

· 实验研究 ·

妥泰、丙戊酸钠对成年及幼年大鼠血清瘦素和胰岛素水平的影响

李静, 李丹, 黄绍平

(西安交通大学医学院第二医院儿科, 陕西 西安 710004)

[摘要] 目的 研究并比较妥泰、丙戊酸钠对成、幼年大鼠血清瘦素、胰岛素水平的影响。方法 健康的幼年雌性SD大鼠(生后21 d)及成年雌性SD大鼠(生后2月)随机分为幼年对照组、幼年妥泰组(幼TPM)、幼年丙戊酸钠组(幼VPA)、成年对照组、成年妥泰组(成TPM)、成年丙戊酸钠组(成VPA) 6组, 每组10只, 对照组每日直接灌胃生理盐水1~2 mL, TPM组每日直接灌胃给药TPM 50 mg/kg, VPA组每日直接灌胃给药VPA 200 mg/kg, 干预5周后处死, 取血清标本, 利用放射免疫分析法检测血清瘦素及胰岛素水平。结果 成TPM组、幼TPM组空腹瘦素、胰岛素水平均分别低于对照组, 差异有显著性($P < 0.05$), 其中以成年组瘦素、胰岛素水平下降显著($P < 0.05$)。相反, 成年VPA组、幼年VPA组空腹瘦素、胰岛素水平均分别高于对照组, 差异亦有显著性($P < 0.05$), 其中以幼年组瘦素、胰岛素水平增高显著($P < 0.05$)。结论 TPM可显著降低成、幼年大鼠的血清瘦素及胰岛素水平, 以成年组下降显著; VPA可显著增高成、幼年大鼠的血清瘦素及胰岛素水平, 以幼年组增高显著。

[中国当代儿科杂志, 2007, 9(3): 229-232]

[关键词] 妥泰; 丙戊酸钠; 瘦素; 胰岛素; 大鼠

[中图分类号] R-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2007)03-0229-04

Effects of topiramate and valproate acid on serum insulin and leptin levels in young and adult rats

LI Jing, LI Dan, HUANG Shao-Ping. Department of Pediatrics, Second Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an 710004, China (Email: lijing12788@163.com)

Abstract: Objective To study the effects of topiramate (TPM) and valproate acid (VPA) on serum insulin and leptin levels in young and adult rats. **Methods** Thirty healthy female young rats (21 days old) and thirty healthy female adult rats (2 months old) were randomly administered with TPM (50 mg/kg daily), VPA (200 mg/kg daily) or normal saline (control group) by intragastric administration for 5 weeks. After 5 weeks, serum leptin and insulin levels were detected by radioimmunoassay (RIA). **Results** Serum leptin and insulin levels in both the young and adult TPM groups were remarkably lower than those of the corresponding control group ($P < 0.05$). The adult TPM group had significantly lower serum leptin and insulin levels than the young TPM group ($P < 0.05$). In contrast, serum leptin and insulin levels in both the young and adult VPA groups were remarkably higher than those of the corresponding control group ($P < 0.05$). The young TPM group had significantly higher serum leptin and insulin levels than the adult TPM group ($P < 0.05$). **Conclusions** TPM decreases serum leptin and insulin levels in young and adult rats, especially in adult rats. VPA increases serum levels of both in young and adult rats, especially in young rats.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9(3): 229-232]

Key words: Topiramate; Valproic acid; Leptin; Insulin; Rats

近几年,影响病人生活、导致病人生活质量下降的药物不良反应逐渐受到了关注。大量研究表明丙戊酸钠(Valproic acid, VPA)可导致体重增加,而妥泰(Topiramate, TPM)可导致体重下降。虽然VPA和TPM引起体重改变的机制目前尚未完全明确,但普遍认为与脂代谢、能量代谢有关,而胰岛素(Insulin, INS)和瘦素(Leptin, LEP)在调节体脂分布和能

