

# 苍术酮对肥胖斑马鱼的降脂作用

王梦羽<sup>1</sup>, 沈洁<sup>2#</sup>, 刘杰<sup>2</sup>, 李强<sup>3</sup>, 戴梦<sup>2</sup>, 夏聪<sup>1</sup>, 盛昭园<sup>2\*</sup>

(1. 上海中医药大学研究生院, 上海 201203; 2. 上海市中西医结合医院, 上海 200082; 3. 复旦大学附属儿科医院, 上海 201102)

**摘要:** **目的** 探究苍术酮对肥胖斑马鱼的降脂作用。**方法** 斑马鱼幼鱼随机分为正常组、模型组和苍术酮低、中、高浓度组 (0.2、0.4、0.8  $\mu\text{g/mL}$ ), 蛋黄液干预 72 h 后给药 24 h。记录幼鱼体质量, 试剂盒检测 TC、TG、HDL-C 水平, HE 染色和油红 O 染色观察肝脏形态学变化, 转录组测序和 PCR 技术分析相关信号通路及基因表达情况, Pearson 相关性分析对相关差异基因与各脂质指标进行相关性分析。**结果** 与模型组比较, 苍术酮高浓度组体质量和 TC、TG 水平均降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), HDL-C 水平均升高 ( $P<0.01$ ), 苍术酮各浓度组均可改善斑马鱼肝脏脂质累积状态。苍术酮可上调 PPAR 信号通路中 *apoa1a* mRNA 表达 ( $P<0.01$ ), 下调 *fabp2* mRNA 表达 ( $P<0.01$ )。TC 及 TG 水平、肝脏脂肪变性率、肝脏脂质沉积面积比与 *apoa1a* 基因呈负相关 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 与 *fabp2* 基因呈正相关 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); HDL 水平与 *apoa1a* 基因呈正相关 ( $P<0.01$ ), 与 *fabp2* 基因呈负相关 ( $P<0.01$ )。**结论** 苍术酮对肥胖斑马鱼有较好的降脂作用, 可能与调控 PPAR 通路以调节脂质代谢, 从而抑制脂肪累积有关。

**关键词:** 苍术酮; 肥胖症; 斑马鱼; PPAR 通路; *apoa1a*; *fabp2*

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2024)04-1360-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.04.049

肥胖症是一种身体脂肪过度堆积的慢性代谢性疾病, 由膳食、遗传、某些药物或环境等导致的内分泌或脂质代谢紊乱所致<sup>[1]</sup>, 2016 年我国成年人患病率增长至 26.4%, 而 2020 年超过 50%<sup>[2]</sup>。中医认为, 肥胖病机乃胃强脾弱而生痰湿, 健脾疏肝降脂方以“健脾疏肝”为治法治疗肥胖症, 以期标本兼治, 且在治疗肥胖症方面取得良好效果<sup>[3-5]</sup>。课题组前期对健脾疏肝降脂方中药物主要单体进行降脂作用初筛研究, 发现苍术酮降脂作用明显, 也有相关研究报道苍术酮具有降低血脂的作用<sup>[6-7]</sup>。因此, 本研究通过建立蛋黄液诱导斑马鱼肥胖模型, 探究健脾疏肝降脂方中有效单体苍术酮对肥胖症的降脂作用及其机制, 以期为该方在临床上治疗肥胖症提供实验科学依据。

## 1 材料

**1.1 动物** 野生型 AB 品系受精后第 5 天 (5 days post-fertilization, 5dpf) 斑马鱼幼鱼, 由复旦大学附属儿科医院斑马鱼研究平台提供, 饲养于斑马鱼养殖系统 (北京爱生科技发展有限公司), 水温 28.5  $^{\circ}\text{C}$ , 14 h 光照/10 h 黑暗, 饲养条件参照《Zebrafish Book》<sup>[8]</sup>。

**1.2 试剂** 苍术酮 (上海源叶生物科技有限公司, 批号

B24634)。蛋黄粉 (上海源叶生物科技有限公司, 批号 S30910); 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 批号 A111-1-1、A110-1-1、A112-1-1); HE 染液 (上海经科化学科技有限公司, 批号 71014460); 油红 O 染色液 (北京索莱宝科技有限公司, 批号 G1261)。

