

糖肾胶囊对 FFR 胰岛素抵抗性与 leptin 浓度的影响*

李 怡¹, 张前进², 李秋贵¹, 常志彦¹, 高凤芝¹, 李文瑞¹, 邱文升¹

(1 卫生部北京医院瑞东糖尿病中西医结合研治中心, 北京 100730;

2 北京医科大学第一附属医院, 北京 100034)

摘要: 观察糖肾胶囊对高果糖餐大鼠模型的胰岛素抵抗性与 leptin 水平的影响。结果糖肾胶囊对大鼠的收缩期血压无显著改善作用; 胰岛素敏感性(即胰岛素抵抗性改善)指标 M 值及 leptin 浓度, TSJN 组较 FFR 组有非常显著的差异, 与空白组比较无显著差异; M 值与血浆 leptin 浓度呈非常显著的负相关关系。

关键词: 胰岛素抵抗; 高果糖餐大鼠; 瘦素; 糖肾胶囊

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2000)01-0025-03

Effect of Tangshen Capsule on Insulin Resistance and Leptin Levels in Fructose-Fed Rats

LI Yi, ZHANG Qian-jin, LI Qiu-gui, CHANG Zhi-yan,

GAO Feng-zhi, LI Wen-rui, QIU Wen-sheng

(Ruidong Diabetes Research and Treatment Center of TCM and WM,
Beijing Hospital, Beijing 100730)

Abstract: The effect of Tangshen capsule on insulin resistance and leptin levels was investigated in fructose-fed rats. The result showed that the systolic pressure of the rats in Tangshen capsule group has no improvement. M value and leptin concentration, the parameters for the improvement of insulin sensitivity, were significantly different between Tangshen capsule group and FFR group, but no obvious difference was found between Tangshen capsule group and control group. M value showed a significantly negative correlation with the plasma leptin.

Key words: insulin resistance; fructose-fed rats; leptin; tangshen capsule

糖肾胶囊是我国著名中西医结合专家李文瑞教授集古人和其 40 多年临床经验总结而成, 主要由人参、黄芪、大黄、猪苓、水蛭、黄连组成, 对 2 型糖尿病早期肾病患者 24h 微量白蛋白排泄率具有明显的改善作用^[1]。我们以正常血糖高胰岛素钳夹(Englycemic Hyperinsulinemic Glucose Clamp, 简称 GC, 评价周围组织胰岛素敏感性的金标准)^[2]法, 研究和探讨了糖肾胶囊(Tangshen Jiaonang, 简称 TSJN)对胰岛素抵抗动物模型——高果糖餐大鼠(Fructose Fed Rats, 简称 FFR)^[3]

胰岛素抵抗性的影响, 并进一步从瘦素(leptin)浓度变化方面初步探讨其部分作用机制。

1 动物和方法

1.1 动物 全部实验都是用 6 周龄雄性 SD 大鼠。自由饮水, 并以碳水化合物 60%、脂肪 11%、蛋白质 29% 的标准饲料和每 12h 昼夜周期(6~18 点)喂养 4 周, 之后进行实验。

1.2 方法 将大鼠分为 2 组, 空白组(control, $n=28$)继续以标准饲料喂养 8 周; FFR 组($n=38$)则以果糖 66%、脂肪 12%、蛋白

* 基金项目: 国家自然科学基金资助课题(39900200)

质 22% 的高果糖饲料喂养 6 周后, 再分为 2 组分别以糖肾胶囊(TSJN 组 800mg/kg/d, $n = 20$, 北京中医药大学中药学院制) 和 2.5% 阿拉伯胶溶液(FFR 组, 0.4ml/d, $n = 18$), 连续口饲 2 周。各组每周用 tail-cuff 法测定收缩期血压(SBP)。实验 8 周结束后, 所有大鼠用戊巴比妥(50mg/kg) 腹腔麻醉, 向右颈动脉(测血糖、采血) 和左颈静脉(注入药液) 分别插入导管(PE-50), 并保留; 第二天, 在清醒状态下, 用 GC 法来评价胰岛素的敏感性。所谓 GC 法就是测定空腹血糖后, 分别以胰岛素(human R 注 U-40) 25mU/kg 的初始量快速静脉推注和 4mU/kg/min 浓度在 150min 内的连续缓慢静脉注入; 同时每 7min 测定一次血糖, 并以 12.5% 的葡萄糖液持续注入, 为维持空腹血糖水平适当调节其注入量。在 GC 法测定的 150min 中, 血糖值稳定在接近空腹血糖水平的最后 35min 期间, 把葡萄糖注入速度的平均值作为胰岛素敏感性的指标 M 值。实验结束后, 采血测定血浆胰岛素及 leptin 浓度。

