

◇ 药学研究 ◇

白藜芦醇改善高脂血症小鼠脂肪组织胰岛素抵抗的机制探讨

陈莉^{1,2}, 陈冠军³, 陈兵¹, 程静静¹, 鲁云霞¹

摘要 目的 探讨白藜芦醇对高脂血症小鼠 2 种白色脂肪组织胰岛素抵抗相关基因瘦素 (Leptin)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78) 表达的影响。方法

24 只雄性 C57BL/6 小鼠随机分为标准饮食组 (SCD)、高热量高胆固醇饮食组 (HCD) 及高热量高胆固醇饮食 + 白藜芦醇组 [HCD + RES, 白藜芦醇 400 mg/(kg·d), 12 周]。葡萄糖耐量实验和胰岛素耐量实验分析胰岛素抵抗的改善作用。检测血脂指标, 称取皮下脂肪 (SAT) 和肾周脂肪组织 (VAT) 重量, HE 染色检测脂肪组织的病理学变化, 免疫组化和实时荧光定量 PCR 分析 Leptin、TNF- α 、GRP78 的胞内分布和基因表达的改变。结果 HCD 组小鼠出现明显的胰岛素抵抗, 血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白 C (LDL-C) 显著增高, 高密度脂蛋白 C (HDL-C) 明显降低, 体重、SAT、VAT 的重量均明显增加, 脂肪细胞体积明显增大, Leptin、TNF- α 、GRP78 的 mRNA 和蛋白表达显著增加, 且均位于胞质中; 白藜芦醇能显著改善胰岛素抵抗, 明显降低体重和逆转血脂水平变化, 明显下调 SAT 和 VAT 中 Leptin、TNF- α 、GRP78 的蛋白表达和分布, 显著降低 SAT 中 Leptin、TNF- α 、GRP78 和 VAT 中 Leptin、TNF- α mRNA 的表达。结论 白藜芦醇具有明显的改善胰岛素抵抗和降脂作用, 其机制可能是通过抗炎、减少 Leptin 表达和内质网 (ER) 应激有关, 但对不同部位白色脂肪组织基因表达的影响差异不大。关键词 白藜芦醇; 高脂血症; 小鼠; 白色脂肪组织; 胰岛素抵抗

中图分类号 R 615; R 332; R 446.41

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)08-1104-06

脂肪组织不仅参与能量的储存, 也是重要的内分泌器官, 能分泌多种不同的生物活性物质, 如瘦素 (Leptin)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、视黄醇结合蛋白 4 (retinol binding protein,

RBP4)、抵抗素 (resistin) 等多种脂肪因子^[1-2]。研究^[3]表明胰岛素抵抗与脂肪组织中激活的内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激有关^[4-5]。脂肪细胞具有 ER, 过度的 ER 应激可能会导致细胞功能受损甚至凋亡, 并伴随脂肪因子、炎症细胞因子表达的改变, 最终导致胰岛素抵抗的发生^[6]。白藜芦醇是一种天然的非黄酮类多酚化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤和延缓衰老等功效^[7]。既往报道^[8]称白藜芦醇抑制前脂肪细胞增殖和向成熟脂肪细胞分化, 且由于其毒性较小, 可能开发成有效的减肥降脂药物, 但是关于白藜芦醇是否能同时改善不同部位脂肪组织中炎性激活、Leptin 表达和 ER 应激的研究较少。该研究以高脂血症小鼠为研究对象, 探讨白藜芦醇对高脂血症小鼠 2 种典型的白色脂肪组织: 皮下脂肪组织 (subcutaneous adipose tissue, SAT) 和肾周脂肪组织 (visceral adipose tissue, VAT) 中炎性激活、Leptin 表达和 ER 应激相关基因的表达的影响; 由于白藜芦醇是天然无毒化合物, 但作用较缓慢, 因此参照文献^[9]选取单一的较高剂量白藜芦醇 400 mg/(kg·d)。

1 材料与方法

1.1 实验动物 8 周龄 C57BL/6 小鼠 24 只, 清洁级, 雄性, 体重 (21.43 ± 2.08) g, 由安徽医科大学实验动物中心提供, 适应性饲养 1 周后实验。

