

# 亚砷酸钠染毒对大鼠糖脂代谢及肝功能的影响

李嘉琪,阿拉帕特·阿布都古力,迪力娜尔·买买提,谢惠芳

新疆医科大学公共卫生学院,新疆 乌鲁木齐 830011

**摘要:** **目的** 研究亚砷酸钠染毒对大鼠氧化应激、肝功能及糖脂代谢的影响,探索砷暴露与糖尿病的关联,为砷的发病机制提供依据。 **方法** 大鼠亚砷酸钠饮水染毒建立砷染毒模型,高脂饲料加链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)建立 2 型糖尿病模型。16 周后采集血液、组织样本,测定超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C);HE 染色观察肝脏组织形态学变化。 **结果** 与对照组比较,糖尿病模型组和高砷组大鼠肝脏系数升高( $P<0.05$ ),糖尿病模型组和中、高砷组大鼠血清 MDA、ALT、AST、FBG、FINS、TC、TG 和 LDL-C 明显升高( $P<0.05$ ),SOD、GSH-Px 和 HDL-C 明显降低( $P<0.05$ )。低砷组大鼠血清 SOD [ $(283.38 \pm 21.14)$  U/ml]、GSH-Px [ $(3168.01 \pm 186.32)$  U] 较糖尿病模型组 [ $(247.94 \pm 38.70)$  U/ml、 $(2393.81 \pm 281.19)$  U] 升高( $P<0.05$ );低、中砷组血清 MDA [ $(4.37 \pm 0.67)$   $\mu\text{mol/L}$ 、 $(6.18 \pm 1.10)$   $\mu\text{mol/L}$ ]、ALT [ $(35.54 \pm 6.15)$  IU/L、 $(45.34 \pm 6.19)$  IU/L]、AST [ $(101.94 \pm 12.89)$  IU/L、 $(129.52 \pm 14.34)$  IU/L] 较糖尿病模型组 [ $(9.78 \pm 1.28)$   $\mu\text{mol/L}$ 、 $(59.75 \pm 6.38)$  IU/L、 $(156.37 \pm 14.21)$  IU/L] 降低( $P<0.05$ );低、中砷组血清 TC [ $(1.58 \pm 0.32)$  mmol/L、 $(1.94 \pm 0.26)$  mmol/L]、TG [ $(0.72 \pm 0.11)$  mmol/L、 $(0.94 \pm 0.15)$  mmol/L] 和 LDL-C [ $(0.79 \pm 0.07)$  mmol/L、 $(0.83 \pm 0.06)$  mmol/L] 水平较糖尿病模型组 [ $(3.38 \pm 0.87)$  mmol/L、 $(1.78 \pm 0.48)$  mmol/L、 $(1.22 \pm 0.16)$  mmol/L] 降低, HDL-C [ $(1.29 \pm 0.15)$  mmol/L、 $(0.97 \pm 0.08)$  mmol/L] 水平较糖尿病模型组 [ $(0.79 \pm 0.04)$  mmol/L] 升高( $P<0.05$ )。高砷组与糖尿病模型组大鼠血清 SOD、GSH-Px、MDA、ALT、AST、TC、TG、LDL-C、HDL-C 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。 **结论** 砷染毒模型可通过诱发大鼠氧化应激损伤,导致肝脏功能损伤和糖脂代谢紊乱。高砷组大鼠的各方面指标变化倾向于糖尿病模型组,提示高砷暴露可能是糖尿病发生发展的危险因素之一。

**关键词:** 砷;氧化应激;糖脂代谢;肝脏损伤**中图分类号:** R994.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2023)04-0433-06 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2023.04.011**基金项目:** 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2019D01C200)**作者简介:** 李嘉琪(1995-),女,在读硕士研究生,研究方向:环境毒物与健康。**通信作者:** 谢惠芳, E-mail: xhfworld@sina.com。

