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Δ

刘桂英*，牛　丽，常雪允，周秀云#（阜阳市妇女儿童医院产科，安徽 阜阳　236000）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）12-1476-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.12.11

摘　要　目的　基于核转录因子红系2相关因子2（Nrf2）/血红素加氧酶1（HO-1）/依赖还原型辅酶/醌氧化还原酶1（NQO1）信号通路探究芍药苷对妊娠期糖尿病（GDM）大鼠糖代谢、炎症、氧化应激的改善作用及潜在机制。**方法**　将以高脂高糖饲料喂养的雌性大鼠和以普通饲料喂养的雄性大鼠合笼，收集妊娠期大鼠，单次腹腔注射链脲佐菌素复制GDM模型。将造模成功的大鼠随机分为模型组，盐酸二甲双胍组（灌胃200 mg/kg盐酸二甲双胍），芍药苷低、高剂量组（分别灌胃45、90 mg/kg芍药苷），芍药苷+ML385组（灌胃90 mg/kg芍药苷并腹腔注射30 mg/kg Nrf2抑制剂ML385），每组12只；另取以普通饲料喂养的妊娠期大鼠12只，作为对照组。各组大鼠给予相应药物/生理盐水，每天1次，连续干预2周。检测其糖代谢指标[空腹血糖（FBG）、空腹胰岛素（FINS）、胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）]、血清炎症因子[白细胞介素6（IL-6）、肿瘤坏死因子α（TNF-α）]和肾组织氧化应激指标[超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）]水平，观察肾组织病理变化，并检测肾组织中Nrf2、HO-1、NQO1蛋白的表达情况。**结果**　与对照组相比，模型组大鼠肾组织病变明显，可见肾小球萎缩、肾小管上皮细胞水肿变性和大量炎症细胞浸润；FBG、FINS水平，HOMA-IR，血清IL-6、TNF-α水平，以及肾组织中MDA水平均显著升高（$P<0.05$）；肾组织中SOD、GSH-Px水平和Nrf2、HO-1、NQO1蛋白的表达水平均显著降低（$P<0.05$）。与模型组相比，芍药苷低、高剂量组大鼠肾组织病变有所减轻，上述各定量指标均显著改善，且芍药苷高剂量组的改善效果更优（$P<0.05$）；ML385可显著逆转芍药苷对上述指标的改善作用（$P<0.05$）。**结论**　芍药苷可改善GDM大鼠的糖代谢异常、炎症和肾组织氧化应激损伤，上述作用可能与激活Nrf2/HO-1/NOQ1信号通路有关。

关键词　芍药苷；妊娠期糖尿病；炎症；氧化应激；Nrf2/HO-1/NQO-1信号通路

Improvement effect and mechanism of paeoniflorin on glucose metabolism, inflammation and oxidative stress in rats with gestational diabetes mellitus

LIU Guiying, NIU Li, CHANG Xueyun, ZHOU Xiuyun (Dept. of Obstetrics, Fuyang Women and Children's Hospital, Anhui Fuyang 236000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the effect of paeoniflorin on glucose metabolism, inflammation and oxidative stress in rats with gestational diabetes mellitus (GDM) and its potential mechanism based on nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase-1 (HO-1)/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) signaling pathway. **METHODS** The female rats fed with high fat and high sugar diet and the male rats fed with an ordinary diet were caged, the successfully conceived rats were collected, and streptozotocin was injected intraperitoneally once to induce the GDM model. The successfully modeled rats were randomly divided into the model group, metformin hydrochloride group (200 mg/kg metformin by gavage), paeoniflorin low-, high-dose groups (45, 90 mg/kg paeoniflorin by gavage, respectively), paeoniflorin+ML385 group (90 mg/kg paeoniflorin by gavage and intraperitoneal injection of 30 mg/kg Nrf2 inhibitor ML385), with 12 rats in each group; in addition, another 12 conceived rats fed with an ordinary diet were selected as the control group. The rats in each drug group were given the corresponding drug/normal saline, once a day, for 2 consecutive weeks. Glucose metabolism indexes [fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR)], serum inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α)] and renal tissue oxidative stress indexes [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px)] were detected; the pathological changes of renal tissue were observed, and the protein expressions of Nrf2, HO-1 and NQO1 in renal tissue were detected. **RESULTS** Compared with the control

