

橄榄苦苷减缓奥氮平诱导肝脏糖代谢紊乱的研究

文亚妮 谢智勇 唐泰龙 钟印 陈琳*

(长沙医学院湖南 长沙 410219)

摘要:目的 探讨橄榄苦苷减缓奥氮平诱导肝脏糖代谢紊乱的研究,并初步探讨其作用机制。方法 挑选雌性 KM 小鼠 50 只,随机数字表法分成正常对照组、模型组、橄榄苦苷高剂量组、橄榄苦苷中剂量组,橄榄苦苷低剂量组,每组各 10 只。予以橄榄苦苷高、中、低剂量组分别为 0.05g/(kg·d)、0.035g/(kg·d)、0.025g/(kg·d),模型组小鼠给予同等量生理盐水。正常对照组不需特殊处理,持续灌胃 12 周,每日记录体重。检测小鼠体重、血液血糖及血清 SOD、GSH-Px、MDA 及肝组织 TG 含量检测。结果 与对照组相比,橄榄苦苷干预后第 1、3、6 周时间点的小鼠体重增加量高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且橄榄苦苷干预后第 12 周小鼠体重明显增加,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);与对照组相比,模型组小鼠 FBG、FSI、HOMA-IR 及肝组织 TG 均显著升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比,橄榄苦苷低、中、高剂量组小鼠 FBG、FSI、HOMA-IR 及肝组织 TG 均显著降低 ($P < 0.05$)。与对照组比较,模型组小鼠血清 SOD 和 GSH-Px 活力显著的下降,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),MDA 含量显著增加,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);橄榄苦苷低、中、高剂量组血清 SOD 和 GSH-Px 酶活力都显著升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 橄榄苦苷在一定程度上能缓解奥氮平导致的肝脏糖代谢紊乱,并初步推测其作用机制可能与抗氧化损伤,部分恢复组织器官的正常功能有关。

关键词: 橄榄苦苷;奥氮平;肝脏糖代谢紊乱;血糖;抗氧化

精神分裂症在世界范围内影响着约 1.3% 的人群^[1],使患者预期寿命减少 10~20 年^[2],而抗精神病药物是治疗精神分裂症及其他精神病性障碍的最主要手段。以奥氮平为代表的第二代抗精神病药物,能够引起肥胖和胰岛素抵抗为主的糖代谢紊乱,显著增加 2 型糖尿病的患病风险^[3]。橄榄苦苷是一种无毒的多酚类裂环烯醚萜苷类化合物^[4],具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、解毒、降血糖、降血压、降血脂、器官保护等多种药理作用^[5]。然而,有关使用奥氮平出现肝脏糖代谢紊乱后联合橄榄苦苷治疗方面研究还罕有报道。因此,笔者建立了奥氮平诱导的代谢紊乱小鼠模型,探讨橄榄苦苷减缓奥氮平诱导肝脏糖代谢紊乱的研究,并初步探讨其作用机制。

1 动物与方法

1.1 实验动物及主要材料

挑选雌性 KM 小鼠 50 只,清洁级,8 周龄,体质量 20~22 g,小鼠饲养于长沙医学院动物实验室。温度 22~25 °C,相对湿度 40%~70%,12 h 日夜交替照明。本研究项目中动物实验方案经长沙医学院实验动物使用与管理委员会审核批准。奥氮平,血糖仪、血糖试纸,ELISA 试剂盒。

1.2 方法

1.2.1 奥氮平诱导建立小鼠肝脏糖代谢紊乱模型

雌性 KM 小鼠 40 只,于长沙医学院实验动物中心适应性饲养 1 周后,按 5mg/(kg·d) 对小鼠进行奥氮平溶液灌胃处理,每天 1 次,持续 6 周,建立小鼠肝脏糖代谢紊乱模型。

1.2.2 分组及给药

建模成功后,采用随机数字表法将 40 只小鼠分成 4 组:模型组、橄榄苦苷高剂量组、橄榄苦苷中剂量组,橄榄苦苷低剂量组,每组各 10 只。予以橄榄苦苷高、中、低剂量组分别为 0.05g/(kg·d)、0.035g/(kg·d)、0.025g/(kg·d),模型组小鼠给予同等量生理盐水。正常对照组不需特殊处理,持续灌胃 12 周,每日记录体质量。

