

同时可以为其他肺癌治疗药物的研发提供参考。

REFERENCES

- [1] JAIN V K, JAIN B. Anthelmintic activity of ethanolic extract of bark of *Myrica esculenta* [J]. Int J Pharm Sci Res, 2010, 1(11): 129-131.
- [2] DAI G H, TONG Y L, REN Z M, et al. Effect of extract from bark of *Myrica rubra* on resisting human lung adenocarcinoma A549 cells *in vitro* [J]. Chin Arch Trad Chin Med(中华中医药学刊), 2013, 31(1): 81-82.
- [3] YANG L, CHANG C, CHEN L, et al. Antitumor principle constituents of *Myrica rubra* var. *acuminata* [J]. J Arg Food Chem, 2003, 51(10): 2974-2979.
- [4] PAUL A, DAS S, DAS J, et al. Diarylheptanoid-myricanone isolated from ethanolic extract of *Myrica cerifera* shows anticancer effects on HeLa and PC3 cell lines: signalling pathway and drug-DNA interaction [J]. J Integr Med, 2013, 11(6): 405-415.
- [5] PAUL A, DAS J, DAS S, et al. Anticancer potential of myricanone, a major bioactive component of *Myrica cerifera*: novel signaling cascade for accomplishing apoptosis [J]. J Acupunct Meridian Stud, 2013, 6(4): 188-198.
- [6] REN Z M, TONG Y L, DAI G H, et al. Effect of myricanone on tumor *in vitro* [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2014, 32(10): 2423-2425.
- [7] ZHANG J B, LIU J X, DI D L, et al. Advances in studies on macrocyclic diarylheptanoids from natural products [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2009, 39(8): 1263-1268.

收稿日期: 2014-04-22

二甲双胍对舒必利、利培酮所致大鼠糖脂代谢紊乱的影响

董介正¹, 马婉¹, 刘野², 盘圣明¹, 徐莲莲¹, 刘义¹(1.杭州市第七人民医院, 杭州 310013; 2.甘肃省中医院, 兰州 730000)

摘要: 目的 探讨二甲双胍防治抗精神病药舒必利、利培酮所致的大鼠体质量增加、糖脂代谢紊乱及肝脏脂质沉着的效果。方法 大鼠第 1~4 天予舒必利 25 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 或利培酮 0.05 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 灌胃, 从第 5 日起舒必利加至 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 或利培酮加至 0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 2 周后加用二甲双胍 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 总共给药周期为 8 周; 取基线, 3 d, 1 周, 2 周, 4 周, 6 周, 8 周 7 个时间点, 称取大鼠体质量, 测空腹血糖(fasting blood-glucose, FBS)及餐后 2 h 血糖(2-hour post-meal blood glucose, 2hPBG); 于实验第 8 周末检测血清果糖胺(fructosamine, FA)、胰岛素(insulin, IRS)水平血清胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 并取大鼠肝脏进行常规 HE 染色。结果 各时间点二甲双胍组与正常对照组各相关指标差异无统计学意义; 与正常对照组比较, 服用舒必利组、利培酮组大鼠在第 6 周、8 周末体质量、2hPBG、INS、FA 升高($P<0.05$), 8 周末 TC、TG、HDL-C 升高($P<0.05$), LDL-C 降低($P<0.05$), 而舒必利与利培酮组比较, 上述指标差异无统计学意义; 舒必利或利培酮合用二甲双胍的大鼠 6 周及 8 周末体质量、2hPBG、INS、FA 较单独使用舒必利或利培酮的大鼠更低($P<0.05$), 8 周末 TC、TG、HDL-C 更低($P<0.05$), LDL-C 较高($P<0.05$)。肝脏病理示舒必利及利培酮组大鼠肝细胞形态紊乱, 血管周围见多量白色脂肪浸润细胞, 且在距离血管较远的肝细胞也可见到脂质沉着; 舒必利或利培酮合用二甲双胍的大鼠肝细胞形态整齐, 血管周围及血管较远白色脂肪浸润细胞明显少于舒必利及利培酮组。结论 抗精神病药舒必利、利培酮可引起大鼠体质量增加、血糖升高、糖耐量异常、脂代谢紊乱及肝脏脂质沉着, 二甲双胍能有效地防治舒必利、利培酮所致的大鼠体质量增加及糖脂代谢紊乱, 并能减轻肝脏脂质沉着。