- 2016, 37(1):21-25.
- [20] Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground[J]. Lancet, 2009, 373(9677):1789-1797.
- [21] Gentile S. Untreated depression during pregnancy: short and long-term effects in offspring. A systematic review[J]. Neuroscience, 2017, 342:154-166.
- [22] 陶慧慧,邵婷,倪玲玲,等. 母亲孕期情绪症状与学龄前儿童情绪和行为问题关系的出生队列研究[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(2):129-135.
- [23] 刘金珍,吴顺红.武汉市江岸地区妊娠期妇女情绪障碍状况调查及相关影响因素分析[J].实用预防医学,2022,29(8):985-987.
- [24] Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study[J]. Diabetes, 2003, 52(7):1799-1805.
- [25] Harris MD. Psychosocial aspects of diabetes with an emphasis on depression[J]. Curr Diab Rep, 2003, 3(1):49-55.
- [26] Pieczyńska J, Paczkowska S, Pawlik Sobecka L, et al. Association of dietary inflammatory index with serum IL-6, IL-10, and CRP concentration during pregnancy[J]. Nutrients, 2020, 12(9):2789.
- [27] Golden SH, Lazo M, Carnethon M, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes[J]. JAMA, 2008, 299(23):2751-2759.
- [28] 李海滢,朱贝贝,陶芳标. 妊娠糖尿病与围生期抑郁关系的研究进展[J]. 现代预防医学, 2021, 48(10):1802-1805.
- [29] Rotella F, Mannucci E. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies[J]. J Clin Psychiatry, 2013, 74(1):31-37.
- [30] Yu M, Zhang X, Lu F, et al. Depression and risk for diabetes: a meta-analysis[J]. Can J Diabetes, 2015, 39(4):266-272.

收稿日期:2022-04-21

## Effects of sodium arsenite exposure on glucose and lipid metabolism and liver function in rats

LI Jia-qi, ALAPATE Abuduguli, DILINAER Maimaiti, XIE Hui-fang

School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China

Corresponding author: XIE Hui-fang, E-mail: xhfworld@sina.com

**Abstract:** **Objective** To study the effects of sodium arsenite exposure on oxidative stress, liver function and glucose and lipid metabolism in rats, to explore the relationship between arsenic exposure and diabetes, and to provide evidence for the pathogenesis of arsenic. **Methods** Rats were exposed to sodium arsenite in drinking water to establish the arsenic exposure model, and high-fat diet plus streptozotocin to establish the type 2 diabetes mellitus (T2DM) model. After 16 weeks, we collected blood and tissue samples and then measured superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), malondialdehyde (MDA), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Hematoxylin-eosin staining was used to observe the morphological changes of liver. **Results** Compared with the control group, the liver coefficients of rats in the diabetic model group and the high arsenic group increased (both  $P < 0.05$ ). The serum MDA, ALT, AST, FBG, FINS, TC, TG and LDL-C in the diabetic model group, the middle arsenic group and the high arsenic group increased significantly (all  $P < 0.05$ ), while SOD, GSH-Px and HDL-C decreased significantly (all  $P < 0.05$ ). Serum SOD (( $283.38 \pm 21.14$ ) U/ml) and GSH-Px (( $3,168.01 \pm 186.32$ ) U) of rats in the low arsenic group were higher than those in the diabetes model group (( $247.94 \pm 38.70$ ) U/ml, ( $2,393.81 \pm 281.19$ ) U, both  $P < 0.05$ ). Serum MDA (( $4.37 \pm 0.67$ )  $\mu\text{mol/L}$ , ( $6.18 \pm 1.10$ )  $\mu\text{mol/L}$ ), ALT (( $35.54 \pm 6.15$ ) IU/L, ( $45.34 \pm 6.19$ ) IU/L) and AST (( $101.94 \pm 12.89$ ) IU/L, ( $129.52 \pm 14.34$ ) IU/L) in the low and middle arsenic groups were lower than those in the diabetic model group (( $9.78 \pm 1.28$ )  $\mu\text{mol/L}$ , ( $59.75 \pm 6.38$ ) IU/L ( $156.37 \pm 14.21$ ) IU/L, all  $P < 0.05$ ). Serum TC (( $1.58 \pm 0.32$ ) mmol/L, ( $1.94 \pm 0.26$ ) mmol/L), TG (( $0.72 \pm 0.11$ ) mmol/L, ( $0.94 \pm 0.15$ ) mmol/L) and LDL-C (( $0.79 \pm 0.07$ ) mmol/L, ( $0.83 \pm 0.06$ ) mmol/L) in the low and medium arsenic groups were lower than those in the diabetic model group (( $3.38 \pm 0.87$ ) mmol/L, ( $1.78 \pm 0.48$ ) mmol/L, ( $1.22 \pm 0.16$ ) mmol/L), while HDL-C (( $1.29 \pm 0.15$ ) mmol/L, ( $0.97 \pm 0.08$ ) mmol/L) was higher than that in the diabetic model group (( $0.79 \pm 0.04$ ) mmol/L,  $P < 0.05$ ). No statistically significant differences were found in serum SOD, GSH-Px, MDA, ALT, AST, TC, TG, LDL-C and HDL-C between the high arsenic group and the diabetic model group (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Arsenic exposure can induce oxidative stress injury in rats, resulting in liver function damage and glucose and lipid metabolism disorder. The changes in various indexes of rats in the high arsenic group tend toward those in the diabetic model group, suggesting that high arsenic exposure may be one of the risk factors for the occurrence and development of diabetes.