量平衡中发挥着重要的作用。TPM可以降低脂肪沉积、降低摄入量、消耗棕色脂肪、降低胰岛素、瘦素及肾上腺激素水平同时作用于下丘脑-垂体-性腺轴,抑制摄食中枢,引发厌食^[1~4]从而引起体重下降。VPA可以通过作用于下丘脑神经元而降低交感神经系统的活性,引起热能产生减少^[5]、降低血糖水平,使下丘脑糖受体的刺激降低,影响中枢性饮

[收稿日期]2006-09-30;[修回日期]2006-11-14

[作者简介]李静,硕士,主治医师。主攻方向:小儿神经系统疾病。

食调节,使进食量增大^[6];增加糖对胰腺的刺激,使胰岛素分泌增加^[7]、增高 γ -氨基丁酸(GABA)水平,调节胰腺功能。虽然国内外对于长期服用TPM,VPA对血清LEP,INS水平影响的研究已有很多,但迄今为止,对于研究并比较成年、幼年期长期服用TPM,VPA对血清LEP,INS水平影响的研究不多。我们通过大鼠长期服药试验来探讨并研究TPM,VPA对成、幼年大鼠血清瘦素、胰岛素水平的影响。

1 对象和方法

1.1 试验对象及分组

健康的幼年雌性SD大鼠(生后21 d)及成年雌性SD大鼠(生后2月)各30只,采用架式笼养,清洁二级饲养,自由进食饮水,房内保持适合温度,集中通风。

1.2 试验方法

1.2.1 动物饲养 将大鼠随机分为幼年对照组、幼年妥泰组(幼TPM)、幼年丙戊酸钠组(幼VPA)、成年对照组、成年妥泰组(成TPM)、成年丙戊酸钠组(成VPA)6组,每组10只,对照组每日直接灌胃生理盐水1~2 mL,TPM组每日直接灌胃给药TPM 50 mg/kg,VPA组每日直接灌胃给药VPA 200 mg/kg,每日清晨称取并记录大鼠体重,试验期5周。

1.2.2 血清LEP,INS水平测定 试验结束后所有研究对象隔夜禁食后于晨8~9时空腹采血,以10%水合氯醛300 mg/kg腹腔注射麻醉,心脏采血3~4 mL,置于光滑塑料管中,离心分离血清。利用放射免疫分析法检测血清瘦素及胰岛素水平,试剂盒由北京解放军总医院科技开发中心放免所提供。

1.3 统计学处理

所有数据均采用SPSS 13.0软件分析和处理试验数据,结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 认为有统计学意义, $P < 0.01$ 认为差别有高度统计学意义。

2 结果

2.1 长期服药对体重的影响

本实验SD大鼠存活情况良好,直接灌胃过程基本耐受。试验结束后TPM组大鼠与对照组比较均出现体重减轻,而VPA组均出现体重增加。(见表1)。

表1 各组大鼠的体重变化 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数(n)	试验初体重(g)	5周后体重(g)
幼年对照组	10	81.56 $\pm$ 5.35	215.70 $\pm$ 14.21
幼年TPM组	10	83.52 $\pm$ 3.21	193.60 $\pm$ 18.45
幼年VPA组	10	83.65 $\pm$ 6.42	233.00 $\pm$ 10.78
成年对照组	10	178.96 $\pm$ 6.78	256.40 $\pm$ 13.30
成年TPM组	10	180.64 $\pm$ 6.43	232.40 $\pm$ 26.00
成年VPA组	10	183.02 $\pm$ 4.21	275.00 $\pm$ 14.07

2.2 长期服药对血清瘦素、胰岛素水平的影响

成、幼年TPM组血清瘦素、胰岛素水平均低于对照组,差别有统计学意义($P < 0.05$)。成、幼年VPA组血清瘦素、胰岛素水平均高于对照组,差别有统计学意义($P < 0.05$)。(见表2)

