

阿卡波糖与吡格列酮对下丘脑-垂体-卵巢轴的影响

肖融¹, 薛琰¹, 高晓蔓¹, 张雅琪¹, 王林², 邓大同¹(安徽医科大学第一附属医院¹ 内分泌科、² 感染科, 合肥 230022)

摘要 目的 研究阿卡波糖和吡格列酮对成年雌性大鼠性激素水平的影响, 探其对下丘脑-垂体-卵巢轴(HPOA)的调控作用及机制。方法 将2月龄成年雌性SD大鼠随机分为0.9%氯化钠溶液对照组(NS)、阿卡波糖低(AL)、中(AM)、高(AH)剂量组和吡格列酮低(PL)、中(PM)、高(PH)剂量组。AL、AM和AH组分别给予20、40、60 mg/(kg·d)阿卡波糖灌胃, PL、PM和PH组分别给予5、10、15 mg/(kg·d)吡格列酮灌胃。干预28 d后, 通过ELISA检测血清促卵泡素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、孕酮(P)、睾酮(T)水平, 结合脏器指数分析与垂体、卵巢组织病理学, 探究阿卡波糖和吡格列酮对HPOA的影响。结果 与NS组比较, PL、PM、PH组血清FSH降低(均 $P < 0.01$), PL、PM、PH组血清LH降低($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 、 $P < 0.01$), PM、PH组脏器指数降低(均 $P < 0.01$); PL、PM、PH组腺垂体HE染色见嗜酸性细胞增多, 嗜碱性细胞减少, 血窦形态扩张、数目增多; PM、PH组卵巢HE染色可见各级卵泡均存在, 但发育欠佳, 原始卵泡数量减少, 黄体数量增加。与NS组比较, AM、AH组血清P降低(均 $P < 0.01$), 血清E2降低(均 $P < 0.05$)。结论 吡格列酮通过直接调控垂体功能影响HPOA; 而阿卡波糖对HPOA的作用可能通过肠-脑轴介导, 与卵巢结构无直接关联。

关键词 下丘脑-垂体-卵巢轴; 阿卡波糖; 吡格列酮; 大鼠; 性激素; 卵巢激素

中图分类号 R 588.6

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2025)07-1246-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.07.012

阿卡波糖、吡格列酮是目前临床治疗2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的常用降糖药物。阿卡波糖作为一种临床广泛应用的降糖药物, 属于 α -葡萄糖苷酶抑制剂类, 它通过竞争性抑制小肠上皮刷状缘的葡萄糖及其他多种多糖水解过程, 有效延缓蔗糖的消化吸收, 进而减弱餐后血糖的上升幅度。吡格列酮为噻唑烷二酮类药物, 是一种过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), 它通过激活核受体——PPAR γ , 增强胰岛素敏感性、改善胰岛 β 细胞功能, 发挥降糖等代谢调节作用。研究^[1]显示, 阿卡波糖、吡格列酮对于糖尿病合并性功能障碍、多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)等疾病有改善作用, 但是降糖药物是否可以直接影响下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPOA)并无统一结论。有研究^[2]认为, 降糖药物是通过改善患者胰岛素抵抗及慢性高血糖, 间接纠正

患者激素代谢紊乱, 影响HPOA; 也有学者^[3]认为, 降糖药物可以直接作用于卵巢, 影响卵巢的性激素分泌功能从而改善HPOA功能。口服降糖药物对HPOA和性激素的影响在临床上尚未引起足够关注, 相关研究报道也较少, 研究结论也不完全一致。因此, 该研究通过探讨不同浓度的阿卡波糖与吡格列酮对大鼠HPOA的影响, 旨在为阿卡波糖与吡格列酮的进一步合理使用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF级SD雌性大鼠70只(7周龄, 体质量180~200 g), 由福布斯(北京)生物技术有限公司提供。动物许可证号: SCXK(京)2019-0010。饲养温度20~25℃, 相对湿度45%~65%, 每日保持12 h暗/12 h明的循环光照。适应性饲养大鼠7 d后开始实验。本研究遵守安徽医科大学实验动物管理相关规定, 实验管理及操作均符合国家实验动物伦理相关规定, 依照动物伦理指导原则执行并通过伦理审批(批准号: LLSC20242253)。

