

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2018.01.027

芦丁对 3T3-L1 前脂肪细胞分化的作用

张伟云¹,王青¹,向云亚¹,温忠秀¹,陈全成²

1.厦门医学院中心实验室 厦门市中药生物工程重点实验室 福建省中药精加工与健康产品开发重点研究室 福建省道地药材生物工程重点实验室 厦门医学院药理学系(福建 厦门 361023);2.厦门大学药学院(福建 厦门 361102)

【摘要】 目的 探索芦丁对 3T3-L1 前脂肪细胞分化的影响。方法 采用 3T3-L1 前脂肪细胞分化模型和油红 O 染色法,选用罗格列酮作为阳性对照药,观察芦丁对 3T3-L1 前脂肪细胞分化的作用,于 510 nm 波长下测定芦丁对脂含量的影响。利用流式细胞仪测定芦丁对分化的脂肪细胞吸收葡萄糖的影响。结果 芦丁在 0.5 μmol/L 和 1 μmol/L 两个浓度下均能促进 3T3-L1 前脂肪细胞分化过程,提高脂含量,并促进了葡萄糖吸收。结论 芦丁能够促进 3T3-L1 前脂肪细胞分化,并促进了分化的脂肪细胞吸收葡萄糖。

【关键词】 芦丁;3T3-L1 前脂肪细胞;分化;糖吸收

Effects of rutin on differentiation of 3T3-L1 preadipocytes

ZHANG Weiyun¹, WANG Qing¹, XIANG Yunya¹, WEN Zhongxiu¹, CHEN Quancheng²

1. Central Laboratory of Xiamen Medical College; Xiamen Key Laboratory of Biotechnology of Chinese Traditional Medicine; Fujian Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Finish Processing and Health Products Development; Fujian Provincial Key Laboratory of Genuine Regional Drug Bioengineering; Department of Pharmacy, Xiamen Medical College, Xiamen 361023, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China

Abstract: Objective To investigate the influence of rutin on differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. **Methods** The differentiation model of 3T3-L1 preadipocytes was established and oil red O staining was performed. Rosiglitazone was taken as the positive control drug. The effects of rutin on the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes were observed and the effect of rutin on the lipid content was detected at wavelength of 510 nm. The effects of rutin on the glucose absorption in differentiated adipocytes were determined by flow cytometry. **Results** At the concentrations of 0.5 and 1 μmol/L, rutin could promote the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes, increase the lipid content and promote the glucose absorption. **Conclusion** Rutin can promote the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes and the glucose absorption in differentiated adipocytes.

Keywords: rutin; 3T3-L1 preadipocytes; differentiation; glucose absorption

2 型糖尿病的主要特点是胰岛素抵抗和高血糖^[1]。噻唑烷二酮类药物(如罗格列酮和吡格列酮)能够增强骨骼肌和脂肪组织的胰岛素敏感性^[2-4]。罗格列酮已被证明作为单一疗法,能有效地控制 2 型糖尿病患者血糖^[5-7]。在脂肪组织中高度表达的过氧化物酶体增

殖体激活受体 γ(PPARγ),是噻唑烷二酮(TZD)类药物的靶标,临床上用于提高 2 型糖尿病患者的胰岛素敏感性^[8-10]。

在 3T3-L1 前脂肪细胞分化过程中,PPARγ2 的基因表达被上调^[11-13]。芦丁能够促进细胞吸收葡萄糖^[14-15],但其具体作用机制尚不完全明晰,因而,此试验利用 3T3-L1 前脂肪细胞分化模型,以罗格列酮为阳性对照药,研究芦丁对 3T3-L1 前脂肪细胞分化的影响,并测定其对葡萄糖吸收的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞 鼠源 3T3-L1 前脂肪细胞,购于美国菌种保藏中心(ATCC)。

1.1.2 药物与试剂 芦丁(批号:20130625),HPLC ≥ 98%,上海源叶生物科技有限公司;葡萄糖荧光示踪剂 2-[N-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl) amino]-2-deoxy-D-glucose (2-NBDG),2-NBDG,美国 Molecular