1.3 测定方法 血糖值是以 ExacTec2A (Medisence, Inc., Waltham, MA) 氧化法, 用 10 μ l 的血样测定; 胰岛素及 leptin 浓度是用放射免疫分析法测定。

1.4 统计方法 所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。显著差异以 one-way analysis of variance、相关关系以 linear regression analysis 统计学软件进行处理。

2 结果

2.1 体重、血压、空腹血糖 见表 1。空白组体重比其他两组呈显著的高值。FFR 组的收缩压与空白组比较显著增高, TSJN 组与 FFR 组无显著差别。空腹时血糖 TSJN 组与空白组、FFR 组比较呈显著低值。

2.2 GC 法时各组血糖、胰岛素浓度、M 值比较 见表 2。FFR、TSJN 组血糖较空白组显著降低; 胰岛素浓度 TSJN 组较空白、FFR 组显著增高; M 值 TSJN 组与 FFR 组相比明

显增高, 与空白组比较无显著差异。

表 1 体重、血压、空腹血糖变化

组别	n	体重 (g)	血压 (mmHg)	空腹血糖 (mg/dl)
空白	28	362 $\pm$ 6	142 $\pm$ 2	97 $\pm$ 3
FFR	18	335 $\pm$ 6*	155 $\pm$ 2**	97 $\pm$ 3
TSJN	20	344 $\pm$ 4*	155 $\pm$ 2**	85 $\pm$ 3#

注: 与空白组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 FFR 组比较# $P < 0.05$; 下表同

表 2 GC 法时各组血糖、胰岛素浓度、M 值比较

组别	n	血糖 (mg/dl)	胰岛素 (μ U/ml)	M 值 (mg/kg/min)
空白	28	98.8 $\pm$ 1.6	93.7 $\pm$ 2.6	15.4 $\pm$ 0.4
FFR	18	90.2 $\pm$ 1.8*	97.4 $\pm$ 2.5	10.9 $\pm$ 0.6
TSJN	20	93.4 $\pm$ 2.1*	112.0 $\pm$ 14.0#	15.1 $\pm$ 0.5##

注: 与 FFR 组比较## $P < 0.01$

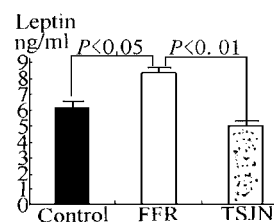


图 1 各组的 Leptin 浓度比较

2.3 Leptin 浓度比较

见图 1。FFR 组 8.3 $\pm$ 1.2ng/ml 与空白组 6.2 $\pm$ 0.6ng/ml 及 TSJN 组 5.0 $\pm$ 0.4ng/ml 相比呈显著的高值; 而空白组与 TSJN 组比较则无显著差

别。M 值与 leptin 浓度的相关关系如图 2 所示, 各组 leptin 的浓度与 M 值呈非常显著的负相关关系。

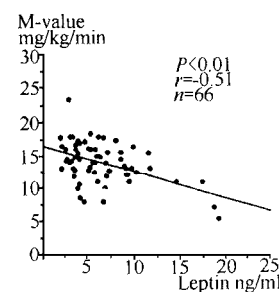


图 2 M 值与 Leptin 浓度的相关关系

3 讨论

胰岛素抵抗 (Insulin Resistance, 简称 IR) 不仅与糖尿病和糖耐量异常密切相关, 作为脂代谢异常、高血压、肥胖及动脉硬化的共同原因, IR 也屡屡为临床资料所证实。如 X-综合征、死亡四重奏、内脏脂肪蓄积症候群等作为动脉硬化的危险因素更被相继提出, 并称之为 IR 症候群^[4~6]。

