

• 短篇论著 •

### 罗格列酮逆转胰岛素抵抗大鼠心肌血管内皮的异常改变

刘颖 李洪涛 刘志民 赵瑛 何金 刘会敏

近年来,噻唑烷二酮类药物(TZDs)在胰岛素增敏以外的药理活性受到研究者的关注。目前,TZDs对胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)早期心肌血管内皮的作用尚未见报道。本研究采用高糖膳食诱导的IR大鼠模型,研究罗格列酮在IR早期对心肌组织学及血管内皮功能的影响,并探讨其可能的作用机制。

#### 1 材料与方

1.1 IR大鼠模型的复制及动物分组 健康雄性6~8周龄SD大鼠随机分为3组:对照组(CN组, n = 10)喂普通饲料。IR组(n = 10)和罗格列酮组(RSG组, n = 10)喂高糖饲料,配方参照 Reaven<sup>[1]</sup>的方法加以改进。RSG组予罗格列酮10μmol·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃,实验周期12周。

1.2 检测指标 测量收缩压、FBG及PBG2h、血清FFA、Ins、TG、HDL-c。胰岛素敏感指数(ISI) = 1/FBG(mmol/L) × 空腹Ins(mU/L)。

1.3 组织学观察 取心室肌制成石蜡切片,HE染色,光镜下观察心室肌组织学变化。

1.4 半定量免疫组化检测心室肌ET-1、eNOS蛋白表达 采用Envision<sup>TM</sup>二步法。利用Axioplan 2 imaging显微图象分析系统,以阳性着色面积(%) × 平均吸光度计算ET-1、eNOS相对表达量。

1.5 半定量RT-PCR检测心室肌ET-1、eNOSmRNA表达 采用一步法RT-PCR检测心室肌ET-1、eNOSmRNA表达。根据文献报道的ET-1、eNOS及β-actin序列合成引物,以目的基因与β-actin电泳带吸光度比值作为mRNA的相对表达量。

1.6 统计学处理 所有数值以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,

显著性分析采用二组间均数比较t检验。

#### 2 结果

2.1 三组大鼠体重(BW)、SBP、FBG、PBG2h、ISI、血清FFA、Ins、TG、Tch、LDL-c、HDL-c测定结果见表1。

2.2 各组大鼠心室肌组织学观察 光镜下IR大鼠心肌表现为心肌纤维横纹模糊,小动脉壁增厚,心肌间质轻度纤维组织增生。RSG组心肌细胞、间质及血管接近正常。

2.3 各组大鼠心室肌ET-1及eNOS蛋白表达免疫组化半定量检测结果 半定量分析表明:IR组心室肌ET-1蛋白表达显著高于CN组[(22.99 ± 2.78) vs (1.35 ± 0.24)]及RSG组[(22.99 ± 2.78) vs (8.45 ± 1.13)];IR组eNOS蛋白表达显著低于CN组[(2.05 ± 0.52) vs (24.34 ± 2.97)]及RSG组[(2.05 ± 0.52) vs (18.11 ± 2.27)]均P < 0.01。

2.4 各组大鼠心室肌ET-1及eNOSmRNA表达 RT-PCR半定量检测结果 半定量分析表明:IR组心室肌ET-1mRNA的灰度比显著高于CN组[(0.92 ± 0.07) vs (0.17 ± 0.02)]及RSG组[(0.92 ± 0.07) vs (0.17 ± 0.02)];eNOSmRNA的灰度比显著低于CN组[(0.32 ± 0.03) vs (1.87 ± 0.13)]及RSG组[(0.32 ± 0.03) vs (1.87 ± 0.13)]均P < 0.01。

#### 3 讨论

TZDs对血管内皮组织的益处近年来受到研究者的关注。本研究采用高糖膳食诱导的IR大鼠模型,从代谢指标、组织学观察以及心肌血管内皮功能的角度,证实罗格列酮(10μmol·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)可明显减轻IR大鼠心肌的病理损害,逆转心室肌ET-1与eNOS间平衡的异常,并减低其血清FFA、

