

罗格列酮对糖尿病大鼠动脉硬化影响的机制

徐婷, 程雯, 徐桂芳, 张妍, 陈淑雯(上海市曙光医院宝山分院内分泌科, 上海 201900)

摘要: 目的 探讨噻唑烷二酮类药物对糖尿病大鼠动脉硬化的影响及其相关机制。方法 采用高果糖饲料喂养 SD 大鼠建立胰岛素抵抗模型, 观察罗格列酮对胰岛素抵抗大鼠血 NO 和内皮素的影响并分析可能的作用机制。结果 与模型组相比, 罗格列酮处理后的大鼠收缩压、FSI、TG、TC、HOMA-IR、内皮素显著降低, NO、NO 合酶活性显著升高, 内皮细胞和中层平滑肌细胞排列较规整, 中膜细胞数明显减少。结论 罗格列酮能改善血管内皮功能, 恢复血管张力, 阻止主动脉结构重塑。

关键词: 罗格列酮; 糖尿病; 大鼠; 动脉粥样硬化

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2011)13-1306-03

作者简介: 徐婷, 女, 硕士, 主治医师

Tel: 15202172320

E-mail: xutingp316@sohu.com

血管内皮细胞通过释放一氧化氮(NO)松弛血管平滑肌和抑制内皮细胞增殖,同时释放内皮素(ET)收缩血管和促进内皮细胞增殖,一旦两者失衡可导致血管舒缩功能失调、单核细胞对血管内皮的粘附性增强^[1],血小板凝聚和内皮细胞增殖,是引起一系列疾病的基础。一氧化氮合酶(NOS)是内皮细胞合成释放 NO 的关键酶。血浆 ET 水平增加是内皮功能受损的另一个重要标志。本研究旨在探讨噻唑烷二酮类药物对糖尿病大鼠动脉硬化的影响及其相关机制。

1 对象与方法

1.1 实验动物

选择清洁级 SD 大鼠 60 只,♂,体重(200±20)g。实验动物合格证号:SCXK(沪)2007-2003。

1.2 仪器与试剂

TDL-406 离心机(上海安亭科学仪器厂);各试剂盒均购自上海卓康生物科技有限公司;7180 全自动生化仪(HITACHI 公司);HX-1 血压仪(上海第二仪器厂);Ultrospec 3000 紫外分光光度计(Pharmacia 公司);罗格列酮(浙江万马药业有限公司,批号:H20041407)。

1.3 方法

1.3.1 分组及给药方法 大鼠分笼适应性喂养 1 周后,随机分成 3 组,每组 20 只:对照组普通饲料喂养;模型组高果糖饲料喂养;罗格列酮+模型组用高果糖饲料喂养,4 周后同时用罗格列酮灌胃给药。8 周后,所有动物空腹过夜,麻醉处死,心脏放血制备血清和血浆。

1.3.2 指标测定 尾套法测量血压;尾静脉取血测空腹血糖(FPG)、血胰岛素(FSI)水平;计算稳态模型的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、NO 和 ET。麻醉处死后,3 组大鼠取出胸主动脉,测定主动脉 NOS 活性,光镜照片对照。

1.3.3 统计学处理 所有结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS 13.0 统计软件处理实验数据,自身治疗前后对照采用配对 *t* 检验,组间比较采用方差分析,*P*<0.05 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 罗格列酮对大鼠收缩压、血糖、血脂的影响

与对照组相比,模型组收缩压、FPG、FSI、TG、TC, HOMA-IR 显著升高,符合胰岛素抵抗大鼠模型的特征;与模型组相比,罗格列酮+模型

组收缩压、FSI、TG、TC 显著降低, HOMA-IR 显著降低。结果见表 1。

表 1 罗格列酮对收缩压、血糖和血脂的影响($\bar{x} \pm s, n=20$)

Tab 1 Effects of rosiglitazone on SBP, blood sugar and blood lipids($\bar{x} \pm s, n=20$)

