

## 金钗石斛多糖调节 Plin5 介导心肌细胞脂肪酸 $\beta$ 氧化改善糖尿病大鼠心肌损伤

李继舟<sup>1)</sup>, 李宏伟<sup>1)</sup>, 汤胜宇<sup>1)</sup>, 姜泽军<sup>1)</sup>, 郭萌萌<sup>1)</sup>, 李雅甜<sup>1)</sup>, 杨红玲<sup>2)</sup>  
(1)大理大学临床医学院, 云南 大理 671003;  
2)云南省第三人民医院心血管内科, 云南 昆明 650011)

**[摘要]** 目的 从 Plin5 调节心肌细胞脂肪酸  $\beta$  氧化信号通路探究金钗石斛多糖干预糖尿病大鼠心肌损伤的作用机制。方法 清洁级雄性 SD 大鼠共 72 只, 将其分为正常组( $n = 10$ )以及造模组( $n = 62$ ), 正常组给予普通饲料喂养, 造模组给予高脂高糖饮食 2 月+一次性 STZ 注射构建糖尿病心肌损伤动物模型, 构建模型成功后, 将造模组 SD 大鼠分为 5 组, 分别为模型组、单硝酸异山梨酯片组、金钗石斛多糖低剂量组、中剂量组和高剂量组( $n = 10$ ), 药物治疗 4 周后, 处死大鼠, 收集心脏, 检测心肌组织病理学(HE 和 Masson 染色)、心脂质含量(TG、TC、HDL-C 和 LDL-C)、心肌炎性因子(IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ )和抗氧化指标(SOD、GSH、MDA 和 ROS), 收集血液检测心功能、胰岛素和血糖水平, 采用 Western blot 检测心肌组织中 Plin5、SCD1、CPT1A、ACOX1 和 PPAR $\alpha$  蛋白表达特点。结果 组织病理学 HE 和 Masson 染色显示正常组大鼠的心肌纤维整齐排列, 模型组大鼠出现心肌纤维断裂, 与模型组相比, 金钗石斛多糖各治疗组可见不同程度减轻; 相较于正常组, 模型组血糖和胰岛素抵抗指数升高( $P < 0.05$ ), 胰岛素下降( $P < 0.05$ ), 相较于模型组, 金钗石斛多糖 3 个组血糖和胰岛素抵抗指数降低( $P < 0.05$ ), 低剂量组、中剂量和硝酸异山梨酯片组胰岛素水平没有升高( $P > 0.05$ ), 金钗石斛多糖高剂量组胰岛素含量升高( $P < 0.05$ ); 相较于正常组, 模型组 TG、TC 和 LDL-C 升高( $P < 0.05$ ), HDL-C 降低( $P < 0.05$ ), 相较于模型组, 金钗石斛多糖治疗组以及阳性药物组 TG、TC 和 LDL-C 降低( $P < 0.05$ ), HDL-C 升高( $P < 0.05$ ); 相较于正常组, 模型组 AST、CK、CK-MB、LDH、a-HBDH 以及 CTnl 升高( $P < 0.05$ ), 相较于模型组, 金钗石斛多糖 3 个治疗组和阳性药物组上述 6 个指标降低( $P < 0.05$ ); 相较于正常组, 模型组心肌 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  升高( $P < 0.05$ ), 相较于模型组, 金钗石斛多糖 3 个治疗组和阳性药物组上述炎性因子指标降低( $P < 0.05$ ); 相较于正常组, 模型组 SOD 和 GSH 降低( $P < 0.05$ ), MDA 和 ROS 升高( $P < 0.05$ ); 相较于模型组, 金钗石斛多糖 3 个治疗组和阳性药物组 SOD 及 GSH 升高( $P < 0.05$ ), MDA 和 ROS 降低( $P < 0.05$ ); 与正常组相比, 模型组大鼠心肌组织中 Plin5 和 SCD1 升高( $P < 0.05$ ), PPAR $\alpha$ 、CPT1 以及 ACOX1 降低( $P < 0.05$ ), 与模型组相比, 金钗石斛多糖各个治疗组和阳性药物组 Plin5 和 SCD1 均降低( $P < 0.05$ ), 而 PPAR $\alpha$ 、CPT1 以及 ACOX1 升高( $P < 0.05$ )。结论 金钗石斛多糖能够通过 Plin5 调节脂肪酸  $\beta$  氧化, 进而降低心肌脂质含量、炎症反应和氧化应激, 保护糖尿病心肌损伤大鼠心脏, 提高心功能。

**[关键词]** 钗石斛多糖; Plin5; 脂肪酸  $\beta$  氧化; 糖尿病心肌损伤

**[中图分类号]** R575.45 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)10-0008-09

## Dendrobium Nobile Polysaccharide Improves Myocardial Injury in Diabetic Rats by Regulating Plin5 Mediated Fatty Acid $\beta$ Oxidation of Cardiomyocytes

LI Jizhou<sup>1)</sup>, LI Hongwei<sup>1)</sup>, TANG Shengyu<sup>1)</sup>, JIANG Zejun<sup>1)</sup>, GUO Mengmeng<sup>1)</sup>,  
LI Yatian<sup>1)</sup>, YANG Hongling<sup>2)</sup>

(1) School of Clinical Medicine University, Dali University, Dali Yunnan 671003;

