

IVF - ET 反复种植失败患者子宫内膜 HOXA - 10 基因的表达

杨海燕 倪吴花 滕依丽 孟绿荷

摘 要 **目的** 研究同源框基因 - 10 (HOXA - 10) 在人子宫内膜组织中的表达, 并探讨其与体外受精 - 胚胎移植 (IVF - ET) 反复种植失败的相关性。**方法** 以 40 例 IVF - ET 治疗反复种植失败的患者为研究对象, 以 40 例正常妇女及 5 例早孕人流患者作为对照, 获取患者各时期子宫内膜及蜕膜组织, 采用免疫组织化学法检测 HOXA - 10 蛋白在各时期子宫内膜及蜕膜上的定位和表达, 采用反转录 - 聚合酶链反应 (RT - PCR) 方法和蛋白印迹法 (Western blotting) 测定 HOXA - 10 mRNA 在各时期子宫内膜及蜕膜上的表达及其蛋白水平。**结果** HOXA - 10 蛋白定位于子宫内膜腺上皮细胞和间质细胞, 其 mRNA 和蛋白在各期子宫内膜及蜕膜组织中均有表达。在对照组中以分泌中期、晚期及蜕膜中的表达最强, 明显高于月经期和增殖期 ($P < 0.05$); 而在反复种植失败患者子宫内膜中的表达水平基本一致, 无明显分泌中、晚期峰, 并且分泌中、晚期的表达要显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** HOXA - 10 基因在分泌中、晚期子宫内膜及早孕蜕膜组织中的高表达与胚胎种植及妊娠维持密切相关; 其表达下降可能是导致 IVF - ET 反复种植失败的重要原因之一。

关键词 HOXA - 10 子宫内膜 体外受精 - 胚胎移植 种植

Expression of HOXA - 10 in the Endometria of Patients with Recurrent Implantation Failure in IVF - ET. Yang Haiyan, Ni Wuhua, Teng Yili, Meng Lvhe. Department of Reproductive Medicine, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate the expression of HOXA - 10 in the endometria of patients with recurrent implantation failure in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF - ET) and explore its correlation with recurrent implantation failure. **Methods** 40 patients with recurrent implantation failure in IVF - ET treatment were analyzed as study group, and other 40 normal women and 5 normal pregnant patients as control group. The samples of endometrium throughout the menstrual cycle and deciduas were obtained in patients. Expression of HOXA - 10 mRNA and protein was evaluated by using RT - PCR and Western blotting, and the location of HOXA - 10 protein was evaluated by immunohistochemistry in all samples. **Results** HOXA - 10 protein was located in both glandular epithelial cells and stromal cells of endometrium, and mRNA and protein was expressed in endometrium throughout the menstrual cycle. The levels of expression were obviously increased in mid, later secretory phase and was highest in deciduas in control group ($P < 0.05$). But in study group, the levels of expression remained roughly constant and the expression in mid - and late - secretory phase was lower than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The higher expression of HOXA - 10 protein in mid -, late - secretory endometria and deciduas is associated with implantation, decidualization and pregnancy. Its defective expression may be one of the reason that cause implantation failure.

Key words HOXA - 10; Endometrium; IVF - ET; Implantation

体外受精 - 胚胎移植 (IVF - ET) 技术发展至今, 促排卵刺激方案及实验室技术得到了长足的进步, 使移植胚胎的质量有了明显提高, 但种植率及最终的妊娠率仍然不是很理想, 临床上有很大一部分患者还存在反复种植失败的问题。目前认为种植失败中 2/3 是由子宫内膜容受性异常引起的。研究表明, 同源框基因 - 10 (HOXA - 10) 属于多基因家族的转录调节

基因, 是子宫内膜容受性建立和胚胎种植成功的必需调节因子, 本研究首次通过检测 HOXA - 10 基因在 IVF - ET 反复种植失败患者子宫内膜组织的表达以探讨其与反复种植失败的相关性。

