

雌激素对雌性大鼠脂质代谢及血糖影响的研究

奚玲,李璐,张日华,黄琼,刘梦兰,刘云*

(南京医科大学第一附属医院老年医学科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨雌激素对SD大鼠脂质代谢及血糖的影响。方法:将40只7周龄的雌性SD大鼠随机分为4组:①对照组(Con组);②假手术组(sham组);③去卵巢组(OVX组);④去卵巢+雌激素替代组(OVX+E₂组)。术后定期记录体重,给予相应处理,20周龄时测量空腹血糖并进行糖耐量试验,心脏穿刺取血,检测血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),同时取腹部脂肪称重。结果:与对照组相比,OVX组大鼠体重明显增加,腹部脂肪重量增加,血浆中TC、TG和LDL-C含量明显增加,空腹血糖无异常改变,但存在一定程度的糖耐量异常。OVX+E₂组使用剂量雌激素替代治疗后,与对照组相比,体重明显减轻,腹部脂肪重量减轻,血脂无异常改变。结论:雌激素水平与体重呈负相关,雌激素水平下降可引起大鼠脂质代谢异常及胰岛素抵抗,补充雌激素后上述异常得到改善。

[关键词] 雌激素;雌激素替代治疗;脂质代谢;糖耐量异常

[中图分类号] R589.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)02-189-04

doi:10.7655/NYDXBNS20160212

Effects of estrogen on lipid metabolism and glucose of female rats

Xi Ling, Li Lu, Zhang Rihua, Huang Qiong, Liu Menglan, Liu Yun*

(Department of Gerontology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of estrogen on lipid metabolism and glucose. **Methods:** Forty 7-week-old female Sprague-Dawley rats were randomly divided into 4 groups, the control group (Con), sham-operated group (sham), ovariectomy (OVX) group and OVX rats given high dose E₂ treatment (OVX+ E₂). After being weighted, each group of rats were given corresponding processing. Nine weeks later, the change of visceral fat weight, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL) and glucose were measured. **Results:** Compared with the control group, the body weight and abdominal fat of OVX group increased significantly. There was a significant difference in the level of TG, TC and LDL between the control and OVX groups. But in the high dose E₂-treated OVX group it showed no significant differences. Compared with sham operation group rats, fasting blood glucose was of no difference in OVX group, but existed impairing glucose tolerance. **Conclusion:** The estrogen level was negatively correlated with the body weight, lower estrogen induced abnormal lipid metabolism and insulin resistance. But this phenomenon can be reversed after treated with estrogen.

[Key words] estrogen; estrogen replacement therapy; lipid metabolism; impaired glucose tolerance

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(02): 189-192]

围绝经期综合征一般发生在40~60岁女性之间,是由于雌激素等多种激素水平的急剧改变导致的以植物神经功能紊乱症状为主的症候群。其主要原因是卵巢功能的衰退,引起一系列生物学改变和

临床症状^[1]。雌激素在女性血脂及血糖代谢中扮演重要角色,并可影响女性的体脂分布。研究表明,女性在绝经后代谢综合征发病率明显增加^[2]。因此雌激素的降低及脂质代谢紊乱作为胰岛素抵抗及2型糖尿病等代谢类疾病的高危因素日益被学术界关注^[3-4]。本研究通过观察卵巢切除后大鼠体重、血脂、血糖及腹部脂肪重量的变化,同时术后予以补充雌二醇(E₂),在排除卵巢分泌的其他激素干扰下观察雌激素对大鼠糖脂代谢的影响,进一步探究雌

[基金项目] 国家自然科学基金(81070684);江苏省卫生厅兴卫工程重点个人项目(RC2011069);南京医科大学第一附属医院创新团队(20113012)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: liuyun@njmu.edu.cn

激素在代谢性疾病中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料

7周龄的健康雌性SD大鼠,动物购买并饲养在南京医科大学实验动物中心,饲养条件:大鼠每笼2~3只,饲养在恒温(22 ± 2)℃、恒湿(45 ± 5)%,人工光照明暗各12h的饲养室内,给予标准饲料和自来水,自由取食饮水。