**[收稿日期]** 2024-07-10

**[基金项目]** 云南省教育厅科学研究基金资助项目(2023J0924; 2024Y934)

**[作者简介]** 李继舟(2000~), 女, 云南临沧人, 在读硕士研究生, 主要从事心血管疾病临床工作。

**[通信作者]** 杨红玲, E-mail: 1422807507@qq.com

2) Dept. of Cardiovascular Medicine, The 3rd People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650011, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the mechanism of Dendrobium nobium polysaccharide on myocardial injury in diabetic rats by regulating the fatty acid  $\beta$  oxidation signaling pathway of cardiomyocytes from Plin5. **Methods** A total of 72 male SD rats of a clean grade were divided into a control group ( $n = 10$ ) and a modeling group ( $n = 62$ ). The control group was fed regular diet, while the modeling group was given a high-fat, high-sugar diet for two months, along with a single STZ injection to establish a diabetic myocardial injury animal model. After successfully creating the model, the modeling group of SD rats was further divided into five subgroups: the model group, the isosorbide mononitrate tablet group, the low-dose Dendrobium nobium polysaccharide group, the medium-dose group, and the high-dose group ( $n = 10$ ). After 4 weeks of drug treatment, rats were euthanized, and their hearts were collected to detect the myocardial hemopathology (using HE and Masson staining), lipid levels (TG, TC, HDL-C and LDL-C), inflammatory factors (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ ) and antioxidant indexes (SOD, GSH, MDA and ROS). Blood samples were taken to assess cardiac function, insulin and blood sugar levels, and Western blot was used to detect the expression characteristics of Plin5, SCD1, CPT1A, ACOX1 and PPAR $\alpha$  proteins. **Results** Histopathology with HE and Masson staining showed that in the normal group, the myocardial fibers of rats were neatly arranged, whereas in the model group, there was fibrous rupture. Compared to the model group, different degrees of improvement were seen in all treatment groups with Dendrobium polysaccharides. Blood sugar and insulin resistance index increased in the model group compared to the normal group ( $P < 0.05$ ), with insulin levels decreasing ( $P < 0.05$ ). Compared to the model group, the three groups treated with Dendrobium polysaccharides showed reduced blood sugar and insulin resistance index ( $P < 0.05$ ). In the low-dose, mid-dose, and isosorbide dinitrate tablet groups, insulin levels did not increase ( $P > 0.05$ ), while the high-dose Dendrobium polysaccharides group exhibited an increase in insulin content ( $P < 0.05$ ). Compared to the normal group, TG, TC and LDL-C in the model group were remarkably increased ( $P < 0.05$ ), while HDL-C was remarkably decreased ( $P < 0.05$ ). Compared to the model group, TG, TC and LDL-C in the three Dendrobium polysaccharide groups and the positive drug group were remarkably decreased ( $P < 0.05$ ), while HDL-C was remarkably increased ( $P < 0.05$ ). Compared to the normal group, AST, CK, CK-MB, LDH, a-HBDH and CTnl in the model group were remarkably increased ( $P < 0.05$ ). Compared to the model group, the above 6 indexes in the 3 Dendrobium polysaccharide treatment groups and positive drug group were remarkably decreased ( $P < 0.05$ ). Compared to the normal group, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in the the model group were remarkably increased ( $P < 0.05$ ), and they were remarkably decreased in the three Dendrobium polysaccharide treatment groups and the positive drug group compared to the model group ( $P < 0.05$ ); compared to normal group, SOD and GSH in model group were remarkably decreased ( $P < 0.05$ ), MDA and ROS were remarkably increased ( $P < 0.05$ ), compared to the model group, SOD and GSH in the three treatment groups and the positive drug group were increased ( $P < 0.05$ ), while MDA and ROS were decreased ( $P < 0.05$ ). Compared to normal group, Plin5 and SCD1 in model group were increased ( $P < 0.05$ ), and protein expressions of PPAR $\alpha$ , CPT1 and ACOX1 were decreased ( $P < 0.05$ ). Compared to model group, Plin5 and SCD1 were remarkably increased ( $P < 0.05$ ). Compared to the model group, Plin5 and SCD1 were remarkably decreased in all treatment groups and positive drug groups ( $P < 0.05$ ), while PPAR $\alpha$ , CPT1 and ACOX1 were remarkably increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Dendrobium nobium polysaccharide can regulate fatty acid  $\beta$  oxidation through Plin5, thereby reducing myocardial lipid content, inflammation, and oxidative stress, protecting diabetic myocardial injury in rats, and improving heart function.

**[Key words]** Dendrobium nobile polysaccharide; Plin5; Fattyacid  $\beta$  oxidation; Diabetic myocardial injury

糖尿病进展甚至死亡的主要原因并非高血糖的长期存在, 而是血糖升高带来的神经、肝、肾以及心脏等脏器并发症<sup>[1]</sup>, 在所有的并发症中, 糖尿病心肌损害又是威胁患者健康, 造成患者高

发冠心病和心肌梗死的主要诱因<sup>[2]</sup>, 因此在糖尿病心肌损害早期即应该积极干预, 才能够预防心肌的进一步损害, 进而保护患者。目前对于糖尿病心肌损害的研究, 学术界认为主要有四大因素,

分别为：“糖毒性(能量代谢异常)”、肾素-血管紧张素-醛固酮(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)激活、氧化应激和炎症反应诱导的内皮和微血管细胞功能障碍、心肌细胞凋亡和心肌钙离子失衡等<sup>[3-4]</sup>。近年来研究发现,在早期调控心肌细胞能量代谢即可以明显的延缓糖尿病心肌损伤的进展,而这也可能是糖尿病心肌损伤进展的核心之一<sup>[5]</sup>。在心肌细胞能量代谢中,Plin5 可通过调节心肌细胞脂肪酸的分解(脂肪酸 $\beta$ -氧化)进而减少糖脂代谢保护心肌细胞<sup>[6]</sup>。为此,本研究采用前期工作已经得到研究证实对糖尿病心肌细胞具有保护作用的金钗石斛多糖作为药物,观察其对糖尿病心肌损伤大鼠心肌组织中 Plin5 介导心肌细胞脂肪酸 $\beta$ 氧化信号通路的作用,希望在一定程度上对治疗糖尿病心肌损伤和为金钗石斛多糖的开发提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** SD 雄性清洁级大鼠 72 只,所有大鼠均购于昆明医科大学动物实验中心(生产许可证号:SYXK(滇)K2020-0004),将大鼠饲养于云南中医药大学动物实验楼,日常光照、温度、湿度等由中央空调统一控制,本实验得到云南省第三人民医院伦理委员会批准(YNSSY2023008)。

**1.1.2 实验材料** 金钗石斛多糖(上海莫奇生物);单硝酸异山梨酯片(云鹏医药集团有限公司;国药准字 H14020799);血糖试纸(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司);胰岛素试剂盒购于武汉华美生物科技有限公司(货号:CSB-E05071m);AST 试剂盒(货号:C010-2-1)、肌酸激酶(CK)试剂盒(货号:G021-1-1)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)试剂盒(货号:H197-1-2)、乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒(货号:A020-2-2)、 $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶( $\alpha$ -HBDH)试剂盒(货号:E005-1-1)、肌钙蛋白-I(CTNI)试剂盒(货号:H149-2-2)、MDA 试剂盒(货号:A003-1-2)、活性氧(ROS)试剂盒(货号:E004-1-1)和 GSH 试剂盒(货号:A006-2-1)购于南京建成生物工程研究所;IL-1 $\alpha$  试剂盒、IL-1 $\beta$  试剂盒、IL-6 试剂盒和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )试剂盒购于上海酶联免疫生物科技公司(货号分别为:ml112819、ml037361、ml064292 和 ml002859);围脂滴蛋白 5(Plin5)抗体(武汉华美生物科技有限公司,货号:CSB-PA804867LA01HU);硬脂酰辅酶 A 去

