	4.16±1.44
模型组	6.19±0.89 ^b	1.25±0.28 ^b	17.49±0.90 ^b	55.04±7.61 ^b	11.91±3.32 ^b	1.55±0.62 ^b
CHA 大剂量组	9.48±1.47 ^{bd}	1.80±0.34 ^d	12.98±1.47 ^d	88.18±15.16 ^{bd}	6.27±3.82 ^{ad}	3.92±0.67 ^d
CHA 小剂量组	8.12±0.70 ^{bd}	1.74±0.29 ^d	13.12±0.70 ^d	70.47±11.31 ^{bd}	9.10±3.03 ^{bd}	2.62±1.71 ^a
吡格列酮组	9.74±1.40 ^{bd}	1.81±0.34 ^d	12.74±1.40 ^{ad}	69.11±12.24 ^{bd}	6.49±1.54 ^{bd}	1.83±0.86 ^d

^a: $P < 0.05$; ^b: $P < 0.01$, 与空白组比较; ^d: $P < 0.01$, 与模型组比较。

表 5 CHA 对肥胖大鼠血脂水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FFA (μ mol/L)
空白组	1.30±0.14	2.05±0.82	1.06±0.11	0.59±0.63	517.15±205.78
模型组	2.28±0.69 ^b	5.11±0.98 ^b	0.97±0.13 ^b	2.65±0.84 ^b	1165.95±231.28 ^b
CHA 大剂量组	1.29±0.20 ^d	3.76±1.12 ^{bd}	1.28±0.19 ^{ad}	1.38±0.93 ^{ad}	754.13±187.15 ^{ad}
CHA 小剂量组	1.50±0.16 ^{ad}	4.01±1.11 ^{ad}	1.15±0.11 ^d	1.28±0.84 ^d	861.56±364.98 ^{ac}
吡格列酮组	1.37±0.10 ^d	2.64±0.57 ^d	1.21±0.11 ^{ad}	0.70±0.43 ^d	756.76±188.20 ^{ad}

^a: $P < 0.05$; ^b: $P < 0.01$, 与空白组比较; ^c: $P < 0.05$; ^d: $P < 0.01$, 与模型组比较。

2.5 CHA 对肥胖大鼠血脂水平的影响 由表 5 可知, 与空白组比较, 模型组大鼠血清 TG、TC、HDL 和 FFA 水平显著升高 ($P < 0.01$), HDL 水平则显著降低 ($P < 0.01$)。给予药物干预后, CHA 大、小剂量, 吡格列酮组 TG、TC、HDL 和 FFA 水平均有不同程度地降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), HDL 水平均有不同程度的升高 ($P < 0.01$)。

2.6 CHA 对肥胖大鼠 HOMA-IR 和 HOMA-ISI 影响 由表 6 可知, 实验结束时与空白组比较, 模型组 HOMA-IR 增加, HOMA-ISI 下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。CHA 大、小剂量组、吡格列酮组与模型组比较, HOMA-IR 明显下降, HOMA-ISI 增加, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 6 CHA 对肥胖大鼠 HOMA-ISI 和 HOMA-IR 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	HOMA-ISI	HOMA-IR
空白组	-(1.09±0.10)	2.87±0.27
模型组	-(1.26±0.04) ^b	3.88±0.51 ^b
CHA 大剂量组	-(1.01±0.18) ^d	2.71±0.25 ^d
CHA 小剂量组	-(1.03±0.10) ^d	2.72±0.24 ^d
吡格列酮组	-(0.97±0.14) ^d	2.72±0.39 ^d

^b: $P < 0.01$, 与空白组比较; ^d: $P < 0.01$, 与模型组比较。

3 讨论

IR 是 2 型糖尿病和心血管疾病的共同发病基础, 改善 IR 是 2 型糖尿病患者治疗的一个主要目标。肥胖和缺乏锻炼是 IR 的主要原因, 减体质量和改变生活方式是 IR 治疗的基石和最有效的治疗方法。Lee's 指数与腹腔脂肪湿质量、脂肪细胞及血脂等指标高度相关, 可作为评价成年肥胖模型大鼠肥胖程度的指标。肥胖往往伴有体内脂肪组织聚集和高脂血症, 特别是血清 FFA 的增高在 IR 的发病过程中发挥重要作用^[11-12]。FFA 与 IR 互为因果, 互相促进。肥胖(尤其是腹型肥胖)机体, 其脂肪分解活跃, 脂肪细胞的 FFA 释放增多, 导致高 FFA 血症, 进而产生 IR^[13]。本实验采用高脂饲料喂养 6 周制备肥胖大鼠 IR 模型, 再继续给予高脂饮食的情况下给予药物干预 4 周, 实验结果表明 CHA 可显著降低 Lee's 指数、脏器指数及体脂比, 减肥效果优于吡格列酮。同时, CHA 可降低高脂诱导的大鼠血清 TC、TG、LDL-C、FFA 水平, 提高 HDL-C 水平, 表明 CHA 改善胰岛素抵抗的作用可能与减体质量降低有关。