1.2 方法

1.2.1 分组及造模

取7周龄雌性SD大鼠40只,适应性饲养1周后称重,随机分为4组:①对照组(Con组):共10只,正常饲养,未给予处理;②假手术组(Sham组):共10只,做背部双切口后仅切除卵巢周围少量脂肪组织后缝合,未切除卵巢,排除手术创伤对大鼠代谢的影响,术后存活10只;③去卵巢组(OVX组):共10只,戊巴比妥钠(100 mg/kg)腹腔注射麻醉后固定,两侧肋缘下两指,脊柱旁一指,碘伏消毒,背部双切口,依次切开皮肤、皮下组织、腹部肌肉,切口1.5~2.0 cm,止血钳分开切口,镊子移开腹内组织,在位于腰椎两侧肾后方一小球状物即卵巢,结扎卵巢动脉,切除双侧卵巢并在腹腔内注射少量青霉素,腹腔脏器复位后缝合肌肉及皮肤,碘伏消毒切口,术前及术后2 d均给予腹腔注射青霉素4万U预防感染,术后存活10只;④去卵巢+雌激素组(OVX+E₂组):共10只,予去卵巢组相同处理,术后存活10只。3组术后均给予正常饮食,伤口充分愈合后逐只进行阴道涂片,1次/d,观察阴道上皮细胞连续5 d处于动情间期可确认卵巢切除术成功,以证明每组符合实验要求。手术3周起OVX+E₂组给予每周2次颈后皮下注射雌二醇(β -estradiol 3,17-disulfate dipotassium salt, Sigma公司,美国)200 g/kg^[5],共注射9周,由于注射用雌激素为水溶性,因此其余组给予等量的PBS作为对照。

1.2.2 观察指标及方法

体重:术后3~12周,每周称重并记录。雌激素:多次眼底静脉取血,抗凝处理后取血浆,采用酶联免疫吸附剂测定雌激素水平。腹部脂肪重量:处死大鼠,打开腹腔,取出腹腔内脂肪组织,称取湿重,并记录。血脂:大鼠心脏穿刺取血,血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测量均由南京

医科大学第一附属医院医学实验室完成。血糖:大鼠于术后12周进行血糖测试。实验前所有大鼠饥饿12h,取尾静脉血,测瞬时血糖。然后给予腹腔注射葡萄糖(2 g/kg),分别于注射后15、30、60和120 min取尾静脉血测量血糖。

1.3 统计学方法

采用SPSS17.0统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$),多个样本均数间的比较采用单因素方差分析,组间两两均数比较采用LSD法, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 雌激素对体重及内脏脂肪的影响

为明确雌激素对大鼠体重的影响,本研究自术后3周起对OVX+E₂组大鼠注射雌激素。各组多次取血测量血浆雌激素水平,结果显示OVX组血浆雌激素水平[(39.43 \pm 6.8)pg/mL]明显低于对照组[(75.39 \pm 7.6)pg/mL]及假手术组[(73.25 \pm 5.6)pg/mL],而OVX+E₂组在给予外源性雌激素后血清雌激素[(632.27 \pm 27.6)pg/mL]远远高于正常水平,以上结果显示造模成功,符合实验要求。监测大鼠体重显示:与对照组相比,OVX组体重呈明显上升趋势,而OVX+E₂组体重呈现轻微下降趋势(图1A)。取大鼠腹部脂肪称重后发现,与对照组相比,OVX组腹部脂肪重量明显增加,而OVX+E₂组腹部脂肪重量明显降低(图1B)。上述结果表明,雌激素可以有效减少腹部脂肪的堆积,从而一定程度上影响SD大鼠的体重。