**1.3 仪器** H500S 型体视显微镜 (日本尼康公司); BSA223S-CW 型电子天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; Centrifuge 5417R 型离心机 (德国 Eppendorf 公司); Qsonica 型超声破碎匀浆仪 (美国 Misonix 公司); 3750 型冰冻切片机 (美康生物科技股份有限公司); NovaSeq6000 型高通量测序仪 (美国 Illumina 公司)。

## 2 方法

**2.1 毒理实验** 在体视显微镜下筛选发育正常的 5dpf 斑马鱼幼鱼 50 尾, 随机分成 5 组饲养于胚胎蓝水中, 因目前斑马鱼与人类用药之间的换算没有明确公式, 故本研究参照文献 [9], 分别按 1、2、4 倍浓度梯度设定苍术酮给药质量浓度为 3.2、1.6、0.8、0.4、0.2  $\mu\text{g/mL}$ , 将 5 组幼鱼

**收稿日期:** 2023-12-25

**基金项目:** 上海市虹口区“国医强优”三年行动计划中医药科研基金项目 (HGY-KY-2018-31); 上海市虹口区第二轮“国医强优”三年行动计划项目 (HKGYYXM-2022-15); 上海市中医药传承创新发展三年行动计划项目 [ZY (2021-2023) 0209-07]; 上海市虹口区卫生健康委员会中医药科研课题 (HKQ-ZYY-2021-01)

**作者简介:** 王梦羽 (1997—), 女, 硕士生, 研究方向为心血管。Tel: (021) 65415910-5296, E-mail: wangmengyu\_03@163.com

**#共同第一作者:** 沈洁 (1984—), 女, 硕士生, 主治医师, 研究方向为心血管。Tel: (021) 65415910-5296, E-mail: 394958194@qq.com

**\*通信作者:** 盛昭园 (1972—), 女, 博士生, 硕士生导师, 研究方向为心血管。Tel: (021) 65415910-5296, E-mail: rjwm@163.com

置于 6 孔板中，每孔 10 尾，在 2 mg/mL 蛋黄液中饲养 72 h，每孔按分组加入相应质量浓度苍术酮 6 mL，干预 24 h，观察各组幼鱼死亡情况，公式为死亡率=（死亡斑马鱼尾数/总斑马鱼尾数）×100%。

2.2 造模、分组及给药 显微镜下筛选 5dpf 斑马鱼幼鱼共 150 尾，随机分为正常组（胚胎蓝水）、模型组（2 mg/mL 蛋黄液）和苍术酮低、中、高浓度组（0.8、0.4、0.2 μg/mL，根据毒理实验筛得）。将 5 组幼鱼置于 6 孔板中，每组 3 孔，每孔 10 尾，模型组和苍术酮各浓度组于 2 mg/mL 蛋黄液中饲养 72 h 建立肥胖模型，其间每天换液，蛋黄液现配现用，72 h 后每孔按分组加药 6 mL 后再干预 24 h。

2.3 体质量测定 将斑马鱼幼鱼按分组于电子天平上称定体质量，每组重复 3 次。

2.4 脂质水平检测 斑马鱼幼鱼冰水浴安乐死后，按相关检测试剂盒说明书操作，采用超声破碎匀浆仪制备匀浆，于 4 ℃ 下离心后取上清液，检测 TC、TG、HDL-C 水平。

2.5 斑马鱼肝脏组织学分析 斑马鱼幼鱼于 4% 多聚甲醛中固定 24 h 以上，用于 HE 染色者于石蜡切片机上切 5~8 μm 切片，脱蜡后染色；用于油红 O 染色者使用 OCT 包埋，于冰冻切片机上切 9 μm 切片后染色。再于显微镜下观察组织形态学，并进行相应图像分析。

2.6 转录组学测序

2.6.1 RNA 抽提与 RNA-seq 测序 根据药效学结果，选取正常组、模型组与苍术酮高浓度组斑马鱼进行检测，每组 10 尾。RNA 抽提操作在 RNase-free 的环境下完成，提取的总 RNA 经纯化后质检，合格时进行 mRNA 富集与片段化处理，依次经一链、二链 cDNA 合成，末端修复纯化双链 cDNA，连接测序接头加 A 尾，进行 PCR 扩增，使用 Agilent 法生成文库并经文库质检合格后，高通量测序仪设定 PE150 模式上机测序，产生双端数据用于后续分析。

