

# 奥利司他对营养性肥胖大鼠的减肥作用

刘井如<sup>1,2</sup>, 季宇彬<sup>2</sup>, 陈明苍<sup>1\*</sup>

(1. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203;

2. 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心药物研究所博士后科研工作站, 哈尔滨 150076)

**[摘要]** **目的:**研究奥利司他对营养性肥胖大鼠的减肥作用。**方法:**SD 大鼠按体重随机分为空白组、模型组、奥利司他组,在空白组喂饲普通饲料,模型组和奥利司他组喂饲营养性饲料建立预防性肥胖动物模型的同时,连续 7 周按  $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的剂量给奥利司他组灌胃受试溶液,空白组和模型组灌胃等体积的 0.5% CMC-Na 溶液。观察奥利司他对大鼠体重、Lee's 指数、脂肪湿重、脂肪/体重、肝重等的影响。**结果:**与模型组比较,奥利司他能显著降低大鼠体重 [ $306.52 \pm 37.02 \text{ g} \rightarrow (266.11 \pm 21.55) \text{ g}, P < 0.05$ ], Lee's 指数 [ $309.45 \pm 7.25 \rightarrow (301.34 \pm 6.69), P < 0.05$ ], 脂肪湿重 [ $9.84 \pm 2.95 \text{ g} \rightarrow (4.67 \pm 1.98) \text{ g}, P < 0.05$ ], 肝重 [ $9.95 \pm 2.66 \text{ g} \rightarrow (7.61 \pm 1.08) \text{ g}, P < 0.05$ ]。**结论:**奥利司他能够明显抑制肥胖模型大鼠体重和肝重增长,减轻体内脂肪堆积,降低 Lee's 指数,减肥作用显著。

**[关键词]** 奥利司他; 减肥; 肥胖大鼠

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)07-0186-03

**[doi]** 10.11653/zgsyfyjxzz2013070186

## Antiobesity Effects of Orlistat on Diet-induced Obese Rats

LIU Jing-ru<sup>1,2</sup>, JI Yu-bin<sup>2</sup>, CHEN Ming-cang<sup>1\*</sup>

(1. Shanghai Institute of Materia Medica, Shanghai 201203, China; 2. Research Center

of Life Science and Environmental Science, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the antiobesity function of the orlistat on diet-induced obese rats. **Method:** SD rats were randomized on the basis of their body weight and divided into control group, model group and orlistat group. Control group was fed with normal diet, model group and orlistat group was fed with nutritional diet. Orlistat group was administered for 7 weeks through the route of intragastric administration of orlistat ( $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) along with nutritional diet. Control group and model group were administered with 0.5% CMC-Na. The body weight, Lee's index, body fat, body fat/body weight and liver weight were measured. **Result:** The body weight [ $(306.52 \pm 37.02) \text{ g} \rightarrow (266.11 \pm 21.55) \text{ g}, P < 0.05$ ], Lee's index [ $(309.45 \pm 7.25) \rightarrow (301.34 \pm 6.69), P < 0.05$ ], body fat [ $(9.84 \pm 2.95) \text{ g} \rightarrow (4.67 \pm 1.98) \text{ g}, P < 0.05$ ], and liver weight [ $(9.95 \pm 2.66) \text{ g} \rightarrow (7.61 \pm 1.08) \text{ g}, P < 0.05$ ] of orlistat group significantly reduced compared to model group. **Conclusion:** Orlistat could significantly decrease body weight, liver weight, body fat and Lee's index of obese rats. The antiobesity function of the orlistat is significant.

**[Key words]** orlistat; antiobesity; obese rats

**[收稿日期]** 20120923(007)

**[基金项目]** 国家重大新药创制科技重大专项(2009ZX09301-001)

**[第一作者]** 刘井如, 研究生, 从事中药药理研究 Tel: 14782993869, E-mail: ljru689@126.com

**[通讯作者]** \* 陈明苍, 从事中药药理研究, E-mail: baidulyac@126.com

肥胖是一种由食欲和能量调节紊乱引起的疾病,与糖尿病、心血管疾病、脂肪肝、某些肿瘤有明显的相关性,已成为危害人类健康的主要杀手。饮食中的脂肪摄取是导致肥胖的主要原因之一,食物中的主要脂类成分甘油三酯在脂肪酶,特别是胰脂肪酶的催化下水解成甘油、脂肪酸、甘油一酯等产物,进而被吸收<sup>[1]</sup>。奥利司他正是通过抑制胰脂肪酶,

减少饮食中脂肪的吸收,从而达到减轻体重的目的。本实验观察奥利司他对营养性肥胖大鼠的减肥作用。

## 1 材料

**1.1 药物** 奥利司他胶囊(规格为 0.12 g),重庆华森制药有限公司生产,批号 110102057),临用前用 0.5% 的羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液配成  $3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的灌胃液,按  $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  ig。

