

三氯生对大鼠碳水化合物代谢的影响

唐丽, 孙秀发*, 张军

(华中科技大学同济医学院营养与食品卫生学教研室, 湖北 武汉 430030)

摘要:目的 探讨三氯生对碳水化合物代谢以及糖尿病有无影响。方法 给SD大鼠三氯生按50、150、250 mg·kg⁻¹, ig, 每天1次, 连续5周, 测定血糖和乳酸浓度, 并进行糖耐量实验。所得数据分别作单相关分析和多元逐步回归分析。结果 三氯生使大鼠血糖、乳酸浓度分别呈剂量依赖性地升高, 糖耐量能力降低, 说明大鼠的糖代谢受到了三氯生的干扰。结论 三氯生可影响大鼠糖代谢。

关键词:三氯生; 碳水化合物代谢; 糖耐量实验

中图分类号: R979.7

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2002)02-0151-04

三氯生(triclosan)化学名为二氯苯氧氯酚, 为一种广谱抗菌剂^[1], 过去30年来, 一直被广泛应用于与人类直接接触的日用品(如肥皂、牙膏、化妆品、洗涤剂及口腔防龋)、手术前准备处理、婴儿病人护理等产品中, 是当代西方使用范围最广的一类抗菌剂^[2~4]。

三氯生得以如此广泛地被应用, 最大原因在于以往认为它是一种非特异性抗菌剂^[3,5], 不会有耐药菌的产生。然而, 近年来随着抗三氯生大肠杆菌耐药菌的发现, 人们开始认识到三氯生是通过与细菌脂肪酸合成酶系中烯酰基载体蛋白还原酶(enoyl-acyl carrier protein reductase, EACPR)相互作用, 抑制脂肪酸的合成而起抗菌作用, 有关其对细菌脂肪代谢作用的研究文章也不断发表^[3,6]。作者首次发现三氯生对大鼠的脂肪酸合成也有抑制作用^[7]。众所周知, 生物体内两大供能物质脂肪与碳水化合物之间存在着一种平衡关系, 一旦脂肪合成受到抑制, 势必对碳水化合物的代谢产生影响。目前, 世界各国

包括我国在内, 糖尿病患者的人数急剧增长, 糖耐量异常者更是众多, 糖代谢紊乱已成为危害人类身体健康的一大危险因素。在日常生活中接触三氯生对这一人群是否有害是值得关注的。本研究以大鼠为实验对象, 来探讨三氯生对哺乳动物碳水化合物代谢的影响, 该方面研究在国内外尚属首次。

1 材料和方法

1.1 动物和试剂

清洁级 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 40 只, ♂, 体重 (216 ± 7)g ($\bar{x} \pm s$), 由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供。三氯生购自美国 KIC Chemicals Inc, 纯度 > 99%; 二甲基亚砜(DMSO), 郑州化学试剂三厂, 分析纯。

1.2 动物分组及喂养

动物适应性喂养 3 d 后, 按体重随机分为 5 组: A 对照组、B 低剂量组、C 中剂量组、D 高剂量组及 E 配对喂养组。B、C、D 3 组以 DMSO 为溶剂, 分别 ig 给予三氯生 50、150、250 mg·kg⁻¹, 每天 1 次, 连续 5 周, 直至实验结束。ig 容积为 2.5 mL·kg⁻¹·d⁻¹。A、E 2 组以相应剂量的 DMSO ig, 除 E 组外, 其余各组每天自由摄食, 记录进食量, E 组则根据 D 组进食量给予饲料, 以消除进食量差异对结果的影响。动物自由饮水, 每 3 d 称 1 次体重。喂养 5 周, 实验结束时断头处死, 收集样品。

动物以高碳水化合物低脂饲料喂养, 其成分含量经测定为: 碳水化合物 81.5%, 蛋白质 11.75%, 脂类 4%。由购自华中科技大学同济医学院实验动物中心的基础饲料与玉米淀粉(需糊化)按 1:1 混合而成。

