

# 奥氮平诱导肝脏糖代谢紊乱模型建立的观察

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 观察奥氮平诱导肝脏糖代谢紊乱模型,为临床预防性治疗血糖异常提供理论依据。方法 挑选雌性 KM 小鼠 40 只,随机分为 2 组,分别为对照组、奥氮平组,各 20 只。奥氮平诱导建立小鼠肝脏糖代谢紊乱模型,按 5mg/(kg·d) 对小鼠进行奥氮平溶液灌胃处理,每天 1 次。对照组正常饮食,不作特殊处理,持续 6 周。检测小鼠体重、进食和饮水、血糖浓度及肝脏组织病理情况。结果 持续给药 6 周后,与对照组比较,奥氮平组小鼠日均进食和饮水量都显著的增加 ( $P < 0.05$ ),引起奥氮平组小鼠体重增长量和体重增长比都显著高于对照组 ( $P < 0.05$ );持续给药 6 周后,与对照组相比,奥氮平组小鼠的肝脏体质量显著增高 ( $P < 0.05$ );第 6 周后,与对照组比较,奥氮平组小鼠空腹血糖显著增加,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );奥氮平组肝脏组织结构被破坏,细胞间隙模糊,部分细胞胞浆出现空泡状的脂肪变性。结论 奥氮平可导致小鼠体重增加,血糖水平上升。

**关键词:** 奥氮平;肝脏糖代谢紊乱;模型;KM 小鼠

奥氮平作为第二代抗精神病药物,在精神分裂症这一重型精神疾病的临床治疗中广泛使用,但研究表明其可造成肝脏胰岛抵抗,引发糖代谢紊乱,严重可导致患者因长期服用并发 2 型糖尿病。本研究选取健康雌性小鼠,予奥氮平连续灌胃 6 周建立肝脏糖代谢紊乱小鼠模型,本研究旨在进一步探讨奥氮平对肝脏代谢功能的影响进行实验观察,为临床预防性治疗血糖异常提供理论依据。

## 1 动物与方法

### 1.1 实验动物及主要材料

挑选雌性 KM 小鼠 40 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,苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色试剂盒。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物分组及造模

小鼠适应性饲养 1 周后,随机分为 2 组,分别为对照组、奥氮平组,各 20 只。奥氮平诱导建立小鼠肝脏糖代谢紊乱模型,按 5mg/(kg·d) 对小鼠进行奥氮平溶液灌胃处理,每天 1 次,对照组正常饮食,不作特殊处理,持续 6 周。

#### 1.2.2 样本收集

建模 6 周后,小鼠禁食 12 h,按 40 mg/kg 的剂量腹腔注射戊巴比妥钠麻醉,将小鼠固定于操作台上,消毒后解剖打开腹腔,收集肝脏组织,称肝脏质量。收集的肝脏组织一部分用于组织病理切片。

### 1.3 检测指标

#### 1.3.1 体重检测

实验的开始第 0 周和第 6 周后,称量每只小鼠体重。体重增量 = 第 6 周后体重 - 第 1 天体重;体重增量百分比 = 体重增量/第 1 天体重 × 100%。

#### 1.3.2 进食和饮水情况检测

实验的开始第 0 周和第 6 周后,每天上午 9:00 检测每组小鼠饮水量和饲料摄入量。每只小鼠平均每天饮水量和进食量 = 小鼠总的饮水量或进食量/10。

#### 1.3.3 血糖浓度检测

实验的开始第 0 周和第 6 周后,小鼠禁食不禁水处理 12 h,根据葡萄糖测定试剂盒说明书,检测每只小鼠空腹血糖浓度 (FBG)。

#### 1.3.3 肝脏组织染色

将收集到的小鼠肝脏组织置于质量分数为 4% 的多聚甲醛溶液中固定 48 h,常规石蜡包埋后切片 (3~4 μm),然后进行 HE 染色。光学显微镜下观察肝脏组织的病理改变。

#### 1.4 统计分析

所有数据均采用 SPSS 23.0 统计软件进行统计学分析。

## 2 结果

### 2.1 两组小鼠进食、饮水及体重增长量的情况

结果表明,持续给药 6 周后,与对照组比较,奥氮平组小鼠日均进食和饮水量都显著的增加 ( $P < 0.05$ ),引起奥氮平组小鼠体重增长量和体重增长比都显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。具体见表 1。

表 1 两组小鼠进食、饮水及体重增长量的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	进食量 (g)	饮水量 (ml)	体重增加 (g)	体重增长比 (%)
对照组	20	3.32 ± 0.27	4.17 ± 0.35	6.10 ± 0.34	27.73 ± 1.87
奥氮平组	20	4.65 ± 0.96	4.63 ± 0.93	9.21 ± 1.03	41.86 ± 5.07

### 2.2 两组小鼠体质量的情况

结果表明,持续给药 6 周后,与对照组相比,奥氮平组小鼠的肝脏体质量显著增高 ( $P < 0.05$ )。具体见表 2。

表 2 两组小鼠体质量的比较 ( $\bar{x} \pm s, g$ )

