

# TNF- $\alpha$ 与胰岛素抵抗及其姜黄素的干预作用

陈 洁

(武汉职业技术学院 生物工程学院,湖北 武汉 430074)

**摘 要:**采用高脂饲料喂养雄性 SD 大鼠 60 天,诱导 IR 及 T2DM,并将之随机分为模型组、姜黄素组(80 mg/kg/day)、罗格列酮组(1 mg/kg/day)和两药联用组,在高脂饲料喂养同时给予以上药物。经 60 天给药后,分别测定各实验组空腹血糖、血浆胰岛素、总胆固醇、高密度脂蛋白、甘油三酯、低密度脂蛋白及游离脂肪酸;稳态模式评估法测定胰岛素抵抗指数;放射免疫法测定 TNF- $\alpha$ 。结果显示姜黄素能降低高脂饲养大鼠的血糖和提高其胰岛素敏感性,其机制至少部分是由姜黄素显著降低 TNF- $\alpha$  水平的抗炎特性及降低血浆游离脂肪酸的抗脂解作用介导。

**关键词:**姜黄素;胰岛素抵抗;2 型糖尿病;TNF- $\alpha$ ;游离脂肪酸

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-931X (2016) 01-0091-05

糖尿病是一组以慢性血糖水平增高为特征的代谢异常综合征,高血糖是由于胰岛素分泌缺陷和(或)胰岛素作用缺失而引起。在西方国家,糖尿病成人发病率大约为 6%,在世界范围内,该病的发病率也在急剧增高。糖尿病分为 1 型和 2 型,在 2000~2010 年间全世界 2 型糖尿病(T2DM)患者增长了 47%,超过了 2.15 亿人<sup>[1]</sup>。2 型糖尿病的快速增长主要原因有能量摄取过多导致的肥胖,缺乏运动以及在一些发展中国家人们生活方式由传统向现代的快速改变。

肥胖所致的慢性炎症在肥胖相关的疾病如心血管疾病、2 型糖尿病和几种癌症的发生中起关键作用。据报道每公斤体重的增加会使糖尿病的风险率增加 7.3%<sup>[2]</sup>。脂肪组织曾被认为是一个储存过剩能量的场所,但是近些年的研究显示脂肪细胞能够合成和分泌一些生物活性物质,被称为“脂源性细胞因子”,包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、脂联素、瘦素和抵抗素。这些脂源性细胞因子被认为在肥胖与炎症

相关的胰岛素抵抗和 2 型糖尿病间起关键的调节作用<sup>[3]</sup>。

TNF- $\alpha$  是由巨噬细胞和脂肪细胞分泌的一种致炎细胞因子。以前的研究显示脂源性 TNF- $\alpha$  在肥胖相关的胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生发展中起作用<sup>[4]</sup>,然而,也有研究提示 TNF- $\alpha$  及其作用缺失并不足以防止胰岛素抵抗的发生<sup>[5]</sup>。

姜黄素是一种从姜科植物姜黄等的根茎中提取得到的黄色色素,它具有抗氧化、抗炎及清除自由基的作用。姜黄素的抗炎作用由多种机制所介导,包括抑制多种转录因子的活性如核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B),活性蛋白-1(AP-1)和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR- $\gamma$ )等<sup>[6]</sup>;下调前致炎因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1b 的表达;通过抑制环氧合酶和 5-脂氧合酶的活性从而下调前列腺素及白三烯的表达<sup>[7]</sup>。有研究提示姜黄素有可能作为降糖药的可能性<sup>[8-9]</sup>,但其机制目前仍不清楚。

本文旨在研究姜黄素在肥胖相关的胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的发生发展中的作用,并将之与口服

收稿日期:2015-12-16

基金项目:湖北省教育厅科学研究计划指导性项目“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:B2015423)。

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

降糖药罗格列酮的作用相比较，同时进一步阐明了其可能的机制。

一、材料与试剂

(一)实验动物

雄性清洁级 SD 大鼠(5 周龄),体重 80-90g,武汉大学实验动物中心提供(动物许可证号:SCXK 鄂 2015-0005)。以普通饲料适应性喂养 1 周后,随机分组。

