

天麻素改善糖尿病诱发的小鼠心肌病的作用和  
机制研究

## Study on effects and mechanisms of gastrodin on myocardial injury by diabetes in mice

王银银<sup>1,2</sup>, 陈婷婷<sup>3</sup>, 王雪婷<sup>1</sup>,  
陶玲<sup>1</sup>, 沈祥春<sup>1</sup>, 张敏<sup>4</sup>

(1. 贵州医科大学药学院/天然药物资源最佳利用重点实验室/药用植物功能与应用国家重点实验室 贵州 贵安 561113; 2. 贵州医科大学神奇民族医药学院 基础医学部, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵阳市妇幼保健院 药学部, 贵州 贵阳 550002; 4. 贵州医科大学 基础医学院 生理学系, 贵州 贵安 561113)

WANG Yin - yin<sup>1,2</sup>,  
CHEN Ting - ting<sup>3</sup>,  
WANG Xue - ting<sup>1</sup>, TAO Ling<sup>1</sup>,  
SHEN Xiang - chun<sup>1</sup>, ZHANG Min<sup>4</sup>

(1. School of Pharmacy & Key Laboratory of Optimal Utilization of Natural Medicine Resources & The State Key Laboratory of Functions and Applications of Medicinal Plants, Guizhou Medical University, Gui'an 561113, Guizhou Province, China; 2. Department of Basic Medicine, ShenQi Ethnic Medicine College of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China; 3. Department of Pharmacy, Guiyang Maternal and Child Health - Care Hospital, Guiyang 550002, Guizhou Province, China; 4. Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guizhou Medical University, Gui'an 561113, Guizhou Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82060729); 贵州省自然科学基金资助项目 (黔科合基础 - ZK[2023]一般 311); 贵州省自然科学基金资助项目 (黔科合基础 - ZK[2025]面上 062); 贵州省科技计划项目 (黔科合基础 - ZK[2024]一般 595)

作者简介: 王银银 (1984 -), 女, 讲师, 主要从事中药抗心血管疾病研究

通信作者: 沈祥春, 教授, 博士生导师  
MP: 13511919069

E - mail: 369745641@qq.com

张敏, 副教授, 硕士生导师

MP: 13985023595

E - mail: 1071632869@qq.com

**摘要:**目的 探究天麻素 (GAS) 对糖尿病诱发的心肌病 (DCM) 的影响及其作用机制。方法 将 50 只 C57BL/6J 小鼠分为对照组 ( $n = 10$ , 正常饲料) 和高脂高糖 (HFD) 组 [ $n = 40$ , HFD 饲料喂养联合链脲佐菌素 (STZ) 腹腔注射构建 DCM 模型], 造模成功的 HFD 小鼠随机分为模型组、GAS 低剂量组 ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $qd$ )、GAS 高剂量组 ( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $qd$ ) 及阳性对照二甲双胍组 ( $250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $qd$ ), 对照组和模型组灌胃生理盐水, 另 3 组分别灌胃相应药物, 连续灌胃 3 月。用心脏超声检测仪采集左心室射血分数 (LVEF)、左心室短轴缩短率 (LVFS)、左心室收缩末期容积 (LVESV) 及左心室收缩末期内径 (LVIDs), 用试剂盒检测各组小鼠血清甘油三酯 (TG)、胆固醇 (TC) 及高、低密度脂蛋白胆固醇 (HDL - C、LDL - C) 含量, 心脏组织检测丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽 (GSH) 水平, 用蛋白质印迹法检测蛋白表达。结果 模型组和高剂量组的 LVEF 分别为 ( $62.54 \pm 3.24$ )% 和 ( $80.20 \pm 3.29$ )%, LVFS 分别为 ( $25.87 \pm 4.75$ )% 和 ( $42.97 \pm 4.75$ )%, LVESV 分别为 ( $52.50 \pm 2.89$ ) 和 ( $23.75 \pm 4.79$ )  $\mu\text{L}$ , LVIDs 分别为 ( $2.63 \pm 0.16$ ) 和 ( $1.67 \pm 0.21$ ) mm; TG 分别为 ( $1.17 \pm 0.18$ ) 和 ( $0.51 \pm 0.09$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , TC 分别为 ( $5.58 \pm 0.76$ ) 和 ( $1.93 \pm 0.58$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , HDL - C 分别为 ( $1.69 \pm 0.50$ ) 和 ( $4.86 \pm 0.48$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , LDL - C 分别为 ( $3.84 \pm 0.70$ ) 和 ( $1.17 \pm 0.65$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , MDA 含量分别为 ( $6.10 \pm 0.38$ ) 和 ( $3.02 \pm 0.16$ )  $\text{nmol} \cdot \text{mgprot}^{-1}$ , GSH 含量分别为 ( $20.90 \pm 10.30$ ) 和 ( $39.49 \pm 15.70$ )  $\mu\text{mol} \cdot \text{gprot}^{-1}$ , 氧化应激蛋白 Keap1 样 ECH 关联蛋白 1 (Keap1) 相对表达水平分别为  $1.75 \pm 0.22$  和  $1.07 \pm 0.03$ , 核因子 - E2 相关因子 2 (Nrf2) 相对表达水平分别为  $0.51 \pm 0.09$  和  $0.96 \pm 0.13$ , 过氧化物酶 - 1 (PRDX - 1) 相对表达水平分别为  $0.43 \pm 0.08$  和  $0.93 \pm 0.18$ , 血红素加氧酶 - 1 (HO - 1) 相对表达水平分别为  $0.42 \pm 0.08$  和  $0.94 \pm 0.14$ , 高剂量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 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ )。结论 GAS 能改善 DCM 小鼠心肌功能, 其作用机制可能与抑制氧化应激, 调节 Keap1/Nrf2 信号通路有关。

