



姜黄素对胰岛素抵抗大鼠脂肪细胞因子的影响

陈 洁

(武汉职业技术学院 生物工程学院,湖北 武汉 430074)

摘 要:目的:观察姜黄素对胰岛素抵抗(IR)大鼠糖脂代谢及血清脂肪细胞因子的影响,探讨姜黄素干预 IR 的作用机制。方法:采用高脂饲料喂养,建立 IR 大鼠模型。将 IR 大鼠随机分为 3 组:模型组、吡咯列酮组和姜黄素组。给药 4 周后测定空腹血糖、胰岛素、血脂、TNF- α 、Leptin 等指标。结果:模型组大鼠血清 FINS、TC、TG 和 LDL 水平均较空白组显著升高,而 ISI 及 HDL 水平显著下降;血清 TNF- α 、Leptin 及 FFA 水平也较空白组明显升高;用姜黄素干预后,大鼠 ISI 较模型组显著升高,血脂得到改善,FINS、TNF- α 、Leptin 及 FFA 水平均显著下降。结论:姜黄素可改善 IR 大鼠糖脂代谢紊乱,增加胰岛素的敏感性,其机制可能与其调节脂肪细胞因子 TNF- α 、Leptin 的分泌有关。

关键词:胰岛素抵抗;肿瘤坏死因子 α ;瘦素;姜黄素

96

中图分类号: Q2

文献标识码: A

文章编号: 1671-931X(2014) 05-0096-03

胰岛素抵抗(IR)是多种代谢性疾病的主要始发因素和独立的危险因素,贯穿于糖尿病、心血管疾病等的发生发展全过程。近年来,随着对 IR 研究的深入,国内外学者认识到脂肪细胞内分泌功能在肥胖及其相关的胰岛素抵抗的代谢平衡中起主要作用^[1]。如脂肪细胞因子瘦素(Leptin)能提高胰岛素的敏感性,而肿瘤坏死因子- α (TNF- α)则能降低靶组织对胰岛素的敏感性,二者与 IR 的发生密切相关^[2]。目前有研究显示多种西药如替米沙坦、二甲双胍和吡格列酮等均对脂肪细胞因子有调控作用,能够改善大鼠胰岛素抵抗^[3],但中药对脂源性细胞因子的调控鲜有报道。姜黄素是从多年生草本植物姜黄中分离出来的一种天然多酚类化合物,研究发现其具有降血糖、降血脂、抗炎保肝、抗肿瘤、抗 HIV、抗风湿以及抗老年痴呆症等^[4-8]广泛的药理活性。本研究应用高脂饮食诱导胰岛素抵抗动物模型,观察姜黄素对 IR 大鼠血糖、胰岛素敏感性及脂肪细胞因子瘦素、TNF- α 血清水平的影响,探讨其可能的作用机制。

一、材料与方法

(一)实验动物

SD 大鼠,SPF 级,雄性,7 周龄,体质量(190 \pm 8) g,由武汉大学医学院实验动物中心提供。以普通饲料适应性喂养 1 周后,随机分组。

(二)药物与试剂

姜黄素(美国 Sigma 公司,临用前用 1% 羧甲基纤维素溶液溶解)、盐酸吡咯列酮片(烟台正方制药)、血糖测定采用罗氏公司乐康全血糖仪、胰岛素放射免疫分析试剂盒(中国原子能科学研究院)、血脂 4 项(TC、TG、LDL-c、HDL-c)和游离脂肪酸(FFA)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所提供)、瘦素和肿瘤坏死因子- α 均用放免法测定(北京北方生物技术研究放射免疫分析药盒)。

(三)IR 大鼠模型的制备及分组给药

SD 雄性大鼠适应性喂养 1w 后,随机分为 2 组:空白组给予普通饲料,高脂组饲以高脂饲料(比例:

收稿日期:2014-09-24

基金项目:武汉职业技术学院校级课题“姜黄素对 2 型糖尿病大鼠脂肪细胞内分泌功能的干预及机制研究”(项目编号:2014YK912)。

作者简介:陈洁(1980-),女,湖北武汉人,武汉职业技术学院生物工程学院讲师,研究方向:生化药理。

普通饲料 63.75%，蔗糖 15%，蛋黄粉 10%，猪油 10%，胆固醇 1%，猪胆盐 0.25%）。分别饲养 8 周后，将高脂组大鼠禁食 12h，内眦静脉采血，测量空腹血糖及胰岛素，计算胰岛素敏感性指数，经统计学分析证明胰岛素抵抗大鼠模型造模成功。将造模成功的大鼠随机分为 3 组（每组 10 只，均继续给予高脂饲料喂养）：模型组、吡咯列酮组（4 mg·kg⁻¹·d⁻¹ ig）和姜黄素组（100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ ig）。各组给药周期为 4w。空白组和模型组每日灌服同等体积的蒸馏水。

