

# 胰岛 细胞机能与硒及维生素 E 关系的研究\*

白求恩医科大学第三临床学院中心研究室(长春 130031) 张桂珍 崔亚南 薄立华 王维忠 李广生<sup>1</sup>

**摘要** 目的:研究硒(Se)和维生素 E(VE)对胰岛 细胞机能的影响。方法:分别应用天然低 Se、人工半合成低 Se 饲料及膳食低 Se 基础上注射链脲佐菌素(STZ)方法结合放免分析技术,检测胰岛 细胞合成与分泌胰高糖素机能。结果:天然及人工半合成低 Se 饲料引起以胰高糖素合成与分泌减退为特点的胰岛 细胞功能异常,补一定剂量的 Se 或 VE 可促进 细胞分泌活动,且胰高糖素的合成与分泌基本平行。低 Se 基础上 STZ 诱导的糖尿病(DM)大鼠,血清胰高糖素含量显著升高,单纯补 Se 或 VE 不能明显降低其血清胰高糖素水平,只有联合补 Se 和 VE 才表现了明显的作用,且 DM 状态下,胰高糖素的合成与释放呈不平行状态。结论:Se 和 VE 两种抗氧化微量营养素具有维持胰岛 细胞正常机能,并对其病态代谢有一定的调整作用。

**关键词** 硒;维生素 E;胰高血糖素;胰岛

硒(selenium, Se)和维生素 E(vitamin E, VE)与胰岛 细胞关系已引起人们的关注<sup>[1~4]</sup>,但与胰岛 细胞的联系所知甚少,胰岛多种内分泌细胞处于同一微环境中,结构与功能有密切联系<sup>[5,6]</sup>。我们在研究 Se 和 VE 对胰岛细胞保护作用时发现,胰岛 细胞机能似与 Se 和 VE 存在一定联系,故本研究分别应用天然低 Se 饲料、人工半合成低 Se 饲料饲养大鼠,以膳食低 Se 基础上注射 STZ 诱导大鼠 DM 方法,观察胰岛 细胞合成与分泌胰高糖素机能同 Se 和 VE 的关系。

## 对象和方法

### 一、天然低 Se 饲料大鼠模型:

离乳 Wistar 大鼠 28 只(本校实验动物部提供),体重 90~120 g,雌雄各半,按体重随机分成低 Se (SD)组与非低 Se (non-SD)组。SD 组饲料以产于我国低 Se 地区玉米、大豆为主组成天然低 Se 饲料,其含 Se 量为 0.007 mg/kg,含 VE 量为 15.21 mg/kg。non-SD 组以长春市郊区(非低 Se 地区)产的玉米和大豆为主组成饲料,含 Se 量 0.043 mg/kg,含 VE 12.43 mg/kg。饲料组成(%)为:玉米 89、大豆 10、食盐 1。另加鱼肝油 50 mg/kg。动物自由摄食,饮用自来水,每周测体重 1 次。饲养 12 周后,禁食 12 h,乙醚麻醉,经眼眶血管取血,分离血清。断头处死动物,取胰腺组织制作组织匀浆。测定血清及胰腺匀浆胰高糖素含量、全血和胰腺 GSH-Px 活性及丙二醛(malonyldialdehyde, MDA)含量。

### 二、低 Se 人工半合成饲料动物模型:

Wistar 大鼠 84 只,体重 80~120 g,按体重随机分

成 Se 和 VE 联合缺乏(Se<sup>-</sup>VE<sup>-</sup>对照)组,单纯低 Se (Se<sup>-</sup>)组、单纯低 VE(VE<sup>-</sup>)组、补 Se (Se<sup>+</sup>)组、补 VE (VE<sup>+</sup>)组、联合补 Se 和 VE (Se<sup>+</sup>VE<sup>+</sup>)组及常规食组(stock diet)。以低 Se 酵母及低 Se 玉米淀粉为主组成人工半合成低 Se 饲料,其详细组成见文献<sup>[1]</sup>,常规组饲料为我校实验动物部提供的大鼠常规饲料,其组成(%)见文献<sup>[2]</sup>。各组饲料 Se、VE 添加量见表 1。饲养方法同前,饲养 9 周,饲养结束时动物处理方法同前,测定大鼠血清及胰腺匀浆内胰高糖素含量。

