

白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠肾脏组织 抗氧化和抗炎的作用

张雪^{1*}, 邢宝恒², 曹亚磊², 董秀娟², 李芹²

(1. 孟村回族自治县医院, 河北 沧州 061400; 2. 沧州市中心医院, 河北 沧州 061001)

[摘要] **目的:** 本实验以妊娠期糖尿病大鼠为研究对象, 探讨白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠肾脏组织抗氧化和抗炎的作用。**方法:** 实验用雌性大鼠经高脂高糖饲料喂养 8 周后与雄鼠合笼过夜制备孕鼠, 5 d 后采用 ip 链脲佐菌素 (STZ, 35 mg·kg⁻¹) 破坏胰岛 β 细胞的方法诱导制备糖尿病大鼠, 选取 80 只模型大鼠根据血糖水平随机分为模型组、白藜芦醇 60, 120, 240 mg·kg⁻¹ 组治疗组和盐酸二甲双胍 (200 mg·kg⁻¹) 阳性药组, 并另取 16 只同批妊娠 5 d 大鼠作为正常妊娠组, 以及 16 只同龄非妊娠雌性大鼠作为正常非妊娠组; 判定造模成功后立即 ig 给药, 每天 1 次, 疗程 2 周。给药治疗前和治疗完成后分别观察各组大鼠一般状况; 治疗完成后测定各组大鼠空腹血糖水平, 测量 24 h 尿量并测定 24 h 尿蛋白量 (UPro), 检测血清中尿素氮 (BUN), 肌酐 (SCr), 尿酸 (UA) 含量, 通过 PAS 染色观察肾脏组织病变, 通过原位末端转移酶标记法 (TUNEL) 染色观察肾脏组织细胞凋亡状况并计算凋亡指数; 测定血清中总抗氧化能力 (T-AOC) 水平和肾脏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) 活性以及丙二醛 (MDA) 含量, 检测血浆中炎症因子 C-反应蛋白 (CRP), 肿瘤坏死因子-α (TNF-α), 白细胞介素-1β (IL-1β), 白细胞介素-6 (IL-6), 细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 水平。**结果:** 正常妊娠组大鼠各监测指标与正常非妊娠组比较均无显著性差异; 与正常妊娠组比较, 模型组大鼠“三多一少”症状明显, 血糖水平显著升高, 24 h 尿量显著增多, UPro 显著增高, 血清中 BUN, SCr, UA 含量显著升高, 呈现明显的肾脏组织病变和肾细胞凋亡、凋亡指数显著升高, 血清中 T-AOC 水平和肾脏组织中 SOD, GSH-Px, CAT 活性均显著降低, MDA 含量显著升高, 上述差异均具有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$); 与模型组比较, 白藜芦醇治疗组大鼠一般状况明显改善, “三多一少”症状明显减轻; 白藜芦醇 120, 240 mg·kg⁻¹ 治疗组大鼠空腹血糖水平显著降低, 24 h 尿量显著减少, UPro 显著降低, 血清中 BUN, SCr, UA 含量显著降低, 肾脏组织病变和肾细胞凋亡状况均明显改善、凋亡指数显著降低, 肾脏组织中 SOD, CAT 活性显著升高且 MDA 含量显著降低, 并且 240 mg·kg⁻¹ 治疗组大鼠血清中 T-AOC 水平和肾脏组织中 GSH-Px 活性均显著升高, 上述差异均具有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论:** 白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠肾脏组织抗氧化和抗炎能力具有改善作用。

[关键词] 白藜芦醇; 妊娠期糖尿病; 肾脏; 抗氧化; 抗炎

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)02-0131-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017020131

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160919.1048.024.html>

[网络出版时间] 2016-09-19 10:48

Anti-oxidation and Anti-inflammatory Effects of Resveratrol on Renal Tissue in Gestational Diabetic Rats

ZHANG Xue^{1*}, XIN Bao-heng², CAO Ya-lei², DONG Xiu-juan², LI Qin²

(1. Mengcun Hui Autonomous County Hospital, Cangzhou 061400, China;

2. Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the anti-oxidation and anti-inflammatory effects of resveratrol (Res) on renal tissues in gestational diabetic rats. **Method:** Female rats were fed with high fat and high sugar diet for 8 weeks and then kept in the same cage with male rats to prepare pregnant rats. After 5 days, the pregnant rats

[收稿日期] 20151106(009)

[基金项目] 沧州市科技支撑计划项目(151302166)

[通讯作者] *张雪, 主治医师, 从事妇产科学研究, Tel: 18232788668, E-mail: czhzhxue@163.com

were injected with STZ ($35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) by intraperitoneal to make gestational diabetic models. 80 model rats were selected and randomly divided into model group, Res ($60, 120, 240 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) groups and Metformin hydrochloride ($200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) group. Another 16 gestational rats in the same batch were selected as normal gestational group, and 16 non-gestational female rats at the same age were selected as normal non-gestational group. After successful modeling, the medicines were given by intragastric administration for 2 weeks, once a day. Before and after treatment, the general status of rats in every group were observed. After treatment, the levels of blood sugar were determined; the level of 24 h urine protein (UPro) was determined; the levels of blood urea nitrogen (BUN), creatinine (SCr), and uric acid (UA) in serum were determined; the renal tissue histopathological changes were observed by periodic acid-schiff staining (PAS) method; the renal cells apoptosis was observed by terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling (TUNEL) staining method, and the apoptosis index was calculated; the levels of total antioxidative capacity (T-AOC) in serum and the activities of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT) as well as the content of malondialdehyde (MDA) in renal tissues were determined; the levels of C-reaction protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) in plasma were also determined. **Result:** There were no differences in various monitoring indexes between the normal gestation group and normal non-gestation group. As compared with the normal gestation group, the blood sugar level was significantly increased in model group ($P < 0.01$); the 24 h urine volume, UPro and the contents of BUN, SCr, UA in serum were significantly increased ($P < 0.01$); with obvious histopathological changes in renal tissues and renal cells apoptosis, and the apoptosis index was significantly increased ($P < 0.01$); the level of T-AOC and the activities of SOD, GSH-Px, CAT in renal tissues were significantly decreased, and the content of MDA in renal tissue was significantly increased ($P < 0.01$). As compared with the model group, the general status of the rats in Res groups were improved; the symptoms were relieved; the levels of blood sugar in Res 120 and $240 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ groups were significantly decreased; the 24 h urine volume and the UPro level were significantly decreased, and the contents of BUN, SCr, UA in serum were significantly decreased; the histopathological changes in renal tissues and renal cells apoptosis were significantly improved, and the apoptosis indexes were significantly decreased; the activities of SOD, CAT in renal tissues were significantly increased, and the content of MDA was significantly decreased; the levels of T-AOC and the activity of GSH-Px in renal tissues of Res $240 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group were significantly increased ($P < 0.05, P < 0.01$). **Conclusion:** Res had anti-oxidation and anti-inflammatory effects on renal tissues in diabetic rats.

[**Key words**] resveratrol; gestational diabetes; renal tissue; anti-oxidation; anti-inflammatory

