

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research小檗碱通过 *miR-125a* 调控 PI3K/AKT 信号
改善肥胖小鼠胰岛素抵抗和肝脂质代谢的研究Research of berberine improving insulin resistance and liver fat metabolism in
obesity mice by regulating PI3K/AKT signaling through *miR-125a*孟珂¹, 尹东², 李雅冰¹,
李佳睿¹, 杜丽坤^{1,3}(1. 黑龙江中医药大学 研究生院, 黑龙江 哈尔滨
150000; 2. 青岛市中医医院 内分泌科, 山东
青岛 266000; 3. 黑龙江中医药大学 附属第一
医院 内分泌二科, 黑龙江 哈尔滨 150000)MENG Ke¹, YIN Dong²,
LI Ya-bing¹, LI Jia-rui¹,
DU Li-kun^{1,3}(1. Graduate School of Heilongjiang
University of Chinese Medicine, Harbin
150000, Heilongjiang Province, China;
2. Qingdao Traditional Chinese Medicine
Hospital, Qingdao 266000, Shandong
Province, China; 3. Department of
Endocrinology, The First Affiliated
Hospital of Heilongjiang University of
Chinese Medicine, Harbin 150000,
Heilongjiang Province, China)基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目
(LH2020H085)作者简介: 孟珂(1999年-), 女, 硕士研究生,
主要从事中医治疗内分泌及代谢
性疾病方面的研究通信作者: 杜丽坤, 主任医师, 博士生导师
MP: 18631651484
E-mail: 15765198810@163.com

摘要:目的 探讨小檗碱改善肥胖小鼠胰岛素抵抗和肝脂质代谢的分子机制。
方法 将60只清洁级C57BL/6小鼠随机分为对照组(普通饲料)、模型组(高脂饲料)、低剂量实验组(模型+50.00 mg·kg⁻¹的小檗碱)、高剂量实验组(模型+100.00 mg·kg⁻¹的小檗碱)、inhibitor NC组(模型+100.00 mg·kg⁻¹的小檗碱+尾静脉注射mmu-inhibitor NC), *miR-125a* inhibitor组(模型+100.00 mg·kg⁻¹的小檗碱+尾静脉注射mmu-*miR-125a* inhibitor), 小檗碱一天灌胃1次, 皮下注射每隔4 d 1次, 连续治疗28 d后检测胰岛素抵抗水平、用全自动生化分析血清血脂指标水平, 实时定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)实验检测相关基因表达水平, 蛋白质印迹(WB)实验检测肝组织相关蛋白表达。**结果** 对照组、模型组、高剂量实验组、inhibitor NC组和*miR-125a* inhibitor组胰岛素抵抗水平(HOMA-IR)分别为2.56±0.11、7.23±0.67、5.04±0.20、4.99±0.34及6.46±0.40; 甘油三酯(TG)水平分别为(0.46±0.04)、(0.93±0.08)、(0.65±0.05)、(0.63±0.06)及(0.74±0.06) mmol·L⁻¹; *miR-125a* 相对表达水平分别为1.00±0.12、0.56±0.07、0.77±0.10、0.78±0.11及0.21±0.03; 脂肪酸合成酶(FAS) mRNA水平分别为1.00±0.10、1.90±0.14、1.40±0.22、1.41±0.16及1.67±0.14; 磷酸化-磷脂酰化醇3-激酶(p-PI3K)蛋白水平分别为0.78±0.09、0.42±0.05、0.69±0.06、0.70±0.03及0.51±0.06; 磷酸化-蛋白质激酶B(p-AKT)蛋白水平分别为0.84±0.12、0.30±0.05、0.64±0.08、0.65±0.08及0.49±0.07; 模型组上述指标与对照组比较, 高剂量实验组上述指标与模型组比较, *miR-125a* inhibitor组上述指标与inhibitor NC组比较, 在统计学上差异均具有统计学意义($P<0.01$, $P<0.001$)。**结论** 小檗碱可能通过*miR-125a*激活PI3K/AKT信号改善肥胖小鼠胰岛素抵抗和肝脂质代谢。