表 1 各组饲料 Se 和 VE 含量

Tab 1 Contents of selenium and vitamin E in diets of various groups (n = 12)

Group	Selenium(mg/kg)	Vitamin E(mg/kg)
Se <sup>-</sup> VE <sup>-</sup>	0.0146	5.24
Se <sup>-</sup>	0.0146	30.24
VE <sup>-</sup>	0.2146	5.24
Se <sup>+</sup>	0.2146	30.24
VE <sup>+</sup>	0.0146	505.24
Se <sup>+</sup> VE <sup>+</sup>	0.2146	505.24
Stock diet	0.1470	46.00

### 三、膳食低 Se 加注 STZ 诱导大鼠 DM 实验性模型:

Wistar 大鼠 69 只,体重 80~120 g,雌雄各半。分组及饲料基本构成同低 Se 人工半合成饲料实验,其低 VE(VE<sup>-</sup>)组饲料含 Se 量为 0.1146。动物先饲养 4 周,动态监测全血 GSH-Px 活性水平,以判断体内 Se 缺乏程度。待 Se<sup>-</sup>VE<sup>-</sup>组全血 GSH-Px 活性水平降至常规饲料组的 30%左右(4 周)时,低 Se 模型形成。应用 0.1 mol/L pH 4.4 枸橼酸钠缓冲液配制 1.25% STZ 溶液,按 37.5 mg/kg B.W 经腹腔注射,测定尿糖

\* 国家自然科学基金资助(39470612、39870667)

<sup>1</sup> 白求恩医科大学应用基础医学研究所

水平,尿糖+++以上,持续两周以上者定为糖尿病。大鼠继续饲养8周,饲养结束时,动物处理同前,测定血清及胰腺匀浆胰岛素、胰高糖素含量。

### 结 果

一、天然低 Se 饲料对大鼠胰腺 细胞分泌机能的影响:

表 2 天然低 Se 饲料对鼠血清及胰腺高糖素含量的影响

Tab 2 Effect of natural Se - deficient diets on the glucagon in serum and pancreas of the rats ( $\bar{x} \pm s, n = 14$ )

Group	Gucagon(ng/L)		GSH- Px		MDA	
	Serum	Pancreas	Blood ( $\times 10^3$ U/L)	Pancreas (U/ g ww)	Serum ( $\mu$ mol/L)	Pancreas(nmol/ ng pro)
SD	474 $\pm$ 101 *	503 $\pm$ 131 *	13.06 $\pm$ 5.11 **	10.48 $\pm$ 2.11 **	6.11 $\pm$ 2.59 *	2.91 $\pm$ 1.34 *
Non - SD	553 $\pm$ 119	585 $\pm$ 141	16.48 $\pm$ 5.90	17.85 $\pm$ 4.60	5.39 $\pm$ 1.28	1.78 $\pm$ 0.75

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , vs non - SD group

二、人工半合成低 Se 饲料对鼠血清与胰腺组织胰高血糖素含量的影响:

表 3 人工半合成低 Se 饲料对鼠血清及胰腺胰高糖素含量的影响

Tab 3 Effect of Se - deficient semisynthetic diet on the glucagon in serum and pancreas of the rats ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

Group	Gucagon(ng/L)	
	Serum	Pancreas
Se <sup>-</sup> VE <sup>-</sup>	470 $\pm$ 67	540 $\pm$ 116
Se <sup>-</sup>	449 $\pm$ 61	492 $\pm$ 122
VE <sup>-</sup>	472 $\pm$ 83	698 $\pm$ 207
Se <sup>+</sup>	530 $\pm$ 66 **	711 $\pm$ 178 **
VE <sup>+</sup>	530 $\pm$ 63 **	840 $\pm$ 158 **
Se <sup>+</sup> VE <sup>+</sup>	585 $\pm$ 90 **	791 $\pm$ 138 **
Stock diet	603 $\pm$ 96 **	739 $\pm$ 147 **

