

· 基础研究 ·

丹瓜方对糖尿病大鼠心肌 ATP、PPAR- α 、GLUT-4 及形态的影响研究徐睿熙¹ 王志塔² 陈依楚³ 李 亮² 衡先培² 杨柳清² 邹平平¹

摘要 目的 观察丹瓜方对糖尿病大鼠模型心肌相关能量代谢指标及心肌形态的影响,为痰瘀同治的丹瓜方防治糖尿病相关心肌损害提供借鉴。**方法** 38 只正常雄性 SD 大鼠随机分成正常(简称 NOR)组、模型(简称 MOD)组、糖脉康(简称 TMK)组、丹瓜方高、中、低剂量(分别简称 HDG、MDG、LDG)组,干预 12 周后行糖耐量试验。检测心肌组织匀浆三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)与游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、HE 染色观察心肌形态,实时荧光定量 PCR(qPCR)检测心肌组织 PPAR- α ,酶联免疫吸附法(ELISA)测定心肌组织匀浆过氧化物酶体增殖激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR- α)蛋白及葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter type 4, GLUT-4)的表达。**结果** 与 NOR 组比较,MOD 组 FFA、PPAR- α 蛋白、GLUT-4 表达均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$),血糖(blood glucose, BG)明显升高($P < 0.01$),HE 染色肌纤维纹理模糊、紊乱,心肌细胞肥大,部分变性坏死。与 MOD 组比较,各治疗组空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、FFA 较低($P < 0.01$, $P < 0.05$),MDG 组糖耐量 1 h(1 h blood sugar, 1 h BG)、LDG 组糖耐量 2 h(2 h blood sugar, 2 h BG)较低($P < 0.05$, $P < 0.01$),HDG 组 ATP 较高($P < 0.05$),HDG、MDG 组乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)较低($P < 0.05$, $P < 0.01$),MDG 组 PPAR- α 蛋白及 GLUT-4 表达较高($P < 0.05$),各治疗组 HE 染色均有不同程度的改善,MDG 组较为明显。与 TMK 组比较,MDG 组 FBG、LDG 组 2h BG 均更低($P < 0.01$);MDG、HDG 组 LDH 较低($P < 0.01$)。**结论** 丹瓜方干预对糖尿病大鼠心肌损害有治疗获益,机制之一是有效改善其能量的利用方式,痰瘀互结可能是糖尿病心肌损害的主要病机。

关键词 丹瓜方;糖尿病;心肌能量代谢

Effects of Dangua Recipe on Myocardial ATP, PPAR- α , GLUT-4, and Morphology in Diabetic Rats
XU Rui-xi¹, WANG Zhi-ta², CHEN Yi-chu³, LI Liang², HENG Xian-pei², YANG Liu-qing², and ZOU Ping-ping¹
1 First Clinical Medical College, Fujian University of TCM, Fuzhou (350122); 2 Department of Endocrinology, People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou (350004); 3 Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510000)

ABSTRACT Objective To observe the effects of Dangua Recipe (DGR) on myocardial adenosine triphosphate (ATP), peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR- α), glucose transporter type 4 (GLUT-4) and other related energy metabolism indicators and myocardial morphology in diabetic rats, and to provide reference for preventing and treating diabetes related myocardial damage. **Methods** Totally 38 normal male SD rats were randomly divided into the normal group, the model group, Tang Mai Kang (TMK) group, high, middle and low dose DGR groups. Glucose tolerance test was performed after 12 weeks intervention. ATP and free fatty acids (FFA) contents were detected in myocardial homogenate. Morphology of heart muscle was observed by HE staining. PPAR- α expression in myocardial tissue was

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81473550);福建省自然科学面上基金项目(No. 2017J01213);福建省医学创新基金项目(No. 2017-CX-42)

作者单位:1.福建中医药大学第一临床医学院(福州 350122);2.福建中医药大学附属人民医院内分泌科(福州 350004);3.广州中医药大学第二临床医学院(广州 510000)

