

· 老年人糖尿病专栏 ·

贝前列素钠对糖尿病大鼠相关炎症因子的影响

李 洁¹, 王扬天¹, 彭 丽¹, 王 坚¹, 冯晓云², 刘志民²

(¹第二军医大学南京临床医学院内分泌科, 南京 210002; ²第二军医大学附属长征医院内分泌科, 上海 200003)

【摘要】目的 探讨贝前列素钠对糖尿病大鼠炎症因子的影响及其保护作用。**方法** 30 只 SD 大鼠随机分为正常对照组、糖尿病组、贝前列素钠组。正常对照组喂以普通饲料, 其他各组大鼠均喂以高脂饲料, 贝前列素钠组给予 0.6mg/(kg·d), 每日 2 次。观察 8 周, 最终纳入实验各组 6 只, 分别比较 3 组大鼠治疗前后白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、髓过氧化物酶 (MPO)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平的影响。**结果** 给药 8 周后, 糖尿病组 IL-6、TNF- α 、MPO、hs-CRP 水平均较对照组显著升高 ($P < 0.01$)。贝前列素钠组较糖尿病组 IL-6、TNF- α 、MPO、hs-CRP 水平显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 贝前列素钠的干预可以降低糖尿病大鼠的炎症因子水平, 减轻炎症损伤。

【关键词】 贝前列素钠; 糖尿病, 2 型; 白细胞介素 6; 肿瘤坏死因子 α ; 过氧化物酶; C 反应蛋白质

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00132

Effect of beraprost sodium on inflammatory factors in diabetic rats

LI Jie¹, WANG Yangtian¹, PENG Li¹, WANG Jian¹, FENG Xiaoyun², LIU Zhimin²

(¹Department of Endocrinology, Nanjing Clinical Medical College, Second Military Medical University, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China; ²Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

【Abstract】 Objective To observe effect of beraprost sodium(BPS) on inflammatory factors in type 2 diabetic mellitus(T2DM) rats. **Methods** Thirty SD rats were randomly divided into control group, T2DM group, BPS treatment group. High-fat diet-fed was performed in DM and BPS rats to set T2DM model, and BPS of 0.6mg/(kg·d) was given to BPS rats. After 8 weeks, there were 6 rats left in each group, and the levels of interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α), myeloperoxidase(MPO) and high sensitive-C reactive protein(hs-CRP) were determined in all groups. **Results** After 8 weeks of treatment, the levels of IL-6, TNF- α , MPO and hs-CRP were higher in T2DM rats than in control rats. In BPS rats, the levels of IL-6, TNF- α , MPO and hs-CRP were significantly lower than those in T2DM rats. **Conclusion** Beraprost sodium can significantly reduce the levels of inflammatory cytokines and alleviate the inflammation damage.

【Key words】 beraprost sodium; type 2 diabetes mellitus; interleukin-6; tumor necrosis factor α ; myeloperoxidase; C reactive protein

2 型糖尿病是一种低度慢性、亚临床性和非特异性的炎症状态^[1-3]。研究发现, 2 型糖尿病患者血清中白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、超敏 C 反应蛋白 (high sensitive-C reactive protein, hs-CRP) 等炎症标志物水平增高, 而这些炎症因子的变化对评估预测糖尿病发生发展、并发症的严重程度和临床治疗效果具有重要的参考价值^[4-6]。前列环素是 1976 年发现的一种主要由血管内皮细胞中产生的物质,

它是花生四烯酸的代谢产物, 具有强烈的抗血小板和血管扩张作用, 但前列环素有化学性质极不稳定、半衰期短、口服给药效果差等缺点。贝前列素钠避免了上述不足, 是全球首个口服给药的前列环素前体药物^[7,8]。本研究拟观察贝前列素钠对糖尿病大鼠炎症因子的影响及抗炎作用, 以期为临床应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 动物模型和分组