1.2 主要试剂 白藜芦醇 (南京泽朗医药科学技术有限公司); RNAStore 样品保存液 (北京天根生化科技有限公司); 兔抗鼠葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein, GRP78) 一抗 (美国 Abcam 公司); 兔抗鼠 Leptin、TNF- α 一抗、山羊抗兔及山羊抗鼠辣根过氧化物酶抗体 (武汉博士德生物技术有限公司); TRIzol 试剂 (大连宝生物工程有限公司); 逆转录试剂盒 RevertTM First Strand cDNA Synthesis Kit (立陶宛 Fermentas Life Sciences 公司); GRP78、Leptin、TNF- α 、GAPDH 引物 (上海生工生物工程公司); iTaqTM Universal SYBR[®] Green supermix (美国 Bio-Rad 公司)。

1.3 造模及分组 将 C57BL/6 小鼠随机分为标准

2014-04-12 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号: 1208085MH168、1308085MH154); 安徽医科大学校级博士基金 (编号: XJ201013)

作者单位: 安徽医科大学¹ 生物化学教研室、³ 化学教研室, 合肥 230032

² 安徽医科大学附属省立医院检验科, 合肥 230001

作者简介: 陈莉, 女, 硕士研究生;

鲁云霞, 女, 副教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: wwwd-luyx@sina.com

饮食组(SCD)、高热量高胆固醇饮食组(HCD 20%猪油、20%蔗糖、10%蛋黄粉、1%胆固醇)和高热量高胆固醇饮食+白藜芦醇组(HCD+RES)。除SCD组外,其余两组均为HCD喂养,HCD+RES组在HCD的同时灌胃白藜芦醇400 mg/(kg·d)治疗12周。操作均遵守安徽医科大学实验动物伦理委员会要求。

1.4 葡萄糖耐量(glucose tolerance test, GTT)和胰岛素耐量实验(insulin tolerance test, ITT) 小鼠禁食12 h后,灌胃给予葡萄糖2 g/kg,分别于0、30、60、90、120 min鼠尾采血测定血糖水平,行GTT;小鼠禁食4 h后,腹腔注射胰岛素0.1 U/kg,分别于0、30、60、90、120 min采血测定血糖值,行ITT。采血量约为5 μ l,采血过程中小鼠生命体征平稳。

1.5 小鼠血标本及组织留取 所有小鼠禁食12 h,称重,麻醉,腹主动脉采血,常规制备血清,测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)的浓度(Olympus AU640全自动生化分析仪)。完整分离小鼠SAT及VAT(代表内脏脂肪组织),电子天平称重,计算2种脂肪组织占体重的比例(g/g)。一部分甲醛中固定,另一部分在预冷的1%DEPC水中清洗后置于RNASore样品保存液中,4 $^{\circ}$ C过夜后倾去保护液,储存在-80 $^{\circ}$ C冰箱中备用。

1.6 病理形态学观察 每只小鼠的2种脂肪组织均以10%中性多聚甲醛固定,石蜡包埋切片,常规HE染色,光镜下观察并拍照,每个组织随机取5个视野($\times 200$)测定约300个细胞的大小。

1.7 免疫组化分析 石蜡包埋脂肪组织以4 μ m连续切片,SABC法进行Leptin、TNF- α 、GRP78的免疫组化分析,一抗为羊抗兔的多克隆抗体,DAB显色,脱水、透明和封片,光镜下观察并拍照,每张切片随机选取5个视野,再用metamorph生物图像软件计算各组免疫阳性细胞的平均光密度值(integral optical density, IOD)。

1.8 实时荧光定量PCR分析 从100 mg脂肪组织提取总RNA,取RNA 3 μ g逆转录合成cDNA,在StepOnePlus(ABI公司)上进行实时荧光定量PCR分析。内参GAPDH上游:5'-TGTGTCGGTTCGTG-GATCTGA-3',下游:5'-CCTGCTTCCAC-CACCTTCTT-GAT-3'。Leptin上游:5'-GAGACCCCTGTGTCGGT-TC-3',下游:5'-CTGCGTGTGTGAAATGTCATTG-3'。

TNF- α 上游:5'-CCCTCACACTCA-GATCATCTTCT-3',下游:5'-GCTACGACGTGGGCTACAG-3'。GRP78上游:5'-TGTGGTACCCACCAAGAAGTC-3',下游:5'-TTCAGCTGTCACTCGGAGAAT-3'。反应体系为20 μ l,反应条件为95 $^{\circ}$ C 30 s,预变性95 $^{\circ}$ C 5 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,40个循环。通过计算 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 得出各组基因的相对表达水平。

