

参考文献

- 1 贺永文,朱传武.慢性乙型肝炎患者肝组织穿孔素表达的临床意义.世界华人消化杂志,2006,14(22):2207-2210
- 2 李明,朱传武,钱峰,等.慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞穿孔素表达与干扰素抗病毒疗效的关系.中华肝脏病杂志,2006,14(10):729-731
- 3 Nair S,Perrillo RP. Serum alanine aminotransferase flares during interferon treatment of chronic hepatitis B: is sustained clearance of HBV DNA dependent on levels of pretreatment viremia? Hepatology,2001,34:1021-1026
- 4 Ganem D,Prince AM. Hepatitis B Virus Infection - Natural History and Clinical Consequences. N Engl J Med, 2004, 350(11):2719-2720
- 5 Guidotti LG,Ando K,Hobbs MV, et al. Cytotoxic T lymphocytes inhibit hepatitis B virus gene expression by a noncytolytic mechanism in transgenic mice. Proc Natl Acad Sci, 1994,91(9):3764-3768
- 6 Thimme R, Wieland S, Steiger C, et al. CD8⁺ T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. J Virol,2003,77(1):68-76
- 7 Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. Science,1999,284(5415):825-829
- 8 郑纪山,何长伦,王寿明,等.急性乙型肝炎 HBcAg 特异性 CTL 克隆建立及初步分析.传染病信息,2009,22(8):200-202,206
- 9 Berton R, Sidney J, Fowler P, et al. Human histocompatibility leukocyte antigen-binding supermotifs predict broadly cross-reactive cytotoxic T lymphocyte responses in patients with acute hepatitis. J Clin Invest, 1997, 100(3):503-513
- 10 Sells MA,Chen ML,Acs G. Production of hepatitis B virus particles in Hep G2 cells transfected with cloned hepatitis B virus DNA. Proc Natl Acad Sci, 1987, 84(4):1005-1009
- 11 Suri D, Schilling R, Lopes AR, et al. Non-cytolytic inhibition of hepatitis B virus replication in human hepatocytes. J Hepatol,2001,35(6):790-797
- 12 Lin SJ, Shu PY, Chang C, et al. IL-4 Suppresses the Expression and the Replication of Hepatitis B Virus in the Hepatocellular Carcinoma Cell Line Hep3B. J Immunol, 2003, 171(9):4708-4716
- 13 Kuo TM, Hu CP, Chen YL, et al. HBV replication is significantly reduced by IL-6. Biomed Sci,2009,16(1):41-49

(收稿:2010-01-11)

(修回:2010-03-12)

人参皂甙 Rb1 改善奥氮平致糖脂紊乱的实验研究

郑 慧 宋学勤 蔡东联 吕路线 冯晓慧 林 宁 金 迪

摘 要 **目的** 观察人参皂甙 Rb1 预防奥氮平所致大鼠糖脂代谢障碍的效果。**方法** 50 只雌性 SD 大鼠随机分为正常对照(NC)、奥氮平对照(OC)、奥+低剂量 Rb1 (OR-L)、奥+中剂量 Rb1 (OR-M)、奥+高剂量 Rb1 (OR-H)。NC 组给予生理盐水,OC 组给予奥氮平[2mg/(kg·d)],OR-L、OR-M、OR-H 组在给予奥氮平[2mg/(kg·d)]基础上,分别以 2mg/(kg·d)、5mg/(kg·d)、10mg/(kg·d)剂量给予人参皂甙 Rb1,21 天后测定空腹血糖、胰岛素、血脂水平,计算胰岛素敏感指数。**结果** OC 组腹内脂肪、空腹血糖、胰岛素、三酰甘油水平显著高于 NC 组,胰岛素敏感指数显著低于 NC 组,OR-H 组空腹血糖、胰岛素、三酰甘油水平显著低于 OC 组,胰岛素敏感指数显著高于 OC 组,OR 各组间无显著差异。**结论** 人参皂甙可预防大鼠奥氮平所致糖脂代谢紊乱。