关键词: 二甲双胍; 舒必利; 利培酮; 糖脂代谢紊乱; 脂质沉着

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)01-0017-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.005

Effects of Metformin on Sugar Lipid Metabolic Disorder Caused by Sulpiride or Risperidone in Rats

DONG Jiezheng¹, MA Wan¹, LIU Ye², PAN Shengming¹, XU Lianlian¹, LIU Yi¹(1.The Seventh People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310013, China; 2.Traditional Chinese Medicine Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study using metformin to prevent and treat body weight increasing, sugar lipid metabolic disorder and liver lipid deposition which are caused by sulpiride or risperidone in rats. **METHODS** From 1 d to 4 d, sulpiride

基金项目: 杭州市科技发展计划项目(20110833B21); 浙江省中医药科学研究基金项目(2011ZB112); 杭州市卫生科技计划(一般)项目(2012A039); 浙江省中医药科技计划项目(20122B134)

作者简介: 董介正, 男, 硕士, 主治医师

Tel: (0571)85126583

E-mail: djzh105@126.com

25 mg·kg⁻¹·d⁻¹ or isperidone 0.05 mg·kg⁻¹·d⁻¹ was gavaged; and from the 5th day, sulpiride 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹ or isperidone 0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹ was gavaged; from 15th day, metformin 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ was added. The total period of dosing was 8 weeks. weight, fasting blood sugar(FBS) and postprandial 2 hours blood glucose(2hPBG) were measured at inbaseline, 3 d, 1st, 2nd, 4th, 6th and 8th week. At the end of 8th week, serum cholesterol(TC), triglyceride(TG), low density lipoprotein (LDL-C), high density lipoprotein(HDL-C), fructosamine(FA) and insulin(IRS) were measured, and HE staining in rat livers. **RESULTS** Compared with normal control group, all the indicators in metformin group had no significant statistical difference. At 6th and 8th week, rats weight, 2hPBG, INS and FA in sulpiride group or risperidone group were higher than normal control group($P<0.05$), rat weight, 2 HPBG, INS and FA in sulpiride+metformin group or rispidone+metformin group were lower than sulpiride group or rispidone group($P<0.05$). At the end of 8th week, TC, TG and HDL-C in sulpiride group or risperidone group were higher than normal control group($P<0.05$), LDL-C was lower($P<0.05$); TC, TG and HDL-C in sulpiride+metformin group or risperidone+metformin group were lower than sulpiride and risperidone group($P<0.05$), LDL-C were higher($P<0.05$). Liver HE staining pathologic examination showed that compared with normal control group, rat liver cells in sulpiride group and risperidone group arrangement were not neat, around the small blood vessels, there were more white fat cells and hepatocellular lipid calm far away from the blood vessels; sulpiride+metformin group and risperidone+metformin group had normal liver cells, there were moderate white fat cells, and there were not much hepatocellular lipid calm far away from the blood vessels. **CONCLUSION** Antipsychotics sulpiride and risperidone result in weight gain and glucolipid metabolic disorder in rats, just as clinical observation report, metformin effectively prevent and treat weight gain and glucolipid metabolic disorder, which are caused by sulpiride and risperidone.

KEY WORDS: metformin; sulpiride; risperidone; sugar lipid metabolic disorder; liver lipodosis

