

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00342

• 短篇论著 •

## 高糖高脂饲料诱导的肥胖大鼠和糖尿病大鼠糖脂代谢对比分析

李娟<sup>1</sup>, 邹大进<sup>2\*</sup>, 冯正康<sup>2</sup>

1. 第二军医大学长海医院营养科, 上海 200433

2. 第二军医大学长海医院内分泌科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 对比分析高糖高脂饲料诱导的肥胖大鼠和相同饲料联合小剂量链脲佐菌素(STZ)制备的糖尿病大鼠糖脂代谢特点。**方法** 雄性SD大鼠随机分为正常组(NC组)和高脂组(HF组),分别给予正常饲料或高糖高脂饲料喂养8周,8周后在HF组中选取肥胖大鼠再次随机分为两组,一组为糖尿病组(DM组),注射小剂量STZ 30 mg/kg;另一组为肥胖组(OB组)。各组继续原饲料喂养并观察4周。测定大鼠体质量、血糖、三酰甘油、总胆固醇、空腹胰岛素、胰岛素敏感性,并进行腹腔内糖耐量试验和胰岛素释放试验。**结果** 高脂联合注射STZ后,DM组逐渐出现了多饮、多食、多尿和体质量减轻的特点。第12周末,DM组空腹血糖高于OB组( $P < 0.01$ ),胰岛素敏感性低于OB组( $P < 0.01$ ),葡萄糖耐量、胰岛素分泌功能受损程度大于OB组,血清总胆固醇、三酰甘油水平高于OB组( $P < 0.01$ )。**结论** 持续高糖高脂饮食能够诱导大鼠出现糖调节受损、胰岛分泌功能减退以及脂代谢紊乱。高脂联合注射STZ后,糖尿病大鼠的上述受损幅度明显加大。

**[关键词]** 肥胖症;胰岛素抵抗;2型糖尿病**[中图分类号]** R 587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)03-0342-03

### High fat diet-induced obese rats and diabetic rats: a comparative study of glucose and lipid metabolism

LI Juan<sup>1</sup>, ZOU Da-jin<sup>2\*</sup>, FENG Zheng-kang<sup>2</sup>

1. Department of Nutrition, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To compare the glucose and lipid metabolism between high sucrose plus high fat diet-induced obese rats and diabetic rats prepared with the same feed combined with low-dose streptozotocin. **Methods** Six to eight weeks old SD rats were randomly divided into normal control group and high fat group, fed with normal diet and high sucrose plus high fat diet for 8 weeks, respectively. Eight weeks later HF group was further randomized into two groups: one is diabetic mellitus group(DM group) injected with low dose streptozotocin (30 mg/kg), the other is obese group(OB group). The animals were maintained on their diet and were observed for 4 weeks. The body weight, blood glucose, triglyceride, total cholesterol, fasting insulin, insulin sensitivity were examined. Intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) and insulin release test were also performed. **Results** After treatment with high fat diet plus STZ injection, DM group gradually developed symptoms of excessive food & water consumption, polyuria and weight loss. At the end of the 12<sup>th</sup> week, the fasting blood glucose of DM group was significantly higher than that of the OB group ( $P < 0.01$ ) and the insulin sensitivity was significantly lower than that of the OB group ( $P < 0.01$ ). The rats of OB group presented impaired glucose tolerance and impaired insulin secretion, and DM group had more severely impaired glucose tolerance and impaired insulin secretion; and the serum total cholesterol, triglyceride levels in DM group were significantly higher than those in the OB group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Continuous high sucrose-high fat diet can induce impaired glucose regulation, insulin secretion dysfunction and lipid metabolism disorders; high fat combined with STZ injection can further aggravate these disorders.

**[Key words]** obesity; insulin resistance; type 2 diabetes

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(3):342-344]

肥胖及糖尿病的发病率日益增高,人群调查数据表明,到2010年,20~79岁的全球糖尿病患者人数已达2.85亿,占人口总数的6.4%,预计到2030年,糖尿病患者人数将达4.39亿<sup>[1]</sup>。如何防治糖尿病,尤其在源头上控制糖尿病的发

病已经成为研究的热点和重点。本研究利用高糖高脂饲料持续喂养,诱导肥胖大鼠,在此基础上联合小剂量链脲佐菌素(STZ)制备糖尿病大鼠模型,分析肥胖以及糖尿病期大鼠的糖脂代谢的特点,为疾病的预防提供理论依据。

**[收稿日期]** 2012-01-17**[接受日期]** 2012-03-08**[作者简介]** 李娟,博士,主治医师, E-mail: lijuannutrient@hotmail.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873277, E-mail: zwj22@medmail.com.cn