雄性健康无特定病原体 (SPF) 级 Sprague-

Dawley (SD) 大鼠, 体质量 (160 ± 109) g, 60 只, 购自中国科学院上海实验动物中心。实验分以下 3 组: (1) 正常对照组 10 只。(2) 糖尿病组和贝前列素钠组大鼠给予高脂饲料, 喂养 4 周, 诱发出胰岛素抵抗模型后一次性给予链脲佐菌素 30 mg/kg 腹腔注射; 血糖稳定 1 周后测得 2 次随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L, 2 型糖尿病造模成功。(3) 贝前列素钠组, 10 只糖尿病大鼠, 按照 0.6mg/(kg·d) 每日 9:00 灌胃给药, 最终纳入实验各组 6 只 (主要由于高血糖酮症、灌胃所致死亡)。

1.2 实验试剂

贝前列素钠 (德纳, 安斯泰来制药赠送), IL-6、TNF- α 、MPO、hs-CRP 试剂盒购于南京建成生物工程研究所。

1.3 标本采集方法

给药 8 周后处死大鼠, 处死前, 以 4 mg/kg 的 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉, 麻醉后腹主动脉采血, 10 000 r/min 离心 15min, 离心后取上清液检测 IL-6、TNF- α 、MPO、hs-CRP 水平, 严格按照试剂盒操作说明书检测。

1.4 观察指标的检测

应用酶联免疫分析双抗体夹心法 (ELISA) 检测大鼠 IL-6、hs-CRP、TNF- α 水平, 应用比色法检测 MPO。

1.5 统计学处理

所有计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 多组间均数比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 检验。

2 结 果

2.1 一般状态与模型评价

正常对照组大鼠表现为饮食、饮水及活动正常, 毛色光亮, 体质量增长迅速; 糖尿病组大鼠出现显著的多饮、多尿、多食, 毛色凌乱无光泽, 精神较萎靡、不活泼, 体质量增长缓慢; 贝前列素钠组大鼠较糖尿病组精神好, 毛色干净, 反应灵敏、好斗。

2.2 三组大鼠炎症因子比较

表 1 结果表明, 与正常对照组比较, 糖尿病组大鼠 IL-6、TNF- α 、MPO、hs-CRP 显著升高 ($P < 0.01$)。贝前列素钠干预 8 周后, IL-6、TNF- α 、MPO、hs-CRP 明显下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 1 3 组大鼠炎症因子(IL-6, hs-CRP, TNF- α , MPO)指标比较
Table 1 Comparison of IL-6, hs-CRP, TNF- α and MPO between three groups ($n = 6$, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6(ng/L)	hs-CRP(μ g/L)	TNF- α (ng/L)	MPO(U/L)
正常对照组	27.4 ± 1.1	1.78 ± 0.28	44 ± 3	25 ± 13
糖尿病组	$51.8 \pm 4.2^{**}$	$2.44 \pm 0.09^{**}$	$88 \pm 7^{**}$	$163 \pm 23^{**}$
贝前列素钠组	$46.4 \pm 5.1^{**\#}$	$2.05 \pm 0.14^{**\#}$	$69 \pm 5^{**\#}$	$119 \pm 28^{**\#}$

注: IL-6: 白细胞介素-6; hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; MPO: 髓过氧化物酶。与正常对照组比较, $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; 与糖尿病组比较, $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#}P < 0.01$

3 讨 论

糖尿病已成了危害人类健康的最大凶手之一, 许多相关文献阐明, 糖尿病及其血管病变是炎症性疾病, 这种炎症反应被认为是一种亚临床炎症, 是处在感染性和自身免疫性炎症水平以下的炎症, 这种炎症反应进一步导致胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞损伤和血管内皮细胞功能紊乱, 从而对糖尿病及其慢性血管并发症的发生发展起着重要作用。血管活性物质如贝前列素钠可对糖尿病并发症产生有益的影响^[9]

近年研究表明, 促炎症因子在 2 型糖尿病及其并发症动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 相关疾病的发病机制中起十分重要的作用^[10,11]。内脏脂肪细胞会产生多种促炎症因子, 启动胰岛素抵抗 (IR), 并使肝脏合成 CRP, CRP 是主要由肝脏产生的一种急性时相反应蛋白, 主要受脂肪细胞分泌的细胞因

