

- [13] 张 晖, 孙立亚, 王庆峰, 等. 益糖康调控 PGC1 α -NRF1/2-TFAM 通路对 db/db 小鼠棕色脂肪的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(4): 79-84.
- [14] Miyazaki T, Honda K, Ohata H. m-Calpain antagonizes RhoA overactivation and endothelial barrier dysfunction under disturbed shear conditions[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(3): 530-541.
- [15] Park J C, Baik S H, Han S H, et al. Annexin A1 restores A β ₁₋₄₂-induced blood-brain barrier disruption through the inhibition of RhoA-ROCK signaling pathway[J]. *Aging cell*, 2017, 16(1): 149-161.
- [16] Alahmari A. Blood-brain barrier overview: structural and functional correlation[J]. *Neural Plast*, 2021, 2021: 6564585.
- [17] Lamas M, González-Mariscal L, Gutiérrez R, et al. Presence of claudins mRNA in the brain. Selective modulation of expression by kindling epilepsy[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2002, 104(2): 250-254.
- [18] Mercier E, Tardif P A, Cameron P A, et al. Prognostic value of S-100 β protein for prediction of post-concussion symptoms after a mild traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(4): 609-622.
- [19] Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B, et al. Scandinavian guide lines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update[J]. *BMC Med*, 2013, 11: 50.
- [20] Vos P E, Lamers K J, Hendriks J C, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury[J]. *Neurology*, 2004, 62(8): 1303-1310.
- [21] 张芮箏, 栾 永, 宋辛叶. 创伤性脑损伤相关生物标志物的研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2022, 44(6): 523-528.
- [22] 李雪丽, 刘 钊, 于博文, 等. 缺血性脑卒中免疫炎症反应机制的研究进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(3): 352-358.
- [23] Han B, Jiang W, Cui P, et al. Microglial PGC-1 α protects against ischemic brain injury by suppressing neuroinflammation[J]. *Genome Med*, 2021, 13(1): 47.
- [24] Wang L, Cai J, Zhao X, et al. Palmitoylation prevents sustained inflammation by limiting NLRP3 inflammasome activation through chaperone-mediated autophagy[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(2): 281-297.
- [25] Jin H, Xie W, He M, et al. Pyroptosis and sarcopenia: frontier perspective of disease mechanism[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1078.

葛根水提物对大鼠子宫衰老的延缓作用

吴世杰^{1,2,3}, 张 莹^{1,2,3}, 陈兰英^{1,2,3*}, 崔宏伟^{1,2,3}, 崔亚茹^{1,2,3}, 刘荣华^{1,3}

(1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004; 2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006; 3. 江西中医药大学中药药效物质基础江西省重点实验室, 江西 南昌 330004)

摘要: **目的** 探究葛根水提物对大鼠衰老子宫的保护作用。**方法** 采用双侧去卵巢方法构建大鼠子宫衰老模型, 造模成功的大鼠随机分为模型组、戊酸雌二醇组 (0.1 mg/kg) 和葛根水提物低、中、高剂量组 (0.8、1.6、3.2 g/kg), 另设假手术组, 每组 10 只, 去卵巢 2 周后, 各组均灌胃相应药物, 给药 16 周后取材。称定子宫质量并计算子宫指数; ELISA 法检测血清 E₂ 水平; HE 染色观察子宫组织病理变化, 并测量子宫内膜厚度; Masson 染色观察子宫组织胶原纤维分布、含量及纤维化程度; RT-qPCR 和 Western blot 法检测子宫组织 ER α 、Bcl-2、Bax mRNA 和蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 戊酸雌二醇组和葛根水提物中、高剂量组大鼠子宫指数、子宫内膜厚度增加 ($P < 0.01$), 血清 E₂ 水平升高 ($P < 0.01$), 子宫组织相对胶原面积减少 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), ER α mRNA 及蛋白表达升高 ($P < 0.01$), Bcl-2 蛋白表达升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), Bax mRNA 及蛋白表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 葛根水提物高剂量组 Bcl-2 mRNA 表达升高 ($P < 0.01$)。**结论** 葛根水提物可改善去卵巢大鼠子宫萎缩, 延缓子宫衰老, 其作用可能与调节子宫内膜 ER α 表达及抗凋亡相关。

关键词: 葛根水提物; 子宫衰老; 子宫内膜; 细胞凋亡; 雌激素受体 α (ER α)

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)06-1839-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.009

收稿日期: 2025-09-09

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2017YFC1702902)

作者简介: 吴世杰 (2000—), 女, 硕士, 从事中药药效评价与作用机制研究。E-mail: jxzydxwzj@163.com

* 通信作者: 陈兰英 (1966—), 女, 博士, 教授, 从事中药药效评价与作用机制研究。E-mail: clyxy2513@163.com

Delaying effect of *Puerariae lobatae Radix* aqueous extract on uterine aging in rats

WU Shi-jie^{1,2,3}, ZHANG Ying^{1,2,3}, CHEN Lan-ying^{1,2,3*}, CUI Hong-wei^{1,2,3}, CUI Ya-ru^{1,2,3},
LIU Rong-hua^{1,3}