1 材料和方法

1.1 实验动物及饲料 清洁级6~8周龄健康SD雄性大鼠60只,体质量180~200 g,由第二军医大学实验动物中心提供。大鼠分笼饲养,自由饮食水,自然昼夜光线照明,室温18~22℃,相对湿度40%~70%,氨浓度小于20 mg/L。高糖高脂饲料:基础饲料74.5%,胆固醇1%,蛋黄粉5%,蔗糖15%,猪油4%,胆酸钠0.5%。正常饲料:基础饲料100%。两种饲料均购于海军医学研究所。所有实验动物的使用均严格按照第二军医大学动物伦理委员会的规定执行。

1.2 模型建立、分组 将STZ粉剂(购于Sigma公司)溶于柠檬酸缓冲液中,pH 4.5,现用现配。大鼠适应性喂养1周后按体质量随机分为两组:正常组(NC组,n=10),高脂组(HF组,n=50),分别给予正常饲料和高糖高脂饲料喂养8周。8周后选取高脂组中体质量为(510±15)g的肥胖大鼠,再随机分两组,一组禁食12 h,腹腔内注射小剂量STZ 30 mg/kg,选取血糖持续1周稳定>11.1 mmol/L的大鼠,为糖尿病组(DM组,n=12);另一组腹腔内注射柠檬酸缓冲液 30 mg/kg,为肥胖组(OB组,n=8)。各组继续原饲料喂养并观察4周。

1.3 生化指标检测 大鼠禁食12 h后,10%水合氯醛麻醉,从眼眶周围静脉丛采血,检测血清胰岛素(rat-RIA试剂盒,购自Linco公司)、血三酰甘油(TG)和血总胆固醇(TC)(美国Beckman生化全自动分析仪)测定。血糖采用氧化酶法测定,SureStep血糖仪以及试纸购自美国强生公司。

1.4 腹腔内葡萄糖耐量试验(IPGTT)和胰岛素释放试验 大鼠禁食12 h后,用50%葡萄糖(2 g/kg)腹腔注射,分别在注射前和注射后5、10、15、30、60 min 6个时间点眼眶周围静脉丛取血,分离血清测定血糖和胰岛素。

1.5 统计学处理 采用SPSS 13.0统计软件分析数据。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较用LSD检验,检验水平( $\alpha$ )为0.05。

2 结果

2.1 大鼠体质量变化 随着高糖高脂喂养时间延长,高脂组大鼠体质量逐渐增加。联合注射STZ后,DM组大鼠逐渐出现多食、多饮、多尿以及体质量减轻的特点,且行动较OB组迟

缓。9周末,DM组体质量低于OB组( $P < 0.05$ ),10周末同NC组相仿,12周末显著低于OB组和NC组( $P < 0.01$ ,图1)。

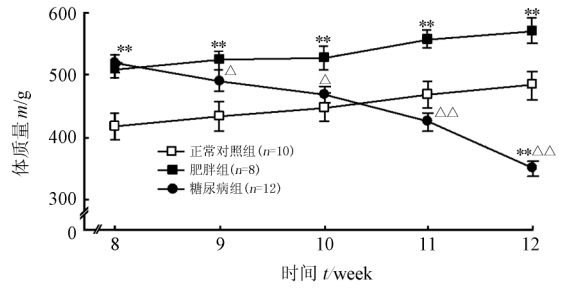


图1 注射链脲佐菌素后三组大鼠体质量变化

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  与正常对照组比较;  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$  与肥胖组比较。  $\bar{x} \pm s$

2.2 大鼠血脂水平的对比分析 高糖高脂饲料喂养8周末OB组血清总胆固醇显著高于正常饲料喂养的NC组( $P < 0.05$ )。注射STZ后,DM组血清总胆固醇升高,12周末,血清总胆固醇高于OB组( $P < 0.01$ )。随着高脂喂养时间延长,OB组的血清总胆固醇继续增高,12周末高于NC组( $P < 0.01$ ,图2A)。血清三酰甘油的变化趋势(图2B)类似于血清总胆固醇。

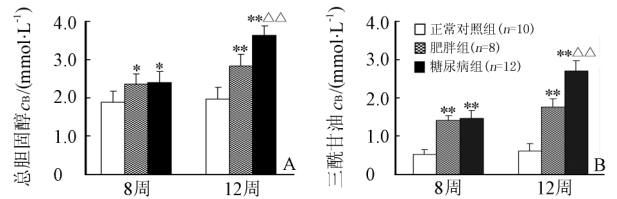


图2 高糖高脂联合STZ注射前后三组大鼠血脂变化

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  与正常对照组比较;  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$  与肥胖组比较。  $\bar{x} \pm s$