**关键词:** 天麻素; 糖尿病心肌病; 氧化应激; 核因子 - E2 相关因子 2

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.16.011

**中图分类号:** R965; R972 **文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-6821(2025)16-2311-06

**Abstract: Objective** To investigate the effects of gastrodin (GAS) on diabetes - induced cardiomyopathy (DCM) and its underlying mechanisms. **Methods** Fifty C57BL/6J mice were divided into control group ( $n = 10$ , normal diet) and high - fat high - sucrose (HFD) group [ $n = 40$ , HFD diet combined with intraperitoneal streptozotocin (STZ) injection to establish the DCM model]. Successfully modeled HFD mice were randomly assigned to the model

group, GAS low-dose group ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , *qd*), GAS high-dose group ( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  *qd*), and positive control metformin group ( $250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , *qd*). The control and model groups were administered saline via gavage, while the other three groups received their respective drugs via gavage for three consecutive months. Cardiac ultrasound was used to measure left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular fractional shortening (LVFS), left ventricular end-systolic volume (LVESV), and left ventricular internal diameter at end-systole (LVIDs). Serum levels of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were quantified using assay kits. Cardiac tissue levels of malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) were measured. Protein expression was analyzed *via* Western blotting. **Results** The LVEF of the model group and high-dose group were ( $62.54 \pm 3.24$ )% and ( $80.20 \pm 3.29$ )%, respectively, and the LVFS were ( $25.87 \pm 4.75$ )% and ( $42.97 \pm 4.75$ )%, respectively. LVESVs were ( $55.00 \pm 4.08$ ) and ( $23.75 \pm 4.79$ )  $\mu\text{L}$ , LVIDs were ( $2.63 \pm 0.16$ ) and ( $1.67 \pm 0.21$ ) mm, TG was ( $1.17 \pm 0.18$ ) and ( $0.51 \pm 0.09$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , TC was ( $5.58 \pm 0.76$ ) and ( $1.93 \pm 0.58$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , HDL-C was ( $1.69 \pm 0.50$ ) and ( $4.86 \pm 0.48$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , LDL-C was ( $3.84 \pm 0.70$ ) and ( $1.17 \pm 0.65$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , respectively. The MDA content was ( $6.10 \pm 0.38$ ) and ( $3.02 \pm 0.16$ )  $\text{nmol} \cdot \text{mgprot}^{-1}$ , the GSH content was ( $20.90 \pm 10.30$ ) and ( $39.49 \pm 15.70$ )  $\mu\text{mol} \cdot \text{gprot}^{-1}$ , the relative expression levels of oxidative stress protein Kelch like ECH associated protein 1 (Keap1) were  $1.75 \pm 0.22$  and  $1.07 \pm 0.03$ , the relative expression levels of nuclear factor-E2-related factor 2 (Nrf2) were  $0.51 \pm 0.09$  and  $0.96 \pm 0.13$ , and the relative expression levels of peroxidase-1 (PRDX-1) were  $0.43 \pm 0.08$  and  $0.93 \pm 0.18$ , respectively, and the relative expression levels of heme oxygenase-1 (HO-1) were  $0.42 \pm 0.08$  and  $0.94 \pm 0.14$ , respectively. Compared with the model group, the above indicators in the high-dose group showed statistically significant differences ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusion** GAS can improve the myocardial function of DCM mice, and its mechanism of action may be related to the inhibition of oxidative stress and the regulation of the Keap1/Nrf2 signaling pathway.