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herb Medicine, Nanchang 330006, China; 3. Jiangxi Provincial Key Laboratory for Basic and Preparative Science of Chinese Medicine, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT: **AIM** To explore the protective effect of *Puerariae lobatae Radix* aqueous extract on the uterine aging in rats. **METHODS** The rat model of uterine aging was established by bilateral ovariectomy. The successful modeling rats were randomly divided into model group, estradiol valerate group (0.1 mg/kg) and low, medium and high dose groups of *P. lobatae* aqueous extract (0.8, 1.6, 3.2 g/kg), and another sham operation group was set up, with 10 rats in each group. After ovariectomy for 2 weeks, each group was given corresponding drugs by gavage, and samples were taken after 16 weeks of administration. The uterine mass was weighed and the uterine index was calculated. Serum estradiol (E₂) level was detected by ELISA. HE staining was used to observe the pathological changes of uterine tissue and measure the thickness of endometrium. Masson staining was used to observe the distribution, content and fibrosis degree of collagen fibers in uterine tissue. RT-qPCR and Western blot were used to detect the protein and mRNA expressions of ER α , Bcl-2 and Bax in uterine tissue. **RESULTS** Compared with the model group, the uterine index and endometrial thickness in the estradiol valerate group and the *P. lobatae* aqueous extract medium and high dose groups increased ($P < 0.01$), the serum E₂ level increased ($P < 0.01$), the relative collagen area of uterine tissue decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the mRNA and protein expressions of ER α increased ($P < 0.01$), the mRNA and protein expressions of Bax decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), while the mRNA expression of Bcl-2 in the high dose group of *P. lobatae* increased ($P < 0.01$). **CONCLUSION** *P. lobatae* aqueous extract can improve uterine atrophy and delay uterine aging in ovariectomized rats, and its effect may be related to regulating the expression of ER α in endometrium and anti-apoptosis.

KEY WORDS: *Puerariae lobatae Radix* aqueous extract; uterine aging; endometrium; apoptosis; estrogen receptor α (ER α)

子宫作为女性重要的生殖器官,其衰老会极大程度上降低女性生育力,影响生殖健康。随着年龄的增长,卵巢功能衰退,雌激素水平下降导致子宫内膜变薄、子宫肌层纤维化及胶原沉积增加^[1],进而引发子宫结构和功能的退化,而子宫衰老会导致流产^[2-3]、早产^[4]以及难产^[5]等不良妊娠的发生。目前临床上治疗以激素补充剂和卵母细胞捐赠为主^[6],但长期使用雌激素可能增加乳腺癌、子宫内膜癌等风险^[7]。因此,开发基于植物的、安全且高效的雌激素替代策略,已成为该领域的一个重要研究方向。葛根是豆科植物野葛 *Pueraria lobata* 或甘葛藤 *Pueraria thomsonii* 的干燥根,含多种活性成分,如异黄酮类化合物、三萜类和多糖类化合物等。葛根具有植物雌激素活性,可通过选择性结合雌激素受体 α (ER α)^[8],在低雌激素状态

下模拟雌激素效应^[9]。相较于合成雌激素,葛根提取物安全性更高,尤其适用于激素依赖性疾病的长期干预。本研究通过双侧去卵巢方法制备大鼠子宫衰老模型,观察葛根对去卵巢大鼠子宫的形态学、肌层收缩性及激素的影响,并进一步探究子宫萎缩(指数下降、内膜变薄)这一表型是否由细胞凋亡介导,以期为中医药延缓子宫衰老提供用药思路。

1 材料

1.1 实验动物 60只雌性SD大鼠,体质量190~210g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司[实验动物生产许可证号SCXK(湘)2019-0004],饲养于江西中医药大学动物中心[实验动物使用许可证号SYXK(赣)2022-0002],恒温恒湿,照明12h,黑暗12h,自由饮水、进食。本研究方案

经江西中医药大学实验动物伦理委员会审批通过(伦理号 JZSYDWLL-20201030)。

1.2 试剂与药物 瑞氏-姬姆萨染液(批号 231107)购自南昌雨露实验器材有限公司; HE 染色试剂盒、Masson 三色染色试剂盒、RIPA 裂解液(批号 20230202、2307001、R0020)均购自北京索莱宝科技有限公司; 戊酸雌二醇(批号 709A)购自德国拜尔医药保健有限公司; 即用型 BCA 蛋白定量试剂盒(批号 038C1425)购自上海雅酶生物医药科技有限公司; 雌二醇(E₂) ELISA 检测试剂盒(批号 202211)购自上海酶联生物科技有限公司; ER α 抗体(批号 00125447)购自武汉三鹰生物技术有限公司; Bcl-2 抗体(批号 A0208)购自武汉爱博泰克生物科技有限公司; Bax 抗体(批号 ET-1603-34)购自杭州华安生物技术有限公司; TRIzol 试剂(批号 03877/20533)购自北京康为世纪生物科技有限公司; Evo M-MLV 反转录预混型试剂盒、SYBR[®] Green Pro Taq HS 预混型 qPCR 试剂盒(批号 AG11728、AG11718)均购自湖南艾科瑞生物工程有限公司。葛根水提物由江西中医药大学委托江西杏林白马药业公司制备。

1.3 仪器 KD-TS3A 自动脱水机(北京佳源兴业科技公司); Chemi Doc XRS 凝胶成像仪(美国 Bio-Rad 公司); RM2016 切片机、DM2500 荧光显微镜(德国 Leica 公司); ABI750 实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司); Mastercycler 逆转录 PCR 仪(德国 Eppendorf 公司); YB-6LF 包埋机(孝感市亚光医用电子技术有限公司)。