通讯作者:衡先培, Tel: 86-0591-83947272, E-mail: hengxianpei@hotmail.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 201800822. 277

detected in Real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR). Expressions of PPAR- α protein and GLUT-4 in myocardial homogenate tissue were determined by ELISA. Results Compared with the normal group, the protein expressions of FFA, PPAR- α , and GLUT-4 all decreased ($P < 0.01$, $P < 0.05$), blood glucose (BG) significantly increased ($P < 0.01$) in the model group. Besides, HE stained muscle fiber texture was blurred and disordered. Hypertrophy of myocardial cells could be seen. And partial degenerated and necrotic cells could also be seen. Compared with the model group, fasting blood glucose (FBG) and FFA were lower in each treatment group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Sugar tolerance test 1 h blood sugar (1 h BG) in the middle dose DGR group and 2 h blood sugar (2 h BG) in the low dose DGR group were lower ($P < 0.05$, $P < 0.01$). ATP was higher in the high dose DGR group ($P < 0.05$). Lactate dehydrogenase (LDH) was lower in middle and high dose DGR groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The expressions of PPAR- α and GLUT-4 protein were higher in the middle dose DGR group ($P < 0.05$). Results of HE staining was somewhat improved in each treatment group, and the improvement was most obviously seen in the middle dose DGR group. Compared with the TMK group, FBG in the middle dose DGR group and 2 h BG in the low dose DGR group were lower ($P < 0.01$), LDH in the middle dose DGR group and high dose DGR group were lower ($P < 0.01$). Conclusions DGR intervention showed effects on myocardial damage of diabetic rats. One of its mechanisms was to effectively improve its energy utilization ways. Intermingled phlegm and blood stasis might be main pathogenesis for diabetic myocardial damage.

KEYWORDS Dangua Recipe; diabetes; myocardial energy metabolism

2 型糖尿病是心血管疾病的独立危险因素,糖尿病患者发生心血管疾病的风险是非糖尿病人群的 2 ~ 4 倍^[1]。有调查也发现糖尿病是冠心病的重要伴发疾病,其最常见的死因即其造成的心脏损害而致的心血管并发症。糖尿病心肌损害的发生与能量代谢异常密切相关^[2]。前期研究表明:丹瓜方痰瘀同治能有效改善糖脂代谢^[3,4],同时具有改善心肌收缩幅度,稳定心率和抗心肌缺血缺氧作用^[5],下调氧化应激,保护血管,抗动脉粥样硬化,改善糖尿病大鼠心功能等^[6-8]。本实验拟从心肌能量代谢调控途径探讨丹瓜方保护糖尿病心肌损害的机制。

材料与方法

1 动物 健康清洁级 8 周龄雄性 SD 大鼠 38 只,体重(220 ± 10)g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,动物许可证:SCXK(沪)2012-0002,分笼饲养于福建中医药大学实验动物中心 SPF 级动物房。温度:(22 ± 1) $^{\circ}\text{C}$,湿度:(50 ± 5)%,通风良好,12 h 人工光照明暗交替。遵守国家有关实验动物保护与使用准则,符合伦理原则,善待动物[No. 2018 福中医伦理审字第(009)号]。

2 药物 丹瓜方由丹参、栝蒌、川芎、僵蚕、赤芍、薤白等组成,按原生药浓度制成 1 g/mL(低剂量)、2 g/mL(中剂量)、3 g/mL(高剂量)3 种规格,由福建中医药大学附属人民医院药剂科配制,闽药制字 Z20150008。糖脉康颗粒由黄芪、地黄、赤芍、丹参、

葛根、桑叶、淫羊藿等组成,按原生药浓度制成 0.183 g/mL,四川升和药业有限公司生产,批号:Z10970026。

3 主要试剂及仪器 链脲佐菌素(STZ),美国 Simga 公司;ATP 含量测试盒(A095)、游离脂肪酸测试盒(A042)、乳酸脱氢酶测定试剂盒(A020-2),南京建成生物工程研究所; β -actin 引物、PPAR- α 引物,上海生工股份有限公司;大鼠 PPAR- α 酶联免疫法试剂盒、GLUT-4 酶联免疫法试剂盒,上海西唐生物科技有限公司;HE 染色试剂盒,福建中医药大学中西医结合研究院提供;拜安捷 2 血糖仪及检测试碟(葡萄糖氧化酶法),拜耳医药保健有限公司;台式高速冷冻离心机(Heraeus Multifuge XIR),Thermo Scientific;微型混合器(H-1),上海康禾光电仪器有限公司;全自动酶标仪(ELX800),美国 BioTek 公司;荧光定量 PCR 仪(S1000),美国 ABI 公司;生物组织自动脱水机(ZT-14S1)、生物组织石蜡包埋机(YB-6LF),孝感亚光医用电子技术有限公司;石蜡切片机(RM2265)、光学显微镜(MDL),德国莱卡公司;Langendorff 离体心脏灌流装置,北京众实迪创科技有限公司等。

