

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2003)11-06-0520-03

罗格列酮对果糖饲养的肾性高血压大鼠糖、脂代谢的影响

凌宏艳, 文金生, 周寿红, 龙光, 李良, 胡弼

(南华大学医学院生理学教研室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 生理学; 罗格列酮对高血压大鼠糖、脂代谢的影响; 葡萄糖氧化酶法; 肾性高血压; 血糖; 血脂; 罗格列酮

[摘要] 为探讨 X 综合症大鼠糖、脂代谢的变化以及罗格列酮的干预作用, 采用高果糖饲养两肾一夹 SD 大鼠建立典型的 X 综合症模型, 观察罗格列酮对其糖、脂代谢的影响。实验分用药组[罗格列酮 5 mg/(kg·d) 干预]、未用药组(X 综合症模型)和假手术组, 分别测定各组术后 8 周和 11 周的收缩压及血脂、血糖和血胰岛素水平, 同时计算胰岛素敏感指数。结果发现, 8 周时用药组和未用药组收缩压、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖及血浆胰岛素水平与假手术组相比显著升高, 胰岛素敏感指数、高密度脂蛋白胆固醇则明显降低。11 周时用药组收缩压、甘油三酯、空腹血糖及血清胰岛素水平与 8 周时比较显著降低, 总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和胰岛素敏感指数显著升高, 低密度脂蛋白胆固醇升高但没有显著性意义; 而另两组 11 周时与 8 周时比较变化不明显。结果提示, 罗格列酮能降低 X 综合症大鼠的血压, 减轻胰岛素抵抗, 纠正糖、脂代谢紊乱。

[文献标识码] Q4

[中图分类号] A

The Effects of Rosiglitazone on Sugar and Lipid Metabolism in Fructose-Fed Renal Hypertensive Rats

LING Hong-Yan, WEN Jing-Sheng, ZHOU Shou-Hong, LONG Guang, LI Liang, and HU Bi

(Department of Physiology, NanHua University, Hengyang 421001, China)

[KEY WORDS] Renal Hypertension; Blood Sugar; Blood Lipid; Rosiglitazone; Syndrome X Rats

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the changes of sugar and lipid metabolism in syndrome X rats and examine the intervention effects of rosiglitazone on them. **Methods** Syndrome X was produced by two-cliped (2K1C) rats fed with high fructose. Systolic blood pressure (SBP), blood lipid, the level of blood sugar and serum insulin were measured respectively in groups, and insulin sensitive index (ISI) was also calculated. **Results** At 8 weeks, compared with sham operation group, SBP, triglyceride (TG), blood total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), fasting blood sugar (FBS), fasting serum insulin (FSI) significantly increased; insulin sensitive index (ISI), high density lipoprotein cholesterol (HDL) significantly reduced in groups with or without rosiglitazone treatment. At 11 weeks, in the group with rosiglitazone treatment, TG, FBS and FSI remarkably reduced, TC, HDLC and ISI significantly elevated, but LDLC only slightly increased; While other two groups did not change significantly compared with that at 8 weeks. **Conclusions** Rosiglitazone can reduce BP, improve insulin resistance and correct the abnormality of sugar and lipid metabolism.

罗格列酮属噻唑烷二酮类药物, 为过氧化体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ) 的激活剂。罗格列酮与 PPAR- γ 结合后激活 PPAR- γ , 激活的 PPAR- γ 与维甲酸 X 受体结合形成异二聚体, 进而调节与糖脂代谢相关基因的表达, 从而增加组织对胰岛素的敏感性, 改善胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 最终降低血糖^[1,2]。研究表明, 罗格列酮能降低胰岛素抵抗, 降低血糖和血脂以及舒张阻力血管等作用, 但均为单

纯用于 2 型糖尿病胰岛素抵抗的患者^[3,4]。由于缺乏 X 综合症典型的动物模型, 有关罗格列酮对 X 综合症血压、血糖和血脂水平的影响目前国内外尚无报道。为此, 本实验采用高果糖饲养肾性高血压 SD 大鼠建立典型的 X 综合症动物模型, 观察罗格列酮对血糖和血脂代谢的影响, 并探讨罗格列酮对 X 综合症作用的可能机制。

