

黄芩苷对妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响及机制[△]

石克威^{1*}, 陈曦², 赵晓燕¹, 杨博¹, 刘云春¹, 高月月¹ (1. 河北北方学院附属第一医院妇产科, 河北张家口 075000; 2. 河北北方学院附属第一医院超声医学科, 河北张家口 075000)

中图分类号 R965;R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)04-0450-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.04.07



摘要 目的 基于腺苷一磷酸活化蛋白激酶(AMPK)/杂色抑制因子3-9同源物1(SUV39H1)/组蛋白H3第9位赖氨酸三甲基化(H3K9me3)轴,探讨黄芩苷对妊娠期糖尿病(GDM)大鼠胰岛素抵抗的影响及潜在机制。方法 采用高脂饮食联合链脲佐菌素注射的方式构建GDM大鼠模型,并将造模成功的大鼠分为GDM组、黄芩苷低剂量组、黄芩苷高剂量组、黄芩苷高剂量+AMPK抑制剂(Compound C)组,每组10只;另取10只以普通饲料喂养的妊娠大鼠,作为对照组。各组大鼠灌胃和(或)腹腔注射相应药液/生理盐水,每天1次,连续2周。末次给药后,检测各组大鼠的空腹血糖(FBG)、胰岛功能指标[空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素敏感指数(ISI)]、血脂指标(总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇)、肝功能指标(丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶)、炎症因子(C反应蛋白、白细胞介素1 β 、白细胞介素6)、代谢调节蛋白[补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白3(CTRP3)]、胰岛素敏感性相关因子[葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)、脂联素]以及氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、丙二醛(MDA)]水平,观察其肝组织病理改变,并检测肝组织中AMPK/SUV39H1/H3K9me3轴相关蛋白的表达情况。结果 与GDM组相比,黄芩苷低、高剂量组大鼠肝组织细胞排列紊乱、空泡变性、脂肪沉积、炎症细胞浸润等病理改变均有不同程度改善,其FBG、FINS水平,HOMA-IR,血脂指标、肝功能指标、炎症因子、MDA水平以及SUV39H1、H3K9me3蛋白的表达均显著降低或下调,代谢调节蛋白、胰岛素敏感性相关因子水平和AMPK蛋白的磷酸化水平均显著升高($P<0.05$),且黄芩苷高剂量组的改善更显著($P<0.05$)。Compound C可显著逆转高剂量黄芩苷对上述定量指标的改善作用($P<0.05$)。结论 黄芩苷可显著减轻GDM大鼠的氧化应激和炎症反应,提高体内CTRP3、GLUT4、脂联素水平,从而改善其胰岛素抵抗;上述作用可能与激活AMPK、抑制SUV39H1介导的H3K9me3修饰有关。

关键词 黄芩苷;妊娠期糖尿病;胰岛素抵抗;AMPK/SUV39H1/H3K9me3轴

Effects of baicalin on insulin resistance in rats with gestational diabetes mellitus and its mechanism

SHI Kewei¹, CHEN Xi², ZHAO Xiaoyan¹, YANG Bo¹, LIU Yunchun¹, GAO Yueyue¹ (1. Dept. of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China; 2. Dept. of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the effects of baicalin (BC) on insulin resistance in rats with gestational diabetes mellitus (GDM) and its underlying mechanism based on the adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)/suppressor of variegation 3-9 homolog 1 (SUV39H1)/histone H3 lysine 9 trimethylation (H3K9me3) axis. **METHODS** A GDM rat model was established by a combination of a high-fat diet and streptozotocin injection. The successfully modeled rats were divided into the GDM group, BC low-dose group, BC high-dose group, and high-dose of BC+AMPK inhibitor (Compound C) group, with 10 rats in each group. Another 10 pregnant rats fed a normal diet served as the control group. Rats in each group were given corresponding drugs/normal saline intragastrically and/or intraperitoneally, once daily for 2 consecutive weeks. After the last administration, the levels of fasting blood glucose (FBG), pancreatic function indexes [fasting insulin (FINS), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), insulin sensitivity index (ISI)], blood lipid indexes (total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol), liver function indexes (alanine transferase, aspartate transferase, alkaline phosphatase), inflammatory indicators (C-reactive protein, interleukin-1 β , interleukin-6), metabolic regulatory protein [complement-C1q/tumor necrosis factor-related protein 3 (CTRP3)], insulin sensitivity related factors [glucose transporter 4 (GLUT4), adiponectin], and oxidative stress indicators [superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), malondialdehyde (MDA)] were measured. Pathological changes in liver tissue were observed, and the expressions of proteins related to the AMPK/SUV39H1/H3K9me3 axis in liver tissue were detected. **RESULTS** Compared with the GDM group, rats in the BC low- and high-dose groups showed varying degrees of improvement in pathological changes such as disordered cell arrangement, vacuolar degeneration, lipid deposition, and inflammatory cell infiltration in liver tissue. Their FBG and FINS levels, HOMA-IR, the levels of blood lipid indexes, liver function indexes, inflammatory indicators and MDA, and the expressions of SUV39H1 and H3K9me3 were significantly decreased or down-