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81773601);福建省教育厅 2015 年第二批高等学校优秀学科(专业)带头人赴海外访学研修资助项目[闽教人(2015)103 号];福建省自然科学基金计划资助项目(项目编号:2015J01065);福建省卫生系统中青年骨干人才培养项目 2015 年资助计划基础项目、厦门市卫计委资助项目(2015-ZQN-JC-45);厦门市科技局科技计划高校创新项目(3502Z20143026);厦门市科技局科技计划项目(3502Z20144031);厦门医学院科研项目(Z2013-12 Z2013-25)

【作者简介】 张伟云,女,博士,副教授,主要从事中药有效成分及其作用机制方面的研究工作

【通信作者】 陈全成,副教授,硕士生导师。

E-mail: chenqc@xmu.edu.cn

Probes 公司; 罗格列酮(批号: #074M4704V)、油红 O (批号: # SLBM4444V)、苏木素伊红溶液(批号: SLBK4345V)、胰岛素(批号: I0305000), 美国 Sigma 公司; 胎牛血清、胰酶、DMEM 低糖培养基, 美国 Hyclone 公司; 其余试剂为国产分析纯。

1.1.3 仪器 全波长酶标仪(Multiskan Go), 美国赛默飞世尔科技有限公司; 流式细胞仪(FACS Calibur flow cytometer), 美国 Becton Dickinson 公司; CO₂ 恒温培养箱(IFS-110-8), 新加坡 Esco Micro Pte 有限公司。

1.2 细胞培养 小鼠 3T3-L1 前脂肪细胞用 Dulbecco 改良的 Eagle 培养基, 即 DMEM 添加 10% 热灭活胎牛血清, 在 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养 48 h。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 3T3-L1 前脂肪细胞活力 为了明确芦丁对 3T3-L1 前脂肪细胞活力是否有影响, 使用 MTT 法测定芦丁处理细胞的吸光度值。首先用无血清 DMEM 培养液培养对照组 3T3-L1 前脂肪细胞 48 h, 同时分别用含 0.5 μmol/L 和 1 μmol/L 的芦丁或罗格列酮的无血清 DMEM 培养液培养 3T3-L1 前脂肪细胞 48 h。接着使用全波长酶标仪在 490 nm 波长处测定各组细胞的吸光度值, 设定对照组细胞的吸光度为 100%。

1.3.2 3T3-L1 前脂肪细胞分化 参照文献^[16-19]所述方法, 采用油红 O 染色法, 检测芦丁对 3T3-L1 前脂肪细胞分化的影响。首先, 将 3T3-L1 前脂肪细胞以每孔 4×10^3 个细胞的比例接种到 96 孔细胞板, 培养 24 h 后, 阳性对照组分别使用终浓度为 1 μmol/L 的胰岛素和终浓度为 0.5 μmol/L 或 1 μmol/L 的罗格列酮的 DMEM 培养液培养 3 天, 测试组分别使用终浓度为 1 μmol/L 的胰岛素和终浓度为 0.5 μmol/L 或 1 μmol/L 的芦丁的 DMEM 培养液培养 3 天, 对照组只用终浓度为 1 μmol/L 的胰岛素的 DMEM 培养液培养 3 天, 空白对照组仅用 DMEM 培养液培养 3 天, 然后各组细胞再用 DMEM 培养液继续培养。7 天后对细胞进行油红 O/苏木素伊红染色, 先用 10% 福尔马林固定 1 h, 然后用油红 O 溶液(油红 O 溶解于 60% 异丙醇、40% 水的混合液)室温染色 2 h, 再用苏木素伊红室温染色 15 min。最后, 用 60% 异丙醇清洗除去未结合的染料, 清洗 3 次后在显微镜下观察并拍摄染色图像($\times 400$)。

