

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research芍药苷减轻妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗和
心肌损伤的研究Research of paeoniflorin reducing insulin resistance and myocardial damage in
gestational diabetes rats肖建英¹, 朱俊江², 康桂红¹,
李金芬¹(1. 赣州市人民医院 产科, 江西 赣州 341000;
2. 赣南医科大学 第三附属医院 内二科, 江西
赣州 341000)XIAO Jian - ying¹, ZHU Jun - jiang²,
KANG Gui - hong¹, LI Jin - fen¹(1. Department of Obstetrics, Ganzhou
People's Hospital, Ganzhou 341000,
Jiangxi Province, China; 2. The Second
Department of Internal Medicine, The
Third Affiliated Hospital of Gannan
Medical University, Ganzhou 341000,
Jiangxi Province, China)基金项目: 江西省卫生健康委科技计划基金资
助项目(20202078)作者简介: 肖建英(1979 -), 女, 副主任医师, 主
要从事妊娠期高血糖疾病方面的临
床诊疗工作

通信作者: 李金芬, 副主任医师

MP: 18779079076

E - mail: jlf18779079076@qq.com

摘要:目的 探讨芍药苷对妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗和心肌损伤的影响及其作用机制。**方法** 将雌性大鼠随机分为对照组(普通饲料)、模型组[高脂饲料喂养+腹腔注射 $30\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 链脲佐菌素(STZ)]、实验组(建模后灌胃给予 $50\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的芍药苷)、si - NC组(建模后灌胃给予 $50\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的芍药苷+尾静脉注射 si - NC质粒)和 si - IGFBP2组(建模后灌胃给予 $50\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的芍药苷+尾静脉注射 si - IGFBP2质粒), 每组10只, 连续治疗2周。用血糖仪测定空腹血糖(FBG), 用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清胰岛素样生长因子结合蛋白2(IGFBP2)、空腹胰岛素(FINS)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)和肌酸激酶同工酶MB(CK - MB)相关因子表达水平, 并计算胰岛素抵抗指数(HOMA - IRI), 用蛋白质印迹实验检测信号通路相关蛋白表达水平。**结果** 对照组、模型组、实验组、si - NC组和 si - IGFBP2组的FBG水平分别为(5.62 ± 0.56)、(18.10 ± 1.76)、(9.81 ± 1.46)、(10.02 ± 1.38)和(16.32 ± 1.87) mmol $\cdot \text{L}^{-1}$, IGFBP2水平分别为(39.47 ± 2.64)、(20.65 ± 1.86)、(27.18 ± 1.85)、(27.95 ± 1.74)和(15.28 ± 1.22) ng $\cdot \text{mL}^{-1}$, FINS水平分别为(8.72 ± 0.75)、(21.11 ± 2.50)、(16.88 ± 1.86)、(16.06 ± 1.39)和(20.01 ± 2.94) mU $\cdot \text{L}^{-1}$, cTn I水平分别为(406.04 ± 29.98)、(788.11 ± 84.43)、(513.70 ± 57.62)、(526.85 ± 38.03)和(756.51 ± 63.88) pg $\cdot \text{mL}^{-1}$, CK - MB水平分别为(7.98 ± 0.07)、(15.15 ± 1.26)、(11.59 ± 1.23)、(11.37 ± 1.79)和(13.49 ± 1.54) U $\cdot \text{L}^{-1}$, HOMA - IRI水平分别为 2.17 ± 0.26 、 16.92 ± 2.12 、 6.24 ± 0.95 、 6.60 ± 1.10 和 12.83 ± 1.68 , 磷酸化 - 磷脂酰肌醇3 - 激酶(p - PI3K)蛋白相对表达水平分别为 0.68 ± 0.11 、 0.39 ± 0.04 、 0.53 ± 0.05 、 0.51 ± 0.06 和 0.43 ± 0.04 , 模型组的上述指标与对照组比较, 实验组的上述指标与模型组比较, si - IGFBP2组的上述指标与 si - NC组比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 芍药苷可能通过上调IGFBP2表达改善妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗和妊娠期糖尿病相关心肌损伤。

关键词: 芍药苷; 妊娠糖尿病; 胰岛素样生长因子结合蛋白2; 胰岛素抵抗; 心肌损伤

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.09.011

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 1001 - 6821(2025)09 - 1261 - 07

