

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research炙红芪调控脾气虚大鼠结肠 GPR41/GPR43
介导丝裂原活化蛋白激酶信号通路的研究Honey – processed *Hedysari Radix* regulating the colon of spleen qi deficiency rats
study on the GPR41/GPR43 mediated mitogen – activated protein kinases signal
pathway辛二旦^{1a}, 李国峰^{1a}, 边甜甜^{1a},
张育贵^{1a}, 高飞云^{1a}, 刘 婷^{1a},
张转红^{1a}, 李越峰^{1b}(1. 甘肃中医药大学, a. 药学院; b. 科研实验
中心, 甘肃 兰州 730000)XIN Er – dan^{1a}, LI Guo – feng^{1a},
BIAN Tian – tian^{1a},
ZHANG Yu – gui^{1a},
GAO Fei – yun^{1a}, LIU Ting^{1a},
ZHANG Zhuan – hong^{1a},
LI Yue – feng^{1b}(1. a. College of Pharmacy; b. Scientific
Research and Experimental Center, Gansu
University of Chinese Medicine, Lanzhou
730000, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(81960713, 82160750); 甘肃省教育
厅产业支撑计划基金资助项目
(2021CYZC – 21); 甘肃省科技计划
(创新基地与人才计划) 基础研究创
新群体基金资助项目
(21JR7RA569); 甘肃省级人才基金
(中药传统炮制技术传承创新团队
建设与示范推广) 资助项目(2024)

作者简介: 辛二旦(1995 –), 女, 中药师, 博士研
究生, 主要从事中药及复方加工炮制
机制及活性成分的相关研究

通信作者: 李越峰, 教授, 博士生导师
Tel: (0931) 8652642
E – mail: yfyxk@126. com

摘要:目的 基于 G 蛋白偶联受体 41 (GPR41)/GPR43 介导丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路探讨炙红芪调节脾气虚大鼠肠道免疫的作用机制。
方法 用饮食失节、泻下加疲劳三因素复合造模方法建立大鼠脾气虚模型, 并随机分为模型组、炙红芪组、益生菌组和空白组, 每组 15 只。炙红芪组灌胃给予 12.6 g · kg⁻¹ 炙红芪水提液; 益生菌组灌胃给予 0.625 g · kg⁻¹ 双歧杆菌乳杆菌三联活菌溶液; 空白组和模型组均灌胃给予等剂量蒸馏水。4 组大鼠每天给药 1 次, 连续给药 15 d。用蛋白质印迹法检测各组大鼠结肠组织中 GPR41、GPR43、P38 MAPK、c – Jun 氨基末端激酶 (JNK) 和细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 的表达水平。**结果** 空白组、模型组、炙红芪组和益生菌组的 GPR41 蛋白相对表达水平分别为 0.95 ± 0.07、0.45 ± 0.03、0.84 ± 0.19 和 0.86 ± 0.20, GPR43 蛋白相对表达水平分别为 1.17 ± 0.11、0.41 ± 0.06、0.66 ± 0.03 和 0.57 ± 0.01, 磷酸化 ERK1/2/ERK1/2 比值分别为 0.16 ± 0.01、0.43 ± 0.01、0.39 ± 0.01 和 0.36 ± 0.02, 磷酸化 JNK/JNK 比值分别为 0.58 ± 0.05、1.47 ± 0.10、0.90 ± 0.11 和 0.90 ± 0.11, 磷酸化 P38 MAPK/P38 MAPK 比值分别为 1.77 ± 0.33、3.19 ± 0.03、2.01 ± 0.17 和 2.23 ± 0.59。炙红芪组、益生菌组的上述指标与模型组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 炙红芪调节脾气虚大鼠肠道免疫的作用机制与调控 GPR41/GPR43 介导 MAPK 信号通路有关。

