

基于短链脂肪酸-GPR43-GLP1 信号轴研究铁皮石斛多糖对糖尿病前期的作用及机制

颜美秋, 杨志远, 余冰清, 俞静静, 苏洁, 吕圭源*, 陈素红*

浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310053

摘要: 目的 研究铁皮石斛多糖 (*Dendrobium officinale* polysaccharide, DOP) 对糖尿病前期 (prediabetes, PDM) 的作用, 并从肠道短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs)-G 蛋白偶联受体 43 (G-protein-coupled receptors 43, GPR43)-胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP1) 信号通路探究其改善 PDM 的作用机制。方法 SD 大鼠随机分为对照组、模型组和 DOP 低、高剂量 (0.1、0.2 g/kg) 组, 每组 10 只。除对照组外, 其余大鼠给予高糖高脂饮食喂养 6 周制备 PDM 大鼠模型, 造模期间各给药 ig 相应药物, 对照组和模型组 ig 等体积的蒸馏水。检测一般体征、血脂水平、血糖调节功能、肠和胰岛组织形态、粪便 SCFAs 含量、肠道和胰腺 GPR43、GLP1 及其受体表达等的变化。结果 与模型组比较, DOP 显著增加 PDM 大鼠尾部微循环血流量 ($P < 0.01$), 显著降低肛温 ($P < 0.01$), 显著降低血清中总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 显著降低口服糖耐量、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、胰岛素抵抗指数和 C-肽水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 增加胰岛素敏感指数, 减轻胰腺、回肠及结肠病理损伤。气相色谱结果显示, DOP 给药可显著增加粪便中乙酸、丁酸、异戊酸和总 SCFAs 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01)。ELISA、Western blotting 与 qRT-PCR 结果显示, DOP 给药可增加显著血浆中 GLP1 水平和回肠、胰腺 GPR43、GLP1 受体 mRNA 和蛋白表达 ($P < 0.05$ 、 0.01)。结论 DOP 可改善 PDM, 其作用可能与增加肠源性 SCFAs, 促进肠道和胰腺中 GPR43 表达, 从而促进肠道 GLP1 分泌, 修复 β 细胞功能, 改善血糖调节功能有关。

关键词: 铁皮石斛多糖; 糖尿病前期; 肠道短链脂肪酸; G 蛋白偶联受体 43; 胰高血糖素样肽 1

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)01-0164-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.01.016

Effect and mechanism of *Dendrobium officinale* polysaccharide on prediabetes based on short chain fatty acids-GPR43-GLP1 signaling pathway

YAN Meiqiu, YANG Zhiyuan, YU Bingqing, YU Jingjing, SU Jie, LYU Guiyuan, CHEN Suhong

School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Abstract: Objective To investigate the effect of *Dendrobium officinale* polysaccharide (DOP) on prediabetes (PDM) and explore its mechanism in improving PDMs through the gut short-chain fatty acids (SCFAs)-G protein-coupled receptor 43 (GPR43)-glucagon-like peptide 1 (GLP1) pathway. **Methods** SD Rats were randomly divided into control group, model group and DOP low-, high-dose (0.1, 0.2 g/kg) groups, with 10 rats in each group. Except for the control group, the remaining rats were fed a high-sugar and high-fat diet for six weeks to establish a PDM model. During the modeling period, the corresponding drugs were administered intravenously, and the control group and model group were given distilled water of equal volume. Changes in general physiological indicators, glucose/lipid levels, glucose regulation function, intestinal/pancreatic histopathology, fecal SCFAs contents, expressions of GPR43 and GLP1 and its receptor in intestinal/pancreatic were analyzed. **Results** Compared with model group, DOP significantly increased tail microcirculatory blood flow in PDM rats ($P < 0.01$) and decreased anal temperature ($P < 0.01$), significantly reduced levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in serum ($P < 0.05$, 0.01), significantly decreased the oral glucose tolerance test results, fasting blood glucose, 2 h postprandial glucose, homeostasis model assessment-insulin resistance index, and C-peptide levels in PDM rats ($P < 0.05$, 0.01), increased the insulin sensitivity index ($P < 0.05$), and alleviated the pathological damage of pancreas,

收稿日期: 2025-07-09

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目 (LY24H280005); 国家自然科学基金资助项目 (81703772); 浙江省重点实验室资助项目 (2012E10002)

作者简介: 颜美秋, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事中药抗代谢相关疾病药理研究及产品开发。E-mail: meiqiuyan@163.com

*通信作者: 陈素红, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药抗代谢相关疾病药理研究及产品开发。E-mail: lvchensuhong@126.com

吕圭源, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药理及新产品开发。E-mail: lv.gy@263.net

ileum and colon. Gas chromatography results showed that DOP administration could significantly increase the levels of acetic acid, butyric acid, isovaleric acid and SCFAs in feces ($P < 0.05, 0.01$). ELISA, Western blotting and qRT-PCR results showed that DOP administration could significantly increase the plasma GLP1 level, as well as the mRNA and protein expressions of GPR43 and GLP1 receptor in ileum and pancreas ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** DOP could improve PDM, and its effect may be related to enhancing gut-derived SCFA production, up-regulating GPR43 expressions in intestine and pancreas, subsequent promoting GLP1 secretion, restoring β -cell function and improving glucose regulation.

Key words: *Dendrobium officinale* polysaccharide; prediabetes; short-chain fatty acids; G protein-coupled receptors 43; glucagon-like peptide 1

糖尿病前期 (prediabetes, PDM) 是介于正常血糖水平与糖尿病之间的糖代谢紊乱的一种异常状态, 具有不稳定性 and 可逆性^[1]。最新《美国医学会杂志》研究报道显示, 基本 3 人中就有 1 个处于 PDM^[2]; 我国大庆糖尿病预防研究、芬兰的糖尿病预防计划研究和美国糖尿病预防计划研究被誉为糖尿病预防研究的 3 大里程碑, 均显示 PDM 人群接受适当干预可使糖尿病累计发生风险降低 50% 以上^[3], 极大程度地减轻国家、社会及个人的医疗负担。自古以来, 中医强调“上工治未病”, PDM 属糖尿病“未病”阶段, 中医药治疗具有明显优势。《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》为生活方式控制不佳的 PDM 患者推荐了中医药治疗方案^[4]。

铁皮石斛为兰科植物 *Dendrobium officinale* Kimura et Migo 的干燥茎, 是“新浙八味”之一, 国家卫生健康委员会已批准将其在浙江、云南两地作为药食两用品种。《神农本草经》记载其“主伤中、除痹、下气、补五脏虚劳羸瘦、强阴、久服厚肠胃, 轻身延年”。铁皮石斛“益胃生津、滋阴清热”, 是传统中医治疗“消渴”要药。多糖是铁皮石斛的主要有效成分之一。现代药理学研究表明, 铁皮石斛多糖 (*Dendrobium officinale* polysaccharide, DOP) 有降血糖、促消化、降血压、增强免疫等多种药理作用^[5-7]。同时, DOP 具有多种肠道健康功能, 如调节肠道菌群及其代谢产物、增强肠道免疫、改善胃肠黏膜损伤等^[8]。近年来, 大量研究证实肠道菌群代谢产物短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 可通过 G 蛋白偶联受体 43 (G protein-coupled receptor 43, GPR43) 参与多种代谢性疾病的调节^[9], 如肠源性 SCFAs 可通过调节胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP1) 等肠促胰岛素分泌, 参与胰岛素 (insulin, INS) 的合成与分泌、胰岛功能及胰岛敏感性等的调控, 通过“肠-胰岛”轴影响糖尿病的发生发展^[10]。本研究通过模拟人类“过食肥甘”的不良生活方式, 采用高糖高脂饲料喂养诱