Δ**基金项目** 安徽省卫生健康委科研项目（No.AHWJ2022b118）

* **第一作者** 副主任医师。研究方向：妊娠期糖尿病诊治。E-mail：liuguiy637@163.com

\# **通信作者** 副主任医师。研究方向：产科疾病诊治。E-mail：13643347816@163.com

group, the renal tissue lesions of the model group were obvious, including glomerular atrophy, edema degeneration of renal tubular epithelial cells and a large number of inflammatory cell infiltration; the levels of FBG and FINS, HOMA-IR, the levels of IL-6 and TNF-α in serum, and the level of MDA in renal tissue were significantly increased ($P<0.05$), while the levels of SOD and GSH-Px and the protein expressions of Nrf2, HO-1 and NQO1 in renal tissue were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the model group, the renal tissue lesions of rats in paeoniflorin low-dose and high-dose groups were reduced, the above quantitative indexes were significantly improved, and the improvement effect was better in high-dose group ($P<0.05$), while ML385 could significantly reverse the improvement effect of paeoniflorin on the above indexes ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Paeoniflorin can improve the abnormal glucose metabolism, inflammation and oxidative stress damage of renal tissue in GDM rats, which may be related to the activation of Nrf2/HO-1/NOQ1 signaling pathway.

KEYWORDS paeoniflorin; gestational diabetes mellitus; inflammation; oxidative stress; Nrf2/HO-1/NQO-1 signaling pathway

妊娠期糖尿病（gestational diabetes mellitus，GDM）可对母婴健康造成严重危害，但其确切的发病机制尚未明确。研究报道，GDM的发生与胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）和胰岛β细胞功能障碍有关[1]。现有研究显示，IR和胰岛β细胞功能异常可能引发炎症反应和氧化应激，从而诱导GDM的发生发展，且IR还会进一步造成肾脏、肝脏等组织器官损伤[2-3]。因此，组织器官中炎症和氧化应激指标的变化可作为反映GDM发生发展的重要标志。核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）是氧化应激的重要调节因子，可通过诱导血红素加氧酶1（heme oxygenase-1，HO-1）和依赖还原型辅酶/醌氧化还原酶1（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：quinone oxidoreductase 1，NQO1）的表达来发挥抗氧化应激作用[4]，可见，Nrf2/HO-1/NQO1信号通路可能在机体抗氧化应激损伤中发挥至关重要的作用。同时有研究表明，GDM患者胎盘组织中Nrf2、HO-1的表达水平与IR相关，提示Nrf2/HO-1信号通路可能参与了GDM的发病过程[5]。

芍药苷是中药白芍的生物活性物质之一，具有抗炎、抗氧化等作用。已有研究证明，芍药苷可通过减少炎症因子分泌和抑制氧化反应来改善糖尿病肾病大鼠的肾损伤[6]。由于GDM肾损伤与糖尿病肾损伤的发病人群和发病机制均有不同，且GDM患者在妊娠前血糖正常，其糖尿病仅发生在妊娠期，多数患者分娩后血糖即可恢复正常[7]，故芍药苷能否用于治疗GDM肾损伤尚有待探究。基于此，本研究拟构建GDM大鼠模型，从Nrf2/HO-1/NQO1信号通路出发，初步探究芍药苷对GDM大鼠糖代谢、炎症和肾脏氧化应激的影响及潜在机制，以期为芍药苷在GDM肾损伤治疗领域的应用提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

DT480型全自动生化分析仪、RX50型光学显微镜均购自思科诺思生物科技（北京）有限公司；Feyond-A300型酶标仪、WFH-103型凝胶成像分析系统均购自北京泰泽嘉业科技发展有限公司。

