

# 罗格列酮对糖尿病模型兔体质量、FPG及FFA等指标的影响<sup>△</sup>

占日新\*,董芳,来乐祥,张义林,华铭(杭州市萧山区第四人民医院,杭州 311225)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)28-3929-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.28.14

**摘要** 目的:研究罗格列酮(RH)对糖尿病模型兔体质量,空腹血糖(FPG)及游离脂肪酸(FFA)等的影响。方法:取18只兔随机均分为对照组、模型组、右旋糖酐组,后2组兔iv四氧嘧啶复制糖尿病模型,然后3组兔ig RH(0.5 mg/kg),其中右旋糖酐组兔给药同时iv右旋糖酐40葡萄糖注射液(5 ml/kg),每日1次,连续给药3周。检测给药前及给药后各组兔的体质量和血清中FPG、FFA、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、NO水平。结果:与给药前比较,对照组兔给药后体质量增加,FFA、AngⅡ水平降低;模型组兔给药后FPG、FFA水平降低;右旋糖酐组兔给药后体质量降低,差异有统计学意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ),其余指标差异无统计学意义( $P>0.05$ )。其中,右旋糖酐组兔给药后FFA水平高于模型组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。结论:罗格列酮可增加兔的体质量,其机制可能与降低FFA水平有关。

**关键词** 罗格列酮;兔;体质量;空腹血糖;游离脂肪酸;不良反应

## Effects of Rosiglitazone on Body Weight, FPG, FFA and Other Indicators in Diabetes Model Rabbit

ZHAN Ri-xin, DONG Fang, LAI Le-xiang, ZHANG Yi-lin, HUA Ming (The People's No. 4 Hospital of Xiaoshan District Hangzhou, Hangzhou 311225, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the effects of rosiglitazone (RH) on body weight, FPG, FFA and other indicators in diabetes model rabbit. METHODS: 18 rabbits were evenly randomized into control group, model group and dextran group. The latter 2 groups were given alloxan intravenously to induce diabetes model. 3 groups were given RH (0.5 mg/kg) intragastrically, and dextran group was additionally given dextran 40 glucose injection (5 ml/kg) intravenously, once a day, for consecutive 3 weeks. Body weight, serum level of FPG, FFA, AngⅡ and NO were determined before and after medication. RESULTS: Compared with before medication, body weight of rabbits in control group were increased after medication, while the levels of FFA and AngⅡ were decreased; the levels of FPG and FFA were decreased in model group; body weight of rabbits were decreased in dextran group after medication, with statistical significance ( $P<0.01$  or  $P<0.05$ ); other indicators had no statistically significant difference ( $P>0.05$ ). The level of FFA in dextran group was higher than in model group after medication, with statistical significance ( $P<0.01$ ). CONCLUSIONS: Rosiglitazone can lead to weight gain by a mechanism which reduce the level of FFA.

**KEYWORDS** Rosiglitazone; Rabbit; Body weight; Fasting glucose; Free fatty acids; ADR

- [5] 沙爱龙,陈红玲,孟庆艳.维药芳香新塔花水提物的抗炎镇痛作用及其急性毒性[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(4):202.
- [6] 郭玉婷,兰卫,吴燕妮,等.唇香草挥发油对自发性高血压大鼠降压作用的研究[J].新疆医科大学学报,2014,37(3):257.
- [7] Senejoux F, Girard C, Kerram P, et al. Mechanisms of vasorelaxation induced by Ziziphora clinopodioides Lam. (Lamiaceae) extract in rat thoracic aorta[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 132(1):268.
- [8] 张浩,王芳.鸡血藤醇提物的体外抗血小板聚集与离体血管舒张作用研究[J].中国药房,2013,24(35):3 271.
- [9] 张洪平,田戈,杨涛,等.木兰脂素对离体大鼠胸主动环血管舒张机制和大鼠肾细胞毒性作用[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(23):209.
- [10] 张洪平,李亚娟,章丹丹,等.辛夷二氯甲烷提取物对离体

大鼠胸主动环血管的舒张作用及其机制[J].中国病理生理学杂志,2010,26(9):1 689.