表2 各组的瘦素、胰岛素水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	瘦素(ng/mL)	胰岛素(μ IU/mL)
幼年对照组	10	5.11 $\pm$ 2.43	32.39 $\pm$ 9.72
成年对照组	10	4.02 $\pm$ 2.32	30.63 $\pm$ 8.63
幼年TPM组	10	2.66 $\pm$ 1.73 ^a	25.66 $\pm$ 9.59 ^a
成年TPM组	10	1.92 $\pm$ 1.66 ^{b,c}	20.68 $\pm$ 4.32 ^{b,c}
幼年VPA组	10	7.81 $\pm$ 1.44 ^a	39.17 $\pm$ 12.31 ^a
成年VPA组	10	6.45 $\pm$ 5.31 ^{b,c}	46.58 $\pm$ 23.99 ^{b,c}

a 幼年鼠组间比较, $P < 0.01$;b 成年鼠组间比较, $P < 0.01$;c 服用相同药物的成年组、幼年组组内比较, $P < 0.05$

2.3 成、幼年TPM,VPA组和对照组比较LEP,INS的增值变化

TPM组中成年组瘦素水平及胰岛素水平下降值均高于幼年组,两组比较以成年组下降显著($P < 0.05$),而VPA组中幼年组瘦素水平及胰岛素水平增高值大于成年组,两组比较以幼年组增高显著($P < 0.05$)。见表3。

表3 成、幼年TPM,VPA和对照组大鼠比较LEP,INS的增值变化

组别	TPM组		P	VPA组		P
	成年	幼年		成年	幼年	
LEP增值(ng/mL)	-2.78 $\pm$ 1.32	-2.12 $\pm$ 1.13	<0.05	2.26 $\pm$ 0.95	1.39 $\pm$ 1.06	<0.05
INS增值(μ IU/mL)	-9.68 $\pm$ 3.56	-7.26 $\pm$ 1.46	<0.05	7.96 $\pm$ 2.57	15.37 $\pm$ 3.45	<0.01

3 讨论

本试验观察到服用 TPM 5 周后的大鼠无论成年还是幼年与对照组比较均显著出现了体重下降,同时血清空腹瘦素、胰岛素水平均低于正常对照组,这与以往的试验结论相一致^[8~10]。虽然大量临床实验研究发现 TPM 可以显著降低体重,但其具体机制尚不明确。目前初步认为 TPM 可增加大鼠的胰岛素敏感性,胰岛素敏感性的提高易引起厌食效应并增加机体的产热效应,从而导致体重下降。胰岛素的缺乏则会出现脂肪代谢紊乱,脂肪分解增强,同时使蛋白合成受阻。据此,我们认为 TPM 首先引起胰岛素水平的变化继而再导致体重的改变,这点和国外的学者观点一致^[4,10]。另外,TPM 可以降低脂肪储存、限制蛋白储存、降低食物摄入量、促进能量消耗、抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴活性、抑制神经肽、促肾上腺皮质激素释放激素系统等,从而引起体重下降。而瘦素可以引起强烈的厌食及产热效应,瘦素水平的降低可以增加食欲并减少热能产生。因此我们认为,TPM 引起血清瘦素水平下降是体重下降的结果,而不是导致体重下降的原因,TPM 首先引起体重的下降继而再导致瘦素水平的变化,与国外学者的观点一致^[10]。综上所述,我们推测 TPM 作用后瘦素和机体之间的生物代谢可能发生的变化为:可以使胰岛素敏感性增加,先导致血清 INS 浓度降低,脂肪合成减少,蛋白合成受阻,继而体重下降,而 LEP 水平下降是体重减轻的结果,故在体重降低后即可出现 LEP 水平下降,由此可以看出妥泰-胰岛素-体重-瘦素之间逐步形成正相关^[12]。

