

锌对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响

陈璇¹, 周方圆², 魏小飞³, 吴冰¹, 汪悦^{4*}

(¹南京中医药大学护理学院, 江苏 南京 210046; ²南京中医药大学翰林学院, 江苏 泰州 225300; ³镇江高等专科学校, 江苏 镇江 212000; ⁴南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210046)

[摘要] 目的: 观察补锌对 2 型糖尿病大鼠糖、脂代谢的影响, 并探讨作用机制。方法: 采用高糖高脂饲料喂养 8 周后, 腹腔注射 30 mg/kg 链脲佐菌素 (STZ) 制备 2 型糖尿病大鼠模型。将造模成功的大鼠随机分为模型组和硫酸锌低、中、高剂量组, 另设同龄大鼠为正常对照组。硫酸锌组按照低剂量 [1.6 mg/(kg·d)]、中剂量 [3.2 mg/(kg·d)]、高剂量 [6.4 mg/(kg·d)] 每日灌胃补锌, 模型组与正常对照组仅给予等量纯净水。灌胃 6 周后检测大鼠血清锌、糖、脂代谢、氧化应激和炎症的相关指标, 包括空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、游离脂肪酸 (FFA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、丙二醛 (MDA)、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 及白细胞介素 (IL)-6。结果: 补锌可以显著升高 2 型糖尿病大鼠血清锌水平, 降低 FBG、FINS、HOMA-IR 及血清 TC、TG、LDL-C、FFA 水平, 升高血清 HDL-C 浓度, 增加抗氧化酶的活性, 减少脂质过氧化物和炎症因子的产生, 且以高剂量补锌组效果最佳。结论: 补锌可以改善 STZ 诱导的 2 型糖尿病大鼠糖、脂代谢异常, 可能与锌的抗氧化和抗炎作用机制有关。

[关键词] 锌; 2 型糖尿病; 代谢; 氧化应激; 炎症因子

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)10-1377-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20151009

Zinc supplementation improves glucose and lipid metabolism in type 2 diabetic rats

Chen Xuan¹, Zhou Fangyuan², Wei Xiaofei³, Wu Bing¹, Wang Yue^{4*}

(¹School of Nursing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046; ²Hanling College of Nanjing University of Chinese Medicine, Taizhou 225300; ³Zhenjiang College, Zhenjiang 212000; ⁴the First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] **Objective:** This study was conducted to explore whether zinc supplementation improves the disturbance of glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats and how did these produce. **Methods:** T2DM rat model was established by feeding with high-sucrose-fat diet for 8 weeks followed by streptozotocin (STZ) (30 mg/kg, i.p). T2DM rats were randomly divided into four groups. The zinc supplementation groups were respectively administrated 1.6 mg/kg, 3.2 mg/kg and 6.4 mg/kg elemental zinc as zinc sulfate by gavage, while both the normal control group and untreated diabetic group received ultrapure water. After 6 weeks, we detected the indexes about serum zinc, blood glucose, lipid metabolism, oxidative stress and inflammatory cytokines, which including fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), free fatty acids (FFA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-PX), malonaldehyde (MDA), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin (IL)-6. The results indicated that zinc supplementation significantly increased serum zinc and HDL-C levels and reduced FBG, FINS, HOMA-IR and serum TC, TG, LDL-C, FFA levels. The activities of antioxidant enzymes were significantly enhanced, while inflammatory cytokines were decreased in the zinc supplementation groups. The high dose of the zinc supplementation group (6.4 mg/kg·d) showed the best curative effects. **Conclusion:** The present study showed that zinc supplementation could improve metabolic disturbance of type 2 diabetic rats, and that could be related to augmenting antioxidant and anti-inflammatory ability.