2.2 雌激素对血脂的影响

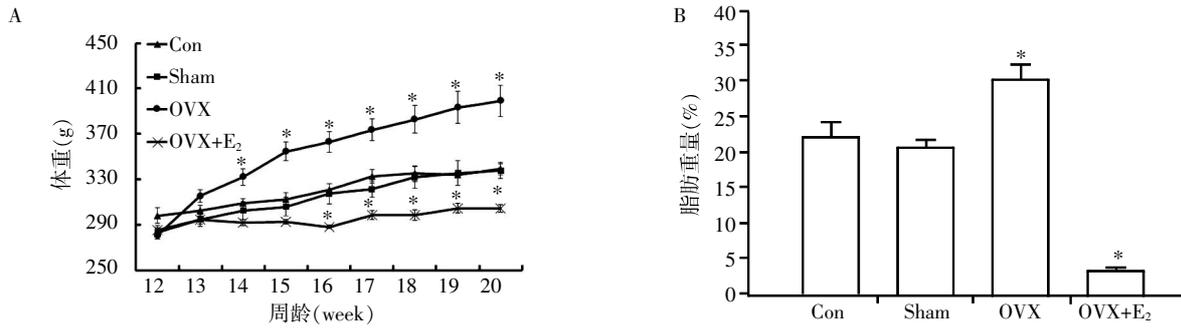
检测SD大鼠血脂表明,与对照组相比,OVX组TC、TG及LDL-C明显升高,HDL-C无明显改变。而OVX+E₂组血脂与对照组相比均无明显改变(图2)。以上结果表明SD大鼠体内的雌激素下降导致了血脂代谢异常,但补充雌激素后血脂代谢未出现明显异常。

2.3 雌激素对空腹及餐后血糖的影响

对各组大鼠进行糖耐量试验后发现,各组大鼠空腹血糖无明显差异,在腹腔注射糖水15 min后OVX组血糖水平明显高于对照组,且15 min血糖下降速度明显减慢,在120 min时血糖不能恢复到正常水平。OVX+E₂组与对照组血糖变化趋势基本相同(图3)。以上结果表明,雌激素水平降低导致SD大鼠出现糖耐量异常。

3 讨论

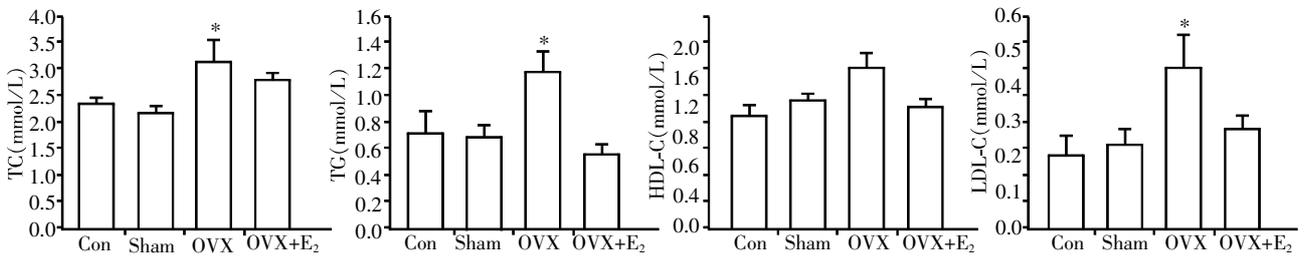
流行病学调查显示,女性在围绝经期及绝经后糖



A: 各组大鼠体重变化; B: 各组大鼠腹部脂肪重量。与正常对照组相比, * $P < 0.05$ ($n=10$)。

图 1 雌激素对大鼠体重及腹部脂肪重量的影响

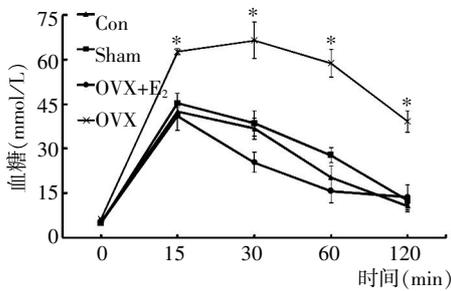
Figure 1 Effect of estrogen on body weight and visceral adipocyte lipid asretion