关键词: 小檗碱; 肥胖; 胰岛素抵抗; 脂质代谢; 微小核糖核酸-125a

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.20.010

中图分类号: R285.5 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)20-2906-06

Abstract: Objective To explore the molecular mechanism of berberine in improving insulin resistance and liver lipid metabolism in obesity mice. **Methods** Sixty clean-grade C57BL/6 mice were randomly divided into control group (normal diet), model group (high fat diet), experimental-L group (model + 50.00 mg·kg⁻¹ berberine), experimental-H group (model + 100.00 mg·kg⁻¹ berberine), inhibitor NC group (model + 100.00 mg·kg⁻¹ berberine + tail vein injection mmu-inhibitor NC), *miR-125a* inhibitor group (model + 100.00 mg·kg⁻¹ berberine + tail vein injection of mmu-*miR-125a* inhibitor). Berberine was administered by gavage once a day, and

subcutaneous injection was performed every 4 days. After a continuous treatment period of 28 days, the insulin resistance levels were detected, serum lipid levels were analyzed, the expression levels of related genes were detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), and the expression of related proteins in liver tissue was detected by Western blot (WB). **Results** The levels homeostatis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) in control group, model group, experimental-H group, inhibitor NC group and miR-125a inhibitor group were 2.56 ± 0.11 , 7.23 ± 0.67 , 5.04 ± 0.20 , 4.99 ± 0.34 and 6.46 ± 0.40 , respectively; triglyceride (TG) levels were (0.46 ± 0.04) , (0.93 ± 0.08) , (0.65 ± 0.05) , (0.63 ± 0.06) and (0.74 ± 0.06) mmol · L⁻¹, respectively; the relative expression levels of miR-125a were 1.00 ± 0.12 , 0.56 ± 0.07 , 0.77 ± 0.10 , 0.78 ± 0.11 and 0.21 ± 0.03 , respectively; fatty acid synthase (FAS) mRNA were 1.00 ± 0.10 , 1.90 ± 0.14 , 1.40 ± 0.22 , 1.41 ± 0.16 and 1.67 ± 0.14 , respectively; the relative protein expression levels of phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase (p-PI3K) were 0.78 ± 0.09 , 0.42 ± 0.05 , 0.69 ± 0.06 , 0.70 ± 0.03 and 0.51 ± 0.06 , respectively; phosphorylated protein kinase B (p-AKT) protein levels were 0.84 ± 0.12 , 0.30 ± 0.05 , 0.64 ± 0.08 , 0.65 ± 0.08 and 0.49 ± 0.07 , respectively. Compared between the model group and the control group; between the experimental-H group and the model group; and between the miR-125a inhibitor group and the inhibitor NC group, all differences of the above indicators went statistically significant ($P < 0.01$, $P < 0.001$). **Conclusion** Berberine may improve insulin resistance and fat metabolism in obesity mice by activating PI3K/AKT signal through miR-125a.

Key words: berberine; obesity; insulin resistance; fat metabolism; micro ribonucleic acid-125a

肥胖是一种以异常脂肪堆积为特征的慢性代谢性疾病^[1],人类肥胖与多种慢性疾病密切相关^[2],因此,探索肥胖相关糖脂代谢紊乱的防治策略具有重要意义。小檗碱(黄连素)作为黄连的主要活性生物碱,已被证实可通过多种途径调控糖脂代谢^[3]。研究表明 miR-125a 在肥胖模型小鼠中低表达^[4]。但小檗碱是否可通过调控 miR-125a 在肥胖小鼠中发挥作用还需进一步研究,本研究旨在探究小檗碱改善肥胖诱导的脂质代谢相关分子机制,以期肥胖相关疾病防治策略提供参考思路。

材料与方法

1 材料

动物 60 只清洁级 C57BL/6 雄性小鼠,鼠龄 4 周,体质量 14~16 g,由哈尔滨医科大学科技园利民生物医药科技发展有限公司提供,动物生产许可证号:SCXK(黑)2021-005;本实验经黑龙江中医药大学附属第一医院伦理委员会的批准(伦理批号:HZYLLKT202205901)。

药品与试剂 小檗碱,纯度:98.5%,规格:每支 25 mg,批号:20240112,购自成都普思生物科技股份有限公司;TRIzol 试剂,规格:每瓶 50 mL,批号:20241022 和逆转录试剂盒,均购自北京索莱宝科技公司;苏木精伊红(hematoxylin eosin, HE)染色液,购自上海博湖生物科技公司;固醇调节元件结合蛋白 1c

(sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c)、硬脂酰辅酶 A 脱氢酶-1(stearoyl-coa dehydrogenase-1, SCD-1)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)、磷酸化-磷脂酰化醇 3-激酶(phosphorylated phosphatidyl alcohol 3-kinase, p-PI3K)、磷酸化-蛋白质激酶 B(phosphorylated protein kinase B, p-AKT)、PI3K、AKT、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)一抗及同种属的二抗,均购自美国 Abcam 公司;蛋白浓度测试盒,购自上海酶联生物科技有限公司;mmu-miR-125a inhibitor 及 mmu-miR-125a inhibitor NC,均购自苏州瑞博生物技术股份有限公司;转染质粒和引物的合成,由上海碧云天生物技术公司生产。

仪器 EA-9 安捷血糖仪,中国湖南三诺生物传感股份有限公司产品;Indiko 全自动生化分析仪,美国 Thermo Scientific 公司产品;StepOne TM 实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, PCR)仪,美国应用生物系统公司产品;Ti2 Ts2 显微镜,日本尼康公司产品;Bolt TM Bis-Tris Plus 预制凝胶蛋白电泳系统,美国 Life Tech 公司产品。

2 实验方法

2.1 肥胖动物模型构建^[5]

小鼠(应性饲养 1 周)给予高脂饲料喂养(20% 蛋白质、20% 碳水化合物、60% 脂肪),每隔 1 周检测小鼠体质量,建模 12 周后称量小鼠体质量,如体质量增加 >20%,则为建模成功,所有小鼠均建模成功。

2.2 动物分组与处理

随机选取10只小鼠作为对照组,均给予普通饲料喂养(20%蛋白质、70%碳水化合物、10%脂肪);其余的小鼠按照2.1中方法进行建模,建模成功后将小鼠随机分为模型组、低剂量实验组、高剂量实验组、inhibitor NC组、miR-125a inhibitor组,每组10只小鼠,其中低、高剂量实验组小鼠分别灌胃给予50.00和100.00 mg·kg⁻¹的小檗碱,miR-125a inhibitor组、inhibitor NC组小鼠分别尾静脉注射200 nmol·L⁻¹的mmu-miR-125a inhibitor及mmu-miR-125a inhibitor NC并每天灌胃100.00 mg·kg⁻¹的小檗碱,对照组给予等量的生理盐水,1天灌胃1次,皮下注射每隔4 d 1次,连续治疗28 d后禁食过夜,取血清样本检测生化指标,然后检测胰岛素耐量(insulin tolerance test,ITT)后处死小鼠取肝脏组织备用。

2.3 各组小鼠ITT实验^[6]

小鼠禁食4 h检测各个小鼠初始血糖,腹腔注射0.5 U·kg⁻¹的胰岛素溶液,并在注射后的15、30、60及120 min检测血糖,并计算胰岛素抵抗水平(homeostatis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)[HOMA-IR=空腹血糖(mmol·L⁻¹)×胰岛素(μU·mL⁻¹)/22.5]。

2.4 全自动生化分析仪检测血清血脂指标水平^[7]

取各组小鼠血样,静置30 min,后以3 500 r·min⁻¹离心10 min,收集血清,之后用全自动生化分析仪检测血清中低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)水平。

2.5 RT-qPCR实验检测相关基因表达水平^[7]

收集小鼠血清及肝组织,提取总核糖核酸(ribonucleic acid, RNA),并逆转录为互补脱氧核糖核酸(complementary deoxyribonucleic acid, cDNA),取适量cDNA进行扩增(扩增条件:94℃变性10 s、60℃退火10 s、72℃延伸40 s、40循环),以U6和GAPDH为内参,用2^{-ΔΔCt}法检测miR-125a及SREBP-1c、SCD-1、FAS mRNA水平。miR-125a、U6引物序列参考文献[8],GAPDH引物序列为F:5'-ACCCTTAGAGGGATGCTGC-3',R:5'-CCCAATACGGC-CAAATCCGT-3';SREBP-1c引物序列为F:5'-GGGGCCTGACAGGTGAAATC-3',R:5'-TGAGCTGGAGCATGTCTTCAAA-3';SCD-1引物序列为F:5'-GCTGAACACCCATCCCGAG-3',R:5'-TGTAAGAACTGGAGATCTCTTGA-3';FAS引物序列为