[Key words] zinc; type 2 diabetes mellitus (T2DM); metabolism; oxidative stress; inflammatory cytokines

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(10): 1377-1382]

[基金项目] 江苏省高校优势学科建设工程项目 (YSHL0301-01)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: wangyuephd@126.com

糖尿病是一种重要的公共卫生疾病,目前发病率正逐年上升。2013 年国际糖尿病联盟(IDF)统计,全球糖尿病患者人数已达 3.82 亿,占成人总数 8.3%,预计到 2035 年,糖尿病患者人数将达到 5.92 亿^[1]。

2 型糖尿病是糖尿病的主要类型,占糖尿病总人数的 90%左右^[2]。其主要特点为胰岛素抵抗、高胰岛素血症和胰岛 β 细胞功能受损。胰岛素抵抗会使脂肪组织释放游离脂肪酸入血,使血液中的甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)下降^[3]。因此糖尿病不仅有糖代谢紊乱,同时还伴随脂代谢紊乱^[4]。虽然目前发病机制仍未明确,近年研究发现,除了遗传和环境因素之外,氧化应激和炎症在糖尿病的发生、发展中也具有重要作用^[5]。氧化应激产生的 ROS 可以损伤胰岛 β 细胞、激活相关信号通路加重糖尿病及其并发症^[6]。炎症因子的释放介导细胞内的炎症反应,致使胰岛素信号转导受阻,从而诱发胰岛素抵抗使血糖升高^[7]。

锌是人体所必需的微量元素,在机体生长、发育,细胞分化、增殖以及免疫、内分泌等生理过程中发挥重要作用^[8]。锌还是很多酶和蛋白质的辅助因子,具有抗氧化、抗炎作用^[9]。早在 80 年前 Scott 等^[10]就发现锌与糖尿病密切相关。糖尿病的发生、发展可能与其缺锌有关^[11-12]。很多研究显示补锌可以改善 2 型糖尿病的症状,降低糖化血红蛋白(HbA1c)水平,降低血脂^[13-14],但其机制不明。

因此,本研究通过高糖高脂饮食联合低剂量链脲佐菌素(STZ)诱导 2 型糖尿病大鼠模型,观察补锌对糖尿病大鼠糖、脂代谢紊乱的影响,检测氧化应激及炎症因子水平,并探索补锌改善糖尿病大鼠糖、脂代谢紊乱的作用机制。

1 材料与方 法

1.1 材 料

健康雄性 SD 大鼠 48 只,体重 110~130 g,由南京医科大学动物实验中心提供 [合格证号 SCXK(苏)2013-0005]。每笼 4 只分笼饲养于江苏省中西医结合医院动物房,湿度 40%~60%,室温 16~26℃。12 h 光照与 12 h 黑暗的正常生理周期。给予自由进食、进水。

STZ(Sigma 公司,美国),用时以 pH 4.5 的 0.1 mol/L 枸橼酸缓冲液配置成 0.25% 的 STZ 溶液。硫酸锌购自连云港友进食品添加剂技术开发有限公司,使用前用纯净水配置成 0.2% 硫酸锌溶液备用。

1.2 方 法

1.2.1 糖尿病大鼠模型的制备

糖尿病大鼠模型的制备采用高糖高脂饮食:猪油 10%、蔗糖 20%、胆固醇 2.5%、胆酸盐 1%、常规饲料 66.5%(南京君科生物工程有限公司),同时联合低剂量 STZ 腹腔注射。高糖高脂饮食 8 周后,禁食 12 h (20:00 pm—8:00 am),腹腔注射链脲佐菌素(STZ)30 mg/kg。链脲佐菌素注射之前溶于 0.1 mol/L pH4.5 的枸橼酸缓冲液中。正常对照组腹腔注射枸橼酸缓冲液。STZ 注射后禁食不禁水 72 h 后尾静脉取血测血糖,血糖 ≥ 16.7 mmol/L 的大鼠确定为造模成 2 型糖尿病大鼠模型。