1.2 主要药品与试剂

芍药苷原料药（批号2106-51-3，纯度≥99.90%）、化学发光显色试剂盒（批号6304-05）均购自武汉东康源科技有限公司；盐酸二甲双胍片（阳性对照，批号20211124，规格0.25 g）购自贵州天安药业股份有限公司；Nrf2抑制剂ML385原料药（批号MCK0192，纯度99.59%）、链脲佐菌素（批号MCK0318）、戊巴比妥钠（批号MCK19228）均购自南京北鱼生物科技有限公司；丙二醛（malondialdehyde，MDA）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）酶联免疫吸附测定（ELISA）试剂盒（批号分别为LG-14H、LG-19H、LG-27H、LS-391M、LS-304M）均购自四维加生物科技（武汉）有限公司；兔源Nrf2、HO-1、NQO1、β-肌动蛋白（β-actin）单克隆抗体和辣根过氧化物酶标记的羊抗兔免疫球蛋白G二抗（批号分别为BY-ER33042、BY-ER39122、BY-ER40113、BY-ER19257、BY-ER10035）均购自深圳市康初源有限公司；RIPA蛋白裂解液（批号M25194）、苏木精-伊红（HE）染色试剂盒（批号M29037）均购自北京祥生兴业科技有限公司。

1.3 实验动物与饲料

SPF级雌性SD大鼠（体重241～267 g）与SPF级雄性SD大鼠（体重307～364 g）均购自黄山益诺思生物技术有限公司，动物生产许可证号为SCXK（皖）2020-002。高脂高糖饲料（批号RD12492）、普通饲料（批号RL13621）均购自上海锐赛生物科技（集团）有限公司。所有大鼠均严格按照实验动物饲养原则饲养于温度（24±2）℃、相对湿度（45±5）%、昼夜时长1∶1的环境中，自由摄食、饮水。本研究经本医院伦理委员会批准，批准编号为动物LS2023（17）号。

2 方法

2.1 造模、分组与给药

96只雌性大鼠以高脂高糖饲料（含普通饲料54.6%、猪油16.9%、蔗糖14%、酪蛋白10.2%、预混料2.1%、麦芽糊精2.2%）喂养，48只雄性大鼠以普通饲料喂养。8周后，将雌性大鼠和雄性大鼠按2∶1的比例合笼，以雌性大鼠检出阴道栓为受孕成功，记为妊娠第1天。参照文献[8]的方法，于妊娠第1天给予大鼠单次腹腔注射链脲佐菌素35 mg/kg，3 d后检测其空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）水平，若超过13.5 mmol/L则表示GDM模型复制成功。选取造模成功的妊娠期大鼠60只，随机分为模型组、盐酸二甲双胍组、芍药苷低剂量组、芍药苷高剂量组、芍药苷+ML385组，每组12只。另取均以普通饲料饲养8周的雌性大鼠和雄性大鼠按2∶1的比例合笼，选取受孕成功的妊娠期大鼠12只作为对照组。

盐酸二甲双胍组大鼠灌胃盐酸二甲双胍200 mg/kg（将盐酸二甲双胍以生理盐水溶解，制成质量浓度为20 mg/mL的混悬液，按10 mL/kg灌胃）[9]；芍药苷低、高剂量组大鼠分别灌胃芍药苷45、90 mg/kg（将芍药苷以生理盐水溶解，制成质量浓度分别为4.5、9.0 mg/mL的混悬液，按10 mL/kg灌胃）[10]；芍药苷+ML385组大鼠灌胃芍药苷90 mg/kg并腹腔注射ML385 30 mg/kg（芍药苷药液的配制和灌胃方法同前；将ML385以生理盐水溶解，制成质量浓度为3 mg/mL的溶液，按10 mL/kg腹腔注射）[11]；模型组和对照组大鼠均按10 mL/kg灌胃生理盐水；每天1次，持续2周。

2.2 大鼠糖代谢指标及血清炎症因子水平检测

末次给药后，大鼠禁食不禁水12 h，经戊巴比妥钠麻醉后，于腹主动脉取血。一部分全血样品以全自动生化分析仪检测FBG和空腹胰岛素（fasting insulin，FINS）水平，并计算胰岛素抵抗指数（insulin resistance index，HOMA-IR）：HOMA-IR＝FBG×FINS/22.5[12]。剩余全血样品经静置、离心后收集上层血清，参照ELISA试剂盒说明书方法操作，以酶标仪检测IL-6、TNF-α水平。

2.3 大鼠肾组织病理变化观察

取血后，颈椎脱臼处死大鼠，打开腹腔，分离肾组织。一部分肾组织于－80 ℃下保存，备用；另一部分经清洗后置于4%多聚甲醛中固定，随后经乙醇梯度脱水、石蜡包埋、切片（厚度约4 μm），按HE染色试剂盒说明书方法操作，使用显微镜观察各组大鼠肾组织的病理变化。

