

六黄合剂对胰岛素抵抗大鼠氧化应激水平影响*

王玉勤¹, 于晓婷¹, 吴晓岚¹, 王昊霖², 张广新¹, 崔培红¹

摘要:目的 观察中药复方六黄合剂对胰岛素抵抗(IR)大鼠氧化应激水平的影响,探讨六黄合剂改善 IR 的作用机制。方法 健康 SD 大鼠,按体重随机分为空白对照组、模型对照组、六黄合剂组和罗格列酮组,每组 8 只。应用地塞米松诱导大鼠胰岛素抵抗模型,分别给予罗格列酮和六黄合剂干预,14 d 后应用化学比色法测定大鼠肝脏和血清超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)含量的变化。结果 与模型对照组比较,六黄合剂组血清和肝脏 MDA 含量下降,分别为(6.92 ± 1.65) nmol/mL 和(12.15 ± 1.43) nmol/mg;六黄合剂组血清和肝脏 SOD 活性增强,分别为(180.55 ± 20.28) U/mL 和(215.55 ± 22.28) U/mg。结论 中药复方六黄合剂通过拮抗模型大鼠氧化应激水平来改善胰岛素抵抗。

关键词:中药;胰岛素抵抗;氧化应激;地塞米松

中图分类号:R 458. *5 文献标志码:A 文章编号:1001-0580(2014)05-0625-02 DOI:10.11847/zggws2014-30-05-25

Effects of Liuhuang mixture on levels of oxidative stress in insulin resistant rats

WANG Yu-qin*, YU Xiao-ting, WU Xiao-lan, et al (* Liaoning College of Health Vocational Technology, Shenyang, Liaoning Province 110101, China)

Abstract: Objective To observe the effect of Liuhuang mixture – a traditional Chinese medicine on the levels of oxidative stress in insulin resistant (IR) rats. **Methods** Healthy Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups: normal group, model group, Liuhuang mixture group, rosiglitazone group according to body weight (8 rats in each group). Insulin-resistance (IR) rat model was established with dexamethasone and the IR rats were interfered with rosiglitazone and Liuhuang mixture. Superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in serum and liver of the rats were determined with chemical colorimetry 14 days after the intervention. **Results** Compared with the model group, the levels of MDA in serum (6.92 ± 1.65 nmol/mL) and liver (12.15 ± 1.43 nmol/mg) decreased and the activity of SOD in serum (180.55 ± 20.28 U/mL) and liver (215.55 ± 22.28 U/mg) increased after the treatment of Liuhuang mixture. **Conclusion**

The improvement of IR by Liuhuang mixture may be induced by the effect on inhibiting the oxidative stress pathway.

Key words: traditional Chinese medicine; insulin resistance; oxidative stress; dexamethasone

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是指正常浓度的胰岛素生理效应低于正常,主要表现为胰岛素作用的靶器官或组织 (主要是肝脏、肌肉和脂肪) 对胰岛素作用的敏感性及反应性降低,是导致 2 型糖尿病和代谢综合征等疾病的主要病因。有研究表明,氧化应激和机体的胰岛素抵抗呈显著正相关^[1]。氧化应激在胰岛素抵抗介导的 2 型糖尿病起始及发生发展过程中发挥着重要作用,可以诱导进一步的胰岛素抵抗。中药复方六黄合剂,由黄芪、黄精、蒲黄、姜黄、黄连和大黄等六味中药按适当比例煎制而成。前期研究表明,六黄合剂能够增强 IR 大鼠的胰岛素敏感性^[2]。本研究应用地塞米松诱导的 IR 大鼠模型,进一步观察该复方对模型大鼠氧化应激水平的影响,探讨其改善 IR 的可能机制。

1 材料与方 法

1.1 动物与分组

健康清洁级 SD 大鼠 32 只,雌

雄各半,体重 180 ~ 220 g,由中国医科大学实验动物中心提供,动物许可证号为 SCXK(辽)2008-0005。所有大鼠均适应性喂养 2 周,自由饮水,标准饲料喂养,明暗周期为 12 h (7:00 ~ 19:00),温度控制在 (23 ± 2) °C,相对湿度 (55 ± 5) %。将动物随机分为空白对照组、模型对照组、六黄合剂组和罗格列酮组,每组 8 只。

1.2 仪器和试剂 721E 型可见光分光光度计,上海光谱仪器有限公司;中药复方六黄合剂由黄芪、黄精、姜黄、蒲黄、黄连和大黄按适当比例煎制而成,药材购自市医药公司;马来酸罗格列酮片 (葛兰素史克天津有限公司);地塞米松磷酸钠注射液 (郑州卓峰制药有限公司);超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 等检测试剂盒 (南京建成生物工程研究所)。

1.3 模型制备 应用地塞米松诱导 IR 模型^[3],模型对照组、六黄合剂组、罗格列酮组大鼠肌注地塞米松

作者单位:1. 辽宁卫生职业技术学院,辽宁 沈阳 110101;2. 沈阳市第四人民医院

作者简介:王玉勤 (1971 -),女,辽宁人,副教授,硕士,主要从事生理学和病理生理学方面的研究与教学工作。

数字出版日期:2014-4-8 11:25

数字出版网址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20140408.1125.017.html>