1 材料和方法

1.1 仪器、试剂及药物

鼠尾动脉测压仪 (HX-1 型) 购于中南大学湘雅医学院生理学教研室; HITACH 717 全自动生化分析仪由日本生产; 罗格列酮购于浙江万马药业有限公司; D-果糖购于上海生工生物工程有限公司; 胰岛素

[收稿日期] 2003-05-06 [修回日期] 2003-10-20

[基金项目] 湖南省教育厅科研项目 (01C189) 资助

[作者简介] 凌宏艳, 女, 1975 年出生, 湖南省衡阳市人, 助教, 在读硕士, 研究方向为心血管生理, 电话: 0734-8281389。胡弼, 男, 1950 年出生, 湖南省长沙市人, 教授, 为本文通讯作者。文金生, 男, 1978 年出生, 河南省开封市人, 在读硕士, 研究方向为心血管生理。

检测试剂盒购自中国原子能科学研究院。

1.2 动物及模型的建立

清洁型雄性 SD 大鼠 50 只, 体重 200 ± 20 g, 购于中南大学湘雅医学院动物部, 普通饲料喂养 1 周后, 于清醒状态下(上午 10~12 时)用尾套法测收缩压。术前禁食过夜, 自由饮水, 用 4% 戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 腹腔麻醉, 无菌状态下分离左肾动脉, 用一间隙为 0.25 mm 的 U 型银夹使左肾动脉部分狭窄, 右肾及动脉不触及, 制造二肾一夹型 (2K1C) 大鼠模型。对照大鼠施以假手术, 除不结扎肾动脉外, 其他操作相同。术后大鼠普通饲料喂养, 约术后 3 天动物恢复正常, 之后每周末按前述方法测收缩压。术后 4 周筛选出收缩压 > 140 mm Hg 的大鼠 ($n = 29$), 再喂高果糖饲料 4 周, 饲料配方参照 Reaven 等^[5]的方法加以改进。高果糖饲料中三大能量物质按热卡计算: 糖占 75%, 脂肪占 12%, 蛋白质占 13%。普通饲料中糖占 60%, 脂肪占 11%, 蛋白质占 29%。两组饲料的总热量相似, 电解质及一些微量元素都经校正后接近。术后第 8 周末通过相关指标的检测, 28 只大鼠在高血压基础上合并胰岛素抵抗, 说明 X 综合症模型复制成功。

1.3 实验分组

X 综合症模型大鼠随机分为用药组和未用药组, 用药组术后第 9 周普通饲料喂养, 同时给予罗格列酮 $5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 连续 3 周, 未用药组术后第 9 周只用普通饲料喂养, 不给予罗格列酮。假手术组 (14 只) 一直用普通饲料喂养。术后第 11 周末再进行血

液指标的检测。

1.4 空腹血糖和血脂的测定

实验前禁食、禁水 12 h, 称体重后以 4% 戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 腹腔注射麻醉大鼠后, 开胸, 暴露心脏, 采用 12 号针头直接插入左心室放血测定以下指标: 空腹血糖 (fasting blood sugar, FBS) 采用葡萄糖氧化酶法, 血脂采用酶法, 以上两项均由 HITACH 717 全自动生化分析仪测定; 空腹血清胰岛素 (fasting serum insulin, FSI) 采用放射免疫法测定, 按试剂盒要求测定, 并计算胰岛素敏感指数 (insulin sensitive index, ISI)^[6]。

1.5 统计学分析

数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用非配对 t 检验, 同一组内前后比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为有显著性差别。

2 结果

2.1 血糖和血脂的变化

与假手术组相比, 术后第 8 周用药组和未用药组 FBS、FSI、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 显著增加, 而高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和 ISI 显著降低。术后第 11 周用药组 FBS、FSI 和 TG 显著降低, TC、HDLC 和 ISI 显著升高, LDLC 上升, 但无显著性意义; 而其他两组 11 周时与 8 周时比较变化不明显 (表 1, Table 1)。

表 1. 三组大鼠术后 8 周和 11 周血糖和血脂的变化

Table 1. The changes of blood sugar and blood lipid after 8 weeks and 11 weeks of operations in three groups ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

