

网络出版时间: 2017-5-22 17: 45 网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20170522.1745.006.html

利拉鲁肽对非酒精性脂肪肝大鼠模型疗效评价

霍琴琴¹, 钟兴¹, 杜益君¹, 钟明奎², 万大东³, 潘天荣¹

摘要 目的 采用氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)、病理及血清指标来评价利拉鲁肽治疗非酒精性脂肪肝(NAFLD)大鼠模型的疗效。方法 清洁级雄性SD大鼠32只,随机分为高脂组20只和正常对照组12只,高脂组造模成功后随机分为利拉鲁肽组和安慰剂组,继续予高脂饮食并分别予皮下注射利拉鲁肽或生理盐水,正常对照组予普通饲料喂养。干预16周末,¹H-MRS检测各组大鼠肝脏相对脂肪含量,并行肝组织病理HE染色及生化等指标检测,采用方差齐性检验分析数据。结果 与安慰剂组相比,利拉鲁肽组大鼠体质量、肝指数、胰岛素抵抗指数、血清空腹胰岛素、三酰甘油、胆固醇、低密度脂蛋白、谷丙转氨酶均明显下降($P < 0.05$);与安慰剂组相比,利拉鲁肽组大鼠肝组织病理及¹H-MRS结果显示肝脏脂肪变性程度明显减轻甚至恢复正常,肝内相对脂肪含量明显减少($P < 0.05$)。结论 利拉鲁肽能明显减轻高脂饮食诱导的NAFLD大鼠体质量,改善肝指数和肝脏相对脂肪含量,利拉鲁肽有可能成为治疗NAFLD的新药物。

关键词 胰高血糖素样肽-1;利拉鲁肽;非酒精性脂肪性肝病;氢质子磁共振波谱

中图分类号 R 589.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)07-0967-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.07.006

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)指除外酒精和其他明确肝损因素所致的,以肝细胞脂肪性变为主要特征的临床病理综合征。据统计,约3% NAFLD患者会进展为肝硬化^[1]。目前NAFLD治疗有减肥、生活方式干预、手术或药物改善胰岛素敏感性,然而只有限地改善代谢综合征。胰高血糖素样肽1(glucagon like peptide-1, GLP-1)是在摄食刺激下,由小肠L细胞分泌的肠促胰岛素,与其受体结合可改善ob/ob小鼠胰岛

素抵抗和调节肝脏脂质代谢^[2]。利拉鲁肽(Liraglutide)是GLP-1类似物,与天然GLP-1有97%的同源性,具备GLP-1全部生理作用^[3]。目前以利拉鲁肽治疗NAFLD为主要研究终点的试验较少,该研究主要利用氢质子磁共振波谱(proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)、病理和血清指标,从多个角度评价GLP-1类似物利拉鲁肽对大鼠NAFLD模型治疗的有效性。

1 材料与方法

1.1 实验动物及干预药物 清洁级雄性SD大鼠32只,约(180±10)g,购自安徽省实验动物中心。随机分为高脂组20只和正常对照组12只。

1.2 实验药物、试剂及仪器 利拉鲁肽(诺和力)购自丹麦诺和诺德公司(批号:DP51077);胰岛素ELISA试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司;ADVIA 2400全自动生化分析仪及Siemens 3.0T MAGNETOM Verio超导磁共振扫描仪购自德国西门子公司;荧光正置显微镜显微镜(尼康80i)购自南京新飞达光学仪器公司。

1.3 实验方法

1.3.1 NAFLD大鼠模型建立及干预 HFD组大鼠予高脂饲料喂养,高脂饲料配方为猪油6%+胆固醇2%+蛋黄粉10%+胆盐0.2%+基础饲料81.8%,购自江苏省协同生物工程有限责任公司。12周后随机抽取2只高脂组大鼠和2只正常对照组大鼠处死,肝组织病理提示高脂组造模成功,分为利拉鲁肽组9只,安慰剂组9只,利拉鲁肽组和安慰剂组均继续予高脂饮食,且分别予以皮下注射利拉鲁肽0.6 mg/(kg·d)和皮下注射生理盐水0.6 mg/(kg·d)干预16周,正常对照组继续予以普通饲料喂养,期间自由进食水,标准鼠笼饲养,每笼4~5只,温度20~25℃,动物室内明暗各12h左右。