Abstract: Objective To investigate the effects of paeoniflorin on insulin resistance and myocardial injury in rats with gestational diabetes mellitus and its mechanism. **Methods** Female rats were randomly divided into control group (normal diet), model group [male rats fed with high - fat diet and intraperitoneally injected $30\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ streptozotocin (STZ) after close cages], experimental group (after

modeling, $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ paeoniflorin was given by gavage), si-NC group ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ paeoniflorin + si-NC plasmid injected into tail vein after modeling), si-IGFBP2 group ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ paeoniflorin + si-IGFBP2 plasmid injected into tail vein after modeling), each group of 10 rats. After 2 weeks of continuous treatment, fasting blood glucose (FBG) was measured with a glucose meter. Serum insulin-like growth factor binding protein 2 (IGFBP2), fasting insulin (FINS), cardiac troponin I (cTn I), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB) related factors were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), insulin resistance index (HOMA-IRI) was calculated, and the expression of signal pathway-related proteins was detected by Western blot assay. **Results** The levels of FBG in control group, model group, experimental group, si-NC group and si-IGFBP2 group were: (5.62 ± 0.56) , (18.10 ± 1.76) , (9.81 ± 1.46) , (10.02 ± 1.38) and $(16.32 \pm 1.87) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; IGFBP2 levels were (39.47 ± 2.64) , (20.65 ± 1.86) , (27.18 ± 1.85) , (27.95 ± 1.74) and $(15.28 \pm 1.22) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; FINS levels were (8.72 ± 0.75) , (21.11 ± 2.50) , (16.88 ± 1.86) , (16.06 ± 1.39) and $(20.01 \pm 2.94) \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; cTnI levels were (406.04 ± 29.98) , (788.11 ± 84.43) , (513.70 ± 57.62) , (526.85 ± 38.03) and $(756.51 \pm 63.88) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; CK-MB levels were (7.98 ± 0.07) , (15.15 ± 1.26) , (11.59 ± 1.23) , (11.37 ± 1.79) and $(13.49 \pm 1.54) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; HOMA-IRI levels were 2.17 ± 0.26 , 16.92 ± 2.12 , 6.24 ± 0.95 , 6.60 ± 1.10 and 12.83 ± 1.68 , respectively; the relative expression levels of phosphorylate-phosphatidylinositol 3-kinase(p-PI3K) protein were 0.68 ± 0.11 , 0.39 ± 0.04 , 0.53 ± 0.05 , 0.51 ± 0.06 and 0.43 ± 0.04 , respectively; the above indexes in the model group were compared with the control group, the experimental group were compared with the model group, and the si-IGFBP2 group were compared with the si-NC group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** Paeoniflorin may improve insulin resistance and myocardium injury in gestational diabetes mellitus rats by up-regulating IGFBP2 expression.

Key words: paeoniflorin; gestational diabetes mellitus; insulin-like growth factor binding protein 2; insulin resistance; myocardial injury

妊娠期糖尿病是指妊娠期间首次确诊的葡萄糖耐受不良,是最普遍发生的妊娠并发症之一^[1]。妊娠期胰岛素抵抗增加导致胰岛 β 细胞功能障碍,妊娠期糖尿病对胰岛素抵抗有直接和间接影响,此外,妊娠期糖尿病患者具有由于C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)升高而增加心肌梗死和冠心病的风险^[2]。研究表明,芍药苷具有降血糖功效,及在糖尿病相关心肌损伤中具有显著的保护作用^[3]。胰岛素样生长因子结合蛋白2(insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP2)已被证明参与代谢过程,研究表明其低表达的IGFBP2与血脂异常、2型糖尿病有关^[4-5]。本研究将基于IGFBP2的表达通过体内实验探究芍药苷对妊娠期糖尿病胰岛素抵抗和心肌损伤的影响及其机制。

材料与方法

1 材料

动物 SPF级雌性SD大鼠,周龄6周,体质量170~180 g, SPF雄性SD大鼠,鼠龄8周,体质量300~320 g,均购自中山大学。动物生产许可证号:

SCXK(粤)2021-0029。本实验经赣州市人民医院伦理委员会批准[伦理批号:伦审科2024第(12)号]。

药品与试剂 芍药苷,纯度:98%,规格:每支20 mg,批号:20240325,成都植标化纯生物技术有限公司生产;链脲佐菌素(streptozotocin, STZ),纯度:98.5%,规格:每瓶500 mg,批号:20240220,上海源叶生物科技有限公司生产。si-IGFBP2、si-NC质粒、引物,均由上海吉玛生物制药公司合成;逆转录试剂盒、TRIzol提取试剂,均购自上海爱必信生物科技有限公司;大鼠IGFBP2、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTn I)、肌酸激酶同工酶MB(creatine kinase isoenzyme MB, CK-MB)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒,均购自上海梵态生物科技有限公司;苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色液,购自武汉卡诺斯科技有限公司;裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cleaved cysteine aspartate proteinase, Cl-caspase)-3、Cl-caspase-9、磷酸化-磷脂酰肌醇3-激酶(phosphorylate-phos-

phatidylinositol 3-kinase, p-PI3K)、磷酸化-蛋白质激酶 B(phosphorylate-protein kinase B, p-AKT)、磷酸化-哺乳动物西罗莫司靶蛋白(phosphorylate-mammalian target of rapamycin, p-mTOR)抗体及二抗,均购自美国Abcam公司。

仪器 EnVision®多功能酶标仪,芬兰瑞孚迪公司产品;PikoReal 五通道实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)仪,美国赛默飞世尔产品;6 LAB 小动物超声成像系统,飞依(VINNO)公司产品;SZ61TR 显微镜,日本奥林巴斯公司产品。

2 实验方法

2.1 模型构建^[6]

