

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-1), 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)

rats. **Methods** Diabetic rat models were induced by *i. p.* injection of streptozotocin (75mg/kg). The diabetic rats were randomly divided into four groups:model group, tannin in *punica granatum* L. 50, 75, 100mg/kg treatment Group. The blank control group was composed by normal rats. Serum alanine transaminase (ALT) activity of rats in each group, and glucose (GLU), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein - cholesterol (HDL - C), low density lipoprotein - cholesterol (LDL - C) levels were studied 21 days after medication administration. **Results** Compared with model Group, Tannin in *punica granatum* L. can lower GLU, TG, TC, LDL - C concentration and ALT activity significantly ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), increase HDL - C levels ( $P < 0.05, P < 0.01$ ). **Conclusion** Tannin in *punica granatum* L. has the function of good protection in liver of diabetic rats, It can lower blood glucose and regulate blood lipids.

**Key words** Tannin in *punica granatum* L; Diabetic rat; Disturbing blood glucose and lipids; Protecting liver ability

糖尿病易导致糖、脂类、蛋白质代谢异常,也可导致各种类型的肝脏损伤,常伴发心脑血管、肾、眼及神经等多种并发症,危害性大,其中脂代谢紊乱常与上述疾病合并,是重要的心脑血管危险因素<sup>[1]</sup>。纠正血脂紊乱、控制血糖、保护肝脏功能对防治心脑血管疾病具有极其重要的价值。石榴皮是石榴的干燥果皮,性酸、味涩,具有涩肠、止血、杀虫功效,近来实验研究发现,石榴皮还具有抗菌、抗病毒、免疫调节、抗癌等多种功能,在治疗糖尿病方面,石榴皮提取物具有明显的降低空腹血糖和升高血清胰岛素水平的作用,对  $\alpha$  - 淀粉酶和  $\alpha$  - 葡萄糖苷酶有不同程度的抑制作用<sup>[2-4]</sup>。但尚未见石榴皮鞣质对糖尿病模型大鼠肝功能影响的研究报道。本实验将初步观察石榴皮鞣质对糖尿病大鼠血糖血脂及肝功能的影响,探讨石榴皮鞣质对肝脏的保护作用。

材料与方法

1. 材料:(1)动物:雄性 SD 大鼠 50 只,体重  $250 \pm 10$ g,清洁级,由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供,合格证号:SCXK(鄂)2004 - 0007。(2)药物:石榴皮(武汉银杏中药饮片厂),经三峡职业技术学院杨先哲副主任药师鉴定为石榴科石榴属石榴(*punica granatum* L.)的果皮。称取石榴皮约 200g,粉碎,用 10 倍量的 70% 丙酮在室温下浸渍约 6h,再超声 20min,滤取滤液。其残渣再重复以上操作 3 次,合并滤液并浓缩。浓缩液上 HP - 20 柱,以不同浓度  $\text{CH}_3\text{OH}$  洗脱,收集洗脱液冷冻干燥,即得石榴皮鞣质粉末。(3)试剂:链脲佐菌素(美国 Sigma 公司,批号:019K1022);葡萄糖(Glu)试剂盒(长春汇力生物科技有限公司,批号:YZB/吉 0109 - 2009, A031),甘油三酯(TG)试剂盒(上海德赛诊断系统有限公司,批号:60975006/1),总胆固醇(TC)(上海德赛诊断系统有限公司,批号:60931006/2),HDL - C(上海德赛诊断系统有限公司,60069246/1),LDL - C(日本积水医疗株式会社,158RDF),ALT(上海丰汇公司,20100406)。(4)仪器:稳豪血糖仪及血糖试纸,强生(中国)医疗器材有限公司;TDZ4 - WS 台式低速自动平衡离心机,湘仪离心机仪器有限公司;BT224 半自动生