迄今为止,对于研究并比较成年、幼年期长期服用 TPM, VPA 对血清 LEP, INS 水平影响的研究不多。本实验观察到 TPM 对体重、瘦素、胰岛素水平的影响以成年组降低显著,说明 TPM 对幼年期瘦素、胰岛素水平影响小,间接提示对幼年儿童脂代谢影响小,是一种相对安全的药物。

本试验观察到服用 VPA 的大鼠无论成年还是幼年,均显著出现了体重增加,同时血清空腹瘦素、胰岛素水平明显高于对照组,这与以往的试验结论相一致^[12~14]。国外对丙戊酸钠对瘦素的影响尚存在分歧,VPA 引起体重增加、瘦素水平的具体机制尚不明确,目前初步认为可能为:①VPA 可与肉毒碱结合,形成 VPA-肉毒碱复合物,从而降低血浆中游离的肉毒碱浓度,导致脂肪酸代谢和糖异生受损,葡萄糖消耗增加,低血糖刺激下丘脑中部神经元,引起摄

食增加^[5]。②VPA 是脂肪酸的一个分支,可与长链脂肪酸相互竞争,使血糖水平降低,从而使下丘脑糖受体的刺激降低,影响中枢性饮食调节,使进食量增大^[6]。③VPA 通过作用于下丘脑神经元而降低交感神经系统的活性,引起热能产生减少^[5]。上述三种机制最终都会引起脂肪沉积量增加,瘦素水平上升。因此我们认为,血清瘦素水平的升高是肥胖的结果而不是引起肥胖的原因,此观点与国外学者一致^[14]。与瘦素一样,国外对 VPA 引起胰岛素水平变化的具体机制并未完全明了,非肥胖病人服用 VPA 后其胰岛素水平亦高于对照组中的非肥胖病人,说明服用 VPA 后肥胖病人的胰岛素水平的增高不仅仅是体重增加引起的结果^[15]。因此,本研究推测 VPA 引起体重增加的发病机制可能与胰岛素有关,胰岛素是引起体重增加的原因,而不是体重增加后的结果。综上所述,我们推测 VPA 作用后瘦素和机体之间的生物代谢可能发生的变化为:VPA 作用后首先引起 INS 水平升高,继而体重增加,最终 LEP 水平升高,即丙戊酸钠-胰岛素-体重-瘦素整个过程及各个环节之间都为正相关关系^[12]。

同时,本实验观察到 VPA 对体重、瘦素、胰岛素水平的影响以幼年组显著,说明 VPA 对幼年期瘦素水平影响大,对幼年期容易引起脂代谢紊乱,影响幼年期的生长发育;VPA 对幼年期胰岛素水平影响大,容易出现肥胖。胰岛素水平的升高亦增加了糖尿病、心血管疾病的发病概率^[16]。

总之,本研究为动物长期用药研究,是对体重有相反影响的两种常用抗癫痫药物的对比研究,同时也是处于生长发育的幼年和成年时期大鼠的对比研究,可为今后合理应用抗癫痫药、最大程度减少药物不良反应提供试验和理论依据。

【参考文献】

- [1] Yin L, Peng XS, Xi WW, Demarest K. The messenger RNA profiles in liver, hypothalamus, white adipose tissue, and skeletal muscle of female Zucker diabetic fatty rats after topiramate treatment[J]. *Metabolism*, 2006, 55(10): 1411-1419.
- [2] Frigerio F, Chaffard G, Berwaer M, Maechler P. The antiepileptic drug topiramate preserves metabolism-secretion coupling in insulin secreting cells chronically exposed to the fatty acid oleate[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(8): 965-973.
- [3] Lalonde J, Samson P, Poulin S, Deshaies Y, Richard D. Additive effects of leptin and topiramate in reducing fat deposition in lean and obese ob/ob mice[J]. *Physiol Behav*, 2004, 80(4): 415-420.
- [4] Recharard D, Picard F, Lemieux C, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. The effects of topiramate and sex hormones on energy balance of male and female rats[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, 26