材料与方法

1. 研究对象: 选取 2009 年 3 月 ~ 2010 年 8 月在笔者医院生殖医学中心行体外受精 - 胚胎移植 (IVF - ET) 或单精子卵胞浆内注射 (ICSI) 治疗, 3 次以上新鲜周期胚胎移植 (均为 D2 或 D3 胚胎, 每次移植至少有 1 个优质胚胎) 均失败的 40 例患者为研究对象; 以同期因男性因素在本中心行 ICSI 治疗, 至少有 1 次妊娠史的 40 例正常妇女及在笔者医院行人工流产

的正常孕早期 5 例患者作为对照。研究组患者年龄 30.7 ± 3.1 岁,不育年限 3.4 ± 2.0 年,对照组患者年龄 30.9 ± 3.0 岁,不育年限 3.0 ± 1.7 年,蜕膜取自孕 45 ~ 60 天患者。所有患者基础内分泌正常,月经周期正常(21 ~ 35 天),既往无卵巢手术史,3 个月内无激素治疗及宫腔操作史,无合并子宫内膜异位症、输卵管积水、生殖器畸形、子宫肌瘤、子宫腺肌瘤或多囊卵巢综合征及其他系统疾病,曾行宫腔镜检查或子宫输卵管碘油造影,排除异常宫腔,B 超监测过程中未提示内膜异常,移植日内膜厚度均在 7mm 以上。所有患者均签署知情同意书,并获得本院伦理委员会批准。

2. 方法:(1)标本的收集与处理:结合 80 例患者临床表现及定期的超声检查(必要时结合血液相关指标测定)确定子宫内膜时期并获取各时期子宫内膜组织共 80 份(80 例患者各时期单点取材),同时获取在本院行人工流产的正常孕早期 5 例患者的蜕膜组织 5 份。其中研究组中包括月经期,增生早、中、晚期各 5 份,分泌早、中、晚期各 5、10、5 份;对照组中包括月经期,增生早、中、晚期各 5 份,分泌早、中、晚期各 5、10、5 份,蜕膜 5 份。所有子宫内膜组织均由专人获取,取自子宫底部,4% 多聚甲醛固定,梯度乙醇脱水,二甲苯透明后石蜡包埋备用。(2)免疫组织化学检测:常规 HE 染色镜检,根据 WHO 标准进行组织学分期。采用链霉菌抗生物素蛋白-生物素复合物染色法(SABC 法)检测子宫内膜 HOXA-10 蛋白的表达,操作方法按 SABC 试剂盒说明书进行。石蜡切片厚 $5\mu\text{m}$,组织切片常规脱蜡、消化、封闭,滴加一抗(单克隆小鼠抗人 HOXA-10)(武汉博士德生物工程有限公司),稀释浓度为 1:75,4℃ 孵育过夜,加入二抗,3-3'-二氨基联苯胺(DAB)显色(武汉博士德生物工程有限公司),苏木素复染、脱水、透明、中性树胶封片。以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为空白对照。每份标本观察 5 张切片,每张切片观察 5 个视野,采用美国 MediaCybernetics 公司计算机图像信号采集与分析系统(image-pro plus6.0 图像分析软件)测定阳性部位的平均吸光度(MOD)值。(3)RT-PCR 检测:TRIzol 试剂(BioFlux 公司)提取子宫内膜组织中总 RNA 后,以 Oligo(dT)18 进行反转录(Fermentas 公司),PCR 扩增引物(引物由上海生工合成)。HOXA-10 引物序列上游为 5'-CTTACATTGCCTGAC-TAA-3',下游为 5'-ACAAC TTCACAAGATAGG-3'(基因编号:NM018951),扩增产物 180bp。同时以 β -actin 作为内参

