

## · 基础研究 ·

基于 GPR43/ $\beta$ -arrestin-2/I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 通路探讨  
左归降糖通脉方对糖尿病大鼠血管内皮炎症性保护的影响彭岚玉<sup>1</sup> 李定祥<sup>2</sup> 姚敬心<sup>2</sup> 蔡昱哲<sup>1</sup> 邓奕辉<sup>2</sup>

**摘要** **目的** 研究左归降糖通脉方对 2 型糖尿病 (T2DM) 大鼠血管内皮功能障碍的影响与作用机制。**方法** 高脂饲料喂养联合链脲佐菌素腹腔注射的方法制备模型。将 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、左归降糖通脉方低剂量 (12 g/kg, ZJTF-L) 组、左归降糖通脉方高剂量 (24 g/kg, ZJTF-H) 组、二甲双胍 + 阿托伐他汀 (150 mg/kg+10 mg/kg、西药联用) 组、短链脂肪酸 (500 mg/kg, SCFAs) 组, 每组 10 只。干预结束后, 采用透射电镜观察大鼠颈动脉超微结构变化; ELISA 检测血清胰岛素 (FINS)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、细胞间黏附分子 1 (ICAM-1)、血管内皮细胞黏附分子 1 (VCAM-1)、内皮素 1 (ET-1)、白细胞介素 -1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ )、白细胞介素 -6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 - $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的水平; 生化分析法检测血清一氧化氮 (NO) 的含量; 分别采用 Western Blot、qPCR 检测 G 蛋白偶联受体 43 (GPR43)、 $\beta$ -抑制蛋白 2 ( $\beta$ -arrestin-2)、核因子  $\kappa$ B 抑制因子  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ )、核因子  $\kappa$ B p65 (NF- $\kappa$ Bp65) 的蛋白表达与 mRNA 水平。**结果** 与空白组比较, 模型组体重下降, 血糖显著升高 ( $P<0.01$ ); HbA1c、FINS、IL-1  $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、VCAM-1 及 ET-1 水平明显升高, NO 明显降低 ( $P<0.01$ ); 内皮细胞肿胀, 胞核皱缩, 细胞形状不清晰; 颈动脉 GPR43、I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白表达与 mRNA 水平显著降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),  $\beta$ -arrestin-2、NF- $\kappa$ Bp65 蛋白表达与 mRNA 水平显著升高 ( $P<0.01$ )。与模型组比较, 药物干预各组体重升高、血糖下降 ( $P<0.01$ ); 炎症因子、血管内皮功能各项指标均有所好转 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。ZJTF-H 组颈动脉部分内皮脱落, 胞核形状较规则; GPR43、I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白表达与 mRNA 水平明显升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );  $\beta$ -arrestin-2、NF- $\kappa$ Bp65 蛋白表达与 mRNA 水平明显下降 ( $P<0.01$ )。**结论** 左归降糖通脉方可改善 T2DM 大鼠血管内皮功能障碍, 其机制可能与调节 GPR43/ $\beta$ -arrestin-2/I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路有关。

**关键词** 左归降糖通脉方; 2 型糖尿病; G 蛋白偶联受体 43;  $\beta$ -抑制蛋白 2; 核因子  $\kappa$ B 抑制因子  $\alpha$ ; 核因子  $\kappa$ B; 中药复方

**Effect of Zuogui Jiangtang Tongmai Formula on Vascular Endothelial Inflammation Protection in Diabetic Rats Based on GPR43/ $\beta$ -arrestin-2/I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B Pathway** PENG Lan-yu<sup>1</sup>, LI Ding-xiang<sup>2</sup>, YAO Jing-xin<sup>2</sup>, CAI Yu-zhe<sup>1</sup>, and DENG Yi-hui<sup>2</sup> <sup>1</sup> School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha (410208); <sup>2</sup> School of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha (410208)

**ABSTRACT** **Objective** To study the effect and mechanism of Zuogui Jiangtang Tongmai Formula on vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats. **Methods** High fat feed combined with streptozotocin intraperitoneal injection was used to prepare the model. SD rats were randomly divided into blank group, model group, Zuogui Jiangtang Tongmai Formula low dose (12 g/kg, ZJTF-L) group, Zuogui Jiangtang

基金项目: 湖南省教育厅科学研究项目 (No. 20 A365, No.21 A0228); 湖南省中医药科研计划项目 (No. E2022010); 湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金 (No. 2020 ZXYJH31)

作者单位: 1. 湖南中医药大学中西医结合学院 (长沙 410208); 2. 湖南中医药大学中医学院 (长沙 410208)

通讯作者: 邓奕辉, Tel: 0731-88458271, E-mail: dengyihui06@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20231016.303

Tongmai Formula high dose (24 g/kg, ZJTF-H) group, metformin + atorvastatin (150 mg/kg+10 mg/kg, Western medicine) group, short-chain fatty acid (500 mg/kg, SCFAs) group, 10 in each group. After the intervention, the ultrastructural changes of carotid artery in rats were observed by transmission electron microscopy. Serum insulin (FINS) and glycosylated hemoglobin (HbA1c), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular endothelial cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), endothelin 1 (ET-1), interleukin-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were detected by ELISA. The content of nitric oxide (NO) was detected by biochemical analysis. The protein expression and mRNA levels of G protein-coupled receptor 43 (GPR43),  $\beta$ -suppressor protein 2 ( $\beta$ -arrestin-2), nuclear factor  $\kappa$ B suppressor  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ ) and nuclear factor  $\kappa$ Bp65 (NF- $\kappa$ Bp65) were detected by Western Blot and qPCR. **Results** Compared with blank group, body weight decreased and blood glucose increased significantly in model group ( $P<0.01$ ). The levels of HbA1c, FINS, IL-1  $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , ICAM-1, VCAM-1 and ET-1 were significantly increased, while the levels of NO were significantly decreased ( $P<0.01$ ). Endothelial cell swelling, nucleus shrinkage and cell shape was not clear. The protein expression and mRNA levels of GPR43 and I $\kappa$ B $\alpha$  in carotid artery significantly decreased ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), and the protein expression and mRNA levels of  $\beta$ -arrestin-2 and NF- $\kappa$ Bp65 significantly increased ( $P<0.01$ ). Compared with model group, body mass decreased and blood glucose increased in drug intervention groups ( $P<0.01$ ). Inflammatory factors and vascular endothelial function indicators were improved ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). In ZJTF-H group, part of the carotid endothelium was exfoliated and the shape of the nucleus was more regular. The protein expression and mRNA levels of GPR43 and I $\kappa$ B $\alpha$  significantly increased ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). The protein expression and mRNA levels of  $\beta$ -arrestin-2 and NF- $\kappa$ Bp65 significantly decreased ( $P<0.01$ ). **Conclusion** Zuogui Jiangtang Tongmai Formula can improve vascular endothelial dysfunction in T2DM rats, and its mechanism may be related to the regulation of GPR43 / $\beta$ -arrestin-2/I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway.

