

优化复合纤维对糖尿病大鼠胰岛素敏感指数及血脂的影响

赵晓华 杨燕 宋征 李兴 李丽 张喜忠

【摘要】 目的 探讨在 2 型糖尿病大鼠模型中胰岛素敏感指数(ISI)的影响因素及优化复合纤维(SFC)对该模型 ISI 和血脂的影响。方法 将 Wistar 雄性大鼠 26 只,用小剂量链脲霉素 + 高糖、高脂饲料处理 10 周诱导形成 2 型糖尿病大鼠模型。进行糖耐量试验(GTT)测定空腹胰岛素(FINS)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG),并计算糖耐量曲线下面积(AUC)和 ISI。以 7 只正常大鼠做对照。用多因素逐步回归分析,探讨影响 ISI 的主要因素,并比较糖尿病大鼠用优化的复合纤维(SFC)治疗 8 周前后的效果。结果 模型组与对照组比较 AUC 增大, FINS、TC、TG 增高, ISI 降低。TG 和 AUC 是影响糖尿病大鼠 ISI 的主要因素。SFC 可降低 TC 和 TG,减少 AUC 和提高 ISI。结论 本实验所建立的 2 型糖尿病大鼠模型中高 TG 血症和糖耐量异常是影响 ISI 的主要因素。SFC 对降低高血脂、改善糖耐量、提高 ISI 有重要意义。

【关键词】 糖尿病,非胰岛素依赖型; 糖尿病,实验性; 胰岛素抗药性; 血糖; 脂类

Effect of superior fiber complex on insulin sensitivity index and blood lipids in non-insulin dependent diabetes mellitus rats ZHAO Xiaohua*, YANG Yan, SONG Zheng, LI Xing, LI Li, ZHANG Xizhong. *Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

【Abstract】 Objective To explore the factors affected insulin sensitivity index (ISI) and the effects of superior fiber complex (SFC) on ISI and blood lipids in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) rats. **Methods** Twenty-six male Wistar rats were injected with low dose of streptozotocin and fed a diet with high calorie and high fat for ten weeks and glucose tolerance (GTT), fasting insulin (FINS), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) were measured while area under curve (AUC) and insulin sensitivity index (ISI) were also calculated. The results were compared with those from 7 normal control rats. Multi-factor regression analysis was used to analyze those factors affected ISI. In the same experiment, 13 rats with diabetes mellitus were treated with Superior Fiber Complex (SFC) for 8 weeks and the results were compared with the pre-treated data. **Results** Compared with the control group, AUC in the diabetic group was larger and FINS, TC and TG were higher; but ISI was lower. Therefore, The TG and AUC was the major factor affected ISI. TC and TG were lowered and AUC was reduced and ISI increased. **Conclusion** High TG and impaired glucose tolerance (IGT) are main risk factors of ISI in the rat model, and SFC could increase ISI, decrease high blood lipids and prevent IGT.

【Key words】 Diabetes mellitus, non-insulin dependent; Diabetes mellitus, experimental; Insulin resistance; Blood glucose; Lipids

胰岛素抵抗(IR)在 2 型糖尿病的发病中起着重要作用,胰岛素敏感指数(ISI)与反应 IR 的金指标“葡萄糖钳夹技术”高度相关^[1]。因此分析 ISI 的影响因素,并通过对外影响因素的干预、控制来增加胰岛素敏感性和降低 IR,对控制糖尿病的发生与发展有重要意义。

人类 2 型糖尿病的高甘油三酯(TG)血症引发

和加重 IR, IR 又可加重高 TG 血症,是糖耐量异常的危险因素之一^[2,3]。然而用 2 型糖尿病大鼠模型研究 2 型糖尿病发病机制和药物疗效与人类 2 型糖尿病的上述关系,报道较少。下面分析小剂量链脲霉素 + 高糖、高脂饲料诱导的 2 型糖尿病大鼠模型^[4]中影响 ISI 的因素,并用优化复合纤维(SFC)对影响因素进行干预、治疗,旨在探讨该方法所建 2 型糖尿病大鼠模型是否符合人类 2 型糖尿病的 IR 与血脂、血糖异常的关系, SFC 是否可改善高 TG 血症和糖耐量异常,增加胰岛素敏感性。为今后广泛开展 2 型糖尿病的实验研究提供参考。