Homogenized tissue 1:10; \*\*  $P < 0.01$ , vs Se<sup>-</sup> VE<sup>-</sup> group

Se<sup>-</sup> VE<sup>-</sup>、Se<sup>-</sup>、VE<sup>-</sup> 组血清与胰腺组织胰高血糖素含量处于较低水平。补 Se 或/和补 VE 各组血清、胰腺胰高糖素水平明显高于 Se<sup>-</sup> VE<sup>-</sup> 组 ( $P < 0.01$ ),

天然低 Se 饲料大鼠血清及胰腺匀浆胰高糖素含量、血及胰腺 GSH - Px 活力水平显著低于非低 Se 组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ),MDA 含量高于非低 Se 组 ( $P < 0.05$ ),详见表 2。相关分析结果进一步表明,胰腺 VE 含量与血清胰高糖素水平呈明显正相关 ( $r = 0.83, P < 0.01$ );胰腺 GSH - Px 活性水平与血清胰高糖素含量也呈显著正相关 ( $r = 0.63, P < 0.05$ )。

详见表 3。

三、不同 Se、VE 水平对 DM 鼠血清及胰腺胰高糖素含量的影响:

DM 大鼠,血清胰高糖素水平以 Se<sup>-</sup> VE<sup>-</sup>、Se<sup>-</sup> 组较高,Se<sup>+</sup> 或 VE<sup>+</sup> 组水平较低,只有 Se<sup>+</sup> VE<sup>+</sup> 组血清胰高糖素水平明显低于 Se<sup>-</sup> VE<sup>-</sup> 组 ( $P < 0.01$ )。胰高糖素分泌贮备以 Se<sup>-</sup> VE<sup>-</sup> 组最低,分别及联合补 Se 和 VE 组胰高糖素分泌贮备均高于 Se<sup>-</sup> VE<sup>-</sup> ( $P < 0.01$ )。为了同胰岛 细胞机能比较,同时测定血清及胰腺匀浆胰岛素含量,结果各 DM 组鼠血清及胰腺匀浆胰岛素含量均明显低于常规对照组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。在 DM 时,低 Se 或/和低 VE 组的胰岛素水平低,补 Se 或/和 VE 组血清胰岛素水平及胰岛素分泌贮备不同程度高于 Se<sup>-</sup> VE<sup>-</sup> 组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ),尤以胰腺匀浆胰岛素含量为显著。联合补 Se 和 VE 组血清胰岛素水平略高于单独补 Se 或 VE 各组,详见表 4。

表 4 Se 和 VE 对 DM 大鼠血清及胰腺胰岛素、胰高糖素含量的影响

Tab 4 Effect of Se and VE on the glucagon contents in serum and pancreas of DM rats ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	n	Gucagon (ng/L)		Insulin (IU/L)	
		Serum	Pancreas	Serum	Pancreas
Se <sup>-</sup> VE <sup>-</sup>	9	95.42 $\pm$ 43.66	72.43 $\pm$ 31.65	10.42 $\pm$ 3.66	13.26 $\pm$ 4.80
Se <sup>-</sup>	8	81.02 $\pm$ 33.77	131.05 $\pm$ 52.21	13.04 $\pm$ 6.63	25.06 $\pm$ 7.89 *
VE <sup>-</sup>	9	65.40 $\pm$ 24.80	156.76 $\pm$ 62.47 **	15.36 $\pm$ 4.01	44.82 $\pm$ 21.87 **
Se <sup>+</sup>	7	63.84 $\pm$ 34.71	141.80 $\pm$ 34.59 *	17.92 $\pm$ 7.04 *	74.44 $\pm$ 31.23 **
VE <sup>+</sup>	8	74.61 $\pm$ 34.46	125.97 $\pm$ 37.99 **	19.88 $\pm$ 4.53 *	68.18 $\pm$ 35.16 **
Se <sup>+</sup> VE <sup>+</sup>	11	49.68 $\pm$ 13.25 **	159.18 $\pm$ 32.11 **	20.31 $\pm$ 10.75 **	69.08 $\pm$ 17.07 **
Stock diet	7	41.55 $\pm$ 12.93 **	196.64 $\pm$ 75.26 **	33.82 $\pm$ 5.37 **	97.47 $\pm$ 29.16 **