2.3 大鼠糖代谢的对比分析 高糖高脂喂养8周末高脂组空腹血糖、空腹胰岛素均高于NC组( $P < 0.05$ ),胰岛素敏感指数(ISI)低于NC组( $P < 0.05$ ),胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)高于NC组( $P < 0.05$ ,表1)。注射STZ后,DM组空腹血糖逐渐升高,空腹胰岛素水平、ISI逐渐降低,HOMA-IR升高,12周末时与OB组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,表1)。

表1 高糖高脂联合STZ注射前后三组大鼠糖代谢特征

组别	n	8周末				12周末			
		FBG $c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	FINS $\rho_B / (\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	ISI	HOMA-IR	FBG $c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	FINS $\rho_B / (\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	ISI	HOMA-IR
NC	10	5.3±0.4	0.33±0.06	0.59±0.11	0.08±0.02	5.4±0.4	0.34±0.04	0.56±0.12	0.08±0.01
OB	8	6.3±0.3*	0.44±0.05*	0.36±0.05*	0.13±0.02*	7.1±0.3*	0.47±0.04**	0.3±0.04**	0.15±0.02**
DM	12	6.4±0.3*	0.45±0.04*	0.35±0.06*	0.13±0.02*	19.8±1.8** $\Delta\Delta$	0.27±0.04** $\Delta\Delta$	0.19±0.04** $\Delta\Delta$	0.24±0.04** $\Delta\Delta$

FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; ISI: 胰岛素敏感指数; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; NC: 正常对照组; DM: 糖尿病组; OB: 肥胖组。 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  与NC组比较;  $\Delta\Delta P < 0.01$  与OB组比较

2.4 IPGTT和胰岛素释放试验 12周末禁食12 h,IPGTT显示,腹腔注射葡萄糖2 g/kg后15 min OB组和NC组血糖达到高峰,而DM组在注射后30 min血糖才达到高峰。DM组血糖在各时间点均高于NC组和OB组,而OB组也高于NC组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,图3A)。提示高脂喂养

联合注射STZ后,大鼠糖调节受损幅度明显增大。

胰岛素释放试验显示,注射葡萄糖2 g/kg后,OB组和NC组血清胰岛素高峰出现在注射后10 min,DM组胰岛素释放曲线峰值后移,峰值出现在注射后15 min。DM组葡萄糖刺激的胰岛素释放曲线低迷,注射后60 min,胰岛素水平

低于OB组和NC组(图3B)。提示高脂联合注射STZ后,大鼠胰岛素水平呈现出衰减。

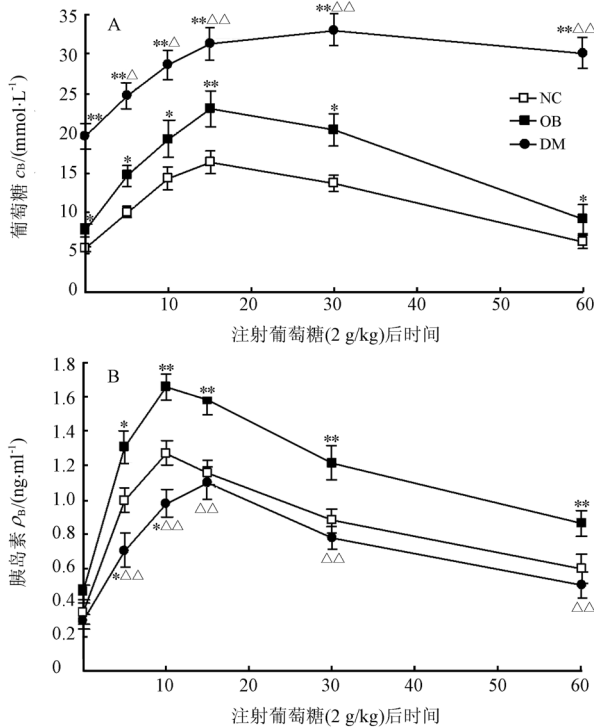


图3 三组大鼠腹腔葡萄糖耐量试验(A)和胰岛素释放试验(B)结果

NC: 正常对照组; DM: 糖尿病组; OB: 肥胖组。\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  与 NC 组比较;  $\triangle P < 0.05$ ,  $\triangle\triangle P < 0.01$  与 OB 组比较

