

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.08.014

肥胖痰湿证模型大鼠脂肪组织代谢相关基因启动子甲基化状态及温胆汤的干预作用

杨海燕, 程绍民, 喻松仁, 夏循礼, 王萍*

江西中医药大学中医学院, 江西省南昌市梅岭大道 1688 号, 330000

摘要 目的 探讨肥胖痰湿证模型大鼠脂肪组织代谢相关基因启动子甲基化的改变以及温胆汤干预的可能机制。方法 采用喂饲高脂饲料 8 周建立肥胖痰湿证大鼠模型, 将造模成功大鼠采用随机数字法分为温胆汤组和模型组各 10 只, 另设正常组大鼠 10 只。造模后各组大鼠均采用普通饲料喂养, 同时温胆汤组给予温胆汤 15 g/(kg·d) 灌胃, 模型组和正常组给予同体积蒸馏水灌胃, 共干预 4 周。采用甲基化 DNA 免疫共沉淀测序 (MeDIP-seq) 方法对各组大鼠腹腔脂肪组织启动子甲基化差异基因与代谢相关基因进行筛选, 并用焦磷酸测序验证基因启动子甲基化检测结果。结果 肥胖痰湿证与代谢相关的基因分别有 19 个启动子甲基化程度降低、36 个启动子甲基化程度增加。温胆汤干预肥胖痰湿证后, 与代谢相关的甲基化差异基因有 14 个甲基化程度降低, 38 个甲基化程度增加, 且其中与肥胖痰湿证有关的启动子甲基化差异基有 7 条, 即 B4gal7、Elofl、Iws1、Kynu、Sc5d、Mutyh、Tgif2。结论 肥胖痰湿证模型大鼠存在着脂肪组织代谢相关基因启动子甲基化状态的改变, 温胆汤对代谢相关基因启动子的甲基化具有一定的调控作用。

关键词 肥胖; 痰湿证; 温胆汤; 脂肪组织; 代谢; 启动子甲基化

近来研究^[1]发现, 许多慢性复杂性疾病如肥胖、心血管疾病、癌症等均与表观遗传学有关。表观遗传学认为, 疾病的产生除了先天遗传因素影响外, 也与后天因素对基因的修饰导致基因表达改变有关, 通过对后天因素的调理可以逆转疾病的发展^[2]。这与中医证候形成的理念近似。中医证候是在后天因素 (环境、饮食、生活习惯等) 影响下形成的, 通过调理这些因素可以达到防治病症的作用。因此, 我们提出了表观遗传学机制在中医证候形成中的作用, 并认为调控表观遗传学机制是中医药干预证候的作用机制之一^[3]。肥胖是心血管疾病的危险因素, 而痰湿证为肥胖的基础证候之一^[4], 因此调理痰湿证是中医防治肥胖及其继发性疾病的有效手段。已有研究^[5]表明, 一些代谢相关基因启动子甲基化的表观遗传学机制参与了代谢性疾病的形成。我们前期研究^[6]也证实, 温胆汤能有效减轻肥胖程度, 并采用 PCR 技术检测了肥胖痰湿证某些基因启动子甲基化的情况。然而相

对于证候形成的复杂因素, 单指标的分析手段明显不足, 因此本研究采用高通量的 MeDIP-seq 测序技术对肥胖痰湿证模型大鼠脂肪组织代谢相关基因启动子甲基化状态进行了分析, 同时对温胆汤干预的相应作用机制进行了探讨。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 70 只, 体重 (60 ± 10) g, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司, 实验动物生产许可证号: SCXK (湘) 2013-0004。大鼠于江西中医药大学动物科技中心 SPF 级环境中饲养, 自由摄取食物和饮用水。

1.2 药物

温胆汤组成: 陈皮 10 g, 法半夏 10 g, 茯苓 10 g, 炙甘草 3 g, 竹茹 10 g, 枳实 10 g, 生姜 5 片, 大枣 1 枚, 药物购自江西中医药大学岐黄国医门诊部。以上药物加 10 倍量水, 浸泡 1 h, 煎煮 2 次, 每次 50 min, 合并 2 次滤液, 浓缩至浓度 1 g/ml 药液, 无菌包装密封, 4℃ 冰箱保存备用。

