



## 米格列醇激活UCP1介导棕色脂肪改善冷暴露小鼠损伤的研究

李想, 陆鸿远, 张明玉, 高欢, 姚东, 许子华

### Anti-frostbite effect of miglitol on cold-exposed mice through UCP1-mediated thermogenic activation

LI Xiang, LU Hongyuan, ZHANG Mingyu, GAO Huan, YAO Dong, XU Zihua

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202404005>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### 巴戟天丸组方对A $\beta$ 损伤成骨细胞的作用及基于网络药理学的机制研究

The roles of Bajitianwan formula on A $\beta$ -injured osteoblasts and the mechanism based on network pharmacology

药学实践与服务. 2024, 42(7): 285-290, 296 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202305011](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202305011)

#### 消风止痒颗粒通过降低白三烯水平对小鼠特应性皮炎急性瘙痒的治疗作用研究

Therapeutic effect of Xiaofeng Zhiyang granules on acute itching in mice with atopic dermatitis by decreasing leukotriene

药学实践与服务. 2024, 42(5): 211-216 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202306031](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202306031)

#### 度拉糖肽联合二甲双胍对肥胖型2型糖尿病患者机体代谢、体脂成分及血清脂肪因子的影响

Effects of dulaglutide combined with metformin on body metabolism, body fat composition and serum adipokines in obese patients with type 2 diabetes mellitus

药学实践与服务. 2024, 42(7): 305-309 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202305032](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202305032)

#### 黄芪甲苷衍生物治疗慢性心力衰竭小鼠的药效评价及作用机制研究

Efficacy and mechanism of astragaloside IV derivatives on chronic heart failure in mice

药学实践与服务. 2024, 42(5): 190-197 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202310004](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202310004)

#### 全反式维甲酸对肝星状细胞活化及氧化应激的作用和机制探索

Exploration of the role and mechanism of all-trans retinoic acid on activation and oxidative stress of hepatic stellate cell

药学实践与服务. 2024, 42(7): 291-296 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202312054](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202312054)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 北部战区总医院专栏 ·

## 米格列醇激活 UCP1 介导棕色脂肪改善冷暴露小鼠损伤的研究

李 想<sup>1</sup>, 陆鸿远<sup>2</sup>, 张明玉<sup>2</sup>, 高 欢<sup>1</sup>, 姚 东<sup>1</sup>, 许子华<sup>1</sup> (1. 中国人民解放军北部战区总医院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 中国医科大学药学院, 辽宁 沈阳 110122)

**[摘要]** 目的 探讨米格列醇调控棕色脂肪细胞能量代谢、改善冷暴露后小鼠寒冷损伤的作用及机制。方法 将原代棕色脂肪细胞诱导成为成熟的脂肪细胞, 通过 MTT 法考察米格列醇对棕色脂肪细胞活力的影响, 采用油红 O 染色技术考察细胞给药后的脂滴消耗水平。在 4 °C、-20 °C 冷暴露过程中考察改善寒冷损伤的活性。将昆明小鼠随机分为空白对照组、冷暴露对照组、米格列醇组、全反式维甲酸组, 重复给药 7 d 后, 应用红外热成像系统检测小鼠体表温度变化、肛温测定仪检测核心体温变化, 通过足趾肿胀度考察寒冷损伤水平, 蛋白印迹法检测棕色脂肪中的产热关键蛋白解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 和过氧化物酶体增殖活化受体  $\gamma$  辅助活化因子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ , PGC1 $\alpha$ ) 的水平。结果 与空白对照组比较, 米格列醇给药组的棕色脂肪细胞脂滴消耗水平显著增加。米格列醇给药组小鼠冷暴露后体表温度和核心温度水平显著增加, 且小鼠棕色脂肪组织内的 UCP1 和 PGC1 $\alpha$  水平显著增高, 表明米格列醇能够激活产热通路关键蛋白 UCP1 和 PGC1 $\alpha$ , 增加小鼠在冷暴露后的产热能力, 改善足趾肿胀的损伤作用。结论 米格列醇可通过激活产热通路的关键靶点 UCP1、PGC1 $\alpha$  促进棕色脂肪产热而发挥改善冷暴露小鼠冷损伤的作用。

