

白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠胰岛细胞 氧化应激损伤的保护作用

邢宝恒*, 曹亚磊, 董秀娟, 李芹
(沧州市中心医院, 河北沧州 061001)

[摘要] **目的:**研究白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠胰岛细胞氧化应激损伤的保护作用,并探讨其作用机制。**方法:**首先制备妊娠 5 d SD 大鼠,通过一次性 ip 链脲佐菌素(STZ)35 mg·kg⁻¹诱导妊娠期糖尿病大鼠模型,选取 100 只随机分为妊娠期糖尿病模型组,白藜芦醇(60,120,240 mg·kg⁻¹)治疗组和盐酸二甲双胍阳性药组(200 mg·kg⁻¹),每组 20 只,另取 12 只妊娠 5 d SD 大鼠作为正常妊娠组,20 只同龄非妊娠雌性大鼠作为正常非妊娠组。分别于给药前和给药治疗第 7,14 天通过血糖仪检测空腹血糖,并采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测胰岛素水平;治疗满 2 周后,测定各组大鼠血清中丙二醛(MDA)和活性氧簇(ROS)含量;测定胰腺组织中超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),过氧化氢酶(CAT)活性及 MDA 含量;通过苏木素-伊红(HE)染色观察胰腺组织病理学改变,通过原位末端转移酶标记法(TUNEL)染色观察胰岛细胞凋亡状况并计算凋亡指数(apoptosis index, AI)。**结果:**与正常非妊娠组比较,正常妊娠组大鼠空腹血糖和胰岛素水平、血清中 MDA 和 ROS 含量、胰腺组织中 SOD, GSH-Px, CAT 活性及 MDA 含量均无显著性差异,胰腺组织病理学改变及胰岛细胞凋亡状况均无明显差异。与正常妊娠组比较,妊娠期糖尿病模型组大鼠胰岛素水平显著降低、空腹血糖水平显著升高,血清中 MDA 和 ROS 含量显著升高,胰腺组织中 SOD, GSH-Px, CAT 活性显著降低,MDA 含量显著升高,胰腺组织病理学改变明显、胰岛细胞凋亡现象突出、胰岛细胞凋亡率显著升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与妊娠期糖尿病模型组比较,白藜芦醇(60,120,240 mg·kg⁻¹)治疗组大鼠血清中 MDA, ROS 含量及胰腺组织中 MDA 含量均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);白藜芦醇(120,240 mg·kg⁻¹)治疗组大鼠胰岛素水平显著升高、血糖水平显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),胰腺组织中 SOD, CAT 活性显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),胰岛细胞凋亡率显著降低($P < 0.01$);白藜芦醇 240 mg·kg⁻¹治疗组大鼠胰腺组织中 GSH-Px 活性显著升高($P < 0.05$);白藜芦醇各治疗组胰腺组织病理学改变和胰岛细胞凋亡状况均出现不同程度的改善,其中以白藜芦醇 240 mg·kg⁻¹治疗组最为显著。**结论:**白藜芦醇能够有效提高胰岛素分泌水平、降低血糖、改善抗氧化酶活性、提高自由基清除能力、改善胰腺组织病变并抑制胰岛细胞凋亡,提示白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠胰岛氧化应激损伤具有剂量依赖性的保护作用,并且该作用优于盐酸二甲双胍。

[关键词] 白藜芦醇; 妊娠期糖尿病; 胰岛细胞; 氧化应激; 保护

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)16-0149-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016160149

Protective Effects of Resveratrol on Pancreatic Cell Oxidative Injury in Gestational Diabetic Rats

XING Bao-heng, CAO Ya-lei, DONG Xiu-juan, LI Qin
(Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the protective effects of resveratrol (Res) on pancreatic cell oxidative injury in gestational diabetic rats. **Method:** The 100 rats with gestation for five days were injected STZ (35 mg·kg⁻¹) by intraperitoneal to make gestational diabetic model, which were randomly divided into five groups: normal gestation group, gestational diabetic model group, Res (60, 120, 240 mg·kg⁻¹)¹reated groups and metformin hydrochloride 200 mg·kg⁻¹ treated group, which was 20 experimental animals every group. And selected 20 rats with gestation for five days as normal gestation control group and another 20 rats with no gestation as normal

