

## 五仁丸加减方对高脂饲料诱导小鼠肥胖的预防作用

王继岚<sup>1</sup>, 倪伟锋<sup>2</sup>, 白竹林<sup>2</sup>, 尹翌秋<sup>3</sup>, 王思明<sup>2</sup>, 于士婷<sup>2\*</sup>

(1. 吉林省药品审核查验中心, 吉林 长春 130062; 2. 长春中医药大学东北亚中医药研究院, 吉林 长春 130117; 3. 长春金赛药业有限责任公司, 吉林 长春 130012)

**摘要:** **目的** 探讨五仁丸加减方对高脂饲料诱导小鼠肥胖的预防作用。**方法** 将 60 只昆明小鼠随机分为对照组、模型组、阳性组 (27.3 mg/kg 奥利司他) 和五仁丸加减方低、中、高剂量组 (0.75、1.50、2.25 g/kg), 每组 10 只, 给予 60% 纯化的高脂饲料造模, 同时分别灌胃给予相应药物, 连续 60 d。记录小鼠体质量、腰围和进食量, CT 扫描内脏脂肪和总脂肪蓄积程度, 记录肾周脂肪和附睾脂肪含量, 检测血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平, 观察肾周脂肪和附睾脂肪病理学变化。**结果** 与模型组比较, 五仁丸加减方组小鼠体质量和腰围降低 ( $P<0.01$ ), 但不影响进食量 ( $P>0.05$ ); 内脏脂肪、总脂肪蓄积程度及肾周脂肪、附睾脂肪含量降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 血清 TC、TG、LDL-C 水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), HDL-C 水平升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 脂肪细胞体积和形态得到改善。**结论** 五仁丸加减方可通过促进肥胖小鼠脂肪消耗来发挥对肥胖的预防作用。

**关键词:** 五仁丸加减方; 肥胖; 脂肪蓄积; 脂肪消耗

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2024)04-1343-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.04.045

肥胖症由能量的摄入与消耗失衡引起<sup>[1]</sup>, 过量的内脏、异位脂肪不仅影响体态和活动, 且增加心血管疾病、糖尿病等多种疾病发生风险, 严重影响人们生活质量<sup>[2-3]</sup>。研究表明, 全球范围内体质量超标人数超 20 亿, 约占全世界人口的 30%<sup>[4]</sup>。因此, 对于肥胖的防治策略是目前亟待解决的重大课题。

便秘是引起肥胖的重要原因之一<sup>[5]</sup>, 患者由于肠道传导糟粕功能失职, 造成体内脂肪堆积, 导致肥胖<sup>[6]</sup>。研究证实, 多种润肠通便药物对肥胖人群有显著疗效<sup>[7-8]</sup>。中医认为, 气机不通, 则肠道内传导失职, 糟粕内停而形成气秘, 引起便秘<sup>[9]</sup>。因此, 润肠通便兼行气是解决便秘, 从而达到减肥目的的有效治疗方案。

五仁丸加减方源于《普济方》卷三十九引《澹寮》中的五仁丸 (包括杏仁、桃仁、郁李仁、柏子仁和松子仁), 因富含多种不饱和脂肪酸成分, 具有促进脂肪排泄、润肠通便功效<sup>[10-11]</sup>。五仁丸加减方在原方基础上去掉松子仁, 增加了火麻仁、决明子、莱菔子, 在润肠通便的基础上增加了行气功效, 然而是否具有减肥功效尚无定论。因此, 本研究通过探讨五仁丸加减方对高脂饮食诱导小鼠肥胖的预防作用, 探索其潜在减肥功效, 为进一步相关开发利用提供数据支持及科学依据。

### 1 材料

1.1 动物 雄性 SPF 级昆明小鼠, 体质量 18~22 g, 购自

长春亿斯实验动物技术有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (吉) 2018-0002], 于温度 ( $23\pm 2$ )℃、相对湿度 ( $55\pm 10$ )% 的 SPF 级动物房中饲养。本实验经长春中医药大学动物研究伦理委员会批准 (伦理号 2020203)。