**[关键词]** 米格列醇; 棕色脂肪; 产热; 寒冷损伤; 解偶联蛋白 1

**[文章编号]** 2097-2024(2025)01-0001-05 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202404005

## Anti-frostbite effect of miglitol on cold-exposed mice through UCP1-mediated thermogenic activation

LI Xiang<sup>1</sup>, LU Hongyuan<sup>2</sup>, ZHANG Mingyu<sup>2</sup>, GAO Huan<sup>1</sup>, YAO Dong<sup>1</sup>, XU Zihua<sup>1</sup> (1. General Hospital of Northern Theater Command of the PLA, Shenyang 110016, China; 2. School of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110122, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect and mechanism of miglitol on regulating the energy metabolism of brown adipocytes by activating UCP1 and preventing cold injury in mice after cold exposure. **Methods** Primary brown adipocytes were induced into mature adipocytes, the effect of miglitol on the viability of brown adipocytes was investigated by MTT method, the lipid droplet consumption level of cells after drug administration was investigated by Oil Red O staining technology, and the level of UCP1, a key protein of thermogenesis in brown adipocytes, was detected by Western blotting. The activity of anti-frostbite was investigated in cold exposure at 4 °C and -20 °C. KM mice, which were randomly divided into control group, cold exposure group, miglitol group and all-trans retinoic acid group, and after 7 days of repeated administration, the body surface temperature of mice was detected by infrared thermal imaging system, the anal temperature change was detected by anal thermometer, and the expression levels of UCP1 and PGC1- $\alpha$  in adipose tissue were detected by immunoblotting. **Results** Compared with the control group, the lipid droplet consumption and UCP1 expression levels in brown adipocytes in the miglitol group were significantly increased. The levels of body surface temperature and rectal temperature increased significantly after cold exposure, and the levels of UCP1 and PGC1 $\alpha$  in the brown adipose tissue of mice increased significantly, which indicated that the miglitol could activate the critical proteins UCP1 and PGC1 $\alpha$  of the thermogenesis pathway, increase the thermogenesis of mice after cold exposure, and thus improve the effect of cold injury for toe swelling. **Conclusion** Miglitol could play a role in improving cold injury and body temperature in mice by increasing the level of UCP1 and PGC1 $\alpha$ , which are key targets of the thermogenesis pathway to promote the thermogenesis of brown fat.

**[Key words]** miglitol; brown adipose; thermogenesis; cold injury; UCP1

**[基金项目]** 军队基础加强计划(2022-JCJQ-ZD-095-00); 辽宁省科学技术计划项目(2022JH2/101500035); 辽宁省博士科研启动基金计划项目(2023-BS-031)

**[作者简介]** 李 想, 博士, 研究方向: 脂肪组织的产热机制, Tel: 17790995813, Email: lixiangsyphu@126.com

**[通信作者]** 许子华, 博士, 副主任药师, 研究方向: 药物分析和制剂研发, Email: xuzihua-668585@163.com

冷损伤在冬季户外作业人员中常见,长时间冷暴露会造成不可逆性损伤甚至危及生命。目前,对冷损伤的研究主要侧重在肢端损伤的对症治疗,尚缺乏针对体温和机体功能下降的干预策略。冷暴露过程中,核心体温下降是导致冷损伤最直接的因素。核心体温降至 35 °C 时,则损伤开始<sup>[1]</sup>。核心温度为 33 ~ 35 °C 则发生轻度低温,降至 28 ~ 32 °C 为中度低温、17 ~ 27 °C 为深度低温。核心体温下降将引起重要器官、组织发生系列生理和病理变化,造成不同程度的损伤<sup>[2]</sup>。然而,目前维持核心体温的主要方式为穿戴保暖装备<sup>[3]</sup>,有效维持核心体温的抗寒药物研究较少。因此,通过药物增加机体的产热作用,可能是预防冻伤的一种有效方法。

外界温度降低将导致基础产热无法维持体温恒定,继而发生颤抖性产热(shivering thermogenesis, ST)和非颤抖性产热(non-shivering thermogenesis, NST)<sup>[4]</sup>。与 ST 相比, NST 可以持续产热且不会产生明显疲劳等不适感。棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)作为 NST 的最重要来源,在冷暴露中发挥着重要的调节产热能力<sup>[5]</sup>。当 NST 激活时, BAT 线粒体内膜上的 UCP1 表达水平增多,线粒体中电子传递链断开 ATP 生成减少,使化学能转化为热能<sup>[6]</sup>,从而增加机体产热、维持核心体温<sup>[7]</sup>。

米格列醇(miglitol)为第二代半合成  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂<sup>[8]</sup>,结构与葡萄糖相似,通过延长餐后小肠中碳水化合物的吸收发挥降糖作用,为临床常用的口服抗糖尿病药物<sup>[9]</sup>。有证据表明,米格列醇有减脂作用<sup>[10, 11]</sup>,这可能与其改变肠道中短链脂肪酸的生成有关<sup>[12]</sup>。近年研究表明,米格列醇具有独立于延缓碳水化合物吸收的减重机制<sup>[13]</sup>。米格列醇抑制脂质积累的机制可能是通过增加脂肪组织产热实现<sup>[14]</sup>。因此米格列醇对 BAT 的能量消耗水平、产热激活以及体温调节作用机制值得进一步探讨。