4 方法

4.1 分组、造模及干预方法 将 38 只大鼠按体重分层,随机分取 8 只饲以普通饲料,其余 30 只饲以高脂饲料(普通饲料 87.63%、精炼猪油 10%、胆固醇 2%、猪胆盐 0.3%、丙基硫氧嘧啶 0.07%,由福建省医学科学研究所实验动物中心提供)。4 周后,每天按

照 30 mg/kg 计算出大鼠造模每天所需 STZ 注射量,空腹状态下腹腔注射 STZ,连续 2 天,第 2 次注射结束后的 48、72 h 检测 FBG。两次 FBG 均 ≥ 11.1 mmol/L 视为糖尿病模型造模成功^[9],最终成模率为 100%。将已成模的 30 只大鼠再以体重分层,按 FBG 水平从高到低排序,按随机数字表法分为模型(简称 MOD)组、糖脉康(简称 TMK)组、低剂量丹瓜方(简称 LDG)组、中剂量丹瓜方(简称 MDG)组、高剂量丹瓜方(简称 HDG)组,每组 6 只。灌胃用量根据动物与人的每千克体重剂量折算系数表^[10],大鼠剂量为成人之 6.25 倍,丹瓜方低、中、高剂量组分别按 60kg 成人每天服用丹瓜方药液 82 g 折算后乘以 6.25 倍,分别以 1、2、3 g/mL 浓度丹瓜方药液灌胃,糖脉康按其说明书成人每天服用 15 g,折算后亦乘以 6.25 倍,以 0.183 g/mL 浓度糖脉康药液灌胃,均配制等容,实际灌胃药量均为每天 8.54 mL/kg。MOD 组用等容无菌水。从预先已分出的 8 只鼠中通过 OGTT 选取糖耐量正常的 6 只作为正常(简称 NOR)组。各糖尿病模型鼠仍饲以高脂饲料,NOR 组继续饲以普通饲料,均于每天上午 9:00 灌胃给药,连续干预 12 周后取标本。

5 检测指标及方法

5.1 BG 检测 药物干预第 12 周后禁食不禁水 12 h 行糖耐量实验,先测尾部末梢血 FBG,再按照 2 g/kg 的给药量通过灌胃给予 50% 葡萄糖注射液,记录灌胃时间,于该时刻后 1、2 h 分别测定各大鼠的 1 h BG、2 h BG^[11]。

5.2 LDH 检测 BG 检测隔日后,再禁食不禁水 12 h,腹腔注射 1 000 U/mL 肝素钠溶液(0.25 mL/kg),20 min 后再以 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠,迅速取出心脏置于改良 4 ℃ Krebs-Henseleit (K-H)液中洗净血液,固定于 Langendorff 灌流装置,以改良 K-H 液行常规恒压恒温(37 ℃)灌流 30 min,收集灌流最后 1 min 的冠脉流出液,按试剂盒说明书检测 LDH。

5.3 FFA 检测 灌流结束后取下心脏,切取左心室心肌约 100 mg 冰上研磨匀浆,按试剂盒说明书以分光光度比色法检测。

5.4 ATP 检测 切取左心房心肌 100 mg 沸水中匀浆,按试剂盒说明书要求检测 ATP。

5.5 心肌组织观察 切取左心室心肌置于 4% 多聚甲醛常规固定、脱水、透明、浸蜡包埋切片,HE 染色,显微镜下观察。

5.6 PPAR- α 、GLUT-4 蛋白表达水平 以左心室

心肌组织冰上研磨匀浆,按试剂盒采用 ELISA 法检测。

5.7 PPAR- α mRNA 水平 再取 80 mg 心肌以液氮研磨,参照 Trizol 说明书提取总 RNA 采用 qPCR 检测,运用 Primer premier 5.0 软件设计的引物由北京定国昌盛生物技术有限责任公司合成。

6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料属正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较方差齐采用 LSD,方差不齐者经对数转换,使方差齐后再用 LSD。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 干预 12 周后各组大鼠血糖水平比较(表 1) 与 NOR 组比较,MOD 组 FBG、1 h BG、2 h BG 均升高($P < 0.01$)。与 MOD 组比较,各治疗组 FBG 均降低($P < 0.01$);MDG 组 1 h BG 降低($P < 0.05$);LDG 组 2 h BG 降低($P < 0.01$)。与 TMK 组比较,MDG 组 FBG、LDG 组 2 h BG 降低明显($P < 0.01$)。