- [11] Xue YL, Shi HX, Murad F, et al. Vasodilatory effects of cinnamaldehyde and its mechanism of action in the rat aorta[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, doi: 10.2147/VHRM.S15429.
- [12] Mukherjee S, Thomas NL, Williams AJ. Insights into the gating mechanism of the ryanodine-modified human cardiac  $Ca^{2+}$ -release channel (RyR2)[J]. *Mol Pharmacol*, 2014, 86(3):318.
- [13] Harraz OF, Altier C. STIM1-mediated bidirectional regulation of  $Ca^{2+}$  entry through voltage-gated calcium channels (VGCC) and calcium-release activated channels (CRAC)[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 24(8):43.
- [14] Tovey SC, Taylor CW. Cyclic AMP directs inositol (1,4,5)-trisphosphate-evoked  $Ca^{2+}$  signalling to different intracellular  $Ca^{2+}$  stores[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt10):2 305.

(收稿日期:2014-10-28 修回日期:2014-12-16)

(编辑:张静)

△基金项目:杭州市卫生科技计划项目(No.2013B57)

\*药师,硕士。研究方向:临床药学、药品不良反应监测。电话:0571-82153097。E-mail:zhanrixin8647@163.com

罗格列酮(RH)是通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )来改善胰岛素抵抗(IR)症状的,主要用于治疗2型糖尿病。PPAR $\gamma$ 改善机体胰岛素敏感性的机制研究,近期也是医药界关注的热点。美国有研究表明,敲除实验鼠脂肪细胞内核受体共抑制因子(NCOR)可改善胰岛素敏感性。NCOR是转录因子辅助调节蛋白,是PPAR $\gamma$ 的主要共抑制因子。敲除实验鼠脂肪细胞内NCOR后,PPAR $\gamma$ 磷酸化(p-PPAR $\gamma$ )受阻,最后导致肝脏、肌肉和脂肪胰岛素敏感性增加<sup>[1]</sup>。PPAR $\gamma$ 激动药RH能降低2型糖尿病患者空腹和餐后血糖而不引起低血糖<sup>[2]</sup>,因此临床应用广泛。但随着其广泛应用,其不良反应也备受关注。RH不良反应主要表现为水肿、心力衰竭、体质量增加、肝毒性。本研究以RH的基本药理作用为依据,进一步探索其体质量增加等不良反应的机制。

## 1 材料

### 1.1 仪器

TDZ5-WS型多管架自动平衡离心机(湘仪离心机仪器有限公司);680型酶标仪(美国Bio-Rad公司);HX2001T型电子天平(慈溪市天东衡器厂);安稳型三诺血糖仪(三诺生物传感股份有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

RH钠片(太极集团涪陵制药厂,批号:14010007,规格:每片4mg);四氧嘧啶(美国Sigma公司,批号:BCBK4716V);一氧化氮(NO)试剂盒(南京建成生物工程公司,批号:20140810);血管紧张素II(Ang II)酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(上海拜沃生物公司,批号:14122603);右旋糖酐40葡萄糖注射液(四川科伦药业股份有限公司,批号:L20141003,规格:每500ml含25g葡萄糖、30g右旋糖酐40)。

### 1.3 动物

普通级新西兰兔, $\delta$ ,2.0~2.5kg,购于浙江省实验动物中心,生产许可证号:SCXK(浙)2014-0001。所有动物于屏障环境中饲养。

## 2 方法

### 2.1 分组与给药

取18只兔适应性饲养3d后,随机均分为对照组、模型组、右旋糖酐组( $n=6$ ),后2组兔iv四氧嘧啶70mg/kg复制糖尿病模型,以空腹血糖(FPG) $>11.1$ mmol/L为造模成功<sup>[3]</sup>。然后3组兔均ig RH 0.5mg/kg<sup>[4]</sup>,其中右旋糖酐组同时尾iv右旋糖酐40葡萄糖注射液5ml/kg<sup>[5]</sup>,每日1次,连续给药3周。

### 2.2 指标检测

给药期间观察兔体质量和生命体征状况。末次给药后禁食不禁水12h,剪尾采血检测FPG水平;腹主动脉采血,以离心半径19cm、4000r/min离心10min,分离血清,-20℃保存,备用。按试剂盒说明书操作,检测各组兔血清中游离脂肪酸(FFA)、NO、Ang II水平。