1.2.2 分 组 设 计

造模前设一组正常对照组,共 8 只,造模后所有糖尿病大鼠进一步分成 4 组,包括糖尿病对照组和低中高剂量补锌组。均采用普通饲料喂养(由江苏省中西医结合医院提供),正常对照组和糖尿病对照组给予纯水灌胃,糖尿病治疗组每天分别给予 1.6、3.2、6.4 mg/kg 的硫酸锌溶液灌胃,连续给药 6 周。补锌的剂量参照“人和动物间按体表面积折算的等效剂量比值”,依据 WHO 正常人每日推荐量 RNI 值进行换算^[15]。

1.2.3 血清标本采集

处死前禁食 12 h,10%水合氯醛麻醉,心脏穿刺采血收集于干燥的试管中,3 000 r/min 4℃离心 15 min (北京医用离心机厂,型号:LDZ5-2)。取上层血清分装保存在-20℃冰箱。

1.2.4 血清锌和糖、脂代谢指标的检测

分别于造模前、造模后 3 d、干预结束后尾静脉采血各测 1 次空腹血糖(FBG)。FBG 检测使用快速血糖仪(美国强生医疗器械有限公司)测定,检测方法为葡萄糖氧化酶法。

采用离心分装的血清检测血清锌、空腹胰岛素(FINS)和总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、HDL-C、LDL-C。血清锌检测采用比色法,试剂盒购自南京建成生物制剂有限公司。FINS 检测采用放射免疫法,试剂盒购自美国 Cayman 公司。TC、TG、HDL-C、LDL-C 检测采用酶法,试剂盒购自南京建成生物制剂有限公司。游离脂肪酸(FFA)采用改良比色法,试剂盒购自美国 Cayman 公司。操作步骤均参照产品说明书。计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FINS(μ U/mL) \times FBG (mmol/L) / 22.5。

1.2.5 血清抗氧化酶、脂质过氧化产物的检测

血清超氧化物歧化酶(SOD)活性检测采用黄嘌呤

呤氧化酶法,谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性检测采用化学比色法,丙二醛(MDA)含量检测采用硫代巴比妥酸法,试剂盒均购自南京建成生物制剂有限公司,具体检测方法均参照产品说明书。

1.2.6 炎症因子 IL-6、TNF-α 的检测

血清 IL-6、TNF-α 水平采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,采用商业试剂盒检测,试剂盒均购自南京建成生物制剂有限公司,具体检测方法均参照产品说明书。

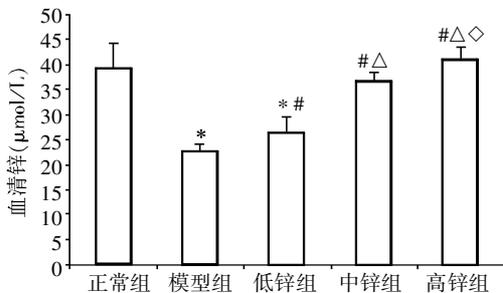
1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计分析软件进行计算,数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,组间比较采用 SNK 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 锌对 2 型糖尿病大鼠血清锌水平的影响

模型组大鼠血清锌水平较正常组显著下降($P < 0.05$),补锌 6 周后,低、中、高锌组血清锌水平较模型组均有升高($P < 0.05$),与正常组相比,仅低锌组血清锌水平显著低于正常组($P < 0.05$),各补锌组之间差异均有统计学意义($P < 0.05$,图 1)。



与正常组相比, * $P < 0.05$;与模型组相比, # $P < 0.05$;与低锌组相比, Δ $P < 0.05$;与中锌组相比, ◇ $P < 0.05$ ($n=8$)。

图 1 干预后各组大鼠血清锌水平的比较

Figure 1 Comparison of zinc level in serum of rats in different groups after intervention

2.2 锌对 2 型糖尿病大鼠 FBG、FINS 和 HOMA-IR 水平的影响

干预前各组糖尿病大鼠血糖值均比正常组明显升高($P < 0.05$),各补锌组与模型组之间 FBG 无差异($P > 0.05$),补锌干预后,糖尿病模型组及各剂量补锌组 FBG 均较干预前有显著下降 ($P < 0.05$)。但组间比较,各组糖尿病大鼠血糖值仍显著高于正常组($P < 0.05$,表 1)。