(四)取材

于末次给药后禁食不禁水 12h，摘眼球取血，常温静置 3h，4℃离心（2500g×10min），分离血清，-20℃保存待用。

(五)观察指标及检测方法

1.生化指标

空腹血糖(FBG)采用罗氏公司乐康全血糖仪及配套试纸测定，血清胰岛素、瘦素和肿瘤坏死因子-α均用放射性免疫分析法测定，血脂 4 项和血清游离脂肪酸浓度用日立 7170 全自动生化分析仪测定。

2.胰岛素敏感性指数^[9]

胰岛素敏感性指数(ISI)计算公式：ISI=ln(1/空腹血糖(FBG)×空腹血清胰岛素(FINS))。

(六)统计学方法

数据应用 SPSS 13.0 统计软件分析。结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析。

二、结果

(一)对大鼠体重、血糖、胰岛素及胰岛素敏感性的影响

由表 1 可见，模型组体质量较空白组明显提高（ $P<0.01$ ），而吡咯列酮和姜黄素组较模型组大鼠体质量均有所下降（ $P<0.05$, $P<0.01$ ）；各组 FBG 差异无显著性；模型组 FINS 高于空白组，ISI 降低（均为 $P<0.01$ ）；与模型组相比，给予吡咯列酮和姜黄素干预的大鼠 FINS 水平明显降低（ $P<0.05$ ），而 ISI 则显著升高（ $P<0.01$ ）。

(二)对大鼠血脂的影响

由表 2 可见，与空白组比较，模型组 TC、TG 和 LDL 水平显著升高（ $P<0.01$ ），HDL 水平下降（ $P<0.05$ ）；与模型组相比，给予吡咯列酮和姜黄素干预的大鼠 TC、TG 和 LDL 水平显著改善（ $P<0.01$ ），HDL 显著升高（ $P<0.01$ ）。

(三)对大鼠血清脂肪细胞因子 TNF-α、Leptin 及 FFA 的影响

由表 3 可见，与空白组比较，模型组血清 TNF-

表 1 姜黄素干预 4 周后各组大鼠体重、血糖、胰岛素和 ISI 的比较（ $\bar{x} \pm s$ ，n=10）

组别	体质量(g)	FBG(mmol/L)	FINS(mU/L)	ISI
空白组	300 ± 10	4.76 ± 0.31	13.8 ± 1.9	-4.19 ± 0.20
模型组	358 ± 8**	5.5 ± 2.15	32.2 ± 2.4**	-5.20 ± 0.21**
吡咯列酮组	328 ± 9 #	4.9 ± 1.36	23.15 ± 1.2 #	-4.73 ± 0.14 # #
姜黄素组	317 ± 6 # #	5.0 ± 0.91	24.12 ± 1.8 #	-4.80 ± 0.10 # #

注：与空白组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，# # $P<0.01$ 。

表 2 姜黄素干预 4 周后各组大鼠血脂的比较（ $\bar{x} \pm s$ ，n=10）

组别	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-c(mmol/L)	HDL-c(mmol/L)
空白组	2.25 ± 0.35	0.84 ± 0.21	0.70 ± 0.13	0.65 ± 0.08
模型组	3.37 ± 0.23**	2.23 ± 0.12**	1.01 ± 0.15**	0.50 ± 0.06*
吡咯列酮组	2.45 ± 0.21 # #	1.22 ± 0.26 # #	0.86 ± 0.12 # #	0.60 ± 0.05 # #
姜黄素组	2.67 ± 0.30 # #	1.08 ± 0.30 # #	0.75 ± 0.10 # #	0.63 ± 0.07 # #

注：与空白组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，# # $P<0.01$ 。

表 3 姜黄素干预 4 周后各组大鼠血清脂肪细胞因子 TNF-α、Leptin 及 FFA 的比较

组别	TNF-α (fmol/ml)	Leptin(ng/ml)	FFA(mmol/L)
空白组	8.19 ± 0.84	3.89 ± 0.91	0.42 ± 0.11
模型组	13.11 ± 2.21**	6.32 ± 1.11**	0.94 ± 0.13**
吡咯列酮组	9.45 ± 0.91 # #	4.51 ± 0.89 #	0.62 ± 0.08 # #
姜黄素组	8.99 ± 1.21 # #	4.02 ± 1.21 # #	0.51 ± 0.06 # #

注：与空白组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，# # $P<0.01$ 。

α 、Leptin 及 FFA 水平均显著升高($P<0.01$);给予吡咯列酮和姜黄素干预后,大鼠脂肪细胞因子 TNF- α 、Leptin 及血清 FFA 均显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