**KEYWORDS** Zuogui Jiangtang Tongmai Formula; type 2 diabetes mellitus; G protein-coupled receptor 43;  $\beta$ -inhibitory protein 2; inhibitory factor of nuclear factor  $\kappa$ B  $\alpha$ ; nuclear factor  $\kappa$ B; Chinese herbal compound

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一组由多病因引起的以高血糖为特征的代谢性疾病<sup>[1]</sup>。DM 微血管及大血管并发症, 如糖尿病性视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病心、脑血管疾病等是患者致残、致死的主要原因<sup>[2]</sup>。现阶段对于 DM 的干预主要以控制血糖为主, 但由于它是一种进展性疾病, 在自然病程的发展过程中, 会逐渐增加对外源性血糖控制手段的依赖<sup>[3]</sup>, 且良好的血糖控制并不能降低病程较长的 DM 患者血管并发症的发病率<sup>[4]</sup>。因此, 迫切需要从新的角度来探讨 DM 及其血管并发症的干预策略。

研究表明, 持续的高血糖状态会破坏机体血管壁、肠上皮黏膜等屏障的完整性, 促使血管黏附分子、细胞趋化因子的产生增加, 内皮功能紊乱, 从而导致相关炎症通路活化<sup>[5]</sup>。DM 是一种慢性低度炎症性疾病, 内皮功能障碍也是引发 DM 血管并发症相关炎症机制的重要诱因<sup>[6]</sup>。肠道菌群作为人类的“第二基因组”, 其多样性与胰岛素抵抗、糖脂代谢和炎症反应等密切相关<sup>[7]</sup>。长期进食高糖、高脂饮食可导致宿主体内的肠道菌群紊乱, 条件致病菌增加; 肠上皮黏膜和屏障功能破坏, 炎症因子和有害代谢产物入血<sup>[8, 9]</sup>。GPR43 作为一种 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled

receptors, GPCRs), 高表达于胰腺  $\beta$  细胞、免疫细胞及胃肠内分泌细胞、结肠上皮细胞, 可识别肠道菌群代谢产物短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs), 与 DM 及其并发症密切相关<sup>[10]</sup>。它的活化能够促进脂肪分解、抑制炎症反应并增加胰岛素敏感性。研究发现, GPR43 相关信号通路可以减少促炎介质的生成, 并影响白细胞的迁移<sup>[11]</sup>。GPR43 可能是肥胖、2 型 DM (type 2 DM, T2DM)、代谢综合征、炎症性肠病等多种炎症性疾病的靶点。

课题组前期从细胞、动物及临床试验多方面证实了, 由左归丸加减化裁而来的左归降糖通脉方 (ZJTF) 有减轻炎症反应, 改善血管内皮损伤的作用<sup>[12, 13]</sup>。但此前本组方的相关研究多集中在 DM、DM 合并脑梗死等已经不可逆转的疾病, 对于 DM 血管内皮功能障碍没有进行相关机制探讨。本研究通过采用 T2 DM 大鼠血管内皮损伤模型, 探讨 ZJTF 对 T2 DM 及其血管内皮炎症损伤的保护作用, 为临床防治 T2 DM 血管并发症提供新思路。

## 材料与方法

### 1 动物 共计 80 只 6~8 周龄的 SPF 级健康雄

性 SD 大鼠, 体重 ( $160 \pm 20$ ) g, 购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司, 实验动物质量合格证 (No. 430727221100544521)。采用双盲法进行实验。所有动物饲养于湖南中医药大学实验动物中心 [温度 ( $22 \pm 2$ )  $^{\circ}\text{C}$ , 相对湿度  $50\% \pm 5\%$ , 明 / 暗周期 12 h / 12 h], 自由进食饮水。本实验经湖南中医药大学实验动物伦理委员会审批 (No. LL2021122903)。

2 药物 ZJTF 由熟地黄 20 g 枸杞子 12 g 山茱萸 12 g 黄芪 30 g 黄连 10 g 地龙 12 g 丹参 20 g 川芎 12 g 水蛭 8 g 石菖蒲 8 g 组成。方中所有中药饮片均由湖南中医药大学第一附属医院提供 (药物批号分别为熟地黄 21120141 B、枸杞子 HH22011701、山茱萸 SX22010601、黄芪 CK22031502、黄连 CK22022802、地龙 2112252、丹参 NG22021401、川芎 CK22022801、水蛭 2021092302、石菖蒲 2021121901)。盐酸二甲双胍缓释片 (每片 0.5 g, 生产批号 201210302, 正大天晴药业集团)、阿托伐他汀钙片 (每片 20 mg, 生产批号 FL3427, 辉瑞制药有限公司) 均购于湖南中医药大学第一附属医院西药房。

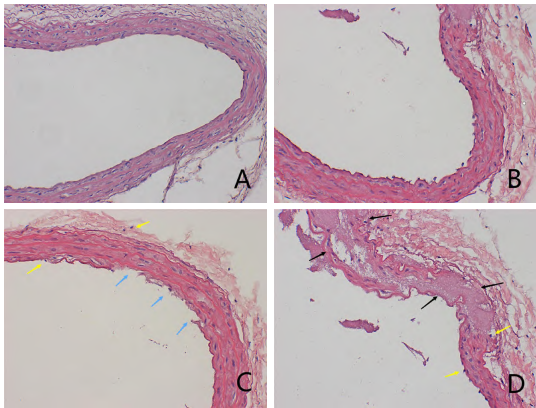
3 主要试剂与仪器 链脲佐菌素、柠檬酸钠缓冲液、2.5% Gluta 固定液、苏木素 - 伊红染色液 (北京索莱宝科技有限公司, 批号分别为 S8050、C1013、P1126、G1120); 乙酸钠、丙酸钠、丁酸钠 (Sigma 公司、批号分别为 S2889、P1880、B5887); 胰岛素 (fasting insulin, FINS)、细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管内皮细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、内皮素 1 (endothelin-1, ET-1)、白细胞介素 -1  $\beta$  (interleukin-1  $\beta$ , IL-1  $\beta$ )、白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 - $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 检测试剂盒 (厦门仑昌硕生物科技有限公司, 批号分别为 CK-EN30973、YD-30848、YD-30915、YD-30643、YD-30206、ED-30219、CK-EN31063); 一氧化氮 (nitric oxide, NO) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 批号 A013-2-1); GPR43、 $\beta$ -arrestin-2、I $\kappa$ B $\alpha$ 、NF- $\kappa$ Bp65、 $\beta$ -actin 抗体 (武汉 Proteintech 公司, 批号分别为 19952-1-AP、10171-1-AP、10268-1-AP、80979-1-RR、66009-1-Ig), 山羊抗鼠二抗、山羊抗兔二抗 (长沙艾碧维生物科技有限公司, 批号分别为 AWS0001、AWS0002); mRNA 逆转录试剂盒、miRNA 逆转录试剂盒 (北京康为世纪生物科技有限公司, 批号分别为 CW2569、CW2141)。血糖仪 (ONE TOUCH Ultra Easy, 美国强生公司)、台式冷