F:5'-TCAACCATGCCAACCTGAAAAC-3',R:5'-TGAATCACTCCAACGGGCTG-3'。

2.6 HE实验^[9]检测肝组织脂质沉积

取各组小鼠肝组织,用乙醇溶液(不同浓度)进行逐级脱水,用二甲苯透明,石蜡浸蜡包埋,切片;取石蜡切片经二甲苯透明、乙醇溶液逐级脱水后进行HE染色:先用苏木素染色液染色10 min(自来水冲洗后用盐酸酒精分化5 s),返蓝后用伊红染色数秒,经乙醇溶液脱水、二甲苯透明后封片,用显微镜观察。

2.7 蛋白质印迹法(Western blot, WB)实验^[10]检测肝组织相关蛋白表达

收集各组小鼠肝组织,清理干净后加入裂解液匀浆,然后12 000 r·min⁻¹离心10 min,并取上清液(总蛋白),检测蛋白浓度,取适量蛋白后进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳进行分离,转膜后封闭液封闭60 min,并添加一抗稀释液(1:1 000)孵育过夜(4℃),次日洗膜后进行二抗(1:5 000)孵育,显影并成像,分析灰度值。

3 统计学处理

用SPSS 26.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-t检验。

结 果

1 小檗碱通过miR-125a改善肥胖小鼠体质量及胰岛素抵抗

模型组miR-125a相对表达水平相比对照组显著降低,空腹血糖及体质量均显著升高(均 $P < 0.001$);低、高剂量实验组miR-125a相对表达水平相比模型组显著升高,空腹血糖及体质量均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.001$);相比inhibitor NC组,miR-125a inhibitor组miR-125a相对表达水平显著降低,空腹血糖及体质量均显著升高(均 $P < 0.001$),见表1。模型组各时间点血糖及HOMA-IR水平均显著升高(均 $P < 0.001$);低、高剂量实验组各时间点血糖及HOMA-IR水平相比模型组均显著降低($P < 0.01$, $P < 0.001$);相比inhibitor NC组,miR-125a inhibitor组各时间点血糖及HOMA-IR水平均显著升高(均 $P < 0.001$),见表2。

2 小檗碱通过miR-125a改善肥胖小鼠血脂水平

模型组血清HDL水平相比对照组降低,LDL、TC和TG水平均升高(均 $P < 0.001$);低、高剂量实验组HDL水平相比模型组显著升高,LDL、TC、TG水平均显

著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$); 相比 inhibitor NC 组, *miR-125a* inhibitor 组 HDL 水平降低, LDL、TC 和 TG 水平均升高 ($P < 0.01$, $P < 0.001$), 见表 3。

3 小檗碱通过 *miR-125a* 改善肝脂质沉积

对照组小鼠肝组织无明显病理学改变, 模型组

小鼠肝细胞排列紊乱, 出现肿胀且胞浆内有脂肪空泡积聚; 相比模型组, 低、高剂量实验组小鼠肝细胞脂肪空泡数量明显减少; 相比 inhibitor NC 组, *miR-125a* inhibitor 组小鼠肝细胞脂肪变性加重, 见图 1。

表 1 6 组小鼠血清 *miR-125a* 相对表达水平、空腹血糖水平及体质量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum *miR-125a* expression, fasting blood glucose level and body weight of mice in six groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Group	<i>n</i>	<i>miR-125a</i>	Fasting glucose (mmol · L ⁻¹)	Weight (g)
Control	10	1.00 ± 0.12	5.24 ± 0.34	25.34 ± 0.47
Model	10	0.56 ± 0.07***	10.04 ± 0.49***	39.46 ± 1.31***
Experimental - L	10	0.64 ± 0.06 [#]	7.12 ± 0.39 ^{###}	33.99 ± 0.96 ^{###}
Experimental - H	10	0.77 ± 0.10 ^{###}	6.05 ± 0.38 ^{###}	29.97 ± 2.42 ^{###}
inhibitor NC	10	0.78 ± 0.11	6.04 ± 0.50	30.10 ± 0.94
<i>miR-125a</i> inhibitor	10	0.21 ± 0.03 ^{ΔΔΔ}	7.58 ± 0.53 ^{ΔΔΔ}	32.68 ± 1.01 ^{ΔΔΔ}

