



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102716134 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 10

(21) 申请号 201210186347. 0

(22) 申请日 2012. 06. 07

(71) 申请人 中国人民解放军第四军医大学
地址 710032 陕西省西安市长乐西路 169 号

(72) 发明人 王欣 海春旭

(74) 专利代理机构 西安通大专利代理有限责任
公司 61200

代理人 徐文权

(51) Int. Cl.

A61K 31/56 (2006. 01)

A61P 3/04 (2006. 01)

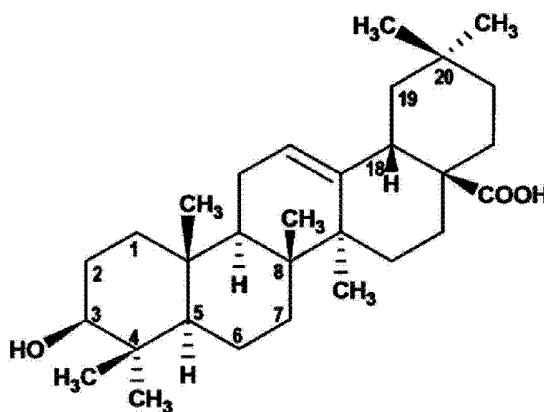
权利要求书 1 页 说明书 2 页 附图 2 页

(54) 发明名称

齐墩果酸在治疗肥胖药物中的应用

(57) 摘要

本发明公开了一种齐墩果酸的用途,用于治
疗肥胖的药物中。db/db 肥胖糖尿病小鼠腹腔注
射齐墩果酸,可以使血糖水平显著降低,体重增加
明显减慢,内脏脂肪含量明显减少。在原代脂肪细
胞的培养液中加入齐墩果酸可以显著地促进甘油
三酯的分解。因此,齐墩果酸可用于治疗肥胖及其
引起的相关病症的药物中,并能克服传统减肥药
物在降低体重的同时可能伴有升高血液循环游离
脂肪酸甚至引起胰岛素抵抗等副作用。



1. 一种齐墩果酸的用途,其特征在于:用于治疗肥胖的药物中。
2. 根据权利要求1所述的一种齐墩果酸的用途,其特征在于:还用于治疗肥胖引起的病症的药物中。

齐墩果酸在治疗肥胖药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及齐墩果酸的用途,具体指齐墩果酸在治疗肥胖和肥胖引起的相关病症的药物中的应用。

背景技术

[0002] 目前,肥胖已经成为一个全球性健康问题。如果继续严重下去,肥胖很快就会超过吸烟,成为美国过早死的最大单一性危险因素,降低生活质量,增加社会成本。据美国 CDC 统计,已经有 1/3 的美国成年人患上肥胖症,还有 1/3 的人超重,而且肥胖程度逐年增加。《美国医学协会杂志》上的一项研究表明,美国每年有超过 16 万人因为肥胖“意外”死亡。有科学家称,由于生产力和医疗费用增加,平均每个肥胖者每年会给社会造成 7000 多美元的负担。近年来,由于经济的飞速发展和生活质量的不断提高,中国患肥胖症人数越来越多,带来的是糖尿病、心血管疾病等严重并发症和经济负担。

[0003] 肥胖的成因复杂,研究人员对肥胖的发病机制进行了多方面的研究,但结果还不尽如人意。目前治疗肥胖的方法主要有行为疗法和药物疗法。行为疗法主要是节食和加大运动量,这种方法可以暂时减少机体脂肪,但是很容易反弹。药物治疗主要是将脂肪细胞储存的脂肪动员进入血液循环进行代谢,然而这种方法常常引起血液循环游离脂肪酸甚至引起胰岛素抵抗等副作用。肥胖的形成主要是由于能量的摄入大于能量的消耗,多余的能量以甘油三酯形式贮存于机体脂肪组织中,最终导致肥胖的发生。因此,单纯将甘油三酯从脂肪细胞释放不能从根本上解决肥胖问题,促进甘油三酯的分解是治疗肥胖的直接、有效的方式。

[0004] 齐墩果酸(Oleanolic acid, OA)是一种天然三萜系化合物,并且是许多皂苷的苷配基,其结构式见图 1。齐墩果酸大量存在于各种食物(菜子油)中,并且是许多植物叶子和根茎的成分,包括 *Olea europaea*、*Viscum album* L.、*Aralia chinensis* L 和其它超过 120 种天然植物。齐墩果酸作为中药的有效成分已经有 20 多年的使用历史,主要用于治疗病毒性肝炎。有研究发现齐墩果酸可以保护小鼠免受各种肝毒物和亲电子物,包括四氯化碳、对乙酰氨基酚、溴化苯和硫代乙酰胺等的损伤。给予齐墩果酸后,齐墩果酸主要分布于肝脏并在肝脏代谢。小鼠预先给予齐墩果酸,可以降低肝毒物引起的转氨酶的升高并抑制肝小叶中心坏死。此外,有大量的研究报道富含齐墩果酸的天然药物和齐墩果酸的合成衍生物表现出一系列的药理学功能,包括抗炎、抗肿瘤、促进凋亡等作用。

发明内容

[0005] 本发明的目的是将齐墩果酸应用于治疗肥胖和肥胖相关的病症。

[0006] 为实现上述发明目的,本发明的技术方案如下:一种齐墩果酸的用途,用于治疗肥胖的药物中或用于治疗肥胖引起的病症的药物中。

[0007] 本发明的特点为应用具有保肝效用的齐墩果酸,治疗肥胖及其相关病症,与现有减肥药物相比,既保证了减肥的有效性,又可发挥齐墩果酸的保肝效用,并防止血液循环游

