

黄连素增加胰岛素抵抗大鼠模型 胰岛素敏感性的实验研究

高从容 张家庆 黄庆玲

内容提要 目的:观察黄连素对高脂饮食大鼠胰岛素敏感性的影响。方法:灌服黄连素前后采用葡萄糖-胰岛素耐量试验测量大鼠胰岛素敏感性(K值),并测量空腹血糖、胰岛素、血脂及肌肉中甘油三酯(TG)含量等。结果:1个月后,高脂饮食对照组的空腹血糖、胰岛素、血脂、肌肉中TG高于正常对照组,而肝糖原减少,胰岛素敏感性下降(K值 5.02 ± 1.08 ,与正常对照组 8.72 ± 0.91 比较, $P < 0.005$)。用黄连素、二甲双胍治疗1个月后,其胰岛素敏感性改善,K值分别为 6.31 ± 0.95 、 6.24 ± 0.65 。肝糖原升高($P < 0.05$),但空腹血糖、胰岛素、血脂、肌肉中TG浓度相似。结论:高脂饮食能造成大鼠明显胰岛素抵抗模型,黄连素有与二甲双胍相似的增加胰岛素敏感性作用。

关键词 黄连素 二甲双胍 胰岛素敏感性 胰岛素抵抗

Experimental Study on Berberin Raised Insulin Sensitivity in Insulin Resistance Rat Models GAO Cong-rong, ZHANG Jia-qing, HUANG Qing-ling *Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Shanghai (200433)*

Objective: To observe the effects of berberin on insulin sensitivity in high fat diet rats. **Methods:** Before and after ingesting berberin, glucose insulin tolerance test was used to measure the insulin sensitivity, and determining fasting blood glucose, insulin, blood lipid and muscle triglyceride content. **Results:** Compared with normal feeding rats, high fat feeding impaired insulin action (5.02 ± 1.08 vs 8.72 ± 0.91 , $P < 0.005$), decreased liver glycogen level and raised fasting blood glucose, insulin and blood lipid levels. Berberin and metformin improved insulin resistance (6.31 ± 0.95 and 6.24 ± 0.65) and liver glycogen level in insulin resistance models, but had no effect on blood glucose, insulin, lipid levels and muscle triglyceride depots. **Conclusion:** It is confirmed that berberin could raise insulin sensitivity of high fat diet rats similar to metformin.

Keywords berberin, metformin, insulin sensitivity, insulin resistance.

许多研究^[1,2]已证明高脂饮食能使肌肉中甘油三酯(TG)聚集,造成机体胰岛素抵抗(IR)。目前市场上已有胰岛素增敏剂出现。二甲双胍(metformin, Met)也有改善机体胰岛素敏感性的作用,但对中药研究较少。有报道黄连素(berberine, BR)有降血糖作用^[3],并能改善自发性糖尿病鼠的糖耐量。它是否有改善机体IR作用,尚不清楚,故观察BR对高脂饮食造成鼠IR的影响,并与Met作对照。

材料与方法

1 药物 Met, 昆山制药厂产品; BR, 长海医院

中药制剂室提纯。

2 实验分组及给药方法 雄性Wistar大鼠30只,体重240g,54~60天,随机分成4组:正常对照组(7只)、高脂饮食对照组(7只)、BR治疗组(8只)、Met治疗组(8只)。每只大鼠每天摄入热卡约310KJ。正常对照组给予大鼠食用的标准饲料(碳水化合物热卡占61%,脂肪热卡占11%)。其他3组给予高脂饮食^[4],高脂饮食临时配制(脂肪热卡占59%,主要是猪油)。治疗组分别给予BR、Met,剂量均为每日100mg/kg,于上午9:00灌胃。其他两组给予相当量生理盐水灌胃。实验期间自由进水。实验周期为1个月。

3 观察指标及检测方法

3.1 体重、大便与摄食量。

3.2 空腹血糖 (FBG)、胰岛素 (immunoreactive insulin, IRI)、血脂的测定 实验第 30 天, 眶静脉采集空腹静脉血。血糖用 One Touch II 血糖仪测量。胰岛素采用中国原子能科学院药盒, 用放射免疫分析方法测定。血脂采用上海试剂公司提供的药盒测定。

3.3 胰岛素敏感性的测定 实验第 31 天行葡萄糖-胰岛素耐量试验测量大鼠的胰岛素敏感性⁽⁶⁾; 大鼠于非空腹下称重, 苯巴比妥钠 50mg/kg 腹腔注射, 作股静脉、股动脉插管。先于股静脉注射葡萄糖 700mg/kg, 随后注射普通胰岛素 0.175u/kg, 于 3、6、9、12、15min 从股动脉抽血, 用 One Touch II 血糖仪检测血糖。胰岛素敏感性用 K 值表示, K 值通过 3~15min 血糖下降速度来计算。实验后, 迅速取出肝脏及红色的股四头肌, -20℃ 冷冻。