2.6.2 基因差异表达分析 使用 Hisa2 v2.0.4 软件中的 spliced mapping 算法对预处理后的 reads 进行基因组比对，以便获得 reads 在参考基因组 Danio rerio; ensembl\_ GRCz10 上的位置信息。应用 edgeR 进行样本间差异基因分析，得到 *P* 值进行多重假设检验校正，通过控制 False Discovery Rate 来决定阈值<sup>[10]</sup>，校正后的 *P* 值即 *q* 值，根据 FPKM 值计算差异表达倍数，即 Fold-change。以 *q* 值<0.05 和 Fold-change>2 作为条件，筛选出差异表达基因。

2.6.3 差异表达基因 GO、KEGG 富集分析 采用超几何测试，将符合条件的差异表达基因与整个基因组的背景进行比较，以 *q* 值<0.05 为显著水平，筛选在差异基因表达中显著富集的 GO 条目。基于 KEGG 数据库，将差异基因比对到各个信号通路，通过差异表达基因的 KEGG 通路分析展示出与其对应的通路条目。

2.7 RT-qPCR 法检测 *apoa1a*、*fabp2* mRNA 表达 参照试剂盒说明书提取总 RNA，经逆转录后进行荧光定量 PCR 扩增（95 ℃ 2 min，95 ℃ 5 s，60 ℃ 10 s，45 个循环）。以

*GAPDH* 为内参，用 2<sup>-ΔΔCT</sup> 法计算 *apoa1a*、*fabp2* mRNA 相对表达量，引物列见表 1。

表 1 引物序列

基因	序列
<i>GAPDH</i>	正向 5'-GGCAAGCTTACTGCTATGGC-3'
	反向 5'-GCAGGTTTCTCAAGACGGAC-3'
<i>apoa1a</i>	正向 5'-GAAAGCCCTTGACAACCTGG-3'
	反向 5'-CAACTGGGTGGAGATGGTCT-3'
<i>fabp2</i>	正向 5'-TGAAGATCACCTGGAGCAG-3'
	反向 5'-CGTGTCTCCCTCTATGACCC-3'

2.8 统计学分析 通过 SPSS 26.0 软件进行处理，计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，多组间比较采用单因素方差分析，Pearson 相关性检验进行相关性分析。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 毒理实验 5dpf 斑马鱼幼鱼经蛋黄液干预 72 h、苍术酮干预 24 h 后，3.2、1.6、0.8、0.4、0.2 μg/mL 下死亡率分别为 58%、50%、0、0、0；当质量浓度范围为 0.2~0.8 μg/mL 时，死亡率为 0。因此，选择 0.8、0.4、0.2 μg/mL 分别作为高、中、低质量浓度。

3.2 苍术酮对肥胖斑马鱼体质量的影响 如表 2 所示，与正常组比较，模型组斑马鱼幼鱼体质量增加（*P*<0.05）；与模型组比较，苍术酮高浓度组斑马鱼幼鱼体质量减少（*P*<0.05）。

表 2 各组斑马鱼体质量比较（ $\bar{x} \pm s$ ，*n*=10）

组别	体质量/μg
正常组	3.833±1.443
模型组	20.833±13.137 <sup>#</sup>
苍术酮低浓度组	14.667±6.714
苍术酮中浓度组	8.333±2.082
苍术酮高浓度组	6.200±4.703 <sup>*</sup>

注：与正常组比较，<sup>#</sup>*P*<0.05；与模型组比较，<sup>\*</sup>*P*<0.05。

3.3 苍术酮对肥胖斑马鱼脂质水平的影响 如表 3 所示，与正常组比较，模型组斑马鱼幼鱼 TC、TG 水平升高（*P*<0.01），HDL-C 水平降低（*P*<0.01）；与模型组比较，苍术酮高浓度组 TC、TG 水平降低（*P*<0.01），HDL-C 水平升高（*P*<0.01），中浓度组 TG 水平降低（*P*<0.05），HDL-C 水平升高（*P*<0.01），低浓度组 HDL-C 水平升高（*P*<0.05）。