1.3.2 ¹H-MRS测定 肝脏三酰甘油(triglyceride, TG)含量3组各取5只大鼠,扫描晨起停饲,检查前10%水合氯醛麻醉至呼吸微弱,取俯卧位、固定、将肝脏置于线圈中心。采用Siemens 3.0T MAGNETOM Verio超导磁共振先定位扫描,常规扫描序列

2017-03-22 接收

基金项目:公益性技术应用研究联动计划项目(编号:15011d04042)

作者单位:¹安徽医科大学第二附属医院内分泌科,合肥 230601

²安徽医科大学基础医学院生理教研室,合肥 230032

³阜阳市第六人民医院内科,阜阳 236000

作者简介:霍琴琴,女,硕士研究生;

潘天荣,男,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-

mail: ptr1968@163.com

(轴位 FSE T2WI、GRE T1WI 和 GRE T1WI 冠状位) 在 T2WI/T1WI 上清晰显示大鼠肝脏形态。应用 ¹H-MRS 单体素点分辨波谱序列进行分析, TR 2 000 ms, TE 30 ms, Averages 100, VOI 8 mm×8 mm×8 mm, 兴趣区置于肝脏最大层面, 选取肝右外叶, 避开肝内大血管、肝周脂肪和气体, 在兴趣区上下、前后、左右加饱和和带消除周围脂肪及气体的影响。先进行自动预扫描, 包括匀场, 观察水峰半高全宽, 其 ≤30 行波谱采集。扫描完成将波谱数据导入软件处理分析。

1.3.3 标本采集 称取大鼠体重, 10% 水合氯醛 0.3 ml/100 g 腹腔注射麻醉, 腹主动脉取血, 离心后取上清液, 后取肝脏称重, 计算肝指数, 肝指数 (%) = 肝质量/大鼠体质量×100%。

1.3.4 肝组织病理切片及 HE 染色 取与磁共振基本相同部位的肝组织块, 用 4% 多聚甲醛固定后脱水、包埋、切片、HE 染色, 每张切片光镜下观察 5 个视野, 根据光镜下每面积所见的脂肪病变对肝脏脂肪变性程度分级: 正常 (-): 肝小叶结构良好, 基本无脂肪病变; 轻度 (+): <1/3 肝细胞发生脂肪变; 中度 (++) : 即 1/3 ~ 2/3 的肝细胞脂肪变; 重度 (+++) : 即 >2/3 肝细胞发生脂肪变。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 各组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK 法检验; 有序定性资料采用多组独立样本秩和检验, 以 P

<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、胰岛素抵抗指数 (homeostasis model of assessment for insulin resistance index, HOMA-IR)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 变化 3 组大鼠 FBG 差异无统计学意义; 安慰剂组 FINS、HOMA-IR、ALT 较正常对照组明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 利拉鲁肽干预 16 周后, FINS、HOMA-IR、ALT 较安慰剂组明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 血清 TG、胆固醇 (cholesterol, CHO)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 变化 安慰剂组 TG、CHO、LDL 较正常对照组明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 利拉鲁肽干预 16 周, TG、CHO、LDL 较安慰剂组明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 大鼠体重及肝指数变化 安慰剂组大鼠体重、肝指数较正常对照组明显增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 利拉鲁肽干预 16 周, 体重、肝指数较安慰剂组明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 ¹H-MRS 采用设备自带软件处理和定量分析所得波谱图像, 得水峰及脂肪峰下面积, 水峰约位

表 1 血清 FBG、FINS、HOMA-IR、ALT 变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	正常对照组 (n=10)	高脂组 (n=9)	利拉鲁肽组 (n=9)	F 值	P 值
FBG (mmol/L)	4.44±0.50	4.80±0.44	4.40±0.91	0.567	0.581
FINS (mU/L)	12.33±1.78	15.74±2.16**	12.56±2.62##	7.358	0.008
HOMA-IR	2.26±0.75	3.24±0.38*	2.36±0.50#	4.524	0.034
ALT (U/L)	41.00±5.70	61.70±10.90*	42.75±16.78#	6.016	0.014

与正常对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与安慰剂组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

表 2 血清 TG、CHO、LDL 变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	正常对照组 (n=10)	安慰剂组 (n=9)	利拉鲁肽组 (n=9)	F 值	P 值
TG (mmol/L)	0.91±0.29	1.31±0.26**	0.95±0.10##	6.646	0.007
CHO (mmol/L)	1.49±0.21	2.16±0.4**	1.74±0.17##	7.651	0.006
LDL (mmol/L)	0.51±0.08	0.97±0.29**	0.62±0.16##	8.456	0.003

