

## *N*-(*Z*)-9-十八烯基-2-丙磺酰胺对 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗的影响及其机制

任桐<sup>1</sup>, 林辰曦<sup>2</sup>, 刁勇<sup>1\*</sup>

(1. 华侨大学生物医学学院, 福建 泉州 362021; 2. 厦门大学附属中山医院, 福建 厦门 361102)

**摘要:** 探索新化合物 *N*-(*Z*)-9-十八烯基-2-丙磺酰胺 (N15) 对 2 型糖尿病 (T2DM) 胰岛素抵抗小鼠的影响并探讨其可能作用机制。采用链脲佐菌素 (STZ) 连续小剂量腹腔注射诱导 T2DM 小鼠模型, N15 (50、100 和 200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) 和吡格列酮 (6 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) 连续灌胃给药 6 周, 期间分别对小鼠空腹血糖 (FBG)、胰岛素 (FIns) 和胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 进行测定比较; 并于末次给药后测定各组小鼠葡萄糖耐量 (OGTT) 和胰岛素耐量 (IPITT); 通过 Western blot 对能量代谢关键蛋白 Akt、AMPK 和 Glut4 加以分析。结果表明, N15 可显著降低模型小鼠 FBG、FIns 和 HOMA-IR 水平 ( $P < 0.01$ ), 改善葡萄糖及胰岛素耐受程度 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ), 并显著上调肝脏 p-Akt、p-AMPK 和 Glut4 蛋白表达水平 ( $P < 0.01$ ), 且作用效果与吡格列酮相当 ( $P > 0.05$ )。上述结果表明, 新型化合物 N15 具有改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗的功效, 其机制可能与增加肝内胰岛素受体调节及促使磷脂酰肌醇 3 磷酸磷酸化相关。

**关键词:** *N*-(*Z*)-9-十八烯基-2-丙磺酰胺; 糖尿病; 胰岛素抵抗; 蛋白激酶 B; 葡萄糖转运蛋白 4

中图分类号: R966

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 12-1871-06

## The effect and mechanism of *N*-(*Z*)-9-octadecenyl-2-propanesulfonamide in treatment of insulin resistance in type 2 diabetic mice

REN Tong<sup>1</sup>, LIN Chen-xi<sup>2</sup>, DIAO Yong<sup>1\*</sup>

(1. School of Biomedical Sciences, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China;

2. Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

**Abstract:** This study was designed to investigate the therapeutic effect and mechanisms of action of novel compound *N*-(*Z*)-9-octadecenyl-2-propanesulfonamide (N15) on type 2 diabetes (T2DM). A mouse model of T2DM was established with multiple injection of streptozotocin (STZ) at a low dose. N15 at different doses (50, 100 and 200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) and pioglitazone (6 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) were administrated orally for 6 weeks. The level of fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin (FIns) were measured in the course of the experiment for insulin resistance index (HOMA-IR). Oral glucose tolerance test (OGTT) and intraperitoneal insulin tolerance test (IPITT) were determined in the treated mice. The expression of Akt, AMPK and Glut4 in liver were analyzed by Western blot. N15 was found to reduce the level of FBG, FIns and HOMA-IR ( $P < 0.01$ ) and ameliorate the glucose and insulin tolerance ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ). Simultaneously the protein expression of p-Akt, p-AMPK and Glut4 was significantly increased in liver by N15 ( $P < 0.01$ ). These effects were similar to those of pioglitazone ( $P > 0.05$ ). These results suggested that the novel compound N15 can ameliorate insulin resistance and the potential mechanism may be associated with increased insulin signaling in liver and promotion

收稿日期: 2017-06-24; 修回日期: 2017-07-30.

基金项目: 国家自然科学基金联合基金, 促进海峡两岸科技合作联合基金项目 (U1405215); 泉州市科技计划项目“细胞组织资源库” (2016Z006); 泉州市科技计划项目“泉州市生物与新医药产业转型升级发展规划研究” (2016Z075).

