

# 褪黑素、维生素 E 和还原型谷胱甘肽对四氧嘧啶糖尿病大鼠氧化应激影响的比较研究

舒毅<sup>1</sup>, 钟历勇<sup>2</sup>, 石立<sup>1</sup>

(1. 东南大学附属中大医院 内分泌科, 江苏 南京 210009; 2. 首都医科大学附属天坛医院 内分泌科, 北京 100050)

[摘要] 目的: 探讨褪黑素(MLT)、维生素 E(VE)和还原型谷胱甘肽(GSH)对糖尿病大鼠肝、肾和胰组织氧化应激的影响。方法: 对四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠分别给予 MLT、VE 和 GSH 治疗 14 d 后, 观察各组大鼠肝、肾和胰组织中丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)含量和超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性的变化。结果: 与正常对照组大鼠比较, 糖尿病大鼠肝、肾和胰组织 MDA、NO 含量显著升高, GSH-Px 活性上升, 而 SOD 活性显著降低。给予 MLT、VE 和 GSH 治疗可明显降低肝、肾、胰组织中 MDA 和 NO 含量, 使升高的 GSH-Px 活性显著下降, 并显著增强 SOD 活性, 但 GSH 对肝脏 SOD 无明显影响。3 种抗氧化剂相比, MLT 在大鼠肾脏和胰腺组织的抗氧化能力明显强于 VE 和 GSH, 而在大鼠肝脏组织 VE 的抗氧化能力优于 MLT 和 GSH。结论: MLT 可通过增强糖尿病大鼠的抗氧化能力和抑制氧化应激反应, 在糖尿病及其并发症发生、发展中具有一定的保护作用, 并且 MLT 的抗氧化能力明显强于 VE 和 GSH。

[关键词] 糖尿病; 抗氧化剂; 褪黑素; 维生素 E; 谷胱甘肽; 氧化应激; 大鼠

[中图分类号] R587.02 [文献标识码] A [文章编号] 1671-6264(2006)02-0088-05

氧化应激在糖尿病及其并发症的发生、发展中起重要作用<sup>[1]</sup>。糖尿病持续高血糖状态下, 氧自由基生成增多, 抗氧化防御能力下降。因此, 应用抗氧化剂可以减轻糖尿病的氧化应激反应。维生素 E(vitamin E, VE)是一种天然抗氧化剂, 它具有清除自由基和稳定细胞膜的作用, 为存在于细胞膜的主要脂溶性抗氧化剂<sup>[2]</sup>; 还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)为存在细胞内的重要的水溶性抗氧化剂, 在调节细胞的氧化还原稳态中起了重要作用<sup>[3]</sup>。褪黑素(melatonin, MLT)是松果腺合成与分泌的主要激素之一, 它又是一具有强有力抗氧化作用的自由基清除剂<sup>[2]</sup>。本研究采用上述 3 种抗氧化剂对四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠进行干预实验, 比较它们对糖尿病氧化应激反应影响的异同点, 旨在探索抗氧化剂在糖尿病及其并发症发生、发展中的作用, 为糖尿病的防治提供一个新策略。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

MLT、VE 和四氧嘧啶购自 Sigma 公司, GSH 购自 AMRESCO 公司分装, 超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘

肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)和葡萄糖测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所。雄性 SD 大鼠 48 只, 体重 170~210 g, 2~3 月龄, 由东南大学实验动物中心提供。

### 1.2 动物分组及处理

大鼠适应性饲养 3 d 后随机分为正常对照(NC)组(8 只)和糖尿病(DM)组(40 只)。DM 组大鼠予四氧嘧啶(临用前以生理盐水避光低温新鲜配制, 浓度为  $40 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ )  $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射, 3 d 后尾静脉采血测定血糖, 以血糖大于  $16.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  确定为糖尿病模型(30 只)。糖尿病模型随机分为 4 组: 糖尿病对照(DMC)组(7 只); MLT 干预(DM+M)组(8 只), 予 MLT  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射; VE 干预(DM+E)组(7 只), 予 VE  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射; GSH 干预(DM+G)组(8 只), 予 GSH  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射。MLT、VE 和 GSH 溶于含 10%乙醇的生理盐水, NC 和 DMC 组大鼠予等体积( $2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ )含 10%乙醇的生理盐水腹腔注射。每日 17:00 给药, 持续给药 14 d。于第 15 天实验结束时禁食 12 h, 用 1.5%戊巴比妥钠按  $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射麻醉后剖开胸腹腔, 心脏穿刺采血, 迅速取出肝、肾和胰, 各取适量左肝叶、肾皮质和胰尾组织用生理盐水