饱和酶-1(SCD1)抗体、肉碱棕榈酰转移酶 1A(CPT1A)抗体、过氧化物酶体酰基辅酶 A 氧化酶 1(ACOX1)抗体、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )抗体和磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)抗体购于美国 Santa 公司(货号分别为:sc-515875、sc-20514、sc-98499、sc-398394 和 sc-47724);二抗购于北京中衫津桥;PVDF 膜(货号:24937-79-9)购于赛默飞世尔中国;BCA 蛋白试剂盒(货号:PA115-01)购于北京天根生物。

**1.1.3 主要仪器** 酶标仪(WD-9417B 型,北京六一生物科技有限公司);分光光度计(UPG-723S 型,河北云谱分析仪器有限公司);蛋白表达系统(DYCZ-MINI 4 型,北京六一生物科技有限公司);离心机(TG16-WS 型,湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);超低温冰箱(MDF-86V728 型,安徽中科都菱商用电器股份有限公司)。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 糖尿病心肌损伤大鼠模型构建、分组及药物干预** SD 大鼠 72 只,选取 10 只作为正常组,其余 62 只作为造模组,造模采用高脂高糖饮食 2 个月+1 次性 STZ(60 mg/kg)构建,模型构建成功的标准为:对于糖尿病,1 周内连续 2 次空腹血糖大于等于 16.7 mmol/L;对于心肌损伤,试剂盒检测心肌酶谱指标 AST、CK、CK-MB、LDH、 $\alpha$ -HBDH 及 CTNI 异常,同时心脏组织病理学检测有一定的心肌损害。

造模成功后,将大鼠随机分为 5 组,分别为糖尿病组(Type 2 diabetes, T2D),金钗石斛多糖低剂量组[50 mg/(kg·d)],金钗石斛多糖中剂量组[100 mg/(kg·d)],金钗石斛多糖高剂量组[200 mg/(kg·d)],以及阳性药物单硝酸异山梨酯片组[50 mg/(kg·d)],每组 10 只。

治疗时,正常组和糖尿病模型组分别给予生理盐水灌胃(5 mL),金钗石斛多糖 3 个剂量组则给予相应剂量的金钗石斛多糖治疗,给药时将金钗石斛多糖溶于 5 mL 的生理盐水中,干预时间为 4 周,4 周后处死大鼠(麻醉采用戊巴比妥钠麻醉,麻醉量为 0.2 mL/100 g),取出大鼠心脏,称取其重量后,计算心脏重量与体重的比值。

**1.2.2 糖脂代谢系列指标** 处死大鼠后,收集血清,采用血糖试纸检测血糖,试剂盒检测胰岛素水平,并计算胰岛素抵抗指数;收集心肌组织,根据试剂盒说明书将组织研磨,离心后收集上清液,采用酶标仪检测血脂指标 TG、TC、HDL-C 和 LDL-C 含量的变化特点。

**1.2.3 心肌酶学指标的变化** 采用试剂盒检测心肌酶学血清学指标: AST、CK、CK-MB、LDH、 $\alpha$ -HBDH 和 CTNI。

**1.2.4 心脏组织中炎症因子以及抗氧化能力水平**

采用试剂盒检测氧化和抗氧化能力指标心肌 SOD、心肌 MDA、心肌 ROS、心肌 GSH 等。

采用试剂盒检测炎症因子指标: 心肌 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ 。

**1.2.5 心肌组织病理学检测** 将心肌组织采用纵切的方法切成两半, 其中一半用于炎症因子、抗氧化指标以及相关蛋白表达的检测, 另一半置入组织固定液中, 将其固定后依次经脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋、切片, 后进行常规 HE 染色和 Masson 染色, 观察心肌组织病理学变化即可。

**1.2.6 Plin5 调节脂代谢信号通路相关蛋白的检测** 取心肌组织 100 mg, 将其采用总蛋白提取试剂盒提取总蛋白后, 定量并调平, 每组各取 50  $\mu$ g 行常规 SDS-PAGE 凝胶电泳、转膜、5% 脱脂牛奶孵育、一抗过夜孵育、二抗孵育、采用凝胶成像系统收集图像, 检测指标为心肌组织内 Plin5 调节脂肪酸  $\beta$  氧化信号通路相关蛋白 Plin5、SCD1、CPT1A、ACOX1 和 PPAR $\alpha$  的蛋白表达, 灰度值的检测采用 Image J 软件进行, 结果比较分析以检测蛋白的灰度值比 GAPDH 的灰度值即可。

### 1.3 统计学处理

本研究所有数据均采用 SPSS 23.0 统计学软件进行。经检验所有计量资料均符合正态分布, 计量资料采用均数 + 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 检验方法多组比较用方差分析, 方差分析差异有统计学意义后进一步两两比较的方法,  $P < 0.05$  为差异

有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 实验动物一般情况

大鼠日常活动: 在整个饲养过程中, 正常组大鼠正常日常饮食, 同时正常活动, 毛色发白发亮, 而造模组在造模 2 个月后, 饮食虽然正常, 但是精神活动量有一定程度的降低, 同时呈明显肥胖, 给予 STZ 注射后, 62 只大鼠死亡 12 只, 造模成功后, 大鼠体重呈现出逐渐下降的趋势, 溶蚀精神活动明显减少, 还有一定的多饮多食多尿的特点, 此外饲养用垫料基本每天 1 换。金钗石斛多糖干预开始后, 相较于模型组, 各个治疗组均有不同程度的好转, 但活动量和进食量仍然和正常组差异较大。治疗期间, 正常组大鼠无死亡, 模型组、金钗石斛多糖低剂量组和中剂量组各死亡 2 只大鼠, 金钗石斛多糖高剂量组和单硝酸异山梨酯片组大鼠各死亡 1 只。

### 2.2 HE 和 Masson 染色结果

HE 染色结果见图 1, 从图中可以看出, 正常组大鼠心肌组织结构清晰, 纤维排列整齐, 而模型组大鼠模型组大鼠心肌纤维断裂, 细胞形态模糊, 胶原纤维沉积显著增加, 此外部分纤维细胞出现溶解的现象, 与模型组相比, 金钗石斛多糖各治疗组心肌组织病理学改变可见不同程度减轻, 心肌纤维排列较整齐, 细胞结构较为完整。其中以阳性药物硝酸异山梨酯片和金钗石斛多糖高剂量组最好。

