

综上所述,本研究显示 microRNA - 205 的表达与肺癌的淋巴结转移相关,在有淋巴结转移患者中相对低表达,进一步研究发现,在肺腺癌淋巴结转移患者中 microRNA - 205 的表达与 EMT 相关重要转录因子 Slug 和 Snail 的表达呈负相关。microRNA - 205 可能通过靶向调控 Slug 和 Snail 分子参与肺癌的侵袭转移过程,将为寻找治疗肺癌转移的策略提供新靶点。

参考文献

- 1 Gavert N, Ben - Zeev A. Epithelial - mesenchymal transition and the invasive potential of tumours[J]. Trends Mol Med, 2008, 14(5): 199 - 120
- 2 Yan Y, Wang Q, Yan XL, *et al.* MiR - 10a controls glioma migration and invasion through regulating epithelial - mesenchymal transition via EphA8[J]. FEBS Lett, 2015, 589(6):756 - 765
- 3 Sakamoto S, Ichikawa T. Mechanism of prostate cancer invasion and metastasis[J]. Nihon Rinsho, 2014, 72(12):2086 - 2089
- 4 Zhao ZL, Wang WM, Huang CF, *et al.* Notch signaling induces epithelial - mesenchymal transition to promote invasion and metastasis in adenoid cystic carcinoma[J]. Am J Transl Res, 2015, 7(1):162 - 174
- 5 Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial - mesenchymal transitions[J]. Nature reviews Molecular cell biology, 2006, 7(2):131 - 142
- 6 Liu YQ, Zhang GA, Zhang BC, *et al.* Short low concentration cisplatin treatment leads to an epithelial mesenchymal transition - like response in DU145 prostate cancer cells[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(3):1025 - 1028
- 7 Zeng T, Peng L, Chao C, *et al.* MiR - 451 inhibits invasion and proliferation of bladder cancer by regulating EMT[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(11):7653 - 7662
- 8 Gregory PA, Bracken CP, Bert AG, *et al.* MicroRNAs as regulators of epithelial - mesenchymal transition[J]. Cell Cycle, 2008, 7(20):

3112 - 3118

- 9 Liang J, Li Y, Daniels G, *et al.* LEF1 targeting EMT in prostate cancer invasion is regulated by miR - 34a[J]. Mol Cancer Res, 2015, 13(4):681 - 688
- 10 Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, *et al.* The miR - 200 family and miR - 205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(5):593 - 601
- 11 Wiklund ED, Bramsen JB, Hulf T, *et al.* Coordinated epigenetic repression of the miR - 200 family and miR - 205 in invasive bladder cancer[J]. Int J Cancer, 2011, 128(6):1327 - 1334
- 12 Kayoko M, Hajime I, Naoyuki Y, *et al.* MiRNA - 205 modulates cellular invasion and migration via regulating zinc finger E - box binding homeobox 2 expression in esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. Journal of Translational Medicine, 2011, 9:30
- 13 Yang CF, Jiang YG, Singh AP, *et al.* MicroRNAs: Emerging novel targets of cancer therapies[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 506323
- 14 White NMA, Fatoohi E, Metias M, *et al.* Metastamirs: a stepping stone towards improved cancer management[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2010, 8(2): 75 - 84
- 15 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, *et al.* Epithelial - mesenchymal transitions in development and disease [J]. Cell, 2009, 139(5): 871 - 890
- 16 Kotiyal S, Bhattacharya S, *et al.* Breast cancer stem cells, EMT and therapeutic targets[J]. Biophys Res Commun, 2014, 453(1):112 - 116
- 17 Tellez CS, Juri DE, Do K, *et al.* EMT and stem cell - like properties associated with miR - 205 and miR - 200 epigenetic silencing are early manifestations during carcinogen - induced transformation of human lung epithelial cells[J]. Cancer Research, 2011, 71(8): 3087 - 3097

(收稿日期:2015 - 04 - 17)

(修回日期:2015 - 05 - 25)