Control group: Fed with normal diet; Model group: Fed with high-fat diet; Experimental - L group: Gavaged with 50.00 mg · kg⁻¹ berberine; Experimental - H group: Gavaged with 100.00 mg · kg⁻¹ berberine; Inhibitor NC group: Tail vein injection of *mmu-miR-125a* inhibitor NC combined with berberine gavage; *miR-125a* inhibitor group: Tail vein injection of *mmu-miR-125a* inhibitor combined with berberine gavage. Compared with control group, *** $P < 0.001$; Compared with model group, [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.001$; Compared with inhibitor NC group, ^{ΔΔΔ} $P < 0.001$

表 2 6 组胰岛素耐量 (ITT) 实验结果的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of insulin tolerance test (ITT) experimental results in six groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	0 min	15 min	30 min	60 min	120 min	HOMA - IR
Control	7.11 ± 0.11	4.13 ± 0.38	4.07 ± 0.25	4.36 ± 0.28	5.02 ± 0.21	2.56 ± 0.11
Model	13.08 ± 0.48***	7.64 ± 0.48***	8.24 ± 0.62***	8.44 ± 0.53***	9.09 ± 0.53***	7.23 ± 0.67***
Experimental - L	10.07 ± 0.10 ^{###}	6.24 ± 0.34 ^{###}	5.88 ± 0.37 ^{###}	6.20 ± 0.47 ^{###}	6.54 ± 0.40 ^{###}	6.50 ± 0.34 ^{###}
Experimental - H	8.90 ± 0.39 ^{###}	5.20 ± 0.28 ^{###}	4.68 ± 0.20 ^{###}	5.22 ± 0.19 ^{###}	5.80 ± 0.36 ^{###}	5.04 ± 0.20 ^{###}
Inhibitor NC	8.93 ± 0.37	5.18 ± 0.34	4.69 ± 0.34	5.24 ± 0.38	5.78 ± 0.34	4.99 ± 0.34
<i>miR-125a</i> inhibitor	10.55 ± 0.54 ^{ΔΔΔ}	6.97 ± 0.56 ^{ΔΔΔ}	7.35 ± 0.68 ^{ΔΔΔ}	7.48 ± 0.42 ^{ΔΔΔ}	7.97 ± 0.51 ^{ΔΔΔ}	6.46 ± 0.40 ^{ΔΔΔ}

Dose and *n* refer to Table 1. HOMA - IR: Homeostatis model assessment of insulin resistance; Compared with control group, *** $P < 0.001$; Compared with model group, [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.01$, ^{###} $P < 0.001$; Compared with inhibitor NC group, ^{ΔΔΔ} $P < 0.001$

表 3 6 组小鼠血清血脂相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of related indexes of serum lipids of mice in six groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	LDL (mmol · L ⁻¹)	HDL (mmol · L ⁻¹)	TC (mmol · L ⁻¹)	TG (mmol · L ⁻¹)
Control	0.49 ± 0.04	3.07 ± 0.26	3.48 ± 0.22	0.46 ± 0.04
Model	1.30 ± 0.10***	1.58 ± 0.12***	6.74 ± 0.35***	0.93 ± 0.08***
Experimental - L	0.87 ± 0.11 [#]	1.85 ± 0.17 [#]	5.84 ± 0.53 ^{###}	0.82 ± 0.09 [#]
Experimental - H	0.71 ± 0.05 ^{###}	2.38 ± 0.31 ^{###}	4.61 ± 0.46 ^{###}	0.65 ± 0.05 ^{###}
Inhibitor NC	0.73 ± 0.06	2.42 ± 0.25	4.70 ± 0.38	0.63 ± 0.06
<i>miR-125a</i> inhibitor	0.91 ± 0.07 ^{ΔΔΔ}	1.77 ± 0.20 ^{ΔΔΔ}	5.91 ± 0.34 ^{ΔΔΔ}	0.74 ± 0.06 ^{ΔΔ}

Dose and *n* refer to Table 1. LDL: Low density lipoprotein; HDL: High density lipoprotein; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; Compared with control group, *** $P < 0.001$; Compared with model group, [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.01$, ^{###} $P < 0.001$; Compared with inhibitor NC group, ^{ΔΔ} $P < 0.01$, ^{ΔΔΔ} $P < 0.001$;