基金项目:山西省归国留学人员基金资助(9760)

作者单位: 030001 太原,山西医科大学第二医院营养部(赵晓华、宋征),内分泌科(李兴),中医科(李丽);山西医科大学营养与食品研究所(杨燕,张喜忠)

表 1 对照组与模型组胰岛素敏感指数及血脂等比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	AUC ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	FINS (mU/L)	ISI	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
对照组	7	23.72 ± 2.39	29.93 ± 8.99	-4.76 ± 0.33	1.45 ± 0.18	0.43 ± 0.20
模型组	26	63.49 ± 4.77*	59.04 ± 30.49*	-6.10 ± 0.69*	3.31 ± 1.33*	1.04 ± 0.42*

* 与对照组比 $P < 0.05$, FINS:空腹胰岛素, ISI:胰岛素敏感指数, TC:胆固醇, TG:甘油三酯, AUC:糖耐量曲线下面积

材料与方法

1. 实验材料及动物饲料组成同文献 [5], SFC

由沙棘果皮、燕麦麸、瓜儿豆胶、富酪酵母组成。

2. 动物及实验方法:体重 250 g 左右的雄性 Wistar 大鼠 33 只随机选 7 只饲以基础饲料作为正常对照 (A 组),其余 26 只按文献 [6] 方法略加改进,建立 2 型糖尿病大鼠模型^[4]。建模的第 10 周活体断尾取血进行糖耐量试验 (GTT),测定血清空腹胰岛素 (FINS)、胆固醇 (TC)、TG,计算糖耐量曲线下面积 (AUC,按几何面积相加法)和 ISI,ISI = $\ln[1/(FINS \times FBG)]$ (FBG 为空腹血糖)。将糖尿病模型大鼠按体重和 ISI 均衡的原则分成 3 组,B 组:继续饲以造模用的高糖、高脂 (高猪油) 饲料为糖尿病对照组, C、D 两组分别喂饲高糖、高猪油 + SFC 饲料和淀粉、豆油 + SFC 饲料。A 组仍继续饲以基础饲料,喂养 8 周后活体采血,测定以上相同指标。

3. 测定方法:血糖测定用葡萄糖氧化酶法,TC、TG 测定用酶法 (均为中生生物工程公司试剂盒),FINS 测定用放免法 (中国原子能科研院所试剂盒)。

4. 统计分析:对照组和模型组进行成组的 t 检验比较,表中数据用 ($\bar{x} \pm s$) 表示;26 只糖尿病大鼠行多因素逐步回归分析;A、B、C、D 各组大鼠组间比较用单因素方差分析,处理前后比较用配对比较的符号秩和检验,显著性水准定为 0.05。

结果

1. 正常对照组与模型组比较 (表 1):AUC 明显

增大,ISI 却明显降低,血清 TC、TG、FINS 均升高,两组之间各指标的差别均具有显著性意义,符合 2 型糖尿病特点。

2. 多因素逐步回归分析 (表 2):以 26 只糖尿病大鼠的 ISI 为因变量,TC (X_2)、TG (X_1)、AUC (X_3) 为自变量,在 $\alpha = 0.10$ 水准,第一个进入方程的是 TG,其次为 AUC,ISI 与 TG 呈非常显著性负相关 ($P < 0.0001$),与 AUC 呈显著负相关 ($P = 0.0682$),TC 在 $\alpha = 0.10$ 的水准未能进入方程。

表 2 胰岛素敏感指数与甘油三酯和糖耐量曲线下面积的逐步回归分析结果

自变量	应变量(胰岛素敏感指数)		
	偏回归系数	F 值	P 值
甘油三酯 (X_1)	-2.274 81	79.51	0.000 1
糖耐量曲线下面积 (X_3)	-0.005 37	3.68	0.068 2

 $\alpha = 0.10, R^2 = 0.853 2$

3. 分别对各组大鼠进行组间比较和不同处理前后比较 (表 3 A):处理前 (分组后) B、C、D 3 组糖尿病大鼠各指标之间差异均无显著性意义,具有方差齐性,处理后 C、D 两组与糖尿病对照 B 组比,除 C 组 FINS 虽有降低,但差别无显著性意义外,其他各指标均明显好转。各组处理前后比较,正常对照 A 组处理前后各指标变化不大。B 组 AUC 和 FBG 处理后均较处理前增加 (差值为负),其他各指标变化不大,而饲以 SFC 的 C、D 两组中,C 组处理后 ISI 增加,AUC 明显减小,TG、TC 明显降低;D 组在去除致病因素 (蔗糖和猪油) 经 SFC 治疗 8 周后,也同样为 ISI 增加,以上各指标降低的更加明显。

