

## • 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2004)12-06-0656-03

## 胰岛素抵抗高血压大鼠胰岛素抵抗和血清瘦素水平对血脂的影响

赵旭燕, 李玉明, 王波

(武警医学院附属医院心血管病研究所, 天津市 300162)

[关键词] 病理学与病理生理学; 胰岛素抵抗高血压大鼠模型; 动物实验; 瘦素; 甘油三酯; 总胆固醇; 高密度脂蛋白

[摘要] 用雄性 Sprague-Dawley 大鼠建立胰岛素抵抗高血压大鼠模型, 探讨胰岛素抵抗和血清瘦素水平的变化对血脂的影响。采用高果糖饲料喂雄性 Sprague-Dawley 大鼠, 观察其血压、胰岛素、瘦素和血脂水平的变化, 用稳态模型评估胰岛素抵抗, 并对上述指标进行相关性分析。结果发现, 喂养 8 周后, 与对照组相比, 模型组血压、血清胰岛素和胰岛素抵抗明显升高, 血清瘦素、总胆固醇和甘油三酯水平升高, 高密度脂蛋白降低。模型组中, 胰岛素抵抗与血压、血清瘦素和甘油三酯呈显著正相关, 与高密度脂蛋白呈显著负相关; 血清瘦素与血压、血清胰岛素、胰岛素抵抗和甘油三酯呈显著正相关。结果提示, 高果糖饲料可诱导雄性 Sprague-Dawley 大鼠发生胰岛素抵抗、高血压、高瘦素血症和脂代谢紊乱, 胰岛素抵抗和瘦素对脂代谢有广泛影响。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

### Effects of Insulin Resistance and Serum Leptin Level on Serum Lipids in Insulin Resistant Hypertensive Rats

ZHAO Xur Yan, LI Yur Ming, and WANG Bo

(Cardiovascular Disease Research Institute, Affiliated Hospital, Medical College of Chinese People's Armed Polices, Tianjin 300162, China)

[KEY WORDS] Leptin; Triglyceride; Total Cholesterol; High Density Lipoprotein Cholesterol; Insulin Resistance; High Fructose Diet; Hypertensive Rats

[ABSTRACT] **Aim** To establish insulin resistant hypertensive rat model and investigate the effects of insulin resistance and serum leptin level on serum lipids. **Methods** Male Sprague-Dawley rats were fed on high fructose diet and the levels of blood pressure, serum insulin, leptin, triglyceride, total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol were measured. The HOMA model was used to evaluate insulin resistance. The relationships between each parameters were analyzed. **Results** At the end of 8 weeks, in high fructose fed rats, blood pressure, serum insulin level and insulin resistance were significantly higher than those in control group, following hyperleptinemia and dislipidemia. In high fructose fed rats, insulin resistance was positively related to blood pressure, serum leptin and triglyceride, while negatively to high density lipoprotein cholesterol. Also serum leptin was positively related to blood pressure, serum insulin, triglyceride and insulin resistance. **Conclusions** High fructose diet can induce insulin resistance, hypertension, hyperleptinemia and dislipidemia in male Sprague-Dawley rats. Insulin resistance and leptin have a wide influence on lipids metabolism.

作为代谢激素, 瘦素与胰岛素均是体内调节物质和能量代谢的重要激素。胰岛素除降血糖之外, 还有促进脂肪合成和抑制脂肪分解的作用; 而瘦素作为脂肪调节中的“负反馈因子”, 可感受机体脂肪贮存的情况而发生相应的变动, 通过抑制食欲减少能量摄取、增加能量消耗和抑制脂肪合成等途径, 调节脂肪沉积<sup>[1]</sup>, 使体重维持在一个相对稳定的状态。

本实验以高果糖饲料喂养大鼠诱发其形成胰岛素抵抗高血压, 通过对其血脂、血清胰岛素和瘦素等指标检测, 并进行相关分析, 来探讨胰岛素抵抗和瘦素对血脂的影响。

### 1 材料与方法

#### 1.1 胰岛素抵抗高血压大鼠模型的制备及分组

雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 26 只, 4~5 周龄, 体重 130~140 g, SPF 级, 购自北京维通利华实验技术有限公司。按文献[2]的方法略加改动, 即将该方法中高果糖饲料内果糖含量由 66% 改为 60% 喂 SD 大鼠, 复制胰岛素抵抗高血压大鼠模型。大鼠适