表 1 干预 12 周后各组大鼠血糖水平比较
(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	FBG	1h BG	2h BG
NOR	6	6.07 $\pm$ 0.31	8.33 $\pm$ 1.23	7.19 $\pm$ 2.20
MOD	6	22.67 $\pm$ 4.39 *	27.07 $\pm$ 2.62 *	27.46 $\pm$ 1.84 *
TMK	6	12.87 $\pm$ 4.33 $\Delta\Delta$	26.01 $\pm$ 3.60	27.07 $\pm$ 1.15
LDG	6	9.29 $\pm$ 5.10 $\Delta\Delta$	24.96 $\pm$ 2.36	23.83 $\pm$ 2.40 $\Delta\Delta\Delta$
MDG	6	8.16 $\pm$ 2.68 $\Delta\Delta\Delta$	23.70 $\pm$ 3.24 Δ	26.63 $\pm$ 1.05
HDG	6	13.81 $\pm$ 4.31 $\Delta\Delta$	27.54 $\pm$ 2.99	26.80 $\pm$ 1.17

注:与 NOR 组比较,* $P < 0.01$;与 MOD 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与 TMK 组比较, $\Delta P < 0.01$;下表同

2 干预 12 周后各组大鼠心肌 ATP、FFA 及灌流液 LDH 含量比较(表 2) ATP:与 NOR 组比较,MOD 组 ATP 含量虽有增高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);与 MOD 组比较,HDG、TMK 组均增高($P < 0.05$)。FFA:与 NOR 组比较,MOD 组增高($P < 0.01$);与 MOD 组比较,各治疗组均较低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。LDH:

表 2 干预 12 周后各组大鼠心肌 ATP、FFA、灌流液 LDH 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ATP (μ mol/g pro)	FFA (μ mol/g pro)	LDH (U/L)
NOR	6	794.59 $\pm$ 505.95	0.27 $\pm$ 0.02	2.70 $\pm$ 0.39
MOD	6	1 946.58 $\pm$ 1 127.66	0.35 $\pm$ 0.05 *	2.69 $\pm$ 0.48
TMK	6	3 402.24 $\pm$ 743.27 Δ	0.29 $\pm$ 0.05 $\Delta\Delta$	2.91 $\pm$ 0.75
LDG	6	1 817.74 $\pm$ 1 817.42	0.29 $\pm$ 0.05 Δ	2.85 $\pm$ 0.26
MDG	6	1 856.95 $\pm$ 964.36	0.30 $\pm$ 0.19 Δ	1.71 $\pm$ 0.77 $\Delta\Delta$
HDG	6	3 750.01 $\pm$ 2 678.82 Δ	0.30 $\pm$ 0.02 Δ	1.21 $\pm$ 1.25 $\Delta\Delta\Delta$

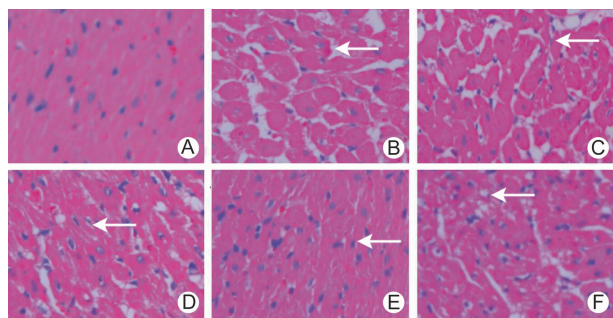
与 NOR 组比较,MOD 组 LDH 含量降低不明显($P > 0.05$),与 MOD 组比较,MDG、HDG 组均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$); TMK 组明显高于 MDG、HDG 组($P < 0.01$)。

3 各组 PPAR- α mRNA 及 PPAR- α 蛋白、GLUT-4 表达水平比较(表 3) 干预 12 周后,与 NOR 组比较,MOD 组 PPAR- α 蛋白表达下降($P < 0.01$);与 MOD 组比较, TMK、MDG 组 PPAR- α mRNA 表达水平增高($P < 0.01$),MDG 组 PPAR- α 蛋白及 GLUT-4 表达水平均增高($P < 0.05$)。