照,其引物序列上游为 5'-CCTGAGGCTTTTCCAGCC-3',下游为 5'-TAGAGGTCTTTACGGATGTCAACGT-3'。PCR 循环条件为:94℃ 预变性 5min,94℃ 变性 40 s,55℃ 退火 40 s,72℃ 延伸 50 s,40 个循环;72℃ 再延伸 10min。产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳后,读胶仪读取扩增条带的光密度值并进行分析、照相,以 HOXA-10 和 β -actin 的比值表示 HOXA-10 mRNA 的相对表达水平。(4)Western blotting 检测:从冻存组织中用细胞裂解液提取总蛋白,采用 Bradford 比色法测定蛋白质含量。每个样本取总蛋白 $75\mu\text{g}$ 。标本经 8% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PA GE)分离蛋白质后,湿式法电转膜至硝酸纤维素膜,加一抗稀释液(羊抗人 HOXA-10 多克隆抗体浓度为 1:150,羊抗人 β -actin 单克隆抗体浓度为 1:500, Santa Cruz,美国)4℃ 孵育过夜,然后与辣根过氧化物酶标记的兔抗羊二抗(1:2000 稀释, Santa Cruz,美国)在室温下孵育 2h,TBS-T 洗膜 10min(3 次, ECL 显色(Pierce,美国),Koda-X 线胶片显影。采用 GDS-8000 型全自动凝胶成像分析系统(UVP,英国)测定条带积分光密度值(IOD)来表示 HOXA-10 蛋白的表达水平,并分析结果。

3. 统计学方法:采用 SPSS11.5 统计分析软件进行数据分析,所得数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各时期内膜 MOD 值比较采用单因素方差分析,反复种植失败患者和对照组间 MOD 值比较采用成组资料 *t* 检验, $P < 0.05$ 为统计学上差异有显著性。

结 果

1. 两组患者各时期子宫内膜 HOXA-10 的免疫组化检测:免疫组化结果显示 HOXA-10 蛋白在子宫内膜腔上皮、腺上皮、血管上皮和间质细胞都有表达。对照组中各期子宫内膜及蜕膜组织中均有表达,其中分泌中、晚期及蜕膜中的表达要明显高于月经期,增殖期和分泌早期($P < 0.05$);研究组中各时期子宫内膜上也均有 HOXA-10 蛋白的表达,但各时期间比较差异无显著性($P > 0.05$)。对两组间分泌中期和晚期的表达进行比较则发现,研究组 HOXA-10 的表达强度要显著低于对照组($P < 0.05$,表 1、图 1 ~ 图 3)。

表 1 两组患者各月经周期内膜及蜕膜中 HOXA-10 的表达(MOD, $\bar{x} \pm s$)

组别	月经期	增殖期			分泌期			蜕膜
		早	中	晚	早	中	晚	
对照组	$0.17 \pm 1.14 \times 10^{-2}$	$0.15 \pm 8.94 \times 10^{-3}$	$0.16 \pm 1.00 \times 10^{-2}$	$0.16 \pm 7.07 \times 10^{-3}$	$0.16 \pm 8.37 \times 10^{-3}$	$0.32 \pm 1.62 \times 10^{-2} \Delta^*$	$0.33 \pm 2.59 \times 10^{-2} \Delta^*$	$0.36 \pm 1.87 \times 10^{-2} \Delta^*$
研究组	$0.16 \pm 1.14 \times 10^{-2}$	$0.16 \pm 1.00 \times 10^{-2}$	$0.16 \pm 8.94 \times 10^{-3}$	$0.16 \pm 7.07 \times 10^{-3}$	$0.16 \pm 1.17 \times 10^{-2}$	$0.17 \pm 1.30 \times 10^{-2}$	$0.17 \pm 1.30 \times 10^{-2}$	

与月经期、增生期及分泌早期相比, $\Delta P < 0.05$;与月经期、增生期及分泌各期相比, $\Delta^* P < 0.05$;与研究组相比, $* P < 0.05$

2. 两组患者各时期子宫内膜 HOXA-10mRNA 的 RT-PCR 检测:两组在 180bp 处均出现了特异性的 HOXA-10 基因条带。电泳带光密度扫描结果显