**1.2 动物和饲料** 雄性清洁级 SD 大鼠,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司,许可证号 SCXK(沪)2008-0016,体重 75 ~ 85 g,普通饲料和营养性饲料均由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,普通饲料的组成成分:水分 9.7%,粗蛋白 20.5%,粗脂肪 4.62%,粗灰分 6.2%,粗纤维 4.35%,无氮浸出物 50.51%,钙 1.23%,磷 0.91%,赖氨酸 1.3%,蛋氨酸 + 胱氨酸 0.68%。营养性饲料的组成成分:水分 8.6%,粗蛋白 18.8%,粗脂肪 16.2%,粗灰分 5.2%,粗纤维 3.98%,无氮浸出物 42.99%,钙 1.24%,磷 0.83%,赖氨酸 1.38%,蛋氨酸 + 胱氨酸 0.78%。

**1.3 仪器** JY2001 电子天平(上海精科天美贸易有限公司),JP-040S 超声波清洗机(深圳市洁盟清洗设备有限公司)。

## 2 方法

**2.1 造模、分组及给药** 依据《中药药效学研究及评价》中肥胖症药效学研究及评价方法,采用预防肥胖模型法<sup>[2]</sup>。将试验动物按体重随机分为 3 组,每组 10 只,结合奥利司他胶囊的作用机制和用法用量,每天上午 9 时给空白对照组喂饲普通饲料,模型组和实验组喂饲营养性饲料,晚上 7 时取走食物,每天定量给食(以多数动物吃完为原则每日调整饲料给予量)。实验组在上午 9 时和下午 3 时分 2 次按  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  ig 奥利司他溶液,空白组和模型对照组灌胃等体积 0.5% CMC-Na 溶液,连续 7 周。

### 2.2 观察指标

**2.2.1 体重和 Lee's 指数** 每周称动物体重 1 次,处死前在麻醉状态下准确测量体长(从鼻至肛门的长度)、腰围,按公式  $[\text{Lee's} = (\text{体重})^{1/3} \times 10^3 / \text{体长}(\text{cm})]$  计算 Lee's 指数<sup>[3-4]</sup>。

**2.2.2 脂肪湿重** 分别剖取肾周围和睾丸周围的全部脂肪称重,计算脂肪/体重的比值<sup>[5]</sup>。

**2.2.3 肝重和肾重** 剖取肝脏和肾脏并称重,分别计算脏器指数(肝(肾)质量/体重)。

**2.3 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 进行实验数据

的统计学分析,结果均以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间差异比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对大鼠体重的影响** 由表 1 可见,试验开始时,各组体重均衡,差异均无显著性,试验结束时,模型组的体重及体重增长明显大于空白对照组,差异具有极显著性( $P < 0.01$ ),表明肥胖模型成立。奥利司他组的体重及增质量显著低于模型组( $P < 0.05$ )。

表 1 试验前后各组大鼠体重变化( $\bar{x} \pm s, n = 10$ ) g

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	体重		增重
		试验初	试验末	
空白对照	-	80.20 ± 7.25	257.07 ± 35.73	176.87 ± 36.29
模型	-	80.58 ± 6.35	306.52 ± 37.02 <sup>2)</sup>	225.82 ± 37.75 <sup>2)</sup>
奥利司他	60	81.00 ± 7.11	266.11 ± 21.55 <sup>3)</sup>	186.11 ± 33.60 <sup>3)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup>  $P < 0.01$ (表 2 ~ 4 同)。

**3.2 对大鼠体长、腰围、Lee's 指数的影响** 由表 2 可见,各组大鼠体长和腰围差异较小,与空白对照组比较,模型组的 Lee's 指数显著升高( $P < 0.05$ ),与模型组比较,奥利司他组的 Lee's 指数明显降低( $P < 0.05$ )。

表 2 各组大鼠体长、腰围及 Lee's 指数比较( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	体长 /cm	腰围 /cm	Lee's 指数
空白对照	-	21.05 ± 1.09	15.20 ± 0.87	301.61 ± 8.08
模型	-	21.75 ± 0.48	15.88 ± 0.72	309.45 ± 7.25 <sup>1)</sup>
奥利司他	60	21.33 ± 0.43	15.52 ± 1.54	301.34 ± 6.69 <sup>3)</sup>

**3.3 对大鼠脂肪湿重的影响** 由表 3 可见,与空白对照组比较,模型组的脂肪湿重、脂肪/体重明显增加( $P < 0.01$ ),表明喂饲营养性饲料能够加重大鼠体内脂肪的堆积。与模型组比较,奥利司他组脂肪湿重、脂肪/体重显著降低( $P < 0.05, P < 0.01$ )。

**3.4 对大鼠肝重、肾重的影响** 由表 4 可见,与空白对照组比较,模型组的肝重、肾重显著增加( $P < 0.05$ ),肾/体重显著降低( $P < 0.05$ )。与模型组比较,奥利司他组的肝重显著降低( $P < 0.05$ ),肾/体重显著升高( $P < 0.05$ )。

## 4 讨论

奥利司他是通过美国 FDA、欧盟 EMA 和我国 SFDA 认证,不抑制食欲,不作用于中枢神经系统的肥胖症治疗药物。它是一种强效、专一、长效的胃肠道脂肪酶抑制剂<sup>[6]</sup>。在药理学研究中,奥利司他