(二)药物与试剂

姜黄素购自美国 Sigma 公司,纯度 99%,临用前用 1%羧甲基纤维素溶液溶解;罗格列酮片购自成都恒瑞制药有限公司,批号:国药准字 H20041422,规格 1mg,纯度 99%;血糖由罗氏公司乐康全血糖仪测定;胰岛素放射免疫分析试剂盒由中国原子能科学研究院提供;血脂 4 项(TC、TG、LDL-c、HDL-c)由全自动生化分析仪(意大利 ECHO LCD)测定;游离脂肪酸(FFA)测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所;TNF-α 检测试剂盒由北京北方技术研究所提供。

二、方法

(一)动物模型建立

SD 大鼠随机分为 6 组,每组 12 只:正常对照组、糖尿病模型组、姜黄素组、罗格列酮组和两药联用组。正常组给予基础饲料(麸皮粉 50%,豆粉 20%,玉米粉 20%,其他 10%),剩下的大鼠根据文献<sup>[10]</sup>略加调整配伍给予高脂饲料(5%胆固醇,5%猪油,5%白糖,蛋黄粉,0.8%1,2-丙二醇,84%基础饲料)喂养 60 天以诱导胰岛素抵抗及 2 型糖尿病。正常组与模型组每天灌胃等体积生理盐水 1 次,姜黄素组(80mg/kg/day)、罗格列酮组(1mg/kg/day)与两药联用组(80mg/kg/day+1mg/kg/day)在高脂饲料喂养同时每日灌胃给药一次,连续 60 天。

(二)标本采集

末次给药后,禁食不禁水 12h,根据文献<sup>[11]</sup>进行口服葡萄糖耐量实验(OGTT),灌胃给予 50%葡萄糖溶液(2g·kg<sup>-1</sup>),分别测定 0,0.5 和 2h 血糖水平(剪尾取血法),计算血糖曲线下面积(AUC)=1/2×(0h 血糖值+0.5h 血糖值)×0.5+1/2×(2h 血糖值+0.5h 血糖值)×1.5,用罗氏乐康全血糖测定仪测定血糖水平;收集空腹血浆并储存于-80℃待用,放射免疫法测定血浆

表 1 姜黄素对空腹血糖、血浆胰岛素及胰岛素抵抗指数的影响

分组(n=12)	FBG/mmol·L <sup>-1</sup>	FINS/ μIU·mL <sup>-1</sup>	HOMA2-IR
正常对照组	5.26 ± 0.34	4.15 ± 1.05	0.52 ± 0.11
糖尿病模型组	19.81 ± 4.42**	10.10 ± 1.71**	1.31 ± 0.08**
姜黄素组	11.01 ± 3.91##	3.92 ± 0.82##	0.60 ± 0.07##
罗格列酮组	10.56 ± 3.51##	5.82 ± 1.52##	0.71 ± 0.05##
姜黄素 + 罗格列酮组	9.83 ± 3.28##	4.52 ± 0.81##	0.69 ± 0.05##

注:与正常对照组比较,\*\*P<0.01;与糖尿病模型组比较,##P<0.01。

表 2 姜黄素对糖尿病大鼠 OGTT 的影响

分组(n=12)	血糖 (mmol·L <sup>-1</sup> )			AUC
	0h	0.5h	2h	
正常对照组	5.26 ± 0.34	6.68 ± 0.50	5.66 ± 0.41	12.13 ± 0.89
糖尿病模型组	19.81 ± 4.42**	26.03 ± 5.62**	19.24 ± 4.44**	40.12 ± 15.12**
姜黄素组	11.01 ± 3.91#	15.09 ± 6.03##	12.23 ± 5.05#	23.22 ± 13.11##
罗格列酮组	10.56 ± 3.51##	14.11 ± 4.12##	11.34 ± 3.67#	25.56 ± 15.01#
姜黄素 + 罗格列酮组	9.83 ± 3.28##	13.13 ± 3.10##	12.44 ± 3.07#	26.01 ± 12.98#