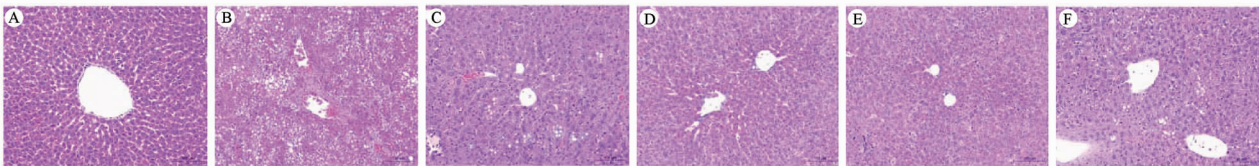


图 1 苏木精伊红 (HE) 法实验检测肝组织病理学改变 (Scale bar = 100 μm, ×200)

Figure 1 Histopathological changes of liver detected by hematoxylin eosin (HE) test (Scale bar = 100 μm, ×200).

A: Control group, B: Model group, C: Experimental - L group, D: Experimental - H group, E: inhibitor NC group, F: *miR-125a* inhibitor group.

4 小檗碱通过 *miR* - 125a 调节肥胖小鼠肝脏脂质代谢相关基因表达

模型组 SREBP - 1c、SCD - 1 和 FAS 表达水平相比对照组均显著升高(均 $P < 0.001$);低、高剂量实验组 SREBP - 1c、SCD - 1、FAS 相对表达水平相比模型组均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.001$);相比 inhibitor NC 组, *miR* - 125a inhibitor 组 SREBP - 1c、SCD - 1、FAS 相对表达水平均显著升高($P < 0.01$, $P < 0.001$), 见表 4。

5 小檗碱通过 *miR* - 125a 激活肥胖小鼠肝 PI3K/AKT 信号通路

模型组 p - PI3K 和 p - AKT 表达水平相比对照组均下降(均 $P < 0.001$);低、高剂量实验组 p - PI3K、p - AKT 蛋白相对表达水平相比模型组均显著升高($P < 0.01$, $P < 0.001$);相比 inhibitor NC 组,

miR - 125a inhibitor 组 p - PI3K、p - AKT 蛋白相对表达水平均显著降低(均 $P < 0.001$), 见表 5 和图 2。

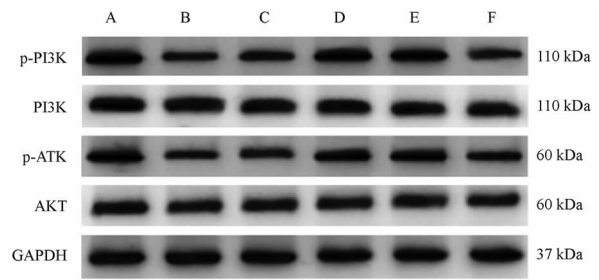


图 2 蛋白质印迹实验检测小鼠肝脏组织通路蛋白表达
Figure 2 The expression of related pathway proteins in mouse liver tissue detected by Western blot
A: Control group; B: Model group; C: Experimental - L group; D: Experimental - H group; E: inhibitor NC group; F: *miR* - 125a inhibitor group.

表 4 6 组小鼠肝脏组织脂质代谢相关基因表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of expression levels of genes related to lipid metabolism in liver tissues of mice in six groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	mRNA/Gene			Protein		
	SREBP - 1c	SCD - 1	FAS	SREBP - 1c	SCD - 1	FAS
Control	1.00 ± 0.16	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.10	0.34 ± 0.04	0.22 ± 0.04	0.37 ± 0.06
Model	2.34 ± 0.34***	1.82 ± 0.22***	1.90 ± 0.14***	0.88 ± 0.08***	0.73 ± 0.08***	1.08 ± 0.09***
Experimental - L	1.69 ± 0.14###	1.61 ± 0.17#	1.71 ± 0.11#	0.58 ± 0.06###	0.54 ± 0.06###	0.72 ± 0.08###
Experimental - H	1.55 ± 0.14###	1.30 ± 0.09###	1.40 ± 0.22###	0.42 ± 0.03###	0.39 ± 0.03###	0.58 ± 0.06###
inhibitor NC	1.52 ± 0.13	1.40 ± 0.16	1.41 ± 0.16	0.40 ± 0.04	0.40 ± 0.04	0.54 ± 0.05
<i>miR</i> - 125a inhibitor	1.75 ± 0.20 $\Delta\Delta$	1.59 ± 0.13 $\Delta\Delta$	1.67 ± 0.14 $\Delta\Delta$	0.61 ± 0.06 $\Delta\Delta\Delta$	0.50 ± 0.06 $\Delta\Delta\Delta$	0.81 ± 0.06 $\Delta\Delta\Delta$