关键词: 炙红芪; 脾气虚证; 肠道免疫; G 蛋白偶联受体 41/G 蛋白偶联受体 43; 丝裂原活化蛋白激酶信号通路

DOI: 10.13699/j.cnki.1001 – 6821.2025.02.013

中图分类号: R28 文献标志码: A

文章编号: 1001 – 6821 (2025) 02 – 0215 – 05

Abstract: Objective To explore the mechanism of honey – processed *Hedysari Radix* in the regulation of intestinal immunity in rats with spleen qi deficiency, which was based on G protein – coupled receptor 41 (GPR41)/GPR43 – mediated mitogen – activated protein kinase (MAPK) signaling pathway. **Methods** The three – factor composite modeling method of eating disorder, diarrhea and fatigue was used to establish a model of spleen qi deficiency, and the rats were randomly divided into model, honey – processed *Hedysari Radix*, probiotics and blank groups with 15 rats per group. The honey – processed *Hedysari Radix* group was given by gavage 12.6 g · kg⁻¹ aqueous extract of honey – processed *Hedysari Radix*. The probiotics group was given 0.625 g · kg⁻¹ bifidobacterium triple viable solution by gavage. The blank and

model groups were given the same dose of distilled water by gavage. Four groups were treated for 15 d with once a day. The expression levels of GPR41, GPR43, P38 MAPK, c-Jun N-terminal kinase (JNK) and extracellular regulatory protein kinase 1/2 (ERK1/2) in colon tissues were detected by Western blotting. **Results** The relative expression levels of GPR41 in the blank, model, honey-processed *Hedysari Radix* and probiotics groups were 0.95 ± 0.07 , 0.45 ± 0.03 , 0.84 ± 0.19 and 0.86 ± 0.20 ; the relative expression levels of GPR43 were 1.17 ± 0.11 , 0.41 ± 0.06 , 0.66 ± 0.03 and 0.57 ± 0.01 ; the phosphorylated ERK1/2/ERK1/2 ratios were 0.16 ± 0.01 , 0.43 ± 0.01 , 0.39 ± 0.01 and 0.36 ± 0.02 ; the phosphorylated JNK/JNK ratios were 0.58 ± 0.05 , 1.47 ± 0.10 , 0.90 ± 0.11 and 0.90 ± 0.11 ; the phosphorylated P38 MAPK/P38 MAPK ratios were 1.77 ± 0.33 , 3.19 ± 0.03 , 2.01 ± 0.17 and 2.23 ± 0.59 , respectively. Compared with the model group, the differences of above indexes were statistically significant in the honey-processed *Hedysari Radix* and probiotics groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** The mechanism of honey-processed *Hedysari Radix* regulating intestinal immunity in rats with spleen qi deficiency is related to the regulation of GPR41/GPR43 mediated MAPK signaling pathway.

Key words: honey-processed *Hedysari Radix*; spleen qi deficiency symptom; intestinal immunity; G protein-coupled receptor 41/G protein-coupled receptor 43; mitogen-activated protein kinases signalling pathway

红芪始载于《本草经集注》，具有补气固表、利尿、托毒排脓、敛疮生肌等作用。红芪蜜炙后可以使疗效增强，故临床上多用蜜炙品^[1-2]。本课题组前期优选了炙红芪的蜜炙工艺^[3]，明确了红芪蜜炙前后化学成分的变化，通过药效学实验证实了炙红芪补中益气功效明显优于红芪，且主要体现在消化吸收及免疫调节方面^[4-5]，初步揭示了炙红芪对脾气虚大鼠肠道免疫及结肠内容物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)代谢确有调节作用^[6-8]。本文基于 SCFAs 的特异性受体 G 蛋白偶联受体 41(G protein-coupled receptor 41, GPR41)/GPR43，探讨炙红芪是否通过 GPR41/GPR43 介导丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路调节脾气虚大鼠的肠道免疫，以期阐明炙红芪调节脾气虚大鼠肠道免疫的作用机制。

材料与方法

1 材料

动物 SPF 级 SD 雄性大鼠，鼠龄 6 周，体质量(180 ± 20)g，购自甘肃中医药大学 SPF 级实验室。动物许可证号:SYXK(甘)2020-0009。本实验经甘肃中医药大学实验动物伦理委员会批准(伦理批号:2021-369)。