示, HOXA-10mRNA 在各期子宫内膜组织及蜕膜组织中均有表达。对照组中分泌中、晚期和蜕膜组织中表达最强,与其余各期相比差异有显著性($P <$

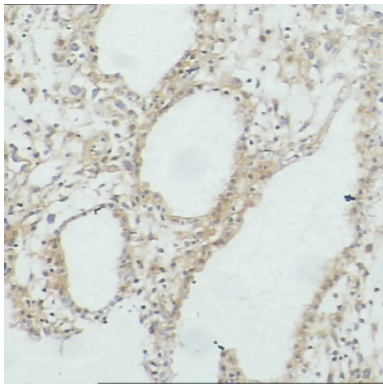


图 1 HOXA-10 在蜕膜组织中呈强阳性表达

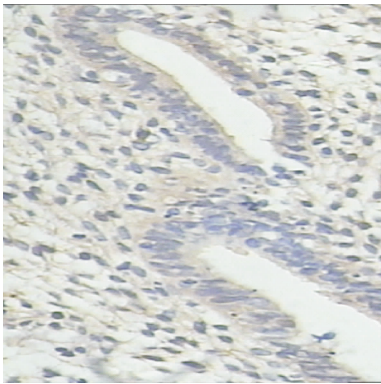


图 2 HOXA-10 在对照组分泌晚期宫内膜腺上皮和基质中呈阳性表达

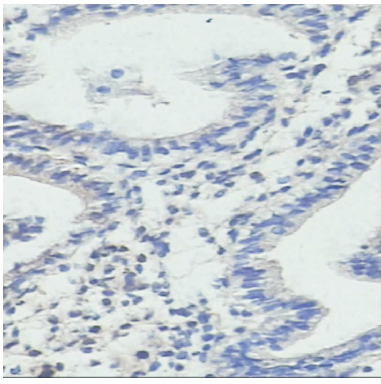


图 3 HOXA-10 在研究组分泌晚期宫内膜中表达明显低于对照组 (SP, × 200)

0.05), 而研究组中各时期子宫内膜上的表达强度无显著性变化 ($P > 0.05$), 而且分泌中、晚期的表达要

明显弱于对照组 ($P < 0.05$) (表 2、图 4)。

表 2 两组患者各月经周期内膜及蜕膜中 HOXA-10mRNA 的相对表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	月经期	增殖期			分泌期			蜕膜
		早	中	晚	早	中	晚	
对照组	$0.63 \pm 2.13 \times 10^{-2}$	$0.67 \pm 4.08 \times 10^{-2}$	$0.68 \pm 1.52 \times 10^{-2}$	$0.73 \pm 3.87 \times 10^{-2}$	$0.77 \pm 3.56 \times 10^{-2}$	$1.91 \pm 7.62 \times 10^{-2} \Delta^*$	$1.99 \pm 2.78 \times 10^{-2} \Delta^*$	$2.01 \pm 2.71 \times 10^{-2} \Delta$
研究组	$0.65 \pm 2.97 \times 10^{-2}$	$0.68 \pm 2.30 \times 10^{-2}$	$0.69 \pm 1.374 \times 10^{-3}$	$0.72 \pm 3.44 \times 10^{-3}$	$0.72 \pm 1.51 \times 10^{-2}$	$0.74 \pm 1.30 \times 10^{-2}$	$0.75 \pm 2.30 \times 10^{-2}$	

与月经期、增生期及分泌早期相比, $\Delta P < 0.05$; 与研究组相比, $* P < 0.05$



图 4 对照组子宫内膜组织及蜕膜中 HOXA-10mRNA 的表达

1. 增生晚期; 2. 分泌早期; 3. 分泌中期; 4. 分泌晚期; 5. 蜕膜

3. 两组患者各时期子宫内膜 HOXA-10 蛋白的 Western blotting 检测: Western blotting 分析结果显示, 在 40kDa 的位置上出现了 HOXA-10 蛋白的杂交带。其在对照组中的表达量从月经期、增生期到分泌期和蜕膜组织逐渐增加, 其中分泌中、晚期和蜕膜组织中表达量最高, 与其余各期相比差异有显著性 ($P < 0.05$); 而其在研究组各时期子宫内膜上的表达量则无显著性变化 ($P > 0.05$), 其中分泌中、晚期的表达量要显著低于对照组 ($P < 0.05$) (表 3、图 5)。