**Keywords:** arsenic; oxidative stress; glycolipid metabolism; liver damage

砷是一种严重危害人类健康的环境致癌物,含砷饮用水由于波及范围广,受害人群众多,而成为全球主要的公共卫生问题之一<sup>[1-2]</sup>。研究证明,饮水中砷含量与糖尿病的发生密切相关,饮水砷污染地区,糖尿病的发病率显著升高<sup>[3-4]</sup>。近年来,人们越来越重视环境污染物在糖尿病的发生和发展过程中所发挥的作用。肝脏是砷代谢及解毒的重要靶器官之一,砷染毒可对机体多种器官造成损害,并导致机体功能紊乱,严重影响着人类健康<sup>[5-6]</sup>。本研究拟通过建立大鼠砷染毒模型及糖尿病模型,分析砷染毒对大鼠氧化应激、肝功能及脂质代谢的影响,为砷与糖尿病发病关联机制提供依据。

### 1 材料与方法

1.1 主要仪器与试剂 主要仪器:低温高速离心机

(美国 Beckman Coulter 公司),倒置相差显微镜(日本 Olympus 公司),YD-315 生物组织超薄切片机(金华市益迪医疗设备有限公司),全波长酶标仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司),JPS-5 型血糖仪(北京怡成生物有限公司),葡萄糖脱氢酶法血糖试纸(北京怡成生物有限公司)。

主要试剂:亚砷酸钠(纯度为 97%,德国 Merck 公司),链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)(德国 Sigma 公司),35%高脂饲料(北京博爱港生物技术有限公司),水合氯醛(中国 Biosharp 公司),4%多聚甲醛(中国 Biosharp 公司),超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH - Px)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,

AST)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)测定试剂盒(武汉伊莱瑞特有限公司),大鼠胰岛素酶联免疫吸附测定试剂盒(武汉伊莱瑞特有限公司)。

1.2 实验动物分组与染毒方法 选择健康清洁级 SD 大鼠 56 只,体重为 70~80 g,由新疆医科大学动物实验中心提供[实验动物生产许可证:SCXK(新)2018-0002;使用许可证:SYXK(新)2018-0003]。饲养于新疆医科大学动物实验中心 SPF 级动物房,温度为 20℃~25℃,湿度为 50%~60%,照明为 12 h/d。实验期间,动物自由饮水、摄食。本实验经新疆医科大学实验动物伦理委员会批准,审批编号为 IACUC-20210715-02。

适应性喂养 1 周后,根据体重均衡的原则将大鼠随机分为 5 组,即对照组、糖尿病模型组、低砷组、中砷组和高砷组,其中糖尿病组 16 只大鼠,其余各组 10 只。亚砷酸钠染毒组采用自由饮水的方式染毒,根据本课题组前期预实验得出 SD 大鼠半数致死量(median lethal dose, LD<sub>50</sub>)为 46 mg/kg,以 LD<sub>50</sub>的 1/100、1/20、1/4 将亚砷酸钠用蒸馏水配成低(0.46 mg/kg)、中(2.3 mg/kg)、高(11.5 mg/kg)3 个剂量组,按照各组大鼠饮水量及体重配置染毒溶液,对大鼠连续染毒 16 周,实验期间自由进食普通饲料。糖尿病模型组大鼠自由饮水并食用高脂饲料 8 周后,记录体重并一次性腹腔注射 35 mg/kg STZ,分别于注射第 3、7 d 尾静脉采血测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),以 FBG≥11.1 mmol/L,同时伴有多饮、多食、多尿、体重下降等症状,判定 2 型糖尿病模型成功。对照组自由饮用无菌蒸馏水,进食普通饲料。

