

氨基胍和维生素 C 对糖尿病大鼠血脂水平和 主动脉硫酸乙酰肝素蛋白多糖表达的影响

李强翔^{1,3*}, 文格波², 王琳娜³, 肖扬¹, 陈梅贵¹, 张卓¹, 钟惠菊³

(1. 娄底市中心医院, 湖南 娄底 417000; 2. 南华大学附属第一医院临床医学研究所, 湖南 衡阳 421001; 3. 中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

摘要: 目的 观察氨基胍(Ami)与维生素 C (Vit C)合用是否可通过抑制糖基化和氧化应激对糖尿病大鼠主动脉起到保护作用。方法 腹腔注射链脲佐菌素诱导建立 1 型糖尿病大鼠模型, Ami, Vit C 和 Vit C + Ami 治疗组分别 ig Ami 100 mg·kg⁻¹, Vit C 100 mg·kg⁻¹或 Vit C 100 mg·kg⁻¹ + Ami 100 mg·kg⁻¹, 每日 1 次, 给药 16 周。观察大鼠的一般状况; 血糖、血清甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、糖化血红蛋白(HbA1c)和糖化低密度脂蛋白(G-LDL)水平; HE 染色及免疫组织化学检测主动脉内膜硫酸乙酰肝素蛋白多糖(HSPG)表达。结果 与模型组相比, Ami 和 Vit C 可增加糖尿病大鼠的体重, 但对血糖水平无影响; Vit C 降低 TG、TC 和 LDL 水平, 显著提高 HDL 水平, Ami 及 Vit C 明显降低 HbA1c 和 G-LDL 水平, 并增强主动脉 HSPG 表达。Ami + Vit C 的治疗作用较 Ami 及 Vit C 更为明显, 但所有的观察指标未恢复至正常组水平。结论 Ami 和 Vit C 无降血糖作用, 但可通过抑制糖基化和氧化应激对糖尿病大鼠主动脉起到保护作用。

关键词: 氨基胍; 维生素 C; 糖尿病, 实验性; 脂蛋白类; 主动脉; 硫酸乙酰肝素蛋白多糖

中图分类号: R972.6

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2006)05-0387-06

收稿日期: 2006-01-19 接受日期: 2006-07-05

基金项目: 湖南省教委资助项目(97B103)

作者简介: 李强翔(1970-), 男, 湖南省邵阳市人, 中南大学湘雅医院在读博士, 内科副主任医师, 研究方向: 糖尿病血管并发症。

* 联系作者 E-mail: qx_l@163.com Tel: (0731) 7442453

糖尿病大血管病变是糖尿病最主要的慢性并发症之一。糖尿病时, 由于绝对或相对胰岛素生物活性降低或效应不足, 脂质代谢的质和量发生了改变^[1]。糖尿病患者常伴有高脂血症及血脂组成异常, 其在糖尿病主动脉血管硬化中有重要作用, 而动脉粥样硬化的重要病理特征是血管细胞外基质改变。硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)散在分布于主动脉壁, 是主动脉内膜的重要组成成分, 是一个用以反映细胞外基质及其相关物质的合成动态标记物, 可能是糖尿病合并动脉粥样硬化早期病理变化的重要指征^[2]。血管细胞外基质和脂质代谢紊乱的原因除与高糖密切相关外, 还可能与糖尿病自由基代谢异常和脂蛋白非酶糖基化(糖基化)反应等有关^[3,4]。维生素 C(vitamin C, Vit C)为传统抗氧化剂, 氨基胍(aminoguanidine, Ami)是目前公认作用最强的糖基化阻断剂^[5]。迄今国内外尚未见 Vit C 和 Ami 联合对糖尿病大鼠主动脉血管的保护作用的研究, 故本研究拟以药物抑制糖基化和氧化应激两个方面为出发点, 提出 Vit C 和 Ami 治疗糖尿病大血管并发症的思想。由于在糖尿病的发生、发展过程中, 伴主动脉 HSPG 的减少, 本实验通过观察 Vit C 和 Ami 对血脂及主动脉 HSPG 表达的影响, 探讨 Vit C 和 Ami 对糖尿病大鼠主动脉的保护作用。