Masson 染色见图 2, 其中蓝色代表组织中的

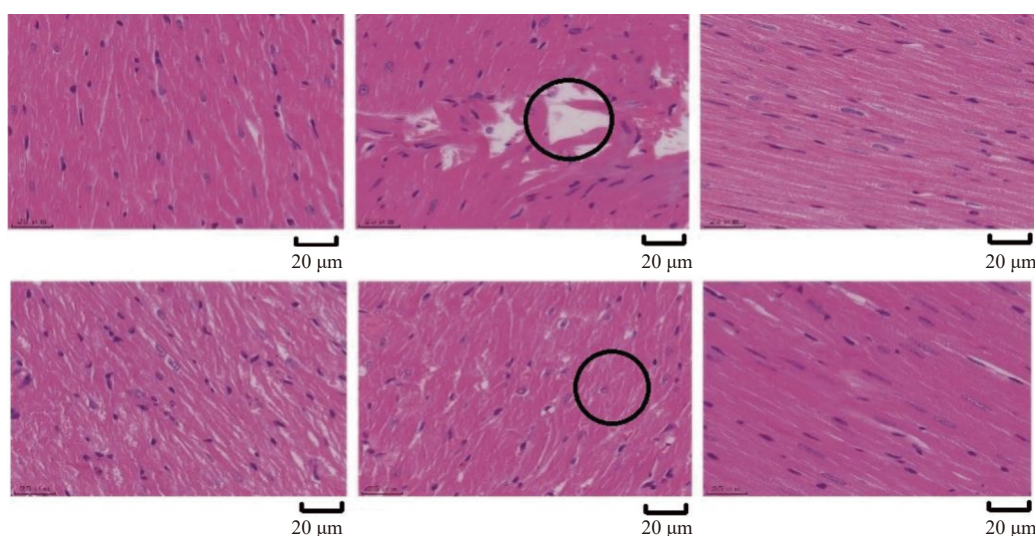


图 1 金钗石斛多糖治疗后大鼠肝脏 HE 染色结果图 ( $\times 400$ )

Fig. 1 HE staining of rat liver after treatment with *Dendrobium nobile* Polysaccharide ( $\times 400$ )

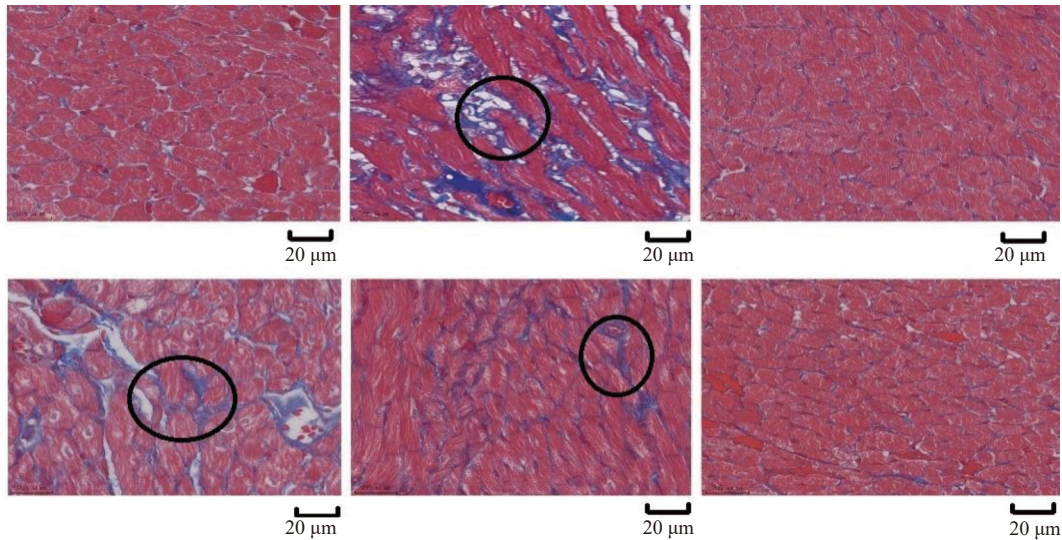


图 2 金钗石斛多糖治疗后大鼠肝脏 Masson 染色结果( $\times 400$ )

Fig. 2 Masson staining of rat liver after treatment with *Dendrobium nobile* Polysaccharide ( $\times 400$ )

胶原纤维，红色代表肌纤维。从图中能够明显看出，正常组大鼠心肌组织纤维分布均匀，相对纤细，仅有少许胶原纤维，而模型组蓝色胶原纤维增多，增粗，且排列没有规则，提示有胶原基质沉积的表现和心脏有损伤表现，与模型组相比金钗石斛多糖各个治疗组均有不同程度的改善，其中以阳性药物硝酸异山梨酯片和金钗石斛多糖高剂量组最好。

### 2.3 胰岛素、血糖水平的变化特点

相较于正常组，模型组大鼠血糖和胰岛素抵抗指数均明显升高( $P < 0.05$ )，胰岛素含量明显下降( $P < 0.05$ )；相较于模型组，金钗石斛多糖 3 个剂量组血糖和胰岛素抵抗指数明显降低( $P < 0.05$ )，硝酸异山梨酯片二者则没有差异( $P > 0.05$ )；相较于模型组，金钗石斛多糖低剂量组、中剂量组和单硝酸异山梨酯片组胰岛素水平并没有明显升高( $P > 0.05$ )，而金钗石斛多糖高剂量组胰岛素含量则明显升高( $P < 0.05$ )；相较于阳性药物组，金钗石斛多糖 3 个剂量组血糖和胰岛素抵抗指数均明显降低( $P < 0.05$ )，胰岛素含量则没有明显差异( $P > 0.05$ )，见表 1。

### 2.4 大鼠心脏脂质含量的变化特点

各组心脏中脂质含量比较，相较于正常组，模型组 TG、TC 和 LDL-C 明显升高( $P < 0.05$ )，HDL-C 则明显降低( $P < 0.05$ )，相较于模型组，金钗石斛多糖 3 个治疗组和阳性药物组 TG、TC 和 LDL-C 明显降低( $P < 0.05$ )，HDL-C 则明显升高( $P < 0.05$ )，相较于阳性药物，金钗石斛多糖 3 个剂量组 TG、TC 和 LDL-C 进一步降低( $P < 0.05$ )，HDL-C 则进一步升高( $P < 0.05$ )，见表 2。

表 1 各组大鼠血糖、胰岛素以及胰岛素抵抗指数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of blood glucose, insulin and insulin resistance index of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	血糖(U/L)	胰岛素(IL/L)	胰岛素抵抗指数
正常组	5.52 ± 0.80	18.65 ± 2.42	4.35 ± 0.23
模型组	21.76 ± 4.52*	12.65 ± 4.50*	12.13 ± 0.95*
阳性药组	21.30 ± 4.35	13.25 ± 2.43	13.06 ± 0.84
低剂量组	18.34 ± 3.86 <sup>#</sup>	13.48 ± 3.04	11.05 ± 0.78 <sup>#</sup>
中剂量组	17.40 ± 4.17 <sup>#</sup>	13.78 ± 2.79	10.86 ± 0.63 <sup>#</sup>
高剂量组	16.62 ± 3.40 <sup>#</sup>	14.32 ± 2.35 <sup>#</sup>	9.56 ± 0.56 <sup>#</sup>
F	61.1324	8.9705	340.7878
P	0.00 <sup>△</sup>	0.001 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>

