

替米沙坦对自发性高血压大鼠糖代谢及血清脂联素的影响

黎小妍, 麦海燕, 陶玲, 张平*

(中山大学附属第三医院药剂科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】探讨血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂替米沙坦对自发性高血压大鼠(SHR)糖代谢及血清脂联素的影响。【方法】实验分为 4 组: 对照组(WKY, $n = 10$); 高血压组(SHR, $n = 10$); 替米沙坦组(替米沙坦, $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n = 10$), 氨氯地平组(氨氯地平 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n = 10$), 另外两组给予安慰剂, 均为灌胃法给药, 12 周后处死大鼠, 用生化方法测定糖代谢指标, ELISA 方法测定血清脂联素含量。【结果】四组大鼠空腹血糖之间没有明显差异($P > 0.05$), 高血压组大鼠空腹胰岛素水平高于对照组, 替米沙坦和氨氯地平不能降低 SHR 空腹胰岛素水平($P > 0.05$)。OGTT 结果显示, 30 min 和 120 min 后高血压组大鼠血糖水平高于对照组, 替米沙坦可以明显降低 SHR 血糖水平($P < 0.05$), 而氨氯地平不能降低 SHR 血糖水平($P > 0.05$)。高血压组大鼠血清脂联素的水平要低于对照组, 替米沙坦可以明显升高 SHR 血清脂联素的水平($P < 0.05$), 而氨氯地平没有作用($P > 0.05$)。【结论】血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂替米沙坦可以升高 SHR 血清脂联素水平, 降低 30 min, 120 min 餐后血糖水平。

关键词: 替米沙坦; 脂联素; 自发性高血压; 糖代谢

中图分类号: R96 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2013)05-0708-04

Effect of Telmisartan on Glycometabolism and Serum Adiponectin in Spontaneously Hypertensive Rats

LI Xiao-yan, MAI Hai-yan, TAO Ling, ZHANG Ping*

(Department of Pharmacy//The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract:【Objective】The aim of the study was to evaluate the effect of telmisartan, an Angiotensin II type 1 receptor antagonist, on glycometabolism and serum adiponectin in spontaneously hypertensive rats (SHR).【Methods】Rats were randomly assigned to four groups: control groups (WKY, $n = 10$); spontaneously hypertensive groups (SHR, $n = 10$); telmisartan groups (telmisartan, $50 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, $n = 10$), amlodipine groups (amlodipine, $10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, $n = 10$), the other two groups were given placebo, the all rats were gavaged for 12 weeks. Glycometabolism were measured by biochemistry methods. Serum insulin levels were measured using radio-immunity methods. Changes of serum adiponectin were measured by ELISA.【Result】No significant difference of fasting blood glucose was observed in four groups ($P > 0.05$). Serum insulin level in SHR was higher than that of WKY groups ($P < 0.05$), Telmisartan and amlodipine could not reduce fasting insulin level in SHR. The result of OGTT showed that blood glucose level in SHR at 30 min or 120 min was higher than WKY groups, and telmisartan could significantly reduce blood glucose level in SHR ($P < 0.05$), but amlodipine was not effective ($P > 0.05$). Serum adiponectin level in SHR was lower than that of WKY, and telmisartan could obviously increase that in SHR ($P < 0.05$), but amlodipine could not increase that.【Conclusion】Telmisartan could ameliorate the downregulation of serum adiponectin level in SHR, and reduce blood glucose level of OGTT at 30 and 120 min in SHR.

Key word: telmisartan; adiponectin; spontaneously hypertension; glycometabolism

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(5):708-711]

收稿日期: 2013-04-13

基金项目: 国家自然青年科学基金(81200094); 广东省医学科研基金(B2012112); 广东省自然科学基金(S2012040006228); 广东省教育厅学科建设专项育苗工程项目(2012LYM-0004)

作者简介: 黎小妍, 博士研究生 副主任药师, 研究方向: 心血管药理学与药物临床应用, E-mail: lxyzzj@126.com; * 通信作者: 张平, 副主任药师, 研究方向: 心血管药物临床应用, E-mail: zp_0701@yahoo.com.cn

高血压、糖尿病(diabetes mellitus, DM)是威胁人类健康的两种常见疾病,它们常常合并存在,且伴随代谢综合征的产生。脂联素(APN, adiponectin)是由脂肪细胞特异性分泌的一种激素蛋白,具有重要的生理功能,能通过多方面因素影响血压和血糖的变化,APN水平的高低可能与代谢综合征的发病有关^[1],因此,高血压患者血浆APN水平的研究备受关注,且目前有关APN与高血压和高血糖的因果关系及其作用机制尚未完全阐明。本研究通过探讨血管紧张素II 1型受体拮抗剂替米沙坦对自发性高血压大鼠(SHR)糖代谢及血清脂联素的影响,为高血压合并糖尿病患者选择合适药物治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物和分组