表 3 各组大鼠有关指标组间及处理前后比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	AUC ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)			TC (mmol/L)			TG (mmol/L)		
		前	后	差值	前	后	差值	前	后	差值
A	7	23.72 ± 2.39 ^a	24.34 ± 2.14 ^a	-0.3 ± 3.2	1.43 ± 0.16 ^a	1.36 ± 0.12 ^a	0.09 ± 0.20	0.42 ± 0.18 ^a	0.43 ± 0.21 ^a	0.007 ± 0.01
B	7	63.90 ± 12.15 ^b	72.53 ± 21.6 ^b	-14.1 ± 11.5*	3.41 ± 1.14 ^b	4.66 ± 1.56 ^b	-1.05 ± 1.45	1.04 ± 0.40 ^b	1.24 ± 0.41 ^b	0.01 ± 0.03
C	7	61.59 ± 19.43 ^b	34.78 ± 12.98 ^a	26.82 ± 10.05*	3.06 ± 0.49 ^b	1.88 ± 0.38 ^a	1.23 ± 0.26*	1.05 ± 0.25 ^b	0.43 ± 0.23 ^a	0.62 ± 0.22*
D	6	64.64 ± 26.56 ^b	36.91 ± 16.79 ^a	27.56 ± 10.46*	3.85 ± 1.06 ^b	1.46 ± 0.31 ^a	2.34 ± 2.14*	1.04 ± 0.28 ^b	0.34 ± 0.13 ^a	0.92 ± 0.22*

AUC:糖耐量曲线下面积,TC:胆固醇,TG:甘油三酯,方差分析:表中同一纵栏内上标字母不同者,表示差异有显著性 ($P < 0.01$);处理前后配对秩和检验

表 4 各组大鼠有关指标组间及处理前后比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	FBC (mmol/L)			FINS (mU/L)			ISI		
		前	后	差值	前	后	差值	前	后	差值
A	7	4.1 ± 0.3 ^a	4.8 ± 0.6 ^a	-0.6 ± 0.6	29.9 ± 8.9 ^a	34.1 ± 5.8 ^a	-4.31 ± 9.56	-4.76 ± 0.33 ^a	-5.07 ± 0.16 ^a	0.31 ± 0.43
B	7	8.9 ± 4.9 ^b	12.4 ± 4.7 ^b	-3.4 ± 2.5*	56.3 ± 19.8 ^b	50.9 ± 13.6 ^b	5.42 ± 30.25	-6.05 ± 0.68 ^b	-6.31 ± 0.53 ^b	0.26 ± 0.70
C	7	7.9 ± 3.5 ^b	6.1 ± 2.0 ^a	1.8 ± 1.8*	56.6 ± 17.4 ^b	37.6 ± 11.5 ^{a,b}	11.07 ± 20.03	-6.16 ± 0.57 ^b	-5.35 ± 0.42 ^a	0.80 ± 0.61*
D	6	9.0 ± 4.7 ^b	6.8 ± 3.4 ^a	2.0 ± 1.6*	55.7 ± 27.7 ^b	28.2 ± 8.8 ^a	27.56 ± 32.34*	-6.02 ± 0.79 ^b	-5.13 ± 0.41 ^a	-0.71 ± 0.60*

FBC 空腹血糖, FINS 空腹胰岛素, ISI 胰岛素敏感指数; 方差分析表中同一纵栏内上标字母不同者, 表示差异有显著性 ($P < 0.05$); 处理前后配对秩和检验: * $P < 0.05$

讨 论

2 型糖尿病血胰岛素水平升高或近正常, 但其敏感性却显著降低, 表现为糖耐量异常、高脂血症, 尤以高 TG 为显著^[7], 本实验观察大鼠用小剂量链脲霉素 + 高糖、高脂饲料诱导 2 型糖尿病 10 周时的 FINS、TC、TG、AUC 和 ISI 并与正常组对比, 结果符合以上特征, 表明该模型已建立, 可以作为 2 型糖尿病进一步研究的载体。