关键词 人参皂甙 奥氮平 血糖 血脂 大鼠

Effect of Ginsenosides Rb1 on the Prevention of Olanzapine-induced Adverse Metabolic Effects in Rats. Zheng Hui, Song Xueqin, Cai Donglian, Lü Luxian, Feng Xiaohui, Lin Ning, Jin Di. Department of Clinical Nutrition, Chang Hai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract Objective To investigate the effect of ginsenosides Rb1 on preventing olanzapine-induced metabolism disorder in rats. **Methods** Fifty female SD rats were randomly divided into 5 groups: olanzapine 2.0mg/kg, olanzapine 2.0mg/kg plus Ginsenosides Rb1 2.5mg/kg, olanzapine 2.0mg/kg plus Rb1 5.0mg/kg, olanzapine 2.0mg/kg plus Rb1 10mg/kg and control group. All drugs were administered via the intraperitoneal route (ip). Body weight, abdominal fat, blood glucose, lipids levels and insulin sensitivity index were

基金项目:国家自然科学基金项目(30971058),上海市科委技攻关项目基金(04DZ19506)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院营养科(郑慧、蔡东联、冯晓慧、林宁、金迪);450052 郑州大学第一附属医院精神医学科(宋学勤);453002 新乡医学院第二附属医院(吕路线)

通讯作者:蔡东联,电子信箱:nutritien1226@sohu.com

assessed. **Results** After 21 days of treatment, administration of Rb1 10 mg/kg decreased abdominal fat , reduced blood glucose , insulin and triglyceride levels as compared with olanzapine alone. Rb1 2.5mg/kg or 5mg/kg was ineffective. **Conclusion** Our data suggest that ginsenoside Rb1 may prevent olanzapine – induced metabolism disorder in rats.

Key words Ginsenosides Rb1;Olanzapin; Blood glucose; Serum lipids; Rat

近年来多项研究表明,非典型抗精神病药所致体重增加、高血糖、高血脂等是精神分裂症患者发生糖尿病、心血管疾病的重要因素^[1,2],但对其尚无较好的防治措施。研究证明人参皂甙具有降低血糖、增加胰岛素敏感性、减肥及降脂等作用^[3,4]。人参皂甙Rb1是人参皂甙中含量最丰富皂甙,也被认为是人参皂甙发挥代谢作用的主要生物活性成分之一^[5,6]。故本研究采用人参皂甙Rb1联合奥氮平给予SD大鼠,观察人参皂甙Rb1改善奥氮平致糖脂代谢障碍的效果,为探索防治非典型抗精神病药所致糖脂代谢障碍提供理论依据。

材料与方法

1. 实验动物及分组:健康雌性SD大鼠40只(购于上海史莱克实验动物中心),体重210~230g。实验动物在二级动物(清洁级)实验室成对喂养,自由饮水。室温在(22±2)℃,湿度在(50±5)%,12h/12h昼夜交替。

大鼠适应性喂养1周后随机分为正常对照组(NC)、奥氮平对照组[OC,2mg/(kg·d)]、奥氮平+低剂量人参皂甙Rb1组[OR-L,2.5mg/(kg·d)]、奥氮平+中剂量人参皂甙Rb1组[OR-M,5mg/(kg·d)]、奥氮平+高剂量人参皂甙Rb1组[OR-H,10mg/(kg·d)],自由饮水、进食,每2天称量体重。

两组动物于21天后,禁食12h,腹腔注射10%水合氯醛麻醉(0.3 ml/100g. bw),大鼠内眦静脉采血,离心后收集血清,-20℃保存待测。

2. 试剂及给药方法:实验大鼠适应性喂养1周后,腹腔注射给药。奥氮平(由礼来公司提供)于0.1mol/L HCL中溶解,再用1.0mol/L NaOH调定pH值至6;人参皂甙Rb1(购于上海融禾医药科技公司)于10%乙醇中溶解,空白组大鼠用生理盐水腹腔注射,共21天。

3. 实验指标测定:(1)空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)和胰岛素(fasting insulin, FINS)测定,胰岛素敏感指数insulin sensitivity index,ISI测定计算:胰岛素敏感指数(ISI)=ln(1/FPG×FINS)。(2)血脂测定:采用全自动生化分析仪测定。

4. 统计方法:所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS16.0统计软件进行方差分析,组间比较应用LSD法。