2 方法

2.1 葛根水提物制备 200 kg 葛根原料投入多功能萃取罐, 加入 15 倍量纯水, 加热沸腾后启动气动隔膜泵循环提取 20 min, 自沸腾起保持微沸 1 h。反应结束后过滤药液, 再经脉冲真空干燥机干燥并粉碎, 最终获得 70.3 kg 干燥粉末, 得率为 35.15%。葛根水提物中葛根素含量为(657.61 \pm 94.07) $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[10]。

2.2 造模、分组及给药 大鼠适应性饲养 1 周后制备子宫衰老模型。大鼠腹腔注射 1% 戊巴比妥钠(40 mg/kg) 麻醉后, 腹背侧区域脱毛并消毒, 手术分离局部组织找到卵巢并切除, 假手术组仅切除卵巢附近的小块脂肪, 从造模第 8 天开始, 连续 5 d 用生理盐水浸湿的棉签蘸取大鼠阴道细胞并均匀地涂在载玻片上, 自然晾干, 95% 乙醇固定后进行姬姆萨染色, 根据细胞形态区分动情周期的不同

阶段, 若无动情周期变化, 视为造模成功^[10]。造模成功的大鼠随机分为模型组、戊酸雌二醇组(0.1 mg/kg) 和葛根水提物低、中、高剂量组(0.8、1.6、3.2 g/kg)^[10], 模型组和假手术组灌胃生理盐水, 其余各组均灌胃相应剂量药物, 每天 1 次, 每周给药 6 d, 1 d 不做任何处理, 大鼠正常饮水饮食, 连续给药 16 周。

2.3 子宫湿重及子宫指数测定 大鼠末次给药 24 h 后, 称定体质量, 腹腔注射 1% 戊巴比妥钠(40 mg/kg) 进行麻醉, 腹部备皮, 打开大鼠腹腔, 找到“Y”型的子宫组织并分离, 剔除子宫周围的脂肪和结缔组织, 称定子宫质量, 即为子宫湿重。计算子宫指数, 公式为子宫指数 = (子宫湿重/体质量) \times 100%。

2.4 血清 E₂ 水平检测 大鼠腹主动脉采血, 全血冰浴静置 2 h, 4 $^{\circ}\text{C}$ 、3 500 r/min 离心 15 min, 分离得到血清, 严格按照 E₂ ELISA 检测试剂盒说明书进行实验操作, 设置标准品孔、样品孔及空白孔, 加样后封板置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育箱中孵育 30 min, 清洗液洗涤 5 次, 避免液体残留, 每孔加 50 μL 辣根过氧化物酶, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min, 清洗液洗涤 5 次, 每孔加入 50 μL 显色试剂 A、B 液, 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 15 min 后加入 50 μL 终止试剂, 最后于酶标仪 450 nm 波长处检测各孔光密度(OD) 值。

2.5 HE 染色观察子宫组织病理变化并测定子宫内膜厚度 子宫组织在 10% 甲醛溶液中固定 48 h 以上, 取出组织, 流水冲洗过夜, 经脱水、包埋、切片、烤片后进行 HE 染色, 封片, 晾干后于显微镜下观察大鼠子宫组织病理变化并拍照。在同一高倍镜(\times 200) 下进行拍片, 使用 Image J 1.8.0 软件以 μm 作为标准单位, 测量子宫肌层与内膜交界处至宫腔的垂直距离, 每张切片分别测量 4 个象限的子宫内膜厚度, 取平均值, 最后分析各组子宫内膜厚度的变化。

2.6 Masson 染色检测子宫内膜组织纤维化病变情况 取子宫组织切片, 按照 Masson 三色染色试剂盒说明书步骤进行染色, 脱水、透明、封片、晾干后, 于显微镜下观察子宫组织胶原纤维分布、含量及纤维化程度并拍照。每张切片随机选择同高倍镜(\times 400) 下 4 个不同的视野进行拍照, 采用 Fiji-win64 软件计算其平均相对胶原面积, 公式为相对胶原面积 = (胶原纤维的面积/组织总面积) \times 100%。

2.7 RT-qPCR 法检测子宫组织 ER α 、Bcl-2、Bax mRNA 表达 称取 0.1 g 子宫组织, 迅速加入预冷

的 TRIzol 试剂，使用匀浆器破碎组织，加入氯仿充分混匀，离心后吸取上层水相，加入等体积异丙醇，离心收集 RNA 沉淀，用 75% 乙醇洗涤 2 次，干燥后加入 10 μL 无菌无酶水，测定 RNA 浓度，并调整各组样本至统一浓度。取 1 μg 总 RNA 进行逆转录反应，合成 cDNA，按照说明书配制 PCR 扩增体系，上机进行扩增反应，扩增程序为 95 °C 30 s, 95 °C 5 s, 60 °C 30 s, 共 40 个循环。以 GAPDH 为内参，采用 2^{-ΔΔCT} 法计算目的基因 mRNA 相对表达量。引物购自生工生物工程（上海）股份有限公司，序列见表 1。