1.3 大鼠一般状况的观察 染毒期间,每日观察并记录各组大鼠饮水量及进食量,观察大鼠皮毛、活动量、精神及行为有无变化。每周称量各组大鼠体重。大鼠糖尿病模型建立成功后,每 2 周采集各组大鼠尾静脉血检测血糖变化。

1.4 大鼠脏器重量及其脏器系数的测定 染毒 16 周

后,大鼠禁食 12 h 称重,10%水合氯醛溶液腹腔注射麻醉,腹主动脉采血后,迅速剥离出大鼠的肝脏及胰腺组织,称量脏器重量,计算脏器系数,后于-80℃冰箱冻存。

1.5 大鼠肝脏病理组织学观察 取大鼠同一小叶的肝脏组织,经过固定、脱水、透明、石蜡包埋及切片,HE 染色后,光镜下观察肝脏组织病理学变化。

1.6 大鼠血清氧化应激指标的测定 将收集的大鼠腹主动脉血置于真空采血管中,4℃下静置 30 min,以 3 000 r/min,4℃离心 10 min,收集上层血清于离心管中,放入-80℃冰箱保存备用;采用硫代巴比妥酸法检测血清 MDA 含量;采用黄嘌呤氧化酶法检测血清 SOD 活性;采用二硫代双硝基苯甲酸法检测血清 GSH-Px 活性,严格按照试剂盒说明书操作。

1.7 大鼠血清肝功能指标的测定 ALT、AST 测定试剂盒对各组大鼠血清样品进行检测,严格按照试剂盒说明书操作。

1.8 大鼠糖脂生化指标的测定 采用 TC、TG、LDL-C、HDL-C 和大鼠胰岛素酶联免疫吸附测定试剂盒对各组大鼠血清样品进行检测,严格按照试剂盒说明书操作。

1.9 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析,计量资料经正态性检验服从正态分布或近似正态分布,实验数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。多组间比较采用单因素方差分析,两两比较方差齐时采用 LSD-*t* 检验,方差不齐采用 Tamhane's *T*<sup>2</sup> 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况及脏器系数测定结果 实验过程中,对照组大鼠饮水、进食、活动均正常,生长良好。砷染毒组大鼠毛发粗糙,活动减少,饮水量及进食量减少,高砷组尤为明显。糖尿病模型组大鼠自注射 STZ 后出现明显多饮、多尿、多食和体重减轻的 2 型糖尿病症状,且精神状态不佳,反应迟钝,造模成功率为 62.5%。实验第 0、4、8、12、16 周各组大鼠体重差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 各组大鼠体重变化情况( $\bar{x}\pm s$ )

组别	动物(只)	第 0 周	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 16 周
对照组	10	104.73±9.46	202.61±20.12	295.09±62.51	322.08±66.85	341.83±79.87
糖尿病模型组	10	106.46±3.56	234.43±34.27	324.46±54.92	281.43±31.10	310.86±30.11
低砷组	10	105.26±7.62	227.37±40.74	296.90±63.29	341.37±85.66	363.81±92.91



续表 1

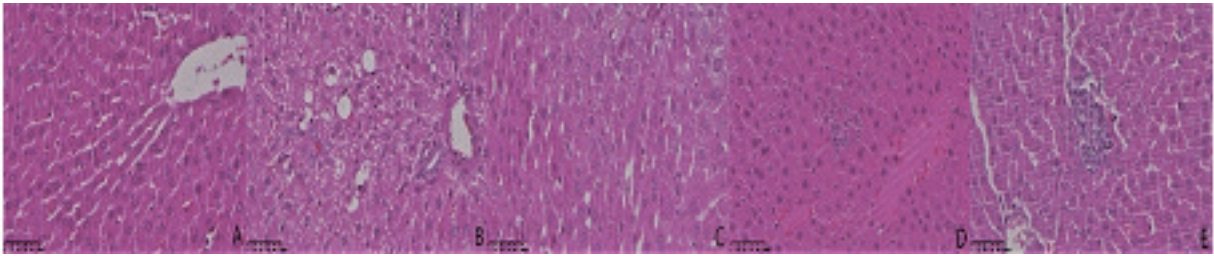
组别	动物(只)	第 0 周	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 16 周
中砷组	10	103. 61±6. 68	235. 98±50. 04	317. 96±92. 49	356. 07±113. 22	366. 46±128. 14
高砷组	10	106. 94±9. 82	242. 00±35. 01	301. 35±54. 75	323. 93±66. 79	337. 86±67. 31
<i>F</i> 值		0. 297	1. 685	0. 390	1. 307	0. 691
<i>P</i> 值		0. 878	0. 168	0. 815	0. 282	0. 602