药品与试剂 红芪，批号:01，采自甘肃省陇南市武都区安化镇米仓山；大黄，批号:2011053，产地:甘肃礼县，购自兰州惠仁堂大药房；上述中药材经甘肃中医药大学药学院中药鉴定教研室王明伟副教授分别鉴定为 *Hedysarum polybotrys* Hand. - Mazz. 和 *Rheum palmatum* L.。双歧杆菌乳杆菌三联活菌片，规

格:每片 0.5 g，批号:202105156，批准文号:国药准字 S1998004，内蒙古双奇药业股份有限公司生产。EVO M-MLV 反转录预混型试剂盒、荧光定量试剂盒，均由艾科瑞生物有限公司生产；GPR41，美国 Affinity Bioscience 公司生产；GPR43，美国 Thermo Fisher 公司生产； β 肌动蛋白(β -actin)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulatory protein kinase 1/2, ERK1/2)、P38 MAPK、磷酸化 ERK1/2(phosphorylated ERK1/2, p-ERK1/2)、p-JNK、p-P38 MAPK，均由美国 Cell Signaling Technology 公司生产。引物，湖南艾科瑞生物工程有限公司设计并合成。

仪器 L2-5K 酶标仪，瑞士 SunriseTECAN 公司产品；DYCZ-40K Western blot 转膜仪、DYCZ-24K Western blot 电泳仪，均为北京六一生物科技有限公司产品；C300 化学发光成像仪，美国 Azure Biosystems 公司产品；RS232C 微量核酸测定仪，德国 Eppendorf 公司产品；TC-96/G/H(b)B 基因扩增仪，杭州博日科技股份有限公司产品；LightCycler96 荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)仪，瑞士 Roche 公司产品。

2 实验方法

2.1 溶液配制

大黄水煎液配制 大黄打碎成小块，药物分 2 次煎煮，首次加入 10 倍量水浸泡 30 min，武火煮沸，文火煎煮 10 min，水提液双层纱布过滤。二煎加入 8 倍量水至药渣中，煮沸后文火煮 10 min 取滤液。合并 2 次药液，60℃水浴浓缩至含生药量 $1.0 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的水煎剂^[9-10]。

炙红芪水煎液配制 按文献[2-3]的方法制备炙红芪饮片。取适量炙红芪饮片,煎煮3次,依次加入10、8、6倍量的水,各煎煮1 h,趁热过滤。将3次滤液合并浓缩至含生药量 $1.26\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [4],放凉,瓶装封口。

双歧杆菌乳杆菌三联活菌溶液配制 取适量双歧杆菌乳杆菌三联活菌片研至粉末,加入蒸馏水配制成质量浓度为 $62.5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液。

2.2 动物分组、模型构建与给药方法

将60只SD大鼠按随机数表法分为空白组15只和造模组45只。造模组按文献[2,5]的方法复制脾气虚模型。待模型复制成功后,将造模组大鼠随机分为模型组、炙红芪组和益生菌组,每组15只。通过体表面积折算等效剂量,并参考相关文献[11]的方法和本课题组前期药效实验结果,确定炙红芪组大鼠最佳给药剂量为 $12.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [5]。炙红芪组灌胃给予 $12.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 炙红芪水提液;益生菌组灌胃给予 $0.625\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 双歧杆菌乳杆菌三联活菌溶液;空白组和模型组均灌胃给予等剂量蒸馏水。4组大鼠的给药量均为 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,每天给药1次,连续给药15 d。

2.3 样品采集

给药第15天各组大鼠均禁食,自由饮水。第16天早上各组大鼠称重,收集结肠组织,剪去周边的脂肪组织,用0.9% NaCl清洗,滤纸吸干后,置于冻存管中,存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用。

2.4 蛋白质印迹法检测大鼠结肠组织中 GPR 和 MAPK 信号通路相关蛋白的表达水平^[12-13]