与正常对照组相比, * $P < 0.05$ ($n=10$)。

图 2 雌激素对大鼠血脂代谢的影响

Figure 2 Effect of estrogen on lipid metabolism related biochemical indicators



与正常对照组相比, * $P < 0.05$ ($n=10$)。

图 3 雌激素对大鼠糖耐量的影响

Figure 3 Effect of estrogen on intraperitoneal glucose tolerance test

尿病、心脑血管疾病及血脂代谢异常的发生率较绝经前明显增加^[1]。绝经期主要是由于卵巢功能衰竭,引起体内雌激素水平急剧下降,从而带来多种机体代谢改变。本研究对健康 SD 大鼠施行双侧卵巢切除术,造成其体内雌激素水平的剧烈下降,成功模仿绝经期妇女体内激素水平的剧烈波动。另外,本研究采取补充外源性雌激素的方式,系统地研究了体内雌激素水平改变导致的一系列生理指标变化。

本研究显示雌激素水平下降加速了体内脂肪的聚集,体重明显增加,并在一定程度上影响了全身脂肪的分布,内脏脂肪明显增加,这主要与 OVX 大鼠体内雌激素下降后食欲增加及基础代谢率降低导

致的食物摄入与能量支出失衡有关^[6]。Barros 等^[7]研究表明雌激素主要通过体内雌激素受体(estrogen receptor, ER)调节脂肪代谢。ER 是雌激素发挥生物学效应的重要作用元件,主要分为 ER α 和 ER β 两个亚型,广泛分布于多种组织,发挥多种重要作用。抑制成年雌性小鼠下丘脑中 ER 受体的活性,小鼠表现出明显的体重增加,内脏脂肪增加,食欲旺盛,糖耐量异常等一系列代谢综合征表现。

在血脂代谢方面,雌激素下降带来的血脂异常可能与绝经后雌激素对肝脏酯酶的抑制作用减低有关^[8-9]。雌激素与肝细胞上的 ER 受体结合增强肝脏对残留乳糜微粒的清除,并增加胆酸分泌,有利于体内胆固醇清除。研究表明血清内雌二醇的水平与血浆的 TC、TG 和 LDL-C 呈负相关,而与 HDL-C 呈正相关^[10]。而本研究提示,低雌激素水平伴随 TC、TG 及 LDL-C 明显增高, HDL-C 无显著变化,在雌激素替代治疗后血脂代谢异常得到了改善。Cotreau 等^[11]研究表明雌激素可以降低 LDL-C 10%~15%,升高 HDL-C 10%~15%,并在一定程度上降低血小板黏附。因此对于围绝经期妇女而言,雌激素替代治疗可以缓解由于激素水平剧烈变化带来的血脂代谢异常,从而在一定程度上降低心血管疾病的发生率。

本研究表明与对照组相比 OVX 大鼠存在明显

的糖耐量异常,给予糖水后,血糖升高速度明显加快,最高值高于正常水平,且下降减慢,120 min 后仍不能恢复正常水平。这可能与胰岛素的分泌高峰延迟及脂肪组织增多带来的胰岛素抵抗有关。体外补充高剂量雌激素,糖耐量异常得到了明显改善。由于肝脏、肌肉及脂肪组织是糖代谢的主要组织,因此雌激素通过与这些组织中广泛分布的 ER 作用影响了胰岛素信号通路的多个环节。同时雌激素对胰岛 β 细胞有一定保护作用,可以抑制其凋亡。雌激素通过 ER 直接与核因子 κ B 作用,抑制核转录活性从而抵抗核因子 κ B 所诱导的炎性细胞损伤及凋亡^[12]。此外,研究发现,细胞质游离钙水平升高可能是胰岛素抵抗有关的基础,胞液钙浓度增高使胰岛素靶细胞葡萄糖利用障碍。雌激素作为一种钙通道阻滞剂能降低胞液钙,增加胰岛素效应和葡萄糖利用,减轻胰岛素抵抗,降低血浆胰岛素水平^[13]。另外在注射大剂量雌激素后,小鼠体重下降,腹部脂肪减少,可在一定程度上降低由于腹型肥胖带来的胰岛素抵抗^[10]。