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指在妊娠期发生或首次发现的糖尿病或糖耐量受损, 导致先兆性子痫、胎膜早破、早产及母体患糖尿病的机率均明显增加, 严重危害着母婴的健康^[1]; 并且近年来, 杨春杰等^[2]研究发现妊娠期糖尿病将可能诱发多个组织器官并发症, 包括肾脏组织。因此, 及时有效地控制妊娠期糖尿病及其并发症的发生发展对母婴均具有重要的意义。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^[3-5]。吕秀萍^[6]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状况; 孔祥菊等^[7]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, 但白藜芦醇是否能够改善妊娠期糖尿病大鼠肾脏组织抗氧化和抗炎能力尚未见文献报道。本实验采用一次性腹腔注射 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肾脏组织抗氧化和抗炎的作用。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雌, 雄性 SD 大鼠, 体重 $200 \sim 240 \text{ g}$, 购于河北省实验动物中心, 合格证号 SCXK (冀) 2008-1003; 在河北省孟村回族自治区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 $23 \sim 25 \text{ }^\circ\text{C}$, 相对湿度 ($65 \sim 70$)%, 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,纯度 $\geq 98\%$),白藜芦醇对照品(中国食品药品检定研究院,批号 107948-305021,纯度 99.4%),盐酸二甲双胍购北京中惠药业有限公司(批号 20130524);24 h 尿蛋白量(UPro),血尿素氮(BUN),肌酐(SCr)及尿酸(UA)试剂盒(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,批号分别为 131106004,140417009,140921011,131015007);总抗氧化能力(T-AOC)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)活性以及丙二醛(MDA)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为 20140517,20141024,20131205,20140107,20150311);C-反应蛋白(CRP),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β),白细胞介素-6(IL-6)及细胞间黏附分子-1(ICAM-1)酶联免疫吸附测定(ELISA)检测试剂盒(北京博奥森生物工程有限公司,批号分别为 131107,140523,140419,131228,130915);PAS 染色试剂盒和 TUNEL 检测试剂盒(美国密理博公司,批号分别为 51320-5371,43220-6420);STZ(美国 Sigma 公司,批号 040M1367),其余试剂均为分析纯。

1.3 仪器 卓越型血糖仪(瑞士罗氏公司),卓越 310 型全自动生化分析仪(武汉精诚伟业医疗设备有限公司),F50 型酶标仪(瑞士 Tecan 公司),TDL-50C 型低速离心机(上海圣科仪器设备有限公司),FA25 型组织匀浆机(上海洽姆仪器科技有限公司),CUT4062 型石蜡切片机(德国 SLee 公司)。

2 方法

2.1 动物模型的制备^[8]与分组 实验用雌性大鼠经高脂饮食饲料喂养 8 周后,将处于动情前期的雌鼠与雄鼠按 1:2 的比例合笼过夜,次日镜检观察到精子的即认定为孕鼠,即妊娠第 1 天,妊娠 5 d 后一次性 *ip* [STZ(35 mg·kg⁻¹)破坏胰岛 β 细胞制作妊娠期糖尿病大鼠模型,24 h 后和 72 h 后测定空腹血糖水平稳定在 13.5 mmol·L⁻¹ 以上的即认定为造模成功。选取 80 只模型大鼠根据血糖水平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(200 mg·kg⁻¹) 治疗组^[9],另取 16 只妊娠 5 d 大鼠作为正常组,以及 16 只同龄非妊娠雌性大鼠作为正常非妊娠组。判定造模成功后,各治疗组大鼠连续 *ig* 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 血糖水平检测 治疗完成后,各组大鼠均在空腹状态下由尾静脉采血,通过血糖仪平行测定各组大鼠空腹静脉血糖水平并记录。

2.3 一般状况的观察 分别于给药治疗前和治疗完成后,观察大鼠精神状态、外观、体重及“三多一少症状”等并记录。

2.4 24 h 尿量及 UPro 的测量 治疗完成后,分别计量各组大鼠 24 h 尿量,并按照试剂盒操作方法步骤,通过磺基水杨酸法测定 UPro 值。

2.5 血清中 BUN,SCr,UA 含量和 T-AOC 水平的测定 治疗完成后,*ip* 乌拉坦实施麻醉,仰位固定,开腹经腹主动脉取血,15 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取血清,然后按照试剂盒操作方法步骤,通过全自动生化分析仪测定各组大鼠血清中 BUN,SCr,UA 含量,并通过紫外-可见分光光度计测定 T-AOC 水平。

2.6 肾脏组织病理性形态学变化的观察 待 2.5 项取血完成后,取左侧肾脏组织,置于 4% 的多聚甲醛溶液中进行固定,经石蜡包埋、切片(厚度约为 5 μ m)和展片处理后,按照试剂盒步骤行常规过碘酸雪夫氏(PAS)染色,然后通过倒置光学显微镜观察肾脏组织病理性形态学变化并照相保存。