### 2.3 统计学方法

采用SPSS 17.0进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 兔血清中FPG、FFA水平变化

与给药前比较,对照组兔给药后血清中FFA水平降低,模型组兔给药后血清中FPG、FFA水平降低,右旋糖酐组兔给药后血清中FFA水平增加。与对照组比较,模型组和右旋糖酐组兔给药前、后血清中FPG、FFA水平增加;与模型组比较,右旋糖酐组兔给药后血清中FPG、FFA水平增加。以上差异均有统计学意义( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ )。各组兔血清中FPG、FFA水

平测定结果见表1。

表1 各组兔血清中FPG、FFA水平测定结果( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 1 The determination results of levels of FPG and FFA in all groups( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	检测时间	FPG, mmol/L	FFA, mmol/L
对照组	给药前	5.78 ± 0.39	0.90 ± 0.17
	给药后	5.35 ± 0.51	0.70 ± 0.04*
模型组	给药前	21.65 ± 2.26 <sup>#</sup>	1.87 ± 0.71 <sup>#</sup>
	给药后	18.93 ± 1.73 <sup>**#</sup>	1.11 ± 0.27 <sup>**#</sup>
右旋糖酐组	给药前	21.75 ± 1.69 <sup>#</sup>	1.88 ± 0.68 <sup>#</sup>
	给药后	21.03 ± 1.04 <sup>#Δ</sup>	2.39 ± 0.55 <sup>**#Δ</sup>

注:与给药前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.01$

Note: vs. before medication, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; vs. control group,<sup>#</sup> $P < 0.01$ ; vs. model group,<sup>Δ</sup> $P < 0.01$

由表1可知,给药前模型组和右旋糖酐组兔的FFA水平均高于对照组,提示糖尿病模型兔已出现脂类代谢紊乱,可能是糖尿病模型兔出现氧化供能不足时,代偿性引起脂肪分解导致FFA水平升高,以保证机体供能需求;也可能与糖尿病模型兔高血糖状态有关,有研究发现高血糖症能够下调载脂蛋白M(Apom)的表达,而罗格列酮能够增加Apom的表达<sup>[6]</sup>。这提示高血糖症会通过下调Apom的表达引起脂类代谢紊乱,罗格列酮能够通过增加Apom的表达部分逆转高血糖症引起的脂类代谢紊乱。以上实验发现罗格列酮能够显著降低糖尿病模型兔FPG、FFA水平,但经过3周治疗后,糖尿病兔FPG、FFA水平并不能降低到正常水平;右旋糖酐联合罗格列酮治疗后,其FPG水平无变化,而FFA水平升高,提示右旋糖酐能够抵抗罗格列酮作用。

### 3.2 兔体质量变化

对照组、模型组和右旋糖酐组兔给药前的体质量分别为(2.07 ± 0.05)、(2.12 ± 0.04)、(2.05 ± 0.05)kg,给药后体质量分别为(3.03 ± 0.16)、(1.98 ± 0.29)、(1.78 ± 0.12)kg。与给药前比较,对照组兔体质量增加,右旋糖酐组兔体质量降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );模型组兔给药前后体质量差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。给药前,3组兔体质量比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );给药后,与对照组比较,模型组与右旋糖酐组兔体质量降低( $P < 0.01$ ),表明罗格列酮可增加正常兔的体质量。Vieira EM等<sup>[5]</sup>研究表明,四氧嘧啶复制的糖尿病模型兔体质量会降低,但是本研究模型组兔体质量没有明显降低,可能是由于罗格列酮导致的体质量增加抵消了糖尿病导致的体质量降低。

### 3.3 兔血清中Ang II、NO水平变化

与给药前比较,对照组兔给药后血清中Ang II水平降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),NO水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );模型组与右旋糖酐组兔给药后血清中Ang II、NO水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与对照组给药前比较,模型组与右旋糖酐组兔给药前血清中Ang II水平降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),NO水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );其余差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。各组兔血清中Ang II、NO水平测定结果见表2。

由表2可知,给药前糖尿病模型兔Ang II水平低于给药前正常兔,可能原因是糖尿病模型兔血液中高FPG水平和FFA等血脂水平引起血浆渗透压升高、血容量增加,机体通过反馈调节引起Ang II水平下降、血管舒张。本实验发现,罗格列酮还能降低正常兔的Ang II水平,但不能降低糖尿病模型兔的Ang II水平,也可能是罗格列酮降低糖尿病兔FPG水平和FFA