本研究以诱导分化成熟的棕色脂肪细胞和冷暴露小鼠为研究对象,探究米格列醇对棕色脂肪细胞增殖和脂质消耗的影响,考察冷暴露小鼠体温以及产热通路关键蛋白的变化,为深入探究米格列醇产热作用机制提供理论依据,为冷损伤提供干预策略。

## 1 材料

### 1.1 实验仪器及试剂

CO<sub>2</sub> 培养箱(力康生物医疗科技控股有限公司);电热恒温水浴锅(DK-98-11,天津市泰斯特仪器有限公司);水平层流洁净工作台(上海上净净化设备有限公司);荧光倒置显微镜(日本 IX71,

Olympus 公司);酶标测试仪(ELX-800,上海伯乐生命医学产品有限公司);动物肛温测定仪(ZS-DTY,北京众实迪科技发展有限公司);红外热成像仪(E5,美国菲力尔公司);恒温实验动物冰箱(RXZ-0250,海尔公司);电泳仪、转膜仪(北京六一仪器厂);电泳凝胶成像分析系统(美国 Bio-Rad 公司);

细胞培养及活性测定相关试剂: II 型胶原酶(北京索莱宝科技有限公司);牛血清白蛋白(北京 Biosharp 公司);HEPES(北京索莱宝科技有限公司);红细胞裂解液(上海碧云天生物技术有限公司);DMEM 培养基(美国 Hyclone 公司);FBS(美国 Clark 公司);胰酶、胰岛素、3-异丁基-1-甲基次黄嘌呤(IBMX,纯度 $\geq 98\%$ )、地塞米松(dexamethasone, Dex,纯度 $\geq 98\%$ )、EDTA(美国 Sigma 公司),油红 O 染色试剂盒(沈阳万类生物科技有限公司)。

蛋白印迹(Western blot)相关试剂:脂肪组织蛋白提取试剂盒(德国 Invent 公司),BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);Western blot 相关试剂和抗体:甘氨酸、Tris-HCl 缓冲液(pH 8.8)、Tris-HCl 缓冲液(pH 6.8)、20×TBS、Tween 20(北京索莱宝科技有限公司);十二烷基硫酸钠(SDS)、过硫酸铵(AP)(美国 Sigma 公司);N,N,N,N-四甲基乙二胺(TEMED)(美国 Amresco 公司);30% 丙烯酰胺(北京 Biosharp 公司);UCP1 抗体(英国 Abcam 公司)、PGC1 $\alpha$  抗体(沈阳万类生物科技有限公司);ECL 化学发光底物(美国 Bio-Rad 公司)。

米格列醇(纯度 $\geq 98\%$ , B25416,上海源叶生物科技有限公司)。

### 1.2 实验动物及分组

新生 SD 大鼠(24 h 内)10 只,用于原代前棕色脂肪细胞的提取和培养。取健康昆明小鼠(18 ~ 22 g),随机分组,每组 10 只,分成空白对照组、冷暴露对照组、米格列醇组(40 mg/kg)、阳性对照组-全反式维甲酸组(ATRA, 40 mg/kg),给药 7 d。米格列醇和 ATRA 的给药剂量,结合临床常用最大给药剂量并参考其脂肪酸氧化及代谢的相关文献<sup>[15, 16]</sup>,并经过预实验确定。

## 2 方法

### 2.1 原代前棕色脂肪细胞的培养及诱导分化

采用参考文献 [17] 的方法,从 24 h 新生 SD (Sprague-Dawley)大鼠 BAT 中分离原代前棕色脂肪细胞。新生 SD 大鼠置 75% 乙醇中浸泡 5 min,取出 BAT,置预冷的 PBS 中剪碎置胶原酶 II (1.5 mg/ml)中,37 °C 消化 30 min。消化后的组织

匀浆经 300 目尼龙筛网过滤并离心 (800 r/min×5 min), 沉淀用红细胞裂解液重悬后再次洗涤和离心。分离得到前脂肪细胞接种于 DMEM (含 10% 胎牛血清) 培养基中, 在 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 条件下培养。细胞生长融合至 80%~90%, 更换为诱导分化液 I (含 1 mmol/L Dex、0.5 mmol/L IBMX 和 1.67 mmol/L Insulin 的 DMEM 培养液) 培养 48 h, 再更换为诱导分化液 II (含 1.67 mmol/L Insulin 的 DMEM 培养液) 培养 48 h, 于 DMEM 完全培养基中继续培养至细胞分化成熟、布满脂滴。