[收稿日期] 2003-10-20 [修回日期] 2004-10-30

[基金项目] 天津市自然科学基金重点项目(023803611)

[作者简介] 赵旭燕, 医学硕士, 医师, 研究方向主要为高血压的防治, 联系电话为 010-88276533, E-mail 为 zhaoxuyan@hotmail.com。李玉明, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事心血管疾病的科研和临床工作。王波, 博士研究生, 研究方向为高血压的分子机制。

应性喂养 1 周后随机分为 2 组: 对照组 13 只, 喂普通饲料(中国医学科学院实验动物研究所提供); 模型组 13 只, 喂高果糖饲料(中国医学科学院实验动物研究所提供), 其中果糖、脂肪和蛋白质占总热量的 60%、11% 和 29%。动物每周末测血压(blood pressure, BP) 1 次, 8 周后进行实验, 禁食、水 12 h, 称重后以 1% 戊巴比妥钠腹腔注射(50 mg/kg) 麻醉大鼠, 腹主动脉取血测定各项指标。实验期间动物室内温度  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , 湿度  $50\% \pm 5\%$ , 分笼饲养, 自由饮水, 昼夜同期喂养。

## 1.2 血压测定

血压测定采用尾套法, 每周同一时间测量, 连续 3 次取平均值。

## 1.3 血样检测

空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) 浓度的测定采用葡萄糖氧化酶法(试剂盒购自保定长城临床试剂公司)。空腹血清胰岛素(fasting serum insulin, FINS) 和瘦素(leptin, LP) 浓度的测定均采用放射免疫法(试剂盒均购自美国 Linco 公司)。血清甘油三酯(triglyceride, TG) 和总胆固醇(total cholesterol, TC) 的测定采用酶比色法, 高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 测定采用磷钨酸—镁沉淀法(试剂盒均购自北京中生北控生物科技股份有限公司)。

## 1.4 胰岛素抵抗测定

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR) 采用稳态模型(HOMA) 评估法<sup>[3]</sup>, 即  $\text{HOMA-IR} = [\text{FINS}(\text{mU/L}) \times \text{FBG}(\text{mmol/L})] / 22.5$  (FINS 为空腹胰岛素; FBG 为空腹血糖;  $1 \mu\text{g/L} = 25 \text{ mU/L}$ )。

## 1.5 统计学处理

应用 SPSS10.0 统计软件处理结果。结果用均数  $\pm$  标准差表示, 两组间均数比较采用  $t$  检验, 两变量的相关性采用直线相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有显著性。

# 2 结果

## 2.1 实验第 8 周末模型组与对照组大鼠各项指标的比较

高果糖饲料喂养大鼠 8 周后, 模型组与对照组相比, 大鼠的血压、空腹血清胰岛素、瘦素、总胆固醇、甘油三酯和 HOMA-IR 明显升高, 高密度脂蛋白胆固醇明显降低; 而空腹血糖无明显变化(表 1, Table 1)。

表 1. 两组大鼠各项指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 11$ )

Table 1. Comparison of each parameter in different groups

指 标	对照组	模型组
血压 (mm Hg)	$121 \pm 4.05$	$141 \pm 7.44^b$
FBG (mmol/L)	$7.65 \pm 1.36$	$7.63 \pm 1.18$
FINS ( $\mu\text{g/L}$ )	$1.18 \pm 0.50$	$2.90 \pm 0.22^b$
HOMA-IR	$10.45 \pm 5.39$	$24.67 \pm 4.65^a$
瘦素 ( $\mu\text{g/L}$ )	$1.17 \pm 0.70$	$3.09 \pm 1.54^a$
TG (mmol/L)	$1.64 \pm 0.21$	$1.95 \pm 0.21^a$
TC (mmol/L)	$0.30 \pm 0.01$	$0.57 \pm 0.23^a$
HDLC (mmol/L)	$1.35 \pm 0.15$	$0.80 \pm 0.14^b$