[△] 基金项目 河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划(No. 20231409)

* 第一作者 主治医师, 硕士。研究方向: 病理产科及母胎医学。
E-mail: lxw21@163.com

regulated, while metabolic regulatory protein, insulin sensitivity-related factors and AMPK protein phosphorylation levels were significantly increased ($P<0.05$). The improvement was more significant in the BC high-dose group ($P<0.05$). Compound C could significantly reverse the ameliorative effects of high-dose BC on the above quantitative indicators ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** BC can significantly reduce oxidative stress and inflammatory responses, increase serum levels of CTRP3, GLUT4 and adiponectin, thereby improving insulin resistance in GDM rats. These effects may be related to the activation of AMPK and inhibition of SUV39H1-mediated H3K9me3 modification.

KEYWORDS baicalin; gestational diabetes mellitus; insulin resistance; AMPK/SUV39H1/H3K9me3 axis

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期常见的并发症,指在妊娠期间首次发生或首次发现的不同程度的糖耐量异常^[1]。GDM的核心病理特征为胰岛素抵抗引发的糖代谢异常,即当母体胰岛功能无法应对妊娠期间胰岛素生成及分泌需求的增长时,便会发生GDM。GDM的发生不仅会导致不良妊娠结局,还会增加母亲及其后代罹患2型糖尿病、代谢综合征的风险^[2]。GDM的传统治疗方法(如胰岛素及口服降糖药治疗)存在局限性,尤其是在用药安全性及对胎儿潜在不良影响方面尤为突出^[3]。因此,寻找安全、有效的GDM治疗药物至关重要。

黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 是一种传统药用植物。前期研究表明,黄芩及其有效成分在缓解GDM等妊娠相关疾病方面效果显著^[4]。黄芩苷是黄芩的主要黄酮类活性成分之一,具有抗炎、抗过敏、抗癌、抗氧化、调节免疫等多种生物活性,且具有改善胰岛素抵抗的潜在作用^[5]。然而,关于黄芩苷对GDM的改善作用及具体机制,尚缺乏系统性研究。研究指出,腺苷一磷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是调控能量代谢、维持血糖稳态的核心因子,可通过促进外周组织对葡萄糖的摄取利用、抑制肝糖异生来改善胰岛敏感性;在GDM中,胎盘AMPK信号常呈抑制状态,且外周及肝脏AMPK活性下降可能共同参与了胰岛素抵抗的发生^[6]。此外,杂色抑制因子3-9同源物1(suppressor of variegation 3-9 homolog 1, SUV39H1)作为AMPK的下游效应分子,可通过催化组蛋白H3第9位赖氨酸三甲基化(histone H3 lysine 9 trimethylation, H3K9me3)修饰并沉默相关代谢基因,进而参与糖脂代谢调控^[7]。近期研究发现,黄芩苷可通过激活AMPK信号通路来调节糖脂代谢异常、改善胰岛素抵抗^[8]。基于上述研究背景,本研究通过建立GDM大鼠模型,聚焦黄芩苷对AMPK/SUV39H1/H3K9me3轴的调控作用,进一步探讨该成分对GDM大鼠糖脂代谢异常的改善作用及潜在机制,旨在为GDM的临床治疗提供新靶点。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括CT15型血糖仪(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司)、AU5800型全自动生化分析仪(美国Beckman Coulter公司)、HD-SY96B型全自动酶标仪(山东霍尔德电子科技有限公司)、LD-ZQP-86型组织切片机(山东海曼科学仪器有限公司)、BA310型光学

显微镜[麦克奥迪(厦门)医疗科技有限公司]、MINI-P4/MT-BLOT MOD/PP BAS型垂直电泳转印系统(美国Bio-Rad公司)、Champ Chemi 610型全自动化学发光凝胶成像系统(北京赛智创业科技有限公司)等。

1.2 主要药品与试剂

黄芩苷(原料药,纯度98%,批号B20570)购自上海源叶生物科技有限公司;链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)(原料药,纯度99.20%,批号HY-13753)和AMPK抑制剂Compound C(原料药,纯度99.10%,批号HY-13418A)均购自美国MedChemExpress公司;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)、丙氨酸转氨酶(alanine transferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)检测试剂盒(批号分别为A111-1-1、A110-1-1、A113-1-1、C009-2-1、C010-2-1、A059-2-2)均购自南京建成生物工程研究所;胰岛素、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)检测试剂盒(批号分别为ml302840、ml094963、ml920253V、ml037361)均购自上海酶联生物科技有限公司;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、IL-6检测试剂盒(批号分别为BC0170、BC0200、SEKR-0005)均购自北京索莱宝科技有限公司;戊巴比妥钠(批号M50179)购自上海氟德化工有限公司;苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(批号C0105M)购自上海碧云天生物技术有限公司;补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白3(complement-C1q/tumor necrosis factor-related protein 3, CTRP3)、葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)、脂联素检测试剂盒(批号分别为CB12166-Ra、CB10687-Ra、CB11046-Ra)均购自上海科艾博生物技术有限公司;兔抗磷酸化AMPK(phosphorylated, p-AMPK)、AMPK、SUV39H1、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、H3K9me3、组蛋白H3抗体(批号分别为ab133448、ab32047、ab309471、ab181602、ab176916、ab1791)均购自英国Abcam公司;辣根过氧化物酶标记的羊抗兔免疫球蛋白G二抗(H+L)(批号RS0002)购自美国Immunoway公司。