与对照组比较,糖尿病模型组和高砷组大鼠肝脏系数升高,低、高砷组大鼠胰腺脏系数升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与糖尿病模型组比较,砷染毒组大鼠肝脏系数降低、高砷组胰腺脏系数较高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

2.2 各组大鼠肝脏组织病理学观察结果 HE 染色结果显示,对照组肝组织结构正常、肝小叶结构清晰、未见细胞变性、坏死及炎性细胞浸润等病理性改变。糖尿病模型组肝细胞肿胀,有部分脂肪变性及气球样变。低砷组肝细胞体积稍有增大,有少量炎性细胞浸润,肝细胞点状坏死。中砷组肝细胞体积增大,可见炎性细胞浸润及肝细胞点状坏死。高砷组肝细胞水肿,见明显炎性细胞浸润,肝细胞灶性坏死,见图 1。

表 2 各组大鼠脏器系数测定结果(%, $\bar{x}\pm s$ )			
组别	动物(只)	肝脏	胰腺
对照组	10	2. 31±0. 35	0. 13±0. 04
糖尿病模型组	10	4. 34±0. 60 <sup>a</sup>	0. 15±0. 04
低砷组	10	2. 42±0. 37 <sup>b</sup>	0. 23±0. 08 <sup>a</sup>
中砷组	10	2. 52±0. 39 <sup>b</sup>	0. 26±0. 11
高砷组	10	3. 18±0. 46 <sup>a,b,c,d</sup>	0. 27±0. 10 <sup>a,b</sup>
<i>F</i> 值		36. 024	6. 236
<i>P</i> 值		0. 000	0. 000

注:a 与对照组相比, $P<0.05$ ;b 与糖尿病模型组相比, $P<0.05$ ;c 与低砷组相比, $P<0.05$ ;d 与中砷组相比, $P<0.05$ 。



对照组                      糖尿病模型组                      低砷组                      中砷组                      高砷组

图 1 各组大鼠肝脏病理变化(HE 染色,×400)

2.3 各组大鼠血清氧化应激指标测定结果 与对照组相比,糖尿病模型组和中、高砷组大鼠血清中 SOD、GSH-Px 活性均显著降低、MDA 含量显著升高,低砷组 SOD 活性降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与糖尿病模型组比较,低砷组大鼠血清 SOD、GSH-Px 活性增强,低、中砷组大鼠 MDA 含量减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。糖尿病模型组与高砷组大鼠血清 SOD、GSH-Px 活性及 MDA 含量差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

表 3 各组大鼠血清氧化应激指标测定结果( $\bar{x}\pm s$ )

组别	动物(只)	MDA(μmol/L)	SOD(U/ml)	GSH-Px(U)
对照组	10	3. 43±0. 52	314. 50±25. 16	3 334. 91±224. 42
糖尿病模型组	10	9. 78±1. 28 <sup>a</sup>	247. 94±38. 70 <sup>a</sup>	2 393. 81±281. 19 <sup>a</sup>
低砷组	9 <sup>e</sup>	4. 37±0. 67 <sup>b</sup>	283. 38±21. 14 <sup>a,b</sup>	3 168. 01±186. 32 <sup>b</sup>
中砷组	10	6. 18±1. 10 <sup>a,b,c</sup>	265. 28±22. 04 <sup>a</sup>	2 604. 64±279. 62 <sup>a,c</sup>

续表 3				
组别	动物(只)	MDA(μmol/L)	SOD(U/ml)	GSH-Px(U)
高砷组	9 <sup>e</sup>	9. 51±1. 45 <sup>a,c,d</sup>	239. 31±29. 87 <sup>a,c</sup>	2 232. 26±367. 43 <sup>a,c,d</sup>
<i>F</i> 值		71. 931	10. 971	29. 609
<i>P</i> 值		0. 000	0. 000	0. 000

注:a 与对照组相比, $P<0.05$ ;b 与糖尿病模型组相比, $P<0.05$ ;c 与低砷组相比, $P<0.05$ ;d 与中砷组相比, $P<0.05$ 。e 低、高砷组各有 1 只大鼠砷染毒模型造模失败。

