



- ◎ 《中国学术期刊网络出版总库》(CNKI) 收录
- ◎ 《国家科研论文集中发布平台》收录
- ◎ 《万方数据知识服务平台》收录
- ◎ 《中文科技期刊数据库》收录
- ◎ 《超星“域出版”平台》收录
- ◎ 《中国核心期刊(遴选)数据库》收录
- ◎ 《中国学术期刊影响因子年报》统计源期刊

ISSN 2095-4646  
CN 42-1839/R

# 湖北科技学院学报

JOURNAL OF HUBEI UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

## 医学版 MEDICAL SCIENCES

第39卷 第6期  
总第(198)期  
Vol.39 No.6  
**2025**

# 6

中国·咸宁  
XIANNING CHINA

湖北科技学院学报(医学版) 2025年 第6期



## 湖 科 学 人

**余薇**，女，汉族，1979年8月出生，湖北咸宁人，中共党员，医学博士，教授，硕士生导师，美国怀俄明州立大学访问学者。

现任湖北科技学院药学院药理学教研室主任、教工党支部书记，兼任中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会委员、湖北省药理学会中药药理专业委员会委员、武汉市药理学会理事。长期致力于心血管疾病分子机制及药物防治研究。先后主持国家级、省级及市厅级等科研项目19项，包括国家自然科学基金1项、湖北省自然科学基金3项、湖北省中青年科技创新团队项目1项等。以第一或通信作者在《FOOD RES

INT》《ACTA PHARMACOL

SIN》《ANAL CHEM》等期刊发表SCI论文20余篇，研究成果曾获湖北省自然科学优秀学术论文三等奖。教学方面，作为国家级一流专业主要成员，主持省级教研项目1项，获全国多媒体课件大赛微课组三等奖和湖北省教学成果奖二等奖各1项。产学研合作方面，积极推动成果转化，获授权发明专利1项，指导省级大学生创新创业项目1项，并入选湖北省第四批中小微企业“科技副总”。2021年荣获咸宁市巾帼建功标兵称号，2023年被评为咸宁市香城人才、咸宁市百名专家人才，并入选湖北科技学院“百名优秀人才”，2024年被评为湖北科技学院师德标兵。



# 目次

## 药学研究

多穗石柯总黄酮提取物对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导人脐静脉内皮细胞铁死亡的改善作用 ..... 孙艺瑄,雷敏,陈清杰,等(461)

青砖茶提取物对溃疡性结肠炎小鼠治疗作用研究 ..... 赵依叶,苗潇磊,郑敏,等(466)

白及枳实汤对大鼠急性胃溃疡的作用及机制研究 ..... 陈祺,闵清,白育庭,等(471)

山奈酚缓解氧化应激改善自发性高血压大鼠肾纤维化 ..... 蒋越,李奥迪,陈清杰,等(476)

雷公藤红素对糖尿病大鼠皮层的保护作用研究 ..... 黄静,刘晓姍,郭西英,等(480)

二甲双胍通过调控 Nur77 抑制巨噬细胞极化和炎症反应的研究 ..... 潘欣怡,周震,黄丽琼,等(484)

芹菜素抑制 Ang II 诱导心肌成纤维细胞胶原蛋白合成机制研究 ..... 贾宏玉,宋晨晨,陈红光,等(489)

基于响应面法优化虎杖昔巴布剂的处方 ..... 徐梓豪,姚嘉伦,要辉,等(494)

艾拉莫德片人体药动学及生物等效性研究 ..... 宋欢,尹成森,甘方良,等(499)

## 基础医学研究

FXR/SHP 通路介导依折麦布改善草甘膦诱导性肝损伤的机制 ..... 徐旭龙,沈昕,晏彪,等(502)

通过生物信息学分析 CLN3 参与 MAPK/ERK 通路调控下的肝癌自噬 ..... 鲁思澳,刘绮雯,梅燕(507)

## 临床医学研究

阿片类药物复合异丙酚在胃镜检查中的麻醉效果评价 ..... 毛凯,刘雯,石可,等(512)

全程管理模式在 MDR/RR-TB 短程治疗中的应用研究 ..... 汤秋萍,廖颖,聂琦,等(515)

宫腔镜电切手术与刮宫术治疗异常子宫出血的治疗效果与安全性对比分析·····  
 ······ 张 天,吴 珊,张 倩(520)

24h 动态心电图联合心肌损伤标志物在小儿社区获得性病毒性肺炎心肌损伤评估中的应用 ··· 郭诗韵(523)

复发高级别脑胶质瘤的治疗及生存分析 ······ 夏 迪,朱必胜,韩 琦,等(527)

## 护理学研究

5 步式叙事护理对慢性心衰患者睡眠质量与负性情绪的影响 ······ 王志强,邓 波,毛文雄,等(531)

基于行为改变理论的互联网延续性护理在痛风关节炎患者中的效果研究·····  
 ······ 周 洋,王 双,杨 文,等(535)

认知行为干预联合中医外治法对脑卒中患者睡眠质量的影响 ······ 丁再新,王 翔,余海艳,等(539)

## 综 述

银屑病与炎性肠病共患病机制与临床研究进展 ······ 王 寒,阮 英,朱慧琴(543)

小檗碱在癌症治疗中的研究进展 ······ 吴师聪,张培根,徐德卫,等(548)

封二:湖科学人/余 薇

封三:《湖北科技学院学报(医学版)》稿约

责任编辑 彭 璐 陈拥彬  
 英文审校 汪 雯 蔡 飞  
 欧阳昌汉 莫启贵  
 统计学审稿 陈子敏

CONTENTS OF MAIN ARTICLES

**The Ameliorative Effect of Total Flavonoid Extracts of *Lithocarpus Polystachyus* Rehd on Ferroptosis Induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Human Umbilical Vein Endothelial Cells** ..... *SUN Yi-xuan, LEI Min, CHEN Qing-jie, et al*(461)

**The Therapeutic Effect of Qing Dark Tea Extract on Ulcerative Colitis in Mice** .....  
..... *ZHAO Yi-ye, MIAO Xiao-lei, ZHENG Min, et al*(466)

**Effect and Mechanism of Baiji Zhishi Decoction on Acute Gastric Ulcer in Rats** .....  
..... *CHEN Qi, MIN Qing, BAI Yu-ting, et al*(471)

**Kaempferol Alleviates Oxidative Stress and Improves Renal Fibrosis in Spontaneously Hypertensive Rats** ...  
..... *JIANG Yue, LI Ao-di, CHEN Qing-jie, et al*(476)

**Study on the Protective Effect of Celastrol on the Cortex of Diabetic Rats** .....  
..... *HUANG Jing, LIU Xiao-shan, GUO Xi-ying, et al*(480)

**Metformin Inhibited Macrophage Polarization and Inflammatory Response by Regulating Nur77** .....  
..... *PAN Xin-yi, ZHOU Zhen, HUANG Li-qiong, et al*(484)

**Apigenin Inhibits Ang II induced Collagen Synthesis in Cardiac Fibroblasts by Regulating QKI Expression**  
..... *JIA Hong-yu, SONG Chen-chen, CHEN Hong-guang, et al*(489)

**Optimization of the Prescription of Polydatin Cataplasm Based on Response Surface Method** .....  
..... *XU Zi-hao, YAO Jia-lun, YAO Hui, et al*(494)

**Study on the Pharmacokinetics and Bioequivalence of Igruratimod Tablets in Healthy Chinese Subjects** .....  
..... *SONG Huan, YIN Xian-miao, GAN Fang-liang, et al*(499)

<b>The FXR/SHP Pathway Mediates the Mechanism by which Ezetimibe Ameliorates Glyphosate-Induced Hepato-</b>	
<b>toxicity</b> .....	<i>XU Xu-long, SHEN Xin, YAN Biao, et al</i> (502)
<b>Bioinformatics Analysis of CLN3 Involvement in Hepatocellular Carcinoma Autophagy Regulated by the</b>	
<b>MAPK/ERK Pathway</b> .....	<i>LU Si-ao, LIU Qi-wen, MEI Yan</i> (507)
<b>Evaluation of the Clinical Anesthetic Effect of Opioid Drugs Combined with Propofol in Gastroscopy Examina-</b>	
<b>tion</b> .....	<i>MAO Kai, LIU Wen, SHI Ke, et al</i> (512)
<b>The Application of a Full-Course Management Model in the Short-Course Treatment of MDR/RR-TB</b> .....	
.....	<i>TANG Qiu-ping, LIAO Ying, NIE Qi, et al</i> (515)
<b>Comparative Analysis of the Therapeutic Efficacy and Safety of Hysteroscopic Electrotomy Versus Curettage in</b>	
<b>the Treatment of Abnormal Uterine Bleeding</b> .....	<i>ZHANG Tian, WU Shan, ZHANG Qian</i> (520)
<b>Application of 24-Hour Holter Electrocardiography Combined with Myocardial Injury Biomarkers in the As-</b>	
<b>essment of Myocardial Damage in Children with Community-acquired Viral Pneumonia</b> .....	
.....	<i>GOU Shi-yun</i> (523)
<b>Treatment and Survival Analysis of Recurrent High-grade Brain Glioma</b> .....	
.....	<i>XIA Di, ZHU Bi-sheng, HAN Qi, et al</i> (527)
<b>Effects of 5 Step Narrative Nursing on Sleep Quality and Negative Emotions in Patients with Chronic Heart</b>	
<b>Failure</b> .....	<i>WANG Zhi-qiang, DENG Bo, MAO Wen-xiong, et al</i> (531)
<b>Research on the Effects of Internet Continuity Nursing Based on Behavior Change Theory on Patients with</b>	
<b>Gout Arthritis</b> .....	<i>ZHOU Yang, WANG Shuang, YANG Wen, et al</i> (535)
<b>Effects of Cognitive Behavioral Intervention Combined with External Therapy of Traditional Chinese Medicine</b>	
<b>on Sleep Quality in Stroke Patients</b> .....	<i>DING Zai-xin, WANG Xiang, YU Hai-yan, et al</i> (539)
<b>Research Progress on the Mechanisms and Clinical Treatment of Comorbid Psoriasis and Inflammatory Bowel</b>	
<b>Disease</b> .....	<i>WANG Han, RUAN Ying, ZHU Hui-qin</i> (543)
<b>Research Progress of Berberine in Cancer Treatment</b> .....	<i>WU Shi-cong, ZHANG Pei-gen, XU De-wei, et al</i> (548)

引文格式:孙艺瑄,雷敏,季慧敏,等.多穗石柯总黄酮提取物对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导人脐静脉内皮细胞铁死亡的改善作用[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):461-465.

## 多穗石柯总黄酮提取物对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导人脐静脉内皮细胞铁死亡的改善作用\*

孙艺瑄<sup>1,2</sup>,雷敏<sup>1,2</sup>,季慧敏<sup>1</sup>,蒋越<sup>1</sup>,李奥迪<sup>1</sup>,陈清杰<sup>1,2\*\*</sup>

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2.湖北科技学院医学部药学院糖尿病心脑血管病湖北省重点实验室)

**摘要:**目的 探讨多穗石柯总黄酮提取物(TC)对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导人脐静脉内皮细胞(HUVECs)铁死亡的改善作用。方法 大鼠经TC给药后腹主动脉取血,制备含药大鼠血清,经CCK-8法确定其培养细胞的有效浓度,并验证其对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导损伤的HUVECs的保护作用;Western blot检测各组细胞中CBSL、ACSL4的蛋白表达水平;提取细胞RNA进行转录组测序及生物信息学分析。结果 10%含药大鼠血清组的细胞活力值显著升高;H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理后CBSL蛋白显著下调,而TC和Fer-1处理后细胞活力值显著升高;转录组测序显示,CBSL显著性下调,且与硫化合物代谢密切相关;Western blot结果显示:TC和Fer-1组效果相当,均能够逆转H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>组中CBSL蛋白表达水平的下降以及ACSL4蛋白表达水平的升高。结论 TC能够减轻氧化应激介导的内皮细胞铁死亡,对血管具有潜在的保护作用。

**关键词:**多穗石柯;内皮细胞;氧化应激;铁死亡

中图分类号:R961

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0461-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025032803



## The Ameliorative Effect of Total Flavonoid Extracts of *Lithocarpus Polystachyus* Rehd on Ferroptosis Induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Human Umbilical Vein Endothelial Cells

SUN Yi-xuan, LEI Min, CHEN Qing-jie, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To explore the ameliorative effect of total flavonoid extract of *Lithocarpus polystachyus* Rehd (TC) on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced ferroptosis in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). **Methods** Blood was taken from the abdominal aorta of rats after administration of TC to prepare drug-containing rat serum, and the effective concentration for cultured cells was determined by CCK-8 method and its protective effect on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced injury in HUVECs were evaluated. The protein expression level of Acyl-CoA synthetase long-chain 4 (ACSL4) and Cystathionine β-synthase (CBSL) in cells of each group were detected by Western blot. The RNA of the cells was extracted to carry the transcriptome sequencing and bioinformatics analysis. **Results** Cell viability values were significantly higher in the 10% drug-containing rat serum group. CBSL protein was down-regulated in the presence of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced damage and cell viability values were significantly higher after treatment with TC or Fer-1. Transcriptome sequencing results showed that CBSL was significantly down-regulated and closely related to sulfur compound metabolism. Additionally, Western blot results showed that TC and Fer-1 shared the similar effects to decrease the expression level of CBSL proteins and increase the expression level of ACSL4 proteins compared with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> group. **Conclusion** TC attenuates oxidative stress-mediated ferroptosis in endothelial cells and shows the potential protective effects on blood vessels.

**KEY WORDS:** *Lithocarpus polystachyus* Rehd; Endothelial cells; Oxidative stress; Ferroptosis

\* 基金项目:国家自然科学基金一般面上项目(82270892)

\*\* 通信作者, E-mail: chenqingjie8858@163.com

血管不仅是运输血液的管道,更是一种多功能的器官,维持血管内环境稳态是保障机体健康运转的核心要素。但当血管受到损伤,导致内稳态被打破时,便会触发一系列系统性的泛血管病变,导致高血压,以及心脏、脑、肾脏等各种器官并发症<sup>[1]</sup>。血管是由内皮细胞、平滑肌细胞、基底膜和周细胞所组成。内皮细胞作为血液和血管壁之间的“桥梁”,在维持血管功能的发挥中起着重要作用<sup>[2]</sup>,而当内皮细胞受损时就会引起血管功能障碍、血管平滑肌细胞增殖和迁移、炎症反应、血栓形成等,导致动脉粥样硬化、高血压、冠心病等疾病的发生<sup>[3]</sup>。内皮功能障碍的发生涉及多因素相互作用,高糖环境、脂代谢异常、炎性因子刺激及氧化应激反应等多种病理因素均可诱导内皮细胞丢失,而其中,活性氧(ROS)的异常蓄积已成为内皮细胞损伤的关键因素<sup>[1]</sup>。最新研究进展<sup>[4]</sup>表明,ROS可通过调控不同细胞死亡程序介导内皮损伤,其作用机制涉及凋亡、坏死、焦亡及铁死亡等多种死亡途径的激活。铁死亡以细胞内铁过载和脂质代谢紊乱为特征,其发生主要包括3个过程:铁过载引起的芬顿反应产生过量自由基;脂质大量合成与自由基反应导致脂质过氧化;GPX4平衡氧化应激引起的脂质过氧化<sup>[5]</sup>。但铁死亡究竟是如何影响血管内皮细胞受损的发生机制目前尚不清楚。

多穗石柯(*Lithocarpus polystachyus* Rehd),别名甜茶(Sweet tea)、野金柴、多穗柯等,含有多种有效成分,包括黄酮类、三萜类、多酚类等物质,其中,黄酮类是其主要有效物质部位<sup>[6]</sup>。黄酮类化合物(TC)具有抗炎、降低血管脆性、改善血管通透性、扩张血管、抗血凝等类似植物雌激素样功能,可以通过抗炎、抗氧化应激、稳定线粒体功能、调节一氧化氮(NO)的方式减轻血管内皮细胞的损伤,改善血管功能。临床上可用于治疗脑供血不足、脑血栓、冠心病、心绞痛等疾病<sup>[2]</sup>。总体来说,TC具有抗氧化、降血糖、降血压、降血脂等功能,但在具体组织细胞层面的研究非常有限。因此,本文探讨TC对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导人脐静脉内皮细胞(HUVECs)铁死亡的改善作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂

过氧化氢异丙苯(C805078-100mL),购自上海麦克林生化科技股份有限公司;ECM培养基(1001),FBS(0025),ECGS(1052),P/S Solution(0503),均购自美国ScienCell研究实验室;0.25% Trypsin-EDTA(25200-072),购自中国赛默飞世尔科技有限公司; $\beta$ -actin Rabbit mAb(AC026),CBS Rabbit mAb

(A11612),ACSL4 Rabbit mAb(A20414),彩色预染蛋白Marker(RM19001),购自武汉爱博泰克生物技术有限公司;CCK-8试剂盒(BS350B),Goat Anti-Rabbit IgG HRP(BL003A),飞克特超敏ECL发光液(BL520A),均购自安徽白鲨生物科技有限公司;DMSO细胞培养基(D8371),购自北京索莱宝科技有限公司。