1.3 实验动物与饲料

SPF级雌性SD大鼠60只、雄性SD大鼠100只均购自河北子楨生物科技有限公司[生产许可证号:SCXK

(冀)2025-001]。实验期间,所有大鼠均饲养于标准动物房(每12 h光照/黑暗循环,温度23~25 °C,相对湿度65%~70%)内,自由饮水和摄食。本动物实验方案已通过河北子桢生物科技有限公司动物伦理委员会审核批准(伦理审查批号202501-027)。普通饲料、高脂高糖饲料(批号分别为HF-1410、HF-1417)均由珠海恒屹生物科技有限公司提供。

2 方法

2.1 造模与分组

所有大鼠经标准饮食适应性喂养1周后进行空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)检测,以排除糖尿病个体。随后,参照相关文献^[9]方法构建GDM模型:选取50只雌性大鼠,以高脂饮食喂养8周,并于每日上午9:00—11:00进行阴道涂片检查以确定发情周期。将处于发情期的雌性大鼠与健康雄性大鼠按1:2的比例进行交配;于交配次日清晨8:00—10:00再次进行阴道涂片检查,若显微镜下观察到精子则视为交配成功,并记录为妊娠第1天;若连续3 d未检出精子,则视为交配失败,予以排除(共7只雌性大鼠因交配失败而被剔除)。于妊娠第5天,取成功交配的43只孕鼠,腹腔注射35 mg/kg STZ,分别在注射后的24、72 h时检测其FBG。若FBG水平持续在13.5 mmol/L以上,表明GDM大鼠模型构建成功(共3只雌性大鼠因血糖不达标而被剔除)。

将造模成功的40只GDM大鼠随机分为GDM模型组(GDM组)、黄芩苷低剂量组(BC-L组)、黄芩苷高剂量组(BC-H组)和黄芩苷高剂量+AMPK抑制剂组(BC-H+Compound C组),每组10只。另选取10只妊娠第5天的雌性大鼠(以普通饲料喂养,并按上述方法交配)作为对照组(Ctrl组)。BC-L组和BC-H组大鼠分别灌胃100、400 mg/kg的黄芩苷^[10],BC-H+Compound C组大鼠在灌胃400 mg/kg黄芩苷的基础上腹腔注射0.2 mg/kg Compound C^[11];其余组大鼠灌胃并腹腔注射等体积生理盐水。各组大鼠于每天上午9:00给药1次,连续2周。

2.2 样品采集

末次给药结束后,各组大鼠禁食12 h,经戊巴比妥钠麻醉后采集腹主动脉血;血样以3 000 r/min离心10 min,收集上层血清,分装后于-80 °C下保存,备用。采血后将各组大鼠处死,分离其肝脏同一叶位的组织块,用预冷生理盐水充分漂洗去除血渍,一部分置于4%多聚甲醛溶液中固定,另一部分于-80 °C下保存,备用。

2.3 血糖、血脂、肝功能、胰岛功能指标检测

取“2.2”项下各组大鼠血清适量,利用全自动生化分析仪检测其FBG、血脂指标(TC、TG、LDL-C)、肝功能指标(ALT、AST、ALP)水平;同时,采用全自动酶标仪检测其空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平,并计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI): $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$; $ISI = 1 / (FBG \times FINS)$ 。

2.4 炎症因子、代谢调节蛋白、胰岛素敏感性相关因子、氧化应激指标检测

取“2.2”项下各组大鼠血清和冻存的肝组织适量,使用全自动酶标仪检测其血清中炎症因子(CRP、IL-1 β 、IL-6)、代谢调节蛋白(CTRP3)、胰岛素敏感性相关因子(脂联素),以及肝组织中胰岛素敏感性相关因子(GLUT4)、氧化应激指标(SOD、CAT、MDA)水平。严格按照相应试剂盒说明书操作。

2.5 肝组织病理学观察

取“2.2”项下各组大鼠已固定的肝组织适量,经脱水、二甲苯透明、常规石蜡包埋后切片(厚约4 μ m)。切片经二甲苯脱蜡后行HE染色,再经脱水后用中性树脂封片,使用光学显微镜观察其肝组织的病理学改变。