Homogenized tissue 1:10, 1:20. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , vs Se<sup>-</sup> VE<sup>-</sup> group

## 讨 论

本研究结果表明,天然低 Se 饲料可使 细胞发生一定程度的功能减退,表现为合成及分泌胰高糖素能力下降。进一步以人工半合成饲料的研究亦证实了 Se 和 VE 水平对胰岛 细胞合成及分泌胰高糖素的能力的影响。相关分析表明,血清胰高糖素水平与胰腺组织 VE 含量及 GSH - Px 活性水平呈显著正相关,提示了胰岛 细胞功能对胰岛微环境 Se 和 VE 水平依赖性。

Se 和 VE 缺乏的 DM 大鼠与单纯 Se 和/或 VE 缺乏大鼠不同,其胰高糖素分泌贮备减少而血清胰高糖素水平反而明显增高,更可能因胰岛素水平显著降低,内分泌细胞之间功能严重失衡,致 细胞释放胰高糖素明显增加的结果,联合补充 Se 和 VE 对改变这一失衡有明显的作用,表明 Se 和 VE 对胰岛 细胞功能的影响,似存在双向作用。在胰岛损害程度较轻,发生缓慢时,故可有效地纠正功能偏低的现象。在 DM 时,由于 细胞大量破坏,胰岛素严重分泌不足使胰腺 细胞分泌大量胰高糖素入血,此时联合补充 Se

和 VE 似有明显的调整作用。

以往对 Se 和 VE 细胞保护作用的认识,多从抗氧化侵袭角度来认识,但从其对 DM 胰岛 细胞的影响似存在另外的机制。有报告指出 细胞的免疫损害是由自由基介导的。深入研究此机制,有助于进一步提高微量营养素胰岛细胞保护作用的效果。

## 参 考 文 献

- 1 张桂珍,任立群,李广生,等. 硒和维生素 E 缺乏对大鼠胰岛功能的影响. 营养学报,1996,18:441.
- 2 张桂珍,李广生,王 凡,等. 硒缺乏大鼠胰岛损害的免疫组化图像分析. 营养学报,1996,18:71.
- 3 Osamu E. The insulin-like effects of selenate in rat adipocytes. J Biol Chem, 1990, 265:1124.
- 4 李 才. 钒酸钠和亚硒酸钠对大鼠实验性糖尿病的治疗作用. 微量元素,1992,9:8.
- 5 Lifson N, Lassa CV. Note on the blood supply of the rabbit pancreas. Microvasc Res, 1981, 22:171.
- 6 Ostuki M, Williams JA. Effect of diabetes mellitus on the regulation of enzyme secretion by isolated rat pancreatic acini. J Clin Invest, 1982, 70:148.

(1998年8月24日收稿,1999年1月11日修回)

## Relationship between function of islet cell and selenium, vitamin E

ZHANG Gui - Zhen, CUI Ya - Nan, BO Li - Hua, WANG Wei - Zhong, LI Guang - Sheng

Central Laboratory, The Third Clinical College of Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun (130021)

**Abstract AIM:** To study effect of selenium (Se) and vitamin E on secretory function of islet cell of rats. **METHODS:** Using natural and semisynthetic Se - deficient diets in combination with Se - deficiency and injection of streptozotocin methods. **RESULTS:** The results suggested that either natural or semisynthetic Se - deficient diet significantly declined the function of islet cell, glucagon concentration in serum as well as in islet decreased. The diets supplemented with suitable amounts of selenium and vitamin E effectively prevented cell function from declining. In diabetes mellitus rats on the basic Se - deficient diet the serum glucagon concentration increased. The diets supplemented with either selenium or vitamin E alone failed to decrease the glucagon concentration in serum of the rats but supplement of both selenium and vitamin E obviously declined the glucagon concentration. **CONCLUSION:** The results demonstrated that islet cell function depends on suitable amounts of Se and vitamin E, and it is very important that Se and vitamin E protected islet cell from further injuries in diabetes mellitus.

**MeSH** Selenium; Vitamin E; Glucagon; Islets of langerhans