[收稿日期] 20150907(003)

[基金项目] 沧州市中心医院产二科研究基金项目(2014)

[通讯作者] *邢宝恒,副主任医师,从事临床治疗研究, Tel:13393275126, E-mail: czxhbh@163.com

control group. Before the drugs were given and 7, 14 days after treated, the level of plasma glucose and insulin were determined. Two weeks later, the content of malondialdehyde (MDA) and reactive oxygen species (ROS) were detected; the activity of superoxide dismutase (SOD), glutathion peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT) in pancreatic tissue were detected, and the content of MDA was also detected; the histopathological changes of pancreatic tissue and pancreatic cells apoptosis were observed, and the apoptosis index were analysed. **Result:** Compared with normal control group, the level of plasma glucose and insulin of the normal gestation control group was not significantly different, the content of MDA, ROS in serum was not significantly different, the activity of SOD, GSH-Px, CAT and the content of MDA in pancreatic tissue were not significantly different, the level of pancreatic tissue histopathological changes and hepatic cells apoptosis were not significantly different. Compared with the normal gestation control group, the level of plasma glucose in gestational diabetic model group was significantly increased and the level of insulin was significantly decreased ($P < 0.01$); the content of MDA, ROS in serum were significantly increased ($P < 0.01$); the activity of SOD, GSH-Px, CAT in pancreatic tissue were significantly decreased and the content of MDA were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), the pancreatic tissue histopathological changes and hepatic cells apoptosis were obviously improved, the AI were significantly increased ($P < 0.01$). Compared with the estational diabetic model group, the content of MDA, ROS in serum in Res (60, 120, 240 mg·kg⁻¹) treated groups were significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the content of MDA in pancreatic tissue were significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the level of plasma glucose in Res (120, 240 mg·kg⁻¹) treated groups were significantly decreased and the level of insulin was significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), the activity of SOD, CAT in pancreatic tissue were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), the AI of pancreatic cell was significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the activity of GSH-Px in pancreatic tissue of Res 240 mg·kg⁻¹ treated group was significantly increased ($P < 0.05$); and pancreatic tissue histopathological changes and hepatic cells apoptosis were significantly improved, especially the level of Res 240 mg·kg⁻¹ treated group. Compared with the Metformin hydrochloride treated group, the level of insulin in Res 240 mg·kg⁻¹ treated group was significantly increased ($P < 0.05$), the content of MDA, ROS in serum were significantly decreased ($P < 0.05$), the activity of SOD, GSH-Px, CAT in pancreatic tissue were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), the AI was significantly decreased ($P < 0.01$). **Conclusion:** Res could effectively improve insulin secretion, lowering blood sugar, improve antioxidant ability, reducing the damage of free radical, depress the pancreatic tissue histopathological changes and hepatic cells apoptosis, suggesting that Res had dose-dependent protective effects on pancreatic cell oxidative injury in gestational diabetic rats, and these effects of Res was better than Metformin hydrochloride except lowering blood sugar.

[**Key words**] resveratrol; gestational diabetes; pancreatic cell; oxidative stress; protection

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠期最常见的并发症之一, 在我国的发病率约为 6.6%。妊娠期糖尿病母体将来患 II 型糖尿病的机率明显增加, 并且胎儿畸形的发生率是正常的 3~4 倍^[1]。因此, 及时有效地控制妊娠期糖尿病的发生发展对母体和胎儿的健康都具有非常重要的意义。目前临床上针对妊娠期糖尿病的治疗主要以胰岛素和口服降糖药物二甲双胍类和噻唑烷二酮类药物为主, 但毒副作用较大且容易通过胎盘屏障, 长期服用对母亲及胎儿均有一定的危害^[2]。白藜芦醇是一种广泛存在于葡萄、虎杖、花生等植物或其果实中的天然多酚类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗

肿瘤等多种药理学作用^[3-6]。吕秀萍^[7]研究发现, 白藜芦醇能够有效改善糖尿病大鼠糖脂代谢及胰岛素抵抗等症状; 孔祥菊等^[8]研究发现白藜芦醇能够显著降低妊娠期糖尿病大鼠血糖水平, 但尚无文献报道白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠胰岛组织是否具有保护作用。本实验采用一次性 ip STZ 的方法制备的妊娠期糖尿病大鼠模型, 研究白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠胰岛细胞氧化应激损伤的保护作用。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雌、雄性 SD 大鼠, 体重 200~240 g, 购于河北省实验动物中心, 合格证号 SCXK (冀)2014-0012。沧州市中心医院实验楼动物房饲

养并进行模型的制备,饲养环境为温度 23 ~ 25 ℃,相对湿度 65% ~ 70%,光照周期为 12 h:12 h。

1.2 药物及试剂 白藜芦醇(陕西慧科植物开发有限公司,批号 120917,于沧州市中心医院制剂室分析检测,纯度 ≥ 98%),盐酸二甲双胍(北京中惠药业有限公司,批号 20130524);丙二醛(MDA),活性氧簇(ROS),超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),过氧化氢酶(CAT)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为 20131109,20130815,20140106,20131220,20130719);胰岛素酶联免疫吸附测定(ELISA)检测试剂盒(美国密理博公司,批号 1309015),TUNEL 细胞凋亡原位检测试剂盒(北京博奥森生物工程有限公司,批号 131123),链脲佐菌素(STZ,美国 Sigma 公司,批号 046K1206),乌拉坦(北京化学试剂公司,批号 130124),其余试剂均为分析纯。

1.3 仪器 UV-1200 型紫外-可见分光光度计(上海美谱达仪器有限公司),F50 型酶标仪(瑞士 Tecan 公司),FA25 型匀浆机(上海洽姆仪器科技有限公司),TDL-50C 型低速离心机(上海圣科仪器设备有限公司),血糖仪(瑞士罗氏公司)。

2 方法

2.1 模型制备与分组 参照庄璟怡等^[9]报道的方法制备妊娠期糖尿病大鼠模型,实验用雌性 SD 大鼠经高脂饮食饲养 8 周后,按 1:2 的比例与雄鼠合笼过夜,次日镜检阴道物涂片,观察到精子的即认定为孕鼠,为妊娠第 1 天。妊娠 5 d 后,一次性 *ip* STZ 35 mg·kg⁻¹ 诱导妊娠期糖尿病大鼠模型,72 h 后及 3 d 测定空腹血糖持续稳定在 13.5 mmol·L⁻¹ 以上的即认定为造模成功。选取 100 只模型大鼠随机分为 5 组,分别为妊娠期糖尿病模型组,白藜芦醇 60,120,240 mg·kg⁻¹ 治疗组和盐酸二甲双胍(200 mg·kg⁻¹) 阳性药组^[10],每组 20 只;另取 20 只同龄妊娠 5 d SD 大鼠作为正常妊娠组,以及 20 只同龄非妊娠雌性大鼠作为正常非妊娠组。各组大鼠分别连续给药 2 周,每天 1 次,正常非妊娠组、正常妊娠组和妊娠期糖尿病模型组分别给予等体积的生理盐水。

2.2 血糖和胰岛素水平检测 治疗前和给药治疗后第 7,14 天分别通过血糖仪测定各组大鼠空腹血糖水平;并按胰岛素检测试剂盒操作方法步骤测定胰岛素分泌水平。

2.3 血清中 MDA 和 ROS 含量的检测 给药治疗 2 周后,*ip* 乌拉坦实施麻醉,经腹主动脉取血,2 000 r·min⁻¹ 离心 5 min 后取上层血清,通过紫外-可见分光

光度计测定各组大鼠血清中 MDA 和 ROS 含量。

2.4 胰腺组织中 SOD, GSH-Px, CAT 活性和 MDA 含量的检测 给药治疗 2 周后,*ip* 乌拉坦实施麻醉,仰位固定,开腹取胰腺组织,剪碎后加入适量冷裂解液,研磨匀浆,以 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min 后取上清液,严格按照试剂盒操作步骤,通过紫外-可见分光光度计测定各组大鼠胰腺组织中 SOD, GSH-Px, CAT 活性和 MDA 含量。