2.4 大鼠肾组织中氧化应激指标检测

取“2.3”项下各组大鼠冻存的肾组织适量，制备组织匀浆，以7 400 r/min离心，取上清液，参照ELISA试剂盒说明书方法操作，以酶标仪检测其肾组织中SOD、MDA、GSH-Px水平。

2.5 大鼠肾组织中Nrf2、HO-1、NQO1蛋白表达检测

取“2.3”项下各组大鼠冻存的肾组织适量，加入RIPA蛋白裂解液裂解、离心，取上清液，蛋白经定量、变性后进行电泳分离、转膜、封闭；以PBST缓冲液洗膜后，加入Nrf2、HO-1、NQO1、β-actin一抗（稀释比例分别为1∶920、1∶920、1∶1 030、1∶1 240），4 ℃下孵育过夜；以PBST缓冲液洗膜后，加入相应二抗（稀释比例为1∶3 400），37 ℃下孵育2 h；以PBST缓冲液洗膜后，运用化学发光显色试剂显色，置于凝胶成像系统下成像。以β-actin为内参，计算各组大鼠肾组织中Nrf2、HO-1、NQO1蛋白的表达水平。

2.6 统计学方法

采用SPSS 24.0软件对数据进行统计分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用SNK-q检验。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 芍药苷对GDM大鼠糖代谢指标的影响

与对照组相比，模型组大鼠FBG、FINS水平和HOMA-IR均显著升高（$P<0.05$）；与模型组相比，芍药苷低、高剂量组和盐酸二甲双胍组大鼠FBG、FINS水平和HOMA-IR均显著降低，且芍药苷高剂量组的改善效果显著优于低剂量组（$P<0.05$）；与芍药苷高剂量组相比，盐酸二甲双胍组大鼠FBG、FINS水平和HOMA-IR未有明显变化（$P>0.05$），而芍药苷+ML385组大鼠FBG、FINS水平和HOMA-IR均显著升高（$P<0.05$）。结果见表1。

表1 各组大鼠糖代谢指标水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=12$）

组别	FBG/(mmol/L)	FINS/(mU/L)	HOMA-IR
对照组	5.49±1.01	1.31±0.19	0.32±0.06
模型组	16.23±2.05^{a}	3.69±0.38^{a}	2.66±0.37^{a}
芍药苷低剂量组	12.47±1.55^{b}	2.51±0.24^{b}	1.39±0.22^{b}
芍药苷高剂量组	8.98±1.23^{bc}	1.58±0.17^{bc}	0.63±0.11^{bc}
盐酸二甲双胍组	8.83±1.16^{b}	1.60±0.16^{b}	0.63±0.10^{b}
芍药苷+ML385组	11.74±1.42^{d}	2.18±0.34^{d}	1.14±0.18^{d}

a：与对照组相比，$P<0.05$；b：与模型组相比，$P<0.05$；c：与芍药苷低剂量组相比，$P<0.05$；d：与芍药苷高剂量组相比，$P<0.05$。

3.2 芍药苷对GDM大鼠血清炎症因子水平的影响

与对照组相比，模型组大鼠血清IL-6、TNF-α水平均显著升高（$P<0.05$）；与模型组相比，芍药苷低、高剂量组和盐酸二甲双胍组大鼠血清IL-6、TNF-α水平均显

著降低，且芍药苷高剂量组的改善效果显著优于低剂量组（$P<0.05$）；与芍药苷高剂量组相比，盐酸二甲双胍组大鼠血清IL-6、TNF-α水平未有明显变化（$P>0.05$），而芍药苷+ML385组大鼠血清IL-6、TNF-α水平均显著升高（$P<0.05$）。结果见表2。