项 目	对照组	模型组	罗格列酮+模型组
收缩压/mmHg	121.28±1.77	157.12±2.42 ¹⁾	130.58±1.64 ²⁾
FPG/mmol·L ⁻¹	5.32±0.07	5.72±0.20 ¹⁾	5.47±0.28 ²⁾
FSI/mIU·L ⁻¹	13.07±1.04	31.37±2.09 ¹⁾	18.73±1.04 ²⁾
HOMA-IR	3.09±0.26	7.96±0.68 ¹⁾	4.55±0.33 ²⁾
TC/mmol·L ⁻¹	1.41±0.05	1.71±0.03 ¹⁾	1.47±0.04 ²⁾
TG/mmol·L ⁻¹	0.89±0.04	1.85±0.12 ¹⁾	0.99±0.05 ²⁾

注:与对照组相比,¹⁾*P*<0.01;与模型组相比,²⁾*P*<0.01

Note: Compared with control group, ¹⁾*P*<0.01; compared with model group, ²⁾*P*<0.01

2.2 罗格列酮对大鼠 ET 和 NO、NOS 的影响

与对照组相比,模型组 ET 显著升高,NO、NOS 显著降低;罗格列酮处理后的模型组 ET 显著降低,NO、NOS 显著升高。结果见表 2。

表 2 罗格列酮对 ET、NO 和 NOS 的影响($\bar{x} \pm s, n=20$)

Tab 2 Effect of rosiglitazone on endothelin and NO levels($\bar{x} \pm s, n=20$)

分 组	ET/ng·L ⁻¹	NO/μmol·L ⁻¹	NOS/U·mg ⁻¹
对照组	51.28±2.20	40.06±1.78	5.15±0.25
模型组	72.10±4.15 ¹⁾	34.18±1.55 ¹⁾	3.83±1.68 ¹⁾
罗格列酮+模型组	61.48±2.33 ²⁾	38.34±0.99 ²⁾	4.90±1.86 ²⁾

注:与对照组相比,¹⁾*P*<0.01;与模型组相比,²⁾*P*<0.01

Note: Compared with control group, ¹⁾*P*<0.01; compared with model group, ²⁾*P*<0.01

2.3 3 组大鼠下主动脉病理形态学改变

对照组主动脉内膜只有单层扁平内皮细胞,细胞分布均匀,中层平滑肌细胞排列规整。模型组可见内皮细胞隆起,中层平滑肌细胞排列不规整,细胞数增多,可见内外弹力板断裂。罗格列酮+模型组内皮细胞和中层平滑肌细胞排列较规整,中膜细胞数明显减少。结果见图 1。

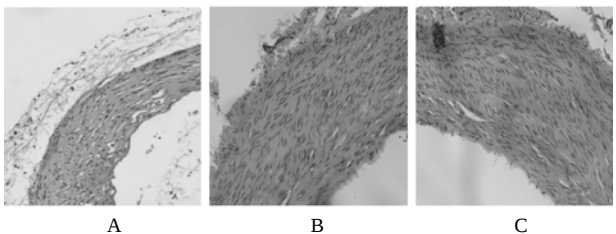


图 1 3 组大鼠主动脉壁 HE 染色(400×)

A-对照组; B-模型组; C-罗格列酮+模型组

Fig 1 Arterial wall's HE dyeing of three groups rats(400×)

A-control group; B-model group; C-rosiglitazone + model group

3 讨论

本实验通过高果糖饲养 SD 大鼠成功复制了胰岛素抵抗伴高血压大鼠模型。本实验结果发现罗格列酮+模型组收缩压、FSI、TG、TC、HOMA-IR 显著降低,说明罗格列酮能通过降低血压、改善胰岛素抵抗和纠正脂质代谢紊乱、回复胰岛素敏感性等作用阻断二酰甘油蛋白激酶 C 系统和促有丝裂原活化激酶系统的作用,降低 ET 的合成和释放^[2],从而改善血管内皮功能。主动脉 NOS、NO 显著升高,ET 显著降低,进一步证实罗格列酮可能通过提高主动脉 NOS 活性、促进 NO 合成和释

放,使机体保持较低的 ET 水平,保护血管内皮功能。罗格列酮治疗后内皮细胞和平滑肌细胞排列较规整,中膜细胞数减少,提示罗格列酮不仅可改善血管内皮细胞功能,还可阻止主动脉结构重塑。

参考文献

- [1] 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[J]. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10(2): 162-164.
- [2] SCHIFFRIN E L. Endothelin:role in the experimental experimental hypertension [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2003, 35(S2): 33-35.

收稿日期: 2010-09-25