1.1.2 试剂 阿卡波糖(批号: BJ80901, 拜耳医药保健有限公司); 吡格列酮(批号: 2212025204, 天津武田药品有限公司); 大鼠促卵泡素(follicle-stimula-

2025-03-27 接收

基金项目: 安徽省高校科研计划重点项目(编号: 2022AH051141); 安徽医科大学第一附属医院博士科研基金(编号: BSKY2019002)

作者简介: 肖融, 女, 硕士研究生;

邓大同, 男, 主任医师, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: 13855134251@163.com

ting hormone ,FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone ,LH)、雌二醇(estradiol ,E2)、孕酮(progesterone ,P)、睾酮(testosterone ,T) ELISA 试剂盒[货号: RE3021R、RE2741R、RE10177、RE10118、RE10175,瑞迪生物科技(武汉)有限公司];苏木精-伊红(hematoxylin and eosin ,HE) 染色试剂盒(货号: C0105S,上海碧云天生物技术有限公司);4%多聚甲醛/通用型组织固定液(货号: P0099,上海麦克林生化科技公司)。多功能酶标仪[型号: A51119500C,赛默飞世尔科技(中国)有限公司];电子分析天平(型号: AYU120,日本岛津公司);石蜡切片机(型号: RM2125RTS,德国 Leica 公司);高速冷冻离心机(型号: HC3016,安徽中科中佳科学仪器有限公司)。

1.1.3 实验动物分组 将大鼠随机分为7组: 0.9%氯化钠溶液对照组(NS)、阿卡波糖低剂量组(AL)、阿卡波糖中剂量组(AM)、阿卡波糖高剂量组(AH)、吡格列酮低剂量组(PL)、吡格列酮中剂量组(PM)、吡格列酮高剂量组(PH),每组各10只。

1.2 方法

1.2.1 造模与给药方法 雌性大鼠适应性喂养7 d后,AL、AM、AH组分别予以阿卡波糖20、40、60 mg/(kg·d)灌胃,PL、PM、PH组分别予以吡格列酮5、10、15 mg/(kg·d)灌胃,NS组予以0.9%氯化钠溶液灌胃,连续28 d。

1.2.2 血清激素的测定 在造模灌胃实验期间,每天观察大鼠的一般状态,如饮食、行为活动、毛发变化以及精神状态等。记录各组实验大鼠的体质量变化,并在最后1次给药1 h后进行心尖取血,3 000 r/min的条件下离心15 min,吸出血清后在-20℃的冰箱中保存备用。采用ELISA试剂盒检测T、E2、P、LH、FSH在大鼠血清中的含量。

1.2.3 卵巢脏器指数 取血后立即摘除大鼠的卵巢,用电子天平对卵巢进行精确的称重,计算脏器指数。脏器指数=两侧卵巢总质量/大鼠体质量。

1.2.4 HE染色 分离卵巢、垂体组织,经石蜡包埋后制成石蜡切片,石蜡切片经二甲苯脱蜡、复水处理后,进行苏木精染色,盐酸乙醇分化,伊红染色,梯度乙醇脱水,二甲苯透明处理,最后封片。在显微镜下,对其各组织形态变化进行光镜下观察。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.0软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组数据符合正态分布,采用单因素方差分析进行多组之间比较。对于两组样本间比较,符合方差齐性则使用LSD-*t*多重

比较,方差不齐则采用塔姆黑尼多重比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 降糖药物对垂体促性腺激素的影响 实验过程中除PL组1只大鼠因操作不当死亡外,其余各组均无死亡。与NS组比较,AL、AM、AH组血清FSH、LH降低,差异无统计学意义;与NS组比较,PL、PM、PH组血清FSH显著降低(均 $P < 0.01$),PL组血清LH降低($P < 0.05$),PM、PH组血清LH显著降低(均 $P < 0.01$)。见表1。