与正常对照组比较: ** $P < 0.01$; 与安慰剂组比较: ## $P < 0.01$

表 3 大鼠体重、肝指数变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	正常对照组 (n=10)	安慰剂组 (n=9)	利拉鲁肽组 (n=9)	F 值	P 值
体重 (g)	549.43±58.60	710.61±74.21**	602.14±57.19##	2.021	0.000
肝指数 (%)	2.46±0.19	3.75±0.43**	2.89±0.19##	30.096	0.000

与正常对照组比较: ** $P < 0.01$; 与安慰剂组比较: ## $P < 0.01$

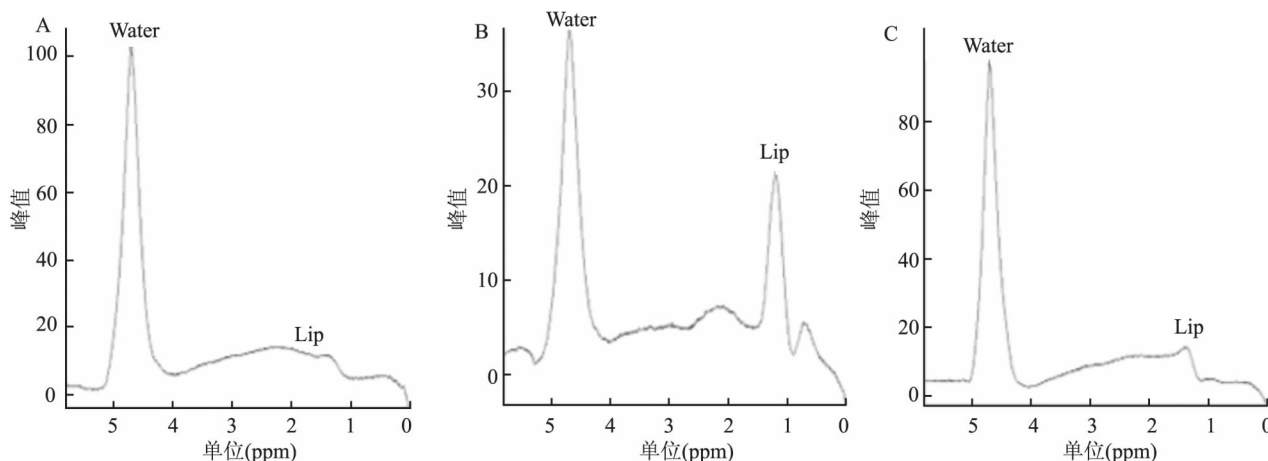


图1 大鼠脂肪峰及水峰

A: 正常对照组; B: 安慰剂组; C: 利拉鲁肽组; Water 水峰; Lip 脂肪峰

于 4.7 ppm, 脂肪峰约位于 1.3 ppm 处的亚甲基 (-CH₂-)_n, Alipid 为脂肪峰下面积, Awater 为水峰下面积, 得出肝内相对脂肪含量 $\text{Alipid} / (\text{Alipid} + \text{Awater}) \times 100\%$ 。3 组大鼠 ¹H-MRS 波谱见图 1, 肝内相对脂肪含量见图 2。与对照组相比, 安慰剂组肝内相对脂肪含量明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 利拉鲁肽干预 16 周, 肝内相对脂肪含量明显较低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