2.5 胰腺组织病理学改变的观察 给药治疗 2 周后,按 2.4 项取胰腺组织,经 4% 多聚甲醛溶液固定后进行石蜡包埋和切片(厚度 5 μm),常规苏木素-伊红(HE)染色,于光学显微镜下观察各组大鼠胰腺组织病理学改变。

2.6 胰岛细胞凋亡状况的观察及凋亡指数(apoptosis index, AI)的计算 取 2.5 制备的石蜡切片,按照 TUNEL 细胞凋亡原位检测试剂盒操作步骤进行染色,并在光学显微镜下观察:胰岛中细胞核黄染者为阳性着色,即凋亡细胞。凋亡指数的计算:每张切片随机选取 4 个视野,计数每个视野中标记的阳性凋亡细胞数及胰岛细胞总数,根据凋亡细胞核数占胰岛总细胞核数百分比计算 AI。

$$AI = (\text{凋亡细胞核数} / \text{胰岛总细胞核数}) \times 100\%$$

2.7 统计学分析 采用 SPSS 17.0 进行统计分析,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对妊娠期糖尿病大鼠胰岛素水平的影响 与正常非妊娠组比较,正常妊娠组大鼠胰岛素和空腹血糖水平无显著性变化;与妊娠期糖尿病模型组比较,妊娠期糖尿病模型组大鼠较正常妊娠组胰岛素水平显著降低、空腹血糖水平显著升高($P < 0.01$),经白藜芦醇(120,240 mg·kg⁻¹) 治疗 2 周后,胰岛素水平明显升高、空腹血糖水平明显降低($P < 0.05, P < 0.01$);与盐酸二甲双胍治疗组比较,白藜芦醇 240 mg·kg⁻¹ 治疗组胰岛素水平明显升高($P < 0.05$)。见表 1。

3.2 对妊娠期糖尿病大鼠血清中 MDA 和 ROS 含量的影响 与正常非妊娠组比较,正常妊娠组大鼠血清中 MDA 和 ROS 含量无显著性变化;妊娠期糖尿病模型组大鼠血清中 MDA 和 ROS 含量较正常妊娠组均显著升高($P < 0.01$);与妊娠期糖尿病模型组比较,经白藜芦醇(60,120,240 mg·kg⁻¹) 治疗 2 周后,二者含量明显降低($P < 0.05, P < 0.01$);与盐酸二甲双胍治疗组比较,白藜芦醇 240 mg·kg⁻¹ 治疗组 MDA 和 ROS 含量均明显降低($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠胰岛素、空腹血糖水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of resveratrol on level of insulin in gestational diabetic rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	治疗前		第 7 天		第 14 天	
		胰岛素 /U·L ⁻¹	空腹血糖 /mmol·L ⁻¹	胰岛素 /U·L ⁻¹	空腹血糖 /mmol·L ⁻¹	胰岛素 /U·L ⁻¹	空腹血糖 /mmol·L ⁻¹
正常非妊娠	-	13.7 ± 1.7 ²⁾	5.8 ± 0.7 ²⁾	13.8 ± 1.9 ²⁾	5.9 ± 0.6 ²⁾	13.6 ± 1.7 ²⁾	5.9 ± 0.7 ²⁾
正常妊娠	-	13.2 ± 2.0 ²⁾	6.1 ± 0.9 ²⁾	13.3 ± 1.8 ²⁾	6.3 ± 0.8 ²⁾	13.0 ± 1.9 ²⁾	6.2 ± 0.8 ²⁾
妊娠期糖尿病模型	-	5.9 ± 1.0	15.8 ± 2.4	5.8 ± 1.1	15.6 ± 2.3	6.0 ± 1.0	15.5 ± 2.5
白藜芦醇	60	5.8 ± 1.1	15.6 ± 2.5	6.7 ± 1.3	15.3 ± 2.3	7.0 ± 1.4	14.5 ± 2.3
	120	6.0 ± 1.0	15.6 ± 2.3	7.5 ± 1.6	13.7 ± 2.2 ¹⁾	8.4 ± 1.7 ¹⁾	12.4 ± 1.9 ¹⁾
	240	5.9 ± 0.9	15.7 ± 2.4	10.6 ± 1.8 ²⁾	11.2 ± 1.9 ¹⁾	11.8 ± 1.7 ^{2,3)}	9.6 ± 1.7 ²⁾
盐酸二甲双胍	200	6.0 ± 1.1	15.8 ± 2.3	7.4 ± 1.3	10.4 ± 1.5 ²⁾	8.3 ± 1.4 ¹⁾	8.7 ± 1.2 ²⁾