\*通讯作者 Tel / Fax: 86-595-22690516, E-mail: diaoyong@hqu.edu.cn

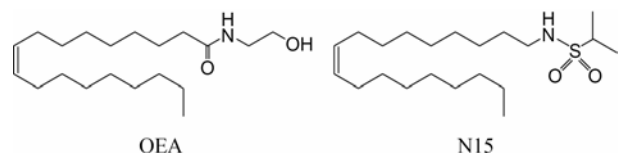
DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0613

of phosphatidyl inositol 3 phosphate phosphorylation.

**Key words:** *N*-(*Z*)-9-octadecenyl-2-propanesulfonamide; diabetes; insulin resistance; protein kinase B; glucose transporter 4

2型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 是一种常见的内分泌代谢紊乱性疾病, 其病因多发并伴有遗传倾向。随着生活水平的不断提高, 糖尿病的发病率也逐年攀升, 成为危害人身体健康的三大杀手之一。噻唑烷二酮类 (thiazolidinediones, TZDs) 药物作为胰岛素增敏剂应用于临床 2 型糖尿病治疗, 常配合二甲双胍使用<sup>[1]</sup>, 其主要作用靶点为外周组织过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ), PPAR $\gamma$  活性增加可诱导该组织对胰岛素的敏感性增加, 促进血液内葡萄糖的摄取, 从而起到降低血糖的效果<sup>[2]</sup>。然而, 自噻唑烷二酮类药物应用于临床以来不良反应频发, 目前唯有吡格列酮仍应用于临床, 研究表明其不良反应多与脂肪组织内 PPAR $\gamma$  的脂代谢异常相关<sup>[3]</sup>。研究表明, 区别于其他噻唑烷二酮类药物, 吡格列酮具有部分激动过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ) 的作用<sup>[4]</sup>。PPAR $\alpha$  也是临床贝特类降血脂药物的主要靶点<sup>[5]</sup>, 对噻唑烷二酮类药物引发的一些不良反应起到一定的缓解作用。近年来, 关于 PPAR $\alpha/\gamma$  双靶点激动剂治疗 2 型糖尿病的研究也逐渐增多, 如 2011 年阿格列札 (aleglitazar) 作为 PPAR $\alpha/\gamma$  双靶点激动剂进入 III 期临床试验, 但最终因心衰等不良反应而失败<sup>[6]</sup>。所以, 寻找一种不良反应少且对 2 型糖尿病治疗有效的 PPAR $\alpha/\gamma$  双靶点激动剂是目前糖尿病研究的重点之一。

*N*-(*Z*)-9-十八烯基-2-丙磺酰胺 (*N*-(*Z*)-9-octadecenyl-2-propanesulfonamide, N15), 为油酰乙醇胺 (oleoylethanolamide, OEA) 类似物, 化学结构如图 1 所示, 经过改造后可在增加 OEA 抗水解能力的同时不降低其生物活性, 即增强了口服吸收效果<sup>[7]</sup>。OEA 是人体内源性化合物大麻素受体配基之一, 为 PPAR $\alpha$  受体直接激动剂。N15 与 PPARs 受体结合能力实验显示, 经过结构改造后 N15 可以激动 PPAR $\alpha$



**Figure 1** The structures of oleoylethanolamid (OEA) and *N*-(*Z*)-9-octadecenyl-2-propanesulfonamide (N15)

受体的同时, 对 PPAR $\gamma$  受体同样具有激活作用<sup>[7]</sup>, 可判定为一种新型的 PPAR $\alpha/\gamma$  双靶点激动剂。此外, 多项研究显示 OEA 具有明显的减肥、降血脂和调节能量代谢的作用<sup>[8]</sup>。但对于 OEA 和 N15 的糖代谢调节作用并未见报道, 所以本文旨在探索新化合物 N15 对链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导小鼠 T2DM 胰岛素抵抗的作用效果并对其作用机制进行探索。

## 材料与方法

**药品与试剂** N15 由本实验室自主合成; STZ、柠檬酸和柠檬酸钠购自美国 Sigma 公司; 吡格列酮购自江苏恒瑞医药股份有限公司; Insulin ELSIA 试剂盒购自美国 ALPCO 公司; 血糖试纸和血糖测试仪购自美国强生公司; p-AMPK、AMPK、p-Akt、Akt 和 Glut4 单抗购自美国 Abcam 公司。

