

• 基础研究 •

罗格列酮改善高血压大鼠血管对胰岛素的反应性

李榕 高峰 黄展 张海峰 马恒 姬秋和

【摘要】 目的 研究罗格列酮(RSG)对自发性高血压大鼠(SHR)的高血压状态、血糖和胰岛素水平的影响及其离体血管对胰岛素的反应性。方法 将实验动物分为3组:正常大鼠(WKY)对照组(幼年16只,成年15只)、未治疗的SHR组(幼年9只,成年9只)、RSG治疗的SHR组[幼年6只,成年6只,3mg/(kg·d),口服,治疗2周]。2周后,测量未治疗组和治疗组成年SHR的收缩压、血糖和胰岛素水平;分离胸主动脉,采用离体血管灌流方法,对比观察不同处理组离体主动脉对胰岛素的舒血管反应。结果 在成年SHR中,未治疗组和治疗组收缩压、血糖和胰岛素水平均无显著差异[(187±4) vs (181±5) mmHg, $P>0.05$; (6.2±0.2) vs (5.3±0.3) mmol/L, $P>0.05$; (23.8±3.7) vs (20.4±0.8) mU/L, $P>0.05$]。治疗组对胰岛素的舒血管反应与未治疗组无显著差异[最大收缩率: (72±8)% vs (73±4)%, $P>0.05$]。在幼年SHR中,未治疗组和治疗组血糖和胰岛素水平亦无显著差异,但治疗组对胰岛素的舒血管反应较未治疗组显著增加[(40±6)% vs (61±5)%, $P<0.01$]。结论 短期RSG治疗可改善幼年SHR血管对胰岛素的反应性。

【关键词】 罗格列酮;胰岛素;高血压;大鼠

Rosiglitazone improves insulin sensitivity in spontaneously hypertensive rats

LI Rong*, GAO Feng, HUANG Chen, et al

*Department of Endocrinology, Xijing Hospital,
the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

【Abstract】 Objective To study the effect of rosiglitazone on hypertension, blood glucose and insulin levels in spontaneously hypertensive rats (SHR) and responsiveness of their isolated blood vessels to insulin. Methods Young and adult SHR were given rosiglitazone maleate [3 mg/(kg·d), $n=12$] for 2 weeks (treated SHR). Untreated young and adult SHR ($n=18$), young and adult Wistar-Kyoto rats (WKY) ($n=31$) were given diet alone. At the end of the study, systolic blood pressure, plasma glucose and insulin levels were measured, and insulin (with increasing doses from 1 to 120 U/L)-induced relaxation of norepinephrine (NE)-induced constriction was tested for isolated aortic rings with a myograph. Results Systolic blood pressure, plasma glucose and insulin levels were similar in untreated and treated adult SHR [(187±4) vs (181±5) mmHg, $P>0.05$; (6.2±0.2) vs (5.3±0.3) mmol/L, $P>0.05$; (23.8±3.7) vs (20.4±0.8) mU/L, $P>0.05$]. The vasodilation induced by insulin was impaired in untreated and treated adult SHR (% of maximal contraction, (73±4)% vs (72±8)%) and was different in adult WKY [(29±4)%, $P<0.01$]. However, this impairment was partially prevented by rosiglitazone in young SHR [treated young SHR (40±6)% vs untreated young SHR (61±5)%, $P<0.01$]. Conclusion Short-term administration of rosiglitazone fails to prevent the development of hypertension and lower plasma glucose and insulin levels. However, it improves insulin sensitivity in SHR, especially in young SHR.

