

曲美他嗪对糖尿病大鼠心肌损害的保护作用

郭志强¹，林嘉敏¹，梁俊文¹，龙明²，邓启垣¹，何文飞¹

1 广东省佛山市南海区第二人民医院 广东 佛山 528251 2 广东省中山大学附属
第一医院，广东 广州 510080

【摘要】 目的 探讨曲美他嗪对糖尿病大鼠心肌损害的保护作用。**方法** 60 只健康雄性 SD 大鼠随机分成对照组、糖尿病组、实验 A 组、实验 B 组、实验 C 组，每组各 12 只。对照组采用标准颗粒饲料喂养。糖尿病组和实验组采用高糖高脂饲料饲养，第 6 周一次性腹腔注射链脲佐菌素(FTZ 30mg/kg)，注射后 72 h，筛选血糖水平连续 2 次高于 11.1mmol/L 的大鼠，继续原饲料喂养 6 周，实验 A 组、B、C 组分别腹腔注射 10、30 和 90mg/kg/d 曲美他嗪干预 6 周后，测定 5 组大鼠血清 CK、LDH、TGF- β 1、TNF- α 、心肌组织 ATP、ADP、AMP、MDA、SOD。**结果** 实验期间糖尿病组大鼠的体重增长显著低于对照组和各实验组 ($P<0.05$)，各实验组和对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)；糖尿病血清 CK、LDH、TGF- β 1、TNF- α 、心肌组织 MDA、ADP 含量均显著高于对照组 ($P<0.05$)，心肌 SOD 活性、ATP、AMP 含量显著低于对照组 ($P<0.05$)；实验 A、B、C 组血清 CK、LDH、心肌 ADP 含量、实验 B、C 组血清 TGF- β 1、TNF- α 、心肌 MDA 含量显著低于糖尿病组 ($P<0.05$)，实验 A、B、C 组的 AMP 含量、实验 B、C 组的 SOD 活性、ATP 含量显著高于糖尿病组 ($P<0.05$)。**结论** 曲美他嗪对糖尿病大鼠心肌损害具有明显的保护作用。

【关键词】 曲美他嗪；糖尿病大鼠；心肌损害；保护作用

Protection of trimetazidine against myocardial damage in diabetic rats

GUO Zhi-qiang*, LIN Jia-ming, LIANG Jun-Wen, LONG Ming, DENG Qi-huan, HE Wen-fei

*The Second People's Hospital of Nanhai District in Foshan, Foshan, Guangdong 528251,
China

Abstract: Objective To investigate the protective effect of trimetazidine on myocardial damage in diabetic rats. **Methods** Sixty healthy male SD rats were randomly divided into control group, d
基金项目： 佛山市医学类科技攻关项目(编号 201308187)

作者简介：郭志强(1974-)，男，广东佛山，本科，副主任医师，主要研究方向：心血管疾病

diabetes group, experimental group A, B and C, with 12 rats in each group. The rats in the control group were fed with standard granule feed, while those in the other groups were fed with high-sugar, high-fat feed. Six weeks later, the rats in the diabetes group, experimental group A, B and C were intraperitoneally injected with 30mg/kg streptozotocin (STZ), and 72 hours thereafter, their blood glucose (BG) was determined twice and those with both BG above 11.1mmol/L were continually kept with high-sugar, high-fat feed for 6 weeks. Besides, the rats in the experimental group A, B and C were respectively intraperitoneally injected with 10, 30 and 90mg/kg/d trimetazidine. Serum CK, LDH, TGF- β 1, TNF- α and ATP, ADP, AMP and MDA contents as well as SOD activity in the myocardial tissue were detected. **Results** During the experiment, the body weight gain of the diabetic rats were significantly lower than those of the control group and the experimental groups ($P < 0.05$), and the differences between those of the experimental groups and that of the control group were not statistically significant ($P > 0.05$). Compared with the control group, the serum CK, LDH, TGF- β 1, TNF- α levels and the myocardial MDA and ADP contents in the diabetes group were significantly increased ($P < 0.05$), while the myocardial ATP, AMP contents and SOD activity were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the diabetes group, the serum CK, LDH and myocardial ADP contents in the three experimental groups, and the serum TGF- β 1, TNF- α and myocardial MDA contents in experimental group B and C were significantly lower ($P < 0.05$), while the myocardial AMP levels in the three experimental groups as well as SOD activity and ATP contents in the experimental group B and C were significantly higher ($P < 0.05$). **Conclusions** Trimetazidine has obvious protective effect on myocardial damage in diabetic rats.