与正常组相比，\* $P < 0.05$ ；与模型组相比，<sup>#</sup> $P < 0.05$ ；与阳性药物组相比，<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.5 心功能的变化特点

各组心功能指标比较，相较于正常组，模型组 AST、CK、CK-MB、LDH、 $\alpha$ -HBDH 以及 CTnl 均明显升高( $P < 0.05$ )，相较于模型组，金钗石斛多糖 3 个治疗组和阳性药物组上述 6 个指标军明显降低( $P < 0.05$ )，相较于阳性药物，金钗石斛多糖 3 个剂量组 AST、CK、LDH、 $\alpha$ -HBDH 以及 CTnl 明显较高( $P < 0.05$ )，金钗石斛多糖低剂量组和中剂量组 CK-MB 高于阳性药物组( $P < 0.05$ )，高剂量组 CK-MB 和阳性药物组则没有差异( $P > 0.05$ )，见表 3。

### 2.6 炎症因子和抗氧化指标的变化特点

各组指标炎症因子比较，相较于正常组，模

表 2 各组大鼠心肌组织中血脂相关指标比较  $[(\bar{x} \pm s), \text{mmol/L}]$ Tab. 2 Comparison of blood lipid related indexes in myocardial tissue of rats in each group  $[(\bar{x} \pm s), \text{mmol/L}]$ 

组别/指标	心肌TG	心肌TC	心肌HDL-C	心肌LDL-C
正常组	0.44 ± 0.06	2.56 ± 0.28	1.58 ± 0.22	0.72 ± 0.09
模型组	1.28 ± 0.12*	4.45 ± 0.76*	0.91 ± 0.20*	2.08 ± 0.23*
阳性药组	1.07 ± 0.10 <sup>#</sup>	4.10 ± 0.56 <sup>#</sup>	1.04 ± 0.21 <sup>#</sup>	1.85 ± 0.30 <sup>#</sup>
低剂量组	0.84 ± 0.14 <sup>#^</sup>	3.28 ± 0.32 <sup>#^</sup>	1.23 ± 0.28 <sup>#^</sup>	1.40 ± 0.32 <sup>#^</sup>
中剂量组	0.79 ± 0.14 <sup>#^</sup>	3.19 ± 0.34 <sup>#^</sup>	1.30 ± 0.23 <sup>#^</sup>	1.36 ± 0.29 <sup>#^</sup>
高剂量组	0.76 ± 0.16 <sup>#^</sup>	3.13 ± 0.30 <sup>#^</sup>	1.34 ± 0.19 <sup>#^</sup>	1.28 ± 0.26 <sup>#^</sup>
F	204.7500	31.2820	28.5811	105.2781
P	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>

注: 与正常组相比, \* $P < 0.05$ ; 与模型组相比, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与阳性药物组相比, <sup>^</sup> $P < 0.05$ ; <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 各组大鼠心肌酶谱指标比较  $(\bar{x} \pm s)$ Tab. 3 Comparison of myocardial zymogram indexes of rats in each group  $(\bar{x} \pm s)$ 

组别/指标	AST(U/L)	CK(U/L)	CK-MB(U/L)	LDH(U/L)	a-HBDH(U/L)	CTnl(ng/L)
正常组	68.54 ± 7.74	22.50 ± 3.38	18.46 ± 2.36	80.25 ± 10.24	150.23 ± 7.71	55.32 ± 7.89
模型组	169.67 ± 35.62*	50.35 ± 10.23*	44.32 ± 9.87*	168.35 ± 20.25*	330.65 ± 47.65*	128.68 ± 20.21*
阳性药组	120.24 ± 28.32 <sup>#</sup>	30.26 ± 6.89 <sup>#</sup>	27.40 ± 6.25 <sup>#</sup>	110.54 ± 15.45 <sup>#</sup>	230.34 ± 40.24 <sup>#</sup>	76.34 ± 15.14 <sup>#</sup>
低剂量组	146.52 ± 28.54 <sup>#</sup>	45.37 ± 8.92 <sup>#</sup>	38.65 ± 5.79 <sup>#</sup>	144.32 ± 17.65 <sup>#</sup>	286.54 ± 42.36 <sup>#</sup>	106.34 ± 16.72 <sup>#</sup>
中剂量组	135.54 ± 26.65 <sup>#</sup>	40.35 ± 8.05 <sup>#</sup>	33.48 ± 6.82 <sup>#</sup>	136.48 ± 16.36 <sup>#</sup>	270.35 ± 35.14 <sup>#</sup>	90.24 ± 19.23 <sup>#</sup>
高剂量组	133.54 ± 25.65 <sup>#</sup>	38.28 ± 7.78 <sup>#</sup>	29.79 ± 4.89 <sup>#</sup>	130.36 ± 13.26 <sup>#</sup>	265.25 ± 38.14 <sup>#</sup>	85.32 ± 17.30 <sup>#</sup>
F	36.0055	37.8922	36.4293	79.7554	62.0769	61.1717
P	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>

注: 与正常组相比, \* $P < 0.05$ ; 与模型组相比, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与阳性药物组相比, <sup>^</sup> $P < 0.05$ ; <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

型组心肌组织中 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  均明显升高 ( $P < 0.05$ ), 相较于模型组金钗石斛多糖 3 个治疗组和阳性药物组, 上述 4 个炎症因子指标均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 相较于阳性药物组, 金钗石斛多糖低、中、高剂量组 IL-1a 和 IL-1b 进一步降低 ( $P < 0.05$ ), 金钗石斛多糖中剂量组和高剂量组 IL-6 和 TNF- $\alpha$  相较于阳性药物组也进一步降低 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

相较于正常组, 模型组 SOD 和 GSH 明显降低 ( $P < 0.05$ ), MDA 和 ROS 明显升高 ( $P < 0.05$ ); 相较于模型组, 金钗石斛多糖 3 个治疗组和阳性药物组 SOD 及 GSH 均明显升高 ( $P < 0.05$ ), MDA 和 ROS 明显降低 ( $P < 0.05$ ); 此外相较于阳性药物组, 金钗石斛多糖中剂量组和高剂量组 SOD 及 GSH 进一步升高 ( $P < 0.05$ ), MDA 和 ROS 进一步降低 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 4 各组大鼠炎症因子比较  $[(\bar{x} \pm s), \text{ng/L}]$ Tab. 4 Comparison of inflammatory factors of rats in each group  $[(\bar{x} \pm s), \text{ng/L}]$ 