2.6 AMPK/SUV39H1/H3K9me3轴相关蛋白表达检测

取“2.2”项下各组大鼠冻存的肝组织适量,加入RIPA裂解液匀浆后静置30 min,于4 °C下以12 000 r/min离心10 min,分离上清液,采用BCA法检测总蛋白浓度后进行变性处理。取变性蛋白适量,经电泳分离后通过湿法转膜,随后用封闭液封闭2 h;漂洗后,加入p-AMPK、AMPK、SUV39H1、GAPDH、H3K9me3、组蛋白H3一抗(稀释比例均为1:1 000),于4 °C下孵育过夜;漂洗3次后,加入相应二抗(稀释比例为1:10 000),于室温下孵育40 min;漂洗3次后,进行显色、成像。使用Image J软件分析各蛋白的条带灰度值,以p-AMPK与p-AMPK、SUV39H1与内参蛋白(GAPDH)、H3K9me3与内参蛋白(组蛋白H3)的灰度比值分别表示AMPK蛋白的磷酸化水平和SUV39H1、H3K9me3蛋白的相对表达量。

2.7 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。所有计量数据满足正态分布且方差齐,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 黄芩苷对GDM大鼠血糖及胰岛功能的影响

与Ctrl组相比,GDM组大鼠的FBG、FINS水平和HOMA-IR均显著升高,ISI显著降低($P < 0.05$)。与GDM组相比,BC-L组、BC-H组大鼠的FBG、FINS水平和HOMA-IR均显著降低,ISI均显著升高($P < 0.05$);且BC-H组的改善更显著($P < 0.05$)。与BC-H组相比,BC-H+Compound C组大鼠的FBG、FINS水平和HOMA-IR均显著升高,ISI显著降低($P < 0.05$)。结果见表1。

3.2 黄芩苷对GDM大鼠血脂及肝功能指标的影响

与Ctrl组相比,GDM组大鼠的TC、TG、LDL-C、ALT、AST、ALP水平均显著升高($P < 0.05$)。与GDM组相比,BC-L组、BC-H组大鼠的上述指标水平均显著降低($P < 0.05$);且BC-H组的改善更显著($P < 0.05$)。与BC-H组相比,BC-H+Compound C组大鼠的TC、TG、LDL-C、ALT、AST、ALP水平均显著升高($P < 0.05$)。结果见表2。

表1 各组大鼠血糖及胰岛功能指标比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	FBG/(mmol/L)	FINS/(mU/L)	HOMA-IR	ISI($\times 10^3$)
Ctrl组	4.62 ± 0.69	9.33 ± 0.23	1.86 ± 0.21	23.20 ± 0.39
GDM组	24.19 ± 3.57 ^a	21.76 ± 1.99 ^a	23.38 ± 1.35 ^a	1.91 ± 0.10 ^a
BC-L组	18.27 ± 1.52 ^b	16.95 ± 1.85 ^b	13.76 ± 1.17 ^b	3.24 ± 0.20 ^b
BC-H组	8.57 ± 0.79 ^{bc}	11.64 ± 1.59 ^{bc}	4.43 ± 0.31 ^{bc}	10.03 ± 1.01 ^{bc}
BC-H+Compound C组	14.54 ± 1.22 ^d	15.92 ± 1.01 ^d	10.29 ± 0.52 ^d	4.34 ± 0.28 ^d
F	286.546	106.637	998.622	2948.856
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a: 与Ctrl组相比, $P < 0.05$; b: 与GDM组相比, $P < 0.05$; c: 与BC-L组相比, $P < 0.05$; d: 与BC-H组相比, $P < 0.05$ 。

表2 各组大鼠血脂及肝功能指标水平比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	ALP/(U/L)
Ctrl组	0.88 ± 0.06	0.90 ± 0.05	0.69 ± 0.05	39.95 ± 4.17	53.46 ± 4.96	13.69 ± 2.38
GDM组	3.59 ± 0.20 ^a	2.12 ± 0.23 ^a	1.58 ± 0.16 ^a	113.27 ± 13.20 ^a	92.31 ± 7.93 ^a	123.68 ± 14.95 ^a
BC-L组	3.01 ± 0.18 ^b	1.73 ± 0.15 ^b	1.20 ± 0.14 ^b	86.43 ± 7.95 ^b	75.01 ± 6.12 ^b	89.02 ± 8.67 ^b
BC-H组	1.37 ± 0.19 ^{bc}	1.10 ± 0.09 ^{bc}	0.73 ± 0.08 ^{bc}	55.38 ± 4.56 ^{bc}	60.81 ± 5.68 ^{bc}	35.41 ± 3.67 ^{bc}
BC-H+Compound C组	2.68 ± 0.24 ^d	1.59 ± 0.13 ^d	1.16 ± 0.15 ^d	78.15 ± 6.33 ^d	70.66 ± 7.01 ^d	73.65 ± 9.21 ^d
F	382.566	117.187	88.949	127.416	53.327	235.377
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a: 与Ctrl组相比, $P < 0.05$; b: 与GDM组相比, $P < 0.05$; c: 与BC-L组相比, $P < 0.05$; d: 与BC-H组相比, $P < 0.05$ 。