注:与妊娠期糖尿病模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与盐酸二甲双胍阳性药组比较³⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠血清中 MDA 和 ROS 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of resveratrol on content of MDA and ROS in serum of gestational diabetic rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	MDA/nmol·L ⁻¹	ROS/U·mL ⁻¹
正常非妊娠	-	2.41 ± 0.23 ²⁾	194.2 ± 15.3 ²⁾
正常妊娠	-	2.56 ± 0.24 ²⁾	203.5 ± 19.4 ²⁾
妊娠期糖尿病模型	-	8.97 ± 0.75	386.1 ± 42.7
白藜芦醇	60	6.92 ± 0.70 ¹⁾	332.5 ± 30.6
	120	5.63 ± 0.62 ²⁾	285.9 ± 24.2 ¹⁾
	240	4.35 ± 0.34 ^{2,3)}	241.6 ± 20.3 ^{2,3)}
盐酸二甲双胍	200	6.71 ± 0.58 ¹⁾	293.4 ± 25.1 ¹⁾

表 3 白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠胰腺组织中 SOD, GSH-Px, CAT 活性和 MDA 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of resveratrol on activity of SOD, GSH-Px, CAT and content of MDA in pancreatic tissue of gestational diabetic rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	SOD/U·mg ⁻¹	GSH-Px/U·mg ⁻¹	CAT/U·g ⁻¹	MDA/μmol·g ⁻¹
正常非妊娠	-	19.6 ± 1.9 ²⁾	49.5 ± 5.4 ²⁾	573.9 ± 48.5 ²⁾	0.91 ± 0.13 ²⁾
正常妊娠	-	19.3 ± 2.2 ²⁾	48.6 ± 5.8 ²⁾	562.4 ± 43.8 ²⁾	0.98 ± 0.16 ²⁾
妊娠期糖尿病模型	-	6.2 ± 1.2	35.4 ± 4.3 ¹⁾	294.6 ± 31.7	4.37 ± 0.39
白藜芦醇	60	8.3 ± 1.4	37.2 ± 4.5	331.8 ± 32.6	3.68 ± 0.37 ¹⁾
	120	11.7 ± 1.6 ¹⁾	39.0 ± 4.9 ¹⁾	405.7 ± 34.1 ¹⁾	2.74 ± 0.32 ²⁾
	240	14.8 ± 1.7 ^{2,3)}	41.2 ± 5.1 ^{1,3)}	490.3 ± 38.5 ^{2,4)}	1.86 ± 0.24 ²⁾
盐酸二甲双胍	200	10.8 ± 1.4 ¹⁾	36.9 ± 4.3	327.4 ± 26.5	2.95 ± 0.37 ²⁾