Key words: Trimetazidine; Diabetic rats; Myocardial damage; Protective effect

糖尿病是临床上常见的一种慢性疾病，其发病机制主要是机体胰岛素分泌不足或作用低下。糖尿病严重的患者容易引发脑梗死合并症，该病病情复杂，病程长，给临床治疗带来较大的难度，严重威胁患者的生命健康。因此，对糖尿病心肌损害的有效预防和治疗显得尤为重要。目前，对糖尿病和心肌缺血分别有较多研究和发现，而对糖尿病合并心肌损伤的研究较少，但近年来，曲美他嗪在糖尿病心肌损害的保护治疗中表现出了较高的应用价值^[1]。本研究主要以 60 只无特定病原体 SD 雄性大鼠为研究对象，分析了曲美他嗪对糖尿病大鼠心肌损害的保护作用。现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物与饲养环境

选取无特定病原体 SD 雄性大鼠 60 只，体重 180~225g，由中国协和医科大学动物实验室提供，实验动物生产许可证号：SCXK(中)2011-0004。所有入选大鼠在室温 25° C 动物房中采用标准颗粒饲料喂养一周，自由进食进水。对照组采用标准颗粒饲料进行喂养，糖尿病组和实验组采用高糖高脂饲料（大鼠基础饲料 68.8%，蔗糖 10%，蛋黄粉 10%，猪油 10%，胆固醇 1%，胆盐 0.2%。）饲养大鼠 6 周，在第 6 周一次性腹腔注射链脲佐菌素 (FTZ 30mg/kg)；注射后 72 h，测定空腹血糖，如血糖水平连续 2 次高于 11.1mmol/L 视为构建糖尿病模型成功。随后，继续用高糖高脂饲料喂养“糖尿病”大鼠 6 周。对对照组和糖尿病组大鼠继续采用标准颗粒饲料喂养 6 周，实验 A 组、实验 B 组、实验 C 组分别进行不同浓度（10、30 和 90mg.kg⁻¹.day⁻¹, ip）的曲美他嗪干预 6 周后，测定 5 组大鼠血清 CK、LDH、TGF-β 1、TNF-α、心肌组织 ATP、ADP、AMP、MDA、SOD。

1.2 主要试剂与仪器

链脲佐菌素 (FTZ 30mg/kg)（由中美上海施贵宝制药有限公司生产，国药准字 H31022516）；高糖高脂饲料（由广西平南制药厂生产，国药准字 B20020169）；戊巴比妥钠（由吉林省中研药业有限公司生产，国药准字 H22025189）；曲美他嗪（由施维雅(天津)制药有限公司生产，国药准字 H20055465）。CK、LDH 测试试剂购自中美上海施贵宝制药有限公司，TGF-β 1、TNF-α 试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司，MDA、SOD 试剂盒购自南京建成生物工程研究所，ATP、ADP、AMP 试剂盒购自碧云天生物技术研究；。主要仪器：美国生产的 vidas 梅里埃分析仪和 i—cROMA 分析仪。

1.3 实验方法

采用戊巴比妥钠（30mg/kg）腹腔注射及 1%肝素抗凝，抽取静脉血 3ml，在 3000R/min 离心 15 分钟，取上清液-20° C 保存，用于测定血清 CK、LDH；采用 ELISA 法测定 TGF-β 1、TNF-α 因子水平。取心肌组织生理盐水冲洗后按照 1 比 9 的比例加入预冷匀浆介质，剪碎组织，在 4° C 条件下采用玻璃匀浆器匀浆，3000R/min 离心 15 分钟，取上清液-20° C 保存用于测定心肌组织 ATP、ADP、AMP、MDA 含量与 SOD 活性。所有指标的检测方法均严格按照试剂盒步骤要求进行检测。

1.4 统计学分析

所有收集数据录入 Excel2003，在 spss10.0 中进行统计分析。对计量资料均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用单因素方差分析，组间两两比较采用 SNK-q 检验，检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 造模成功率糖尿病组、实验 A、B、C 组造模成功大鼠数目及成功率分别为：

11/12 (91.67%)，10/12 (83.33%)，11/12 (91.67%)，11/12 (91.67%)。

2.2 实验动物的一般情况

五组大鼠的初始体重、喂养 6 周后，比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；实验末体重试验期间体重增长五组大鼠比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，实验期间糖尿病组大鼠的体重增长显著低于对照组和各实验组 ($P < 0.05$)，各实验组和对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。糖尿病组大鼠和实验 A、B、C 组大鼠均表现为不同程度的多尿、多饮、多食、嗜睡、反应灵敏度下降、体重下降或者增加缓慢，皮毛光泽较差等。见表 1。

