

的诱导与维持有明显抑制作用,并呈现出剂量依赖性。结果还显示,此剂量下的 $Al(mal)_3$ 对 PPF 无影响,提示 $Al(mal)_3$ 对大鼠海马 LTP 诱导的抑制作用可能不是通过影响突触前递质的释放,而是通过损害突触后机制(如谷氨酸受体)实现的,但具体机制还需要进一步研究。

参考文献

- [1] Kawahara M. Effects of aluminum on the nervous system and its possible link with neurodegenerative diseases [J]. J Alzheimers Dis, 2005, 8(2): 171-82, 209-215.
- [2] Bharathi VP, Govindaraju M, Palanisamy AP, et al. Molecular toxicity of aluminium in relation to neurodegeneration [J]. Indian

J Med Res, 2008, 128(4): 545-556.

- [3] Kaneko N, Takada J, Yasui H, et al. Memory deficit in mice administered aluminum-maltolate complex [J]. Biometals, 2006, 19(1): 83-89.
- [4] Johnson VJ, Kim SH, Sharma RP. Aluminum-maltolate induces apoptosis and necrosis in neuro-2a cells; potential role for p53 signaling [J]. Toxicol Sci, 2005, 83(2): 329-339.
- [5] 梁瑞峰, 王伟庆, 牛侨. 麦芽酚铝暴露对大鼠神经行为的影响 [J]. 环境与健康杂志, 2011, 28(4): 302-305.
- [6] 张玲, 潘宝龙, 吉俊伟, 等. 慢性铝暴露对小鼠认知能力影响及与 β -APP 关系 [J]. 中国公共卫生, 2011, 27(4): 461-462.
- [7] 周平, 唐秋实, 靳翠红, 等. 慢性铝铅对大鼠海马长时程增强及 Ca^{2+} 浓度影响 [J]. 中国公共卫生, 2009, 25(12): 1497-1498.

收稿日期: 2012-07-06

(解学魁编校)

· 实验研究 ·

锌对高糖高脂饲料喂养大鼠胰岛素敏感性影响*

刘信艳¹, 吴蕴棠¹, 孙忠¹, 孙丽莎², 王永明¹, 桑倩¹, 张娟¹, 刘川¹

摘要:目的 探讨不同剂量锌对高糖高脂饮食大鼠胰岛素敏感性的影响。方法 健康雄性 SD 大鼠 68 只, 随机分为正常饲料组 ($n=29$) 和高糖高脂组 ($n=39$); 喂养 17 周后正常饲料组和高糖高脂组再分别随机分成 5 组, 分别给予蒸馏水、5、10、15、30 mg/kg 锌灌胃, 持续 7 周; 测定大鼠血糖、空腹胰岛素 (FINS) 和糖化血红蛋白水平 (HbA_{1c}), 计算稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 和胰岛素敏感指数 (ISI)。结果 正常饲料组和高糖高脂组大鼠在灌胃前后血糖差异均无统计学意义; 与灌胃前比较, 锌灌胃后高糖高脂组 FINS、HOMA-IR 均有不同程度升高 ($P < 0.05$), 高糖高脂 + 10、15 mg/kg 锌组灌胃后 FINS 分别为 (13.574 ± 2.297) 、 (11.050 ± 1.654) μ IU/mL, 均低于其他各组 ($P < 0.05$); 与灌胃前比较, 锌灌胃后高糖高脂组 ISI 水平有不同程度降低, 高糖高脂 + 15 mg/kg 锌组灌胃后 ISI 水平为 (-1.733 ± 0.075) , 均低于其他各组 ($P < 0.05$)。结论 锌可在一定程度上提高高糖高脂饲料喂养大鼠胰岛素敏感性, 但不同剂量锌效果存在差异。

关键词: 锌; 高糖高脂饲料; 大鼠; 胰岛素抵抗; 胰岛素敏感性

中图分类号: R 151.3

文献标志码: A

文章编号: 1001-0580(2013)05-0691-03

Influence of zinc on insulin sensitivity in rats fed with high sucrose and fat diet