注:与正常对照组比较,\*\*P<0.01;与糖尿病模型组比较,#P<0.05,##P<0.01。

表 3 姜黄素对糖尿病大鼠血脂代谢的影响

分组(n=12)	TC/mmol·L <sup>-1</sup>	TG/mmol·L <sup>-1</sup>	HDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	LDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>
正常对照组	2.24 ± 0.30	0.88 ± 0.24	0.63 ± 0.06	0.71 ± 0.12
糖尿病模型组	3.37 ± 0.23**	2.23 ± 0.12**	0.50 ± 0.06*	1.71 ± 0.15**
姜黄素组	2.67 ± 0.30##	1.08 ± 0.30##	0.63 ± 0.07##	0.75 ± 0.10##
罗格列酮组	3.12 ± 0.22**	1.88 ± 0.21@@	0.65 ± 0.05##	1.01 ± 0.21##
姜黄素 + 罗格列酮组	3.18 ± 0.30*	1.78 ± 0.19@@	0.73 ± 0.09##	0.65 ± 0.09##

注:与正常对照组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01;与糖尿病模型组比较,##P<0.01;与姜黄素组比较,@@@P<0.01。

胰岛素水平。胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)用稳态模型评估软件(HOMA2)计算。

将大鼠断头处死,收集血液制备血浆,储存于-80℃供血脂分析。用自动生化分析仪器测定 TC、TG、HDL-C、LDL-C。FFA 测定按照南京建成游离脂肪酸测试试剂盒说明书进行。血浆 TNF- $\alpha$  的水平采用放射免疫法检测。

### (三)统计学处理

所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,应用 SPSS17.0 统计软件进行处理,采用单因素方差分析和  $q$  检验,  $P < 0.05$  表示具有统计学意义。

## 三、结果

### (一)姜黄素对空腹血糖(FBG)、血清胰岛素(FINS)及胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)的影响

由表 1 可见,与正常对照组相比,糖尿病模型组大鼠 FBG、FINS 及 HOMA2-IR 显著性升高 ( $P < 0.01$ ),提示机体产生胰岛素抵抗作用,2 型糖尿病模型造模成功;与糖尿病模型组比较,服用姜黄素、罗格列酮及两药联用后,可显著降低 FBG、FINS 水平和 HOMA2-IR 指数 ( $P < 0.01$ ),提示姜黄素、罗格列酮均可通过降低 FINS 水平改善胰岛素抵抗。

### (二)姜黄素对糖尿病大鼠口服葡萄糖耐量(OGTT)的影响

由表 2 可见,与正常对照组相比,糖尿病模型组大鼠 OGTT 实验显示异常,糖负荷后各个时间点血糖以及血糖曲线下面积(AUC)显著升高 ( $P < 0.01$ ),与人类临床 2 型糖尿病病人糖负荷后糖耐量受损表一致。与糖尿病模型组相比,姜黄素组、罗格列酮组及两药联用组糖负荷后 0.5 和 2h 血糖及糖耐量 AUC 明显下降 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

### (三)姜黄素对糖尿病大鼠血脂代谢的影响

由表 3 可见,与正常对照组比较,糖尿病模型组 TC、TG 和 LDL 水平显著升高 ( $P < 0.01$ ),HDL 水平有所下降 ( $P < 0.05$ );给予姜黄素干预后,大鼠 TC、TG 和 LDL 水平显著改善 ( $P < 0.01$ ),HDL 显著升高 ( $P < 0.01$ );应用罗格列酮及与姜黄素联用后,大鼠 HDL 及 LDL 等指标显著改善,而 TC 和 TG 等指标与糖尿病模型组比较无明显改变。

### (四)姜黄素对糖尿病大鼠血清游离脂肪酸(FFA)及 TNF- $\alpha$ 的影响

由表 4 可见,糖尿病模型组大鼠血清 FFA 及 TNF- $\alpha$  较正常对照组均显著升高 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,给予姜黄素和(或)罗格列酮干预的大鼠,血清 FFA 和 TNF- $\alpha$  显著改善 ( $P < 0.01$ ),接近正常对照组。