表 1 引物序列

Tab. 1 Primer sequences

基因	引物序列
ERα	正向 5'-ACTGTGCTGTGTGTAACGACTATGC-3'
	反向 5'-CTGACGCTTGTGCTTCAACATTCTC-3'
Bax	正向 5'-CGATCAACTGGACAACAACATGGAG-3'
	反向 5'-GCCACACGGAAGAAGACCTCTC-3'
Bcl-2	正向 5'-CGAGTGGGATACTGGAGATGAAGAC-3'
	反向 5'-GGTTGCTCTCAGGCTGGAAGG-3'
GAPDH	正向 5'-ACGGCAAGTTCAACGGCACAG-3'
	反向 5'-CGACATACTCAGCACCAGCATCAC-3'

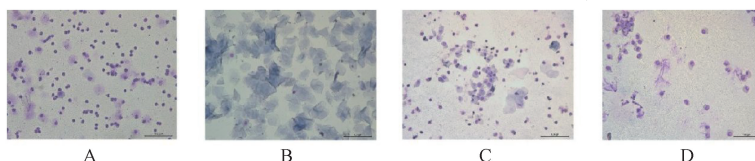
2.8 Western blot 法检测子宫组织 ERα、Bcl-2、Bax 蛋白表达 称取适量子宫组织，经预冷 RIPA

裂解液充分裂解后离心，收集上清液。采用即用型 BCA 试剂盒测蛋白浓度，蛋白样本经上样、电泳、转膜、封闭后，加一抗 ERα、Bcl-2、Bax 于 4 °C 冰箱摇床孵育过夜，次日加二抗常温摇床孵育 1.5 h，TBST 洗膜 3 次，通过化学发光成像系统显影，用 Image J 软件分析条带灰度值，计算各蛋白相对表达量。

2.9 统计学分析 通过 GraphPad Prism 10.1.2 软件进行处理，实验数据以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析，2 组间比较用独立样本 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 衰老子宫大鼠动情周期变化 正常组大鼠动情周期为 4~5 d，4 个阶段规律出现。如图 1A 所示，大鼠阴道涂片中的主要细胞为有核上皮细胞，这些细胞核呈圆形，符合动情前期的细胞形态；如图 1B 所示，细胞形态以角化上皮细胞为主要成分，此类细胞体积较大且形态扁平，符合动情期的细胞形态特征；如图 1C 所示，涂片中白细胞、上皮细胞与角化上皮细胞三种细胞会同时存在，符合动情后期的细胞形态特征；如图 1D 所示，涂片中以白细胞为主，符合动情间期的细胞形态特征。



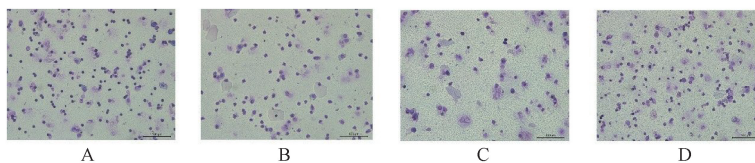
注：A 为动情前期，B 为动情期，C 为动情后期，D 为动情间期。

图 1 假手术组大鼠阴道涂片 (×100)

Fig. 1 Vaginal smears of rats in sham operation group (×100)

如图 2 所示，双侧去卵巢大鼠第 1~4 天的阴道涂片始终以白细胞为主要细胞类型，并且未发现

有规律性的动情周期改变，表明子宫衰老模型造模成功。相应的动情周期变化折线图见图 3。



注：A 为第 1 天，B 为第 2 天，C 为第 3 天，D 为第 4 天。

图 2 模型组大鼠阴道涂片 (×100)

Fig. 2 Vaginal smear of rats in model group (×100)

3.2 葛根水提取物对衰老子宫大鼠血清 E₂ 水平的影响 与假手术组比较，模型组大鼠血清 E₂ 水平降低 (*P* < 0.01)；与模型组比较，戊酸雌二醇组及葛根水提取物各剂量组大鼠血清 E₂ 水平均升高 (*P* < 0.05，

P < 0.01)，见图 4。

3.3 葛根水提取物对衰老子宫大鼠子宫湿重及子宫指数的影响 如表 2 所示，与假手术组比较，模型组大鼠子宫湿重及子宫指数均降低 (*P* < 0.01)；与

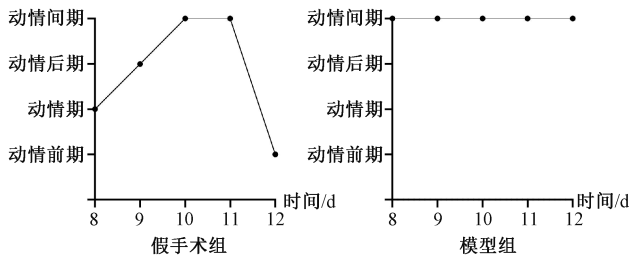
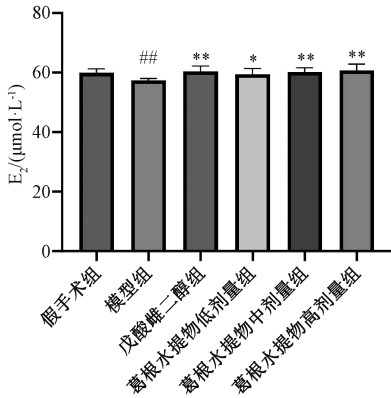


图3 造模期间假手术组和模型组大鼠动情周期变化
Fig. 3 Changes of estrous cycle in sham operation group and model group during modeling