导 PDM 大鼠模型, 通过检测大鼠的一般体征、尾部微循环、糖脂水平、血糖调控功能等指标, 研究 DOP 对 PDM 大鼠模型的改善作用, 并从 SCFAs-GPR43-GLP1 信号通路探讨 DOP 改善 PDM 的机制。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠, 体质量 (150 ± 10) g, 购自上海市计划生育科学研究所实验动物经营部, 合格证号 20200612Aazz011806587, 动物使用许可证号 SCXK(沪)2019-0024。大鼠于室温 (22 ± 2) °C、相对湿度 42%~58%、12 h/12 h 光照循环的环境中饲养, 自由进食饮水。动物实验经浙江中医药大学伦理委员会批准 (批准号 ZSLL-2017-023)。

1.2 药材

铁皮石斛干燥茎由浙江韵芝堂生物科技有限公司提供, 经浙江中医药大学药学院黄真教授鉴定为兰科植物铁皮石斛 *D. officinale* Kimura et Migo 的干燥茎。

1.3 药品与试剂

高脂高糖饲料购自南通特洛菲饲料有限公司; 葡萄糖 (glucose, GLU) 检测试剂盒 (批号 191210101)、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 检测试剂盒 (批号 200915201)、三酰甘油 (triglyceride, TG) 检测试剂盒 (批号 201106101)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 检测试剂盒 (批号 201015101)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 检测试剂盒 (批号 201007201) 购自美康生物科技股份有限公司; 胰岛素检测试剂盒 (批号 20200724) 购自北京华英生物技术研究所; C-肽检测试剂盒 (批号 A325100835) 购自杭州联科生物技术股份有限公司; 异氟烷 (批号 1903715) 购自瑞沃德生命科技有限公司; GLP1 检测试剂盒 (批号 202012) 购自武汉默沙克生物科技有限公司; TRIzol Plus RNA 提取试剂盒 (批号 7E2712C5)、Super Script™

III 第一链合成 qRT-PCR 试剂盒 (批号 110733), MonAmp™ SYBR® Green qPCR Mix (High ROX) (批号 120629) 购自 Monad 公司; T-PER 组织蛋白提取试剂 (批号 01991439)、浓缩蛋白酶与磷酸酶抑制剂混合液 (100×) (批号 10921213)、山羊抗小鼠 IgG (H+L) 二抗 (批号 2011E1116)、山羊抗兔 IgG (H+L) 二抗 (批号 2050D1208) 购自 Thermo Pierce 公司; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体 (批号 81602)、GLP1 抗体 (批号 Ab200474)、GPR43 抗体 (批号 Ab118449) 购自英国 Abcam 公司; INS 抗体 (批号 15848-1-AP)、胰高血糖素 (glucagon, GCG) 抗体 (批号 15954-1-AP) 购自武汉三鹰生物技术有限公司; GLP1R 抗体 (批号 SC-390774) 购自 Santa Cruz 公司; 对照品乙酸 (批号 B1720032, 质量分数 ≥99.8%)、丙酸 (批号 J1627112, 质量分数 ≥99.5%)、丁酸 (批号 D1721443, 质量分数 ≥99%)、戊酸 (批号 C1628234, 质量分数 ≥99%)、异戊酸 (批号 C1702044, 质量分数 ≥99.5%)、正己酸 (批号 I1708037, 质量分数 ≥99.5%) 购自上海阿拉丁生物科技有限公司。

1.4 仪器

AR2130 型电子天平 [梅特勒-托利仪器 (上海) 有限公司]; TBA40-FR 型全自动生化分析仪 (东芝医疗系统株式会社); XMTD-204 型电热恒温水浴锅 (上海百典仪器设备有限公司); GM505C 型血糖仪、SU30CA26B 型血糖试纸 [爱森斯 (江苏) 生物科技有限公司]; LEICARM2245 型石蜡切片机 (德国 Leica 公司); MA410 型光学显微镜 (麦克奥迪实业集团有限公司); PW340 型酶标仪 (美国 BIO-TER 公司); DW-25L262 型 -20 °C 冰箱 (青岛海尔特种电器有限公司); 5415D 型低温高速冷冻离心机 (德国 Eppendorf 公司); DU-800 型紫外分光光度计 (美国 Beckman 公司); GC-2010Plus 型气相色谱仪 (日本岛津公司); MiniT-100 型恒温金属浴 (杭州奥盛仪器有限公司); CFX384 型多重实时荧光定量、1658033 型蛋白电泳及转印系统 (美国 Bio-Rad 公司); GD30102 型超微量核酸蛋白检测仪 (莫纳生物科技有限公司); Moor FLPI 散斑全帧实时扫描成像系统 (瑞沃德生命科技有限公司)。

2 方法

2.1 DOP 的制备

取经 85%乙醇浸泡 12 h 后的铁皮石斛药渣,

干燥后称取 1.0 kg, 加 12 L 纯水回流提取 3 次, 每次 1 h, 合并滤液, 减压浓缩, 用终体积分数为 80% 的乙醇醇沉过夜, 3 500 r/min 离心 10 min, 取沉淀, 依次用无水乙醇、丙酮、乙醚洗涤后, 挥干试剂, 于 60 °C 烘箱中烘干, 即得 DOP。参照《中国药典》2025 年版^[1]采用苯酚-硫酸法, 以无水葡萄糖为标准品, 经检测 DOP 多糖质量分数为 80.8%。临用前称取干燥的 DOP 粉末, 用纯净水配制成相应浓度的 DOP 溶液。

2.2 动物分组、造模与给药

大鼠适应性喂养 1 周后, 随机分为对照组、模型组和 DOP 低、高剂量 (0.1、0.2 g/kg) 组, 每组 10 只。对照组给予普通饲料喂养, 其余大鼠给予高糖高脂饲料喂养。造模同时各给药组 ig 相应药物 (15 mL/kg), 对照组和模型组 ig 等体积的蒸馏水, 1 次/d, 连续给药 6 周。

2.3 一般体征检测

2.3.1 体质量 每周称量大鼠体质量, 统计大鼠体质量的变化情况。

2.3.2 摄食量和饮水量 给药 6 周后, 记录大鼠 24 h 的摄食量和饮水量, 统计大鼠摄食量和饮水量的变化情况。

2.3.3 唾液分泌量 给药 4 周后, 将大鼠保持在安静的环境下, 使用预先称定质量的无菌棉签放置于大鼠舌底及舌苔处, 收集 5 s 的唾液, 记录数据并统计唾液分泌量的变化情况。