山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠脑组织的保护作用

周少英 苏 静

摘 要 目的 研究山楂叶总黄酮(hawthorn leaves favonoids, HLF)对 2 型糖尿病大鼠脑组织损伤的保护作用。**方法** 通过高脂高糖饮食 8 周后腹腔注射链脲佐菌素(STZ)的方法诱导制备 2 型糖尿病大鼠模型,选取 100 只随机分为:糖尿病模型对照组、山楂叶总黄酮(50、100、200mg/kg)治疗组和盐酸二甲双胍(200mg/kg)阳性对照组,另取 20 只同龄大鼠作为正常对照组;每天灌胃给药 1 次,疗程 6 周。分别于给药前和给药后第 2 周、第 4 周和第 6 周测定各组大鼠空腹血糖水平;6 周后,测定各组大鼠血浆中磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶活性和丙二醛含量;测定各组大鼠脑组织中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶活性和丙二醛含量;并通过苏木精 - 伊红(HE)染色观察脑组织病变;通过 TUNEL 染色观察各组大鼠神经细胞凋亡并计算凋

亡指数。**结果** 较糖尿病模型对照组,山楂叶总黄酮 200mg/kg 治疗组大鼠空腹血糖水平显著降低($P < 0.01$);山楂叶总黄酮 100、200mg/kg 治疗组大鼠血浆中磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶活性和丙二醛含量均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),脑组织中超氧化物歧化酶、过氧化氢酶活性显著升高且丙二醛含量显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);山楂叶总黄酮 200mg/kg 治疗组大鼠脑组织中谷胱甘肽过氧化物酶显著升高($P < 0.05$)。山楂叶总黄酮各治疗组大鼠脑组织病变和神经细胞凋亡均明显改善,其中 200mg/kg 治疗组效果最为显著,并且 100、200mg/kg 治疗组大鼠神经细胞凋亡指数显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 山楂叶总黄酮能够有效降低 2 型糖尿病大鼠空腹血糖、改善脑组织病变、抑制神经细胞凋亡,提示山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠脑组织损伤具有剂量依赖性的保护作用,其作用机制可能与其能够有效改善抗氧化酶活性、降低氧化应激损伤有关。

关键词 山楂叶总黄酮 糖尿病 脑组织 保护 机制

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.12.029

Protection of Hawthorn Leaves Flavonoids for Brain in Type 2 Diabetic Rats. Zhou Shaoying, Su Jing. Department of Emergency, Handan Central Hospital, Hebei 056001, China

Abstract Objective To investigate the protection and mechanism of Hawthorn leaves flavonoids (HLF) on brain injury of type 2 diabetic rats. **Methods** One hundred diabetic rat – models made by feeding with high fat and sugar and intraperitoneal injecting STZ were randomly divided into five groups: diabetic model control group, HLF (50, 100 and 200mg/kg) treated groups and metformin hydrochloride 200mg/kg treated group, and normal control group (20 same – aged rats). The drugs were given by intragastric administration for 6 weeks, once a day. Before the drug was given and after 2, 4, 6 weeks, the level of blood sugar was determined. And 6 weeks later, the activity of CPK, LDH and the content of MDA in serum were determined. The activity of SOD, GSH – Px, CAT and the content of MDA in brain tissue were also determined. The histopathological changes of the brain tissue was observed by HE staining. The nerve cells apoptosis were observed by TUNEL staining, and the apoptosis Index (AI) were analysed. **Results** Compared with the diabetic model group, the level of blood sugar in HLF 200mg/kg treated group was significantly decreased ($P < 0.01$). The activity of CPK, LDH and the content of MDA in serum of HLF 100, 200mg/kg treated groups were significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the activity of SOD, CAT in brain tissue were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The activity of GSH – Px in HLF 200mg/kg treated group was significantly increased ($P < 0.05$). The brain tissue histopathological changes and nerve cells apoptosis were significantly improved, especially the HLF 200mg/kg treated group, and the AI of HLF 100, 200mg/kg treated group was significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** HLF could effectively lower the level of blood sugar, improve the brain tissue histopathological changes, depress the nerve cells apoptosis, suggesting that HLF had protective effects on brain tissue in type 2 diabetic rats; whose mechanism perhaps related to its effects on enhancing the activity of antioxidant enzymes, inhibiting the damage of oxidative stress.