**Key words:** gastrodin; cardiomyopathy; oxidative stress; nuclear factor erythroid 2-related factor 2

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病并发的严重心脏疾病,以心脏结构、功能和代谢改变为特征<sup>[1]</sup>。DCM的发病机制复杂,其中氧化应激被认为是DCM发病机制的关键因素<sup>[2]</sup>。天麻素(gastrodin, GAS)是从天麻(*gastrodia elata*)中提取的一种化合物,可用于心脑血管疾病的治疗、具有保护心肌细胞的作用<sup>[3]</sup>。此外,研究证实,GAS能通过减轻氧化应激损伤,对多种疾病及心肌病发挥治疗作用<sup>[4]</sup>。核因子-E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是广为人知的抗氧化核转录因子,负责调控多种信号蛋白和酶的表达、以维持细胞的氧化还原平衡<sup>[5]</sup>,然而GAS对DCM进展的影响是否与Keap1/Nrf2通路有关尚不清楚。本研究通过构建DCM小鼠模型,重点分析GAS对DCM心肌损伤的保护及其潜在分子机制,以揭示Keap1/Nrf2信号通路在其中的调控作用及其作用机制。

## 材料与方 法

### 1 材料

**动物** C57BL/6J 雄性小鼠,鼠龄 8 周,体质量

18~22 g,购自长沙天勤生物技术有限公司。动物生产许可证号:SYXK(贵)2023-0002;本实验研究经贵州医科大学实验动物管理与使用委员会审核批准(伦理批号:2305247)。

**药品与试剂** GAS,批号:G299059,纯度: $\geq 98\%$ ,规格:每瓶 0.1 kg,上海阿拉丁生物技术有限公司生产;Kelch样ECH关联蛋白1(Kelch like ECH associated protein, Keap1)、Nrf2、过氧化物酶-1(peroxidase-1, PRDX-1)及血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)抗体,均购自武汉爱博泰克生物技术有限公司;酶联免疫分析试剂盒:肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、白细胞介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)均购自上海江莱生物科技有限公司;丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、总胆固醇(total-cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)测定试剂盒,

均购自南京建成生物工程研究所。

**仪器** VINNO V6VET 小动物超声影像系统, 中国飞依诺科技有限公司产品; Tanon5200 化学发光成像系统, 上海天能科技有限公司产品; 3020-426 全波长多功能酶标仪, 美国 Thermo 公司产品; NIKON E100 光学显微镜, 日本尼康公司产品。

## 2 实验方法

### 2.1 小鼠 DCM 模型的建立及分组

雄性 C57BL/6J 小鼠经 7d 环境适应期饲养后, 随机分为对照组、模型组和低、高剂量实验组及阳性对照二甲双胍组, 每组 10 只。对照组给予普通饲料喂养, 其余 4 组均用高脂高糖饲料喂养并联合链脲佐菌素腹腔注射构建 DCM 小鼠模型。2 组饲料配方参照文献进行标准化配制<sup>[6]</sup>, 饲养期间自由摄取饮水, 实验全程维持 SPF 级动物房环境条件。喂养 12 周后, 通过腹腔注射葡萄糖 (每 1 g 体重腹腔注射浓度为 20% 的葡萄糖 0.01 mL), 在时间点为 0、15、30、60、90 和 120 min 分别测量小鼠的血糖值 (fasting blood glucose, FBG) 和胰岛素 (insulin, INS) 水平, 计算出 INS 抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 和血糖曲线下面积 (the area under the curve, AUC)。对出现胰岛素抵抗和糖耐量异常的小鼠, 腹腔注射链脲佐菌素 30 mg · kg<sup>-1</sup>, qod, 共 3 次, 再喂养 1 周后测定小鼠 FBG 水平, 若 FBG 高于 11.1 mmol · L<sup>-1</sup> 提示 2 型糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 模型复制成功<sup>[7]</sup>。造模成功的小鼠, GAS 低、高剂量实验组分别予 GAS 50、100 mg · kg<sup>-1</sup>, qd 灌胃处理, 阳性对照二甲双胍组予二甲双胍 (metformin, Met) 250 mg · kg<sup>-1</sup>, qd 灌胃处理, 对照组与模型组灌胃等量 0.9% 氯化钠溶液, Met 是治疗 2 型 DM 的经典药物, 作为阳性对照药品。