雄性SHR 30只,购于上海市高血压研究所,随机分为3组:高血压组($n = 10$)、替米沙坦组($n = 10$),采用灌胃法给替米沙坦($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和氨氯地平组(氨氯地平,采用灌胃法给氨氯地平($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),另购同种系雄性WKY做为对照组($n = 10$),高血压组和对照组给予安慰剂,标记编号后分笼饲养。饲养条件:室温 $18 \sim 22 \text{ }^\circ\text{C}$,相对湿度 $45\% \sim 65\%$,氨浓度 $< 20 \text{ mg/L}$,普通饲料、自由饮水。以上各组动物连续给药12周。

1.2 观察指标和实验方法

1.2.1 大鼠血压测定 采用大鼠尾套加压阻断法测量大鼠血压(RBP-1B型大鼠血压计,购自中日友好临床医学研究所),所测值为大鼠收缩压,连续测量3次取平均值,实验期间,于4周、8周、12周监测大鼠血压。

1.2.2 血清葡萄糖和胰岛素测定 血糖采用两个强生稳豪电子感应型血糖仪分别测2次,取平均值。采用放射免疫分析方法测定血清胰岛素,试剂盒购于上海蓝基生物科技有限公司,具体步骤按照试剂盒说明书操作。

1.2.3 葡萄糖耐量实验 实验前禁食12h,断尾取血,用血糖仪测定大鼠空腹血糖。灌胃法给予50%无菌葡萄糖注射液(2 g/kg),分别于葡萄糖负荷后30min,120min时重复取血测量血糖。

1.2.4 血清脂联素的测定 治疗前,采用剪尾法取血,12周后,0.4%戊巴比妥钠麻醉(40 mg/kg),

腹主动脉穿刺取血 $6 \sim 8 \text{ mL}$,离心,取血清 $100 \mu\text{L}$ 用于脂联素测定^[1],采用放免法,试剂盒由美国Linco research公司提供,具体步骤按照试剂盒说明书操作。

1.3 统计学分析

应用软件SPSS 15.0软件,实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间两两比较采用Post Hot的LSD法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血压测定

高血压组大鼠各周血压均大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),替米沙坦和氨氯地平能明显降低SHR各周血压($P < 0.05$),而两组之间血压差异没有统计学意义($P > 0.05$,图1)。

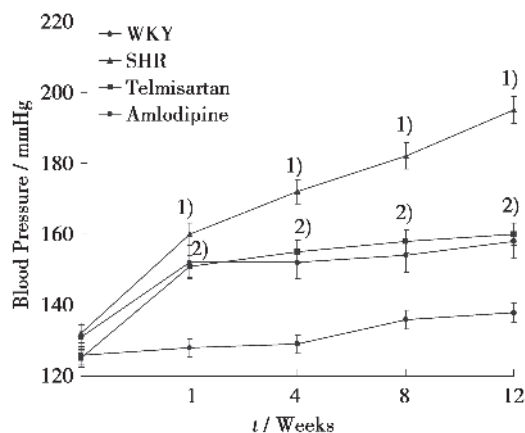


图1 替米沙坦对SHR收缩压的影响

Fig.1 Blood pressure in the rats of different groups

1)vs WKY, $P < 0.05$; 2)vs SHR, $P < 0.05$, $n = 10$

2.2 口服葡萄糖耐量实验水平

12周后各组大鼠空腹血糖水平未见明显差异($P > 0.05$),30min,120min后高血压组大鼠血糖水平要明显高于对照组($P < 0.05$),替米沙坦可以明显降低SHR 30min,120min血糖水平($P < 0.05$),而氨氯地平不能降低SHR血糖水平($P > 0.05$),治疗后,对照组大鼠空腹血糖和餐后血糖与治疗前比较没有统计学差异($P > 0.05$,表1)。

2.3 空腹胰岛素实验水平

12周后高血压大鼠组空腹胰岛素的水平明显高于对照组($P < 0.05$),替米沙坦和氨氯地平不能降低SHR空腹胰岛素的水平,治疗后,对照组大

表 1 各组大鼠给药前后,血糖、血清胰岛素及脂联素水平

Table 1 The level of blood glucose, serum insulin and adiponectin of the rats in different groups before and after treatment