将空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)低于 $6.67 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的雌性大鼠适应性饲养 1 周后给予高脂高糖饲料喂养(含 17.5% 猪油、12.0% 蔗糖、13.0% 酪蛋白、2.0% 预混料、2.0% 碳酸氢钙、1.0% 全脂奶粉、43.5% 普通鼠料),连续喂养 4 周,之后将雌雄大鼠按照 2:1 比例合笼,每天检测雌性大鼠阴道有活动性精子即为合笼成功,合笼成功后禁食不禁水 8 h 后腹腔注射 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 STZ,合笼后第 3 和 5 天检测 FBG 稳定在 $13.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以上的即为建模成功。

2.2 动物分组与给药方法

将适应性饲养 1 周的雌性大鼠随机分为对照组、模型组、实验组、si-NC 组和 si-IGFBP2 组,每组 10 只。对照组大鼠腹腔注射等剂量的柠檬酸钠缓冲液,除对照组外,其余各组均按照“2.1”方法建模。造模后,实验组大鼠每天灌胃给予 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 芍药苷,si-NC 组大鼠每天灌胃给予 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的芍药苷并尾静脉注射 si-NC 质粒,si-IGFBP2 组大鼠每天灌胃给予 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的芍药苷并尾静脉注射 si-IGFBP2 质粒(用 0.9% NaCl 2.5 mL 分别将 si-NC、si-IGFBP2 质粒 $20 \mu\text{g}$ 溶解),芍药苷每天灌胃 1 次,每 3 d 尾静脉注射 1 次质粒,模型组大鼠给予等量 0.9% NaCl,连续治疗 2 周后,在空腹尾静脉采血后,处死大鼠,取心肌组织进行后续实验。

2.3 空腹血糖及 ELISA 实验^[7] 检测相关因子的表达水平

治疗结束后,空腹尾静脉采集各组大鼠血样,用血糖仪检测其空腹血糖;其余血样在 4°C 下,以 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 后,收集上清液,然后分别根据试剂盒操作步骤检测 IGFBP2、FINS、TC、TG、cTn I、

CK-MB 和 hs-CRP 水平;糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)值用糖化血红蛋白分析仪进行分析。

2.4 RT-qPCR 实验检测 IGFBP2 mRNA 的表达水平^[8]

取各组大鼠血清提取总 RNA 后用试剂盒将 RNA 逆转录为 DNA,然后以 DNA 为模板进行 qPCR 扩增(反应条件:预变形: 95°C 20 s,之后 95°C 5 s, 60°C 3 s, 72°C 10 s, 40 个循环),以 GAPDH 为内参,用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 IGFBP2 mRNA 相对表达水平。

2.5 胰岛素稳态模型评估(insulin homeostatic model assessment, HOMA)

根据 FBG 和 FINS 水平计算 HOMA 指数,包括胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, IRI; $\text{HOMA-IRI} = \text{FBG} \times \text{FINS} / 22.5$)、胰岛 β 细胞功能 [$\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{FINS} / (\text{FBG} - 3.5)$] 和胰岛素敏感性指数(insulin sensitivity index, ISI; $\text{HOMA-ISI} = 1 / \text{FBG} \times \text{FINS}$)。

2.6 多普勒超声仪检测心功能相关指标

末次给药后,用多普勒超声检测系统检测大鼠左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),并用导管连接生理记录仪对大鼠左心室内压最大上升速率和下降速率(maximum rise or fall rate of internal pressure, $\pm dp/dt_{\text{max}}$)检测。

2.7 HE 染色检测大鼠心肌组织病理学改变^[8]

各组大鼠心肌组织用多聚甲醛固定 24 h,然后经不同浓度的乙醇处理脱水、二甲苯透明,在进行石蜡包埋制片,切片脱蜡至水后用苏木精染色 10 min,流水冲洗干净,分化后用返蓝,用伊红试剂染色 1 min,流水冲洗干净后乙醇梯度脱水、二甲苯透明,封片(中性树胶)后,在显微镜下观察。

2.8 蛋白质印迹实验检测心肌组织凋亡信号通路蛋白的表达水平^[9]

取各组大鼠心肌组织,剪碎后加入裂解液匀浆,在 4°C 下,以 $1.2 \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 20 min,收集总蛋白并测定浓度,取适量蛋白样品进行电泳分离蛋白,并转至聚偏氟乙烯膜(5% 脱脂奶粉封闭 2 h),与一抗试剂在 4°C 下孵育过夜,次日清洗后滴加二抗孵育(1:5 000)1 h,然后滴加化学发光液显色后曝光,灰度值分析。

3 统计学处理

用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较用独立样本 t 检验,多组间比较用单因素方差分析。

结 果

1 芍药苷上调妊娠期糖尿病大鼠血清 IGFBP2 水平

对照组腹腔注射柠檬酸钠缓冲液,模型组大鼠构建妊娠糖尿病模型,实验组灌胃给予 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 芍药苷,si-NC 组灌胃给予 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的芍药苷并尾静脉注射 si-NC 质粒,si-IGFBP2 组灌胃给予 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的芍药苷并尾静脉注射 si-IGFBP2 质粒。