表 3 两组患者各月经周期内膜及蜕膜中 HOXA-10 蛋白的表达 (IOD, $\bar{x} \pm s$)

组别	月经期	增殖期			分泌期			蜕膜
		早	中	晚	早	中	晚	
对照组	5219.2 ± 362.7	5421.0 ± 401.5	5505.5 ± 322.5	5643.4 ± 297.9	5722.6 ± 359.2	11602.4 ± 590.6 Δ^*	1321.8 ± 432.1 Δ^*	14561 ± 481.9 Δ
研究组	5346.1 ± 345.1	5467.5 ± 398.2	5497.9 ± 299.9	5607.8 ± 402.8	5598.6 ± 399.4	5712.3 ± 402.5	5796.9 ± 5.01.3	

与月经期、增生期及分泌早期相比, $\Delta P < 0.05$; 与研究组相比, $* P < 0.05$

讨 论

在着床过程中, 囊胚的滋养细胞必须达到具有浸润状态, 子宫内膜也要同时发育到接受状态才能启动

着床。在 IVF-ET 中妊娠率低的原因之一即是着床失败, 所以着床是生殖中的关键环节。胚胎着床过程受胚胎和母体器官一系列的调控, 其中子宫内膜对胚

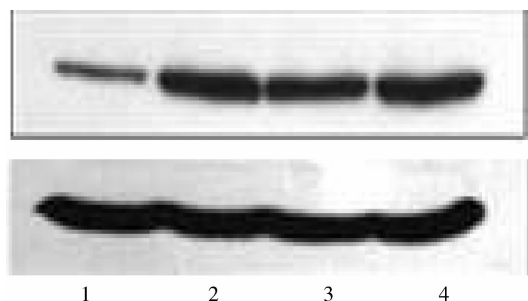


图 5 对照组子宫内膜组织及蜕膜中
HOXA-10 蛋白的表达

1. 分泌早期;2. 分泌中期;3. 分泌晚期;4. 蜕膜

胎容受性的建立是其中最关键的因素。而文献报道,组织学正常的子宫内膜,并不代表其功能正常或反应其容受性^[1,2]。目前对子宫内膜容受性的探究已进行到了基因学的层次,其中 HOXA-10 是极其重要且被研究最多的一个基因。

1. HOXA-10 在正常子宫内膜组织的表达: HOXA 基因通过和 DNA 结合,激活或抑制目标基因,调节胚胎发育,决定细胞的定向分化和增殖。HOXA-10 是该家族的重要成员,参与子宫内膜正常形态的维持、内膜的增殖与分化、容受性的建立、胚胎的定位和黏附,胞饮突的形成、蜕膜化和血管通透性的增加等^[3,4]。其 mRNA 在人类子宫内膜上皮和基质中均有表达,而且随月经周期呈现周期性变化,在分泌中、晚期的表达明显高于增生期及分泌早期,峰值出现与子宫内膜接受窗口及血清孕酮值升高一致^[5]。正常人类输卵管仅表达微量 HOXA-10 mRNA,然而输卵管妊娠时其表达在输卵管妊娠的着床部位显著增加,水平接近正常妊娠时的内膜水平,表明其与着床密切相关^[6]。周建生等^[7]发现,早孕小鼠子宫内膜 HOXA-10 mRNA 的表达大于非妊娠的子宫内膜,且随着妊娠天数的增加呈逐渐上升趋势,与子宫内膜的容受性变化一致。同时发现其表达从孕 5 天开始下降,孕 7 天时接近未孕水平,与胚胎着床时子宫内膜的蜕膜化过程完全一致。他们还发现,用 HOXA-10 DNA 质粒/脂质体转染孕 2 天小鼠子宫角后,小鼠的胚胎着床数明显增加;相反,用 HOXA-10 反义寡脱氧核糖核酸/脂质体转染后,着床数明显下降,因而认为其可能参与调节子宫内膜上皮细胞及间质细胞的周期性增殖与分化,最终使子宫内膜进入容受状态,并在蜕膜化过程中起重要作用。李雪梅等^[8]通过研究证实雌、孕激素显著提高高分化子宫内膜癌 Ishikawa 细胞中 HOXA-10 基因的表达,推测