[作者简介] 舒毅(1973—), 男, 湖南怀化人, 医学硕士, 现在广东省南海人民医院内分泌科工作。E-mail: sy1973@163.com

[通讯作者] 钟历勇 E-mail: zhongliyong@126.com

分别制成 10%组织匀浆,测定相关指标。

1.3 观测指标及其检测方法

血清血糖用葡萄糖氧化酶法;血清总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)用酶法,尿素氮(BUN)用电极法,肌酐(Cr)用苦味酸法,美国 BECKMAN 公司全自动生化分析仪检测;SOD 活性用黄嘌呤氧化酶法,GSH-Px 活性用二硫代二硝基苯甲酸法,脂质过氧化反应产物 MDA 含量用硫代巴比妥酸法,NO 含量用硝酸还原酶法,操作严格按试剂盒说明书进行;匀浆组织蛋白浓度测定用考马亮蓝法。

1.4 统计学处理

实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有数据应用统计软件 SPSS 12.0 行方差分析,组间比较采用  $q$  检验。

2 结 果

2.1 各组大鼠体重、饮水量、血糖、TC、TG 的变化

见表 1。与 NC 组大鼠相比,DMC、DM+M、DM+E 和 DM+G 组大鼠出现显著的多饮、多尿和体重减轻的症状( $P<0.001$ )。与 DMC 组大鼠比较,3 种抗氧化剂组大鼠体重下降有所改善,但无显著意义。DMC、DM+M、DM+E 和 DM+G 组大鼠血糖较 NC 组明显升高( $P<0.001$ ),3 种抗氧化剂组大鼠血糖与 DMC 组相比差异无显著性。DMC 组大鼠血清 TC 和 TG 水平均明显上升,与 NC 组相比差异具有显著性( $P<0.001$ )。与 DMC 组相比,DM+M 组 TC 和 TG 有显著性下降( $P<0.01$ 、 $P<0.001$ ),DM+E 组 TC 和 TG 有显著性下降( $P<0.05$ 、 $P<0.01$ ),DM+G 组也有同样的结果,TC 和 TG 有显著性下降(皆为  $P<0.01$ ),其中 DM+M 组更为显著,DM+M 组 TG 与 DM+G 组相比有显著差异( $P<0.05$ )。

表 1 各组大鼠体重、饮水量、血糖、TC、TG 的变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	体重/g	饮水量/ $\text{ml} \cdot (24\text{h})^{-1}$	血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
NC 组	8	231.5 $\pm$ 15.1	33.4 $\pm$ 4.5	5.7 $\pm$ 0.4	1.85 $\pm$ 0.16	0.82 $\pm$ 0.14
DMC 组	7	175.7 $\pm$ 15.6 <sup>1)</sup>	93.4 $\pm$ 10.0 <sup>1)</sup>	26.5 $\pm$ 3.0 <sup>1)</sup>	2.31 $\pm$ 0.23 <sup>1)</sup>	1.31 $\pm$ 0.19 <sup>1)</sup>
DM+M 组	8	187.3 $\pm$ 17.9 <sup>1)</sup>	85.7 $\pm$ 12.1 <sup>1)</sup>	23.8 $\pm$ 3.5 <sup>1)</sup>	1.91 $\pm$ 0.21 <sup>3)</sup>	0.84 $\pm$ 0.16 <sup>4)</sup>
DM+E 组	7	179.4 $\pm$ 12.0 <sup>1)</sup>	93.6 $\pm$ 9.5 <sup>1)</sup>	25.2 $\pm$ 3.4 <sup>1)</sup>	1.98 $\pm$ 0.28 <sup>2)</sup>	0.95 $\pm$ 0.21 <sup>3)</sup>
DM+G 组	8	179.4 $\pm$ 17.5 <sup>1)</sup>	90.4 $\pm$ 7.4 <sup>1)</sup>	25.8 $\pm$ 3.1 <sup>1)</sup>	1.94 $\pm$ 0.25 <sup>3)</sup>	1.04 $\pm$ 0.21 <sup>3),5)</sup>