**动物实验** 70 只 SPF 级雄性 KM 小鼠 (25 g), 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 合格证号为 2015000522329。啮齿类动物常规饲料, 自由饮水, 室温 20~24 °C, 12 h 明暗循环环境下适应性喂养 1 周后禁食不禁水 12 h。随机选取 10 只设为正常组, 其余 60 只腹腔注射 60 mg·kg<sup>-1</sup> STZ (临用前溶解于 0.1 mol·L<sup>-1</sup>、pH 4.2 的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲溶液, 现配现用, 置于冰上), 连续注射 3 天后, 禁食 12 h 尾尖取血检测小鼠空腹血糖, 血糖浓度  $\geq 11.1$  mmol·L<sup>-1</sup> 即为造模成功, 选取血糖浓度为 11.1~20.0 mmol·L<sup>-1</sup> 为实验组, 正常对照组给予 pH 4.2 的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲溶液腹腔注射。

将所选实验组小鼠随机分成 5 组, 即模型组、吡格列酮组、N15 低、中、高剂量组。正常组和模型组给予生理盐水 0.2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 灌胃处理, 吡格列酮组给予 6.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 吡格列酮灌胃处理, N15 低、中、高剂量组分别给予 N15 合成产物 50、100 和 200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 灌胃处理, 每日 1 次。分别于给药后第 7、14、21、28、35 和 42 天检测空腹血糖 (fast blood glucose, FBG), 并于第 14、28、42 天眼眶取血通过 ELISA 试剂盒检测空腹胰岛素含量 (fast blood insulin, FIns), 并计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-insulin resistance index, HOMA-IR)。HOMA-IR = FBG×FIns/22.5<sup>[9]</sup>。并于给药第 6 周进行口服糖耐量实验 (oral glucose

tolerance test, OGTT) 和胰岛素耐量实验 (intraperitoneal insulin tolerance test, IPITT)。

**OGTT** 给药 6 周后, 实验当天各组小鼠禁食不禁水, 8 h 后灌胃给予  $2.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  葡萄糖负荷。于负荷前 (0 min) 及负荷后 30、60 和 120 min 尾静脉取血, 通过血糖试纸测定血糖值, 并设定各组小鼠负荷前血糖值为 100%, 负荷后各点血糖值均与负荷前血糖值进行比较。

**IPITT** 给药 6 周后, 实验当天各组小鼠禁食不禁水, 8 h 后腹腔注射常规胰岛素溶液 ( $0.75 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 于注射前 (0 min) 和注射后 15、30、60 和 120 min 尾静脉取血, 通过血糖试纸测定血糖值, 并设定各组小鼠负荷前血糖值为 100%, 负荷后各点血糖值均与负荷前血糖值进行比较。

**Western blot 法检测** 选取给药结束后取材保存的肝脏组织, 用含有蛋白酶抑制剂 (Roche 公司) 和磷酸酶抑制剂 (Applgen 公司) 的 RIPA 裂解缓冲液 (Aidlab Biotechnologies 公司) 提取蛋白。用 BCA 蛋白质测定试剂盒 (PIERCE 公司) 定量后, 蛋白通过 SDS-PAGE 电泳并转移到 PVDF 膜 (Millipore 公司)。5% 胎牛血清 (Solarbio 公司) 的 TBST 封闭 PVDF 膜。一抗  $4^\circ\text{C}$  孵育过夜, 将结合的抗体与 HRP 缀合的山羊抗兔二抗 (ZSGB-BIO 公司) 在室温下孵育 1 h。使用 Image Station 4000R (Rochester 公司) 的扫描光密度测定法将蛋白质带可视化 and 定量。

**统计学方法** 采用 Graphpad Prism 5 软件进行分析, 实验结果以  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  表示, 多组间比较采用 one way-ANOVA, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结果