对照组、模型组、实验组、si-NC 组和 si-IGFBP2 组小鼠血清 IGFBP2 含量分别为 (39.47 ± 2.64) 、 (20.65 ± 1.86) 、 (27.18 ± 1.85) 、 (27.95 ± 1.74) 和 $(15.28 \pm 1.22) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,IGFBP2 mRNA 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.06 、 0.63 ± 0.12 、 0.82 ± 0.09 、 0.81 ± 0.09 、 0.25 ± 0.05 ;模型组与对照组比较,大鼠血清 IGFBP2 含量均显著降低(均 $P < 0.001$);实验组与模型组比较,IGFBP2 含量均显著升高(均 $P < 0.01$);si-IGFBP2 与 si-NC 组比较,大鼠血清

IGFBP2 含量均显著降低(均 $P < 0.001$)。

2 芍药苷介导 IGFBP2 对大鼠血清血糖和血脂相关指标的影响

由表 1 可见:模型组与对照组比较,大鼠 FBG、FINS、HbA1c、TC 和 TG 水平均显著升高(均 $P < 0.001$);实验组与模型组比较,FBG、FINS、HbA1c、TC 和 TG 水平均显著降低(均 $P < 0.001$);si-IGFBP2 与 si-NC 组比较,大鼠 FBG、FINS、HbA1c、TC 和 TG 水平均显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。

3 芍药苷介导 IGFBP2 对妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响

由表 2 可见:模型组与对照组比较,大鼠 HOMA-IRI 水平显著升高,HOMA- β 及 HOMA-ISI 值均显著降低($P < 0.01$, $P < 0.001$);实验组与模型组比较,HOMA-IRI 水平显著下降,HOMA- β 及 HOMA-ISI 值均显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$);si-IGFBP2 与 si-NC 组比较,大鼠 HOMA-IRI 水平显著升高,HOMA- β 及 HOMA-ISI 值均显著降低(均 $P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠血清血糖、血脂相关指标表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of the expression levels of serum blood sugar and blood lipid in rats of all groups($\bar{x} \pm s$)

Group	n	FBG (mmol · L ⁻¹)	FINS (mU · L ⁻¹)	HbA1c (%)	TC (mmol · L ⁻¹)	TG (μmol · L ⁻¹)
Control	10	5.62 ± 0.56	8.72 ± 0.75	3.88 ± 0.31	1.07 ± 0.11	116.09 ± 94.67
Model	10	18.10 ± 1.76***	21.11 ± 2.50***	8.10 ± 0.65***	2.16 ± 0.17***	1760.36 ± 124.99***
Experimental	10	9.81 ± 1.46###	16.88 ± 1.86###	6.32 ± 0.66###	1.46 ± 0.14###	1439.23 ± 147.57###
si-NC	10	10.02 ± 1.38	16.06 ± 1.39	6.23 ± 0.42	1.48 ± 0.10	1475.18 ± 159.75
si-IGFBP2	10	16.32 ± 1.87 ^{ΔΔΔ}	20.01 ± 2.94 ^{ΔΔ}	7.91 ± 0.80 ^{ΔΔΔ}	1.78 ± 0.14 ^{ΔΔΔ}	1622.26 ± 140.01 ^Δ

Control group: Intraperitoneal injection of sodium citrate buffer; Model group: Construction of gestational diabetes mellitus model; Experimental group: After modeling, $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ paeoniflorin was given by gavage; si-NC group: After modeling, $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ paeoniflorin and si-NC plasmid were given; si-IGFBP2 group: After modeling, $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ paeoniflorin and si-IGFBP2 plasmid were given; FBG: Fasting blood - glucose; FINS: Fasting insulin; HbA1c: Glycosylated hemoglobin; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; Compared with control group, *** $P < 0.001$; Compared with model group, ### $P < 0.001$; Compared with si-NC group, ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$, ^{ΔΔΔ} $P < 0.001$.

表 2 各组大鼠胰岛素稳态模型(HOMA)相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of insulin homeostatic model assessment (HOMA) related data of rats in each group($\bar{x} \pm s$)

Group	HOMA-IRI	HOMA- β (%)	HOMA-ISI
Control	2.17 ± 0.26	91.68 ± 40.65	1.57 ± 0.25
Model	16.92 ± 2.12***	29.41 ± 5.51***	1.18 ± 0.20**
Experimental	6.24 ± 0.95###	48.97 ± 15.78##	1.51 ± 0.31 [#]
si-NC	6.60 ± 1.10	48.18 ± 13.44	1.52 ± 0.29
si-IGFBP2	12.83 ± 1.68 ^{ΔΔΔ}	28.55 ± 6.50 ^{ΔΔ}	1.11 ± 0.21 ^{ΔΔ}

Dose and n refer to table 1; Compared with control group, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; Compared with model group, [#] $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$; Compared with si-NC group, ^{ΔΔ} $P < 0.01$, ^{ΔΔΔ} $P < 0.001$; HOMA: Homeostatic model assessment; IRI: Insulin resistance index; ISI: Insulin sensitivity index.