与 NC 组比较, 1) $P<0.001$ ; 与 DMC 组比较, 2) $P<0.05$  3) $P<0.01$ , 4) $P<0.001$ ; 与 DM+M 组比较, 5) $P<0.05$

2.2 各组大鼠肝、肾、胰组织 MDA、NO 含量和 SOD、GSH-Px 活性的变化

DMC 组大鼠肝、肾、胰组织 MDA 和 NO 含量显著高于 NC 组(均  $P<0.001$ )。3 种抗氧化剂明显抑制脂质过氧化的发生,与 DMC 组相比各组织 MDA 含量均明显下降(均  $P<0.001$ )。在肾脏和胰腺组织,与 VE 和 GSH 相比 MLT 能更有效地减轻脂质过氧化反应( $P<0.05$ )。在肝脏中,DM+M 和 DM+E 组的 MDA 含量显著低于 DM+G 组( $P<0.05$ )。与 DMC 组比较,3 种药物干预组大鼠肝、肾、胰组织中 NO 含量显著下降(均  $P<0.01$ ),其中 DM+M 组更为显著。3 种药物干预组之间比较,只有 DM+M 组和 DM+G 组大鼠胰组织中的 NO 含量差异有显著性( $P<0.05$ )。见表 2。

与 NC 组相比,DMC 组大鼠肝、肾、胰组织 SOD 活性明显下降,而 GSH-Px 活性却明显增强(均  $P<0.001$ )。DM+M 组和 DM+E 组大鼠肝、肾、胰组织中

SOD 活性明显高于 DMC 组(均  $P<0.01$ ),而 DM+G 组大鼠肝组织 SOD 活性则无明显改变( $P>0.05$ )。在肝组织中,DM+E 组大鼠 SOD 活性显著高于 DM+M 和 DM+G 组( $P<0.05$ 、 $P<0.01$ ),而在肾组织中,DM+M 组大鼠 SOD 活性显著高于 DM+E 和 DM+G 组( $P<0.05$ 、 $P<0.001$ ),并且 DM+M 组大鼠胰组织中 SOD 活性明显高于 DM+G 组( $P<0.001$ )。在大鼠肝、胰、肾组织中,MLT、VE 和 GSH 均使升高的 GSH-Px 活性显著下降,与 DMC 组相比有显著性差异(均  $P<0.05$ )。在肾组织中,DM+M 组大鼠 GSH-Px 活性显著低于 DM+E 和 DM+G 组(均  $P<0.001$ ),而在胰组织中,DM+M 组大鼠 GSH-Px 活性显著低于 DM+E 组( $P<0.05$ ),但在肝组织中,3 种药物干预组 GSH-Px 活性相比差异无显著性。见表 3。

表 2 各组大鼠肝、肾、胰组织 MDA、NO 含量的变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MDA/nmol $\cdot$ (mg Pr) $^{-1}$			NO $\mu$ mol $\cdot$ (g Pr) $^{-1}$		
		肝	肾	胰	肝	肾	胰
NC 组	8	1.19 $\pm$ 0.15	0.56 $\pm$ 0.10	0.37 $\pm$ 0.10	0.74 $\pm$ 0.13	0.35 $\pm$ 0.08	0.96 $\pm$ 0.13
DMC 组	7	2.56 $\pm$ 0.17 <sup>2)</sup>	1.30 $\pm$ 0.18 <sup>2)</sup>	1.01 $\pm$ 0.15 <sup>2)</sup>	1.37 $\pm$ 0.16 <sup>2)</sup>	0.87 $\pm$ 0.12 <sup>2)</sup>	1.61 $\pm$ 0.14 <sup>2)</sup>
DM+M 组	8	1.49 $\pm$ 0.16 <sup>2)</sup>	0.60 $\pm$ 0.13 <sup>2)</sup>	0.50 $\pm$ 0.14 <sup>2)</sup>	0.89 $\pm$ 0.23 <sup>2)</sup>	0.50 $\pm$ 0.15 <sup>2)</sup>	1.09 $\pm$ 0.22 <sup>2)</sup>
DM+E 组	7	1.38 $\pm$ 0.19 <sup>2)</sup>	0.87 $\pm$ 0.20 <sup>2),4)</sup>	0.68 $\pm$ 0.17 <sup>2),3)</sup>	0.88 $\pm$ 0.20 <sup>2)</sup>	0.59 $\pm$ 0.15 <sup>1)</sup>	1.17 $\pm$ 0.24 <sup>2)</sup>
DM+G 组	8	1.69 $\pm$ 0.23 <sup>2),3),5)</sup>	0.78 $\pm$ 0.17 <sup>2),3)</sup>	0.71 $\pm$ 0.16 <sup>2),4)</sup>	1.03 $\pm$ 0.23 <sup>1)</sup>	0.63 $\pm$ 0.19 <sup>2)</sup>	1.30 $\pm$ 0.23 <sup>1),3)</sup>