### 1 模型建立情况

KM 小鼠腹腔注射  $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  STZ 3 天后进

行 FBG、空腹胰岛素测试, 结果显示, 2 型糖尿病 KM 小鼠模型成功率为 100%, 其中 70% 达到选取血糖标准, 结果如表 1 所示。与正常组比较, 实验组 FBG、FIns 和 HOMA-IR 均显著增加。

**Table 1** The fasting blood glucose (FBG), fasting blood insulin (FIns) and homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR) in model mice were observed.  $n=10$ ,  $\text{mean} \pm \text{SEM}$ . \* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.001$  vs normal group

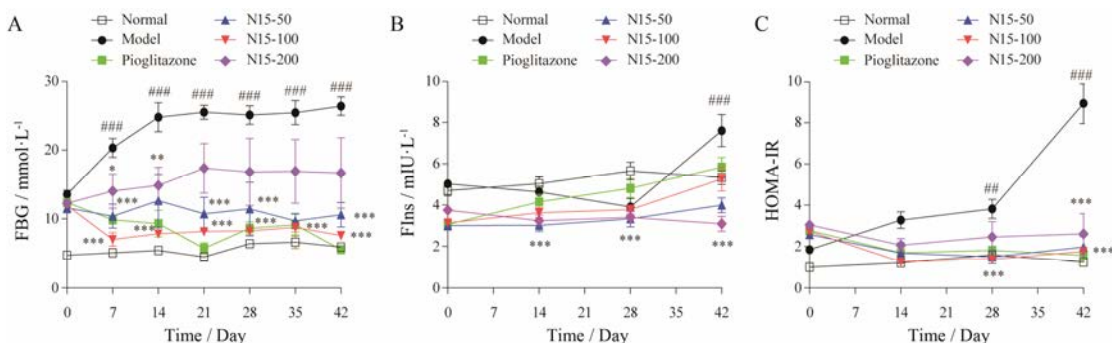
Group	FBG	FIns	HOMA-IR
Normal	$5.316 \pm 0.937$	$5.100 \pm 1.699$	$1.343 \pm 0.708$
Model	$13.416 \pm 1.614^{***}$	$5.567 \pm 0.317^{\#}$	$3.320 \pm 0.443^{***}$

### 2 N15 对糖尿病小鼠 FBG、FIns 和 HOMA-IR 的影响

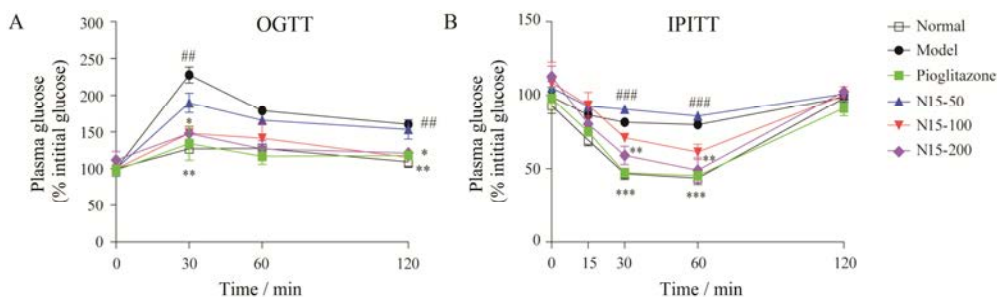
结果显示, 与模型组相比, 50 和  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  N15 给药组 FBG、FIns 和 HOMA-IR 均显著降低 (图 2A~C,  $P < 0.001$ ), FBG、FIns 于第 7 天开始显著降低 (图 2A、B,  $P < 0.001$ ), HOMA-IR 于第 28 天开始显著降低 (图 2C,  $P < 0.001$ )。除第 7 及 14 天外 (图 2A,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),  $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  N15 给药组 FBG 与模型组相比均无显著差异 (图 2A,  $P > 0.05$ ), 第 14、28 和 42 天 FIns 均显著降低 (图 2B,  $P < 0.001$ ), HOMA-IR 于第 42 天开始显著降低 (图 2C,  $P < 0.001$ )。根据以上结果判定, N15 的最佳治疗剂量为  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。与阳性对照药吡格列酮给药组比较, N15 给药组 FBG、FIns 和 HOMA-IR 均无显著性差异 (图 2A~C,  $P > 0.05$ )。