由脂肪细胞分泌的生物活性物质 Leptin

已被证实与 obese (ob) 遗传基因有关; Wabitsch 等^[7]发现胰岛素可以浓度依赖地促进培养脂肪细胞合成、释放 leptin; Chehab FF 等认为 Leptin 直接影响胰岛素信号传递系统的酪氨酸磷酸化蛋白 IRS₁、胰岛素受体和 PI₃ 激酶的活性,阻碍 GLUT₄ 向细胞膜上移动,从而引起 IR。^[8]

TSJN 对 FFR 模型 IR 的研究结果表明:

①FFR 组和空白组比较,收缩期血压显著增高、M 值显著降低,证实 IR 及高血压的 FFR 模型成立;②FFR 组体重下降,提示 FFR 组的 IR、高血压可能与肥胖无关;③M 值 TSJN 组与空白组比较无明显差异,而与 FFR 组比较则呈非常显著的差异,表明 TSJN 能改善 IR,并恢复正常。但糖肾胶囊对 IR 改善的作用机制尚不明确,目前认为 IR 主要与胰岛素作用的三个靶器官肝脏、脂肪组织和骨骼肌有关,本文仅从与脂肪组织相关的生物活性物质 leptin 水平变化这一角度初步探讨了 TSJN 对 IR 改善的部分作用机制。经研究提示 leptin 水平 FFR 组与空白组比较,呈现显著的高值,而且 M 值与 leptin 浓度呈显著的负相关关系,说明 FFR 的 leptin 浓度改变可能是引起 IR 的一部分机制。但是,本研究 TSJN 组与空白组及 FFR 组比较胰岛素浓度有显著的升高,而 leptin 水平却显著降低,与大多数报道不相符。另外,FFR 组体重下降可能是与末梢 Leptin 水平升高致使在脂肪合成过程中起主要作用的酰基辅酶 A 羧化酶的 mRNA 及脂肪酸的合成低下,直接引起抗肥胖作用有关^[9]。TSJN 组与 FFR 组相比 Leptin 水平呈显著的低值,而与空白组相比则无显著差别,体重虽有所上升,但无统计学意义。因此我们认为 TSJN 对 leptin 水平的改善可能是 IR 改善的作用机制之一。另外 TSJN 是否会通过增加肝脏对葡萄

糖的利用率和骨骼肌对葡萄糖的摄取率或通过影响其他生物活性因子的变化等等而引起 IR 的改善作用,将成为我们今后进一步研究和探讨的课题。

参考文献:

- [1] 李文瑞,李怡. NIDDM 早期肾症による汉方药治疗の初探[J]. 糖尿病, 1996, 40: (Suppl 1) 309
- [2] Tomiyama H. Kinins contribute to the improvement of insulin sensitivity during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor[J]. Hypertension, 1994, 23: 450~ 455
- [3] Reaven GM, Ho H, Hoffman BB. Attenuation of fructose-induced hypertension in rats by exercise training[J]. Hypertension, 1988, 12: 129~ 132
- [4] Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease[J]. Diabetes, 1988, 37: 159534
- [5] Kaplan NM. The deadly quartet-upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension[J]. Arch Intern Med, 1989, 149: 1514
- [6] De Fronzo RA, Ferrannini E. A multifaced syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Diabetes Care, 1991, 14: 173 ~ 194
- [7] Wabitsch M, Jensen P, Blun W, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cell[J]. Diabetes, 1996, 45: 1435~ 1438
- [8] Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin [J]. Nat Genet, 1996, 12: 318
- [9] Bai Y, Zhang S, Kim KS, et al. Obese gene expression alters the ability of 30A5 preadipocytes to respond to lipogenic hormones [J]. J Biol Chem, 1996, 271: 13939

(收稿日期: 1999-09-10)