DMC 与 NC 组比较及 DM+M、DM+E、DM+G 组与 DMC 组比较, 1)  $P < 0.01$ , 2)  $P < 0.001$ ; 与 DM+M 组比较, 3)  $P < 0.05$ , 4)  $P < 0.01$ ; 与 DM+E 组比较, 5)  $P < 0.01$

表 3 各组大鼠肝、肾、胰组织 SOD、GSH-Px 活性的变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SOD/U $\cdot$ (mg Pr) $^{-1}$			GSH-Px/U $\cdot$ (mg Pr) $^{-1}$		
		肝	肾	胰	肝	肾	胰
NC 组	8	118.82 $\pm$ 8.73	75.85 $\pm$ 5.13	44.27 $\pm$ 3.96	24.26 $\pm$ 3.74	11.76 $\pm$ 1.74	8.84 $\pm$ 1.24
DMC 组	7	91.39 $\pm$ 6.16 <sup>3)</sup>	60.50 $\pm$ 4.73 <sup>3)</sup>	32.25 $\pm$ 2.67 <sup>3)</sup>	33.39 $\pm$ 3.95 <sup>3)</sup>	17.85 $\pm$ 1.59 <sup>3)</sup>	13.58 $\pm$ 0.90 <sup>3)</sup>
DM+M 组	8	102.80 $\pm$ 6.55 <sup>2)</sup>	82.51 $\pm$ 7.17 <sup>3)</sup>	45.57 $\pm$ 4.10 <sup>3)</sup>	24.50 $\pm$ 4.06 <sup>3)</sup>	11.42 $\pm$ 0.83 <sup>3)</sup>	9.61 $\pm$ 0.87 <sup>3)</sup>
DM+E 组	7	110.21 $\pm$ 8.23 <sup>3),4)</sup>	76.11 $\pm$ 6.23 <sup>3),4)</sup>	42.16 $\pm$ 3.24 <sup>3)</sup>	25.09 $\pm$ 3.44 <sup>3)</sup>	16.07 $\pm$ 1.41 <sup>1),5)</sup>	11.08 $\pm$ 1.57 <sup>2),4)</sup>
DM+G 组	8	97.54 $\pm$ 4.84 <sup>6)</sup>	68.65 $\pm$ 5.50 <sup>1),5)</sup>	38.94 $\pm$ 3.60 <sup>2),5)</sup>	23.58 $\pm$ 2.06 <sup>3)</sup>	15.04 $\pm$ 1.40 <sup>2),5)</sup>	10.81 $\pm$ 1.90 <sup>3)</sup>

DMC 与 NC 组比较及 DM+M、DM+E、DM+G 组与 DMC 组比较, 1)  $P < 0.05$ , 2)  $P < 0.01$ , 3)  $P < 0.001$ ; 与 DM+M 组比较, 4)  $P < 0.05$ , 5)  $P < 0.001$ ; 与 DM+E 组比较, 6)  $P < 0.01$