Key words Hawthorn leaves flavonoids; Diabetes; Brain; Protection; Mechanism

山楂叶是蔷薇科山楂属植物山里红叶或山楂叶,为我国传统中药,山楂叶总黄酮(hawthorn leaves flavonoids, HLF)是指从山楂叶中提取的黄酮类化合物的总称,吴晓光等^[1]和李红等^[2]研究发现,HLF 能够改善氧化酶活性而加强自由基清除能力、降低氧化应激损伤,而表现出对脑缺血再灌注损伤的保护作用。此外,HLF 还具有调节血脂的生物学活性^[3]。本实验采用高脂高糖饮食加腹腔注射 STZ 的方法诱导制备的 2 型糖尿病大鼠模型,研究山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠脑组织损伤的保护作用,并探讨其作用机制。

材料与方法

1. 试验药物与试剂:山楂叶总黄酮(长春三九生物制药,批号:20140213);盐酸二甲双胍(河北天成药业股份有限公司,批号:20131126);磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶活性和丙二醛含量检测试剂盒均购自南京建成生物工程研究所;TUNEL 细胞凋亡

原位检测试剂盒购自北京博奥森生物工程有限公司;STZ(美国 Sigma 公司,批号:131208);乌拉坦(北京化学试剂公司);其余试剂均为分析纯。

2. 实验动物:清洁级雄性 SD 大鼠,180 ~ 220g,由河北省实验动物中心提供,实验动物许可证号:SCXK(冀)2008 – 1 – 003。在室温 23 ~ 25℃、相对湿度 65% ~ 70%、光照周期 12h:12h 环境下饲养。

3. 主要仪器:UV – 1200 紫外 – 可见分光光度计(上海美谱达仪器有限公司);石蜡切片机(德国 Slee 公司);FA25 匀浆机(上海洽姆仪器科技有限公司);5415D 型离心机(德国 Eppendorf 公司);血糖仪(罗氏);光学显微镜(日本 Olympus 公司)。

4. 方法:(1)模型制备与分组:实验用雄性 SD 大鼠经高脂高糖饲料连续喂养 8 周后(高脂高糖饲料配方:基础饲料 60%,蛋黄粉 10%,酪蛋白 4%,猪油 17.5%,蔗糖 8%,胆盐 0.5%),连续两天腹腔注射 STZ[30mg/(kg · d)]诱导制备 2 型糖尿病大鼠模型,于第 2 次注射 STZ 72h 后测定空腹血糖

水平,高于 16.7mmol/L 的即可认定造模成功。选取 100 只大鼠模型按血糖水平随机分为 5 组:模型对照组,山楂叶总黄酮(50、100 和 200mg/kg)治疗组和盐酸二甲双胍(200mg/kg)治疗组,并另取 20 只同龄大鼠作为正常对照组。每天灌胃给药 1 次,疗程为 6 周,正常对照组和模型对照组分别给予等体积的生理盐水。治疗完成后,每组大鼠随机选取 10 只用于检测血糖并通过 HE 染色观察脑组织病理形态学变化,TUNEL 染色观察脑组织细胞凋亡状况;每组剩余的 10 只用于测定血浆中磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶活性和丙二醛含量,取脑组织测定其中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶活性和丙二醛含量。(2)空腹血糖的检测:分别于给药前和给药后第 2 周、第 4 周、第 6 周通过尾静脉采血,然后通过血糖仪平行测定各组大鼠空腹血糖水平。(3)血浆中磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶活性和丙二醛含量的测定:治疗 6 周后,腹腔注射乌拉坦实施麻醉,经腹主动脉取血,2000r/min 离心 5min 后取血浆,通过全自动生化检测仪测定血浆中磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶活性,并通过紫外-可见分光光度计测定血浆中丙二醛含量。(4)脑组织中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶活性和丙二醛含量的测定:治疗 6 周后,实施麻醉,断头取脑组织,去除嗅球、小脑和低位脑干,剩余部分研磨匀浆,3000r/min 离心 10min 后取上清液,通过紫外-可见分光光度计平行测定各组大鼠脑组织中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶活性和丙二醛含量。(5)脑组