【Key words】 rosiglitazone; insulin; hypertensive; rats

收稿日期:2006-07-10

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30700308)

作者单位:710032 西安市,第四军医大学西京医院内分泌科(李榕、姬秋和),老年病二科(李榕、黄展),基础部生理学教研室(高峰、张海峰、马恒)

作者简介:李榕,女,1975年7月生,西安市人,在读博士研究生,主治医师,讲师。E-mail: wwqlr@yahoo.com.cn

通讯作者:姬秋和, E-mail: jqiuh@fmmu.edu.com

胰岛素对动脉血压具有调节作用。一方面,它可增加交感神经系统的活性来增加外周血管阻力,升高血压^[1],另一方面,胰岛素对体内大多数血管具有舒张作用^[2],笔者以前的实验已经证实这种作用与血管内皮舒张因子——一氧化氮有关^[3]。然而,高血压状态下,胰岛素对血管的调节平衡发生紊乱,使血管对胰岛素的舒张反应降低。笔者发现成年自发性高血压大鼠(spontaneous hypertensive rats, SHR)对胰岛素的反应降低是由于其血管内皮受损,而幼年 SHR 的血管内皮功能未受明显损害,但对胰岛素舒张血管的反应也降低^[3]。因此,笔者认为在高血压未形成之前的幼年 SHR 中,就可能存在胰岛素抵抗状态。

噻唑烷二酮类药物是一种新型的胰岛素增敏剂,可以改善胰岛素抵抗状态,临床主要用来治疗 2 型糖尿病、糖耐量异常等^[4]。它增加外周组织对胰岛素敏感性的机制目前还未完全明了。已知它可与细胞核中的 PPAR γ 受体结合,增加 GLUT-4 的合成,并促进更多的 GLUT-4 向细胞表面移动,增加葡萄糖摄取,从而降低血糖和胰岛素水平^[5]。为此,笔者观察噻唑烷二酮类药物罗格列酮(rosiglitazone, RSG)是否能够改善成年和幼年 SHR 对胰岛素舒张血管的反应,从而探讨高血压,特别是在高血压未形成之前是否就已存在胰岛素抵抗状态

1 材料和方法

1.1 材料 普通胰岛素(40 kU/L)、去甲肾上腺素(2 g/L)、维生素 C(Vit C)注射液(1 g/2.5 ml)、Tyrode's 液(pH 7.35,由本实验室自行配制)。张力传感器、前置放大器、离体血管灌流系统、RM-6280 型多道生理记录和分析处理系统、RBP-1B 型大鼠血压计等。实验动物由本校动物实验中心提供,雌雄不限。其中正常大鼠(Wistar-kyoto rat, WKY)31 只(5 周龄的幼年大鼠 16 只,15 周龄的成年大鼠 15 只)、未治疗的 SHR 18 只(幼年 9 只,成年 9 只)、RSG 治疗的 SHR 12 只(幼年 6 只,成年 6 只)。

1.2 方法 首先测量大鼠收缩压。将 15 只成年 SHR 和 15 只幼年 SHR 分别随机分为治疗和未治疗两组,治疗组 12 只(幼年 6 只,成年 6 只),给予管饲 RSG,剂量为 3mg/(kg·d)。2 周^[6]后再次测量大鼠收缩压,采血分离血清待测其血糖及胰岛素水平。然后脱颈法处死大鼠,快速切开胸腹部,沿脊柱的侧面分离主动脉。在预冷的 Tyrode's 液中清除主动脉表面的脂肪、结缔组织,将其剪成 3 mm 的动脉环,置于

通氧的 Tyrode's 液中冰浴备用。取其中一组动脉环用不锈钢丝悬挂于盛有 8 ml Tyrode's 液、持续通氧并保持 37℃ 恒温的一组玻璃浴槽中,钢丝另一端连接于张力传感器,通过多道生理记录和分析处理系统记录并分析血管张力的变化。动脉环于松弛状态下稳定 60 min,其间每隔 20 min 更换 1 次 Tyrode's 液。然后将动脉环的基础张力设置为 9.8 mN,并以此为基线值。当动脉环稳定于基线后,于浴槽中加入 15 μ l 的抗氧化剂 Vit C 和 50 nmol/L 的去甲肾上腺素,待动脉环收缩达稳定状态后,加入累加浓度的胰岛素,使浴槽中胰岛素的终浓度分别为 1, 3, 10, 30, 60, 120 U/L。每次需待血管舒张至稳定水平后,再加入下一个浓度的胰岛素。