### 2.2 小鼠心脏超声检测心功能指标

麻醉后的小鼠, 固定四肢, 小鼠心前区脱毛处理。用高分辨率小动物超声影像系统, 选择 M 型单声束扫描模式, 进行心脏超声参数采集, 采集左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室短轴缩短率 (left ventricular fractional shortening, LVFS)、左心室收缩末期容积 (left ventricular end systolic volume, LVESV) 及左心室收缩末期内径 (left ventricular end systolic imension, LVIDs) 等 4 项心功能指标。

### 2.3 血清心肌酶及血脂检测

心脏超声检查后的小鼠, 通过摘除眼球法采集全血, 4 000 r · min<sup>-1</sup> 离心 20 min, 取上清液, 根据 ELISA 试剂盒说明测定血清心肌酶 (CK-MB) 和炎症因子

(IL-1 $\beta$ 、IL-6) 水平; 根据生化试剂盒说明测定血脂 (TG、TC、LDL-C、HDL-C) 和 LDH 水平。

### 2.4 苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin staining, HE) 和 Mason 染色观察心肌组织病理变化

取出小鼠心肌组织, 用 4% 多聚甲醛固定、经梯度乙醇脱水、制备组织蜡块。切片机对蜡块切片, 最后分别用苏木精-伊红 (HE) 双重染色法和 Mason 三色染色法在显微镜下观察心肌组织形态学变化。

### 2.5 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测心肌组织蛋白表达

称取适量心肌组织提取总蛋白, 使用 BCA 试剂盒进行蛋白定量, 利用聚丙烯酰胺凝胶电泳分离变性蛋白样品, 转膜, 无蛋白快速封闭液封闭, 加入相应的一抗, 在 4 °C 冰箱中水平摇床孵育过夜; 第 2 天回收一抗, 加入相应二抗, 用 Tanon 5200 化学发光系统记录显色结果, 并用 Image J 软件进行蛋白条带灰度值分析。

## 3 统计学处理

用 Graph Pad Prism 10.2.1 软件统计和分析实验数据, 实验数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 通过单因素方差分析和双侧 *t* 检验来评估组间的差异。

## 结 果

### 1 GAS 对 DCM 小鼠心肌损伤的保护作用

模型组与对照相比, 小鼠的 LVEF 和 LVFS 均显著降低, 而 LVESV 和 LVIDs 均显著增加 (均  $P < 0.001$ ); GAS 低、高剂量组与模型组相比, LVEF 和 LVFS 显著增高, LVESV 和 LVIDs 均显著降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ )。模型组与对照相比, 小鼠血清 CK-MB、LDH 显著升高 (均  $P < 0.001$ ); GAS 低、高剂量组与模型组相比, 血清 CK-MB 和 LDH 均显著降低 ( $P < 0.001$ ); 同时研究表明, 在对上述指标进行比较时, Met 组与 GAS 组之间的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结果见表 1 和表 2。

### 2 GAS 对 DCM 小鼠血清血脂和炎症因子水平的影响

模型组与对照相比, 小鼠血脂指标 TG、TC 和 LDL-C 均显著增加, 而 HDL-C 含量均降低 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ); GAS 低、高剂量组与模型组相比, TG、TC、LDL-C 含量均显著降低, HDL-C 含量均显著增加 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ )。同时模型组与对照相比, 血清炎症因子 IL-1 $\beta$  和 IL-6 含量均显著增加 (均  $P < 0.001$ ); GAS 低、高剂量组与模型组相比, IL-1 $\beta$ 、IL-6 含量降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ )。研究表明, 在对上述指标进行比较时, Met 组与 GAS 组之间在统计学上差异均无统计学意义 (均

$P > 0.05$ )。见表3。

### 3 GAS对DCM小鼠心肌组织的改善作用

HE染色结果显示:对照组小鼠心肌细胞排列规则、细胞形态正常、未见炎性细胞浸润;模型组小鼠心肌组织呈现明显病理改变,主要表现为心肌细胞排列紊乱、心肌肥大及炎性细胞浸润;而低、高剂量GAS组与Met组小鼠的心肌细胞排列趋向规则、心肌细胞逐渐恢复正常形态及炎性细胞浸润程度降低。此外,Masson染色进一步揭示,对照组小鼠心肌组织未见明显胶原沉积;而模型组出现显著纤维化病灶;低、高剂量GAS组心肌间质胶原沉积较模型组显著减少。结果见图1。