干预后模型组大鼠 FINS 水平和 HOMA-IR 较正常组显著升高($P < 0.05$),各补锌组较模型组相

表 1 干预前后各组大鼠 FBG 值比较

Table 1 Comparison of FBG value of rats in different groups before and after intervention($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	干预前 FBG(mmol/L)	干预后 FBG(mmol/L)
正常组	5.35 ± 0.58	5.15 ± 1.16
模型组	22.55 ± 2.38*	18.11 ± 4.57*▲
低锌组	23.90 ± 1.61*	16.06 ± 4.96*▲
中锌组	23.78 ± 2.34*	16.69 ± 4.60*▲
高锌组	23.63 ± 1.77*	14.18 ± 2.05*▲

与正常组相比, * $P < 0.05$;与干预前相比, ▲ $P < 0.05$ 。

表 2 干预后各组大鼠 FINS 和 HOMA-IR 的比较

Table 2 Comparison of FINS and HOMA-IR of rats in different groups after intervention ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	FINS(μU/mL)	HOMA-IR
正常组	0.70 ± 0.08	0.16 ± 0.05
模型组	1.53 ± 0.13*	1.22 ± 0.31*
低锌组	1.20 ± 0.08*#	0.87 ± 0.31*#
中锌组	1.10 ± 0.08*#Δ	0.82 ± 0.25*#
高锌组	0.75 ± 0.09*#Δ◇	0.47 ± 0.10*#Δ◇

与正常组相比, * $P < 0.05$;与模型组相比, # $P < 0.05$;与低锌组相比, Δ $P < 0.05$;与中锌组相比, ◇ $P < 0.05$ 。

比均有显著下降($P < 0.05$)。不同剂量补锌组组间比较,随着剂量的升高,FINS 和 HOMA-IR 均有显著下降($P < 0.05$,表 2)。

2.3 锌对 2 型糖尿病大鼠脂代谢指标的改变

与正常组相比,模型组大鼠血清中 TC、TG、LDL-C 与 FFA 均显著升高 ($P < 0.05$),HDL-C 呈下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。各补锌组 TC 含量均有下降趋势,其中,中剂量补锌组和高剂量补锌组与模型组相比差异显著($P < 0.05$);各补锌组血清 TG 含量均有下降趋势,仅高锌组与模型组相比差异显著($P < 0.05$)。与模型组相比,中剂量和高剂量补锌组上升显著 ($P < 0.05$);各补锌组 LDL-C 和 FFA 含量均显著下降($P < 0.05$)。各补锌组组间比较,中锌组和高锌组 TC、LDL-C、FFA 均比低锌组改善明显($P < 0.05$),高锌组 HDL-C 升高水平优于低锌组($P < 0.05$)。高锌组与中锌组相比,仅 FFA 下降显著($P < 0.05$,表 3)。

2.4 锌对 2 型糖尿病大鼠血清氧化应激指标的影响

模型组与正常组大鼠相比,血清 MDA 水平显著升高($P < 0.05$),血清 GSH-Px、SOD 水平显著降低($P < 0.05$)。与模型组相比,各补锌组 MDA 水平下降显著($P < 0.05$);中剂量和高剂量 GSH-Px、SOD 水平均明显上升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各补锌组组间比较,高锌组 3 个指标改善均明显优于低锌组和中锌组($P < 0.05$,表 4)。

表 3 干预后各组大鼠血脂的比较

Table 3 Comparison of serum lipid of rats in different groups after intervention (mmol/L, n=108)