组别	例数	第 0 周体重	第 6 周体重	肝脏体质量
对照组	20	21.05 ± 1.25	27.15 ± 1.41	7.22 ± 0.31
奥氮平组	20	21.11 ± 1.13	30.32 ± 1.62	3.46 ± 0.30

### 2.3 两组小鼠空腹血糖情况

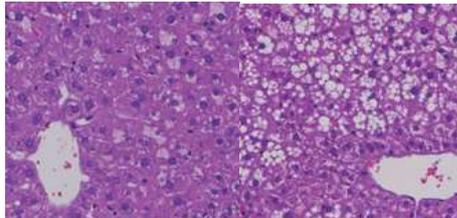
结果表明,第 0 周时两组空腹血糖,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。第 6 周后,与对照组比较,奥氮平组小鼠空腹血糖显著增加,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。具体见表 3。

表 3 两组小鼠空腹血糖比较 ( $\bar{x} \pm s, mmol/L$ )

组别	例数	前后空腹血糖水平	
		第 0 周	第 6 周
对照组	20	4.43 ± 0.10	4.56 ± 0.12
奥氮平组	20	4.42 ± 0.11	8.09 ± 2.27

### 2.4 肝脏组织的病理改变。

结果表明,对照组肝脏组织结构完整、清晰,细胞形态正常,肝细胞排列整齐,细胞内无脂肪变性。奥氮平组肝脏组织结构被破坏,细胞间隙模糊,部分细胞胞浆出现空泡状的脂肪变性,细胞体积明显增大。



## 3 讨论

精神分裂症在世界范围内影响着约 1.3% 的人群<sup>[1]</sup>,使患者预期寿命减少 10~20 年<sup>[2]</sup>,而抗精神病药物是治疗精神分裂症及其他精神障碍的最主要手段。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<sup>[3]</sup>和心血管疾病<sup>[4-5]</sup>的风险。临床实践发现长期使用奥氮平的患者,代谢紊乱和心血管疾病的发生率是普通人群 2~3 倍<sup>[6]</sup>。有报道长期服用奥氮平会引起炎症因子<sup>[7]</sup>及胰岛素通路相关蛋白异常<sup>[8-9]</sup>。因此,开发新药运用于临床防治因奥氮平引发的糖代谢紊乱及其他并发症,对于改善需长期服用奥氮平的精神分裂症患者的预后十分重要。

据 smith 等<sup>[10]</sup>报道,精神分裂症患者使用奥氮平治疗 5 个月后出现糖代谢异常,反映胰岛素抵抗的指标 HOMA-IR 升高,提示奥氮平参与了患者胰岛素抵抗的作用机制。而胰岛素抵抗是指肝脏、骨骼肌和脂肪等效应器官对胰岛素生理作用的反应减弱。在张宏<sup>[11]</sup>等研究检测到肝脏组织胰岛素信号通路的重要蛋白 Akt 的磷酸水平显著降低,结果证实奥氮平的长期给药导致的糖代谢异常部分由肝脏组织的胰岛素抵抗所介导。本文结果表明,第 0 周时两组空腹血糖,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。第 6 周后,与对照组比较,奥氮平组小鼠空腹血糖显著增加,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与以往研究基本一致。

(下转第 86 页)

(上接第 83 页)

综上所述,选择可靠的动物模型并合理应用,才能更好地开展针对代谢紊乱的基础研究。此外,本文基于该模型指出,奥氮平可致小鼠体重增加,血糖水平上升,但具体机制还需更多的研究证实。

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, MCGEE 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, GASPAR 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]HWANG YJ, DIXON SN, REISS JP, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(4):242-248.

[5]KASTENG F, ERIKSSON J, SENNFALT K, et al. Metabolic effects and cost-effectiveness of aripiprazole versus olanzapine in schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, 124(3):214-225.

[6]DE HERT M, DETRAUX J, VAN WINKEL R, et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs [J].

*Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(2):114-126.

[7]LI H, PENG S, LI S, et al. Chronic olanzapine administration causes metabolic syndrome through inflammatory cytokines in rodent models of insulin resistance[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):1582.

[8]EKICI M, KISA U, ARIKAN D S, et al. Fatty acid transport receptor soluble CD36 and dietary fatty acid pattern in type 2 diabetic patients: a comparative study[J]. *British J Nutrition*, 2018, 119(2):153-162.

[9]WANG S, CHEN X, NAIR S, et al. Deletion of protein tyrosine phosphatase 1B obliterates endoplasmic reticulum stress-induced myocardial dysfunction through regulation of autophagy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(12):3060-3074.

[10]Smith RC, Lindenmayer JP, Davis JM, et al. Effects of olanzapine and risperidone on glucose metabolism and insulin sensitivity in chronic schizophrenic patients with long-term antipsychotic treatment: a randomized 5-month study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70(11):1501-1513.

[11]张宏,龙彬,钱韵,等.奥氮平对糖代谢的影响及其机制探讨[J]. *精神医学杂志*,2013,26(05):348-350.

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。