### 3 讨 论

近年来一系列基础及临床研究显示, 糖尿病情况下存在明显的氧化应激<sup>[1-2,4]</sup>。本研究显示, 在四氧嘧啶诱导糖尿病大鼠模型成功 2 周后, 模型大鼠肝、肾、胰组织氧化应激脂质过氧化产物 MDA 含量显著升高, 而抗氧化酶 SOD 活性显著降低, GSH-Px 活性明显上升, SOD 催化超氧阴离子( $O_2^{\cdot-}$ )自由基的歧化反应产生大量的过氧化氢( $H_2O_2$ ), 消耗了 SOD, 再加上机体自身及其他途径产生的  $H_2O_2$  自由基, 使  $H_2O_2$  在机体大量堆积, 反馈地引起 GSH-Px 水平代偿性升高, 以清除过多的  $H_2O_2$  自由基<sup>[5]</sup>。本研究结果表明, 糖尿病大鼠早期肝、肾、胰组织存在明显的氧化应激反应, 提示氧化应激可能在糖尿病及其并发症的发生、发展中起重要作用。应用 MLT、VE 和 GSH 对四氧嘧啶糖尿病进行干预实验后, 给药组大鼠肝、肾、胰组织中的 SOD 活性不同程度地升高, 升高的 GSH-Px 活性显著下降, 抑制了脂质过氧化物的发生, MDA 水平显著降低, 表明 MLT、VE 和 GSH 均有显著的抗氧化应激保护作用。3 种抗氧化剂相比, MLT 在大鼠肾脏和胰腺组织的抗氧化能力明显强于 VE 和 GSH, 而在大鼠肝脏组织 VE 的抗氧化能力优于 MLT 和 GSH。

NO 为一活跃的自由基, 因它含有一个未配对电子, 具活跃的化学性质。研究发现, 糖尿病早期内皮型一氧化氮合酶(e-NOS)表达水平上调而导致 NO 生成增加<sup>[6-7]</sup>。NO 有直接细胞毒作用, 并且能与  $O_2^{\cdot-}$  反应形成超氧亚硝酸盐, 后者可分解成比  $O_2^{\cdot-}$  更具毒性的羟自由基( $OH^{\cdot}$ )和二氧化氮而损伤肾脏、胰腺等组织<sup>[5-6]</sup>。有报道认为, 糖尿病肾病早期肾组织 NO 生成过量, 可能是肾小球高灌注、高滤过形成的重要因素<sup>[7]</sup>。本研究表明, DMC 组大鼠肝、肾、胰组织中 NO 含量均高于 NC 组, 此结果支持糖尿病早期 NO 升高这一观点。MLT、VE 和 GSH 均能显著地降低糖尿病大鼠肝、肾、胰组织中 NO 水平, 其中以 MLT 为甚, 提示糖尿病患者接受抗氧化治疗可能会对慢性并发症的防治有一定的效果。

已有研究证明 MLT 和 VE 对糖尿病大鼠有降低血糖和调节脂代谢的作用<sup>[3,8-9]</sup>, 但其给药时间在四氧嘧啶诱导糖尿病前 1 周即开始, 其降糖效应可能与减轻胰腺组织免受氧化损伤有关。本研究中 MLT、VE 和 GSH 是在四氧嘧啶诱导糖尿病后给药, 均未发现有明显降低血糖作用, 但改善脂代谢紊乱的作用较为明显, 血清 TC、TG 水平明显下降, 3 组之间比较, MLT 调节脂代谢的作用优于 GSH。

VE和GSH的抗氧化作用已众所周知。VE是生物膜的一种重要的脂溶性抗氧化剂,可以及时终止自由基链反应,抑制膜脂质过氧化反应,稳定生物膜的结构与功能,保护糖尿病患者免受自由基的损害<sup>[3]</sup>。GSH为细胞内重要的水溶性抗氧化剂,可通过酶反应直接和间接清除自由基,并且GSH在调节细胞的氧化还原稳态方面起了重要作用,同时对氧化应激时自由基介导的细胞信号传导具有重要的调节作用<sup>[10]</sup>。但是,由于它的亲水性,外源性的GSH不容易通过细胞膜进入细胞而发挥它的抗氧化作用。MLT是哺乳动物松果腺合成与分泌的主要激素之一,具有强大的抗氧化能力。MLT具有脂溶性和水溶性,很容易进入细胞和亚细胞器,可直接淬灭活性氧,能保护细胞核DNA、膜脂质、胞浆蛋白等生物大分子免受氧化损伤;MLT同时使SOD、GSH-Px等抗氧化酶的生成增加和活性增强,这加强了MLT的抗氧化效应<sup>[3,11]</sup>;MLT可抑制NOS活性,减少NO生成<sup>[12]</sup>;MLT还可以通过减轻氧化应激反应保护四氧嘧啶和链脲佐菌素引起的胰岛B细胞损伤,而在胰岛B细胞不可逆改变出现之前应用MLT可以起到更好的保护作用<sup>[13]</sup>。