表1 垂体促性腺激素检测结果($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Pituitary gonadotropin test results ($\bar{x} \pm s$)

Group	FSH (nmol/L)	LH (μ g/L)
NS	31.198 $\pm$ 6.404	78.710 $\pm$ 14.816
AL	31.170 $\pm$ 6.020	70.762 $\pm$ 8.192
AM	27.724 $\pm$ 1.952	62.543 $\pm$ 5.595
AH	27.345 $\pm$ 1.727	68.207 $\pm$ 3.927
PL	18.182 $\pm$ 3.783 **	56.296 $\pm$ 12.481 *
PM	20.588 $\pm$ 3.262 **	54.057 $\pm$ 8.704 **
PH	19.437 $\pm$ 2.735 **	45.879 $\pm$ 5.923 **

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NS Group.

2.2 吡格列酮及阿卡波糖对卵巢分泌激素的影响 与NS组比较,AL组血清P、E2降低,差异无统计学意义;AM、AH组血清P降低(均 $P < 0.01$),血清E2降低(均 $P < 0.05$)。与NS组比较,AL、AM、AH组血清T增高;PL、PM、PH组血清P、T增高,血清E2降低,但差异无统计学意义。见表2。

表2 卵巢分泌激素检测结果($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Ovarian hormone test results ($\bar{x} \pm s$)

Group	P(μ g/L)	E2(μ g/L)	T(nmol/L)
NS	122.504 $\pm$ 22.924	144.408 $\pm$ 40.212	7.127 $\pm$ 1.638
AL	120.121 $\pm$ 25.490	141.537 $\pm$ 25.598	7.194 $\pm$ 1.559
AM	71.203 $\pm$ 2.432 **	91.680 $\pm$ 12.871 *	8.470 $\pm$ 0.502
AH	83.422 $\pm$ 8.006 **	84.759 $\pm$ 7.544 *	9.037 $\pm$ 0.567
PL	152.628 $\pm$ 52.840	135.465 $\pm$ 19.771	7.250 $\pm$ 1.193
PM	139.789 $\pm$ 48.818	132.789 $\pm$ 20.103	7.427 $\pm$ 1.459
PH	138.818 $\pm$ 32.209	126.797 $\pm$ 26.231	8.474 $\pm$ 0.742

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NS Group.

2.3 降糖药物对脏器指数的影响 与NS组比较,AL、AM、AH组脏器指数降低,但差异无统计学意义,药物浓度越高,脏器指数越低;PL组脏器指数降低,但差异无统计学意义,PM、PH组脏器指数显著降低($P < 0.01$)。见图1。

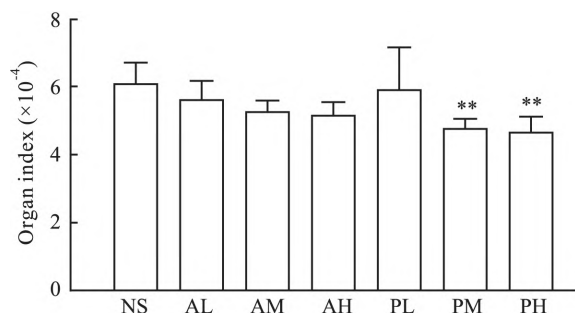


图1 脏器指数测定结果

Fig. 1 Measurement results of organ index

** $P < 0.01$ vs NS Group.

2.4 垂体光镜下组织学形态变化 光镜下,可见NS组腺垂体组织形态规则、大小不等的嗜色细胞与嫌色细胞密集排列,血窦大小、数目正常;与NS组比较,PL、PM、PH组腺垂体嗜酸性细胞增多,嗜碱性细胞减少,嫌色细胞数量增加,血窦形态扩张、数目增多;而AL、AM、AH组腺垂体细胞与NS组对比未见明显组织学改变。见图2。