1.3 血清甘油三酯(triglycerides, TG)含量

采用甘油磷酸氧化酶法(试剂盒, 购自上海荣盛生物技术有限公司)。

1.4 血糖、血乳酸含量

采用乳酸自动分析仪测定。

收稿日期: 2001-07-18 接受日期: 2001-10-10

作者简介: 唐丽(1975 -), 女, 云南省昆明市人, 硕士研究生, 主要从事食品毒理方面的研究。

* 联系作者 Tel: (027)83692711,

E-mail: Sunxiufa@yahoo.com

1.5 糖耐量试验^[8]

大鼠停食 12 h 后,于清晨采血,测定空腹血糖及血乳酸浓度。然后给大鼠 ig 40% 葡萄糖 10 mL·kg⁻¹后,分别于 1、2 及 3 h 采血测葡萄糖及乳酸浓度。

1.6 统计学处理

实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。本实验采用 SAS 软件包进行方差分析及组间两两比较;并计算指标与三氯生剂量之间的相关系数,及进行多元逐步回归分析。

2 结果

2.1 血糖浓度

由表 1 结果可见,各组动物 3 h 时血糖浓度仍高于空腹血糖浓度,说明糖耐量能力均有所降低,但

与对照组相比,低、中、高 3 剂量组动物所有时点血糖浓度均升高;且相关分析结果显示 1 h 血糖浓度的升高呈剂量依赖性,尤其是空腹血糖浓度与三氯生剂量之间显著相关。高剂量组动物 1、2 及 3 h 时点的血糖浓度均显著高于对照组和配对喂养组;空腹血糖浓度也显著高于对照组,但与配对喂养组相比,虽呈升高趋势,却无显著性差异。这可能是由于配对喂养组动物长期处于饥饿状态下,糖异生作用增强所致。结果说明三氯生可干扰大鼠的糖代谢,使其糖耐量能力明显降低。

2.2 血乳酸浓度

表 2 结果显示,血乳酸与血糖浓度变化趋势一致,与对照组相比,4 个时点动物的血乳酸浓度均随着三氯生剂量的增高而逐渐升高,呈剂量效应关系。但仅高剂量组动物 4 个时点血乳酸浓度均显著高于对照组和配对喂养组。

Tab 1. Effect of triclosan on blood glucose concentration in glucose tolerance tests in rats

Group	Glucose concentration/mmol·L ⁻¹			
	0	1	2	3 (h)
Control	3.11 ± 0.32	5.3 ± 0.4	5.1 ± 0.4	4.7 ± 0.2
Triclosan 50	3.23 ± 0.38	5.5 ± 0.6	5.2 ± 0.4	4.8 ± 0.6
150	3.60 ± 0.28	6.2 ± 0.8*	5.3 ± 0.4	4.9 ± 0.2
250	3.90 ± 0.62*	6.7 ± 0.9* #	6.2 ± 0.9* #	5.7 ± 0.6* #
Matched-pair	3.41 ± 0.39	5.4 ± 0.4	5.2 ± 0.4	4.9 ± 0.4
<i>r</i>	0.998	0.996	0.908	0.920
<i>P</i>	< 0.01	< 0.01	> 0.05	> 0.05

Control and matched-pair were given ig DMSO 2.5 mL·kg⁻¹·d⁻¹; other groups were given ig triclosan 50, 150, 250 mg·kg⁻¹·d⁻¹, respectively, once a day for five weeks. $\bar{x} \pm s$, $n = 8$. * $P < 0.05$, compared with control group; # $P < 0.05$, compared with matched-pair group. r = correlation coefficient.

Tab 2. Effect of triclosan on blood lactic acid concentration in glucose tolerance tests in rats

Group	Lactic acid concentration/mmol·L ⁻¹			
	0	1	2	3 (h)
Control	0.79 ± 0.36	1.28 ± 0.27	1.16 ± 0.25	0.94 ± 0.30
Triclosan 50	0.94 ± 0.34	1.61 ± 0.27	1.13 ± 0.21	1.05 ± 0.28
150	1.16 ± 0.41	1.80 ± 0.48	1.43 ± 0.31	1.24 ± 0.34
250	1.31 ± 0.16* #	2.06 ± 0.65* #	1.58 ± 0.35* #	1.35 ± 0.30* #
Matched-pair	0.79 ± 0.22	1.20 ± 0.23	1.01 ± 0.27	0.79 ± 0.16
<i>r</i>	0.991	0.972	0.966	0.990
<i>P</i>	< 0.01	< 0.05	< 0.05	< 0.01

The treatments were the same as described in Tab 1. $\bar{x} \pm s$, $n = 8$. * $P < 0.05$, compared with control group; # $P < 0.05$, compared with matched-pair group. r = correlation coefficient.