1.2 试剂与药物 火麻仁、荷叶、茯苓、山楂、郁李仁、佛手、决明子、桃仁、杏仁和莱菔子 (批号 20210405001) 均由吉林省宏检大药房有限公司提供, 经长春中医药大学王哲副教授鉴定为正品。奥利司他 (批号 2021011502) 购自山东新时代药业有限公司; 异氟烷 (批号 20210322, 分析纯) 购自北京化工厂有限责任公司; 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、低密度脂蛋白-胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) ELISA 试剂盒 (批号 202104、202105、202104、202104) 均购自南京建成生物工程研究所; 10% 中性福尔马林、苏木素-伊红 (HE) 染色试剂盒 (批号 20210315、112818190323) 均购自北京索莱宝科技有限公司。

1.3 仪器 KY8J 煎药机 (郑州科多机械设备有限公司); R206 旋转薄膜蒸发仪 (上海申生科技有限公司); Quantum GX CT 仪 (美国 PerkinElmer 公司); AB135-S 分析天平 (瑞士 Mettler-Toledo 公司); AG 离心机 (德国 Eppendorf 公司); SMZ25 显微镜 (日本尼康公司)。

收稿日期: 2023-01-05

基金项目: 吉林省重大科技专项 (20210304002YY)

作者简介: 王继岚, 女, 主任药师。E-mail: wjlan1971@163.com

\* 通信作者: 于士婷, 女, 博士, 助理研究员, 研究方向为中药有效成分及其传统功效。Tel: (0431) 86763803, E-mail: ysting0331@163.com

2 方法

2.1 五仁丸加减方制备 取火麻仁 10 g、荷叶 5 g、茯苓 10 g、山楂 5 g、郁李仁 10 g、佛手 5 g、决明子 5 g、桃仁 5 g、杏仁 5 g、莱菔子 5 g，第 1 次按 1：10 料液比加水煎煮 2 h，第 2 次按 1：8 料液比加水煎煮 1.5 h，合并滤液，混匀后 40% 醇沉，离心后取上清，即得。

2.2 动物分组及给药 60 只小鼠适应性饲养 1 周，随机分成对照组、模型组、阳性组和五仁丸加减方低、中、高剂量组，每组 10 只，除对照组给予普通饲料外，其余各组均给予 60% 纯化的高脂饲料，同时五仁丸加减方低、中、高剂量组分别灌胃 0.75、1.50、2.25 g/kg 五仁丸加减方，阳性组灌胃 27.3 mg/kg 奥利司他，每只 0.2 mL，喂养 60 d，每天记录所加饲料、剩余饲料质量，并计算小鼠平均进食量；每 10 d 称量体质量，记录腰围。灌胃周期结束后，模型组小鼠平均体质量超过空白组的 20%，表明模型建立成功<sup>[12]</sup>。

2.3 CT 扫描小鼠体内脂肪蓄积 测试前所有小鼠禁食 12 h，异氟烷吸入式麻醉，利用 CT 仪进行皮下、内脏及全身脂肪扫描（扫描电压 90 kV，扫描电流 80 μA，预览电流 60 μA，全身扫描成像视野 72 mm，高分辨率扫描模式，扫描 6 min），获得数据，并上传至 Analyze 12.0 软件进行图像处理及数据分析。

2.4 生化指标检测 小鼠麻醉后眼球取血，4 ℃ 静置 30 min，3 000 r/min 离心 10 min，取血清，按相应 ELISA 试剂盒说明书检测 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平。

2.5 组织病理学检查 取小鼠附睾及肾周脂肪，4% 多聚甲醛固定后脱水、石蜡包埋并制成切片，采用 HE 染色试剂盒进行染色，并于显微镜下观察、拍照。

2.6 统计学分析 通过 GraphPad Prism 6.0 软件进行处理，数据以 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示，组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 LSD 或 Tamhane's T2 法。 $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 五仁丸加减方对肥胖小鼠体质量的影响 如表 1 所示，各组小鼠初始体质量无明显差异 ( $P>0.05$ )。干预 60 d 后与对照组比较，模型组小鼠体质量增加 ( $P<0.01$ )，平均体质量增加 21%，表明模型建立成功；与模型组比较，阳性组和五仁丸加减方各剂量组小鼠体质量均降低 ( $P<0.01$ )。

表 1 五仁丸加减方对肥胖小鼠体质量的影响 (g,  $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