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

## 2.2 各变量间相关性分析

2.2.1 胰岛素抵抗的相关因素分析 模型组中, HOMA-IR 与血压、瘦素和 TG 呈显著正相关( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ); 与 HDLC 呈显著负相关( $P < 0.05$ ); 与 TC 无相关性。

2.2.2 血清瘦素相关因素分析 模型组中, 瘦素与血压、FINS、HOMA-IR 和 TG 呈显著正相关( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ); 与 FBG、TC 和 HDLC 无相关性。

# 3 讨论

胰岛素抵抗是一种病理状态, 与肥胖、脂代谢异常、糖耐量异常、2 型糖尿病以及高血压的发生等密切相关。现在认为, 胰岛素抵抗是上述异常共同的病理生理基础<sup>[4]</sup> (共同土壤学说)。本实验结果表明, 胰岛素抵抗高血压大鼠在血清胰岛素和 HOMA-IR 明显升高同时, 甘油三酯水平亦明显升高, 相关分析显示, HOMA-IR 与甘油三酯水平呈正相关。目前研究认为, 甘油三酯水平升高是胰岛素抵抗的早期表现<sup>[5]</sup>。胰岛素抵抗使葡萄糖利用障碍, 胰岛素抗脂解作用减弱, 脂肪分解增加, 血循环中游离脂肪酸(free fatty acids, FFA) 浓度升高, 刺激肝脏合成和释放甘油三酯增多。同时胰岛素抵抗抑制脂蛋白脂酶活性, 使极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC) 代谢速度明显减慢, 甘油三酯清除障碍<sup>[6]</sup>。另外, 本实验结果还提示胰岛素抵抗与高密度脂蛋白水平降低也密切相关。这可能是因为胰岛素抵抗致脂蛋白脂酶活性下降, 使来源于乳糜微粒的新生高密度脂蛋白胆固醇减少。其次, VLDLC 降解时, 其表面含有的部分游离胆固醇和磷脂会转移到高密度脂蛋白胆固醇上, 促进 HDL<sub>3</sub>C 转变成 HDL<sub>2</sub>C, 这个过程有利于高密度脂蛋白胆固醇

浓度的提高。因此,胰岛素抵抗造成 VLDLC 降解障碍也与高密度脂蛋白胆固醇水平降低有关。此外,由于甘油三酯也是构成高密度脂蛋白胆固醇核心的脂质成分之一,胰岛素抵抗导致高甘油三酯血症时,甘油三酯可能会取代胆固醇,占据高密度脂蛋白胆固醇颗粒中与胆固醇结合的位点,使高密度脂蛋白胆固醇中甘油三酯含量增加,从而可能影响高密度脂蛋白胆固醇中载脂蛋白 A 的代谢速度,使载脂蛋白 A 浓度上升,影响胆固醇的酯化,导致高密度脂蛋白胆固醇成熟障碍。然而也有部分临床研究报道,胰岛素抵抗与高密度脂蛋白胆固醇无相关性,这可能与高密度脂蛋白胆固醇测定影响条件较多有关。如标本采集后需 3 天内测定,在大量人群标本测定时受时间的限制。而甘油三酯测定简便易行,血清分离后冰冻储存,根据冰冻温度可存放较长时间而不影响测定结果的准确性。

本实验结果还提示,脂代谢紊乱不仅与胰岛素抵抗密切相关,还与瘦素水平直接相关<sup>[7]</sup>。动物实验发现,予正常大鼠输注瘦素,其脂肪组织和骨骼肌的脂蛋白脂酶活性有下降趋势,脂蛋白脂酶可将甘油三酯分解为脂肪酸和甘油。由于脂肪组织和骨骼肌是机体的主要组成物质,故即使脂蛋白脂酶活性仅有小的降低也可导致血浆甘油三酯升高<sup>[8]</sup>。瘦素还能促进内脏脂肪的分解<sup>[9]</sup>,高瘦素血症因瘦素有明显的脂肪分解作用导致脂肪合成减少,分解加速,引起脂代谢紊乱,出现高脂血症。