1.3 统计学处理 舒张率=胰岛素舒张血管引起的血管张力/去甲肾上腺素收缩血管引起的血管张力 $\times 100\%$;收缩率=100%—舒张率。采用 Origin 6.1 统计分析软件,所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,相应两组间差异的比较采用 t 检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。以去甲肾上腺素引起的最大幅度血管收缩为 100%,胰岛素浓度为横坐标,血管收缩率为纵坐标作量效曲线图。

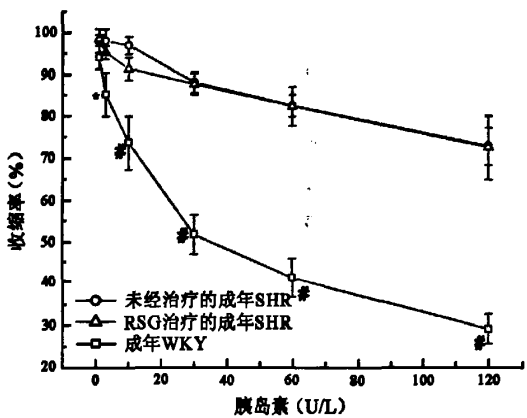
2 结果

2.1 SHR 和 WKY 血压值的比较 用 RBP-1B 型大鼠血压计检测实验大鼠的收缩压。成年 SHR 的血压值显著高于成年 WKY [(173 $\pm$ 4) vs (161 $\pm$ 4) mmHg, $P < 0.01$];而幼年 SHR 和幼年 WKY 的血压值无显著差别 [(121 $\pm$ 2) vs (114 $\pm$ 4) mmHg, $P > 0.05$]。两组成年 SHR 之间在用药前血压无显著差异 [(177 $\pm$ 6) vs (181 $\pm$ 4) mmHg, $P > 0.05$];2 周后,治疗组和未治疗组成年 SHR 血压值仍无显著差异 [(181 $\pm$ 5) vs (187 $\pm$ 4) mmHg, $P > 0.05$]。

2.2 RSG 治疗和未治疗组间血糖、胰岛素值的比较 成年和幼年 SHR 血糖、胰岛素值在 RSG 治疗组与未治疗组间虽无统计学显著差异,但前者水平均较后者为低[血糖:成年(5.3 $\pm$ 0.3) vs (6.2 $\pm$ 0.2) mmol/L, $P > 0.05$,幼年(5.4 $\pm$ 0.6) vs (6.2 $\pm$ 0.1) mmol/L, $P > 0.05$;胰岛素:成年(20.4 $\pm$ 0.8) vs (23.8 $\pm$ 3.7) mU/L, $P > 0.05$,幼年(18.0 $\pm$ 0.6) vs (19.2 $\pm$ 1.1) mU/L, $P > 0.05$]。

2.3 胰岛素对成年 WKY 和 SHR 血管舒张的影响 胰岛素可引起成年 WKY 主动脉环较明显的舒张(图 1),而对 RSG 治疗和未治疗的成年 SHR 主动脉

环的舒张作用不明显〔最大收缩率:成年 WKY (29 ± 4)% vs RSG 治疗的成年 SHR (72 ± 8)%, $P < 0.01$; 成年 WKY (29 ± 4)% vs 未治疗的成年 SHR (73 ± 4)%, $P < 0.01$; RSG 治疗的成年 SHR (72 ± 8)% vs 未治疗的成年 SHR (73 ± 4)%, $P > 0.05$ 〕。