1.3.3 脂含量 使用异丙醇溶解经油红 O 染色的聚集的脂, 并使用全波长酶标仪测量其在 510 nm 处的吸光度, 即得分化后脂的含量。

1.3.4 细胞吸收葡萄糖测定 依据文献^[16-19]方法操作, 应用流式细胞仪测定芦丁对葡萄糖荧光示踪剂 2-NBDG 吸收的影响。按照每孔 1×10^4 个细胞的密度, 把分化的 3T3-L1 脂肪细胞接种于 96 孔细胞培养板, 使用含 1 μmol/L 胰岛素的无血清高浓度葡萄糖(30 mmol/L)的 DMEM 培养 24 h, 再分别用 0.5 μmol/L 和 1 μmol/L 的芦丁及罗格列酮和 10 μmol/L 的 2-NBDG 处理 1 h, 对照组则用无血清 DMEM 处理 1 h。收集的各组细胞悬浮于预冷的 500 μl 无血清高浓度葡萄糖(30 mmol/L)的 DMEM 中。利用 FACSCalibur 流式细胞分析仪 FL1 通道, 记录细胞吸收 2-NBDG 的荧光强度, 每组收集 1 000 个单细胞数据。用芦丁或罗格列酮处理但未加 2-NBDG 进行处理的细胞组的荧光强度分别作为其测量背景值, 以排除假阳性。

1.4 统计学方法 实验数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行单因素方差分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组均数间的两两比较采用 LSD 法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对 3T3-L1 前脂肪细胞活力的影响 以空白对照组细胞的吸光度为 100%, 罗格列酮和芦丁在 0.5 μmol/L 和 1 μmol/L 浓度下均未表现出显著差异, 提示罗格列酮和芦丁不影响 3T3-L1 前脂肪细胞的活力。见图 1。

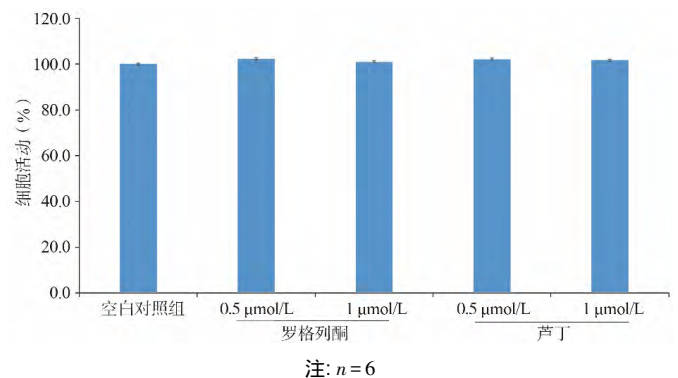
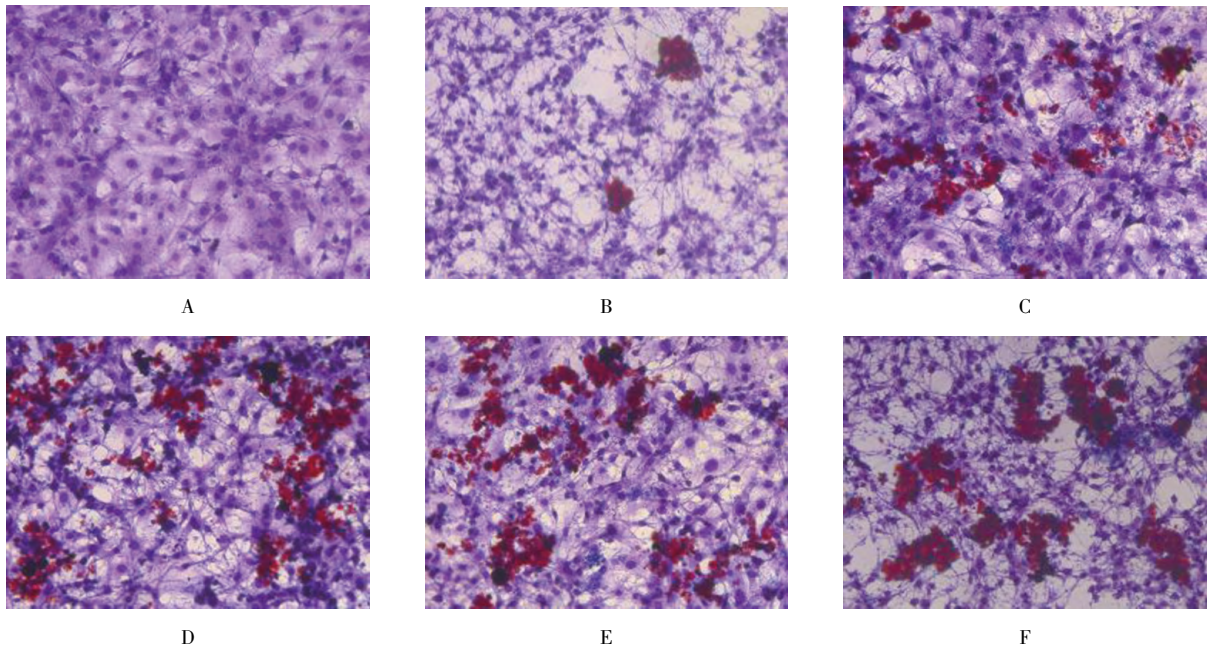