表1 不同组别小鼠心脏功能指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparative analysis of cardiac function indexes in different groups of mice ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	Dose (mg · kg <sup>-1</sup> )	n	LVEF (%)	LVFS (%)	LVESV (μL)	LVIDs (mm)
Control	-	10	81.05 ± 3.68	46.84 ± 5.41	18.75 ± 2.50	1.63 ± 0.31
Model	-	10	62.54 ± 3.24 <sup>***</sup>	25.87 ± 4.75 <sup>***</sup>	52.50 ± 2.89 <sup>***</sup>	2.63 ± 0.16 <sup>***</sup>
Low-dose GAS	50	10	75.24 ± 3.68 <sup>##</sup>	37.36 ± 6.49 <sup>#</sup>	31.25 ± 7.50 <sup>###</sup>	2.09 ± 0.34 <sup>#</sup>
High-dose GAS	100	10	80.20 ± 3.29 <sup>###</sup>	42.97 ± 4.75 <sup>##</sup>	23.75 ± 4.79 <sup>###</sup>	1.67 ± 0.21 <sup>###</sup>
Met	250	10	80.28 ± 3.70 <sup>###</sup>	45.34 ± 6.16 <sup>##</sup>	21.25 ± 6.29 <sup>###</sup>	1.64 ± 0.25 <sup>###</sup>

Control group: Gavage with equal amount of 0.9% NaCl; Model group: After established the type 2 diabetes model, administered 0.9% sodium chloride solution by gavage; Low-dose GAS and High dose GAS groups: Administered 50 mg · kg<sup>-1</sup> qd and 100 mg · kg<sup>-1</sup> qd GAS by gavage every other day respectively; Met group: Administered 250 mg · kg<sup>-1</sup> qd metformin by gavage every other day for 3 months. LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVFS: Left ventricular fractional shortening; LVESV: Left ventricular end systolic volume; LVIDs: Left ventricular end systolic imension; Compared with control group, <sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$ , Compared with model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ , <sup>###</sup> $P < 0.001$ .

表3 不同组别小鼠血清血脂及炎症因子含量的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum lipid and inflammatory factor levels in mice of different groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	TG (mmol · L <sup>-1</sup> )	TC (mmol · L <sup>-1</sup> )	LDL-C (mmol · L <sup>-1</sup> )	HDL-C (mmol · L <sup>-1</sup> )	IL-1β (pg · mL <sup>-1</sup> )	IL-6 (pg · mL <sup>-1</sup> )
Control	0.46 ± 0.12	1.91 ± 0.33	0.96 ± 0.51	4.67 ± 0.73	2.92 ± 0.85	27.04 ± 10.61
Model	1.17 ± 0.18 <sup>**</sup>	5.58 ± 0.76 <sup>***</sup>	3.84 ± 0.70 <sup>***</sup>	1.69 ± 0.50 <sup>***</sup>	11.29 ± 0.72 <sup>***</sup>	67.25 ± 14.16 <sup>***</sup>
Low-dose GAS	0.79 ± 4.10 <sup>##</sup>	3.09 ± 0.21 <sup>###</sup>	2.43 ± 0.22 <sup>#</sup>	3.91 ± 0.82 <sup>###</sup>	5.79 ± 1.34 <sup>###</sup>	46.81 ± 5.65 <sup>#</sup>
High-dose GAS	0.51 ± 0.09 <sup>###</sup>	1.93 ± 0.58 <sup>###</sup>	1.17 ± 0.65 <sup>###</sup>	4.86 ± 0.48 <sup>###</sup>	3.74 ± 0.91 <sup>###</sup>	31.66 ± 12.59 <sup>###</sup>
Met	0.57 ± 0.07 <sup>###</sup>	2.51 ± 0.65 <sup>###</sup>	1.30 ± 0.44 <sup>###</sup>	4.62 ± 0.76 <sup>###</sup>	3.85 ± 0.91 <sup>###</sup>	33.30 ± 5.11 <sup>##</sup>

Dose and n refer to table 1; TG: Triglyceride; TC: Total-cholesterol; LDL-C: Low density lipoprotein; HDL-C: High density lipoprotein; IL-1β: Interleukin-1β; IL-6: Interleukin-6; Compared with control group, <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ , <sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$ , Compared with model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ , <sup>###</sup> $P < 0.001$ .