表 3 奥利司他给药 7 周对大鼠脂肪湿重及脂肪湿重与体重比值变化的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	质量/g			脂肪/体重/%
		肾周脂肪	睾周脂肪	肾脂 + 睾脂	
空白对照	-	2.63 ± 0.85	2.04 ± 0.73	4.68 ± 1.51	1.82 ± 0.39
模型	-	6.10 ± 1.96 <sup>2)</sup>	3.73 ± 1.17 <sup>2)</sup>	9.84 ± 2.95 <sup>2)</sup>	3.15 ± 0.67 <sup>2)</sup>
奥利司他	60	2.32 ± 0.93 <sup>4)</sup>	2.34 ± 1.19 <sup>3)</sup>	4.67 ± 1.98 <sup>3)</sup>	1.73 ± 0.68 <sup>4)</sup>

表 4 奥利司他给药 7 周对大鼠肝、肾质量变化的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	质量/g		脏器指数/%	
		肝	肾	肝	肾
空白对照	-	8.03 ± 1.24	1.89 ± 0.26	3.12 ± 0.16	0.73 ± 0.05
模型	-	9.95 ± 2.66 <sup>1)</sup>	2.10 ± 0.16 <sup>1)</sup>	3.23 ± 0.16	0.69 ± 0.05 <sup>1)</sup>
奥利司他	60	7.61 ± 1.08 <sup>3)</sup>	1.97 ± 0.18	2.86 ± 0.34	0.74 ± 0.06 <sup>3)</sup>

作为一种戊酮酸酶,能在胃和小肠腔内起作用,与胃和胰腺中脂酶活性位点的丝氨酸残基共价键合,有力抑制胰腺、胃肠中的羧基酯酶及磷脂酶 A2 的活性,减慢胃肠道中食物脂肪水解为氨基酸及单酰基甘油的过程,从而阻断饮食中 1/3 脂肪的水解和吸收,降低体内脂肪贮存而减轻体重<sup>[7-8]</sup>。奥利司他不同于以往开发的减肥药,它只是通过外周组织发挥作用,全身的药物吸收量甚微 (< 1%),血药浓度检测不出,其中 83% 以原型由粪便排出。奥利司他的推荐剂量为每日 360 mg,用法为每日 3 次,每次 120 mg。为增强疗效,应在三餐时服用<sup>[9-10]</sup>。本试验中,为了使观察到奥利司他对大鼠的减肥效果更具有客观性,我们结合奥利司他的作用机制,首次尝试采用白天定量喂食,晚上禁食,一天分两次给药的方法。整个试验过程中,各组大鼠体质、状态正常,食量无明显差异,证明此方法可行。通过喂饲营养性饲料,模型组的体重显著高于空白对照组 ( $P < 0.01$ ),表明上述方法适用于预防性肥胖动物模型的建立。模型组的体长、腰围分别与空白对照组、奥利司他组相比无显著性差异,提示大鼠的体长、腰围不宜作为评价大鼠肥胖的指标。与模型组比较,奥利司他组大鼠体重、肝重、Lee's 指数显著降低,体内脂肪堆积减少,表明了奥利司他能够显著抑制脂肪吸收,减肥效果显著。在整个试验过程中,奥利司他组大鼠未见异常,进一步说明了奥利司他作为肥胖症治疗药的相对安全性。

负荷小鼠脂代谢的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(10): 33.

[ 2 ] 王四旺,施新猷,黄传贵,等. 中药药效学研究及评价 [M]. 西安:陕西科学技术出版社,2005:666.

[ 3 ] 何明,涂长春,黄起壬,等. Lee's 指数用于评价成年大鼠肥胖程度的探讨 [J]. 中国临床药理学与治疗学杂志,1997,2(3):177.

[ 4 ] 任爱红,闫君宝,胡咏梅,等. 决明子对营养性肥胖大鼠的影响 [J]. 第四军医大学学报,2005,26(16):1490.

[ 5 ] 姚风云,王炳志,杨伟鹏,等. 降脂减肥胶囊的主要药效学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(7):52.

[ 6 ] Ballinger A, Peikin S R. Orlistat: its current status as an anti-obesity drug [J] Eur J Pharmacol, 2002, 440(1): 109.

[ 7 ] Zhi J, Mulligan T E, Hauptman J B. Long-term systemic exposure of orlistat, a lipase inhibitor, and its metabolites in obese patients [J]. J Clin Pharmacol, 1999, 39(1): 41.

[ 8 ] 苏运超. 侵袭性肿瘤细胞的单酰基甘油脂肪酶 (MAGL) 表达和活性上调 [J]. 生理科学进展, 2011, 42(3): 180.

[ 9 ] Zhi J, Melia A T, Eggers H, et al. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers [J]. Clin Pharmacol, 1995, 35: 1103.

[ 10 ] 徐耿明,韦莉萍. 减肥药的研究进展 [J]. 第一军医大学分校学报,2004,27(2):213.

[参考文献]

[责任编辑 聂淑琴]

[ 1 ] 何蓉蓉,栗原博,宝丽,等. 王老吉凉茶对氧化应激