

## 辅酶 A 口服剂对大鼠高脂血症及胰岛素抵抗的作用

董 娜<sup>1</sup>, 诸敏娟<sup>2</sup>, 连温林<sup>1</sup>, 鲁 瑾<sup>1</sup>, 邹大进<sup>1</sup>, 楚正绪<sup>2</sup>, 苏定冯<sup>2</sup>, 陈 红<sup>2\*</sup>

(1. 第二军医大学长海医院内分泌科, 上海 200433; 2. 药学院药理学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 目的: 观察经保护处理的辅酶 A 口服剂(辅酶 A 加辅酶 A 保护剂)口服给药对大鼠食饵性高脂血症及胰岛素抵抗的作用。方法: 40 只雄性 SD 大鼠随机分为 4 组, 每组 10 只。其中 1 组饲以普通饲料作为正常对照组, 另 3 组饲以高脂饮食制备高脂血症及胰岛素抵抗模型, 高脂饮食造成高血脂后每天经口分别给予辅酶 A 保护剂 1 100 mg/(kg·d)、辅酶 A 口服剂 800 或 2 000 U/(kg·d)。治疗前后测定动物血总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、血压及胰岛素水平。治疗结束时同时注射葡萄糖及胰岛素后测定血糖下降速度, 计算 K 值(代表胰岛素敏感性)。结果: 给药 10 d 后, 辅酶 A 口服剂组动物总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及三酰甘油水平均显著低于高脂对照组(予辅酶 A 保护剂)。高脂对照组大鼠 K 值较正常对照组显著降低( $P < 0.01$ ), 而辅酶 A 口服剂组[2 000 U/(kg·d)]大鼠 K 值较高脂对照组显著增高( $P < 0.05$ )。结论: 辅酶 A 加保护剂的口服剂可以减轻高脂饮食诱发的高脂血症及胰岛素抵抗。

**[关键词]** 辅酶 A; 辅酶 A 保护剂; 高脂血症; 胰岛素抵抗

**[中图分类号]** R 589.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2004)06-0655-03

## Amelioration of hyperlipidemia and insulin resistance by administration of coenzyme A oral preparation in rats

DONG Na<sup>1</sup>, ZHU Min-Juan<sup>2</sup>, LIAN Wen-Lin<sup>1</sup>, LU Jin<sup>1</sup>, ZOU Da-Jin<sup>1</sup>, CHU Zheng-Xu<sup>2</sup>, SU Ding-Feng<sup>2</sup>, CHEN Hong<sup>2\*</sup>

(1. Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Shanghai 200433)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To evaluate the effects of an coenzyme A (CoA) oral preparation on hyperlipidemia and insulin resistance in rats fed on high-lipid food. **Methods:** Totally 40 male SD rats were randomly divided in to 4 groups ( $n=10$ ). Rats in control group were fed with normal diet. Hyperlipidemia and insulin resistance rat models were established by feeding high-lipid food and rat models were further divided into CoA protective agent group [1 100 mg/(kg·d)] and CoA oral preparation group [800 U/(kg·d) and 2 000 U/(kg·d)]. The levels of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, blood pressure and insulin were determined before and after treatment. Glucose and insulin were simultaneously given after treatment to determine the decreasing speed of blood glucose and the K value, which representing insulin sensitivity) was calculated. **Results:** Oral CoA of 800 to 2 000 U/(kg·d) for 10 d reduced total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides dose dependently. High dose of CoA [2 000 U/(kg·d)] increased insulin sensitivity and high-lipid induced elevation in blood pressure. **Conclusion:** The oral preparation of CoA can ameliorate hyperlipidemia and insulin resistance in rats.