冻离心机 (5418 R/5702 R, 湖南湘仪公司)、组织包埋机 (TEC 6-EM-JC2, 日本 SAKURA 公司)、切片机 (leica UC-7, 德国徕卡公司)、透射电子显微镜 (JEM1400, 日本电子公司)、多功能酶标分析仪 (CYTATION 3, 美国 BioTek 公司)、电泳槽、电泳仪、转膜仪 (DYCZ-40 D、DYY-6 C、DYCZ-40 A, 北京六一公司)、荧光定量 RCP 仪 (CFX96, 美国 Thermo 公司)。

4 动物分组、造模及干预 适应性饲养 1 周后, 根据随机数字表法抽取 12 只大鼠为空白组, 喂食普通饲料; 其余 68 只大鼠为造模组, 喂养高脂饮食 (67% 大鼠维持饲料 + 10% 猪油 + 20% 蔗糖 + 2.5% 胆固醇 + 0.5% 胆酸钠) 4 周。在禁食不禁水 20 h 后, 造模组大鼠首次腹腔注射 30 mg/kg 1% 链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ, 溶解于 0.1 mmol/L 柠檬酸钠缓冲液中, pH=4.5, 冰浴), 7 天后小剂量腹腔注射 25 mg/kg 1% STZ, 继续予以高脂饲料喂养。空白组大鼠腹腔注射等剂量的柠檬酸钠缓冲液 (pH=4.5)。在首次注射 STZ 后的第 3、6、9、12 天同一时间尾尖采血检测大鼠随机血糖。通过观察大鼠出现精神萎靡、反应迟钝、动作迟缓、弓背蜷体、毛竖无光泽、体重减轻、进水量、进食量、尿量显著增加等症状, 且随机血糖  $\geq 16.7$  mmol/L、血糖维持 10 天以上判断为 T2DM 造模成功<sup>[14, 15]</sup>。预实验时将成模的 T2DM 大鼠继续喂食高脂饲料至第 4、8、12 周, 各随机选取 2 只, 取其颈动脉进行 HE 染色, 观察血管内皮损伤程度。结果表明, 与空白组大鼠比较, 第 4 周模型大鼠的血管内皮连续, 未见明显损伤; 第 8 周的模型大鼠颈动脉血管内皮不完整连续, 可见炎性细胞浸润、黏附; 第 12 周的模型大鼠出现部分血管内膜缺失, 见图 1。因此, 本研究选用 T2DM 成模后继续喂养 8 周高脂饲料的方法来制备 T2DM 大鼠血管内皮损伤模型, 该模型整体用时 16 周, 成模后进行药物干预。

采用随机数字表法将造模成功的大鼠分为模型组、ZJTF-L 组、ZJTF-H 组、西药联用组、SCFAs 组。以 60 kg 成人临床等效剂量为参照, 按人与大鼠体表面积换算法计算大鼠给药剂量<sup>[16]</sup>。ZJTF-L 组、ZJTF-H 组给药量分别为 12、24 g/kg; 西药联用组给药量为二甲双胍 150 mg/kg + 阿托伐他汀 10 mg/kg; 空白组、模型组予以等体积的生理盐水; 以上各组每日灌胃 1 次, 连续 4 周。SCFAs 组以乙酸钠 : 丙酸钠 : 丁酸钠 (60 : 25 : 15) 的比例混合, 以 500 mg/kg 的剂量腹腔注射 7 天。在干预过程中, 5 只大鼠造

模时因血糖过高死亡。3 只大鼠造模成功后因灌胃操作不当或打架斗殴等不明原因死亡, 其中, 模型组、ZJTF-L 组、西药联用组各 1 只。



注:A 为正常组;B 为 4 周模型组 (STZ 造模后喂养 4 周高脂饲料);C 为 8 周模型组 (STZ 造模后喂养 8 周高脂饲料);D 为 12 周模型组 (STZ 造模后喂养 12 周高脂饲料);蓝色箭头为血管内皮不连续;黄色箭头为炎性细胞浸润;黑色箭头为血管内膜缺失

图 1 不同喂养周期的 T2DM 大鼠颈动脉血管内皮损伤程度 (HE, ×200)

5 检测指标及方法

5.1 大鼠状态、体重、随机血糖检测 每日观察大鼠饮水量、进食量、尿量、大便情况、精神状态、毛发颜色、运动状态等;治疗前后使用体重秤称取大鼠体重;治疗前后采集大鼠尾尖处血液,用血糖测试仪检测大鼠随机血糖。

5.2 糖化血红蛋白、胰岛素指标检测 以 1% 戊巴比妥钠 (50 mg/kg) 腹腔麻醉大鼠,采集各组大鼠腹主动脉血。室温下静置 2 h 后,3 000 r/min 离心 10 min,取上清样本,ELISA 法测定糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、胰岛素 (fasting serum insulin, FINS) 水平,具体操作步骤按试剂盒说明书进行。

5.3 血管内皮功能、炎症因子检测 采用 ELISA 法,按照相关试剂盒说明书,分别检测大鼠血清中 ICAM-1、VCAM-1、ET-1、IL-1 β、IL-6、TNF-α 水平。生化分析法检测血清 NO 含量。

5.4 颈动脉病理学检测 用预冷的生理盐水对

大鼠进行在体心脏灌注,剥离、剪取双侧颈动脉。采用 4% 多聚甲醛固定颈动脉,脱水、石蜡包埋、切成厚度约为 4 μm 薄片、脱蜡、染色、光学显微镜下观察形态。采用 2.5% Gluta 固定液固定颈动脉,脱水、浸透、包埋、切成厚度约为 2 μm 薄片、染色、透射电镜观察拍照。

5.5 蛋白免疫印迹法检测 剪碎颈动脉组织,加入裂解液后,匀浆,4℃低温 12 000 r/min 离心 15 min。取上清准备样品,电泳,转膜,封闭。加入一抗 GPR43、β-arrestin-2、IκBα、NF-κBp65、β-actin 孵育。加入二抗孵育,显色曝光,进行统计分析。