1.3 主要试剂与仪器

高脂饲料, 由 100 g 基础饲料中加入猪油 15 g、

基金项目: 国家自然科学基金 (81302907); 江西中医药大学校级重点学科 (11413015)

* 通讯作者: jzwping@jxutcm.edu.cn, (0791) 87118925

蛋黄粉 10 g、全脂奶粉 15 g、猪胆盐 0.5 g 等组成,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司制作成颗粒状, B 级, 许可证号: SCXK (湘) 2014-0002。脂肪组织 DNA 提取试剂盒 (美国 Epigentek 公司, 货号 P-1003); 甲基化转化试剂盒 (德国 QIAGEN 公司, 货号 59124); EpiTap PCR 缓冲液 (货号 9151A)、dNTP Mixture (货号 4030)、EpiTap HS (货号 R110A), 均为日本 TaKaRa 公司产品。

ND-4000 型分光光度计 (美国 NanoDrop 公司); Qubit® 2.0 核酸定量仪 (美国 Invitrogen 公司); HiSeq 2500 测序仪 (美国 Illumina 公司); 安捷伦 2100 芯片生物分析仪 (美国 Agilent 公司); PyroMark Q96 型实时定量焦磷酸系列分析仪 (德国 Qiagen 公司)。

1.4 动物分组及模型建立

70 只 SD 大鼠适应性饲养 1 周后, 采用随机数字表法分为模型制作组 60 只和正常组 10 只。模型制作组喂饲高脂饲料 8 周建立肥胖痰湿证大鼠模型^[7], 正常组喂饲基础饲料。根据肥胖模型建立的标准^[8], (造模动物体重 - 正常动物体重) / 正常动物体重 $\geq 20\%$ 纳入。将造模成功的 20 只大鼠采用随机数字表法分为温胆汤组和模型组各 10 只。

1.5 干预方法

造模后温胆汤组和模型组均停止高脂饲料喂养, 与正常组均采用普通饲料喂养。温胆汤组依据前期研究^[8]筛选出的温胆汤干预剂量 15 g/(kg·d) 进行灌胃, 模型组和正常组均采用 15 ml/(kg·d) 蒸馏水进行灌胃, 共干预 4 周。

1.6 脂肪组织启动子甲基化差异基因与代谢相关基因筛选

采用试剂盒提取大鼠腹腔肾周脂肪的 DNA, 通过甲基化 DNA 免疫共沉淀测序 (MeDIP-seq) 方法进行基因启动子甲基化研究, 由上海伯豪生物技术有限公司进行检测, 采用单端测序, 读长 50 nt。质控标准: 每个样品提供测序后原始测序片段 (reads) 数不少于 40 M; 每向碱基质量大于 20 (Q20) 的比例不小于 90%。原始 reads 预处理应用 fastx (版本: 0.0.13) 进行, 基因组图谱应用 Bowtie (版本: 2.2.5) 进行基因组图谱分析, 峰值检测应用 MACS (版本: 1.4.2) 进行峰的富集区查找, 得每组 2 个样本的峰富集区域, 并对峰在染色体上的分布进行统计。基因关联分析应用找到的峰的位置信息对峰进行基因注释。差异甲基化区

域的分析两组间差异筛选条件设置为 $P < 0.05$, 差异倍数值为 2。满足甲基化差异位点在转录起始位点上游 2000 bp 的启动子区, 此区域甲基化差异基因为入选基因。通过 <http://pantherdb.org> 生物信息学在线分析, 根据 GO 基因功能筛选出与代谢相关的基因。

