

## 脂蛋白脂酶活化剂 1886 对食饵性高糖高脂猪血胰岛素和胰组织中铬和钒的影响

张秋菊<sup>1</sup>, 席守民<sup>1</sup>, 王宗保<sup>2</sup>, 金韶<sup>3</sup>, 刘四春<sup>1</sup>, 尹卫东<sup>1</sup>

(南华大学 1. 生物化学与分子生物学教研室; 2. 实验动物学部; 3. 2000 级学生; 湖南省衡阳市 421001)

**[关键词]** 病理学与病理生理学; 脂蛋白脂酶活化剂 1886 对铬和钒浓度的影响; 等离子体原子发射光谱仪检测; 猪高糖高脂模型; 血胰岛素

**[摘要]** 为观察脂蛋白脂酶活化剂 NO-1886 对高糖高脂猪血浆胰岛素和胰组织中微量元素铬钒含量的影响。将 15 头贵州小香猪随机分为 3 组: 对照组喂基础猪饲料, 糖脂组喂高脂高蔗糖饲料, NO-1886 组前 3 个月喂高脂高蔗糖饲料, 从第 4 个月开始在高脂高蔗糖饲料里加 1% NO-1886。动物分栏喂养, 每月末抽空腹静脉血测血糖、血脂、胰岛素浓度, 第 8 月末在测量上述指标后处死动物, 取胰组织, 用酸消化, 等离子体原子发射光谱仪检测铬钒的含量。结果发现, 对照组、糖脂组和 NO-1886 组的血胰岛素在加 NO-1886 前, 分别是  $11.4 \pm 2.7$  mU/L、 $21.0 \pm 4.8$  mU/L 和  $21.9 \pm 6.6$  mU/L, 与对照组比较, 后两组升高 ( $P < 0.05$ ); 加 NO-1886 后, 至实验结束时分别是  $11.4 \pm 6.2$  mU/L、 $20.4 \pm 2.3$  mU/L 和  $15.4 \pm 1.8$  mU/L。与加 NO-1886 前比较, 对照组与糖脂组的变化差异无统计学意义, 而 NO-1886 组降低 ( $P < 0.05$ )。胰岛素敏感试验发现, 对照组与 NO-1886 组的血胰岛素变化规律基本一致, 糖脂组血胰岛素含量降低 (与对照组比较, 第 30 min 时  $P < 0.05$ , 第 90 min 时  $P < 0.01$ )。实验结束时, 三组动物胰组织中钒含量分别是  $0.8 \pm 0.8$  ng/g、 $0.7 \pm 0.1$  ng/g 和  $0.8 \pm 0.3$  ng/g; 铬的含量分别是  $2.3 \pm 1.2$  ng/g、 $1.9 \pm 0.6$  ng/g 和  $2.1 \pm 0.9$  ng/g。与对照组比较, 糖脂组钒铬含量降低 ( $P < 0.05$ ), NO-1886 组无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。此结果提示, 脂蛋白脂酶活化剂 NO-1886 能改善食饵性高糖高脂猪胰组织中微量元素铬和钒的含量及胰岛素敏感性。

**[中图分类号]** R363

**[文献标识码]** A

### Effects of Lipoprotein Lipase Activator NO-1886 on Blood Plasma Insulin and Pancreas Chrome and Vanadium Levels in Pigs

ZHANG Qiu-Ju<sup>1</sup>, XI Shou-Min<sup>1</sup>, WANG Zong-Bao<sup>2</sup>, JIN Shao<sup>3</sup>, LIU Si-Chun<sup>1</sup>, and YIN Wei-Dong<sup>1</sup>

(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, 2. Department of Animals, 3. Department of Biology Technology; Nanhua University, Hengyang 421001, China)