### 3 N15 对糖尿病小鼠口服糖耐量及胰岛素耐量的影响

口服糖耐量实验及胰岛素耐量实验结果如图 3A、B 所示, 与模型组相比, 100 和  $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  N15 均可明显改善 2 型糖尿病小鼠对葡萄糖和胰岛素的耐受程度 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ );  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$



**Figure 2** Effect of N15 (50, 100 and  $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) on glycaemic control in KM mice, pioglitazone ( $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) as the positive group. A: Sequential monitoring of FBG; B: FIns; C: HOMA-IR, after 8 h fasting.  $n=10$ ,  $\text{mean} \pm \text{SEM}$ . ## $P < 0.01$ , ### $P < 0.001$  vs normal group; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  vs model group



**Figure 3** N15 ameliorates glucose and insulin tolerance in KM mice. Oral glucose tolerance test (OGTT) (A) and intraperitoneal insulin tolerance test (IPITT) (B) were performed after 8 h fasting. Plasma glucose and insulin levels were measured from the blood samples that were drawn at baseline ( $t=0$  min) and indicated time points.  $n=10$ , mean $\pm$ SEM. ### $P<0.01$ , #### $P<0.001$  vs normal group; \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$  vs model group

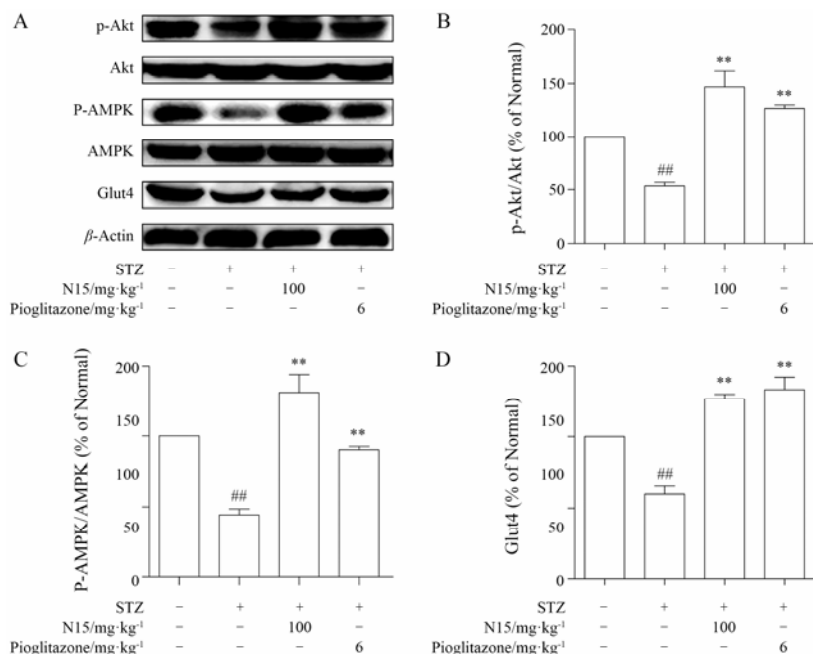
N15 并未明显改善 2 型糖尿病小鼠对葡萄糖和胰岛素的耐受程度 ( $P>0.05$ )。

#### 4 N15 对糖尿病小鼠肝脏 Akt、AMPK 和 Glut4 蛋白活性情况的影响

如图 4A 所示, STZ 建立模型后 KM 小鼠肝脏中 Akt、AMPK 蛋白水平表达不变 (图 4B、C,  $P>0.05$ ), 而其活性形式磷酸化蛋白表达水平显著降低 (图 4B、C,  $P<0.01$ ), 此外肝内 Glut4 蛋白表达水平也显著降低 (图 4D,  $P<0.01$ ); 给予 N15 及吡格列酮治疗 6 周后, KM 小鼠肝脏中 p-Akt、p-AMPK 及 Glut4 蛋白表达水平均显著上调 (图 4B~D,  $P<0.01$ ), Akt 和 AMPK 蛋白水平表达不变 (图 4B、C,  $P>0.05$ )。提示 N15 可在一定程度上上调小鼠肝脏内 Akt、AMPK 和 Glut4 相关信号通路。