精神分裂症是临床最严重的精神疾病之一,严重影响患者个人及亲属的生活质量,给社会和家庭带来很大负担^[1]。舒必利和利哌酮是目前临床常用的抗精神病药物,临床研究证明,二者在发挥抗精神病药理作用的同时多有一定的不良反应,最常见的便是代谢综合征,包括体质量增加及糖脂代谢紊乱,这一问题严重影响精神分裂症患者的服药依从性,并增加心脑血管等终点事件的发生^[2],是严重困扰精神科医师的一大难题。二甲双胍^[3]是治疗 II 型糖尿病的一线药物,可降低 II 型糖尿病患者空腹及餐后高血糖。近年来研究发现,二甲双胍除了具有良好的降糖作用,还兼有控制体质量^[4]、调节血脂^[5]、心血管保护^[6]、轻度降血压^[7]等一系列作用。其机制可能是二甲双胍抑制胆固醇的生物合成和贮存,从而降低血甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)水平的作用,但对正常人无明显降血糖作用,对 II 型糖尿病单独应用时一般不引起低血糖,其安全性也较高^[3],理论上可用于防治抗精神病药所致的大鼠代谢综合征。2001 年 Adeneye 等^[8]研究报告,使用小剂量二甲双胍(20 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗利培酮所致胰岛素抵抗及血脂升高,优于格列本脲。但是本研究预实验当中却得到了与之不同结果,二甲双胍(20 mg·kg⁻¹·d⁻¹)不能很好降低服用利培酮大鼠的体质量、空腹血糖(fasting blood-glucose, FBS)及餐后 2 h 血糖(2-hour post-meal blood glucose, 2hPBG)、果糖胺(fructosamine, FA)及血脂,而服用 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 二甲双胍能很好地改善

上述指标。20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 二甲双胍对于成人来说是说明书范围内的低剂量,用于临床研究尚可,但对于大鼠这样小体积动物来说,剂量未免太小。Adeneye 等的研究结果在本研究预实验中并未得到重复,其结果是否可靠尚需进一步验证。通常来说动物个体愈小,每千克体质量剂量相对稍大,小儿用药剂量相对比成人大也是这个道理。研究中每千克大鼠通常剂量为 60 kg 成人 5 倍左右。Ehret 等^[9]Meta 分析表明,二甲双胍可减轻抗精神病药物患者的体质量、BMI、腰围及胰岛素抵抗,但在降低糖尿病发生风险上并无有统计学意义,无血脂方面研究结果,也无肝脏病理方面研究。本实验通过动物实验,探讨二甲双胍(100 mg·kg⁻¹·d⁻¹)早期干预防治临床常用抗精神病药舒必利和利哌酮所致的大鼠体质量增加、糖脂代谢紊乱及肝脏脂质沉着的效果,为进一步临床使用二甲双胍防治舒必利和利培酮所致的代谢综合征提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物

取 2 月龄 SD 大鼠 60 只,清洁级,♀♂各半,体质量 170~200 g,由浙江省医学科学院动物实验中心提供,实验动物许可证号:SCXK(浙)2008-0033。动物饲养条件,清洁级实验室,屏障环境使用许可证号:SYXK(浙)2008-0113,温度 24~26 °C,湿度 40%~70%,灭菌普通饲料饲养。

1.2 药物、试剂及仪器

盐酸二甲双胍片(深圳中联制药有限公司,规

格: 0.25 g, 批准文号: H20023370)、舒必利片(北京益民药业, 规格: 100 mg·片⁻¹, 批准文号: H11020849)及利培酮片(西安杨森制药, 规格: 1 mg·片⁻¹, 批准文号: H20010309); 大鼠胰岛素(insulin, INS)试剂盒(批号: 121447-200402)、大鼠低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)剂盒(批号: 110862-200607), 均由上海亨代劳试剂公司提供。

AU640 全自动生化分析仪(日本奥林巴斯); 半自动酶标仪(瑞士 TECAN); 强生稳步型 One Touch Surestep 血糖仪(美国强生)及配套的稳步试纸(美国强生)。

1.3 分组及给药

将大鼠按体质量用随机数字表法分为 6 组, 每组 10 只, 即正常对照组、二甲双胍组、舒必利组、舒必利+二甲双胍组、利培酮组、利培酮+二甲双胍组。分组完成后, 大鼠适应性地饲养 2 d, 称给药前体质量、FBS 和 2hPBC。各组总共给药周期为 8 周, 其中舒必利及利培酮按“小剂量开始, 逐渐加量”原则给药。正常对照组: 每只大鼠予生理盐水 3 mL 灌胃; 二甲双胍组: 每只大鼠予生理盐水 3 mL 灌胃, 2 周后给予二甲双胍 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹; 舒必利组: 第 1~4 天, 每只大鼠给予舒必利 25 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 从第 5 日开始, 舒必利加量至 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹; 舒必利+二甲双胍组: 舒必利给药同舒必利组, 2 周后加用二甲双胍 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹; 利培酮组: 第 1~4 天, 每只大鼠给予利培酮 0.05 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 从第 5 日开始, 利培酮加至 0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹; 利培酮+二甲双胍组: 利培酮给药同利培酮组, 2 周后加用二甲双胍 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹。总共给药周期为 8 周。