1.7 焦磷酸测序验证基因启动子甲基化检测结果

根据基因启动子甲基化差异基因的筛选结果, 选择 4 个甲基化状态不同的基因, 于 3 组中各选 3 个样本进行焦磷酸测序验证。本次选择的基因为 ApoA5、Decr1、Dhrs9 和 Mutyh。引物采用 PyroMark Assay Design 2.0 设计, 由 Life technology 公司合成, 引物序列及相关信息见表 1。步骤如下: 转化 12 个 DNA 样本, 各取 1 ~ 2 μg 用甲基化转化试剂盒进行转化。以转化后的 DNA 样本做模板, 按照下列反应体系进行 PCR 扩增: 10 $\times$ EpiTap PCR 缓冲液 2.5 μl 、25 mmol/L MgCl_2 2.5 μl 、dNTP Mixture 3 μl 、EpiTap HS (5U/ μl) 0.125 μl 、正向引物 (10 $\mu\text{mol/L}$) 1 μl 、反向引物 (10 $\mu\text{mol/L}$) 1 μl 、转化后的 DNA 模板 20 ng, 加水至 25 μl 。PCR 反应条件: 98 $^{\circ}\text{C}$ 10 s、55 $^{\circ}\text{C}$ 30 s、72 $^{\circ}\text{C}$ 30 s, 循环 35 次, 然后 72 $^{\circ}\text{C}$ 1 min 循环, 最后 4 $^{\circ}\text{C}$ 保持 1 个循环。取 15 ~ 20 μl PCR 产物上 PyroMark Q96 实时定量焦磷酸系列分析仪, 导出实验结果并分析。

表 1 焦磷酸测序基因名称及引物

基因	引物名称	引物序列
ApoA5	BB160099-1-ApoA5-Ch8-1F	GTGTGTATGATCTGGGGGG-TAT
	BB160099-1-ApoA5-Ch8-1R-bio	ACCCCTACAACTATCCCCTA-ATC
	BB160099-1-ApoA5-Ch8-1S	TGTGTGAGAGAGTGA
Decr1	BB160099-1-Decr1-Ch5-1F	GAGAACTTTAAGGATTAGA-GAGTTTATG
	BB160099-1-Decr1-Ch5-1R-bio	AACCAACAATCAACATC-CCAAATA
	BB160099-1-Decr1-Ch5-1S	AGGTTTATGGTAGGAATG
Dhrs9	BB160099-1-Dhrs9-Ch3-1F-bio	TTGATAGATGTTGTTAG-GATAGT
	BB160099-1-Dhrs9-Ch3-1R	ACACTTAAACACCCAACCTCTT
	BB160099-1-Dhrs9-Ch3-1S	CTAAATCTATACTACCCA-AAAATA
Mutyh	BB160099-1-Mutyh-Ch5-2F	GAAGTTTTTAAGTTTTTAGG-TAAGTGA
	BB160099-1-Mutyh-Ch5-2R-bio	CTAACCTTTCCCTTCCATCT
	BB160099-1-Mutyh-Ch5-2S	AGTTTATAAGTTTATTGTG-TAGTA

表 2 MeDIP seq 结果与焦磷酸测序结果甲基化程度比较

基因	温胆汤组 vs 模型组		温胆汤组 vs 正常组		模型组 vs 正常组	
	MeDIP seq	焦磷酸测序	MeDIP seq	焦磷酸测序	MeDIP seq	焦磷酸测序
Apoa5	增加	无差异	无差异	无差异	无差异	无差异
Decr1	增加	增加	减少	无差异	无差异	无差异
Dhrs9	增加	无差异	无差异	无差异	无差异	无差异
Mutyh	减少	减少	无差异	无差异	增加	增加

注: MeDIP-seq, 甲基化 DNA 免疫共沉淀测序

2 结果

2.1 各组大鼠脂肪组织启动子甲基化差异基因的筛选结果

模型组与正常组比较, 获得 226 个启动子甲基化差异基因, 其中模型组较正常组甲基化程度低的有 79 个基因, 高的有 147 个。温胆汤组与模型组进行比较, 共获得 253 个差异基因。其中温胆汤组较模型组甲基化程度低的有 71 个基因, 高的有 182 个。

2.2 焦磷酸测序验证结果

选取的 4 个基因启动子区甲基化状态在温胆汤组、模型组和正常组间比较结果见表 2, 由结果可见 MeDIP seq 结果与焦磷酸测序结果一致的有 9 次, 占总 12 次结果的 75%, 可以认为本次研究结果较为可信。

2.3 模型组代谢相关启动子甲基化差异基因筛选结果

肥胖痰湿证甲基化程度降低的 79 个基因中有 19 个与代谢相关, 前十位差异基因详见表 3。甲基化程度高的 147 个基因中有 36 个与代谢相关, 前十位差异基因详见表 4。