2.7 肾小球细胞凋亡状况的观察及凋亡指数(AI)的计算 取 2.6 项制备的组织切片,按照试剂盒操作方法步骤行 TUNEL 染色,然后通过光学显微镜观察各组大鼠肾小球细胞凋亡状况(细胞核黄染为阳性着色)。AI 的计算为每张染色切片均随机选取 6 个视野,计数每个视野中细胞总数和阳性着色细胞数,AI 计算公式如下。

$$AI = (\text{凋亡细胞数} / \text{总细胞数}) \times 100\%$$

2.8 肾脏组织中 SOD,GSH-Px,CAT 活性和 MDA 含量的测定 待 2.5 项取血完成后,取右侧肾脏组织,剪碎后加入适量冷裂解液后进行研磨匀浆,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上清液,然后按照试剂盒操作步骤,通过紫外-可见分光光度计平行测定各组大鼠肾脏组织匀浆液中 SOD,GSH-Px,CAT 活性和 MDA 含量。

2.9 血浆中 CRP,TNF- α ,IL-1 β ,IL-6,ICAM-1 水平的测定 治疗满疗程后,按照 2.5 项下方法取血,按照 ELISA 检测试剂盒操作步骤:包被、加样、加酶标抗体、加底物液显色、终止反应,最后通过酶标仪测定各组大鼠血浆中 CRP,TNF- α ,IL-1 β ,IL-6,ICAM-1 水平。

2.10 统计学分析 采用软件 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 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠一般状况的影响 造模成功后观察发现,妊娠期糖尿病模型大鼠呈现明显的精神萎靡和糖尿病“三多一少”症状,体重逐渐减轻,体毛枯黄;而白藜芦醇治疗 2 周后,妊娠期糖尿病大鼠精神状态明显好转,“三多一少”症状减轻,体毛变得光洁,其中 $240 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 治疗组效

果最为明显。

3.2 对妊娠期糖尿病大鼠空腹血糖,24 h 尿量和 UPro 的影响 正常妊娠组大鼠空腹血糖,24 h 尿量和 UPro 较正常非妊娠组无显著性差异;妊娠期糖尿病模型组大鼠空腹血糖,24 h 尿量和 UPro 较正常妊娠组大鼠均显著升高 ($P < 0.01$),经白藜芦醇 ($120, 240 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 治疗 2 周后,空腹血糖,24 h 尿量和 UPro 均显著降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠空腹血糖水平,24 h 尿量和 UPro 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

Table 1 Effect of resveratrol on blood sugar level, 24 h urine volume and UPro in gestational diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	血糖水平/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	24 h 尿量/ mL	UPro/ $\text{mg} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$
正常非妊娠	-	$5.5 \pm 0.9^{2)}$	$14.0 \pm 1.6^{2)}$	$9.9 \pm 1.7^{2)}$
正常妊娠	-	$5.7 \pm 0.8^{2)}$	$14.4 \pm 1.9^{2)}$	$10.2 \pm 2.1^{2)}$
妊娠期糖尿病模型	-	15.4 ± 2.3	95.1 ± 8.3	21.4 ± 4.5
白藜芦醇治疗	60	14.8 ± 2.9	82.4 ± 10.7	19.0 ± 5.2
	120	$11.6 \pm 2.2^{1)}$	$63.5 \pm 8.4^{1)}$	$14.8 \pm 4.6^{1)}$
	240	$9.7 \pm 1.8^{2)}$	$48.2 \pm 6.1^{2)}$	$12.2 \pm 2.9^{2)}$
盐酸二甲双胍治疗	200	$10.3 \pm 2.0^{2)}$	$67.3 \pm 7.5^{1)}$	16.5 ± 5.1

注:与妊娠期糖尿病模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 2~5 同)。

3.3 对妊娠期糖尿病大鼠血清中 BUN,SCr,UA 含量的影响 正常妊娠组大鼠血清中 BUN,SCr,UA 含量较正常非妊娠组无显著性差异;妊娠期糖尿病模型组大鼠血清中 BUN,SCr,UA 含量较正常妊娠