3.4 肝脏糖原及肌肉 TG 的测定 肝脏糖原参照 Van 等法⁽⁵⁾测定, 肌肉的 TG 参照 Storlien 等法⁽⁷⁾测定。

结 果

1 各组体重、大便、摄食量变化 实验期间, 治疗组摄食量较未治疗组明显减少。高脂饮食的 3 组大便较正常对照组稍稀, 以 Met 组为甚。高脂饮食的 3 组

体重较正常对照组差异不明显, 但 Met 组体重较高脂饮食对照组明显减轻 ($P < 0.05$)。BR 治疗组体重有所下降, 但 $P > 0.05$ 。

2 各组 FBG 及 IRI 含量比较 见表 1。高脂饮食的 3 组 FBG 和 IRI 较正常对照组明显升高 ($P < 0.05$), 但高脂饮食 3 组间无明显差异 ($P > 0.05$)。

表 1 各组 FBG 及 IRI 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	FBG (mmol/L)	IRI (mIU/L)
正常	7	4.75 ± 0.26	6.65 ± 0.51
高脂	7	6.11 ± 0.34*	18.12 ± 4.81*
BR	8	5.86 ± 0.46*	18.32 ± 5.48*
Met	8	5.58 ± 0.42*	19.35 ± 2.57*

注: 与正常组比较, * $P < 0.05$

3 各组血脂比较 见表 2。高脂饮食对照组总胆固醇 (TC)、TG、低密度脂蛋白 (LDL) 浓度明显高于正常对照组 ($P < 0.05$), 而高密度脂蛋白 (HDL)、极低密度脂蛋白 (VLDL) 无明显差别。与高脂饮食对照组相比, BR 治疗组血脂无明显下降, Met 治疗组 TC、TG、LDL、VLDL 浓度降低, HDL 浓度升高, 但统计学无意义。

表 2 各组血脂浓度的改变 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	TC	TG	HDL	LDL	VLDL
正常	7	2.01 ± 0.19	0.35 ± 0.08	0.92 ± 0.14	0.74 ± 0.11	0.30 ± 0.18
高脂	7	2.45 ± 0.38*	0.81 ± 0.34*	0.84 ± 0.05	1.22 ± 0.22*	0.43 ± 0.14
BR	8	2.46 ± 0.22*	0.87 ± 0.32*	0.81 ± 0.13	1.18 ± 0.34*	0.31 ± 0.15
Met	8	2.22 ± 0.26	0.71 ± 0.18*	0.91 ± 0.08	1.06 ± 0.24*	0.30 ± 0.21

注: 与正常组比较, * $P < 0.05$

4 各组胰岛素敏感性变化 见表 3。注射葡萄糖和胰岛素 3min 后, 各组血糖峰值无明显差异 ($P > 0.05$)。高脂对照组葡萄糖明显高于其他 3 组, Met 与 BR 组的葡萄糖也明显高于正常组。各组胰岛素敏感性指数 K 值结果如下: 高脂对照组的 K 值明显低于正常对照组, 各为 5.02 ± 1.08 及 8.72 ± 0.91, $P < 0.005$ 。BR、Met 治疗组的胰岛素敏感性较高脂对照组有所改善 ($P < 0.05$), 各为 6.31 ± 0.95 及 6.24 ± 0.65。

5 肝脏糖原和肌肉 TG 的改变 见表 4。与正常

对照组比, 高脂对照组糖原含量明显降低 ($P < 0.005$), 肌肉 TG 升高 ($P < 0.05$)。与高脂饮食对照组比, 治疗组肝糖原升高, 但肌肉 TG 无变化。

表 4 各组肝糖原和肌肉 TG 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	肝糖原 (mg/g)	肌肉 TG (μ mol/g)
正常	7	13.08 ± 4.29	2.88 ± 0.32
高脂	7	7.36 ± 1.08**	3.92 ± 0.27*
BR	8	10.67 ± 1.29 Δ	3.85 ± 0.51*
Met	8	13.66 ± 1.29 $\Delta\Delta$	3.78 ± 0.38*

注: 与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.005$; 与高脂组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.005$

表 3 葡萄糖-胰岛素耐量试验中各组血糖比较

组别	血 糖 (mmol/L)					
	空腹	3min	6min	9min	12min	15min
正常	4.8	13.0	9.6	7.6	5.9	4.5
高脂	6.1	13.9	12.1	9.8	8.7	7.6
BR	5.9	13.8	11.8	9.7	8.1	6.6
Met	5.6	13.1	10.6	9.1	7.6	6.1

讨 论

胰岛素作用受遗传和环境因素影响, 其中饮食是影响胰岛素敏感性的一个重要因素。Kraege 等⁽²⁾报道用高脂饮食喂养大鼠, 3 天能导致肝脏 IR, 3 周时高脂

饮食的动物则出现明显的葡萄糖耐量异常,表现为肝脏和肌肉 IR。胰岛素在不同的肌纤维中调节葡萄糖代谢的能力也是不同的,这正是饮食改变胰岛素敏感性的表现。氧化纤维型肌肉对胰岛素最敏感,也是最易受饮食影响,如红色的股四头肌。