HOXA-10 基因增加是子宫内膜容受性增强的重要表现。

动物实验表明,母体丧失表达 HOXA-10 将导致生育能力下降,HOXA-10 基因缺陷小鼠的子宫体积缩小,管径变细、内膜变薄,腺体数量显著减少,部分内膜变异为输卵管黏膜;HOXA-10 点突变的小鼠不能着床而导致不孕,而把这些不孕小鼠的受精卵移植到有正常 HOXA-10 表达的野生鼠体内则能够着床并妊娠;不明原因不孕患者 HOXA-10 基因 mRNA 在月经周期不同时期子宫内膜腺体和间质中表达基本一致,无明显的分泌中、晚期峰,在腺体和间质的表达均低于正常生育妇女,均进一步说明了 HOXA-10 在子宫内膜发生和发育过程中起着重要的调控中的作用^[9]。

本研究获取正常妇女各时期的子宫内膜及蜕膜组织进行分析,发现 HOXA-10 在月经期、增殖期及分泌期子宫内膜上均有表达,但分泌中期、晚期表达明显增加,蜕膜中表达最强,与既往研究结果相一致,进一步肯定了其在评价着床期子宫内膜容受性方面的特异性。

2. HOXA-10 与 IVF-ET 反复种植失败的相关性:Cermik 等^[10]发现,因着床失败而导致的不孕(多囊卵巢综合征,子宫内膜异位症及输卵管积水)的患者子宫内膜中均存在的 HOXA-10 表达缺陷。输卵管积水的浓度越高,HOXA-10 mRNA 表达越少,切除输卵管后,子宫内膜 HOXA-10 mRNA 表达明显升高^[11,12]。7.23% 的子宫内膜异位症患者有 HOXA-10 基因的突变,其在子宫腔上皮、腺上皮和内皮的表达正常,但在基质细胞中的表达明显下降,在分泌中期子宫内膜的表达水平远低于正常生育妇女,在黄体期的表达并不增加^[13,14]。子宫肌瘤尤其是黏膜下子宫肌瘤也会影响 HOXA-10 基因在子宫内膜的表达,从而扰乱种植窗口期^[15]。但到目前为止尚未见其在 IVF-ET 反复种植失败患者子宫内膜中变化的报道。本研究首次对这部分患者的子宫内膜进行相关研究,因考虑到上述常见不孕因素对结果的影响,所有患者排除了子宫内膜异位症、输卵管积水、生殖器畸形、子宫肌瘤、子宫腺肌瘤或多囊卵巢综合征等。结果发现,HOXA-10 在反复种植失败患者子宫内膜中的表达周期性变化不明显,表达水平基本一致,无明显分泌中晚期峰,而且在种植窗期的表达要明显弱于对照组,认为是降低子宫内膜容受性,使胚胎与子宫内膜黏附下降,致使胚胎种植受阻的原因之一。

综上所述,HOXA-10 在人类子宫内膜组织上的表达呈周期特征性,参与了子宫内膜容受性的建立。而在 IVF-ET 反复种植失败患者中,其在种植窗期内膜上的表达存在缺陷,从而影响了子宫内膜容受性,导致种植失败,成为这些患者不孕的内在机制。

