

黄芪多糖抑制 2型糖尿病大鼠肝脏 PTP1B的表达 改善胰岛素抵抗的机制

欧阳静萍, 王 念, 张德玲, 邹 丰, 刘 坚, 杨海鹭, 徐 怡

(武汉大学医学院病理生理学教研室, 湖北省武汉市 430071)

[关键词] 黄芪多糖; 2型糖尿病; PTP1B 胰岛素抵抗

目的 探讨黄芪多糖对 2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用及其降低 PTP1B表达的机制。**方法** 高脂饮食喂养联合小剂量链脲佐菌素腹腔注射建立 2型糖尿病大鼠模型, 观察黄芪多糖对 2型糖尿病大鼠血糖水平、胰岛素敏感性、内质网应激和胰岛素信号分子表达的作用; 采用毒胡萝卜素 (thapsigargin, TG)、高浓度葡萄糖和胰岛素建立内质网应激和胰岛素抵抗的细胞模型, 探讨 ATF6对 PTP1B表达的调控作用。在人正常肝细胞株 HL-7702中瞬时转染编码活化形式的 ATF6(p50-ATF6)的 pCI-F lag-ATF6(N) (2-366)质粒, 分别用 ATF6的活化抑制剂 AEBSF、毒胡萝卜素、高胰岛素 (5×10^{-7} mol/L)和不同浓度的 D-葡萄糖预处理细胞。用免疫印迹法检测 2型糖尿病大鼠肝脏组织中磷酸化 IRE1、无活性形式的 ATF6(p90-ATF6)、活化形式 ATF6(p50-ATF6)的表达评价黄芪多糖对内质网应激的作用, 采用 Western-Blot和 RT-PCR 法检测 PTP1B的蛋白和 mRNA 表达评价黄芪多糖对胰岛素信号传导的作用; 检测空腹和随机血糖、口服葡萄糖耐量试验和糖基化血红蛋白、血清胰岛素并计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)评价黄芪多糖对血糖和胰岛素敏感性的作用。**结果** 黄芪多糖可降低 2型糖尿病大鼠空腹血糖, 改善葡萄糖耐量, 减少糖基化血红蛋白。④黄芪多糖可降低 2型糖尿病大鼠肝脏磷酸化 IRE1和 p50-ATF6的表达, 增加 p90-ATF6的表达; 0.1~0.8 g/L黄芪多糖能够减少 25 mmol/L D-葡萄糖诱导的活化形式 ATF6(p50-ATF6)表达增加, 且 p50-ATF6表达和 PTP1B表达存在显著正相关。④瞬时转染 p50-ATF6可致 PTP1B的 mRNA 表达明显增加, 无活性形式 ATF6(p90-ATF6)和 PTP1B蛋白表达并无显著改变。高糖、高胰岛素和毒胡萝卜素均可导致 p50-ATF6和 PTP1B的 mRNA 和蛋白表达显著增加, 采用 AEBSF抑制 ATF6活性可抑制上述变化。正常情况下红色荧光标记的 ATF6点状散在分布于细胞浆中, 细

胞核内着色很少;高糖使之集中分布于核周和核内,黄芪多糖可使其回到胞浆中。**结论** 黄芪多糖能显著降低高脂饮食联合小剂量链脲佐菌素诱导的 2型糖尿病大鼠血糖水平,改善其葡萄糖耐量和增加其胰岛素敏感性;显著减轻其肝脏内质网应激;在内质网应激和胰岛素抵抗的细胞模型中,内质网应激诱导的 ATF6活化调节 PTP1B蛋白和 mRNA 的表达;黄芪多糖可通过减轻内质网应激诱导的 ATF6活化,逆转 ATF6在细胞内转位,抑制 PTP1B的高表达,从而发挥胰岛素增敏作用。

(此文编辑 许雪梅)