

维糖平对糖尿病大鼠体重、内脏重量、血清游离脂肪酸及瘦素的影响*

★ 滕士超** 余江毅 刘沈林 (南京中医药大学附属医院 南京 210029)

摘要:目的:观察中药制剂维糖平对糖尿病大鼠体重、内脏重量、外周血中游离脂肪酸(FFA)以及瘦素(Leptin)的影响。方法:参照文献方法造模,设立模型对照组、二甲双胍对照组以及维糖平大小剂量组。第 12 周末测定各组大鼠体重、内脏重量、外周血中 FFA、Leptin 等的水平。结果:模型组大鼠的肝脏和脾脏的重量较正常组有显著升高($P<0.05$),维糖平大小剂量组及二甲双胍组较模型组的肝脏重量均有显著降低($P<0.05$),维糖平大剂量组的大鼠脾脏重量较模型组有显著下降。模型组 FFA 明显高于正常组($P<0.01$),维糖平大小剂量组和二甲双胍组大鼠外周血中的 FFA 均显著低于模型组($P<0.05$)。模型组大鼠 Leptin 水平明显高于正常组($P<0.05$),维糖平大、小剂量组的 Leptin 水平与模型组无显著性差异($P>0.05$);二甲双胍组大鼠与模型组比较也无显著性差异($P>0.05$),但 Leptin 水平下降较明显($P=0.53$)。结论:维糖平能显著降低实验性大鼠内脏重量、外周血中 FFA 的水平;对 Leptin 的影响不显著。

关键词:维糖平;糖尿病;实验性;体重;内脏重量;脂肪酸;瘦素

中图分类号:R 285.5 **文献标识码:**A

肥胖(特别是中心性肥胖)与代谢紊乱的关系非常密切。随着对肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病三者之间联系研究的深入,已有充分的证据表明,血浆中脂类水平的升高,主要是 FFA 和 TG 是导致胰岛素抵抗的重要原因^[1]。高脂喂养可使 SD 大鼠的细胞凋亡增加^[2],脂肪细胞可以分泌许多脂肪细胞因子,如瘦素(Leptin)等,它们可能与 FFA 一起参与了胰岛素抵抗的形成。高 TG 可妨碍瘦素转运,使机体对瘦素产生抵抗^[3]。瘦素与胰岛素之间有双向调节作用^[4,5]。一方面,胰岛素可增加瘦素的 mRNA 表达,增加瘦素的血浆浓度。此外,瘦素可直接作用于胰岛 B 细胞,减少胰岛素分泌的抑制作用下降,导致高胰岛素血症或胰岛素抵抗,进而发展为 2 型糖尿病,因此,我们观察了中药制剂维糖平对高脂喂养的糖尿病大鼠的体重、内脏重量以及外周血中的 FFA、Leptin 等的影响。

1 实验材料

1.1 动物 Wistar 雄性大鼠,健康成年,体重(150 ± 25)g,由河南医科大学动物实验中心提供。

1.2 试剂 链脲佐菌素(STZ)为美国 Sigma 产品,临用时以 0.1 mol/L pH4.5 柠檬酸钠-柠檬酸缓冲液配成 2% 的 STZ 溶液。

基础饲料:含蛋白质 22%,脂肪 7%,碳水化合物 55%,由江苏省卫生厅药事中心江浦振兴实验动物饲料厂提供。

高糖-高脂肪饲料:由基础饲料加猪油、蔗糖、鲜鸡蛋等

混合而成,含糖(碳水化合物)45%,蛋白质 13.5%,脂肪 24.5%。

1.4 受试物 二甲双胍,中国苏中制药厂生产,批号苏卫准字(1994)第 390603 号。维糖平(方药组成:刺五加、黄芪、枸杞、玄参、益母草、制苍术、金樱子),由江苏省中医院制剂部提供。

