



## Inhibition Effect and Mechanism of Ursolic Acid on Myocardial Injury in GK Rats with Spontaneous Type 2 Diabetes Mellitus

Yan JIANG<sup>1</sup>, Jian-Xing WANG<sup>1</sup>, Li-Na WANG<sup>1</sup>, Peng SU<sup>1</sup> & Shu-Ying HAN<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> North China University of Science and Technology, Jitang College,  
No. 21 Bo Hai Road, New town of Caofeidian Area 063009, P.R. China

<sup>2</sup> Caofeidian College of Technology, College of Nursing and Rehabilitation,  
No. 25 Xingzhi Road, New Town of Caofeidian Area 063009, P.R. China

**SUMMARY.** The objective was to investigate the protective effect of Ursolic Acid (UA) on the myocardium of spontaneous type 2 diabetic GK rats and its possible mechanism. Male GK rats were randomly divided into low dose UA group (L-UA, 40 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), high dose UA group (H-UAUA, 80mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) and model group (MC), and homologous wister rats were set as the normal control group, with 10 rats in each group. Each group was given orally once a day for 8 weeks. Fasting glucose, heart mass index and heart function were measured at 8 weeks after administration. After the death of rat in 8 weeks, detect myocardial tissue middle-late glycosylation end-products: creatine phosphate enzymes - analogous enzymes MB (CK-MB), nuclear factor kappa B predominate (nf-kappa B), tumor necrosis factor alpha and interleukin 2 (TNF- $\alpha$ , interleukin 2, IL-2) content with enzyme-linked immunosorbent assay method, and measure myocardial tissue nf-kappa B, TNF- $\alpha$  and IL-2 protein expression by using Western Blot method - combined with computer image analysis technology. The pathological changes of myocardial tissue were observed under light microscope, and the ultrastructure of myocardial tissue under electron microscope. Compared with the model control group, UA can effectively inhibit the pathological process of myocardial cell injury and myocardial fibrosis in GK rats and improve cardiac function. At the same time, UA can reduce the levels of AGEs, ck-mb, NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  and IL-2 in blood glucose and serum, and reduce the expression levels of NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  and IL-2 in rat myocardial tissue. UA has inhibitory effect on myocardial injury in type 2 diabetic rats, and its mechanism may be related to antagonistic NF- $\kappa$ B signal transduction pathway, inhibit transcriptional and/or post-transcriptional levels of TNF- $\alpha$  and IL-2, effectively control inflammatory response and delay myocardial cell apoptosis.

**RESUMEN.** El objetivo fue investigar el efecto protector del Ácido Ursólico (UA) sobre el miocardio de ratas GK con diabetes tipo 2 espontánea y su posible mecanismo. Las ratas macho GK se dividieron aleatoriamente en un grupo de UA de dosis baja (L-UA, 40 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), grupo de UA de dosis alta (H-UAUA, 80 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) y grupo modelo (MC), y ratas Wister homólogas se establecieron como el grupo de control normal, con 10 ratas en cada grupo. Cada grupo se administró por vía oral una vez al día durante 8 semanas. La glucosa en ayunas, el índice de masa cardíaca y la función cardíaca se midieron 8 semanas después. Después de la muerte de la rata en 8 semanas, detectar productos finales de glicosilación media-tardía del tejido miocárdico: enzimas de fosfato de creatina - enzimas análogas MB (CK-MB), factor nuclear kappa B predominante (nf-kappa B), factor de necrosis tumoral contenido de alfa e interleucina 2 (TNF- $\alpha$ , interleucina 2, IL-2) con el método de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, y mida la expresión de la proteína nf-kappa B, TNF- $\alpha$  e IL-2 en el tejido miocárdico mediante el uso del método Western Blot - combinado con tecnología de análisis de imágenes por ordenador. Los cambios patológicos del tejido miocárdico se observaron al microscopio óptico y la ultraestructura del tejido miocárdico al microscopio electrónico. En comparación con el grupo de control del modelo, la UA puede inhibir eficazmente el proceso patológico de lesión de células miocárdicas y fibrosis miocárdica en ratas GK y mejorar la función cardíaca. Al mismo tiempo, el AU puede reducir los niveles de AGE, ck-mb, NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  e IL-2 en glucosa en sangre y suero, y reducir los niveles de expresión de NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  e IL-2 en tejido miocárdico de rata. El AU tiene un efecto inhibitorio sobre la lesión miocárdica en ratas diabéticas tipo 2, y su mecanismo puede estar relacionado con la vía de transducción de señales antagonistas de NF- $\kappa$ B, inhibir los niveles transcripcionales y/o postranscripcionales de TNF- $\alpha$  e IL-2, controlar eficazmente la respuesta inflamatoria y retardar la apoptosis de las células miocárdicas.

**KEY WORDS:** IL-2, NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , Type 2 diabetes mellitus(T2DM), ursolic acid.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: shuyinghan59@126.com