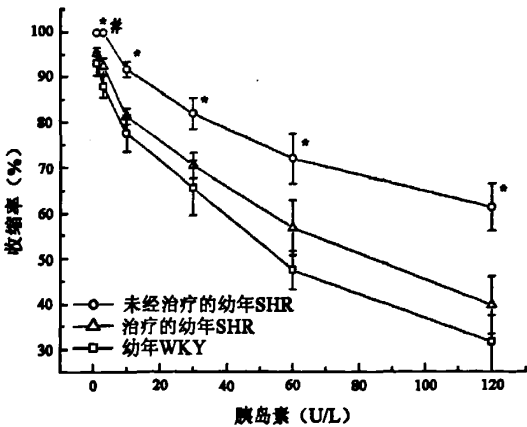


vs RSG 治疗的成年 SHR, * $P < 0.05$; * $P < 0.01$

图1 胰岛素对成年 WKY 和 SHR 血管舒张作用的量效曲线图

2.4 胰岛素对幼年 WKY 和 SHR 血管舒张的影响

胰岛素可引起幼年 WKY 和 RSG 治疗的幼年 SHR 主动脉环明显的舒张 (图 2), 而对未治疗的幼年 SHR 主动脉环的舒张作用不明显〔最大收缩率:幼年 WKY (32 ± 6)% vs RSG 治疗的幼年 SHR (40 ± 6)%, $P > 0.05$; 幼年 WKY (32 ± 6)% vs 未治疗的幼年 SHR (61 ± 5)%, $P < 0.01$; RSG 治疗的幼年 SHR (40 ± 6)% vs 未治疗的幼年 SHR (61 ± 5)%, $P < 0.01$ 〕。



vs RSG 治疗的成年 SHR, * $P < 0.05$; * $P < 0.01$

图2 胰岛素对幼年 WKY 和 SHR 血管舒张作用的量效曲线图

3 讨论

胰岛素除调节机体多种代谢外,对心血管活动也具有调控和影响作用。它不仅对体内大多数血管具有舒张效应,还可以减少正常血管对缩血管物质的反应性。如临床发现胰岛素作用降低的 2 型糖尿病患者往往伴随原发性高血压。笔者在以前的实验研究中也证实了胰岛素能够引起剂量依赖性的正常大鼠离体主动脉环舒张^[3];这一作用主要依赖于血管内皮的完整性和 NO 的释放,因为去除内皮或使用 NO 合酶抑制剂 L-NMMA 后,胰岛素对血管的舒张作用显著减弱。

关于胰岛素抵抗与高血压的关系研究,国内外已有大量报道,并已证实高血压状态时存在胰岛素抵抗。在实验中笔者亦发现,成年 SHR 主动脉对胰岛素的反应与 WKY 相比显著降低,提示成年 SHR 存在胰岛素抵抗。然而,胰岛素抵抗与具有高血压倾向的正常血压背景是否有关,即孰因孰果的问题目前国内外尚无明确报道。实验中,笔者采用成年 SHR 的子代作为具有高血压倾向的正常血压模型,观察其是否存在胰岛素抵抗。结果发现,幼年 SHR 主动脉对累加剂量胰岛素的舒张反应亦降低,表明胰岛素抵抗可能已经存在于高血压前期状态。同时,研究还表明胰岛素抵抗与 PI3K-Akt-eNOS-NO 通路障碍密切相关^[7,8],即胰岛素抵抗时 NO 生成或释放明显减少,导致舒、缩血管因子比例失衡,进而有助于高血压的形成。

RSG 作为一种胰岛素增敏剂,已广泛应用于临床治疗 2 型糖尿病。本实验中,RSG 可显著改善幼年 SHR 对胰岛素的舒张反应。这一结果进一步提示幼年 SHR 在形成高血压之前即已存在胰岛素抵抗,且 RSG 可明显改善其胰岛素抵抗状态。有研究表明,RSG 对胰岛素抵抗的改善作用有赖于其增加血浆中脂联素的水平^[9],从而进一步增加胰岛素的敏感性。然而 RSG 并未改善成年 SHR 对胰岛素的舒张反应,这可能是由于成年 SHR 中长期增高的血压导致血管的不可逆性损伤,使血管对胰岛素的反应性丧失。另外,尽管成年及幼年 SHR 的血糖、胰岛素水平在 RSG 治疗组与未治疗组间无显著差异,但在前者有降低趋势。提示若延长给药时间或加大给药剂量可能将明显降低血糖及胰岛素水平。

