

## 人参健心胶囊对胰岛素抵抗大鼠内皮的保护作用

李爱民<sup>1</sup>, 袁惠民<sup>2</sup>

1. 解放军第456医院, 山东 济南 250031

2. 空军济南招收飞行学员体检队, 山东 济南 250031

**摘要:** **目的** 观察人参健心胶囊对胰岛素抵抗 (IR) 大鼠内皮的保护作用。**方法** 通过高脂膳食建立胰岛素抵抗 Wistar 大鼠模型, 分为人参健心胶囊高、低剂量组, 二甲双胍治疗组, 模型组, 并设立正常对照组, 疗程 6 周。以李氏胰岛素敏感指数 (ISI) 评价胰岛素抵抗, 对照各治疗组与模型对照组内皮素-1 (ET-1)、一氧化氮 (NO) 指标, 光镜下观察主动脉血管内皮形态。**结果** 人参健心胶囊高、低剂量治疗组和二甲双胍治疗组治疗后胰岛素水平明显降低、胰岛素敏感指数明显升高, NO 明显升高, ET-1 明显降低。光镜下观察人参健心高剂量组、二甲双胍组内皮结构基本正常, 模型组内皮损伤严重。**结论** 人参健心胶囊可以改善胰岛素抵抗大鼠的胰岛素抵抗状态, 对血管内皮具有保护作用。

**关键词:** 人参健心胶囊; 胰岛素抵抗; 血管内皮; 实验研究

**中图分类号:** R965.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)01-0037-03

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.01.009

## Protective effects of Renshen Jianxin Capsule on endothelium of rats with insulin resistance

LI Ai-min<sup>1</sup>, Yuan Hui-min<sup>2</sup>

1. The 456 Hospital of People's Liberation Army, Jinan 250031, China

2. Pilot student recruiting unit of air force in Jinan, Jinan 250031, China

**Abstract: Objective** To explore the protective effects of Renshen Jianxin Capsule (RJC) on the endothelium of rats with insulin resistance (IR). **Methods** The model of IR was established by feeding high fat laboratory diet. The model rats were divided into several groups: control, model, metformin, high- and low-dose RJC groups, six weeks as a course of treatment. IR was evaluated using Lee insulin sensitivity index (ISI), the levels of NO and endothelin-1 (ET-1) in blood were compared, and the endothelial cells in slice aortic arch were observed. **Results** In metformin, high- and low-dose RJC groups, the levels of insulin and ET-1 decreased, and the ISI and NO level increased significantly. The endothelium of slice aortic arch in the model group was hurt heavily, while the endothelium of high-dose RJC and metformin groups is generally normal. **Conclusion** RJC could improve IR and protect blood vessel endothelium.

**Key words:** Renshen Jianxin Capsule; insulin resistance; blood vessel endothelium; experimental research

胰岛素抵抗 (IR) 及其代偿性的高胰岛素血症, 可明显增加冠心病发生、发展的危险性, 其内在原因主要涉及 IR 与内皮功能障碍互为因果的关系。祖国医学古籍文献中没有“胰岛素抵抗”这一病名, 诸多中医同道对 IR 的认识和研究大多从对“消渴”病的认识入手, 论述的也是“消渴”病的 IR, 而忽视了心系疾病胰岛素抵抗研究。人参健心胶囊临床上治疗冠心病心绞痛疗效显著, 并且能够改善患者的胰岛素抵抗。本研究通过高脂膳食建立 IR 大鼠模

型, 观察人参健心胶囊改善 IR、保护血管内皮作用, 探讨其可能的作用机制。

### 1 材料和方法

#### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** Wistar 雄性大鼠, 清洁级, 体重 (180±10) g, 购于山东医科大学动物中心。动物合格证号: SCXK (鲁) 20030004。

**1.1.2 药物与试剂** 人参健心胶囊 (山东中医药大学附属医院制剂室制作, 批号 Z0120030547), 0.25

收稿日期: 2013-08-01

作者简介: 李爱民, 解放军第456医院干部病房主任, 副主任医师, 博士学位, 研究方向为冠心病、糖尿病发病机制研究。

Tel: 13615411769 E-mail: aimin0512@126.com,

g/粒,溶于生理盐水,配成0.125 g/mL溶液;二甲双胍(广州白云山制药股份有限公司豫粤制药厂,批号030516)0.25 g/片,配成5% (0.05 g/mL)溶液备用。内皮素-1 (ET-1)、胰岛素放免试剂盒购自北京解放军总医院科技开发中心放免所,血糖、一氧化氮检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

**1.1.3 主要仪器** Beckman—700全自动生化分析仪,美国Beckman公司生产;GMJ型全自动放射免疫r计数器,江苏省医疗电子研究所生产;DDL—5冷冻离心机,上海安亭科学仪器厂生产;721分光光度计,上海第三分析仪器厂生产。