1.4 血糖检测

在给药前、3 d、1 周、2 周、4 周、6 周及 8 周, 测 FBS 和 2hPBG。采用微量测血糖法, 具体为酒精消毒后刺破尾部血管, 取血滴, 滴在试纸条正中, 血糖仪会自动显示所测血糖值。FBS 为晚间禁食 12 h 后第 2 日未进食时的血糖, 2hPBG 测定方法为空腹测完后, 立即予 3~5 mL 浓度为 5% 葡萄糖溶液灌胃(视体质量而定, 葡萄糖量约相当于成人糖耐量试验所摄入葡萄糖的 10 倍计算), 2 h 后再次测定血糖。

1.5 血生化指标的检测

第 8 周末选取各组实验动物, 禁食 12 h 后用 10%水合氯醛腹腔注射全身麻醉后, 股动脉采血 8~10 mL, 室温放置 0.5 h 后, 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, -20 °C 冷冻储存备用。血清浓度较高指标 TG、TC、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、FA 用奥林巴斯 AU640 全自动生化分析仪测试。INS、LDL-C 用 ELISA 法检测。相关操作步骤按试剂盒说明书进行。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 17.0 for Windows 统计软件包作为统计工具, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 横向比较采用 *t* 检验, 组间比较采用单因素方差分析, 组间多重比较采用 SNK-*q* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及基线情况

实验 1 周后, 舒必利及利培酮组均有部分大鼠出现粪便偏干燥, 未做特殊处理, 后自行缓解。基线时各组大鼠的体质量、FBS、2hPBG 均无统计学差异, 结果见表 1~3。

2.2 体质量情况

各时间点二甲双胍组与正常对照组体质量差异无统计学意义, 表明二甲双胍对正常大鼠体质量无明显影响; 第 4 周、6 周、8 周舒必利组、利培酮组大鼠体质量高于正常对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 表明舒必利和利培酮均可引起大鼠体质量增高, 但舒必利组和利培酮组之间无统计学差异; 抗精神病药物+二甲双胍组比相应的单独使用抗精神病药物体质量低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明二甲双胍干预可有效防治舒必利、利培酮所致大鼠体质量增加。结果见表 1。

2.3 血糖情况

2.3.1 对 FBS 的影响 与正常对照组比较, 各时间点二甲双胍组 FBS 无明显差异, 表明二甲双胍对正常大鼠 FBS 无明显影响; 在第 8 周末, 舒必利组、利培酮组大鼠 FBS 较正常对照组大鼠明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明舒必利及利培酮可引起大鼠 FBS 增高, 但舒必利组和利培酮组之间无统计学差异。加用二甲双胍后, 大鼠 FBS 略降低, 差异无统计学意义。结果见表 2。

表 1 二甲双胍对服用舒必利或利培酮大鼠体质量的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Effect of metformin on body weight in rats gavaged with sulphiride or risperidone($n=10, \bar{x} \pm s$) g

组别	1 d	3 d	1 周	2 周	4 周	6 周	8 周
正常对照组	181.0±7.2	197.5±5.8	211.9±8.3	254.0±29.0	348.4±28.7	379.9±33.9	403.5±38.1
二甲双胍组	181.5±4.9	197.4±5.6	211.0±7.1	256.5±29.5	349.8±31.4	376.7±26.5	403.1±38.2
舒必利组	181.6±6.7	196.7±7.6	212.5±11.3	264.0±31.1	371.5±34.1 ¹⁾	410.9±36.9 ¹⁾	442.1±46.7 ²⁾
舒必利+二甲双胍组	181.2±6.0	195.2±7.2	210.6±7.8	261.3±32.6	354.8±28.1 ³⁾	385.6±35.0 ³⁾	413.7±41.9 ³⁾
利培酮组	180.5±4.0	195.7±3.4	209.7±4.7	262.7±28.5	369.8±30.4 ¹⁾	409.3±44.6 ¹⁾	439.9±46.3 ¹⁾
利培酮+二甲双胍组	183.4±7.5	200.0±5.9	212.1±5.5	262.0±34.2	351.4±30.0 ⁴⁾	386.1±33.2 ⁴⁾	411.3±44.4 ⁴⁾