1 材料和方法

1.1 实验动物

雄性 SD 大鼠 70 只, 约 2 月龄, 体重 200 ~ 250 g, 清洁级, 由中南大学动物部提供。实验期间, 适应性喂养 1 周后进行实验。室温 18 ~ 28℃, 相对湿度 62% ~ 80%。

1.2 仪器和试剂

怡成 SENTEST 手持式快速全血葡萄糖测试仪,

日丽 7170 型自动生化, FJ-2008 型免疫细胞计数仪(国营二六二厂生产), Ami (Sigma); Vit C, 天津药业焦作有限公司, 批号: 040217-1); S-P 免疫组化染色试剂盒、兔抗鼠 HSPG 抗体(anti-HSPG)由北京莱博生物实验材料研究所提供。链脲佐菌素(streptozotocin, STZ, Sigma); $0.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 柠檬酸钠缓冲液(pH 4.5), 使用前经微孔滤过除菌。免疫组化染色载玻片放入以 1:10 比例去离子水稀释的多聚赖氨酸(含 1:1000 焦碳酸二乙酯)的溶液中, 浸泡 5 min, 60°C 烤箱烘烤 1 h 干燥, 装盒, 备用。

1.3 动物建模及分组

70 只大鼠喂养 1 周后, 空腹 12 h, 随机取 10 只为正常对照组。另 60 只 ip 1% STZ-柠檬酸钠缓冲液(STZ $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 腹腔注射。正常对照组注射等量柠檬酸钠缓冲液, 72 h 后尿糖卅 ~ 卅卅, 静脉血糖 $\geq 16.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 者, 确定模型建立成功。除去部分造模失败及死亡, 大部分鼠建模成功。将 40 只糖尿病大鼠纳入本实验, 按血糖高低随机分为 10 个区段, 每一区段 4 只, 再随机分至以下 4 个处理组, 每组 10 只: 糖尿病模型组(不予处理); Ami 治疗组, 每日 1 次予 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ Ami $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig^[6]; Vit C 治疗组, 每日 1 次予 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ Vit C $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig^[7]; Vit C + Ami 联合治疗组, 每日 1 次予 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ Vit C $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ Ami $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig。分组后大鼠单笼喂养给药。为了避免酮症和维持糖尿病鼠的生存, 各组糖尿病鼠隔日 ip 长效胰岛素 2 ~ 4 单位, 每 2 周断尾取血测大鼠血糖, 使血糖波动在 $25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 上下, 实验共进行 16 周。

1.4 观察指标及标本采集

每日观察大鼠饮食饮水量、精神状态、活动情况、大便性状及尿量、隔日测体重并加以记录。注意观察每只大鼠的饮水量、尿量。第 16 周实验终止时, 各组大鼠禁食 16 h, 乙醚麻醉后称体重, 股动脉放血 5 mL, 用全自动生化仪测血糖、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c), 糖化低密度脂蛋白(glycosylated low density lipoprotein, G-LDL)。四唑氮蓝法测定 G-LDL 按文献[8]方法。然后迅速打开胸腔, 将灌流针从心尖部位插入左心室至主动脉, 快速灌注 100 mL 生理盐水, 再用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸缓冲液配制的 4% 多聚甲醛和 2.5% 戊二醛经心

脏升主动脉压力反复灌洗至发白, 灌毕约 30 min 后, 在主动脉弓下取主动脉(约 1 cm), 用预冷的生理盐水清洗, 去除周围结缔组织, 置于 4% 多聚甲醛(含 1:1000 焦碳酸二乙酯)中固定 12 h, 石蜡包埋, 每个主动脉标本连续切片 10 张, 分别用于免疫组化染色和 HE 常规染色。