称取一定量的结肠组织,放入装有一定量 RIPA 裂解液的 EP 管中,低温组织匀浆,研磨完成后置于冰上,裂解30 min;将裂解完成的组织,在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下,以 $1.2\times 10^4\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心5 min;取上清液,用 BCA 酶标法测定蛋白浓度后,加入一定量 $5\times$ Loading Buffer, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 金属浴10 min使变性,设置电泳程序,待电压80 V电泳至 mark 开始分离,将电压调整为120 V。电泳至离底部大约1 cm时,停止电泳;4.5%脱脂牛奶室温摇床封闭2 h;一抗 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜(摇床慢摇);然后加入二抗室温下孵育2 h,洗膜后,加入 ECL 发光液,浸润膜正反面,将膜正置,在目的条带处加适量 ECL 发光液,用滤纸吸去多余 ECL,于暗室曝光。

2.5 PCR 法检测大鼠结肠组织中 GPR41 和 GPR43 mRNA 的表达水平^[12-14]

取冻存结肠组织50 mg,根据试剂盒说明书提取 RNA,用微量核酸测定仪进行 RNA 浓度和纯度的测定, $\text{OD}_{260}/\text{OD}_{280}$ 在1.8~2.0,说明所得 RNA 纯度质量合格。按照反转录试剂盒说明书的步骤进行操作,得

到 cDNA 溶液,配制 PCR 反应体系,扩增程序按以下步骤进行: $85\text{ }^{\circ}\text{C}$,5 s;PCR 反应,循环45周, $95\text{ }^{\circ}\text{C}$,5 s; $65\text{ }^{\circ}\text{C}$,30 s。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)为内参,用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 mRNA 的相对表达水平。

3 统计学处理

用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。若计量资料符合正态分布且方差齐,用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用单因素方差分析;若方差不齐及数据不符合正态分布,用 $W-H$ 秩和检验。

结 果

1 4 组大鼠结肠组织中 GPR41、GPR43 和 MAPK 蛋白表达水平的比较

炙红芪组给予 $12.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 炙红芪水提液;益生菌组给予 $0.625\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 双歧杆菌乳杆菌三联活菌溶液;空白组和模型组均给予等剂量蒸馏水。

空白组、模型组、炙红芪组和益生菌组的 GPR41 蛋白相对表达水平分别为 0.95 ± 0.07 、 0.45 ± 0.03 、 0.84 ± 0.19 和 0.86 ± 0.20 ,GPR43 蛋白相对表达水平分别为 1.17 ± 0.11 、 0.41 ± 0.06 、 0.66 ± 0.03 和 0.57 ± 0.01 ,磷酸化 ERK1/2/ERK1/2 比值分别为 0.16 ± 0.01 、 0.43 ± 0.01 、 0.39 ± 0.01 和 0.36 ± 0.02 ,磷酸化 JNK/JNK 比值分别为 0.58 ± 0.05 、 1.47 ± 0.10 、 0.90 ± 0.11 和 0.90 ± 0.11 ,磷酸化 P38 MAPK/P38 MAPK 比值分别为 1.77 ± 0.33 、 3.19 ± 0.03 、 2.01 ± 0.17 和 2.23 ± 0.59 。模型组与空白组相比,大鼠结肠组织中 GPR41、GPR43 蛋白相对表达水平均显著降低,磷酸化 ERK1/2/ERK1/2、磷酸化 JNK/JNK、磷酸化 P38 MAPK/P38 MAPK 比值均显著升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.01$);炙红芪组和益生菌组均较模型组显著上调大鼠结肠组织中 GPR41、GPR43 蛋白相对表达水平,均较模型组显著下调结肠组织中磷酸化 ERK1/2/ERK1/2、磷酸化 JNK/JNK 和磷酸化 P38 MAPK/P38 MAPK 比值,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。结果见图1。