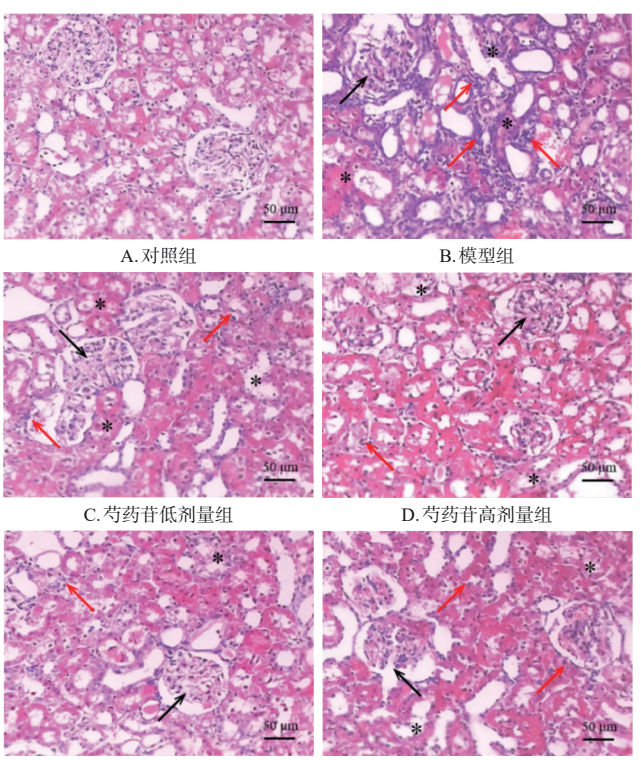
表2　各组大鼠血清炎症因子水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=12$）

组别	IL-6/（ng/L）	TNF-α/（ng/L）
对照组	27.19±3.08	41.37±3.03
模型组	116.08±13.50[a]	92.54±10.45[a]
芍药苷低剂量组	70.67±8.06[b]	69.28±8.66[b]
芍药苷高剂量组	38.52±5.35[bc]	48.33±4.35[bc]
盐酸二甲双胍组	40.03±6.01[b]	49.50±5.02[b]
芍药苷+ML385组	68.92±7.58[d]	70.49±7.68[d]

a：与对照组相比，$P<0.05$；b：与模型组相比，$P<0.05$；c：与芍药苷低剂量组相比，$P<0.05$；d：与芍药苷高剂量组相比，$P<0.05$。

3.3　芍药苷对GDM大鼠肾组织病理变化的影响

对照组大鼠肾组织、肾小球、肾小管上皮细胞均正常，未见病理损伤；模型组大鼠肾组织病变明显，肾小球萎缩，肾小管上皮细胞水肿变性，并可见大量炎症细胞浸润；与模型组相比，芍药苷低、高剂量组和盐酸二甲双胍组大鼠肾组织病变逐渐减轻，且芍药苷高剂量组和盐酸二甲双胍组大鼠肾组织病理形态相近，病变减轻更明显；与芍药苷高剂量组相比，芍药苷+ML385组大鼠肾组织病变较为严重。结果见图1。



A.对照组　B.模型组　C.芍药苷低剂量组　D.芍药苷高剂量组　E.盐酸二甲双胍组　F.芍药苷+ML385组

黑色箭头：萎缩肾小球；红色箭头：炎症细胞浸润；星号：肾小管上皮细胞水肿变性。

图1　各组大鼠肾组织病理变化的显微图（HE染色）

3.4　芍药苷对GDM大鼠肾组织氧化应激指标的影响

与对照组相比，模型组大鼠肾组织中MDA水平显著升高（$P<0.05$），SOD、GSH-Px水平显著降低（$P<0.05$）；与模型组相比，芍药苷低、高剂量组和盐酸二甲双胍组大鼠肾组织中MDA水平均显著降低（$P<0.05$），SOD、GSH-Px水平均显著升高，且芍药苷高剂量组的改善效果显著优于低剂量组（$P<0.05$）；与芍药苷高剂量组相比，盐酸二甲双胍组大鼠肾组织中MDA、SOD、GSH-Px水平未有明显变化（$P>0.05$），而芍药苷+ML385组大鼠肾组织中MDA水平显著升高（$P<0.05$），SOD、GSH-Px水平显著降低（$P<0.05$）。结果见表3。

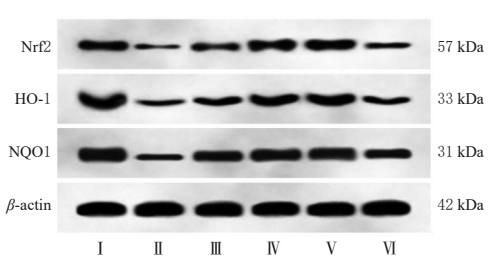
表3　各组大鼠肾组织中氧化应激指标水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=12$）