LIU Xin-yan*, WU Yun-tang, SUN Zhong, et al (* Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of different dose of zinc on insulin sensitivity in rats fed with high sucrose and fat diet. **Methods** Totally 68 healthy male Sprague-Dawley rats were randomly allocated to two groups: normal diet group ($n=29$) and high-sucrose-fat diet group ($n=39$). After 17 weeks, the rats of the two groups were randomly assigned to five groups, each group was administered with distilled water or zinc at dose of 5, 10, 15 or 30 mg/kg daily by gavage for 7 weeks. Fasting plasma glucose, fasting plasma insulin (FINS) and glycohemoglobin (HbA_{1c}) were detected. Then the homeostasis model assessment for insulin resistant (HOMA-IR) and insulin sensitive index (ISI) of each group were calculated. **Results** Compared with normal diet group, the glucose of high-sucrose-fat diet groups was insignificantly different before or after the gavage. FINS and HOMA-IR were significantly increased among high-sucrose-fat diet groups after zinc administration ($P < 0.05$), while the FINS for the group of 10 mg zinc was 13.574 ± 2.297 μ IU/ml and that of 15 mg zinc group was 11.050 ± 1.654 μ IU/ml, both lower than other zinc level groups ($P < 0.05$). ISI were significantly decreased among high-sucrose-fat diet groups after zinc administration, and that for the group with 15 mg zinc gavage was -1.733 ± 0.075 , significantly lower than that of other groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Zinc could at some degree improve insulin sensitivity in rats fed with high-sucrose-fat diet, depending on the dose.

Key words: zinc; high sucrose and fat die; rat; insulin resistance; insulin sensitivity

* 基金项目: 国家自然科学基金(81172665); 天津市自然科学基金(10JCYBJC11100)

作者单位: 1. 天津医科大学公共卫生学院营养与食品卫生系, 天津 300070; 2. 天津医科大学总医院

作者简介: 刘信艳(1988-), 女, 江西人, 硕士在读, 研究方向: 营养与疾病。

通讯作者: 吴蕴棠, E-mail: wuyuntang@tjmu.edu.cn

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是多种代谢相关疾病的共同致病基础,也是 2 型糖尿病的重要特征。IR 机制探讨以及早期干预是近年来医学界研究热点^[1]。锌离子与胰岛素的合成、分泌、信号传导以及降解密切相关,锌本身也可发挥胰岛素样功能。研究表明,锌对预防和改善 2 型糖尿病及其心血管并发症的发生发展具有一定效果^[2],锌与花生四烯酸联合作用可改善 IR 大鼠胰岛素敏感性^[3],锌也可改善 2 型糖尿病动物模型与并发症的发生发展^[4],但 Seet 等^[5]证实高剂量 (240 mg/d) 口服补锌对正常血锌浓度的 2 型糖尿病患者氧化损伤和血管功能无改善作用。本研究利用不同剂量的锌干预高糖高脂饲料喂养大鼠,探讨锌对胰岛素敏感性影响,为揭示锌与 IR 及 2 型糖尿病的关系提供依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器 血糖检测试剂盒、Roche 7600 全自动生化分析仪 (瑞士 Roche 公司);大鼠胰岛素 ELISA 试剂盒 (美国 LINCO 公司),酶标仪 (奥地利 TECAN 公司);糖化血红蛋白采用全自动糖化血红蛋白分析仪 (日本 TOSOH 公司) 检测。

1.2 实验动物 健康 4 周龄清洁级雄性 SD 大鼠 68 只 (天津实验动物中心),许可证号:SCXK (津) 2010-0002。体重 150~300 g。饲养条件:温度为 20~25 °C,湿度 (60±10)%,自由饮水;昼夜明暗交替 12/12 h。