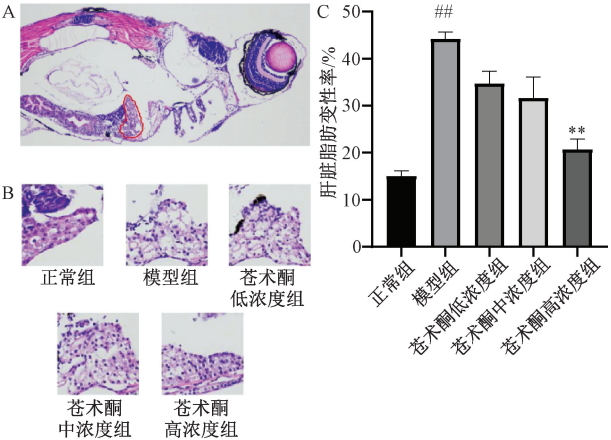
表 3 各组斑马鱼 TC、TG、HDL-C 水平比较（mmol/g prot， $\bar{x} \pm s$ ，*n*=10）

组别	TC	TG	HDL-C
正常组	0.025±0.004	0.009±0.003	0.167±0.015
模型组	0.056±0.009 <sup>##</sup>	0.074±0.004 <sup>##</sup>	0.098±0.017 <sup>##</sup>
苍术酮低浓度组	0.054±0.006	0.050±0.021	0.136±0.016 <sup>*</sup>
苍术酮中浓度组	0.053±0.001	0.049±0.006 <sup>*</sup>	0.142±0.017 <sup>**</sup>
苍术酮高浓度组	0.035±0.002 <sup>**</sup>	0.015±0.007 <sup>**</sup>	0.154±0.006 <sup>**</sup>

注：与正常组比较，<sup>##</sup>*P*<0.01；与模型组比较，<sup>\*</sup>*P*<0.05，<sup>\*\*</sup>*P*<0.01。

3.4 苍术酮对肥胖斑马鱼肝脏组织形态的影响 如图 1 所

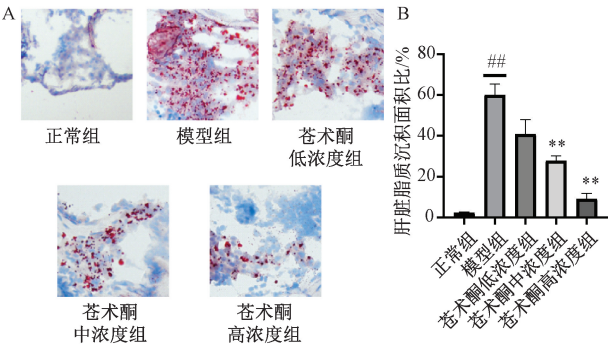
示,正常组斑马鱼幼鱼肝脏组织形态正常,排列紧密,结构整齐,肝细胞未见异常;模型组可见肝脏组织有大量脂滴空泡且肝细胞排列不规则,结构松散,肝脏脂肪变性率较正常组升高 ( $P<0.01$ );经苍术酮干预后随着质量浓度逐渐增加,肝脏组织中的脂滴逐渐减少,肝脏细胞排列逐渐紧密,形态趋向正常,肝脏脂肪变性率较模型组逐渐下降,且高浓度组效果最佳 ( $P<0.01$ )。



注: A 为肝脏 HE 切片 ( $\times 100$ ), B 为肝脏 HE 染色 ( $\times 200$ ), C 为肝脏脂肪变性率。与正常组比较,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ 。

图 1 各组斑马鱼肝脏脂肪变性情况 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ )

3.5 苍术酮对肥胖斑马鱼肝脏脂质积累的影响 如图 2 所示,正常组基本无红色脂滴;与正常组比较,模型组肝细胞之间弥散大量红色脂滴,脂质沉积明显 ( $P<0.01$ );与模型组比较,苍术酮各浓度组肝脏细胞之间的红色脂滴面积随着浓度增加逐渐减小,其中中、高浓度组肝脏脂质沉积面积降低 ( $P<0.01$ )。



注: A 为肝脏油红 O 染色 ( $\times 200$ ), B 为肝脏脂质沉积面积比。与正常组比较,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ 。

图 2 各组肥胖斑马鱼肝脏脂质积累情况 ( $\times 200$ ) ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ )

3.6 转录组测序

3.6.1 主成分分析 图 3 显示,正常组、模型组与苍术酮组样本间的距离较远,可以明显区分开,即存在基因在转录水平上的差异。

3.6.2 差异基因筛选 将正常组、模型组与苍术酮组进行

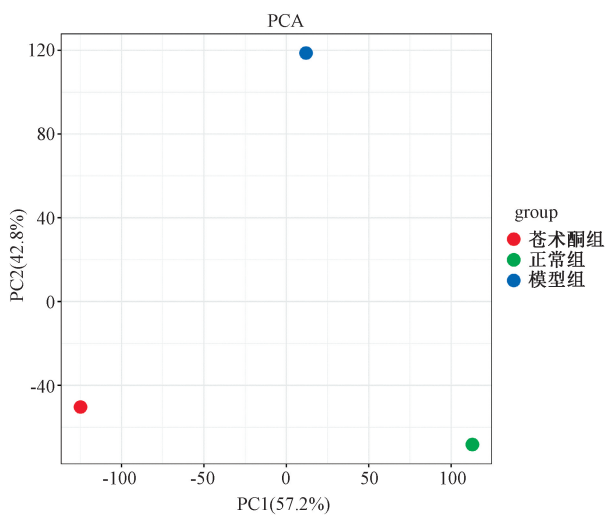
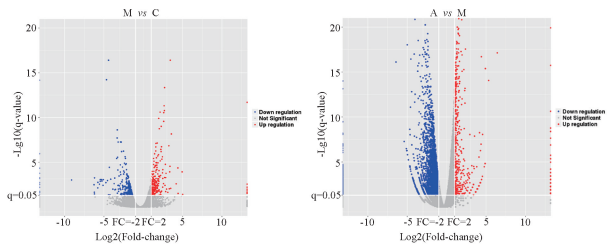


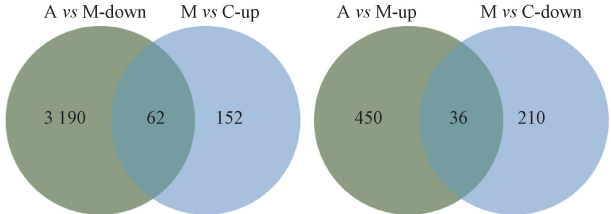
图 3 3 组间 PCA 分析图

两两比较,模型组与正常组之间有 460 个差异表达基因,与正常组比较,模型组有 214 个基因表达上调,246 个基因表达下调;苍术酮组与模型组之间有 3 738 个差异表达基因,与模型组比较,苍术酮组有 486 个基因表达上调,3 252 个基因表达下调。根据以上各组差异基因上下调的关系情况绘制差异基因火山图,见图 4,并筛选出同时满足苍术酮组较模型组下调、模型组较正常组上调的差异表达基因有 62 个,同时满足苍术酮组较模型组上调、模型组较正常组下调的差异表达基因有 36 个,3 组共筛选出符合上述条件的显著差异基因 98 个,见图 5。采用 MCC 算法,筛选出连接度最高的前 20 个 Hub 基因,分别为 *hmgcr*、*hmgcs1*、*sqlea*、*lss*、*sc5d*、*msmo1*、*pmt*、*cyp51*、*cyp7a1a*、*abcg8*、*fads2*、*abcg5*、*apoa1a*、*apoea*、*zgc*: 194131、*fabp10a*、*apoa2*、*zgc*: 161979、*fabp2*、*apoa1b*,见图 6。



注: C 为正常组, M 为模型组, A 为苍术酮组。

图 4 3 组间差异基因火山图



注: C 为正常组, M 为模型组, A 为苍术酮组。

图 5 3 组间共同差异基因韦恩图



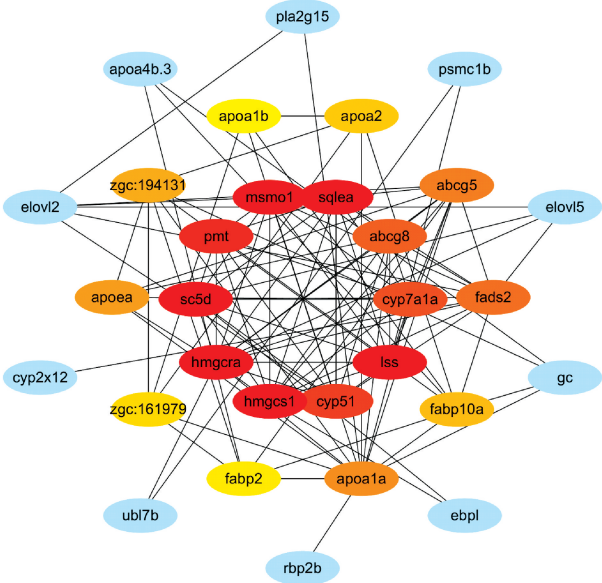
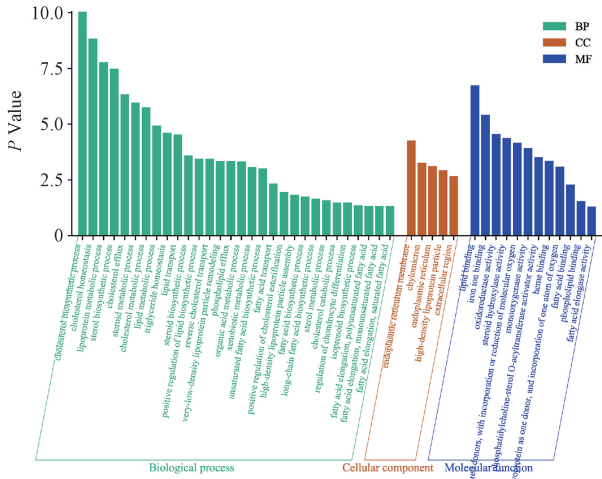