磷酸钠注射液,剂量为 1 mg/kg,隔日注射 1 次,共 7 次;空白对照组肌注等体积生理盐水。在造模的同时,六黄合剂组灌胃相应的药物(6.3 g/kg),罗格列酮组灌胃相应的药物(3 mg/kg),空白对照组和模型对照组灌胃等体积蒸馏水,给药容量为 10 mL/kg,连续 14 d。

1.4 指标检测 第 15 d,大鼠禁食 12 h 后,断头取血,离心,分离血清, -20 °C 保存,待测血清 SOD 和 MDA 含量;取肝组织,测肝脏 SOD 和 MDA 含量,按试剂盒说明书测定。

1.5 统计分析 所有数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 17.0 统计软件进行单因素方差分析。

2 结果

2.1 六黄合剂对胰岛素抵抗大鼠氧化应激的影响(表 1) 与空白对照组相比,模型对照组血清和肝脏 MDA 含量升高($P < 0.05$),血清和肝脏 SOD 水平明显下降($P < 0.01$)。与模型对照组相比,六黄合剂组和罗格列酮组血清 MDA 含量明显下降($P < 0.01$),肝脏 MDA 含量也减少($P < 0.05$)。同时,与模型对照组相比,六黄合剂组和罗格列酮组肝脏 SOD 含量均增多,但差异无统计学意义,血清 SOD 水平明显升高($P < 0.01$)。

表 1 六黄合剂对胰岛素抵抗大鼠氧化应激的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	肝 SOD(U/mg)	肝 MDA(nmol/mg)	血清 SOD(U/mL)	血清 MDA(nmol/mL)
空白对照组	239.87 ± 24.27	14.92 ± 4.93	209.53 ± 19.20	7.24 ± 1.92
模型对照组	195.08 ± 18.32 ^d	19.23 ± 3.43 ^c	145.08 ± 13.32 ^d	10.38 ± 1.49 ^c
罗格列酮组	213.83 ± 29.23	13.75 ± 4.46 ^a	172.83 ± 14.11 ^b	6.97 ± 1.06 ^b
六黄合剂组	215.55 ± 22.28	12.15 ± 1.43 ^a	180.55 ± 20.28 ^b	6.92 ± 1.65 ^b

注:与模型对照组比较, a $P < 0.05$, b $P < 0.01$; 与空白对照组比较, c $P < 0.05$, d $P < 0.01$ 。

3 讨论

2004 年欧洲糖尿病研究学会提出共同土壤学说,认为胰岛素抵抗、糖尿病和心血管疾病都有共同发生机制,即氧化应激。氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时体内高活性分子,如活性氧自由基和活性氮自由基的产生过多,氧化程度超出抗氧化系统对氧化物的清除,氧化系统和抗氧化系统失衡,导致组织损伤^[4]。研究表明,多种致病因素,如脂质代谢异常、高胰岛素血症以及促炎症因子分泌的增加等,能诱导氧化应激的发生^[5]。氧化应激可以激活细胞内的一系列应激信号通路,从而影响丝/苏氨酸激酶的级联反应,干扰胰岛素信号通路,抑制胰岛素受体及其底物的磷酸化,进一步影响葡萄糖的转运,导致 IR^[6]。前期研究表明,应用地塞米松成功诱导了空腹血糖正常,糖耐量减退和高胰岛素血症的 IR 大鼠模型^[2]。本研究进一步表明,IR 大鼠体内氧化应激水平增强,表现为模型对照组血清和肝脏 MDA 水平升高, SOD 活性下降。MDA 是脂质代谢产物,反映了机体内脂质过氧化的程度,从而间接反映机体细胞受自由基攻击的程度; SOD 是机

体清除自由基的主要抗氧化剂, SOD 活性高低间接反映机体清除自由基的能力。本研究结果显示,中药复方六黄合剂能明显降低 IR 大鼠血清和肝脏的 MDA 水平,提高 SOD 活性,从而抑制脂质过氧化物的产生,提高机体的抗氧化能力,减少机体的氧化损伤,发挥对 IR 大鼠的保护作用。

参考文献

- [1] 贾文波,许继取,宋方方,等. 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗和氧化应激反应[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(7): 769-771.
- [2] 何晓明,王玉勤,于晓婷,等. 六黄合剂对胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性影响[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(4): 508-509.
- [3] 孙秀菊,李开明,崔培红,等. 口服钒盐对地塞米松诱导的胰岛素抵抗的预防[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1997, 13(3): 189.
- [4] Kaneto H, Katakami N, Kawamori D, et al. Involvement of oxidative stress in the pathogenesis of diabetes[J]. Antioxid Redox Signal, 2007, 9(3): 355-366.
- [5] Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, et al. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes[J]. Endocrine Reviews, 2002, 23(5): 599-622.
- [6] Wilson C, Vereshchagina N, Reynolds B, et al. Extracellular and subcellular regulation of the PI3K/Akt cassette: new mechanisms for controlling insulin and growth factor signalling[J]. Biochem Soc Trans, 2007, 35(Pt2): 219-221.

收稿日期: 2013-09-16

(刘铁编辑 张翠校对)