5.6 逆转录-聚合酶链反应检测 采用 Trizol 提取颈动脉组织总 RNA,测定浓度,以总 mRNA 为模板,逆转录 cDNA,检测 RNA 表达。以 β-actin 为内参,通过目的基因片段扩增曲线,确定 Ct 值。对比 Ct 值差异,完成定量分析。引物设计见表 1。

6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据方法,以  $\bar{x} \pm s$  表示。符合正态分布且方差齐,使用单因素方差分析,两两比较采用最小显著性差异 (LSD) -t 检验;方差不齐则用非参数检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1 大鼠状态、体重、随机血糖的变化 (表 2) 与空白组比较,模型组大鼠精神萎靡,反应迟钝,动作迟缓,毛发脏黄、成簇;饮水量、进食量、尿量显著增加。与模型组比较,各药物干预组的症状均有所改善。与本组治疗前比较,各药物干预组的血糖均降低 ( $P < 0.01$ );与空白组比较,模型组在治疗前、后体重下降、血糖明显上升 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,各药物干预组的体重下降均得到明显控制,血糖均明显降低 ( $P < 0.01$ );药物组间比较,ZJTF-H 组的大鼠体重明显高于 ZJTF-L 组、血糖明显低于 ZJTF-L 组 ( $P < 0.01$ );西药联用组与 ZJTF-H 组的变化较为一致,两组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

2 各组大鼠 HbA1c、FINS 结果比较 (表 3) 与空白组比较,模型组 HbA1c、FINS 上升 ( $P < 0.01$ )。

表 1 RT-PCR 引物设计

| 引物基因         | Forward Primer (5' -3') | Reverse Primer (5' -3') | 引物长度 (bp) |
|--------------|-------------------------|-------------------------|-----------|
| GPR43        | GCGGACTTGCTGTTGTTGC     | CCACTCCCAGGTAGCGTTCT    | 175       |
| β-arrestin-2 | ACCAACAATTCTGCCAAGACCGT | ACGCTTCTCTCGGTTGTCAC    | 195       |
| IκBα         | TCACGGAAGATGAGTTGCC     | CAAGTCCACGTTCCCTTTGGC   | 92        |
| NF-κBp65     | CACCAAAGACCCACCTCACCG   | CTTGCTCCAGGTCTCGCTTC    | 155       |
| β-actin      | ACATCCGTAAAGACCTCTATGCC | TACTCCTGCTTGCTGATCCAC   | 223       |

表 2 各组大鼠体重、随机血糖比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | n  | 体重 (g)                    |                            | 随机血糖 (mmol/L)           |                           |
|--------|----|---------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------|
|        |    | 治疗前                       | 治疗后                        | 治疗前                     | 治疗后                       |
| 空白     | 10 | 408.6 ± 14.2              | 472.3 ± 13.5*              | 5.8 ± 0.8               | 6.6 ± 0.4                 |
| 模型     | 10 | 372.2 ± 16.8 <sup>△</sup> | 320.8 ± 10.0* <sup>△</sup> | 26.2 ± 3.2 <sup>△</sup> | 27.4 ± 2.6 <sup>△</sup>   |
| ZJTF-L | 10 | 370.3 ± 12.6              | 348.3 ± 15.4* <sup>▲</sup> | 26.5 ± 2.9              | 20.3 ± 2.4* <sup>▲</sup>  |
| ZJTF-H | 10 | 371.1 ± 20.3              | 360.6 ± 14.1 <sup>▲○</sup> | 26.6 ± 2.6              | 15.1 ± 2.1* <sup>▲○</sup> |
| 西药联用   | 10 | 370.9 ± 18.6              | 367.1 ± 16.6 <sup>▲○</sup> | 26.8 ± 3.1              | 13.9 ± 3.2* <sup>▲○</sup> |

注：与本组治疗前比较，\* $P<0.01$ ；与空白组同期比较，<sup>△</sup> $P<0.01$ ；与模型组同期比较，<sup>▲</sup> $P<0.01$ ；与 ZJTF-L 组同期比较，<sup>○</sup> $P<0.01$

与模型组比较，ZJTF-H 组和西药联用组的 HbA1c、FINS 明显降低，且优于 ZJTF-L 组 ( $P<0.01$ )。

表 3 各组大鼠 HbA1c、FINS 指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | n | HbA1c (ng/mL)               | FINS (mIU/L)               |
|--------|---|-----------------------------|----------------------------|
| 空白     | 6 | 148.31 ± 5.75               | 12.77 ± 1.19               |
| 模型     | 6 | 325.53 ± 8.43*              | 36.60 ± 4.59*              |
| ZJTF-L | 6 | 253.07 ± 4.78 <sup>△</sup>  | 27.10 ± 2.07 <sup>△</sup>  |
| ZJTF-H | 6 | 188.36 ± 2.88 <sup>△▲</sup> | 19.28 ± 5.05 <sup>△▲</sup> |
| 西药联用   | 6 | 172.68 ± 2.89 <sup>△▲</sup> | 17.40 ± 3.60 <sup>△▲</sup> |

注：与空白组比较，\* $P<0.01$ ；与模型组比较，<sup>△</sup> $P<0.01$ ；与 ZJTF-L 组同期比较，<sup>▲</sup> $P<0.01$

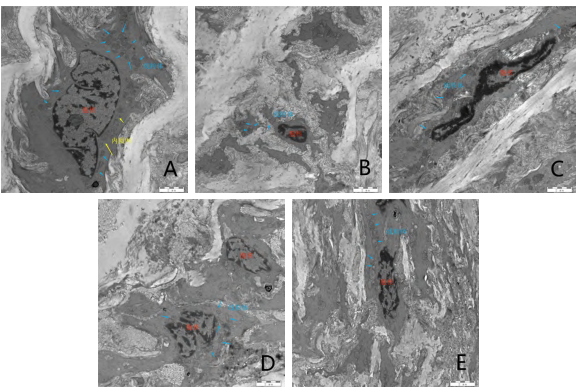
3 对颈动脉病理改变的影响 (图 2) 透射电镜观察大鼠颈动脉形态变化，空白组可见血管内皮连续光滑；细胞形态较规则，细胞核完整，呈梭形；线粒

体嵴状结构完整，内质网清晰可见。模型组的血管内皮呈现剥离状态，且内膜结构松散，内皮细胞肿胀；胞核皱缩，细胞形状模糊不清晰；线粒体内嵴断裂，形成空泡，内质网等出现溶解、破坏。与模型组比较，ZJTF-H 组和西药联用组的部分内皮脱落；胞核形状较规则，无固缩；线粒体内嵴较完整。