表 3 各组间 PPAR- α mRNA 及 PPAR- α 蛋白、GLUT-4 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PPAR- α mRNA	PPAR- α 蛋白 (pg/mL)	GLUT-4 (pg/mL)
NOR	6	—	2 483.68 $\pm$ 255.41	603.65 $\pm$ 58.34
MOD	6	0.69 $\pm$ 0.23	1 730.85 $\pm$ 403.34 *	292.87 $\pm$ 39.67
TMK	6	1.89 $\pm$ 0.41 $\Delta \Delta 1$	843.87 $\pm$ 737.06	432.75 $\pm$ 64.02
LDG	6	0.56 $\pm$ 0.17	1 772.04 $\pm$ 343.57	1 166.70 $\pm$ 157.19
MDG	6	3.18 $\pm$ 0.70 $\Delta \Delta 2$	076.11 $\pm$ 448.25 Δ	3 532.38 $\pm$ 561.68 Δ
HDG	6	0.90 $\pm$ 0.26	1 719.10 $\pm$ 269.23	5 395.48 $\pm$ 645.31

4 各组大鼠心肌组织 HE 染色观察结果(图 1) NOR 组可见正常心肌组织结构,肌纤维纹理清晰且整齐,细胞核呈卵圆形,核大小及核内染色质分布均匀。MOD 组则见肌纤维纹理模糊,排列紊乱,心肌细胞肥大,部分区域心肌细胞变性坏死,边界不清,可见细胞核消失。与 MOD 组比较,各治疗组均有不同程度的改善;MDG 组改善较为明显,肌纤维走形较清晰,排列较整齐,细胞核呈圆形或椭圆形,较接近于 NOR 组。



注:A 为 NOR 组;B 为 MOD 组;C 为 TMK 组;D 为 LDG 组;E 为 MDG 组;F 为 HDG 组;箭头所指为典型变化处

图 1 各组大鼠心肌组织观察结果 (HE, $\times 400$)

讨 论

糖尿病心肌损害属中医学“消渴”所致“胸痹”、“心悸”、“怔忡”、“不寐”等范围。《伤寒论》所载:“消渴,气上撞心,心中疼热”。中医学目前关于糖尿病心

肌损害的主要病机尚无定论,除痰瘀互结外,气阴两虚夹瘀血亦多有主张^[12,13]。故本实验选用益气养阴化痰的糖脉康作为对照,以药测证。本次实验中,丹瓜方干预糖尿病大鼠心肌损害在血糖、ATP、LDH、PPAR- α 蛋白、GLUT-4 及心肌组织形态上优于益气养阴化痰的糖脉康。故推断糖尿病心肌损害的病机可能与痰瘀互结相关性更为密切。糖脉康主要成分为黄芪、地黄、赤芍、丹参、牛膝、麦冬、黄精等,主要功效是益气养阴化痰,研究证实其可改善血糖升高及胰岛素抵抗,抗氧化应激,可通过抑 ET-1 合成或释放从而改善血管内皮损伤,对 2 型糖尿病及其血管并发症有调控作用^[14,15]。丹瓜方由丹参、栝蒌、川芎、僵蚕、赤芍、薤白等组成。以丹参、栝蒌为君,主行痰瘀同治,川芎、赤芍为臣助君药以增其祛瘀之功,薤白、僵蚕助君化痰之力,佐以通络之品,以达痰瘀同治之目的。在既往的基础研究中,证明丹瓜方抑制 ET-1 产生,并显著调控人磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)蛋白表达及磷酸化,也抑制其 mRNA 表达^[16],综合调控血糖、血脂、体重^[17],可阻抑高糖、高脂生成活性氧簇(ROS),调控 NF- κ B 阳性表达及 NF- κ B mRNA 表达水平从而阻断氧化应激所致炎症反应,抑制细胞毒物质所导致的微丝微管解聚^[18],从多途径抑制葡萄糖毒性以实现“高糖无害化”^[19],达到对糖尿病大血管病变的干预作用。丹瓜方痰瘀同治可改善糖尿病的能量代谢紊乱,并可遏制心肌纤维化与氧化应激反应。