表 3 模型组大鼠脂肪组织代谢相关启动子甲基化程度降低前十位差异基因

序号	基因 ID	缩写名称	基因完整名称
1	364675	B4gal7	β -1, 4-半乳糖基转移酶 7
2	245962	Cd48	CD48 抗原
3	27137	Eif2ak1	真核翻译起始因子 2 α 激酶 1
4	300069	Eif3l	真核翻译起始因子 3, 互作蛋白质亚基 6
5	691193	Elofl	转录延长因子 1 同源体
6	498959	Fbxo31	F 盒蛋白 31
7	116568	Ggt1	γ -谷氨酰转肽酶 1
8	291705	Iws1	蛋白质 IWS1 同系物
9	116682	Kynu	犬尿酸酶
10	499505	Msh3	MutS 同系物 3

2.4 温胆汤组代谢相关启动子甲基化差异基因筛选结果

温胆汤干预后, 甲基化程度降低的 71 个基因

中有 14 个与代谢相关, 前十位差异基因详见表 5。甲基化程度高的 182 个基因中有 38 个与代谢相关, 前十位差异基因详见表 6。

表 4 模型组大鼠脂肪组织代谢相关启动子甲基化程度升高前十位差异基因

序号	基因 ID	缩写名称	基因完整名称
1	65138	Adrm1	蛋白酶体泛素受体 ADRM1
2	24209	Ascl2	Achaete-scute 同族体 2
3	29754	Atp5g1	线粒体 ATP 合酶 F(0) 复杂亚基 C1
4	364529	Calr3	钙网蛋白 3
5	312227	Cnot4	CCR4-NOT 转录复合体亚基 4
6	54242	Cpa3	肥大细胞羧肽酶 (片段)
7	298942	Dld	线粒体 Dihydrolipoyl 脱氢酶
8	360580	Dusp14	双特异性磷酸酶 14
9	360881	Dusp23	双特异性磷酸酶 23
10	313978	E2f6	E2F 转录因子 6

表 5 温胆汤组大鼠脂肪组织启动子甲基化程度降低前十位差异基因

序号	基因 ID	缩写名称	基因完整名称
1	362302	Abcb8	线粒体磷酸腺苷盒式亚家族 B 成员 8
2	298607	Agmat	线粒体胍丁胺酶
3	246307	Asrgl1	L-天门冬酰胺酶样蛋白 1
4	641434	Atp5h	线粒体 ATP 合酶亚基 d
5	25695	Cebpd	CCAAT/增强连接蛋白 δ
6	290925	Coprs	PRMT5 协调因子和分化刺激因子
7	282821	Has1	透明质酸酶 1
8	170841	Mutyh	腺嘌呤 DNA 糖基化酶
9	366508	Pik3cd	磷脂酰肌醇 3-激酶催化 δ 多肽 (预测)
10	25526	Ptgds	前列腺素 h2D-异构酶

表 6 温胆汤组大鼠脂肪组织启动子甲基化程度升高前十位差异基因

序号	基因 ID	缩写名称	基因完整名称
1	155192	Abcg8	磷酸腺苷连接盒亚家族 G 成员 8
2	681337	Acot4	酰基辅酶 a 硫酯酶 4
3	24170	Add1	α -内收蛋白
4	24174	Adra2b	α -2B 肾上腺素能受体
5	140638	Apoa5	载脂蛋白 A-V
6	25391	Atp2a3	肌质/内质网钙 ATP 酶 3
7	364675	B4gal7	β -1, 4-半乳糖基转移酶 7
8	363001	Bedin3d	前 miRNA 5'-磷酸基转移酶
9	361052	Cdadc1	胞嘧啶核苷和 dCMP 脱氨酶含域 1
10	499174	Cers3	神经酰胺合酶 3

2.5 温胆汤对肥胖痰湿证大鼠脂肪组织代谢相关启动子甲基化特征基因的影响

温胆汤组与模型组比较获得甲基化差异基因群 A, 模型组和正常组比较获得甲基化差异基因群 B, A 与 B 甲基化状态相反的基因即是温胆汤对痰湿证影响的基因, 详见表 7。温胆汤对肥胖痰湿证形成有关的启动子甲基化改变基因产生影响的有 7 条基因。