2.3.4 肛温 给药 4 周后, 将大鼠的身体及尾部拉直固定, 将温度计的温度感应区全部插入大鼠的肛门处, 待温度计数值稳定后记录。

2.3.5 尾部微循环血流量 给药 4 周后, 使用异氟烷吸入麻醉, 使用 Moor FLPI 散斑全帧实时扫描成像系统测定大鼠尾部微循环血流量。

2.4 糖脂水平检测

给药 6 周后, 大鼠禁食不禁水 12 h, 眼眶取血, 37 °C 静置 1 h, 3 500 r/min 离心 10 min, 取上清, 采用全自动生化仪检测大鼠血清 GLU、TC、TG、HDL-C、LDL-C 的水平。

2.5 血糖调控功能检测

2.5.1 口服糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 于给药第 4 周, 大鼠禁食不禁水 12 h, 用 Care Sens 血糖仪测定 0 min 血糖值, 然后 ig 葡萄糖溶液 (2 g/kg)。分别在 ig 葡萄糖溶液后 15、30、60、120 min 尾尖采血测定血糖值, 并计算各组

血糖-时间曲线下面积 (area under curve, AUC)。

2.5.2 血清空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) 及 C-肽测定 给药 6 周后, 大鼠禁食不禁水 12 h, 眼眶取血 1.0 mL, 置于 1.5 mL EP 管内, 37 °C 静置 1 h, 3 500 r/min 离心 10 min 后, 取血清, 按照 ELISA 试剂盒说明书检测血清中 FINS 和 C-肽水平。

2.5.3 胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR) 和胰岛素敏感指数 (insulin sensitivity index, ISI) 评价 根据大鼠血清 FINS 水平和空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 值, 按公式计算 HOMA-IR 和 ISI。

$$\text{HOMA-IR} = (\text{FBG} \times \text{FINS}) / 22.5$$

$$\text{ISI} = 1 / (\text{FBG} \times \text{FINS})$$

2.6 肠及胰腺组织形态学观察

大鼠处死后取出胰腺、回肠、结肠, 放入中性福尔马林中完全浸泡固定, 然后进行石蜡包埋, 并制备切片。切片通过二甲苯脱蜡, 梯度乙醇复水, 进行苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色, 经脱水、透明及封片, 于光学显微镜下观察并拍照。

2.7 气相色谱法检测大鼠粪便 SCFAs 水平

2.7.1 色谱条件 GC-2010Plus 气相色谱仪 (日本岛津公司), DB-FFAP 型气相色谱柱 (30 m×0.25 mm, 0.25 μm); 氢气体积流量 40 mL/min, 空气体积流量 400 mL/min, 尾吹气体积流量 40 mL/min。进样口温度 250 °C, 检测器温度 250 °C。程序升温: 初始以 50 °C 保持 1 min, 以 10 °C/min 上升至 190 °C, 保持 2 min, 30 °C/min 上升至 230 °C, 保持 10 min, 最后降至 50 °C 保持 5 min。

2.7.2 混合对照品溶液的制备 称取适量乙酸、丙酸、丁酸、戊酸和异戊酸对照品用无水乙醇配制成 0.55、0.32、0.26、0.25、0.25 mg/mL 的混合对照品溶液。根据对应浓度的色谱图, 计算并绘制标准曲线: 乙酸 $y = 388\,141x - 15\,199$, $R^2 = 0.995\,3$; 丙酸 $y = 637\,555x - 8\,227.1$, $R^2 = 0.997\,2$; 丁酸 $y = 774\,782x - 12\,459$, $R^2 = 0.999\,5$; 戊酸 $y = 858\,453x - 11\,152$, $R^2 = 0.999\,3$; 异戊酸 $y = 961\,130x - 12\,283$, $R^2 = 0.998\,7$ 。

2.7.3 供试品溶液的制备 取适量粪便样本于 5 mL 离心管中, 加入 2 mL 正己酸内标稀释液溶解 (含有 0.013 5 mg/mL 己酸和 0.008 7 mg/mL 盐酸的混合溶液), 混匀后, 12 000 r/min 离心 10 min。吸取上清液 0.7 mL, 加入 50% 硫酸溶液 0.2 mL, 再加入乙醚 0.7 mL, 振荡、混匀 30 次后, 12 000 r/min

离心 5 min, 置于 4 °C 冰箱中放置 30 min, 取上层乙醚溶液过 0.22 μm 滤膜后进行气相色谱分析

2.8 血浆 GLP1 水平检测

给药 6 周后, 大鼠禁食不禁水 12 h, 眼眶取血 0.5 mL, 置于含有二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂的 EDTA 的抗凝管中, 混匀后置于 4 °C 冰箱静置 2 h 后, 3 500 r/min 离心 10 min, 取上清液, 按照 ELISA 试剂盒说明书测定血浆中大鼠 GLP1 水平。

2.9 免疫组化检测胰腺组织 INS、GCG、GLP1R 和 GPR43 蛋白表达

大鼠处死后取出胰腺, 放入中性福尔马林中完全浸泡固定, 然后进行石蜡包埋, 并制备切片。各组胰腺石蜡切片经脱蜡、抗原修复、封闭、4 °C 孵育一抗过夜、孵育二抗、DAB 显色、苏木素染色、脱水、二甲苯透明及中性树脂封片后, 于显微镜下观察胰腺组织中相关蛋白的表达情况。

2.10 Western blotting 检测回肠组织 GLP1 及胰腺组织 GLP1R 蛋白表达

提取大鼠回肠、胰腺总蛋白, 使用超微量核酸蛋白检测仪进行定量, 并将所有蛋白调整至同一浓度。随后进行电泳、转膜、封闭。加入一抗, 4 °C 孵育过夜, 再加入二抗在室温下孵育 1 h。使用 ECL 试剂盒后用保鲜膜密封, 暗盒中放上 X 线片曝光 5 min 后进行显影和定影。使用 Image J 软件分析条带灰度值。

2.11 qRT-PCR 检测回肠组织 GLP1、GPR43 及胰腺组织 GLP1R、GPR43 mRNA 表达

按照试剂盒说明书提取大鼠胰腺及肠道组织总 RNA 并合成 cDNA, 进行 qRT-PCR 分析, 使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算基因相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	引物序列 (5'-3')
<i>GAPDH</i>	F: GAAGGTCGGTGTGAACGGATTG R: CATGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA
<i>GLP1</i>	F: CTCAAGACACGAGGAGAAC R: GAGTCCAGGTATTTGCTGTAGTCA
<i>GLP1R</i>	F: CGGAGTGCGAAGAGTCCAA R: CGATGACCAAGGCAGAGAAAGA
<i>GPR43</i>	F: CTTCCCATCGGCTTTGTG R: GGTCTGGGATAGTCATCTTCTC

2.12 统计学分析

采用 SPSS 软件对数据进行统计分析, 结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异采用单因素方差分析 (One-

way ANOVA)。

3 结果

3.1 DOP 对 PDM 大鼠一般体征的影响

如图 1 所示,与对照组比较,模型组大鼠摄食量、唾液分泌量和尾部微循环血流量显著降低($P<0.05$ 、 0.01),肛温显著增加($P<0.05$);与模型组比较,给药 6 周各组间大鼠体质量无明显差异,DOP 各剂量组肛温显著降低($P<0.01$),DOP 高剂量组尾部微循环血流量显著增加($P<0.01$)。