注: 与正常对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$, 与舒必利组比较, ³⁾ $P<0.05$; 与利培酮组比较, ⁴⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with sulphiride group, ³⁾ $P<0.05$; compared with risperidone group, ⁴⁾ $P<0.05$ 。

表 2 二甲双胍对服用舒必利或利培酮大鼠 FBS 的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Effect of metformin on FBS in rats gavaged with sulphiride or risperidone($n=10, \bar{x} \pm s$) mmol·L⁻¹

组别	1 d	3 d	1 周	2 周	4 周	6 周	8 周
正常对照组	4.71±0.44	4.84±0.44	4.59±0.47	4.45±0.40	4.64±0.41	4.70±0.47	4.72±0.20
二甲双胍组	4.42±0.39	4.49±0.38	4.71±0.29	4.61±0.39	4.69±0.44	4.68±0.33	4.64±0.35
舒必利组	4.40±0.25	4.58±0.32	4.65±0.41	4.52±0.33	4.74±0.43	4.86±0.21	5.20±0.24
舒必利+二甲双胍组	4.65±0.52	4.75±0.48	4.51±0.52	4.65±0.41	4.71±0.42	4.66±0.35	4.78±0.33
利培酮组	4.51±0.39	4.51±0.34	4.64±0.57	4.68±0.44	4.44±0.27	4.60±0.31	5.12±0.24
利培酮+二甲双胍组	4.68±0.35	4.75±0.33	4.58±0.45	4.57±0.39	4.49±0.35	4.68±0.47	4.81±0.29

2.3.2 对 2hPBG 的影响 与正常对照组比较, 各时间点二甲双胍组 2hPBG 差异无统计学意义, 表明二甲双胍对正常大鼠 2hPBG 无明显影响; 在实验第 2 周末利培酮组, 第 4 周、6 周、8 周舒必利组及利培酮组大鼠 2hPBG 均较同时期正常对照组 2hPBG 高, 差异有统计学意义($P<0.05$), 表明舒必利及利培酮可引起大鼠 2hPBG 增高,

但舒必利组和利培酮组之间差异无统计学意义; 第 4 周、6 周、8 周, 舒必利+二甲双胍组 2hPBG 较同时期舒必利组 2hPBG 低, 利培酮+二甲双胍组 2hPBG 较同时期利培酮组 2hPBG 低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 表明二甲双胍干预可有效降低舒必利、利培酮所致大鼠 2hPBG 升高。结果见表 3。

表 3 二甲双胍对服用舒必利或利培酮大鼠 2hPBG 的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Effect of metformin on 2hPBG in rats gavaged with sulphiride or risperidone($n=10, \bar{x} \pm s$) mmol·L⁻¹

组别	1 d	3 d	1 周	2 周	4 周	6 周	8 周
正常对照组	6.00±0.35	6.20±0.43	6.12±0.49	6.11±0.28	6.11±0.44	6.36±0.67	6.41±0.56
二甲双胍组	5.95±0.36	6.25±0.36	6.31±0.29	6.38±0.38	6.30±0.50	6.53±0.34	6.58±0.35
舒必利组	6.09±0.39	6.36±0.46	6.18±0.31	6.42±0.45	6.53±0.47 ¹⁾	7.33±0.76 ¹⁾	8.13±1.06 ¹⁾
舒必利+二甲双胍组	5.91±0.41	6.39±0.46	6.11±0.52	6.35±0.34	6.24±0.57 ²⁾	6.66±0.24 ²⁾	6.93±0.41 ²⁾
利培酮组	6.18±0.53	6.21±0.48	6.24±0.57	6.52±0.45 ¹⁾	6.53±0.31 ¹⁾	7.18±0.48 ¹⁾	8.17±0.77 ¹⁾
利培酮+二甲双胍组	6.22±0.30	6.49±0.36	6.18±0.45	6.27±0.36	6.12±0.24 ³⁾	6.66±0.34 ³⁾	6.98±0.59 ³⁾