组别	初始体质量	最终体质量
对照组	21.38±1.06	38.55±2.19
模型组	20.67±0.67	46.77±1.32 <sup>##</sup>
阳性组	20.76±0.59	40.38±2.66 <sup>**</sup>
五仁丸加减方低剂量组	20.97±0.59	42.76±1.78 <sup>**</sup>
五仁丸加减方中剂量组	21.10±0.74	41.94±1.85 <sup>**</sup>
五仁丸加减方高剂量组	20.27±0.75	38.76±1.89 <sup>**</sup>

注：与对照组比较，<sup>##</sup> $P<0.01$ ；与模型组比较，<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ 。

3.2 五仁丸加减方对肥胖小鼠腰围的影响 如表 2 所示，干预 60 d 后与对照组比较，模型组小鼠腰围增加 ( $P<0.05$ )；与模型组比较，阳性组和五仁丸加减方各剂量组小鼠腰围均缩小 ( $P<0.01$ )。

表 2 五仁丸加减方对肥胖小鼠腰围的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

组别	腰围/cm
对照组	8.46±0.71
模型组	9.13±0.53 <sup>#</sup>
阳性组	8.07±0.33 <sup>**</sup>
五仁丸加减方低剂量组	8.10±0.52 <sup>**</sup>
五仁丸加减方中剂量组	8.35±0.26 <sup>**</sup>
五仁丸加减方高剂量组	8.13±0.19 <sup>**</sup>

注：与对照组比较，<sup>#</sup> $P<0.05$ ；与模型组比较，<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ 。

3.3 五仁丸加减方对肥胖小鼠摄食量的影响 如图 1 所示，各组小鼠摄食量无明显差异 ( $P>0.05$ )，表明五仁丸加减方对肥胖的抑制作用与摄食量无关。

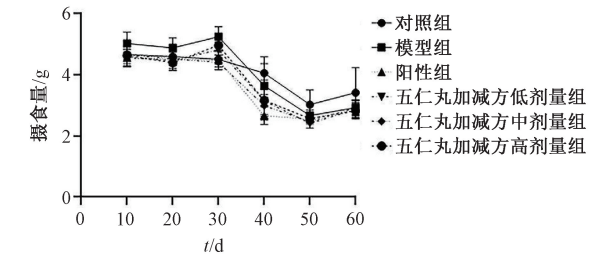


图 1 五仁丸加减方对肥胖小鼠摄食量的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

3.4 五仁丸加减方对肥胖小鼠脂肪蓄积的影响 如图 2、表 3 所示，与对照组比较，模型组小鼠内脏脂肪、总脂肪含量均增加 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，阳性组和五仁丸加减方各剂量组小鼠内脏脂肪含量均降低 ( $P<0.01$ )，除五仁丸加减方低剂量组外，其余给药组小鼠总脂肪含量均增加 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。

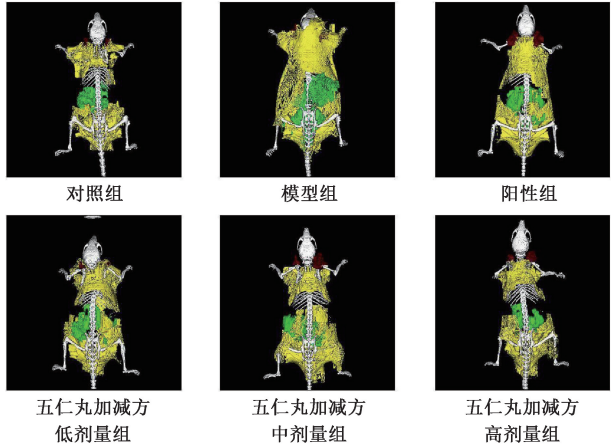


图 2 各组小鼠体内脂肪蓄积情况

3.5 五仁丸加减方对肥胖小鼠肾周脂肪、附睾脂肪含量的影响 如表 4 所示，与对照组比较，模型组小鼠肾周脂肪、附睾脂肪含量均增加 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，阳性组和五仁丸加减方中、高剂量组肾周脂肪均减少 ( $P<0.05$ )，

表 3 五仁丸加减方对肥胖小鼠内脏脂肪、总脂肪含量的影响 (cm<sup>3</sup>,  $\bar{x}\pm s$ , n=10)