## 2.2 细胞活力的影响

采用参考文献 [18] 的方法, 通过 MTT 实验评估米格列醇对棕色脂肪细胞活力的影响。原代前棕色脂肪细胞按照 1×10<sup>4</sup> 个/孔接种于 96 孔板中。培养 24 h 后, 分别向样品孔中加入米格列醇或 ATRA, 孵育 24、48、72 h。然后加入 MTT 溶液 (终浓度为 0.5 mg/ml) 继续孵育 4 h。结束后, 弃去 MTT 溶液, 加入 200 μl DMSO 溶解甲臞, 在 490 nm 下测定各孔的吸光度。

## 2.3 油红 O 染色

采用参考文献 [19] 的方法, 原代前棕色脂肪细胞接种于 12 孔板, 分化成熟后, 分别加入米格列醇及阳性药 ATRA。48 h 后, 弃去培养液, 细胞经 10% 中性甲醛溶液固定 1 h 后, 加入油红 O 染色液, 染色 30 min。弃去染色液, 双蒸水洗涤 4 次, 拍照。各孔加入 1 ml 异丙醇萃取染色液, 振荡 10 min, 在 570 nm 下测定各孔的吸光度 *A*。脂滴消耗率 = 1 - *A*<sub>样品</sub>/*A*<sub>对照</sub>。

## 2.4 体表温度及核心体温的考察

为了减少粪便对测定的干扰, 小鼠在核心体温测定前 12 h 禁食。4 °C 和 -20 °C 冷暴露 1 h 后, 立

即用红外热成像系统拍摄并测量体表温度, 并用 FLIR tools 软件进行体表平均温度的调取和分析。在冷环境下测定不同时间的小鼠核心体温并记录。采用肛温仪测定小鼠的肛温作为核心体温, 肛温仪的探头涂抹适量凡士林, 插入直肠约 1.5 cm, 读数稳定后快速操作并记录数据。

## 2.5 足趾肿胀度

各组小鼠于给药 7 d 后, 于 -20 °C 恒温箱中冷暴露 1 h 取出至室温。3 h 后测定小鼠足趾肿胀程度。

## 2.6 蛋白提取及蛋白印迹分析

采用脂肪组织/细胞蛋白提取试剂盒提取总蛋白, 通过酶标仪进行蛋白定量。配置分离胶和浓缩胶, 经过上样、电泳、转膜、封闭、抗体孵育和曝光成像, 对蛋白表达水平进行分析。

## 2.7 数据统计学分析

所有数据均以平均值±标准误 (mean±SEM) 表示, 使用 SPSS 17.0 进行统计分析, 采用 GraphPad Prism 7.0 (San Diego, USA) 软件进行绘图。统计分析先对数据进行正态分布检验, 组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), 方差齐性采用 Tukey 检验, 方差不齐则采用 Dunnett's T3 检验。以 *P*<0.05 为具有统计学意义。

# 3 结果

## 3.1 米格列醇对棕色脂肪细胞增殖的影响

如图 1 所示, 与空白对照组比较, 根据参考文献 [15, 20-22] 中的给药浓度, 本研究使用浓度分别为 10、20、40 μmol/L 的两种化合物处理原代棕色脂肪细胞, 给药 48 h、72 h 后对细胞活力均无显著影响。说明选用 40 μmol/L 米格列醇和 40 μmol/L 阳性药全反式维甲酸并未影响脂肪细胞的增殖。

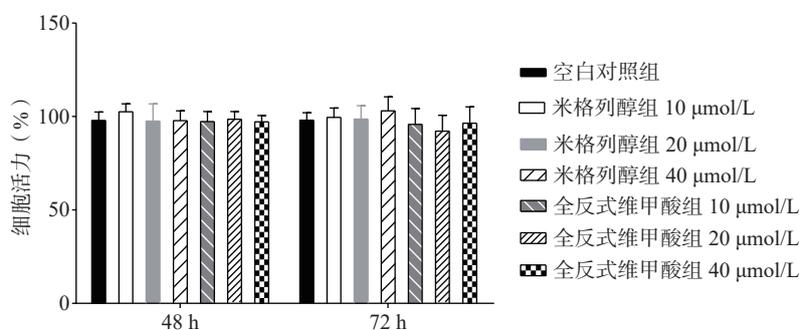


图 1 MTT 法检测米格列醇对棕色脂肪细胞活力的影响 (mean±SEM, n=3)