综上所述,胰岛素抵抗可先于高血压的发生,是促使高血压形成的重要病理生理因素。另外,RSG 可显著改善高血压前期状态中存在的胰岛素抵抗。

本实验结果提示,RSG 对于治疗合并心血管疾病,尤其是高血压的代谢综合征患者可能具有进一步的临床应用前景。

参考文献

- [1] Edwards JG, Tipton CM. Influences of exogenous insulin on arterial blood pressure measurements of the rat. *J Appl Physiol*, 1989, 67:2335-2342.
- [2] Vecchione C, Colella S, Fratta L, et al. Impaired insulin-like growth factor I vasorelaxant effects in hypertension. *Hypertension*, 2001, 37:1480-1485.
- [3] 李榕,姬秋和,高峰,等.胰岛素对正常和自发性高血压大鼠离体主动脉的舒张作用及机制. *心脏杂志*, 2003, 6: 501-503.
- [4] Seda O, Kazdova L, Krenova D, et al. Rosiglitazone improves insulin resistance, lipid profile and promotes adiposity in a genetic model of metabolic syndrome X. *Folia Biol*, 2002, 48: 237-241.
- [5] Young PW, Cawthorne MA, Coyle PJ, et al. Repeat treatment of obese mice with BRL 49653, a new potent insulin sensitizer, enhances insulin action in white adi-

pocytes. Association with increased insulin binding and cell-surface GLUT4 as measured by photoaffinity labeling. *Diabetes*, 1995, 44: 1087-1092.

- [6] Wen ZY, Wu Y, Li Y, et al. Change of glucose transporter 4 and its influence on glucose and fatty-acid metabolism in type 2 diabetic myocardium. *Chin Med J*, 2005, 85:1460-1463.
- [7] Kuo WW, Chu CY, Wu CH, et al. Impaired IGF-I signalling of hypertrophic hearts in the developmental phase of hypertension in genetically hypertensive rats. *Cell Biochem Funct*, 2005, 23: 325-331.
- [8] Zecchin HG, Bezerra RM, Carvalheira JB, et al. Insulin signalling pathways in aorta and muscle from two animal models of insulin resistance—the obese middle-aged and the spontaneously hypertensive rats. *Diabetologia*, 2003, 46: 479-491.
- [9] Ding G, Qin Q, He N, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in adult ventricular cardiomyocytes and upregulated by activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43: 73-84.

(上接第 210 页)

参考文献

- [1] Wang H, Long CL, Zhang YL. A new ATP-sensitive potassium channel opener reduces blood pressure and reverses cardiovascular remodeling in experimental hypertension. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312: 1326-1333.
- [2] 路新强,汪海.盐酸埃他卡林对清醒脑卒中易感型自发性高血压大鼠的降压作用. *解放军药理学学报*, 2006, 20:401-403.
- [3] 姜建石,张海波,刘艳霞,等.无创伤心功能血流动力学计算机实时检测系统. *中国药理学通报*, 1996, 12: 91-95.
- [4] Frankl WS, Poole-Wilson PA. Effect of thiopental on tension development, action potential, and exchange of calcium and potassium in rabbit ventricular myocardi-

um. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1981, 3:554-565.

- [5] Blanck TJ, Stevenson RL. Thiopental does not alter Ca^{2+} uptake by cardiac sarcoplasmic reticulum. *Anesth Analg*, 1988,67:346-348.
- [6] Prys-Roberts C. Cardiovascular and ventilatory effects of intravenous anesthetics. *Clin Anesth*, 1984, 2: 203-215.
- [7] 刘蔚,肖文彬,路新强,等.盐酸埃他卡林对大鼠血压及心脏功能的影响. *中国药理学通报*, 2003, 19: 227-229.
- [8] 朱庆磊,刘蔚,龙超良,等.盐酸埃他卡林对麻醉正常血压犬血流动力学的影响. *中国新药杂志*, 2003, 11: 693-698.
- [9] 刘蔚,龙超良,路新强,等.盐酸埃他卡林对大鼠离体工作心脏功能的影响. *中国药理学通报*, 2002, 18: 349-351.