### 1.2 实验细胞

本研究中所使用的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)购自武汉普诺赛生命科技有限公司(CP-H082)。

### 1.3 实验动物

健康雄性Sprague-Dawley大鼠购自湖北贝恩特生物科技有限公司[合格证号:SCXK(鄂)2021-0027],体重180~200g,8周龄。大鼠购买后饲养于我院标准SPF级动物房,恒温(23±2)℃,相对湿度(50±5)%,12h昼夜循环。所有实验均经我院动物委员会批准,伦理审批编号:2022-09-203。

### 1.4 方法

#### 1.4.1 细胞的复苏与传代

从液氮中取出冻存管,迅速浸入37℃恒温水浴锅中,轻轻摇晃,直至管内仅剩米粒大小的冰块,将其置于离心机中1000rpm,离心5min;离心结束,弃去上清液,加入适量培养基用移液枪吹打重悬细胞后接种至含培养基的培养瓶中,轻轻混匀后放入37℃,5% CO<sub>2</sub>恒温培养箱中培养。待细胞生长状态良好,细胞密度达80%~90%时,即可进行细胞传代。弃去旧培养基,PBS溶液清洗细胞1~2次,加入适量的胰酶消化液(0.25% Trypsin-EDTA)摇晃均匀,待细胞由贴壁的梭形状态转变成圆形的亮点时,加入2倍胰酶体积的完全培养基终止消化;用移液枪轻轻吹打细胞层,把细胞层吹落、吹散后将细胞悬液收集至离心管中,1000rpm,离心5min;离心结束后弃去上清,用新鲜的ECM完全培养基重悬细胞,吹打混匀,按细胞密度1:2或1:3传代铺板。

#### 1.4.2 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导HUVECs损伤模型的建立

采用H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导HUVECs构建氧化应激模型。①H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>母液的配制用DMSO稀释溶解,分别配制10、12、14、16及18mmol/L不同浓度梯度的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>母液;②将培养基与不同浓度梯度H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>稀释成浓度梯度为100、120、140、160及180 $\mu$ mol/L的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>工作液;③采用CCK-8法探索经H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理后损伤HUVECs的最佳浓度。

#### 1.4.3 含药大鼠血清的制备

建立多穗石柯总黄酮有效物质部位的提取纯化工艺,并建立质量标准。对多穗石柯适量配比提取,

通过比较回流提取、温浸提取和渗漉提取等,确定最优提取方法;选择乙醇作为提取溶媒,建立最佳提取工艺,确定多穗石柯总黄酮部位含量并建立质量标准;通过水提醇沉法,确定总黄酮的纯化工艺,建立多穗石柯总黄酮部位的质量标准;以三叶苷及根皮苷为指标性成分,检测多穗石柯的指标性化合物含量,建立提取工艺及纯化工艺的质量标准。将制备的多穗石柯总黄酮提取物(TC)按 $7.5\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 向SD大鼠连续灌胃5d(2次/d),第6d以超大剂量灌胃1h后经腹主动脉取血;4℃下,2000rpm,离心15min,离心完成后用 $0.22\mu\text{m}$ 滤膜过滤两次,56℃的条件下灭活30min,灭活完毕储存至 $-80\text{℃}$ 中,1个月内使用。分别制备2%、4%、6%、8%及10%的含药大鼠血清,用培养基稀释至所需浓度,再次用 $0.22\mu\text{m}$ 滤膜进行无菌过滤后使用。

#### 1.4.4 CCK-8 检测细胞活力值

待细胞生长状态良好,将其接种至96孔板;在完全培养基中,于 $37\text{℃}$ ,5%  $\text{CO}_2$ 恒温培养箱中培养12h(过夜即可)。每组设定6个复孔,每孔容积 $100\mu\text{L}$ ,第二天观察细胞贴壁情况,待细胞贴壁融合至70%~80%,每个孔按照分组加入所需的药物及培养基后,放入培养箱中;24h后换成基础培养基,每孔分别加 $10\mu\text{L}$  CCK-8溶液(终浓度为10%),在 $37\text{℃}$ 培养箱中避光孵育1~1.5h,用酶标仪测定在450nm处的吸光度,根据OD值计算细胞活力。实验需设定实验组、对照组和空白组。细胞活力值测定公式如下:

$$\text{细胞活力}(\%) = [(\text{实验组 OD} - \text{空白 OD}) / (\text{对照组 OD} - \text{空白 OD})] \times 100\%$$

实验组 OD:具有细胞、培养基、CCK-8溶液和药物溶液的吸光度;对照组 OD:具有细胞、培养基、CCK-8溶液,没有药物溶液的吸光度;空白 OD:具有培养基、CCK-8溶液,无细胞的吸光度。

#### 1.4.5 差异表达基因筛选及富集分析

利用DESeq2软件计算各个样本基因的差异倍数,采用负二项分布进行差异显著性检验,根据差异显著性结果( $P < 0.05$ )和 $|\log\text{FC}| > 0.7$ ,采用limma R软件包进行差异分析;通过ggplot2和ComplexHeatmap R包构建火山图和热图可视化数据;运用org.Hs.eg.db, colorspace, stringi, DOSE和clusterProfile等程集包进行GO和KEGG功能富集分析。

#### 1.4.6 Western blot 实验

PBS溶液洗涤细胞2~3次后,六孔板中每孔加入150~200 $\mu\text{L}$ 细胞裂解液,冰上裂解15~30min,裂解完成后刮下细胞,于4℃,12000rpm条件下离心20min,采用BCA法测定细胞蛋白浓度,校正浓度后,

加入适量的 $5\times$  Loading Buffer,涡旋混匀后 $98\text{℃}$ 变性8min,冷却后进行10% SDS-PAGE凝胶分离蛋白,PVDF转膜,脱脂牛奶封闭,4℃孵育一抗过夜,TBST洗3次后室温孵育相应种属的二抗,于ECL化学发光液浸泡后在凝胶成像系统曝光拍照,使用Image J软件分析条带灰度值。

#### 1.5 统计学方法

本实验采用Image J和Graphpad Prism 8.0进行数据分析,多组间采用单因素方差分析(One-way ANOVA), $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 $\text{H}_2\text{O}_2$ 处理 HUVECs 的最佳浓度

CCK-8结果显示,与Con相比,随着 $\text{H}_2\text{O}_2$ 浓度的增加,细胞活力开始受到抑制,在 $180\mu\text{mol/L}$ 时平均细胞活力值约40%(图1A)。Western blot结果显示,胱硫醚- $\beta$ -合成酶(CBSL)在 $\text{H}_2\text{O}_2$ 诱导损伤的情况下表达水平呈剂量依赖性下调,并且在 $180\mu\text{mol/L}$ 浓度处理下,蛋白表达量最低(图1B),所以本研究确定以该浓度作为 $\text{H}_2\text{O}_2$ 诱导HUVECs氧化应激损伤的最佳处理浓度。

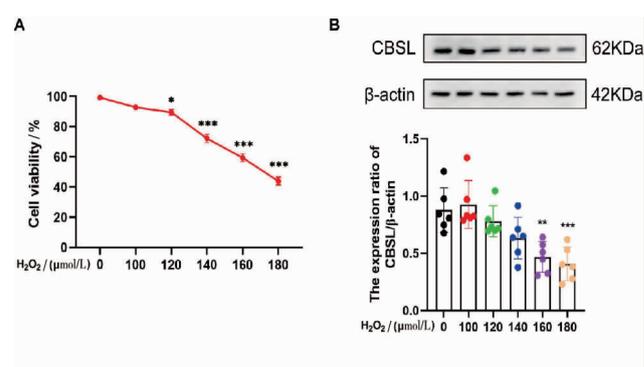


图1  $\text{H}_2\text{O}_2$ 处理HUVECs的最佳损伤浓度

A. CCK-8检测不同浓度 $\text{H}_2\text{O}_2$ 处理后HUVECs的细胞活力值;B. Western blot检测不同浓度 $\text{H}_2\text{O}_2$ 处理HUVECs后CBSL蛋白的表达情况;与 $0\mu\text{mol/L}$   $\text{H}_2\text{O}_2$ 组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ , $n=6$ 。

### 2.2 转录组测序和通路富集分析

基于以上确定的 $\text{H}_2\text{O}_2$ 诱导氧化应激损伤的最佳浓度,通过TRIzol法提取细胞RNA,提取后的RNA通过(Agilent 2100 bioanalyzer)精确检测RNA完整性和总量。接着将Con组、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 组、铁死亡诱导剂Erastin组(每组各4个样本)进行Illumina转录组测序和生物信息学分析,结果发现CBSL蛋白出现显著性下调(图2A、B);然后,将转录组数据进行聚类分析,同时进行KEGG和GO分析,发现CBSL参与铁离子的生物过

程,其过程与甘氨酸、苏氨酸及丝氨酸的代谢有关(图2C),并且GO功能富集分析结果显示在生物过程中,硫化物代谢过程共富集到12个(图2D)。CBSL是一个与铁死亡密切相关的基因,是转硫途径的关键酶,抑制CBSL则会影响细胞内GPX4的表达而诱发细胞发生铁死亡。所以推测H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导HUVECs造成的氧化应激损伤可能与调控铁死亡的发生存在关联。

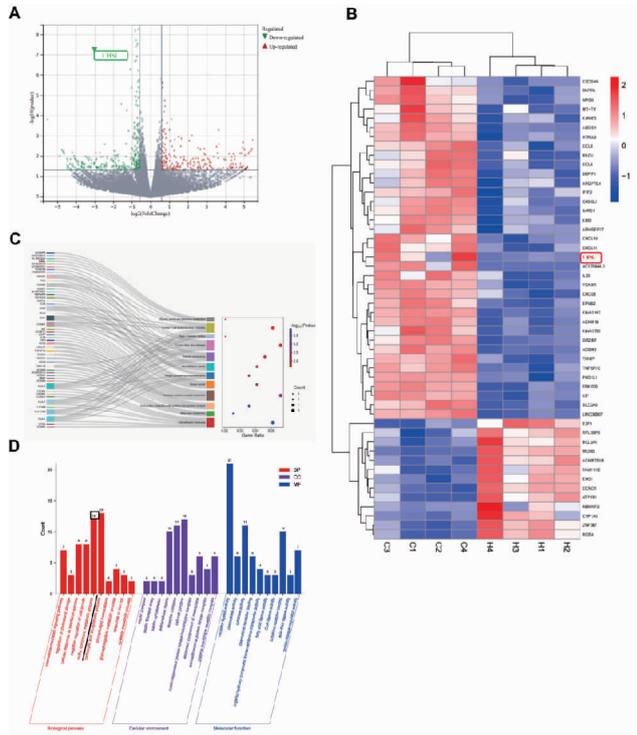


图2 转录组测序和通路富集分析

### 2.3 TC可逆转H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导HUVECs氧化应激损伤

由图3A结果显示,与H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>组相比,随着含药血清浓度的增加,细胞活力值明显提高,其中10%含药大鼠血清效应最强。所以本研究用含10%含药大鼠血清的完全培养基对HUVECs进行预培养24h,然后使用180μmol/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>对细胞进行处理,观察TC对血管内皮细胞的影响。由图3B结果显示,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理后,HUVECs的细胞活力值明显降低,而经TC预培养后能够有效挽救HUVECs的细胞活力值。此外,用Western blot实验检测各组细胞中铁死亡蛋白CBSL的表达情况,结果显示,相较Con组,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>组的CBSL蛋白表达水平明显降低,而经TC治疗后,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+TC组较H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>组的蛋白表达水平明显升高(图3C)。以上结果表明,TC可以保护H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的HUVECs氧化应激损伤,且可能与铁死亡的介导密切相关。

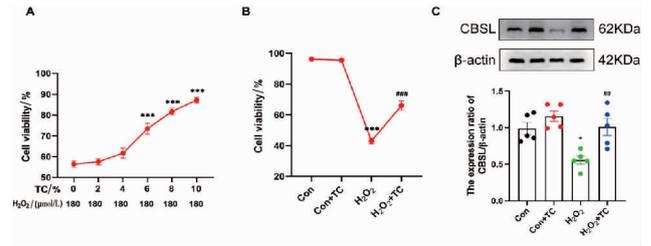


图3 TC可逆转H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导HUVECs氧化应激损伤

### 2.4 TC可逆转HUVECs中H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的铁死亡

为了进一步验证铁死亡在H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导HUVECs损伤模型中的作用,本研究将10%含药大鼠血清的完全培养基对HUVECs进行预培养24h,并以15μmol/L铁死亡抑制剂,铁抑素-1(Fer-1)作为阳性对照药物预孵育1h,再用H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导损伤细胞,24h后检测内皮细胞经药物处理后的活力值及蛋白表达情况。CCK-8结果显示,与Con组相比,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>组的细胞活力值明显降低,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+TC组能够有效逆转H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>对细胞的损伤,细胞活力值较H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>组明显升高,且与铁死亡抑制剂Fer-1的效果相似(图4A)。同样,Western Blot检测各组细胞中与铁死亡和氧化应激密切相关的蛋白表达水平,结果显示,与Con组相比,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>组的CBSL蛋白表达水平明显下调,而ACSL4蛋白表达水平显著上调;与H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>组相比,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+TC组和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+Fer-1组的CBSL蛋白的表达水平显著上调,而ACSL4蛋白的表达水平明显下调(图4B、C)。这些结果表明TC对HUVECs的挽救作用与铁死亡抑制剂Fer-1的效果相似,可通过减轻H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导内皮细胞氧化应激导致的铁死亡来改善内皮功能障碍。

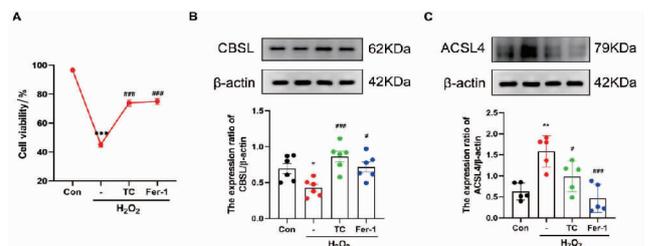


图4 TC可逆转HUVECs中H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的铁死亡

## 3 讨论

TC具有较好的抗氧化、降血糖、降血压的功效,

能够通过改善抗炎、抗自由基等不同作用机制减轻氧化应激、高糖诱导的内皮细胞损伤,降低毛细血管脆性和异常通透性,维持血管张力,临床可用于治疗高血压、冠心病、动脉粥样硬化等心血管疾病<sup>[6-7]</sup>。本研究发现 TC 能够改善血管内皮的氧化应激损伤,且氧化损伤的具体机制可能与铁死亡的介导相关,这与前人研究发现相吻合:在铁死亡过程中,细胞内铁离子水平的升高会促进脂质过氧化,最终导致细胞死亡,而内皮功能障碍的发生发展与铁死亡密切相关<sup>[8]</sup>,中药黄芪甲苷 IV (AS-IV) 可以通过减少 ROS 的产生来抑制 HUVECs 细胞中的铁死亡<sup>[9]</sup>。所以,本研究采用 CCK-8 法和 Western blot 检测 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导 HUVECs 损伤的最佳浓度,基于以上确定的损伤浓度,提取 Con 组和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组细胞 RNA 进行转录组测序,通过 GO 分析、KEGG 分析及聚类分析等确定关键基因 CBSL,发现 CBSL 蛋白具有显著下调的趋势,并且在细胞层面也验证了 CBSL 在 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导损伤的情况下呈剂量依赖性下调。CBSL 是一种参与同型半胱氨酸(HCY)代谢的关键酶,当 CBSL 活性降低或基因突变时,会导致血液中 HCY 水平升高,促进 ROS 生成,加剧氧化应激,进而引发内皮功能障碍和脂质过氧化<sup>[7]</sup>,其次,CBSL 与铁死亡的发生密切相关,CBSL 通过转硫途径生成的半胱氨酸是谷胱甘肽(GSH)的前体物质,而 GSH 是谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)的必需辅助因子。GPX4 可通过还原脂质过氧化物抑制铁死亡,因此,CBSL 活性不足可能导致 GSH 合成减少,进而削弱 GPX4 功能,加剧铁死亡<sup>[8]</sup>。并且,通过 GO 功能富集分析发现在生物过程中,硫化合物代谢过程共富集到 12 个,这表明 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 HUVECs 氧化应激损伤可能与铁死亡的介导息息相关。接着,采用血清药理学,经腹主动脉取血,制备含药大鼠血清,最后确定了 10% 含药大鼠血清的完全培养基干预 HUVECs 效果最佳,以含药大鼠血清完全培养基干预 HUVECs 再经 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理 24 h,经 CCK-8 检测发现,与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组相比,经含药血清培养基干预后的细胞活力值明显提高,说明 TC 能够减轻 HUVECs 的氧化应激损伤。