组别	内脏脂肪	总脂肪
对照组	61.58±25.11	197.94±22.99
模型组	150.83±12.10 <sup>##</sup>	324.33±12.55 <sup>##</sup>
阳性组	71.68±17.20 <sup>**</sup>	162.51±4.60 <sup>**</sup>
五仁丸加减方低剂量组	89.83±21.33 <sup>**</sup>	308.85±14.38
五仁丸加减方中剂量组	58.75±20.21 <sup>**</sup>	253.87±40.47 <sup>*</sup>
五仁丸加减方高剂量组	38.20±11.19 <sup>**</sup>	211.20±35.73 <sup>**</sup>

注：与对照组比较，<sup>##</sup>*P*<0.01；与模型组比较，<sup>\*</sup>*P*<0.05，<sup>\*\*</sup>*P*<0.01。

而五仁丸加减方低剂量组无明显变化 (*P*>0.05)，阳性组和五仁丸加减方各剂量组附睾脂肪均减少 (*P*<0.05, *P*<0.01)。

3.6 五仁丸加减方对肥胖小鼠血清脂质水平的影响 如表 5 所示，与对照组比较，模型组小鼠血清 TG、TC、LDL

表 5 五仁丸加减方对肥胖小鼠血清脂质水平的影响 (mmol/L,  $\bar{x}\pm s$ , n=10)

组别	TG	TC	LDL-C	HDL-C
对照组	0.86±0.20	3.36±0.26	1.01±0.10	3.92±0.30
模型组	1.65±0.33 <sup>#</sup>	5.18±0.26 <sup>##</sup>	1.35±0.07 <sup>#</sup>	2.93±0.11 <sup>#</sup>
阳性组	0.56±0.10 <sup>*</sup>	3.55±0.28 <sup>**</sup>	1.00±0.15 <sup>*</sup>	3.80±0.26 <sup>*</sup>
五仁丸加减方低剂量组	0.89±0.16 <sup>*</sup>	4.60±0.07 <sup>*</sup>	1.33±0.22	2.90±0.48
五仁丸加减方中剂量组	0.87±0.21 <sup>*</sup>	4.34±0.21 <sup>*</sup>	1.04±0.09 <sup>*</sup>	3.20±0.06 <sup>*</sup>
五仁丸加减方高剂量组	0.65±0.16 <sup>*</sup>	3.76±0.21 <sup>**</sup>	0.96±0.17 <sup>*</sup>	3.87±0.17 <sup>**</sup>

注：与对照组比较，<sup>#</sup>*P*<0.05，<sup>##</sup>*P*<0.01；与模型组比较，<sup>\*</sup>*P*<0.05，<sup>\*\*</sup>*P*<0.01。

3.7 五仁丸加减方对肥胖小鼠脂肪组织形态的影响 如图 3 所示，正常组小鼠脂肪细胞较完整，体积较小；与对照组比较，模型组小鼠脂肪细胞体积明显增大，脂肪充盈，视

表 4 五仁丸加减方对肥胖小鼠脂肪含量的影响 (g,  $\bar{x}\pm s$ , n=10)

组别	肾周脂肪	附睾脂肪
对照组	0.28±0.14	0.59±0.29
模型组	0.77±0.27 <sup>##</sup>	1.62±0.46 <sup>##</sup>
阳性组	0.37±0.17 <sup>**</sup>	0.95±0.38 <sup>**</sup>
五仁丸加减方低剂量组	0.81±0.25	1.15±0.29 <sup>*</sup>
五仁丸加减方中剂量组	0.49±0.24 <sup>*</sup>	1.13±0.41 <sup>*</sup>
五仁丸加减方高剂量组	0.47±0.21 <sup>*</sup>	1.00±0.35 <sup>**</sup>

注：与对照组比较，<sup>##</sup>*P*<0.01；与模型组比较，<sup>\*</sup>*P*<0.05，<sup>\*\*</sup>*P*<0.01。

水平均升高 (*P*<0.05, *P*<0.01)，HDL-C 水平降低 (*P*<0.05)；与模型组比较，阳性组和五仁丸加减方各剂量组小鼠血清 TG、TC 水平均降低 (*P*<0.05, *P*<0.01)，阳性组和五仁丸加减方中、高剂量组小鼠血清 LDL-C 水平均降低 (*P*<0.05)，HDL 水平均升高 (*P*<0.05, *P*<0.01)。