离脂肪酸升高甚至引起胰岛素抵抗等副作用。

附图说明

- [0008] 图 1 是齐墩果酸结构式。
[0009] 图 2 是齐墩果酸对 db/db 小鼠的降血糖效果
[0010] 图 3 是齐墩果酸胰岛素刺激的 db/db 小鼠蛋白激酶 B 的磷酸化图。
[0011] 图 4 是齐墩果酸对 db/db 小鼠的减轻体重效果图。
[0012] 图 5 是齐墩果酸增加原代脂肪细胞甘油释放图。

具体实施方式

[0013] 下面通过实例对本发明做进一步说明,其目的在于更好的理解本发明的内容,而非限制本发明的保护范围。

[0014] 实施例

[0015] 1. 实验仪器

[0016] 电子动物称、血糖测定仪(美国强生公司)、精密电子天平、相机、1ml 注射器等。

[0017] 2. 实验动物与材料

[0018] 2.1 实验动物

[0019] SD 大鼠,清洁级,雄性,体重 $180 \pm 220\text{g}$,有第四军医大学实验动物中心提供。

[0020] 2.2 实验材料

[0021] 生理盐水、苦味酸、血糖试纸、胰岛素、甘油测定试剂盒。

[0022] 3. 实验方法

[0023] 24 只 db/db 小鼠(6-8 周龄)随机分为 3 组:阳性组:db/db 小鼠;OA 低剂量处理组:10mg/kg OA;OA 高剂量处理组:20mg/kg OA。野生型(Wild type,WT)db/m 小鼠设为正常对照(8 只)。OA 治疗组腹腔注射 10mg/kg 或 20mg/kg OA(给药溶剂为 2%Tween 80 的生理盐水)。阳性组和对照组给予相同体积的给药溶剂。实验周期为 2 周。

[0024] 将雄性 SD 大鼠(180-220g)脱臼处死,分离附睾脂肪组织,培养原代脂肪细胞。分别向培养液中加入 $20 \mu\text{M}$ 和 $40 \mu\text{M}$ 齐墩果酸,培养 24 小时,将细胞于 $200\text{r} / \text{min}$ 、离心 30s,小心收集细胞培养液,培养液于 70°C 加热 10min 来灭活甘油分解酶防止甘油酶解,将样品保存于 -20°C 待测。测定上清甘油释放脂肪分解数据表示为每升脂肪细胞压积的毫摩尔甘油释放量($\text{mmol} / \text{L packed cell volume}$, $\text{mmol} / \text{LPCV}$)。

[0025] 4. 实验结果

[0026] 4.1 如图 2 所示,阳性组动物平均空腹血糖值为 $25.92 \pm 2.32\text{mmol/L}$,低剂量齐墩果酸治疗组动物平均空腹血糖值为 $19.80 \pm 5.34\text{mmol/L}$,高剂量齐墩果酸治疗组动物平均空腹血糖值为 $18.94 \pm 1.32\text{mmol/L}$ 。

[0027] 4.2 如图 3 所示,齐墩果酸可以明显改善 db/db 小鼠的胰岛素信号传导,显著增强胰岛素刺激的蛋白激酶 B 磷酸化水平。

[0028] 4.3 如图 4 所示,齐墩果酸使动物体重增加明显减慢。

[0029] 4.4 如图 5 所示,齐墩果酸使原代培养脂肪细胞甘油释放明显增加。

[0030] 可见,本发明利用齐墩果酸治疗肥胖的药物中是可行的。

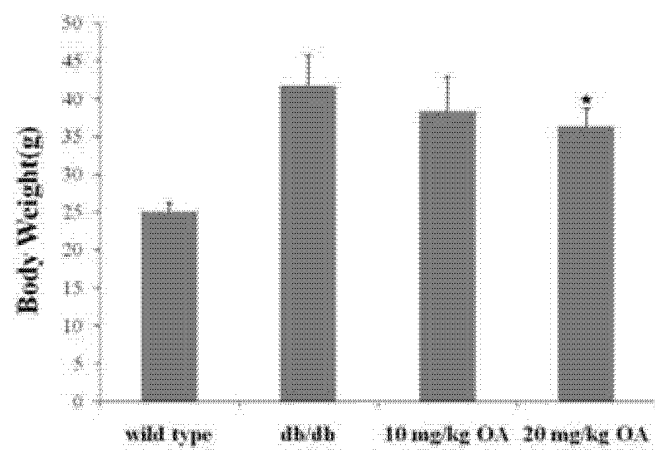


图 4

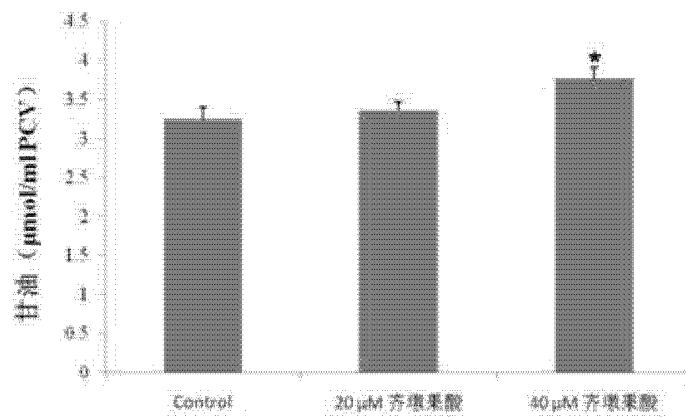


图 5