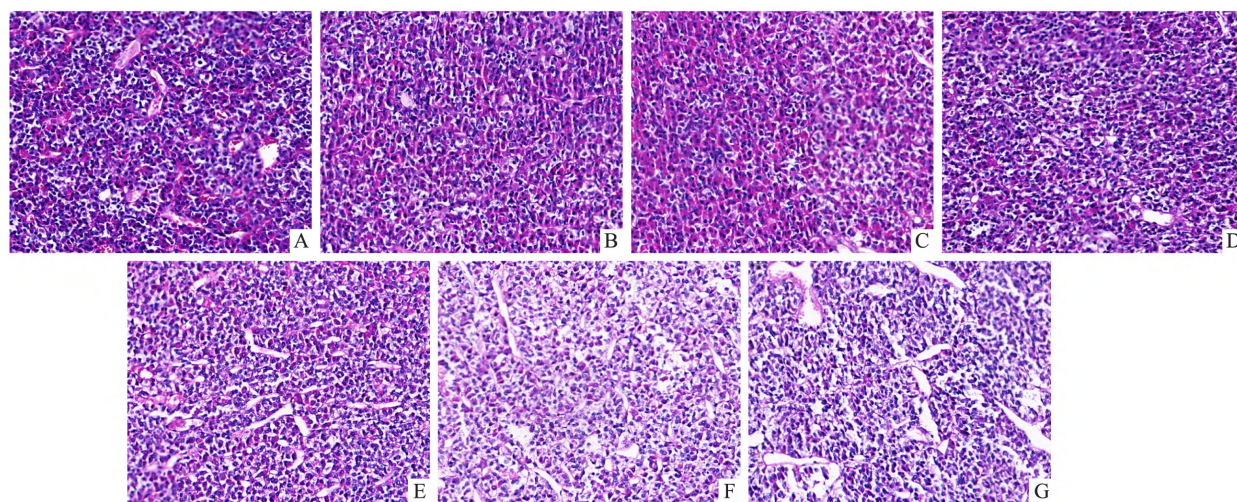
2.5 卵巢组织形态学变化 NS组大鼠卵巢内可以看到各级卵泡发育正常,包括原始卵泡、初级卵泡、次级卵泡和成熟卵泡,卵泡形态完整,颗粒细胞和卵泡膜细胞层次清晰,黄体结构正常,无明显卵巢间质增生或炎症细胞浸润等异常表现。AL、AM、AH组各级卵泡发育良好,形态和数量正常,颗粒细胞排列紧密有序,与NS组比较,均无明显组织学形态差异。PL组可见各级卵泡细胞存在,发育尚可,形态