4 芍药苷介导 IGFBP2 对妊娠期糖尿病大鼠血流动力学和心肌损伤的影响

由表 3 可见:模型组与对照组比较,大鼠 LVEF 和 $+dp/dt_{\text{max}}$ 水平均显著下降, $-dp/dt_{\text{max}}$ 、cTn I、CK-MB 及 hs-CRP 水平均显著升高(均 $P < 0.001$);实验组与模型组比较,LVEF 和 $+dp/dt_{\text{max}}$ 水平均显著升高, $-dp/dt_{\text{max}}$ 、cTnI、CK-MB 及 hs-CRP 水平均显著下降(均 $P < 0.001$);si-IGFBP2 与 si-NC 组比较,大鼠 LVEF 和 $+dp/dt_{\text{max}}$ 水平均显著下降, $-dp/dt_{\text{max}}$ 、cTnI、CK-MB 及 hs-CRP 水平均显著升高(均 $P < 0.05$)。

如图 1 所示:正常组心肌细胞核清晰,细胞排列

表3 各组大鼠心肌损伤相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of myocardial injury indexes in each group ($\bar{x} \pm s$)

Group	LVEF(%)	$+ dp/dt_{\max}$ (kPa · s ⁻¹)	$- dp/dt_{\max}$ (kPa · s ⁻¹)	cTn I (pg · mL ⁻¹)	CK - MB (U · L ⁻¹)	hs - CRP (ng · mL ⁻¹)
Control	82.89 ± 5.75	992.36 ± 72.85	357.79 ± 34.12	406.04 ± 29.98	7.98 ± 0.07	27.45 ± 2.53
Model	49.81 ± 7.83 ***	536.00 ± 45.11 ***	562.31 ± 64.88 ***	788.11 ± 84.43 ***	15.15 ± 1.26 ***	89.30 ± 9.94 ***
Experimental	65.73 ± 7.93 ###	635.52 ± 47.80 ###	428.80 ± 38.38 ###	513.70 ± 57.62 ###	11.59 ± 1.23 ###	54.92 ± 4.81 ###
si - NC	66.61 ± 7.44	647.90 ± 56.48	443.61 ± 36.37	526.85 ± 38.03	11.37 ± 1.79	53.23 ± 4.80
si - IGFBP2	54.10 ± 7.06 ΔΔ	577.15 ± 48.96 ΔΔ	527.24 ± 33.38 ΔΔΔ	756.51 ± 63.88 ΔΔΔ	13.49 ± 1.54 Δ	79.70 ± 5.61 ΔΔΔ

Dose and *n* refer to table 1; Compared with control group, *** *P* < 0.001; Compared with model group, ### *P* < 0.001; Compared with si - NC group, Δ *P* < 0.05, ΔΔ *P* < 0.01, ΔΔΔ *P* < 0.001; LVEF: Left ventricular ejection fraction; $dp/dt_{\max}$: Maximum rate of internal pressure; cTn I: Cardiac troponin I; CK - MB: Creatine kinase isoenzyme MB; hs - CRP: Hypersensitive C - reactive protein

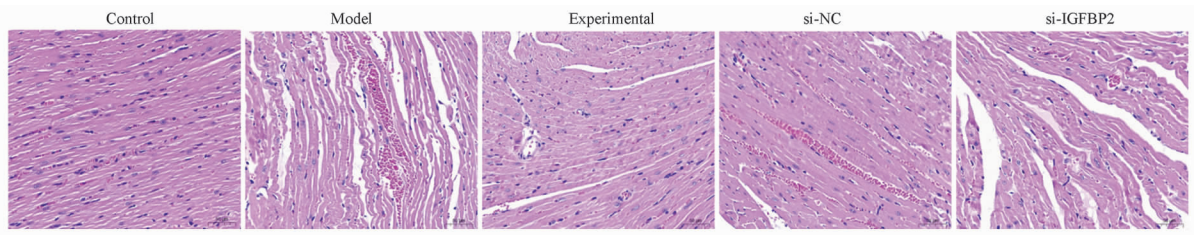


图1 用苏木精 - 伊红(HE)染色观察各组大鼠心肌组织病理学改变(×200)

Figure 1 Hematoxylin - eosin (HE) staining was used to observe the myocardial histopathological changes of rats in each group(×200)

整齐,无明显病理改变。模型组和 si - IGFBP2 组大鼠心肌结构紊乱,细胞间隙扩大,心肌细胞排列紊乱,横纹消失;实验组、si - NC 组大鼠相比模型组心肌病理变化明显减轻。

5 芍药苷介导 IGFBP2 对妊娠期糖尿病大鼠心肌组织凋亡及相关信号通路的影响

由表4和图2可见:模型组与对照组比较,大鼠心肌组织 Cl - caspase - 3 和 Cl - caspase - 9 蛋白相对表达水平均显著升高, p - PI3K、p - AKT 和 p - mTOR