**[KEY WORDS]** coenzyme A; coenzyme A protective agent; hyperlipidemia; insulin resistance

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(6): 655-657]

高脂血症是诱发冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的独立危险因素, 降血脂治疗可以显著减少冠心病患者心血管事件及病死率。目前常用的 HMG-CoA 还原酶抑制剂是有效的降血脂治疗药物<sup>[1,2]</sup>, 但与其他许多降血脂药物相似, 这类降脂药亦有肝脏损害甚至严重的致死性横纹肌溶解的不良反应, 尤其是在疾病治疗过程中与其他药物合用时<sup>[3]</sup>。因此寻找有效而不良反应小的降脂药物仍是目前降脂药研究的重要课题。辅酶 A 是广泛参与体内糖、脂肪及蛋白质代谢的重要生物活性物质。Consolo 等<sup>[4]</sup>报道高脂血症患者静脉注射辅酶 A 可降

低血三酰甘油水平。但辅酶 A 口服易被破坏, 其巯基在胃肠道中亦被氧化, 并在消化道中降解脱磷而失去活性, 目前仅有注射制剂, 不利于高脂血症患者长期的降脂治疗。本研究拟观察改造后的辅酶 A 口服剂(在辅酶 A 中加入一定的保护剂)对高血脂的作用, 同时观察辅酶 A 对高脂饮食诱发的胰岛素抵抗的作用。

**[基金项目]** 上海本草生物医学工程开发基金(SMMBI 20010201)。

**[作者简介]** 董 娜(1965-), 女(汉族), 主治医师。

\*Corresponding author. E-mail: hchen100@hotmail.com

### 1 材料和方法

1.1 实验动物及药物 雄性SD大鼠,体质量为180~220 g,由第二军医大学实验动物中心提供。辅酶A口服剂及口服辅酶A保护剂由上海本草生物医学工程研究所提供。

1.2 高脂血症模型及给药方法 健康成年雄性SD大鼠40只,正常饲养观察10 d。测定大鼠体质量及血压后,在乙醚麻醉下经眼球后静脉丛采血测定血脂基础水平,然后随机分为4组,每组10只,正常对照组喂食普通饲料,其余3组开始喂高脂饲料(胆固醇1%,猪油5%,基础饲料94%)。于实验开始后第7天在乙醚麻醉下经眼球后静脉丛采血复查血脂,同时,正常对照组每天以20 ml/kg蒸馏水灌胃2次;高脂对照组仅喂辅酶A保护剂100 mg/(kg·d)(不含辅酶A);高脂饮食加辅酶A口服剂两组分别喂辅酶A 800 U/(kg·d)或2000 U/(kg·d),每天剂量分2次灌胃;口服药物均溶于蒸馏水给药,给药容积同正常饮食动物组。于实验开始后第18天(即辅酶A开始给药后第11天)在乙醚麻醉下经眼球后静脉丛采血复查血脂。

1.3 血脂测定及胰岛素测定 用Olympus AU1000自动生化分析仪,采用胆固醇氧化酶法、甘油磷酸氧化酶法、酶法及选择遮蔽酶法分别测定血总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。同时采用放射免疫法测定血清胰岛素水平。

1.4 胰岛素敏感性测定<sup>[5,6]</sup> 第3次采血后动物恢复1周,恢复期间继续高脂饮食及辅酶A灌胃。测定体质量、血压及基础血糖后进行胰岛素敏感性测定。大鼠于非空腹状态下,腹腔注射50 mg/kg戊巴比妥钠麻醉,颈外静脉和股动脉插管,先从静脉快速注射20%葡萄糖(700 mg/kg),随即注射普通胰岛素(0.175 U/kg),从股动脉放血,用葡萄糖氧化酶法测定即刻及胰岛素注射完毕后3、6、9、12、15 min的血糖值。胰岛素敏感性用K值表示,具体计算方法为:以时间为横坐标、血糖值经自然对数转化后为纵坐标进行线性回归,所得到的回归系数乘以-100即为K值。K值减小表示机体对胰岛素不敏感,即存在胰岛素抵抗。

1.5 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用方差分析进行组间比较。

### 2 结果

2.1 辅酶A口服剂对高脂血症大鼠的作用 见表

1。实验前各组大鼠血脂无显著差别,高脂饮食后血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及三酰甘油明显升高,加服辅酶A后总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇升高程度较高脂对照组明显降低,辅酶A口服剂亦可显著降低大鼠三酰甘油水平,大剂量辅酶A[2000 U/(kg·d)]作用更为显著。大剂量辅酶A口服剂尚可改善总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇的比例。

表1 辅酶A口服剂对高脂血症大鼠的作用  
Tab 1 Effect of coenzyme A oral preparation on rats fed on high-lipid diet