三、讨论

胰岛素抵抗(IR)是 2 型糖尿病、冠心病、高血压、高血脂、肥胖症等多种代谢相关疾病共同的发病基础。目前认为 IR 的发病与环境 and 遗传等因素有关,其中饮食是重要的影响因素之一。本实验中给正常 SD 大鼠高脂饲料喂养 8 周后,其空腹血清胰岛素(FINS)较普通饲料组明显增高,而胰岛素敏感性指数(ISI)明显降低,提示 IR 模型造模成功。应用姜黄素干预 4 周后,大鼠体质量及 FINS 较模型组明显降低,ISI 则明显升高,提示姜黄素能明显改善大鼠的胰岛素抵抗,提高其胰岛素敏感性。同时,给予姜黄素干预后,大鼠 TC、TG 和 LDL 水平较模型组显著降低,HDL 显著升高,提示姜黄素对 IR 大鼠具有调节脂代谢紊乱的作用,这与林梅瑟^[10]等人的研究结果一致。

近年来研究发现脂肪组织不仅具有贮存脂肪、供应能量等功能,同时还是一个重要的内分泌器官,可分泌多种脂肪细胞因子如脂联素、肿瘤坏死因子(TNF- α)、瘦素(Leptin)、抵抗素、白介素-6 等,他们在 IR 的发生发展中起着重要的作用^[11-14]。本实验结果显示,胰岛素抵抗模型大鼠 TNF- α 、Leptin 及游离脂肪酸(FFA)水平均显著升高,这与早前李剑霜^[15]等人的研究结果一致,使用姜黄素干预 4 周后,大鼠脂肪细胞因子 TNF- α 、Leptin 及血清 FFA 较模型组均显著改善,提示其对脂代谢紊乱和 IR 的改善可能与其调节脂肪细胞因子 TNF- α 、Leptin 水平有关,但其具体作用机制尚需更进一步实验研究以明确。

参考文献:

- [1] 李秀钧. 脂肪组织是又一个新的内分泌器官[J]. 国外医学,2002,22(3):129-131.
- [2] Schinner S,Scherbaum WA,Born stein SR,el al. Molecular mechanisms of insulin resistance [J]. Diabetic Med,2005,22 (6):674-682.
- [3] 黄颖睿,刘畅. 替米沙坦对胰岛素抵抗大鼠脂肪细胞因

- 子及胰岛素敏感性的影响 [J]. 中国全科医学,2009,12 (4B):632-634.
- [4] Chen Weifeng,Deng Shuiling,Zhou Bo,et al. Curcumin and its analogues as potent inhibitors of low density lipoprotein oxidation:Hatom abstraction from the phenolic groups and possible involvement of the 4-hydroxy-3-methoxyphenyl groups [J]. Free Radical Biol Med,2006,40(3):526-535.
- [5] 余美荣,蒋福升,丁志山.姜黄素的研究进展[J].中草药,2009,40(5):820-831.
- [6] Aggarwal BB,Kumar A,Bharti AC. Anticancer potential of curcumin:preclinical and clinical studies[J]. Anticancer Res,2003,23(1A):363-398.
- [7] Goel A,Kunnumakkara AB,Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin":from kitchen to clinic [J].Biochem pharmacol,2008,75(4):787-809.
- [8] garwal BB,Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin,the anti-inflammatory agent,against neuro-degenerative,cardiovascular,pulmonary,metabolic, autoimmune and neoplastic diseases [J]. Int J Biochem Cell Bio,2008,41(1):40-59.
- [9] 李光伟,潘孝仁,Lillioja s.,等.检测人群胰岛素敏感性的一项新指数[J].中华内科杂志,1993,13(10):656.
- [10] 林梅瑟,杨德业,赵志光,等.姜黄素对动脉粥样硬化兔血脂和血管内皮功能的影响 [J]. 心脑血管病防治,2007,7 (2):89-91.
- [11] 陈卓,马润玟.脂肪因子与胰岛素抵抗[J].医学综述,2011,17 (16):2405.
- [12] 唐建玲,唐建雄,段鹏飞,等.肿瘤坏死因子- α 致 B 细胞胰岛素抵抗的机制研究 [J]. 中国综合临床,2008,24(13):9.
- [13] 邹大进,吴鸿.胰岛素抵抗与肥胖的关系认识[J].诊断学理论与实践,2009,8(3):237.
- [14] 曾俊,杨刚毅.脂肪细胞因子与胰岛素抵抗的关系及其机制研究新进展[J].成都医学院学报,2011,6(1):78-82.
- [15] 李剑霜,陈芝芸,严茂祥.三七对胰岛素抵抗大鼠脂肪细胞因子的影响[J].中国中医药科技,2012,19(5).

[责任编辑:郭 群]
(下转第 111 页)