1.5 免疫组化实验观察

免疫组化检测操作步骤: 参照北京莱博生物实验材料研究所免疫组化试剂盒说明书。S-P 免疫组化染色试剂盒采用生物素标记的第二抗体与链霉菌抗生物素蛋白连接的过氧化物酶及低物色素混合液来测定细胞和组织中的抗原, 染色主要过程如下: ① 石蜡切片脱蜡和水化。② 根据抗体的要求, 对组织抗原用浓度为 0.05% 胰蛋白酶消化, 消化时间为 37°C , 30 min, ③ 每张切片加 50 U 过氧化物酶阻断溶液(试剂 A), 以阻断内源性过氧化物酶活性, 室温下孵育 10 min。④ PBS 冲洗。⑤ 甩去 PBS 液, 每张片加 50 μL 的非免疫性动物血清(试剂 B), 室温下孵育 10 min。⑥ 甩去血清, 每张切片加 50 μL 的第一抗体(兔抗鼠 HSPG 抗体), 室温下孵育 60 min 或 4°C 过夜。⑦ 甩去 PBS 液, 每张切片加 50 μL 的生物素标记的第二抗体(试剂 C), 室温下孵育 10 min。⑧ 甩去 PBS 液, 每加 50 μL 链霉菌抗生物-过氧化物酶溶液(试剂 D), 室温下孵育 10 min。⑨ 甩去 PBS 液, 每张切片加滴 100 μL 新鲜配制的 DAB, 显微镜下控制显色时间, 阳性显色为棕黄色。⑩ 冲洗, 苏木素复染, 分化, PBS 冲洗返蓝。梯度乙醇脱水干燥, (二甲苯透明), 中性树脂胶封固。阳性结果(主要在胞浆)显棕黄色, 以 PBS 代替一抗作阴性对照。

免疫组化结果图像分析: 采用多功能真彩色病理分析处理系统, 在 400 放大倍数下每张片子随机选取 10 个视野区, 每只大鼠观察 5 张切片, 对杂交信号结果用计算机图像分析仪进行吸光度(A)测定, 结果表示为每张切片阳性染色部位的累加 A 值。

1.6 统计方法

测定数值皆以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 利用 SPSS10.0 软件进行统计分析。均数间比较采用 ANOVA 检验和 LSD 检验。

2 结果

2.1 一般情况观察

正常组大鼠体重增加明显, 精神状况良好, 毛皮

有光泽,动作自如,反应灵敏。糖尿病大鼠精神逐渐萎靡、明显消瘦、多尿、多饮、早期多动,后期反应迟钝、动作迟缓、弓背蛇体、毛竖无光泽、多汗、多尿;有2只出现白内障;有1只反复腹泻。各治疗组精神状况良好,无白内障及尾、足坏死,动作自如,反应灵敏度较正常组稍差。模型组2只大鼠分别于第1和4周脱水死亡。第6周,Ami组1只大鼠持续腹泻后死于低血糖。

2.2 氨基胍和维生素 C 对大鼠体重和血糖的影响

表1结果显示,治疗前4个糖尿病组大鼠体重与正常组相比均无明显差别($P > 0.05$),而血糖明显升高。经16周治疗后,模型组体重明显下降,3个药物治疗组与模型组比较体重均有显著升高,尤以Ami + Vit C组体重增加更为明显,但未恢复至正常水平。模型组与治疗组的血糖仍保持在治疗前的

高水平,彼此间无显著差别($P > 0.05$)。说明Ami和Vit C没有降血糖作用。

2.3 氨基胍和维生素 C 对大鼠血清血脂、糖化血红蛋白和糖化低密度脂蛋白水平的影响

表2~4结果显示,模型组大鼠TG、TC、LDL、HbA1c、G-LDL较正常组明显升高,HDL明显下降。与模型组比较,Vit C组TG、TC和LDL显著降低,HDL显著提高,而Ami组无明显变化($P > 0.05$)。与模型组比较,Ami组及Vit C组HbA1c和G-LDL均明显降低。Ami + Vit C组的治疗作用较Ami组及Vit C组更为明显,但未恢复至正常组水平。