## 四、讨论

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病,

表 4 姜黄素对糖尿病大鼠血清 FFA 及 TNF- $\alpha$  的影响

分组(n=12)	FFA/mm $\cdot$ L $^{-1}$	TNF- $\alpha$ /fmol $\cdot$ ml $^{-1}$
正常对照组	0.52 $\pm$ 0.11	8.19 $\pm$ 0.84
糖尿病模型组	0.92 $\pm$ 0.13**	13.11 $\pm$ 2.21**
姜黄素组	0.41 $\pm$ 0.06###	8.99 $\pm$ 1.21###
罗格列酮组	0.67 $\pm$ 0.10###	8.76 $\pm$ 1.71###
姜黄素 + 罗格列酮组	0.59 $\pm$ 0.12###	8.05 $\pm$ 2.01###

注:与正常对照组比较,\*\* $P < 0.01$ ;与糖尿病模型组比较,### $P < 0.01$ 。

会引起血脂、碳水化合物和蛋白质代谢紊乱以及一系列的并发症。近年来,糖尿病的发病率日益增高,其原因主要与人们生活方式转变,能量摄取过多导致的肥胖,缺乏运动有关<sup>[12]</sup>。多项研究显示肥胖患者不管是腹部肥胖还是全身性肥胖都处于一种低度慢性炎症状态<sup>[13]</sup>,这种状态主要以异常细胞因子产生和炎症信号通路激活为特征<sup>[14]</sup>。脂肪细胞合成及分泌的生物活性分子被称做“脂源性细胞因子”,它们在细胞水平上影响着胰岛素介导的作用。包括 TNF- $\alpha$  在内的这些脂源性细胞因子均为前致炎因子,它们在肥胖和炎症的关系中起关键的调节作用<sup>[15]</sup>。然而,尽管肥胖与胰岛素抵抗以及 2 型糖尿病有显著的关联,但是这种关系的病理生理学并不清楚。

姜黄素是姜科植物姜黄的主要成分,具有抗炎、抗氧化和清除自由基等作用。有研究显示姜黄素在实验性糖尿病动物模型中有潜在的降糖效应<sup>[16]</sup>,然而,其降糖机制并不确定。本文旨在比较姜黄素与口服降糖药罗格列酮在肥胖相关的胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的发生发展中的作用并探索其可能的机制。

本研究显示糖尿病模型组大鼠空腹血糖及 OGTT 试验后各个时间点血糖均较正常对照组显著升高,提示模型组葡萄糖代谢率显著下降,这一结果与 El-Moselhy 的研究结果一致<sup>[17]</sup>,其血糖升高的原因可能部分与肝糖原分解增加以及外周胰岛素抵抗有关,我们的结果也证实了高脂饲料喂养的大鼠胰岛素抵抗程度显著高于正常喂养的大鼠的这一假说。给予姜黄素、罗格列酮及两药合用后,大鼠空腹血糖及 OGTT 试验后各个时间点血糖均较模型组显著下降。姜黄素显著降低糖负荷实验后的 AUC,这与 Weisberg 等人的结果一致<sup>[18]</sup>。本实验中观察到的姜黄素的降糖效应与不同动物模型研究中的结果一致<sup>[19-20]</sup>。

值得注意的是,本研究显示高脂饲料喂养的大鼠会产生胰岛素抵抗、高胰岛素血症及葡萄糖不耐受,这些都会增加患 2 型糖尿病的风险。本研究观察到的高胰岛素血症可能是胰岛 B 细胞由于胰岛素抵抗产生的代偿,这种代偿也会随着时间和糖尿病的发生而减弱<sup>[21]</sup>。另外,血清胰岛素的增高可能也与血浆 FFA 增高从而抑制肝脏清除胰岛素有关。这种高