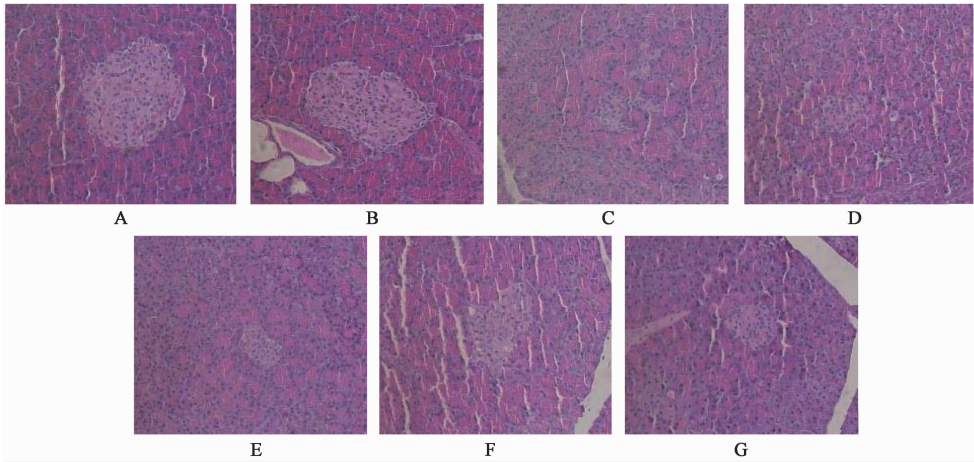
注:与妊娠期糖尿病模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与盐酸二甲双胍阳性药组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

3.4 对妊娠期糖尿病大鼠胰腺组织病理学改变的影响 正常妊娠组大鼠胰腺组织未见异常,胰岛细胞数量较多,大小一致,排列整齐,分布均匀。妊娠

3.3 对妊娠期糖尿病大鼠胰腺组织中 SOD, GSH-Px, CAT 活性和 MDA 含量的影响 与正常非妊娠组比较,正常妊娠组大鼠胰腺组织中 SOD, GSH-Px, CAT 活性和 MDA 含量无显著性变化;妊娠期糖尿病模型组大鼠胰腺组织中 SOD, GSH-Px, CAT 活性较正常妊娠组显著降低,MDA 含量显著升高($P < 0.01$);与妊娠期糖尿病模型比较,经白藜芦醇(60, 120, 240 mg·kg⁻¹)治疗 2 周后,MDA 含量明显降低,其中白藜芦醇(120, 240 mg·kg⁻¹)治疗组 SOD, CAT, GSH-Px 活性明显升高($P < 0.05, P < 0.01$);较盐酸二甲双胍治疗组,白藜芦醇 240 mg·kg⁻¹治疗组大鼠 SOD, GSH-Px, CAT 活性明显升高($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

期糖尿病模型组大鼠胰腺组织出现明显的病理性改变,胰岛明显萎缩、细胞数量减少、分布稀疏、排列紊乱,并伴有不同程度的炎细胞浸润;经白藜芦醇治疗

2 周后, 胰腺组织病变明显改善, 其中以白藜芦醇 240 mg·kg⁻¹ 治疗组效果最为显著。见图 1。



A. 正常非妊娠组; B. 正常妊娠组; C. 妊娠期糖尿病模型组; D. 白藜芦醇 60 mg·kg⁻¹ 组; E. 白藜芦醇 120 mg·kg⁻¹ 组; F. 白藜芦醇 240 mg·kg⁻¹ 组; G. 盐酸二甲双胍组(图 2 同)

图 1 白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠胰腺组织病理学改变的影响(HE, ×200)

Fig. 1 Effects of resveratrol on pancreatic tissue histopathological changes of gestational diabetic rats(HE, ×200)

3.5 对妊娠期糖尿病大鼠胰岛细胞凋亡状况及 AI 的影响 经过 TUNEL 染色后, 通过光学显微镜观察发现, 正常妊娠组大鼠胰岛可见极少量散在的凋亡细胞; 妊娠期糖尿病模型组大鼠胰岛凋亡细胞数量明显增多, 经白藜芦醇治疗 2 周后, 凋亡细胞明显减少, 其中以白藜芦醇 240 mg·kg⁻¹ 治疗组效果最为显著。见图 2。计算各组大鼠胰岛细胞凋亡指数发现, 妊娠期模型组凋亡指数较正常妊娠组明显增高, 经白藜芦醇 120, 240 mg·kg⁻¹ 治疗 2 周后, 凋亡指数显著降低; 较盐酸二甲双胍治疗组, 白藜芦醇 240 mg·kg⁻¹ 治疗组治疗指数显著降低。见表 5 及图 2。