图 1 各组 3T3-L1 前脂肪细胞活力比较

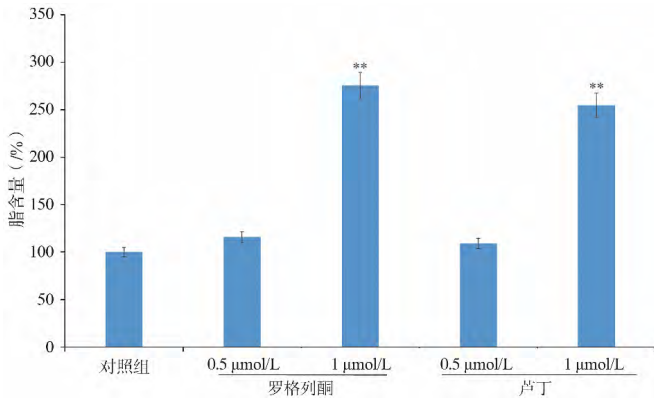
2.2 对 3T3-L1 前脂肪细胞分化的影响 与对照组比较(图 2B), 阳性对照药罗格列酮在终浓度为 0.5 μmol/L 和 1 μmol/L 时均新生成了的脂肪细胞并被油红染色为红色(图 2C、图 2D), 表明被成功诱导为脂肪细胞。在相同浓度下, 芦丁与罗格列酮对 3T3-L1 前脂肪细胞的分化的促进程度相近, 体现出诱导 3T3-L1 前脂肪细胞分化为脂肪细胞的活性(图 2E、图 2F)。



注: A.3T3-L1 前脂肪细胞; B.对照组(只加胰岛素处理); C.0.5 μmol/L 罗格列酮; D.1 μmol/L 罗格列酮; E.0.5 μmol/L 芦丁; F.1 μmol/L 芦丁

图 2 3T3-L1 前脂肪细胞分化模型图像(油红染色, ×400)

2.3 对分化过程中脂含量的影响 使用全波长酶标仪在 510 nm 波长处测定脂的含量,设定对照组中脂的含量为 100%。与对照组比较,1 μmol/L 罗格列酮和 1 μmol/L 芦丁组均显著地提高了脂的含量(P<0.01)。见图 3。



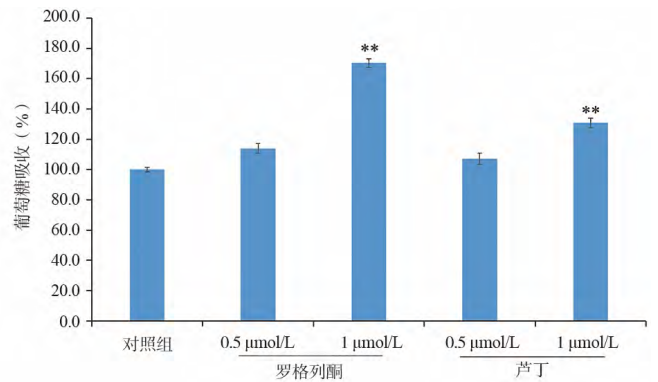
注:与对照组比较,** P<0.01;n=6

图 3 各组脂含量比较

2.4 对分化的前脂肪细胞吸收葡萄糖的影响 与对照组比较,罗格列酮和芦丁在 0.5 μmol/L 和 1 μmol/L 两个浓度下均能促进 3T3-L1 前脂肪细胞吸收葡萄糖,并且 1 μmol/L 罗格列酮和 1 μmol/L 芦丁均显著地提高了胰岛素刺激下的葡萄糖吸收。见图 4。