胰岛素血症也是引起胰岛素抵抗和葡萄糖耐量降低的原因, 这些因素都会促成高脂饲料喂养大鼠 2 型糖尿病的发生。Folli 的假说中提到升高的胰岛素水平可能会导致其受体数目的下调, 其原因主要是增加了受体的降解<sup>[22]</sup>。而这种胰岛素抵抗会引起细胞内葡萄糖减少(特别是在胰岛素依赖的组织: 肝脏和肌肉), 最终导致糖原合成以及葡萄糖氧化功能受损, 葡萄糖不受胰岛素的调节蓄积在细胞内, 从而引起氧化应激及严重的并发症。在本研究中, 给予姜黄素、罗格列酮及两药合用干预高脂饲料喂养的大鼠, 发现其空腹胰岛素水平有明显的改善, 提示姜黄素可能有益于改善胰岛素抵抗及葡萄糖稳态, 这一结果与 seo<sup>[23]</sup>等人的假设一致。

本实验中高脂饲料喂养大鼠与正常对照组相比血脂明显紊乱, 表现为高甘油三酯血症、高胆固醇血症、HDL 水平下降及 LDL 水平上升等, 而这些改变众所周知是动脉粥样硬化、冠心病、脑血管疾病和糖尿病的危险因素<sup>[24]</sup>。而且, 据报道 TC 的增加和 HDL 水平下降均与胰岛素抵抗有关。肝脏及肌肉对葡萄糖摄取减少所导致的高脂血症主要归咎于脂肪组织脂肪动员的增加和胰岛素抗脂解作用的减弱<sup>[25]</sup>。高脂血症并发高血糖会导致氧化应激增强最终会破坏胰岛 B 细胞<sup>[26]</sup>。本实验结果显示, 给予姜黄素干预后能对抗高脂饲料喂养大鼠的脂质代谢紊乱, 并且其作用优于口服降糖药罗格列酮。

此外, 本研究结果显示高脂饲料喂养大鼠血浆 TNF- $\alpha$  与正常对照组比较显著升高, 并且 TNF- $\alpha$  的升高与血浆 TG 及 FFA 的升高密切相关(脂肪循环率提高的反映), 这一结果与 Hotamisligil<sup>[27]</sup>的研究一致。早前有研究表明高脂饲料喂养大鼠血浆 FFA 升高主要是由于脂肪细胞大量蓄积导致脂解率升高, 此外, 也有报道认为 FFA 的升高与 TNF- $\alpha$  在脂肪细胞内过度表达所介导的效应有关<sup>[28]</sup>。TNF- $\alpha$  在脂肪细胞内有促分解的作用: 他能提高脂解率, 促进激素敏感的脂酶活性增加, 增加 FFA 的释放等<sup>[29]</sup>。本文结果也显示用姜黄素和(或)罗格列酮干预均可使血浆 TNF- $\alpha$  下降, 从而导致 FFA 也减少。这些效应最终能改善葡萄糖处置和利用, 提高胰岛素的敏感性。本实验中观察到的姜黄素和罗格列酮降低血浆 TNF- $\alpha$  水平的能力与早前对姜黄素<sup>[30]</sup>和罗格列酮<sup>[31]</sup>的研究一致。

姜黄素通过抗炎效应降低了血浆 TNF- $\alpha$  水平从而抑制了脂肪组织过度的脂解作用和脂肪循环, 因此, 血浆 FFA 下降, 由此引起的有害作用也减少。此外, 姜黄素的降血脂和降血糖效应也使血脂指标明显改善。总之, 姜黄素对空腹血糖, 胰岛素水平, 胰岛素敏感性及葡萄糖处置均有积极地改善作用。

## 五、结论

血浆 TNF- $\alpha$  及 FFA 水平均与肥胖相关的胰岛

素抵抗及 2 型糖尿病有关。高脂饲料喂养的大鼠在用姜黄素干预后, 其葡萄糖耐量和血脂明显改善。此外, 姜黄素能提高胰岛素的敏感性, 其原因至少部分与其降低 TNF- $\alpha$  的抗炎特性和其降低血浆 FFA 的抗脂解作用有关。姜黄素产生的这些效应几乎能与经典的降血糖药物罗格列酮相比较, 这也提示我们两者大部分的作用相似。因此, 本研究提示姜黄素有望成为 2 型糖尿病病人口服降糖药的辅助用药。