1.9 统计学处理 采用SPSS 13.0统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用方差分析(ANOVA),两两比较采用最小显著差异法(LSD法)。

2 结果

2.1 白藜芦醇对高脂血症小鼠胰岛素抵抗的影响

GTT和ITT实验均表明HCD组小鼠空腹血糖比SCD和HCD+RES组高,注射葡萄糖30 min后血糖达到峰值,且明显高于SCD和HCD+RES组;HCD+RES各时间点的血糖值介于SCD和HCD组之间,表明白藜芦醇有明显的改善胰岛素抵抗的作用,见图1。

2.2 白藜芦醇对高脂血症小鼠血脂指标的影响 与SCD组比较,HCD组小鼠TC、TG、LDL-C均显著升高,HDL-C明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);HCD+RES组TG、LDL-C均显著低于HCD组,HDL-C显著升高($P < 0.05$),而TC与HCD组比较降低不明显,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 白藜芦醇对高脂血症小鼠血脂指标的影响($n = 8$, $\bar{x} \pm s$)

组别	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
SCD	1.49 \pm 0.43	0.34 \pm 0.07	1.84 \pm 0.31	0.18 \pm 0.05
HCD	3.10 \pm 0.42**	0.60 \pm 0.05*	1.28 \pm 0.35**	0.74 \pm 0.12*
HCD+RES	2.80 \pm 0.36	0.41 \pm 0.10 [#]	1.72 \pm 0.36 [#]	0.47 \pm 0.09 [#]
F值	22.797	26.293	6.565	57.712

与SCD组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与HCD组比较:[#] $P < 0.05$

2.3 白藜芦醇对高脂血症小鼠体重及SAT、VAT的影响 与SCD组比较,HCD组小鼠体重、SAT、VAT均显著升高;与HCD组比较,HCD+RES组小鼠体重显著下降($P < 0.05$),SAT和VAT组织、SAT/体重和VAT/体重的比值均降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.4 白藜芦醇对高脂血症小鼠脂肪细胞病理学的影响 与SCD组相比,HCD组小鼠的SAT和VAT中脂肪细胞的体积明显增大,且细胞大小不一,出现