结 果

1. 各组间体重、腹内脂肪的比较见表1。各组间初始体重、实验末期体重无显著差异。实验末OC组腹内脂肪显著高于NC组($P=0.012$)和OR-H组($P=0.044$)。OR-L和OR-M组腹内脂肪低于OC组,但无显著性。OR组间差异无显著性。

表1 各组间体重、腹内脂肪量比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

	正常对照组	奥氮平组	Rb1 低剂量组	Rb1 中剂量组	Rb1 高剂量组
初始体重(g)	219.5±5.8	220.90±7.8	219.3±6.1	220.0±6.3	220.1±7.7
终末体重(g)	244.8±6.4	252.5±9.8	248.0±6.3	243.6±10.9	246.6±10.5
体重增加量(g)	26±6.4	31.8±9.8	28.8±6.0	23.6±7.4	26.5±9.4
腹内脂肪量(g)	5.26±0.79	6.15±0.97 ^a	5.51±0.59	5.58±0.41	5.44±0.47 ^a

a: $P<0.05$

2. 各组间空腹血糖、胰岛素和胰岛素敏感指数见表2。从表2结果可见,OC组空腹血糖、胰岛素水平显著高于NC组,ISI水平显著低于NC组。OR-L、

OR-M及OR-H组空腹血糖、胰岛素水平低于OC组,ISI水平高于OC组,但仅OR-H组与OC组差异有显著性。OR各组间差异无显著性。

表2 各组大鼠空腹血糖、胰岛素和胰岛素抵抗指数比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

	正常对照组	奥氮平组	Rb1 低剂量组	Rb1 中剂量组	Rb1 高剂量组
血糖(mmol/L)	7.64±0.80	8.33±0.39 ^a	7.76±0.99	8.11±0.72	7.29±0.77 ^a
胰岛素(ng/ml)	0.09±0.06	0.42±0.59 ^a	0.38±0.43	0.41±0.42	0.18±0.10 ^a
胰岛素抵抗指数	0.12±0.52	-0.72±0.96 ^a	-0.64±0.89	-0.77±0.87	-0.16±0.60 ^a

a: $P<0.05$; ISI=ln(1/FPG FINS)

3. 各组间血脂水平见表 3。从表 3 可见, OC 组血清三酰甘油水平显著高于 NC 组, OR - H 组血清三酰甘油水平显著低于 OC 组, OR - L 组及 OR - M 组血清三酰甘油水平与 OC 组无显著差异。OC 组血清

胆固醇、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白水平与 NC 组无显著差异, OR - L、OR - M 及 OR - H 组血清胆固醇、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白水平与 OC 组无显著差异。

表 3 各组大鼠血脂水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s, n = 10$)

	正常对照组	奥氮平组	Rb1 低剂量组	Rb1 中剂量组	Rb1 高剂量组
三酰甘油	0.46 ± 0.12	0.69 ± 0.24	0.51 ± 0.12	0.55 ± 0.17	0.37 ± 0.11
胆固醇	1.71 ± 0.55	1.79 ± 0.26	1.71 ± 0.35	1.67 ± 0.31	1.68 ± 0.41
高密度脂蛋白	0.53 ± 0.05	0.51 ± 0.03	0.52 ± 0.04	0.54 ± 0.04	0.54 ± 0.03
低密度脂蛋白	0.22 ± 0.13	0.22 ± 0.11	0.20 ± 0.11	0.20 ± 0.13	0.19 ± 0.13

$P < 0.05$

讨 论

现代生活节奏的加快,使精神分裂症及其他精神障碍性障碍的发生率日益增多,其治疗主要依赖抗精神病药物。非典型抗精神病药物的出现是精神分裂症治疗中的重大进步,与传统抗精神病药物相比,APS 可有效改善精神分裂症的阳性症状、阴性症状及认知症状,并且锥体外系反应和迟发性运动障碍的发生率降低,因此,非典型抗精神病药物已成为目前精神分裂症及其他精神障碍性障碍治疗中的一线药物被广泛使用^[7,8]。但近年来多项临床研究及动物实验表明,非典型抗精神病药物可能较易破坏体内糖脂代谢平衡,引起体重增加、高血糖、高三酰甘油血症、酮症酸中毒等代谢不良反应^[9]。流行病学研究表明,精神分裂症人群的肥胖、高血糖、高血脂等代谢性疾病的发生率约为普通人群的 2 ~ 3 倍,其心脑血管疾病的病死率也远高于普通人群^[10,11]。