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C	FFA
正常组	1.62 ± 0.30	0.49 ± 0.08	0.95 ± 0.13	0.39 ± 0.04	90.57 ± 4.10
模型组	2.09 ± 0.26*	0.73 ± 0.09*	0.78 ± 0.04*	0.49 ± 0.07*	206.71 ± 12.14*
低锌组	1.89 ± 0.24*	0.68 ± 0.19*	0.89 ± 0.12#	0.39 ± 0.12**	199.13 ± 4.14**
中锌组	1.45 ± 0.21*#△	0.60 ± 0.05	0.92 ± 0.06#	0.25 ± 0.02*#△	186.90 ± 3.60*#△
高锌组	1.33 ± 0.20*#△	0.54 ± 0.08#	1.01 ± 0.07#△	0.22 ± 0.04*#△	158.13 ± 4.84*#△◇

与正常组相比, *P < 0.05; 与模型组相比, *P < 0.05; 与低锌组相比, △P < 0.05; 与中锌组相比, ◇P < 0.05。

表 4 干预后各组大鼠氧化指标的比较

Table 4 Comparison of oxidative indexes of rats in different groups after intervention (x ± s, n=8)

组别	MDA(μmol/L)	GSH-Px(mU/mL)	SOD(U/mL)
正常组	8.68 ± 2.20	28.72 ± 1.62	114.38 ± 10.60
模型组	26.18 ± 2.98*	17.30 ± 0.79*	79.15 ± 5.65*
低锌组	22.33 ± 2.35**	18.75 ± 1.55*	81.95 ± 6.23*
中锌组	17.91 ± 1.98*#△	21.13 ± 1.08**	94.85 ± 5.31*#△
高锌组	13.42 ± 1.85*#△◇	25.05 ± 3.85*#△◇	108.86 ± 9.73*#△◇

与正常组相比, *P < 0.05; 与模型组相比, *P < 0.05; 与低锌组相比, △P < 0.05; 与中锌组相比, ◇P < 0.05。

2.5 锌对 2 型糖尿病大鼠血清 TNF-α、IL-6 水平的影响

模型组大鼠血清中 TNF-α、IL-6 均明显升高, 与正常组相比差异有统计学意义(P < 0.05)。各补锌组 TNF-α、IL-6 均呈下降趋势, 其中, 除低锌组 TNF-α 下降无统计学差异外, 其余各组 TNF-α、IL-6 与模型组相比差异均有统计学意义(P < 0.05)。各补锌组组间比较, 中锌组和高锌组 TNF-α、IL-6 下降水平显著优于低锌组(P < 0.05); 中锌组与高锌组相比, TNF-α、IL-6 下降差异有统计学意义(P < 0.05, 表 5)。

表 5 干预后各组大鼠炎症因子的比较

Table 5 Comparison of inflammatory cytokines of rats in different groups after intervention(pg/mL, n=8)

组别	TNF-α	IL-6
正常组	160.77 ± 13.08	145.50 ± 4.23
模型组	266.26 ± 20.29*	263.46 ± 10.16*
低锌组	251.80 ± 19.18*	246.06 ± 5.73**
中锌组	223.22 ± 5.88*#△	201.88 ± 7.56*#△
高锌组	199.42 ± 6.66*#△◇	188.40 ± 7.39*#△◇

与正常组相比, *P < 0.05; 与模型组相比, *P < 0.05; 与低锌组相比, △P < 0.05; 与中锌组相比, ◇P < 0.05。

3 讨论

2 型糖尿病的基本机制是胰岛素抵抗和 β 细胞功能不全。本研究参照采用高糖高脂饮食导致大鼠肥胖和胰岛素抵抗, 低剂量 STZ 诱导胰岛 β 细胞部分损害导致胰岛素分泌相对不足。两者联合造模与

人类 2 型糖尿病的发病机制相似^[16]。研究结果显示, 糖尿病未干预组糖、脂代谢指标如 FBG、FINS、血清 TC、TG、LDL-C、FFA 水平升高, HDL-C 水平降低, 表明糖尿病大鼠存在糖代谢和脂代谢紊乱。