表2 各组兔血清中 Ang II、NO 水平测定结果( $\bar{x} \pm s, n=6$ )  
 Tab 2 The determination results of levels of Ang II and NO in all groups( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	检测时间	Ang II, pg/ml	NO, $\mu$ mol/L
对照组	给药前	65.97 $\pm$ 4.02	18.71 $\pm$ 1.59
	给药后	56.47 $\pm$ 5.83*	19.17 $\pm$ 2.69
模型组	给药前	51.33 $\pm$ 8.58#	20.53 $\pm$ 3.32
	给药后	75.88 $\pm$ 34.62	18.71 $\pm$ 5.25
右旋糖酐组	给药前	51.09 $\pm$ 7.94#	20.62 $\pm$ 3.34
	给药后	56.97 $\pm$ 5.76	

注:与给药前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组给药前比较,# $P<0.01$

Note: vs. before medication, \* $P<0.05$ ; vs. control group before medication, # $P<0.01$

等血脂水平后,血浆渗透压下降反馈调节引起 Ang II 水平升高,从而抵消了罗格列酮降低 Ang II 水平的作用。

### 3.4 各组兔给药前后 FFA 水平与体质量的相关性

给药前对照组、模型组 FFA 水平与体质量无相关性( $P>0.05$ );给药后模型组体质量与 FFA 水平呈负相关( $r=-0.903, P<0.05$ )。给药后对照组、右旋糖酐组 FFA 水平与体质量无相关性( $P>0.05$ )。

## 4 讨论

罗格列酮的不良反应主要有水肿、心力衰竭、体质量增加、肝毒性等,其中水肿及体质量增加是罗格列酮常见的不良反应。Trobec K 等<sup>[7]</sup>研究发现,罗格列酮可以减少恶性肿瘤小鼠每日的体质量减轻情况,是因为其使脂肪等得以保留。因此,罗格列酮致体质量增加的不良反应可能是其促进了脂肪生成、减少了脂类分解引起的,并且罗格列酮致水肿的不良反应也可引起体质量增加。本研究结果也表明,罗格列酮能抑制糖尿病模型兔的体质量降低。

糖尿病模型兔可使 FPG、FFA 水平增加,从而导致血浆渗透压升高,通过反馈调节使得血管舒张。本研究结果显示,模型组兔的 Ang II 水平低于对照组,提示糖尿病模型兔表现出了血管舒张作用。罗格列酮激活 PPAR $\gamma$  后可以降低糖尿病模型兔的 FPG、FFA 水平,Shi HB 等<sup>[8]</sup>指出 PPAR $\gamma$  对调节脂肪酸、总胆固醇(TG)的合成和分泌具有多方面的作用。李金艳等<sup>[9]</sup>研究发现,罗格列酮明显降低甘油三酯(TC)、TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、FFA 水平及升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,改善高脂状态。另有研究认为 PPAR $\gamma$  对糖代谢的调节主要是增加外周组织对胰岛素的敏感性<sup>[10]</sup>。而罗格列酮水肿不良反应症状一般主要表现为外周水肿,提示罗格列酮致外周水肿不良反应与激活 PPAR $\gamma$  调节外周糖、脂代谢有关。所以笔者初步认为水肿可能是因为罗格列酮能使糖尿病兔较高的 FPG、FFA 水平迅速下降,导致血浆渗透压急剧下降。通过渗透压作用,血浆中大量水分进入组织中引起水肿,使得血容量减少、肾血流量减少,机体通过反馈调节使肾脏加重对水和钠离子的重吸收,导致水钠潴留,与已报道文献<sup>[11]</sup>一致。

心力衰竭也是罗格列酮的不良反应症状。由于罗格列酮能使血浆渗透压下降,血浆中大量水分进入组织中,血容量减少,心输出量降低。心输出量降低可导致肾血流量减少、肾素-血管紧张素系统被激活,Ang II 生成和醛固酮分泌增加。Ang II 引起血管强烈收缩可加重心脏后负荷,促使心肌间质纤维化,还可使血管内皮细胞分泌 NO 减少,最终导致心力衰竭并使得心衰患者病情恶化。Ang II 与 NO 水平反映血管舒张与收缩的情况。本研究发现,罗格列酮能够降低正常兔的 Ang II 水