图 6 差异表达 Hub 基因示意图

3.6.3 GO 分析 3 组符合条件的 98 个差异表达基因共参与了 30 个生物学过程，涉及胆固醇生物合成过程、胆固醇代谢过程、高密度脂蛋白颗粒组装、脂蛋白代谢过程等；差异表达基因富含 5 个细胞组分，涉及乳糜微粒、高密度脂蛋白颗粒等；注释基因参与 12 个分子功能，涉及脂质结合、脂肪酸结合、磷脂结合等，见图 7。



注：BP 为生物学过程，CC 为细胞组分，MF 为分子功能。

图 7 差异表达基因 GO 功能富集柱状图

3.6.4 KEGG 分析 结果见图 8。由此可知，正常组、模型组和苍术酮组均有涉及肥胖症相关信号通路，分别为 PPAR 信号通路、类固醇生物合成、不饱和脂肪酸的生物合成、脂肪酸代谢与代谢途径。结合 KEGG 分析与图 8，选定 PPAR 信号通路中的载脂蛋白 A1 (*apoa1a*) 和脂肪酸结合蛋白 2 (*fabp2*) 进行后续验证。

3.7 苍术酮对肥胖斑马鱼 *apoa1a*、*fabp2* mRNA 表达的影响 如图 9 所示，与正常组比较，模型组 *apoa1a* mRNA 表达降低 ( $P<0.01$ )，*fabp2* mRNA 表达升高 ( $P<0.01$ )；与

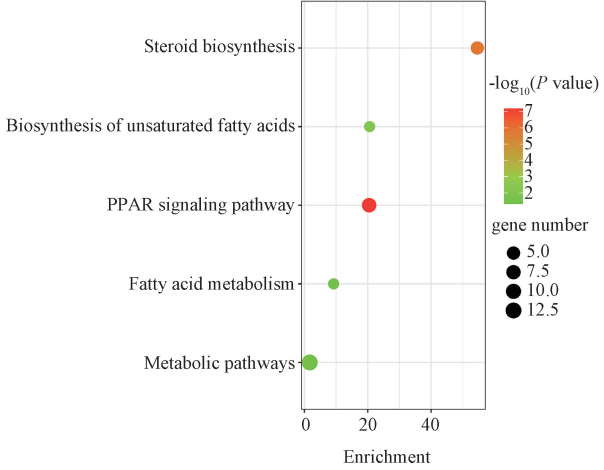
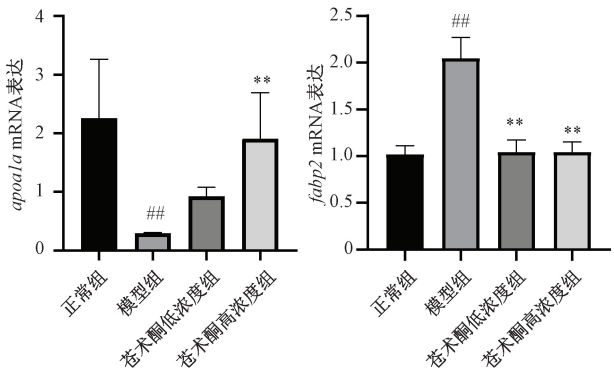