注: 与正常对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, 与舒必利组比较, ²⁾ $P<0.05$; 与利培酮组比较, ³⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with sulphiride group, ²⁾ $P<0.05$; compared with risperidone group, ³⁾ $P<0.05$ 。

2.4 血清 INS、FA、TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 情况 治疗第 8 周末二甲双胍组与正常对照组 INS、FA、TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 差异无统计学意义, 表明二甲双胍对正常大鼠上述指标无明显影响; 舒必利组及利培酮组大鼠 INS、FA、TC、TG、及 LDL-C 均较同时期正常对照组升高($P<0.05$), HDL-C 降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 表明这

2 种抗精神病药物均可导致大鼠血糖及血脂代谢紊乱, 但舒必利组和利培酮组之间差异无统计学意义; 舒必利/利培酮+二甲双胍组 INS、FA、TC、TG、LDL-C 值低于舒必利/利培酮组, HDL-C 值高于后者, 差异有统计学意义($P<0.05$), 表明二甲双胍可有效防治舒必利、利培酮所致大鼠糖脂代谢紊乱。结果见表 4。

表 4 二甲双胍对服用舒必利或利培酮大鼠空腹血糖(FPG)的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Effect of metformin on IRS, FA, TG, TC, HDL-C and LDL-C in rats gavaged with sulpiride or risperidone($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	INS/mU·L ⁻¹	FA/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	HDL-C/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹
正常对照组	2.73±1.28	1.39±0.09	0.51±0.13	1.22±0.20	0.72±0.23	0.41±0.16
二甲双胍组	2.17±1.23	1.40±0.10	0.57±0.14	1.22±0.23	0.73±0.18	0.38±0.12
舒必利组	5.29±1.93 ¹⁾	1.69±0.17 ¹⁾	0.74±0.16 ¹⁾	1.48±0.16 ¹⁾	0.55±0.11 ¹⁾	0.58±0.13 ¹⁾
舒必利+二甲双胍组	3.90±1.95 ²⁾	1.46±0.24 ²⁾	0.60±0.12 ²⁾	1.30±0.17 ²⁾	0.69±0.05 ²⁾	0.43±0.11 ²⁾
利培酮组	5.52±2.04 ¹⁾	1.65±0.23 ¹⁾	0.75±0.23 ¹⁾	1.45±0.19 ¹⁾	0.53±0.16 ¹⁾	0.56±0.11 ¹⁾
利培酮+二甲双胍组	3.41±3.40 ³⁾	1.44±0.12 ³⁾	0.60±0.14 ³⁾	1.33±0.17 ³⁾	0.68±0.14 ³⁾	0.44±0.15 ³⁾

注: 与正常对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, 与舒必利组相比, ²⁾ $P<0.05$; 与利培酮组相比, ³⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with sulpiride group, ²⁾ $P<0.05$; compared with risperidone group, ³⁾ $P<0.05$.

2.5 肝脏病理情况

正常对照组镜下可见大鼠肝细胞排列整齐, 形态正常, 仅在血管周围见少量白色脂肪浸润细胞, 血管较远处无或及少量脂肪浸润细胞; 二甲双胍组肝脏病理性与正常对照组相似; 舒必利组及利培酮组大鼠镜下可见肝细胞形态欠整齐或紊乱, 血管周围见多量白色脂肪浸润细胞, 且在

距离血管较远的肝细胞也可见到脂质沉着, 但均未达到脂肪肝的诊断要求; 舒必利+二甲双胍组或利培酮+二甲双胍大鼠肝细胞排列相对整齐, 形态正常, 血管周围均可见少量白色脂肪浸润细胞, 血管较远处肝细胞无或仅有及少量脂质浸润, 肝细胞脂质浸润情况明显较单独抗精神病药物组轻。结果见图 1。