3 讨论

糖尿病是由遗传因素、环境因素和免疫机制导致的内分泌代谢异常综合征,已成为继心脑血管疾病和恶性肿瘤之后严重危害人类健康的第三大慢性病。估计 2030 年全球糖尿病患者数目将超过 5 亿例^[20-21]。目前,



注:与对照组比较,** P<0.01;n=6

图 4 各组对葡萄糖吸收的比较

中国糖尿病发病率比世界平均水平高出 6.4%^[22]。糖尿病患者中 2 型糖尿病约占 90% 以上,临床治疗 2 型糖尿病的西药主要包括 α-葡萄糖苷酶抑制剂、磺酰脲类、非磺酰脲类、双胍类、噻唑烷二酮类(TZDs)等^[23],有降血糖作用强、起效快的特点,但上述西药往往缺乏整体协调性,并有腹胀、头痛、低血糖和体质量增加等不良反应,不利于糖尿病患者长期使用^[24-26]。而中药治疗 2 型糖尿病及其并发症在我国有着较好的临床效果和应用前景^[27]。中药的植物多糖、生物碱、黄酮、苷类以及多肽等活性成分降糖效果明显^[20,28-30],但其作用机制尚不十分明确。因此,从中药资源中寻找安全有效且作用机制明确的活性物质用于预防和干预 2 型糖尿病迫在眉睫^[31]。

中药槐花为豆科植物槐 *Sophora japonica* L. 的干燥花及花蕾,具有清热、凉血、止血的作用。《东北药志》记载槐花可用于治疗糖尿病的视网膜炎,复方槐花降压冲剂具有调节血脂、降糖的作用^[32]。槐花含有的

化学成分主要为黄酮和三萜类化合物,其中黄酮类化合物不仅具有抗氧化和清除自由基作用,还能通过刺激胰岛素释放、促进胰岛素与靶细胞上专一受体结合,增加外周糖的利用等机制而发挥降低血糖的作用^[33-35]。研究表明,槐花总黄酮可降低链脲佐菌素性糖尿病大鼠模型血清葡萄糖及瘦素水平,升高血清胰岛素水平和 C-肽水平^[36]。但是,针对槐花单体黄酮类化合物预防和干预 2 型糖尿病及其作用机制的研究几近空白。有研究结果表明,从槐花中提取出的单体黄酮类成分^[14]具有预防和干预 2 型糖尿病的潜力,能明显地促进体外葡萄糖吸收。

脂肪细胞在糖和脂代谢中起着非常重要的作用^[37-38]。在前脂肪细胞分化成脂肪细胞的过程中,过氧化物酶体增殖体激活受体 γ (PPAR γ)和脂肪细胞特异性脂肪结合蛋白(aP2)被活化^[39],新分化的瘦的脂肪细胞比旧的肥胖的脂肪细胞对胰岛素更敏感^[40]。因此,脂肪细胞成为非常有潜力的治疗 2 型糖尿病的靶点^[41]。利用脂肪细胞分化模型筛选提高胰岛素敏感性的活性物质用于预防和干预 2 型糖尿病是一个有效的研究方法^[42]。

槐花提取物具有降血糖活性^[43],槐花中的芦丁能促进细胞吸收葡萄糖^[14],提示芦丁可能有降低血糖的潜力。芦丁促进 3T3-L1 前脂肪细胞分化可能是加快胰岛素刺激的葡萄糖吸收的一个原因。本研究通过 3T3-L1 前脂肪细胞分化模型,初步确定了芦丁在 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 和 1 $\mu\text{mol/L}$ 两个浓度下均对分化有促进作用,并在一定程度上有利于细胞吸收葡萄糖,但具体作用机制需进一步研究,需在此基础上从分子机制水平探究二者之间的关系。