图 8 差异表达基因 KEGG 通路富集散点图

模型组比较，苍术酮高浓度组 *apoa1a* mRNA 表达升高 ( $P<0.01$ )，各浓度组 *fabp2* mRNA 表达降低 ( $P<0.01$ )，与 RNA-seq 结果相似。



注：与正常组比较，## $P<0.01$ ；与模型组比较，\*\* $P<0.01$ 。

图 9 各组斑马鱼 *apoa1a*、*fabp2* mRNA 表达比较 ( $\bar{x}\pm s$ ， $n=30$ )

3.8 *apoa1a*、*fabp2* 基因与脂质水平的相关性分析 表 4 显示，TC 及 TG 水平、肝脏脂肪变性率、肝脏脂质沉积面积比与 *apoa1a* 基因呈负相关 ( $P<0.05$ ， $P<0.01$ )，HDL 水平与 *apoa1a* 基因呈正相关 ( $P<0.01$ )；TC 及 TG 水平、肝脏脂肪变性率、肝脏脂质沉积面积比与 *fabp2* 基因呈正相关 ( $P<0.05$ ， $P<0.01$ )，HDL 水平与 *fabp2* 基因呈负相关 ( $P<0.01$ )。

表 4 *apoa1a* 基因、*fabp2* 基因与各脂质指标的相关性

指标	<i>apoa1a</i>		<i>fabp2</i>	
	$r_s$ 值	$P$ 值	$r_s$ 值	$P$ 值
TC 水平	-0.665	0.018	0.598	0.040
TG 水平	-0.739	0.006	0.728	0.007
HDL 水平	0.789	0.002	-0.784	0.003
肝脏脂肪变性率	-0.776	0.003	0.727	0.007
肝脏脂质沉积面积比	-0.746	0.005	0.807	0.002

4 讨论

当前，超重、肥胖形势表现为上升速度较快，流行水

平较高，全人群均受影响<sup>[2]</sup>。近年来，中医在肥胖症等代谢性疾病方面的研究逐渐展现优势<sup>[11-13]</sup>。健脾疏肝降脂方中君药苍术统领全方发挥健脾燥湿之功，苍术主要化学成分为挥发油，倍半萜类化合物是挥发油的主要组成部分，苍术酮约占 20%，是苍术的标志性成分<sup>[14-15]</sup>。

复方中药有效成分众多，斑马鱼模型作为高通量药物筛选模型更具优势，现代研究不仅成功通过高脂饮食喂养或过度喂养成功建立肥胖模型，明确了斑马鱼饮食诱导引起的肥胖与哺乳动物肥胖在 SREBF-1、PPAR $\alpha/\gamma$ 、NR1H3、LEP 等信号通路具有共同的病理生理学途径，还借助成功诱导的肥胖斑马鱼模型证实多种中药单体具有抑制脂质积累、调节脂质代谢的作用<sup>[16-17]</sup>。斑马鱼的血糖、TG、TC 是降脂作用研究中最常用的 3 个指标，同时肝脏是脂肪代谢主要场所，故选择 HE 染色和油红 O 染色进行肥胖斑马鱼形态学观察<sup>[18]</sup>。本研究显示，模型组较正常组 TC、TG 水平升高，HDL-C 水平降低；与模型组比较，苍术酮各浓度组 TC、TG 水平有所降低，且 HDL-C 水平呈上升趋势，尤以高浓度组效果明显。肝脏形态学也显示，苍术酮可以改善蛋黄液诱导肥胖斑马鱼造成的肝脏脂肪变性。

过氧化物酶体增殖物激活受体（PPAR）是由脂肪酸及其衍生物激活的核激素受体，PPAR 是人体代谢相关疾病的重要靶点，参与调节过氧化物酶体增殖的能量代谢、细胞分化和炎症反应<sup>[19]</sup>。*apoa1a* 作为 HDL 的主要载脂蛋白，其突变或失活会阻止 HDL 的合成<sup>[20]</sup>，而 *fabp2* 参与膳食脂质吸收和脂质摄取和吸收，其过表达会使得 TC 与 TG 水平升高<sup>[21]</sup>。本研究结果提示，苍术酮可能通过上调 *apoa1a* 的表达，进而升高 HDL 水平；下调 *fabp2* 表达，减少 TC 与 TG 水平，进而维持脂质代谢稳态。

综上所述，苍术酮对肥胖斑马鱼模型具有良好的降脂作用，且呈一定浓度依赖性，其可能通过调控 PPAR 信号通路以调节脂质代谢、抑制脂质积累发挥降脂作用。

参考文献：

[ 1 ] Kleinert M, Clemmensen C, Hofmann S M, *et al.* Animal models of obesity and diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(3): 140-162.