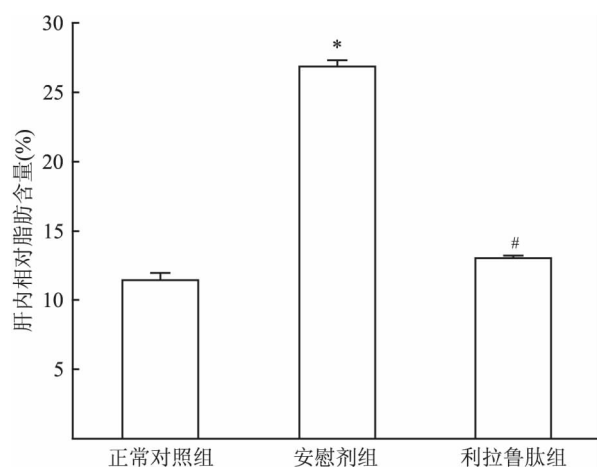


图2 大鼠肝内相对脂肪含量

与正常对照组比较: * $P < 0.05$; 与安慰剂组比较: # $P < 0.05$

2.5 大鼠肝组织病理学改变 正常对照组大鼠肝脏组织结构正常, 肝小叶结构明显, 肝细胞索呈放射状排列, 肝细胞内未见气球样变性; 安慰剂组肝细胞呈弥漫大泡性脂肪空泡变性和重度水样变性, 细胞核被挤压变形部分消失, 肝细胞索紊乱, 肝窦狭窄或

消失, 小叶内及汇管区炎性细胞浸润; 利拉鲁肽组肝组织可见极少量脂肪变性和水样变性, 程度较安慰剂组明显减轻。根据肝脏病理光镜下观察得出肝脏脂肪变程度分级。见图 3、表 4。

表4 肝脏脂肪变程度变化

组别	n	脂肪变程度(n)				平均秩序	χ^2 值	P 值
		-	+	++	+++			
正常对照	10	10	0	0	0	9.00		
安慰剂	9	0	1	3	5	23.89**	22.917	0.000
利拉鲁肽	9	7	2	0	0	11.22##		

与正常对照组比较: ** $P < 0.01$; 与安慰剂组比较: ## $P < 0.01$

3 讨论

NAFLD 常与糖尿病、高脂血症、高血压等代谢紊乱同时存在, 甚至互为因果, 相互促进疾病的进展, 形成恶性循环。重视 NAFLD 的早期诊疗, 有助于降低与其相关的代谢紊乱并发症和心血管疾病的发生率, 对于提高患者的生活质量和健康水平是非常重要的。

动物试验显示, GLP-1 类似物艾塞纳肽干预 ob/ob 小鼠 60 d 后, 小鼠体重明显下降^[3]。一项 564 例肥胖患者的双盲、随机对照研究^[4] 表明利拉鲁肽能显著降低肥胖患者体重。本研究显示, 与安慰剂组相比, 利拉鲁肽干预 16 周后, 大鼠体重明显下降, 提示利拉鲁肽能明显减轻大鼠体重。研究表明, 利拉鲁肽干预治疗 NAFLD 大鼠 4 周后, 大鼠血清 TG、CHO 水平明显下降^[5]。临床研究显示, 一例 T2DM