数量正常,颗粒细胞排列较为紧密。PM、PH组可见各级卵泡均存在,但发育欠佳,原始卵泡数量减少,黄体数量增加,颗粒细胞排列紧密。见图3。

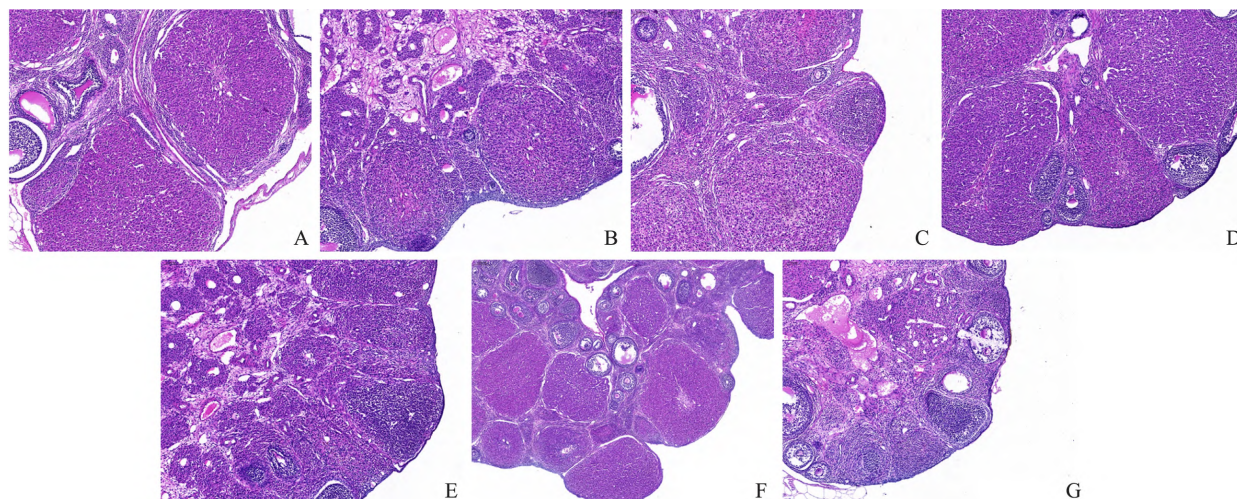
3 讨论

下丘脑、垂体和卵巢分泌的激素在功能上相互作用,构成一个神经内分泌生殖调节体系即HPOA,通过调节性激素,参与控制生殖器官的发育、性成熟以及生殖功能的维持。研究^[4-5]表明,性激素异常与T2DM及其并发症的发病有密切关联,雄激素升高是女性T2DM发病的高危因素;血清E2含量与糖尿病血管并发症呈负相关。临床研究^[6]显示,T2DM患者性激素紊乱发生率显著高于非糖尿病患者。本研究聚焦于两种常用口服降糖药(阿卡波糖和吡格列酮)对HPOA的潜在影响,为临床用药提供新见解。

阿卡波糖为 α -葡萄糖苷酶抑制剂,它通过延迟复合碳水化合物的吸收来抑制餐后葡萄糖和胰岛素,在PCOS个体中,阿卡波糖可能通过改善高胰岛素血症,从而影响HPOA,显著降低PCOS个体的LH、T水平^[7-9]。本研究结果显示,在非PCOS个体中,阿卡波糖显著降低E2、P水平,且卵巢脏器指数及组织学形态未发生明显改变,这提示阿卡波糖可能通过肠-脑轴影响神经内分泌,而非直接作用于卵巢组织。最新研究^[10-11]也表明,肠道微生物群可以通过代谢物以及肠-脑轴影响HPOA,这可能是阿卡波糖调控卵巢激素的机制之一。

图2 大鼠垂体HE染色结果 $\times 400$ Fig. 2 Images of HE staining of pituitary gland of rats in each group $\times 400$

A: NS group; B: AL group; C: AM group; D: AH group; E: PL group; F: PM group; G: PH group.

图3 各组大鼠卵巢 HE 染色图 $\times 100$ Fig.3 Images of HE staining of ovaries of rats in each group $\times 100$

A: NS group; B: AL group; C: AM group; D: AH group; E: PL group; F: PM group; G: PH group.

吡格列酮属于胰岛素增敏剂,是 PPAR γ 的选择性激动剂,目前认为其与 PPAR γ 有高度亲和力^[12]。而 PPAR γ 不仅在脂肪组织中表达,最新研究^[13]提示 PPAR γ 在人类的生殖系统亦有表达。这提示吡格列酮不仅在脂肪细胞分化、糖脂代谢、胰岛素抵抗及炎症反应中起重要作用,而且可能在 HPOA 中发挥作用。Morley et al^[14]的一项大型 Meta 分析认为,吡格列酮对于 PCOS 患者有增强胰岛素敏感性、纠正卵巢排卵功能、恢复月经周期、改善多毛症、降低雄激素水平的作用,但是对于性腺功能及性激素的影响的研究较少。本研究发现吡格列酮干预后,垂体促性腺激素 FSH、LH 显著降低($P < 0.01$),伴随腺垂体嗜酸性细胞增多,嗜碱性细胞减少,嫌色细胞数量增加及血窦形态扩张、数目增多,提示其可直接作用于垂体调控 HPOA。这与 PCOS 模型研究中观察到的 FSH、LH 下降现象具有一致性^[15-16],但本研究首次在非 PCOS 个体中证实其垂体直接作用机制,而非既往认为的单纯通过改善胰岛素抵抗间接影响性激素分泌。PM、PH 组卵巢的组织学可见各级卵泡均存在,但发育欠佳,原始卵泡数量减少,黄体数量增加,颗粒细胞排列紧密。这可能是由于吡格列酮对腺垂体的作用改变了卵巢细胞的生长发育,促进卵巢自主性调节机制发挥作用,使血清 E2、P 未见显著变化。