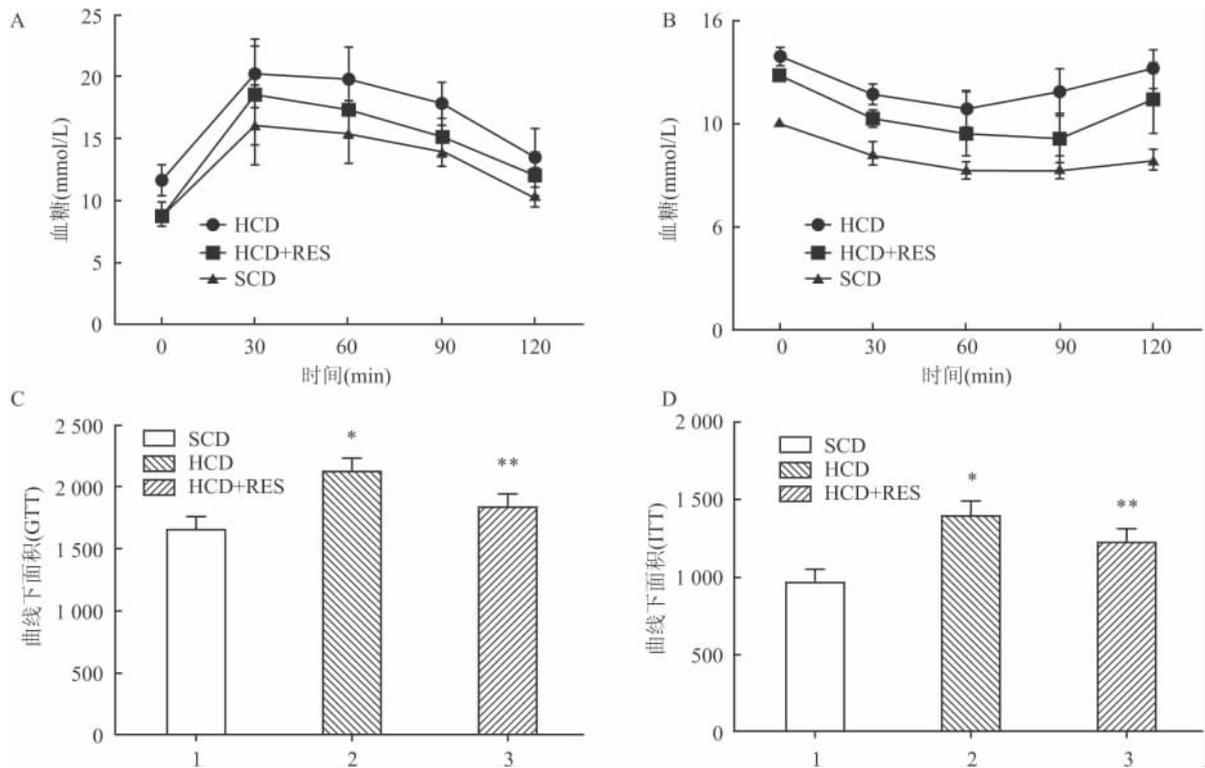


图1 白藜芦醇对高脂血症小鼠胰岛素抵抗的影响

A:GTT; B:ITT;C:GTT 曲线下面积;D:ITT 曲线下面积;1:SCD 组;2:HCD 组;3:HCD + RES 组

表2 白藜芦醇对高脂血症小鼠体重和脂肪重量的影响(n = 8, $\bar{x} \pm s$)

组别	体重(g)	SAT(g)	VAT(g)	SAT/体重	VAT/体重
SCD	32.33 ± 1.96	0.47 ± 0.06	0.27 ± 0.11	0.015 ± 0.001	0.008 ± 0.003
HCD	35.67 ± 1.96**	1.46 ± 0.29**	1.45 ± 0.28*	0.041 ± 0.008	0.040 ± 0.009
HCD + RES	31.00 ± 3.03#	0.98 ± 0.32	1.00 ± 0.41	0.032 ± 0.010	0.030 ± 0.010
F 值	6.142	21.927	24.334		

与 SCD 组比较: * P < 0.05, ** P < 0.01; 与 HCD 组比较: # P < 0.05

冠状结构 (crown-like structures ,CLS) (见图 2 中箭头所示); 与 HCD 组相比 ,HCD + RES 组的 SAT 和 VAT 中脂肪细胞明显变小 ,几乎无 CLS。脂肪细胞大小的测量结果表明 ,高脂可诱导 SAT 和 VAT 中的脂肪细胞体积显著增大 ,白藜芦醇则可使脂肪细胞体积明显减小 (P < 0.01) ,见表 3。

表3 白藜芦醇对高脂血症小鼠脂肪细胞大小的影响(μm $\bar{x} \pm s$)

组别	SAT	VAT
SCD	45.71 ± 0.40	67.80 ± 0.64
HCD	91.47 ± 0.81*	112.85 ± 1.86*
HCD + RES	40.25 ± 0.36##	70.20 ± 0.54##
F 值	24.006	116.639

与 SCD 组比较: * P < 0.05; 与 HCD 组比较: ## P < 0.01

2.5 白藜芦醇对高脂血症小鼠脂肪组织蛋白表达的影响

与 SCD 组相比 ,HCD 组小鼠的 SAT 和

VAT 中 Leptin、TNF-α 和 GRP78 蛋白表达水平均明显升高 ,且主要分布在胞质中; HCD + RES 组小鼠 SAT 和 VAT 中 Leptin、TNF-α 和 GRP78 的蛋白表达均明显减少 ,见图 3 ~ 5; 免疫组化的半定量结果表明 ,SCD 组和 HCD 组、HCD 组和 HCD + RES 组间各基因的蛋白表达差异均有统计学意义 (P < 0.05) ,见表 4。

2.6 白藜芦醇对高脂血症小鼠脂肪组织 mRNA 表达的影响

与 SCD 组相比 ,HCD 组小鼠 SAT、VAT 中 Leptin、TNF-α、GRP78 mRNA 表达显著增高 (P < 0.05)。与 HCD 组相比 ,HCD + RES 组 SAT 中 Leptin、TNF-α、GRP78 mRNA 表达明显降低; HCD + RES 组 VAT 中 Leptin、TNF-α mRNA 表达明显降低 (P < 0.05) ,而 GRP78 的 mRNA 表达虽然降低 ,但差异无统计学意义 (P > 0.05) ,见图 6。