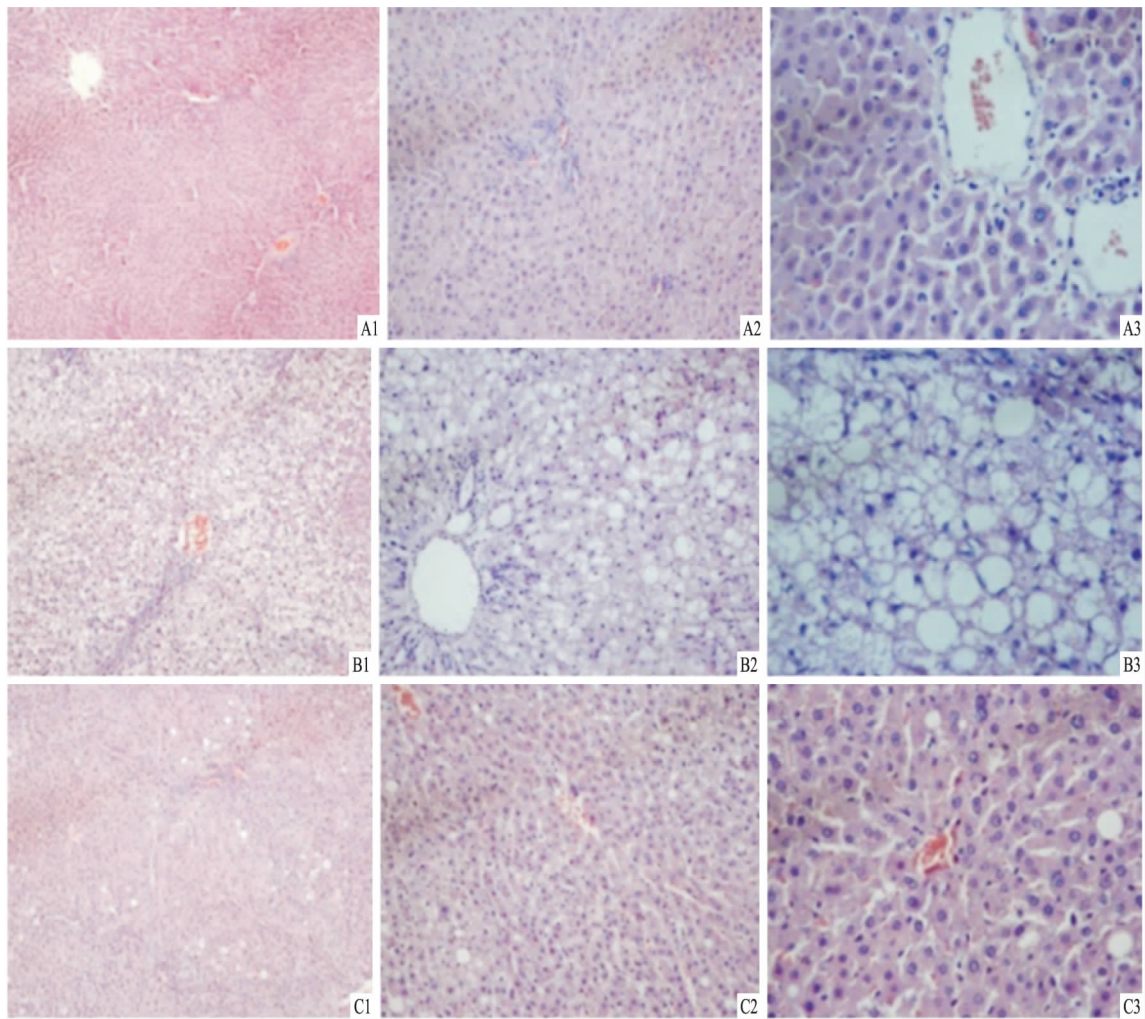


图3 HE染色观察各组大鼠肝组织病理学变化

A:正常对照组;B:安慰剂组;C:利拉鲁肽组;1:×100;2:×200;3:×400

患者艾塞纳肽干预治疗 44 周后,患者血 TG、CHO、LDL 明显下降^[6]。14 例 NAFLD 患者的临床随机双盲对照研究^[7]表明利拉鲁肽能改善血脂水平。本研究显示高脂组大鼠用利拉鲁肽干预治疗 16 周后,大鼠血清 TG、CHO、LDL 水平均较安慰剂组明显下降,提示利拉鲁肽能改善 NAFLD 脂质代谢紊乱。研究^[2,6-7]显示,GLP-1 类似物利拉鲁肽或艾塞纳肽能改善胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性。NAFLD 已被证实与胰岛素抵抗的发生发展密切相关^[8]。本研究显示安慰剂组大鼠 FINS 及 HOMA-IR 较高,而利拉鲁肽组 FINS 及 HOMA-IR 较安慰剂组明显下降,提示 NAFLD 大鼠存在胰岛素抵抗、高胰岛素血症,GLP-1 类似物利拉鲁肽能改善胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性。

血清 ALT 水平是 NAFLD 无创性诊断方法中重要的生化指标,正常范围内 ALT 水平的提升,也与

肝内脂肪含量密切相关^[9]。高慧亭等^[10]认为利拉鲁肽能明显减轻高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠肝脂肪变,降低肝组织炎症指标水平,降低 ALT 水平,对 NAFLD 有治疗作用。在 117 例糖尿病合并 NAFLD 患者使用 GLP-1 类似物干预 12 周后,血清 ALT 水平明显下降^[11]。Meta 分析亦表明,136 例 T2DM 合并 NAFLD 的患者使用 GLP-1 类似物能显著降低 NAFLD 患者血清 ALT 水平^[12]。与本研究结果一致,利拉鲁肽干预 16 周后,血清 ALT 水平明显较安慰剂组明显下降,提示 GLP-1 类似物能降低血清 ALT 水平,血清 ALT 为 NAFLD 无创性诊断方法中重要的生化指标,且血清 ALT 为 NAFLD 治疗有效性的评价指标之一。