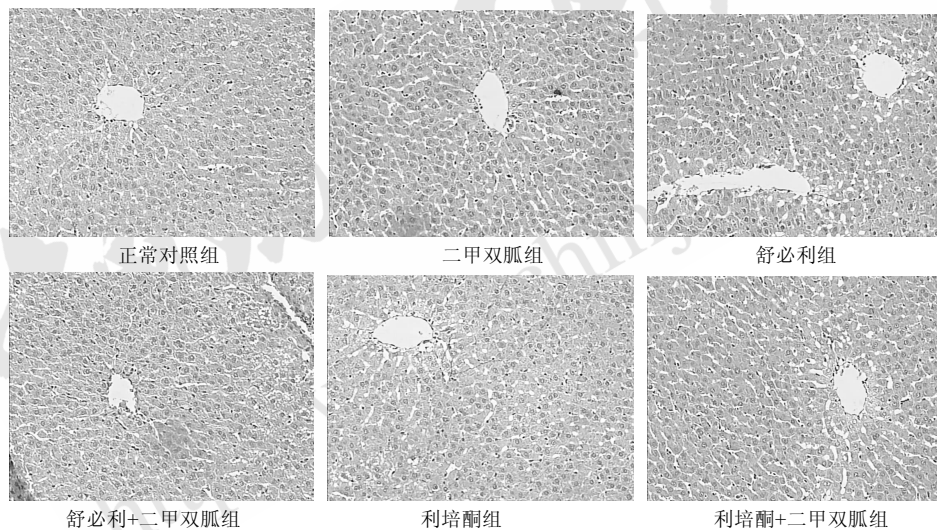


图 1 二甲双胍对服用舒必利或利培酮大鼠肝脏病理的影响(200×)

Fig. 1 Effect of metformin on liver lipidosi in rats gavaged with sulpiride or risperidone(200×)

3 讨论

舒必利和利哌酮是临床常用抗精神病药物, 在发挥抗精神病药理作用的同时多有一定的不良反应, 最常见的便是代谢综合征, 包括体质量增加及糖脂代谢紊乱, 这严重影响精神分裂症患者的服药依从性, 并增加心脑血管等终点事件的发生。本研究通过动物实验, 探讨二甲双胍对抗精神病药物所致大鼠体质量增加及糖脂代谢紊乱的影响。结果表明, 二甲双胍单独使用对正常大鼠体质量、2hPBG、INS、FA、TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 均无明显影响; 舒必利、利培酮可造成大

鼠体质量增加, 血糖、胰岛素水平升高及脂代谢紊乱, 与临床报道相似^[10], 二甲双胍与舒必利或利培酮合用, 可有效防治舒必利或利培酮所致药源性体质量增加、糖脂代谢紊乱及肝脏脂质沉着。二甲双胍降低空腹、餐后高血糖及血脂的可能机制如下: ①增加周围组织对胰岛素的敏感性, 增加胰岛素介导的葡萄糖利用; ②增加非胰岛素依赖的组织对葡萄糖的利用; ③抑制肝糖原异生作用, 降低肝糖输出; ④抑制肠壁细胞摄取葡萄糖; ⑤抑制胆固醇的生物合成和贮存, 降低 TG、TC、LDL-C 等^[3]。LDL-C 沉积与动脉粥样硬化息息相

关。所以，二甲双胍的降血脂作用在理论上可减少心脑血管意外事件的发生，但对正常血糖无降低作用。本实验中所有使用二甲双胍大鼠均未发现血糖太低情况，其安全性较高。

综上所述，作为降血糖的一线药物的二甲双胍，在降低血糖的同时可以降低胆固醇，减轻机体体质量，增加机体胰岛素敏感性，减轻胰岛素抵抗，经济实惠，患者依从性好，对于防治抗精神病药所致的体质量增加及糖脂代谢紊乱有较好的防治作用。本研究通过动物实验，对二甲双胍用于防治抗精神病药引起的体质量增加及糖脂代谢紊乱的疗效及安全性进行评价，为临床使用提供一定的理论基础。若在临床应用二甲双胍防治抗精神病药物引起的体质量增加及糖脂代谢紊乱，必能提高精神分裂症患者的生活质量，提高患者的服药依从性，降低心脑血管等终点事件的发生。但是抗精神病药物存在服药周期长等问题，甚至有些患者需要终身服药，二甲双胍与抗精神病药物长期联合应用是否对肝肾等重要脏器存在不良反应，还有待深入研究。本研究还存在很多不足，如观察时间较短、样本数不大等，所得结果可供临床中选择用药时参考，有待在今后大样本的临床研究中加以验证。