2.4 各组大鼠血清肝功能测定结果 与对照组比较,糖尿病模型组与砷染毒组大鼠血清 ALT、AST 活力均升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与糖尿病模型组比较,低、中砷组大鼠血清 ALT、AST 活力较低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),砷染毒组呈剂量依赖性。糖尿病模型组与高砷组大鼠血清 ALT、AST 活力差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

表 4 各组大鼠血清肝功能测定结果(IU/L, $\bar{x}\pm s$ )

组别	动物(只)	ALT	AST
对照组	10	29.73±5.32	82.43±7.95
糖尿病模型组	10	59.75±6.38 <sup>a</sup>	156.37±14.21 <sup>a</sup>
低砷组	9 <sup>e</sup>	35.54±6.15 <sup>a,b</sup>	101.94±12.89 <sup>a,b</sup>
中砷组	10	45.34±6.19 <sup>a,b,c</sup>	129.52±14.34 <sup>a,b,c</sup>
高砷组	9 <sup>e</sup>	56.10±7.21 <sup>a,c,d</sup>	148.48±11.69 <sup>a,c,d</sup>
F 值		40.961	61.083
P 值		0.000	0.000

注:a 与对照组相比, $P<0.05$ ;b 与糖尿病模型组相比, $P<0.05$ ;c 与低砷组相比, $P<0.05$ ;d 与中砷组相比, $P<0.05$ 。e 低、高砷组各有 1 只大鼠砷染毒模型造模失败。

表 5 各组大鼠糖脂代谢指标测定结果( $\bar{x}\pm s$ )

组别	动物(只)	FBG (mmol/L)	FINS (mIU/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
对照组	10	4.24±0.25	6.77±0.62	1.14±0.21	0.49±0.08	0.71±0.04	1.50±0.17
糖尿病模型组	10	19.83±3.30 <sup>a</sup>	25.91±2.08 <sup>a</sup>	3.38±0.87 <sup>a</sup>	1.78±0.48 <sup>a</sup>	1.22±0.16 <sup>a</sup>	0.79±0.04 <sup>a</sup>
低砷组 <sup>e</sup>	9	4.72±0.27 <sup>a,b</sup>	7.90±0.60 <sup>a,b</sup>	1.58±0.32 <sup>a,b</sup>	0.72±0.11 <sup>a,b</sup>	0.79±0.07 <sup>b</sup>	1.29±0.15 <sup>b</sup>
中砷组	10	5.12±0.44 <sup>a,b</sup>	8.81±1.03 <sup>a,b</sup>	1.94±0.26 <sup>a,b</sup>	0.94±0.15 <sup>a,b,c</sup>	0.83±0.06 <sup>a,b</sup>	0.97±0.08 <sup>a,b,c</sup>
高砷组 <sup>e</sup>	9	6.25±0.66 <sup>a,b,c,d</sup>	11.93±1.67 <sup>a,b,c,d</sup>	2.38±0.43 <sup>a,c</sup>	1.37±0.29 <sup>a,c,d</sup>	1.01±0.18 <sup>a,c</sup>	0.81±0.08 <sup>a,c,d</sup>
F 值		188.815	342.443	31.14	36.532	31.414	69.138
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:a 与对照组相比, $P<0.05$ ;b 与糖尿病模型组相比, $P<0.05$ ;c 与低砷组相比, $P<0.05$ ;d 与中砷组相比, $P<0.05$ 。e 低、高砷组各有 1 只大鼠砷染毒模型造模失败。

3 讨 论

目前,在不同研究阶段进行的不同研究表明,砷暴露与糖尿病的发生之间存在关联,但砷诱发糖尿病的潜在机制存在不一致性<sup>[7-8]</sup>。本研究建立大鼠砷染毒模型,先观察大鼠体重、饮水、摄食和日常行为等可反应毒性效应或疾病的参数。结果表明各组大鼠体重差异均无统计学意义,而随着亚砷酸钠剂量的增加,砷染毒组大鼠的体重和饮水量均有降低表现。与曾丹等<sup>[9]</sup>的研究结果一致。本研究结合大鼠脏器系数的变化和组织病理改变以评估砷染毒对大鼠肝脏的损伤程度。结果显示,与对照组比较,高砷组和糖尿病模型组大鼠肝脏和胰腺脏器系数升高,表明砷染毒与糖尿病均可对大鼠肝脏和胰腺造成损伤影响。光镜下观察显示,糖尿病模型组肝组织出现脂肪样及气球样变,这可能是肝脏糖原和脂肪蓄积所致,砷染毒组表现为随着砷染毒剂量的增加,肝组织的炎性细胞浸润程度、肝细胞坏死程度不断加重。由以上结果推测,砷染毒及糖尿病均导致了肝脏结构不同程度损伤的发生。