本研究以 26 只糖尿病大鼠实验 10 周时的 ISI 为因变量, TC、TG、AUC 为自变量行逐步回归分析, 结果表明, 该方法所建 2 型糖尿病大鼠模型中, 高 TG 血症是使 IR 加重的重要影响因素, 其次为糖耐量异常, 而高 TC 血症对 IR 不构成直接影响, 这与人类 IR 与血脂和糖代谢关系的文献报道一致^[2,3]。提示纠正高脂血症特别是高 TG 血症是增加胰岛素敏感性, 降低 IR 的重要手段之一。

膳食纤维, 特别是水溶性纤维降脂作用已被肯定, 三价有机铬具有糖耐量因子之称, 黄酮类物质可降低肠道 α -糖苷酶的活性, 减少肠道糖的吸收^[8]。SFC 由燕麦麸、豆胶、沙棘果皮(含黄酮)和富铬酵母(含三价铬)组成, 应具备降血脂、改善糖耐量的功能。结果表明, SFC 不仅具有降脂、改善糖耐量的功能, 而且还可增加 ISI。

将 D 组和 C 组分别喂饲高糖、高猪油 + SFC 和淀粉、豆油 + SFC 饲料, 意义在于观察饮食中的单糖和动物油对 SFC 降糖、降脂作用的反应。实验结果

表明, C、D 两组用 SFC 干预、治疗后, 差别虽无显著性意义, 但 D 组各指标治疗前后的差值均较 C 组大, D 组有优于 C 组的明显趋势。表明去除致病因素(单糖和猪油)后, 更能发挥 SFC 降脂、改善糖耐量和增加 ISI 的优势。提示对糖尿病易感人群及糖尿病患者, 去除饮食中的单糖和动物油等致病因素, 加上用 SFC 干预治疗, 较单纯添加 SFC 的效果好。

本实验所建立的 2 型糖尿病大鼠模型、高 TG 血症和糖耐量异常是影响 ISI 的主要因素, SFC 可降低血脂, 增加 ISI, 改善糖耐量, 减轻 IR, 对 2 型糖尿病大鼠的发生和发展有干预治疗作用。可为临床进一步研究提供参考。

参 考 文 献

- 1 李光伟, 潘孝仁, Lillioja S, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数. 中华内科杂志, 1993, 32: 656-660.
- 2 周鹏, 陈南衡, 王其民. 高甘油三酯血症与胰岛素抵抗及糖代谢异常的关系. 中华内科杂志, 1998, 37: 447-450.
- 3 许道盛, 何玉军, 史正萍, 等. 血浆胆固醇、甘油三酯水平与胰岛素抵抗的关联. 中国糖尿病杂志, 1998, 6: 178-179.
- 4 赵晓华, 宋征, 李兴, 等. 胰岛素抵抗性非胰岛素依赖型糖尿病大鼠模型研制. 中华预防医学杂志, 1999, 33: 300.
- 5 赵晓华, 李兴, 宋征, 等. 加铬复合纤维对 II 型糖尿病大鼠治疗作用观察. 营养学报, 2000, 22: 312-316.
- 6 毛永玉, 毛良, 莫启忠, 等. 实验性 NIDDM 大鼠模型. 中华内分泌代谢杂志, 1990, 6: 115-116.
- 7 康有厚, 池芝盛. 胰岛素抵抗和非胰岛素依赖型糖尿病. 中华内科杂志, 1992, 31: 42-45.
- 8 Miwa I, Okuda J, Horie T, et al. Inhibition of intestinal α -glucosidases and sugar absorption by flavones. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1986, 34: 838-844.

(收稿日期 2001-01-08)

(本文编辑: 刘群)

· 消息 ·

《中华预防医学杂志》2001 年增刊征订

碘缺乏病对人类健康危害极大。曾在碘缺乏病高发区新疆南部地区进行的灌溉水加碘课题, 有效地寻求一条适合本地区的预防方法。《中华预防医学杂志》2001 年增刊集中刊登了这项工作的系列科学论文。增刊版式与正刊一致, 每

册 10 元(含邮费)。需要购书者请将书款汇至: 北京市东四西大街 42 号中华预防医学杂志编辑部 毛家那 收, 邮编: 100710 电话: 010-65271218。务必在附言中注明“求购 2001 年增刊、册数”, 并详细写清回寄地址及邮编。