1.3 检测指标

1.3.1 体质量的观察

分别于第 1、3、6、12 周末对进行小鼠称重观察体质量变化。

1.3.2 血液血糖指标检测

尾静脉取血,快速血糖仪检测小鼠空腹血糖值 (FBG),ELISA 试剂盒检测空腹胰岛素 (FINS) 浓度;胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 的测定: $HOMA-IR = (FBG \text{ 测定值} \times \text{空腹 Insulin 含量}) / 22.5$ 。

1.3.3 血清 SOD、GSH-Px、MDA 及肝组织 TG 含量检测

血清 SOD、GSH-Px、MDA 含量检测,给药结束后,取小鼠肝血清,根据试剂盒说明书,检测血清抗氧化酶 SOD 和 GSH-Px 活性,检测血清氧化损伤指标 MDA 含量。其次肝组织 TG 的测定:肝组织匀浆后,生化试剂盒检测。

1.4 统计分析

正态分布计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。采用单因素方差分析进行多组间比较,采用 LSD 法进行两组间多重比较;所有数据均采用 SPSS 23.0 统计软件进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠不同阶段体质量变化情况

结果表明,与对照组相比,橄榄苦苷干预后第 1、3、6 周时间点的小鼠体重增加量高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且橄榄苦苷干预后第 12 周小鼠体质量明显增加,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);但橄榄苦苷低、中、高 3 个剂量实验组间的体重增加量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示奥氮平能够明显增加大鼠体重,而橄榄苦苷对奥氮平引起的体重增加有改善作用。具体见表 1。

表 1 各组小鼠不同阶段体质量变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, g$)

组别	例数	第 1 周	第 3 周	第 6 周	第 12 周
对照组	10	22.12 \pm 1.35	23.71 \pm 1.37	27.15 \pm 1.41	28.44 \pm 1.53
模型组	10	22.19 \pm 1.24	28.36 \pm 1.43	30.32 \pm 1.62	40.08 \pm 2.17
橄榄苦苷高剂量组	10	22.24 \pm 1.30	25.07 \pm 1.14	27.93 \pm 1.45	35.66 \pm 1.86
橄榄苦苷中剂量组	10	22.26 \pm 1.33	25.80 \pm 1.22	28.31 \pm 1.53	36.18 \pm 1.92
橄榄苦苷低剂量组	10	22.38 \pm 1.40	26.61 \pm 1.26	29.63 \pm 1.60	38.56 \pm 2.01

2.2 各组小鼠 FBG、FSI、HOMA-IR 水平情况

结果表明,与对照组相比,模型组小鼠FBG、FSI、HOMA-IR及肝组织TG均显著升高($P < 0.05$)。与模型组相比,橄榄苦苷低、中、高剂量组小鼠FBG、FSI、HOMA-IR及肝组织TG均显著降低($P < 0.05$)。具体见表2。

表2 各组小鼠FBG、FSI、HOMA-IR水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG (mmol/L)	FSI (mmol/L)	肝组织TG (mg/g)	HOMA-IR
对照组	10	7.32 ± 1.31	0.52 ± 0.17	12.04 ± 4.61	0.61 ± 1.53
模型组	10	10.16 ± 2.45	2.52 ± 0.96	56.37 ± 17.22	3.59 ± 1.43
橄榄苦苷高剂量组	10	7.48 ± 1.33	0.67 ± 0.65	18.35 ± 13.89	0.71 ± 0.52
橄榄苦苷中剂量组	10	7.92 ± 1.40	1.15 ± 0.08	26.79 ± 15.53	1.65 ± 0.57
橄榄苦苷低剂量组	10	9.16 ± 1.42	2.04 ± 0.93	39.63 ± 16.88	2.31 ± 1.02

2.3 各组小鼠血清SOD、GSH-Px、MDA含量情况

结果表明,与对照组比较,模型组小鼠血清SOD和GSH-Px活力显著的下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),MDA含量显著增加,差异有统计学意义($P < 0.05$);橄榄苦苷低、中、高剂量组血清SOD和GSH-Px酶活力都显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),MDA含量无显著变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体见表3。

表3 各组小鼠血清SOD、GSH-Px、MDA含量比较

组别	例数	MDA ($\mu\text{mol/mL}$)	SOD (U/mL)	GSH-Px (U/mL)
对照组	10	8.02 ± 1.47	179.35 ± 14.52	239.46 ± 29.34
模型组	10	10.83 ± 8.39	145.21 ± 23.77	191.14 ± 17.02
橄榄苦苷高剂量组	10	8.34 ± 1.13	174.03 ± 18.15	226.81 ± 39.74
橄榄苦苷中剂量组	10	9.12 ± 1.45	166.46 ± 16.63	224.49 ± 38.53
橄榄苦苷低剂量组	10	10.20 ± 1.62	163.08 ± 15.93	218.58 ± 35.71