### 3 讨论

本研究模拟人类肥胖的自然发病过程,发现持续高脂饲料喂养8周后,肥胖组大鼠出现了体质量增加,血清TG和血清总胆固醇均显著高于正常饲料喂养的正常组。研究表明,饱和脂肪酸,特别是未经过提炼的动物油脂,可降低胰岛素敏感性,诱发胰岛素抵抗<sup>[2]</sup>。本研究在基础饲料的基础上再加用4%猪油,1%胆固醇,和5%蛋黄粉持续喂养8周后,大鼠出现了肥胖,胰岛素敏感性下降,胰岛素抵抗的特点。联合小剂量STZ后,糖尿病组大鼠的血清TG和血清总胆固醇显著高于肥胖组,提示肥胖胰岛素抵抗大鼠进入糖尿病状态后,脂代谢紊乱更加明显了。这可能同2型糖尿病状态下,胰岛素生理作用受损,细胞内TG水解减弱,释放入血的非酯化脂肪酸升高有关;同时肝脏产生载脂蛋白能力下降,加重了血清TG、TC水平的升高<sup>[2-4]</sup>。

糖类对于糖代谢的影响存在着争议,有研究表明提高糖类的比率,会增加机体能量摄入,加重胰岛分泌胰岛素的代谢负荷,对于糖尿病前期或糖尿病人群均有不利的影响<sup>[3]</sup>。可最近的研究却表明,摄入的糖类种类和构成对于糖代谢起着至关重要的影响<sup>[4]</sup>。全谷物食品、麸皮、膳食纤维能够增加机体的饱胀感,减少胃的排空,减慢小肠对于营养物质的吸收<sup>[5]</sup>。然而,在现代社会,各种含糖饮料、果汁、巧克力等便捷食品广受欢迎,这些富含糖类的食物具有升糖指数高、刺激胰岛素分泌、加重胰岛负荷的特点,容易导致胰岛素抵抗和肥胖,有致糖

尿病的风险<sup>[6]</sup>。本研究模拟人类不良的饮食习惯,在正常饲料中添加了15%蔗糖,联合上述的高脂食物共同制备了高糖高脂饲料,经过8周的持续喂养正常SD大鼠出现了肥胖、胰岛素敏感性下降、胰岛功能受损、胰岛素抵抗的特点。

单纯高糖高脂饮食并不能直接诱发高血糖和糖尿病<sup>[7]</sup>,在人类糖尿病的自然进程中,由糖尿病前期到高血糖的糖尿病期,常需伴随胰岛B细胞分泌功能受损,并且胰岛素抵抗和胰岛功能受损相互作用,共同构成2型糖尿病的代谢特点<sup>[8]</sup>。本研究采用高糖高脂饲料联合小剂量STZ制备糖尿病模型,由高糖高脂饲料持续喂养8周后,大鼠出现了血糖温和升高、肥胖、胰岛素敏感性下降的特点,联合小剂量STZ选择性破坏胰岛功能后,大鼠的血糖急剧升高,提示大鼠胰岛受到高脂诱导的胰岛素抵抗和化学物质STZ的双重打击以后,胰岛功能受到损伤,腹腔内葡萄糖耐量试验以及胰岛素释放试验结果也提示,糖尿病组大鼠糖代谢出现严重失衡,血糖显著高于肥胖组。

综上所述,本研究采用高糖高脂饲料能够诱导大鼠出现糖调节受损、胰岛分泌功能减退以及脂代谢紊乱。高脂联合注射STZ后,糖尿病大鼠胰岛素功能受损和糖脂代谢紊乱更为严重,此模型兼备了胰岛素抵抗和胰岛功能受损的特点。

### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

### [参考文献]

- [1] Shaw J E, Sicree R A, Zimmet P Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87: 4-14.
- [2] Vessby B, Unsutupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellesse A A, Tapsell L C, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study[J]. *Diabetologia*, 2001, 44: 312-319.
- [3] Schulze M B, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H. Carbohydrate intake and incidence of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study[J]. *Br J Nutr*, 2008, 99: 1107-1116.
- [4] Buyken A E, Mitchell P, Ceriello A, Brand-Miller J. Optimal dietary approaches for prevention of type 2 diabetes: a life-course perspective[J]. *Diabetologia*, 2010, 53: 406-418.
- [5] Schulze M B, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167: 956-965.
- [6] Bazzano L A, Li T Y, Joshipura K J, Hu F B. Intake of fruit, vegetables, and fruit juices and risk of diabetes in women[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31: 1311-1317.
- [7] Storlien L H, James D E, Burleigh K M, Chisholm D J, Kraegen E W. Fat feeding causes widespread *in vivo* insulin resistance, decreased energy expenditure, and obesity in rats[J]. *Am J Physiol*, 1986, 251(5 Pt 1): E576-E583.
- [8] Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul C L, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening[J]. *Pharmacol Res*, 2005, 52: 313-320.

[本文编辑] 孙岩