2.4 大鼠主动脉组织硫酸乙酰肝素蛋白多糖免疫组化的结果

免疫组化结果显示(表5),正常状态下,主动脉内膜层细胞外周均可见明显棕黄色物质表达。与正

Tab 1. Effects of aminoguanidine (Ami) and vitamin C (Vit C) on body weight and blood glucose of diabetic rats

Group	n	Body weight/g		Blood glucose/mmol·L ⁻¹	
		Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
Control	10	242 ± 8	303 ± 21	5.2 ± 0.5	5.2 ± 0.3
Model	8	243 ± 8	151 ± 18 *	25.0 ± 0.4	26.2 ± 2.3 *
Ami	9	241 ± 8	247 ± 20 *#	25.0 ± 0.4	25.2 ± 3.2 *
Vit C	10	241 ± 7	243 ± 19 *#	25.2 ± 0.4	25.0 ± 2.9 *
Ami + Vit C	10	240 ± 9	269 ± 18 *# ^Δ	25.0 ± 0.4	24.5 ± 2.2 *

Diabetic model of rats was made by single dose of streptozotocin 60 mg·kg⁻¹, ip, 3 d later, rats were treated ig Ami 100 mg·kg⁻¹, Vit C 100 mg·kg⁻¹ or Ami 100 mg·kg⁻¹ + Vit C 100 mg·kg⁻¹, once daily for 16 weeks, respectively. Control group gave no treatment. Blood was collected from the right arteria cruralis after deprived of food for 16 h. $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, compared with control group; # $P < 0.05$, compared with model group; ^Δ $P < 0.05$, compared with Ami or Vit C group.

Tab 2. Effects of aminoguanidine and vitamin C on serum triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) of diabetic rats

Group	n	TG/mmol·L ⁻¹		TC/mmol·L ⁻¹	
		Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
Control	10	0.70 ± 0.22	0.73 ± 0.24	1.45 ± 0.53	1.48 ± 0.44
Model	8	0.71 ± 0.14	3.73 ± 0.28 *	1.46 ± 0.36	3.45 ± 0.94 *
Ami	9	0.70 ± 0.11	3.25 ± 0.43 *	1.49 ± 0.15	3.55 ± 0.56 *
Vit C	10	0.69 ± 0.20	2.05 ± 0.52 *# ^Δ	1.48 ± 0.28	2.48 ± 0.38 *#
Ami + Vit C	10	0.72 ± 0.23	1.55 ± 0.64 *# ^Δ	1.52 ± 0.10	1.80 ± 0.85 *# ^Δ

See legend of Tab1 for treatments. $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, compared with control group; # $P < 0.05$, compared with model group; ^Δ $P < 0.05$, compared with Ami or Vit C group.

Tab 3. Effects of aminoguanidine and vitamin C on serum low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL) of diabetic rats

Group	n	LDL/mm \cdot L $^{-1}$		HDL/mm \cdot L $^{-1}$	
		Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
Control	10	0.62 \pm 0.22	0.64 \pm 0.23	1.50 \pm 0.12	1.55 \pm 0.09
Model	8	0.59 \pm 0.14	1.53 \pm 0.17 *	1.51 \pm 0.16	0.45 \pm 0.14 *
Ami	9	0.63 \pm 0.11	1.52 \pm 0.23 *	1.49 \pm 0.15	0.55 \pm 0.16 *
Vit C	10	0.64 \pm 0.15	1.20 \pm 0.15 **	1.50 \pm 0.18	1.01 \pm 0.18 **
Ami + Vit C	10	0.60 \pm 0.13	0.98 \pm 0.14 ** Δ	1.49 \pm 0.20	1.25 \pm 0.25 ** Δ

See legend of Tab1 for treatments. $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, compared with control group; # $P < 0.05$, compared with model group; $\Delta P < 0.05$, compared with Ami or Vit C group.