表 5 白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠胰岛细胞 AI 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Effects of resveratrol on apoptosis index of hepatic cells in gestational diabetic rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	AI/%
正常非妊娠	-	1.12 ± 0.14 ¹⁾
正常妊娠	-	1.26 ± 0.17 ¹⁾
妊娠期糖尿病模型	-	34.92 ± 3.85
白藜芦醇	60	29.63 ± 3.28
	120	24.79 ± 2.87 ¹⁾
	240	16.83 ± 2.51 ^{1, 2)}
盐酸二甲双胍	200	29.67 ± 3.24

注: 与妊娠期糖尿病模型组比较¹⁾ P < 0.01; 与盐酸二甲双胍阳性药组比较²⁾ P < 0.01。

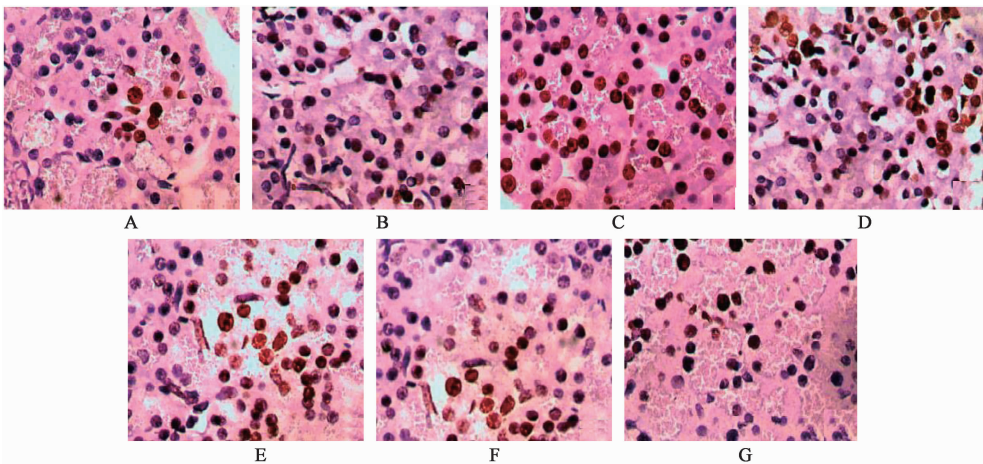


图 2 白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠胰岛细胞凋亡的影响(TUNEL, ×200)

Fig. 2 Effects of resveratrol on hepatic cells apoptosis of gestational diabetic rats(TUNEL, ×200)

4 讨论

随着对 GDM 发病机制研究的不断深入, 发现糖

代谢异常而导致的氧自由基过剩、抗氧化酶系统活性抑制, 进而出现的胰岛细胞氧化应激损伤及细胞凋亡

是导致妊娠期糖尿病发生发展的重要因素^[11-12],因此研究开发能够兼顾抑制氧化应激损伤和胰岛细胞凋亡的降糖药物将具有重要的临床意义。

白藜芦醇是一种天然存在的非黄酮类多酚化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理学作用^[3-6]。本实验首先制备妊娠大鼠,然后采用一次性 *ip* STZ 的方法诱导妊娠期糖尿病大鼠进行研究,发现白藜芦醇 120,240 mg·kg⁻¹ 治疗组能够有效提高妊娠期糖尿病大鼠胰岛素水平并降低血糖;降低血清中 MDA 和 ROS 含量;改善胰腺组织病理学改变;抑制胰岛细胞凋亡、降低胰岛细胞凋亡指数,并且白藜芦醇 240 mg·kg⁻¹ 治疗组效果优于盐酸二甲双胍治疗组,提示白藜芦醇妊娠期糖尿病大鼠胰岛细胞氧化应激损伤具有剂量依赖性的保护作用,改作用优于盐酸二甲双胍。