Dose and n refer to Table 1. SREBP - 1c: Sterol regulatory element - binding protein 1c; SCD - 1: Stearoyl - coa dehydrogenase - 1; FAS: Fatty acid synthetase; Compared with control group, *** $P < 0.001$; Compared with model group, # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$; Compared with inhibitor NC group, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta$ $P < 0.001$

表 5 6 组小鼠肝脏组织 PI3K/AKT 信号通路蛋白表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of the expression levels of PI3K/AKT signaling pathway proteins in liver tissues of mice in six groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	p - PI3K	PI3K	p - AKT	AKT
Control	0.78 ± 0.09	1.01 ± 0.13	0.84 ± 0.12	0.93 ± 0.12
Model	0.42 ± 0.05***	1.02 ± 0.10	0.30 ± 0.05***	0.96 ± 0.08
Experimental - L	0.51 ± 0.07##	1.00 ± 0.11	0.43 ± 0.02###	0.97 ± 0.14
Experimental - H	0.69 ± 0.06###	0.99 ± 0.06	0.64 ± 0.08###	0.94 ± 0.11
inhibitor NC	0.70 ± 0.03	0.96 ± 0.11	0.65 ± 0.08	0.95 ± 0.07
<i>miR</i> - 125a inhibitor	0.51 ± 0.06 $\Delta\Delta\Delta$	1.06 ± 0.13	0.49 ± 0.07 $\Delta\Delta\Delta$	0.98 ± 0.11

Dose and n refer to Table 1. p - PI3K: Phosphorylated phosphatidylyl alcohol 3 - kinase, p - AKT: Phosphorylated protein kinase B; Compared with control group, *** $P < 0.001$; Compared with model group, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$; Compared with inhibitor NC group, $\Delta\Delta\Delta$ $P < 0.001$;

讨 论

随着研究的进展,发现小檗碱具有调节葡萄糖、

脂质代谢,减轻胰岛素抵抗,改善肥胖的作用^[11]。既往对小檗碱的研究表明,小檗碱可能通过不同的分子和细胞机制,起到治疗肥胖引起的血脂异常、胰岛素抵抗及脂肪肝等疾病。研究表明,已发现的几种与肥

胖相关的 miRNAs 可以作为肥胖受试者的新型代谢生物标志物,并可能在开发治疗代谢紊乱的新疗法中成为有希望的治疗靶点^[12]。miR-125a 已被证实在肥胖小鼠中低表达^[13],本研究成功构建肥胖小鼠模型,且模型小鼠血清中 miR-125a 表达水平明显降低,这与之前研究结果一致^[13],而小檗碱治疗后,miR-125a 相对表达水平升高,表明小檗碱改善肥胖小鼠糖脂代谢可能与 miR-125a 密切相关。此外,小檗碱治疗后可显著减轻肥胖小鼠体质量、降低血糖水平及胰岛素抵抗;本研究中,小檗碱对体质量、血糖及胰岛素抵抗的调节作用均被低表达的 miR-125a 所削弱;此外,小檗碱对肥胖小鼠血清 LDL、HDL、TC、TG 水平的改善作用也均被低表达的 miR-125a 削弱;提示,小檗碱可通过上调 miR-125a 表达改善肥胖小鼠胰岛素抵抗和糖脂代谢。