[ 2 ] 管咏梅, 郭 鑫, 陈丽梅, 等. 覆盆子改善肥胖症作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(9): 5-10.

[ 3 ] 盛昭园, 胡粤杭, 刘 杰, 等. 健脾疏肝降脂方治疗单纯性肥胖的临床疗效及对瘦素脂联素的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(3): 587-590.

[ 4 ] 吴秋燕, 王佑华, 李 强, 等. 健脾疏肝降脂方对过度喂养导致的肥胖斑马鱼的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 586-588.

[ 5 ] 吴秋燕, 刘 杰, 戴 梦, 等. 健脾疏肝降脂方对过度喂养导致的肥胖斑马鱼脂质代谢的影响[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(9): 68-72.

[ 6 ] 赵子剑, 肖胜男, 赵永新, 等. 苍术药理作用的文献再评价[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(7): 607-609.

[ 7 ] 徐春花, 何卓俊, 曾 立, 等. 肥胖的发病机制以及药物治疗研究概况[J]. 中国疗养医学, 2021, 30(2): 131-135.

[ 8 ] Westerfield M. The zebrafish book: A guide for the laboratory use of zebrafish (*Brachydanio rerio*) [M]. Eugene: University of Oregon Press, 1993.

[ 9 ] 陈 侃, 王长谦, 范虞琪, 等. 斑马鱼平台研究七种中药单体的降脂作用[J]. 生理学报, 2017, 69(1): 55-60.

[ 10 ] Maruoka N, Makino T, Urabe J. RNA-seq analysis to identify genes related to resting egg production of panarctic *Daphnia pulex*[J]. *BMC Genomics*, 2023, 24(1): 262.

[ 11 ] Ma L, Huang L, Pei H, *et al.* Pharmacological effects of the water fraction of key components in the traditional Chinese prescription Mai Tong Fang on 3T3-L1 adipocytes and ob/ob diabetic mice[J]. *Molecules*, 2014, 19(9): 14687-14698.

[ 12 ] Chen C, Kuo C, Leu Y, *et al.* Corylin reduces obesity and insulin resistance and promotes adipose tissue browning through SIRT-1 and  $\beta$ 3-AR activation [ J ]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105291.

[ 13 ] Du Y, Li D, Lu D, *et al.* Amelioration of lipid accumulations and metabolism disorders in differentiation and development of 3T3-L1 adipocytes through mulberry leaf water extract [ J ]. *Phytomedicine*, 2022, 98: 153959.

[ 14 ] 刘思佳, 姚 杰, 宋 雪, 等. 苍术属药用植物的化学成分、药理作用、临床应用概况 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41 (1): 151-154.

[ 15 ] 陈天阳, 张 萍, 成 扬. 苍术酮含量测定方法、燥性及药理作用的研究进展 [J]. 中成药, 2022, 44 (6): 1902-1905.

[ 16 ] Oka T, Nishimura Y, Zang L, *et al.* Diet-induced obesity in zebrafish shares common pathophysiological pathways with mammalian obesity[J]. *BMC Physiol*, 2010, 10: 21.

[ 17 ] Ghaddar B, Veeren B, Rondeau P, *et al.* Impaired brain homeostasis and neurogenesis in diet-induced overweight zebrafish: A preventive role from *A. borbonica* extract[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14496.

[ 18 ] 刘 露, 杨志康, 杨晓彤, 等. 斑马鱼肥胖模型的构建及在降脂物质中应用进展 [J]. 现代预防医学, 2021, 48(14): 2622-2625.

[ 19 ] Moseti D, Regassa A, Kim W K. Molecular regulation of adipogenesis and potential anti-adipogenic bioactive molecules [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(1): 124.

[ 20 ] Chung S, Park S H, Park J H, *et al.* Anti-obesity effects of medicinal plants from Asian countries and related molecular mechanisms: A review [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2021, 22 (4): 1279-1293.

[ 21 ] Huang X, Zhou Y, Sun Y, *et al.* Intestinal fatty acid binding protein: A rising therapeutic target in lipid metabolism [J]. *Prog Lipid Res*, 2022, 87: 101178.