参考文献

- 1 Palomino WA, Fuentes A, Gonzalez RR, *et al.* Differential expression of endometrial integrins and progesterone receptor during the window of implantation in normo-ovulatory women treated with clomiphene citrate[J]. Fertil Steril, 2005, 83(3):587-593
- 2 Bulletti C, Flamigni C, de Ziegler D. Implantation markers and endometriosis[J]. Reprod Biomed Online, 2005, 11(4):464-468
- 3 Daftary GS, Taylor HS. Pleiotropic effects of Hoxa10 on the functional development of peri-implantation endometrium[J]. Mol Reprod Dev, 2004, 67(1):8-14
- 4 Taylor HS. Transcriptional regulation of implantation by HOX gene[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2002, 3(2):127-132
- 5 Kim JJ, Fazleabas AT. Uterine receptivity and implantation: The regulation and action of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-10), HOXA10 and forkhead transcription factor-1 (FOXO-1) in the baboon endometrium[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2004, 2(6):34-40
- 6 Salih SM, Taylor HS. HOXA10 gene expression in human fallopian tube and ectopic pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 190(5):1404-1406
- 7 周建生,贾咏存,杨戎,等. HOXAa-10 基因在小鼠胚胎着床过程中的作用[J]. 解剖学报, 2008, 39(2):248-251
- 8 刘雪梅,朱桂金,钟刚. 雌、孕激素及肝素结合生长因子对 Ishikawa 细胞 HOXA10 基因表达的调节[J]. 生殖医学杂志, 2007, 16(1):39-43
- 9 李红,陈士岭,邢福琪. HOXA10 基因在子宫内膜组织中的表达与不孕的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(1):30-32
- 10 Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 23(1):571-579
- 11 Strandell A, Lindhard A. Hydrosalpinx fluid diminishes endometrial cell HoxA10 expression[J]. Fertil Steril, 2002, 78(3):577-580
- 12 Daftary GS, Kayisli U, Seli E, *et al.* Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx[J]. Fertil Steril, 2007, 87(2):367-372
- 13 Wei QX, St. Clair JB, Fu T, *et al.* Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis[J]. Fertil Steril, 2009, 91(5):1686-1691
- 14 Wu Y, Strawn E, Basir Z, *et al.* Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis[J]. Epigenetics, 2006, 1(2):106-111
- 15 Home AW, Critchley HO. The effect of uterine fibroids on embryo implantation[J]. Semin Reprod Med, 2007, 25(6):483-489

(收稿:2011-10-10)

(修回:2012-02-28)

石榴皮鞣质对糖尿病大鼠血脂的影响及对肝脏的保护作用

谭红军 杨 林 罗春华 张玉红

摘 要 目的 初步观察石榴皮鞣质对糖尿病大鼠血脂的影响及肝脏的保护作用。**方法** 采用腹腔注射链脲佐菌素(75mg/kg)的方法建立糖尿病大鼠模型,将成模大鼠随机分为4组:模型组、石榴皮鞣质低、中、高剂量组,另取正常大鼠作为空白对照组。连续给药21天后,观察石榴皮鞣质对血糖血脂和肝功能的影响。**结果** 与模型组比较,石榴皮鞣质可显著降低 GLU、TG、TC、LDL-C 浓度、ALT 活性($P < 0.05$, $P < 0.01$),提高 HDL-C 浓度($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 石榴皮鞣质对糖尿病大鼠的肝脏具有保护作用,可降低血糖调节血脂。

关键词 石榴皮鞣质 糖尿病大鼠 调节血糖血脂 肝脏保护

Effects of Tannin in Punica granatum L. on Blood Lipids and Its Protecting Liver Ability in Diabetic Rats. Tan Hongjun, Yang Lin, Luo Chunhua, Zhang Yuhong. HuBei Three Gorges Polytechnic College of Medicine, Hubei 443002, China

Abstract Objective To study the effects of Tannin in *Punica granatum* L. on blood lipids and its protecting liver ability in diabetic

基金项目:湖北省宜昌市科技局立项课题资助项目(A09301-39)

作者单位:443002 宜昌,湖北三峡职业技术学院医学院(谭红军、杨林);443003 三峡大学第一临床医学院(罗春华);443000 湖北三峡职业技术学院附属医院(张玉红)