组大鼠均显著升高 ($P < 0.01$),而经白藜芦醇 ($120, 240 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 治疗 2 周后,BUN,SCr,UA 含量均显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

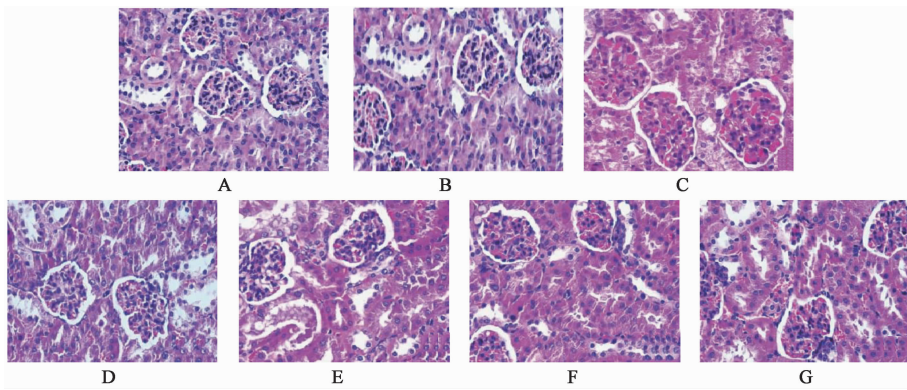
表 2 白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠血清中 BUN,SCr,UA 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

Table 2 Effect of resveratrol on content of BUN,SCr,UA in serum of gestational diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	SCr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	UA/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
正常非妊娠	-	$5.2 \pm 1.3^{2)}$	$24.6 \pm 3.8^{2)}$	$68.3 \pm 11.7^{2)}$
正常妊娠	-	$5.4 \pm 1.6^{2)}$	$25.1 \pm 4.4^{2)}$	$69.4 \pm 13.5^{2)}$
妊娠期糖尿病模型	-	16.8 ± 3.7	49.3 ± 6.8	97.2 ± 20.1
白藜芦醇治疗	60	15.0 ± 4.2	45.5 ± 7.2	91.5 ± 21.6
	120	$13.4 \pm 3.8^{1)}$	$40.1 \pm 5.7^{1)}$	$82.6 \pm 19.3^{1)}$
	240	$9.2 \pm 3.5^{2)}$	$33.9 \pm 5.4^{2)}$	$74.9 \pm 16.2^{2)}$
盐酸二甲双胍治疗	200	14.1 ± 4.3	43.2 ± 6.8	$81.3 \pm 20.8^{1)}$

3.4 对妊娠期糖尿病大鼠肾脏组织病理性形态学变化的影响 经 PAS 染色后通过光学显微镜观察发现,正常非妊娠组大鼠和正常妊娠组大鼠肾脏组织肾小球结构均未见异常;妊娠期糖尿病模型组大鼠肾脏组织呈现明显的病理性形态学变化:肾小球体积增大、基底膜增厚,肾小管上皮细胞呈空泡变性,淋巴细胞浸润等;经白藜芦醇治疗 2 周后,妊娠期糖尿病大鼠肾脏组织病变明显改善,其中以 $240 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 治疗组效果最为显著。见图 1。

3.5 对妊娠期糖尿病大鼠肾脏组织病理性形态学变化的影响 经 TUNEL 染色并通过倒置光学显微镜观察发现,正常非妊娠组大鼠和正常妊娠组大鼠肾脏组织仅可见极少量的凋亡细胞,而妊娠期糖尿病模型组大鼠肾脏细胞凋亡数量明显增高,经白藜芦醇治疗 2 周后,凋亡细胞数量明显减少,其中以 $240 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 治疗组效果最为显著,见图 2;计算凋亡指数发现,正常妊娠组大鼠肾细胞 AI 较正常非妊娠组无显著性差异,而妊娠期糖尿病模型组大



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 200 mg·kg⁻¹组(图 2 同)

图 1 白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠肾脏组织病理学形态学变化的影响 (PAS, ×400)

Fig. 1 Effect of resveratrol on renal tissue histopathological changes of gestational diabetic rats (PAS, ×400)