野下细胞数量减少；五仁丸加减方干预后，各剂量组小鼠脂肪细胞体积和形态均有不同程度的改善。

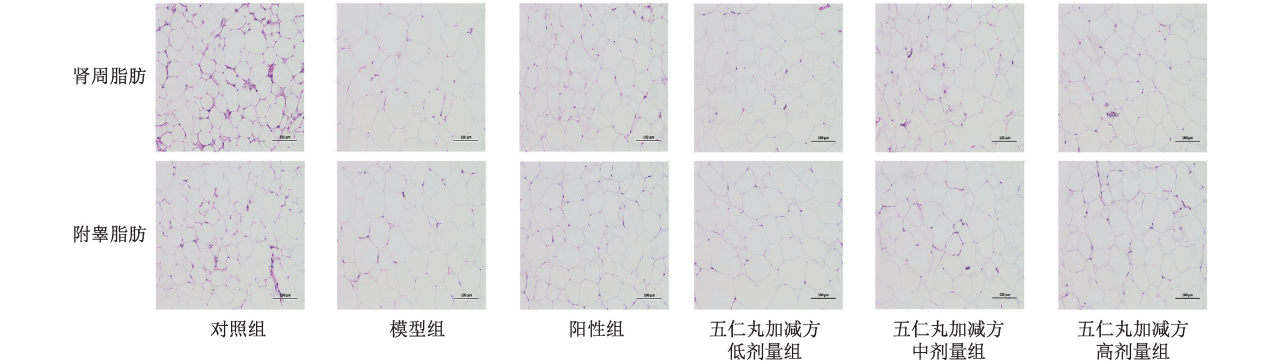


图 3 五仁丸加减方对肥胖小鼠肾周脂肪、附睾脂肪组织形态的影响 (×100)

4 讨论

五仁丸加减方是润肠通便经典名方五仁丸（杏仁、桃仁、郁李仁、柏子仁）的调整方剂，方中添加了火麻仁、决明子、莱菔子 3 味药材，能够通过增强行气、促进润肠通便，达到减肥功效。研究表明，火麻仁能够抑制高脂血症大鼠炎症和氧化应激，降低肝组织的脂质聚积，发挥降脂保肝作用<sup>[13]</sup>；决明子能够通过改善糖脂代谢，降低炎症因子生成，防止高脂血症发生<sup>[14]</sup>；莱菔子水溶性生物碱能够降低 C57BL/6J 小鼠血脂和一氧化氮水平，改善高脂饲料

喂养造成的肥胖<sup>[15]</sup>，以上研究结果提示，五仁丸加减方具有改善肥胖的潜力。因此，本研究建立高脂饮食诱导的小鼠肥胖模型，同时给予五仁丸加减方，评价该方对小鼠脂肪蓄积、血脂水平异常、脂肪组织病变的影响，探究其对肥胖的预防作用。

肥胖以体内脂肪过度蓄积、体质量超常为主要特征<sup>[16]</sup>，因此，控制脂肪含量、减轻体质量是防治肥胖的关键，高脂饮食诱导是建立肥胖动物模型的主要方式之一。本研究发现，模型组小鼠经高脂饲料喂养 60 d 后，体质量



较对照组升高 21%，达到了肥胖模型的标准<sup>[17]</sup>，且腰围增加明显；给药组小鼠体质量和腰围降低，初步明确了五仁丸加减方对肥胖具有预防作用。当人体能量的摄入高于消耗时，过多的能量以脂肪形式存储于体内，引起肥胖<sup>[18]</sup>，因此，可以通过限制卡路里摄入和/或增加能量消耗来预防肥胖。本研究首先对小鼠饮食量进行了统计，结果发现，五仁丸加减方对小鼠的食物摄入量无明显影响，表明五仁丸加减方的减肥作用与限制饮食无关。进一步通过 CT 分析小鼠体内脂肪蓄积程度，发现五仁丸加减方能够减少小鼠内脏脂肪及总脂肪蓄积，且有效控制肾周脂肪及附睾脂肪含量的增加，提示其对小鼠肥胖的预防作用是通过促进脂肪消耗完成的。肥胖患者血脂水平通常是异常的，TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 是衡量血脂健康与否的重要指标<sup>[19-20]</sup>，五仁丸加减方能够降低肥胖小鼠血清 TG、TC、LDL-C 水平，提高 HDL-C 水平，从而维护血脂环境健康。此外，肾周、附睾脂肪组织病理结果显示，相较于模型组，五仁丸加减方组的脂肪细胞数量增多，体积减小，进一步说明该方对小鼠肥胖的预防作用。