口服降糖药物被广泛用于 T2DM 的治疗中,但其作用机制和效果存在显著差异,对 HPOA 的影响复杂多样。本研究表明吡格列酮通过作用于垂体降

低 LH、FSH 参与调控 HPOA,阿卡波糖可降低 E2、P。吡格列酮和阿卡波糖对 HPOA 的影响是一个复杂而重要的研究领域,未来的研究需通过分子靶点验证和长期临床观察,进一步探究其对 HPOA 的调控机制,以指导患者的合理用药。

参考文献

- [1] Sadeghi H M, Adeli I, Calina D, et al. Polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 583. doi: 10.3390/ijms23020583.
- [2] 朱万龙,刘鑫,李梦雅,等. 降血糖药物治疗多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 医药导报, 2022, 41(8): 1157-63. doi: 10.3870/j.issn.1004-0781.2022.08.014.
- [2] Zhu W L, Liu X, Li M Y, et al. Research progress of hypoglycemic drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome[J]. Her Med, 2022, 41(8): 1157-63. doi: 10.3870/j.issn.1004-0781.2022.08.014.
- [3] 宋青,邹余粮,苟文丽. 吡格列酮对 PCOS 卵巢颗粒细胞分泌雌激素的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2017, 38(5): 730-3, 739. doi: 10.7652/jdyxb201705022.
- [3] Song Q, Zou Y L, Gou W L. Effect of pioglitazone on E2 secretion in PCOS ovarian granulosa cells[J]. J Xi'an Jiaotong Univ (Med Sci), 2017, 38(5): 730-3, 739. doi: 10.7652/jdyxb201705022.
- [4] Yuan S, Larsson S C. An atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomisation study[J]. Diabetologia, 2020, 63(11): 2359-71. doi: 10.1007/s00125-020-05253-x.
- [5] Kanaya A M, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the heart and estrogen/pro-