## 3.2 米格列醇对脂肪细胞中脂质消耗的影响

通过油红 O 染色的结果可知 (图 2), 米格列醇显著增加了棕色脂肪细胞内的脂滴消耗水平, 说明米格列醇提高了脂肪细胞内脂质的利用, 消耗了产

热底物。

## 3.3 米格列醇对冷暴露后小鼠的体表温度和核心体温的影响

由红外热成像结果可知, 给药 7 d 后的米格列

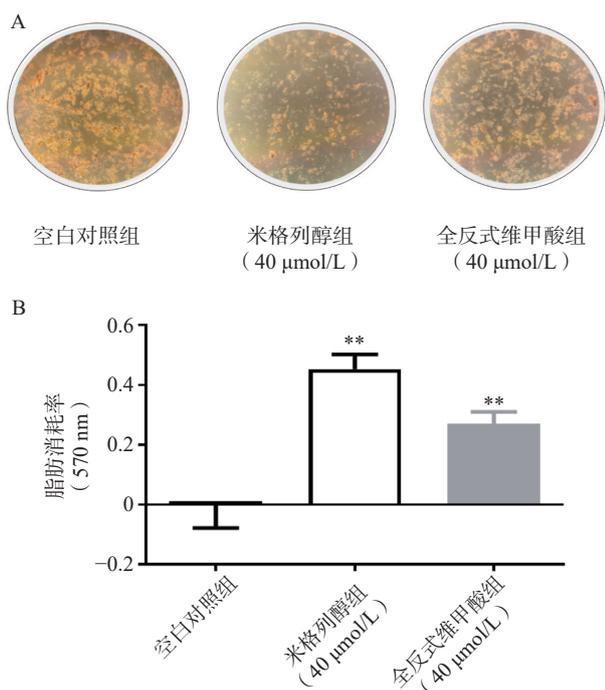


图2 油红O染色检测米格列醇对棕色脂肪细胞脂质消耗的影响(mean±SEM, n=3)  
A.油红O染色结果;B.脂滴消耗水平

醇显著提高了4℃冷暴露后小鼠的体表温度,也上调了核心温度。但对-20℃冷暴露后的体温并未有显著影响,见图3。

3.4 米格列醇对冷暴露后小鼠足趾肿胀度的影响  
足趾肿胀程度可以反映小鼠寒冷损伤的程度,如图4所示,冷暴露对照组较空白对照组显著增加

了小鼠的足趾肿胀程度,而预防给予米格列醇7d可显著改善足趾肿胀程度,其改善作用较UCP1激动剂全反式维甲酸更明显。

### 3.5 米格列醇对BAT中产热关键蛋白水平的影响

由蛋白印迹结果可知,与冷暴露对照组相比,米格列醇给药后可显著增加棕色脂肪组织中UCP1表达水平,且PGC1α的水平也有上调(图5),但对UCP1的表达水平调控作用较PGC1α更显著。

## 4 讨论

本研究通过体内外实验证实米格列醇可以通过激活UCP1的产热活性、增加脂肪组织的脂质消耗,从而进一步增加小鼠冷暴露后的体温、改善冷暴露引起的足趾肿胀程度。

米格列醇作为α-葡萄糖苷酶抑制剂是通过延缓肠道碳水化合物吸收而实现降血糖的药物,作用机制为竞争性的抑制小肠中的α葡萄糖苷酶,从而减少淀粉分解为葡萄糖并抑制葡萄糖的吸收。由此,米格列醇应在餐前或餐中服用才会发挥该药的效果。因此,较多研究将成比例的米格列醇加入饲料中,从而模拟该药临床应用方法给药<sup>[23]</sup>。然而,本研究主要揭示其独立于延缓碳水化合物吸收之外的减重机制,侧重于对棕色脂肪细胞以及冷暴露前后棕色脂肪组织的产热激活,因此本研究未将米格列醇与饲料混合喂食小鼠,而采用脂代谢相关文献灌胃给药的方法。