最近有报道⁽⁴⁾用含长链 Ω -3 脂肪酸的鱼油代替高脂饮食中多不饱和 Ω -6 脂肪酸红花油,能预防大鼠肝脏和肌肉产生 IR。这说明高脂饮食造成 IR,主要因饮食中脂肪酸类型而不是其重量。本实验使用的脂肪主要是可食用的动物脂肪,含较多饱和脂肪酸,能引起严重的 IR。与正常对照组相比,本模型胰岛素敏感性下降,肌肉中 TG 升高,是一个可靠的由饮食造成的 IR 模型。

IR 及相关并发症的治疗在于减肥和运用增加胰岛素敏感性药物。许多研究^(7,8)表明 Met 能改善 II 型和 I 型糖尿病患者胰岛素敏感性。本研究也表明 Met 治疗 1 个月后, K 值增加,其空腹血糖有下降趋势 ($P > 0.05$),而胰岛素浓度无变化,肝糖原明显高于高脂饮食对照组,提示胰岛素敏感性改善主要是通过葡萄糖代谢的非氧化途径,而不是继发于血糖和胰岛素浓度改变。

Met 有轻度减肥改善脂质代谢作用。本研究也表明 Met 能减轻体重 ($P < 0.05$)。血脂也有所改变: TC、TG、LDL 及 VLDL 浓度较高脂饮食对照组低,而 HDL 升高,但统计学处理无明显差异。这些是否与治疗时间较短,观察例数少有关? Met 对肌肉 TG 无明显降低作用,揭示其改善胰岛素敏感性不是通过改善脂质代谢实现的。

BR 是从黄连、黄柏等中药中提取出来的有效成分,并可人工合成,其属异喹啉生物碱。中医长期用来清热解毒,也用 BR 抗肠道感染。近年来,还发现其

有抗心律失常、扩张血管、利胆、降血脂、抗血小板聚集等作用。陈其明等⁽³⁾报道 BR 有降血糖作用,其能降低正常小鼠、四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠和自发性糖尿病 KK 鼠的血糖,并能改善自发性糖尿病 KK 鼠的糖耐量。本研究表明 BR 能改善高脂饮食大鼠的 IR,使肝糖原合成增加,但对空腹血糖、胰岛素、血脂及肌肉中 TG 无明显影响。BR 改善 IR 的具体机制不清,是否与 Met 作用相似? 是否与 BR 治疗后体重下降 ($P > 0.05$) 有关? 这些都不能完全排除,有待于进一步研究。

参 考 文 献

1. Storlien LH, Oakes ND, Pan D, et al. Syndromes of insulin resistance in the rat. Inducement by diet and the amelioration with benfluorex. *Diabetes* 1993; 42: 457-460.
2. Kraegen EW, Clark PE, Jenkins AB, et al. Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. *Diabetes* 1991; 40: 1397-1403.
3. 陈其明, 谢明智. 黄连及小蘖碱降血糖作用的研究. *药理学学报* 1986; 21: 401-406.
4. Storlien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ, et al. Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. *Diabetes* 1991; 40: 280-289.
5. Levy J, Gavin III JR, Fausto A, et al. Impaired insulin action in rats with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1984; 33: 901-906.
6. Van J. Two methods for the determination of glycogen in liver. *Biochem J* 1954; 57: 410-416.
7. Pagano G, Tagliaferro V, Carta Q, et al. Metformin reduces insulin requirement in type I (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1983; 24: 351-354.
8. Jackson RA, Hawa MI, Jaspan JB, et al. Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1987; 36: 632-640.

(收稿: 1996-06-12 修回: 1996-11-24)

征 文 通 知

中华医学会、中华医学杂志编辑委员会定于 1997 年 6 月在海南省海口市召开“全国首届人类生殖健康学术研讨会”。会议征文内容如下。(1) 征文内容: 有关人类生育的调节; 有关人类不育症的诊断与治疗; 人类生殖避孕的研究新进展; 有关性传播疾病的诊治和预防; 有关性功能障碍研究的临床经验、技术改进及基础研究成果; 与生殖健康有关疾病(如隐睾、精索静脉曲张、两性畸形、妊娠高血压综合征、男女生殖器官异常等)的诊治和基础研究新进展; 早孕及超

早孕的诊断, 人工流产的新技术、新方法及有关并发症的防治; 青少年性教育、性心理及青春期生殖健康问题的临床研究; 中老年性保健、性生理的有关基础与临床研究; 中、西方性观念的社会调查研究。(2) 征文要求: 请寄 500 字左右摘要及 3000 字左右全文各 1 份, 内容未在公开杂志发表过。文章写清楚作者地址、单位、邮政编码, 加盖单位公章后, 于 1997 年 5 月 10 日前, 邮至北京东四西大街 42 号,《中华医学杂志》编辑委员会陈新石编辑收(邮政编码 100710)。联系电话: 010-65273362 或 010-65133311 转 313; 传真: 010-65232552。