4 各组大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、VCAM-1、ET-1、NO 结果比较 (表 4、5) 与空白组比较，模型组大鼠血清炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均明显升高 ( $P<0.01$ )。4 周药物治疗后，各药物组炎症因子水平较模型组明显降低 ( $P<0.01$ )，其中，ZJTF-H 组和西药联用组降低更明显，优于 ZJTF-L 组 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。

与空白组比较，模型组大鼠血清 NO 降低，ICAM-1、VCAM-1 及 ET-1 升高 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，ZJTF-H 组和西药联用组 NO 含量升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，ICAM-1、VCAM-1 及 ET-1 含量降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，ZJTF-L 组变化不明显。与 ZJTF-L 组比较，ZJTF-H 组和西药联用组的 ICAM-1、VCAM-1 及 ET-1 含量降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，西药联用组的 NO 含量升高 ( $P<0.05$ )。

5 各组大鼠颈动脉 GPR43、 $\beta$ -arrestin-2、I $\kappa$ B $\alpha$  和 NF- $\kappa$ Bp65 蛋白表达结果比较 (图 3，表 6) 与空白组比较，模型组大鼠颈动脉 GPR43、I $\kappa$ B $\alpha$  表达显著降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )， $\beta$ -arrestin-2、NF- $\kappa$ Bp65 表达显著升高 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，ZJTF-H 组和 SCFAs 组的 GPR43、I $\kappa$ B $\alpha$  表达明显



注：A 为空白组；B 为模型组；C 为 ZJTF-L 组；D 为 ZJTF-H 组；E 为西药联用组；蓝色箭头为线粒体；黄色箭头为内质网，红色标注为细胞核

图 2 ZJTF 对 T2DM 大鼠颈动脉超微结构的影响 (TEM,  $\times 8\,000$ )

表 4 各组大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  结果比较 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | n | IL-1 $\beta$               | IL-6                        | TNF- $\alpha$                 |
|--------|---|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 空白     | 6 | 18.24 ± 1.52               | 84.50 ± 4.65                | 95.29 ± 24.90                 |
| 模型     | 6 | 62.70 ± 6.93*              | 115.51 ± 7.76*              | 244.54 ± 17.41*               |
| ZJTF-L | 6 | 46.61 ± 4.35 <sup>△</sup>  | 96.68 ± 8.40 <sup>△</sup>   | 176.71 ± 33.40 <sup>△</sup>   |
| ZJTF-H | 6 | 35.71 ± 3.35 <sup>△▲</sup> | 88.59 ± 10.56 <sup>△▲</sup> | 144.69 ± 22.97 <sup>△▲▲</sup> |
| 西药联用   | 6 | 36.54 ± 2.74 <sup>△▲</sup> | 85.70 ± 8.50 <sup>△▲</sup>  | 124.70 ± 33.44 <sup>△▲▲</sup> |

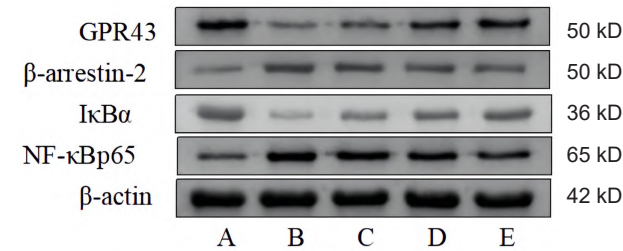
注：与空白组比较，\* $P<0.01$ ；与模型组比较，<sup>△</sup> $P<0.01$ ；与 ZJTF-L 组比较，<sup>▲</sup> $P<0.05$ ，<sup>▲▲</sup> $P<0.01$

表 5 各组大鼠血清 ICAM-1、VCAM-1、ET-1、NO 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | <i>n</i> | ICAM-1 (ng/mL)             | VCAM-1 (ng/mL)               | ET-1 (pg/mL)                 | NO (μmol/L)              |
|--------|----------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| 空白     | 6        | 23.77 ± 1.19               | 92.08 ± 8.90                 | 103.99 ± 16.39               | 52 ± 12.04               |
| 模型     | 6        | 55.60 ± 4.60*              | 152.31 ± 19.48*              | 175.34 ± 5.91*               | 24 ± 6.13*               |
| ZJTF-L | 6        | 44.10 ± 2.07               | 140.86 ± 17.04               | 149.78 ± 20.74 <sup>△</sup>  | 29 ± 8.61                |
| ZJTF-H | 6        | 30.29 ± 5.05 <sup>△△</sup> | 114.5 ± 19.92 <sup>△△△</sup> | 121.91 ± 4.86 <sup>△△△</sup> | 35 ± 5.05 <sup>△</sup>   |
| 西药联用   | 6        | 29.41 ± 3.60 <sup>△△</sup> | 102.51 ± 6.33 <sup>△△△</sup> | 115.5 ± 13.3 <sup>3△△△</sup> | 39 ± 3.96 <sup>△△△</sup> |

注：与空白组比较，\**P*<0.01；与模型组比较，<sup>△</sup>*P*<0.05，<sup>△△</sup>*P*<0.01；与 ZJTF-L 组比较，<sup>▲</sup>*P*<0.05，<sup>▲▲</sup>*P*<0.01

升高 (*P*<0.05, *P*<0.01)，β-arrestin-2、NF-κBp65 水平明显下降 (*P*<0.01)。与 ZJTF-L 组比较，SCFAs 组的 IκBα 表达升高 (*P*<0.05)，β-arrestin-2、NF-κBp65 表达下降 (*P*<0.05)。



注：A 为空白组；B 为模型组；C 为 ZJTF-L 组；D 为 ZJTF-H 组；E 为 SCFAs 组

图 3 各组大鼠颈动脉 GPR43、β-arrestin-2、IκBα 和 NF-κBp65 的蛋白电泳图

6 各组大鼠颈动脉 GPR43、β-arrestin-2、IκBα 和 NF-κBp65 mRNA 表达结果比较 (表 7) 与空白组比较，模型组 GPR43、IκBα mRNA 表达显著降低 (*P*<0.01)，β-arrestin-2、NF-κBp65 mRNA 表达显著升高 (*P*<0.01)；与模型组比较，用药干预

各组的 GPR43、IκBα 表达明显升高、β-arrestin-2、NF-κBp65 水平明显下降 (*P*<0.05, *P*<0.01)，且 SCFAs 组和 ZJTF-H 组要优于 ZJTF-L 组 (*P*<0.05, *P*<0.01)；与 ZJTF-H 组比较，SCFAs 组 GPR43 和 IκBα mRNA 表达升高、β-arrestin-2 及 NF-κBp65 mRNA 表达降低 (*P*<0.05, *P*<0.01)。

