基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001407

# 巴马汀对糖尿病小鼠主动脉的保护作用及机制研究

李端芳[1]，严　军[2]，张克斌[3]，徐梓辉[1]

（1. 第三军医大学新桥医院中医科，重庆　400037；2. 第三军医大学大坪医院外研所，重庆　400042；
3. 第三军医大学新桥医院中心实验室，重庆　400037）

**【摘　要】目的**：研究巴马汀对糖尿病小鼠主动脉的保护作用并探讨其机制。**方法**：8 周龄 db/db 小鼠 32 只随机分为糖尿病模型组、巴马汀低剂量组[75 mg/(kg·d)]、中剂量组[150 mg/(kg·d)]、高剂量组[300 mg/(kg·d)]，并以 8 只 db/m 小鼠作为对照组。各组小鼠经灌胃给药 12 周，糖尿病模型组和对照组小鼠给予等量的生理盐水。通过 HE 染色观察各组小鼠主动脉组织病理变化情况；通过透射电镜检测各组小鼠主动脉超微结构变化；检测各组小鼠空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）和血脂（总胆固醇和甘油三脂）；并检测各组小鼠血清中总抗氧化力（total antioxidant capacity，T-AOC）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）、活性氧（reactive oxygen species，ROS）和超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）的水平；通过 Western blot 检测各组小鼠主动脉组织中血红素加氧酶 1（heme oxygenase-1，HO-1）和核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor E2-related factor 2，Nrf2）的表达。**结果**：HE 染色结果表明巴马汀治疗后的小鼠主动脉组织病变程度明显降低；透射电镜结果表明巴马汀治疗后的小鼠主动脉组织超微结构损伤显著减轻；与糖尿病模型组小鼠相比，巴马汀治疗后的小鼠空腹血糖和血脂均显著降低（$P$=0.000，$P$=0.000）；血清 MDA 和 ROS 水平均明显降低（$P$=0.000，$P$=0.000），而 SOD 活性和 T-AOC 则均显著增强（$P$=0.000，$P$=0.000），主动脉组织中 Nrf2 和 HO-1 蛋白的表达水平明显提高（$P$=0.000，$P$=0.000），并且各剂量组间差异均显著（$P$=0.000，$P$=0.000，$P$=0.000，$P$=0.000，$P$=0.000，$P$=0.000，$P$=0.000，$P$=0.000）。**结论**：巴马汀可以有效保护 db/db 小鼠主动脉组织，其机制可能与降低糖尿病小鼠的空腹血糖和血脂含量，激活 Nrf2/HO-1 信号通路并减轻氧化应激反应有关。

**【关键词】**巴马汀；氧化应激；糖尿病；主动脉

**【中图分类号】**R587.1　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2016-12-05

# Protective effect and mechanism of palmatine on diabetic mouse aorta

*Li Duanfang[1], Yan Jun[2], Zhang Kebin[1], Xu Zihui[1]*

*(1. Department of Traditional Chinese Medicine, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University;
2. Daping Hospital, Third Military Medical University; 3. Central Laboratory, Xinqiao Hospital,
Third Military Medical University)*