蛋白相对表达水平均显著降低(均 *P* < 0.001);实验组与模型组比较, Cl - caspase - 3 和 Cl - caspase - 9 蛋白相对表达水平均显著下降, p - PI3K、p - AKT 和 p - mTOR 蛋白相对表达水平均显著升高(均 *P* < 0.001); si - IGFBP2 与 si - NC 组比较,大鼠 Cl - caspase - 3 和 Cl - caspase - 9 蛋白相对表达水平均显著升高 p - PI3K、p - AKT 和 p - mTOR 蛋白相对表达水平均显著降低 (*P* < 0.05, *P* < 0.01, *P* < 0.001)。

表4 各组大鼠心肌组织凋亡蛋白及相关信号蛋白表达的比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of expression of apoptotic proteins and related signaling proteins in myocardial tissue of rats in all groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	Cl - caspase - 3	Cl - caspase - 9	p - PI3K	PI3K
Control	0.31 ± 0.05	0.40 ± 0.07	0.68 ± 0.11	0.88 ± 0.10
Model	0.88 ± 0.11 ***	1.11 ± 0.09 ***	0.39 ± 0.04 ***	0.94 ± 0.13
Experimental	0.63 ± 0.07 ###	0.69 ± 0.08 ###	0.53 ± 0.05 ###	0.92 ± 0.13
si - NC	0.65 ± 0.07	0.71 ± 0.09	0.51 ± 0.06	0.92 ± 0.09
si - IGFBP2	0.74 ± 0.08 Δ	0.90 ± 0.06 ΔΔΔ	0.43 ± 0.04 ΔΔ	0.90 ± 0.07
Group	p - AKT	AKT	p - mTOR	mTOR
Control	0.67 ± 0.07	0.99 ± 0.06	0.78 ± 0.08	1.02 ± 0.10
Model	0.33 ± 0.03 ***	0.97 ± 0.14	0.28 ± 0.06 ***	1.05 ± 0.13
Experimental	0.45 ± 0.05 ###	0.98 ± 0.08	0.54 ± 0.06 ###	0.98 ± 0.15
si - NC	0.46 ± 0.05	0.94 ± 0.09	0.57 ± 0.06	1.02 ± 0.12
si - IGFBP2	0.34 ± 0.06 ΔΔΔ	1.00 ± 0.11	0.45 ± 0.04 ΔΔΔ	1.00 ± 0.13

Dose and *n* refer to table 1; Compared with control group, *** *P* < 0.001; Compared with model group, ### *P* < 0.001; Compared with si - NC group, Δ *P* < 0.05, ΔΔ *P* < 0.01, ΔΔΔ *P* < 0.001; Cl - caspase: Cleaved cysteine aspartate proteinase; p - PI3K: Phosphorylate - phosphatidylinositol 3 - kinase; p - AKT: Phosphorylate - protein kinase B; p - mTOR: Phosphorylate - mammalian target of rapamycin.

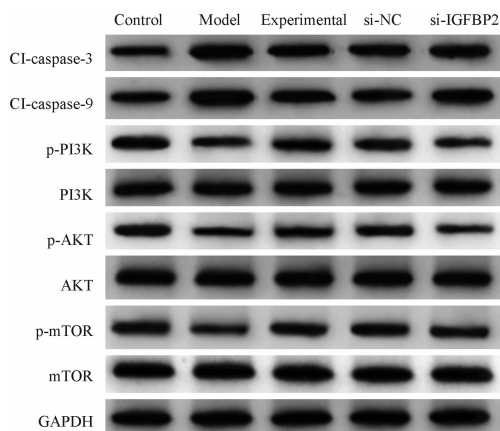


图2 用蛋白质印迹法检测大鼠心肌组织凋亡及相关信号蛋白的表达情况

Figure 2 Western blot analysis of expression of myocardial apoptosis proteins and related signaling proteins

讨 论

芍药苷是一种从牡丹、赤芍、白芍中提取的单萜糖苷类化合物,其在改善糖脂代谢异常^[3]、心脏保护方面^[10]均具有积极作用。据最新研究报道,芍药苷可以通过抑制氧化损伤和炎症反应减轻妊娠期糖尿病糖代谢异常并改善胰岛素抵抗^[11]。多项研究已经表明,妊娠期糖尿病患者发生心血管疾病的风险较高^[7-8]。本研究发现,妊娠期糖尿病大鼠血清中IGFBP2差异低表达,而芍药苷治疗后血清IGFBP2含量明显提高,根据以往研究报道低表达的IGFBP2可能参与妊娠期糖尿病的进程^[5],这提示芍药苷可能通过调节IGFBP2表达对妊娠期糖尿病起保护作用。进一步检测妊娠期糖尿病大鼠血清中血糖、血脂等代谢情况,结果发现,芍药苷治疗后妊娠期糖尿病大鼠血清FBG、FINS、HbA1c、TC和TG水平均显著下降,而低表达的IGFBP2削弱了芍药苷对血糖、血脂指标的调控作用,这表明芍药苷通过上调IGFBP2改善妊娠期糖尿病糖代谢能力。