前期已有研究提示,氧化应激是砷暴露或糖尿病引起器官损伤的重要原因,也与胰岛素抵抗密切相关<sup>[10-12]</sup>。MDA 是机体氧化应激反应的最终产物,其含量可反映氧化应激损伤的程度。SOD、GSH-Px 是

2.5 各组大鼠糖脂代谢生化指标测定结果 与对照组比较,糖尿病模型组与砷染毒组大鼠血清 FBG、FINS、TC、TG 和 LDL-C 水平均升高,HDL-C 的水平均降低,除低砷组外,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与糖尿病模型组比较,砷染毒组大鼠 FBG 和 FINS 水平较低,低、中砷组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平下降,HDL-C 水平升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。糖尿病模型组与高砷组大鼠血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 5。

两种重要的抗氧化酶,可反映机体抗氧化损伤的能力。因此,本研究选取 SOD、GSH-Px、MDA 作为检测指标,观察不同组别大鼠氧化应激水平的变化。研究结果显示,与对照组相比,糖尿病模型组和中、高砷组大鼠血清中 SOD、GSH-Px 活性均显著降低、MDA 含量显著升高。与糖尿病模型组比较,低砷组大鼠血清 SOD、GSH-Px 活性增强,低、中砷组大鼠 MDA 含量减少。高砷组与糖尿病模型组大鼠血清 SOD、GSH-Px 活性及 MDA 含量差异无统计学意义。其机制可能是亚砷酸钠导致 SD 大鼠体内发生明显的氧化应激损伤,从而降低 SOD 和 GSH-Px 活力,使抗氧化作用减弱,导致 MDA 含量升高。该结果提示,砷暴露及糖尿病都可诱导氧化应激损伤,而且氧化损伤会在砷染毒组呈剂量依赖性,以高砷组尤为明显。机体内产生的过氧化产物不能被及时清除而大量堆积,可能造成肝脏损伤<sup>[13]</sup>。肝脏是机体代谢及解毒的重要场所,正常的结构和功能是肝脏正常发挥作用的基础,ALT、AST 是衡量肝功能的重要指标。在本研究中,与对照组比较,糖尿病模型组与砷染毒组大鼠血清 ALT、AST 活力均升高。砷染毒组 ALT、AST 活力呈剂量依赖性。结果表明砷暴露和糖尿病均可导致肝功能损伤。此结果与相关研究结果一致<sup>[14-15]</sup>,即经饮水砷暴露可引起不同程

度的肝损伤,糖尿病大鼠也造成肝功能损害。

在糖尿病的发生发展过程中,胰岛素抵抗贯穿始终,是 2 型糖尿病的病理基础<sup>[16]</sup>。本研究通过检测大鼠 FPG 和 FINS 水平,对大鼠胰岛素抵抗水平进行评估。当发生胰岛素抵抗时,胰岛素生理作用会降低,导致机体对糖脂代谢调节紊乱。此外,血糖升高会刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌更多的胰岛素从而调节机体血糖<sup>[17]</sup>。其中脂代谢指标 TC、TG、LDL-C 水平随血糖升高而升高,HDL-C 水平随血糖升高而降低。本研究结果显示,与对照组比较,除低砷组外,糖尿病模型组与砷染毒组大鼠血清 FBG、FINS、TC、TG 和 LDL-C 水平均升高,HDL-C 的水平均降低。与糖尿病模型组比较,砷染毒组大鼠 FBG 和 FINS 水平较低,低、中砷组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平下降,HDL-C 水平升高,血脂与血糖都表现出异常。高砷组与糖尿病模型组大鼠血脂差异无统计学意义,但是高砷组大鼠糖脂代谢指标都表现出明显的变化。Mondal 等<sup>[18]</sup>研究表明,砷暴露也可导致胰岛素抵抗的发生,葡萄糖摄取障碍从而引发糖耐量异常。本研究结果提示,构建的砷染毒模型大鼠出现肝脏功能损伤,体内发生了血脂代谢异常及糖代谢紊乱,并发生了胰岛素抵抗,空腹胰岛素的增加,这与上述研究结果一致。且砷染毒组剂量越高,与糖尿病模型组的指标结果越相近,高砷组大鼠与糖尿病模型组大鼠糖脂代谢水平相似,并出现了类似糖尿病症状。