注：与假手术组比较，## $P < 0.01$ ；与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

图4 各组大鼠血清 E_2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 4 Comparison of serum E_2 levels of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

模型组比较，葛根水提取物中、高剂量组及戊酸雌二醇组大鼠子宫湿重及子宫指数均升高 ($P < 0.01$)。

表2 各组大鼠子宫湿重及子宫指数比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

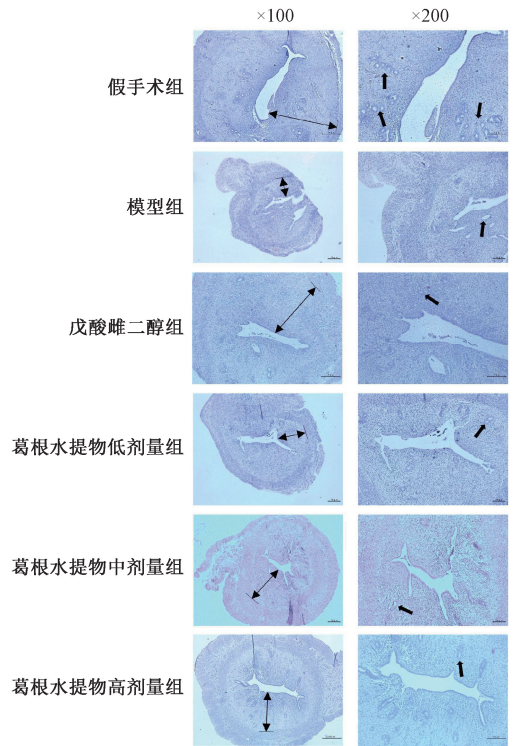
Tab.2 Comparison of uterine wet weight and uterine index of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	子宫湿重/g	子宫指数/%
假手术组	0.586±0.104	0.189±0.041
模型组	0.105±0.021 ^{##}	0.027±0.007 ^{##}
戊酸雌二醇组	0.219±0.056 ^{**}	0.062±0.019 ^{**}
葛根水提取物低剂量组	0.116±0.019	0.033±0.006
葛根水提取物中剂量组	0.156±0.017 ^{**}	0.048±0.007 ^{**}
葛根水提取物高剂量组	0.180±0.026 ^{**}	0.054±0.008 ^{**}

注：与假手术组比较，## $P < 0.01$ ；与模型组比较，** $P < 0.01$ 。

3.4 葛根水提取物对衰老子宫大鼠子宫组织病理学的影响 如图5、表3所示，假手术组大鼠子宫形态结构未见异常，子宫内膜相对肥厚，腺体呈散在分布，腺腔较小；与假手术组比较，模型组大鼠子宫呈现萎缩，内膜厚度降低 ($P < 0.01$)，腺体数目减少；与模型组比较，葛根水提取物中、高剂量组及戊酸雌二醇组大鼠子宫萎缩程度有所减缓，子宫变

大，内膜变厚 ($P < 0.05, P < 0.01$)，腺体数量增加，结构有所恢复。



注：黑色双向箭头示子宫内膜厚度，黑色单向箭头示腺体。

图5 各组大鼠子宫组织 HE 染色图

Fig. 5 HE staining of uterine tissue of rats in each group

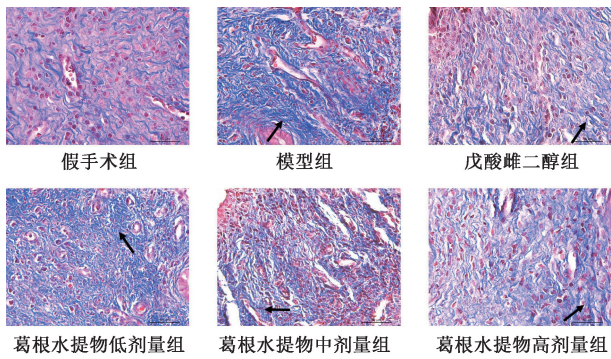
表3 各组大鼠子宫内膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Tab.3 Comparison of endometrial thickness of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	子宫内膜厚度/ μm
假手术组	576.31±31.90
模型组	169.43±19.18 ^{##}
戊酸雌二醇组	364.16±68.99 [*]
葛根水提取物低剂量组	167.19±11.24
葛根水提取物中剂量组	211.73±11.13 [*]
葛根水提取物高剂量组	325.63±11.71 ^{**}

注：与假手术组比较，## $P < 0.01$ ；与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

3.5 葛根水提取物对衰老子宫大鼠子宫内膜组织胶原纤维沉积的影响 如图6、表4所示，假手术组大鼠子宫内膜组织见少量胶原纤维，呈淡蓝色，胶原纤维面积较小；与假手术组比较，模型组大鼠子宫内膜组织可见大量胶原纤维，呈深蓝色，结构致密，相对胶原面积增加 ($P < 0.01$)；与模型组比较，葛根水提取物中、高剂量组和戊酸雌二醇组大鼠子宫内膜相对胶原面积缩小 ($P < 0.05, P < 0.01$)，以高剂量组改善最为明显。



注：黑色箭头示蓝色的胶原纤维。

图6 各组大鼠子宫内膜 Masson 染色 (×400)