糖、脂代谢紊乱所致能量失常与糖尿病心肌损害发生及进展关系密切。本实验 FBG 与糖耐量结果提示,糖脉康和丹瓜方皆具备一定的糖调控能力,而丹瓜方在本研究中的调控能力较糖脉康为优。用心脏灌流最后 1 min 的灌流液检测 LDH 含量,提示 NOR 组、MOD 组及 TMK 组发生了不同程度心肌细胞的损伤。LDH 作为心肌细胞损伤的标志,当心肌细胞膜损伤时漏出,其亦是心肌组织供能的参与者,可催化乳酸转化为丙酮酸进而进入线粒体产生 ATP 供能,故心脏 LDH 的漏出提示心肌细胞损害,亦是心肌能量生成障碍的佐证。糖尿病病程中,由于心脏能源物质由葡萄糖转向于脂肪酸,但脂肪酸生成 ATP 的效率不及葡萄糖,需要更多的氧耗,且容易生成自由基^[20,21]。心肌代谢能量的来源主要是 ATP 等高能磷酸键,而线粒体是生产、储存 ATP 的主要器官。高糖状态下生成 ROS 的增加可直接或间接损伤线粒体膜,或启动细胞凋亡程序^[22]。因此,心肌 ATP 含量与其来源密切相关,HDG 组 ATP 含量较高,可能因素为丹瓜方通过改善糖代谢紊乱,从而减轻了线粒体受到的氧化应激损伤。

PPAR- α 对脂代谢有调控作用。有研究认为,促进 PPAR- α 及其下游基因脂肪酸转运蛋白和酰基辅酶 A 合成酶的基因及蛋白表达,可以改善糖尿病心肌脂代谢紊乱^[23]。研究表明在糖尿病病程中,心肌游离脂肪酸存在过度蓄积^[24],与本实结果相符合。本实验亦表明各组糖尿病大鼠的心肌细胞对脂质的代谢皆有不同程度的减少。MDG 组的 PPAR- α 水平不及 NOR 组,但较 MOD 组高,结合丹瓜方对血糖的调控作用,提示在丹瓜方干预下,糖尿病大鼠心肌对脂肪酸的氧化利用趋于正常水平。MOD 组的 PPAR- α 出现低表达,而 FFA 含量升高,提示现阶段可能存在 FFA 在心肌组织过度蓄积,其原因是没有被充分利用。

糖尿病病程中,外周组织对葡萄糖摄取利用的减少是胰岛素抵抗主要原因之一, GLUT-4 是介导葡萄糖摄取的因子^[25]。MDG、HDG 组大鼠心肌 GLUT-4 水平高于 MOD 组及 NOR 组,说明丹瓜方调控血糖的内在机制之一为促进 GLUT-4 表达,从而增强外周组织对葡萄糖的利用。事实上脂肪酸生成 ATP 的效率不如葡萄糖。糖尿病心肌的能量物质因为葡萄糖的利用失常,转向过度摄取脂肪酸,但对脂肪酸又无法充分利用。高血糖环境使内质网应激加剧并促进 Ca^{2+} 的沉积,同时也是细胞凋亡的驱动因素。高血糖与高游离脂肪酸可以引发晚期糖基化终产物 (AGEs) 和 ROS 的升高,导致心肌损害。蛋白激酶 C (PKC) 通路被高糖、高脂环境激活又促进 Ca^{2+} 在心肌细胞的堆积,从而影响心肌细胞的收缩;其还可激活多条途径及信号通路,如肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS),使心肌组织中成纤维细胞的增殖和胶原蛋白、层粘连蛋白等成分的合成,促进心肌损害的发展^[26]。组织形态学观察更加证实丹瓜方对糖尿病心肌损害的干预效果更优,为痰瘀互结与糖尿病心肌损害的关联度提出了既定事实。