3.3 黄芩苷对GDM大鼠炎症因子、代谢调节蛋白、胰岛素敏感性相关因子、氧化应激指标的影响

与Ctrl组相比, GDM组大鼠的CRP、IL-1 β 、IL-6、MDA水平均显著升高, CTRP3、脂联素、GLUT4、SOD、CAT水平均显著降低($P < 0.05$)。与GDM组相比, BC-L组、BC-H组大鼠的CRP、IL-1 β 、IL-6、MDA水平均显著降低, CTRP3、脂联素、GLUT4、SOD、CAT水平均显著升高($P < 0.05$); 且BC-H组的改善更显著($P < 0.05$)。与BC-H组相比, BC-H+Compound C组大鼠的CRP、IL-1 β 、IL-6、MDA水平均显著升高, CTRP3、脂联素、GLUT4、SOD、CAT水平均显著降低($P < 0.05$)。结果见表3。

表3 各组大鼠炎症因子、代谢调节蛋白、胰岛素敏感性相关因子、氧化应激指标水平比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	CRP/(pg/mL)	IL-1 β /(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)	CTRP3/(pg/mL)	脂联素/(ng/mL)	GLUT4/(ng/mL)	SOD/(U/L)	CAT/(U/mg)	MDA/(nmol/L)
Ctrl组	78.16 ± 8.24	35.94 ± 4.27	90.02 ± 7.59	487.59 ± 50.27	0.25 ± 0.03	6.45 ± 0.28	179.59 ± 14.87	98.94 ± 6.75	1.87 ± 0.23
GDM组	161.84 ± 12.08 ^a	98.27 ± 5.64 ^a	225.44 ± 23.72 ^a	281.66 ± 27.85 ^a	0.12 ± 0.01 ^a	2.18 ± 0.20 ^a	95.21 ± 7.15 ^a	33.12 ± 2.96 ^a	11.05 ± 1.14 ^a
BC-L组	123.37 ± 13.16 ^b	75.69 ± 6.32 ^b	185.26 ± 17.95 ^b	341.25 ± 30.37 ^b	0.15 ± 0.02 ^b	3.02 ± 0.27 ^b	118.34 ± 10.95 ^b	49.29 ± 3.58 ^b	7.28 ± 0.63 ^b
BC-H组	90.66 ± 5.92 ^{bc}	48.78 ± 3.86 ^{bc}	121.09 ± 13.31 ^{bc}	422.89 ± 31.94 ^{bc}	0.21 ± 0.03 ^{bc}	5.21 ± 0.39 ^{bc}	153.06 ± 13.57 ^{bc}	72.31 ± 5.73 ^{bc}	3.01 ± 0.21 ^{bc}
BC-H+Compound C组	120.08 ± 10.34 ^d	68.33 ± 5.67 ^d	169.85 ± 18.02 ^d	370.19 ± 25.26 ^d	0.17 ± 0.01 ^d	3.36 ± 0.29 ^d	128.46 ± 11.15 ^d	53.45 ± 4.33 ^d	6.87 ± 0.45 ^d
F	100.178	213.362	98.790	52.439	54.167	354.951	75.256	267.209	337.510
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a: 与Ctrl组相比, $P < 0.05$; b: 与GDM组相比, $P < 0.05$; c: 与BC-L组相比, $P < 0.05$; d: 与BC-H组相比, $P < 0.05$ 。

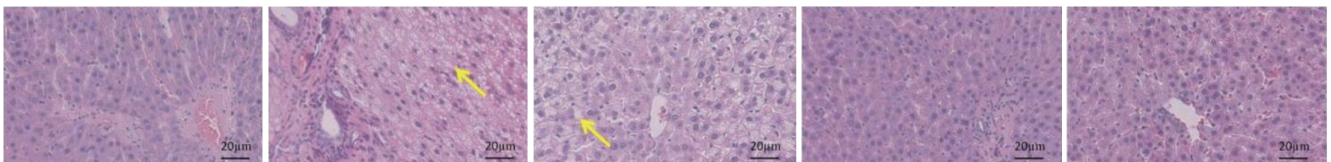


图1 各组大鼠肝组织病理学观察的显微图(HE染色)
A. Ctrl组 B. GDM组 C. BC-L组 D. BC-H组 E. BC-H+Compound C组
黄色箭头: 脂肪空泡。