- (3):344-353.
- [5] Luef GJ, Lechleitner M, Bauer G, Trinka E, Hengster P. Valproic acid modulates islet cell insulin secretion; a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients [J]. *Epilep Res*, 2003, 55(1-2): 53-58.
- [6] Jallon P, Pecard F. Body weight gain and anticonvulsants: a comparative review[J]. *Drug Saf*, 2001, 24(13):969-978.
- [7] Luef G, Abraham I, Haslinger M, Trinka E, Seppi K, Unterberger I, et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women[J]. *J Neurol*, 2002, 249(7):835-841.
- [8] York DA, Singer L, Thomas S. Effect of topiramate on body weight and body composition of osborne-mendel rats fed a high-fat diet; alterations in hormones, neuropeptide, and uncoupling-protein mRNAs[J]. *Nutrition*, 2000, 16(10):967-975.
- [9] Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance[J]. *Nutrition*, 2000, 16(10):961-966.
- [10] Pecard F, Deshaies Y, Lalonde J. Topiramate reduces energy and fat gains in lean and obese (fa/fa) zucker rats[J]. *Obes Res*, 2000, 8(9):656-663.
- [11] Oscar Gó mez, Esther Ruiz, Paula Vieitez, Olga Gonzalez-Albaran, Juana Fraile, Jose M. Sancho, Rafael Garcí a-Robles. Preliminary results of topiramate in an experimental model of obesity, insulin resistance and hypertension (obese Zucker rats) [J]. *Am J Hypertens*, 2002, 15(4): 192-196.
- [12] Elaine C, Wirrell EC. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy [J]. *Pediatr Neurol*, 2003, 28(2): 126-129.
- [13] Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy[J]. *Epilep Behav*, 2006, 8(3): 643-648.
- [14] Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J, Isojarvi JI. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity [J]. *Epilepsia*, 2002, 43(5):514-517.
- [15] Verrotti A, Basciani F, De Simone M, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid[J]. *J Child Neurol*, 2002, 17(4): 265-268.
- [16] Isojavi JI, Tauboll E, Pakarinen AJ, van Parys J, Rattya J, Harbo HF, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate treated women[J]. *Am J Med*, 2001, 111(4):290-296.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

祝贺《中国当代儿科杂志》进入中国科学引文数据库

中国当代儿科杂志从2007年第1期起,被中国科学院中国科学引文数据库(CSCD)收录为来源期刊,这是继被国内、国际多个著名检索系统收录后,又成功进入的一个国内的著名数据库,是中国当代儿科杂志在发展的一个重要标志。

中国科学引文数据库应用文献计量学的方法,对学科期刊进行定量评价,揭示学科文献数量在期刊中的分布规律及学科文献质量和学术影响力的分布规律。进入CSCD的期刊,可作为评价学术研究成果的参考工具;可为广大读者提供导读、参考咨询;可作为评价个人或单位研究成果、学术水平的参考依据;亦是作者选刊投稿的重要工具;CSCD的评价体系对期刊质量的提高有积极的促进作用。由于CSCD有严格的选刊标准,它由影响因子、总被引频次、被引量、他引量、获奖情况及被重要检索系统收录等多项指标组成,因此被誉为中国最有影响力的检索系统数据库之一,被各高校定为评价学术成果的重要参考标准。

中国当代儿科杂志能够被选中与多年来严肃的办刊方向、严谨的科学态度、严格的审稿制度是分不开的,和广大编委、审稿专家及作者的共同努力分不开的。

由于中国当代儿科杂志进入了中国科学引文数据库这一重要的检索系统,因而在期刊上发表的论文能产生更大的学术影响力,这就促使本刊在今后的发展中更加努力地工作,积极地探索。同时,热忱希望一贯支持、爱护本刊的编委、作者、读者携手共进,为中国的儿科事业尽一份绵薄之力。

中国当代儿科杂志编辑部