此外,研究发现,正常情况下瘦素可通过激活依赖 AMP 蛋白激酶(AMPK)信号转导通路增加脂肪酸氧化,降低甘油三酯含量,而胰岛素抑制 AMP 蛋白激酶的活性<sup>[10]</sup>,从而抑制瘦素诱导的脂肪酸氧化。另一方面,对体外培养胰岛细胞的研究显示,瘦素可

通过抑制胰岛素的作用影响脂肪的合成和分解。故推测,胰岛素抵抗时,胰岛素与瘦素之间相互调节异常<sup>[11]</sup>,使通过两者在脂肪组织和胰岛细胞之间形成的双相反馈环遭到破坏,也可能是引起脂代谢紊乱的原因之一。

由此可见,胰岛素抵抗和瘦素对脂代谢有广泛影响,两者在调节脂代谢中可能存在相互促进、相互协同的多重作用。

#### [参考文献]

- [1] Wang J, Obici S, Morgan K, Barzilai N, Feng Z, Rossetti L. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes*, 2001, **50** (12): 2 786-791
- [2] Hwang IS, Ho H, Hoffman B, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension*, 1987, **10** (5): 512-516
- [3] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Maylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*, 1985, **28**: 412-419
- [4] Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr*, 2000, **83** (Suppl): 39-48
- [5] 田浩明. 游离脂肪酸与肥胖和糖尿病. 实用糖尿病杂志, 2000, **2** (2): 8
- [6] Knudsen P, Eriksson J, Lahdenperä S, Kahri J, Groop L, Taskiran MR. Changes of lipolytic enzymes cluster with insulin resistance syndrome. *Botnia Study Group Diabetologia*, 1995, **38** (3): 344-350
- [7] Bryson JM, Phuyal JL, Swan Y, Caterson ID. Leptin has acute effects on glucose and lipid metabolism in both lean and gold thioglucose obese mice. *Am J Physiol*, 1999, **277**: 417-422
- [8] Lopez-Soriano J, Carbo N, Lopez-Soriano FJ, Argiles JM. Short-term effects of leptin on lipid metabolism in the rat. *FEBS Lett*, 1998, **431** (3): 371-374
- [9] Hennes MM, Shrago E, Kissebah AH. Receptor and postreceptor effects of free fatty acid (FFA) on hepatocyte insulin dynamics. *Int J Obes*, 1990, **14** (10): 831-841
- [10] Beauloye C, Marsin AS, Bertrand L, Krause U, Hardie DG, Vanoverschelde VL, et al. Insulin antagonizes AMP-activated protein kinase activation by ischemia or anoxia in rat hearts, without affecting total adenine nucleotides. *FEBS Lett*, 2001, **505** (3): 348-352
- [11] 陈愉, 金惠铭. 肥胖和胰岛素抵抗与肿瘤坏死因子和瘦素的关系. 中国动脉硬化杂志, 2001, **9** (3): 268-271

(此文编辑 朱雯霞)

•会议征文•

## 第三次全国动脉硬化性疾病学术会议 征 文 启 示

由国际动脉粥样硬化学会中国分会、中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会和中国动脉硬化杂志编辑部联合主办的第三次全国动脉硬化性疾病学术会议定于 2005 年 8 月召开,同时召开中国病理生理学会第八次动脉粥样硬化学术会议,组建第六届中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会,主办《心血管疾病与循证医学》讲习班,邀请全国知名专家教授讲学。具体时间和地点另行通知。现将学术会议征文有关事项广而告之。

1 学术会议主题:此次学术会议设有多个主题,主要是: 血脂及其测定标准化; ④炎症与动脉粥样硬化; ④免疫与动脉粥样硬化; ④气态因子与动脉粥样硬化; ④急性冠状动脉综合征; ④缺血性脑血管疾病; ④动脉硬化性疾病的预防、治疗和预后等。

(下转第 668 页)