参考文献:

- [1] SELTZER H S. Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1989, 18 (1): 163-183.
- [2] SALTIEL A R, OLEFSKY J M. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes [J]. *Diabetes*, 1996, 45 (12): 1661-1669.
- [3] MIYAZAKI Y, GLASS L, TRIPLITT C, et al. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in Type II diabetic patients [J]. *Diabetologia*, 2001, 44 (12): 2210-2219.
- [4] CAREY D G, COWIN G J, GALLOWAY G J, et al. Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients [J]. *Obes Res*, 2002, 10 (10): 1008-1015.
- [5] RASKIN P, RAPPAPORT E B, COLE S T, et al. Rosiglitazone short term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes [J]. *Diabetologia*, 2000, 43 (3): 278-284.
- [6] LEBOVITZ H E, DOLE J F, PATWARDHAN R, et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (1): 280-288.
- [7] PHILLIPS L S, GRUNBERGER G, MILLER E, et al. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24 (2): 308-315.
- [8] FORMAN B M, TONTONOV P, CHEN J, et al. 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma [J]. *Cell*, 1995, 83 (5): 803-812.
- [9] LEHMANN J M, MOORE L B, SMITH-OLIVER T A, et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270 (22): 12953-12956.
- [10] BRAISSANT O, FOUFELLE F, SCOTTO C, et al. Differential expression of peroxisome proliferator activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat [J]. *Endocrinology*, 1996, 137 (1): 354-366.
- [11] WAGNER K D, WAGNER N. Peroxisome proliferator-activated receptor β/δ (PPAR β/δ) acts as regulator of metabolism linked to multiple cellular functions [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 125 (3): 423-435.
- [12] GERVOIS P, FRUCHART J C, STAELS B. Drug insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3 (2): 145-156.
- [13] 张秀红, 宣皎, 示志刚. PPAR α 、 γ 和 δ : 胰岛素抵抗治疗的靶点 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2014, 30 (6): 543-548.
- [14] CHEN Q C, ZHANG W Y, JIN W, et al. Flavonoids and isoflavonoids from Sophorae Flos improve glucose uptake in vitro [J]. *Planta Med*, 2010, 76 (1): 79-81.
- [15] HSU C Y, SHIH H Y, CHIA Y C, et al. Rutin potentiates insulin receptor kinase to enhance insulin-dependent glucose transporter 4 translocation [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58 (6): 1168-1176.
- [16] ZHANG W Y, LEE J J, KIM Y, et al. Effect of eriodictyol on glucose uptake and insulin resistance in vitro [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60 (31): 7652-7658.
- [17] ZHANG W Y, LEE J J, KIM I S, et al. Stimulation of glucose uptake and improvement of insulin resistance by aromadendrin [J]. *Pharmacology*, 2011, 88 (5-6): 266-274.
- [18] ZHANG W Y, LEE J J, KIM Y, et al. Amelioration of Insulin resistance by scopoletin in high-glucose-induced, insulin-resistant HepG2 cells [J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42 (13): 930-935.
- [19] ZHANG W Y, LEE J J, KIM I S, et al. 7-O-methylaromadendrin stimulates glucose uptake and improves insulin resistance in vitro [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33 (9): 1494-1499.
- [20] CORDERO-HERRERA I, MARTÍN M Á, GOYA L, et al. Cocoa flavonoids attenuate high glucose-induced insulin signalling blockade and modulate glucose uptake and production in human HepG2 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 64: 10.
- [21] HARRINGTON J M, PHILLIPS C M. Nutrigenetics: bridging two worlds to understand type 2 diabetes [J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14 (4): 477.
- [22] SHAW J E, SICREE R A, ZIMMET P Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87 (1): 4-14.
- [23] SCHWIMMER J B, MIDDLETON M S, DEUTSCH R, et al. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric

non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther* ,2005 ,21 (7) : 871-879.