表 7 温胆汤对肥胖痰湿证大鼠脂肪组织代谢相关启动子甲基化特征基因的影响

序号	基因 ID	名称缩写	基因功能概述	甲基化方向
1	364675	B4gal7	参与多糖代谢过程等	增加
2	691193	Elof1	参与生物合成的过程、氮的化合物代谢过程, 与表观遗传有关等	增加
3	291705	Iws1	参与氮的化合物代谢过程, 蛋白甲基化等	增加
4	116682	Kynu	参与细胞的氨基酸代谢过程等	增加
5	114100	Sc5d	通过 7-烯胆烷醇途径的胆固醇生物合成的过程等	增加
6	170841	Mutyh	参与氮的化合物代谢过程等	降低
7	499929	Tgif2	参与 RNA 聚合酶 II 启动子转录等	降低

3 讨论

本研究采用了 MeDIP-seq 测序方法对肥胖痰湿证模型大鼠脂肪组织基因启动子甲基化状态进行了分析。因肥胖主要与代谢紊乱相关, 故本研究重点对代谢有关的基因进行探讨。本研究结果显示, 肥胖痰湿证形成过程中有 19 条基因启动子的甲基化程度降低, 36 条基因启动子的甲基化程度增加, 这些基因涉及众多的物质能量代谢过程。温胆汤是中医化痰名方, 可广泛应用于包括肥胖痰湿证候在内的相关病证^[10]。结果显示, 温胆汤影响的代谢相关的启动子甲基化状态改变的基因有 52 条, 其中 7 条基因参与了痰湿证的形成。从代谢相关基因角度考虑, 温胆汤干预后涉及的启动子甲基化差异基因有部分与肥胖痰湿证有交叉, 可见温胆汤影响的启动子甲基化差异基因涉及的范围更为广泛, 值得进一步探讨。

温胆汤干预后影响肥胖痰湿证启动子甲基化差异基因中 B4gal7 通常存在于反式高尔基复合体中, 可将半乳糖转移至寡糖, 而葡萄糖神经酰胺能被作为脂肪细胞内源性脂质抗原被脂肪细胞等 APC 提呈, 进而激活 CD1d 限制性的自然杀伤性细胞从而调节机体的能量代谢^[11]。本研究中温胆汤能增加 B4gal7 启动子的甲基化水平, 其表达的降低能否

抑制葡萄糖神经酰胺的无活性化从而调节能量代谢而有利于脂肪降解, 目前的研究还未有明确结论。直接与脂质代谢相关的基因是 Sc5d, 其主要是通过 7-烯胆烷醇途径参与胆固醇生物合成的过程。7-烯胆烷醇是胆固醇合成过程的中间产物, 是胆固醇前体固醇, 可以反映内源性胆固醇的合成, 是评价脂质代谢^[12-13]及药物作用^[14]的观测指标。本研究结果表明, 痰湿证形成过程中 Sc5d 基因启动子甲基化程度降低, 预示着其基因表达可能增强, 进而加强胆固醇的合成。而温胆汤可以增加 Sc5d 基因启动子甲基化的程度, 抑制其表达。另外, Kynu 与心血管疾病有关, 作为心血管疾病危险因素的肥胖是否存在 Kynu 的异常尚无明确证据^[15]。Elof1、Iws1、Mutyh、Tgif2 等基因与肥胖的联系尚未确定, 有待深入研究。

综上所述, 肥胖痰湿证存在着代谢相关基因启动子甲基化状态的改变; 温胆汤对代谢相关基因启动子的甲基化有调控作用, 但温胆汤通过调控哪些具体基因的启动子甲基化状态进而对肥胖痰湿证有影响还需深入研究。

参考文献

- [1] LING C, RÖNN T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes [J]. Cell Metab, 2019, 29(5): 1028-1044.
- [2] CAVALLI G, HEARD E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease [J]. Nature, 2019, 571(7766): 489-499.
- [3] 王萍, 杨海燕, 王丽萍, 等. 从表观遗传学开展复杂性疾病证候本质的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 1208-1210.
- [4] 李超德, 唐红珍. 从痰湿论治肥胖 [J]. 广西医学, 2018, 40(23): 2829-2831.
- [5] LIMA RPA, RIBEIRO MR, DE FARIAS LIMA KQ, et al. Methylation profile of the ADRB3 gene and its association with lipid profile and nutritional status in adults [J]. Biol Res, 2019, 52(1): 21.
- [6] 杨海燕, 王萍. 温胆汤对脂质代谢紊乱相关基因 Adiponectin 和 LDLR 甲基化的影响 [J]. 江西中医药, 2014, 45(11): 23-25.
- [7] 毕悦, 牛雯颖, 姜广坤, 等. 高脂诱导营养性肥胖大鼠模型红细胞膜生物学研究 [J]. 中医药信息, 2015, 32(3): 32-35.
- [8] CHANDLER PC, VIANA JB, OSWALD KD, et al. Feeding response to melanocortin agonist predicts preference for and obesity from a high-fat diet [J]. Physiol Behav, 2005,

85(2): 221–230.