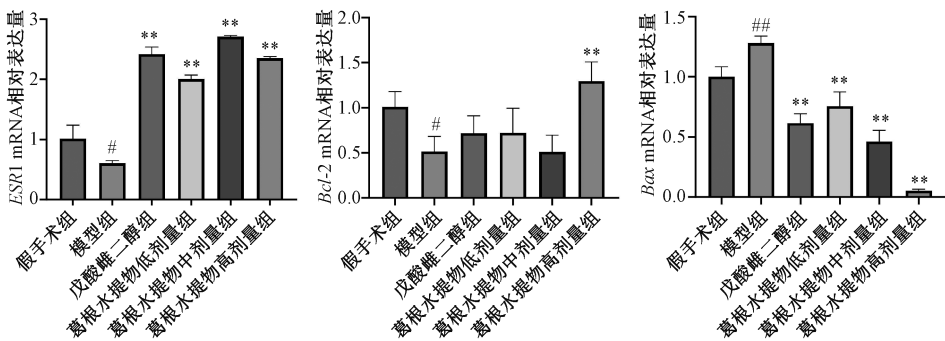
Fig. 6 Masson staining of endometrium in rats of each group (×400)

表4 各组大鼠子宫内膜相对胶原面积比较 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Tab. 4 Comparison of relative collagen area in endometrium of rats in each group ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	相对胶原面积/%
假手术组	11.17±1.43
模型组	41.12±3.63 ^{##}
戊酸雌二醇组	18.58±2.97 ^{**}
葛根水提取物低剂量组	37.68±3.37
葛根水提取物中剂量组	22.92±0.75 [*]
葛根水提取物高剂量组	20.25±0.97 ^{**}

注：与假手术组比较，^{##} $P<0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P<0.05$ ，^{**} $P<0.01$ 。



注：与假手术组比较，[#] $P<0.05$ ，^{##} $P<0.01$ ；与模型组比较，^{**} $P<0.01$ 。

图7 各组大鼠子宫组织 $ER\alpha$ 、 $Bcl-2$ 、 Bax mRNA 表达比较 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Fig. 7 Comparison of $ER\alpha$, $Bcl-2$ and Bax mRNA expressions in uterus of rats in each group ($\bar{x}\pm s, n=3$)

激素受体 $ER\alpha$ 可与具有雌激素活性的物质结合发挥增殖、分化和分泌功能^[15-16]，因此，补充具有雌激素活性的物质也是治疗子宫衰老的主要路径之一。

葛根作为药食同源^[17]植物在功能性食品和药物开发领域具有广阔前景，其药理活性主要源于异黄酮类化合物，该成分具有类雌激素样作用^[10]，可与雌激素受体结合，缓解雌激素缺乏的相关疾病。童黄锦等^[18]发现，增强雌激素活性有助于提

3.6 葛根水提取物对衰老子宫大鼠子宫组织 $ER\alpha$ 、 $Bcl-2$ 、 Bax mRNA 表达的影响 与假手术组比较，模型组大鼠子宫组织 $ER\alpha$ 、 $Bcl-2$ mRNA 表达降低 ($P<0.05$)， Bax mRNA 表达升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，葛根水提取物各剂量组及戊酸雌二醇组大鼠子宫组织 $ER\alpha$ mRNA 表达升高 ($P<0.01$)， Bax mRNA 表达降低 ($P<0.01$)，葛根水提取物高剂量组大鼠子宫组织 $Bcl-2$ mRNA 表达升高 ($P<0.01$)，见图7。

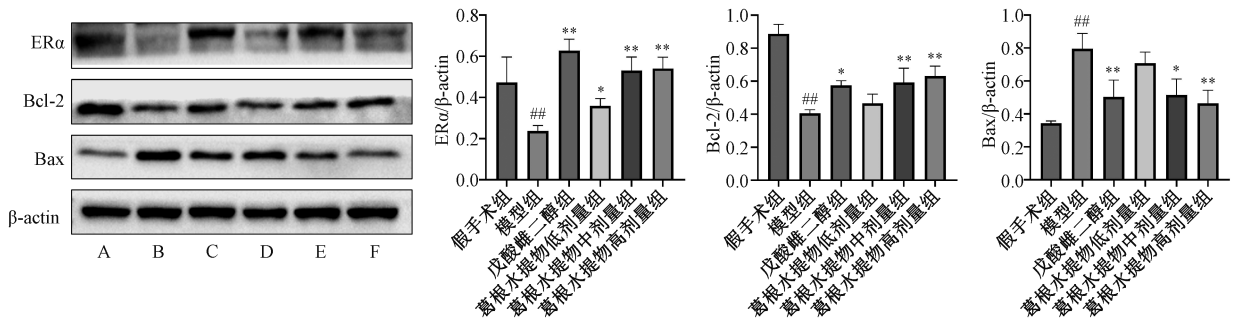
3.7 葛根水提取物对衰老子宫大鼠子宫组织 $ER\alpha$ 、 $Bcl-2$ 、 Bax 蛋白表达的影响 与假手术组比较，模型组大鼠子宫组织 $ER\alpha$ 、 $Bcl-2$ 蛋白表达降低 ($P<0.01$)， Bax 蛋白表达升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，葛根水提取物中、高剂量组及戊酸雌二醇组大鼠子宫组织 $ER\alpha$ 、 $Bcl-2$ 蛋白表达升高 ($P<0.05$ ， $P<0.01$)， Bax 蛋白表达降低 ($P<0.05$ ， $P<0.01$)，见图8。

4 讨论

子宫作为雌激素的主要靶器官，其功能受雌激素调节。卵巢衰老导致雌激素分泌下降，会引起子宫内膜萎缩、肌层退化及纤维化等，导致子宫衰老影响生育率^[11-12]。此外，女性生殖系统的衰老还会影响或加速其他器官衰老^[13-14]。子宫主要的雌

高子宫指数，抑制子宫萎缩，从而延缓子宫衰老。本实验制备大鼠子宫衰老模型，证实葛根水提取物通过调节子宫雌激素受体表达，改善子宫衰老。

子宫衰老最显著的体现是子宫结构的改变^[11]，子宫指数和子宫内膜厚度是评估其萎缩的重要指标^[19]。去卵巢大鼠因缺乏雌激素失去对子宫内膜增殖及周期性脱落的维持，进而出现子宫萎缩情况^[20]。戊酸雌二醇作为经典的激素替代药物，以高亲和力直接结合子宫 $ER\alpha$ ，高效促进上皮细胞



注: A 为假手术组, B 为模型组, C 为戊酸雌二醇组, D~F 为葛根水提物低、中、高剂量组。与假手术组比较, ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ 。

图 8 各组大鼠子宫组织 ERα、Bcl-2、Bax 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 8 Comparison of ERα, Bcl-2 and Bax protein expressions in uterus of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=3$)

增殖及肌层修复^[21-23]。葛根水提物的主要活性成分属于植物雌激素,与 ERα 的亲合力显著低于戊酸雌二醇,因此促进子宫组织增生及上调 ERα 表达的作用较弱^[24],但长期或大剂量应用戊酸雌二醇会刺激子宫内膜过度增生,增加癌变风险^[25-27],而葛根水提物作为具有多组分、多靶点协同作用的天然植物提取物,长期应用安全性更佳^[28-30]。

衰老子宫最显著的组织学特征是肌层与间质出现纤维化及胶原沉积^[31-32]。本研究 Masson 染色显示,葛根水提物干预后子宫胶原纤维沉积显著减少,提示其可能通过抑制纤维化以维持子宫结构与功能;戊酸雌二醇对子宫相对胶原面积的改善与葛根水提物相近。

ERα 表达增加可增强子宫对雌激素的敏感性,促进细胞增殖和分化^[33]。去卵巢大鼠子宫萎缩的本质是实质细胞体积缩小或/和数量减少。研究指出,在激素依赖性器官中,激素撤退诱导的细胞丢失主要经由凋亡途径^[34-35],且 ERα 信号能促进 Bcl-2 表达并抑制 Bax 表达^[34-36]。因此,推测子宫萎缩可能与内膜细胞凋亡增加有关,为验证此假设,聚焦于细胞凋亡的核心通路—内源性凋亡通路,该通路主要受 Bcl-2 家族调控,正常情况下 Bcl-2 与 Bax 保持动态平衡^[37]。本实验结果显示,大鼠去卵巢后 ERα 信号降低,可能打破 Bcl-2/Bax 平衡,进而诱导内膜细胞凋亡,促成子宫萎缩;葛根水提物可改善大鼠子宫萎缩,并上调 ERα 与 Bcl-2 表达,下调 Bax 表达,提示葛根水提物可通过抑制子宫内膜细胞凋亡,改善子宫萎缩,延缓子宫衰老。戊酸雌二醇对 ERα mRNA 及 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响与葛根水提物相近,但对 Bcl-2 与 Bax mRNA 的调节弱于葛根水提物作用。

综上所述,葛根水提物可通过调节雌激素受

体,促进子宫形态结构与生理功能的恢复,延缓子宫衰老进程,其作用与上调 Bcl-2 表达和下调 Bax 蛋白表达,减缓子宫内膜细胞凋亡有关。

参考文献:

- [1] Yuan L, Cao J, Hu M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells combined with estrogen synergistically promote endometrial regeneration and reverse EMT via Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20(1): 121.
- [2] 刘颖,林晓华,赵玉娇,等.补肾活血方对不孕症患者子宫内膜容受性及妊娠率的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(2): 135-138.
- [3] 王丽,吕淑兰,毛文军,等.高龄女性卵泡发育及子宫内膜容受性分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 20(6): 502-505.
- [4] Marquez C M D, Ibanez J A, Velarde M C. The female reproduction and senescence nexus[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 77(5): e12646.
- [5] Waldenström U, Ekéus C. Risk of labor dystocia increases with maternal age irrespective of parity: a population-based register study[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017, 96(9): 1063-1069.
- [6] Deryabin P I, Borodkina A V. Epigenetic clocks provide clues to the mystery of uterine ageing[J]. *Hum Reprod Update*, 2023, 29(3): 259-271.
- [7] Zhang G Q, Chen J L, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: an umbrella review[J]. *PLoS Med*, 2021, 18(8): e1003731.
- [8] 曾文燊,黄达荣,谢斯威,等.葛根异黄酮组成、结构及功效机制研究进展[J]. *食品科学*, 2023, 44(1): 353-361.
- [9] 朱卫丰,李佳莉,孟晓伟,等.葛属植物的化学成分及药理活性研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(6): 1311-1331.
- [10] 崔宏伟,欧阳灿玥,陈兰英,等.葛根通过雌激素受体调控内皮功能改善去卵巢大鼠冠脉微循环障碍的作用研究[J]. *中国药理学杂志*, 2025, 60(4): 373-383.

- [11] 王培璇, 贾志诚, 李永谦, 等. 中医药改善子宫衰老的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(16): 284-294.
- [12] Chen S T, Shi W W, Ran F, *et al.* The activation of cGAS-STING pathway causes abnormal uterine receptivity in aged mice[J]. *Aging Cell*, 2024, 23(11): e14303.
- [13] Wei S, Tang W, Chen D, *et al.* Multiomics insights into the female reproductive aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 95: 102245.
- [14] Wilson L F, Pandeya N, Byles J, *et al.* Hysterectomy and perceived physical function in middle-aged Australian women; a 20-year population-based prospective cohort study[J]. *Qual Life Res*, 2018, 27(6): 1501-1511.
- [15] Yu K, Huang Z Y, Xu X L, *et al.* Estrogen receptor function: impact on the human endometrium[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 827724.
- [16] 周雨攻, 刘雁峰, 金凡惠, 等. 二补助育改良方对高龄小鼠子宫内膜细胞饮突、微绒毛及 ER α 、LIF 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(4): 398-406.
- [17] 陈 凯, 魏平慧, 史 琳. 葛根异黄酮类成分的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2022, 45(12): 2602-2610.
- [18] 童黄锦, 白发平, 王华富, 等. 百合知母汤对肾虚型围绝经期综合征大鼠治疗作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(11): 4064-4067.
- [19] 张 佟, 叶 红, 金 佟, 等. 应用 ROC 曲线评价子宫内 膜厚度对绝经后无症状女性子宫内 膜恶变的诊断价值[J]. 中国医刊, 2021, 56(10): 1128-1131.
- [20] Jia Q, Tang H, Zhong X, *et al.* A preliminary study on the effects of Xiang Shao granules on reproductive endocrinology in drugged ovariectomised rats[J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 206.
- [21] 石 云. 不同剂量戊酸雌二醇联合宫腔镜对宫腔粘连患者 子宫内 膜雌激素受体表达及康复的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(20): 135-136.
- [22] 王佩珍, 谭月英, 王 静. 戊酸雌二醇片促进人工流产后 子宫内 膜修复预防宫腔粘连的疗效[J]. 北方药学, 2020, 17(5): 13-14.
- [23] 马晓萍, 徐 颖, 丁 婕, 等. 戊酸雌二醇对去卵巢大鼠 子宫、阴道、乳腺雌激素受体表达的影响[J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(3): 341-345.
- [24] 何忆清, 王 茜, 刘 泉, 等. 基于 p53/AMPK 信号通路 探讨补肾调泡周期疗法对多囊卵巢综合征大鼠卵巢颗粒 细胞的影响[J]. 中成药, 2025, 47(6): 1976-1981.
- [25] Lamonte M J, Manson J E, Anderson G L, *et al.* Contributions of the Women's health initiative to cardiovascular research: JACC State-of-the-Art Review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(3): 256-275.
- [26] 韩丽颖, 王 帅, 包永睿, 等. 基于雌激素信号通路传导 加味八珍益母胶囊治疗卵巢早衰的作用机制[J]. 中国实 验方剂学杂志, 2022, 28(20): 201-208.
- [27] 赵素娟, 陈水然. 激素替代疗法改善围绝经期综合征妇女 症状与提高生存质量的效果分析[J]. 中外医疗, 2024, 43(14): 95-97; 113.
- [28] Qi Q, Zhang X, Yao L, *et al.* Puerarin improves diminished ovarian reserve by inhibiting apoptosis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1423.
- [29] Satpathy S, Patra A, Hussain M D, *et al.* A fraction of *Pueraria tuberosa* extract, rich in antioxidant compounds, alleviates ovariectomized-induced osteoporosis in rats and inhibits growth of breast and ovarian cancer cells[J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0240068.
- [30] 崔 灿, 肖汉月, 延李科, 等. 葛根素介导肝 ChREBP/ PPAR α /PPAR γ 调血脂、降血糖的体外作用机制[J]. 中国 中药杂志, 2025, 50(14): 3951-3961.
- [31] Kong S, Zhang S, Chen Y, *et al.* Determinants of uterine aging: lessons from rodent models[J]. *Sci China Life Sci*, 2012, 55(8): 687-693.
- [32] Shirasuna K, Iwata H. Effect of aging on the female reproductive function[J]. *Contracept Reprod Med*, 2017, 2: 23.
- [33] Hewitt S C, Wu S P, Wang T, *et al.* The estrogen receptor α cistrome in human endometrium and epithelial organoids[J]. *Endocrinology*, 2022, 163(9): bqac116.
- [34] Reis F M, Petraglia F, Taylor R N. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis[J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(4): 406-418.
- [35] Chimento A, De Luca A, Avena P, *et al.* Estrogen receptors-mediated apoptosis in hormone-dependent cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1242.
- [36] Hassanin S O, Hegab A M M, Mekky R H, *et al.* Combining *in vitro*, *in vivo*, and network pharmacology assays to identify targets and molecular mechanisms of spirulina-derived biomolecules against breast cancer[J]. *Mar Drugs*, 2024, 22(7): 328.
- [37] Devis-Jauregui L, Eritja N, Davis M L, *et al.* Autophagy in the physiological endometrium and cancer[J]. *Autophagy*, 2021, 17(5): 1077-1095.