2.3 多元逐步回归分析

以空腹血糖浓度为因变量(Y),以三氯生剂量(X_1)、日平均进食量(X_2)为筛选因素,按选入和筛出水准 $\alpha = 0.05$ 进行多元回归分析。结果显示,空腹血糖浓度仅受三氯生剂量的影响,与进食量因素无关,其回归方程为: $Y = 3.095 + 0.003X_1$, 偏相关系数为 0.9966。

3 讨论

碳水化合物与脂肪相互转化的调节过程是机体血糖浓度赖以稳定的重要机理,其中任一环节受阻,都将对机体脂肪、碳水化合物的代谢造成影响^[9]。作者先前的研究已表明三氯生可抑制大鼠脂肪酸合成酶活性,致脂肪合成受阻,因此当大鼠进食大量碳水化合物时,三氯生可能会对其代谢产生干扰。本次实验证实了该假设。

为了造成大鼠进食大量碳水化合物的状态,故以碳水化合物含量高达 81.5% 的饲料喂饲大鼠^[10]。实验结果显示,随着三氯生剂量的升高,大鼠空腹血糖浓度逐渐升高,血糖与三氯生 ig 剂量之间呈明显正相关关系($r = 0.998$, $P < 0.01$);尤其是高剂量组动物血糖显著高于对照组,说明三氯生可明显干扰碳水化合物的代谢。

由于三氯生可使大鼠的日平均进食量显著减少,两者之间呈显著负相关关系($r = -0.99$, $P < 0.01$),其原因可能是由于肝脏为三氯生的靶器官^[1],功能受到影响所致。故作者在实验中设立了与高剂量组大鼠日平均进食量为对照的配对喂养组,以排除进食量因素对血糖浓度的影响。结果显示,高剂量组大鼠尽管日平均进食量与配对喂养组一致(已于前文报告)^[7],但血糖浓度却显著高于配对喂养组;而且,各剂量组动物随三氯生剂量上升,日平均进食量逐渐降低,血糖却逐渐升高,这与在正常情况下大鼠摄食减少血糖浓度应维持稳定或略有下降不符。这一现象说明血糖的变化与进食量因素无关,而是三氯生的作用所致。多元逐步回归分析的结果也证明了这一结论。

糖耐量实验是测试机体糖代谢功能是否健全的一种方法。在本次实验中,5组动物的糖耐量能力均有不同程度的降低,估计进食高碳水化合物饲料对大鼠的糖代谢造成了一定程度的影响。但低、中、高3剂量组大鼠的血糖浓度在4个时点均高于对照

组,且随三氯生剂量的增高血糖浓度的增高更为显著;尤其是高剂量组大鼠的血糖浓度与对照组相比,显著增高,表明三氯生对糖耐量的影响与进食大量碳水化合物相比更为显著。与配对喂养组相比,高剂量组 1、2 及 3 h 血糖浓度显著增高,空腹血糖浓度虽也高于配对喂养组但无显著性差异($P > 0.05$),估计是由于配对喂养组大鼠长期处于饥饿状态下,糖异生作用增强所致。乳酸含量的变化也是反映机体糖代谢的一个指标,在糖尿病、贫血等情况下乳酸水平也会发生相应的改变。在糖耐量试验中,作者测定血糖的同时也检测了血乳酸的浓度,发现在 0、1、2 及 3 h 各剂量组大鼠的血乳酸浓度均高于对照组,尤其是高剂量组大鼠乳酸浓度均显著高于对照组和配对喂养组。这一切均说明三氯生可明显干扰大鼠的糖代谢,使其血糖、乳酸浓度增高,糖耐量能力降低。但这一结果是否仅仅是三氯生抑制脂肪酸合成的后果,还是三氯生直接影响了糖代谢过程中的一些酶或是两者的联合作用? 还有待于进一步研究。并且,在三氯生的长期作用下,糖代谢过程中的关键酶在基因水平是否会发生一些代偿性的变化? 这些都是需要考虑的问题。