1.3 动物分组与处理 SD 大鼠适应性喂养 1 周后,随机分为正常饲料组 (n=29) 和高糖高脂组 (n=39),分别喂以基础饲料和高糖高脂饲料 (基础饲料基础上加 10% 蔗糖、10% 猪油、1% 胆固醇、0.3% 胆酸盐)。17 周后 2 次分组,正常饲料组随机分为 5 组 (n=6、5、6、6、6),高糖高脂组随机分为 5 组 (n=8、7、8、8、8),分别给予锌 (以硫酸锌换算) 0、5、10、15、30 mg/kg 灌胃 7 周。灌胃期间,喂养方法同灌胃前。

1.4 观察指标及检测 实验期间观察大鼠的一般状况,每周检测并记录各组大鼠体重和摄食量变化。灌胃前后分别采血测定空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) (mmol/L)、空腹血清胰岛素 (fasting insulin, FINS) (μIU/mL);稳态模型胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR) = (FINS × FPG)/22.5,胰岛素敏感指数 (insulin sensitivity index, ISI) = -Ln (FPG × FINS);测定灌胃后糖化血红蛋白 (glycohemoglobin, HbA_{1c}) 含量。

1.5 统计分析 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS

13.0 统计软件进行分析,组间比较采用方差分析,2 组间均数比较采用 *t* 检验;检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般状态及体重 实验期间各组大鼠一般状态良好;摄食量较稳定,正常饲料组和高糖高脂组大鼠平均每天每只摄食量分别为 (26.462 ± 3.608) 与 (24.623 ± 3.051) g,差异无统计学意义;喂养 18 周后,与正常饲料组大鼠体重 [(518.870 ± 81.934) g] 比较,高糖高脂组大鼠体重 [(569.923 ± 83.179) g] 升高,差异有统计学意义 (*t* = 2.16, *P* < 0.05)。

2.2 锌对大鼠 FPG 水平影响 (表 1) 正常饲料组和高糖高脂组灌胃前后大鼠 FPG 未见明显差异,不同锌剂量组之间也未见明显差异,表明锌对正常饲料和高糖高脂饲料喂养大鼠 FPG 无明显影响。灌胃前或灌胃后,正常饲料组与高糖高脂组大鼠 FPG 差异均无统计学意义,表明高糖高脂饲料对大鼠 FPG 无明显影响。

表 1 灌胃前后各组大鼠 FPG 变化 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

锌剂量 (mg/kg)	正常饲料组		高糖高脂组	
	灌胃前	灌胃后	灌胃前	灌胃后
0	5.717 ± 0.725	5.900 ± 1.117	6.113 ± 0.864	5.925 ± 1.079
5	5.180 ± 0.638	5.375 ± 1.204	6.043 ± 0.885	6.267 ± 0.802
10	4.983 ± 0.674	4.425 ± 0.873	5.688 ± 0.755	5.680 ± 0.988
15	5.600 ± 0.762	5.067 ± 0.792	5.738 ± 0.912	4.980 ± 0.726
30	5.317 ± 0.668	4.733 ± 0.404	5.638 ± 0.739	5.480 ± 0.870

2.3 锌对大鼠 FINS 影响 (表 2) 正常饲料组大鼠 FINS 灌胃前后未见明显差异,不同锌剂量组之间也未见明显差异,提示锌对正常饲料喂养大鼠 FINS 水平无明显影响。与灌胃前比较,锌灌胃后高糖高脂组大鼠 FINS 水平平均上升 (*t* = -7.558 ~ -2.480, *P* < 0.05),高糖高脂 + 10、15 mg/kg 锌组大鼠 FINS 水平平均低于其他各组 (*P* < 0.05),提示锌在一定程度上可以延缓高糖高脂饲料喂养大鼠 FINS 水平的升高。

表 2 灌胃前后各组大鼠 FINS 变化 (μIU/mL, $\bar{x} \pm s$)