Tab 4. Effects of aminoguanidine and vitamin C on serum glycosylated hemoglobin (HbA1c) and glycosylated low density lipoprotein (G-LDL) of diabetic rats

Group	n	HbA1c/%		G-LDL/mm \cdot L $^{-1}$	
		Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
Control	10	3.70 \pm 1.62	4.03 \pm 1.54	0.30 \pm 0.07	0.31 \pm 0.05
Model	8	3.71 \pm 1.54	13.73 \pm 1.21 *	0.30 \pm 0.06	0.90 \pm 0.07 *
Ami	9	3.80 \pm 1.61	9.25 \pm 1.23 **	0.31 \pm 0.08	0.61 \pm 0.08 **
Vit C	10	3.69 \pm 1.80	9.05 \pm 0.32 **	0.30 \pm 0.07	0.62 \pm 0.06 **
Ami + Vit C	10	4.02 \pm 1.73	7.11 \pm 0.24 ** Δ	0.31 \pm 0.06	0.48 \pm 0.07 ** Δ

See legend of Tab1 for treatments. $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, compared with control group; # $P < 0.05$, compared with model group; $\Delta P < 0.05$, compared with Ami or Vit C group.

Tab 5. Effects of aminoguanidine and vitamin C on immunoreaction level (A) with anti-heparan sulfate proteoglycan (HSPG) antibodies in aorta of diabetic rats

Group	n	A
Control	50	81 \pm 10
Model	40	32 \pm 5 ** Δ
Ami	45	53 \pm 7 **
Vit C	50	55 \pm 9 **
Ami + Vit C	50	67 \pm 7 ** Δ

See legend of Tab 1 for treatments. A was accumulated absorbance value of 10 visual fields (400 times) in 1 slice, 5 slices each rat, 8 - 10 rats in one group. $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, compared with control group; # $P < 0.05$, compared with model group; $\Delta P < 0.05$, compared with Ami or Vit C group.

常组比较,模型组 HSPG 的表达水平明显下调,Ami、Vit C 和 Ami + Vit C 组与模型组比较, HSPG 的表

达水平相对上调。Ami + Vit C 组较 Ami 和 Vit C 组的 HSPG 水平上调更为明显,但未恢复至正常水平。

2.5 大鼠主动脉组织病理学 HE 染色检查

HE 染色镜下显示(图略),正常组主动脉内皮无明显改变;模型组大鼠见主动脉内膜和中膜明显增生,层数增加;Ami 和 Vit C 治疗组上述病理改变均有减轻,尤以 Ami + Vit C 组改善明显。

3 讨论

氧化糖基化在糖尿病并发症中处于核心地位已逐渐成为人们的共识,它是引起胰岛素抵抗、糖尿病和微血管并发症的“共同土壤”。糖尿病时糖代谢异常常常伴有脂代谢异常^[9]。且脂质代谢异常是导致动脉粥样硬化、糖尿病肾病、冠心病和脑血管病发生的主要危险因素之一,HDL 为公认的抗动脉粥样硬化的因素之一^[10]。近年研究显示,血脂异常,特别是胆固醇升高,是导致糖尿病血管病变的危险因素之一。