在引起糖脂代谢障碍的非典型抗精神病药物中,以氯氮平和奥氮平最为常见^[12]。在本实验中,我们观察到,给与大鼠奥氮平 21 天后,大鼠体重无显著增加,腹内脂肪增加,空腹血糖、胰岛素及三酰甘油升高,胰岛素敏感指数降低。与以往报道一致^[13]。

人参为五加科多年生草本植物,《神农本草经》中记载其“有轻身延年之功效”,人参在我国传统中医中用于糖尿病治疗已有多年历史^[14]。人参皂甙是人参根中的主要成分,根据甙元的结构不同,人参皂甙可分为齐墩果烷型五环三萜皂甙和达玛烷型四环三萜皂甙,绝大多数人参皂甙属于后者,该类皂甙又可分为人参二醇组皂甙(PDT)(包括 Rb1、Rb2、Rc、Rd、Rh2、Rg3、C-K、Ppd 等)和人参三醇组皂甙(PTT)(包括 Rg1、Rg2、Re、F1、Rh1、Ppt 等)。

在本实验中,人参皂甙 Rb1 联合奥氮平给予可

使大鼠空腹血糖、空腹胰岛素及三酰甘油水平降低,胰岛素敏感指数下降,提示 Rb1 具有改善奥氮平致糖脂代谢障碍作用。我们推测其机制可能为:(1)抑制胰脂肪酶活性,减少脂质吸收。胰脂肪酶活性下降时脂肪不能被水解,从而使脂质吸收受抑。体外研究表明人参皂甙 Rb1 在 0.5g/L 浓度时对胰脂肪酶活性的抑制能力达 96%^[15]。动物实验表明,Rb1 可降低高脂喂养大鼠体重、进食量及脂肪含量,降低肝三酰甘油、胆固醇水平^[16,17]。(2)增加胰岛素敏感性,促进外周组织葡萄糖利用。外周组织对胰岛素敏感性下降是胰岛素抵抗产生的主要原因。有研究表明,奥氮平对健康人群及患者均可产生促胰岛素释放作用,从而致高胰岛素血症^[18]。动物实验也表明奥氮平可致大鼠体内胰岛素水平升高^[19]。本实验也观察到奥氮平组大鼠血糖、胰岛素水平升高,胰岛素抵抗指数增加,提示存在外周组织对葡萄糖的摄取利用障碍。近年来对人参皂甙 Rb1 研究表明,其可通过多种机制发挥降血糖作用,其中增加胰岛素敏感性可能起着比较重要作用。体外研究发现,人参皂甙 Rb1 在最低 1mmol/L 的浓度条件下就可以增加 (24 ± 5)% 的葡萄糖利用率^[20];Park S 等对糖稳态的研究表明,Rb1 可通过类胰高血糖素样肽 - 1 受体激动剂激活 PKA 从而发挥降血糖作用^[21]。Shang W 等研究表明人参皂甙 Rb1 发挥增加胰岛素敏感性作用可通过作为 PPAR_γ 的配体而实现^[22]。

在本实验中,与正常对照组相比,奥氮平组大鼠体重无显著增加,但腹内脂肪显著增加。这与一些临床研究一致。Birkenaes 等报道经奥氮平治疗后的患者,体重无显著增加及体重增加者均出现高三酰甘油血症,提示体重不是奥氮平致糖脂代谢障碍的唯一原因^[23]。腹内脂肪增加,以及药物直接改变胰岛素敏

感性可能在奥氮平致糖脂代谢障碍的发生中均发挥作用。而人参皂甙 Rb1 高剂量组可降低大鼠腹内脂肪,增加胰岛素敏感指数,提示人参皂甙 Rb1 可通过独立于体重之外的机制发挥降低奥氮平致高血糖、高血脂作用,从而改善胰岛素抵抗。但本实验未观察到人参皂甙 Rb1 低、中剂量组对奥氮平致糖脂代谢障碍的预防作用,提示剂量可能也是影响人参皂甙 Rb1 发挥作用的原因之一。