本研究结果表明,砷暴露可通过诱发大鼠氧化应激损伤,导致肝脏功能损伤和糖脂代谢紊乱。随着砷染毒剂量的增加,高砷组大鼠各指标变化倾向于糖尿病模型组大鼠,从而提示砷暴露,尤其是高砷暴露可能是糖尿病发生发展的危险因素之一。本研究为砷暴露与糖尿病的发病关联以及砷的发病机制提供新的依据。建议进一步进行分子途径中的相关实验,以及人群流行病学研究,来验证砷暴露和糖尿病两者间的相关性。

#### 参考文献

- [1] Podgorski J, Berg M. Global threat of arsenic in groundwater[J]. Science, 2020, 368(6493):845-850.
- [2] Upadhyay MK, Shukla A, Yadav P, et al. A review of arsenic in crops, vegetables, animals and food products[J]. Food Chem, 2019, 276:608-618.
- [3] Dai L, Lv X, Chen Z, et al. Elevated whole blood arsenic level is associated with type 2 diabetes in coal-burning areas in Guizhou[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2020, 403:115135.
- [4] Navas-Acien A, Spratlen MJ, Abuawad A, et al. Early-life arsenic exposure, nutritional status, and adult diabetes risk[J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(12):147.
- [5] 李宏昀,马晓薇,江志红,等. 大鼠砷暴露致雌激素效应及对甲状腺功能的影响[J]. 实用预防医学, 2021, 28(12):1415-1420.
- [6] Rahaman MS, Rahman MM, Mise N, et al. Environmental arsenic exposure and its contribution to human diseases, toxicity mechanism and management[J]. Environ Pollut, 2021, 289:117940.
- [7] Martin EM, Stýblo M, Fry RC. Genetic and epigenetic mechanisms underlying arsenic-associated diabetes mellitus: a perspective of the current evidence[J]. Epigenomics, 2017, 9(5):701-710.
- [8] Farkhondeh T, Samarghandian S, Azimi-Nezhad M. The role of arsenic in obesity and diabetes[J]. J Cellphysiol, 2019, 234(8):12516-12529.
- [9] 曾丹,罗鹏,丁锴,等. 亚砷酸钠致大鼠肝功能损伤和肝纤维化形成及其机制探讨[J]. 环境与健康杂志, 2015, 32(10):859-862,941.
- [10] Dal S, Jeandidier N, Seyfritz E, et al. Featured article: oxidative stress status and liver tissue defenses in diabetic rats during intensive subcutaneous insulin therapy[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2016, 241(2):184-192.
- [11] Nurchi VM, Djordjevic AB, Crisponi G, et al. Arsenic toxicity: molecular targets and therapeutic agents[J]. Biomolecules, 2020, 10(2):235.
- [12] Zhang P, Li T, Wu X, et al. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies[J]. Front Med, 2020, 14(5):583-600.
- [13] 毕顶念,时明阳,胡倩,等. 氧化应激诱导 AMPK/ULK1 通路激活及溶酶体功能障碍在砷致大鼠肝损伤中的作用[J]. 环境与职业医学, 2021, 38(12):1376-1382.
- [14] Souza ACF, Bastos DSS, Santos FC, et al. Arsenic aggravates oxidative stress causing hepatic alterations and inflammation in diabetic rats[J]. Life Sci, 2018, 209:472-480.
- [15] 岑梦佳,冯春,韩婕,等. 不同血糖控制水平对糖尿病大鼠肝功能及形态的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(19):2609-2613.
- [16] Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance[J]. Physiol Rev, 2018, 98(4):2133-2223.
- [17] 李文明,于超,余雪梅,等. 糖尿病患者血糖控制与血脂的关系[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(2):126-129.
- [18] Mondal V, Hosen Z, Hossen F, et al. Arsenic exposure-related hyperglycemia is linked to insulin resistance with concomitant reduction of skeletal muscle mass[J]. Environ Int, 2020, 143:105890.

收稿日期:2022-08-07