3.2 DOP 对 PDM 大鼠糖脂水平的影响

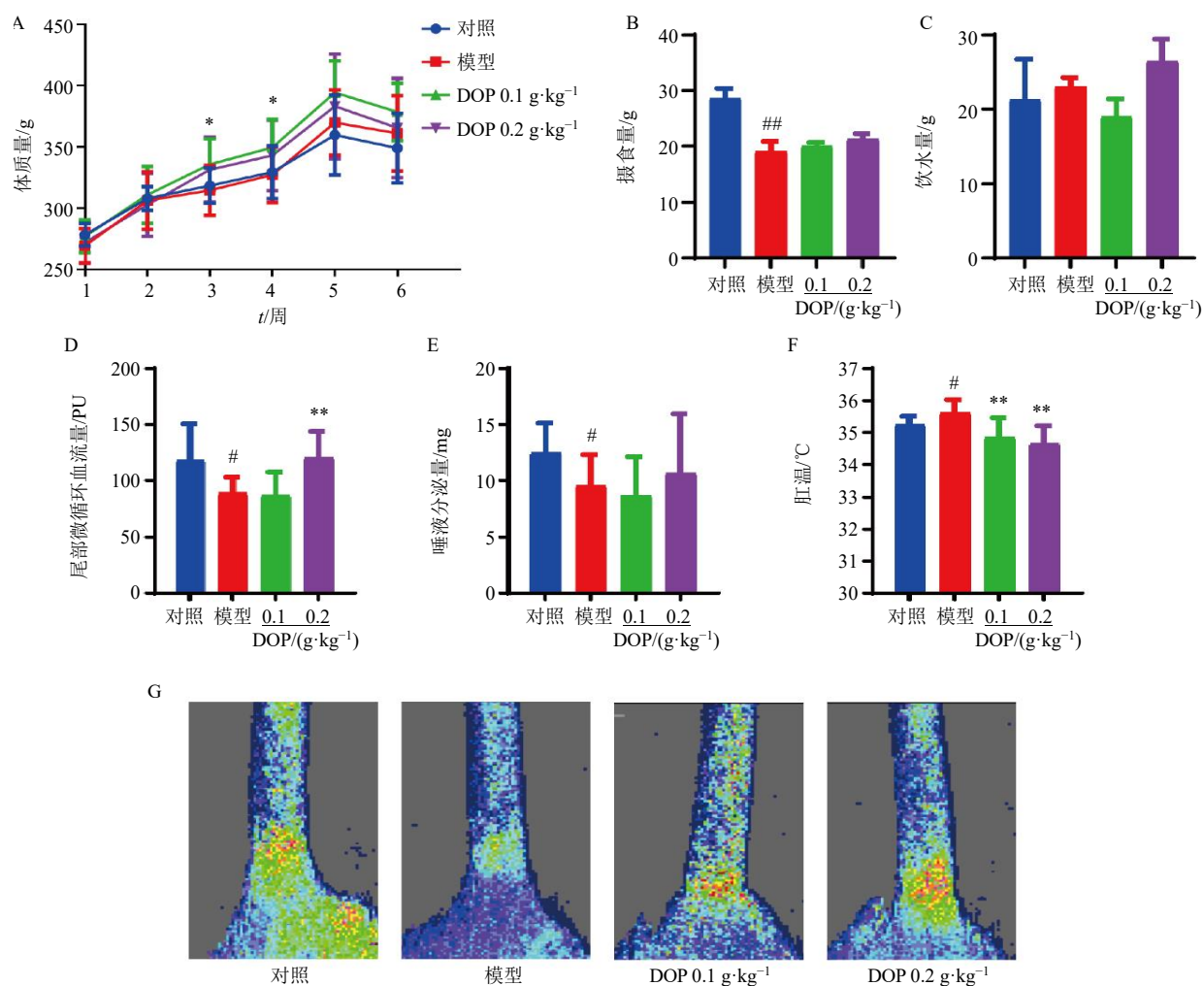
如图 2 所示,与对照组比较,模型组大鼠血清中 TC、LDL-C 水平显著升高($P<0.01$),TG 水平显著降低($P<0.05$);与模型组比较,DOP 各剂量

组血清中 TC 水平显著降低($P<0.05$),DOP 低剂量组 LDL-C 水平显著降低($P<0.01$)。

3.3 DOP 对 PDM 大鼠血糖调控功能的影响

糖耐量结果(图 3-E~H)显示,与对照组比较,模型组大鼠 FBG、餐后 2 h 血糖(postprandial 2 h blood glucose, 2hPG)、AUC 显著增加($P<0.05$ 、 0.01);与模型组比较,DOP 各剂量组 FBG 显著降低($P<0.01$),DOP 低剂量组 AUC、2hPG 显著降低($P<0.05$)。

胰岛功能及胰岛素抵抗评价结果(图 3-A~D)显示,与对照组比较,模型组大鼠血清中 FINS、C-肽水平及 HOMA-IR 显著增加($P<0.01$),ISI 显著降低($P<0.01$);与模型组比较,DOP 各剂量组大



A-体质量; B-摄食量; C-饮水量; D-尾部微循环血流量; E-唾液分泌量; F-肛温; G-各组大鼠尾部微循环血流量代表图; 与对照组比较: # $P<0.05$ ## $P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$, 下图同。

A-body weight; B-food intake; C-water intake; D-tail microcirculatory blood flow; E-saliva secretion; F-anal temperature; G-representative images of tail microcirculatory blood flow of rats in each group; # $P<0.05$ ## $P<0.01$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group, same as below figures.

图 1 DOP 对 PDM 大鼠一般体征的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8\sim10$)

Fig. 1 Effect of DOP on general physical signs in PDM rats ($\bar{x} \pm s$, $n=8\sim10$)