3 讨论

奥氮平是临床广泛使用的抗精神分裂症的第2代精神疾病药物,80%服用奥氮平患者体重显著增加。一方面,奥氮平作用于下丘脑,与调节摄食行为和饱足感信号中发挥重要作用的多巴胺D2受体(Dopamine D2 Receptor, D2R)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体具有高度亲和性,导致下丘脑对摄食行为控制出现紊乱,患者出现暴饮暴食症^[6]。本研究雌性KM小鼠50只作为研究对象,结果表明,与对照组相比,橄榄苦苷干预后第1、3、6周时间点的小鼠体重增加量高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);且橄榄苦苷干预后第12周小鼠体重明显增加,差异有统计学意义($P < 0.01$);但橄榄苦苷低、中、高3个剂量实验组间的体重增加量差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示奥氮平能够明显增加大鼠体重,而橄榄苦苷对奥氮平引起的体重增加有改善作用。

此外,奥氮平干扰胰岛素分泌,使胰岛素受体表达下调,血清胰岛素抵抗指数升高,胰岛素敏感指数下降,引起糖代谢紊乱^[7]。本文结果表明,与对照组相比,模型组小鼠FBG、FSI、HOMA-IR及肝组织TG均显著升高($P < 0.05$)。与模型组相比,橄榄苦苷低、中、高剂量组小鼠FBG、FSI、HOMA-IR及肝组织TG均显著降低($P < 0.05$)。与以往研究基本一致。奥氮平影响患者糖脂代谢的机

制可能为^[8]:①奥氮平可抑制细胞膜上葡萄糖转运功能;②口服奥氮平后患者趋向安静,易入睡,造成其活动量减少,能量消耗相对减少,脂肪储存增加;③抗精神病药物可通过影响中枢神经递质参与下丘脑食欲调节网络,从而影响患者血脂代谢异常。橄榄苦苷作为一种无毒的多酚类裂环烯醚萜苷类化合物,具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、解毒、降血糖、降血压、降血脂、器官保护等多种药理作用。本研究证实橄榄苦苷在一定程度上能缓解奥氮平导致的糖脂代谢紊乱,并初步推测其作用机制可能与抗氧化损伤,部分恢复组织器官的正常功能有关。

综上所述,橄榄苦苷对奥氮平治疗精神分裂症所致肝脏糖代谢紊乱具有一定的干预作用。但本研究样本量小,观察时间短如需用于临床以消除由治疗药物引起的肝脏糖代谢紊乱等不良反应,还需更多研究进一步证实。

参考文献:

- [1]PENG S,LI W,LYU L,et al. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression[J]. Discov Med,2018,26(143):127-136.
 - [2]WALKER E R,MC GEE R E,DRUSS B G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Psychiatry, 2015,72(4):334-341.
 - [3]ROJO LE, GASPAS PA, SILVA H, et al. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: a global challenge for modern psychopharmacology [J]. Pharmacol Res, 2015, 101:74-85.
 - [4]戴欣怡,朱锦峰,韦善屹,等.药用植物裂环烯醚萜苷类化合物生物合成途径关键酶基因研究进展[J].西北植物学报,2023,43(03):527-538.
 - [5]郑洁,魏鉴腾,刘建飞,等.油橄榄叶提取物生物活性研究进展[J].中国中药杂志,2016,41(4):613-618.
 - [6]邹称林.奥氮平在精神分裂症患者治疗中的疗效及患者体质指数、血浆瘦素及下丘脑神经激素水平观察[J].微量元素与健康研究,2023,40(01):94-95.
 - [7]郭东浩,韩宇博,张美君,等.尿酸水平与稳态模型胰岛素抵抗指数对代谢综合征患者新发心房颤动的影响及预测价值[J].中国医药,2023,18(02):187-191.
 - [8]衡荣,罗锐,冯杰,冷珂.齐拉西酮与奥氮平对首发精神分裂症患者糖脂代谢、认知功能的影响及可能作用机制分析[J].国际精神病学杂志,2018,45(04):594-596+603.
- 基金项目:湖南省大学生创新创业训练计划项目:湘教通[2020]191号-3922;
- 第一作者:文亚妮,(2002.06-),女,汉族,湖南,本科,临床医学;
- *通讯作者:陈琳,(1982.10-),女,汉,湖南益阳,硕士,副教授,研究方向:精神医学、儿童青少年心理卫生保健。