胰岛素抵抗是妊娠期糖尿病发生、发展的潜在因素之一,持续的胰岛素抵抗会使得胰岛β细胞功能发生障碍,使其呈现代偿状态,并随着病情的不断进展逐渐呈现失代偿状态引发糖代谢紊乱^[12]。本研究发现,芍药苷可以显著改善HOMA-IRI、HOMA-β和HOMA-ISI值,说明芍药苷可以明显改善妊娠期糖尿病胰岛素抵抗,而低表达的IGFBP2削弱了芍药苷的这种作用,提示芍药苷可能通过增加IGFBP2表达维持妊娠期糖尿病大鼠胰岛素稳态进而调节糖代谢紊

乱。既往报道糖尿病的复杂进程是导致心血管疾病的主要危险因素,其可以诱导氧化损伤诱导心肌细胞凋亡和坏死,进而引起心肌损伤^[13]。本研究中妊娠期糖尿病大鼠心功能相关指标LVEF和 $+dp/dt_{max}$ 值均显著降低, $-dp/dt_{max}$ 水平及心肌损伤标志物cTnI、CK-MB和hs-CRP水平均显著上调,提示妊娠期糖尿病大鼠心肌损伤模型构建成功,芍药苷治疗后妊娠期糖尿病大鼠心功能指标及心肌损伤相关指标均得到改善,并显著降低了大鼠心肌组织中促凋亡蛋白Cl-caspase-3、Cl-caspase-9的表达。此外,组织病理学检测结果也观察到芍药苷可以明显改善妊娠期糖尿病大鼠心肌损伤。李姗姗等^[14]研究证实,芍药苷对高糖引起的心肌损伤具有保护作用,本研究结果与之相一致,表明芍药苷对妊娠期糖尿病引起的心肌损伤具有积极作用,然而芍药苷对妊娠期糖尿病大鼠心肌损伤的作用被低表达的IGFBP2逆转,说明IGFBP2参与了芍药苷对妊娠期糖尿病大鼠心肌损伤的保护作用。

进一步探讨芍药苷治疗妊娠期糖尿病的潜在作用机制,观察到芍药苷治疗后,大鼠心肌组织中p-PI3K、p-AKT及p-mTOR蛋白表达上调。PI3K/AKT/mTOR信号是一种细胞内信号通路,涉及许多生物过程,其中最重要的是细胞增殖、细胞凋亡和血管生成,但其也参与调节葡萄糖代谢,该级联反应是由细胞外生长因子与跨膜受体酪氨酸激酶结合而引发的,可引起PI3K的激活,进而调控AKT及磷酸化下游的其他分子,如mTOR复合物等,mTOR实际上是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,属于PI3K相关激酶家族,在细胞生长和增殖中起重要作用^[15]。有研究表明,激活PI3K/AKT/mTOR信号可明显改善糖尿病相关心肌损伤^[16]。此外,临床研究也表明,PI3K在糖尿病相关心功能不良患者中低表达^[17]。本研究结果与先前的研究结果相似,这提示芍药苷可能通过激活PI3K/AKT/mTOR通路改善妊娠期糖尿病心肌损伤,而低表达的IGFBP2可以逆转芍药苷对PI3K/AKT/mTOR信号的激活。这表明芍药苷可以通过上调IGFBP2表达调控PI3K/AKT/mTOR通路改善妊娠期糖尿病心肌损伤。

本研究提示:芍药苷可以改善妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗和妊娠期糖尿病相关心肌损伤,这可能与上调IGFBP2表达有关。本研究初次发现了IGFBP2在芍药苷治疗妊娠期糖尿病中的作用,不过这仍需要大量体内实验进一步验证。

参考文献:

- [1] CHATZAKIS C, CAVORETTO P, SOTIRIADIS A. Gestational diabetes mellitus pharmacological prevention and treatment [J].