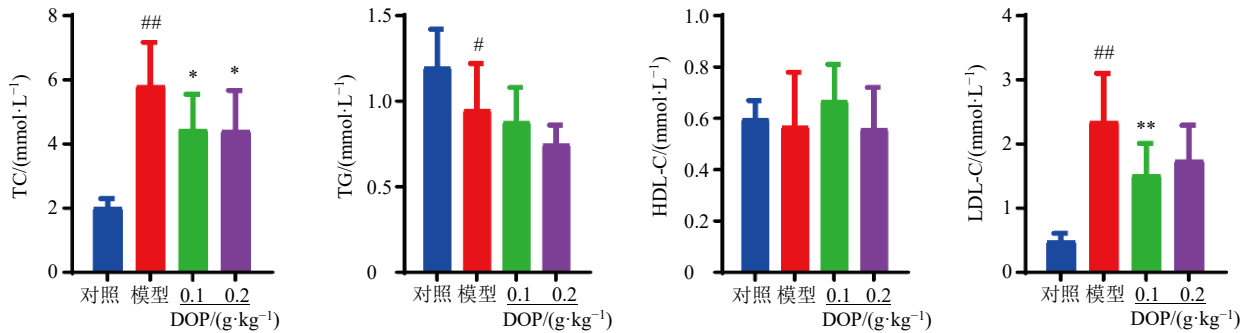
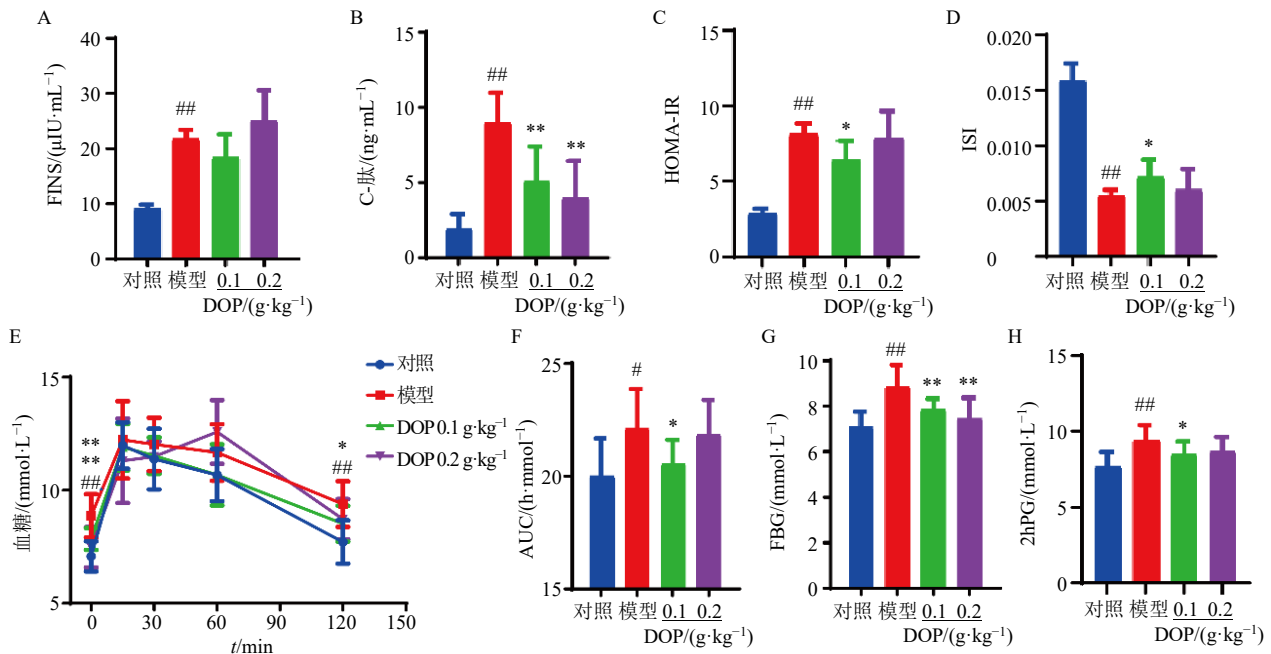


图 2 DOP 对 PDM 大鼠血脂水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8 \sim 10$)

Fig. 2 Effect of DOP on glucose and lipid levels in PDM rats ($\bar{x} \pm s, n = 8 \sim 10$)



A-血清 FINS 水平; B-血清中 C-肽水平; C-HOMA-IR; D-ISI; E-OGTT 曲线; F-OGTT AUC; G-FBG; H-2hPG。

A-FINS level in serum; B-C-peptide level in serum; C-HOMA-IR; D-ISI; E-OGTT curve; F-OGTT AUC; G-FBG; H-2hPG.

图 3 DOP 对 PDM 大鼠血糖调控功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8 \sim 10$)

Fig. 3 Effect of DOP on blood glucose regulation in PDM rats ($\bar{x} \pm s, n = 8 \sim 10$)

鼠血清中 C-肽水平显著降低 ($P < 0.01$), DOP 低剂量组 HOMA-IR 显著降低 ($P < 0.05$), ISI 显著增加 ($P < 0.05$)。

3.4 DOP 对 PDM 大鼠胰腺组织形态学的影响

各组大鼠胰腺组织 HE 染色结果如图 4-A 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠的胰腺组织呈现一定的组织形态学改变, 腺泡间松散, 间隙较大, 部分胰岛萎缩、形态不规则。与模型组相比, 各给药组大鼠胰腺组织中胰岛细胞紧密连接, 胰岛形态呈椭圆形或者圆形。

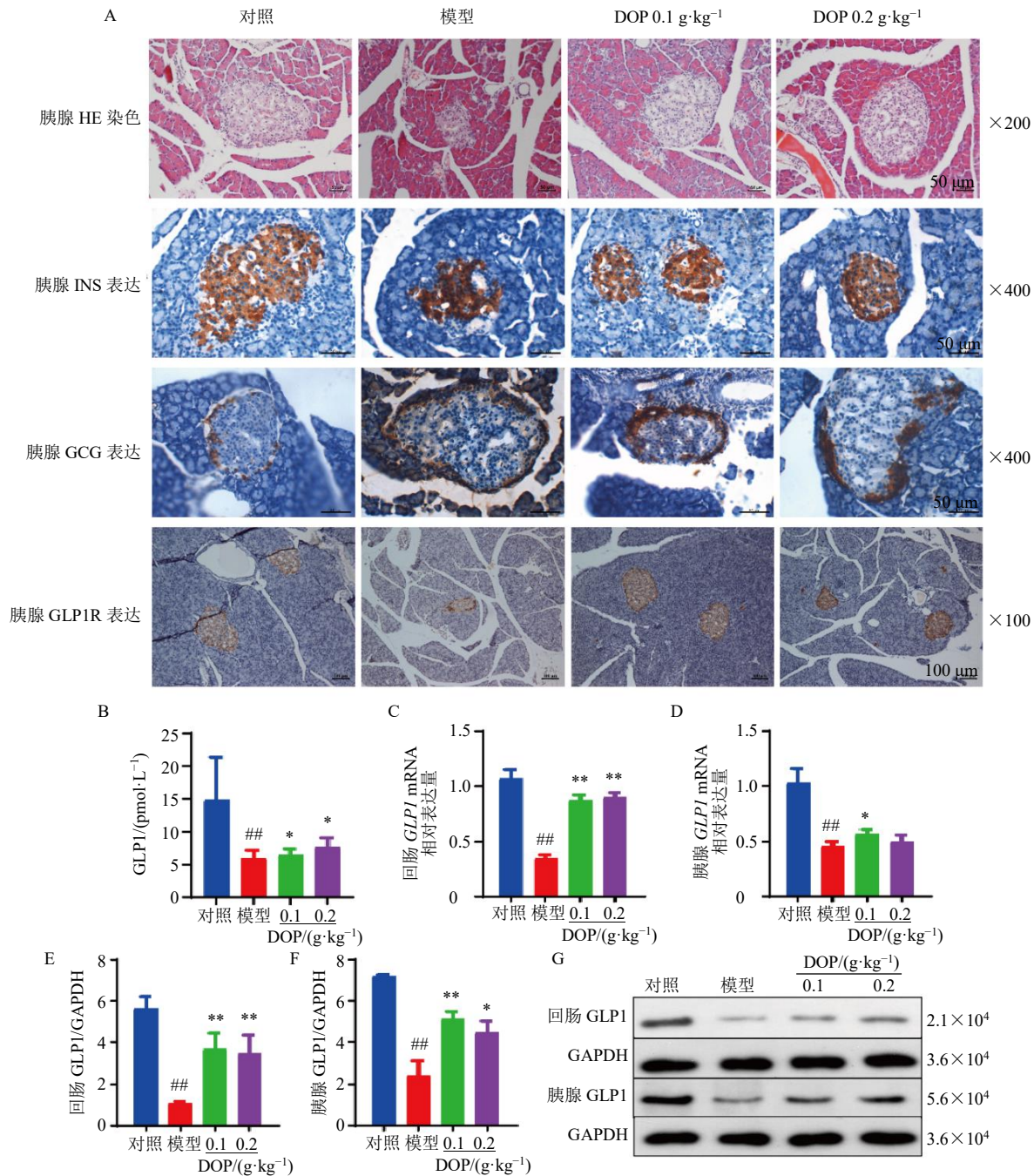
胰腺 INS 免疫组化结果显示, 各组大鼠胞质内可见细颗粒状棕褐色阳性信号。与对照组比较, 模型