2 模型及方法

2.1 动物模型的复制 参照谢氏和王氏的方法,建立类似临床 2 型糖尿病患者特征,具有高体重、高血脂、糖耐量异常(糖尿病)特点的动物模型。选体重在 250 g 左右的 Wistar 雄性大鼠,按 30 mg/kg 的剂量一次性腹腔注射 STZ(用 0.1 mol/L 柠檬酸钠-柠檬酸缓冲液配成 2% 的溶液, pH4.5),并同时喂以高糖-高脂肪饲料,第 3 周,挑选 IGT 大鼠,再持续以高糖-高脂肪饲料喂养 9 周。

2.2 实验分组 适应性饲养 1 周(动物房温度控制在 16℃ 左右,湿度在 50%~70%),按体重随机分为正常对照组(喂以基础饲料,灌以相应容积的生理盐水)和造模组,造模组于腹腔注射 STZ 2 周后,挑选 IGT 大鼠,随机分为:(1)模型对照组(简称模型组):作 DM 造型,不给任何药物。喂以高糖-高脂肪饲料,灌以相应容积的生理盐水。(2)二甲双胍对照组:二甲双胍 0.25 mg/(kg·d)灌胃;(3)维糖平大剂量组:维糖平 18 g/(kg·d)灌胃;(4)维糖平小剂量组:维糖平 9 g/(kg·d)灌胃。

* 基金项目:江苏省科技厅社会发展、江苏省中医药局课题(BS1999074,99Q1)

** 作者简介:滕士超,男,副主任医师,现为南京中医药大学 2005 级博士研究生。主要从事内分泌代谢疾病的临床、教学和科研工作。

第12周末禁食12 h后戊巴比妥钠麻醉,颈动脉取血。
2.3 观察指标 (1)血清 Leptin 的测定:放射免疫法检测,药盒由北京华英生物技术研究所提供,批内变异系数 $<5\%$ 。(2)血 NO、NOS、SOD、MDA:试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

2.4 统计方法 全部数据以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料二组间比较用 t 检验。

3 结果

3.1 维糖平对糖尿病大鼠各期体重的影响 见表1。

表1 维糖平对大鼠体重的影响

组 别	n	体重/g						
		第 1 周	n	第 4 周	n	第 8 周	n	第 12 周
正 常 组	17	255±24.44	15	402±33.54	14	452±62.45	8	465±57.81
模 型 组	17	256±22.95	15	388±44.46	14	472±44.12	8	497±6.59 ^{△△}
二甲双胍组	24	270±28.36	19	386±44.05	19	455±62.02	9	461±81.85 [*]
维糖平小剂量组	18	256±24.94	17	388±36.93	16	435±56.53	11	469±73.07
维糖平大剂量组	18	260±20.60	18	372±40.63	18	442±50.26	11	468±58.17

与正常组比较, $\Delta\Delta P<0.01$;与模型组比较, $P<0.05$ 。

各组别大鼠的体重变化在实验时无统计学差异,但从平均数分析,维糖平与二甲双胍干预组较模型组均有降低趋势。实验第12周模型组大鼠体重较正常组有显著增加($P<0.05$),二甲双胍组体重较模型组显著降低($P<0.05$),而维糖平大、小剂量组大鼠体重和模型组比较均无显著性差异($P>0.05$)。

3.2 维糖平对糖尿病大鼠内脏重量的影响 见表2。

表2 维糖平对糖尿病大鼠内脏重量的影响

组别	内脏重量/g			
	肝脏	脾脏	心脏	双肾
正常组	12.38 $\pm$ 1.95	1.02 $\pm$ 0.29	1.29 $\pm$ 0.18	2.38 $\pm$ 0.20
模型组	14.28 $\pm$ 1.91 Δ	1.38 $\pm$ 0.31 Δ	1.35 $\pm$ 0.18	2.48 $\pm$ 0.44
维糖平大	11.53 $\pm$ 1.90**	1.15 $\pm$ 0.16*	1.19 $\pm$ 0.16*	2.25 $\pm$ 0.37
维糖平小	12.25 $\pm$ 2.03*	1.30 $\pm$ 0.18	1.30 $\pm$ 0.22	2.37 $\pm$ 0.47
二甲双胍	12.04 $\pm$ 1.27**	1.17 $\pm$ 0.19	1.32 $\pm$ 0.16	2.30 $\pm$ 0.23