组别/指标	心肌IL-1a	心肌IL-1b	心肌IL-6	心肌TNF-a
正常组	0.08 ± 0.01	0.14 ± 0.02	0.46 ± 0.08	1.45 ± 0.12
模型组	0.32 ± 0.08*	0.38 ± 0.08*	1.21 ± 0.25*	4.65 ± 0.32*
阳性药组	0.27 ± 0.12 <sup>#</sup>	0.29 ± 0.03 <sup>#</sup>	0.84 ± 0.07 <sup>#</sup>	3.23 ± 0.43 <sup>#</sup>
低剂量组	0.24 ± 0.03 <sup>#^</sup>	0.25 ± 0.04 <sup>#^</sup>	0.86 ± 0.15 <sup>#</sup>	3.30 ± 0.35 <sup>#</sup>
中剂量组	0.20 ± 0.04 <sup>#^</sup>	0.21 ± 0.03 <sup>#^</sup>	0.74 ± 0.12 <sup>#^</sup>	2.65 ± 0.30 <sup>#^</sup>
高剂量组	0.16 ± 0.02 <sup>#^</sup>	0.17 ± 0.02 <sup>#^</sup>	0.64 ± 0.10 <sup>#^</sup>	2.18 ± 0.32 <sup>#^</sup>
F值	23.0144	57.2727	57.1680	255.6314
P值	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>

与正常组相比, \* $P < 0.05$ ; 与模型组相比, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与阳性药物组相比, <sup>^</sup> $P < 0.05$ ; <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

表 5 各组大鼠心肌组织中氧化应激指标比较  $[(\bar{x} \pm s), \text{ng/L}]$ Tab. 5 Comparison of oxidative stress indexes in myocardial tissues of rats in each group  $[(\bar{x} \pm s), \text{ng/L}]$ 

组别/指标	心肌MDA(nmol/L)	心肌SOD(U/mL)	心肌ROS(%)	心肌GSH(ug/L)
正常组	5.50 ± 0.52	880.56 ± 28.89	30.56 ± 5.08	654.23 ± 29.37
模型组	10.45 ± 0.76*	290.42 ± 120.32*	88.92 ± 9.02*	230.54 ± 30.50*
阳性药组	7.68 ± 0.57 <sup>#</sup>	470.72 ± 98.35 <sup>#</sup>	54.26 ± 7.08 <sup>#</sup>	326.56 ± 37.92 <sup>#</sup>
低剂量组	7.79 ± 0.62 <sup>#</sup>	465.57 ± 67.56 <sup>#</sup>	56.62 ± 8.84 <sup>#</sup>	330.46 ± 44.45 <sup>#</sup>
中剂量组	6.92 ± 0.56 <sup>#^</sup>	592.34 ± 80.24 <sup>#^</sup>	44.09 ± 7.92 <sup>#^</sup>	396.78 ± 40.42 <sup>#^</sup>
高剂量组	6.22 ± 0.58 <sup>#^</sup>	763.68 ± 99.41 <sup>#^</sup>	38.09 ± 9.03 <sup>#^</sup>	440.24 ± 38.45 <sup>#^</sup>
F	157.4209	109.8176	164.3076	458.2505
P	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>

注:与正常组相比,\* $P < 0.05$ ;与模型组相比,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与阳性药物组相比,<sup>^</sup> $P < 0.05$ ; <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

## 2.7 蛋白表达的特点

各组蛋白表达结果分析,与正常组相比,模型组大鼠心肌组织中 Plin5 和 SCD1 均明显升高 ( $P < 0.05$ ), PPAR $\alpha$ 、CPT1 以及 ACOX1 的蛋白表达均明显降低 ( $P < 0.05$ ),而与模型组相比,金钗石斛多糖各个治疗组和阳性药物组 Plin5 和 SCD1 均明显降低 ( $P < 0.05$ ),而 PPAR $\alpha$ 、CPT1 以及 ACOX1 则明显升高 ( $P < 0.05$ ),与阳性药物组相比,金钗石斛多糖低剂量、中剂量和高剂量组 Plin5 进一步降低 ( $P < 0.05$ ),PPAR $\alpha$  和 CPT1 进一步升高 ( $P < 0.05$ ),金钗石斛多糖中剂量组和高剂量组 ACOX1 进一步升高 ( $P < 0.05$ ),SCD1 明显降低 ( $P < 0.05$ ),见图 3 和表 6。

## 3 讨论

### 3.1 糖尿病心肌损伤模型的构建研究进展

近年来随着人们高脂高糖饮食的增加,糖尿病的发生率已经逐年升高,成为危害人民健康的一大疾病,糖尿病主要死因并非血糖升高,而是

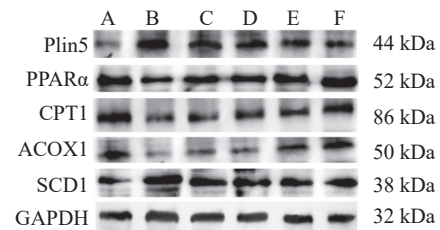


图 3 大鼠心肌组织中 Plin5 及其介导的脂肪酸  $\beta$  氧化相关蛋白表达图

Fig. 3 Expression of Plin5 and its mediated protein related to fatty acid beta oxidation in myocardial tissue of rats

A、B、C、D、E、F 分别为正常组、模型组、阳性药物组、金钗石斛多糖低剂量组、金钗石斛多糖中剂量组和金钗石斛多糖高剂量组。

高血糖长期存在造成的心肝肾等器质性病变,因此关注的重心应为其并发症<sup>[7]</sup>。本研究的核心为糖尿病心肌损伤,在研究中,模型的构建方式主要为高脂高糖饮食 2 个月+一次性 STZ 诱导构建的动物模型,事实上而言,高脂高糖饮食+STZ 诱导是目前常用的糖脂代谢紊乱型糖尿病模型的构

表 6 大鼠心肌组织中 Plin5 及其介导的脂肪酸  $\beta$  氧化相关蛋白的相对表达量  $[(\bar{x} \pm s), \text{相应蛋白}/\text{GAPDH}]$

Tab. 6 Relative expression of Plin5 and its related proteins mediated fatty acid Beta oxidation in rat myocardial tissue  $[(\bar{x} \pm s), \text{Corresponding protein}/\text{GAPDH}]$