组胰岛体积萎缩, 轮廓稍不规则; 与模型组比较, 各给药组大鼠胰岛形状完整, 轮廓规则, 未见萎缩发生。

胰腺 GCG 免疫组化结果显示, 各组大鼠胰岛边缘可见棕褐色阳性信号。与对照组比较, 模型组 GCG 表达明显增加; 与模型组比较, 各给药组大鼠胰岛 GCG 表达减少。

3.5 DOP 对 PDM 大鼠 GLP1 相关指标的影响

胰腺 GLP1R 免疫组化结果 (图 4-A) 显示, 各组大鼠胞质内可见细颗粒状棕褐色阳性信号, GLP1R 均匀分布于胰岛组织内。与对照组比较, 模型组大鼠胰岛组织中阳性表达减少, 表明其 GLP1R 表达减少。与模型组比较, 各给药组胰岛组织中阳



A-胰腺 HE 染色及 INS、GCG、GLP1R 免疫组化染色代表图; B-血清 GLP1 水平; C、D-回肠 *GLP1* 及胰腺 *GLP1R* mRNA 表达; E~G-回肠 GLP1 及胰腺 GLP1R 蛋白表达。

A-representative images of HE staining and immunohistochemical staining for INS, GCG and GLP1R in pancreas; B-GLP1 level in serum; C, D-mRNA expressions of *GLP1* in ileum and *GLP1R* in pancreas; E—G-protein expressions of GLP1 in ileum and GLP1R in pancreas.

图 4 DOP 对 PDM 大鼠胰腺组织形态学及 GLP1 相关指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 4 Effect of DOP on pancreatic tissue morphology and GLP1-related indexes in PDM rats ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

性表达增多, 表明 GLP1R 表达增加。

ELISA 检测各组大鼠血浆中 GLP1 水平, 结果见图 4-B, 与对照组比较, 模型组大鼠血浆中 GLP1 水平显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, DOP 各剂量组血浆中 GLP1 水平显著升高 ($P < 0.05$)。

Western blotting 与 qRT-PCR 结果 (图 4-C~G) 显示, 与对照组比较, 模型组大鼠回肠组织 GLP1 及胰腺组织 GLP1R mRNA 和蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, DOP 各剂量组回肠组织 GLP1 mRNA 和蛋白表达水平及胰腺组织

GLP1R 蛋白表达水平显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01)，DOP 低剂量组胰腺组织 *GLP1R* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.05$)。

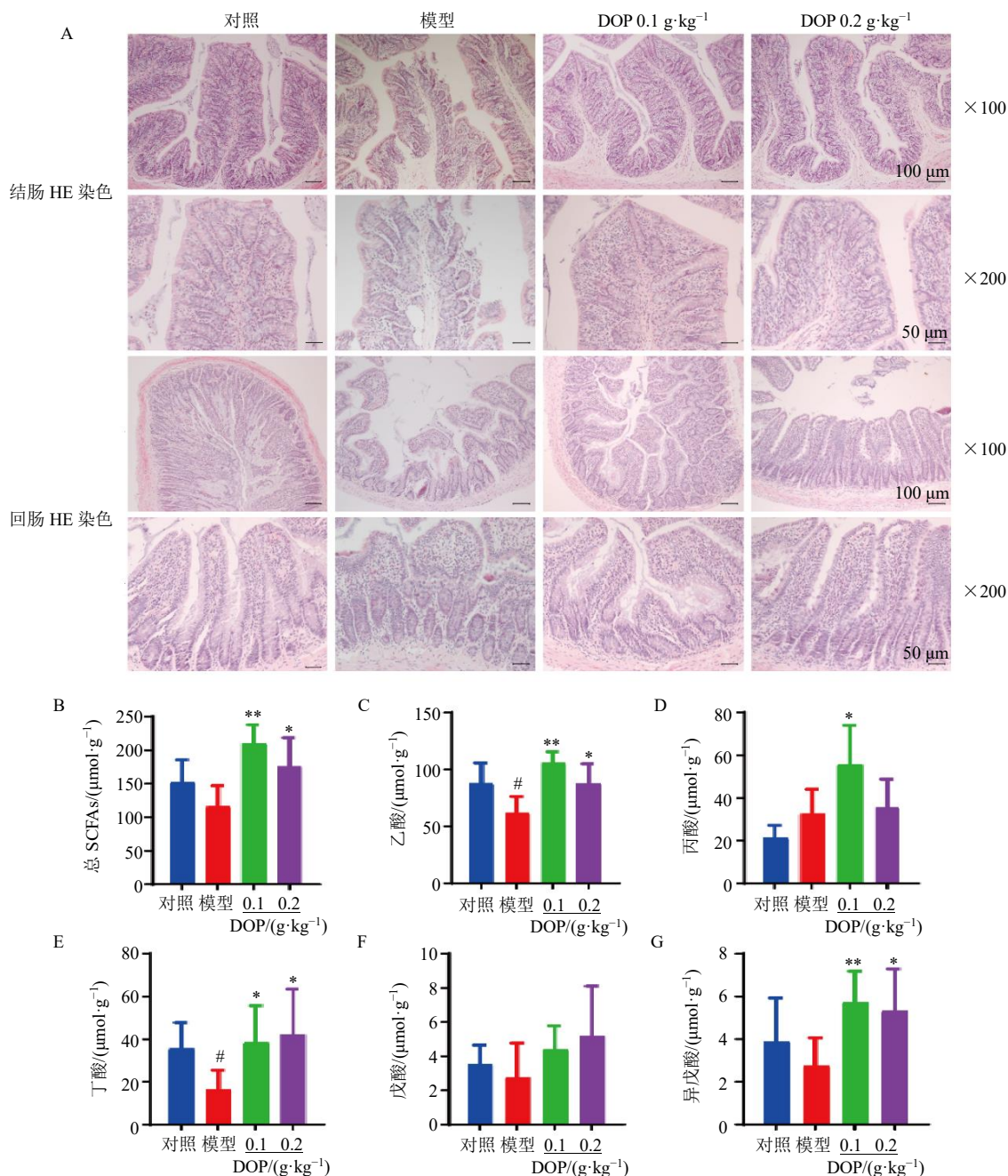
3.6 DOP 对 PDM 大鼠回肠、结肠组织形态学的影响

各组大鼠回肠、结肠及胰腺组织 HE 染色结果如图 5-A 所示，与对照组比较，模型组大鼠的结肠组织黏膜部分脱落，回肠组织肠黏膜部分结构破

损，绒毛变短。与模型组比较，各给药组大鼠结肠组织无明显缺损，黏膜连续无断裂；回肠组织结构相对完整，绒毛高度增加，排列较为整齐。

3.7 DOP 对 PDM 大鼠粪便 SCFAs 水平的影响

如图 5-B~G 所示，与对照组比较，模型组大鼠肠内容物中乙酸、丁酸含量显著降低 ($P<0.05$)；与模型组比较，DOP 各剂量组总 SCFAs、乙酸、丁



A-结肠及回肠 HE 染色代表图；B~G-粪便总 SCFAs、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸和异戊酸含量变化。

A-representative HE staining images of colon and ileum; B~G-changes in contents of total SCFAs, acetic acid, propionic acid, butyric acid, valeric acid and isovaleric acid in feces.