进一步采用¹H-MRS 评价脂肪肝病变,由于人体组织含氢最多的是水和脂肪,¹H-MRS 检测信号最强的是水和脂肪,¹H-MRS 观察分析(-CH₂)_n脂

类的变化,不仅可以无创性地了解脂肪肝的病理代谢变化,而且可以对脂肪肝作出定性和定量诊断^[13]。肝脏脂肪变,肝脏体积会明显增大,肝质量明显增加,临床和动物研究^[5-6]均提示利拉鲁肽能降低NAFLD大鼠肝指数。在GLP-1类似物干预44周的一例临床病例报告^[6]中,观察到患者体重减少及¹H-MRS示肝内脂肪含量下降了73%(从16%到4%)。另有研究^[14]表明,糖尿病合并NAFLD的患者,GLP-1类似物干预6个月后,¹H-MRS检测示患者肝内脂肪含量明显下降。本研究采用单纯NAFLD大鼠模型,¹H-MRS结果显示,安慰剂组肝内脂肪含量明显高于对照组,利拉鲁肽干预16周后,肝内脂肪含量明显减少;同时肝组织病理结果,安慰剂组肝细胞呈重度脂肪变,利拉鲁肽组肝脏脂肪变程度明显减轻甚至恢复正常,并且肝指数明显下降,提示利拉鲁肽能减少肝内脂肪含量,改善肝内脂肪变,降低肝指数。因此,从酶学、¹H-MRS和肝脏病理检查3个层面证实,GLP-1类似物利拉鲁肽具有改善肝脏脂肪变,减少肝内脂肪含量的作用。同时本研究还显示,利拉鲁肽治疗NAFLD后,¹H-MRS和肝脏病理结果的变化是一致的,因此提示在临床研究中,可以采用¹H-MRS作为脂肪肝定性定量无创性的检查手段。

综上所述,GLP-1类似物利拉鲁肽能显著改善高脂饮食诱导的NAFLD,改善高脂血症和胰岛素抵抗,对NAFLD有较好的治疗效果,有望成为NAFLD的新药物。

参考文献

- [1] Neuschwander-Tetri B A, Caldwell S H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference [J]. *Hepatology*, 2003, 37(5): 1202-19.
- [2] Ding X, Saxena N K, Lin S, et al. Exendin-4, a glucagon-like

- protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice [J]. *Hepatology*, 2006, 43(1): 173-81.
- [3] Wajsborg E, Amarah A. Liraglutide in the management of type 2 diabetes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2010, 4: 279-90.
- [4] Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Lancet*, 2009, 374(9701): 1606-16.
- [5] 高慧亭,徐丽株,等. GLP-1 对非酒精性脂肪肝大鼠肝氧化应激及 TNF- α 、TGF- β 1 的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(11): 1661-4.
- [6] Tushuizen M E, Bunck M C, Pouwels P J, et al. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis [J]. *Liver Int*, 2006, 26(8): 1015-7.
- [7] Armstrong M J, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2): 399-408.
- [8] 苏如婷,韩晓骏. 非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(21): 3551-3.
- [9] Rinella M E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review [J]. *JAMA*, 2015, 313(22): 2263-73.
- [10] 高慧亭,徐丽株,李东风,等. GLP-1 对非酒精性脂肪肝大鼠肝氧化应激及 TNF- α 、TGF- β 1 的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(11): 1661-4.
- [11] Fan H, Pan Q, Xu Y, et al. Exenatide improves type 2 diabetes concomitant with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2013, 57(9): 702-8.
- [12] Carbone L J, Angus P W, Yeomans N D. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(1): 23-31.
- [13] Szczepaniak L S, Babcock E E, Schick F, et al. Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation *in vivo* [J]. *Am J Physiol*, 1991, 276(5 Pt 1): E977-89.
- [14] Cuthbertson D J, Irwin A, Gardner C J, et al. Improved glycaemia correlates with liver fat reduction in obese, type 2 diabetes, patients given glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50117.