组别	MDA/（nmol/mg）	SOD/（U/mg）	GSH-Px/（U/mg）
对照组	2.13±0.25	21.48±3.02	18.75±2.71
模型组	15.33±2.21[a]	5.15±1.13[a]	6.49±1.12[a]
芍药苷低剂量组	10.51±1.72[b]	8.76±1.42[b]	10.32±1.48[b]
芍药苷高剂量组	6.48±0.97[bc]	12.05±1.86[bc]	13.26±1.94[bc]
盐酸二甲双胍组	6.21±0.92[b]	12.11±1.72[b]	13.99±1.86[b]
芍药苷+ML385组	9.23±1.28[d]	8.86±1.29[d]	11.01±1.63[d]

a：与对照组相比，$P<0.05$；b：与模型组相比，$P<0.05$；c：与芍药苷低剂量组相比，$P<0.05$；d：与芍药苷高剂量组相比，$P<0.05$。

3.5　芍药苷对GDM大鼠肾组织Nrf2、HO-1、NQO1蛋白表达的影响

与对照组相比，模型组大鼠肾组织中Nrf2、HO-1、NQO1蛋白的表达水平均显著降低（$P<0.05$）；与模型组相比，芍药苷低、高剂量组和盐酸二甲双胍组大鼠肾组织中Nrf2、HO-1、NQO1蛋白的表达水平均显著升高，且芍药苷高剂量组的改善效果显著优于低剂量组（$P<0.05$）；与芍药苷高剂量组相比，盐酸二甲双胍组大鼠肾组织中Nrf2、HO-1、NQO1蛋白表达水平未有明显变化（$P>0.05$），而芍药苷+ML385组大鼠肾组织中Nrf2、HO-1、NQO1蛋白的表达水平均显著降低（$P<0.05$）。结果见图2、表4。



Ⅰ：对照组；Ⅱ：模型组；Ⅲ：芍药苷低剂量组；Ⅳ：芍药苷高剂量组；Ⅴ：盐酸二甲双胍组；Ⅵ：芍药苷+ML385组。

图2　各组大鼠肾组织中Nrf2、HO-1、NQO1蛋白表达的电泳图

表4　各组大鼠肾组织Nrf2、HO-1、NQO1蛋白表达水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=12$）

组别	Nrf2/β-actin	HO-1/β-actin	NQO1/β-actin
对照组	0.63±0.09	0.92±0.15	0.85±0.12
模型组	0.23±0.04[a]	0.28±0.04[a]	0.30±0.04[a]
芍药苷低剂量组	0.49±0.07[b]	0.42±0.06[b]	0.52±0.06[b]
芍药苷高剂量组	0.75±0.13[bc]	0.76±0.10[bc]	0.70±0.11[bc]
盐酸二甲双胍组	0.74±0.11[b]	0.79±0.13[b]	0.72±0.10[b]
芍药苷+ML385组	0.36±0.05[d]	0.40±0.09[d]	0.49±0.06[d]

a：与对照组相比，$P<0.05$；b：与模型组相比，$P<0.05$；c：与芍药苷低剂量组相比，$P<0.05$；d：与芍药苷高剂量组相比，$P<0.05$。

4　讨论

机体糖代谢异常可诱导大量氧自由基释放，引发氧化应激从而使组织结构受损，并进一步诱发炎症反应，最终造成多器官受损[2-3]。因此，在GDM的治疗中，临床应关注患者体内各炎症和氧化应激指标的异常改变，防止组织器官受损。MDA是氧化应激产物，其水平变化可一定程度反映组织氧化应激受损程度；SOD和GSH-Px是机体主要的抗氧化酶，能共同作用以清除体内堆积的氧自由基[13]。本研究结果显示，与对照组相比，GDM模型大鼠FBG水平升高，FINS分泌增加，HOMA-IR上升，肾组织出现肾小球萎缩、肾小管上皮细胞水肿变性、大量炎症细胞浸润等明显病理改变，提示模型大鼠出现IR，且肾组织受损；与此同时，模型组大鼠肾组织中MDA水平显著升高，SOD、GSH-Px水平均显著降低，提示大鼠体内发生了氧化应激，机体抗氧化能力减弱。研究指出，氧化应激可诱导活性氧和炎症因子的释放，诱发的炎症反应将进一步导致机体对胰岛素分泌不敏感，从而引起IR[14]。本研究结果显示，与对照组相比，模型组大鼠血清炎症因子IL-6、TNF-α水平均显著升高，提示GDM模型大鼠体内存在炎症反应。