讨 论

DM 血管内皮功能障碍是 DM 血管并发症的早期关键步骤及重要病理环节。在中医范畴中，DM 血管内皮功能障碍有着“消渴”的证候特点，病位上与“脉痹”相关，其发生发展与脾胃功能密不可分。脾为“后天之本”，气机升降出入之枢纽。脾主升清，胃主降浊，协同运化水谷精微，供养机体。在藏象理论体系中，肠道属于脾胃的广义范畴，中医学的脾胃功能与肠道微生态息息相关<sup>[17]</sup>。定植在肠道的菌群数量庞大、种类繁多，其作为连接外环境与机体内环境的桥梁，在保持人体健康中发挥至关重要的作用。当代人的饮食结构改变，多喜食肥甘厚腻之品，加之生活节奏快，缺乏运动，导致脾胃亏虚，脾运化转输

表 6 各组大鼠颈动脉 GPR43、β-arrestin-2、IκBα 和 NF-κBp65 蛋白表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | <i>n</i> | GPR43                    | β-arrestin-2               | IκBα                       | NF-κBp65                   |
|--------|----------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 空白     | 3        | 0.36 ± 0.14              | 0.09 ± 0.03                | 0.31 ± 0.08                | 0.22 ± 0.07                |
| 模型     | 3        | 0.11 ± 0.03*             | 0.27 ± 0.06**              | 0.09 ± 0.03**              | 0.55 ± 0.14**              |
| ZJTF-L | 3        | 0.16 ± 0.05              | 0.22 ± 0.05 <sup>△</sup>   | 0.13 ± 0.02                | 0.49 ± 0.16                |
| ZJTF-H | 3        | 0.26 ± 0.10 <sup>△</sup> | 0.16 ± 0.03 <sup>△△</sup>  | 0.19 ± 0.01 <sup>△</sup>   | 0.40 ± 0.09 <sup>△△</sup>  |
| SCFAs  | 3        | 0.30 ± 0.13 <sup>△</sup> | 0.13 ± 0.04 <sup>△△▲</sup> | 0.24 ± 0.03 <sup>△△▲</sup> | 0.38 ± 0.08 <sup>△△▲</sup> |

注：与空白组比较，\**P*<0.05，\*\**P*<0.01；与模型组比较，<sup>△</sup>*P*<0.05，<sup>△△</sup>*P*<0.01；与 ZJTF-L 组比较，<sup>▲</sup>*P*<0.05

表 7 各组大鼠颈动脉 GPR43、β-arrestin-2、IκBα 和 NF-κBp65 mRNA 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | <i>n</i> | GPR43                        | β-arrestin-2                  | IκBα                         | NF-κBp65                     |
|--------|----------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 空白     | 3        | 1.14 ± 0.12                  | 0.24 ± 0.04                   | 1.01 ± 0.07                  | 1.01 ± 0.12                  |
| 模型     | 3        | 0.29 ± 0.04*                 | 1.12 ± 0.11*                  | 0.17 ± 0.03*                 | 10.32 ± 0.96*                |
| ZJTF-L | 3        | 0.45 ± 0.04 <sup>△</sup>     | 0.72 ± 0.07 <sup>△△</sup>     | 0.23 ± 0.05 <sup>△</sup>     | 7.65 ± 0.75 <sup>△</sup>     |
| ZJTF-H | 3        | 0.65 ± 0.07 <sup>△△▲</sup>   | 0.63 ± 0.10 <sup>△△▲▲</sup>   | 0.50 ± 0.06 <sup>△△▲▲</sup>  | 3.86 ± 0.89 <sup>△△▲▲</sup>  |
| SCFAs  | 3        | 0.76 ± 0.09 <sup>△△▲▲○</sup> | 0.42 ± 0.05 <sup>△△▲▲○○</sup> | 0.60 ± 0.04 <sup>△△▲▲○</sup> | 2.71 ± 0.35 <sup>△△▲▲○</sup> |

注：与空白组比较，\**P*<0.01；与模型组比较，<sup>△</sup>*P*<0.05，<sup>△△</sup>*P*<0.01；与 ZJTF-L 组比较，<sup>▲</sup>*P*<0.05，<sup>▲▲</sup>*P*<0.01；与 ZJTF-H 组比较，<sup>○</sup>*P*<0.05，<sup>○○</sup>*P*<0.01

失司, 肠道菌群无以滋养, 有益菌减少而条件致病菌增多, 结构紊乱甚至部分菌群易位<sup>[18]</sup>。水谷精微四布失调, 精化为浊气, 聚于脉道。脉道不利, 气阻难行, 血液瘀滞, 久之化为浊毒, 不断侵袭全身血脉, 终致消渴脉痹<sup>[19]</sup>, 甚至消渴合并中风。根据 DM 血管内皮功能障碍“气阴两虚, 瘀毒阻络”的基本病机, 课题组探索出具有“滋阴益气、活血化瘀解毒”功效的 ZJTF (前期命名为“滋阴活血解毒方”“降糖通脉方”)。该方由熟地黄、黄芪、枸杞子、山茱萸、地龙、川芎、丹参、水蛭、石菖蒲和黄连组成。研究表明<sup>[20]</sup>, 地黄多糖可调节糖脂代谢, 提高 GLP-1 含量, 以熟地黄为君, 可滋肝肾之阴。黄芪为臣, 补气助血运行, 其富含的黄芪总黄酮可调节血脂水平、清除超氧化物, 改善动脉粥样硬化<sup>[21]</sup>。枸杞子、山茱萸可滋补肾阴, 增加胰岛素分泌, 恢复 NO 和 ET-1 的动态平衡<sup>[22, 23]</sup>。川芎、丹参、水蛭、地龙作为破血逐瘀、行气通络的代表性中药, 具有显著的抗血栓、抗凝血、保护血管内皮细胞作用<sup>[24-26]</sup>。佐以石菖蒲化痰开窍, 黄连清热解毒, 发挥调节免疫炎症的药理作用<sup>[27, 28]</sup>。10 味药合用, 共奏滋阴益气、活血化瘀解毒之功。临床证实, ZJTF 在治疗 T2DM 及其血管并发症有显著的效果, 总有效率高达 87.5%<sup>[29]</sup>。动物及细胞实验表明, 体内持续的高糖状态会引起并加速血管内皮细胞的损伤<sup>[12, 13]</sup>, 运用 ZJTF 可以下调 VCAM-1、ICAM-1 表达; 抑制 T2 DM 中 MCP-1、NF- $\kappa$ B p65 的表达, 降低炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等水平<sup>[30, 31]</sup>。