- gestin replacement study. a randomized , double-blind , placebo-controlled trial[J]. *Ann Intern Med* ,2003 ,138(1) : 1 - 9. doi: 10. 7326/0003 - 4819 - 138 - 1 - 200301070 - 00005.
- [6] Lu W , Li S , Li Y , et al. Associations of sex-related and thyroid-related hormones with risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in T2DM patients[J]. *BMC Endocr Disord* 2024 24 (1) : 84. doi: 10. 1186/s12902 - 024 - 01618 - 0.
- [7] Ciotta L , Calogero A E , Farina M , et al. Clinical , endocrine and metabolic effects of acarbose , an alpha-glucosidase inhibitor , in P-COS patients with increased insulin response and normal glucose tolerance[J]. *Hum Reprod* 2001 ,16(10) : 2066 - 72. doi: 10. 1093/humrep/16. 10. 2066. PMID: 11574493.
- [8] Tugrul S , Kutlu T , Pekin O , et al. Clinical , endocrine , and metabolic effects of acarbose , a α -glucosidase inhibitor , in overweight and nonoverweight patients with polycystic ovarian syndrome[J]. *Fertil Steril* ,2008 ,90(4) : 1144 - 8. doi: 10. 1016/j. fertnstert. 2007. 07. 1326.
- [9] Penna I A A , Canella P R B , Reis R M , et al. Acarbose in obese patients with polycystic ovarian syndrome: a double-blind , randomized , placebo-controlled study [J]. *Hum Reprod* , 2005 , 20 (9) : 2396 - 401. doi: 10. 1093/humrep/dei104.
- [10] Santos-Marcos J A , Mora-Ortiz M , Tena-Sempere M , et al. Interaction between gut microbiota and sex hormones and their relation to sexual dimorphism in metabolic diseases [J]. *Biol Sex Differ* , 2023 , 14(1) : 4. doi: 10. 1186/s13293 - 023 - 00490 - 2.
- [11] Liang Z , Di N , Li L , et al. Gut microbiota alterations reveal potential gut - brain axis changes in polycystic ovary syndrome[J]. *J Endocrinol Investig* ,2021 ,44(8) : 1727 - 37. doi: 10. 1007/s40618 - 020 - 01481 - 5.
- [12] Christofides A , Konstantinidou E , Jani C , et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses[J]. *Metabolism* 2021 ,114: 154338. doi: 10. 1016/j. metabol. 2020. 154338.
- [13] Qiu Y Y , Zhang J , Zeng F Y , et al. Roles of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Pharmacol Res* ,2023 , 192: 106786. doi: 10. 1016/j. phrs. 2023. 106786.
- [14] Morley L C , Tang T , Yasmin E , et al. Insulin-sensitising drugs (metformin , rosiglitazone , pioglitazone , D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome , oligo amenorrhoea and subfertility[J]. *Cochrane Database Syst Rev* , 2017 , 11(11) : CD003053. doi: 10. 1002/14651858. CD003053. pub6.
- [15] Abdalla M A , Shah N , Deshmukh H , et al. The effect of thiazolidinediones in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Adv Ther* , 2024 , 41(6) : 2168 - 95. doi: 10. 1007/s12325 - 024 - 02848 - 3.
- [16] 丁晨晨 , 鲁琳琳 , 董婷婷 , 等. 吡格列酮对多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. *中国临床药理学杂志* ,2021 , 37 (16) : 2224 - 6. doi: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2021. 16. 032.
- [16] Ding C C , Lu L L , Dong T T , et al. Effect of pioglitazone on insulin resistance in rats with polycystic ovary syndrome[J]. *Chin J Clin Pharmacol* ,2021 , 37(16) : 2224 - 6. doi: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2021. 16. 032.

Effect of acarbose and pioglitazone on hypothalamic - pituitary - ovarian axis

Xiao Rong¹ , Xue Yan¹ , Gao Xiaoman¹ , Zhang Yaqi¹ , Wang Lin² , Deng Datong¹

(¹Dept of Endocrinology ,²Dept of Infection ,The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the effects of acarbose and pioglitazone on the levels of sex hormones in adult female rats , and to explore their regulatory effects on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis (HPOA) and its mechanism. **Methods** Adult female SD rats aged 2 months were randomly divided into 0.9% sodium chloride solution control group (NS) , acarbose low (AL) , medium (AM) and high (AH) dose groups and pioglitazone low (PL) , medium (PM) and high (PH) dose groups. AL , AM and AH groups were given 20 , 40 and 60 mg/ (kg • d) acarbose , and PL , PM and PH groups were given 5 , 10 and 15 mg/ (kg • d) pioglitazone , respectively. After 28 days of intervention , serum gonadotropin (FSH , LH) and ovarian secreted hormone (E2 , P , T) were detected by ELISA , and the effects of acarbose and pioglitazone on HPOA were investigated by organ index analysis and histopathological observation of pituitary gland and ovary. **Results** Compared with the NS group , the serum FSH in the PL , PM and PH groups decreased (all $P < 0.01$) , the serum LH in the PL , PM and PH groups decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$) , and the organ indices in the PM and PH groups decreased (all $P < 0.01$) . HE staining of the adenohypophysis in the PL , PM and PH groups showed an increase in eosinophils , a decrease in basophils , and an expansion and increase in the number of blood sinuses. In the PM and PH groups , HE

网络出版时间: 2025-06-30 15:21:51 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20250629.2053.002>

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌荚膜特异性 解聚酶克隆表达及其相关功能研究

闫涛^{1,2}, 汪娜³, 王秋妍¹, 马成成¹, 滕宣¹, 余可雪¹, 葛宏华³, 刘周^{1,2}

(¹ 安徽医科大学第二附属医院检验科, 合肥 230601; ² 安徽省胸科医院临床检验中心, 合肥 230022;