SOD 被称为机体防御氧自由基损伤的“第一道屏障”,它能够提供氢原子配体而使其还原生成过氧化氢,进而阻断其诱导产生的级联反应^[13];并且生成的过氧化氢能够被 GSH-Px 和 CAT 进一步催化还原生成对人体无害的 H₂O 和 O₂^[14-15]。因此,SOD, GSH-Px 和 CAT 共同构成了机体抗氧化酶防御系统,其活性能够直接反映机体抗氧化能力。本研究发现,经白藜芦醇 120,240 mg·kg⁻¹ 治疗 2 周后,妊娠期糖尿病大鼠胰腺组织中 SOD 和 CAT 活性显著升高,其中白藜芦醇 240 mg·kg⁻¹ 治疗组 GSH-Px 活性显著升高;并且白藜芦醇 240 mg·kg⁻¹ 治疗组对抗氧化酶系统活性的改善作用优于盐酸二甲双胍组;提示白藜芦醇能够剂量依赖性地改善妊娠期糖尿病大鼠胰腺组织抗氧化酶系统活性,并且该作用优于盐酸二甲双胍。

综上所述,白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠胰岛氧化应激损伤具有剂量依赖性的保护作用,其作用机制可能与白藜芦醇能够有效提高胰岛素分泌水平、降低血糖、改善抗氧化酶活性、提高自由基清除能力进而抑制氧化应激损伤有关;并且白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠胰岛氧化应激损伤具有剂量依赖性的保护作用优于盐酸二甲双胍。

[参考文献]

[1] 刘溯. 妊娠期糖尿病的筛查、干预与妊娠结局的关系[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(12): 1634-1635.
[2] Kim-Chen J, Caspi A, Taylor A, et al. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta analysis [J]. Mol Psychiatry, 2006, 11(10): 903-913.
[3] Chen B, Xue J, Meng X, et al. Resveratrol prevents

hypoxia-induced arginase II expression and proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells via Akt-dependent signaling [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 307(4): 317-325.
[4] Ozkan O V, Yuzbasioglu M F, Ciralik H, et al. Resveratrol, a natural antioxidant, attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Tohoku J Exp Med, 2009, 218(3): 251-258.
[5] 倪南珍, 王敏, 林茂, 等. 白藜芦醇对阿尔茨海默病小鼠记忆能力及脑组织 NOS 和 NO 含量的影响[J]. 遵义医学院学报, 2014, 37(1): 99-102.
[6] Masuelli L, Di Stefano E, Fantini M, et al. Resveratrol potentiates the *in vitro* and *in vivo* anti-tumoral effects of curcumin in head and neck carcinomas [J]. Oncotarget, 2014, 5(21): 10745-10762.
[7] 吕秀萍. 白藜芦醇改善糖尿病大鼠糖脂代谢的作用及机制的初步探讨[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(6): 721-725.
[8] 孔祥菊, 赵璐, 李国强. 白藜芦醇降低妊娠期糖尿病大鼠血糖的作用及机制研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2014, 48(4): 286-292.
[9] 庄璟怡, 应豪, 王德芬. 小剂量链脲佐菌素建立妊娠期糖尿病大鼠模型的研究[J]. 现代妇产科进展, 2014, 08: 607-610.
[10] 丘保华, 李瑞满. 麦冬多糖对妊娠糖尿病大鼠血糖的影响[J]. 暨南大学学报: 医学版, 2008, 29(4): 367-369.
[11] 舒群, 李文佼, 陈雯霞. 科罗索酸对妊娠期糖尿病大鼠胰岛 β 细胞保护作用研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(16): 2609-2612.
[12] 丁海燕, 赵瑞景, 尹小妹. 吡咯烷二硫代氨基甲酸酯减轻 2 型糖尿病大鼠胰岛 β 细胞氧化损伤[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(1): 31-36.
[13] Lartigue A, Burlat B, Coutard B, et al. The Megavirus chilensis Cu, Zn-superoxide dismutase: the first viral structure of a typical CCS-independent hyperstable dimeric enzyme [J]. J Virol, 2014, 2588(14): 254-261.
[14] Syed S N, Rizvi W, Kumar A A, et al. *In vitro* antioxidant and *in vivo* hepatoprotective activity of leave extract of raphanus sativus in rats using CCl₄ model [J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2014, 11(3): 102-106.
[15] Yoon G A, Park S. Antioxidant action of soy isoflavones on oxidative stress and antioxidant enzyme activities in exercised rats [J]. Nutr Res Pract, 2014, 8(6): 618-624.

[责任编辑 周冰冰]