织病理形态学变化的观察:治疗 6 周后,按“脑组织中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶活性和丙二醛含量的测定”项中的方法步骤取脑组织,置于 4% 多聚甲醛溶液中进行固定,石蜡包埋、切片(厚度为 5 μ m),行常规 HE 染色,于光学显微镜下观察脑组织病理形态学变化。(6)胰岛细胞凋亡的观察及凋亡指数的计算:取“脑组织病理形态学变化的观察”项中所制备脑组织石蜡切片,按照 TUNEL 试剂盒操作方法步骤进行染色,并在光学显微镜下观察胰岛细胞凋亡,细胞核黄染者为阳性着色。每张染色切片随机选取 5 个视野,计数每个视野中标记的神经细胞总数和阳性染色细胞数,然后计算凋亡指数(AI),AI=(凋亡细胞数/胰岛总细胞数) $\times$ 100%

5. 统计学方法:实验数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)方式表示,运用软件 SPSS 17.0 进行统计分析;组间均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠空腹血糖水平的影响:糖尿病模型对照组大鼠空腹血糖水平较正常对照组显著升高($P<0.01$);经山楂叶总黄酮 200mg/kg 治疗 6 周后,2 型大鼠空腹血糖水平显著降低($P<0.01$,表 1)。

表 1 山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠空腹血糖水平的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数(n)	给药前 (mmol/L)	第 2 周 (mmol/L)	第 4 周 (mmol/L)	第 6 周 (mmol/L)
正常对照组	10	5.4 $\pm$ 0.7	5.6 $\pm$ 0.6	5.6 $\pm$ 0.7	5.5 $\pm$ 0.6
糖尿病模型对照组	10	18.2 $\pm$ 1.4 $^{\Delta}$	18.3 $\pm$ 1.3 $^{\Delta}$	18.1 $\pm$ 1.5 $^{\Delta}$	18.0 $\pm$ 1.4 $^{\Delta}$
山楂叶总黄酮 50mg/kg 组	10	18.3 $\pm$ 1.5	18.0 $\pm$ 1.6	17.4 $\pm$ 1.4	17.1 $\pm$ 1.5
山楂叶总黄酮 100mg/kg 组	10	18.0 $\pm$ 1.3	17.3 $\pm$ 1.4	16.4 $\pm$ 1.7	15.8 $\pm$ 1.6
山楂叶总黄酮 200mg/kg 组	10	18.1 $\pm$ 1.4	16.5 $\pm$ 1.5	14.9 $\pm$ 1.3 *	14.2 $\pm$ 1.4 **
盐酸二甲双胍 200mg/kg 组	10	18.2 $\pm$ 1.3	15.4 $\pm$ 1.4 *	14.1 $\pm$ 1.2 **	13.8 $\pm$ 1.3 **

与正常对照组比较, $^{\Delta}P<0.01$;与模型对照组比较, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$

2. 山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶活性和丙二醛含量的影响:糖尿病模型对照组大鼠血浆中磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶活性较正常对照组显著升高且丙二醛含量显著降低($P<$

0.01);经山楂叶总黄酮 100、200mg/kg 治疗 6 周后,2 型糖尿病大鼠血浆中磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶活性和丙二醛含量均显著降低($P<0.05$, $P<0.01$),其中 200mg/kg 治疗组效果更为显著(表 2)。