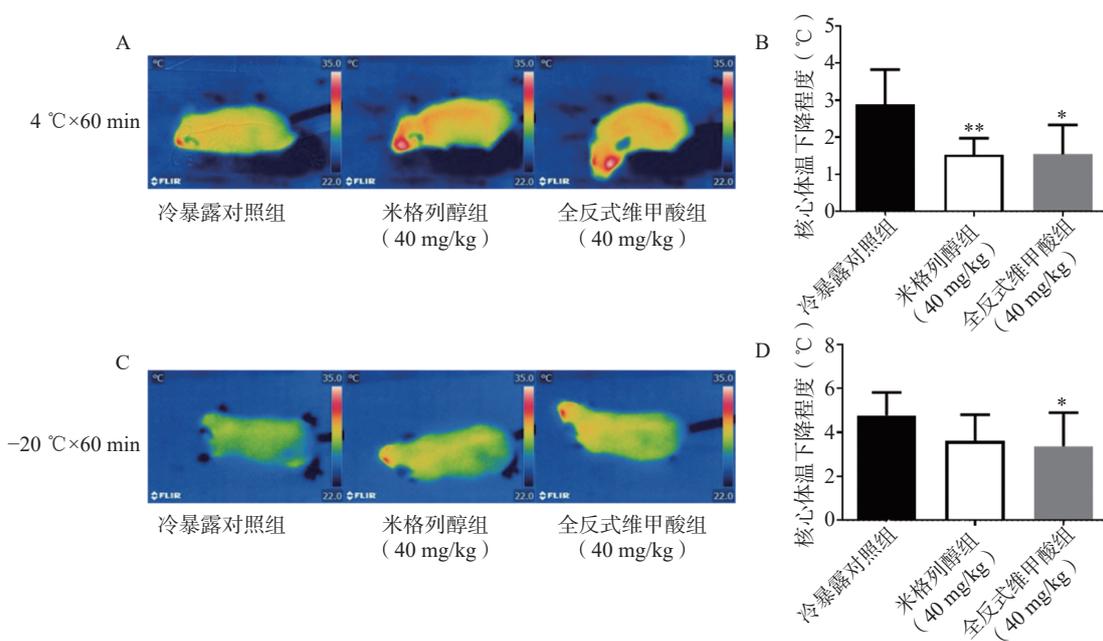


图3 米格列醇对小鼠体表温度和核心温度的影响(mean±SEM, n=10)  
A、C 体表温度变化;B、D 核心体温水平

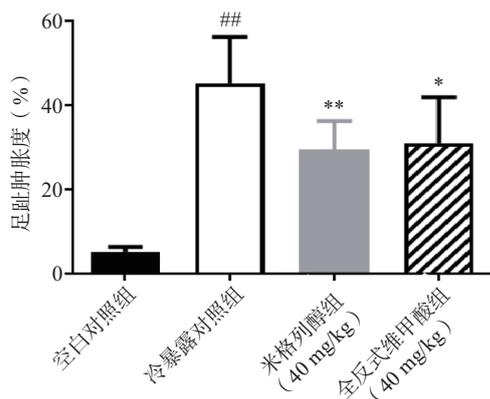


图4 米格列醇对小鼠足趾肿胀的影响 (mean±SEM, n=10)

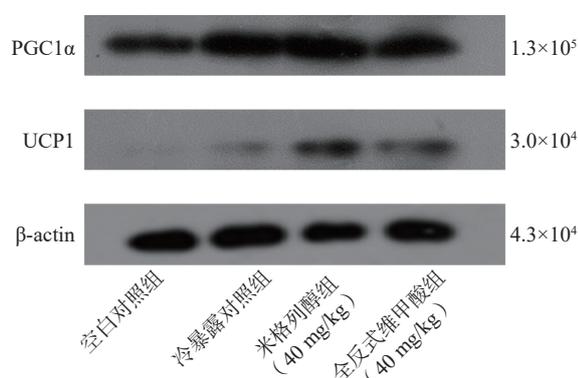


图5 米格列醇对棕色脂肪组织产热关键蛋白表达水平的影响 (mean±SEM, n=10)

本研究采用全反式维甲酸作为阳性药,由于本课题前期工作中表明其结构具有和UCP1良好对接的特点<sup>[16]</sup>,且可显著增加UCP1的表达水平和脂肪产热<sup>[24]</sup>,因此选择作用机制相同的化合物全反式维甲酸作为阳性药物。

本研究中,米格列醇给药对4℃冷暴露小鼠的体温水平显著上调,但对于-20℃冷暴露后的改善作用并不明显,分析其原因可能与脂肪代谢底物产热不足以抵抗长时间更低的冷环境,且UCP1产热活性尚需进一步激活。

综上,本研究明确了米格列醇对于冷暴露过程中的体温调节作用和抗足趾肿胀的寒冷损伤作用,但其如何调控UCP1的产热活性及深入机制尚需后续进一步探讨。

#### 【参考文献】

[1] SHERIDAN R L, GOVERMAN J M, WALKER T G. Diagnosis and treatment of frostbite[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(23): 2213-2220.  
[2] FUDGE J. Preventing and managing hypothermia and frostbite injury[J]. *Sports Health*, 2016, 8(2): 133-139.  
[3] BOON M R, VAN MARKEN LICHTENBELT W D. Brown adipose tissue: a human perspective[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2016, 233: 301-319.