3.4 黄芩苷对GDM大鼠肝组织病理学形态的影响

Ctrl组大鼠肝组织形态规则, 肝小叶结构致密有序, 肝细胞排列整齐, 肝血窦边界清晰, 周边未见明显纤维组织增生或炎症细胞浸润, 胆小管及门管区结构均保持完整状态。GDM组大鼠肝组织结构存在明显异常, 肝细胞排列紊乱, 可见明显的空泡变性和脂肪沉积; 细胞质内脂肪空泡清晰, 肝血窦轻微淤血, 且炎症细胞浸润明显。相较于GDM组, BC-L组、BC-H组大鼠肝组织上述病理改变均得到不同程度改善。相较于BC-H组, BC-H+Compound C组大鼠肝组织上述病理改变明显加重。结果见图1。

3.5 黄芩苷对GDM大鼠肝组织中AMPK/SUV39H1/H3K9me3轴相关蛋白表达的影响

与Ctrl组相比, GDM组大鼠肝组织中AMPK蛋白的磷酸化水平显著降低, SUV39H1、H3K9me3蛋白的表达均显著上调($P < 0.05$)。与GDM组相比, BC-L组、BC-H组大鼠的AMPK蛋白的磷酸化水平均显著升高, SUV39H1、H3K9me3蛋白的表达均显著下调($P < 0.05$); 且BC-H组的改善更显著($P < 0.05$)。与BC-H组相比, BC-H+Compound C组大鼠的AMPK蛋白的磷酸化水平显著降低, SUV39H1、H3K9me3蛋白的表达均显著上调($P < 0.05$)。结果见表5、图2。

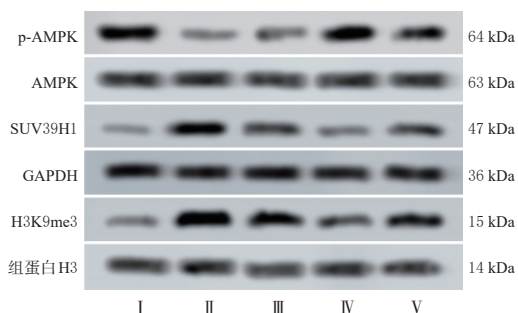
4 讨论

有研究指出, 黄芩苷在改善糖脂代谢方面具有潜在价值, 其作用机制包括激活胰岛素信号通路、抑制活性氧及晚期糖基化终末产物生成、增加糖原合成及葡萄糖消耗等, 可有效缓解肝脏胰岛素抵抗及糖尿病前期症状^[12]; 同时, 黄芩苷还能抑制巨噬细胞介导的脂肪组织炎症, 减轻肥胖患者的胰岛素抵抗^[13], 有望成为新型降糖药物。本研究采用高脂饮食联合STZ注射的方式构建GDM大鼠模型, 并以黄芩苷进行干预, 结果显示, 黄

表5 各组大鼠 AMPK/SUV39H1/H3K9me3 轴相关蛋白表达情况比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	p-AMPK/AMPK	SUV39H1/GAPDH	H3K9me3/组蛋白H3
Ctrl组	1.15 ± 0.08	0.15 ± 0.01	0.45 ± 0.04
GDM组	0.22 ± 0.03 ^a	1.03 ± 0.10 ^a	1.73 ± 0.15 ^a
BC-L组	0.27 ± 0.02 ^b	0.57 ± 0.05 ^b	1.42 ± 0.11 ^b
BC-H组	1.06 ± 0.09 ^{bc}	0.19 ± 0.01 ^{bc}	0.87 ± 0.06 ^{bc}
BC-H+Compound C组	0.90 ± 0.06 ^d	0.46 ± 0.05 ^d	1.29 ± 0.09 ^d
F	506.057	414.474	260.251
P	<0.001	<0.001	<0.001

a: 与Ctrl组相比, $P < 0.05$; b: 与GDM组相比, $P < 0.05$; c: 与BC-L组相比, $P < 0.05$; d: 与BC-H组相比, $P < 0.05$ 。



I: Ctrl组; II: GDM组; III: BC-L组; IV: BC-H组; V: BC-H+Compound C组。

图2 各组大鼠 AMPK/SUV39H1/H3K9me3 轴相关蛋白表达的电泳图

黄芩苷可显著降低大鼠FBG、FINS水平和HOMA-IR,显著升高其ISI,提示黄芩苷可有效改善高脂饮食诱导的胰岛素敏感性下降;此外,黄芩苷还可显著降低大鼠血清TC、TG、LDL-C水平,改善GDM大鼠的血脂紊乱。

肝脏是通过糖原分解和糖异生产生葡萄糖以调节血糖水平的主要器官,肝脏受损会削弱糖原分解及糖异生能力,从而引发血糖调节失衡等糖代谢紊乱问题^[14]。ALT、AST、ALP是反映肝功能的重要指标,其水平异常升高与肝损伤密切相关。本研究结果显示,黄芩苷可显著降低大鼠血清ALT、AST、ALP水平,并显著改善肝组织脂肪空泡等病理损伤,提示该成分除能改善GDM大鼠胰岛素抵抗外,还能改善肝功能、减轻肝损伤。上述结果表明,黄芩苷在改善GDM大鼠血糖、血脂代谢紊乱及保护肝功能方面的效果良好,有望为GDM临床治疗提供新选择。

