

# 海洋深層水對於糖尿病大鼠,有效降低血糖、透過保護 粒線體以回復心臟功能來提高存活率

林奕臻<sup>1#</sup>、黃志揚<sup>2\*</sup>、郭薇雯<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> 生物科技研究所, 中國醫藥大學, 台中 404, 台灣

<sup>2</sup> 基礎醫學研究所, 中國醫藥大學, 台中 404, 台灣

海平面下 200 公尺深、陽光無法穿透和病原體稀少的海洋深層水含有豐富的礦物質, 尤其鎂、鈣和鉀等微量元素均已被認定與心血管疾病預防有關, 同時證實可以降低因高膽固醇血症所引起的心肌肥厚和凋亡。已知心臟病是糖尿病患者的嚴重併發症與死因。文獻更指出糖尿病會透過細胞凋亡的方式造成心臟傷害, 甚至引發心臟衰竭, 顯示糖尿病併發的心臟疾病具有高度的致命性。

本實驗採用 streptozocin (STZ, 65mg/kg)破壞  $\beta$  細胞, 使胰島素無法分泌, 造成血糖升高而誘導成糖尿病鼠。並進一步探討海洋深層水防治糖尿病併發心肌肥厚和凋亡的分子訊息機轉。治療的方式則分別管餵 STZ 糖尿病鼠 1X(37 mg/kg/day)、2X(74 mg/kg/day)、3X(111 mg/kg/day)不同倍數的海洋深層水 4 週。實驗顯示海洋深層水不但顯著降低糖尿病鼠之血糖更明顯減低死亡提升糖尿病鼠之存活率, 並以心肌超音波(ECHO)、組織染色切片、TUNEL assay 及西方墨點法(western blotting)分析, 探討心肌收縮功能及相關訊息傳遞蛋白質表現。ECHO 結果顯示, 海洋深層水幾乎完全恢復糖尿病鼠之心臟射出率及收縮率, 同時組織染色切片(H&E Stain), 顯示糖尿病鼠心肌細胞紋理雜亂與細胞間隙拉大的狀態, 在海洋深層水給與具有顯著回復的效果, 並以 2X 海洋深層水餵食回復狀態最接近控制組。在 TUNEL assay 中證實糖尿病會造成細胞凋亡, 促使染色體 DNA 雙股大量斷裂, 但給予 2X 海洋深層水的動物心肌組織中細胞 DNA 斷裂現象明顯被抑制, 降低凋亡的保護效果最為明顯。在以西方墨點法(western blotting)測量生化訊息蛋白中, 發現海洋深層水餵食不但抑制 TNF- $\alpha$ -NF  $\kappa$  B 發炎訊息途

徑更有效擷抗 IL6-MEK5-ERK5 及 IGF1R-Gaq-Calcineurin-NFAT3 心肌肥大訊息途徑。同時糖尿病的組別中，心肌凋亡包括 death-dependent 和 mitochondria-dependent 路徑，甚至 uPA-TIMP-MMPs 纖維化途徑。心肌細胞凋亡及纖維化的蛋白質表現量和對照組相比較皆有顯著的上升。而海洋深層水餵食的組別凋亡及纖維化相關路徑蛋白質表現量皆明顯下降。而在 survival 訊息傳遞路徑中蛋白質的表現量，糖尿病的組別明顯的比對照組低。但在海洋深層水餵食的組別，蛋白質的表現量皆有明顯的回升。

實驗結果證明，海洋深層水餵食可有效的抑制心肌細胞凋亡及纖維化相關蛋白表現，並促進 survival 的相關蛋白表現量，成功的保護了心肌細胞免於走向細胞凋亡的途徑。實驗數據同時顯示海洋深層水主要透過保護粒線體功能蛋白及粒線體完整性來回復糖尿病鼠心肌功能，並提高存活率。因此本篇的實驗建議適當飲用海洋深層水以保護心肌粒線體功能及完整性來預防並治療由糖尿病引起的心臟疾病。

關鍵詞：高血糖，細胞凋亡，深層海水，鎂，糖尿病，心血管