本研究结果表明,MLT作为一种强有力的抗氧化剂,可通过减轻氧化应激来保护机体免受氧化损伤,从而阻止或延缓糖尿病及其并发症的发生、发展,并且MLT的抗氧化能力明显强于VE和GSH。因此,MLT具有一定的临床应用前景,但其作用机制、应用剂量、应用时间等方面还需要我们进行更深入的研究。

#### [参考文献]

- [1] 舒毅,钟历勇.氧化应激与糖尿病[J].东南大学学报(医学版),2005,24(1):64-67.
- [2] FAN Y Z, YANG S, WU G. Free radicals, antioxidants, and nutrition[J]. Nutrition, 2002, 18(10): 872-879.
- [3] BAYDAS G, CANATAN H, TURKOGLU A. Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin E on streptozotocin-induced diabetes mellitus[J]. J Pineal Res, 2002, 32(4): 225-

230.

- [4] BHATIA S, SHUKLA R, VENKATA-MADHU S, et al. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide end products in patients of type 2 diabetes mellitus with nephropathy[J]. Clin Biochem, 2003, 36(7): 557-562.
- [5] RAMACHANDRAN B, RAVI K, NARAYANAN V, et al. Protective effect of macrocyclic binuclear oxovanadium complex on oxidative stress in pancreas of streptozotocin induced diabetic rats[J]. Chem Biol Interact, 2004, 149(1): 9-21.
- [6] ONOZATO M L, TOJO A, GOTO A, et al. Oxidative stress and nitric oxide synthase in rat diabetic nephropathy: effects of ACEI and ARB[J]. Kidney Int, 2002, 61(1): 186-194.
- [7] YAMASHITA T, SHIKATA K, MATSUDA M, et al. Beraprost sodium, prostacyclin analogue, attenuates glomerular hyperfiltration and glomerular macrophage infiltration by modulating eNOS expression in diabetic rats[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2002, 57(3): 149-161.
- [8] 钟历勇,金晖,高峰,等.褪黑素抑制四氧嘧啶糖尿病大鼠垂体-肾上腺轴功能[J].中华内分泌代谢杂志,2003,19(2): 141-142.
- [9] MONTILLA P L, VARGAS J F, TUNEZ I F, et al. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin[J]. J Pineal Res, 1998, 25(2): 94-100.
- [10] 徐大勇,宋玉果.谷胱甘肽对氧自由基介导的细胞信号传导的调节[J].卫生毒理学杂志,2001,15(1): 52-54.
- [11] ANWAR M M, MEKI M A. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin[J]. Comp Biochem Physiol, 2003, 135(4): 539-547.
- [12] STORR M, KOPPIZ P, SIBAEV A, et al. Melatonin reduces non-adrenergic, non-cholinergic relaxant neurotransmission by inhibition of nitric oxide synthase activity in the gastrointestinal tract of rodents *in vitro*[J]. J Pineal Res, 2002, 33(2): 101-108.
- [13] YAVUZ O, CAM M, BUKANU N, et al. Protective effect of melatonin on beta-cell damage in streptozotocin-induced diabetes in rats[J]. Acta Histochem, 2003, 105(3): 261-266.

[收稿日期] 2005-05-13

## Comparative analysis of effects of melatonin, vitamin E and glutathione on oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats

SHU Yi<sup>1</sup>, ZHONG Li-yong<sup>2</sup>, SHI Li<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China; 2. Department of Endocrinology, Tiantan Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