鼠 AI 较正常妊娠组显著升高 ($P < 0.01$), 经白藜芦醇 (120, 240 mg·kg⁻¹) 治疗 2 周后, 妊娠期糖尿病大鼠肾细胞 AI 显著降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

3.6 对妊娠期糖尿病大鼠血清中 T-AOC 水平的影

响 正常妊娠组大鼠血清中 T-AOC 水平较正常非妊娠组无显著性差异; 妊娠期糖尿病模型组大鼠血清中 T-AOC 水平较正常妊娠组显著降低 ($P < 0.01$), 而经白藜芦醇 240 mg·kg⁻¹ 治疗 2 周后, T-AOC 水平显著升高 ($P < 0.05$)。见表 4。

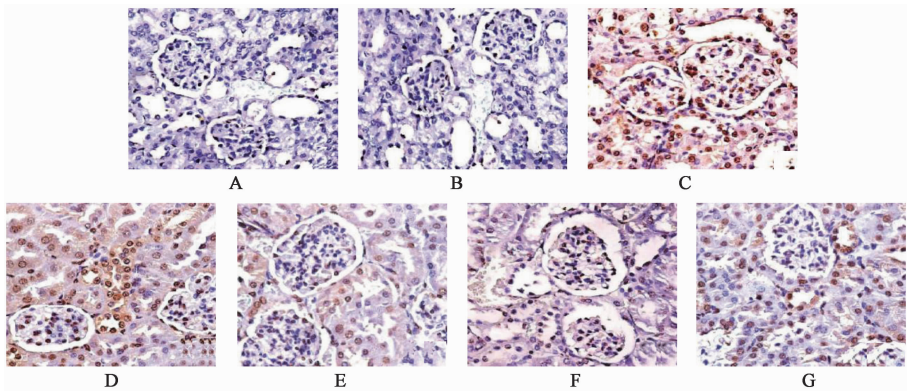


图 2 白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠肾脏组织凋亡的影响 (TUNEL, ×400)

Fig. 2 Effect of resveratrol on renal cells apoptosis of gestational diabetic rats (TUNEL, ×400)

表 3 白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠肾细胞 AI 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

Table 3 Effect of resveratrol on renal cells AI of gestational diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	AI/%
正常非妊娠	-	1.7 ± 0.5 ²⁾
正常妊娠	-	2.1 ± 0.9 ²⁾
妊娠期糖尿病模型	-	52.4 ± 6.8
白藜芦醇治疗	60	46.1 ± 7.5
	120	34.7 ± 5.9 ¹⁾
	240	20.8 ± 4.3 ²⁾
盐酸二甲双胍治疗	200	22.4 ± 3.8 ²⁾

3.7 对妊娠期糖尿病大鼠肾脏组织中 SOD, GSH-Px, CAT 活性和 MDA 含量的影响 正常妊娠组大鼠肾脏组织中 SOD, GSH-Px, CAT 活性和 MDA 含量

较正常非妊娠组均无显著性差异; 妊娠期糖尿病模型组大鼠肾脏组织中 SOD, GSH-Px, CAT 活性较正常妊娠组显著降低且 MDA 含量显著升高 ($P < 0.01$), 经白藜芦醇 120, 240 mg·kg⁻¹ 治疗 2 周后, SOD, CAT 活性显著升高且 MDA 含量显著降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 且 240 mg·kg⁻¹ 治疗组 GSH-Px 活性显著升高 ($P < 0.05$)。见表 4。

3.8 对妊娠期糖尿病大鼠血浆中 CRP, TNF-α, IL-1β, IL-6, ICAM-1 水平的影响 正常妊娠组大鼠血浆中 CRP, TNF-α, IL-1β, IL-6, ICAM-1 水平较正常非妊娠组均无显著性差异; 而与正常妊娠组比较, 妊娠期糖尿病大鼠血浆中炎症介质: CRP, TNF-α, IL-1β, IL-6, ICAM-1 水平均显著升高 ($P < 0.01$), 经白

表 4 白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠血清中 T-AOC 水平和肾脏组织中 SOD, GSH-Px, CAT 活性及 MDA 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