- Curr Pharm Des*, 2021, 27 (36): 3833—3840.
- [2] AMIRIAN A, RAHNEMAEI F A, ABDI F. Role of C - reactive protein (CRP) or high - sensitivity CRP in predicting gestational diabetes mellitus; Systematic review [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14 (3): 229—236.
- [3] 李姗姗. 芍药苷对2型糖尿病模型大鼠心肌损伤的改善作用及机制[D]. 河北 唐山: 华北理工大学, 2022.
- [4] 王宇飞. 利用QCT定量评估T2DM人群肝脏脂肪变性程度及其与血清IGFBP2的相关性研究[D]. 吉林 长春: 吉林大学, 2024.
- [5] HAN N, FANG H Y, JIANG J X, *et al.* Downregulation of microRNA - 873 attenuates insulin resistance and myocardial injury in rats with gestational diabetes mellitus by upregulating IGFBP2 [J/OL]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318 (5): e723—e735. 2020 - 01 - 07 [2024 - 03 - 11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31910027/>.
- [6] 康雅娟. 妊娠期糖尿病大鼠的氧化应激反应及凝血功能分析[D]. 山西 太原: 山西医科大学, 2023.
- [7] 贾二霞, 徐娜, 李帅, 等. 维生素D介导MEK/ERK通路对妊娠期糖尿病大鼠心肌损伤的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40 (7): 1014—1018.
- [8] 胡丽花, 宋成文, 袁明, 等. miR - 219在妊娠期糖尿病大鼠心肌损伤中的作用及其机制[J]. *山西医科大学学报*, 2023, 54 (2): 195—202.
- [9] 王宏, 刘丽, 郭美琪, 等. 黄葵素通过核因子 κ B信号改善老年糖尿病大鼠心肌缺血再灌注的研究[J]. *世界中医药*, 2024, 19 (12): 1766—1771.
- [10] 邵庆瑞, 张小军, 零伟德, 等. 芍药苷的心脏保护作用及作用机制研究进展[J]. *中南药学*, 2023, 21 (9): 2386—2391.
- [11] 刘桂英, 牛丽, 常雪允, 等. 芍药苷对妊娠期糖尿病大鼠糖代谢、炎症、氧化应激的改善作用及机制[J]. *中国药房*, 2024, 35 (12): 1476—1481.
- [12] 甘毓舒, 王燕, 刘贵林, 等. 妊娠期糖尿病患者PAPP水平、HbA1c与胰岛素抵抗及妊娠结局的关系分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2024, 9 (27): 106—109.
- [13] 王瑶, 胡蕴慧, 李晓强, 等. 药物调节生物标志物治疗糖尿病心肌病的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2024, 39 (9): 2431—2436.
- [14] 李姗姗, 田春雨, 张国伟, 等. 芍药苷对2型糖尿病模型大鼠心肌损伤的改善作用及机制研究[J]. *中国药房*, 2021, 32 (23): 2846—2853.
- [15] JURCA C M, KOZMA K, PETCHESI C D, *et al.* Tuberous sclerosis, type II diabetes mellitus and the PI3K/AKT/mTOR signaling pathways - case report and literature review [J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14 (2): 433.
- [16] 黄静. 鸢尾素通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路改善糖尿病心肌病小鼠心肌损伤[D]. 四川 泸州: 西南医科大学, 2022.
- [17] 王伟杰, 高琦, 孙正宇, 等. 2型糖尿病病人血清MMP9和PI3K水平与心房颤动的相关性研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2023, 48 (1): 99—103.
- (收稿日期 2024 - 11 - 30)

· 科学文摘 ·

宗格替尼治疗既往治疗的 *HER2* 突变型 非小细胞肺癌患者的临床研究

引自: HEYMACH J V, *et al.* Zongertinib in previously treated *HER2* - mutant non - small - cell lung cancer [J/OL]. *N Engl J Med*, 2025. 2025 - 04 - 28 [2025 - 05 - 06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40293180/>.

美国德克萨斯大学安德森肿瘤中心 HEYMACH 团队研究了宗格替尼在既往治疗的人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, *HER2*) 突变型非小细胞肺癌 (non - small - cell lung cancer, NSCLC) 患者中的临床疗效。在一项涉及晚期或转移性 *HER2* 突变型 NSCLC 患者的多队列 Ia - Ib 期试验中, 该研究团队报告了先前接受过治疗的患者对宗格替尼的初步分析: 队列 1 肿瘤中含有酪氨酸激酶结构域突变, 队列 5 肿瘤中含有酪氨酸激酶结构域突变, 队列 3 肿瘤中含有非酪氨酸激酶结构域突变。在队列 1 中, 患者最初被随机分配接受宗格替尼 120 或 240 mg, 每日 1 次。队列 5 和队列 3 的患者最初每天服用宗格替尼 240 mg。在对队列 1 的数据进行中期分析后, 随后所有队列的招募患者均接受了剂量为宗格替尼 120 mg 治疗。主要终点是通过盲法独立中心评价 (队列 1 和 5) 或研究者评价 (队列 3) 评估的客观缓解。次要终点包括反应持续时间和无进展生存期。

在队列 1 中, 共有 75 例患者接受了宗格替尼 120 mg 的治疗。在数据截止日期 (2024 - 11 - 29), 71% 的患者有确定的客观缓解; 中位缓解持续时间为 14.1 个月 (95% 置信区间为 6.9 至不可评估), 中位无进展生存期为 12.4 个月 (95% 置信区间为 8.2 至不可评估), 13 例 (17%) 患者发生 3 级或以上药物相关不良事件。在队列 5 (31 例患者) 中, 48% 的患者 (95% 置信区间为 32 ~ 65) 有明确的客观缓解, 3 级及以上药物相关不良事件发生 1 例 (3%)。在队列 3 (20 例患者) 中, 30% 的患者 (95% 置信区间为 15 ~ 52) 有确认的客观缓解, 5 例患者 (25%) 发生 3 级或以上药物相关不良事件。在所有 3 个队列中, 没有发生药物相关的间质性肺疾病病例。

该研究表明, 在既往治疗的 *HER2* 突变型 NSCLC 患者中, 宗格替尼表现出主要低级别不良事件的临床获益。