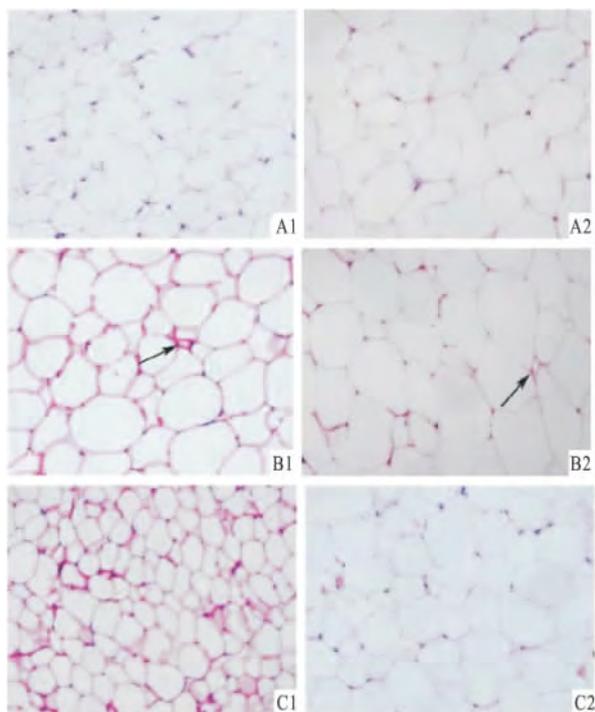


图2 SAT和VAT组织的HE染色图片 ×200

A: SCD组; B: HCD组; C: HCD + RES组; 1: SAT组织; 2: VAT组织

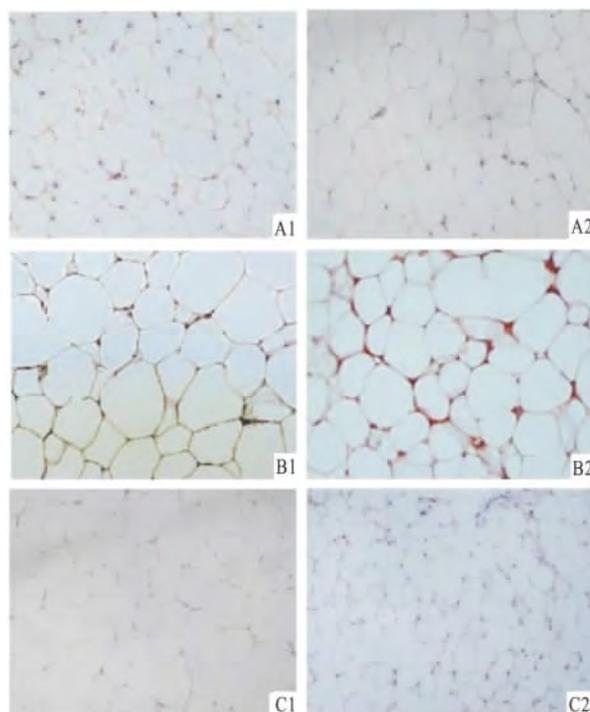


图4 SAT和VAT组织的TNF-α免疫组化图片 SP×200

A: SCD组; B: HCD组; C: HCD + RES组; 1: SAT组织; 2: VAT组织

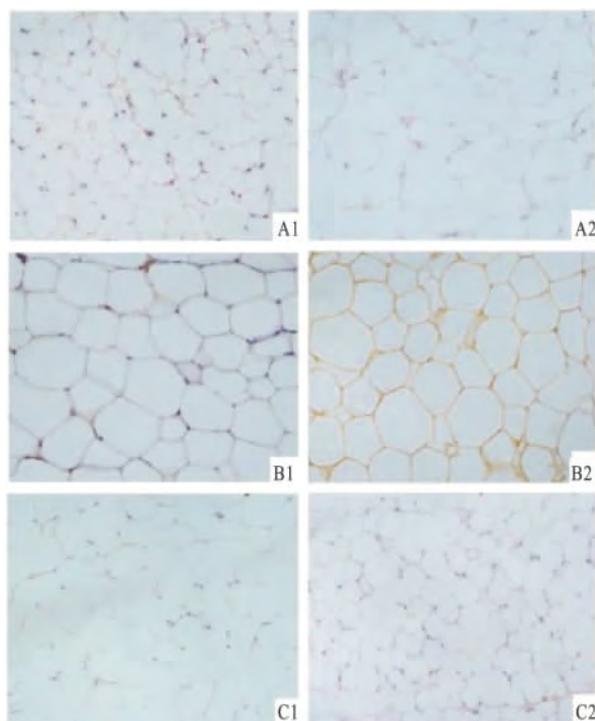


图3 SAT和VAT组织的Leptin免疫组化图片 SP×200

A: SCD组; B: HCD组; C: HCD + RES组; 1: SAT组织; 2: VAT组织

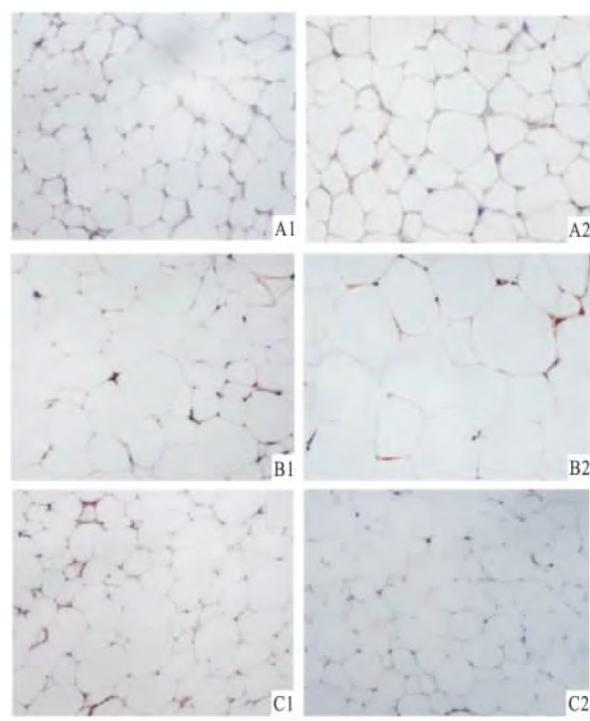


图5 SAT和VAT组织的GRP78免疫组化图片 SP×200

A: SCD组; B: HCD组; C: HCD + RES组; 1: SAT组织; 2: VAT组织

3 讨论

白藜芦醇是一类天然的抗氧化剂,可降低血液黏稠度、抑制血小板聚集等功效,有关白藜芦醇对高

脂血症小鼠的降脂作用报道虽然较多^[10-11],但尚无其对不同脂肪组织基因表达影响的报道。本文的通过研究白藜芦醇对高脂血症小鼠不同脂肪组织基因表达的影响,探讨白藜芦醇改善胰岛素抵抗的机制,

表4 白藜芦醇对高脂血症小鼠脂肪组织蛋白表达的影响(IOD $\bar{x} \pm s$)

组别	SAT			VAT		
	Leptin	TNF- α	GRP78	Leptin	TNF- α	GRP78
SCD	0.073 \pm 0.006	0.088 \pm 0.01	0.085 \pm 0.008	0.063 \pm 0.007	0.070 \pm 0.005	0.078 \pm 0.008
HCD	0.124 \pm 0.010*	0.150 \pm 0.010*	0.101 \pm 0.018	0.159 \pm 0.014*	0.190 \pm 0.001*	0.090 \pm 0.003
HCD + RES	0.104 \pm 0.007#	0.070 \pm 0.007##	0.078 \pm 0.004	0.110 \pm 0.011#	0.110 \pm 0.009##	0.075 \pm 0.008#
F 值	35.617	54.160	3.146	55.638	164.658	4.167