表 1 各组大鼠体重变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	初始体重	喂养6周体重	实验末体重	试验期间体重 增长
对照组	206.4±11.7	216.4±10.2	242.4±12.8	36.0±7.1
糖尿病组	208.3±9.2	230.7±11.2 ^a	222.7±11.5 ^a	14.4±1.8 ^a
实验A组	201.3±10.9	231.6±10.4 ^a	233.2±13.1	32.0±5.3 ^b
实验B组	207.7±11.1	229.7±8.5 ^a	237.4±10.1	29.7±6.4 ^b
实验C组	207.8±8.9	232.8±11.5 ^a	240.8±9.4	33.0±6.2 ^b

注：^a 表示与对照组比较 $P < 0.05$ ；^b 与糖尿病组比较 $P < 0.05$

2.3 曲美他嗪对糖尿病大鼠血清 CK、LDH、TGF-β 1、TNF-α 的影响

见表 2。五组大鼠间血清 CK、LDH、TGF-β 1、TNF-α 差异具有统计学意义 (P<0.05)：糖尿病组及各实验组血清 CK、LDH 值均显著高于对照组 (P<0.05)；实验 A、B、C 组血清 CK、LDH 均显著低于糖尿病组 (P<0.05)；糖尿病组、实验 A、B 组血清 TGF-β 1、TNF-α 显著高于对照组 (P<0.05)；实验 B、C 组血清 TGF-β 1、TNF-α 显著低于糖尿病组 (P<0.05)；实验 C 组的 TGF-β 1、TNF-α 与对照组比较、实验 A 组的 TGF-β 1、TNF-α 与糖尿病组比较，差异均无统计学意义 (P>0.05)。

表 2 各组大鼠的血清 CK、LDH、TGF-β 1、TNF-α 情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK (U/L)	LDH (U/L)	TGF-β 1 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)
对照组	12	324.4±21.4	385.4±41.8	418.3±49.8	315.7±14.8
糖尿病组	11	2138.4±184.3 ^a	1856.4±98.8 ^a	597.4±59.6 ^a	482.2±27.4 ^a
实验A组	10	1482.4±89.4 ^{ab}	1458.2±74.8 ^{ab}	553.6±53.2 ^a	443.5±21.8 ^a
实验B组	11	876.2±43.1 ^{ab}	865.6±55.8 ^{ab}	512.4±52.9 ^{ab}	396.4±17.5 ^{ab}
实验C组	11	489.5±36.8 ^{ab}	479.5±44.8 ^{ab}	448.1±48.7 ^b	334.7±15.4 ^b

注：^a与对照组比较 P<0.05；^b与糖尿病组比较 P<0.05

2.4 曲美他嗪对糖尿病大鼠心肌组织 ATP、ADP、AMP、MDA 含量与 SOD 活性的影响

见表 3。五组间大鼠心肌组织 ATP、ADP、AMP、MDA 含量与 SOD 活性差异具有统计学意义 (P<0.05)；糖尿病组及实验 A、B 组的 MDA、ADP 含量显著高于对照组 (P<0.05)，SOD 活性、ATP、AMP 含量显著低于对照组 (P<0.05)；实验 B、C 组的 MDA 含量、实验 A、B、C 组的 ADP 含量显著低于糖尿病组 (P<0.05)，实验 B、C 组的 SOD 活性、ATP 含量、实验 A、B、C 组的 AMP 含量显著高于糖尿病组 (P<0.05)。实验 C 组的 ATP、ADP、AMP、MDA 含量与 SOD 活性与对照组比较差异均不具有统计学意义 (P>0.05)；实验 C 组的 ATP、ADP、AMP、MDA 含量与 SOD 活性与对照组比较、实验 A 组的 MDA、ATP 含量、SOD 活性与糖尿病组比较，差异均无统计学意义 (P>0.05)。

表 3 各组大鼠心肌组织 ATP、ADP、AMP、MDA 含量与 SOD 活性 ($\bar{x} \pm s$) (U/mgprot)