2 4 组大鼠结肠组织中 GPR41 和 GPR43 mRNA 表达水平的比较

空白组、模型组、炙红芪组和益生菌组的 GPR41 mRNA 相对表达水平分别为 1.02 ± 0.24 、 0.59 ± 0.03 、 0.93 ± 0.19 和 0.82 ± 0.16 ,GPR43 mRNA 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.07 、 0.16 ± 0.02 、 0.57 ± 0.03 和 0.59 ± 0.32 。模型组与空白组相比,结肠组织中 GPR41 和 GPR43 mRNA 相对表达水平均显

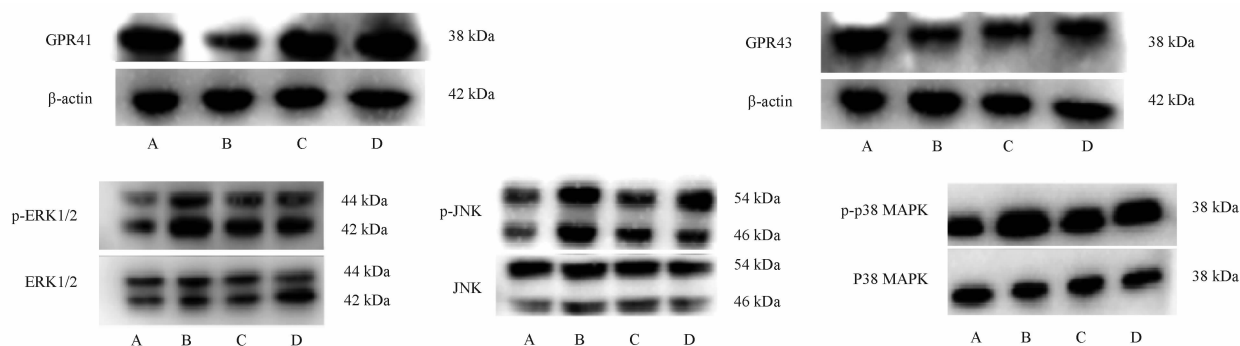


图1 用蛋白质印迹法检测4组大鼠结肠组织中G蛋白偶联受体(GPR)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路相关蛋白的表达情况

Figure 1 The expression of G protein-coupled receptor (GPR) and proteins associated to mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway related proteins in the colonic tissues of 4 groups of rats was detected by Western blot

A: Blank group, water; B: Model group, water; C: Honey-processed *Hedysari Radix* group, 12.6 g · kg⁻¹ aqueous extract of honey-processed *Hedysari Radix*; D: Probiotics group, 0.625 g · kg⁻¹ bifidobacterium triple viable solution.

著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。炙红芪组和益生菌组均较模型组显著上调脾气虚大鼠结肠组织中 *GPR41* 和 *GPR43* mRNA 相对表达水平,在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

讨 论

G蛋白偶联受体是存在于细胞表面的关键受体^[15],能够敏锐地与细胞外多种多样的物质相结合,包括短链脂肪酸、氨基酸、脂质、离子、蛋白酶、核酸等。这种结合能力使其在维持肠内稳态、调控免疫反应以及参与代谢过程中都占据着举足轻重的地位^[16]。SCFAs作为其中一种重要的调节物质,可以激活其特异性受体 *GPR41*、*GPR43* 来调节机体免疫反应^[6]。

当 SCFAs 与 *GPR41*、*GPR43* 结合时,能够促进免疫球蛋白的产生,增强了机体抵御外界病原体的能力^[17]。同时,SCFAs 还能抑制促炎反应和趋化因子的表达,避免炎症过度反应对机体造成的损伤,并且增加免疫屏障相关基因的表达量,进一步巩固机体的免疫防线^[17]。而对于敲除 *GPR41*、*GPR43* 基因者,这些积极的改善作用消失不见,这提示 SCFAs 必须与 *GPR41*、*GPR43* 结合才能发挥其免疫调节作用^[17]。进一步的研究报道显示,SCFAs 诱导重组表达的 *GPR41* 和 *GPR43* CHO 细胞时,会引起 ERK1/2 的活化,在人乳腺癌细胞中,SCFAs 通过 *GPR43* 诱导 P38 MAPK 的活化^[17]。本课题组由此推断,*GPR41* 和 *GPR43* 对机体的免疫调节与 MAPK 信号通路有着千丝万缕的密切联系^[18-19]。