表1 三组大鼠BW,SBP,FBG,PBG2h,ISI,血清FFA,Ins,TG,HDL-c结果(n = 10,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	BW (g)	FBG (mmol/L)	PBG2h (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-c (mmol/L)	FFA (μmol/L)	Ins mU/L	SBP mmHg	ISI (× 10 <sup>-3</sup> )
IR	329.2 ± 6.9	4.62 ± 0.37	5.86 ± 0.33	2.16 ± 0.31*	0.81 ± 0.19*	848.1 ± 85.1*	30.8 ± 3.6*	178.2 ± 15.0*	7.16 ± 0.97*
RSG	357.3 ± 9.1	4.21 ± 0.39	5.17 ± 0.41	1.34 ± 0.18#	1.19 ± 0.13#	507.4 ± 58.4#	16.2 ± 2.5#	133.5 ± 13.8#	15.2 ± 2.2#
CN	355.1 ± 8.1	4.65 ± 0.46	5.19 ± 0.37	0.94 ± 0.24	1.32 ± 0.14	317.2 ± 18.1	11.1 ± 1.5	112.8 ± 9.8	20.0 ± 4.1

注:vs CN,\* P < 0.01; vs IR,# P < 0.01。BW:体重;FBG:空腹血糖;PBG2h:餐后2h血糖;TG:甘油三酯;HDL-c:高密度脂蛋白胆固醇;FFA:游离脂肪酸;Ins:胰岛素;SBP:收缩压;ISI:胰岛素敏感指数

基金项目:上海市卫生局医学发展基金重点项目资助课题[编号2001ZD002(3)]

作者单位:310004 杭州市,解放军117医院机场路院区内分泌科(刘颖);200433 上海市第二军医大学附属长征医院内分泌科(刘志民),心内科(李洪涛),神经内科(赵瑛),病理科(何金、刘会敏)

作者简介:刘颖,女,1965年5月生,吉林省四平市人,医学博士,副主任医师。Tel:13738085889,E-mail:liuying6618@yahoo.com.cn

TG、Ins 水平及收缩压,升高血清 HDL-c 水平及 ISI。

本研究中,罗格列酮的内皮保护作用机制可能涉及以下方面:(1)直接作用:研究证实内皮系统的主要细胞包括血管内皮细胞、血管平滑肌细胞均有过氧化物酶体增殖子激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 的表达<sup>[2]</sup>。实验证实, TZDs 影响体外培养的血管内皮细胞、血管平滑肌细胞多种重要的血管活性因子包括 ET-1、基质金属蛋白酶、巨噬细胞化学趋化蛋白-1 以及血小板衍生生长因子等的表达和释放<sup>[3]</sup>。因此,罗格列可能通过作用于心血管内皮细胞、血管平滑肌细胞的 PPAR $\gamma$  受体直接影响 ET-1 和 eNOS 表达的分子机制。(2)间接作用:随着 IR 的发展, IR 引起的代谢改变如血压升高、血脂异常以及脂肪组织来源的细胞因子如抵抗素、FFA 等可使心血管内皮的原发病损进一步加重<sup>[4]</sup>。本研究中罗格列酮明显改善血脂、血压以及 FFA 的异常,因此间接地阻止上述因素可能对心血管内皮的进一步损害。

ET-1 与 eNOS 来源的 NO 构成一对具有拮抗效应的血管活性物质,是反映血管内皮功能的重要指标。二者平衡的破坏可引起冠脉强烈收缩、心肌缺血缺氧、心肌细胞增生肥大

和心肌重构。本研究中,在 IR 早期应用罗格列酮可逆转 IR 大鼠心肌 ET-1 与 eNOS 间平衡的异常,保护心血管内皮,对于防止糖尿病心肌病变的发生可能起到有益的预防作用。

#### 参考文献

- 1 Eaven GM, Ho H. Sugar-induced hypertension in Sprague-Dawley rats. *Am J Hypertens*, 1991, 4: 610-614.
- 2 Hsueh WA, Jackson S, Law RE. Control of vascular cell proliferation and migration by PPAR- $\gamma$ : a new approach to the macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 24: 392-397.
- 3 Marti NF, Furman C, Delerive P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit oxidized low-density lipoprotein-induced endothelin-1 secretion in endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002, 40: 822-831.
- 4 Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*, 2003, 108: 736-740.