#### 讨论

N15 和 OEA 均为 PPAR $\alpha$  内在激动剂。研究显示, PPAR $\alpha$  主要在肝脏中表达, 是脂代谢关键的调节因子, 几乎参与脂代谢的所有过程<sup>[10]</sup>, 在脂肪酸摄取、结合与氧化、脂蛋白组合、运输与代谢等过程中均具有重要意义。在 2 型糖尿病状态下, 脂代谢紊乱可进一步诱发血糖耐受和胰岛素抵抗, 此外脂代谢紊乱可引发肥胖及脏器脂质堆积, 现有临床实例也证实调节脂代谢平衡对治疗糖尿病具有很好的现实意义<sup>[11]</sup>。PPAR $\gamma$  对糖代谢的调节主要是增加外周组织的胰岛素敏感性, 活化的 PPAR $\gamma$  可能通过促进脂肪细胞分化、增强胰岛素信号转导、抑制脂代谢从而改善胰岛素抵抗, 调节糖代谢。在脂代谢方面, 由于游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 水平升高可降低胰岛素敏感



**Figure 4** Effect of N15 on Akt, AMPK and Glut4 activity in liver. A: Representative Western blot images of p-Akt, Akt, p-AMPK, AMPK and Glut4 protein; B–D: Quantitative analysis of p-Akt/Akt, p-AMPK/AMPK and Glut4. The values are expressed as percentages compared with the normal group (set to 100%).  $n=10$ , mean $\pm$ SEM. ## $P<0.01$  vs normal group; \*\* $P<0.01$  vs model group

性, 减少肌肉中葡萄糖的摄取, 而 TZDs 通过促进 PPAR $\gamma$  受体的活化可促进脂肪组织中脂质、脂肪酸的利用, 使肌肉等外周组织对 FFA 的摄取减少从而增加对胰岛素的敏感性。先前的研究显示, N15 在激动 PPAR $\alpha$  的同时, 具有激动 PPAR $\gamma$  的效果, 即为 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  双靶点激动剂<sup>[7]</sup>, 这些为 N15 治疗 2 型糖尿病提供了理论依据, 在本研究中利用 STZ 小剂量连续注射诱导 2 型糖尿病模型用于验证 N15 治疗 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗效果, 实验结果显示 N15 具有明显的控制血糖及血清胰岛素浓度, 改善糖尿病后胰岛素抵抗的作用 (图 2)。此外, 葡萄糖耐量和胰岛素耐量实验结果显示, 给予 N15 后小鼠葡萄糖耐受程度明显增加, 且对胰岛素的敏感性有所增加 (图 3)。

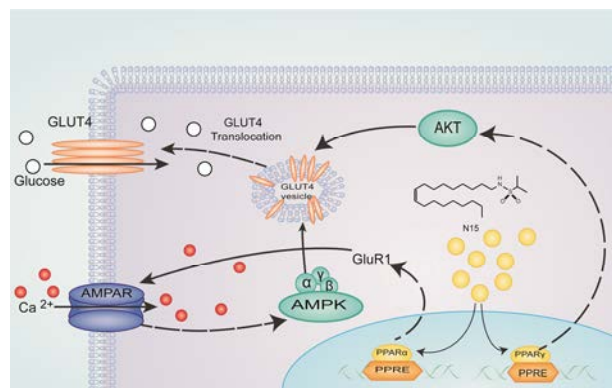
PPAR $\gamma$  对糖代谢的调节主要作用于外周组织对胰岛素的敏感性, 可有效降低胰岛素抵抗, 改善糖耐量。同时 PPAR $\gamma$  可与 PI3K 信号转导途径相作用, 调节亚基与胰岛素受体底物相结合, 促使磷脂酰肌醇 3 磷酸磷酸化, 激活下游信号分子产生多种生物学效应, 促进葡萄糖转运体转位, 增加外周组织对葡萄糖的吸收和摄取, 从而达到降糖的目的<sup>[12, 13]</sup>。此外, AMPK 被誉为“能量通道”在糖脂代谢中均发挥重要作用, Glut4 是葡萄糖转运蛋白, 为转运葡萄糖所必需。研究显示, AMPK 和 Glut4 可作为 Akt 信号通路的下游蛋白之一<sup>[14]</sup>。本实验研究同样显示了 N15 对于 PI3K 信号通路的激活作用, 且作用效果与吡格列酮相当 (无明显统计学差异)。对于下游信号分子探索显示, N15 对 AMPK 和 Glut4 同样具有激活作用 (图 4), 其作用机制如图 5, 因此推测 N15 可通过激活核内 PPAR $\gamma$  受体而发挥调节血糖作用, 而对于其是否发挥直接激动作用及是否通过通路内其他靶点发挥作用还需要进一步探讨。此外, N15 的 PPAR $\alpha$  激动