糖尿病脂质代谢紊乱过氧化损伤表现为患者体内 TC 和 TG 升高,而作为重要的抗动脉硬化因子 HDL 则下降。动脉壁内的 HSPG 主要由动脉内皮细胞,平滑肌细胞合成,主要分布在血管内皮表面和内膜细胞周围,起到“屏障”作用,可防止单核细胞的粘附和侵入内膜,抑制平滑肌细胞增殖,修复损伤内皮细胞。动脉壁内 HSPG 含量降低可能与动脉粥样硬化有关。本实验结果显示,糖尿病模型大鼠血糖和血 TG, TC, LDL 含量增高,而 HDL 降低, Vit C 在降低 TG, TC, LDL 等含量的同时,升高了 HDL 含量,其机理可能与抗氧化有关。Ami, Vit C 可增强主动脉 HSPG 表达,本文虽然没有直接检测血清中晚期糖化终末产物的水平,但检测到糖尿病大鼠血浆 HbA1c 水平明显升高,提示大鼠体内蛋白非酶糖化率增加,而 Ami 和 Vit C 抑制糖化蛋白质的生成,能降低 HbA1c, G-LDL, 增加血管细胞外基质 HSPG 的表达,有明显协同作用,表明其对糖尿病血管并发症有一定防治作用。这一作用并非通过降低血糖而引起的。其协同作用可能是:一方面,高糖环境中增加的糖基化蛋白会产生大量自由基,进而引起一系列连锁氧化过程,氧化应激在糖尿病血管病变的发生过程中扮演着重要的角色^[11],而 Vit C 的强抗氧化性则可能阻断这一过程中的某些环节。另一方面蛋白质非酶糖基化反应受到 Ami 的抑制,减少中晚期糖化终末产物的生成,降低脂质蛋白糖化交联。有研究证实,G-LDL 容易氧化为氧化糖化低密度脂蛋白(G-OX-LDL)。Lyons^[12]认为 G-OX-LDL 除本身易发生脂质过氧化反应造成组织损伤外,它对糖尿病合并动脉粥样硬化的形成要比单独糖化脂蛋白更明显。此外,在 LDL 等蛋白质糖化过程中产生自由基,导致 LDL 的氧化修饰生成 OX-LDL。OX-LDL 有较强的细胞毒性和致动脉粥样硬化作用。G-LD 与 OX-LDL 有协同效应共同促进血管壁硬化病变^[13]。因此,控制糖化反应同时又控制氧化反应对于糖尿病多种并发症的预防可能有重要作用。本研究可见 Vit C 能调节糖尿病大鼠的血脂水平,Ami, Vit C 降低 HbA1c 和 G-LDL 水平,增加血管细胞外基质 HSPG 的表达,起到了抗氧化和蛋白质非酶糖化的双重作用。故本实验提示 Ami 与 Vit C 合用对糖尿病大血管并发症协同防治可能有着积极的意义。

4 参考文献:

- [1] Sun Z, Wu YS, Che SP, Chang H, Wang YM. Effect of zinc on lipid metabolism and lipid peroxidation in diabetic rats[J]. *J Tianjin Med Univ* (天津医科大学学报), 2001, **7**(2):171-173.
- [2] Zhang YS. Heparan sulfate proteoglycan of aorta wall and atherosclerosis[J]. *Basic Med Sci Clin* (基础医学与临床), 1991, **11**(2):87-91.
- [3] Zhu JH, Qiu DW, Xiao Q, Yu L, Qiu HX. The relationship between LDL glycation rate and collagen content changes of arterial wall in diabetic rats[J]. *Chongqing Med J* (重庆医学), 2000, **29**(3):214-215.
- [4] Sanz Paris A, Gamboa RA, Uson JP, Celaya Perez S. New dietetic recommendations in diabetes mellitus: the implications in enteral nutrition[J]. *Nutr Hosp*, 1995, **10**(3):143-151.
- [5] Cheng MF, Xiao J, Zhou LN, Yang XF, Wang WQ. Nonenzymatical glycation of protein *in vitro* and its inhibition by aminoquanidin or metformin[J]. *Acta Acad Med Shanghai* (上海医科大学学报), 1998, **25**(1):35-38.
- [6] Soulis-Liparota T, Cooper M, Papazoglou D, Clarke B, Jerums G. Retardation by aminoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion, and tissue fluorescence in streptozocin-induced diabetic rat [J]. *Diabetes*, 1991, **40**(10):1328-1334.
- [7] Gembal M, Druzynska J, Kowalczyk M, Przepiera E, Cybal M, Arendarczyk W, et al. The effect of ascorbic acid on protein glycation in streptozotocin-diabetic rats [J]. *Diabetologia*, 1994, **37**(7):731.
- [8] Wu LJ, Wei MG, YANG J, Yang X. Measurement and clinical application of glycosylated of LDL and the glycosylated rate of LDL in diabetes mellitus[J]. *Chin J Endocrinol Metab* (中华内分泌代谢杂志), 1996, **12**(2):84-86.
- [9] Deng HC, Sun L. Occurred mechanism of blood fat abnormal for diabetes mellitus [J]. *Liaoning J Pract Diabet* (辽宁实用糖尿病杂志), 2001, **9**(1):5-7.
- [10] Tian H. Risk factor, progression, prevention and cure of diabetic vascular lesion[J]. *Liaoning J Pract Diabet* (辽宁实用糖尿病杂志), 2001, **9**(1):48-50.
- [11] Tsilibary EC. Microvascular basement membranes in diabetes mellitus[J]. *J Pathol*, 2003, **200**(4):537-546.
- [12] Lyons TJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences[J]. *Diabetes*, 1992, **41**(Suppl 2):67-73.
- [13] Colaco CA, Roser BJ. Atherosclerosis and glycation [J]. *Bioessays*, 1994, **16**(2):145-147.

[1] Sun Z, Wu YS, Che SP, Chang H, Wang YM. Effect

Effects of aminoguanidine and vitamin C on blood lipid level and expression of heparan sulfate proteoglycan of aorta in streptozotocin-induced diabetic rats

LI Qiang-Xiang^{1,3*}, WEN Ge-Bo², WANG Lin-Na³, XIAO Yang¹,
CHEN Mei-Gui¹, ZHANG Zhuo¹, ZHONG Hui-Ju³

(1. Loudi Municipal Central Hospital of Hunan Province, Loudi 417000, China; 2. Clinical Research Institute, the First Affiliated Hospital, Nanhua University, Henyang 421001, China; 3. Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: **AIM** To observe whether the protection of aminoguanidine (Ami) combined with vitamin C (Vit C) on aorta is achieved by inhibiting oxidative stress and glycosylation in streptozotocin-induced diabetic rats. **METHODS** Type 1 diabetic rats, induced by ip injection of streptozotocin, were treated with ig Ami 100 mg·kg⁻¹, Vit C 100 mg·kg⁻¹ and Vit C 100 mg·kg⁻¹ + Ami 100 mg·kg⁻¹, respectively, once daily for 16 weeks. During and after the treatment, the levels of blood sugar, triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and glycosylated low density lipoprotein (G-LDL) were measured. Aorta tissue morphology via HE staining was observed. Heparan sulfate proteoglycan (HSPG) expression in intima of aorta was determined by immunohistochemical method. **RESULTS** Compared with the model group, Ami and Vit C had no effect on the blood sugar level, while they improved body

weight. Vit C decreased serum triglyceride, cholesterol, and LDL, and increased HDL significantly. Ami and Vit C decreased levels of HbA1c and G-LDL. The expression of HSPG in aorta was significantly augmented at the same time. Therapeutic effect of Ami + Vit C was better than Ami or Vit C alone obviously, but all the observed parameters did not recover to the level of control group. **CONCLUSION** Ami and Vit C have no effect in decreasing blood sugar level but have certain protection on aorta by inhibiting oxidative stress and glycosylation.

Key words: aminoguanidine; vitamin C; diabetes mellitus, experimental; lipoproteins; aorta; heparan sulfate proteoglycan

Foundation item: The project supported by Hunan Province Educational Commission Foundation (97B103)

* Corresponding author.

(本文编辑 董立春)