组别	n	MDA	SOD	ATP	ADP	AMP
对照组	12	0.44±0.09	134.5±17.2	2.72±0.31	0.8±0.3	4.31±0.37
糖尿病组	11	1.94±0.54 ^a	64.2±10.4 ^a	2.01±0.21 ^a	1.9±0.5 ^a	3.01±0.24 ^a
实验A组	10	1.21±0.43 ^a	76.8±11.8 ^a	2.24±0.22 ^a	1.4±0.4 ^{ab}	3.58±0.28 ^{ab}
实验B组	11	0.92±0.31 ^{ab}	98.3±14.7 ^{ab}	2.31±0.27 ^{ab}	1.2±0.3 ^{ab}	3.78±0.30 ^{ab}
实验C组	11	0.58±0.14 ^b	121.8±16.9 ^b	2.68±0.30 ^b	0.9±0.3 ^b	4.19±0.33 ^b

注：^a与对照组比较 P<0.05;^b与糖尿病组比较 P<0.05。

3 讨论

糖尿病是临床上常见的一种代谢性疾病，多发于中老年群体，在临床上具有较高的发病率，随着社会老龄化现象的不断推进，因糖尿病入院治疗的患者人数呈逐年上升的趋势。据最新流行病学调查，我国现有糖尿病患者9 200 万例，并且每天仍有3 000 例发病的速度递增^[2]。糖尿病心肌病是在糖代谢紊乱及微血管病变基础上引发心肌广泛灶性坏死，出现亚临床的心功能异常，最终进展为心力衰竭，甚至猝死。主要病理机制包括高血糖和高胰岛素血症的直接心肌细胞毒性、代谢紊乱、氧化应激、神经内分泌系统激活、非酶促糖基化产物堆积等，共同损伤心肌^[3]，导致CK、LDH、TGF-β 1、TNF-α、MDA、SOD、ATP、ADP、AMP等发生改变。

近年来，曲美他嗪在糖尿病心肌病的临床治疗和预防中表现出了较好的临床效果^[1]。曲美他嗪是一种新型的心肌代谢类药物，可以通过其抑制脂肪酸β 氧化，促进葡萄糖有氧氧化，从而起到抗心肌缺血，改善心功能的作用。作为一种新型的心肌代谢类药物，它可将心肌的代谢从脂肪酸β 氧化转化为葡萄糖有氧氧化，从而降低产生ATP所需的氧耗，因此具有抗心绞痛的药物活性^[4]。曲美他嗪对代谢综合征有益，Yoon等^[5]对糖尿病大鼠颈动脉球囊损伤的研究显示，曲美他嗪可以通过抗氧化和抗炎等机制减少血管平滑肌的增生和迁移，而增加血管内皮的增生，同时减少细胞凋亡，并且降低血管再狭窄的可能。

本研究结果显示, 实验 A、B、C 组血清 CK、LDH 均显著低于糖尿病组 ($P<0.05$); 糖尿病组、实验 A、B 组血清 TGF- β 1、TNF- α 显著高于对照组 ($P<0.05$); 实验 B、C 组血清 TGF- β 1、TNF- α 显著低于糖尿病组 ($P<0.05$); 实验 B、C 组的 MDA 含量、实验 A、B、C 组的 ADP 含量显著低于糖尿病组 ($P<0.05$), 实验 B、C 组的 SOD 活性、ATP 含量、实验 A、B、C 组的 AMP 含量显著高于糖尿病组 ($P<0.05$)。表明曲美他嗪在糖尿病的治疗中对大鼠心肌损害的保护作用较好, 且剂量的适当增加可以提高临床疗效,。因此认为, 适当剂量的曲美他嗪在糖尿病大鼠心肌损害治疗中具有较高的临床应用价值。

综上所述, 曲美他嗪对糖尿病大鼠心肌损害具有明显的保护作用, 且在一定范围内适当的增加剂量能够增加曲美他嗪对心肌损害保护作用的效果, 临床治疗时应当合理选择美他嗪的使用剂量, 以缓解患者的病情, 提高糖尿病的临床治愈率。

【参考文献】

- [1]胡越成, 张琦, 丛洪良.曲美他嗪对心肾功能的保护作用[J].中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(1);98-100.
- [2]徐 勤, 郭建丽.2008- 2011 年北京某大学教职工糖尿病患病前瞻性调查及影响因素分析.实用预防医学,2013,20(1):35-37.
- [3]段云燕, 赵雯, 张军. 糖尿病心肌病发病机理研究进展 [J] . 心血管病学进展, 2011, 32(4) : 524 — 527.
- [4]Grynberg A.Effectors of fatty acid oxidation reduction: promising new anti-ischaemic agents.Curr Pharm Des,2005;11(4):489-509.
- [5]Yoon JW, Cho BJ, Park HS, et al. Differential effects of trimetazidine on vascular smooth muscle cell and endothelial cell in response to carotid artery balloon injury in diabetic rats.Int J Cardiol,2013 ,167(1):126-133.