子如 IL-6、TNF- α 的调节。CRP 是 AS 炎症反应的主要标志物。在众多促炎症因子中, TNF- α 还能诱导 IL-6、前列腺素等其他促炎症因子的合成和分泌^[12]。MPO 是活化的中性粒细胞分泌的过氧化物酶类, 研究证实, MPO 与炎症及心血管疾病有关, 能加速内皮功能不全, 促进血小板聚集和血栓形成, 加速易损斑块的形成和破裂^[13,14]; 同时, 还促进胆固醇在血管壁的沉积, 破坏高密度脂蛋白胆固醇的转运作用^[15]。

在本研究中 2 型糖尿病大鼠表现为肥胖、多饮、多食等特征。给予贝前列素钠进行干预治疗, 大鼠多饮、多食症状有所改善, 本研究全面观察了各组大鼠炎症因子指标, 包括 IL-6、TNF- α 、MPO、hs-CRP。研究发现与对照组相比, 糖尿病组大鼠 IL-6、hs-CRP、TNF- α 、MPO 水平显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 提示 2 型糖尿病机体炎

症因子生成增加,炎症损伤严重。贝前列素钠组与糖尿病组大鼠比较,IL-6、hs-CRP、TNF- α 、MPO 水平降低明显 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。研究提示贝前列素钠可抑制炎症因子生成,改善血管内皮功能,延缓糖尿病血管病变的发生。贝前列素钠是一种新型的具有稳定活性的前列环素类似物,具有抗血小板和促进血管扩张的特性,口服进入体内后,其药理作用和前列环素完全相同,而且避免了静脉应用时血压降低的不良反应,更易为患者接受,便于长期服用。本研究证实贝前列素钠具有显著的抗炎作用,为临床上对 2 型糖尿病慢性炎症损伤的治疗提供了新的思路。

【参考文献】

- [1] Cosentino F, Assenza GE. Diabetes and inflammation[J]. Herz, 2004, 29(8): 749-759.
- [2] Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, et al. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(7): 1071-1077.
- [3] Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes[J]. J Clin Invest, 2005, 115(5): 1111-1119.
- [4] Chazova TE, Masenko VP, Zykov KA, et al. The role of inflammation factors in development of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance[J]. Ter Arkh, 2007, 79(6): 60-64.
- [5] Andriankaja OM, Barros SP, Moss K, et al. Levels of serum interleukin (IL)-6 and gingival crevicular fluid of IL-1 β and prostaglandin E(2) among non-smoking subjects with gingivitis and type 2 diabetes[J]. J Periodontol, 2009, 80(2): 307-316.
- [6] Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR, et al. Inflammation, insulin resistance, and diabetes-Mendelian randomization using CRP haplotypes points upstream[J]. PLoS Med, 2008, 5(8): e155.
- [7] Battal MN, Hata Y. Beraprost sodium: a stable prostaglandin I2 analogue[J]. Br J Plast Surg, 1997, 50(1): 69-70.
- [8] Cooper LT. Beraprost for the treatment of intermittent claudication[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(10): 1687-1689.
- [9] Watanabe M, Nakashima H, Mochizuki S, et al. Amelioration of diabetic nephropathy in OLETF rats by prostaglandin I (2) analog, beraprost sodium[J]. Am J Nephrol, 2009, 30(1): 1-11.
- [10] Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115(5): 911-919.
- [11] Geneo RJ, Grossi SG, Ho A, et al. Proposed model linking inflammation to obesity, diabetes and periodontal infections[J]. J Periodontol, 2005, 76(11 Suppl): 2075-2084.
- [12] Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor and other cytokines and disease[J]. Annu Rev Cell Biol, 1993, 9: 317-343.
- [13] Hazen SL. Myeloperoxidase and plaque vulnerability[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(7): 1143-1146.
- [14] Nicholh SJ, Hazen SL. The role of myeloperoxidase in the pathogenesis of coronary artery disease[J]. Jpn J Infect Dis, 2004, 57(5): S21-S22.
- [15] Zelvyte I, Dominaitiene R, Crisby M, et al. Modulation of inflammatory mediators and PPAR gamma and NF KappaB expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes *in vitro*[J]. Pharmacol Res, 2002, 45(2): 147-154.

(编辑:周宇红)