**[KEY WORDS]** NO-1886; Chromium; Vanadium; Plasma Atomic Emission Spectrometry; Pig

**[ABSTRACT]** **Aim** The study aims to observe how lipoprotein lipase activator NO-1886 affect the content of vanadium and chromium in pig pancreas with high fat and high sugar. **Methods** Guizhou minipigs were divided into three groups randomly: control group fed with basic feedstuff, sugar fat group of fed with high fat and high sugar feedstuff, and NO-1886 group fed with high fat and high sugar feedstuff in the first 3 mouths and then adclled 1% NO-1886 since the 4th mouth. The pigs were fed separately. Theirs sugar, fat and insulin of blood plasma were observed. The pigs were killed to get the pancreas at the end of the experiment and the tissue were digested with acid. The content of vanadium and chromium were tested Atomic Emission Spectrometry. **Results** The sugar fat group and NO-1886 group are as the followings: before the NO-1886 was added, the blood insulin in each group is  $11.4 \pm 2.7$  mU/L,  $21.0 \pm 4.8$  mU/L, and  $21.9 \pm 6.6$  mU/L, and compared with the control group, the blood insulin of the later two groups rises ( $P < 0.05$ ); then adding the NO-1886, at the end of the experiment the blood insulin in each group is  $11.4 \pm 6.2$  mU/L,  $20.4 \pm 2.3$  mU/L, and  $15.4 \pm 1.8$  mU/L; the content of insulin has no obvious difference between control group and NO-1886 group, while there is some difference between control group and sugar fat group ( $P < 0.05$ ).

Through insulin sensitive experiment, it was found that before injection blood insulin in each group is  $19.3 \pm 6.5$  mU/L,  $11.6 \pm 2.9$  mU/L,  $19.3 \pm 7.1$  mU/L, 30 min after injection the data is  $123.6 \pm 32.9$  mU/L,  $71.7 \pm 21.7$  mU/L, and  $141.5 \pm 29.4$  mU/L, and 90 min after injection the data is  $45.9 \pm 5.6$  mU/L,  $17.9 \pm 12.4$  mU/L, and  $32.9 \pm 12.9$  mU/L, and compared with the control group, the content of insulin in the sugar fat group reduced (in the 30th min  $P < 0.05$ , in the 90th min  $P < 0.01$ ). At the end of experiment, the pancreas' vanadium content in each group is  $0.8 \pm 0.8$  ng/g,  $0.7 \pm 0.1$  ng/g, and  $0.8 \pm 0.3$  ng/g,

**[收稿日期]** 2004-05-15 **[修回日期]** 2004-05-24

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30370675)和湖南省教育厅课题(JY-01c193)资助

**[作者简介]** 张秋菊, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为糖尿病的分子机制, 联系电话 0734-6671467, E-mail 为 zqj0907@yahoo.com.cn; 席守民, 硕士研究生。尹卫东, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为糖尿病和动脉粥样硬化, 本文通讯作者, 传真 0734-8280135, E-mail 为 why20012001@yahoo.com。

the chromium content is  $2.3 \pm 1.2$  ng/g,  $1.9 \pm 0.6$  ng/g, and  $2.1 \pm 0.9$  ng/g, and compar with NO-1886 group, the vanadium and chromium content in the sugar fat group reduced ( $P < 0.05$ ), while there is no obvious difference between control group and NO-1886 group. **Conclusion** NO-1886 can improve the content levels of vanadium and chromium and the sensitivity of the insulin in the pigs' pancreas with high fat and high sugar.