作用对于糖尿病后脂代谢紊乱同样具有调节作用<sup>[15]</sup>, 研究显示 PPAR $\alpha$  激动剂具有的减肥作用, 可避免临床胰岛素增敏剂 (PPAR $\gamma$  激动剂) 噻唑烷二酮类药物体重增加的不良反应, 然而 N15 是否具有抑制体重作用还需要进一步验证。

综上所述, 新型化合物 N15 具有治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗的功效, 是一种具有血糖控制效果的化学合成产物, 可将之与其他糖尿病治疗药物联合使用制成各种糖尿病治疗的组合药物及剂型, 具有实际应用价值。

## References

- [1] Sattiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes [J]. *Diabetes*, 1996, 45: 1661–1669.
- [2] Barroso I, Gurnel M, Crowley VE, et al. Dominant negative mutations in human PPAR $\gamma$  associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension [J]. *Nature*, 1999, 402: 880–883.
- [3] Yu JG, Javarschi S, Hevener AL, et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects [J]. *Diabetes*, 2002, 51: 2968–2974.
- [4] Ferré P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity [J]. *Diabetes*, 2004, 53 Suppl 1: S43–S50.
- [5] Inoue I, Itoh F, Aoyagi S, et al. Fibrate and statin synergistically increase the transcriptional activities of PPAR $\alpha$ /RXR $\alpha$  and decrease the transactivation of NF- $\kappa$ B [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290: 131–139.
- [6] Lincoff AM, Tardif JC, Schwartz GG, et al. Effect of alogli-tazar on cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: the AleCardio randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 311: 1515–1525.
- [7] Chen CX, Yang LC, Xu XD, et al. Effect of propane-2-sulfonic acid octadec-9-enyl-amide on the expression of adhesion molecules in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 756: 15–21.
- [8] Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, Gómez R, et al. An anorexic lipid mediator regulated by feeding [J]. *Nature*, 2001, 414: 209–212.
- [9] Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, et al. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study [J]. *Diabetes Care*, 1996, 19: 1138–1141.
- [10] Vamecq J, Cherkaoui-Malki M, Andreoletti P, et al. The human peroxisome in health and disease: the story of an oddity



**Figure 5** Mechanism of N15 on hepatocyte in type 2 diabetic mellitus

- becoming a vital organelle [J]. *Biochimie*, 2014, 98: 4–15.
- [11] Parker B, Noakes M, Luscombe N, et al. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25: 425–430.
- [12] Chen R, Peng X, Du W, et al. Curcumin attenuates cardiomyocyte hypertrophy induced by high glucose and insulin *via* the PPAR $\gamma$ /Akt/*no* signaling pathway [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 108: 235–242.
- [13] Jay MA, Ren J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2007, 3: 33–39.
- [14] Horie T, Ono K, Nagao K, et al. Oxidative stress induces Glut4 translocation by activation of PI3-K/Akt and dual AMPK kinase in cardiac myocytes [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215: 733–742.
- [15] Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) $\alpha$  activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , and their combination [J]. *Diabetes*, 2005, 54: 3358–3370.