糖尿病模型组血清锌水平显著低于正常组, 与 Aguilar 等^[17]研究结果一致, 说明糖尿病体内锌含量降低, 有研究显示这主要与糖尿病长期高血糖状态形成高渗尿有关, 从而导致肾小管对锌的重吸收障碍, 使尿锌排出增多^[18]。Kinlaw 等^[19]通过研究锌的耐受试验证实, 糖尿病患者锌的吸收会降低, Isbir 等^[20]报道糖尿病患者因存在高尿锌, 将会导致血清锌 20% 的缺乏。口服补锌可以提高糖尿病血清锌水平, 本研究显示中剂量组、高剂量组血清锌水平与模型组相比显著升高, 与正常组相比差异无统计学意义, 而低锌组与模型组相比血清锌水平无显著改变, 说明正常摄入量对缺锌的糖尿病大鼠来说远远不够, 中剂量、高剂量补锌可以提高糖尿病体内血清锌水平, 并且能够达到正常大鼠水平。

补锌后各糖尿病组大鼠糖脂水平均发生一定的变化, 干预后血糖均较干预前显著下降, 空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数也显著改善, 并且以高剂量变化最大。而糖尿病模型组 FBG 干预后较干预前有显著下降, 推测其原因与改变大鼠饮食有关, 造模成功后, 所有大鼠均给予普通饲料, 模拟正常饮食。高剂量补锌组血脂改变均较模型组有显著意义, 表明补锌可以改善糖尿病脂质紊乱, 这与 Jayawardena 等^[4]研究结果一致。

氧化应激是糖尿病胰岛素抵抗和多种慢性并发症不同发病机制的共同通路。糖尿病时自由基产生增多和抗氧化能力减弱, 使产生的活性氧不能被及时清除, 由此引起机体氧化应激状态。补充外源性抗氧化剂可以通过减少自由基的产生、直接淬灭体内自由基及增强机体的抗氧化能力, 减少细胞的氧化损伤, 对糖尿病的发生发展起到一定的阻断作用。

近年研究指出 2 型糖尿病是一种炎症性疾病^[21], TNF-α 和 IL-6 是其独立危险因素^[22], 与胰岛

素抵抗密切相关。TNF- α 可以通过多种途径导致糖尿病的发生,如诱导 IRS-1 丝氨酸磷酸化,抑制胰岛素受体(IR)的酪氨酸激酶活性,影响胰岛素信号转导^[23];下调脂肪细胞的葡萄糖转运因子-4 (GLUT4)^[24],抑制胰岛素刺激下的葡萄糖摄取;抑制脂蛋白脂酶(LPL)活性,促进脂肪细胞内的脂肪分解,使 FFA 浓度升高。IL-6 可以增加脂肪细胞的脂解,使游离脂肪酸增加,促进脂质氧化、抑制脂肪组织脂蛋白酯酶活性而对抗胰岛素作用^[25]。

锌是一种很重要的微量营养素,不仅具有抗氧化作用,同时还具有抗炎作用^[26]。此外,研究发现糖尿病患者体内锌含量降低^[27]。而体外补锌可以提高糖尿病体内血清锌水平,从而改善糖尿病症状^[28-29]。锌具有胰岛素样作用^[30],可以增加胰岛素信号通路的活性,发挥抗糖尿病的作用^[31]。锌还可以通过抑制氧化应激反应蛋白的活性,降低血胆固醇^[14]。有研究通过对文献的全面分析指出补锌可以作为一种治疗手段,对改善血糖和血脂代谢紊乱都有益处^[32]。锌对糖尿病糖、脂代谢的改善可能与锌的抗氧化、抗炎作用有关。

本研究显示补锌可以提高糖尿病大鼠 SOD、GSH-Px 活性,降低脂质过氧化物 MDA 含量。SOD 是重要的抗氧化酶,是细胞与自由基反应的第一道防线,可以有效清除机体产生的超氧阴离子。锌参与构成 Cu/ZnSOD,同时也是 SOD 的辅酶。锌可以激活体内 GSH-Px,缺锌可使体内有活性的 GSH-Px 数量减少,导致过氧化脂质生成增多,而使 GSH-Px 消耗增多导致其活性下降。补锌可以通过提高 SOD、GSH-Px 活性升高,加速对自由基的清除,减少其对胰岛细胞的损伤^[33-34],此外,补锌可以增加含锌的抗氧化酶活性,减少自由基的生成,阻止自由基引发的脂质过氧化反应,从而降低血脂的生成。