糖尿病尤其是2型糖尿病正逐年上升,已经成为危害人类健康的第三大疾病<sup>[1-3]</sup>。2型糖尿病的临床特征是高血糖、高血脂、高胰岛素。追踪患者病史,发现患者在出现糖代谢紊乱之前,多有高血脂的历史。而根据目前公认的理论,2型糖尿病的发病中心环节是胰岛素抵抗(组织对胰岛素的敏感性下降),导致糖脂代谢障碍。合成化合物 NO-1886 是一种新研发的脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)活化剂。研究表明 NO-1886 提高经过肝素处理后的血浆 LPL 活性,并且在降低血浆甘油三酯浓度的同时升高高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)的浓度,并有降血糖的作用<sup>[4]</sup>。文献<sup>[5,6]</sup>报道,铬和钒是人体所必需的微量元素,铬和钒在生物体内具有高度的生物学活性和生化催化反应的能力,在人体新陈代谢及生命活动中起着非常重要的作用。补充铬和钒能改善机体糖脂代谢平衡。推测铬和钒可能有加强了胰岛素的生物效应或其受体的敏感性的作用。铬可能刺激胰岛素受体激酶而表现出它的胰岛素样作用,而此酶的功能作用缺陷可能是糖尿病患者发生胰岛素抵抗的原因<sup>[6,7]</sup>。NO-1886 能活化 LPL, 促进脂代谢,降低血糖。NO-1886 的降血糖的机理是否通过改善铬和钒的含量来提高胰岛素的敏感性? 本研究主要探索 NO-1886 提高胰岛素敏感性与胰组织中的铬和钒的含量是否相关。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂与仪器

NO-1886 {(ibrolipim) [4-(4-bromo-2-cyano-phenyl-carbamoyl)-benzyl]-phosphonic acid diethyl ester, CAS 133208-93-2; Lot. No. C99H74SM} 由日本德岛大冢制药厂新药研究实验室合成;糖脂颗粒饲料由本校动物部配制,配方是蔗糖 37%,猪油 10%,基础饲料 53%,其中蔗糖购自广西柳州糖厂,猪油购自湖南衡阳肉联厂;葡萄糖氧化酶试剂盒购自北京康泰临床试剂公司;胰岛素放射免疫试剂盒购自北京中国原子能科学研究院;甘油三酯酯酶试剂盒购自上海荣盛生物技术有限公司。电感耦合等离子体原子发射光谱仪(美国贝尔德,PS-6ICP-AES,中南大学元素测试中心)。冷冻高速离心机为德国 Eppendorf 公司产品;放射免疫计数器为国产 XH-6010。

### 1.2 实验动物及分组饲养

15 头雄性贵州小香猪(3~4 月龄)购自第三军医大学实验动物中心。按体重随机分为 3 组:对照组喂基础饲料;高糖高脂糖脂组(简称糖脂组)饲以糖脂颗粒饲料;NO-1886 组前 3 个月喂糖脂颗粒饲料,从第 4 个月初开始,在糖脂颗粒饲料里加 1% NO-1886。动物分栏饲养,每日投食 2 次,日粮为体重的 2%,饲养 8 个月。

### 1.3 动物标本采集

每只动物每月末取空腹静脉血,4℃ 4 000 r/min 离心 5 min,分离血浆,立即测血糖,或置-20℃冰箱中保存,待测血脂和胰岛素,第 8 月末做胰岛素敏感性试验,给空腹的动物耳静脉注射胰岛素(0.75 U/kg),分别测注射胰岛素后 30、60、90 和 120 min 的血糖和血胰岛素。第 8 月末颈动脉放血处死动物。分离胰组织-40℃冰箱中保存。

### 1.4 检测指标

酶法测血糖和血脂,放射免疫法测胰岛素。用硝酸和高氯酸(10:3)在烤炉上消化胰腺组织中的有机成分,用盐酸(6 mol/L)加热溶解,去离子二蒸水定容后用电感耦合等离子体原子发射光谱仪检测其中的铬和钒的含量。

### 1.6 统计学处理

实验数据经 SPSS10.0 统计软件 t 检验,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。 $P < 0.05$  为有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 空腹血糖、甘油三酯和血胰岛素检测结果

实验过程中动物空腹血糖、血甘油三酯和血胰岛素的检测结果见表 1、表 2 和表 3(Table 1, Table 2 and Table 3)。从表 1(Table 1)可见,与对照组比较,糖脂组和 NO-1886 组血糖在前 2、3 个月增加( $P < 0.01$ );从第 4 月初开始,NO-1886 组下降,5 个月以后接近正常水平。从表 2(Table 2)可见,血甘油三酯的改变趋势与血糖相似。从表 3(Table 3)可见,与对照组比较,糖脂组和 NO-1886 组血胰岛素前 2、3 月上升( $P < 0.05$ );NO-1886 组 5 个月以后血胰岛素开始下降,接近对照组水平;而糖脂组仍高于对照组( $P < 0.05$ )。