综上所述，五仁丸加减方能够抑制高糖饮食诱导的小鼠体质量和腰围增加，预防小鼠肥胖，可能与控制脂肪蓄积、调控血脂水平、改善脂肪组织病理环境相关。本研究为五仁丸加减方预防肥胖提供数据支撑，也为其今后研发提供理论基础。

参考文献：

[ 1 ] Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj J I, *et al.* Diet, gut microbiota, and obesity: Links with host genetics and epigenetics and potential applications[J]. *Adv Nutr*, 2019, 10 ( suppl\_1 ): S17-S30.

[ 2 ] 付王威,姚于飞,王蕊艳,等. 基于肠-脑对话的食物奖赏在肥胖中的作用[J]. 中国食品学报, 2022, 22 ( 2 ): 369-375.

[ 3 ] Piché M E, Tchernof A, Després J P. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases[J]. *Circ Res*, 2020, 126 ( 11 ): 1477-1500.

[ 4 ] Caballero B. Humans against obesity: Who will win[J]. *Adv Nutr*, 2019, 10( suppl\_1 ): S4-S9.

[ 5 ] 冯 云. 便秘与肥胖的亲密关系[J]. 百科知识, 2007, 12 ( 24 ): 27-28.

[ 6 ] 黎 蓉. 通便减肥美容颜[J]. 饮食科学, 2004( 6 ): 10-11.

[ 7 ] 郑丽华. 便秘和肥胖的中医分型治疗及药茶调理[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43( 3 ): 89-91.

[ 8 ] 郭旭光. 减肥降脂的十种中药[J]. 家庭医学, 2020( 4 ): 25.

[ 9 ] 胡仲秋. 五仁丸加味治疗老年便秘[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31( 22 ): 8-9.

[ 10 ] 周黎红, 李红燕, 刘世茹. 刘世茹教授运用参苓白术散合五仁丸加减治疗功能性便秘的经验总结[J]. 中国肛肠病杂志, 2019, 39( 2 ): 69-70.

[ 11 ] 顾志坚, 林 江. 便秘常用中药作用机制研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52( 5 ): 87-93.

[ 12 ] 刘 勇, 张 珍, 李鲁新, 等. 膨化薏仁米对肥胖大鼠脂质代谢及肝脏氧化应激的影响[J]. 中国医学创新, 2021, 18 ( 35 ): 22-26.

[ 13 ] 段素素. 纯火麻仁汁对高脂血症大鼠的降脂作用及机制研究[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2021.

[ 14 ] 王永辉, 高 丽, 周文静, 等. 决明子乙醇提取物对高脂血症模型大鼠糖脂代谢及相关炎症细胞因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20( 7 ): 178-181.

[ 15 ] 李 伟. 莱菔子水溶性生物碱对 C57BL-6J 小鼠血脂及 NO 水平影响的实验研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2011.

[ 16 ] 覃滢玉, 刘佳瑞, 郑瑞茂. 肥胖治疗的研究进展[J]. 生理科学进展, 2020, 51( 3 ): 167-173.

[ 17 ] 赵艳利, 毛 雨, 康志强, 等. 瓜蒌皮提取物通过调控 PI3K/AKT 信号通路介导的自噬而减轻肥胖小鼠慢性炎症[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38( 1 ): 96-104.

[ 18 ] Petridou A, Siopi A, Mougios V. Exercise in the management of obesity[J]. *Metabolism*, 2019, 92: 163-169.

[ 19 ] 游 翕, 张 林, 姚俊鹏, 等. 食源性肥胖动物模型评价的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36( 4 ): 2184-2187.

[ 20 ] Qu J, Tan S, Xie X, *et al.* *Dendrobium officinale* polysaccharide attenuates insulin resistance and abnormal lipid metabolism in obese mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 659626.