能量代谢是生命运作的基础,葡萄糖和游离脂肪酸中的化学能是心脏搏动的能量来源,故心肌能量代谢在心血管疾病的发生发展过程起重要作用。本实验结果提示,丹瓜方无论是在干预心肌损害还是调节心脏能量代谢皆优于益气养阴化痰的糖脉康,故丹瓜方很可能是通过痰瘀同治的作用而达到干预糖尿病大鼠心肌损害的目的,痰瘀互结有可能是糖尿病心肌损害发生、发展的主要病机。丹瓜方干预糖尿病心肌损害的研究,其具体指标及上下游通路,及心肌病变的更多样的评估方法以及影响能量代谢的更多因素尚未尝试,今后需向更多、更深层面的研究。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [2] Pavan K. Diabetic cardiomyopathy and metabolic remodeling of the heart [J]. Life Sci, 2013, 92(11): 609-615.
- [3] 陈依楚, 李亮, 衡先培, 等. 丹瓜方对 Apo E^{-/-} 糖尿病模型小鼠脑组织 Caspase-3 蛋白及 Bcl-2、Bax mRNA 表达水平的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(12): 1476-1481.
- [4] 衡先培, 杨柳清, 李亮, 等. 丹瓜方调控 Apo E^{-/-} 糖尿病模型小鼠肾脏 p38、MAPK、MCP-1、FN 蛋白及 mRNA 表达研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(4): 459-465.
- [5] 王志塔, 衡先培, 陈依楚, 等. 运用离体心脏灌流研究丹瓜方对正常大鼠心血管的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3721-3725.
- [6] 杨柳清, 李亮, 衡先培, 等. 丹瓜方对糖尿病动脉粥样硬化大鼠炎症标志物及内皮细胞功能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(6): 692-698.
- [7] 衡先培, 黄苏萍, 程心玲, 等. 丹瓜方干预糖尿病动脉粥样硬化大鼠糖脂代谢及氧化应激研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(2): 244-251.
- [8] 杨柳清, 衡先培, 陈依楚, 等. 丹瓜方对糖尿病大鼠离体心脏灌注的影响研究 [J]. 福建中医药, 2015, 46(6): 54-57.
- [9] 林心君, 王麒又, 辛金钟, 等. 高成模率和高稳定性的糖尿病大鼠模型制备——高脂高糖膳食 + STZ 体重联合体表面积法构建糖尿病大鼠模型 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(9): 2051-2054.
- [10] 邵义祥. 医学实验动物学教程 [M]. 第 2 版. 南京: 东南大学出版社, 2009: 194.
- [11] Liu ZJ, Bian J, Wang YC, et al. Effects of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor on body weight and glucose tolerance in Sprague-Dawley rats fed with a high-fat diet [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2007, (3): 183-187.
- [12] 赵进喜, 肖永华. 吕仁和临床经验集 (第一辑) [M]. 北京: 人民军医出版社, 2009: 81-82.
- [13] 肖凤英. 崔金涛学术思想与临床经验总结及益气养阴法治疗糖尿病心肌病临床与实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [14] 俞璐, 袁群, 邵致格. 糖脉康颗粒治疗 2 型糖尿病的疗效观察及其对血管内皮素-1 的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(11): 2440-2442.
- [15] 潘绍标, 陈亮, 赖海丹. 糖脉康颗粒对 DR 患者炎症因子和 NF- κ B/I κ B α 表达的影响 [J]. 中华全科医学, 2014, 12(4): 546-548.
- [16] Lan YL, Huang SP, Heng XP, et al. Dan-gua Fang improves glycolipid metabolic disorders by promoting hepatic adenosine 5'-monophosphate acti-

- vated protein kinase expression in diabetic Goto-Kakizaki rats [J]. Chin J Integr Med, 2015, 21 (3): 188-195.
- [17] 衡先培, 李亮, 黄苏萍, 等. 丹瓜方对 ApoE^{-/-} 糖尿病模型小鼠糖脂代谢及血管细胞黏附分子-1 及 mRNA 表达水平的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34 (9): 1086-1095.
- [18] Heng XP, Chen KJ, Hong ZF, et al. Anticol-chicine cytotoxicity enhanced by Dan Gua Fang, a Chinese herb prescription in ECV304 in mediums [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17 (2): 126-133.
- [19] Heng XP, Yang LQ, Chen ML, et al. Paradox of using intensive lowering of blood glucose in diabetics and strategies to overcome it and decrease cardiovascular risks [J]. Chin J Integr Med, 2015, 21 (9): 425-434.
- [20] 姚晶, 邵兴慧, 宋光远, 等. 糖尿病减弱心肌组织肌浆网钙转运三磷酸腺苷酶的小泛素样修饰 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29 (11): 932-936.
- [21] 郭志强, 林嘉敏, 梁俊文, 等. 曲美他嗪对糖尿病大鼠心肌损害的保护作用 [J]. 实用预防医学, 2015, 22 (1): 152-154.
- [22] Manasi SS, Michael B. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes [J]. Circ Res, 2016, 118 (11): 1808-1829.
- [23] 吴铿, 黄瑞娜, 游琼, 等. 柚皮苷对糖尿病心肌病大鼠心肌的保护作用 [J]. 国际心血管病杂志, 2012, 39 (5): 302-305.
- [24] Mishra PK, Tyagi N, Sen U, et al. Synergism in hyperhomocysteinemia and diabetes: role of PPAR gamma and tempol [J]. Cardiovasc Diabetol, 2010, 9 (49): 1475-1480.
- [25] Abel ED, Peroni O, Kim JK, et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver [J]. Nature, 2001, 409 (6821): 729-733.
- [26] Contreras-Ferrat A, Llanos P, Vasquez C, et al. Insulin elicits a ROS-activated and an IP3-dependent Ca²⁺ release, which both impinge on GLUT4 translocation [J]. J Cell Sci, 2014, 127 (Pt 9): 1911-1923.