研究发现, 基因敲除 GPR43 的大鼠出现胰岛  $\beta$  细胞数量减少、胰岛素分泌降低, 糖耐量受损的症状<sup>[32]</sup>。SCFAs 可结合 GPR43, 刺激肠内分泌 L 细胞以增强胰高血糖素样肽-1 的释放, 从而促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素, 降低血糖<sup>[33]</sup>, 另外, 分布在脂肪组织中的 GPR43 能够通过激活血浆脂蛋白脂肪酶的活性来促进甘油三酯转化为游离脂肪酸, 促进脂肪分解, 从而抑制高脂血症<sup>[34]</sup>。这些结果表明了 GPR43 是治疗 T2 DM 的潜在靶点。T2 DM 及其血管病变属于慢性低度炎症疾病<sup>[35]</sup>。过多促炎细胞因子的产生和黏附分子的表达是 T2 DM 血管内皮损伤发展的两个重要步骤<sup>[36]</sup>。NF- $\kappa$ B 作为最常见的炎症信号通路之一, 介导多种促炎基因的转录, 并在免疫和炎症级联反应中起关键作用。IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子能够促使 I $\kappa$ B 降解来激活 NF- $\kappa$ B。NF- $\kappa$ B 激活后又可促进炎症因子、NO 的释放, 还可以介导胰岛  $\beta$  细胞凋亡<sup>[37]</sup>。血糖过高会诱导活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 的产生和磷酸化 I $\kappa$ B $\alpha$  的

多泛素化, 从而导致 NF- $\kappa$ B 的激活和各种炎症细胞因子的表达<sup>[38]</sup>。有学者发现,  $\beta$ -arrestin-2 可以调节 GPCRs 的脱敏、内化、细胞内信号传导和再循环; GPCRs 被相关激酶磷酸化激活后, 与  $\beta$ -arrestin-2 结合, 直接结合并阻断 I- $\kappa$ B $\alpha$  的磷酸化和降解, 最终抑制 NF- $\kappa$ B 的活性<sup>[39]</sup>。

本研究旨在探讨 ZJTF 治疗 T2 DM 血管内皮功能障碍的作用机制。验证了前、后期分阶段喂养高脂饲料、中期多次腹腔注射 STZ 的方法建立 T2 DM 血管内皮损伤模型的方法。本研究以二甲双胍联合阿托伐他汀为对照组, 比较组方降血糖、调节血管内皮功能、减轻炎症反应的效果。二甲双胍作为临床治疗 T2 DM 的一线首选药物, 可减少 T2 DM 患者心血管事件的发生率, 还可以影响人体的肠道微生物结构, 同时改变了部分治疗时间段受试者血清 SCFAs 的含量<sup>[40]</sup>, 这与 SCFAs-GPR43 的部分机制相关。他汀类药物作为心血管事件的一级及二级预防用药, 可直接激活 eNOs 促进内皮细胞迅速释放 NO 和抑制 ET-1 发挥抗氧化作用从而达到内皮保护作用<sup>[41]</sup>。SCFAs 作为 GPR43 的配体, 应用其来干预基因敲除的 GPR43 大鼠, 能够增加 GPR43 的表达, 抑制其下游脂肪细胞中胰岛素信号通路<sup>[32]</sup>。由于本研究未设置激动剂组, 因此以 SCFAs (乙酸钠、丙酸钠、丁酸钠按比例混合) 为对照组, 验证 GPR43 /  $\beta$ -arrestin-2 / I $\kappa$ B $\alpha$  / NF- $\kappa$ B 通路的可行性。结果显示 ZJTF 具有明显降血糖、抑制炎症反应、改善血管内皮功能障碍的作用, 且 ZJTF 与 SCFAs 组调节通路的结果一致, 能增加 GPR43、I $\kappa$ B $\alpha$  表达, 抑制  $\beta$ -arrestin-2、NF- $\kappa$ B 的表达。

综上所述, ZJTF 对 T2 DM 血管内皮功能障碍具有改善作用, 其干预机制可能与调节 GPR43 /  $\beta$ -arrestin-2 / I $\kappa$ B $\alpha$  / NF- $\kappa$ B 通路、改善糖脂代谢、减少了炎症反应等有关。这也为临床治疗 DM 血管并发症提供一些新的思路。

**利益冲突:** 本文作者声明不存在任何与本研究相关的利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] 赵能江, 张智海, 陈薇, 等. 《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》亮点解读及糖尿病中医指南分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41 (6): 652-655.
- [2] 张雨辰, 张雅琴. 糖尿病类型及并发症的研究进展 [J]. 基因组学与应用生物学, 2021, 40 (2): 958-960.

- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37 (4): 311-398.
- [4] Casanova F, Adingupu DD, Adams F, et al. The impact of cardiovascular comorbidities and duration of diabetes on the association between microvascular function and glycaemic control [J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16 (1): 1-11.
- [5] Bayaraa O, Inman CK, Thomas SA, et al. Hyperglycemic conditions induce rapid cell dysfunction-promoting transcriptional alterations in human aortic endothelial cells [J]. Sci Rep, 2022, 12 (1): 1-13.
- [6] Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17 (1): 1-17.
- [7] 杨玥, 吴晓康. 中医药干预肠道菌群防治糖尿病的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27 (7): 219-227.
- [8] 李欣, 寇少杰, 李粉萍, 等. 肠道菌群与糖尿病微血管病变的研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31 (4): 303-308.
- [9] 朱婕, 曹宏, 王建中, 等. 糖尿病并发症与肠道菌群 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2021, 29 (3): 214-219.
- [10] Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism [J]. Gut microbes, 2016, 7 (3): 189-200.
- [11] Mckenzie CI, Mackay CR, Macia L. GPR43 - a prototypic metabolite sensor linking metabolic and inflammatory diseases [J]. Trends Endocrinol Metab, 2015, 26 (10): 511-512.
- [12] 颜佳博, 邓奕辉, 廖俞强, 等. 基于 RAGE/NF- $\kappa$ B/mTOR 信号通路探讨滋阴活血解毒方对 AGEs 诱导 VEC 损伤的干预作用 [J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37 (7): 719-722.
- [13] 李钰佳, 李定祥, 张熙, 等. 基于 AGEs/RAGE/NF- $\kappa$ B 通路探讨左归降糖通脉方对大鼠脑微血管内皮细胞损伤的保护作用 [J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42 (7): 1057-1063.
- [14] 韩旭, 王璇, 余芝, 等. STZ 制备糖尿病大鼠模型影响因素的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28 (5): 716-725.
- [15] Zhang M, Lv XY, Li J, et al. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model [J]. Exp Diabetes Res, 2008, 2008: 704045.
- [16] 贺石林, 王键, 王净净主编. 中医科研设计与统计学: 中医科研设计与统计方法 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2001: 64.
- [17] 郭文茜, 王琦, 郭刚, 等. 基于人体肠道菌群探讨“脾为后天之本” [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36 (9): 5165-5168.
- [18] 蔡昱哲, 邓奕辉, 李定祥, 等. 基于“态靶理论-调节肠道菌群”探讨中医药防治 2 型糖尿病的新策略 [J]. 中医药学报, 2023, 51 (2): 1-5.
- [19] 远佳瑶, 符宇, 冯志海, 等. 基于“脾-陈气-脉积”探讨糖尿病早期动脉粥样硬化病因病机 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27 (8): 1210-1212, 1265.
- [20] 陈金鹏, 张克霞, 刘毅, 等. 地黄化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52 (6): 1772-1784.
- [21] 张施僊, 刘海龙, 王瑞琼, 等. 黄芪化学成分和药理作用及 Q-marker 预测分析 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32 (4): 410-419.
- [22] 宋艳梅, 张启立, 崔治家, 等. 枸杞子化学成分和药理作用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 华西药理学杂志, 2022, 37 (2): 206-213.
- [23] 崔永霞, 王利丽, 孙孝亚, 等. 山茱萸环烯醚萜苷类成分的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36 (5): 2869-2874.
- [24] 任伟光, 郭丽丽, 张翠英. 川芎的研究进展及质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23 (9): 3307-3314.
- [25] 冯科冉, 李伟霞, 王晓艳, 等. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53 (2): 609-618.
- [26] 姜秋, 王玲娜, 刘谦, 等. 水蛭的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47 (21): 5806-5816.
- [27] 武雪扬, 崔德芝. 黄连素调节肠道菌群治疗 2 型糖尿病的机制研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34 (12): 1467-1470.
- [28] 石坚宏, 姬丽婷, 骆启晗, 等. 石菖蒲化学成分、药理作用及质量标志物预测分析研究进展 [J]. 中成药, 2021, 43 (5): 1286-1290.
- [29] 邓奕辉, 喻嵘, 陈大舜. 降糖通脉方治疗糖尿病合并脑梗死 32 例临床观察 [J]. 湖南中医学院学报, 2004 (5): 40-42.
- [30] 邓奕辉, 李定祥, 喻嵘, 等. 滋阴活血解毒中药对血管内皮细胞损伤的保护作用 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15 (6): 27-29.
- [31] 李钰佳, 李定祥, 马钟丹妮, 等. 左归降糖通脉方含药血清对晚期糖基化终末产物诱导脑微血管内皮细胞损伤的影响 [J]. 中医杂志, 2019, 60 (3): 237-241.
- [32] Mcnelis JC, Lee YS, Mayoral R, et al. GPR43 potentiates  $\beta$ -Cell function in obesity [J]. Diabetes, 2015, 64 (9): 3203-3217.
- [33] Yao Y, Cai X, Fei W, et al. The role of short-chain fatty acids in immunity, inflammation and

metabolism[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022, 62 (1): 1-12.

[34] Kimura I, Ozawak, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43[J]. Nat Commun, 2013, 4: 1829.

[35] Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology[J]. J Clin Invest, 2017, 127 (1): 14-23.

[36] Li M, van Esch BCAM, Wagenaar GTM, et al. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 831: 52-59.

[37] Meyerovich K, Ortis F, Cardozo AK. The non-canonical NF-κB pathway and its contribution to β-cell failure in diabetes [J]. J Mol Endocrinol, 2018, 61 (2): F1-F6.

[38] Kracht M, Müller-Ladner U, Schmitz ML. Mutual regulation of metabolic processes and proinflammatory NF-κB signaling [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146 (4): 694-705.

[39] Lee SU, In HJ, Kwon MS, et al. β-Arrestin 2 mediates G protein-coupled receptor 43 signals to nuclear factor-κB [J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36(11): 1754-1759.

[40] Mueller NT, Differding MK, Zhang M, et al. Metformin affects gut microbiome composition and function and circulating short-chain fatty acids: a randomized trial[J]. Diabetes Care, 2021, 44 (7): 1462-1471.

[41] 刘依依, 张强, 徐立. 阿托伐他汀对 Ox-LDL/β2 GP I /anti-β2 GP I 诱导的血管内皮功能紊乱的改善作用及其机制 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2022, 48 (2): 317-323.

(收稿: 2023-05-04 在线: 2023-11-17)  
责任编辑: 汤 静

《中国中西医结合杂志》第九届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 雷 燕

顾 问 王永炎 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 唐由之 黄璐琦  
曹洪欣 屠呦呦 韩济生

编辑委员

于德泉 王一涛 王卫霞 王 伟 王 阶 王拥军 (上海) 王拥军 (北京) 王 舒 毛 威  
卞兆祥 方邦江 方敬爱 邓跃毅 叶文才 田金洲 史载祥 白彦萍 吕志平 朱立国 朱 兵  
朱明军 危北海 刘瓦利 刘龙涛 刘 平 刘 良 刘建平 刘建勋 刘保延 刘鲁明 齐清会  
安冬青 阮新民 孙汉董 孙 燕 阳 晓 花宝金 苏 励 李大金 李军祥 李国栋 李国勤  
李 恩 李焕荣 杨任民 杨宇飞 连 方 吴大嵘 吴万垠 吴正治 吴泰相 吴根诚 吴 烈  
张大钊 张卫东 张允岭 张永贤 张永祥 张荣华 张俊华 张亭栋 张敏州 张敏建 陆付耳  
陈士林 陈士奎 陈小野 陈立典 林志彬 林 谦 林瑞超 郁仁存 果德安 季 光 郑国庆  
赵一鸣 赵伟康 赵芳芳 胡义扬 胡晓梅 胡镜清 段金廛 侯凡凡 饶向荣 洪传岳 夏城东  
栗原博 (日本) 徐凤芹 徐 浩 凌昌全 高瑞兰 郭 军 郭 姣 郭 艳 郭赛珊 唐旭东  
黄光英 梅之南 崔 红 麻 柔 梁 春 梁挺雄 梁晓春 梁繁荣 董竞成 董福慧 谢竹藩  
谢明村 谢 恬 蔡定芳 蔡 晶 裴正学 廖福龙 衡先培 魏 玮 Ye-meng CHEN (意大利)  
Yung-chi CHENG (美国) Jia-lang HE (美国) Yong-ming LI (美国) Sheng-xing MA (美国)  
Qun-hao ZHANG (美国) Joseph ZHOU (美国) Mian-sheng ZHU (法国)

(以上名单按姓氏笔画为序, 编委工作单位信息在本刊网站首页“下载专区”公布, 网址: <http://www.cjim.cn/zxyjhcn/zxyjhcn/ch/index.aspx>)