Table 4 Effect of resveratrol on level of T-AOC in serum, activity of SOD, GSH-Px, CAT and content of MDA in renal tissue of gestational diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	T-AOC/U·L ⁻¹	SOD/U·mg ⁻¹	GSH-Px/U·mg ⁻¹	CAT/U·g ⁻¹	MDA/μmol·g ⁻¹
正常非妊娠	-	14.1 ± 2.3 ²⁾	12.5 ± 1.6 ²⁾	9.6 ± 0.7 ²⁾	3.7 ± 0.4 ²⁾	3.3 ± 0.5 ²⁾
正常妊娠	-	14.6 ± 2.4 ²⁾	11.8 ± 2.4 ²⁾	9.1 ± 1.2 ²⁾	3.4 ± 0.7 ²⁾	3.8 ± 0.7 ²⁾
妊娠期糖尿病模型	-	9.0 ± 2.1	6.0 ± 1.7	6.0 ± 0.9	2.1 ± 0.7	12.5 ± 2.1
白藜芦醇治疗	60	9.6 ± 2.5	7.1 ± 1.9	6.3 ± 1.4	2.6 ± 0.9	10.7 ± 2.4
	120	10.7 ± 3.1	8.6 ± 2.3 ¹⁾	7.0 ± 1.2	3.0 ± 1.1 ¹⁾	8.3 ± 2.0 ²⁾
	240	12.6 ± 3.5 ²⁾	10.4 ± 2.5 ²⁾	7.9 ± 1.5 ¹⁾	3.4 ± 1.0 ²⁾	6.5 ± 1.7 ²⁾
盐酸二甲双胍治疗	200	9.9 ± 2.8	7.5 ± 1.6 ¹⁾	6.5 ± 1.1	2.8 ± 0.9 ¹⁾	9.1 ± 2.3 ¹⁾

藜芦醇 120, 240 mg·kg⁻¹ 治疗 2 周后, 妊娠期糖尿病大鼠血浆中 CRP, TNF-α, IL-1β, IL-6, ICAM-1 水平均显著降低, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 5。

表 5 白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠血浆中 CRP, TNF-α, IL-1β, IL-6, ICAM-1 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

Table 5 Effect of resveratrol on level of CRP, TNF-α, IL-1β, IL-6, ICAM-1 in plasma of gestational diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹	TNF-α/μg·L ⁻¹	IL-1β/ng·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	ICAM-1/ng·L ⁻¹
正常非妊娠	-	4.2 ± 1.3 ²⁾	1.09 ± 0.26 ²⁾	103.7 ± 16.4 ²⁾	59.3 ± 8.7 ²⁾	30.5 ± 3.7 ²⁾
正常妊娠	-	4.9 ± 1.6 ²⁾	1.15 ± 0.30 ²⁾	108.1 ± 18.5 ²⁾	62.4 ± 11.2 ²⁾	32.4 ± 4.2 ²⁾
妊娠期糖尿病模型	-	17.5 ± 4.2	2.64 ± 0.52	169.4 ± 27.3	135.6 ± 27.1	61.8 ± 7.5
白藜芦醇治疗	60	15.6 ± 4.7	2.31 ± 0.65	161.5 ± 32.6	117.4 ± 26.8	53.6 ± 6.2
	120	11.8 ± 3.4 ¹⁾	1.93 ± 0.50 ¹⁾	138.9 ± 24.7 ¹⁾	104.5 ± 23.9 ¹⁾	46.3 ± 5.4 ¹⁾
	240	9.5 ± 2.8 ²⁾	1.61 ± 0.37 ²⁾	125.1 ± 23.8 ²⁾	88.1 ± 20.7 ²⁾	40.7 ± 4.6 ²⁾
盐酸二甲双胍治疗	200	13.0 ± 3.7 ¹⁾	2.27 ± 0.54	156.2 ± 27.4	106.4 ± 25.3 ¹⁾	52.8 ± 5.9