本研究发现,模型组的 *GPR41*、*GPR43* 蛋白及基因相对表达水平均较空白组显著降低,P38 MAPK、

ERK1/2、JNK 的磷酸化水平均较空白组显著升高,经炙红芪干预后,*GPR41*、*GPR43* 蛋白及 mRNA 相对表达水平均较模型组显著升高,P38 MAPK、ERK1/2、JNK 的磷酸化水平均较模型组显著降低,这提示炙红芪可以通过干预 SCFAs 激活 *GPR41*、*GPR43* 介导 MAPK 信号通路产生肠道免疫作用。这提示炙红芪可能在细胞内发挥了一系列复杂的作用,其可以影响 SCFAs 的代谢过程或者与 *GPR41*、*GPR43* 的结合亲和力。在炙红芪的作用下,SCFAs 可能更易于与 *GPR41*、*GPR43* 结合,从而启动一系列下游的信号传导。对于 MAPK 信号通路,炙红芪可能通过调节相关激酶的活性或者改变其磷酸化状态来维持整个通路的平衡,这种平衡的恢复对于肠道免疫功能的正常发挥至关重要。

参考文献:

- [1] Ch. P (2020) Vol I. 中华人民共和国药典(2020版)[S]. 一部. 2020:159.
- [2] 李国峰,李成慰,宋沁洁,等. 炙红芪对脾气虚大鼠肠道菌群组成与短链脂肪酸代谢的调节作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2023,39(18):2669—2673.
- [3] 李越峰,牛江涛,曹瑞,等. 正交设计法优选红芪最佳蜜炙烘制工艺[J]. 北京中医药大学学报,2017,40(2):166—171.
- [4] NIU J T, CAO R, SI X L, et al. Material basis of the difference between *Hedysari Radix* and honey-processed *Hedysari Radix* in Buzhong Yiqi [J/OL]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020,2020:4543761. 2020-12-02 [2024-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33343674/>.
- [5] ZHANG Y, NIU J, ZHANG S, et al. Comparative study on the gastrointestinal- and immune- regulation functions of *Hedysari Radix* Paeparata Cum Melle and *Astragali Radix* Praeparata cum Melle in rats with spleen-qi deficiency, based on fuzzy matter-element analysis [J]. Pharm Biol, 2022,60(1):1237—1254.
- [6] KIM M H, KANG S G, PARK J H, et al. Short-chain fatty acids

- activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145 (2):396—406.
- [7] PARADA VENEGAS D, DE LA FUENTE M K, LANDSKRON G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs) - mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases [J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 277. 2019 - 03 - 11 [2024 - 06 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915065/>.
- [8] ZHOU M, XU W, WANG J, et al. Boosting mTOR - dependent autophagy via upstream TLR4 - MyD88 - MAPK signalling and downstream NF - κ B pathway quenches intestinal inflammation and oxidative stress injury [J/OL]. *EBio Medicine*, 2018, 35: 345—360. 2018 - 08 - 29 [2024 - 06 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170968/>.
- [9] 毛梦琳. 基于肠道产短链脂肪酸菌群(以产丁酸菌为主)研究参苓白术散多糖调节脾气虚证动物模型的微生态机制[D]. 江西 南昌:江西中医药大学, 2022.
- [10] 陈小野. 脾气虚证动物模型初步规范化的造模方法和思路[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(1):3—5.
- [11] 肖满珊. 蜜炙黄芪化学成分分析及作用于脾气虚大鼠的药效学评价[D]. 广东 广州:广东药学院, 2015.
- [12] 霍晨露, 刘安婷, 李双, 等. 艾灸通过调节滑膜 G 蛋白偶联受体 43 和辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞平衡改善佐剂性关节炎大鼠滑膜炎的研究[J/OL]. 针刺研究, 2023: 1—11. 2023 - 08 - 25 [2024 - 05 - 24]. <https://doi.org/10.13702/j.1000-0607.20230341>.
- [13] 熊秋迎, 邹海虹, 王雨豪, 等. 黄连温胆汤调控 SCFAs - GPR41/43 - GLP1 信号通路干预 2 型糖尿病模型大鼠的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(12):2—7.
- [14] 巩子汉. 基于白及文献线索的白及多糖对 GU 大鼠胃黏膜病理改变及 IL - 6 介导 TLR4 通路关键分子影响的研究[D]. 甘肃 兰州:甘肃中医药大学, 2020.
- [15] HILGER D, MASUREEL M, KOBILKA B K. Structure and dynamics of GPCR signaling complexes [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2018, 25(1):4—12.
- [16] LISMAA T P, SHINE J. G protein - coupled receptors [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1992, 4(2):195—202.
- [17] ZENG S, CAO J, CHEN Y, et al. Polysaccharides from *Artocarpus heterophyllus* Lam. (jackfruit) pulp improves intestinal barrier functions of high fat diet - induced obese rats [J/OL]. *Front Nutr*, 2022, 9:1035619. 2022 - 11 - 03 [2024 - 06 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36407513/>.
- [18] CAIT A, HUGHES M R, ANTIGNANO F, et al. Microbiome - driven allergic lung inflammation is ameliorated by short - chain fatty acids [J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(3):785—795.
- [19] AOYAMA M, KOTANI J, USAMI M. Butyrate and propionate induced activated or non - activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR - 41/GPR - 43 pathways [J]. *Nutrition*, 2010, 26(6):653—661.

(收稿日期 2024 - 07 - 18; 本文编辑 戴荣源)

· 科学文摘 ·

艾多沙班治疗心房颤动合并稳定性冠状动脉疾病患者的临床研究

引自: CHO M S, et al. Edoxaban antithrombotic therapy for atrial fibrillation and stable coronary artery disease [J/OL]. *N Engl J Med*, 2024. 2024 - 09 - 01 [2024 - 11 - 26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39225258/>.

CHO 团队开展了一项多中心、开放标签、盲法评估的随机试验,旨在比较艾多沙班单药治疗(试验组)与双重抗栓治疗(艾多沙班联合单一抗血小板药物;对照组)在心房颤动合并稳定性冠状动脉疾病患者中的临床疗效。卒中风险根据 CHA₂DS₂ - VASc 评分评估(评分范围为 0~9,分值越高表示卒中风险越高)。主要终点是 12 个月内的全因死亡、心肌梗死、卒中、全身性血栓栓塞、计划外紧急血运重建,以及严重出血或临床相关的非严重出血的复合事件。次要终点包括主要缺血事件的复合指标,以及严重出血或临床相关的非严重出血的安全性终点。

该研究在韩国的 18 个中心进行,将 524 例患者分配至试验组,516 例分配至对照组。患者的平均年龄为 72.1 岁,女性占 22.9%,平均 CHA₂DS₂ - VASc 评分为 4.3 分。该研究结果显示:①治疗 12 个月时,试验组和对照组分别有 34 例(Kaplan - Meier 估计,6.8%)和 79 例(Kaplan - Meier 估计,16.2%)患者发生主要终点事件,其风险比为 0.44,95% 置信区间为 0.30~0.65,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.001$);②在治疗的 12 个月内,2 组患者的主要缺血事件的累积发生率相似;③试验组和对照组分别有 23 例(Kaplan - Meier 估计,4.7%)和 70 例(Kaplan - Meier 估计,14.2%)患者发生严重出血或临床相关的非严重出血事件,其风险比为 0.34,95% 置信区间为 0.22~0.53。

该研究提示,在心房颤动合并稳定性冠状动脉疾病的患者中,艾多沙班单药治疗与双重抗栓治疗相比,前者可以显著降低患者在 12 个月内的全因死亡、心肌梗死、卒中、全身性栓塞、计划外紧急血运重建,以及严重出血或临床相关的非严重出血的复合风险。

(戴荣源 摘录)