### 2.2 胰岛素敏感试验结果

三组动物胰岛素敏感试验检测胰岛素的结果见

表 4(Table 4)。与对照组比较,糖脂组血胰岛素含量降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。血糖的检测结果见表 5(Table 5);与对照组比较,糖脂组血糖含量升高( $P < 0.01$  或  $P < 0.001$ )。

表 1. 三组动物空腹血糖检测结果( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L,  $n = 5$ )

Table 1. Time course data of blood plasma glucose

时间	对照组	糖脂组	NO-1886 组
0	3.9±0.8	3.4±0.5	4.5±0.9
2 个月	4.5±1.2	8.0±0.4 <sup>b</sup>	8.2±1.7 <sup>b</sup>
3 个月	4.1±0.6	8.3±1.3 <sup>b</sup>	8.4±1.7 <sup>b</sup>
4 个月	4.5±0.6	7.9±0.9 <sup>a</sup>	7.3±1.0
5 个月	5.2±0.8	8.1±0.9 <sup>a</sup>	5.8±0.6
6 个月	5.5±0.8	8.1±1.3 <sup>a</sup>	6.2±0.8
8 个月	5.6±0.2	9.2±1.1 <sup>a</sup>	6.2±0.5

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

表 2. 三组动物甘油三酯的变化( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L,  $n = 5$ )

Table 2. Time course data of blood plasma triglyceride

时间	对照组	糖脂组	NO-1886 组
0	0.5±0.1	0.6±0.2	0.5±0.1
2 个月	0.6±0.1	1.4±0.2 <sup>a</sup>	1.5±0.2 <sup>a</sup>
3 个月	0.6±0.2	1.9±0.5 <sup>b</sup>	1.9±0.2 <sup>b</sup>
4 个月	0.7±0.2	1.8±0.2 <sup>b</sup>	1.0±0.2
5 个月	0.6±0.3	2.0±0.2 <sup>b</sup>	1.1±0.3
6 个月	0.8±0.4	2.2±0.2 <sup>b</sup>	1.3±0.3
8 个月	0.8±0.1	2.3±0.2 <sup>b</sup>	1.2±0.2

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

表 3. 三组动物空腹胰岛素检测结果( $\bar{x} \pm s$ , mU/L,  $n = 5$ )

Table 3. Time course data of blood plasma insulin

时间	对照组	糖脂组	NO-1886 组
0	10.3±2.9	13.7±4.1	14.7±2.2
2 个月	9.8±4.6	18.2±6.0 <sup>a</sup>	20.0±6.2 <sup>a</sup>
3 个月	11.4±2.7	21.0±4.8 <sup>a</sup>	21.9±6.6 <sup>a</sup>
4 个月	13.7±5.7	22.1±7.0 <sup>a</sup>	16.4±5.1
5 个月	13.1±2.5	21.7±2.3 <sup>a</sup>	16.1±6.3
6 个月	12.3±6.5	21.6±2.9 <sup>a</sup>	15.3±7.2
8 个月	11.4±6.2	20.4±2.3 <sup>a</sup>	15.4±1.8

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

### 2.3 胰组织中铬和钒含量检测结果

三组动物胰组织中铬钒含量的检测结果见表 6 (Table 6)。与对照组比较,糖脂组胰组织中铬钒含量下降( $P < 0.05$ )。

表 4. 三组动物胰岛素敏感试验中胰岛素检测结果( $\bar{x} \pm s$ , mU/L,  $n = 5$ )