Group	Basic value	d7	d18
TC			
Normal diet control	2.38±0.13	2.14±0.06	2.14±0.13
High-lipid control	2.17±0.09	2.85±0.11**	3.63±0.25**
High-lipid+CoA-800	2.09±0.09	2.93±0.19**	3.22±0.15△
High-lipid+CoA-2000	2.23±0.11	2.98±0.13**	2.62±0.15△△
LDL-cholesterol			
Normal diet control	1.17±0.06	0.98±0.05	0.83±0.08
High-lipid control	1.02±0.06	1.30±0.18*	2.10±0.18**
High-lipid+CoA-800	1.00±0.08	1.55±0.17*	1.71±0.17△
High-lipid+CoA-2000	1.06±0.08	1.31±0.12*	1.58±0.12△
Triglyceride			
Normal diet control	0.59±0.05	0.56±0.05	0.90±0.09
High-lipid control	0.62±0.07	1.28±0.10**	2.78±0.32**
High-lipid+CoA-800	0.58±0.07	1.07±0.15**	1.83±0.20△
High-lipid+CoA-2000	0.56±0.09	1.61±0.19**	1.00±0.18△
TC/HDL-cholesterol			
Normal diet control	1.11±0.10	1.02±0.10	0.96±0.06
High-lipid control	0.91±0.06	1.03±0.06**	0.85±0.07**
High-lipid+CoA-800	0.84±0.06	1.06±0.06**	0.83±0.05△
High-lipid+CoA-2000	1.02±0.05	1.06±0.05**	0.73±0.06△

TC: Total cholesterol; LDL: Low density lipoprotein; HDL: High density lipoprotein; CoA: Coenzyme A; \* P<0.05, \*\* P<0.01 vs normal diet control; △P<0.05, △△P<0.01 vs high-lipid control

2.2 辅酶A口服剂对高脂血症动物血压及胰岛素敏感性的影响 大鼠经高脂饮食后血压较正常饮食动物明显升高(P<0.01),辅酶A口服剂可以防止高脂饮食大鼠血压升高,对体质量影响不明显(表2)。高脂饮食后胰岛素水平略有升高,但未达显著水平。

大鼠高脂饮食后K值显著下降,表明胰岛素敏感性降低,大剂量辅酶A口服[2000 U/(kg·d)]可以升高K值,改善高脂饮食大鼠的胰岛素敏感性(图1)。

### 3 讨论

研究表明,对辅酶A制剂进行改造,加入一定的保护剂制成口服剂后可有效改善大鼠高脂饮食

诱发的高脂血症,降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及三酰甘油水平。

表2 辅酶A口服剂治疗前后各组大鼠  
体质量、血压及胰岛素水平的变化

Tab 2 Effects of oral coenzyme A on  
body mass, blood pressure and insulin

Group	Body mass (m/g)	Blood pressure (p/mmHg)	Insulin (zB/ $\mu$ U $\cdot$ ml $^{-1}$ )
Normal diet control	427 $\pm$ 15	112 $\pm$ 4	27.1 $\pm$ 9.2
High lipid control	426 $\pm$ 14	136 $\pm$ 8**	30.5 $\pm$ 6.4
High-lipid+CoA-800	444 $\pm$ 19	120 $\pm$ 2	30.7 $\pm$ 5.6
High-lipid+CoA-2000	450 $\pm$ 17	116 $\pm$ 2	29.3 $\pm$ 7.8

(n=10,  $\bar{x}\pm s$ )

1 mmHg=0.133 kPa; \*\* P<0.01 vs normal diet control

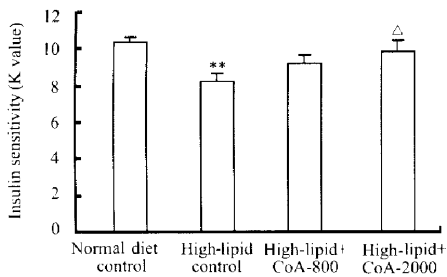


图1 辅酶A口服剂口服后对高脂  
饮食大鼠胰岛素敏感性的影响

Fig 1 Effect of coenzyme A oral preparation on  
insulin sensitivity (K value) in rats fed on high-lipid diet

\*\* P<0.01 vs normal diet control;