表 2 山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠血浆中磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶活性和丙二醛含量的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数(n)	磷酸肌酸激酶(U/L)	乳酸脱氢酶(U/L)	丙二醛(nmol/L)
正常对照组	10	160.4 $\pm$ 34.7	181.6 $\pm$ 58.2	2.55 $\pm$ 0.23
糖尿病模型对照组	10	326.1 $\pm$ 63.5 $^{\Delta}$	354.7 $\pm$ 69.3 $^{\Delta}$	8.04 $\pm$ 0.61 $^{\Delta}$
山楂叶总黄酮 50mg/kg 组	10	297.2 $\pm$ 68.4	315.8 $\pm$ 72.0	7.36 $\pm$ 0.84
山楂叶总黄酮 100mg/kg 组	10	263.9 $\pm$ 57.8 *	290.1 $\pm$ 67.4 *	5.75 $\pm$ 0.69 **
山楂叶总黄酮 200mg/kg 组	10	238.5 $\pm$ 56.2 **	257.3 $\pm$ 62.8 **	4.31 $\pm$ 0.57 **
盐酸二甲双胍 200mg/kg 组	10	259.4 $\pm$ 53.7 *	296.2 $\pm$ 59.5	6.42 $\pm$ 0.63 *

与正常对照组比较, $^{\Delta}P<0.01$;与模型对照组比较, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$

3. 山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠脑组织中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶活性和丙二醛含量的影响:糖尿病模型对照组大鼠脑组织中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶活性较正常对照组显著降低($P < 0.01$),丙二醛

含量显著升高($P < 0.01$);经山楂叶总黄酮 100、200mg/kg 治疗 6 周后,2 型糖尿病大鼠脑组织中超氧化物歧化酶、过氧化氢酶活性显著升高且丙二醛含量显著降低($P < 0.05, P < 0.01$),其中 200mg/kg 治疗组谷胱甘肽过氧化物酶活性显著升高($P < 0.05$,表 3)。

表 3 山楂叶总黄酮 2 型糖尿病大鼠脑组织中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶活性和丙二醛含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数 (<i>n</i>)	超氧化物歧化酶 (U/mg prot)	谷胱甘肽过氧化物酶 (U/mg prot)	过氧化氢酶 (U/mg prot)	丙二醛 (U/mg prot)
正常对照组	10	14.6 ± 2.8	18.3 ± 2.9	4.7 ± 0.8	3.7 ± 0.7
糖尿病模型对照组	10	8.5 ± 2.6 [△]	11.7 ± 2.3 [△]	2.5 ± 0.6 [△]	6.0 ± 1.2 [△]
山楂叶总黄酮 50mg/kg 组	10	9.1 ± 3.2	12.2 ± 2.6	2.8 ± 0.7	5.7 ± 1.3
山楂叶总黄酮 100mg/kg 组	10	10.3 ± 3.6 [*]	12.9 ± 3.1	3.7 ± 0.6 [*]	4.8 ± 0.8 [*]
山楂叶总黄酮 200mg/kg 组	10	12.0 ± 3.4 ^{**}	13.7 ± 2.9 [*]	4.3 ± 0.9 ^{**}	4.3 ± 0.7 ^{**}
盐酸二甲双胍 200mg/kg 组	10	10.5 ± 2.9 [*]	12.5 ± 2.4	3.2 ± 0.8	4.6 ± 0.7 [*]

与正常对照组比较, [△] $P < 0.01$;与模型对照组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$

4. 山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠脑组织病理形态学改变的影响:经 HE 染色后观察发现,正常对照组大鼠脑组织神经元未见结构异常:核膜完整、胞质着色均匀、核仁清晰;糖尿病模型对照组大鼠脑组织呈现明显的病理形态学改变:神经元排列紊乱、数

量减少,胞核固缩、深染,呈空泡病变,核仁不清;经山楂叶总黄酮治疗 6 周后,2 型糖尿病大鼠脑组织病理形态学改变明显改善,其中以 200mg/kg 治疗组效果最为显著(图 1)。