组别/指标	Plin5	PPAR $\alpha$	CPT1	ACOX1	SCD1
正常组	0.26 ± 0.04	1.15 ± 0.08	1.32 ± 0.06	0.62 ± 0.04	0.54 ± 0.07
模型组	1.07 ± 0.12*	0.56 ± 0.05*	0.32 ± 0.07*	0.19 ± 0.03*	1.52 ± 0.10*
阳性药组	0.85 ± 0.08 <sup>#</sup>	0.76 ± 0.06 <sup>#</sup>	0.40 ± 0.06 <sup>#</sup>	0.24 ± 0.04 <sup>#</sup>	1.28 ± 0.08 <sup>#</sup>
低剂量组	0.72 ± 0.08 <sup>#^</sup>	0.85 ± 8.92 <sup>#^</sup>	0.56 ± 0.08 <sup>#^</sup>	0.25 ± 0.03 <sup>#</sup>	1.25 ± 0.09 <sup>#</sup>
中剂量组	0.57 ± 0.06 <sup>#^</sup>	1.14 ± 8.05 <sup>#^</sup>	0.58 ± 0.06 <sup>#^</sup>	0.48 ± 0.05 <sup>#^</sup>	1.05 ± -0.10 <sup>#^</sup>
高剂量组	0.45 ± 0.05 <sup>#^</sup>	1.38 ± 0.78 <sup>#^</sup>	1.08 ± 0.07 <sup>#^</sup>	0.58 ± 0.06 <sup>#^</sup>	1.06 ± 0.12 <sup>#^</sup>
F	70.4866	64.8240	229.6860	121.3902	110.2535
P	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>	0.00 <sup>△</sup>

与正常组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组相比,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与阳性药物组相比,<sup>^</sup> $P < 0.05$ ; <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

建方法<sup>[8]</sup>, 但是在构建模型时, STZ 注射有 2 种方式, 一种为小剂量(30 ~ 35  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )多次注射<sup>[9]</sup>, 另一种则为 1 次性大剂量注射(50 ~ 70  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )<sup>[10]</sup>, 二者在构建的模型上有一定的差异, 这主要是由于 STZ 影响的, 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)是链球菌来源的天然产物, 一般而言, 少量的 STZ 给机体带来的伤害较小, 高剂量的 STZ 则可能给内脏系统带来损害, 且这种损坏不易逆转, 因此目前广泛的用于糖尿病心肌损伤、糖尿病肾脏损伤等糖尿病并发症的研究<sup>[11]</sup>。由于本研究不仅仅观察糖尿病的症状特点, 还要观察心肌的损害变化特点, 在研究之初笔者想采用小剂量注射以减少大鼠的痛苦, 但大鼠心肌损伤并不明显。

因此, 本研究采用了 STZ 大剂量注射的方式, 研究结果能够明显看出, 构建的心肌损伤模型有一定的心肌病理学损伤和心肌酶谱的改变, 可判定造模成功。

### 3.2 金钗石斛多糖药物的选择依据

本研究采用的药物为金钗石斛多糖, 是中药金钗石斛的主要成分, 在我国西南以及华南等南部地区金钗石斛被广泛栽培和使用, 但是目前关于金钗石斛太阳药物的开发治疗相对滞后, 目前关于其能够提高抗氧化能力已有文献报道, 如吴梦龄等<sup>[12]</sup>发现金钗石斛多糖能够使非酒精性脂肪肝大鼠的 MDA 升高收到抑制, 使机体受到自由基的攻击降低, 能够提高清除自由基的能力, 能够抑制和延缓自由基的反应。此外张俊青等<sup>[13]</sup>在体外活性试验的初步研究中, 发现石斛多糖对 ABTS 自由基表现出较高的自由基清除活性(78.00%), 尤其是在 2.0 mg/mL 时清除活性与维生素 C 相似, 因此建议石斛多糖可作为 1 种新型的潜在抗氧化剂。对于糖尿病心肌损伤的报道, 可见于团队在前期研究中采用金钗石斛多糖治疗糖尿病心肌损伤大鼠<sup>[14-15]</sup>, 作者团队在前期工作中发现, 金钗石斛多糖对具有较好的疗效, 首先对糖尿病的血糖具有一定的降低作用, 这是很多中药提取物没有的优势, 此外, 金钗石斛多糖对降低炎症反应, 提高抗氧化能力也具有明显的调节作用, 最终能够实现保护的心功能的疗效, 但是目前对于本病的发生机制还未完全明确, 有必要对其进行进一步的深入探究。

### 3.3 金钗石斛多糖对糖尿病心肌损伤动物模型有明显治疗作用

糖尿病心肌损伤是糖尿病的并发症之一, 在病理学上主要表现为心肌细胞肥大、间质纤维化、

胶原在心肌纤维间隙沉积、心肌变性、心肌细胞凋亡等。此时心功能相关生化指标也会表现为一定的异常<sup>[16]</sup>。本研究采用金钗石斛多糖干预糖尿病心肌损伤大鼠后发现, 与正常组相比, 模型组则表现出明显的心功能异常, 主要表现为心肌六项指标 AST、CK、CK-MB、LDH、 $\alpha$ -HBDH 以及 CTnl 的升高, 而金钗石斛多糖则可以明显的降低上述指标, 这进一步证实了金钗石斛多糖对糖尿病心肌损伤有确切的治疗作用。此外与正常组相比, 模型组心肌组织 HE 染色和 Masson 染色可见, 模型组出现大量的胶原纤维沉积, 同时心肌纤维断裂, 部分细胞出现溶解, 而金钗石斛多糖则可以明显的改善这一现象, 这也进一步证实了金钗石斛多糖对糖尿病心肌损伤的保护作用。