[4] ZHANG Z Y, YANG D, XIANG J W, et al. Non-shivering thermogenesis signalling regulation and potential therapeutic applications of brown adipose tissue[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(11): 2853-2870.  
[5] LI L, LI B G, LI M, et al. Switching on the furnace: Regulation of heat production in brown adipose tissue[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 68: 60-73.  
[6] OELKRUG R, POLYMEROPOULOS E T, JASTROCH M. Brown adipose tissue: physiological function and evolutionary significance[J]. *J Comp Physiol B*, 2015, 185(6): 587-606.  
[7] GAUDRY M J, KEUPER M, JASTROCH M. Molecular evolution of thermogenic uncoupling protein 1 and implications for medical intervention of human disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 68: 6-17.  
[8] 张宇, 王鹏源, 刘霞. 肥胖2型糖尿病药物研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2019; 37(2): 97-102.  
[9] JOKIAHO A J, WINCHESTER M, DONOVAN C M. N-hydroxyethyl-1-deoxyojirimycin (miglitol) restores the counter-regulatory response to hypoglycemia following antecedent hypoglycemia[J]. *Diabetes*, 2022, 71(5): 1063-1072.  
[10] KIM H M, HYUN C G. Miglitol, an oral antidiabetic drug, downregulates melanogenesis in B16F10 melanoma cells through the PKA, MAPK, and GSK3β/catenin signaling pathways[J]. *Molecules*, 2022, 28(1): 115.  
[11] SATO M, FUJITA H, YOKOYAMA H, et al. Relationships among postprandial plasma active GLP-1 and GIP excursions, skeletal muscle mass, and body fat mass in patients with type 2 diabetes treated with either miglitol, sitagliptin, or their combination: a secondary analysis of the MASTER study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(9): 3104.  
[12] SHIMABUKURO M, TANAKA A, SATA M, et al. α-Glucosidase inhibitor miglitol attenuates glucose fluctuation, heart rate variability and sympathetic activity in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: a multicenter randomized controlled (MACS) study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 86.  
[13] KUMARI S, SAINI R, BHATNAGAR A, et al. Exploring plant-based alpha-glucosidase inhibitors: promising contenders for combatting type-2 diabetes[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2023: 1-16.  
[14] SUGIMOTO S, NAKAJIMA H, KODO K, et al. Miglitol increases energy expenditure by upregulating uncoupling protein 1 of brown adipose tissue and reduces obesity in dietary-induced obese mice[J]. *Nutr Metab*, 2014, 11(1): 14.  
[15] SHRIVASTAVA A, CHATURVEDI U, SINGH S V, et al. Lipid lowering and antioxidant effect of miglitol in triton treated hyperlipidemic and high fat diet induced obese rats[J]. *Lipids*, 2013, 48(6): 597-607.  
[16] WANG N, LU H Y, LI X, et al. ZW290 increases cold tolerance by inducing thermogenesis via the upregulation of uncoupling protein 1 in brown adipose tissue *in vitro* and *in vivo*[J]. *Lipids*, 2019, 54(5): 265-276.  
[17] NGUYEN K H, MISHRA S, NYOMBA B L. *In vitro* differentiation of mouse brown preadipocytes is enhanced by IGFBP-3 expression and reduced by IGFBP-3 silencing[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2015, 23(10): 2083-2092.  
[18] NISOLI E, CLEMENTI E, TONELLO C, et al. Effects of nitric oxide on proliferation and differentiation of rat brown adipocytes in primary cultures[J]. *Br J Pharmacol*, 1998, 125(4): 888-894.

(下转第16页)

366 个靶点蛋白,它们可能是通便灵胶囊发挥通便作用的药效物质基础。网络药理学调控网络分析得出大黄酸、番泻苷、槲皮素、山奈酚、 $\beta$ -谷甾醇等为主要活性成分。通便灵胶囊与便秘的共同靶点共有 108 个,从一定程度上说明通便灵胶囊发挥通便作用很大可能是通过这 108 个潜在靶点作用于便秘。构建关键靶点核心筛选网络显示,AKT1、CASP3、EGFR、HIF1A、PI3K 等靶点在便秘过程中发挥重要作用。

GO 功能分析结果反映了通便灵胶囊发挥通便效应主要与蛋白质磷酸化等过程密切相关。KEGG 通路富集结果、关键通路筛选及查阅相关文献发现通便灵胶囊治疗便秘与 PI3K-Akt 等信号通路密切相关。PI3K-Akt 是一种细胞内信号通路,在细胞周期过程中起着重要的作用,具有细胞增殖与基因修复、凋亡、新陈代谢等作用。进一步的实验研究证明,经通便灵胶囊干预后,便秘小鼠结肠组织中 p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、CASP3 蛋白表达水平均显著降低,提示通便灵胶囊可能通过抑制 PI3K-Akt 信号通路改善便秘小鼠的便秘症状及肠道功能,进一步证明了通过 KEGG 预测到的通便灵胶囊发挥治疗作用相关通路的可信性。