$\Delta$  P<0.05 vs high-lipid control; n=10

胰岛素抵抗常常与血脂异常、高血压等共同发生,1988年Reaven<sup>[7]</sup>首次将这种现象描述为X综合征,又称为胰岛素抵抗综合征或代谢紊乱综合征,胰岛素抵抗综合征严重影响患者的心血管预后,因此改善胰岛素抵抗对改善心血管预后中的地位日益受到重视<sup>[8~10]</sup>。本研究发现辅酶A亦可改善高脂饮食诱发的胰岛素抵抗及血压升高。辅酶A作为体内代谢的生物活性成分参与对血脂的调节,在降低血脂的同时尚可改善胰岛素抵抗等代谢紊乱,具有潜在的治疗意义。胰岛素抵抗的发生机制目前尚不十分明确,但高脂饮食可以诱发胰岛素抵抗,胰岛素抵抗与高血脂、高血压亦相互影响,形成恶性循环。

2 讨论 阿霉素是一种有效的广谱抗肿瘤药物,其心脏毒性作用使临床应用受到限制。阿霉素对心脏的毒性作用往往发生于阿霉素治疗终止后,主要表现为不可逆性充血性心力衰竭,又被称为“阿霉素心肌病”。阿霉素引起的心肌毒性作用可能与心肌细胞内钙超载及心肌间质水肿有关,心肌细

环<sup>[7,10]</sup>,辅酶A口服剂改善胰岛素抵抗的作用机制是否与降低血脂或改善血压有关有待进一步研究。

## [参考文献]

- [1] Best JD, Jenkins AJ. Novel agents for managing dyslipidaemia [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10(11):1901-1911.
- [2] Stein EA. Managing dyslipidemia in the high-risk patient [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(5A):50C-57C.
- [3] Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(5):343-370.
- [4] Consolo F, Di Tommass G, Argo F, et al. Rapid modification of the blood lipid and lipoprotein picture by CoA in human [J]. *Boll Soc Ital Biol Sper*, 1975, 51(24):1920-1926.
- [5] Levy J, Gavin JR, Fausto A, et al. Impaired insulin action in rats with non-insulin-dependent diabetes [J]. *Diabetes*, 1984, 33(9):901-906.
- [6] 鲁瑾, 邹大进, 张家庆. 黄芪预防肿瘤坏死因子- $\alpha$ 所致胰岛素抵抗 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1999, 19(7):420-422.  
Lu J, Zou DJ, Zhang JQ. Preventive effects of *Radix astragali* on insulin resistance caused by tumor necrosis factor- $\alpha$  [J]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi (Chin J Int Trad Chin Western Med)*, 1999, 19(7):420-422.
- [7] Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease [J]. *Diabetes*, 1988, 37(12):1595-1607.
- [8] Esler M, Rumantir M, Wiesner G, et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes [J]. *Am J Hypertens*, 2001, 14(11 Pt 2):304S-309S.
- [9] Buhl ES, Jessen N, Pold R, et al. Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying features of the insulin resistance syndrome [J]. *Diabetes*, 2002, 51(7):2199-2206.
- [10] Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk [J]. *Am J Hypertens*, 2000, 13(6 Pt 2):112S-122S.

[收稿日期] 2003-10-15

[修回日期] 2003-12-17

[本文编辑] 曹静

(上接第654页)

胞肌浆网摄钙能力下降,肌浆网扩张,从而引起慢性心力衰竭。阿霉素心肌病发生与药物累积用量有关,当阿霉素累积用量>550 mg/m<sup>2</sup>,易导致心脏损害。当与环磷酰胺合用时,阿霉素用量>400 mg/m<sup>2</sup>,就会引起心力衰竭。本例患者化疗期间,多次合用阿霉素、环磷酰胺,阿霉素总量465 mg/m<sup>2</sup>,造成心肌损害,导致心力衰竭发生,临床上主要表现为左心衰的症状,心电图ST-T改变,心脏彩超表现为心室腔扩大,心脏收缩功能下降,曾被误诊为扩张性心肌病,未能及时更改化疗方案,从而造成心肌进一步损害,需引起临床重视。

[收稿日期] 2003-11-08 [修回日期] 2004-03-26

[本文编辑] 曹静