

甲状腺素对大鼠胰岛 β 细胞作用和机制的研究

康白¹, 韩慧蓉¹, 李广宙², 王冬梅¹, 史立宏¹, 房春燕¹, 王琳¹ (1. 潍坊医学院应用药理研究室, 山东 潍坊 261042; 2. 潍坊医学院附院核医学科, 山东 潍坊 261041)

摘要:目的 研究甲状腺素对大鼠胰岛 β 细胞功能的影响及其机制。方法 采用放射免疫测定法和电镜技术, 观察甲状腺素对大鼠血清葡萄糖、胰岛素、肿瘤坏死因子 (TNF)、白介素 -1β (IL- 1β) 水平的影响和胰岛 β 细胞超微结构的改变。结果 甲状腺素 $600 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 灌胃 (ig), 连续 14 d, 大鼠血清胰岛素水平明显降低, 而血糖含量、IL- 1β 水平则显著升高, 同时电镜发现大鼠胰岛 β 细胞的超微结构呈现退行性改变。结论 甲状腺素大剂量长期应用对大鼠胰岛 β 细胞内分泌功能有抑制作用, 其机制与细胞因子 IL- 1β 分泌增多, 诱导胰岛 β 细胞凋亡有关。

关键词: 甲状腺素; 胰岛; 功能; 机制

中图分类号: R977.14 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2007)03-0169-02

Effects of Thyroxine on Pancreatic β Cells in Rats and Its Mechanism

KANG Bai¹, HAN Huirong¹, LI GUANG-zhou², WANG Dong-mei¹, SHI Li-hong¹, FANG Chun-yan¹, WANG Lin¹ (1. Lab of Applied Pharmacology, Weifang Medical College, Weifang 261042, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Weifang 261041, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the influences of thyroxine on pancreatic β cells in rats and its mechanism. **METHODS** The effects of thyroxine on the serum insulin, glucose, IL- 1β and TNF concentration and the ultrastructure of pancreatic β cells in rats were observed by radioimmunoassay and electron microscope. **RESULTS** Thyroxine ($600 \mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, ig, 14 d) decreased serum insulin concentration, while increased serum glucose and IL- 1β concentration significantly in rats. At the same time the retrograde change of ultrastructure was observed in pancreatic β cells by electron microscope. **CONCLUSION** Thyroxine had an inhibiting action on endocrine function of pancreatic β cells in rats by large dose and using for a long time. The mechanism is related to the increasing secretion of IL- 1β in rats, which induced pancreatic β cells apoptosis.

KEY WORDS: thyroxine; pancreas; action; mechanism

甲状腺素是维持机体正常代谢所必需的重要激素,亦是临床治疗某些疾病的常用药物。研究报道,部分甲亢患者常伴有糖耐量降低,甚至出现糖尿病^[1-3]。但甲状腺素对胰岛 β 细胞的作用及其机制的研究尚未见报道。笔者系统研究了甲状腺素对大鼠胰岛 β 细胞的作用及机制,为临床合理用药提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 药品及仪器

左旋甲状腺素钠 (T_4),由德国 Merck KgaA, Damstadt 公司生产,批号:28810 50;胰岛素试剂盒,由北京原子能医学科学院同位素研究所提供;葡萄糖液体试剂盒,由中生北控生物科技股份有限公司提供;TNF, IL- 1β 放免试剂盒,由解放军总医院科技开发中心放免所研制。FT-630G 型微机多探

头放射免疫测定仪,北京核仪器厂生产;H-7500 型投射式电镜,日制产业株式会社生产。

1.2 动物

健康 SD 大鼠,体重 (200 ± 20) g, \varnothing δ 各半,由潍坊医学院实验动物中心提供,鲁动质字 200001003 号。

1.3 实验方法

1.3.1 甲状腺素对大鼠血糖、胰岛素、TNF 和 IL- 1β 含量的影响 选健康成年 SD 大鼠 30 只,随机分为 3 组,分别灌胃 (ig) T_4 0.1, 0.6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 及等容量生理盐水,连续 ig 14 d 后,由颈总动脉取血约 4 mL,室温放置 20 min,以 $2500 \times g$ 离心 15 min,分离血清后,分别测定大鼠血糖、胰岛素、TNF 和 IL- 1β 的含量。

1.3.2 甲状腺素对大鼠胰岛 β 细胞超微结构的影响 按上

基金项目:山东省卫生厅资助课题 (2005HW144)

作者简介:康白,女,50岁,硕士生导师,教授,主要从事神经内分泌药理研究, E-mail: kb615@163.com

述方法分组给药,于末次灌胃后 1 h 断头处死,迅速取出胰腺,以 $25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 戊二醛固定,锇酸后固定,常规脱水, Epon812 包埋,切成 70 nm 超薄切片,铅 铀染色, H - 7500 电镜观察,并拍照。

1.4 统计学处理

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数差异采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 甲状腺素对大鼠血糖、胰岛素含量的影响