此外,在动脉粥样硬化的研究<sup>[10]</sup>中发现,铁死亡抑制剂 Fer-1 的使用能够降低铁含量和脂质过氧化进而抑制内皮细胞铁死亡,改善内皮功能障碍。本研究以 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 构建血管氧化应激模型,以铁死亡抑制剂 Fer-1 作为阳性药物,观察 TC 对 HUVECs 的挽救作用。CCK-8 结果显示,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + TC 组能够有效逆转 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 对细胞的损伤,且与铁死亡抑制剂 Fer-1 的效果相似。长链酰基辅酶 A 合成酶 4 (ACSL4) 是脂质代谢的关键酶,催化长链脂肪酸,尤其是多不饱和脂肪酸

(PUFAs),通过酯化 PUFAs 到膜磷脂中,生成富含 PUFA 的磷脂,这些脂质极易被 ROS 氧化,导致脂质过氧化物积累,直接引发细胞膜损伤和铁死亡,而抑制 ACSL4 酶活性则可以减少脂质过氧化和铁死亡<sup>[11]</sup>。所以,通过 Western blot 检测了各组细胞中 ACSL4 和 CBSL 的蛋白表达水平,结果显示,TC 能够逆转 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 ACSL4 的高表达,并且可以挽救 CBSL 蛋白的下调。

综上所述,TC 可通过减轻 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导内皮细胞氧化应激导致的铁死亡来改善内皮功能障碍,对血管具有潜在的保护作用。这进一步丰富了 TC 的药用价值研究,对预防和治疗血管疾病有着重要意义。但本研究也存在一些不足之处,所涉及到的研究内容仅仅停留在细胞层面,后续还需要继续深入研究其作用的具体分子机制。

## 参考文献:

- [1] 徐索文,葛均波,翁建平. 内皮功能失调与泛血管疾病[J]. 中国科学技术大学学报,2021,51(8):577
- [2] 白鹭,李鸿,覃琴,等. 黄酮类化合物对血管内皮细胞损伤的保护作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(12):203
- [3] ZHENG D, LIU J, PIAO H, et al. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis[J]. Front Immunol,2022,13:1039241
- [4] LIN L, ZHANG M X, ZHANG L, et al. Autophagy, pyroptosis, and ferroptosis: new regulatory mechanisms for atherosclerosis[J]. Front Cell Dev Biol,2022,9:809955
- [5] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell,2012,149:1060
- [6] 唐健民,朱成豪,高丽梅,等. 响应面法优化多穗石柯总黄酮提取工艺及抗氧化活性研究[J]. 安徽农业科学,2020,48(1):181
- [7] ZHENG B, YIN W N, SUZUKI T, et al. Exosome-mediated miR-155 transfer from smooth muscle cells to endothelial cells induces endothelial injury and promotes atherosclerosis[J]. Mol Ther,2017,25(6):1279
- [8] WANG B, WANG Y, ZHANG J, et al. ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. Arch Toxicol,2023,97(6):1439
- [9] SHENG S, XU J, LIANG Q, et al. Astragaloside IV inhibits bleomycin-induced ferroptosis in human umbilical vein endothelial cells by mediating LPC[J]. Oxid Med Cell Longev,2021,2021:6241242
- [10] BAI T, LI M, LIU Y, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell[J]. Free Radic Biol Med,2020,160:92
- [11] HUANG Q, RU Y, LUO Y, et al. Identification of a targeted ACSL4 inhibitor to treat ferroptosis-related diseases[J]. Sci Adv,2024,10(13):eadk1200

(收稿日期:2025-03-28)

引文格式:赵依叶,叶丹,权浩洋,等.青砖茶提取物对溃疡性结肠炎小鼠治疗作用研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):466-470.

# 青砖茶提取物对溃疡性结肠炎小鼠治疗作用研究\*

赵依叶<sup>1</sup>,叶丹<sup>2</sup>,权浩洋<sup>1</sup>,苗潇磊<sup>1\*\*</sup>,郑敏<sup>3\*\*</sup>

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2.南充科技职业学院;3.湖北科技学院)

**摘要:**目的 探讨青砖茶提取物(QDTE)对葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的溃疡性结肠炎(UC)小鼠的保护作用及其潜在机制。方法 采用3% DSS诱导C57BL/6小鼠建立UC模型,并分别给予200mg/(kg·d)和400mg/(kg·d)的QDTE进行干预。通过监测体重变化、疾病活动指数(DAI)及结肠长度评估QDTE的治疗效果;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清和结肠组织中炎症因子(IL-6、TNF- $\alpha$ )水平;利用免疫组化(IHC)分析紧密连接蛋白-1(ZO-1)、闭合蛋白(Occludin)的表达变化。结果 与Model组相比,QDTE干预显著缓解了UC小鼠体重下降( $P < 0.05$ ),降低了DAI评分( $P < 0.05$ ),增加结肠长度( $P < 0.05$ )。此外,QDTE显著抑制了结肠及血清中促炎因子IL-6和TNF- $\alpha$ 的释放( $P < 0.05$ ),同时上调了肠黏膜ZO-1和Occludin的表达( $P < 0.05$ )。结论 QDTE通过抑制炎症反应、增强肠道屏障功能,有效缓解DSS诱导的小鼠UC症状,表明其具有作为功能性食品或辅助治疗UC的潜在应用价值。

**关键词:**青砖茶提取物;葡聚糖硫酸钠;溃疡性结肠炎;炎症

中图分类号:R-332

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0466-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025030707



## The Therapeutic Effect of Qing Dark Tea Extract on Ulcerative Colitis in Mice

ZHAO Yi-ye, MIAO Xiao-lei, ZHENG Min, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the therapeutic effects and potential mechanism of Qingzhuang Dark tea extract (QDTE) on ulcerative colitis (UC) in mice induced by dextran sulfate sodium (DSS). **Methods** A UC model was established in C57BL/6 mice by 3% DSS, and the mice were intervened with 200mg/(kg·d) and 400mg/(kg·d) of QDTE, respectively. The therapeutic effect of QDTE was evaluated by monitoring body weight changes, disease activity index (DAI), and colon length. The levels of inflammatory factors (IL-6, TNF- $\alpha$ ) in serum and colon tissue were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the expression changes of zonula occludens-1 (ZO-1) and occludin were analyzed by immunohistochemistry. **Results** Compared with the Model group, QDTE intervention significantly alleviated the weight loss of UC mice ( $P < 0.05$ ), reduced DAI scores ( $P < 0.05$ ), and increased colon length ( $P < 0.05$ ). In addition, QDTE significantly inhibited the release of pro-inflammatory factors IL-6 and TNF- $\alpha$  in the colon and serum ( $P < 0.05$ ), and upregulated the expression of ZO-1 and Occludin in the intestinal mucosa ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** QDTE effectively alleviates the symptoms of DSS-induced UC in mice by inhibiting inflammatory responses and enhancing intestinal barrier function, indicating its potential application value as a functional food or adjuvant therapy for UC.

**KEY WORDS:** Qingzhuang dark tea extract; Dextran sulfate sodium; Ulcerative colitis; Inflammation

溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性肠道炎症性疾病,以黏膜损伤、免疫失调和肠道菌群紊乱为特征,呈现慢性复发与缓解交替病程<sup>[1]</sup>。其发病机制与遗传、环境、饮食、吸烟及微生物与免疫系统相互作用等多

因素相关<sup>[2]</sup>,且在全球发病率尤其是新兴国家持续上升<sup>[3]</sup>。紧密连接蛋白-1(ZO-1)和闭合蛋白(Occludin)通过连接相邻细胞形成动态的物理屏障,对UC的治疗有重要作用<sup>[4]</sup>。现有治疗药物如糖皮质激素、

\* 基金项目:国家自然科学基金重大科研仪器研制项目(81727805);咸宁市科技研发重点专项项目(2021SFYF003);湖北科技学院科研创新团队项目(2023T10)

\*\* 通信作者, E-mail: xlmiao1013@163.com; zhengminsci@163.com

免疫抑制剂等存在副作用大、成本高和疗效有限等问题<sup>[5]</sup>。益生菌疗法虽能调节肠道屏障和炎症因子<sup>[6]</sup>,但需进一步验证。因此,开发副作用小、疗效显著的天然化合物成为研究热点。

青砖茶(QDT)作为湖北咸宁特色后发酵茶,富含多酚、多糖等活性成分<sup>[7]</sup>,具有抗炎、肠道保护等作用<sup>[8]</sup>。黑茶提取物可通过抑制促炎因子、修复肠道屏障缓解葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎<sup>[9]</sup>;绿茶和红茶两者成分(如EGCG和TFDG)亦显示抗炎效果<sup>[10]</sup>,都提示QDT对UC治疗的潜在应用价值。目前,QDT对UC的作用尚未见报道。本研究通过乙醇提取QDT,首次探究其对DSS诱导的小鼠结肠炎的保护机制,为UC的天然疗法开发提供新思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

QDT(湖北赤壁赵李桥茶业有限公司);DSS(上海源叶生物科技有限公司);5-氨基水杨酸(5-ASA)(恒诚药业集团淮南股份有限公司);甲醇(Fisher公司)、乙腈(Fisher公司);乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、异戊酸、戊酸、2-甲基戊酸(IS)、己酸(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,纯度均 $\geq 98\%$ )。3-硝基苯胍盐酸盐(3-NPH·HCl)(美国Sigma);吡啶、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)(上海国药集团化学试剂有限公司)。白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)。ZO-1和Occludin的抗体(美国细胞信号技术公司)。苏木精-伊红(H&E)染色剂和阿尔新蓝(AB)染色剂(武汉塞维尔生物科技有限公司)。

### 1.2 青砖茶提取物的样品制备

根据文献<sup>[11]</sup>,青砖茶提取物(QDTE)的制备步骤如下:使用研磨机将QDT研磨成粉,过40目筛,随后取500g茶粉,以1:6的料液比,在24℃下用70%的乙醇提取15min。将该提取过程重复3次,将得到的提取物进行减压浓缩,然后在-80℃下冷冻。最后,进行真空冷冻干燥,得到青砖茶提取物。

### 1.3 动物实验

50只6~8周龄、体重18~20g的雄性SPF级C57BL/6小鼠,购自辽宁长生生物技术有限公司(中国辽宁),许可证号为:SCXK(辽)2020-0001。将小鼠适应性喂养1周,在此期间它们可自由进食和饮水。然后将小鼠随机分为5组,每组10只。实验持续16d,具体实验方案如图1所示。在整个实验过程中,

对照组(Control)小鼠可自由饮用蒸馏水并采食常规小鼠饲料。从第8天起,模型组(Model)小鼠的饮用水中添加3%的DSS。阳性对照组(Positive)小鼠按照50mg/(kg·d)的剂量连续灌胃16d 5-ASA,并且从第8天起可自由饮用含DSS的水。低剂量200mg/(kg·d)青砖茶提取物组(LQDTE)和高剂量400mg/(kg·d)青砖茶提取物组(HQDTE)从第1天起连续16d进行口服给药,从第8天起可自由饮用含DSS的水。在实验的第17天,对小鼠禁食12h后进行麻醉和安乐死。通过眼球采血获取血清样本,并采集内脏器官、盲肠内容和结肠组织,储存于-80℃环境中备用。实验方案经湖北科技学院动物伦理委员会批准(2023-2108-001)。

	Oral administration for 1 week	Modeling for 9 Days
Control	pure water+sterile saline	pure water+sterile saline
Model	pure water+sterile saline	3% DSS+sterile saline
Positive	pure water+50 mg/kg/d 5-ASA	3% DSS+50 mg/kg/d 5-ASA
LQDTE	pure water+200 mg/kg/d QDTE	3% DSS+200 mg/kg/d QDTE
HQDTE	pure water+400 mg/kg/d QDTE	3% DSS+400 mg/kg/d QDTE

图1 小鼠实验设计示意图

### 1.4 结肠炎症状评估及疾病活动指数(DAI)评分

本研究采用DAI评分系统,在整个实验过程中,每天记录诸如食物摄入量、水摄入量、体重、精神状态、粪便特征以及粪便中是否带血等各项参数。这些观察结果对于计算能反映结肠炎诱发情况的DAI至关重要。DAI评分采用以下公式计算:DAI=(体重评分+粪便状况评分+血便评分)/3。详细的评分标准见表1。此外,通过拍照记录结肠组织的长度,随后再进行测量。

表1 小鼠疾病活动指数(DAI)评分

分级	体重下降百分比	粪便粘稠度	粪便隐性出血
0	0	正常	阴性
1	1%~5%	软便	浅蓝色
2	5%~10%	黏液便	蓝色
3	10%~20%	稀薄水样便	深蓝色
4	>30%	—	肉眼血便

### 1.5 血液和肠道组织的生化分析

采用促凝血采血方法收集上清液,然后以3500转/min离心10min,所得的血清用ELISA试剂盒检测炎症细胞因子TNF- $\alpha$ 和IL-6水平。将结肠组织进行匀浆处理,并悬浮于磷酸盐缓冲液(PBS)中,将该混

合物在4℃条件下按以上方法处理并检测炎症细胞因子TNF- $\alpha$ 和IL-6的水平。

### 1.6 组织病理学分析

将结肠组织样本浸没在4%的甲醛溶液中进行保存,随后进行脱水处理并石蜡包埋以便进一步处理。接着将组织切成薄片,用二甲苯进行脱蜡处理,再用酒精脱水,之后进行H&E染色,以便观察结肠组织。随后,从切片中随机选取5个视野,在高倍镜下观察结肠组织的变化。对不同组别的结肠组织进行比较,并找出其中的差异或变化。

### 1.7 免疫组织化学分析

结肠组织样本按照1.5项进行制备。为了增强切片的通透性,使用曲拉通X-100,然后将切片浸泡在柠檬酸盐缓冲液中进行抗原修复。随后,用过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)和山羊血清对切片进行封闭处理,以防止非特异性结合。接着,将切片与针对Occludin和ZO-1的一抗一起孵育过夜,形成靶向特定的抗原。孵育后,用PBS冲洗切片,以去除任何未结合的抗体。为了使结合的抗体可视化,将切片与辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗一起孵育。这种二抗会与一抗结合,形成可检测的复合物。使用倒置光学显微镜(日本奥林巴斯)观察不同组之间结肠组织的差异。

### 1.8 统计学方法

数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,使用IBM SPSS Statistics 26.0软件进行统计分析。采用独立样本 $t$ 检验来比较两组数据,而采用单因素方差分析(ANOVA)来比较3组或更多组的数据。 $P < 0.05$ 表示差异有显著性意义。

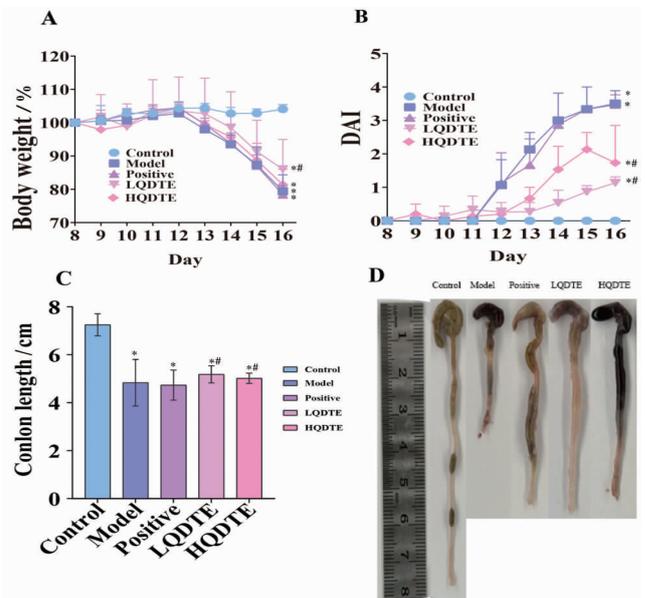
## 2 结果

### 2.1 QDTE对DSS诱导的UC小鼠症状的影响

如图2A所示,由于DSS的作用,Model组、Positive组、LQDTE组和HQDTE组小鼠的体重与Control组相比均显著下降( $P < 0.05$ )。与Model组相比,LQDTE组和HQDTE组在体重下降方面均显著改善( $P < 0.05$ )。图2B中疾病活动指数(DAI)评分显示,不同实验组之间存在明显差异。值得注意的是,Control组在整个实验过程中DAI评分为0,体重没有显著变化,也没有观察到UC症状。相反,Model组的DAI评分最高,表现为活动频率降低、毛发色泽黯淡、体重减轻、粪便稀软,并且肛门处有明显的血丝,这表明DSS诱导的UC模型构建成功。与Model组相比,LQDTE组和HQDTE组治疗后DAI评分显著降低( $P < 0.05$ )。

结肠缩短是UC严重程度的一个标志性特征,在

接受3% DSS处理的小鼠身上表现得很明显,这些小鼠的结肠长度显著缩短。与Control组相比,其Model组结肠呈现出苍白、细薄、脆弱且容易断裂的状态( $P < 0.05$ )。然而,与Model组相比,LQDTE组和HQDTE组处理能够阻止结肠缩短( $P < 0.05$ ),见图2C、D。



与Control组比较,\* $P < 0.05$ ;与Model组比较,# $P < 0.05$ ;n=6。

图2 青砖茶提取物(QDTE)缓解了葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的急性溃疡性结肠炎