4 讨论

妊娠期糖尿病是指在妊娠期发生或首次被发现的糖尿病或糖耐量受损称, 据流行病学研究报道, 目前我国该疾病发病率接近 7%, 且有逐年上升的趋势^[10]。妊娠期糖尿病导致先兆性子痫、早产的危险性明显增高, 并且诱发母体将来患 II 型糖尿病的风险极高^[11], 因此及时治疗妊娠期糖尿病对母婴的健康都具有非常重要的意义。孕期高血糖将诱发母体多个组织器官并发症的发生, 包括肾脏组织。近年来随着病理生理学研究的深入, 发现糖脂代谢异常而导致的氧化应激损伤和炎症反应在肾病并发症发生发展的各个阶段都起着非常关键的作用^[12-13]。

UPro 和血清中 BUN, SCr, UA 含量是临床上检测肾功能的常用指标^[14], 而组织病理学检查是确定肾脏组织损伤最可靠的方法; 血清中 T-AOC 水平能够直接反映机体整体抗氧化能力, 而脂质过氧化终产物 MDA 含量也能够间接反映机体氧化应激损伤程度; SOD 能够提供氢原子配体而催化还原氧自由基生成过氧化氢^[15], 并且能够在 GSH-Px 和 CAT 催

化作用下进一步还原生成对人体无害的水和氧^[16-17]。而血清中炎症因子 CRP, TNF-α, IL-1β, IL-6 和 ICAM-1 是临床上用来监测体内炎症反应的常用指标。

白藜芦醇是一种非黄酮类多酚化合物, 存在于葡萄、决明子、花生等植物或其果实中, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种药理学作用。本实验通过诱导制备妊娠期糖尿病大鼠模型进行研究, 发现白藜芦醇能够有效降低妊娠期糖尿病大鼠血糖水平, 改善“三多一少”症状, 降低 UPro 和血清中 BUN, SCr, UA 含量, 改善肾脏组织病变, 抑制肾细胞凋亡; 改善妊娠期糖尿病大鼠肾脏组织中抗氧化酶活性、降低氧化应激损伤, 降低血清中炎症因子水平, 提示白藜芦醇能够显著改善妊娠期糖尿病大鼠肾脏组织抗氧化和抗炎能力, 从而对妊娠期糖尿病大鼠起到保护作用。

[参考文献]

[1] Ciftci O, Oguz F, Beytur A, et al. Lycopene prevents experimental priapism against oxidative and nitrosative

- damage[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18 (21): 3320-3325.
- [2] 杨春杰, 隋晓婵, 曹贵文, 等. 血清视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 联合检测在妊娠期糖尿病早期肾病诊断中的价值[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30 (2): 205-206.
- [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] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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, 23(8): 607-610.
- [9] 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.
- [10] Roy C K, Cordy J R, Koschke R. Comparison and evaluation of code clone detection techniques and tools: A qualitative approach[J]. *Sci Comput Program*, 2009, 74(7): 470-495.
- [11] 王晓莉, 李妍芹, 苏志红, 等. 地黄寡糖对妊娠糖尿病大鼠血糖和血浆胰岛素水平的影响[J]. *西北国防医学杂志*, 2007, 28(3): 204-206.
- [12] Khaki A, Khaki A A, Hajhosseini L, et al. The antioxidant effects of ginger and cinnamon on spermatogenesis dys-function of diabetes rats[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2014, 11(4): 1-8.
- [13] Vestra M D, Mussap M, Gallina P, et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(S1): 78-82.
- [14] 胡伟, 胡孝彬, 陈江, 等. 尿液肾功能指标监测对早期肾功能损伤的临床诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(9): 1077-1079.
- [15] Wided K, Hassiba R, Mesbah L. Polyphenolic fraction of algerian propolis reverses doxorubicin induced oxidative stress in liver cells and mitochondria[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2014, 27(6): 1891-1897.
- [16] 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.
- [17] CHENG L, JIN Z, ZHAO R, et al. Resveratrol attenuates inflammation and oxidative stress induced by myocardial ischemia-reperfusion injury: role of Nrf2/ARE pathway[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 10420-10428.

[责任编辑 周冰冰]