氧化应激是诱发胰岛素抵抗的关键病理机制之一。据报道,氧化应激可通过抑制胰岛素受体底物磷酸化、阻碍磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路活化、诱发内质网应激等多种途径,破坏胰岛素信号的正常传导,最终导致胰岛素抵抗的发生发展^[15]。除氧化应激外,慢性炎症也是加剧胰岛素抵抗、恶化糖尿病预后的重要因素,其中CRP、IL-1 β 、IL-6等炎症因子水平的升高,不仅与糖尿病的发生相关,而且对疾病进展具有重要的预测价值^[16]。既往研究表明,黄芩苷可通过激活抗氧化信号通路、抑制炎症介导信号通路,缓解GDM大鼠的氧化应

激和炎症反应^[10]。本研究也得出相似结果,即黄芩苷可显著升高GDM大鼠体内SOD、CAT水平,同时降低MDA、CRP、IL-1 β 、IL-6水平。这提示,黄芩苷可增强机体的抗氧化防御能力、抑制炎症反应,从而缓解GDM大鼠的胰岛素抵抗。

CTRP家族是一类主要由脂肪组织分泌的脂肪因子,在调控机体胰岛素敏感性、缓解炎症反应及优化脂质代谢等方面发挥积极作用,其部分成员与糖尿病等代谢性疾病的发生密切相关。其中,CTRP3可通过抑制炎症因子分泌、改善胰岛素信号转导来缓解胰岛素抵抗,是GDM发生发展的关键调控因子,血清CTRP3水平与糖尿病及并发症的发生风险呈负相关^[17]。脂联素是脂肪细胞分泌的最丰富的肽类物质,对预防胰岛素抵抗和糖尿病的发生具有至关重要的作用。近期临床研究表明,低脂联素血症与GDM发生风险的显著升高相关,且由脂联素缺乏诱导的妊娠期代谢紊乱可导致高血糖和其他GDM代谢缺陷^[18]。GLUT4是介导葡萄糖跨膜转运的关键载体,其表达异常是导致葡萄糖耐受不良的重要因素(如GDM患者骨骼肌组织中GLUT4的表达量显著低于正常妊娠人群)^[19]。本研究结果显示,黄芩苷可显著提高GDM大鼠体内CTRP3、脂联素、GLUT4水平,提示该成分可能通过调节这些分子的表达来改善GDM的代谢异常。

AMPK是调控葡萄糖代谢的关键酶,在维持能量平衡中起核心作用。运动刺激和骨骼肌离体收缩均可有效激活AMPK,活化的AMPK能够加速脂肪酸 β 氧化和三羧酸循环,从而促进能量产生;同时,磷酸化的AMPK可抑制脂肪酸合成和糖异生,减少不必要的能量消耗,这一机制对维持血糖稳态至关重要^[20]。研究证实,特异性激活AMPK信号通路可显著增强外周组织对胰岛素的敏感性,从而有效改善糖尿病症状,提示AMPK可能是治疗糖尿病及其并发症的重要靶点^[20]。SUV39H1作为AMPK的下游效应分子,不仅参与调控心肌收缩,而且在糖尿病及其并发症的发生发展中扮演重要角色^[21]。研究显示,SUV39H1编码基因的缺失与多种糖尿病并发症的改善密切相关^[22]。此外,在糖尿病视网膜膜病变的体内外模型中,抑制SUV39H1过度激活可降低H3K9me3修饰水平,从而改善血管和血小板功能异常^[7]。黄芩苷作为一种具有多种生物活性的天然化合物,能激活AMPK信号通路,在代谢性疾病、神经退行性疾病及恶性肿瘤等多种疾病的治疗领域中具有潜在应用价值^[8]。本研究结果显示,经黄芩苷干预后,GDM大鼠体内AMPK蛋白的磷酸化水平显著升高,而SUV39H1、H3K9me3蛋白的表达均显著下调,这一变化与黄芩苷改善GDM大鼠胰岛素抵抗、调节糖脂代谢的效果吻合。为进一步明确黄芩苷上述作用与AMPK/SUV39H1/H3K9me3轴的相关性,本研究采用AMPK通

路抑制剂 Compound C 开展挽救实验。结果显示, Compound C 可显著逆转黄芩苷对 GDM 大鼠胰岛素抵抗的改善作用,具体表现为削弱黄芩苷对 GDM 大鼠胰岛素抵抗和糖脂代谢的调节作用,抑制其对 GDM 大鼠炎症反应和氧化应激的缓解作用,同时降低 CTRP3、脂联素、GLUT4 水平,上调 SUV39H1、H3K9me3 蛋白的表达。

综上所述,黄芩苷可显著减轻 GDM 大鼠的氧化应激和炎症反应,提高体内 CTRP3、脂联素、GLUT4 水平,从而改善其胰岛素抵抗;上述作用可能与激活 AMPK、抑制 SUV39H1 介导的 H3K9me3 修饰有关。

参考文献

[1] THAWEETHAI T, SOETAN Z, JAMES K, et al. Distinct insulin physiology trajectories in euglycemic pregnancy and gestational diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(12): 2137-2146.