SREBP-1c、SCD-1、FAS 在脂质代谢中起着关键作用,SREBP-1 被认为是参与脂质合成的转录因子,FAS 参与新生脂肪生成,SCD-1 是一种将饱和脂肪酸转化为单不饱和脂肪酸的酶,影响脂质组成^[14]。本研究病理学结果显示,小檗碱治疗后,模型小鼠肝组织胞浆内脂肪空泡数量减少,且小檗碱可显著抑制 SREBP-1c、SCD-1 和 FAS 相对表达水平,而小檗碱的这种作用却被低表达的 miR-125a 所逆转。PI3K/AKT 信号通路作为胰岛素通路的核心部分,在糖原合成和糖异生的调控中起着至关重要的作用^[15-16]。在本研究中,小檗碱治疗后可以显著上调肥胖小鼠肝组织中 PI3K、AKT 磷酸化水平,而敲低 miR-125a 可显著逆转小檗碱对 p-PI3K、p-AKT 的激活作用。

综上所述,小檗碱可能通过上调 miR-125a 的表达激活 PI3K/AKT 信号通路抑制肥胖小鼠胰岛素抵抗,并改善肝脂质代谢紊乱。

参考文献:

- [1] 李青,刘自州,孙晓楠,等. 肥胖的病因、流行病学与心血管危险因素[J]. 临床内科杂志,2025,42(1):1—4.
- [2] KLEIN S, GASTALDELLI A, YKI-JARVINEN H, et al. Why does obesity cause diabetes? [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(1): 11—20.

- [3] 邱方泓,张桂菊. 小檗碱及其衍生物的抗肥胖作用[J]. 药学研究,2023,42(7):517—525.
- [4] LIU R, WANG M, LI E, et al. Dysregulation of microRNA-125a contributes to obesity-associated insulin resistance and dysregulates lipid metabolism in mice [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(5): 158640.
- [5] 刘娜. NEGR1 在高脂诱导肥胖小鼠认知功能障碍中作用机制研究[D]. 湖南长沙:中南大学,2023.
- [6] 杨雪,魏叶,朱心瑶,等. 金丝桃苷对高脂饮食引起的肥胖伴胰岛素抵抗小鼠的保护作用[J]. 实用药物与临床,2023,26(7): 586—591.
- [7] 范艳,喻涓,杨榆青,等. 金钗石斛多糖调控炎症小体 NLRP3 对非酒精性脂肪肝大鼠的保护作用[J]. 世界中医药,2021, 16(4): 566—570, 575.
- [8] LONG H C, WU R, LIU C F, et al. MiR-125a-5p regulates vitamin D receptor expression in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(2): 110—120.
- [9] 李金芬,朱俊江,刘媛媛,等. 淫羊藿苷对复发性流产小鼠免疫调节作用及 TLR4 信号通路的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2025, 41(8): 1126—1131.
- [10] 喻晶晶,易菲妮,卢承志,等. 七氟醚麻醉对肺癌大鼠 JAK/STAT 信号通路及脑神经损伤的影响[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2019,12(6): 708—712.
- [11] LI C, LENG Q, LI L, et al. Berberine ameliorates obesity by inducing GDF15 secretion by brown adipocytes [J]. *Endocrinology*, 2023, 164(4): bqad035.
- [12] MASOUMI-ARDAKANI Y, EGHBALIAN M, FALLAH H, et al. Exploring serum miR-33b as a novel diagnostic marker for hypercholesterolemia and obesity: Insights from a pilot case-control study [J]. *BMC Endocr Disord*, 2025, 25(1): 27.
- [13] 刘蕊. MicroRNA-125a 表达失调在肥胖相关胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱中的作用及机制研究[D]. 江苏南京:南京师范大学,2020.
- [14] 陈翠翠,白丽娟,梁焕坤,等. 姬松茸多糖对 2 型糖尿病大鼠 SREBP-1c 和 SCD-1 蛋白表达的影响[J]. 贵州师范大学学报(自然科学版),2020,38(3): 53—58.
- [15] ALAAELDIN R, ABDEL-RAHMAN I A M, HASSAN H A, et al. Carbachol ameliorates insulin resistance in HepG2 cells via modulating IR/IRS1/PI3k/Akt/GSK3/FoxO1 pathway [J]. *Molecules*, 2021, 26(24): 7629.
- [16] HONG S, HEO H, KIM H J, et al. Avenanthramides ameliorate insulin resistance by modulating gluconeogenesis and glycogen synthesis in HepG2 cells [J]. *J Med Food*, 2025, 28(1): 18—27.

(收稿日期 2025-06-12)