综上所述,雌激素作为人体内重要的激素参与多种组织的能量及物质代谢。通过多种作用机制影响脂肪组织的聚集及血脂代谢。低雌激素水平带来内脏脂肪聚集伴随血脂增高,并伴有糖耐量的异常。糖耐量异常作为 2 型糖尿病的前期,发展为 2 型糖尿病的几率极大^[14-15]。而低雌激素及脂质代谢异常又分别作为 2 型糖尿病独立高危因素,这些因素使绝经女性 2 型糖尿病发病率较绝经前大大增加。本研究表明,雌激素水平降低带来脂质代谢异常,增加 2 型糖尿病的发病几率,而在进行雌激素替代治疗后这一情况得到了有效改善。对于绝经女性而言同样存在着雌激素降低的现象,并因此带来一系列机体代谢的改变,临床研究表明,雌激素替代治疗可以一定程度上改善雌激素水平下降导致的血脂代谢异常及胰岛素抵抗,但使用剂量及其安全性仍有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 翁小平. 围绝经期妇女健康状况及相关影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(8): 1304-1305
- [2] 朱晓慧, 郭雯, 付真真, 等. 女性 2 型糖尿病患者绝经前后血清 CETP 活性的差异及其影响因素[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2014, 34(4): 482-485
- [3] Torrens J I, Sutton-Tyrrell K, Zhao X, et al. Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in midlife women: study of Women's Health Across the Nation [J]. *Menopause*, 2009, 16(2): 257-264
- [4] 符金香, 朱晓慧, 高贝贝, 等. 雌激素对 CETP 转基因小鼠糖代谢及胰岛功能影响的初步研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2014, 34(8): 1025-1028
- [5] Gogos A, van den Buuse M. Comparing the effects of 17 β -oestradiol and the selective oestrogen receptor modulators, raloxifene and tamoxifen, on prepulse inhibition in female rats [J]. *Schizophrenia Research*, 2015, 168(3): 634-639
- [6] Van Pelt RE, Gozansky WS, Wolfe P, et al. Estrogen or raloxifene during postmenopausal weight loss: adiposity and cardiometabolic outcomes [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(4): 1024-1031
- [7] Barros RP, Gustafsson JA. Estrogen receptors and the metabolic network [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(3): 289-299
- [8] Haverkamp F, Gasteyer C. A review of biopsychosocial strategies to prevent and overcome early-recognized poor adherence in growth hormone therapy of children [J]. *J Med Econ*, 2011, 14(4): 448-457
- [9] Faulds MH, Zhao C, Dahlman-Wright K, et al. The diversity of sex steroid action: regulation of metabolism by estrogen signaling [J]. *J Endocrinol*, 2012, 212(1): 3-12
- [10] 张媛媛, 张日华, 薛一, 等. 肥胖与雌激素的相互关系及其对子宫的作用研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(8): 1060-1065
- [11] Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(1): 33-60
- [12] Tiano JP, Delghingaro-Augusto V, Le May C, et al. Estrogen receptor activation reduces lipid synthesis in pancreatic islets and prevents beta cell failure in rodent models of type 2 diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(8): 3331-3342
- [13] Starcke S, Vollmer G. Is there an estrogenic component in the metabolic syndrome? [J]. *Genes Nutr*, 2006, 1(3-4): 177-188
- [14] 付麒, 王知笑, 唐伟, 等. 代谢综合征及高危人群空腹血糖与胰岛功能的关系[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(9): 1237-1242
- [15] 朱学云, 季宏, 计振民, 等. 代谢综合征 206 例临床分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2011, 31(12): 1853-1855

[收稿日期] 2015-06-23