锌剂量 (mg/kg)	正常饲料组		高糖高脂组	
	灌胃前	灌胃后	灌胃前	灌胃后
0	7.468 ± 2.061	8.593 ± 1.913	8.021 ± 1.756	16.306 ± 2.555 ^{abc}
5	7.338 ± 1.835	8.163 ± 2.912	7.320 ± 1.377	17.283 ± 3.965 ^{abc}
10	8.267 ± 1.974	7.805 ± 1.414	8.110 ± 1.778	13.574 ± 2.297 ^{ab}
15	7.583 ± 2.178	8.415 ± 1.862	8.159 ± 2.238	11.050 ± 1.654 ^{ab}
30	8.157 ± 2.357	7.873 ± 1.958	8.360 ± 1.765	15.956 ± 3.314 ^{abc}

注:与正常饲料组比较,a *P* < 0.05;与灌胃前比较,b *P* < 0.05;与 15 mg/kg 锌组比较,c *P* < 0.05。

2.4 锌对大鼠 HOMA-IR 影响(表 3) 正常饲料组大鼠灌胃前后 HOMA-IR 未见明显差异,提示锌对正常饲料喂养大鼠 HOMA-IR 无明显影响。与灌胃前比较,灌胃后高糖高脂组 +0、5、10、30 mg/kg 锌组大鼠 HOMA-IR 均升高($t = -8.633 \sim -4.682, P < 0.05$),高糖高脂 +15 mg/kg 锌组大鼠 HOMA-IR 均低于高糖高脂 +0、5、30 mg/kg 锌组($P < 0.05$),表明锌在一定程度上可以减缓高糖高脂饲料喂养所致的 IR。

表 3 灌胃前后各组大鼠 HOMA-IR 变化($\bar{x} \pm s$)

锌剂量(mg/kg)	正常饲料组		高糖高脂组	
	灌胃前	灌胃后	灌胃前	灌胃后
0	1.899 ± 0.603	2.279 ± 0.728	2.201 ± 0.704	4.298 ± 1.030 ^{abc}
5	1.720 ± 0.605	1.901 ± 0.644	1.966 ± 0.450	4.720 ± 0.498 ^{abc}
10	1.864 ± 0.658	1.576 ± 0.581	2.043 ± 0.480	3.356 ± 0.350 ^{abd}
15	1.892 ± 0.657	1.892 ± 0.463	2.108 ± 0.777	2.434 ± 0.426
30	1.929 ± 0.655	1.672 ± 0.519	2.111 ± 0.584	3.830 ± 0.738 ^{abc}

注:与正常饲料组比较,a $P < 0.05$;与灌胃前比较,b $P < 0.05$;与 15 mg/kg 锌组比较,c $P < 0.05$;与 5 mg/kg 锌组比较,d $P < 0.05$ 。

2.5 锌对大鼠 ISI 影响(表 4) 正常饲料组 ISI 灌胃前后未见明显差异,不同锌剂量组之间也未见明显差异,提示锌对正常饲料喂养大鼠 ISI 影响不明显。灌胃后,高糖高脂 +15 mg/kg 锌组大鼠 ISI 均高于其他各组($P < 0.05$),但与灌胃前自身比较,未见明显差异,提示锌在一定程度上可以缓解高糖高脂饲料喂养大鼠 ISI 水平的降低。

表 4 灌胃前后各组大鼠 ISI 变化($\bar{x} \pm s$)

锌剂量(mg/kg)	正常饲料组		高糖高脂组	
	灌胃前	灌胃后	灌胃前	灌胃后
0	-1.163 ± 0.135	-1.688 ± 0.159	-1.677 ± 0.129	-1.973 ± 0.115 ^{abc}
5	-1.565 ± 0.158	-1.608 ± 0.175	-1.635 ± 0.103	-2.025 ± 0.046 ^{abc}
10	-1.601 ± 0.149	-1.526 ± 0.167	-1.652 ± 0.104	-1.876 ± 0.044 ^{abc}
15	-1.608 ± 0.149	-1.617 ± 0.117	-1.651 ± 0.161	-1.733 ± 0.075
30	-1.616 ± 0.151	-1.560 ± 0.143	-1.662 ± 0.123	-1.929 ± 0.079 ^{abc}