T_4 $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, ig, 连续用药 14 d, 可使大鼠血清胰岛素水平显著降低,而血糖含量则明显升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 T_4 对大鼠血清胰岛素、血糖含量的影响 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Effects of T_4 on serum insulin glucose concentration in rats ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量	胰岛素	血糖
	/mg · kg ⁻¹	/mIU · L ⁻¹	/mmol · L ⁻¹
NS		25.01 ± 5.58	4.20 ± 0.60
T_4	0.1	27.03 ± 8.47	4.40 ± 0.46
	0.6	18.88 ± 3.38 ¹⁾	5.00 ± 0.43 ¹⁾

注:与 NS 组比较, ¹⁾ $P < 0.05$

Note: ¹⁾ $P < 0.05$ vs control group

2.2 甲状腺素对大鼠血清 TNF、IL-1 β 含量的影响

T_4 $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, ig, 连续用药 14 d, 可使大鼠血清 IL-1 β 水平明显升高,与对照组比较有显著差异 ($P < 0.01$), 而血清 TNF 含量与对照组比较则无显著改变, 见表 2。

表 2 T_4 对大鼠血清 IL-1 β 、TNF 含量的影响 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of T_4 on serum IL-1 β and TNF concentration in rats ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量	IL-1 β	TNF
	/mg · kg ⁻¹	/ng · L ⁻¹	/ng · L ⁻¹
NS		1.95 ± 0.21	0.22 ± 0.02
T_4	0.1	2.03 ± 0.38	0.25 ± 0.02
	0.6	2.57 ± 0.24 ¹⁾	0.26 ± 0.04

注:与 NS 组比较, ¹⁾ $P < 0.01$

Note: ¹⁾ $P < 0.01$ vs control group

2.3 甲状腺素对大鼠胰岛 β 细胞超微结构的影响

T_4 $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, ig, 连续用药 14 d, 电镜观察发现胰岛 β 细胞与对照组比较分泌颗粒明显减少, 空泡样颗粒显著增多, 核染色质边集, 核周隙增宽, 局部核膜消失。部分线粒体发生髓鞘样变化, 线粒体脊模糊, 粗面内质网明显扩张, 高尔基复合体膨大, 与对照组比较呈现不同程度的退行性改变。

3 讨论

许多研究报道, 部分甲亢患者常伴有糖耐量降低的现象, 而且甲亢亲属其糖尿病的发生率亦较高, Panodlfi 等^[1-3] 详细观察了 5353 例甲亢患者并发糖尿病发生率占 3.2%, 且有 2% ~ 57% 的甲亢患者伴有糖耐量异常。本实验发现, T_4 $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, ig, 连续用药 14 d, 可使大鼠血清胰岛素水平显著降低, 而血糖含量则明显升高, 与文献报道^[1] 甲亢患者糖耐量异常, 是由于在该病理过程中, 产生了胰岛素分泌水平的下降, 而胰岛素水平的降低是因为胰岛素分泌减少而非胰岛素清除率过高相一致。Heimberg 等^[4-6] 研究表明核因子 κB (Nuclear NF- κB) 的活化是胰岛 β 细胞凋亡的前兆, 而细胞因子 TNF- α , IL-1 β 则可与相应的受体结合后激活相关的蛋白酶, 使 NF- κB 活化易位。本实验结果显示, T_4 大剂量长期应用可使大鼠血清 IL-1 β 水平明显升高, 同时电镜发现大鼠胰岛 β 细胞超微结构也出现了相应退行性细胞凋亡的改变。研究提示, 大剂量 T_4 长期应用可诱发糖尿病的发生, 其机制可能是大剂量 T_4 可导致细胞因子 IL-1 β 水平升高, 由于 IL-1 β 对胰岛 β 细胞的细胞毒性作用, 诱导了胰岛 β 细胞的凋亡, 从而导致胰岛素分泌减少, 糖代谢紊乱, 进而诱发糖尿病的发生。该研究为临床甲状腺素的合理应用及甲亢伴有糖尿病患者的正确治疗提供了理论依据。

参考文献

- [1] PANODLFI C, PELLEGRINI L, DEDE A. Blood glucose and insulin responses to oral glucose in hyperthyroidism [J]. *Minerva Endocrinol*, 1996, 21(2): 63-65.
- [2] WU T J, HUANG S M, TAYLOR R L, *et al*. Abnormal proinsulin levels in thyroid dysfunction measured by a sensitive proinsulin immunochem assay [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 1998, 28(2): 82-87.
- [3] BECH K, DAMSEASE P, ELDRUP E, *et al*. Beta-cell function and glucose and lipid oxidation in Graves' disease [J]. *Clin Endocrinol*, 1996, 44(1): 59-60.
- [4] HEIMBERG H, HEREMANS Y, JOBIN C, *et al*. Inhibition of cytokine-induced NF- κB activation by adenovirus-mediated expression of a NF- κB super-repressor prevent β -cell apoptosis [J]. *Diabetes, USA*, 2001, 50(7): 2219-2224.
- [5] HISCOTT J, KWON H, GENIN P. Hsytile takeovers: viral appropriation of the NF- κB pathway [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(2): 143-151.
- [6] FERANDEZ V, TAPIA G, VARELA P, *et al*. Redox up-regulated expression of rat liver manganese superoxide dismutase and Bcl-2 by thyroid hormone is associated with inhibitor of kappaB-alpha phosphorylation and nuclear factor-kappaB activation [J]. *Endocrinol*, 2005, 185(3): 539-547.

收稿日期: 2006-03-08