n	Fasting blood glucose/ (mmol/L)		Blood glucose at 30 min/(mmol/L)		Blood glucose at 120 min/(mmol/L)		Serum insulin/(mU/L)		Serum adiponectin/(mg/L)		
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
	WKY	10	5.2 ± 1.7	5.4 ± 1.2	8.6 ± 1.2	8.8 ± 1.9	6.4 ± 1.2	6.4 ± 0.9	12.2 ± 2.1	11.6 ± 2.4	39.7 ± 7.4
SHR	10	5.4 ± 1.6	5.7 ± 1.4	8.8 ± 3.3	12.9 ± 2.1 ¹⁾	6.5 ± 1.4	9.0 ± 1.3 ¹⁾	12.3 ± 2.5	15.3 ± 1.7 ¹⁾	37.3 ± 6.9	25.7 ± 6.4 ¹⁾
Telmisartan	10	5.5 ± 1.9	5.6 ± 1.5	9.2 ± 2.9	9.7 ± 2.2 ²⁾	6.7 ± 1.9	7.3 ± 1.0	12.7 ± 2.3	15.4 ± 1.8 ²⁾	37.9 ± 6.7	38.3 ± 5.3 ²⁾
Amlodipine	10	5.3 ± 1.4	5.5 ± 1.2	8.9 ± 3.2	12.6 ± 2.1 ¹⁾	6.9 ± 1.3	8.7 ± 1.1 ¹⁾	12.9 ± 2.8	15.3 ± 1.6 ¹⁾	38.1 ± 6.3	25.2 ± 6.2 ¹⁾

1) vs WKY, $P < 0.05$; 2) vs SHR, $P < 0.05$; vs before

鼠空腹胰岛素的水平与治疗前比较没有统计学差异($P > 0.05$, 表 1)。

2.4 血清脂联素水平

12 周后高血压大鼠组血清脂联素的水平明显低于对照组($P < 0.05$),替米沙坦能明显升高 SHR 血清中脂联素的水平($P < 0.05$),而氨氯地平没有作用($P > 0.05$),治疗后,对照组大鼠血清脂联素水平与治疗前比较差异没有统计学意义($P > 0.05$, 表 1)。

2.5 血压和血清脂联素相关性分析

随着血压的升高,SHR 血清脂联素的水平和血压成负相关,二者的相关系数为($r = 0.95, P < 0.05$),而替米沙坦组和氨氯地平组大鼠血清脂联素水平和血压没有相关性(图 2)。

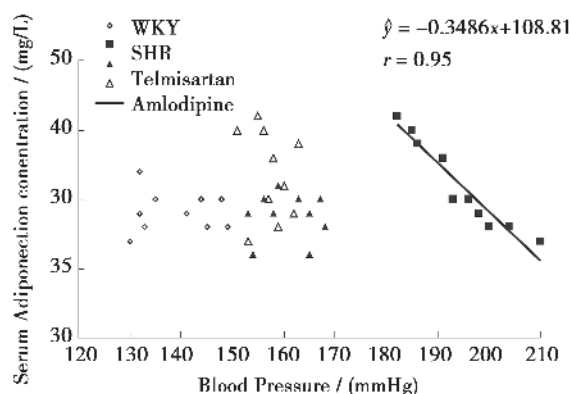


图 2 各组大鼠血压和血清脂联素相关性分析

Fig.2 Correlation analysis of blood pressure and serum adiponectin in different groups

3 讨论

据统计,因高血压病死患者有 10%同时患有

糖尿病,而糖尿病并发症患者中,35%~75%与高血压密切相关^[2-3],SHR 是一种遗传性的具有胰岛素抵抗的高血压动物模型,随着周龄的增加,大鼠的血压逐渐增高,伴随着出现高胰岛素血症,胰岛素抵抗^[4-5]。本研究采用的这种自发性高血压大鼠模型可以完全模拟高血压合并糖尿病并发症的状态,研究发现自发性高血压大鼠除了血压升高以外,糖代谢出现明显的紊乱,主要表现为空腹胰岛素和餐后血糖的升高。目前高血压和糖尿病二者之间有无相关性联系成为众多学者研究的焦点,脂联素是脂肪细胞分泌的具有胰岛素相似功能的脂肪因子,最近的研究显示,脂联素能促进葡萄糖的摄取,抑制肝糖元生成,调节糖脂代谢,增强胰岛素敏感性,减轻体重及抗动脉粥样硬化等生理作用,另外脂联素还可以通过磷脂酰肌醇 3 激酶依赖的信号转导机制直接刺激血管内皮细胞产生 NO,具有抗高血压,抗动脉粥样硬化和抗炎的作用^[6-7]。有研究证实,低脂联素可能参与了人类高血压的发生与发展,并可预测罹患高血压风险^[8-9],研究结果显示高血压前期血清脂联素水平明显低于正常血压组,Logistic 回归分析表明脂联素减低为正常血压向高血压前期进展的独立危险因素^[10]。虽然众多学者的研究均支持 APN 与高血压的发生有密不可分的关系,但是 APN 降低致原发性高血压的具体机制尚不十分清楚,二者间的因果关系有待进一步深入探讨。传统上多认为循环 RAS 主要与高血压关系密切,但是临床亦有研究显示其与代谢综合征、糖尿病等关系密切,研究发现,缬沙坦在降压同时,显著升高了血清脂联素水平并改善胰岛素抵抗,且缬沙坦较坎地沙坦能显著增加脂联素水平,提示不同血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)对脂联素的影响是有差异的^[11]。本

研究结果发现,SHR 血清脂联素水平明显降低,且血清脂联素的水平和血压成负相关,血管紧张素受体拮抗剂替米沙坦在降低大鼠血压的同时能明显抑制 SHR 血清脂联素的降低,提示高血压过程中的脂联素水平与肾素-血管紧张素系统活性有关,这和 Furuhashi 等^[12]研究报道一致,其针对高血压病患者使用血管紧张素转换酶抑制剂或者血管紧张素 II 受体阻断剂后,血压下降伴随脂联素水平的升高。其机制可能为 AngII 通过刺激胰岛素受体亚单位(IRS)与生长因子受体结合蛋白 2(Grb2)结合以及细胞外信号调节激酶 1/2 的双磷酸化,而激活丝裂原激活蛋白激酶途径,或者又通过减弱蛋白激酶 B 的磷酸化而抑制磷脂酰肌醇 3 激酶途径,从而加重代谢紊乱及胰岛素抵抗^[13]。因日本学者 Nomura 等^[14]报道用钙拮抗剂控释片硝苯地平治疗 2 型糖尿病合并高血压的患者 6 个月,可使血脂联素水平明显升高。为了说明替米沙坦的作用是否和血压的降低有关,本研究加入氨氯地平治疗组,研究发现氨氯地平除了降压的作用外对 SHR 的糖代谢没有影响,其降压作用和脂联素没有相关性,说明通过阻滞肾素-血管紧张素系统,升高血浆脂联素水平,提高胰岛素敏感性和血压的降低无关。

通过本研究我们发现脂联素与高血压和糖代谢有着密切的关系,血清脂联素水平可以用于高血压合并糖代谢疾病患者患病风险及疗效的评估,替米沙坦可以抑制高血压过程中血清脂联素水平的下降,改善机体的糖代谢水平,为防治高血压合并糖代谢异常提供重要的理论指导和新的更有效的途径,今后,随着脂联素基础和临床研究的进一步深入,将为糖尿病防治带来更加光明的前景。

参考文献:

- [1] Kopalava ZHD, Villevalde SV, Isikova KHV. The role of adiponectin in development and progression of cardiovascular diseases[J]. *Kardiologia*, 2009, 49(1): 51-58.
- [2] Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace[J]. *Circulation*, 2006, 113(11): 1708-1714.
- [3] Lastra G, Manrique C, McFarlane SI, et al. Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease[J]. *Curr Diab Rep*, 2006, 3(6): 207-212.
- [4] Tan ZY, Lu Y, Whiteis CA, et al. Chemoreceptor hypersensitivity, sympathetic excitation, and overexpression of ASIC and TASK channels before the onset of hypertension in SHR[J]. *Circ Res*, 2010, 106(3): 536-545.
- [5] Zhou MS, Schulman IH, Raji L. Vascular inflammation, insulin resistance, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension: role of nuclear factor kappa B activation [J]. *J Hypertens*, 2010, 28(3): 527-535.
- [6] Khabour OF, Wehaibi SH, Al-Azzam SI. Association of Adiponectin with Hypertension in Type 2 Diabetic Patients; the Gender Effect[J]. *Clin Exp Hypertens*[J]. 2013, 35(5):361-366.
- [7] Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(5): 1930-1935.
- [8] Ebinç H, Ebinç FA, Ozkurt ZN. et al. Impact of adiponectin on left ventricular mass index in non-complicated obese subjects [J]. *Endocr J*, 2008, 55(3): 523-528.
- [9] Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension [J]. *Hypertension*, 2006, 47(6): 1108-1116.
- [10] Baden MY, Yamada Y, Takahi Y, et al. Association of adiponectin with blood pressure in healthy people [J]. *Clin Endocrinol*, 2013, 2(78): 226-231.
- [11] Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Effect of valsartan on monocyte/ endothelial cell activation markers and adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Thromb Res*, 2006, 117(4): 385-392.
- [12] Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension[J]. *Hypertension*, 2003, 1(42): 76-81.
- [13] Carvalheira JB, Calegari VC, Zecchin HG. The cross-talk between angiotensin and insulin differentially affects phosphatidylinositol 3-kinase- and mitogen-activated protein kinase-mediated signaling in rat heart: implications for insulin resistance [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(12): 5604-5614.
- [14] Nomura S, Inami N, Kimura Y, et al. Effect of nifedipine on adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Hum Hypertens*, 2007, 1(21): 38-44.