Table 4. Time course data of blood plasma insulin with insulin sensitive test

时间	对照组	糖脂组	NO-1886 组
0 min	19.3±6.5	11.6±2.9	19.3±7.1
30 min	123.6±32.9	71.7±21.7 <sup>a</sup>	141.5±29.4
60 min	109.3±37.0	23.2±11.5 <sup>b</sup>	137.4±32.0
90 min	45.9±5.6	17.9±12.4 <sup>b</sup>	32.9±12.9
120 min	30.8±12.8	12.8±5.9 <sup>b</sup>	26.0±19.4

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

表 5. 三组动物胰岛素敏感试验中血糖检测结果( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L,  $n = 5$ )

Table 5. Time course data of blood plasma glucose with insulin sensitive test

时间	对照组	糖脂组	NO-1886 组
0 min	5.7±1.1	7.8±1.3 <sup>b</sup>	6.1±0.8
30 min	1.9±0.3	2.3±0.6	2.1±0.5
60 min	1.8±0.7	4.8±0.3 <sup>c</sup>	2.3±0.6
90 min	2.8±0.4	6.9±1.3 <sup>c</sup>	3.4±0.7
120 min	4.3±0.8	7.5±1.1 <sup>c</sup>	4.7±0.2

b:  $P < 0.01$ , c:  $P < 0.001$ , 与对照组比较。

表 6. 三组动物胰组织中铬和钒含量的比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/g,  $n = 5$ )

Table 6. Comparison of pancreas chromium, vanadium of three groups

分组	钒	铬
对照组	0.8±0.1	2.3±1.2
糖脂组	0.7±0.1 <sup>a</sup>	1.9±0.6 <sup>a</sup>
NO-1886 组	0.8±0.3	2.1±0.9

a:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

## 3 讨论

铬和钒是人体内所必需的微量元素,具有高度的生物学活性和生化催化反应的能力,在人体新陈代谢及生命活动中起着非常重要的作用。

早在上世纪 50 年代 Schwarz 和 Mertz 等提出,3 价铬是葡萄糖耐量因子(glucose tolerance factor, GTF)中心活性成分,推测铬可能与胰岛素及线粒体膜受体之间形成三元复合物而促进胰岛素发挥作用。动物实验表明,动物缺铬可以造成糖耐量受损甚至发展成糖尿病,也可以引起高脂血症及动脉粥样硬化。1968 年 Levine 也证明给糖尿病患者补充

铬,有50%的病人异常糖耐量获得改善,从临床上证实了铬在糖尿病患者复转中有一定的效果。其后国内外有大量研究证明:Cr<sup>3+</sup>是正常糖和脂肪代谢必需的微量元素,它对胰岛素的结构、功能及靶组织状态均有明显影响,人体缺乏铬可导致糖代谢的紊乱<sup>[7,8]</sup>。

钒也是人体必需的微量元素,不少研究表明,在体内发挥钒的生物学作用的是Va<sup>4+</sup><sup>[9]</sup>。自Tolman等、Dubyak等和Shechter等初步发现钒酸盐对离体组织的糖代谢影响之后,大量文献证实钒有广泛的胰岛素样作用,其优点在于胰岛素样的综合糖代谢效应,使之能绕过胰岛素抵抗之病理环节,并具有一定的胰岛素替代作用,无须增加胰岛素而达到降血糖的目的<sup>[10]</sup>。钒酸盐在体外模仿胰岛素的作用研究证明,它作用于胰岛素受体后水平,发挥胰岛素样作用,使糖尿病动物模型血糖正常化。总的而言,钒影响糖代谢环节主要是:抑制小肠吸收葡萄糖,钒促进骨骼肌摄取糖,加强调节糖酵解酶促反应通路的活性。抑制糖原分解的作用。激活磷酸戊糖通路<sup>[11]</sup>。

根据铬和钒的降糖作用推测,不是铬和钒直接促进内源性胰岛素分泌增加,而可能是促进胰岛素靶组织对胰岛素的作用更敏感。同时,铬可以刺激胰岛素受体激酶而表现出它的胰岛素样作用。本实验主要观察NO-1886对高糖高脂猪胰组织中铬和钒的含量有无改变,铬和钒在糖代谢中的作用和NO-1886的降糖降脂作用是否相关。