图 5 DOP 对 PDM 大鼠粪便中 SCFAs 水平及肠道组织形态学的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8 \sim 10$)

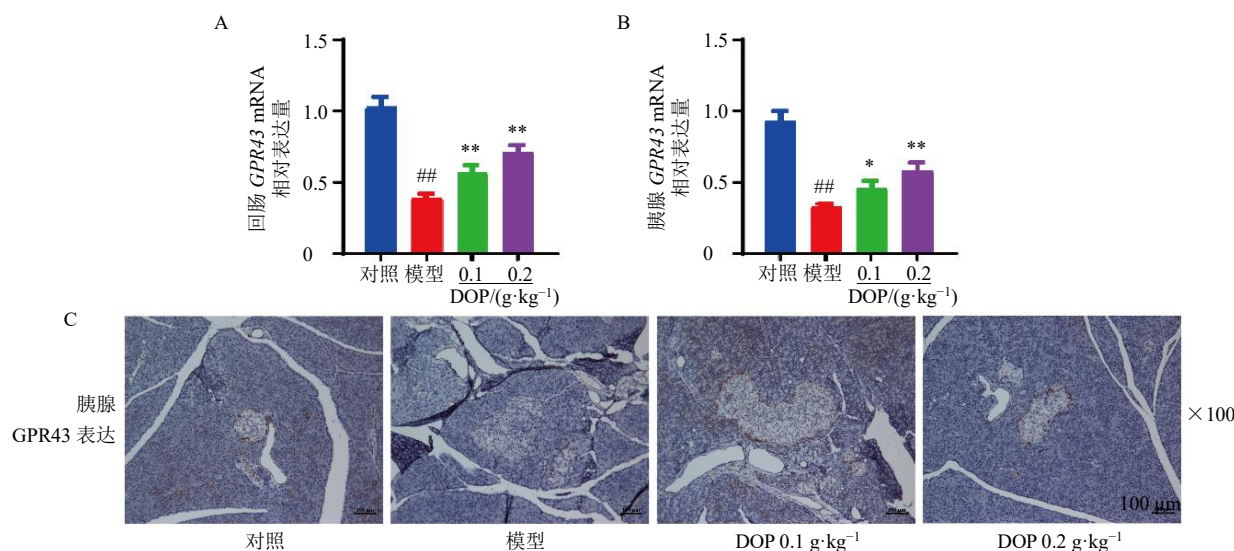
Fig. 5 Effect of DOP on levels of SCFAs in feces and intestinal tissue morphology of PDM rats ($\bar{x} \pm s, n = 8 \sim 10$)

酸、异戊酸含量显著增加 ($P < 0.05$ 、 0.01), DOP 低剂量组丙酸含量显著增加 ($P < 0.05$)。

3.8 DOP 对 PDM 大鼠肠道和胰腺 GPR43 表达的影响

如图 6 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠回肠、

胰腺组织 GPR43 mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.01$), 胰腺 GPR43 蛋白表达减少; 与模型组比较, DOP 各剂量组回肠、胰腺组织 GPR43 mRNA 表达水平显著增加 ($P < 0.05$ 、 0.01), 胰腺 GPR43 蛋白表达增加。



A、B-回肠及胰腺 GPR43 mRNA 表达; C-胰腺 GPR43 免疫组化代表图。

A, B-mRNA expressions of GPR43 in ileum and pancreas; C-representative images of GPR43 immunohistochemistry in pancreas.

图 6 铁皮石斛对 PDM 大鼠肠道和胰腺 GPR43 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8 \sim 10$)

Fig. 6 Effect of DOP on expressions of GPR43 in intestine and pancreas of PDM rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 8 \sim 10$)

4 讨论

PDM 是介于正常血糖水平与糖尿病之间的糖代谢紊乱的一种异常状态, 具有不稳定性 and 可逆性, 如能在 PDM 进行有效干预, 可延缓乃至阻断其发展成为 2 型糖尿病^[12]。中医理论将 PDM 归于“脾瘕”范畴^[13]。《素问·奇病论》记载:“脾瘕, 此肥美之所发也……肥者令人内热, 甘者令人中满, 故其气上溢, 转为消渴”, 指出了“过食肥甘”, 引发“脾瘕”, 为“消渴”的萌芽阶段, 其核心病机为“中满内热”。《中国药典》2025 年版^[11]记载: 铁皮石斛“益胃生津、滋阴清热”, 其“益胃生津”可消“中满”, “滋阴清热”可除“内热”, 进而防治“脾瘕”的发生发展^[14]。因此, 本研究通过模拟人类“过食肥甘”的不良生活方式, 采用高糖高脂饲养制备 PDM 大鼠模型, 考察并明确 DOP 的干预作用。结果显示, DOP 可降低 PDM 大鼠肛温, 增加尾部微循环血流量; 降低血清中 TC、LDL-C 水平, 调节糖脂水平; 降低 FBG、2hPG 和餐后血糖 AUC, 改善血糖调节功能; 降低血清中 FINS、C-肽水平及 HOMA-IR、ISI, 改善胰岛组织形态, 增加胰岛 INS

蛋白表达, 降低胰岛 GCG 蛋白表达, 增强胰岛功能, 改善胰岛素抵抗等。综上, DOP 对高糖高脂饲养致 PDM 大鼠模型具有改善作用。

近年来研究显示, 不合理膳食所引发的多种代谢性疾病主要与高糖高脂等不合理膳食引发肠道菌群失衡, 导致以 SCFAs 为代表的肠道代谢产物异常有关^[15]。SCFAs 主要有乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、异戊酸等, 是肠道厌氧细菌在降解发酵淀粉和难消化纤维过程中产生的代谢产物, 主要通过以 GPR43 为主的 GPRS 受体进行信号传递, 是肠道菌群与宿主信息传递的重要载体, 在维持整体机体代谢平衡、调节机体免疫及胰岛素敏感性等方面发挥重要作用^[16]。SCFAs 可通过激活肠道上皮细胞表面的 GPR43, 促进肠道黏膜紧密连接蛋白的表达与组装, 减少肠道屏障通透性, 同时抑制肠道黏膜炎症反应, 缓解黏膜充血、水肿及绒毛损伤, 维持肠道组织结构完整性^[17]; 在胰腺组织层面, SCFAs 一方面通过 GPR43 介导的信号通路抑制胰腺腺泡细胞凋亡与炎症细胞浸润, 减轻胰腺间质纤维化, 改善胰腺外分泌功能相关的组织形态学异常, 另一方面