三氯生的使用已有 30 年的历史,进行了大量毒理学方面的研究,但有关其对动物脂肪、糖代谢的影响却几乎未见报道,故本研究提供了三氯生一个新的研究方向。在一个为期 2 年的三氯生慢性毒理学实验中曾提及动物出现耗食增加但体重显著减轻的现象^[1],这正是糖尿病的典型症状之一。这与本实验中大鼠的进食量显著降低的结果不符,可能是由于动物受试时间较短所致。但应注意大鼠以三氯生 ig 仅 5 周就出现了糖耐量降低的症状,若受试时间延长,其结果又如何呢? 因此提示三氯生对糖尿病的发生与发展可能会有影响,这将是下一步的研究方向。

4 参考文献:

- [1] Bhargava HN, Leonard PA. Triclosan: applications and safety[J]. *Am J Infect Control*, 1996, 24(3):209-218.
- [2] Webster J. Handwashing in a neonatal intensive care nursery: product acceptability and effectiveness of chlorhexidine gluconate 4% and triclosan 1% [J]. *J Hosp Infect*, 1992, 21(2):137-141.
- [3] Heath RJ, Yu YT, Shapiro MA, Olson E, Rock CO. Broad spectrum antimicrobial biocides target the Fab I component

- of fatty acid synthesis[J]. *J Biol Chem*, 1998, **273** (46):30316 – 30320.
- [4] Xie ZL. Studies on drugs of inhibiting bacterial plaque[J]. *World Notes Stomatol*(国外医学口腔学分册), 1992, **19** (3):140 – 144.
- [5] Regos J, Zak O, Solf R, Vischer WA, Weirich EG. Antimicrobial spectrum of triclosan, a broad-spectrum antimicrobial agent for topical application. II. Comparison with other antimicrobial agents[J]. *Dermatologica*, 1979, **158** (1):72 – 79.
- [6] McMurry LM, Oethinger M, Levy SB. Triclosan targets lipid synthesis[J]. *Nature*, 1998, **394**(6693):531 – 532.
- [7] Tang L, Sun XF, Zhang J. Effects of triclosan on fat metabolism in rats[J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*(中国药理学与毒理学杂志), 2002, **16**(1):70 – 74.
- [8] Xu SY. *The Methodology for Pharmacological Experiment* (药理实验方法学)[M]. 2nd ed. Beijing: The People's Medical Publishing House, 1991. 984.
- [9] Weng ZM, Cheng JS. *Present Knowledge in Nutrition* (现代营养学)[M]. Beijing: The People's Medical Publishing House, 1997. 48.
- [10] Xue CY, Zhen ZX, Zhang RX, Zhang XL, Li XY, XiuEr JS. Studies of mechanism of high fat, sucrose diet causing obesity[J]. *Acta Nutr Sin*(营养学报), 1999, **21**(1): 42 – 47.

Effect of triclosan on carbohydrate metabolism in rats

TANG Li, SUN Xiu-Fa, ZHANG Jun

(Department of Nutrition and Food Hygiene, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: **AIM** To explore if triclosan can interfere with carbohydrate metabolism and diabetes. **METHODS** Various concentration of triclosan (50, 150, 250 mg·kg⁻¹, ig, once daily) was given for five weeks. At the end of the experiment, glucose tolerance test (GTT) was performed and blood was collected to determine serum glucose and blood lactic acid concentration. **RESULTS** Triclosan increased contents of

serum glucose and blood lactic acid in a dose-dependent manner and led to abnormality of GTT. **CONCLUSION** Triclosan could interfere with carbohydrate metabolism in rats.

Key words: triclosan; carbohydrate metabolism; glucose tolerance test

(本文编辑 周宇红)