指 标	假手术组		未用药组		用药组	
	8 周	11 周	8 周	11 周	8 周	11 周
空腹血糖 (mmol/L)	5.36 ± 0.25	5.40 ± 0.29	11.36 ± 0.34^b	11.20 ± 0.26	11.52 ± 0.16^b	6.27 ± 0.36^d
空腹血清胰岛素 (MIU/L)	20.96 ± 2.53	21.15 ± 2.83	52.18 ± 3.02^b	53.01 ± 2.60	53.44 ± 3.36^b	34.47 ± 2.13^d
ISI [$-\ln (FBS \times FSI)$]	-4.74 ± 0.11	-4.73 ± 0.16	-6.40 ± 0.07^b	-6.39 ± 0.06	-6.41 ± 0.05^b	-5.37 ± 0.09^d
甘油三酯 (mmol/L)	0.82 ± 0.03	0.83 ± 0.10	1.49 ± 0.08^b	1.48 ± 0.16	1.50 ± 0.09^b	1.04 ± 0.13^d
总胆固醇 (mmol/L)	1.41 ± 0.06	1.40 ± 0.08	1.50 ± 0.04^a	1.48 ± 0.07	1.49 ± 0.05^a	1.60 ± 0.09^c
HDLC (mmol/L)	0.79 ± 0.03	0.81 ± 0.03	0.51 ± 0.04^a	0.53 ± 0.14	0.49 ± 0.04^a	0.70 ± 0.06^c
LDLC (mmol/L)	0.12 ± 0.03	0.13 ± 0.06	0.37 ± 0.08^b	0.38 ± 0.12	0.38 ± 0.10^b	0.45 ± 0.12

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与假手术组比较; c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$, 组间前后比较。

2.2 血压的变化

假手术组收缩压变化不明显。用药组和未用药组术后收缩压开始升高, 于第 4 周达到高峰, 喂高果糖饲料后血压继续升高; 罗格列酮处理 3 周后血压

下降 (图 1, Figure 1)。

3 讨论

1988 年 Reaven 提出 X 综合症, 目前多称“代谢

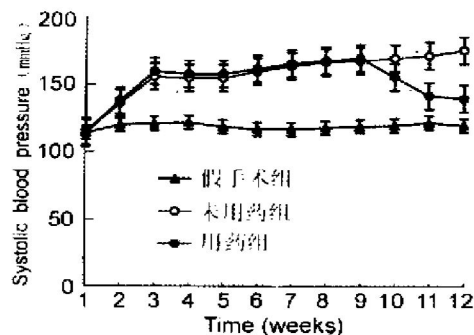


图 1. 罗格列酮对 X 综合症大鼠收缩压的影响

Figure 1. Effect of rosiglitazone on systolic blood pressure in syndrome X rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

综合症”,也称“胰岛素抵抗综合症”,其主要表现为:IR、高血压、高胰岛素血症及脂质代谢紊乱。以IR为中心,其间相互作用,相互影响^[7]。一般认为IR是在遗传、环境等各种因素作用下,机体靶组织或细胞对胰岛素的反应性下降或缺失,是糖尿病及心血管疾病的独立危险因素之一,因此研究药物对X综合症的作用对于预防及改善糖尿病及其所并发的心血管疾病至关重要。但目前没有能很好反映X综合症的动物模型,本实验利用两肾一夹加果糖喂养SD大鼠成功建立X综合症动物模型,应用罗格列酮处理该模型3周后,SBP、FSI、FBS、TG显著下降,TC、HDL、ISI明显升高,LDLC升高。

胰岛素抵抗状态下血管内皮受损^[8],使单核细胞对血管内皮的粘附性增强,易发生动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)^[9],因而保护受损的内皮是预防As发生、发展的关键。目前HDL已被看作是As的保护因素,LDLC是造成内皮细胞损伤的有害因子。本实验发现罗格列酮能升高X综合症大鼠HDL水平,说明罗格列酮也有潜在的抗As作用。这一作用可能与胰岛素敏感性提高及组织中肿瘤坏死因子 α 表达降低有关^[10]。另有研究表明,IR可能是血脂异常的重要发病机制之一^[11],IR导致脂代谢紊乱其主要机制是:IR时,胰岛素抑制游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)生成作用下降,使血中FFA增多,进入肝脏的FFA也增多,使肝脏合成及释放VLDL、TG均增多;④IR时,脂蛋白脂肪酶活性下降,使VLDL、TG清除率下降。因此改善IR有助于纠正血脂异常,从而对预防各种心血管疾病有一定的意义。