### 2.2 QDTE对DSS诱导的UC小鼠组织病理学的影响

如图3所示,Control组小鼠的黏膜完整,杯状细胞丰富,隐窝结构和黏膜下层清晰。相反,Model组小鼠表现出明显的炎症,组织学损伤严重,隐窝和杯状细胞减少,炎症细胞浸润增加,上皮细胞破裂,并且黏膜下层大量肿胀,这表明存在严重的黏膜溃疡。与Model组相比,LQDTE组和HQDTE组的黏膜溃疡情况较轻,炎症细胞浸润较少,隐窝损伤也较轻。H&E染色显示,QDTE对结肠微观结构具有保护作用,减轻了DSS诱导的结肠组织损伤。

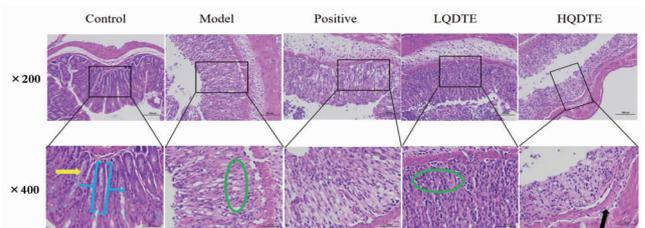


图3 QDTE对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠结肠组织的病理学变化

### 2.3 QDTE 对 DSS 诱导的 UC 小鼠免疫组织化学的影响

如图4所示,Control组的结肠黏膜完整且层次分明,而Model组的肠道黏膜受到严重损伤,紧密连接蛋白的表达受到抑制,这表明DSS破坏了肠道屏障。与Model组比较,Positive组中Occludin和ZO-1蛋白的表达上调;同样,在QDTE处理组中,这些连接蛋白的表达也有所增加,但无统计学意义( $P > 0.05$ )。这表明QDTE以剂量依赖的方式帮助维持了肠道黏膜的完整性。

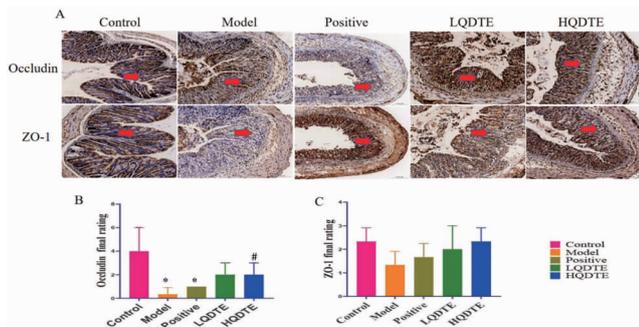


图4 QDTE对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠Occludin和ZO-1表达的影响

图4 QDTE对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠Occludin和ZO-1表达的影响

### 2.4 血液和结肠组织的生化分析

如图5A所示,与LQDTE组比较,Positive组和HQDTE组降低了血清IL-6水平,表明这两种处理方式对IL-6都有抑制作用。如图5B所示,与Model组相比,LQDTE组和HQDTE组结肠组织中IL-6水平显著降低( $P < 0.05$ )。此外,图5C~D显示,与Control组相比,Model组结肠组织和血清中的TNF- $\alpha$ 水平升高( $P < 0.05$ )。然而,在给予LQDTE和HQDTE后,两组小鼠结肠组织和血清中的TNF- $\alpha$ 水平均显著降低( $P < 0.05$ ),这表明LQDTE和HQDTE对TNF- $\alpha$ 有抑制作用。

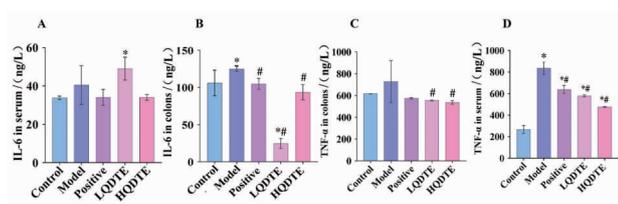


图5 QDTE对DSS诱导的结肠炎小鼠结肠组织或血液中细胞因子表达的抑制作用

图5 QDTE对DSS诱导的结肠炎小鼠结肠组织或血液中细胞因子表达的抑制作用

## 3 讨论

本研究通过DSS诱导的UC小鼠模型评估QDTE疗效,结果表明QDTE在缓解结肠炎症状方面具有显著的治疗效果。具体来说,与Model组相比,HQDTE组在延缓体重下降方面有一定改善,而LQDTE组则显著改善了体重下降的情况( $P < 0.05$ );LQDTE组和HQDTE组治疗后DAI评分显著降低( $P < 0.05$ );对结肠的影响,与Control相比,Model组其结肠呈现出苍白、细薄、脆弱且容易断裂的状态( $P < 0.05$ );然而,LQDTE组和HQDTE组处理能够阻止结肠缩短( $P < 0.05$ )。这些结果可能与QDTE对肠道微生物群的调节作用有关,QDTE可能通过改善肠道微生物群的多样性和丰度、维持肠道屏障的完整性、促进有益菌的增殖、并抑制致病微生物的生长,从而发挥治疗作用<sup>[12]</sup>。

除了上述表现外,UC的典型特征还包括结肠黏膜的炎症,尤其是在结肠区域<sup>[13]</sup>。给予DSS会损伤结肠黏膜,导致隐窝和杯状细胞减少、炎症细胞浸润增加、上皮细胞破裂以及黏膜下层广泛肿胀。在组织病理学方面,QDTE显著减轻了DSS诱导的结肠组织损伤,表现为黏膜溃疡情况较轻,炎症细胞浸润较少,隐窝损伤也较轻。这表明QDTE对结肠微观结构具有保护作用,能够有效减轻炎症反应和组织损伤。

免疫组织化学分析进一步证实了QDTE对肠道黏膜屏障的保护作用。Occludin和ZO-1是评估溃疡性结肠炎患者肠道炎症程度和预测黏膜愈合的指标<sup>[14]</sup>。在本实验QDTE处理组中,Occludin和ZO-1的表达显著增加,表明QDTE能够帮助维持肠道黏膜的完整性,防止病原体入侵。这一结果与其他茶多糖(如茯砖茶、绿茶、白茶和黄茶)的研究结果<sup>[15]</sup>一致,进一步支持了QDTE在肠道健康中的潜在应用价值。

促炎细胞因子,如TNF- $\alpha$ 、IL-6和白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )的增加,与慢性炎症以及结肠炎的严重程度相关。IL-6的调节异常与慢性炎症和自身免疫性疾病有关,而TNF- $\alpha$ 在肠道黏膜的炎症反应中发挥作用,会导致黏膜通透性增加以及炎症加剧<sup>[16]</sup>。此外,血液和结肠组织的生化分析显示,Positive组和HQDTE组降低了IL-6水平,这表明这两种处理方式对IL-6都有抑制作用。与Model组相比,LQDTE组和HQDTE组结肠组织中的IL-6水平显著降低( $P < 0.05$ )。此外,与Control组相比,Model组结肠组织和血清中的TNF- $\alpha$ 水平升高( $P < 0.05$ )。然而,在

给予 LQDTE 和 HQDTE 后,两组小鼠结肠组织和血清中的 TNF- $\alpha$  水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ),这表明 LQDTE 和 HQDTE 对 TNF- $\alpha$  有抑制作用;说明 QDTE 能够显著降低炎症因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的水平。这些炎症因子与慢性炎症和结肠炎的严重程度密切相关,QDTE 通过抑制这些炎症因子(IL-6 和 TNF- $\alpha$ )的表达,调节炎症反应,从而对 UC 发挥治疗作用。

本研究不足之处在于,未考察 QDTE 对 UC 小鼠肠道菌群丰度影响。后续的研究中,我们会深入研究肠道菌群丰度与 UC 之间的关系,揭示 QDTE 治疗 UC 的潜在机制。

### 参考文献:

- [1] ZHOU Y, XU H, XU J, et al. Prausnitzii and its supernatant increase SCFAs-producing bacteria to restore gut dysbiosis in TNBS-induced colitis[J]. *AMB Express*, 2021, 11(1):33
- [2] PEDERSEN K M, ÇOLAK Y, VEDEL-KROGH S, et al. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease in smokers lacks causal evidence[J]. *Eur J Epidemiol*, 2022, 37(7):735
- [3] LI M, YANG L, MU C, et al. Gut microbiota metabolome in inflammatory bowel disease: from association to therapeutic perspectives[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20:2402
- [4] TAN Y, GUAN Y, SUN Y, et al. Correlation of intestinal mucosal healing and tight junction protein expression in ulcerative colitis patients[J]. *Am J Med Sci*, 2019, 357(3):195
- [5] TOSCHI A, PIVA A, GRILLI E, et al. Botanicals modulate oxidative stress and epithelial integrity in intestinal epithelial cells[J]. *Animals (Basel)*, 2022, 12(17):2188
- [6] HUANG Y, XING K, QIU L, et al. Therapeutic implications of functional tea ingredients for ameliorating inflammatory bowel disease: a focused review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 62(19):5307
- [7] ZHENG K, ZHAO Q, CHEN Q, et al. The synergic inhibitory effects of dark tea (camellia sinensis) extract and p38 inhibition on the growth of pancreatic cancer cells[L]. *J Cancer*, 2019, 10(26):6557
- [8] ZHU J, WU M, ZHOU H, et al. Liubao brick tea activates the PI3K-Akt signaling pathway to lower blood glucose, metabolic disorders and insulin resistance via altering the intestinal flora [J]. *Food Res Int Ott Ont*, 2021, 148:110594
- [9] LIU H, CHEN R, WEN S, et al. Tea (Camellia sinensis) ameliorates DSS-induced colitis and liver injury by inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158:114136
- [10] ZHANG Y, FENG X, LIN H, et al. Tieguanyin extracts ameliorated DSS-induced mouse colitis by suppressing inflammation and regulating intestinal microbiota [J]. *Food Funct*, 2022, 13(24):13040
- [11] AGARWAL R, KATIYAR S K, ZAIDI S I, et al. Inhibition of skin tumor promoter-caused induction of epidermal ornithine decarboxylase in SENCAR mice by polyphenolic fraction isolated from green tea and its individual epicatechin derivatives [J]. *Cancer Res*, 1992, 52(13):3582
- [12] ZHAO Y, CHEN H, LI W, et al. Selenium-containing tea polysaccharides ameliorate DSS-induced ulcerative colitis via enhancing the intestinal barrier and regulating the gut microbiota[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 209(Pt A):356
- [13] ZHANG L, XIONG S, JIN F, et al. Global trends in intestinal flora and ulcerative colitis research during the past 10 years: a bibliometric analysis[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:1003905
- [14] 谭悦, 郑长清. 紧密连接蛋白 occludin、ZO-1 在溃疡性结肠炎中的表达及其临床意义[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(7):1803
- [15] TONG L C, WANG Y, WANG Z B, et al. Propionate ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis by improving intestinal barrier function and reducing inflammation and oxidative stress[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7:253
- [16] KANG S, NARAZAKI M, METWALLY H, et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine[J]. *J Exp Med*, 2020, 217:e20190347

(收稿日期:2025-03-07)

引文格式:陈祺,孟丽媛,卢雨菲,等.白及枳实汤对大鼠急性胃溃疡的作用及机制研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):471-475.

# 白及枳实汤对大鼠急性胃溃疡的作用及机制研究

陈祺<sup>1</sup>,孟丽媛<sup>1</sup>,卢雨菲<sup>1</sup>,要辉<sup>1,2</sup>,陈嘉鹏<sup>1</sup>,韩雪<sup>1</sup>,王浩<sup>1</sup>,闵清<sup>1,2\*</sup>,白育庭<sup>3\*</sup>

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2.湖北科技学院鄂南特色中药湖北省工程研究中心;  
3.湖北科技学院临床医学院)

**摘要:**目的 探讨白及枳实汤对吲哚美辛(indomethacin)诱导的大鼠急性胃溃疡的作用及其机制。方法 选取SD健康雄性大鼠48只,随机分为6组:空白对照组、模型组(60mg/kg indomethacin)、阳性对照组(indomethacin+40mg/kg 奥美拉唑)和白及枳实汤低、中、高剂量组(indomethacin+10、20、40mg/kg),1次/d,连续灌胃15d,末次灌胃后8h造模,造模后6h取材。测定各组大鼠血清中SOD、EGF、PGE2、MDA、NO、TNF- $\alpha$ 、IL-6的含量变化,比较胃溃疡指数,HE染色进行病理观察,TUNEL法观察胃黏膜上皮细胞凋亡情况,测定胃蛋白酶活性。Western Blot法测定胃组织中PI3K、AKT、Caspase3、BAX、Bcl2蛋白含量。结果 与空白对照组相比,模型组大鼠的EGF、PGE2、NO和SOD含量显著降低( $P < 0.001$ ),IL-6、TNF- $\alpha$ 、MDA含量和胃蛋白酶活性显著升高( $P < 0.01$ ),胃黏膜凋亡细胞显著增加,胃黏膜出血严重,PI3K、AKT、Bcl2蛋白表达明显降低( $P < 0.001$ ),BAX和Caspase3的蛋白含量表达显著升高( $P < 0.01$ )。与模型组相比,白及枳实汤组EGF、PGE2、NO和SOD含量显著升高( $P < 0.05$ ),IL-6、TNF- $\alpha$ 、MDA含量和胃蛋白酶活性的含量则明显降低( $P < 0.05$ ),胃黏膜的线状出血改善,胃黏膜上皮细胞凋亡数量减少,PI3K、AKT、Bcl2蛋白表达明显升高( $P < 0.05$ ),BAX和Caspase3的蛋白含量表达显著性降低( $P < 0.05$ )。结论 白及枳实汤可能通过激活PI3K/Akt通路,抑制细胞凋亡,促进细胞的增殖,减少炎症因子的释放,从而对大鼠急性胃溃疡发挥保护作用。

**关键词:**白及枳实汤;吲哚美辛;急性胃溃疡

中图分类号:R-332

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0471-006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025042918



## Effect and Mechanism of Baiji Zhishi Decoction on Acute Gastric Ulcer in Rats

CHEN Qi, MIN Qing, BAI Yu-ting, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To explore the effect of Baiji Zhishi Decoction on indomethacin-induced acute gastric ulcer in rats and its mechanism of action. **Methods** Forty-eight healthy male SD rats were randomly divided into 6 groups: control group, model group (60mg/kg indomethacin), positive control group (indomethacin + 40 mg/kg omeprazole), low, medium and high dose Baiji Zhishi Decoction groups (indomethacin + 10, 20, 40 mg/kg Baiji Zhishi Decoction). The rats were given the drugs once a day by gavage for 15 consecutive days. The model was established 8 hours after the last gavage, and the samples were collected 6 hours after the model was established. The contents of SOD, EGF, PGE2, MDA, NO, TNF- $\alpha$  and IL-6 in serum of each group were measured, and the gastric ulcer index of rats was compared. The pathological observation was conducted by HE staining. The apoptosis of gastric mucosal epithelial cells were observed by TUNEL method. The content of pepsin was activity. The expression of PI3K, AKT, Caspase3, BAX and Bcl2 proteins in gastric tissue of each group of rats were determined by Western blot. **Results** Compared with the control group, the contents of EGF, PGE2, NO and SOD in the model group were significantly decreased ( $P < 0.001$ ), while the contents of IL-6, TNF- $\alpha$ , MDA determined and pepsin activity were significantly increased ( $P < 0.01$ ). The number of apoptotic cells in the gastric mucosa was significantly increased, and the bleeding of the gastric mucosa was severe. The expression of PI3K, AKT and Bcl2 proteins was significantly decreased ( $P < 0.001$ ), while the expression of BAX and Caspase3 proteins was significantly increased ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, the contents of EGF, PGE2, NO and SOD in the Baiji Zhishi Decoction groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ), while the contents of IL-6, TNF- $\alpha$ , MDA determined and pepsin activity were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The linear bleeding of the gastric mucosa was improved, the number of apoptotic cells in the

\* 通信作者, E-mail: baimin0628@163.com; xyby0628@163.com

gastric mucosal epithelium was reduced, and the expression of PI3K, AKT and Bcl2 proteins was significantly increased ( $P < 0.05$ ), while the expression of BAX and Caspase3 proteins was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Baiji Zhishi Decoction may exert a protective effect on acute gastric ulcer in rats by activating the PI3K/Akt pathway, inhibiting apoptosis, promoting cell proliferation and reducing the release of inflammatory factors.

**KEY WORDS:** Baiji Zhishi Decoction; Indomethacin; Acute gastric ulcer

消化性溃疡(peptic ulcer disease, PUD)在全球范围均普遍存在,2019年全球PUD患病率估计为810万人,自1990年以来增加了约25.8%<sup>[1]</sup>。胃溃疡(gastric ulcer, GU)是PUD最常见的类型之一,与胃壁损伤有关。发病时轻则胃部胀气腹部疼痛,严重时会出现黑便呕血等症状。现有研究<sup>[2]</sup>表明,由胃溃疡诱发的穿孔和癌变患者在逐年增加。我国传统中药有着疗效独特、药性温和等特点,近年来在治疗胃溃疡方面逐渐成为研究热点。

白及(bletilla striata),又名“白芨”,属兰科植物,药用部位主要为其经晾晒干燥后的茎块,分布较广,用药历史悠久,诸多药方中均有记载<sup>[3-4]</sup>。有不少研究证实白及在胃部保护的临床研究中具有可观的前景<sup>[5-6]</sup>。枳实(citrus aurantium)作为我国传统中药材,主要药效成分为生物碱和黄酮类物质,有破气消积、化痰散痞的功效,可以改善胃组织消化和排空能力<sup>[7-8]</sup>。白及枳实汤(baiji zhishi decoction, BZD)是我国治疗胃溃疡的一种民间验方,枳实破气消积、消炎抗菌,白及止血收敛、生肌敛疮,二者配伍使用,在胃溃疡的临床病例中疗效确切,具有极高的实用价值,但其作用机制尚未明确。所以本研究以非甾体抗炎药诱导的胃溃疡大鼠为模型<sup>[9]</sup>,探讨白及枳实汤对其保护作用及其机制,以期开发预防和保护胃溃疡的药品提供理论参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 BZD的制备

BZD由白及和枳实两味中药按3:2的比例配伍而成,经熬煮得到药液浓缩旋蒸后再冷冻干燥至浸膏备用。白及和枳实两味中药均购自湖北省咸宁市咸宁中医医院。

#### 1.1.2 动物

SPF级雄性SD大鼠48只,体重量(200 ± 20)g,购于辽宁长生生物技术股份有限公司,生产许可证号为SCXK(辽)2020-0001。

#### 1.1.3 试剂

丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(南京建成生物工程研

究所);大鼠白细胞介素6(IL-6)、表皮生长因子(EGF)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、前列腺素(PGE2)ELISA检测试剂盒、胃蛋白酶活性试剂盒(上海酶联生物科技有限公司);TUNEL凋亡检测试剂盒(碧云天生物技术有限公司);PI3K、AKT、BAX、Bcl2、Caspase3、 $\beta$ -actin抗体(武汉爱博泰克生物科技有限公司)。

#### 1.1.4 仪器

SPARK型酶标仪(瑞士TECAN公司);电泳仪、转印槽(美国BIO-RAD公司);HistoCore组织脱水机、HistoCore Arcadia C石蜡包埋机、HistoCore AUTOCUT切片机、HI1210摊片机、HI1220烤片机、HistoCore PEARL显微镜(Leica公司);TGL-20M高速冷冻离心机(湖南湘仪有限公司);高速低温组织研磨仪(湖南沪康离心机有限公司);蛋白变性仪(美国Sartorius公司)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 非甾体抗炎药诱导大鼠急性胃溃疡模型的建立及分组

选取SD健康雄性大鼠48只,适应性喂养1周后随机分为空白对照组、模型组(60mg/kg 吡罗美辛)、阳性对照组(吡罗美辛+40mg/kg 奥美拉唑)、白及枳实汤低、中、高剂量组(吡罗美辛+10、20、40mg/kg, BZD)。各组灌胃给予相应剂量药物(空白对照组和模型组给予同等剂量的生理盐水),1次/d,连续灌胃15次,每天观察大鼠的一般情况(皮毛、耳尾颜色、活动度、摄食量、体重、对刺激反应等)。第15天灌胃后8h除空白对照组给予生理盐水外,每组大鼠给予吡罗美辛(60mg/kg)造模<sup>[10]</sup>,在造模后6h腹腔注射20%乌拉坦麻醉后进行取材。腹主动脉取血3~5mL,收集胃液,对胃组织拍照记录,取胃中间的一部分在装有10倍体积的4%多聚甲醛的EP管中固定,将余下的胃组织放入超低温-80℃冰箱备用。

### 1.2.2 HE病理切片染色

将胃组织浸泡在4%多聚甲醛中固定脱水36h后,按照设定好的程序放入脱水机脱水后对组织进行包埋切片,HE染色处理,使用中性树胶封片后用显微镜观察其病理变化。

### 1.2.3 TUNEL法测定胃黏膜上皮细胞凋亡情况

将切片先脱蜡后按照试剂盒说明书依次滴加不

含 DNase 的蛋白酶 K、内源性过氧化物酶强力封闭液、生物素标记液、标记反应终止液、Streptavidin-HRP 工作液和 DAB 显色液等试剂,并在相应试剂滴加后进行孵育操作和 PBS 洗涤,最后使用中性树胶封片,显微镜观察胃黏膜上皮细胞凋亡情况。

#### 1.2.4 胃蛋白酶活性的测定

每个样品组织称取 0.1g,按照说明书制得粗酶液,而后依次进行操作,在酶标仪 580nm 处测定吸光度值再计算胃蛋白酶活性。

#### 1.2.5 生化指标的测定

将血浆样本在转速 4000rpm 低温条件下离心 10min 后取上清液,根据试剂盒说明书对处理后的血浆样本测定 EGF、PGE<sub>2</sub>、NO、SOD、IL-6、TNF- $\alpha$  和 MDA 的含量。

#### 1.2.6 蛋白免疫印迹法(Western Blot)检测蛋白表达情况

精密称量不同组别的胃组织加入裂解液,研磨离心后取上清,通过 BCA 测定蛋白浓度,变性处理制备好样品,而后加入浓度为 10% 的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)胶进行恒压电泳,再在 220mA 恒定电流条件下转膜,之后牛奶封闭清洗完毕放入一抗试剂液过夜,次日将条带清洗后室温二抗孵育,再用 TBST 清洗干净后用 ECL 显影定影成像,使用 Imagelab 软件对图像进行数据处理,分析各个蛋白在不同组别的表达趋势。

#### 1.3 统计学方法

统计学分析经 SPSS 19.0 统计软件进行,数据以(平均值  $\pm$  标准差)表示,采用单因素方差分析, $P < 0.05$  表示具有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 BZD 对于急性胃溃疡大鼠胃组织外观形态和病理变化影响

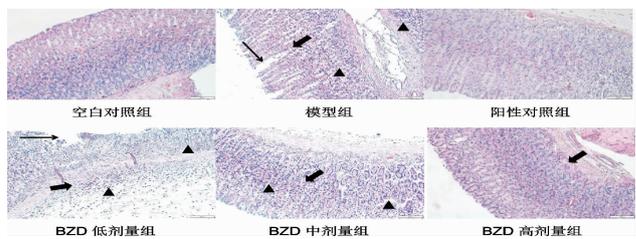
从图 1 可见,空白对照组胃黏膜光滑完整。模型组胃黏膜局部变薄,表面可见明显线状出血,易擦拭,但拭去后出现深浅不一的凹痕,未见穿孔。BZD 低、中、高剂量组和阳性对照组的线状出血均有改善,且改善状况与给药剂量成正比。

从图 2 可见,空白对照组大鼠胃黏膜无损伤、结构完整,腺体排列紧密整齐,未见黏膜出血及水肿。与空白对照组相比,模型组大鼠胃黏膜腺体排列紊乱,黏膜上皮细胞大量坏死、脱落,出现炎症细胞浸润。与模型组相比,BZD 不同给药组和阳性对照组的胃黏膜损伤程度降低,腺体排列有序,黏膜上皮细胞

坏死数量减少,炎性浸润程度降低。



图 1 BZD 对于急性胃溃疡大鼠胃组织外观形态的影响

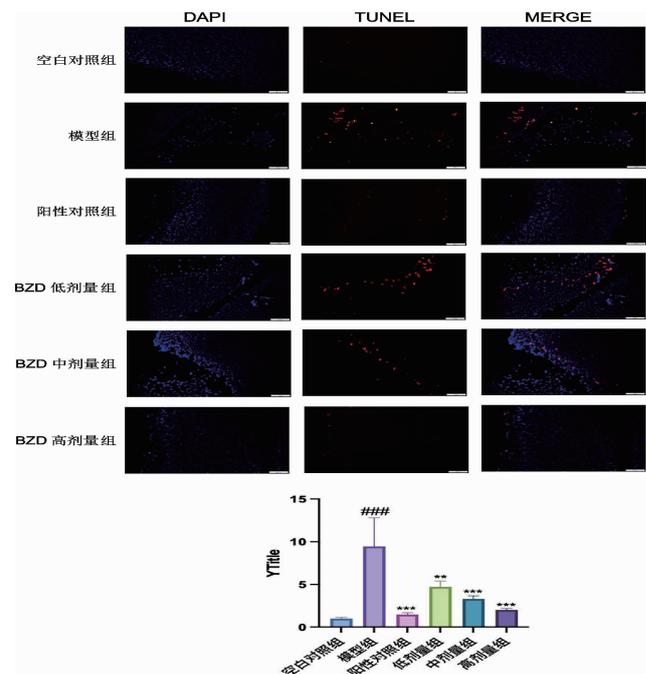


注:图中 $\rightarrow$ 表示胃黏膜腺体排列紊乱; $\blacktriangle$ 表示炎症细胞浸润; $\bullet$ 表示出血。

图 2 BZD 对于急性胃溃疡大鼠胃组织病理变化的影响( $\times 200$ )

### 2.2 BZD 对于急性胃溃疡大鼠胃黏膜上皮细胞凋亡的影响

TUNEL 荧光结果显示,与空白对照组比较,模型组大鼠胃黏膜细胞凋亡率显著升高( $P < 0.001$ );与模型组相比,阳性对照组和 BZD 低、中、高剂量组大鼠的胃黏膜细胞凋亡率均有明显降低( $P < 0.01$ )。结果见图 3。

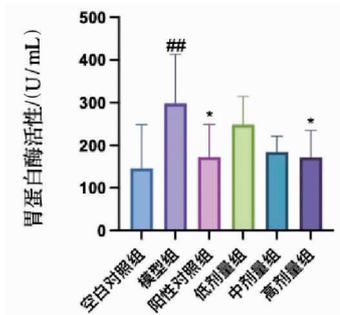


与空白对照组比较,### $P < 0.001$ ;与模型组比较,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ 。

图 3 BZD 对于急性胃溃疡大鼠胃黏膜上皮细胞凋亡的影响( $\times 100$ )

### 2.3 BZD 对于急性胃溃疡大鼠胃蛋白酶活性的影响

与空白对照组比,模型组胃蛋白酶活性显著升高( $P < 0.01$ )。与模型组相比,BZD 高剂量组和阳性对照组胃蛋白酶活性均显著下降( $P < 0.05$ ),且 BZD 给药剂量与胃蛋白酶活性成反比。结果见图 4。

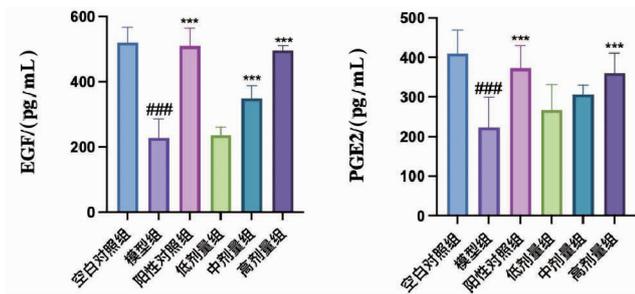


与空白对照组比较,### $P < 0.01$ ;与模型组比较,\* $P < 0.05$ 。

图4 BZD 对于急性胃溃疡大鼠胃蛋白酶活性的影响

### 2.4 BZD 对于急性胃溃疡大鼠 EGF、PGE2 的影响

与空白对照组比,模型组 EGF 水平显著降低( $P < 0.001$ )。与模型组相比,BZD 中、高剂量组和阳性对照组 EGF 水平均显著上升( $P < 0.001$ )。与空白对照组比,模型组 PGE2 水平显著降低( $P < 0.001$ )。与模型组相比,BZD 高剂量组和阳性对照组 PGE2 水平均显著上升( $P < 0.001$ )。结果见图 5。



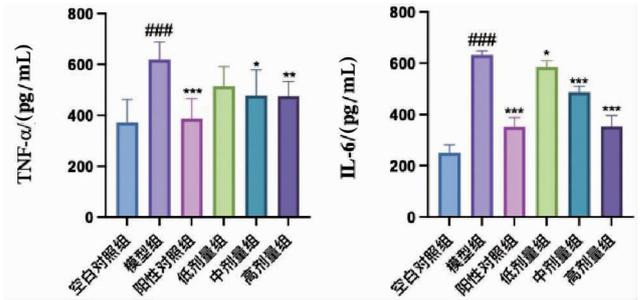
与空白对照组比较,### $P < 0.001$ ;与模型组比较,\*\*\* $P < 0.001$ 。

图5 BZD 对于急性胃溃疡大鼠 EGF、PGE2 的影响

### 2.5 BZD 对于急性胃溃疡大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的影响

与空白对照组比,模型组 TNF- $\alpha$  水平显著升高( $P < 0.001$ )。与模型组相比,阳性对照组的 TNF- $\alpha$  水平明显降低( $P < 0.001$ ),BZD 中、高剂量组 TNF- $\alpha$  水平均显著降低( $P < 0.05$ )且呈现剂量依赖性。与空白对照组比,模型组 IL-6 水平显著升高( $P < 0.001$ )。与模型组相比,BZD 低、中、高剂量组和阳性对照组

IL-6 水平均显著降低( $P < 0.05$ )且呈现剂量依赖性。结果见图 6。

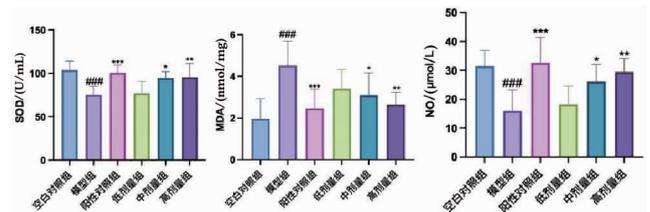


与空白对照组比较,### $P < 0.001$ ;与模型组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ 。

图6 BZD 对于急性胃溃疡大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的影响

### 2.6 BZD 对于急性胃溃疡大鼠 SOD、MDA、NO 的影响

与空白对照组比,模型组 SOD 水平显著降低( $P < 0.001$ )。与模型组相比,阳性对照组的 SOD 水平明显升高( $P < 0.001$ ),BZD 中、高剂量组 SOD 水平均显著升高( $P < 0.05$ )。与空白对照组比,模型组 MDA 水平显著升高( $P < 0.001$ )。与模型组相比,阳性对照组的 MDA 水平明显降低( $P < 0.001$ ),BZD 中、高剂量组 MDA 水平均显著降低( $P < 0.05$ )且呈现剂量依赖性。与空白对照组比,模型组 NO 水平显著降低( $P < 0.001$ )。与模型组相比,阳性对照组的 NO 水平明显升高( $P < 0.001$ ),BZD 中、高剂量组 NO 水平均显著升高( $P < 0.05$ )。结果见图 7。

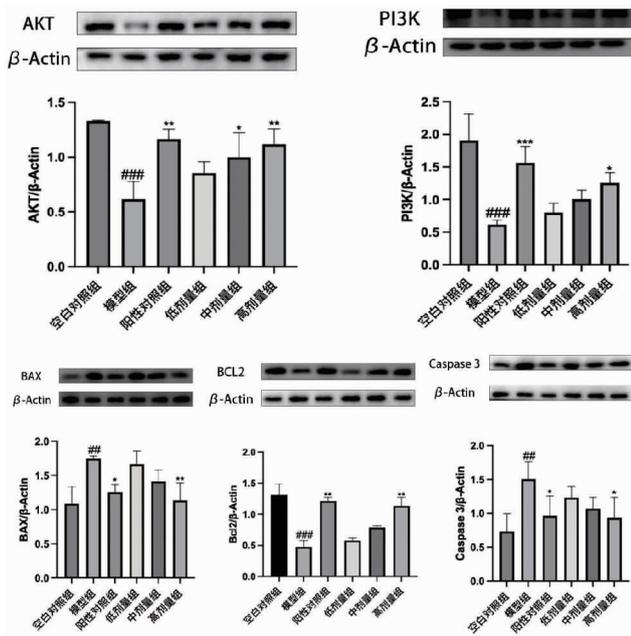


与空白对照组比较,### $P < 0.001$ ;与模型组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ 。

图7 BZD 对于急性胃溃疡大鼠 SOD、MDA、NO 的影响

### 2.7 BZD 对于急性胃溃疡大鼠胃组织中 PI3K/AKT 信号通路蛋白含量表达的影响

利用 Western Blot 方法检测蛋白表达情况,与空白对照组相比,模型组的 AKT、PI3K 和 BCL2 蛋白表达明显降低( $P < 0.001$ ),BAX 和 Caspase 3 蛋白表达显著升高( $P < 0.01$ );与模型组相比,阳性对照组和 BZD 低、中、高剂量组的 AKT、PI3K 和 BCL2 蛋白表达均明显升高,BAX 和 Caspase 3 蛋白表达逐量递减( $P < 0.05$ )。结果见图 8。



与空白对照组比较,## $P < 0.01$ ;与模型组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ 。

图8 BZD对于急性胃溃疡大鼠胃组织中AKT、PI3K、BCL2、BAX和Caspase 3蛋白含量的表达

### 3 讨论

胃溃疡是一种多因素疾病,其发病原因较为复杂,包括酒精、幽门螺杆菌感染、药物刺激、应急反应等因素损伤胃黏膜的防御机制,从而使胃黏膜出血、糜烂、溃疡、炎症渗出、水肿等<sup>[10]</sup>。当胃酸分泌增多、胃蛋白酶活性增强时胃黏膜的保护屏障功能受到破坏,胃黏膜组织受损,从而导致急性胃溃疡的产生<sup>[11-12]</sup>。本实验结果表明BZD可有效改善急性胃溃疡大鼠的胃酸pH,降低胃蛋白酶活性,从而实现对胃黏膜的保护作用。当胃黏膜上皮细胞的氧化反应失衡,氧化应激时会产生大量的自由基,这会导致胃黏膜的细胞凋亡,屏障受损,主要表现为细胞合成SOD<sup>[13]</sup>和NO的能力降低,MDA含量显著上升。本实验证明BZD不同剂量组可有效提高胃组织中SOD和NO含量,有效抵抗自由基损伤,达到抗氧化效果;降低MDA含量,减少氧化应激反应对胃黏膜的损伤,降低胃溃疡的严重程度<sup>[13-15]</sup>。胃溃疡中大量的炎性介质和炎性细胞因子释放是形成溃疡的一个重要原因。BZD可通过抑制炎性介质TNF- $\alpha$ 和细胞趋化因子IL-6的含量,减少胃黏膜的炎性反应,缓解溃疡症状<sup>[16-17]</sup>,增加促生长因子EGF和前列腺素PGE2的含量,促进胃黏膜细胞的生长速度<sup>[18-19]</sup>,减少胃黏膜损伤的同时提高受损溃疡面的修复效率。

PI3K/Akt信号通路发挥的主要作用是调节细胞的代谢、分化、增殖、凋亡<sup>[20]</sup>,PI3K的本质是一种胞内

磷脂酰肌醇激酶,具有磷脂酰肌醇激酶与丝氨酸/苏氨酸激酶活性,Akt是丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,参与细胞增殖、细胞迁移、细胞凋亡等过程<sup>[21]</sup>。激活PI3K/Akt通路可以激活或抑制其下游靶蛋白Bcl-2基因相关启动子(Bad)、Bcl-2、Bax、caspase-3等,进而调节细胞增殖,分化和凋亡<sup>[22]</sup>。Bcl-2具有抗凋亡功能,而Bax具有促进细胞凋亡的作用,caspase-3在细胞凋亡中起重要作用,是所有细胞凋亡途径的关键效应物,负责许多关键蛋白质的蛋白水解切割,损伤启动细胞死亡程序<sup>[23]</sup>。本研究中BZD的PI3K、AKT蛋白含量表达增加,说明BZD可激活PI3K/AKT信号通路,增强Bcl2蛋白表达,降低BAX和Caspase3蛋白含量的表达,促进胃黏膜细胞的增殖,减少细胞凋亡,从而对急性胃溃疡的愈合具有正向促进作用。

综上所述,BZD可有效改善非甾体抗炎药所致急性胃溃疡,其作用通过激活PI3K/Akt通路促进胃黏膜修复,在增强细胞增殖、抑制凋亡、抗炎等方面发挥治疗胃溃疡的作用。

### 参考文献:

- [1] XIE X, REN K, ZHOU Z, et al. The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 58
- [2] 王雯, 侯雨君, 石云舟, 等. 非甾体抗炎药致胃溃疡动物模型概述[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(8): 1084
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 106
- [4] 赵明宏, 俞春英, 江建铭. 药用白及生态高效种植技术[J]. 浙江农业科学, 2022, 63(8): 1699
- [5] WANG B, ZHANG H, CHEN L, et al. Extraction, purification, and determination of the gastroprotective activity of glucomanan from Bletilla striata[J]. Carbohydr Polym, 2020, 246: 116620
- [6] LI L, JING J, YANG S, et al. Bletilla striata polysaccharide nanoparticles improved the therapeutic efficacy of omeprazole on the rat gastric ulcer induced by ethanol[J]. Mol Pharm, 2023, 20(4): 1996
- [7] 许茹, 钟凤林, 赖荣才, 等. 中药枳实的本草考证[J]. 中药材, 2012, 35(6): 998
- [8] 郑洋滨, 杨毅生, 朱艳艳, 等. 枳实提取物对功能性消化不良大鼠的促消化作用研究[J]. 药品评价, 2024, 21(6): 673
- [9] 刘睿, 郝云涛, 刘欣然, 等. 核桃低聚肽对吡啶美辛致大鼠胃溃疡的作用研究[J]. 食品研究与开发, 2021, 42(12): 72
- [10] 张环, 刘文, 伍天苔, 等. 戊己丸对吡啶美辛诱导大鼠胃溃疡的保护作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(6): 129
- [11] 胡大敏, 吕伟, 孙立稳, 等. 胡杨碱对大鼠急性胃溃疡的预防作用及其机制研究[J]. 塔里木大学学报, 2024, 36(4): 105

(下转第493页)

引文格式:蒋越,李奥迪,徐甲洪,等.山奈酚缓解氧化应激改善自发性高血压大鼠肾纤维化[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):476-479.

# 山奈酚缓解氧化应激改善自发性高血压大鼠肾纤维化\*

蒋越<sup>1,2</sup>,李奥迪<sup>1,2</sup>,徐甲洪<sup>1,2</sup>,赵纪接<sup>1,2</sup>,陈清杰<sup>1,2\*</sup>

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2.湖北科技学院糖尿病心血管病变湖北省重点实验室)

**摘要:**目的 探讨山奈酚(Kae)改善自发性高血压大鼠(SHR)肾纤维化的作用机制。方法 将大鼠分为4组,分别为CON组、SHR组、SHR+Los(氯沙坦)组和SHR+Kae(山奈酚)组,每组8只。然后分别进行灌胃处理,早晚各一次,连续灌胃4w后测定血压及取肾组织;将大鼠肾组织分别进行H&E、PAS和DHE染色,Western blot检测纤维化相关蛋白及NRF2蛋白的表达。结果 与Con组相比,SHR组大鼠肾组织呈明显纤维化改变,ROS生成增多,胶原相关蛋白表达明显升高( $P < 0.001$ ),NRF2表达明显降低( $P < 0.01$ )。给予Kae处理后,大鼠血压降低,肾组织纤维化得到明显改善,ROS生成明显减少,NRF2表达升高。结论 山奈酚可通过缓解氧化应激改善自发性高血压大鼠的肾纤维化。

**关键词:**山奈酚;高血压肾病;氧化应激;肾纤维化

中图分类号:R965

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0476-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025040814



## Kaempferol Alleviates Oxidative Stress and Improves Renal Fibrosis in Spontaneously Hypertensive Rats

JIANG Yue, LI Ao-di, CHEN Qing-jie, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To explore the mechanism by which kaempferol (Kae) ameliorates renal fibrosis in spontaneously hypertensive rats (SHR). **Methods** Rats were divided into four groups ( $n = 8$  per group): CON group, SHR group, SHR + Los (Losartan) group, and SHR + Kae group. The rats were administered the corresponding treatments by gavage twice daily (morning and evening) for four consecutive weeks. After that, blood pressure was measured and renal tissues were collected. Renal tissues were stained with H&E, PAS and DHE, and Western blot was used for detecting the expression of fibrosis-related proteins and NRF2 protein. **Results** Compared with the CON group, the renal tissues of the SHR group showed obvious fibrotic changes, increased ROS production, and significantly elevated expression of collagen-related proteins ( $P < 0.001$ ), and significantly decreased expression of NRF2 ( $P < 0.01$ ). After Kae treatment, the blood pressure of rats decreased, renal fibrosis was significantly improved, ROS production was significantly reduced, and the expression of NRF2 increased. **Conclusion** Kaempferol can improve renal fibrosis in spontaneously hypertensive rats by alleviating oxidative stress.

**KEY WORDS:** Kaempferol; Hypertensive nephropathy; Oxidative stress; Renal fibrosis

高血压是以动脉血压持续升高为主要特征,是心血管疾病、脑血管疾病、肾病等严重健康问题的重要因素<sup>[1]</sup>。高血压肾病(hypertensive renal disease, HRD)是一种以原发性高血压为主要病因的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)。随着疾病的进展,造成肾脏功能和结构性损害,最终发展成末期肾病并导致死亡。HRD引发的肾损伤的特征包括:肾小管损

伤、肾间质纤维化和肾小球硬化。研究表明,肾间质纤维化是高血压肾病的主要并发症<sup>[2-3]</sup>。因此,防治肾间质纤维化是治疗高血压肾病的重要途径。

氧化应激是指细胞中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和积累以及细胞使用抗氧化分子中和反应产物的能力不平衡<sup>[4]</sup>。ROS包括超氧化物、羟基自由基、过氧化氢、过氧亚硝酸盐、一氧化氮和次氯

\* 基金项目:湖北省自然科学基金咸宁创新发展联合基金(2025AFD88)

\*\* 通信作者, E-mail: chenqingjie8858@163.com

酸等。低至中等浓度的 ROS 在细胞信号传导、基因表达、肌肉力量调节、促有丝分裂反应、细胞凋亡和抗感染性中起关键作用。在某些条件下,过量的 ROS 不能被氧化防御系统消除或中和,从而破坏氧化还原稳态,导致氧化应激。有研究表明,氧化应激是各种肾损伤和疾病的病理生理学中的关键参与者<sup>[5]</sup>。

山奈酚(kaempferol, Kae)是一种广泛存在于植物中的天然黄酮类化合物。因其具有预防和抵抗癌症、拮抗炎症反应、抗氧化、抗菌、抗病毒、血管保护等作用而得到人们广泛关注<sup>[6]</sup>。近年来,有研究表明黄酮类化合物通过作为核因子红细胞系 2 相关因子 2(Nuclear factor erythroid2-related factor, NRF2)抗氧化反应介质,改善抗氧化状态,降低氧化应激反应,发挥肾保护作用<sup>[7-8]</sup>。本研究主要通过探讨和分析 Kae 对自发性高血压大鼠肾脏纤维化的改善作用,以期为临床预防和治疗高血压肾纤维化提供新靶点和理论依据,也为黄酮类天然药物开发提供新的参考。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验动物

雄性 Sprague-Dawley 大鼠 8 只,自发性高血压大鼠(SHR) 24 只,均为 7~8 周龄,体重约为 200~300g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司。将大鼠饲养于 SPF 级动物房。维持(22±1)℃温度和(50±10)%湿度,每天进行 12h/12h 光暗循环,同时供给充足饮用水和食物。经湖北科技学院药学院实验动物委员会的审核,并严格执行伦理委员会相关规定,许可证号为 SCXK(鄂)2014-0004。

### 1.2 药品与试剂

Kae(货号:K812225;麦克林公司);Los(货号:N335749;阿拉丁公司);Collagen I(货号:A16891)、Collagen III(货号:A0817)、 $\alpha$ -SMA(货号:A17910)、NRF2(货号:A21176)均购自武汉爱博泰克公司; $\beta$ -tubulin(货号:GB11139)、DAPI(货号:G1407)购自赛维公司;DHE(货号:S0063;碧云天公司)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 动物实验分组

所有 SPF 级实验大鼠均进行 1 周适应性喂养后,8 只 SD 雄性大鼠为正常组(Con 组,  $n=8$ );将 24 只 SHR 大鼠随机分为高血压模型组(SHR 组,  $n=8$ )、高血压氯沙坦处理组(SHR+Los 组,  $n=8$ )和高血压山奈酚处理组(SHR+Kae 组,  $n=8$ )。Con 组与 SHR 组给予灌胃生理盐水 4ml/kg,SHR+Los 组灌胃氯沙坦 10mg/kg,SHR+Kae 组灌胃山奈酚 18mg/kg,均早 9

点晚 9 点各灌胃一次,连续灌胃 4w,灌胃结束后测定血压。

#### 1.3.2 大鼠无创血压的测定

将大鼠置于适宜的环境中 15~30min,使用特制的固定器将大鼠固定,暴露尾部,将大小合适的充气袖带均匀地缠绕在大鼠尾部距尾尖约 1/3 处,将脉搏传感器放置在袖带下方或附近,以准确检测脉搏信号,通过控制充气泵向袖带内充气,使袖带压力逐渐升高,直至脉搏信号消失,然后缓慢放气,同时观察脉搏信号的变化。当脉搏信号再次出现时,对应的袖带压力即为收缩压;继续放气,当脉搏信号的振幅达到最大时,对应的压力为平均动脉压;当脉搏信号再次减弱至消失时,对应的压力为舒张压。记录每次测量的血压值,通常需要连续测量 3~5 次,取平均值作为最终结果。

#### 1.3.3 肾组织形态学观察

实验结束后处死大鼠,取各组大鼠肾组织放入多聚甲醛中脱水固定,送武汉塞维尔生物科技有限公司进行石蜡包埋,并分别进行 HE 染色、PAS 染色。染色完毕后,使用光学显微镜对肾组织 HE 染色、PAS 染色切片进行观察并拍照,重点关注各组大鼠肾组织的病理学变化。

#### 1.3.4 Western blot 实验

称取 30mg 肾组织,提取蛋白,加入 5×Loading Buffer 后,置于 98℃的金属浴煮沸 8min,配制合适比例的 SDS-PAGE 胶,将蛋白质上样并进行电泳转移到 PVDF 膜中封闭,4℃孵育一抗过夜。一抗稀释比(v/v)如下: $\alpha$ -SMA(1:1000),Collagen I(1:1000),Collagen III(1:1000),NRF2(1:3000), $\beta$ -tubulin(1:10000)。次日加入 HRP 偶联的山羊抗兔(1:10000)在室温摇床孵育 1h,最后现配 ECL 显影液,用 Image J 分析灰度值。

#### 1.3.5 超氧化物阴离子荧光探针(Dihydroethidium, DHE)染色实验

将各组肾组织石蜡切片放置在 65℃恒温箱中烘烤 60min。按照脱蜡和水化(二甲苯 I 15min→二甲苯 II 15min→无水乙醇 I 10min→无水乙醇 II 10min→95%乙醇 5min→90%乙醇 5min→80%乙醇 5min→70%乙醇 5min→蒸馏水洗 3min)的顺序依次进行;将组织切片置于装有抗原修复液的直立湿盒,于微波炉内进行如下实验:80 火力 5min→常温 3min→60 火力 3min→室温 3min→40 火力 3min→室温 3min→20 火力 3min→冷却至室温。抗原修复结束后用 PBS 洗 5min 后甩干,用组化笔在组织周围画圈,圈内滴加 5%BSA 室温封闭 1h。在 37℃下避光孵育 5 $\mu$ mol/L

DHE 30min, 孵育结束后 PBS 洗 3min 重复 3 次, 甩干在组织上滴加含 DAPI 的抗荧光淬灭剂。盖玻片封片后在倒置荧光显微镜下观察并拍照。

#### 1.4 统计学方法

实验结果主要采用 Graphpad Prism10.0 软件进行分析, 实验均重复不少于 3 次, 结果以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Kae 对 SHR 大鼠的降压作用

血压检测结果显示, 与 Con 组相比, SHR 组大鼠的收缩压(SBP)和舒张压(DBP)明显升高, 但在给予 Kae 处理后, SHR 大鼠的收缩压和舒张压显著降低(图 1)。以上结果表明 Kae 可显著降低 SHR 大鼠的血压。

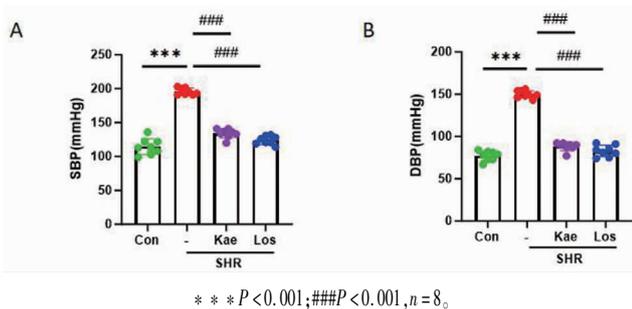
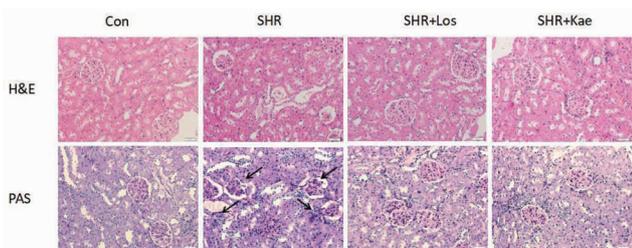


图 1 Kae 对 SHR 大鼠血压的影响

### 2.2 Kae 对 SHR 大鼠肾脏纤维化的影响

H&E 染色结果显示(图 2), 与 Con 组相比, SHR 大鼠肾脏组织出现结构紊乱、肾小球基底膜增厚、炎细胞浸润现象; 在给予 Kae 处理后, 该现象得到改善。此外, PAS 染色发现肾组织中糖原沉积现象, 结果表明 SHR 大鼠肾脏组织出现明显纤维化, 而 Kae 可以逆转该现象。



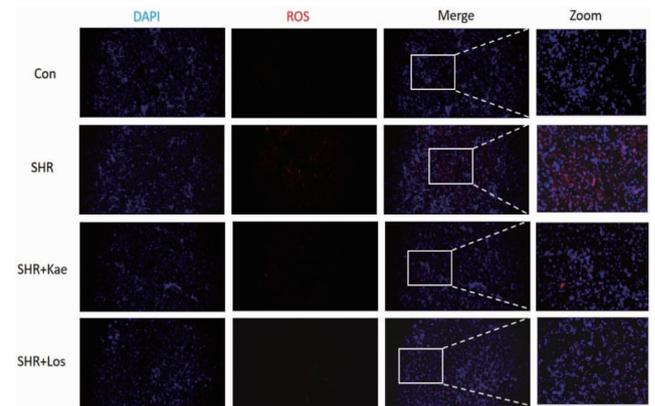
标尺: 50 $\mu$ m(黑色箭头标识病变部位)。

图 2 Kae 对 SHR 大鼠肾脏组织形态学及纤维化的影响

### 2.3 Kae 对 SHR 大鼠肾脏组织氧化应激的影响

本实验中使用超氧化物阴离子荧光探针(DHE)染色检测肾脏组织中氧化应激标志物 ROS 生成。DHE

染色结果显示: 与 Con 组相比, SHR 组大鼠肾脏组织中的 ROS 生成明显增多, 在给予 Kae 处理后, SHR + Kae 组肾脏组织中 ROS 生成显著减少(图 3)。结果表明 SHR 大鼠肾脏组织发生氧化应激, 而 Kae 可以减轻 SHR 大鼠肾脏组织中 ROS 的过度生成。

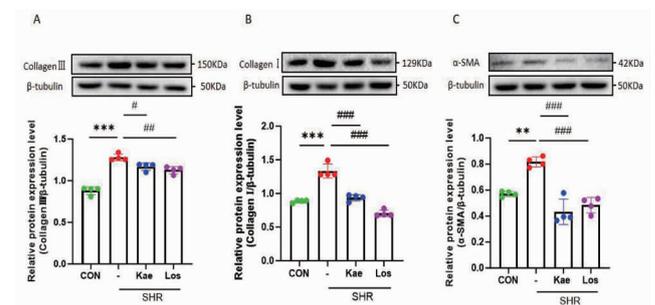


DAPI(蓝色)标记的是细胞核; ROS(红色)标记的是肾脏组织中生成的 ROS; Merge 是二者共定位图像; Zoom 为局部放大图; 标尺: 50 $\mu$ m。

图 3 Kae 对 SHR 大鼠肾脏组织中 ROS 生成的影响

### 2.4 肾组织中胶原蛋白表达的变化

采用 Western blot 检测肾脏中与纤维化密切相关的蛋白表达水平, 结果显示, 与 CON 组相比, SHR 组大鼠肾脏组织中的 Collagen I、Collagen III 和  $\alpha$ -SMA 蛋白表达显著增加; 与 SHR 组相比, 在 SHR + Kae 组大鼠肾脏中, 这三种蛋白表达出现了明显逆转(图 4)。结果表明 SHR 大鼠肾脏组织出现明显纤维化, 而 Kae 可以改善该现象。



\*  $P < 0.01$ , \*\*  $P < 0.001$ ; #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ ,  $n = 4$ 。

图 4 Kae 对 SHR 大鼠肾脏中胶原蛋白表达的影响

### 2.5 肾组织中 NRF2 蛋白表达量的变化

采用 Western blot 检测各组肾脏中 NRF2 蛋白的表达。检测结果显示, 与 CON 组相比, SHR 组大鼠肾脏组织中的 NRF2 蛋白表达明显减少(图 5)。与 SHR 组相比, SHR + Kae 组大鼠肾脏中, 该蛋白表达显著升高。

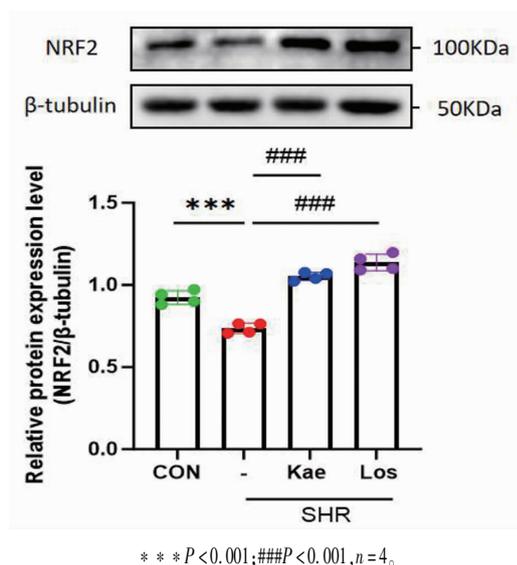


图5 Kae对SHR大鼠肾脏中NRF2蛋白表达的影响

### 3 讨论

HRD是一种以原发性高血压为主要病因的慢性肾病,HRD引发的肾损伤特征包括:肾小管损伤、肾间质纤维化和肾小球硬化。研究<sup>[2]</sup>表明,肾间质纤维化是高血压肾病的主要并发症。因此,本文通过对SHR大鼠肾组织进行H&E及PAS染色,证实高血压引发了肾纤维化;此外,在蛋白印迹实验中也检测到SHR大鼠肾组织中纤维化相关蛋白出现了显著上调的现象。

有研究<sup>[4]</sup>表明,氧化应激是各种肾损伤和疾病的病理生理学中的关键参与者。在某些条件下,过度产生的ROS不能被氧化防御系统消除或中和,从而破坏氧化还原稳态,导致氧化应激。作为NRF2的抗氧化反应介质,黄酮类化合物可提高抗氧化作用。Kae作为一种黄酮类化合物,已被证实可降低ROS、IL-12和TNF-α水平,抑制MAPK和NF-κB的表达,上调NRF2/HO-1水平,进而减少细胞凋亡,最终降低肾损伤<sup>[9-14]</sup>。在本研究中发现,SHR+Kae组大鼠肾组织中ROS生成相较于SHR大鼠组明显减少,且NRF2蛋白表达显著上调,这与前人的研究<sup>[8]</sup>结果一致。

综上所述,Kae可显著降低SHR大鼠血压,改善大鼠肾脏纤维化及氧化应激,对SHR大鼠肾组织起保护作用,其机制可能与NRF2缓解氧化应激,降低纤维化相关蛋白Collagen I、Collagen III和α-SMA表达有关。

### 参考文献:

[1] YAO M, LIAN D, WU M, et al. Isoliensinine attenuates renal fibrosis and inhibits TGF-β1/Smad2/3 signaling pathway in

spontaneously hypertensive rats [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 2749

- [2] LIU Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(12): 684
- [3] TIENDA-VAZQUEZ M A, MORREEUW Z P, SOSA-HERNÁNDEZ J E, et al. Nephroprotective plants: a review on the use in pre-renal and post-renal diseases [J]. *Plants (Basel)*, 2022, 11(6): 818
- [4] LAN X, WANG Q, LIU Y, et al. Isoliquiritigenin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by reducing oxidative stress and ameliorating mitochondrial dysfunction via activating the Nrf2 pathway [J]. *Redox Biol*, 2024, 77: 103406
- [5] ALSAWAF S, ALNUAIMI F, AFZAL S, et al. Plant flavonoids on oxidative stress-mediated kidney inflammation [J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(12): 1717
- [6] WU H, DU J, LI C, et al. Kaempferol can reverse the 5-flu resistance of colorectal cancer cells by inhibiting PKM2-mediated glycolysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3544
- [7] WANG J, FANG X, GE L, et al. Antitumor, antioxidant and anti-inflammatory activities of kaempferol and its corresponding glycosides and the enzymatic preparation of kaempferol [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197563
- [8] YUE Z, ZHANG Y, ZHANG W, et al. Kaempferol alleviates myocardial ischemia injury by reducing oxidative stress via the HDAC3-mediated Nrf2 signaling pathway [J]. *J Adv Res*, 2025, 75: 755
- [9] WANG Z, SUN W, SUN X, et al. Kaempferol ameliorates cisplatin induced nephrotoxicity by modulating oxidative stress, inflammation and apoptosis via ERK and NF-κB pathways [J]. *AMB Express*, 2020, 10(1): 58
- [10] JI X, CAO J, ZHANG L, et al. Kaempferol protects renal fibrosis through activating the BMP-7-Smad1/5 signaling pathway [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(3): 533
- [11] DABEEK W M, MARRA M V. Dietary quercetin and kaempferol: bioavailability and potential cardiovascular-related bioactivity in humans [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2288
- [12] ALKANDAHRI M Y, SADINO A, PAMUNGKAS B T, et al. Potential nephroprotective effect of kaempferol: biosynthesis, mechanisms of action, and clinical prospects [J]. *Adv Pharmacol Pharm Sci*, 2024, 2024: 8907717
- [13] SHARMA N, BISWAS S, AL-DAYAN N, et al. Antioxidant role of kaempferol in prevention of hepatocellular carcinoma [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(9): 1419
- [14] ALSHEHRI A S, EL-KOTT A F, EL-KENAWY A E, et al. The ameliorative effect of kaempferol against CdCl<sub>2</sub>-mediated renal damage entails activation of Nrf2 and inhibition of NF-κB [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(38): 57591

(收稿日期: 2025-04-08)

引文格式:黄静,刘晓珊,雷敏,等.雷公藤红素对糖尿病大鼠皮层的保护作用研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):480-483.

# 雷公藤红素对糖尿病大鼠皮层的保护作用研究\*

黄静<sup>1</sup>,刘晓珊<sup>1</sup>,雷敏<sup>1,2</sup>,郭西英<sup>1,2\*\*</sup>

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2.湖北科技学院糖尿病心脑血管病变湖北省重点实验室)

**摘要:**目的 探讨雷公藤红素(Celastrin, CEL)对糖尿病(DM)大鼠大脑皮层的保护作用。方法 高脂喂养联合链脲佐菌素(STZ, 35 mg/kg)腹腔注射构建大鼠DM模型,治疗组大鼠每天给予CEL(4 mg/kg/d)灌胃12周。条件恐惧实验评估大鼠的学习记忆能力, Nissl染色检测皮层神经元的形态和数量,免疫荧光检测大脑皮层中p-NF- $\kappa$ B表达水平, Western blot检测p38AMPK、STAT3蛋白的表达。结果 与DM组相比,CEL组大鼠大脑皮层神经元排列整齐、形态规则、无明显细胞空泡化,尼氏小体数量增多,p-NF- $\kappa$ B表达降低,且p38AMPK、STAT3蛋白表达均下调。结论 CEL保护DM大鼠大脑皮层,改善学习记忆能力,可能与p38AMPK/STAT3信号通路有关。

**关键词:**雷公藤红素;糖尿病;大脑皮层;认知功能;p38AMPK/STAT3

中图分类号:R961

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0480-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025040908



## Study on the Protective Effect of Celastrin on the Cortex of Diabetic Rats

HUANG Jing, LIU Xiao-shan, GUO Xi-ying, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the protective effect of Celastrin (CEL) on the cerebral cortex of diabetic rats. **Methods** A rat model of diabetes mellitus (DM) was established by combining a high-fat diet with an intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ, 35mg/kg). The treatment group was administered CEL (4mg/kg/day) orally for 12 weeks. The conditioned fear experiment was used to assess the rats' learning and memory abilities. Nissl staining was performed to examine the morphology and number of cortical neurons. Immunofluorescence was used to detect the expression level of p-NF- $\kappa$ B in the cerebral cortex. Western blot analysis was conducted to measure the expression of p38AMPK and STAT3 proteins. **Results** Compared with the DM group, the CEL-treated rats showed more orderly arrangement, regular morphology of cortical neurons, with no significant cell vacuolation. Additionally, the number of Nissl bodies was increased, p-NF- $\kappa$ B expression was reduced, and the expression of p38AMPK and STAT3 proteins were downregulated. **Conclusion** CEL exerts a protective effect on the cerebral cortex of DM rats and improves learning and memory abilities, which may be related to the p38AMPK/STAT3 signaling pathway.

**KEY WORDS:** Celastrin; Diabetes; Cerebral cortex; Cognitive function; p38AMPK/STAT3

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种以高血糖为特征的慢性代谢性疾病,主要由胰岛素分泌缺陷或胰岛素抵抗引起。近年来,DM患病率逐年攀升,糖尿病已成为全球公共问题。据国际糖尿病联盟(IDF)的统计,2021年全球糖尿病患者为5.366亿,预计到2045年将达到7.832亿<sup>[1]</sup>。糖尿病相关认知功能障碍是DM最严重的并发症之一,以学习记忆功能减退为主要表现,严重影响患者生活质量<sup>[2]</sup>。有研究表明,在长病程的糖尿病患者中近40%出现轻度认知功能障

碍,且2型糖尿病患者痴呆的风险更高<sup>[3]</sup>;因此,及时有效的防治DM及其并发症已成为研究的关键。

雷公藤红素(Celastrin, CEL),是一种天然五环三萜类化合物,从传统中药雷公藤根茎中提取<sup>[4]</sup>,具有多种药理作用<sup>[5-6]</sup>;近年来研究发现,CEL能够改善阿尔茨海默病小鼠的认知功能障碍,其机制与CEL抑制tau蛋白过度磷酸化和 $\beta$ -淀粉样蛋白生成有关<sup>[7]</sup>。另有研究指出,CEL能够提高db/db小鼠对葡萄糖的耐受性,促进胰岛素分泌,降低db/db小鼠的高血糖状

\* 基金项目:湖北省科技计划项目(2021DFE025);湖北省教育厅项目(BXLBX0808)

\*\* 通信作者, E-mail: gxyangela@163.com

态,改善葡萄糖稳态<sup>[8]</sup>。因此,本研究旨在通过建立稳定的糖尿病大鼠模型,探讨 CEL 对糖尿病大鼠大脑皮层神经的保护作用及其可能的作用机制,为糖尿病相关认知功能障碍的防治提供新的策略和方法。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验动物

雄性 SD 大鼠 36 只,体重 180 ~ 200g,7 ~ 8 周龄,购自北京维通利华实验动物科技有限公司[证书:SCXK(北京)2016-0006]。大鼠在温度为(22 ± 1)℃、湿度为(50 ± 10)%的 SPF 环境下,分离笼饲养,12h/12h 光/暗循环,自由饮食饮水。

### 1.2 药品和试剂

雷公藤红素(34157-83-0)购自成都 Herbpurify 公司。链脲佐菌素(STZ,S110910)购自阿拉丁科技公司(中国上海)。p38AMPK 抗体(A0227)、STAT3 抗体(A22434)均购自武汉 Abclonal 公司。抗 NeuN 抗体(66836-2-Ig)购自武汉 Proteintech 公司。Anti-phospho-NF-κB(#3033)购自美国 Cell Signaling Technology 公司。Nissl 染色液(BL999A)购自 Biosharp 公司。

### 1.3 动物实验分组

大鼠在 SPF 级动物房内正常饲料适应性喂养 1 周,随机分为 Con 和 DM 组。DM 模型组 20 只大鼠连续 2 天腹腔注射 STZ(35mg/kg),同时给予高脂饮食;Con 组 16 只大鼠腹腔注射等体积柠檬酸盐缓冲液(0.1mmol/L 柠檬酸钠,pH4.4),正常饲料喂养。最后一次腹腔注射 72h 后,以空腹血糖 ≥ 11.1mmol/L 作为小鼠 DM 造模成功的标准。造模成功后,将 STZ 注射小鼠随机分为 DM 组( $n = 10$ )和 DM + CEL 组( $n = 10$ ),柠檬酸盐缓冲液注射小鼠随机分为 Con 组( $n = 8$ )和 Con + CEL 组( $n = 8$ )。DM + CEL 组和 Con + CEL 组给予 CEL 4mg/kg 灌胃,DM 组和 Con 组分别给予等量纯水灌胃,1 次/d,连续 12 周。血糖水平由商用血糖仪(Vital Scan,中国)测量。

### 1.4 实验方法

#### 1.4.1 条件恐惧实验

条件恐惧实验是一种行为学实验,用于评估大鼠的学习记忆状态。如图 1A,将大鼠放入斯金纳箱内适应 60s 后,给予单一频率声音刺激(80 ~ 85dB,2700Hz)18s,同时予足底电击(0.8mA)2s,声音与电击同时结束,两次声音间隔为 30s,重复 3 次,3h 后重复上述实验,但两次声音间隔调整为 45s,建立条件性恐惧,并记录大鼠僵直次数和时间。恐惧消退训练则是在 24h 后将已经建立条件性恐惧的动物再次放入

斯金纳箱内,仅给予相同频率声音信号,不进行电击,两次声音间隔时间 30s,记录 5min 内僵直百分比作为短期记忆保持成绩。在恐惧消退训练后的第五天重复第一天的实验操作,记录 5min 内僵直百分比作为长期记忆保持成绩。

#### 1.4.2 免疫荧光实验

免疫荧光法检测各组大鼠脑皮层组织中 p-NF-κB 蛋白的荧光表达。随机选取同层面、同区域的脑部切片经二甲苯脱蜡、无水乙醇水化处理后进行抗原修复,用 3% 过氧化氢孵育 10min, PBS 洗涤 3 次,5% BSA 溶液封闭 30min,加入 p-NF-κB(1:1000)一抗,4℃孵育过夜。荧光二抗室温下孵育 1h, PBS 洗涤 3 次,滴加抗荧光淬灭试剂避光封片在荧光显微镜下观察并采集图像,Image J 软件分析荧光强度。