综上,本研究考察了通便灵胶囊治疗便秘的药效,整合了网络药理学、生物信息学分析并进行了实验验证,预测了通便灵胶囊治疗便秘的潜在活性成分,关键作用靶点与潜在分子作用机制及生物通路,大黄酸、番泻苷等 16 个潜在活性成分,通过 PI3K、AKT、CASP3 等 108 个靶点,调控 PI3K-Akt、神经活性配体-受体相互作用、5-HT 等信号通路,发挥其治疗便秘的作用,为进一步深入研究通便灵胶囊通便作用机制提供了理论依据,也为通便灵胶囊治疗便秘的临床应用提供了科学依据。

## 【参考文献】

- [1] 梁艳. 治疗便秘药物简介 [J]. 药学实践杂志, 2006, 24(2): 121-122.
- [2] 盛天骄, 闫思蒙, 兰威儒, 等. 肠道微生物对炎症性肠病影响研究进展 [J]. 临床军医杂志, 2023, 51(9): 904-907.
- [3] 詹敏, 尹园缘, 李逵, 等. 益气滋阴汤治疗慢传输型便秘大鼠的实验研究 [J]. 中医药导报, 2021, 27(5): 40-43.
- [4] 范艺缤, 王邦林, 魏照洲, 等. 基于“五脏同调法”的调脏舒秘方治疗慢传输型便秘效果及机制分析 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 214-218.
- [5] 贾辉, 肖婷, 颜鸣, 等. 通便灵胶囊质量标准研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(11): 56-59.
- [6] 米丽, 李敬超, 张夏华, 等. 番泻叶的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 西南军医, 2009, 11(4): 727-728.
- [7] 孙森凤, 张颖颖. 番泻叶成分及药理作用研究进展 [J]. 山东化工, 2017, 46(13): 44-45.
- [8] 张思瑶, 奚肇庆. 奚肇庆治疗便秘经验 [J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(3): 441-443.
- [9] 金世峰, 侯宁, 周建华. 归仁润肠颗粒对慢传输型便秘小鼠的治疗作用及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(24): 6106-6109.
- [10] 何宝佳, 魏蔚, 张艳华, 等. 黄秋葵粗多糖对脾虚便秘模型小鼠的作用及机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 8(3): 313-318.
- [11] ZHAO L, ZHANG H, LI N, et al. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 309: 116306.
- [12] 石佳勇, 张冠成, 夏天卫, 等. 基于网络药理学探究补中益气汤治疗老年功能性便秘的作用机制 [J]. 海南医学院学报, 2020, 26(24): 1889-1896, 1902.
- [13] 余伟莉, 韦伊芳, 叶姿劭, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探究青蒿素对多囊卵巢综合征的潜在治疗机制 [J]. 药学实践与服务, 2023, 41(12): 714-721.

[收稿日期] 2024-04-02 [修回日期] 2024-07-29

[本文编辑] 蔺森

(上接第 5 页)

- [19] SEO Y J, KIM K J, CHOI J, et al. *Spirulina maxima* extract reduces obesity through suppression of adipogenesis and activation of browning in 3T3-L1 cells and high-fat diet-induced obese mice [J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): 712.
- [20] MERCADER J, MADSEN L, FELIPE F, et al. All-trans retinoic acid increases oxidative metabolism in mature adipocytes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2007, 20(6): 1061-1072.
- [21] MURHOLM M, ISIDOR M S, BASSE A L, et al. Retinoic acid has different effects on UCP1 expression in mouse and human adipocytes [J]. *BMC Cell Biol*, 2013, 14: 41.
- [22] SUGIMOTO S, NAKAJIMA H, KOSAKA K, et al. Review:

Miglitol has potential as a therapeutic drug against obesity [J]. *Nutr Metab*, 2015, 12: 51.

- [23] GODA T, SURUGA K, KOMORI A, et al. Effects of miglitol, an alpha-glucosidase inhibitor, on glycaemic status and histopathological changes in islets in non-obese, non-insulin-dependent diabetic Goto-Kakizaki rats [J]. *Br J Nutr*, 2007, 98(4): 702-710.
- [24] OKLA M, KIM J, KOEHLER K, et al. Dietary factors promoting brown and beige fat development and thermogenesis [J]. *Adv Nutr*, 2017, 8(3): 473-483.

[收稿日期] 2024-04-02 [修回日期] 2024-07-03

[本文编辑] 李春德