³ 安徽大学物质科学与信息技术研究院健康科学与技术研究所, 合肥 230601)

摘要 目的 构建 K64 型荚膜特异性解聚酶重组蛋白 Dep44, 探讨其在对抗耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 (CRKP) 感染中的应用效力。方法 分离表达解聚酶的噬菌体 (vB_Kpn_HF1013, GenBank: PP803128), 分析其基因序列, 筛选具有解聚酶活性的候选蛋白, 构建重组蛋白 Dep44 并验证其解聚酶活性。通过滴板法验证 Dep44 重组蛋白的敏感谱, 通过生物膜清除及血清杀菌实验评估 Dep44 抗菌活性。结果 噬菌体 vB_Kpn_HF1013 尾刺蛋白具有解聚酶活性, 能特异性裂解 K64 型 CRKP 荚膜。生物膜清除实验结果显示: 与对照组比较 2 $\mu\text{g/mL}$ 与 10 $\mu\text{g/mL}$ 剂量的 Dep44 重组蛋白均可有效破坏细菌生物膜。血清杀菌实验结果显示: Dep44 重组蛋白具有协同血清杀菌能力, 但这种作用需要依赖补体系统的存在, Dep44 本身不具备直接杀菌活性。结论 Dep44 重组蛋白能够特异性裂解 K64 型 CRKP 荚膜, 具备破坏生物膜及协同血清杀菌能力, 有望应用于 K64 型 CRKP 相关感染的控制及医疗器械表面生物膜的清除。

关键词 解聚酶; 噬菌体; 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 荚膜; 生物膜; 重组蛋白

中图分类号 Q 939.48

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)07-1251-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.07.013

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) 对大部分临床常用抗菌药物具有耐药性, 给临床治疗带来巨大挑战^[1]。一项研究^[2]发现, 中国某地区 CRKP 血流感染患者的病死率从 2014 年的 38.0% 上升至 2019 年

上半年时的 74.0%, 提示患者病死率呈上升趋势。另有研究^[3]发现, 在老年患者中, CRKP 血流感染患者的病死率高达 48.3%, 显著高于敏感菌感染患者病死率 (5.8%)。CRKP 表面荚膜能够影响细菌耐药性与毒力, 与其致病性密切相关^[4]。K64 荚膜型是目前中国流行范围最广的 CRKP 类型, 已成为主要的公共卫生威胁之一^[5]。

噬菌体解聚酶能够特异性识别并降解细菌表面的荚膜多糖结构, 使细菌失去荚膜的保护而暴露于环境之中, 有助于噬菌体实现侵袭与增殖^[6-7]。相较于完整的噬菌体制剂, 解聚酶更不易诱导细菌产生抗性, 且研究^[8]表明, 解聚酶重组蛋白不易产生

2025-03-07 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号: 2408085MH233); 感染性疾病安徽省重点实验室资助课题 (编号: AHIDL-2412R); 安徽医科大学校基金资助项目 (编号: 2022xkj172)

作者简介: 闫涛, 女, 硕士研究生;

刘周, 男, 主任技师, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: li-zhou0112@ahmu.edu.cn

staining of the ovaries showed that there were no significant differences in follicles at all levels, but the development was poor, the number of primordial follicles decreased, and the number of corpus luteum increased. Compared with the NS group, the serum P in the AM and AH groups decreased (all $P < 0.01$), and serum E2 in AM and AH groups decreased (all $P < 0.05$). **Conclusion** Pioglitazone affects HPOA by regulating pituitary function directly. However, the effect of acarbose on HPOA may be mediated through the gut-brain axis, and has no direct correlation with the ovarian structure.

Key words hypothalamic-pituitary-ovarian axis; acarbose; pioglitazone; rat; sex hormone; ovarian hormone

Fund programs Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2022AH051141); Doctoral Scientific Research Foundation of the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University (No. BSKY-2019002)

Corresponding author Deng Datong, E-mail: 13855134251@163.com