注:与正常饲料组比较,a $P < 0.05$;与灌胃前比较,b $P < 0.05$;与 15 mg/kg 锌组比较,c $P < 0.05$ 。

2.6 锌对 HbA_{1c} 影响(表 5) 灌胃后,正常饲料组与高糖高脂组 HbA_{1c} 水平差异无统计学意义,不同锌剂量组之间差异也无统计学意义,提示锌对正常饲料喂养大鼠和高糖高脂饲料喂养大鼠 HbA_{1c} 无明显影响。

表 5 灌胃后各组大鼠 HbA_{1c} 比较(% , $\bar{x} \pm s$)

锌剂量(mg/kg)	正常饲料组	高糖高脂组
0	2.833 ± 0.451	2.700 ± 0.265
5	2.667 ± 0.252	2.833 ± 0.306
10	2.733 ± 0.208	2.233 ± 0.907
15	2.700 ± 0.200	2.333 ± 0.896
30	2.767 ± 0.153	2.900 ± 0.300

3 讨论

2 型糖尿病占糖尿病总数的 90% ~ 95%, 研究显示当前中国成人糖尿病患者高达 924 万, 占中国成人总人数的 9.7% [6]。IR 是糖尿病、高血压和冠心病的共同危险因素, 因此预防和改善 IR 对于降低糖尿病发病率和死亡率至关重要。近年来锌与糖尿病有关的研究受到广泛关注。锌与酶催化作用、抗氧化功能、细胞信号传导、免疫系统和神经系统功能密切相关, 缺锌与胰岛素分泌量的减少有关, 并可增加外周 IR [2]。本研究结果显示, 灌胃后高糖高脂组大鼠 HOMA-IR 升高而 ISI 降低, 表明高糖高脂饲料可导致大鼠 IR, 这可能与高糖高脂饮食所致的机体氧化损伤有关 [7]。本研究结果表明, 大鼠灌胃前或灌胃后, 血糖水平未出现明显差异, 不同锌剂量组之间也未见明显差异, 表明锌对于正常大鼠血糖和 IR 大鼠血糖未产生明显影响; 随着喂养时间延长, 高糖高脂 +10、15 mg/kg 锌组大鼠 FINS 低于其他各剂量组, 15 mg/kg 锌组大鼠 HOMA-IR 水平较 0、5、30 mg/kg 锌组有所降低, ISI 水平较其他剂量组有所升高, 提示锌在一定程度上可以延缓高糖高脂饲料喂养大鼠的 FINS 水平升高及 IR 状态, 延缓胰岛素敏感性的降低, 尤以 15 mg/kg 剂量组效果最为明显。锌对高糖高脂饮食大鼠的 FINS 水平、HOMA-IR 和 ISI 的影响可能与锌提高大鼠胰岛锌含量、增加大鼠对氧化损伤的抵抗力有关。具体机制仍待进一步研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Haase H, Overbeck S, Rink L. Zinc supplementation for the treatment or prevention of disease: current status and future perspectives[J]. Experimental Gerontology, 2008, 43: 394-408.
- [3] Inkyung H, Taeho Y, Changhoon K, et al. Different roles of zinc plus arachidonic acid on insulin sensitivity between high fructose- and high fat-fed rats[J]. Life Sciences, 2011, 88: 278-284.
- [4] Fujiwara T, Saitoh S, Takagi S, et al. Development and progression of atherosclerotic disease in relation to insulin resistance and hyperinsulinemia[J]. Hypertens Res, 2005, 28: 665-670.
- [5] Seet R, Lee CYJ, Lim ECH, et al. Oral zinc supplementation does not improve oxidative stress or vascular function in patients with type 2 diabetes with normal zinc levels[J]. Atherosclerosis Res, 2011, 219: 231-239.
- [6] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362: 1090-1101.
- [7] Quraishi I, Collins S, Pestaner JP, et al. Role of zinc and zinc transporters in the molecular pathogenesis of diabetes mellitus[J]. Med Hypotheses, 2005, 65: 887-892.