与正常组比较, $\Delta P<0.05$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

大鼠肝脏和脾脏的重量:模型组较正常组有显著升高($P<0.05$),其余各组较模型组的肝脏重量均有显著降低($P<0.05$)。维糖平大剂量组的脾脏重量较模型组也有显著下降($P<0.05$)。肾脏和心脏重量各组间无显著性差异。

3.3 维糖平对糖尿病大鼠外周血中 FFA 的影响 见表3。

表3 维糖平对糖尿病大鼠外周血中 FFA 的影响

组别	n	FFA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
正常组	13	253.41 $\pm$ 130.09
模型组	16	414.05 $\pm$ 129.72 $\Delta\Delta$
二甲双胍组	9	272.63 $\pm$ 137.42*
维糖平小剂量组	4	267.91 $\pm$ 68.22*
维糖平大剂量组	8	278.00 $\pm$ 147.76*

与正常组比较, $\Delta\Delta P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$ 。

3.4 维糖平对糖尿病大鼠外周血中 Leptin 的影响 见表4。

表4 维糖平对糖尿病大鼠外周血中 Leptin 的影响

组别	n	Leptin/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
正常组	8	7.74 $\pm$ 4.34
模型组	10	11.90 $\pm$ 16.72 Δ
二甲双胍组	9	8.05 $\pm$ 2.42
维糖平小剂量组	15	11.76 $\pm$ 9.53
维糖平大剂量组	14	10.42 $\pm$ 6.62

与正常组比较, $\Delta P<0.05$ 。

4 讨论

研究发现,体内脂肪可分为皮下脂肪和内脏脂肪,而瘦素主要由前者分泌。Banerji 等^[6]用正常血糖胰岛素钳夹试验及双能 X 线吸收法观察了 20 例健康印度男性自愿受试者,结果发现:胰岛素抵抗主要与内脏脂肪而不是与皮下脂肪相关;血浆瘦素水平主要与皮下脂肪而不是与内脏脂肪相关。本研究提示维糖平能显著降低实验大鼠脾脏及肝脏的重量,但对大鼠的体重没有显著减轻,二甲双胍能显著减轻实验大鼠体重,同时也能降低大鼠的肝脏的重量,二者均能显著降低实验大鼠外周血中的 FFA 水平。研究同时显示:二甲双胍组减轻胰岛素抵抗的机制之一可能主要是通过降低了实验大鼠的体重(主要与减少了皮下脂肪有关)、降低了 FFA 水平以及对 Leptin 的影响,维糖平对实验性大鼠体重未能明显减轻,虽然 Leptin 水平没有明显下降,但通过降低了大鼠内脏(肝脏、脾脏)的重量、改善 FFA 水平,进而减轻胰岛素抵抗,其机制值得进一步研究。

参考文献

- [1] McGarry JD. Banting Lecture 2001: Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2002, 51(1): 7-18.
- [2] 卜石, 杨文英, 王昕, 等. 脂毒性对大鼠胰岛细胞凋亡的作用[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(6): 433-436.
- [3] William B, Alan C, Sandra R, et al. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier [J]. Diabetes, 2004, 53: 1253-1260.
- [4] Leroy P, Dessolin S, Villageois P, et al. J Biol Chem, 1996, 271: 2365-2368.
- [5] Kolaczynski J W, Nyce M R, Considine R V, et al. Diabetes, 1996, 45: 699-701.
- [6] Nnedy A, Gettys T W, Watson P, et al. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82: 1293-1300.

(收稿日期: 2007-11-21)