## 参考文献:

- [1] Cooke, D.W. Diabetes. In: Lane, J.W., Lennarz, M.D. (Eds.), Encyclopedia of Biological Chemistry [M]. Elsevier Inc, 2004: 582-592.
- [2] Koh-Banerjee, P., Wang, Y., Hu, F.B., Spiegelman, D., Willett, W.C., Rimm, E.B. Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in us men [J]. Am.J.Epidemiol., 2004, 159 (12): 1150-1159.
- [3] Shoelson, S.E., Lee, J., Goldfine, A.B. Inflammation and insulin resistance [J]. Clin. Invest., 2006, 116(7): 1793-1801.
- [4] Moller, D.E. Potential role of TNF- $\alpha$  in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes [J]. Trends Endocrinol. Metab., 2000, 11 (6): 212-217.
- [5] Ventre, J., Doeber, T., Wu, M., Macnaul, K., Stevens, K., Pasparakis, M., Kollias, G., Moller, D.E. Targeted disruption of the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice [J]. Diabetes, 1997, 46 (9): 1526-1531.
- [6] Shishodia, S., Singh, T., Chaturvedi, M.M. Modulation of transcription factors by curcumin. Adv. Exp. [J]. Med. Biol., 2007, (595): 127-148.
- [7] Hong, J., Bose, M., Ju, J., Ryu, J.H., Chen, X., Sang, S., Lee, M. J., Yang, C.S. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related betadiketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase a (2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase [J]. Carcinogenesis, 2004, 25(9): 1671-1679.
- [8] Na LX, Zhang YL, Li Y, Liu LY, Li R, Kong T, et al. Curcumin improves insulin resistance in skeletal muscle of rats [J]. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011, 21(7): 526-533.
- [9] Li Y, Zhang Y, Liu DB, Liu HY, Hou WG, Dong YS. Curcumin attenuates diabetic neuropathic pain by downregulating TNF- $\alpha$  in a rat model [J]. Int. Med. Sci., 2013, 10(4): 377-381.
- [10] Ouwers, D. M., Boer, C., Fodor, M., De Galan, P., Heine, R.J., Maassen, J.A., Diamant, M. Cardiac dysfunction induced by high-fat diet is associated with altered myocardial insulin signalling in rats [J]. Diabetologia, 2005, 48(6): 1229-1237.
- [11] 田爱平, 郭赛珊, 陈跃腾, 等. 高热量饲料诱发胰岛素抵抗