**【Abstract】*Objective***: To investigate the effect and mechanism of palmatine on diabetic mouse aorta. ***Methods***: Totally 32 db/db mice (8 weeks old) were randomly divided into diabetic model group, low-dose palmatine group[75 mg/(kg·d)], medium-dose group[150 mg/(kg·d)] and high-dose group[300 mg/(kg·d)]. Eight db/m mice were used as control group. The palmatine was administered by oral gavage for 12 weeks. The diabetic model group and control group mice were given the same volume of saline. Then, HE staining was used to determine the pathological changes of the thoracic aorta tissues. Electron microscope was used to observe the ultrastructural changes of the thoracic aorta tissues. The fasting blood glucose (FBG) and lipids (total cholesterol, TC; triglyceride, TG) were analyzed by an automatic biochemical analyzer. The serum total antioxidant capacity (T-AOC), malondialdehyde (MDA), reactive oxygen species (ROS) and superoxide dismutase (SOD) were measured by commercial ELISA kit. Western blot was used to determine the expression of the nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) and heme oxygenase-1 (HO-1) protein in the thoracic aorta. ***Results***: HE staining results indicated that the thoracic aorta lesions were significantly reduced in the groups after palmatine treatment. Electron microscope results indicated that the thoracic aorta damage under ultrastructural observation was also significantly reduced in the groups after palmatine treatment. Compared with those of diabetic model group, the levels of blood FBG and lipids were significantly repressed, and the levels of serum MDA and ROS were significantly decreased, but the activity of serum SOD and T-AOC was significantly increased. Western blot results showed that Nrf2 and HO-1 protein expressions were significantly increased in the groups after palmatine treatment. Meanwhile, there were significantly differences among palmatinedose groups ($P$=0.000, $P$=0.000, $P$=0.000, $P$=0.000, $P$=0.000, $P$=0.000, $P$=0.000, $P$=0.000). ***Conclusion***: Palmatine effectively protects diabetic mouse aorta tissues, which may be achieved by decreasing blood FBG and lipids, inducing Nrf2/HO-1 signaling and repressing oxidative stress.

**【Key words】**palmatine; oxidative stress; diabetes mellitus; aorta

**作者介绍**：李端芳，Email：344826070@qq.com，
研究方向：中西医结合临床。

**通信作者**：徐梓辉，Email：zihuixu@yeah.net。

**优先出版**：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170919.1618.018.html
（2017-09-19）

目前，全球糖尿病的发病率正在逐年增加，到2030年在成年人中的发病率将达到7.7%，将有4.39亿成年人患病，成为全球关注的重大健康问题[1-2]。而大血管并发症是糖尿病的重要并发症之一，是糖尿病致死、致残的首要原因[3]。因此，预防和治疗大血管并发症对于降低糖尿病导致的致死、致残具有重要意义。

研究报道，高血糖会增加氧化应激，而氧化应激的增强是导致血管并发症的主要原因[4]。因此，有效降低血糖和氧化应激对于预防和治疗糖尿病血管并发症具有重要作用。巴马汀（palmatine）是一种季铵盐异喹啉生物碱，又名黄藤素，是中国自行研制的纯天然植物药，具有降血糖等多种药学功效[5]。我们推测巴马汀可能具有改善糖尿病大血管并发症的作用，但是，目前尚未见相关报道。本研究拟通过 db/db 小鼠主动脉病变模型，从氧化应激角度，探讨巴马汀对糖尿病小鼠主动脉的保护作用及其可能机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物与饲料

8 周龄雄性小鼠共 40 只，其中 db/db 小鼠 32 只及同窝的 db/m 小鼠 8 只，均购自南京大学模式动物研究所。小鼠以标准颗粒饲料分笼喂养，自由饮食。动物房内通风良好，温度 20℃~24 ℃，相对湿度 50%~60%。

### 1.2 主要试剂

巴马汀标准品由西南大学药学院惠赠；血糖试纸和血脂试剂盒购自罗氏生物技术有限公司；糖化血红蛋白试剂盒购自上海德赛诊断用品有限公司；总抗氧化力（total antioxidant capacity，T-AOC）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）、活性氧（reactive oxygen species，ROS）和超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）均购自南京建成生物工程研究所；兔抗红素加氧酶 1（heme oxygenase-1，HO-1）抗体和兔抗核因子 E2相关因子 2（nuclear factor E2-related factor 2，Nrf2）抗体购自 Abcam；mouse anti-GAPDH 抗体购自 Santa Cruz；goat anti-rabbit 二抗和 goat anti-mouse 二抗均购自武汉博士德生物工程有限公司。

### 1.3 方法

1.3.1 动物分组与用药 所有小鼠在适应性喂养 1 周后进行实验。其中，8 只 db/m 小鼠作为正常对照组（con 组），32 只 db/db 小鼠随机分成 4 组：糖尿病组（D 组）和巴马汀低剂量组[75 mg/(kg·d)](D+LP 组)、中剂量组[150 mg/(kg·d)](D+MP 组)、高剂量组[300 mg/(kg·d)](D+HP 组)。其中，糖尿病组（D 组）灌胃蒸馏水 500 μL，其他各组小鼠根据体重称取相应重量的巴马汀并溶于 500 μL 蒸馏水中。然后，参考朱家颖等[6]巴马汀小鼠灌胃的剂量和方法持续灌胃 12 周。实验过程中，所有小鼠不进行任何降糖药物治疗。