实验结果提示,NO-1886降低高糖高脂饲料所致的血糖、血脂,提高胰岛素的敏感性,其作用与胰脏组织的铬和钒的含量呈正相关。

#### [参考文献]

- [1] 周全,苗懿德,张颖.老年2型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度与心血管危险因素的关系.中国动脉硬化杂志,2002,10(2):149-151
- [2] 潘水源,王立,万岁桂.2型糖尿病患者活化血小板糖基化复合物水平与颈动脉粥样硬化的关系.中国动脉硬化杂志,2002,10(3):245-247
- [3] 史扬,范利,关雪岸.老年2型糖尿病伴冠心病患者冠状动脉病变的临床和影像特点.中国动脉硬化杂志,2002,10(2):156-156
- [4] 尹卫东,堤一彦,付国香,袁中华,杨保堂.脂蛋白脂酶活化剂1886抑制糖尿病兔动脉硬化形成的形成.中国药理学通报,2001,17(4):417-420
- [5] 李建飞,李志红,李玉林.微量元素铬与糖尿病.微量元素与健康研究,2002,19(3):73-78
- [6] 都健,张峻,孙西,刘国良.钒酸盐治疗糖尿病作用机制的探讨.中国医科大学学报,2000,29(3):208-209
- [7] 周美宇,王立平,王玉贵,董国英,张丽娜,董兵.糖尿病的发病与治疗机理探讨.微量元素与健康研究,1999,16(4):29-32
- [8] 张瑞敬,胡炳炎,何强,王洪飞,陶成玉.血清中微量元素铬的含量与糖尿病的关系.微量元素与健康研究,2002,19(1):20-24
- [9] Cefalu WT, Wang ZQ, Zhang XH, Baldor LC, Russella JC. Oral chromium picolinate improves carbohydrate and lipid metabolism and enhances skeletal muscle glut-4 translocation in obese, hyperinsulinemic (JCR-la coxpendent) rats. J Nutr, 2002, 132(6): 1107-1114
- [10] 梁自文,张忠辉.钒酸根对糖尿病大鼠心肌病的有益作用.中国糖尿病杂志,1998,6(1):58
- [11] Solomon Genet, Kale RK, Baquer NZ. Alterations in antioxidant enzymes and oxidative damage in experimental diabetic rat tissues: Effect of vanadate and fenugreek (Trigonella foenum graecum). Mol Cell Biochem, 2002, 236(1): 7-12
- [12] 李才,刘松岩,王丽娟,赵志涛,张秀云.钒酸盐对实验性糖尿病大鼠心、肝和肾脏功能的影响.白求恩医科大学学报,1992,18(2):142-143

(此文编辑 胡必利)

#### ·征稿征订·

### 《中华中西医杂志》征稿

《中华中西医杂志》是由中华临床医药学会主办,具有ISSN/CN标准刊号,已被《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中文科技期刊数据库》、万方数据库及中文生物医学期刊文献数据库等收录。主要反映各地医疗医药研究成果,传播医药新理论,交流医学新技术,帮助医疗卫生技术人员更新知识。读者对象主要为各级医务工作者。

本刊栏目设有:论著、医疗医药新进展、讲座与综述、临床医学、中西医结合、药物与临床、中医中药、检验与临床、医学影响、经验交流、病例报告、病理(病例)讨论、临床护理、技术改进、预防医学、医院管理、读者、作者等。

欢迎广大医务工作者投稿、赐教,来稿出版周期短,免收审稿费,录用稿件颁发论文证书。

来稿请寄:山东省济南市北园大街598-1号《中华中西医杂志》编辑部收

邮编:250031 电话:0531-5822958 传真:0531-5822998

http://www.medical-journal.cn E-mail: zzbjb@chinamed.cn