- 动物模型的实验研究[J].中国药理学杂志, 2006, 41(11): 827-831.
- [12] Zimmet, P., Alberti, K.G., Shaw, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic[J]. Nature, 2001, 414 (6865): 782-787.
- [13] Funahashi, T., Nakamura, T., Shimomura, I., Maeda, K., Kuriyama, H., Takahashi, M., Arita, Y., Kihara, S., Matsuzawa, Y. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity [J]. Intern. Med., 1999, 38(2): 202-206.
- [14] Hotamisligil, G.S. Inflammation and metabolic disorders[J]. Nature, 2006, 444(7121): 860-867.
- [15] Ruan, H., Lodish, H.F. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  [J]. Cytokine Growth Factor Rev., 2003, 14(5): 447-455.
- [16] Pari, L., Murugan, P. Effect of tetrahydrocurcumin on blood glucose, plasma insulin and hepatic key enzymes in streptozotocin induced diabetic rats[J]. Basic Clin. Physiol. Pharmacol., 2005, 16(4): 257-274.
- [17] El-Moselhy, M.A., Suzan, F.I.E.-S., Rasha, A., Salah, A.G., Ahmed, F.A., Mohamed, M.K. The effect of L-Carnitine and bromocriptine on the antihyperglycemic action of bezafibrate in obese rats[J]. Egypt. Ger. Soc. Zoo., 2006, 50A: 119-136.
- [18] Weisberg, S. P., Leibel, R., Tortoriello, D. V. Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes [J]. Endocrinology, 2008, 149(7): 3549-3558.
- [19] Arun, N., Nalini, N. Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats[J]. Plant Foods Hum. Nutr., 2002, 57(1): 41-52.
- [20] Nishiyama, T., Mae, T., Kishida, H., Tsukagawa, M., Mimaki, Y., Kuroda, M., Sashida, Y., Takahashi, K., Kawada, T., Nakagawa, K., Kitahara, M. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma Longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic Kk-Ay mice[J]. Agric. Food Chem., 2005, 53(4): 959-963.
- [21] Kopelman, P.G. Obesity as a medical problem[J]. Nature, 2000, 404(6778): 635-643.
- [22] Folli, F., Saad, M.J., Backer, J.M., Kahn, C.R. Insulin stimulation of phosphatidylinositol 3-kinase activity and association with insulin receptor substrate 1 in liver and muscle of the intact rat[J]. Biol. Chem., 1992, 267(31): 22171-22177.
- [23] Seo, K.I., Choi, M.S., Jung, U.J., Kim, H.J., Yeo, J., Jeon, S. M., Lee, M.K. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic Db/Db mice[J]. Mol. Nutr. Food Res., 2008, 52(9): 995-1004.
- [24] Rader, D.J. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. Am [J]. Med., 2007, 120(3): S12-S18 (Suppl 1).
- [25] Grundy, S. M. Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. Clin [J]. Cornerstone., 2006, 8: S21-27 (Suppl 1).
- [26] Poitout, V., Robertson, R.P. Minireview: secondary  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes—a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity[J]. Endocrinology, 2002, 143(2): 339-342.
- [27] Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S., Spiegelman, B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance [J]. Science, 1993, 259 (5091): 87-91.
- [28] Hotamisligil, G.S., Arner, P., Caro, J.F., Atkinson, R.L., Spiegelman, B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance[J]. Clin. Invest., 1995, 95(5): 2409-2415.
- [29] Kern, P.A., Saghizadeh, M., Ong, J.M., Bosch, R.J., Deem, R., Simolo, R.B. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase[J]. Clin. Invest., 1995, 95(5): 2111-2119.
- [30] Duvoix, A., Morceau, F., Delhalle, S., Schmitz, M., Schneckeburger, M., Galteau, M.M., Dicato, M., Diederich, M. Induction of apoptosis by curcumin: mediation by glutathione s-transferase p1 1 inhibition [J]. Biochem. Pharmacol., 2003, 66(8): 1475-1483.
- [31] Jiang, C., Ting, A. T., Seed, B. PPAR- $\gamma$  agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines [J]. Nature, 1998, 391(6662): 82-86.

[责任编辑: 郭 群]  
(下转第 99 页)

(上接第 95 页)

## On Effect of Curcumin on Insulin Resistance and TNF- $\alpha$ in High Fat Diet Fed Rats

CHEN Jie

(School of Biology Engineering, Wuhan Polytechnic, Wuhan 430074, China)

**Abstract:** This study is conducted to investigate the effect of curcumin on the progression of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the mechanisms underlying this effect. Insulin resistance and T2DM were induced in male Sprague Dawley rats by high fat diet (HFD) feeding for 60 days. Prophylactic oral administrations of curcumin (80 mg/kg), rosiglitazone (1 mg/kg), their combination or vehicle (in control groups) started along with HFD feeding in different groups. After 60 days of treatments, blood was collected for detecting changes of FBG, FINS, TC, HDL, TG, LDL and FFA. Insulin resistance (HOMA2-IR) was calculated using a computer model of the Homeostasis Model Assessment (HOMA2). Plasma level of TNF- $\alpha$  was determined by radioimmunoassay. Curcumin showed an anti-hyperglycemic effect and improved insulin sensitivity, and this action may be attributed at least in part to its anti-inflammatory properties as evident by attenuating TNF- $\alpha$  levels in HFD fed rats, and its anti-lipolytic effect as evident by attenuating plasma free fatty acids.

**Key words:** curcumin; insulin resistance; type 2 diabetes mellitus; TNF- $\alpha$ ; free fatty acid (FFA)