与 SCD 组比较: * $P < 0.05$; 与 HCD 组比较: # $P < 0.05$

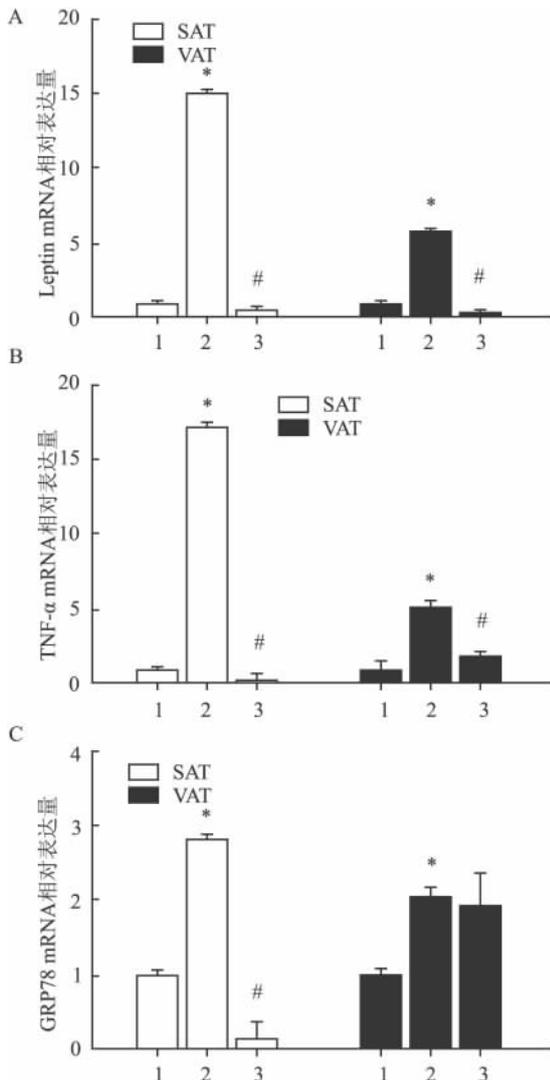


图6 SAT和VAT组织mRNA表达水平分析

A: Leptin; B: TNF- α ; C: GRP78; 1: SCD组; 2: HCD组; 3: HCD + RES组; 与 SCD 组比较: * $P < 0.05$; 与 HCD 组比较: # $P < 0.05$

同时比较白藜芦醇在抗炎和缓解 ER 应激时是否存在差异。

本实验显示 HCD 饮食喂养 3 个月后, HCD 组小鼠的血脂指标 TG、TC、LDL-C 显著增加, HDL-C 明显降低, 体重、SAT 和 VAT 重量均明显增加, GTT 和 ITT 实验结果表明成功建立了胰岛素抵抗模型; HCD + RES 组血清 TC、TG、LDL-C 与 HCD 组相比显

著下降, 小鼠体重明显下降, SAT 和 VAT 重量也有所下降, HCD + RES 组各时间点血糖和胰岛素水平均低于 HCD 组, 表明白藜芦醇具有较好的改善胰岛素抵抗和高脂血症的作用。

Leptin 是成熟脂肪细胞分泌的细胞因子, 当动物和人体重增加时脂肪组织通过分泌 Leptin 作用于中枢神经系统来降低体重, 但肥胖时会出现 Leptin 抵抗。本实验中白藜芦醇减少 Leptin 表达的机制可能是通过抑制脂肪细胞的分化^[7]。有报道^[12]称 TNF- α 水平与体重呈正相关, 肥胖者 TNF- α 水平显著增高, 体重减轻后 TNF- α 水平也随之降低, 本实验观察到 HCD 组小鼠 SAT 和 VAT 中 TNF- α 、Leptin 表达均明显增加, HCD + RES 组小鼠 TNF- α 、Leptin 表达明显降低, 与 SAT 和 VAT 的改变一致, 这表明白藜芦醇减少脂肪组织 TNF- α 和 Leptin 表达可能与减少 SAT 和 VAT 重量有关。

白藜芦醇是天然自由基清除剂, 能有效降低高脂引起的氧化应激, 而氧化应激与 ER 应激密切相关, 故推测白藜芦醇可能也会影响高脂血症小鼠脂肪组织中的 ER 应激。GRP78 是参与 ER 蛋白质折叠和转运的一种重要分子伴侣, 生理状态下, GRP78 与 ER 膜上无活性的跨膜蛋白 ATF6、PERK、IRE1 结合。在低氧、低葡萄糖、低 Ca²⁺ 和高脂等应激状态下, GRP78 与三种跨膜蛋白分离, 转而与未折叠蛋白结合, 导致未折叠蛋白反应 (UPR)。研究^[13]表明 TG 是引起 ER 应激标志物 GRP78 等增加的重要因素。本实验中, 由于血清 TG 的明显增加, HCD 组小鼠 SAT 和 VAT 组织的 GRP78 表达显著增加, 表明小鼠脂肪组织已出现明显的 ER 应激; 白藜芦醇组小鼠 SAT 组织 GRP78 的表达显著下降, VAT 组织 GRP78 的表达也有所下降, 提示白藜芦醇可能是通过减少 GRP78 的表达来改善脂肪组织的 ER 应激, 但不同部位白色脂肪组织基因表达的差异不大。