缺锌可以导致氧化应激,激活单核巨噬细胞,引起炎症因子如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 生成增加^[35]。补锌可以降低炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的浓度^[26,36]。本研究也提示补锌能有效减少糖尿病大鼠外周血中炎症因子 TNF- α 和 IL-6。因此,本研究证实补锌能够有效改善糖尿病大鼠糖、脂代谢的紊乱,这可能与补锌减轻糖尿病大鼠体内的氧化应激和炎症反应有关。

本研究还发现在一定剂量范围内锌对 2 型糖尿病糖脂代谢、氧化应激及炎症因子的作用随着补锌剂量的升高而更显著,本研究以 6.4 mg/(kg·d) 剂量最佳。但是本研究尚存在一些不足。更高剂量的

锌是否对改善糖尿病糖脂、氧化应激和炎症因子的效果更好,还需要今后选择更高剂量进行继续研究。另外,WHO 提出成人可耐受最高摄入量为 45 mg/d。但本研究 6.4 mg/(kg·d) 的剂量换算到成人则为 60 mg/d,高于 WHO 的可耐受最高摄入量。长期服用是否会对糖尿病患者产生不良反应,这也需要在今后的实验中继续观察。

[参考文献]

- [1] Guariguata L. Contribute data to the 6th edition of the IDF Diabetes Atlas[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2013,100(2):280-281
- [2] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*,2014,37(Suppl 1):S81-S90
- [3] Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus [J]. *Nat Clin Practice Endocrinol Metab*,2009,5(3):150-159
- [4] Jayawardena R,Ranasinghe P,Galappaththy P,et al. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetol Metabolic Syndrome*,2012,4(1):13
- [5] Donath MY,Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease[J]. *Nat Rev Immunol*,2011,11(2):98-107
- [6] Maritim AC,Sanders RA,Watkins JB III. Diabetes,oxidative stress,and antioxidants: a review[J]. *J Biochem Mol Toxicol*,2003,17(1):24-38
- [7] Pedersen BK. IL-6 signalling in exercise and disease[J]. *Biochem Soc Trans*,2007,35(5):1295-1297
- [8] Fatmi W,Kechrid Z,Nazroglu M,et al. Selenium supplementation modulates zinc levels and antioxidant values in blood and tissues of diabetic rats fed zinc-deficient diet [J]. *Biol Trace Elem Res*,2013,152(1):243-250
- [9] Judith J,Wolfram K,Lothar R. Zinc and diabetes-clinical links and molecular mechanisms[J]. *J Nutritional Biochemistry*,2009,20(6):399-417
- [10] Scott DA. Crystalline insulin [J]. *Biochem J*,1934,28(4):1592-1602
- [11] Basaki M,Saeb M,Nazifi S,et al. Zinc,copper,iron,and chromium concentrations in young patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Biol Trace Elem Res*,2012,148(2):161-164
- [12] Chen H,Tan C. Prediction of type-2 diabetes based on several element levels in blood and chemometrics [J]. *Biol Trace Elem Res*,2012,147(1-3):67-74
- [13] Al-Marouf RA,Al-Sharbatti SS. Serum zinc levels in diabetic patients and effect of zinc supplementation on glycemic control of type 2 diabetics[J]. *Saudi Med J*,