REFERENCES

- [1] SHEN Y T. Psychiatry(精神病学)[M]. 5th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 233.
- [2] 孙学礼. 精神病学 [M]. 第 3 版. 北京: 高等教育出版社, 2003: 158.
- [3] LI J. Clinical Pharmacology(临床药理学) [M]. Vol 5. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 246.
- [4] SUN D L, GU D F. Intervention and treatment of metabolic syndrome [J]. Chin J Pract Inter Med(中国实用内科杂志), 2008, 28(11): 907-909.
- [5] RODRÍGUEZ-MOCTEZUMA J R, ROBLES-LÓPEZ G, LÓPEZ-CARMONA J M, et al. Effects of metformin on the body composition in subjects with risk factors for type 2 diabetes [J]. Diabetes Obes Metab, 2005, 7(2): 189-192.
- [6] AMADOR Z, LICONA N, GUZAR M, et al. The short term effect of a switch from glibenclamide to metformin on blood pressure and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Arch Med Res, 2000, 31(6): 571-575.
- [7] BELCHER G, LAMBERT C, GOH K L, et al. Cardiovascular effects of treatment of type 2 diabetes with pioglitazone, metformin and gliclazide [J]. Int J Clin Pract, 2004, 58(9): 833-837.
- [8] ADENEYE A A, AGBAJE E O, OLAGUNJU J A. Metformin: an effective attenuator of risperidone-induced insulin resistance hyperglycemia and dyslipidemia in rats [J]. Indian J Exp Biol, 2011, 49(5): 332-338.
- [9] EHRET M, GOETHE J, LANOSA M, et al. The effect of metformin on anthropometrics and insulin resistance in patients receiving atypical antipsychotic agents: a meta-analysis [J]. J Clin Psychiatry, 2010, 71(10): 1286-1292.
- [10] WU R R, ZHAO J P. The side effects of four kinds of antipsychotics on sugar and lipid metabolism [J]. Chin J Psychiatry(中华精神科杂志), 2005, 51(3): 130-134.

收稿日期: 2014-03-17

普仑司特对东莨菪碱诱导的小鼠学习记忆损害的影响

谈永进¹, 唐苏苏², 洪浩^{2*} (1. 安庆医药高等专科学校, 安徽 安庆 246052; 2. 中国药科大学药理教研室, 南京 210009)

摘要: 目的 研究普仑司特对东莨菪碱诱导小鼠学习记忆损害的影响及其作用机制。方法 采用连续腹腔注射东莨菪碱(0.8 mg·kg⁻¹·d⁻¹)诱导小鼠学习记忆损害模型, 灌胃给予普仑司特(0.3, 0.6, 1.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹), 14 d后用 Morris 水迷宫和 Y 迷宫实验评价学习记忆功能, 并测定脑内乙酰胆碱(Ach)、乙酰胆碱酯酶(AchE)水平。结果 普仑司特(0.3~1.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹)能显著缩短小鼠在隐藏平台实验中寻找平台的潜伏期, 增加空间探索实验中在原平台所在象限的停留时间和穿越原平台所在位置的次数, 增加 Y 迷宫测试中正确反应次数。普仑司特还能显著增加小鼠脑组织海马区和皮层区 Ach 含量, 并降低 AchE 活性。结论 普仑司特通过降低脑内 AchE 活性, 提高 Ach 含量, 改善东莨菪碱诱导的小鼠学习记忆损害。

关键词: 普仑司特; 东莨菪碱; 学习记忆; 乙酰胆碱; 乙酰胆碱酯酶

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)01-0022-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.006

作者简介: 谈永进, 男, 硕士, 副教授 Tel: 15305563002
(025)86185227 E-mail: honghao@cpu.edu.cn

E-mail: tyj939@163.com *通信作者: 洪浩, 男, 博士, 教授 Tel: