

麸炒薏苡仁通过调控中性粒细胞胞外诱捕网对溃疡性结肠炎小鼠的改善作用

吴庆林, 孙佳婷, 马京男, 李卓然, 吕添熠, 佟苗苗*, 李丽*
(河北医科大学药学院, 河北石家庄 050017)

摘要: 目的 基于中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 探讨麸炒薏苡仁对溃疡性结肠炎 (UC) 小鼠的影响。方法 利用 GEO 数据库获得 UC 差异基因, 通过 STRING 数据库富集分析差异基因参与的生物过程和通路, 构建靶点-通路网络, 筛出枢纽基因。将 30 只 C57BL/6J 小鼠随机分为正常组、模型组、美沙拉嗪组 (0.5 mg/g) 及麸炒薏苡仁低、高剂量组 (3、6 mg/g)。除正常组外, 其余各组小鼠连续饮用 3.5% 葡聚糖硫酸钠 (DSS) 7 d 建立 UC 小鼠模型。实验期间记录小鼠体质量、DAI 评分及结肠长度; HE 染色观察结肠组织病理变化; ELISA 法检测血清炎症因子水平; 免疫荧光法检测结肠组织 NETs 相关蛋白 (MPO、CitH3 及 NE) 表达; Western blot 法检测结肠组织 NE、CXCL8 和 Occludin 蛋白表达。**结果** GSE73661 数据集筛选得到 1 194 个 UC 差异基因, 富集分析提示 UC 与 NETs 相关, 枢纽基因为 *IL6*、*IL1B*、*FN1*、*CXCL8* 等。动物实验结果显示, 与模型组比较, 美沙拉嗪组和麸炒薏苡仁高剂量组小鼠体质量升高 ($P < 0.05$); 结肠长度增加 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); DAI 评分降低 ($P < 0.05$); 结肠组织病理损伤减轻; 血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平降低 ($P < 0.01$); 结肠组织 MPO、CitH3、NE 免疫荧光表达降低 ($P < 0.01$); 结肠组织 NE、CXCL8 蛋白表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), Occludin 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)。**结论** 麸炒薏苡仁可能通过调控 NETs 及紧密连接蛋白表达, 减轻炎症反应, 修复肠道黏膜屏障, 发挥缓解 UC 的作用。

关键词: 麸炒薏苡仁; 溃疡性结肠炎; 生物信息学; 中性粒细胞胞外诱捕网; 紧密连接蛋白; 炎症; 肠道黏膜屏障

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)09-3073-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.039

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性炎症性疾病, 其发病率逐年增加, 被世界卫生组织列为现代难治性疾病之一^[1]。目前, UC 的治疗药物主要包括氨基水杨酸盐、皮质类固醇、免疫调节剂等, 但长期服药可能产生肾损伤、严重感染等不良反应^[2]。因此, 寻找高效、安全的 UC 治疗和预防药物具有重要意义。

UC 的病因主要与肠道微生物、遗传易感性、生活环境以及肠道黏膜免疫失衡有关^[2-3]。中性粒细胞是机体防御病原体的首要细胞, 且是最早被招募至炎症部位的免疫细胞之一。在炎症反应中, 中性粒细胞会被激活, 释放中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs), 进而清除病原体, 在炎症性疾病中发挥重要作用^[4]。薏苡仁是禾本科植物薏米 *Coix lacryma-jobi* L. var. *mayuen* (Roman.) Stapf 的干燥成熟种仁, 在《神农本草经》中被列为上品。薏苡仁性凉, 具有利水渗湿、健脾止泻、排脓、

解毒散结功效^[5], 具有降血糖、调节肠道微生物群、抗炎等药理作用, 常用于治疗肿瘤、免疫疾病、结肠炎等疾病^[6]。麸炒薏苡仁是薏苡仁的法定炮制品, 也是经典方剂参苓白术散组成之一。研究证明, 参苓白术散能减轻 UC 大鼠结肠黏膜损伤, 调节炎症因子释放及 TLR5/MyD88/NF- κ B 信号通路活性^[7]。然而, 麸炒薏苡仁治疗 UC 的作用机制尚不明确。因此, 本研究拟基于生物信息学分析, 探讨麸炒薏苡仁减轻 UC 小鼠炎症的作用及机制, 以期为其临床应用提供依据。

1 材料

1.1 动物 30 只 SPF 级 C57BL/6J 小鼠, 雄性, 6~8 周龄, 体质量 (20 \pm 2) g, 购自辽宁长生生物技术股份有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (辽) 2020-0001]。小鼠分笼饲养于河北医科大学动物实验中心 SPF 级动物房 [实验动物使用许可证号 SYXK (冀) 2020-002], 给予充

收稿日期: 2024-11-02

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82003913); 河北省自然科学基金项目 (H2024206502); 河北省中医药管理局项目 (2021120, 2025427); 河北省高等学校科学技术研究项目 (BJK2024082); 大学生创新性实验计划项目 (USIP2023140, USIP2024255, USIP2024463)

作者简介: 吴庆林 (1997—), 女, 硕士生, 从事炎症性肠病的研究。Tel: 13089170386, E-mail: wuqinglin0386@163.com

* **通信作者:** 佟苗苗 (1985—), 女, 博士, 讲师, 从事中药药效机制的研究。Tel: 15511334105, E-mail: 18500965@hebm. edu. cn
李丽 (1990—), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药活性成分及中药生物技术的研究。Tel: 18630987810, E-mail: 19001479@hebm. edu. cn

足的饲料和清水，饲养环境温度(22±1)℃，相对湿度45%~65%。动物实验经河北医科大学动物伦理专业委员会批准(伦理号IACUC-Hebmu-2024077)。

1.2 试剂 麸炒薏苡仁饮片(批号240201,洪雅县瓦屋山药业有限公司),经河北医科大学赵丽丽教授鉴定为正品;美沙拉嗪肠溶片(批号231220,葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司)。葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)(批号183736,大连美仑生物技术有限公司);羧甲基纤维素钠(CMC-Na)(批号GB1886.232-2016,上海长光企业发展有限公司);苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)试剂盒、便隐血OB试剂盒(批号G1076、B231101,武汉赛维尔生物科技有限公司);BCA蛋白浓度测定试剂盒及TNF-α、IL-1β、IL-6 ELISA检测试剂盒(批号040224240528、PT513、PI301、PI326,上海碧云天生物技术股份有限公司);CitH3抗体(批号97272T,美国Cell Signaling Technology公司);Neutrophil Elastase(NE)、β-actin抗体(批号5500001081、3523062901,武汉爱博泰克生物科技有限公司);MPO、CXCL8、Occludin抗体(批号22225-1-AP、27095-1-AP、27260-1-AP,武汉三鹰生物技术有限公司);HRP标记二抗(批号S1002-100,河北瑞帕特生物科技有限公司)。

1.3 仪器 电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];干式恒温器(杭州瑞城仪器有限公司);台式高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);低温组织研磨仪、涡旋混匀仪(武汉赛维尔生物科技有限公司);N-1100旋转蒸发仪(上海爱朗仪器有限公司);真空冷冻干燥机[科仪创智(北京)科技发展有限公司];数控三维摇床[大龙兴创实验仪器(北京)股份公司];酶标仪(北京六一生物科技有限公司);电泳系统(美国Bio-Rad公司);BX63荧光显微镜(日本奥林巴斯公司)。

2 方法

2.1 生物信息学分析 GSE73661数据集,来源于GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)。数据集数据分为正常组及UC组,并以 $P<0.05$ 和 $|\log_2FC| \geq 1$ 为筛选条件,采用R语言“limma”包进行差异分析,得到UC差异表达基因。利用在线工具STRING数据库,将先前筛选得到的差异表达基因上传至系统,进行生物学过程(BP)分析、KEGG富集分析,并构建PPI网络, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。通过Cytoscape 3.9.1绘制PPI网络图,并使用CytoHubba插件的3种不同算法(betweenness、closeness、degree)计算出评分排名前20位的基因,获得枢纽基因。

2.2 药物制备 将麸炒薏苡仁粉碎后过100目筛,称取50.00g麸炒薏苡仁粉末,加20倍量蒸馏水加热回流3次,每次2h,冷却后合并滤液^[8]。将滤液通过旋转蒸发仪浓缩后冷冻干燥,得到冻干粉,提取率为10.83%,使用前用0.5%CMC-Na溶液配制所需给药浓度。称取适量美沙拉嗪肠溶片粉末,加入0.5%CMC-Na溶液,配制成50mg/mL

的溶液,备用^[9]。

2.3 分组、造模及给药 C57BL/6小鼠适应性喂养1周后,随机分为正常组、模型组、美沙拉嗪组(0.5mg/g)和麸炒薏苡仁低、高剂量组(3、6mg/g),每组6只。除正常组外,其余各组小鼠自由饮用3.5% DSS溶液7d诱导建立结肠炎模型,然后换成清水饮用3d。同时,自造模第1天起,麸炒薏苡仁各剂量组和美沙拉嗪组分别灌胃麸炒薏苡仁水提物和美沙拉嗪肠溶片溶液,正常组和模型组小鼠给予等体积0.5%CMC-Na,每天1次,持续给药7d,之后给予清水3d。第10天,小鼠禁食12h,摘眼球收集血液,脱颈处死,取结肠组织,测量结肠长度,清除结肠内残留粪便,于液氮中保存。

2.4 DAI评分 实验期间连续监测记录小鼠的体质量、粪便性状和直肠出血情况,并按照便隐血OB试剂盒及文献^[10]报道计算小鼠DAI评分,评分标准见表1。DAI=(体质量下降率+粪便性状+便血情况)/3。

表1 DAI评分标准

评分/分	体质量下降率/%	粪便性状	便血情况
0	<1	正常	隐血阴性
1	1~5	大便微松软但成形	1~2 min内隐血呈阳性
2	5~10	粪便软	1 min内隐血呈阳性
3	10~20	稀便	10 s内隐血呈阳性
4	>20	水样便	肉眼可见便血

2.5 结肠组织病理形态学变化 取结肠末端组织0.5cm,去除内容物,于组织固定液中固定24h,清水冲洗去除残留固定液,使用梯度浓度的乙醇进行脱水,经透明、石蜡包埋后切片,厚度3~5μm。切片进行脱蜡、HE染色、脱水、封片等步骤处理,染色并于光学显微镜下观察并拍照。

2.6 血清炎症因子水平检测 按ELISA试剂盒说明书检测小鼠血清TNF-α、IL-1β和IL-6水平。

2.7 免疫荧光染色检测结肠组织MPO、CitH3、NE表达 结肠组织切片脱蜡至水后放置在0.5% Triton X-100的PBS中,室温通透10min,加入一抗4℃孵育12h,加入二抗避光室温孵育2h,加入DAPI染核,封片,并于荧光显微镜下观察并采集图像,通过Image J软件分析荧光强度。

2.8 Western blot法检测结肠组织NE、CXCL8、Occludin蛋白表达 取各组结肠组织,加入含1%PMSF的RIPA裂解液进行匀浆,离心后取上清,采用BCA试剂盒进行蛋白定量,加入适量上样缓冲液,金属浴加热10min使蛋白变性。12%SDS-PAGE凝胶电泳分离蛋白质并转移到PVDF膜上,用5%脱脂奶粉溶液封闭2h,与稀释后的一抗NE、CXCL8、Occludin于4℃孵育过夜,TBST洗涤后加入二抗室温孵育1.5h,加入ECL显色液进行显影、成像,通过Image Lab软件进行蛋白表达定量分析。

2.9 统计学分析 通过GraphPad Prism 8.0.1软件进行处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 生物信息学分析 GSE73661 基因集中, 有 12 个健康样本, 67 个 UC 样本。与正常组比较, UC 组有 1 194 个差异表达基因, 其中上调 749 个, 下调 106 个, 见图 1A。生物过程 (biological process) 分析显示, 主要富集的题目为粒细胞趋化性 (granulocyte chemotaxis)、中性粒细胞迁移 (neutrophil migration)、中性粒细胞趋化性 (neutrophil chemotaxis) 和粒细胞迁移 (granulocyte migration) 等, 见

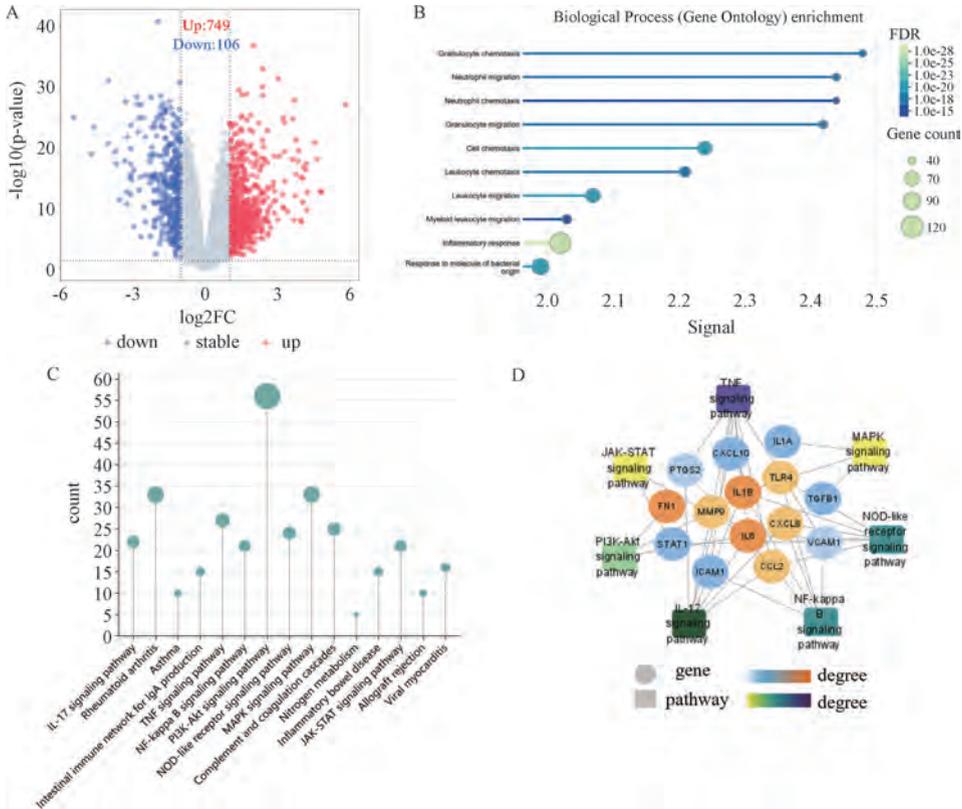


图 1 生物信息学分析

3.2 麸炒薏苡仁对 UC 小鼠体质量、DAI 评分和结肠长度的影响 如图 2A 所示, DSS 诱导的小鼠体质量下降 ($P < 0.01$); 而美沙拉嗪、麸炒薏苡仁的干预可以有效缓解 DSS 导致的小鼠体质量下降。如图 2B 所示, 与正常组比较, 模型组 DAI 评分升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 美沙拉嗪组和麸炒薏苡仁高剂量组 DAI 评分降低 ($P < 0.05$)。如图 2C~2D 所示, 与正常组比较, 模型组小鼠结肠长度有所缩短 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 美沙拉嗪组和麸炒薏苡仁各剂量组小鼠结肠长度均增长 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

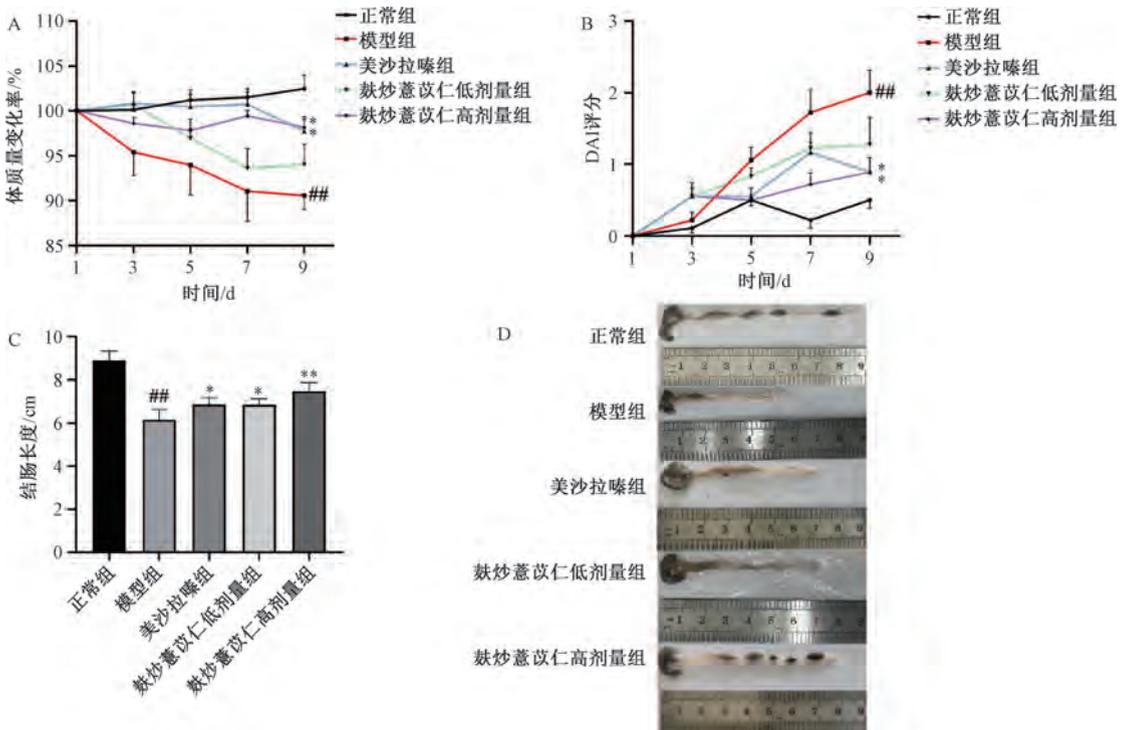
3.3 麸炒薏苡仁对 UC 小鼠结肠组织病理损伤的影响 如图 3 所示, 正常组结肠黏膜上皮结构完整, 边缘清晰, 腺体排列整齐规则, 隐窝形态正常, 未观察到炎性细胞的浸润; 模型组肠道组织结构异常, 出现了大量的炎性细胞浸润, 腺体萎缩破坏, 杯状细胞丢失; 美沙拉嗪组和麸炒薏苡仁各剂量组结肠黏膜、黏膜下层炎性减少, 结构逐渐清晰。结果表明, 美沙拉嗪和麸炒薏苡仁均可改善结肠组织的炎性浸润, 有效缓解 DSS 诱导的 UC 小鼠的结肠病理

损伤。图 1B。KEGG 分析富集得到的前 15 个通路见图 1C, 其中 TNF、IL-17、NF- κ B、NOD 样受体、PI3K-Akt 和 JAK-STAT 信号通路为 NETs 的上游通路, 且与 UC 疾病密切相关^[11-12]。利用 Cytoscape 软件, 将差异基因的蛋白质互作网络 degree 值前 20 个的基因与 KEGG 富集的 NETs 相关通路构建靶点-通路网络图, 见图 1D, 其中颜色越深, 表示靶点 degree 值越大, 最后, 选取 *IL6*、*FN1*、*IL1B*、*CXCL8* 为参与调节 NETs 与 UC 的枢纽基因。

3.4 麸炒薏苡仁对 UC 小鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平影响 如图 4 所示, 与正常组比较, 模型组小鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 美沙拉嗪组和麸炒薏苡仁各剂量组小鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平降低 ($P < 0.01$)。结果表明, 美沙拉嗪和麸炒薏苡仁可以调节免疫炎症因子, 减少促炎因子的分泌, 从而限制 DSS 诱导的肠道炎症发展。

3.5 麸炒薏苡仁对 UC 小鼠结肠组织中 NETs 标志性蛋白表达的影响 NE 和 MPO 是 NETs 在病灶部位募集的主要蛋白酶, CitH3 的存在可以作为 NETs 形成的标志^[13]。如图 5 所示, 与正常组比较, 模型组小鼠结肠组织中 MPO、CitH3 和 NE 表达增多 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 美沙拉嗪组和麸炒薏苡仁各剂量组小鼠结肠组织中 MPO、CitH3 和 NE 表达均减少 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结果表明, 美沙拉嗪和麸炒薏苡仁均可减少结肠中性粒细胞胞外诱捕网发生。

3.6 麸炒薏苡仁对 UC 小鼠结肠组织 NE、CXCL8 和



注：与正常组比较，^{##} $P < 0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P < 0.05$ ，^{**} $P < 0.01$ 。

图2 麸炒薏苡仁对 UC 小鼠体质量、DAI 评分、结肠长度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

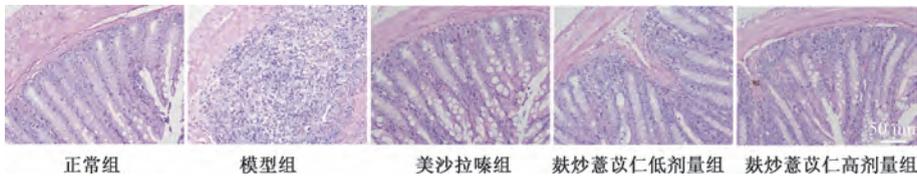
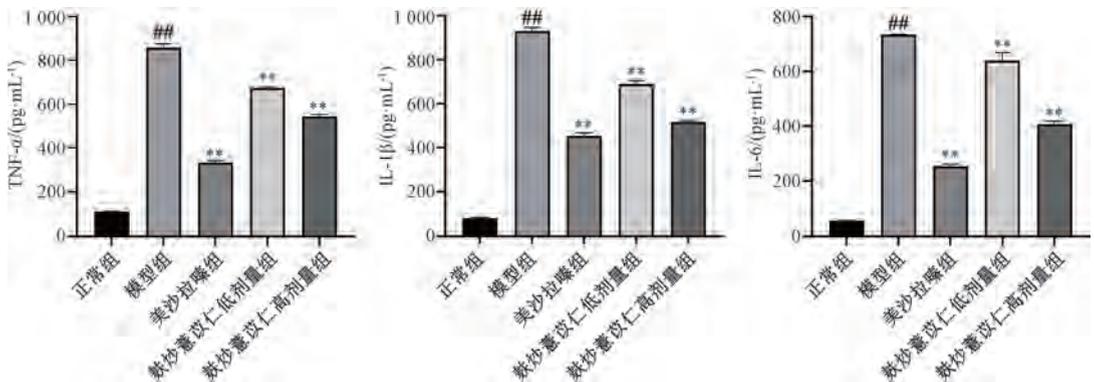


图3 各组小鼠结肠组织病理变化 (HE, ×200)



注：与正常组比较，^{##} $P < 0.01$ ；与模型组比较，^{**} $P < 0.01$ 。

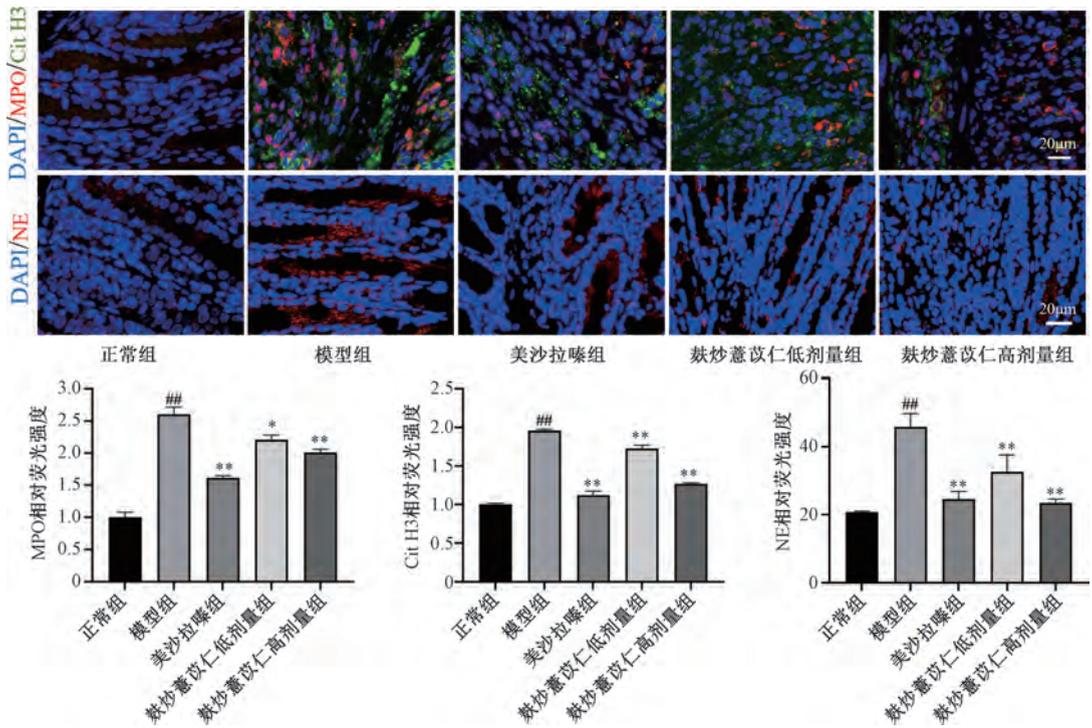
图4 各组小鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Occludin 蛋白表达的影响 如图6所示，与正常组比较，模型组小鼠结肠组织 NE、CXCL8 蛋白表达升高 ($P < 0.01$)，Occludin 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)；与模型组比较，美沙拉嗪组和麸炒薏苡仁高剂量组小鼠结肠组织 NE、CXCL8 蛋白表达降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)，Occludin 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)，麸炒薏苡仁低剂量组小鼠结肠组织 NE 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)。结果表明，美沙拉嗪和麸炒薏苡仁可

调控 NETs 相关蛋白和肠道紧密连接蛋白的表达，修复肠道黏膜屏障，发挥治疗 UC 的作用。

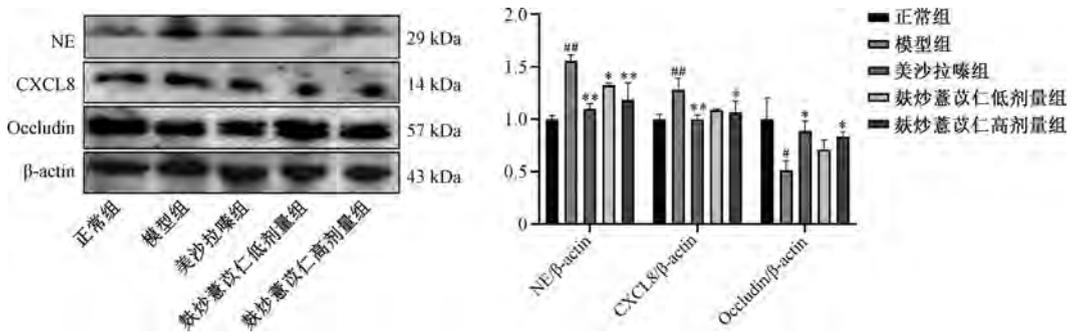
4 讨论

UC 是一种慢性肠道疾病，以血性腹泻为特征，主要累及结肠黏膜及其下层，约 15% 的患者最终会发展为重症^[14]。目前，UC 的病因仍不明确，免疫反应、肠屏障受损及菌群失调等被认为是 UC 的主要发病机制。中性粒细胞



注：与正常组比较，^{##} $P < 0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P < 0.05$ ，^{**} $P < 0.01$ 。

图5 各组小鼠结肠组织中MPO、CitH3和NE表达比较 ($\times 400$, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$)



注：与正常组比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P < 0.05$ ，^{**} $P < 0.01$ 。

图6 各组小鼠结肠组织NE、CXCL8和Occludin蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

是人体内数量最多的免疫细胞类型，NETs是中性粒细胞受到刺激后向胞外释放的DNA网状结构，能够捕捉病原体并阻止其在宿主内播散^[15]。NETs不仅在机体防御中发挥重要作用，还与多种疾病的发生和发展密切相关。据报道，UC患者血浆和结肠黏膜中NETs表达均高于健康人^[16]。此外，在DSS诱导的结肠炎小鼠中，NETs相关蛋白过表达会破坏结肠黏膜屏障的完整性，促进UC炎症进程。

本研究中生物信息学结果表明，差异表达基因的生物过程与中性粒细胞的功能活动有着密切的关联。KEGG富集到的MAPK、PI3K/AKT、TLR4、NOD样受体、NF- κ B、JAK-STAT及IL-17皆是NETs的上游通路，NETs可激活PI3K/AKT信号通路介导肠道黏膜的损伤^[17]。同时，本研究建立了靶点-通路网络图，筛选得到4个枢纽基因，其中IL6、IL1B、CXCL8与NETs直接相关。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎症因子在UC患者中水平相对较高，是诱导NETs

的重要介质。过量的NETs又能促进UC患者黏膜固有层单个核细胞产生炎症因子，进一步加剧炎症状态^[18]。CXCL8是一种趋化因子，不仅刺激中性粒细胞募集，还可以通过CXCL8/CXCR2信号通路释放NETs^[19]。据已有报道，UC患者CXCL8表达增强，使用CXCL8受体拮抗剂可以增强益生菌对IBD的治疗作用^[20]。因此，以NETs为靶点，抑制免疫反应，促进肠黏膜愈合，可能成为治疗UC的一种方式。

中医将脾胃气虚确定为UC的基本证候，临床治疗UC以益气健脾、祛湿化痰为基本原则^[21]。薏苡仁以健脾祛湿而闻名，广泛应用于脾胃湿胜所致的消化系统疾病^[22]。前期研究表明，薏苡仁水提液能降低UC小鼠结肠中炎症水平，改善肠道菌群多样性^[8]。薏苡仁多糖可抑制人结肠上皮细胞的焦亡，发挥对结肠的保护作用^[23]。薏苡仁性凉，但经麸炒后，不仅可以缓和其寒凉之性，还可以增强其补

脾祛湿功效。有研究表明, 麸炒薏苡仁在改善脾虚模型动物的相关症状及病理变化方面表现出更好的疗效^[24]。然而, 麸炒薏苡仁对 UC 的治疗及预防作用尚待研究。因此, 本研究对麸炒薏苡仁改善 UC 症状及机制进行了探讨, 以 DSS 诱导建立 UC 小鼠模型, 具有造模率高, 重复性强, 诱导症状与人类 UC 高度相似等优势, 在 UC 发生机制和药效研究中应用广泛^[25]。本研究采用造模同时给药的方式^[26-27], 考察麸炒薏苡仁对 UC 发展早期或中期的干预作用, 可为药物的预防性治疗提供依据。本研究发现, 麸炒薏苡仁在 UC 小鼠中, 以剂量依赖性方式逆转了体质量减轻、DAI 评分增加、结肠长度缩短和结肠组织的病理损伤, 显示出其治疗 UC 的应用前景。

NETs 在 UC 中起关键作用, 但麸炒薏苡仁是否可以通过影响 NETs 来缓解 UC 仍不明确。本研究结果表明, 麸炒薏苡仁可降低 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 水平, 下调 UC 小鼠 NETs 相关蛋白 MPO、CitH3 和 NE 表达, 增加了黏膜屏障标志物 Occludin 的表达。同时, 麸炒薏苡仁能够下调 UC 小鼠结肠组织中 CXCL8 表达, 表明麸炒薏苡仁可能通过抑制 CXCL8 表达而逆转 NETs 驱动的促炎作用。

综上所述, 麸炒薏苡仁可能通过抑制 NETs 激活, 下调结肠组织中 NETs 相关蛋白表达, 降低炎症因子水平, 从而减轻 UC 小鼠结肠组织炎症浸润, 促进肠道黏膜屏障修复, 进而发挥治疗 UC 的作用。本研究为麸炒薏苡仁在功能食品和药物领域的进一步开发提供了依据。

参考文献:

[1] Aust D E, Baretton G B, Sommer U. Ulcerative colitis-associated carcinogenesis: An update [J]. *Pathologie (Heidelnb)*, 2023, 44(5): 294-300.

[2] Jiang H, Shi G F, Fang Y X, et al. Aloin A prevents ulcerative colitis in mice by enhancing the intestinal barrier function via suppressing the Notch signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154403.

[3] Wu Y, Jha R, Li A, et al. Probiotics (*Lactobacillus plantarum* HNU082) supplementation relieves ulcerative colitis by affecting intestinal barrier functions, immunity-related gene expression, gut microbiota, and metabolic pathways in mice[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(6): e165122.

[4] Ma X, Li M, Wang X, et al. Dihyromyricetin ameliorates experimental ulcerative colitis by inhibiting neutrophil extracellular traps formation via the HIF-1 α /VEGFA signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112572.

[5] 付敬菊, 董学, 钟方晓, 等. 薏苡仁的营养组成与现代药理研究进展[J]. *粮油食品科技*, 2023, 31(1): 93-99.

[6] Li H, Peng L, Yin F, et al. Research on Coix seed as a food and medicinal resource, it's chemical components and their pharmacological activities: A review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117309.

[7] Rao K, Qin S, Yang Y, et al. Shenling Baizhu Powder alleviates tns-induced colitis in rats by improving intestinal

epithelial permeability and inhibiting inflammation through the TLR5/MyD88/NF- κ B pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 883918.

[8] 陈孜旋, 佟苗苗, 吴庆林, 等. 薏苡仁对葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响[J]. *食品工业科技*, 2025, 46(6): 369-376.

[9] Xia S, Chen L, Li Z, et al. Qingchang Wenzhong Decoction reduce ulcerative colitis in mice by inhibiting Th17 lymphocyte differentiation[J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154460.

[10] 吕弯弯, 赵茂娇, 李科, 等. 地黄多糖对 DSS 诱导的小鼠溃疡性结肠炎的治疗作用[J]. *山西医科大学学报*, 2024, 55(7): 863-871.

[11] Wang H, Kim S J, Lei Y, et al. Neutrophil extracellular traps in homeostasis and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 235.

[12] Chuammitri P, Wongsawan K, Pringproa K, et al. Interleukin 17 (IL-17) manipulates mouse bone marrow-derived neutrophils in response to acute lung inflammation[J]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2019, 67: 101356.

[13] Masuda S, Nakazawa D, Shida H, et al. NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 459: 89-93.

[14] Kourkoulis P, Kapizioni C, Michalopoulos G, et al. Novel potential biomarkers for the diagnosis and monitoring of patients with ulcerative colitis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(10): 1173-1183.

[15] Akpınar M Y, Ozin Y O, Kaplan M, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict mucosal disease severity in ulcerative colitis[J]. *J Med Biochem*, 2018, 37(2): 155-162.

[16] Xu C, Ye Z, Jiang W, et al. Cyclosporine A alleviates colitis by inhibiting the formation of neutrophil extracellular traps via the regulating pentose phosphate pathway[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 169.

[17] 刘璐. 中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 在炎症性肠病中通过调控 PI3K-Akt 通路影响肠上皮屏障功能的机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.

[18] Dinallo V, Marafini I, Di Fusco D, et al. Neutrophil extracellular traps sustain inflammatory signals in ulcerative colitis[J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(6): 772-784.

[19] Shu Q, Zhang N, Liu Y, et al. IL-8 triggers neutrophil extracellular trap formation through an nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase- and mitogen-activated protein kinase pathway-dependent mechanism in uveitis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(13): 19.

[20] Walana W, Ye Y, Li M, et al. IL-8 antagonist, CXCL8 (3-72) K11R/G31P coupled with probiotic exhibit variably enhanced therapeutic potential in ameliorating ulcerative colitis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 253-261.

[21] 曾铖, 顾思臻, 黄诗韵, 等. 2013-2023 年中医药治疗溃疡性结肠炎的文献计量学分析[J]. *中国药房*, 2024, 35(5): 548-554.

- [22] 郝瑞, 张莉莉, 顾成娟, 等. 薏苡仁、莲子、芡实治疗脾虚泄泻经验——全小林三味小方撮萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(8): 992-994.
- [23] 陈莉娟, 李彦龙, 杨维建, 等. 基于NLRP3/Caspase-1通路探讨薏苡仁多糖对溃疡性结肠炎体外炎症模型的干预作用及机制[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(11): 1323-1330.
- [24] 孙贝贝, 孙海英, 朱伟豪, 等. 薏苡仁麸炒前后治疗脾虚水湿不化谱效关系研究[J]. 中成药, 2022, 44(2): 475-481.
- [25] Huang J, Wang M, Jiang X, et al. *Bletilla striata* carbon dots with alleviating effect of DSS-induced ulcerative colitis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 695: 149358.
- [26] 胡付豪, 刘玉晖, 梁新丽, 等. 基于肠道菌群和炎症因子探讨牛至油对溃疡性结肠炎小鼠的作用[J]. 中成药, 2023, 45(4): 1294-1300.
- [27] Li M X, Li M Y, Lei J X, et al. Huangqin decoction ameliorates DSS-induced ulcerative colitis: Role of gut microbiota and amino acid metabolism, mTOR pathway and intestinal epithelial barrier[J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154052.

基于HIF2 α 介导途径探讨补肾调经方对控制性超排卵小鼠子宫内腔上皮脱离和胚胎植入的影响

张鑫铭¹, 郝延芝^{1,2}, 杨海军¹, 潘威³, 刘章铭¹, 徐华洲¹, 杜惠兰^{1,4}, 马惠荣^{1,4*}, 宋翠森^{1*}

(1. 河北中医药大学中西医结合学院, 河北 石家庄 050200; 2. 邯郸市中医院, 河北 邯郸 056000; 3. 河北中医药大学第一附属医院, 河北 石家庄 050200; 4. 河北省中西医结合生殖疾病协同创新中心, 河北 石家庄 050091)

摘要: 目的 探讨补肾调经方对控制性超排卵(COH)小鼠子宫内腔上皮脱离和胚胎植入的影响。方法 将雌性小鼠随机分为正常组、模型组和补肾组, 模型组和补肾组小鼠采用促性腺激素释放激素激动剂/人绝经期促性腺激素/人绒毛膜促性腺激素(GnRH-a/HMG/hCG)方案进行造模, 补肾组小鼠注射GnRH-a、HMG同时灌胃给予补肾调经方至注射hCG日, 正常组为自然排卵小鼠。注射hCG日将3组雌鼠与雄鼠合笼, 观察各组小鼠孕5、6d胚胎植入、子宫内腔上皮排列和基底膜情况; 孕5d免疫荧光、Western blot、免疫组化和RT-qPCR法检测子宫内膜HIF2 α 及下游分子RAB27B、MMP-9、LOX、MT2-MMP蛋白及mRNA表达。结果 与正常组比较, 模型组小鼠胚胎着床数减少, 妊娠率降低($P<0.01$), 子宫内腔上皮排列整齐, 基底膜连续, 阻断胚胎和基质的接触, HIF2 α 、RAB27B、MMP-9、LOX、MT2-MMP蛋白及mRNA表达降低($P<0.01$)。与模型组比较, 补肾组小鼠胚胎着床数增加, 妊娠率升高($P<0.01$), 子宫内腔上皮脱离, 基底膜破坏, 滋养细胞入侵基质, HIF2 α 、RAB27B、MMP-9、LOX、MT2-MMP蛋白及mRNA表达升高($P<0.05$, $P<0.01$)。结论 补肾调经方可能通过HIF2 α 介导途径调控COH小鼠子宫内腔上皮脱离, 促进胚胎植入。

关键词: 补肾调经方; 控制性超排卵; HIF2 α 介导途径; 子宫内腔上皮脱离; 胚胎植入

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)09-3079-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.040

收稿日期: 2025-03-03

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82174419); 河北省自然科学基金项目(H2020423077); 河北省中医药管理局重点项目(Z2022001)

作者简介: 张鑫铭(1996—), 女, 硕士生, 研究方向为生殖障碍疾病的中医药防治及机制研究。Tel: 15736764559, E-mail: 3495118093@qq.com

*通信作者: 马惠荣(1970—), 女, 博士, 教授, 研究方向为中医药治疗生殖内分泌相关疾病。Tel: (0311) 89926228, E-mail: mahuirong@126.com

宋翠森(1967—), 女, 硕士, 教授, 研究方向为生殖障碍疾病的中医药防治及机制研究。Tel: (0311) 89926228, E-mail: songcuimiao@hebcm.edu.cn