[24] DEFRONZO R A ,GOODMAN A M.Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group [J]. *N Engl J Med* ,1995 ,333 (9) : 541-549.

[25] INZUCCHI S E ,BERGENSTAL R M ,BUSE J B ,et al.Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia* ,2012 ,55 (6) : 1577-1596.

[26] JOSSE R G ,CHIASSON J L ,RYAN E A.Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract* , 2003 ,59 (1) : 37-42.

[27] XI M ,HAI C ,TANG H.Antioxidant and antiglycation properties of total saponins extracted from traditional Chinese medicine used to treat diabetes mellitus [J]. *Phytother Res* ,2008 ,22 (2) : 228-237.

[28] 罗傲霜 ,葛绍荣 ,罗傲雪 ,等. 2 型糖尿病新药发现与高通量药物筛选 [J]. *中医药学刊* ,2006 ,24 (10) : 1840-1842.

[29] BI L ,TIAN X ,DOU F. New antioxidant and antiglycation active triterpenoid saponins from the root bark of *Aralia taibaiensis* [J]. *Fitoterapia* ,2012 ,83 (1) : 234-240.

[30] LI H ,ZHAO L ,ZHANG B ,et al. A network pharmacology approach to determine active compounds and action mechanisms of ge-gen-qin-lian decoction for treatment of type 2 diabetes [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med* ,2014.<http://dx.doi.org/10.1155/2014/495840>.

[31] HALPERIN F ,GOLDFINE A B.Metabolic surgery for type 2 diabetes: efficacy and risks [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* ,2013 ,20 (2) : 98-105.

[32] 徐京育 ,苏润泽 ,张良.复方槐花降压冲剂治疗胰岛素抵抗性高血压 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志* ,2005 ,3 (6) : 489-490.

[33] 汪学军.2 型糖尿病患者血清瘦素水平与胰岛素抵抗的关系 [J]. *南华大学学报(医学版)* ,2008 ,36 (5) : 659-661.

[34] 王晓敏 ,邹志坚 ,陈月梅 ,等.翻白草黄酮对糖尿病小鼠血清胰岛素和胰岛素抗体的作用 [J]. *时珍国医国药* ,2008 ,19 (2) : 338-339.

[35] 苗明三 ,孙丽敏 ,苗艳艳.葛根总黄酮对糖尿病合并脑缺血再灌注小鼠的影响 [J]. *医药论坛杂志* ,2005 ,26 (23) : 11-13 ,16.

[36] 苗明三 ,李彩荣 ,陈元朋.槐花总黄酮对大鼠糖尿病模型血清胰岛素、瘦素和 C-肽水平的影响 [J]. *中国现代应用药学* ,2011 ,28 (10) : 896-898.

[37] STEPPAN C M ,BAILEY S T ,BHAT S ,et al.The hormone resistin links obesity to diabetes [J]. *Nature* ,2001 ,409 (6818) : 307-312.

[38] HAVEL P J. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism [J]. *Diabetes* ,2004 ,53 (Suppl 1) : S143-S151.

[39] TONG Q ,HOTAMISLIGIL G S. Molecular mechanisms of adipocyte differentiation [J]. *Rev Endocr Metab Disord* ,2001 ,2 (4) : 349-355.

[40] OKUNO A ,TAMEMOTO H ,TOBE K ,et al.Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats [J]. *J Clin Invest* ,1998 ,101 (6) : 1354-1361.

[41] NAWROCKI A R ,SCHERER P E.Keynote review: the adipocyte as a drug discovery target [J]. *Drug Discov Today* ,2005 ,10 (18) : 1219-1230.

[42] WANG R ,DAI L ,CHEN J. Identification of a proliferator-activated receptor- γ antagonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Exp Ther Med* ,2015 ,9 (2) : 446-450.

[43] 张伟云 ,王丽荣 ,许长江 ,等.槐花提取物降血糖活性研究 [J]. *上海中医药杂志* ,2017 ,51 (5) : 93-97.

编辑: 季春来
 收稿日期: 2017-10-10