Efficacy of Liraglutide on nonalcoholic fatty liver in rats

Huo Qinjin, Zhong Xing, Du Yijun, et al

(Dept of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS), pathology and serum index were used to evaluate the efficacy of Liraglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver (NAFLD) rat models. **Methods** Thirty two male SD rats were selected, and randomly divided into high fat diet group and control group. High fat diet group were fed with high fat diet, then randomly divided into Liraglutide group and placebo group after model were successfully established, and all the rats still were fed with high fat diet and respectively injected with Liraglutide or saline everyday, control group were fed with normal food. After 16 weeks of treatment, the hepatic triglycer-

黄芪甲苷对高糖环境下人肾小球系膜细胞损伤保护作用及其机制研究

黄存东¹, 徐源¹, 李竹青¹, 李卫平^{1, 2}

摘要 目的 探讨黄芪甲苷(AS-IV)对高糖(HG)环境下人肾小球系膜细胞(HMCs)增殖和氧化应激损伤保护作用及其可能机制。方法 采用MTT方法检测高糖作用不同时间点及不同浓度AS-IV干预后HMCs增殖情况;采用实时荧光定量PCR(qPCR)、Western blot方法分别检测不同浓度AS-IV干预高糖环境下HMCs 48 h后核因子E2相关因子2(Nrf2)、血红素氧合酶1(HO-1)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)mRNA及其蛋白表达;采用过氧化氢(H₂O₂)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)试剂盒分别检测不同浓度AS-IV干预高糖环境下HMCs 48 h后细胞上清液中H₂O₂、T-SOD、GSH-Px、MDA含量变化。结果 MTT法结果显示,与正常(NG)组比较,高糖环境下HMCs呈过度增殖趋势($P < 0.05$),不同浓度AS-IV干预48 h后,与HG组比较,各用药组明显地抑制了高糖环境下HMCs过度增殖且呈剂量依赖性($P < 0.01$);qPCR及Western blot法结果显示,与HG组比较,各用药组明显地增加了Nrf2、HO-1 mRNA及蛋

白表达($P < 0.01$),减少了iNOS与ICAM-1 mRNA及蛋白表达($P < 0.05$)。各试剂盒测试结果显示,与HG组比较,各用药组明显地降低了HMCs上清液中H₂O₂、MDA的含量($P < 0.05$)增加了HMCs上清液中T-SOD、GSH-Px的含量($P < 0.01$)。结论 AS-IV能够明显地抑制HG环境下HMCs过度增殖。对HG环境下HMCs损伤保护作用的部分机制可能是通过激活Nrf2通路并上调Nrf2、HO-1 mRNA及其蛋白表达,下调iNOS、ICAM-1 mRNA及其蛋白表达,增加HMCs上清液中T-SOD、GSH-Px的含量,降低HMCs上清液中H₂O₂、MDA的含量。

关键词 人肾小球系膜细胞; Nrf2; HO-1; iNOS; ICAM-1; 黄芪甲苷

中图分类号 R 587.1; R 285.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)07-0972-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.07.007

2017-02-05 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81173624); 安徽省国际科技合作计划项目(编号: 12030603007); 安徽省高校省级自然科学研究重大项目(编号: KJ2016SD35)

作者单位: ¹安徽医科大学药理学教研室, 合肥 230032

²安庆医药高等专科学校, 安庆 246052

作者简介: 黄存东, 男, 硕士研究生;

李卫平, 男, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: lwp19@126.com

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病中最主要的慢性微血管并发症,在西方国家已成为终末期肾病的首要原因。数据显示:40%~45%的1型糖尿病患者以及近30%的2型糖尿病患者均会出现DN,并最终发展为终末期肾脏疾病^[1]。肾小球系膜细胞(mesangial cells, MCs)增生、细胞外基质分泌增多导致肾小球基底膜弥漫增厚等是DN的主要的病理表现之一。过往的研究^[2]表明高糖刺激MCs引起细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)增多,是导致MCs增生的可能机制之一。目

ide content of each rat was detected by ¹H-MRS and liver tissue was detected by HE stain and serum index were tested. **Results** Compared with the placebo group, the body weight, liver index, homeostasis model of assessment for insulin resistance index and fasting insulin, triglyceride, cholesterol, low density lipoprotein, alanine aminotransferase in the serum of rats were significantly decreased in the Liraglutide group ($P < 0.05$). Compared with placebo group, the result of ¹H-MRS and liver tissue in pathological in Liraglutide group showed that liver steatosis was significantly improved, some of them even become normal, the content of fat in liver was decreased ($P < 0.05$).

Conclusion Liraglutide can significantly improve the body weight, liver index and decrease the content of liver fat in the rats with NAFLD induced by high fat diet, thus, it possibly can be a promising drug in the treatment of NAFLD.

Key words glucagon-like peptide-1; Liraglutide; non alcoholic fatty liver disease; proton magnetic resonance spectroscopy