Nrf2可参与调控组织中抗氧化酶的表达，减轻氧化应激造成的组织损伤。正常情况下，Nrf2多在肾、肝等解毒器官中表达，通过与特异性受体Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1结合而发挥抑制氧化应激的作用，是机体抗氧化应激的重要参与蛋白之一；当氧化应激发生时，Nrf2可促进HO-1、NQO1等抗氧化蛋白的表达，以减轻组织器官的受损程度[15]。研究证实，Nrf2/HO-1/NOQ1信号通路的活化可增强细胞的抗氧化应激能力，抑制氧化应激和炎症，从而减轻肾组织受损程度，在缓解糖尿病模型动物肾功能损伤及提高糖尿病模型动物抗氧化应激能力等方面具有重要作用[16-17]。本研究结果显示，模型组大鼠肾组织中Nrf2/HO-1/NOQ1信号通路相关蛋白的表达水平均较对照组显著降低，提示GDM可诱导氧化应激发生，并抑制Nrf2/HO-1/NOQ1信号通路激活，从而造成肾组织损伤。

芍药苷具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤的作用，且不良反应少，因此常被用于治疗肿瘤及氧化应激所引起的多种器官损伤[18]。研究证实，芍药苷可抑制活性氧释放和炎症因子分泌，从而减轻糖尿病所致的肾损伤[19]。本研究通过构建GDM大鼠模型，拟初步验证芍药苷能否通过调控Nrf2/HO-1/NOQ1信号通路来减轻模型大鼠的炎症和氧化应激反应。结果显示，与模型组相比，芍药苷低、高剂量组大鼠的MDA、IL-6、TNF-α、FBG、FINS水平和HOMA-IR均显著降低，SOD、GSH-Px水平和Nrf2/HO-1/NOQ1信号通路相关蛋白的表达水平均显著升高，而Nrf2抑制剂ML385可逆转芍药苷对GDM大鼠炎症和氧化应激的改善作用，表明芍药苷可能通过激活Nrf2/HO-1/NOQ1信号通路来抑制GDM大鼠炎症和肾脏氧化应激。

综上所述，芍药苷可改善GDM大鼠的糖代谢异常、炎症和肾组织氧化应激损伤，上述作用可能与激活Nrf2/HO-1/NOQ1信号通路有关。本研究可为芍药苷用于临床治疗GDM提供参考依据。

参考文献

[1] THILAK S, RAJENDRA A, GANESH V. Association of obesity and insulin resistance to gestational diabetes mellitus[J]. Bioinformation, 2023, 19(2): 211-214.

[2] WANG P, MA H H, HOU X Z, et al. N-acetyl-L-cysteine ameliorates gestational diabetes mellitus by inhibiting oxidative stress[J]. Biotechnol Appl Biochem, 2023, 70(3): 1128-1136.

[3] LIANG W J, FENG Y Y, YANG D M, et al. Oral probiotics increased the proportion of Treg, Tfr, and Breg cells to inhibit the inflammatory response and impede gestational diabetes mellitus[J]. Mol Med, 2023, 29(1): 122.

[4] LU Q, ZHANG Y, ZHAO C, et al. Copper induces oxidative stress and apoptosis of hippocampal neuron via pCREB/BDNF and Nrf2/HO-1/NQO1 pathway[J]. J Appl Toxicol, 2022, 42(4): 694-705.

[5] 王丽. 妊娠期糖尿病患者胎盘组织Nrf2/HO-1通路表达及其意义[J]. 中国医学创新, 2022, 19(34): 155-158.
WANG L. Expression and significance of Nrf2/HO-1 pathway in placenta of gestational diabetes mellitus[J]. Med Innov China, 2022, 19(34): 155-158.