### 3.4 金钗石斛多糖对糖尿病心肌损伤动物模型的治疗机制可能与 Plin5 相关

近年来研究发现糖尿病能够引起心肌脂质蓄积, 进而引起心肌的损伤, 这可能也是糖尿病冠心病以及糖尿病心脏猝死的主要原因, 而在上述的这一过程中, 心脏细胞中的 Plin5 与其关系密切, 可能是造成本病高发的原因之一<sup>[17]</sup>。Plin5 在心脏中广泛存在, 正常情况下而言, 其对于维持心肌代谢具有积极的意义, 但是在糖尿病发生后, 其会多多表达, 进而增加了心肌脂质储存能力, 这主要是因为 Plin5 能够一直脂肪酶活性, 阻止了脂肪水解酶的活性, 进而增加脂质储存<sup>[18]</sup>。此外 Plin5 过量表达也可以抑制脂肪酸的  $\beta$ -氧化, 脂肪酸的  $\beta$ -氧化多数见于肝脏中, 是肝脏脂代谢的主要方式之一, 其在心肌细胞中也存在, 脂肪酸的  $\beta$ -氧化主要发生于线粒体中, 与过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$ , PPAR  $\alpha$ )、脂酰基 CoA 脱氢酶(stearoyl-coa desaturase, SCD1)和酰基辅酶 A 氧化酶 1(acyl-coa oxidase 1, ACOX1)密切相关。 $\beta$ -氧化主要负责降解短链(碳链长度 < 8)、中链(碳链长度 = 8-12)和长链(碳链长度 = 12-20)的脂肪酸链以提供细胞能量<sup>[19-20]</sup>。在上述过程中, 肉碱棕榈酰转移酶 1A(carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A)作为限速酶来调节线粒体  $\beta$ -氧化<sup>[21]</sup>。本研究结果发现, 相较于模型组, 金钗石斛多糖各个治疗组和阳性药物组 Plin5 和 SCD1 均明显降低( $P < 0.05$ ), 而 PPAR  $\alpha$ 、CPT1 以及 ACOX1 则明显升高( $P < 0.05$ ), 这证实了金钗石斛多糖确实能够改善心肌脂质代谢。此外脂肪酸的  $\beta$ -氧化这一过程也可以清除有害过氧化物, 进而降低炎

症反应, 保护心脏。为此本研究观察了治疗后的的心脏脂质、炎性因子和抗氧化指标的变化特点, 研究结果发现, 与模型组相比, 金钗石斛多糖能够明显的降低心脏有害脂质(TG、TC 以及 LDL-C)、升高有益的脂质 HDL-C, 降低炎症反应(IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ ), 提高了心肌的抗氧化能力(心肌H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、心肌 MDA、心肌 ROS、心肌 GSH), 这进一步证实了金钗石斛多糖的有益效应。

综上所述, 本研究结果证实, 金钗石斛多糖能够通过 Plin5 调节脂肪酸  $\beta$  氧化, 进而降低心肌脂质含量、炎症反应和氧化应激, 保护糖尿病心肌损伤大鼠心脏, 最终提高心功能。

### [参考文献]

- [1] Ghosh N, Chacko L, Bhattacharya H, et al. Exploring the complex relationship between diabetes and cardiovascular complications: Understanding diabetic cardiomyopathy and promising therapies[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(4): 1126.
- [2] Bansal S, Burman A, Tripathi A K. Advanced glycation end products: Key mediator and therapeutic target of cardiovascular complications in diabetes[J]. *World Journal of Diabetes*, 2023, 14(8): 1146.
- [3] 郑天圣, 佟雪巍, 张伊桐, 等. 2 型糖尿病心血管并发症发病机制的研究进展 [J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(5): 814.
- [4] 郭振, 樊迪, 唐其柱. 活性氧在糖尿病心肌病中的作用机制研究进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(12): 1294-1298.
- [5] 葛淑瑜, 杨文娟, 孙萍萍, 等. 心肌底物能量代谢在糖尿病心肌病中的研究进展 [J]. *心电与循环*, 2021, 40(4): 450-452.
- [6] Miner G E, So C M, Edwards W, et al. PLIN5 interacts with FATP4 at membrane contact sites to promote lipid droplet-to-mitochondria fatty acid transport[J]. *Developmental Cell*, 2023, 58(14): 1250-1265. e6.
- [7] Blaibel D, Fernandez C J, Pappachan J M. Acute worsening of microvascular complications of diabetes mellitus during rapid glycemic control: The pathobiology and therapeutic implications[J]. *World Journal of Diabetes*, 2024, 15(3): 311.
- [8] Alkholifi F K, Devi S, Yusufoglu H S, et al. The cardioprotective effect of Corosolic Acid in the Diabetic rats: A possible mechanism of the PPAR- $\gamma$  pathway[J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 929.
- [9] ALTamimi J Z, AlFaris N A, Alshammari G M, et al. Esculetin decreases diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-treated rats by attenuating oxidative stress, inflammation, fibrosis, and apoptosis: Impressive role of Nrf2[J]. *Medicina*, 2023, 59(10): 1830.
- [10] Verma V K, Malik S, Mutneja E, et al. Morin ameliorates myocardial injury in diabetic rats via modulation of inflammatory pathways[J]. *Laboratory Animal Research*, 2024, 40(1): 1-13.
- [11] Huang Q, Tian H, Tian L, et al. Inhibiting Rev-erb $\alpha$ -mediated ferroptosis alleviates susceptibility to myocardial ischemia-reperfusion injury in type 2 diabetes[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2023, 209: 135-150.
- [12] 吴梦龄, 范艳, 杨榆青, 等. 金钗石斛多糖通过下调 CYP2E1 表达改善非酒精性脂肪肝病大鼠症状 [J]. *西部医学*, 2020, 32(4): 505-509, 514.
- [13] 张俊青, 吴芹, 龚其海, 等. 金钗石斛生物总碱对脂多糖激活星形胶质细胞产生炎症因子的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(6): 824-827.
- [14] 刘莹莹, 武俊紫, 李伟, 等. 金钗石斛多糖对 2 型糖尿病大鼠心肌组织凋亡相关蛋白的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(18): 2621-2626.
- [15] 刘莹莹, 武俊紫, 李伟, 等. 金钗石斛多糖对 2 型糖尿病大鼠心肌组织中 RIP 蛋白表达影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(12): 44-48.
- [16] Pang M, Li Y, Gu W, et al. Recent advances in epigenetics of macrovascular complications in diabetes mellitus[J]. *Heart, Lung and Circulation*, 2021, 30(2): 186-196.
- [17] Da Dalt L, Cabodevilla A G, Goldberg I J, et al. Cardiac lipid metabolism, mitochondrial function, and heart failure[J]. *Cardiovascular Research*, 2023, 119(10): 1905-1914.
- [18] Krizanac M, Mass Sanchez P B, Schröder S K, et al. Lipid-independent regulation of PLIN5 via IL-6 through the JAK/STAT3 axis in Hep3B cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(8): 7219.
- [19] Cinato M, Mardani I, Miljanovic A, et al. Cardiac Plin5 interacts with SERCA2 and promotes calcium handling and cardiomyocyte contractility[J]. *Life Science Alliance*, 2023, 6(4): e202201690.
- [20] Du T, Xiang L, Zhang J, et al. Vitamin D improves hepatic steatosis in NAFLD via regulation of fatty acid uptake and  $\beta$ -oxidation[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1138078.
- [21] Burgin H, Sharpe A J, Nie S, et al. Loss of mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation protein short-chain acyl-CoA hydratase disrupts oxidative phosphorylation protein complex stability and function[J]. *The FEBS Journal*, 2023, 290(1): 225-246.