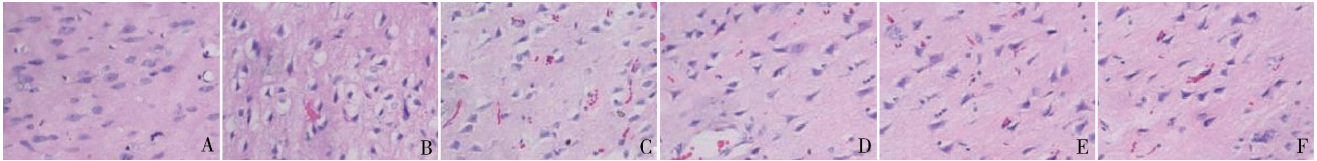


图 1 山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠脑组织病理形态学改变的影响(HE, ×400)

A. 正常对照组;B. 糖尿病模型对照组;C. 山楂叶总黄酮 50mg/kg 组;D. 山楂叶总黄酮 100mg/kg 组;
E. 山楂叶总黄酮 200mg/kg 组;F. 盐酸二甲双胍 200mg/kg 组

5. 山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠神经细胞凋亡及凋亡指数的影响:经过 TUNEL 染色后观察发现,正常对照组大鼠脑组织存在极少量的凋亡神经细胞;糖尿病模型组大鼠神经细胞凋亡状况显著加重;经山楂叶总黄酮治疗 6 周后 2 型糖尿病大鼠神经细胞凋

亡状况明显改善,其中以 200mg/kg 治疗组效果最为显著(图 2)。通过计算凋亡指数,发现模型组大鼠凋亡指数较正常对照组显著升高($P < 0.01$),经山楂叶总黄酮 100、200mg/kg 治疗 6 周后,2 型糖尿病大鼠神经细胞凋亡指数显著降低($P < 0.05, P < 0.01$,表 4)。

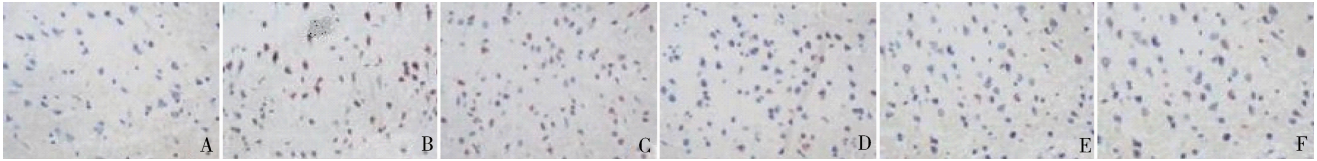


图 2 山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠神经细胞凋亡的影响(Tunel, ×400)

A. 正常对照组;B. 糖尿病模型对照组;C. 山楂叶总黄酮 50mg/kg 组;D. 山楂叶总黄酮 100mg/kg 组;
E. 山楂叶总黄酮 200mg/kg 组;F. 盐酸二甲双胍 200mg/kg 组

表 4 山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠神经细胞
凋亡指数的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(<i>n</i>)	凋亡指数(%)
正常对照组	10	1.9 ± 0.7
糖尿病模型对照组	10	37.4 ± 5.1 [△]
山楂叶总黄酮 50mg/kg 组	10	32.8 ± 4.6
山楂叶总黄酮 100mg/kg 组	10	24.3 ± 4.2 [*]
山楂叶总黄酮 200mg/kg 组	10	16.9 ± 3.7 ^{**}
盐酸二甲双胍 200mg/kg 组	10	28.7 ± 3.8

与正常对照组比较, [△] $P < 0.01$; 与模型对照组比较, ^{*} $P < 0.05$,

^{**} $P < 0.01$

讨 论

长期血糖控制不佳的糖尿病晚期患者多伴脑组织并发症,是导致患者死亡的重要原因之一。随着病理生理机制研究的不断深入,发现胰岛素分泌不足导致糖代谢紊乱,引发体内自由基大量产生与过剩,进而引发广泛的氧化应激损伤,是糖尿病所致多器官损伤发生、发展的共同通路之一^[4-6]。