化分析仪,意大利 BIOTECNICA 公司;日本 HITACHI7600 - 020 全自动生化分析仪。

2. 方法:(1)动物模型建立:采用腹腔注射链脲佐菌素的方法建立糖尿病大鼠模型。大鼠适应性饲养 6 天,禁食不禁水 12h,分别按 75mg/kg 剂量腹腔注射 2% 链脲佐菌素柠檬酸缓冲液 1 次。72h 后尾静脉取血测血糖,选取血糖浓度 16.7mmol/L 以上的大鼠为糖尿病成功模型。(2)分组:将造模成功的 36 只大鼠随机分为 4 组,每组 9 只,分别为:模型组;石榴皮鞣质低剂量(50mg/kg)治疗组;中剂量(75mg/kg)治疗组;高剂量(100mg/kg)治疗组。另选 9 只正常大鼠作为空白对照组,共 5 组。(3)给药:成模后每天上午灌胃给药 1 次,空白对照组、模型组灌胃蒸馏水,各组连续灌胃 21 天,随时观察各组大鼠的一般生理状况。(4)生化指标测定:末次给药前禁食不禁水 12h,给药 1h 后,麻醉,腹主动脉采血,3000r/min 离心 10min 后取血清待测。血清 ALT 采用酶速率法,HDL - C、LDL - C 采用免疫抑制直接法。

3. 统计学方法:数据以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS17.0 for Windows 软件 One - Way ANOVA 进行多组样本均数的比较,组间比较采用 Duncan's 法, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 对各组大鼠血清 Glu 浓度、ALT 活性的影响:与空白对照组比较,模型组大鼠血清 Glu 浓度、ALT 活性显著升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,石榴皮鞣质低剂量组血清 ALT 活性显著降低( $P < 0.05$ )、中、高剂量组血清 Glu 浓度、ALT 活性均显著降低( $P < 0.01$ )(表 1)。

表 1 石榴皮鞣质对各组大鼠血清 Glu、ALT 的影响( $\bar{x} \pm s, n = 9$ )

| 组别    | Glu (mmol/L)                   | ALT (U/L)                       |
|-------|--------------------------------|---------------------------------|
| 空白对照组 | 6.85 $\pm$ 1.47                | 45.44 $\pm$ 8.70                |
| 模型组   | 19.80 $\pm$ 2.32 <sup>△</sup>  | 96.11 $\pm$ 11.87 <sup>△</sup>  |
| 低剂量组  | 17.86 $\pm$ 2.14               | 81.78 $\pm$ 15.71 <sup>*</sup>  |
| 中剂量组  | 15.86 $\pm$ 2.59 <sup>**</sup> | 76.11 $\pm$ 14.43 <sup>**</sup> |
| 高剂量组  | 13.94 $\pm$ 1.76 <sup>**</sup> | 74.36 $\pm$ 20.96 <sup>**</sup> |

与空白对照组比较,<sup>△</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ 、<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$

2. 对各组大鼠血清 TG、TC、HDL - C、LDL - C 浓度的影响:与空白对照组比较,模型组大鼠血清 TG、TC、LDL - C 浓度显著升高( $P < 0.01$ ),HDL - C 浓度显著降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,石榴皮鞣质中剂量组血清 TG、高剂量组血清 TC 浓度显著降低( $P < 0.05$ ),高剂量组血清 TG、HDL - C 浓度显著降低

( $P < 0.01$ );中剂量组血清 HDL - C 浓度显著升高( $P < 0.05$ ),高剂量组血清 HDL - C 浓度显著升高( $P < 0.01$ )。与模型组比较,中、低剂量组大鼠血清 TG、TC、LDL - C 浓度均有所降低,低剂量组血清 HDL - C 浓度有所增加,但无统计学意义(表 2)。