本研究初步发现人参皂甙 Rb1 联合奥氮平可以降低大鼠空腹血糖、胰岛素、高三酰甘油水平,减少腹内脂肪,升高胰岛素敏感指数,但对其具体作用机制还需要做进一步深入探讨。

参考文献

- 1 Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, *et al.* Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(6):561-566
- 2 Leslie DL, Rosenheck RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(9):1709-1711
- 3 Kim JH, Joung HY, Kang SA, *et al.* Ginsenoside Rb1 as a suppressor in central modulation of feeding in the rat. *Appetite*, 2007, 49(3):272-341
- 4 Oshima Y, Sato K, Hikino H. Isolation and hypoglycemic activity of quinquifolans A, B, and C, glycans of *Panax quinquifolius* roots. *J Nat Prod*, 1987, 50(2):188-190
- 5 Attele AS, Wu JA, Yuan CS. Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions [J]. *Biochemical Pharmacology*, 1999, 58(11):1685-1693
- 6 Washida D, Kitanaka. Determination of polyacetylenes and ginsenosides in *Panax* species using high performance liquid chromatography. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2003, 51(11):1314-1317
- 7 Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology*, 2003, 28(1):83-96
- 8 Allison DB, Fontaine KR, Heo M, *et al.* The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999, 60(3):215-220
- 9 Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res*, 2004, 70(1):1-17
- 10 Osby N, Correia L, Brandt A, *et al.* Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county. Sweden *Schizophr Res*, 2000, 45(1):21-28
- 11 Mcevoy JP, Meyer JM, Goff DC, *et al.* Prevalence of the metabolic

- syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANSS III. *Schizophr Res*, 2005, 80(1):19-32
- 12 Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res*, 2004, 71(2):195-212
- 13 Araba FC, Steve WM, Tony KTL, *et al.* Insulin resistance following continuous, chronic olanzapine treatment: An animal model. *Schizophr Res*, 2008, 104(1):23-30
- 14 Sotaniemi EA, Haapakoski E, Rautio A. Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care*, 1995, 18:1373-1375
- 15 张晶, 郑毅男, 李向高, 等. 西洋参总皂苷及单体皂苷对胰脂肪酶活性的影响. *吉林农业大学学报*, 2002, 24(1):62-63, 8
- 16 Kim JH, Joung HY, Kang SA, *et al.* Ginsenoside Rb1 as a suppressor in central modulation of feeding in the rat. *Appetite*, 2007, 49(3):272-341
- 17 Park KU, Shin HJ, Song YB, *et al.* Possible role of ginsenoside Rb1 on regulation of rat liver triglycerides. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(4):457-460
- 18 Sowell MO, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P, *et al.* Hyperglycemic clamp assessment of insulin secretory responses in normal subjects treated with olanzapine, risperidone, or placebo. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:2918-2923
- 19 Coccarello R, Caprioli A, Ghirardi O, *et al.* Chronic administration of olanzapine induces metabolic and food intake alterations: a mouse model of the atypical antipsychotic-associated adverse effects. *Psychopharmacology*, 2006, 186(6):561-571
- 20 Hasegawa H, Matsumiya S, Murakami C, *et al.* Interactions of ginseng extract, ginseng separated fractions, and some triterpenoid saponins with glucose transporters in sheep erythrocytes. *Planta Med*, 1994, 60(2):153-157
- 21 Park S, Ahn IS, Kwon DY, *et al.* Ginsenosides Rb1 and Rg1 suppress triglyceride accumulation in 3T3-L1 adipocytes and enhance beta-cell insulin secretion and viability in Min6 cells via PKA-dependent pathways. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2008, 72(11):2815-2823
- 22 Shang W, Yang Y, Jiang B, *et al.* Ginsenoside Rb1 promotes adipogenesis in 3T3-L1 cells by enhancing PPARgamma2 and C/EBPalpha gene expression. *Life Sci*, 2007, 80(7):618-625
- 23 Birkenaes AB, Birkeland KI, Engh JA, *et al.* Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. *J Clin Psychopharmacol*, 2008, 28(2):132-137

(收稿:2010-01-04)

(修回:2010-03-13)

欢迎订阅

欢迎赐稿