## 1.2 方法

**1.2.1 动物模型制作** 适应性喂养1周后,随机选择10只大鼠喂饲普通饲料,其他60只大鼠参照文献方法<sup>[1]</sup>通过高脂膳食喂养复制IR大鼠模型。高脂膳食配方脂肪热比为59% (其中猪油占39%),蛋白质热比为21% (其中酪蛋白占31%),碳水化合物热比为20% (其中玉米淀粉占30%)。6周后检测造模组各大鼠空腹血糖,取空腹血糖 $\geq 6.1$  mmol/L大鼠40只进行实验。

**1.2.2 分组及给药** 将50只大鼠随机分为模型组,正常对照组,二甲双胍组,人参健心胶囊高、低剂量组,每组10只。各组按下列方式喂养、ig给药:正常对照组给予普通饲料并ig 2 mL生理盐水;模型组给予高脂饲料并ig 2 mL生理盐水;人参健心胶囊低剂量组给予高脂饲料并ig 人参健心胶囊药液4.48 mL (0.56 g/kg);人参健心胶囊高剂量组给予高脂饲料并ig 人参健心胶囊药液8.96 mL (1.12 g/kg);二甲双胍组给予高脂饲料并ig 2 mL二甲双胍药液 (0.1 g/kg)。给药时间6周。

**1.2.3 指标测定** 动物禁食、禁水12 h,乙醚麻醉,下腔静脉取血4 mL,分离血清。酶法测定血糖;放

免法测定ET-1、胰岛素;分光光度计间接比色法测定NO。严格按试剂盒说明书进行操作。IR的评估采用胰岛素敏感指数 (ISI)<sup>[2]</sup>:  $ISI = IN 1 / (\text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素})$ 。

**1.2.4 病理切片制作** 动物乙醚麻醉,取主动脉弓放入10%中型甲醛固定液固定24 h,对标本梯度酒精脱水、浸蜡、包埋;沿纵切面,4  $\mu\text{m}$ 连续切片;切片常规用二甲苯脱蜡,经各级乙醇至水洗;苏木素染色5 min,自来水冲洗;盐酸乙醇分化30 s (提插数下);自来水浸泡15 min;置伊红液2 min;常规脱水,透明,封片。

## 1.3 统计学分析

数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS13.0软件统计分析,组间两两比较用t检验。

## 2 结果

### 2.1 各组血糖、胰岛素、ISI比较

表1显示,模型组血糖、胰岛素水平明显高于对照组,胰岛素敏感指数明显低于对照组 ( $P < 0.01$ );人参健心胶囊高、低剂量组,二甲双胍组血糖、胰岛素均明显低于模型组 ( $P < 0.01$ ),胰岛素敏感指数均明显高于模型组 ( $P < 0.01$ )。提示人参健心胶囊与二甲双胍均具有降低血糖、改善胰岛素敏感性的作用。

### 2.2 各组NO、ET-1比较

表2显示,人参健心胶囊高剂量组、二甲双胍组与模型组比较: NO、ET-1明显降低 ( $P < 0.01$ ),低剂量治疗组与模型组比较: NO降低 ( $P < 0.05$ ), ET-1明显降低 ( $P < 0.01$ )。提示人参健心胶囊与二甲双胍均可升高NO,降低ET-1。

### 2.3 光镜观察结果

正常对照组大鼠主动脉内皮细胞扁平完整,内皮连续性完好,相邻内皮细胞间相互重叠呈紧密接合,内皮细胞下连接紧密、间隙窄。高脂组IR大鼠

表1 各组间血糖、胰岛素、ISI比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Table 1 Comparison on blood glucose, insulin, and ISI of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	胰岛素/(mIU·L <sup>-1</sup> )	ISI
对照	—	5.28 $\pm$ 1.031**	24.98 $\pm$ 2.527**	-4.86 $\pm$ 0.270**
模型	—	8.71 $\pm$ 2.913 $\Delta\Delta$	37.64 $\pm$ 5.744 $\Delta\Delta$	-5.73 $\pm$ 0.495 $\Delta\Delta$
二甲双胍	0.1	5.63 $\pm$ 1.190**	26.01 $\pm$ 4.536**	-4.95 $\pm$ 0.358**
人参健心胶囊	0.56	5.65 $\pm$ 0.759**	26.81 $\pm$ 2.678**	-5.01 $\pm$ 0.218**
	1.12	6.79 $\pm$ 1.123**	28.05 $\pm$ 2.701**	-5.23 $\pm$ 0.242**

与对照组比较:  $\Delta\Delta P < 0.01$ ; 与模型组比较: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

$\Delta\Delta P < 0.01$  vs control group; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs model group

表2 各组间 ET-1、NO 比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Table 2 Comparison on ET-1 and NO of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	ET-1/(pg·mL <sup>-1</sup> )	NO/(μmol·L <sup>-1</sup> )
对照	—	88.41 ± 6.118**	38.40 ± 1.298**
模型	—	142.30 ± 8.654 <sup>ΔΔ</sup>	29.81 ± 1.124 <sup>ΔΔ</sup>
二甲双胍	0.1	110.58 ± 9.970**	34.90 ± 0.975**
人参健心胶囊	0.56	111.43 ± 6.725**	35.79 ± 1.270**
	1.12	131.60 ± 7.412**	30.93 ± 1.310*