表 2 石榴皮鞣质对各组大鼠血清 TG、TC、HDL - C、LDL - C 的影响( $\bar{x} \pm s, n = 9, \text{mmol/L}$ )

| 组别    | TG                        | TC                       | HDL - C                   | LDL - C                   |
|-------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 空白对照组 | 0.38 ± 0.09               | 1.26 ± 0.42              | 1.67 ± 0.42               | 0.21 ± 0.08               |
| 模型组   | 0.71 ± 0.12 <sup>△</sup>  | 2.97 ± 0.44 <sup>△</sup> | 0.70 ± 0.20 <sup>△</sup>  | 0.31 ± 0.08 <sup>△</sup>  |
| 低剂量组  | 0.64 ± 0.11               | 2.82 ± 0.61              | 0.98 ± 0.29               | 0.29 ± 0.07               |
| 中剂量组  | 0.60 ± 0.12 <sup>*</sup>  | 2.67 ± 0.75              | 1.04 ± 0.21 <sup>*</sup>  | 0.28 ± 0.09               |
| 高剂量组  | 0.50 ± 0.10 <sup>**</sup> | 2.34 ± 0.44 <sup>*</sup> | 1.09 ± 0.27 <sup>**</sup> | 0.21 ± 0.05 <sup>**</sup> |

与空白对照组比较, <sup>△</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ 、<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$

讨 论

肝脏是糖、脂类、蛋白质代谢、联系、调节的核心器官,意义极其重要,糖尿病患者长期的脂代谢紊乱,损伤肝功能,会引起载脂蛋白及磷脂合成减少、脂蛋白合成障碍,肝内甘油三酯不能正常运出,HDL 亦常下降,导致脂肪肝。研究表明胰岛素抵抗可能是脂肪肝形成的启动因素,而脂肪肝又加剧了胰岛素抵抗,并诱导脂质过氧化<sup>[5]</sup>。近年来认为,大量自由基的产生和所导致的氧化应激反应是糖尿病及微血管并发症的初始致病因子之一。Brownlee<sup>[6]</sup>提出,线粒体电子传递链过氧化物产生过量是高血糖高血脂诱导血管损伤的共同机制,微血管病变及微循环障碍,可累及各脏器(包括肝脏)缺血缺氧,肝细胞内氧供减少、氧耗增加、酸中毒,磷酸化能力降低,ALT 活性增加,甚至引起肝纤维化和肝硬化。石榴皮的主要有效成分为石榴皮鞣质,占总重量的 10.4% ~ 21.3%,是一类结构较复杂的多元酚类化合物。国外应用化学发光技术,证明鞣质还具有清除过氧化氢的作用,对羟自由基和超氧阴离子自由基均具有较好的清除作用<sup>[7,8]</sup>。本课题的另一部分工作发现石榴皮鞣质在糖尿病模型大鼠体内具有清除自由基的抗氧化作用。

本实验结果可见,石榴皮鞣质可以降低 ALT 活

性,改善肝功能,降低血糖,调节血脂。其对肝脏的保护作用可能与其酚羟基结构的还原性有关,机制有待进一步研究。

参考文献

1 小田原野人. 脂代谢[J]. 日本医学介绍,2007,28:837  
2 Khalil E. Antidiabetic effect of an aqueous extract of pomegranate (Punica granatum L.) peels in normal and alloxan diabetic rats [J]. The Egyptian Journal of Hospital Medicine,2004,16:92 - 99  
3 Jurenka JS. Therapeutic applications of pomegranate (punica granatum L.): a review [J]. Altern Med Rev,2008,13(2):128  
4 谢贞建,范珏,唐鹏程,等. 石榴皮提取物的酶抑制作用研究[J]. 安徽农业科学,2009,37(7):2829  
5 Samuel VT, Liu ZX, Qu X, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non - alcoholic fatty liver disease [J]. J Biol Chem,2004,279(31):32345 - 32353  
6 Brownlee M. The pathobiology of diabetic complication: a unifying mechanism [J]. Diabetes,2005,54(6):1615 - 1625  
7 Fedeli D, Berrettini M, Gabryelak T, et al. The effect of some tannins on trout erythrocytes exposed to oxidative stress [J]. Mutation Research, 2004,6(8):89 - 96  
8 周本宏,王慧媛,郭志磊,等. 石榴皮鞣质对羟自由基和超氧阴离子自由基的清除作用[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(17):1442 - 1445

(收稿:2011 - 10 - 10)

(修回:2011 - 10 - 21)