研究发现, 肥胖与自由基损伤有着密切的关系^[14]。SOD 和 CAT 是机体自由基清除酶, MDA 是脂质过氧化产物。实验结果表明 CHA 可明显增加肝脏 SOD 水平和血清 CAT 水平, 降低肝脏中 MDA 水平, 其中 CHA 大剂量组效果最为显著, 表明 CHA 改善肥胖大鼠 IR 的作用可能与降低氧化应激,

防止脂质过氧化有关。胰岛素调节血糖作用的主要靶器官是肝脏、骨骼肌和脂肪组织。IR 状态下,内源性葡萄糖的增多,肝脏和骨骼肌糖原储存减少。实验结果表明,CHA 能显著增加糖耐量,降低血清胰岛素水平,增加肝糖原、肌糖原的水平,降低 HOMA-IR,升高 HOMA-ISI。

本研究结果显示 CHA 具有良好的抑制内脏脂肪聚积和改善胰岛素抵抗的作用,并能促进外周组织吸收利用葡萄糖,降低血清 FFA 水平,降低肥胖大鼠的氧化应激,防止脂质过氧化,其分子机制值得进一步研究。

参考文献

- [1] Smyth S, Heron A. Diabetes and obesity: the twin epidemics[J]. *Nature Medicine*, 2006, 12(1): 75-80.
- [2] Altaf Q, Barnett AH, Tahrani AA, et al. Novel therapeutics for type 2 diabetes; insulin resistance [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(4): 319-334.
- [3] Karthikesan K, Pari L, Menon VP. Combined treatment of tetrahydrocurcumin and chlorogenic acid exerts potential antihyperglycemic effect on streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2010, 29(1): 23-30
- [4] Pari L, Karthikesan K, Menon VP. Comparative and combined effect of chlorogenic acid and tetrahydrocurcumin on antioxidant disparities in chemical induced experimental diabetes [J]. *Mol Cell Biochem*, 341(1/2): 109-117.
- [5] 王强, 陈东辉, 邓文龙. 金银花提取物对血脂与血糖的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2007, 23(3): 40-42
- [6] 祝莹, 董英, 钱希文, 等. 苦瓜冻干超微粉调节肥胖大鼠胰岛素抵抗及其作用机制研究 [J]. *中国食品学报*, 2014, 14(7): 5-13.
- [7] Lee YS, Kim WS, Kim KH, et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states [J]. *Diabetes*, 2006, 55(8): 2256-2264.
- [8] 李延兵, 廖志红, 黄知敏, 等. 吡格列酮和二甲基胍对 2 型糖尿病胰岛素抵抗的影响 [J]. *中国内分泌代谢杂志*, 2004, 20(1): 30-32.
- [9] 陈清光, 陆灏, 李俊燕, 等. 健脾清化方对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(10): 3239-3242.
- [10] Rong X, Li Y, Ebihara K, et al. Angiotensin II type 1 receptor-independent beneficial effects of telmisartan on dietary-induced obesity, insulin resistance and fatty liver in mice [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(8): 1727-1731.
- [11] Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance [J]. *Physiological Reviews*, 2007, 87(2): 507-520.
- [12] Lee YS, Cha BY, Saito K, et al. Effects of a Citrus depressa Hayata (shikuwasa) extract on obesity in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(8/9): 648-654.
- [13] 李佳, 徐玲, 蒋岚. 血脂异常对胰岛 β 细胞功能和胰岛素敏感性的影响 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(17): 2264-2269.
- [14] 罗蓉, 瞿颂义. 肥胖与自由基 [J]. *国外医学: 内分泌学分册*, 2004, 24(B5): 9-10.
- (收稿日期: 2014-11-08 修回日期: 2015-01-10)

(上接第 2456 页)

- [13] Panek J, Zasada J, Pozniczek M. Microcirculatory disturbance in the course of acute pancreatitis [J]. *Przegl Lek*, 2007, 64(6): 435-437.
- [14] Yu G, Wan R, Hu Y, et al. Pancreatic acinar cells-derived cyclophilin A promotes pancreatic damage by activating NF- κ B pathway in experimental pancreatitis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 444(1): 75-80.
- [15] Sendler M, Dummer A, Weiss FU, et al. Tumour necrosis factor α secretion induces protease activation and acinar cell necrosis in acute experimental pancreatitis in mice [J]. *Gut*, 2013, 62(3): 430-439.
- [16] Yu J, Xu S, Wang WX, et al. Changes of inflammation and apoptosis in adrenal gland after experimental injury in rats with acute necrotizing pancreatitis [J]. *Inflammation*, 2012, 35(1): 11-22.
- [17] Hackert T, Büchler MW, Werner J. Targeting P-selectin in acute pancreatitis [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(9): 899-910.
- [18] Sha H, Ma Q, Jha RK. Trypsin is the culprit of multiple organ injury with severe acute pancreatitis [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 72(2): 180-182.
- [19] Nepomnyashchikh LM, Bakarev MA, Vasilyev AV, et al. Pathomorphological analysis of the pancreaticoduodenal organs in experimental pancreonecrosis induced by trypsin injection [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2013, 155(2): 249-254.
- [20] Matveyev SB, Klytchnikova YV, Grishin AV, et al. The comparative characteristic of coefficients of endogenic intoxication under severe acute pancreatitis [J]. *Klin Lab Diagn*, 2013(5): 5-7.
- (收稿日期: 2015-01-12 修回日期: 2015-03-21)