**Abstract Objective** To investigate the effects of melatonin(MLT), vitamin E(VE) and glutathione(GSH) on

oxidative stress in liver, kidney and pancreas tissue of diabetic rats. **Methods** Alloxan ( $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ i. p.}$ )-induced diabetic rats were treated with MLT ( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ i. p.}$ ) or VE ( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ i. p.}$ ) or GSH ( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ i. p.}$ ) for 14 days. Lipid peroxidation (MDA), nitric oxide (NO) levels and superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) activity in liver, kidney and pancreas tissue were measured. **Results** MDA and NO levels and GSH-Px activity were significantly increased and SOD activity was significantly decreased in liver, kidney and pancreas in alloxan-induced diabetic rats compared with normal rats. In rats treated with MLT, VE or GSH, MDA and NO levels were decreased significantly, and elevated GSH-Px activity reversed significantly, while SOD activity increased significantly, but GSH had no effect on liver SOD activity. The antioxidant effects of MLT were greater than that of VE and GSH in kidney and pancreas whereas VE was more potent than MLT and GSH in liver. **Conclusion** MLT prevents the development and progression of diabetes, as well as its complications by enhancing antioxidative function and reducing oxidative stress in diabetic rats. Moreover, MLT may be a more powerful antioxidant than VE and GSH.

**Key words:** diabetes mellitus; antioxidants; melatonin; vitamin E; glutathione; oxidative stress; rats

## 肝门部神经鞘瘤一例报道及文献复习

汪盛齐, 杨小庆, 储成凤

(东南大学附属中大医院 放射科, 江苏 南京 210009)

[摘要] 原发于周围神经的神经鞘瘤少见, 常见于头颈部和四肢的屈肌表面, 位于肝门部者罕见, 术前诊断困难。作者通过对 1 例资料完整病例的分析及相关文献复习, 以期提高对神经鞘瘤的认识及诊断水平。

[关键词] 神经鞘瘤; 肝脏; B 型超声; 计算机体层摄影; 磁共振成像

[中图分类号] R735.7; R730.4; R730.262 [文献标识码] A [文章编号] 1671-6264(2006)02-0092-04

原发于周围神经的神经鞘瘤(peripheral nervesheath tumors, PNST)少见, 它可起自任何部位周围神经的神经鞘;约 50%的病例合并神经纤维瘤病 I 型。肿瘤常见于头颈部和四肢的屈肌表面, 也可见于腹膜后和后纵隔, 腹膜后肿瘤位于脊椎旁或骶骨前<sup>[1]</sup>。而位于肝门部的 PNST 罕见, 国内甚少报道, 其术前诊断比较困难。作者对本院收治的 1 例经手术病理证实的肝门部 PNST 进行影像诊断分析, 并复习相关文献, 旨在提高对 PNST 的认识。

### 1 病例介绍

患者男, 45 岁, 因 1 个月前无明确诱因恶心感, 以进食后明显, 近半月余右上腹闷胀, 拟诊胃病收住入院。查体未见阳性体征, 无肝炎、肝硬化病史, 血生化检查未见异常。

腹部 B 超检查: 肝右叶斜径 15.1 cm, 左叶大小 9.8 cm×6.3 cm, 外形欠规则, 近肝门处, 门脉前方胆囊颈

部与胰头间见 6.1 cm×6.1 cm×5.7 cm 大小实质性回声团块, 边界清, 内呈“蜂窝样”改变, 内见多个大小不等液性暗区, CDFI 见少量血流信号, 肝内外胆管普遍扩张以左叶为甚, 最宽处达 0.8 cm, 肝内血管受压移位。

CT 检查: 平扫于肝左内叶见一类圆形团块状低密度影, 密度欠均匀, 边界较清晰, CT 值约 20 HU, 大小约 7.0 cm×5.0 cm, 其周围远端胆管明显扩张, 增强后肝动脉期病灶未见明显强化, CT 值约 31 HU(图 1), 肝门静脉期呈不均匀性强化, CT 值约 35 HU, 延迟后仍为不均匀性强化, CT 值约 48 HU, 后腹膜未见明显肿大淋巴结。

MRI 检查: 采用 Eclipse 1.5 T 超导型 MRI 仪, 肝门部见大小 7.7 cm×5.5 cm 类圆形异常信号, T<sub>1</sub>WI(T<sub>1</sub>加权像)呈低信号, T<sub>2</sub>WI(T<sub>2</sub>加权像)呈等高混杂信号, 境界尚清, 其远端肝内胆管明显扩张。MRCP 示: 肝门部以上胆管明显扩张, 呈“软藤”样改变, 胆总管中下段