1.3.2 标本采集与处理 各组小鼠每 4 周尾静脉取血后测空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）1 次，持续 16 周。灌胃 12 周后，小鼠禁食不禁水 12 h，然后采用 10%水合氯醛 350 mg/kg 麻醉后，下腔静脉取血处死。在 3 000 r/min 条件下将全血离心 15 min，吸取血清，分装后于-20 ℃冰箱中保存。处死小鼠后，剪开胸骨暴露心脏，经左心室插管进入升主动脉，剪开右心房，用 250 mL 生理盐水快速灌注心脏以冲出血液。然后，从头臂干到髂动脉分叉处留取主动脉组织，分成 3 段，其中一段置于 10%甲醛溶液中，以备 HE 染色；一段用 PBS 将血液冲出后放入 3%戊二醛固定液中，2~3 min 后将样品修整为 1 $mm^3$ 大小组织块，并于 3%戊二醛固定液中再次固定，以备电子透射镜检测；剩余小鼠主动脉用冰生理盐水冲洗，放入液氮中冻存后于-80 ℃低温冰箱保存，以备蛋白质印迹试验。

1.3.3 HE 染色 将前期置于 10%甲醛溶液中固定的主动脉组织取出，通过酒精进行脱水，利用二甲苯进行透明，然后进行组织的石蜡包埋和切片，在 60 ℃下烤片 5 h，二甲苯脱蜡，乙醇脱水，然后进行苏木素和伊红染色，最后利用中性树胶封片。

1.3.4 透射电镜实验 将前期置于 2.5%的戊二醛中固定的主动脉组织取出，通过 1%浓度的锇酸再次固定，用浓度为 30%的酒精处理 10 min，然后置于 50%的酒精中处理 10 min，随后再依次置于 70%、80%、90%、100%的酒精中各处理 9 min，最后用 3%醋酸铀-枸橼酸铅双染色超薄切片，通过电镜观察主动脉组织超微结构的变化。

1.3.5 血清指标检测 通过全自动生化分析仪来检测血清中甘油三酯（triglyceride，TG）和总胆固醇（total cholesterol，TC）的含量；采用硫代巴比妥酸分光光度法检测 T-AOC 水平和 MDA；采用化学荧光法检测 ROS 水平；采用黄嘌呤氧化酶法间接测定 SOD 活性；采用比色法检测糖基化血红蛋白（glycosylated hemoglobin 1c，HbA1c）。

1.3.6 Western blot 检测 Nrf2 和 HO-1 蛋白的表达 从-80 ℃低温冰箱中取出保存的主动脉片段，加入组织裂解液并匀浆，在 5 000 r/min 条件下离心 20 min，吸取上清至新 EP 管中，使用 BCA 法测定个样品中蛋白含量。然后，加入 1/4 体积的 5 × Buffer SDS 上样缓冲液于沸水中煮 10 min。配置浓缩胶和分离胶，在 100 V 恒定电压下进行 SDS-PAGE 凝胶电泳，电泳完成后将蛋白转移至 PVDF 膜上，利用 5%脱脂奶粉在室温条件下封闭 1 h，在 4 ℃条件下一抗孵育过夜，在室温条件下二抗作用 1 h，最后通过化学发光底物进行显影。

### 1.4 统计学方法

实验数据通过 SPSS 19.0 软件进行分析，数据以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，空腹血糖数据进行重复测量方差分析，时间点上的组间比较进行 Bonferroni 校正，其他指标两两比较采用 LSD-$t$ 或 Tamhane's T2。

## 2 结 果

### 2.1 巴马汀对 db/db 小鼠主动脉组织形态学的影响

通过 HE 染色观察小鼠主动脉组织形态学变化，结果表

明；con 组动脉壁层次清晰，细胞排列正常；D 组主动脉壁较 con 组明显增厚，内膜增生明显（图 1 箭头所指位置）；D+LP 组动脉壁与 D 组相比没有明显的变化，而 D+MP 和 D+HP 组内膜增生明显减轻。

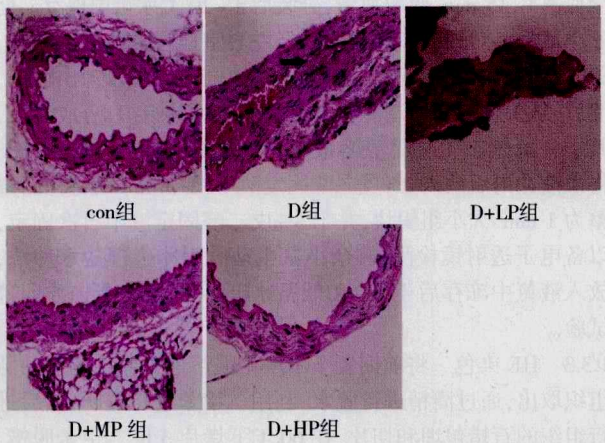



**图 1 db/db 小鼠主动脉组织 HE 染色(400×)**

Fig.1 db/db mouse thoracic aorta tissue HE staining(400×)

2.2 巴马汀对 db/db 小鼠主动脉组织超微结构的影响

电镜（图 2）观察发现：con 组小鼠主动脉内皮细胞形态和结构均正常，D 组小鼠主动脉内皮细胞中可见大量空泡堆积，说明细胞损伤明显，D+LP 组小鼠主动脉内皮细胞中仍然可见大量空泡堆积，D+MP 和 D+HP 两组小鼠主动脉内皮细胞中空泡堆积明显减少。

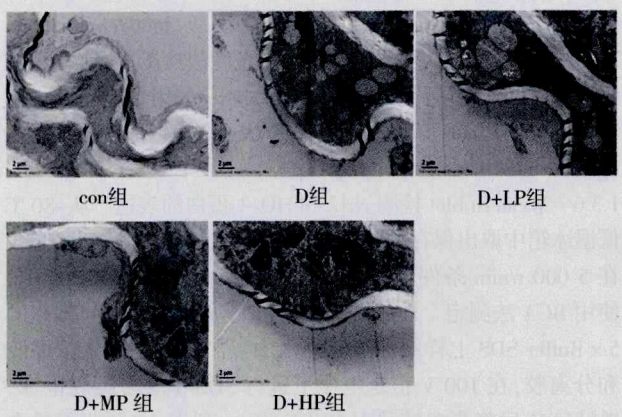



**图 2 电镜观察各组小鼠主动脉内皮细胞超微结构(8 000×)**

Fig.2 Ultrastructure of aortic endothelial cells under electron microscope(8 000×)

2.3 巴马汀对 db/db 小鼠空腹血糖的影响

空腹血糖检测结果表明：D 组小鼠空腹血糖浓度明显高于 con 组；与 D 组小鼠空腹血糖浓度相比，D+LP 组、D+MP组、D+HP 组小鼠空腹血糖浓度随着给药时间的不断增加而明显降低，并且给药剂量越高血糖浓度下降越明显。见表 1。

2.4 巴马汀对 db/db 小鼠血脂和 HbA1c 影响

与 con 组相比，D 组小鼠血清 TG 和 TC 的含量明显升高（$t$=13.481，$P$=0.000；$t$=16.524，$P$=0.000）；与 D 组小鼠相比，D+MP 组和 D+HP 组小鼠血清 TG 和 TC 的含量也明显降低；与 D+LP 组相比，D+MP 组和 D+HP 组小鼠血清 TG 和 TC 的含量明显降低；与 D+MP 组相比，D+HP 组小鼠血清 TG 和 TC的含量明显降低（$P$=0.040，$P$=0.010），说明血脂含量随着巴马汀剂量的增加而降低。与 con 组相比，D 组小鼠 HbA1c 的含量明显升高（$t$=7.380，$P$=0.000）；与 D 组小鼠相比，D+MP 组和 D+HP 组小鼠 HbA1c 含量明显降低（$P$=0.000，$P$=0.000）；与D+LP 组相比，D+MP 组和 D+HP 组小鼠 HbA1c 含量出明显降低（$P$=0.013，$P$=0.002），说明 HbA1c 含量也随着巴马汀剂量的增加而降低。见表 2。

**表 1 巴马汀对 db/db 小鼠空腹血糖的影响($\bar{x}\pm s$,$n$=8)**

Tab.1 The effects of palmatine on db/db mouse fasting blood glucose($\bar{x}\pm s$,$n$=8)

| 组别 | 时间（周） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 4 | 8 | 12 | 16 |
| con组 | 4.59±0.62 | 4.40±0.57 | 4.49±0.60 | 4.19±0.67 |
| D组 | 21.26±3.13[a] | 22.94±3.21[a] | 21.08±2.40[a] | 23.83±2.91[a] |
| D+LP组 | 21.27±3.31[a] | 17.72±1.60[ab] | 16.05±0.98[ab] | 14.86±1.12[ab] |
| D+MP组 | 20.85±2.08[a] | 15.63±1.00[ab] | 12.70±1.23[abc] | 10.60±1.06[abc] |
| D+HP组 | 19.89±3.50[a] | 14.49±1.18[abc] | 11.70±1.11[abc] | 9.65±1.64[abc] |
| 变异来源 | $F$值 | | | $P$值 |
| 时间 | 45.217 | | | 0.000 |
| 组别×时间 | 11.069 | | | 0.000 |

注：a，与 con 组相比较，$P$<0.01；b：与 D 组相比较，$P$<0.01；c：与 D+LP 组相比较，$P$<0.01

**表 2 巴马汀对 db/db 小鼠血脂和 HbA1c 水平的影响($\bar{x}\pm s$,$n$=8)**

Tab.2 The effects of palmatine on db/db mouse serum lipid and HbA1c($\bar{x}\pm s$,$n$=8)

| 组别 | TG（mmol/L） | TC（mmol/L） | HbA1c（%） |
|---|---|---|---|
| con组 | 1.13±0.20 | 2.42±0.23 | 5.90±0.30 |
| D组 | 2.77±0.28[a] | 4.73±0.32[a] | 10.41±0.91[a] |
| D+LP组 | 2.39±0.17[b] | 4.43±0.20 | 8.72±0.42 |
| D+MP组 | 1.99±0.27[bd] | 4.04±0.34[bc] | 8.00±0.44[bc] |
| D+HP组 | 1.75±0.12[bde] | 3.59±0.41[bde] | 7.03±0.14[bd] |
| $F$值 | 32.344 | 18.385 | 11.474 |
| $P$值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注：a，与 con 相比较，$P$<0.01；b：与 D 组相比较，$P$<0.01；c：与 D+LP 组相比较，$P$<0.05；d：与 D+LP 组相比较，$P$<0.01；e：与 D+MP 组相比较，$P$<0.05

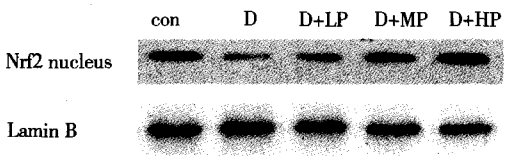
2.5 巴马汀对 db/db 小鼠血清 MDA、SOD、ROS 和 T-AOC 含量的影响

与 con 组相比，D 组小鼠血清 MDA 和 ROS 的含量明显升高（$t$=12.973，$P$=0.000；$t$=21.033，$P$=0.000）；与 D 组小鼠相比，D+MP 组和 D+HP 组小鼠血清 MDA 和 ROS 的含量明显降低；与 D+LP 组相比，D+MP 组和 D+HP 组小鼠血清 MDA 和 ROS 的含量也明显降低（$P$<0.01）；与 D+MP 组相比，D+HP 组小鼠血清 ROS 的含量明显降低（$P$=0.006），说明小鼠血清 MDA 和 ROS 含量随着巴马汀剂量增加而降低。与 con 组相比，D组小鼠血清 SOD 和 T-AOC 的含量明显降低（$t$=-7.912，$P$=0.000；$t$=-11.843，$P$=0.000）；与糖尿病组（D 组）小鼠相比，D+HP 组小鼠血清 SOD 和 T-AOC 的含量呈现出明显的升高；

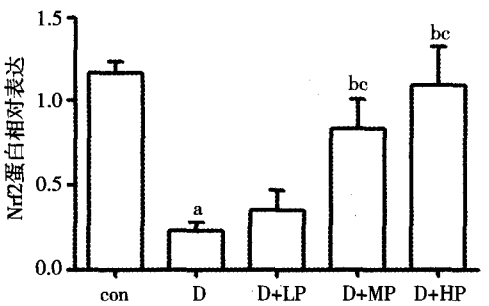
与 D+LP 组相比，D+MP 组和 D+HP 组小鼠血清 T-AOC 的含量也明显升高（$P$=0.000，$P$=0.000）；与 D+MP 组相比，D+HP组小鼠血清 T-AOC 的含量明显升高（$P$=0.006），说明小鼠血清 SOD 和 T-AOC 含量随着巴马汀剂量的增加而升高。见表 3。

### 2.6 巴马汀对 db/db 小鼠主动脉组织中 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达的影响

与 con 组相比，D 组中小鼠主动脉中 Nrf2 核蛋白和 HO-1 蛋白相对表达量明显降低（$t$=-20.104，$P$=0.000；$t$=7.260，$P$=0.002）；与 D 组小鼠相比，D+MP 组和 D+HP 组小鼠 Nrf2 核蛋白明显升高（$P$=0.001，$P$=0.000），D+MP 组和 D+HP 组小鼠HO-1 蛋白明显升高（$P$=0.002，$P$=0.000）；与 D+LP 组相比，D+MP 组和 D+HP 组小鼠 Nrf2 核蛋白和 HO-1 蛋白相对表达量也明显升高；与 D+MP 组相比，D+HP 组小鼠 HO-1 蛋白相对表达量也明显升高（$P$=0.000），说明小鼠 Nrf2 核蛋白和 HO-1 蛋白相对表达量随着巴马汀剂量的增加而增加。见图 3、4。




A. Nrf2 蛋白表达

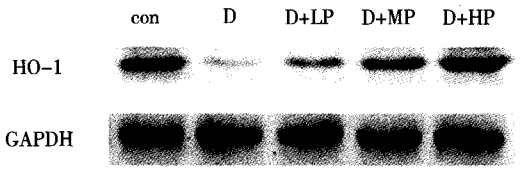



B. Nrf2 蛋白表达定量分析结果

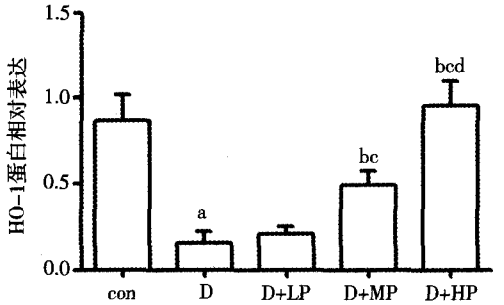
a，与 con 相比较，$P$<0.05；b：与 D 组相比较，$P$< 0.01；c：与 D+LP 组相比，$P$< 0.01

**图 3 巴马汀对 db/db 小鼠主动脉组织中 Nrf2 蛋白表达的影响（$\bar{x}\pm s$，$n$=3）**

Fig.3 The effects of palmatine on Nrf2 protein in db/db mouse thoracic aorta tissues（$\bar{x}\pm s$，$n$=3）




A. HO-1 蛋白表达




B. HO-1 蛋白表达定量分析结果

a，与 con 相比较，$P$<0.05；b：与 D 组相比较，$P$<0.01；c：与 D+LP 组相比较，$P$<0.01；d：与 D+MP 组相比较，$P$<0.05

**图 4 巴马汀对 db/db 小鼠主动脉组织中 HO-1 蛋白表达的影响（$\bar{x}\pm s$，$n$=3）**

Fig.4 The effects of palmatine on HO-1 protein in db/db mouse thoracic aorta tissues（$\bar{x}\pm s$，$n$=3）

## 3 讨 论

大血管病变是糖尿病最常见的并发症之一。据报道，糖、脂代谢紊乱以及氧化应激是导致糖尿病大血管病变发生和发展的重要因素[7-8]。因此，有效调节糖尿病患者的糖脂代谢紊乱和氧化应激有望成为防治糖尿病大血管病变的重要途径。现代药理研究表明，黄连具有抗炎、降血糖、降血脂、抗肿瘤等广泛作用[9]，其主要活性成分为生物碱，而巴马汀是其主要生物碱之一。但目前巴马汀在糖尿病大血管病变中的作用尚未见到相关报道。本研究采用

**表 3 各组小鼠血清 MDA、SOD、ROS 和 T-AOC 含量（$\bar{x}\pm s$，$n$=8）**

Tab.3 Levels of MDA、SOD、ROS and T-AOC in each group（$\bar{x}\pm s$，$n$=8）

| 组别 | MDA（mmol/L） | ROS（×10³ U/L） | SOD（×10³ U/L） | T-AOC（×10³ U/L） |
|---|---|---|---|---|
| con组 | 2.39 ± 0.39 | 105.12 ± 17.45 | 155.61 ± 13.85 | 5.51 ± 0.60 |
| D组 | 7.68 ± 1.08[a] | 350.40 ± 27.99[a] | 99.46 ± 14.53[a] | 2.63 ± 0.33[a] |
| D+LP组 | 6.80 ± 0.95 | 329.06 ± 32.25 | 112.01 ± 19.61 | 2.78 ± 0.35 |
| D+MP组 | 5.37 ± 0.69[bc] | 257.44 ± 31.00[bc] | 126.11 ± 14.67[b] | 3.47 ± 0.31[bc] |
| D+HP组 | 4.54 ± 0.65[bc] | 209.12 ± 37.14[bcd] | 141.94 ± 15.77[bc] | 3.97 ± 0.37[bcd] |
| $F$ 值 | 21.355 | 32.605 | 10.111 | 26.727 |
| $P$ 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注：a，与 con 相比较，$P$<0.05；b：与 D 组相比较，$P$< 0.01；c：与 D+LP 组相比较，$P$< 0.01；d：与 D+MP 组相比较，$P$< 0.01

db/db 糖尿病小鼠作为 2 型糖尿病模型，模拟临床糖尿病患者高血糖、高血脂等特征。结果表明，db/db 糖尿病小鼠空腹血糖、血脂和 HbA1c 水平均明显高于 db/m 正常小鼠，并且通过电镜和 HE 染色可以发现糖尿病小鼠主动脉血管病变特征明显，这为后续实验验证巴马汀的主动脉保护作用提供了保证。db/db 糖尿病小鼠经过巴马汀灌胃治疗后，db/db 糖尿病小鼠空腹血糖、血脂和 HbA1c 水平均明显降低，且糖尿病小鼠主动脉血管病变特征减弱。朱家颖等[6]也发现巴马汀能够降低糖尿病小鼠空腹血糖，与本研究结果一致。上述结果表明，巴马汀能够改善糖尿病小鼠主动脉血管病变，其机制可能是通过降低血糖和血脂来实现的。

据报道，氧化应激是糖尿病并发症发作的上游因子[10-11]。在糖尿病患者机体中，MDA 和 ROS 水平往往异常升高，引起血管内皮损伤，是衡量机体氧化水平的指标，可以反映组织损伤程度；而 SOD 和 T-AOC 则往往异常降低，导致抗氧化应激损伤作用减弱[12]。本研究发现：与正常小鼠相比，db/db 糖尿病小鼠 MDA 和 ROS 明显升高，SOD 和 T-AOC 水平明显降低。与 db/db 糖尿病小鼠相比，经过巴马汀治疗后的 db/db 糖尿病小鼠 MDA 和 ROS 明显降低，SOD 和 T-AOC 水平明显升高。上述结果说明巴马汀能够明显降低糖尿病小鼠体内的氧化应激水平，这可能是其改善糖尿病小鼠主动脉血管病变的重要机制之一。

Nrf2 是氧化应激的效应器。在氧化应激条件下，会诱导 Nrf2 通路激活进而导致下游 HO-1 等抗氧化蛋白的表达，然后通路能够通过减少活性氧的产生和改善糖尿病机体中高糖因素导致的组织细胞生化机能紊乱来发挥其抗氧化应激、抗慢性炎症反应的细胞保护功能，在糖尿病大血管、微血管并发症的防御机制中起着非常重要的作用[13-16]。而本研究中发现：与正常小鼠相比，db/db 糖尿病小鼠主动脉组织中 Nrf2 和 HO-1 蛋白的表达明显降低。与 db/db 糖尿病小鼠相比，经过巴马汀治疗后，db/db糖尿病小鼠主动脉组织中 Nrf2 和 HO-1 蛋白的表达明显升高。上述结果说明巴马汀能够明显激活 Nrf2/HO-1 通路，这可能是其抑制氧化应激进而改善糖尿病小鼠主动脉血管病变的重要机制。

综上所述，本研究发现巴马汀能够明显改善db/db 糖尿病小鼠主动脉组织病变，且该效应可能与降低糖尿病小鼠的空腹血糖和血脂含量、激活 Nrf2/HO-1 信号通路活性、抑制糖尿病小鼠主动脉组织氧化应激反应有关。

## 参 考 文 献


[1] Brock C, Brock B, Pedersen AG, et al. Assessment of the cardiovascular and gastrointestinal autonomic complications of diabetes[J]. World J Diabetes, 2016, 7(16): 321-332.

[2] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 87(1): 4-14.

[3] Puri R, Kataoka Y, Uno K, et al. The distinctive nature of atherosclerotic vascular disease in diabetes: pathophysiological and morphological insights[J]. Curr Diab Rep, 2012, 12(3): 280-285.

[4] Rahimi-Madiseh M, Malekpour-Tehrani A, Bahmani M, et al. The research and development on the antioxidants in prevention of diabetic complications[J]. Asian Pac J Trop Med, 2016, 9(9): 825-831.

[5] 赵 武，陆荣宝，刘 伟，等. 黄藤素研究进展[J]. 中国畜牧兽医，2014，41(5)：267-271.

[6] 朱家颖，岑晓凤，陈 星，等. 黄连生物碱降糖活性协同作用研究[J]. 时珍国医国药，2010，21(9)：2282-2284.

[7] Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications[J]. Adv Cardiol, 2008, 45: 1-16.

[8] Averill MM, Bornfeldt KE. Lipids versus glucose in inflammation and the pathogenesis of macrovascular disease in diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2009, 9(1): 18-25.

[9] 王利红，唐文照，辛义周. 黄连中生物碱成分及药理作用研究进展[J]. 山东中医药大学学报，2015，58(4)：389-392.

[10] 段淑芳，叶 真. 糖尿病血管并发症与内皮细胞氧化应激的关系[J]. 浙江中医药大学学报，2010，34(6)：944-946.

[11] Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2003, 17(1): 24-38.

[12] 韩宝玲. 氧化应激在 2 型糖尿病及其并发症发病机制中的作用[J]. 实用临床医药杂志，2011，15(3)：122-124.

[13] Cheng X, Siow RC, Mann GE. Impaired redox signaling and antioxi-dant gene expression in endothelial cells in diabetes: a role for mitochon-dria and the nuclear factor-E2-related factor 2-Kelch-like ECH-associated protein 1 defense pathway[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 14(3): 469-487.

[14] 张 琨，岳宗相. 中医药抗氧化治疗糖尿病血管并发症的研究概况[J]. 时珍国医国药，2011，22(9)：2261-2262.

[15] 呼海娟，崔 炜，刘 静. Nrf2 在心血管系统中的作用研究进展[J]. 中华心血管杂志，2011，16(1)：66-68.

[16] Pall ML, Levine S. Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors[J]. Sheng Li Xue Bao, 2015, 67(1): 1-18.


（责任编辑：唐秋姗）