可调节胰岛 β 细胞增殖与功能, 减少胰岛萎缩, 维持胰岛组织结构稳定^[18]。此外, SCFAs 还可通过其受体 GPR43 调节肠道内分泌细胞 GLP1 等肠促胰素的分泌, 参与“肠-胰岛”轴信息传递过程, 是“肠-胰岛”轴信息交互系统中重要的信号因子。同时还可吸收入血激活胰腺中的 GPR43, 参与胰岛素分泌及胰岛细胞凋亡等的调控, 进而调控餐后葡萄糖稳态^[19]。有研究显示, DOP 口服不吸收, 主要经盲、结肠部位通过调节肠道菌群及其代谢物如 SCFAs 等发挥作用^[20]。本研究结果显示, DOP 干预可增加肠道总 SCFAs、乙酸、丙酸、丁酸、异戊酸含量, 增加肠道 GPR43 mRNA 和胰腺 GPR43 mRNA 及蛋白表达, 提高模型大鼠血清 GLP1 水平、回肠 GLP1 mRNA 和蛋白表达, 及胰腺 GLP1R mRNA 和蛋白表达。提示 DOP 可能调节肠道菌群及其代谢产物 SCFAs, 通过其受体 GPR43, 参与肠道 L 细胞和胰岛细胞功能的调控, 经“肠-胰岛”轴发挥降糖、改善胰岛功能的作用, 从而治疗 PDM。但本研究未检测肠道菌群组成, 无法明确二者的直接关联, 后续研究可结合 16S rRNA 测序技术, 深入探究 DOP 调节 SCFAs 的菌群介导机制。

根据《中国糖尿病防治指南(2024 版)》, 当前 PDM 干预以生活方式干预(如饮食控制、运动干预及长期血糖监测等)为基础, 虽可改善糖代谢, 但存在长期干预依从性低、效果不稳定的局限; 临床常用化学药(如二甲双胍)干预, 虽能有效降低血糖、延缓进展, 但其作用靶点相对单一, 且易引发胃肠道不适、乳酸酸中毒等不良反应^[21]。而铁皮石斛等药食两用资源兼具疗效和长期服用安全等特性, 具有良好的开发前景。本研究发现, DOP 可通过多靶点发挥干预作用, 一方面可调节糖代谢, 降低 FBG、2hPG、HOMA-IR 和 C-肽水平, 减轻胰腺损伤; 同时能调节血脂(降低 TC、LDL-C), 改善微循环, 并减轻阴虚内热(降低肛温)等症状。此外, 还能升高肠道乙酸、丙酸等 SCFAs 含量, 减轻肠道黏膜绒毛损伤与胰腺结构紊乱。且实验期间未观察到大鼠出现不良反应, 表明 DOP 兼具多靶点调控与低不良反应的优势, 相较于传统干预策略, 在 PDM 长期干预中可能具有更高的安全性与治疗优势。

综上, DOP 可改善 PDM 大鼠一般体征, 调节糖脂调节水平, 恢复糖代谢功能, 改善胰岛功能和胰岛素抵抗, 其作用机制可能与增加肠源性

SCFAs, 通过“肠-胰岛”GPR43-GLP1 信号轴, 促进肠道 GLP1 分泌, 增加胰岛 GLP1 受体表达, 从而促进胰岛素分泌, 保护胰岛功能有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jin J. What is prediabetes? [J]. *JAMA*, 2023, 330(24): 2404.
- [2] Echouffo-Tcheugui J B, Perreault L, Ji L N, et al. Diagnosis and management of prediabetes: A review [J]. *JAMA*, 2023, 329(14): 1206-1216.
- [3] Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish diabetes prevention study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(12): 3230-3236.
- [4] 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]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [5] Li B, Wang H Y, Huang J H, et al. Polysaccharide, the active component of *Dendrobium officinale*, ameliorates metabolic hypertension in rats via regulating intestinal flora-SCFAs-vascular axis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 935714.
- [6] Chen W H, Lu J M, Zhang J H, et al. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and quality control of *Dendrobium officinale* Kimura et. Migo [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 726528.
- [7] 牛壮伟, 颜美秋, 苏洁, 等. 铁皮石斛水提物对 4T1 乳腺癌荷瘤小鼠的抑瘤及免疫调节作用研究 [J]. 中草药, 2023, 54(1): 131-141.
- [8] 王静, 吴铭, 王军. 铁皮石斛多糖通过激活 Nrf2/HO-1 通路改善新生小鼠坏死性小肠结肠炎的肠道损伤 [J]. 安徽医科大学学报, 2025, 60(6): 984-991.
- [9] Dong Y J, Zhang Y P, Jiang X F, et al. Beneficial effects of *Dendrobium officinale* national herbal drink on metabolic immune crosstalk via regulate SCFAs-Th17/Treg [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155816.
- [10] Fang J Y, Lin Y, Xie H L, et al. *Dendrobium officinale* leaf polysaccharides ameliorated hyperglycemia and promoted gut bacterial associated SCFAs to alleviate type 2 diabetes in adult mice [J]. *Food Chem X*, 2022, 13: 100207.
- [11] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 344.
- [12] Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why should we care? [J]. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, 2018, 14(4): 289-297.
- [13] 仝小林, 倪青, 魏军平, 等. 糖尿病前期中医诊疗标准 [J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(5): 446-449.
- [14] 颜美秋, 杨志远, 施秋秋, 等. 石斛在糖尿病等代谢性疾病中的作用及机制研究进展 [J]. 中草药, 2019,

- 50(10): 2491-2497.
- [15] Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, *et al.* The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8): 461-478.
- [16] 宋承雅, 杨颖, 洪侃. 短链脂肪酸对老年 2 型糖尿病合并肌少症的影响及其机制 [J]. *实用老年医学*, 2025, 39(1): 98-101.
- [17] Maslowski K M, Vieira A T, Ng A, *et al.* Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43 [J]. *Nature*, 2009, 461(7268): 1282-1286.
- [18] Mcnelis J C, Lee Y S, Mayoral R, *et al.* GPR43 potentiates β -cell function in obesity [J]. *Diabetes*, 2015, 64(9): 3203-3217.
- [19] Silver H J, Olson D, Mayfield D, *et al.* Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide, compared to caloric restriction, on appetite, dietary intake, body fat distribution and cardiometabolic biomarkers: A randomized trial in adults with obesity and prediabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(8): 2340-2350.
- [20] Li L F, Yao H, Li X J, *et al.* Destiny of *Dendrobium officinale* polysaccharide after oral administration: Indigestible and nonabsorbing, ends in modulating gut microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(21): 5968-5977.
- [21] Tomar G, Singh M, Sharma I, *et al.* Metformin reduces testosterone level in type 2 diabetes mellitus patients and its therapy by traditional medicine [J]. *Clin Tradit Med Pharmacol*, 2024, 5(3): 200167.

[责任编辑 李亚楠]