- 2006,27(3):344-350
- [14] Gunasekara P, Hettiarachchi M, Liyanage C, et al. Effects of zinc and multimineral vitamin supplementation on glycemic and lipid control in adult diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2011, 4(1):53-60
- [15] 周姝含, 谢林, 张娅婕, 等. 锌、维生素 C 联合应用对糖尿病小鼠降血糖作用的研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2009, 19(12):2779-2780, 2956
- [16] Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening[J]. *Pharmacol Res*, 2005, 52(4):313-320
- [17] Aguilar MV, Saavedra P, Arrieta FJ, et al. Plasma mineral content in type-2 diabetic patients and their association with the metabolic syndrome[J]. *Ann Nutr Metab*, 2007, 51(5):402-406
- [18] Özcelik D, Tuncdemir M, Öztürk M, et al. Evaluation of trace elements and oxidative stress levels in the liver and kidney of streptozotocin-induced experimental diabetic rat model [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2011, 30(4):356-363
- [19] Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, et al. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus[J]. *Am J Med*, 1983, 75(2):273-277
- [20] Isbir T, Tamer L, Taylor A, et al. Zinc, copper and magnesium status in insulin-dependent diabetes[J]. *Diabetes Res*, 1994, 26(1):41-45
- [21] Cucak H, Grunnet LG, Rosendahl A. Accumulation of M1-like macrophages in type 2 diabetic islets is followed by a systemic shift in macrophage polarization[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 95(1):149-160
- [22] Wang X, Bao W, Liu J, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(1):166-175
- [23] Hotamisliçil GS, Peraldi P, Caro JF, et al. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity induced insulin resistance[J]. *Science*, 1996, 271(5249):665-668
- [24] Szalkowski D, White-Carrington S, Berger J, et al. Anti-diabetic thiazolidinediones block the inhibitory effect of TNF- α on differentiation, insulin-stimulated glucose uptake and gene expression in 3T3-L1 cells[J]. *Endocrinology*, 1995, 136(4):1474-1481
- [25] Path G, Bornstein SR, Gurniak M, et al. Human breast adipocytes express interleukin-6 (IL-6) and its receptor system; increased IL-6 production by beta-adrenergic activation and effects of IL-6 on adipocyte function[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(5):2281-2288
- [26] Bao B, Prasad AS, Beck FW, et al. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects; a potential implication of zinc as an atheroprotective agent[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(6):1634-1641
- [27] Aguilar MV, Saavedra P, Arrieta FJ, et al. Plasma mineral content in type-2 diabetic patients and their association with the metabolic syndrome[J]. *Ann Nutr Metab*, 2007, 51(5):402-406
- [28] Wang X, Li H, Fan Z, et al. Effect of zinc supplementation on type 2 diabetes parameters and liver metallothionein expressions in Wistar rats [J]. *J Physiol Biochem*, 2012, 68(4):563-572
- [29] Zhu K, Nie S, Li C, et al. Antidiabetic and pancreas-protective effects of zinc threoninate chelate in diabetic rats may be associated with its antioxidative stress ability [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2013, 153(1-3):291-298
- [30] Vardatsikos G, Pandey NR, Srivastava AK. Insulinomimetic and anti-diabetic effects of zinc[J]. *J Inorg Biochem*, 2013, 120(5):8-17
- [31] Jansen J, Rosenkranz E, Overbeck S, et al. Disturbed zinc homeostasis in diabetic patients by in vitro and in vivo analysis of insulinomimetic activity of zinc[J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(11):1458-1466
- [32] Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappaththy P, et al. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2012, 4(1):13
- [33] Duzguner V, Kaya S. Effect of zinc on the lipid peroxidation and the antioxidant defense systems of the alloxan-induced diabetic rabbits[J]. *Free Radical Bio Med*, 2007, 42(10):1481-1486
- [34] Gunasekara P, Hettiarachchi M, Liyanage C, et al. Effects of zinc and multimineral vitamin supplementation on glycemic and lipid control in adult diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2011, 10(4):53-60
- [35] Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc [J]. *Exp Gerontol*, 2008, 43(5):370-377
- [36] Bao B, Prasad AS, Beck FW, et al. Zinc supplementation decreases oxidative stress, incidence of infection, and generation of inflammatory cytokines in sickle cell disease patients[J]. *Transl Res*, 2008, 152(2):67-80