(收稿: 2017-04-07 在线: 2018-10-25)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶

第十一次全国中西医结合内分泌代谢病学术大会 暨糖尿病、甲状腺疾病防治高峰论坛会议纪要

由中国中西医结合学会内分泌专业委员会主办, 江苏省中西医结合学会内分泌专业委员会、江苏省无锡市中西医结合医院承办的“第十一次全国中西医结合学会内分泌代谢病学术大会暨糖尿病、甲状腺疾病防治高峰论坛”于 2018 年 10 月 19—21 日在江苏无锡隆重召开。本次大会共有来自全国近 300 名代表参加, 通过大会在线直播平台收看人员近万名, 接收学术论文和摘要 300 余篇, 论文涉及基础研究、临床研究、名医经验、病例报道及内分泌领域最新研究进展。

本次会议重视青年学者的培养, 首次召开青年学术论坛。会议邀请国内从事中西医结合内分泌研究的 28 位知名专家做专题报告, 介绍了国内外本专业和相关领域的研究热点和进展, 内容涉及糖尿病及其相关并发症, 甲状腺疾病, 代谢综合征, 肥胖, 非酒精性脂肪肝、血脂代谢紊乱, 高尿酸血症及痛风、骨质疏松、肾上腺疾病、性腺疾病等内分泌与代谢病的基础与临床研究进展、中西医结合诊疗新方法、新技术、新思路, 并对内分泌代谢病中西医结合关键科学问题进行了探讨。中国中医科学院广安门医院林兰教授报告了“2 型糖尿病三型辨证临床应用及机理研究”, 提出益气养阴药可有效改善胰岛 β 细胞功能, 增多胰岛素受体数量并提高受体结合力, 增强胰岛素生物效应, 并降低胰高血糖素水平, 改善胰岛素抵抗。北京中医药大学高思华报告了关于“中医药干预胰岛素抵抗机制的临床研究”, 从其西医发病机制、中医相关结论、中医药研究三大方面进行介绍, 总结了中医药治疗胰岛素抵抗的优势, 提出中医药治疗可在糖耐量受损阶段就开始对胰岛素抵抗进行干预和逆转, 从而延缓或避免糖尿病的发生。中国中医科学院广安门医院魏军平教授结合课题组研究成果, 从亚临床甲状腺功能减退症的早期干预, 提出中医药治疗亚临床甲减、临床甲减的优势及特色, 主张进一步建立完善的中西医结合诊疗模式, 为早期有效防治临床甲减提供新的策略。黑龙江中医药科学院李显筑教授提出用中西医结合临床协同思维解决内分泌疾病的优势及发展等。

会议期间, 主任委员魏军平教授组织召开了全体委员会工作会议。总结了近 1 年来专委会在学术交流、继续教育、科普宣传、指南规范和共识制定、专家讲座、专题报告、健康普及、义诊咨询、远程会诊、精准扶贫等方面工作; 为表彰在我国中西医结合内分泌代谢临床与基础研取得杰出成就和做出突出贡献的医学专家, 首次设立并颁发“终身成就奖”和“突出贡献奖”; 增补本届青年委员; 评选优秀论文 35 篇和确定青年论坛演讲比赛优胜奖; 经过讨论并报中国中西医结合学会批准, 分别成立中国中西医结合学会内分泌专业委员会糖尿病肾病专家委员会、甲状腺专家委员会两个学组; 讨论《内分泌代谢病中西医结合诊疗规范》(征求意见稿); 并提出明年工作计划。

此次会议是中西医结合内分泌代谢学科的又一次学术盛宴, 受到国内专家的重视和积极参与, 促进了中西医结合内分泌代谢病专家、学者之间的交流与合作, 推动了学术进步和学科的发展。

(王丹玮 王秋虹整理 魏军平审校)