[2] MALAZA N, MASETE M, ADAM S, et al. A systematic review to compare adverse pregnancy outcomes in women with pregestational diabetes and gestational diabetes[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(17): 10846.

[3] ALSHEHRI F S. New developments in GLP-1 agonist therapy for gestational diabetes: systematic review on liraglutide, semaglutide, and exenatide from ClinicalTrials.gov[J]. *Medicine*, 2025, 104(40): e44917.

[4] WEN Y Q, WANG Y Z, ZHAO C X, et al. The pharmacological efficacy of baicalin in inflammatory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9317.

[5] FANG D N, ZHENG C W, MA Y L. Effectiveness of *Scutellaria baicalensis* Georgi root in pregnancy-related diseases: a review[J]. *J Integr Med*, 2023, 21(1): 17-25.

[6] ENTEZARI M, HASHEMI D, TAHERIAZAM A, et al. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: a pre-clinical and clinical investigation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112563.

[7] KOWLURU R A, RADHAKRISHNAN R, MOHAMMAD G. Regulation of Rac1 transcription by histone and DNA methylation in diabetic retinopathy[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14097.

[8] BARADARAN RAHIMI V, ASKARI V R, HOSSEINZADEH H. Promising influences of *Scutellaria baicalensis* and its two active constituents, baicalin, and baicalein, against metabolic syndrome: a review[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(7): 3558-3574.

[9] 袁飞飞,陈芬,习红丽,等. 蛇床子素调节 cGAS-STING 信号通路对妊娠糖尿病大鼠炎症反应的改善作用研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(7): 1725-1729.

[10] 雍乐,王安,陈林,等. 黄芩苷调控 Nrf2、HO-1 缓解妊娠期糖尿病大鼠氧化应激损伤[J]. *广州中医药大学学报*, 2025, 42(5): 1212-1220.

[11] 赵彩霞,刘建芳,刘宏,等. 雷公藤甲素对心力衰竭大鼠心肌损伤及 AMPK/mTOR 通路的影响[J]. *中南医学科*

学杂志, 2025, 53(1): 23-27, 69.

[12] MIAO L C, ZHANG X T, ZHANG H L, et al. Baicalin ameliorates insulin resistance and regulates hepatic glucose metabolism via activating insulin signaling pathway in obese pre-diabetic mice[J]. *Phytomedicine*, 2024, 124: 155296.

[13] ZHU Z Y, YU M, XU M F, et al. Baicalin suppresses macrophage JNK-mediated adipose tissue inflammation to mitigate insulin resistance in obesity[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 332: 118355.

[14] HASEI S, YAMAMOTOYA T, NAKATSU Y, et al. Carnosic acid and carnosol activate AMPK suppress expressions of gluconeogenic and lipogenic genes, and inhibit proliferation of HepG2 cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4040.

[15] ZHANG Y, WU Q F, LIU J, et al. Sulforaphane alleviates high fat diet-induced insulin resistance via AMPK/Nrf2/GPx4 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152: 113273.

[16] SU T, HE Y, HUANG Y, et al. Myeloid-derived grancalcin instigates obesity-induced insulin resistance and metabolic inflammation in male mice[J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 97.

[17] GEÇA T, KWIATEK M, KRZYŻANOWSKI A, et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and pigment epithelium-derived factor (PEDF) concentrations in patients with gestational diabetes mellitus: a case-control study[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2587.

[18] AKHTAR Y, NAWAZ S, KHAN M S, et al. Relationship of serum adiponectin levels with glycaemic status in pregnant women[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2022, 34(2): 235-238.

[19] HERMAN R, KRAVOS N A, JENSTERLE M, et al. Metformin and insulin resistance: a review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1264.

[20] HUANG S Z, LIANG H M, CHEN Y T, et al. Hypoxanthine ameliorates diet-induced insulin resistance by improving hepatic lipid metabolism and gluconeogenesis via AMPK/mTOR/PPAR α pathway[J]. *Life Sci*, 2024, 357: 123096.

[21] LUO Y F, FAN C C, YANG M J, et al. CD74 knockout protects against LPS-induced myocardial contractile dysfunction through AMPK-Skp2-SUV39H1-mediated demethylation of BCLB[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(8): 1881-1897.

[22] SUN K, CHEN M H, KONG X Y, et al. Cardiac-specific SUV39H1 knockout ameliorates high-fat diet induced diabetic cardiomyopathy via regulating Hmox1 transcription [J]. *Life Sci*, 2025, 360: 123258.

(收稿日期:2025-09-04 修回日期:2026-01-26)

(编辑:张元媛)