PPAR- γ 主要在胰岛素敏感的靶组织(如脂肪组织、肝脏、骨骼肌)中表达,调控参与脂肪前体细胞分化的多个基因转录以及胰岛素介导的外周组织对葡萄糖的摄取^[12]。罗格列酮可能是结合并激活PPAR-

γ ,通过以下几条途径改善IR,降低血糖及改善脂代谢紊乱:通过抑制脂肪组织产生肿瘤坏死因子 α ,并促进GLUT-4的表达,增强骨骼肌的葡萄糖氧化代谢,增强胰岛素抵抗动物外周组织对葡萄糖的摄取和清除能力,抑制肝脏的糖异生作用,提高机体外周组织对胰岛素的敏感性^[13]。④阻止或逆转高血糖时对酪氨酸蛋白激酶的毒性作用,促进胰岛素受体底物1的磷酸化,同时增加胰岛素受体数量,从而增加胰岛素信号传递^[14]。⑤增加脂蛋白脂肪酶、脂肪细胞脂质结合蛋白、解偶联蛋白1、2及3的表达,能诱导间叶细胞性脂肪细胞分化,参与脂肪代谢^[15]。

总之,本研究首次成功的复制了典型的X综合症模型,揭示了罗格列酮能改善IR,降低血压和潜在的抗As的作用,为①型糖尿病及心血管疾病的防治和治疗X综合症提供了理论依据。

参考文献

- [1] Schoonjans K, Martin G, Staels B, Auwerx J. Peroxisome proliferators: activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol*, 1997, **8** (3): 159-66
- [2] Ricote M, Huang J, Fajas L, Li A, Welch J, Najib J, et al. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95** (13): 7 614-619
- [3] Pittas AG, Greenberg AS. Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 2002, **3** (5): 529-540
- [4] O'Moore-Sullivan TM, Prins JB. Thiazolidinediones and type 2 diabetes: new drugs for an old disease. *The Medical Journal of Australia*, 2002, **176** (8): 381-386
- [5] Reaven GM, Ho H. Sugar-induced hypertension in Sprague-Dawley rats. *Am J Hypertens*, 1991, **4**: 610-614
- [6] 李光伟,潘孝仁. 检测人群胰岛素敏感性一项新指标. *中华内科杂志*, 1993, **32** (10): 656-660
- [7] 刘国丈,高润霖,李光伟. 全国高血压、冠心病与糖尿病专题研讨会纪要. *中华心血管杂志*, 1993, **90**: 1 952-953
- [8] Shinozaki K, Kashiwagi A, Masada M, Okamura T. Stress and vascular responses: oxidative stress and endothelial dysfunction in the insulin-resistant state. *J Pharmacol Sci*. 2003, **91** (3): 187-191
- [9] 李伟,吴智勇. 高血压病并胰岛素抵抗患者单核细胞粘附功能的变化. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (2): 162-164
- [10] Andrew C Li, Kathleen K, Brown, Mercedes J, Silvestre, Timothy M, et al. Peroxisome proliferators-activated receptors gamma Ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest*, 2000, **106**: 523-531
- [11] 徐一甄,沈稚舟. 胰岛素抵抗与血脂异常. *国外医学内分泌分册*, 1998, **25** (1): 12
- [12] Jha RJ. Thiazolidinediones—the new insulin enhancers. *Clin Exp Hypertens*, 1999, **21** (1-2): 157-166
- [13] Nomura M, Kinoshita S. (3-substituted benzyl) thiazolidine-2, 4-diones as structurally new antihyperglycemic agents. *J Bioorg Med Chem Lett*, 1999, **9**: 533-538
- [14] G^L Khan S, Hotamisligil, Pascal Peraldi, Adriane Budavari, Ramsey Ellis, Morris F, et al. IRS-1-Mediated Inhibition of Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity in TNF- α and Obesity-Induced Insulin Resistance. *Science*, 1996, **271**: 665-670
- [15] Sirtell AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes*, 1996, **45**: 1 661-669

(此文编辑 文玉珊)