## · 消 息 ·

### 第四届心房颤动国际论坛(2006,大连)

(2006年7月14-16日)

心房颤动是最常见的心律失常,近年来心房颤动的发生机制认识逐步加深,在心房颤动的治疗策略方面也取得了很大进步。为及时了解国际和国内有关房颤研究的基础和临床进展,加强与国际同行之间的交流,进一步推动我国心房颤动的整体治疗和研究水平,由中华医学会心电生理和起搏分会和中国生物医学工程学会心脏起搏与电生理分会主办的“第四届心房颤动国际论坛(CAFS)”将于2006年7月14-16日在大连富丽华大酒店召开,与会期间将邀请来自美国、法国、德国、瑞典、澳大利亚、日本和韩国等国外著名专家学者与中国两岸三地的同道一起,就心房颤动临床和基础研究的课题进行系统、深入的讲座、讨论、学术争鸣和优秀论文交流,并针对性安排“心房颤动的导管消融治疗强化教程”,将由国内知名专家就导管消融的方法学问题进行系统讲授和病例演示示教。大会的第三天还将进行导管消融和外科治疗房颤的手术演示。

为将本次会议开成我国房颤研究领域的一次全面和高质量的学术会议,我们代表大会组委会,真诚欢迎大家积极参会和踊跃投稿。大会征文内容包括:房颤机制的基础研究;房颤与其他心血管疾病;房颤的流行病学、房颤的药物治疗、房颤的心内电生理研究、房颤的导管消融治疗;房颤的起搏治疗、房颤的外科治疗、有关房颤学术观点和争鸣等,其中优秀的摘要将以英文壁报的形式在会议期间进行交流,同时大会录用的优秀摘要和论文将在国家级期刊增刊发表。另外,大会将设立“优秀青年学者奖”,以奖励在基础和(或)临床有突出学术贡献的青年医师,为其提供阐明学术观点、交流学术成果和与知名专家对话的平台。参评条件:1.年龄在40岁以下,从事心房颤动领域基础与临床工作的医师、研究人员及在职研究生。2.英文投稿。初选10名候选人被大会录用后,需要在会议期间作英文报告,由中外专家现场评选出5名优秀者。获奖者将获得荣誉证书和相应奖励。

大会征文形式:论文或者综述要求5000字以内,论文摘要800字以内,Word格式,要求为中文5号宋体字,英文11号Times New Roman。附软盘或发送到电子信箱:caf-symposium@yahoo.com.cn。征文截稿日期:2006年5月28日。

大会会务费800元,住宿费每天160元/人,参加者将授予国家一类继教学分12分。由于7月的大连正值旅游旺季,请参会代表务必在7月3日之前将回执寄回(邮戳为准),或进行网上注册(不预收注册费),大会将不能保证现场注册代表的住宿安排。注册网址:www.afib.com.cn; www.dlheart.com; www.ccheart.com.cn; www.365heart.com。大会组委会真诚的感谢大家的参与与支持,并期待着与您相聚在盛夏的海滨。

联系地址:辽宁省大连市中山路222号第四届心房颤动国际论坛(CAFS)组委会

联系人:杨延宗 电话:0411-83632383, 传真:0411-83622844

电子信箱:caf-symposium@yahoo.com.cn 网址: http://www.afib.com.cn

大会组委会  
2006年3月10日