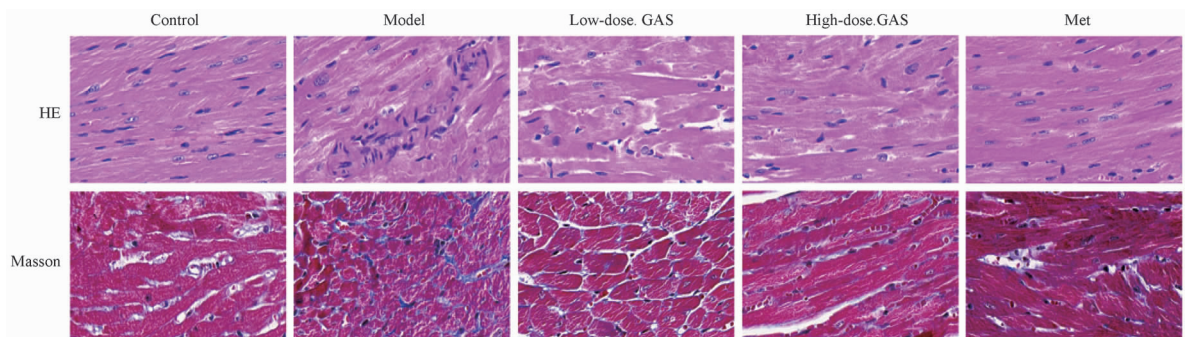


图1 不同组别小鼠心肌组织苏木精-伊红(HE)染色和Masson染色( $\times 160$ )

Figure 1 Myocardial tissue hematoxylin-eosin (HE) staining and Masson staining in different groups of mice ( $\times 160$ )

Dose and n refer to table 1.

表2 不同组别小鼠心肌酶的对比分析( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparative analysis of myocardial enzymes in different groups of mice ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	CK-MB (ng · mL <sup>-1</sup> )	LDH (U · L <sup>-1</sup> )
Control	280.85 ± 126.48	234.07 ± 5.93
Model	1447.54 ± 368.09 <sup>***</sup>	727.90 ± 65.27 <sup>***</sup>
Low-dose GAS	761.15 ± 71.97 <sup>###</sup>	389.14 ± 7.46 <sup>###</sup>
High-dose GAS	313.53 ± 141.30 <sup>###</sup>	277.53 ± 35.60 <sup>###</sup>
Met	402.06 ± 47.56 <sup>###</sup>	259.26 ± 18.20 <sup>###</sup>

Dose and n refer to table 1; CK-MB: Creatine kinase-MB; LDH: Lactate dehydrogenase. Compared with control group, <sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$ ; Compared with model group, <sup>###</sup> $P < 0.001$ .

#### 4 GAS 减轻 DCM 小鼠心肌组织氧化应激

模型组与对照相比,小鼠心肌组织 MDA 显著升高,GSH 显著降低( $P < 0.01, P < 0.001$ ),GAS 低、高剂量组与模型组相比,小鼠心肌组织 MDA 含量显著降低、GSH 含量增加( $P < 0.05, P < 0.01, P < 0.001$ ),Met 组与 GAS 组比较,在统计学上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果见表 4。

#### 5 GAS 调节 DCM 小鼠心肌组织氧化应激相关蛋白

通过 Western blot 技术检测小鼠心肌组织蛋白表达,模型组与对照相比,小鼠心肌组织中抗氧化相关蛋白 Nrf2、PRDX-1 及 HO-1 的表达均显著降低,而 Nrf2 的负调控因子 Keap1 蛋白表达均显著增加( $P < 0.05$ );GAS 低、高剂量组与模型组相比,小鼠心肌组织 Nrf2、PRDX-1 及 HO-1 蛋白表达均显著回升、Keap1 蛋白表达显著降低( $P < 0.05, P < 0.01$ )。

结果见表 5 和图 2。

**表 4** 不同组别小鼠心肌组织中丙二醛(MDA)及谷胱甘肽(GSH)含量比较( $\bar{x} \pm s$ )

**Table 4** Comparison of the contents of malondialdehyde(MDA) and glutathione(GSH) in myocardial tissue of different groups of mice ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	MDA	GSH
	(nmol · mgprot <sup>-1</sup> )	(μmol · gprot <sup>-1</sup> )
Control	3.10 ± 0.40	44.89 ± 6.89
Model	6.10 ± 0.38 <sup>***</sup>	20.90 ± 10.30 <sup>***</sup>
Low-dose. GAS	3.96 ± 0.56 <sup>###</sup>	34.08 ± 11.19 <sup>#</sup>
High-dose. GAS	3.02 ± 0.16 <sup>###</sup>	39.49 ± 15.70 <sup>##</sup>
Met	2.95 ± 0.44 <sup>###</sup>	44.56 ± 10.04 <sup>##</sup>

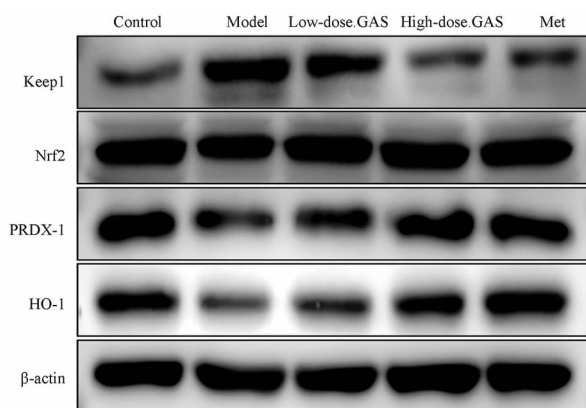
Dose and n refer to Table 1; Compared with control group, <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ , <sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$ , Compared with model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ , <sup>###</sup> $P < 0.001$ .

**表 5** 不同组别小鼠心肌组织 Keap1、Nrf2、PRDX-1 及 HO-1 蛋白的表达情况( $\bar{x} \pm s$ )

**Table 5** Expression of Keap1, Nrf2, PRDX-1 and HO-1 proteins in myocardial tissue of different groups of mice ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	Keap1	Nrf2	PRDX-1	HO-1
Control	1.00 ± 0.13	1.00 ± 0.20	1.00 ± 0.25	1.00 ± 0.11
Model	1.75 ± 0.22 <sup>**</sup>	0.51 ± 0.09 <sup>**</sup>	0.43 ± 0.08 <sup>**</sup>	0.42 ± 0.08 <sup>***</sup>
Low-dose. GAS	1.23 ± 0.14 <sup>#</sup>	0.77 ± 0.08 <sup>##</sup>	0.79 ± 0.26 <sup>#</sup>	0.76 ± 0.05 <sup>#</sup>
High-dose. GAS	1.07 ± 0.03 <sup>###</sup>	0.96 ± 0.13 <sup>###</sup>	0.93 ± 0.18 <sup>###</sup>	0.94 ± 0.14 <sup>##</sup>
Met	1.04 ± 0.06 <sup>###</sup>	0.94 ± 0.11 <sup>##</sup>	0.92 ± 0.18 <sup>##</sup>	0.94 ± 0.13 <sup>##</sup>

Dose and n refer to table 1; Keap1: Kelch-like ECH-associated protein-1; Nrf2: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; PRDX-1: Peroxidase-1; HO-1: Heme oxygenase-1; Compared with control group, <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ , <sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$ ; Compared with model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ .



**图 2** 以蛋白质印迹实验对不同组别心肌组织样本中目标蛋白的表达水平进行检测分析

**Figure 2** The expression levels of target proteins in myocardial tissue samples from different groups were detected and analyzed by Western blot experiments.

## 讨 论

糖尿病会加重心肌梗死后的舒张期和收缩期心

力衰竭,从而产生心肌特异性微血管并发症<sup>[8]</sup>。既往研究表明,该疾病的发病机制常伴随着氧化应激、炎症反应、代谢紊乱等病理现象<sup>[9]</sup>。此外,DCM 的发生会导致心肌组织结构异常、胶原沉积、心肌纤维化,伴随着心肌泵血功能指标异常等心肌损伤的状况,导致心肌舒缩功能异常<sup>[10]</sup>。本研究发现,模型组小鼠呈现显著心功能异常,表现为心脏收缩/舒张功能下降及射血分数降低。生化指标检测发现,血清中心肌损伤标志物(CK-MB、LDH)水平均显著上升,促炎因子(IL-1β、IL-6)及脂质过氧化产物 MDA 含量增加,而抗氧化系统关键分子 GSH 则降低。组织病理学分析显示:心肌组织存在结构紊乱,间质中可见炎性细胞浸润;Masson 染色证实心肌组织有胶原纤维沉积现象,心肌纤维化程度显著加剧。上述证据表明,DCM 病变过程中同时存在氧化应激损伤、炎症级联反应与心肌重塑的病理特征。

天麻素是名贵中药材天麻中提取的主要活性成分,其药理活性广泛,在治疗神经疾病、心血管疾病、内分泌疾病和肝病方面具有良好的疗效<sup>[11]</sup>。

有研究报道,GAS可以减轻由氧化应激和炎症引起的肝、肾和缺血性脑中风损伤<sup>[12-13]</sup>。LI等<sup>[14]</sup>报道,GAS可通过减少炎症和氧化应激反应等以及调节T2DM小鼠的糖脂代谢和抑郁样行为。本研究发现,与模型组小鼠相比,GAS组小鼠心脏功能好转,心肌酶、炎症因子及氧化应激指标MDA含量降低、GSH含量增高,且伴随着心肌组织病理损伤减轻。表明GAS能够改善DCM小鼠心功能、心肌损伤、炎性反应和氧化应激现象,发挥保护心功能作用。