参考文献

[1] Low S, Chin M C, Deurenberg-Yap M. Review on epidemic of o-

- besity [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2009, 38 (1): 57-9.
- [2] Ouchi N, Parker J L, Lugus J, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11 (2): 85-97.
- [3] Kawasakin N, Asada R, Saito A, et al. Obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes chronic inflammation in adipose tissue [J]. *Sci Rep*, 2012, 2:799.
- [4] Cnop M, Foufelle F, Velloso L A. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes [J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18 (1): 59-68.
- [5] Hosoi T, Ozawa K. Endoplasmic reticulum stress in disease: mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 118 (1): 19-29.
- [6] Gregor M, Hotamisligil G S. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48 (9): 1905-14.
- [7] Yu W, Fu Y C, Wang W. Cellular and molecular effects of resveratrol in health and diseases [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113 (3): 752-9.
- [8] 陈思凡, 肖新才, 孙延霜, 等. 白藜芦醇对小鼠 3T3-L1 细胞增殖与分化的影响及其机制 [J]. *中国药理学通报*, 2010, 26 (1): 108-11.
- [9] Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α [J]. *Cell*, 2006, 127 (6): 1109-22.
- [10] Aubin M C, Lajoie C, Clément R, et al. Female rats fed a high-fat diet were associated with vascular dysfunction and cardiac fibrosis in the absence of overt obesity and hyperlipidemia: therapeutic potential of resveratrol [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325 (3): 961-8.
- [11] 李萍, 杜洪霞, 李新华, 等. 白藜芦醇对高脂血症大鼠血脂、血小板聚集、释放功能的影响 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 26 (5): 502-3.
- [12] 赵水平, 吴洁. 非诺贝特对高脂血症兔血清及脂肪细胞分泌肿瘤坏死因子- α 的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2005, 21 (2): 157-61.
- [13] Kim D S, Jeong S K, Kim H R, et al. Effects of triglyceride on ER stress and insulin resistance [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 363 (1): 140-5.

Research of mechanisms of resveratrol improving insulin resistance in white adipose tissues of hyperlipidemic mice

Chen Li^{1,2}, Chen Guanjun³, Chen Bing¹, et al

¹Dept of Biochemistry and Molecular Biology, ³Dept of Chemistry Anhui Medical University, Hefei 230032;

²Dept of Medical Laboratory, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract Objective To study the influences of resveratrol on insulin-resistance related gene expression of Leptin, TNF- α , glucose regulated protein 78 (GRP78) in two different adipose tissues of hyperlipidemic mice. **Methods** Twenty-four C57BL/6 mice were randomly divided into standard control diet (SCD), high-calorie and high-cholesterol diet (HCD) and high-calorie and high-cholesterol diet group treated with resveratrol [HCD + RES, 400 mg/(kg·d), 12 weeks]. Glucose tolerance test (GTT) and insulin tolerance test (ITT) were used to analyze the improvement on insulin resistance. The serum lipid indices were detected, the body weight, subcutaneous adipose tissues (SAT) and visceral adipose tissues (VAT) were weighed respectively. The pathological changes of two adipose tissues were detected with HE staining, the protein distribution and mRNA levels of Leptin, TNF- α and GRP78 were measured with immunohistochemistry and real-time fluorescence quantification RT-PCR respectively. **Results** Compared with SCD group mice, mice fed with HCD showed obvious insulin resistance, higher serum levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and lower serum level of high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), the body weight, weight of SAT and VAT, cell volume of adipocytes were also obviously increased. The mRNA and protein levels of Leptin, TNF- α and GRP78 were remarkably augmented, mainly distributed in cytosol. Resveratrol could obviously improve insulin resistance, reverse the serum lipid levels and body weight, decrease the protein expression and distribution of Leptin, TNF- α and GRP78 in SAT and VAT, reduce the mRNA expression of Leptin, TNF- α , GRP78 in SAT, and Leptin, TNF- α in VAT respectively. **Conclusion** Resveratrol has obvious effects of improving insulin resistance and lipid-lowering. The mechanisms are possibly related with anti-inflammatory and reduce Leptin resistance and endoplasmic reticulum stress. Its influence on the gene expressions of white adipose tissues in different sites has no obvious differences. **Key words** resveratrol; hyperlipidemia; mice; white adipose tissue; insulin resistance