平,却不能降低糖尿病模型兔的 Ang II 水平,分析其原因可能是罗格列酮降低 FPG、FFA 水平后,血浆渗透压急剧下降,血浆水分进入组织,血容量减少,反馈调节使得 Ang II 水平升高,最终表现出 Ang II 水平并没有下降趋势,而罗格列酮降低 Ang II 水平作用可能被抵消了。如果长期使用罗格列酮可能会表现出 Ang II 水平升高,从而加重心力衰竭症状。因此,对于糖尿病合并心力衰竭患者,应该禁用罗格列酮。

右旋糖酐能提高血浆渗透压、增加血容量、降低血黏稠度,也有渗透性利尿作用,可用于改善微循环障碍、防治急性肾功能衰竭等。通过其胶体渗透压作用,将组织中细胞外液的水分吸入血管内,从而扩充血容量。本研究发现右旋糖酐组兔的 FPG、FFA 水平均高于模型组,说明右旋糖酐能够对抗罗格列酮作用。通过比较体质量发现,右旋糖酐组兔体质量低于给药前,其原因可能有两个,一是右旋糖酐能够抵抗罗格列酮对糖尿病模型兔体质量降低的抑制作用;二是右旋糖酐可提高血浆渗透压,缓解因为 FPG、FFA 等水平急剧下降引起的轻微水肿,使得水钠潴留作用减弱,最终表现出糖尿病模型兔的体质量减轻,但其具体机制有待进一步研究。

(致谢:本实验在浙江省医学科学院浙江省实验动物与安全性重点实验室完成,特此表示感谢!)

## 参考文献

- [1] 高艳,占日新,刘丽丽,等. PPAR $\gamma$ 基因靶向 shRNA 真核表达载体的构建及表达[J]. 中国药理学通报,2012,28(7):1 023.
- [2] 李桂荣,李琳琳,王建华. 治疗 2 型糖尿病药物的研究进展[J]. 中国药房,2008,19(5):383.
- [3] 安智全,顾玉东,钟高仁,等. 低分子右旋糖酐在小血管外科的应用机制[J]. 中华手外科杂志,2002,18(3):181.
- [4] Luo G, Feng Y, Zhang J, et al. Rosiglitazone enhances apolipoprotein M (Apom) expression in rat's liver[J]. *Int J Med Sci*,2014,11(10):1 015.
- [5] Vieira EM, Ueno CS, Valva VN, et al. Bone regeneration in cranioplasty and clinical complications in rabbits with alloxan-induced diabetes[J]. *Braz Oral Res*,2008,22(2):184.
- [6] 郭文芬,李万玲,贾军正,等. 罗格列酮对动脉粥样硬化兔白介素-18、单核细胞趋化蛋白-1 及基质金属蛋白酶-9 表达的影响[J]. 中国药理学杂志,2012,47(20):1 621.
- [7] Trobec K, Palus S, Tschirner A, et al. Rosiglitazone reduces body wasting and improves survival in a rat model of cancer cachexia[J]. *Nutrition*,2014,30(9):1 069.
- [8] Shi HB, Luo J, Zhu JJ, et al. PPAR $\gamma$  regulates genes involved in triacylglycerol synthesis and secretion in mammary gland epithelial cells of dairy goats[J]. *PPAR Res*,2013,doi:10.1155/2013/310948.
- [9] 李金艳,于洪儒,王洪新. 小牛血清去蛋白注射液对 2 型糖尿病合并脑梗死模型大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中国药房,2009,20(7):503.
- [10] 环奕,申竹芳. 选择性 PPAR $\gamma$  调节剂治疗糖尿病的研究新进展[J]. 中国药理学通报,2008,24(2):149.
- [11] Dias C, Volpini RA, Helou CM. Rosiglitazone did not induce acute kidney injury in normocholesterolemic rats despite reduction in glomerular filtration rate[J]. *Kidney Blood Press Res*,2013,38(2/3):186.

(收稿日期:2014-12-11 修回日期:2015-01-12)

(编辑:邹丽娟)