[6] 赵洪霄，李英，张金颖，等. 芍药苷对糖尿病肾病模型大鼠肾脏的保护作用及作用机制[J]. 中国药业, 2022, 31(3): 31-35.
ZHAO H X, LI Y, ZHANG J Y, et al. Protective effect

and mechanism of paeoniflorin on kidney of diabetic nephropathy rats[J]. China Pharm, 2022, 31(3): 31-35.

[7] SIMMONS D, IMMANUEL J, HAGUE W M, et al. Treatment of gestational diabetes mellitus diagnosed early in pregnancy[J]. N Engl J Med, 2023, 388(23): 2132-2144.

[8] 许梦丽,徐琼,崔翠,等. 灵芝多糖对妊娠期糖尿病大鼠肝脏损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(20): 3242-3245.
XU M L, XU Q, CUI C, et al. Protective effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on liver injury[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(20): 3242-3245.

[9] 聂晓霞,王翠香. 葛根素提取物改善妊娠期糖尿病大鼠的氧化应激损伤[J]. 现代食品科技, 2021, 37(2): 44-48, 63.
NIE X X, WANG C X. Puerarin improves oxidative stress in rats with gestational diabetes mellitus[J]. Mod Food Sci Technol, 2021, 37(2): 44-48, 63.

[10] 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.
LI S S, TIAN C Y, ZHANG G W, et al. Study on improvement effects and mechanism of paeoniflorin on myocardial injury in type 2 diabetic model rats[J]. China Pharm, 2021, 32(23): 2846-2853.

[11] 凌林,佟晶,曾良. 芍药苷通过激活Nrf2/Keap1信号通路改善脓毒症急性肺损伤的研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2020, 51(5): 664-669.
LING L, TONG J, ZENG L. Paeoniflorin improves acute lung injury in sepsis by activating Nrf2/Keap1 signaling pathway[J]. J Sichuan Univ Med Sci Ed, 2020, 51(5): 664-669.

[12] 杨娜,肖颖,刘静云. 茯苓多糖调控SIRT1/FOXO3a通路对妊娠糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(8): 1371-1375.
YANG N, XIAO Y, LIU J Y. Impact of Poria polysaccharides on insulin resistance in gestational diabetic rats by regulating SIRT1/FOXO3a pathway[J]. Chin J Birth Health Hered, 2022, 30(8): 1371-1375.

[13] ZHENG F, WANG Y Z, WU Y X, et al. Effect of stabilization malvids anthocyanins on the gut microbiota in mice with oxidative stress[J]. J Food Biochem, 2021, 45(12): 4892-4902.

[14] GUO T W, PAN Y, YANG L, et al. Flavonoid compound from *Agrimonia pilosa* Ledeb improves adipose insulin resistance by alleviating oxidative stress and inflammation [J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23(1): 322.

[15] G BARDALLO R, PANISELLO-ROSELLÓ A, SANCHEZ-NUNO S, et al. Nrf2 and oxidative stress in liver ischemia/reperfusion injury[J]. FEBS J, 2022, 289(18): 5463-5479.

[16] TAWFIK M K, MAKARY S, KESHAWY M M. Upregulation of antioxidant nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and its dependent genes associated with enhancing renal ischemic preconditioning renoprotection using levosimendan and cilostazol in an ischemia/reperfusion rat model[J]. Arch Med Sci, 2021, 17(6): 1783-1796.

[17] HUANG F, WANG X, XIAO G F, et al. Loganin exerts a protective effect on ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury by regulating JAK2/STAT3 and Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. Drug Dev Res, 2022, 83(1): 150-157.

[18] 张育贵,张淑娟,边甜甜,等. 芍药苷药理作用研究新进展[J]. 中草药, 2019, 50(15): 3735-3740.
ZHANG Y G, ZHANG S J, BIAN T T, et al. New progress in pharmacological action of paeoniflorin[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(15): 3735-3740.

[19] 李新玉,邵云侠,王坤,等. 芍药苷减轻糖尿病小鼠肾组织炎症与JAK2/STAT3信号通路的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(7): 1026-1032.
LI X Y, SHAO Y X, WANG K, et al. Effect of paeoniflorin on preventing inflammation in diabetic mice kidneys and its relationship with JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Acta Univ Med Anhui, 2018, 53(7): 1026-1032.

(收稿日期:2023-11-21 修回日期:2024-05-09)
(编辑:张元媛)