与对照组比较: <sup>ΔΔ</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$   
<sup>ΔΔ</sup> $P < 0.01$  vs control group; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs model group

主动脉内皮细胞大部分脱落, 部分连接局部开大, 基底膜不连续, 局部水肿明显。低剂量治疗组内皮有的基本完整, 有的则出现内皮细胞轻度水肿。人参健心胶囊高剂量治疗组、二甲双胍组大鼠内皮基本完整、正常。见图 1。

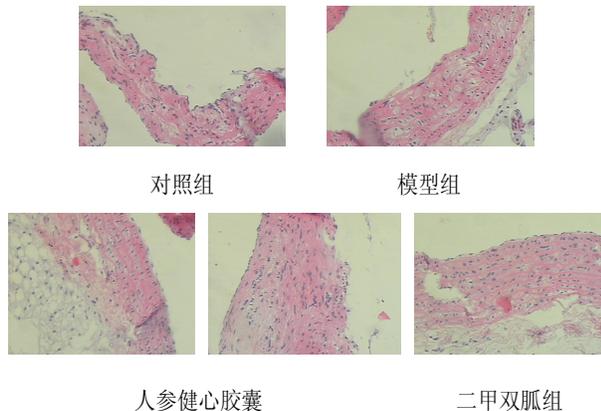


图1 人参健心胶囊对大鼠血管内皮的影响

Fig.1 Effect of RJC on blood vessel endothelium of rats

### 3 讨论

目前 IR 与内皮功能之间互为因果关系已基本达成共识。血管内皮细胞 (endothelial cell, EC) 是胰岛素的靶器官之一, 胰岛素在生理情况下与乙酰胆碱 (Ach) 相似, 能刺激内源性 NO 的产生并引起血管舒张。研究发现<sup>[3-4]</sup>, 在高血糖、高胰岛素血症和 IR 状态下, EC 是胰岛素有害血管效应的靶组织, 胰岛素介导的 EC 依赖性血管舒张功能 (EDV) 受损; IR 可导致血管内皮功能异常, 其机制包括 NO 生成减少、NO 的生物有效性降低、胰岛素信号传导通路异常、ET 增多、氧化型低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和炎症因子水平升高、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、脂联素水平降低等。另一方面, 内皮功能障碍又是加重 IR 的重要原因; 血管内皮在转运胰岛素到靶组织、作为胰岛素作用的靶器官具

有非常重要的作用, 内皮功能异常时胰岛素由血管内皮向间质组织转运速度明显减慢<sup>[5]</sup>。Anca 等<sup>[6]</sup>发现, 血管 EC 功能异常是 AS 的起始因素, 是发生动脉粥样硬化的早期改变, 且贯穿于其发生发展的整个过程。故有效防治胰岛素抵抗及其伴发的内皮功能障碍是防治动脉粥样硬化的重要方面。

人参健心胶囊由人参、黄芪、丹参、水蛭、泽泻、白术等药物组成, 具有益气活血、养心复元功效, 临床上治疗冠心病疗效显著, 并且能够明显改善冠心病患者的胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>。本研究结果表明: 高脂膳食喂养大鼠存在明显的胰岛素抵抗及血管内皮功能和结构的双重异常; 人参健心胶囊可改善胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性, 升高 NO 水平, 降低 ET-1 水平, 对血管内皮结构具有保护作用。推测该药物治疗冠心病的内在机制与保护血管内皮及改善胰岛素抵抗作用密切相关。

### 参考文献

- [1] 都建. 脂代谢紊乱在胰岛素抵抗大鼠模型中的意义 [J]. 中华内科杂志, 2002, 1(10): 691-692.
- [2] 李光伟. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数 [J]. 中华内科杂志, 1993, 32(10): 656-660.
- [3] Baron A D, Taron A D, Tarshoby M, et al. Interaction between insulin sensitivity and muscle perfusion on glucose uptake in human skel muscle: evidence for capillary recruitment [J]. *Diabetes*, 2000, 49: 768-774.
- [4] Lowell B B, Shulman G I. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes [J]. *Science*, 2005, 307(5708): 384-387.
- [5] Hsueh W A, Lyon C J, Quinones M J. Insulin resistance and the endothelium [J]. *Am J Med*, 2004, 117: 109-117.
- [6] Anca V S, Camelia S S, Maya S, et al. Vascular endothelium in atherosclerosis [J]. *Cell Tiss Res*, 2009, 335(1): 191-203.
- [7] 李爱民, 赵佳. 人参健心胶囊对冠心病糖耐量异常患者胰岛素抵抗的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 9(29): 830-833.