Nrf2是维持细胞氧化还原平衡的重要核转录因子,也是细胞对环境压力反应的总调控因子,Keap1是Nrf2的负调节因子,研究报道,Nrf2活性在多种患者组织中被抑制<sup>[15]</sup>,而Nrf2激活能增加PRDX-1、HO-1表达,继而发挥抗氧化作用<sup>[16]</sup>。本研究中,在模型组小鼠心肌组织中Nrf2蛋白及其下游蛋白PRDX-1和HO-1的表达皆显著下调,Keap1蛋白表达上调,而GAS促进了Nrf2、PRDX-1和HO-1蛋白表达,下调Keap1蛋白表达。以上结果提示GAS可能通过促进Keap1和Nrf2解偶联,从而提高Nrf2、PRDX-1和HO-1的表达,产生抗氧化应激损伤的保护作用。该发现不仅阐明了GAS干预DCM的作用途径,同时也为开发基于Nrf2信号通路调控的靶向治疗策略提供了新思路。

## 参考文献:

- [1] PRANDI F R, EVANGELISTA I, SERGI D, et al. Mechanisms of cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy: Molecular abnormalities and phenotypical variants [J]. *Heart Failure Reviews*, 2023, 28(3):597-606.
- [2] 李星, 钟毅, 陈雪, 等. 姜黄素通过调节SIRT3/FOXO3a通路改善糖尿病心肌病的机制研究[J]. *海南医学院学报* 2024, 30(6):401-406.
- [3] 胡琦兰, 张明山, 王银银, 等. 天麻素抑制Keap1/Nrf2-泛素-蛋白酶体信号对高糖诱导原代大鼠心肌细胞损伤的作用及机制[J]. *贵州医科大学学报*, 2024, 49(7):937-946.
- [4] DONG Z, BIAN L, WANG Y L, et al. Gastrodin protects against high glucose induced cardiomyocyte toxicity via GSK-3 $\beta$ -mediated nuclear translocation of Nrf2 [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(9):1584-1597.
- [5] HE F, RU X, WEN T. Nrf2, a transcription factor for stress response and beyond [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13):4777.
- [6] JIANG Z, FU L, XU Y, et al. Cycloviobuxine D protects against diabetic cardiomyopathy by activating Nrf2-mediated antioxidant responses [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):6427.
- [7] JIN S, SONG Y, ZHOU L, et al. Depletion of CUL4B in macrophages ameliorates diabetic kidney disease via miR-194-5p/ITGA9 axis [J]. *Cell Reports*, 2023, 42(6):112550.
- [8] 张书虎, 李甜甜. 自噬在心血管健康和疾病中的研究进展[J]. *实用老年医学*, 2024, 38(1):77-80.
- [9] PENG C, ZHANG Y, LANG X, et al. Role of mitochondrial metabolic disorder and immune infiltration in diabetic cardiomyopathy: New insights from bioinformatics analysis [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2023, 21(1):66.
- [10] ZHAO X, SHANG L, SHEN C. Daphnetin ameliorates diabetic cardiomyopathy by regulating inflammation and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *Experimental Animals*, 2025, 74(1):49-57.
- [11] WANG Y, BAI M, WANG X, et al. Gastrodin: A comprehensive pharmacological review [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024, 397(6):3781-3802.
- [12] 李亚玲. 天麻素对神经系统性疾病和骨质疏松症的作用及机制[J]. *山西医药杂志*, 2023, 52(21):1636-1639.
- [13] XIAO G, TANG R, YANG N, et al. Review on pharmacological effects of gastrodin [J]. *Archives of Pharmacol Research*, 2023, 46(9-10):744-770.
- [14] LI C, CAO J, CHEN Z, et al. Gastrodin alleviates the deterioration of depressive-like behavior and glucolipid metabolism promoted by chronic stress in type 2 diabetic mice [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2024, 973:176582. 2024-06-15 [2025-04-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38642668/>.
- [15] SUZUKI T, TAKAHASHI J, YAMAMOTO M. Molecular basis of the KEAP1-NRF2 signaling pathway [J]. *Molecules and Cells*, 2023, 46(3):133-141.
- [16] YU C, XIAO JH. The Keap1-Nrf2 system: A mediator between oxidative stress and aging [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021:6635460. 2021-04-19 [2025-04-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34012501/>.

(收稿日期 2025-04-25)