杨海燕, 王萍. 温胆汤减轻肥胖大鼠体重及对血清脂联素水平的影响 [J]. 江西中医药, 2014, 45(9): 14–16.

苏碧凤. 温胆汤对 COPD 稳定期痰湿体质患者及 BODE 指数影响述评 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(21): 65–67.

RAKSHANDEHROO M, VAN EIJKEREN RJ, GABRIEL TL, et al. Adipocytes harbor a glucosylceramide biosynthesis pathway involved in iNKT cell activation [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2019, 1864(8): 1157–1167.

李志昭, 陈盼盼, 王启辉, 等. 从胆固醇代谢标志物视角分析高脂血症患者血脂异常的影响因素 [J]. 中国

动脉硬化杂志, 2016, 24(5): 490–494.

WU AH, RUAN W, TODD J, et al. Biological variation of β -sitosterol, campesterol, and lathosterol as cholesterol absorption and synthesis biomarkers [J]. Clin Chim Acta, 2014, 430: 43–47. doi: 10.1016/j.cca.2013.12.040.

AOKI K, IJIMA T, KAMIYAMA H, et al. Anagliptin decreases serum lathosterol level in patients with type 2 diabetes: a pilot study [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(12): 1749–1754.

SONG P, RAMPRASATH T, WANG H, et al. Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases [J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(16): 2899–2916.

Methylated Status of Adipose Tissue Metabolism-related Gene Promoters in Obesity of Phlegm-dampness Syndrome Model Rats and Intervention Effect of Wendan Decoction (温胆汤)

YANG Haiyan, CHENG Shaomin, YU Songren, XIA Xunli, WANG Ping

School of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang, 330000

ABSTRACT Objective To explore methylated changes of adipose tissue metabolism-related gene promoters in obesity of phlegm-dampness syndrome model rats and the possible intervention mechanism of *Wendan Decoction* (温胆汤). **Methods** Rat models of obesity of phlegm-dampness syndrome were established by feeding a high-fat diet for 8 weeks, and the successful modeling rats were divided into *Wendan Decoction* group and model group according to random number table method, with 10 rats in each group. Another 10 rats were set as normal group. After the modeling, rats in all groups were fed with common feed. At the same time, the *Wendan Decoction* group was given 15 g/(kg·d) *Wendan Decoction* by gavage, and the model group and normal group were given the same volume of distilled water, treating for 4 weeks. Methylated DNA immunoprecipitation sequencing (MeDIP-seq) method was used to screen promoter methylation differential genes and metabolism-related genes in rat abdominal adipose tissue of each group, and the results of promoter methylation detection were verified by pyrosequencing. **Results** In the metabolism-related genes in obesity of phlegm-dampness syndrome, methylation degrees of 19 promoters were decreased and the methylation degrees of 36 promoters were increased. After the intervention of *Wendan Decoction* in obesity of phlegm-dampness syndrome, the methylation degrees of 14 methylated differential genes related to metabolism were decreased, and the methylation degrees of 38 methylated differential genes were increased, in which there were 7 differential genes of promoter methylation related to obesity of phlegm-dampness syndrome, namely B4galt7, Elof1, Iwsl, Kynu, Sc5d, Mutyh and Tgif2. **Conclusion** There are changes in the methylated status of adipose tissue metabolism-related gene promoters in obesity of phlegm-dampness syndrome model rats, and *Wendan Decoction* has a certain regulatory effect on the methylation of metabolism-related gene promoters.

Keywords obesity; phlegm-dampness syndrome; *Wendan Decoction* (温胆汤); adipose tissue; metabolism; promoter methylation

(收稿日期: 2019-07-12; 修回日期: 2019-09-09)

编辑: 邓 媛