山楂叶总黄酮具有明显的抗氧化、抗缺血等多种药理学作用,本实验通过高脂高糖饮食 8 周后腹腔注射 STZ 的方法诱导制备的 2 型糖尿病大鼠模型进行研究,发现经山楂叶总黄酮治疗 6 周后能够有效降低 2 型糖尿病大鼠空腹血糖水平,改善脑组织病理形态学改变并抑制神经细胞凋亡,其中以 200mg/kg 治疗组效果最为显著,提示山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠脑组织损伤具有剂量依赖性的保护作用。

超氧化物歧化酶能够提供氢原子配体而催化氧自由基还原生成过氧化氢,并且生产的过氧化氢在谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶的作用下,能够进一步催化还原生成对人体无害的水和氧^[7,8];脂质过氧化终产物丙二醛含量能够间接反映机体氧化应激损伤程度;脑组织血流被阻断后将发生无氧酵解导致乳酸大量生成、引发酸中毒,致使磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶外漏,因此血浆中二者浓度的浓度可作为神经细胞损伤的检测指标^[9]。本实验研究发现,经山楂叶总黄酮治疗 6 周后,2 型糖尿病大鼠血浆中磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶活性和丙二醛含量显著降低;脑组织中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化

氢酶活性均显著升高,丙二醛含量显著降低,其中以 200mg/kg 治疗组效果最为显著;提示山楂叶总黄酮能够剂量依赖性地改善 2 型糖尿病大鼠脑组织中抗氧化酶活性、降低氧化应激损伤。

综上所述,山楂叶总黄酮能够有效降低 2 型糖尿病大鼠空腹血糖水平,改善脑组织病变并抑制胰岛细胞凋亡,提示山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠脑组织损伤具有剂量依赖性的保护作用,其作用机制可能与其能够有效改善脑组织中抗氧化酶活性、抑制氧化应激损伤有关。

参考文献

- 1 吴晓光,郭园园,董荣芳. 山楂叶总黄酮预处理对脑缺血再灌注小鼠脑组织抗氧化酶的影响[J]. 承德医学院学报, 2007, 24(2): 119 - 121
- 2 李红,张爽,纪影实,等. 山楂叶总黄酮不同给药途径对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2012, 3(32): 995 - 997
- 3 杨宇杰,林静,王春民,等. 山楂叶总黄酮对大鼠高脂血症早期干预的实验研究[J]. 中草药, 2008, 39(12): 1687 - 1690
- 4 Lapshina EA, Sudnikovich EJ, Maksimchik JZ. Antioxidative enzyme and glutathione S - transferase activities in diabetic rats exposed to long - term ASA treatment[J]. Life Sciences, 2006, 79(16): 1804 - 1811
- 5 Anwar MM, Meki AR. Oxidative stress in streptozotocin - induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin[J]. Molecular & Integrative Physiology, 2003, 135: 539 - 547
- 6 Yan S, Xu D, Zhang B, *et al.* Graph embedding and extensions: a general framework for dimensionality reduction[J]. IEEE Trans Pattern Analysis and Machine Intelligence, 2007, 29(1): 40 - 51
- 7 Lartigue A, Burlat B, Coutard B, *et al.* The Megavirus chilensis Cu, Zn - Superoxide Dismutase: the first viral structure of a typical CCS - independent hyperstable dimeric enzyme[J]. J Virol, 2014, 2588(14): 254 - 261
- 8 Yoon GA, Park S. Antioxidant action of soy isoflavones on oxidative stress and antioxidant enzyme activities in exercised rats[J]. Nutr Res Pract, 2014, 8(6): 618 - 624
- 9 Li T, Satomi Y, Katoh D, *et al.* Induction of cell cycle arrest and p21 (CIP1/ WAF1) expression in human lung cancer cells by isoliquiritigenin [J]. Cancer Lett, 2004, 207(1): 27 - 351

(收稿日期:2015 - 04 - 04)

(修回日期:2015 - 04 - 28)