#### 1.4.3 尼氏染色实验

选取皮质组织完整的切片,在二甲苯中脱蜡 5 ~ 10min,共 3 次。然后用 0.1% 焦油紫溶液染色,约 30min 后分化,在显微镜下观察,直至出现清晰的尼氏小体。用流动水冲洗,依次(75% 乙醇溶液 → 95% 乙醇溶液 → 100% 乙醇溶液,各 1min,二甲苯透明 2 次,时间 10min)进行脱色。最后中性胶封片,显微镜下观察各组区域神经元的变化。

#### 1.4.4 Western bolt 实验

RIPA 裂解缓冲液提取脑皮层组织蛋白,样品煮沸变性后于 -20℃ 保存备用。使用等量蛋白质上样,经 10% SDS-PAGE 分离后,转移到 PVDF 膜上,在 5% 脱脂牛奶中室温封闭 1h 后,与一抗 p38AMPK、STAT3 相结合,于 4℃ 孵育过夜后,相对应的二抗室温孵育 1h。以 β-tubulin 作为内参。使用 Image J 软件对蛋白条带的相对值进行分析,比较各组蛋白表达情况。

### 1.5 统计学方法

所有数据均采用 Graphpad Prism 8 软件统计分析,结果用( $\bar{x} \pm s$ )表示。多组间的数据差异采用单因素方差(One-way ANOVA)检验分析。当  $P < 0.05$  时,所得差异视为具有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 CEL 对 DM 大鼠学习记忆能力的影响

利用条件恐惧实验测试 CEL 对 SD 大鼠学习和记忆能力的影响。结果显示,训练后(0h)即刻测试,DM 组僵直百分比明显低于其他组,表明 DM 组大鼠学习记忆能力较其他组低(图 1B)。3h 后重复上述实验(图 1C),但两次声音间隔调整为 45s,各组大鼠僵直百分比无显著性差异,表明 DM 组大鼠短时记忆恢

复。为进一步探究 CEL 对 DM 大鼠条件性恐惧的影响,24h 和第五天再次检测,以测试大鼠的长期记忆,结果显示,与 DM 组相比,Con 和 DM + CEL 组僵直百分比明显升高(图 1D、E)。以上结果表明:糖尿病组大鼠的僵直百分比明显降低,其认知功能受损;而经 CEL 治疗后,糖尿病大鼠的僵直百分比明显升高,恐惧记忆消退速度减慢,表明 CEL 能够显著改善糖尿病大鼠的认知功能且对于长期记忆障碍有缓解作用。

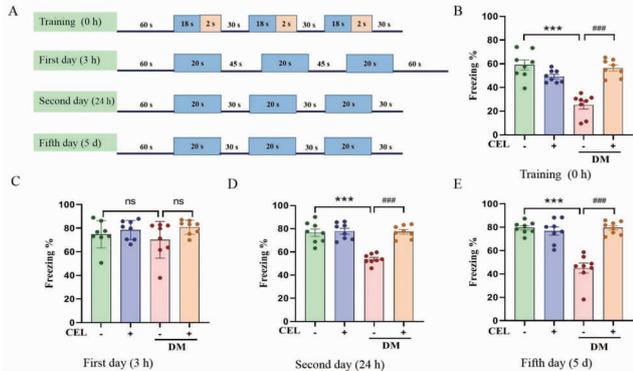


图 1 CEL 对大鼠恐惧记忆的影响

## 2.2 CEL 对 DM 大鼠皮层神经元形态结构和功能的影响

尼氏染色结果表明,Con 组皮层神经元排列整齐、结构完整、尼氏小体清晰可见且数量丰富。与 Con 组相比,DM 组皮层神经元形态不规则,细胞核固缩,出现细胞空泡化,尼氏小体数量明显较少;与 DM 组相比,CEL 处理后皮层神经元排列整齐、形态规则,无明显细胞空泡化,尼氏小体数量增多(图 2A),神经元凋亡明显减少(图 2B)。以上结果表明,CEL 可逆转 DM 大鼠皮层神经元的损伤。

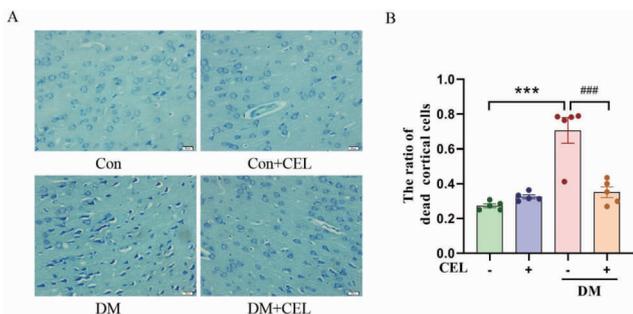


图 2 CEL 对大鼠皮层神经元的影响

## 2.3 CEL 对 DM 大鼠皮层炎症的影响

采用免疫荧光法检测 p-NF- $\kappa$ B 在神经元中的表达水平,与 Con 组相比,DM 组皮层组织中 p-NF- $\kappa$ B 表达水平显著升高,在 CEL 治疗后,p-NF- $\kappa$ B 表达水平接近正常(图 3)。

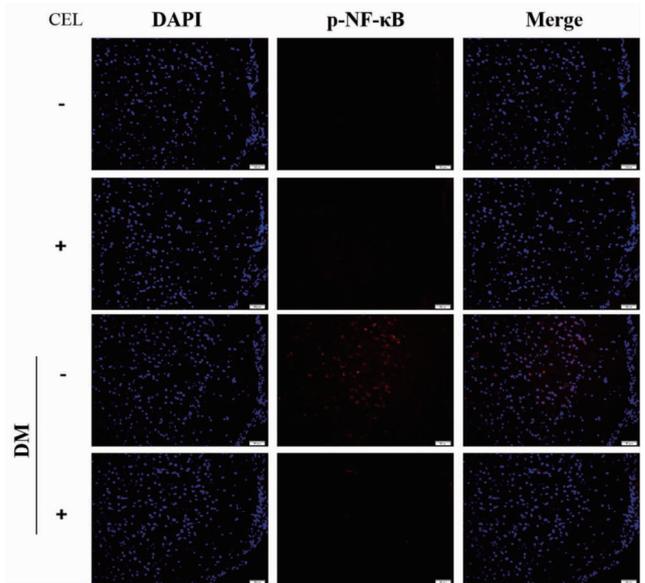


图 3 CEL 皮层组织中 p-NF- $\kappa$ B 水平的影响(标尺:50 $\mu$ m)

## 2.4 CEL 对 DM 大鼠皮层 p38AMPK、STAT3 蛋白表达量的影响

为探究 CEL 对 p38AMPK、STAT3 蛋白表达的影响,采用 Western bolt 检测相关蛋白的表达。如图 4 所示,与 Con 组相比,DM 大鼠皮层中 p38AMPK、STAT3 蛋白表达水平显著性升高;CEL 治疗后,蛋白表达均下调,差异具有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。这些结果表明,CEL 可以减轻 DM 大鼠大脑皮层炎症反应。

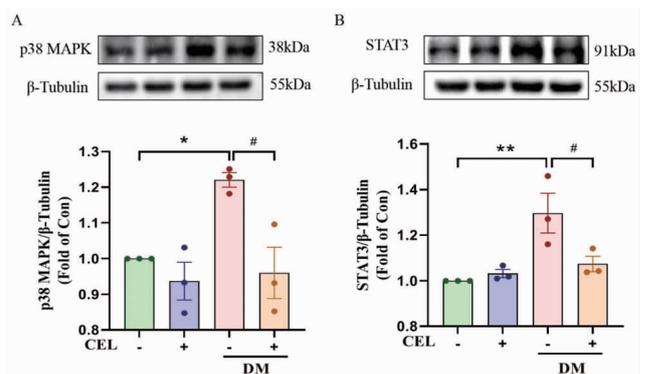


图 4 CEL 对皮层 p38AMPK/STAT3 信号通路相关蛋白的影响

### 3 讨论

认知功能障碍是糖尿病患者常见的中枢神经系统并发症之一,其发病机制尚未完全阐明。近年来,DM患病率逐年攀升,DM相关认知功能障碍发病率也逐年上升<sup>[9]</sup>。有研究表明,血糖控制对与学习记忆相关神经元动力学有显著影响,从而直接影响行为表现<sup>[10]</sup>。CEL是从传统中草药雷公藤中提取的三萜化合物,在阿尔茨海默病、肥胖和2型糖尿病临床前研究中表现出对神经退行性疾病潜在的治疗前景<sup>[11-13]</sup>。本研究通过条件恐惧实验发现,经CEL治疗后糖尿病大鼠的僵直行为明显升高,恐惧记忆消退速度减慢,表明CEL能够显著改善糖尿病大鼠的认知功能。尼氏小体是神经元胞质内的粗面内质网和游离核糖体,其数量和形态的变化可以反映神经元的代谢状态和功能状态。通过Nissl染色观察大鼠大脑皮层神经元的形态和数量,发现CEL治疗组大鼠脑组织中尼氏小体数量增多、神经元形态规则、细胞圆润,而糖尿病组神经元形态不规则、细胞扁平。这表明CEL能够保护糖尿病大鼠的皮层神经元,减少神经元的损伤。糖尿病作为一种慢性代谢性疾病,可诱发慢性炎症状态,损害中枢神经系统<sup>[14]</sup>。炎症反应是多条信号通路共同调节的结果,其中包括p38AMPK/STAT3信号通路。Yuan等<sup>[15]</sup>在探讨p38AMPK/STAT3信号通路在电针改善糖尿病大鼠学习记忆中的作用中发现,糖尿病大鼠经电针治疗后p38AMPK和STAT3蛋白及mRNA表达均显著降低,促炎性因子生成也受到抑制,进而改善糖尿病大鼠学习记忆能力。这与本研究中糖尿病组大鼠皮层中p38AMPK、STAT3蛋白表达水平显著升高,而在CEL治疗后,p38AMPK、STAT3蛋白表达均下调相一致。这表明CEL可能通过下调p38AMPK、STAT3蛋白表达,减轻炎症反应,从而减少神经元丢失,发挥神经保护作用。

综上所述,CEL能够改善糖尿病大鼠相关认知功能障碍,具有大脑皮层保护作用,其机制可能与抑制炎症p38AMPK/STAT3信号通路有关。本研究为进一步探讨糖尿病相关认知功能障碍发病机制提供了依据,也为糖尿病的防治提供了新思路。

### 参考文献:

[1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 204: 110945

- [2] MA F, ZHANG Q, SHI J, et al. Risk factors for cognitive dysfunction and glycemic management in older adults with type 2 diabetes mellitus: a retrospective study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2023, 23(1): 220
- [3] AN F, ZHAO R, XUAN X, et al. Calycosin ameliorates advanced glycation end product-induced neurodegenerative changes in cellular and rat models of diabetes-related Alzheimer's disease[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 368: 110206
- [4] 黄美春, 王继刚. 雷公藤红素的现代研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(16): 218
- [5] LI X, LIU W, JIANG G, et al. Celastrol meliorates neuronal mitochondrial dysfunction induced by intracerebral hemorrhage via targeting cAMP-activated exchange protein-1[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 11(19): e2307556
- [6] XU H, ZHAO H, DING C, et al. Celastrol suppresses colorectal cancer via covalent targeting peroxiredoxin 1[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 51
- [7] BAI X, FU R J, ZHANG S, et al. Potential medicinal value of celastrol and its synthesized analogues for central nervous system diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111551
- [8] ZHOU D, LI X, XIAO X, et al. Celastrol targets the ChREBP-TXNIP axis to ameliorate type 2 diabetes mellitus[J]. *Phyto-medicine*, 2023, 110: 154634
- [9] PEARSON-STUTTARD J, BUCKLEY J, CICEK M, et al. The changing nature of mortality and morbidity in patients with diabetes[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(3): 357
- [10] EMBURY C M, LORD G H, DRINCIC A T, et al. Differential impact of glycemic control and comorbid conditions on the neurophysiology underlying task switching in older adults with type 2 diabetes[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(12): 4976
- [11] ZHANG C, ZHAO M, WANG B, et al. The Nrf2-NLRP3-caspase-1 axis mediates the neuroprotective effects of celastrol in parkinson's disease[J]. *Redox Biol*, 2021, 47: 102134
- [12] LIU J, LEE J, SALAZAR H M A, et al. Treatment of obesity with celastrol[J]. *Cell*, 2015, 161(5): 999
- [13] XU S, FENG Y, HE W, et al. Celastrol in metabolic diseases: progress and application prospects[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167: 105572
- [14] DOU X, ZHAO L, LI J, et al. Effect and mechanism of GLP-1 on cognitive function in diabetes mellitus[J]. *Front Neurosci*, 2025, 19: 1537898
- [15] YUAN A H, CAO J P, YANG J, et al. Electroacupuncture improves learning-memory ability in diabetic rats with cognitive impairment via inhabiting proinflammatory cytokine production through p38 MAPK and STAT3 pathway[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2020, 45(8): 603

(收稿日期:2025-04-09)

引文格式:潘欣怡,周震,付晓俐,等.二甲双胍通过调控 Nur77 抑制巨噬细胞极化和炎症反应的研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):484-488.

## 二甲双胍通过调控 Nur77 抑制巨噬细胞极化和炎症反应的研究\*

潘欣怡<sup>1</sup>,周震<sup>1</sup>,付晓俐<sup>1</sup>,吴婉秋<sup>2</sup>,包永芬<sup>3</sup>,瞿利花<sup>3</sup>,单士刚<sup>3</sup>,黄丽琼<sup>4\*\*</sup>

(1. 湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁 437100;2. 湖北科技学院医学部口腔与眼视光医学院;  
3. 湖北科技学院医学部基础医学院;4. 咸宁市妇幼保健院妇产科)

**摘要:**目的 探讨二甲双胍调控巨噬细胞极化和炎症反应的作用和机制。方法 采用脂多糖(LPS)刺激巨噬细胞(RAW 264.7),以巨噬细胞作为研究模型,一共分为6组,分别为正常对照组(Con)、LPS组、LPS+二甲双胍组(2mmol/L)、LPS+二甲双胍组(10mmol/L)、LPS+二甲双胍组(50mmol/L)和LPS+二甲双胍组(100mmol/L)。在显微镜下观察各组细胞形态;CCK8测定细胞活性;ELISA检测IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 的分泌情况;Western blot检测Nur77和NF- $\kappa$ B的蛋白表达水平。结果 显微镜结果显示:与正常对照组比较,LPS组巨噬细胞激活,向M1表型极化,二甲双胍干预可改善LPS诱导的巨噬细胞损伤,使细胞形态趋于正常;CCK8结果显示:当二甲双胍的浓度为50mmol/L,处理时间为12h时,细胞活性最好;ELISA结果显示:与正常对照组相比,LPS刺激巨噬细胞后,炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 表达显著升高( $P$ 均 $<0.0001$ );加入50mmol/L二甲双胍时,炎症因子下降的最明显( $P<0.0001$ );Western blot结果显示:与正常对照组相比,LPS组中NF- $\kappa$ B蛋白表达水平显著增加( $P<0.0001$ ),Nur77蛋白表达水平显著降低( $P<0.05$ );与LPS组相比,二甲双胍组中NF- $\kappa$ B蛋白表达水平显著降低( $P<0.001$ ),Nur77蛋白表达水平显著升高( $P<0.001$ )。结论 二甲双胍能够增强巨噬细胞的抗炎能力,并通过调控Nur77影响巨噬细胞极化,从而抑制炎症反应,为靶向治疗各种炎症性疾病提供新的思路。

**关键词:**二甲双胍;Nur77;巨噬细胞;极化;炎症

中图分类号:R966

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0484-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025042406



## Metformin Inhibited Macrophage Polarization and Inflammatory Response by Regulating Nur77

PAN Xin-yi, ZHOU Zhen, HUANG Li-qiong, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the role and mechanism of metformin (Met) in regulating macrophage polarization and inflammatory responses. **Methods** Using lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW 264.7 macrophages as a model, cells were divided into six groups: normal control group (Con), the LPS group, the LPS + metformin group (2mmol/L), the LPS + metformin group (10mmol/L), the LPS + metformin group (50mmol/L), and the LPS + metformin group (100mmol/L). Cell morphology was observed under a microscope and cell viability was determined by CCK8. The secretion of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  were detected using ELISA. The protein expression levels of Nur77 and NF- $\kappa$ B were detected by Western blot. **Results** The microscopic results showed that compared with the normal control group, LPS stimulation activated macrophages and promoted polarization toward the M1 phenotype. Metformin intervention ameliorated LPS-induced macrophage damage and restored normal cell morphology. The CCK8 results showed that treatment with 50mmol/L metformin for 12 hours yielded the highest cell viability. ELISA results showed that compared with the normal control group, LPS significantly increased the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  (all  $P<0.0001$ ), which were most markedly reduced by the addition of 50mmol/L metformin ( $P<0.0001$ ). Western

\* 基金项目:湖北省科技创新示范项目(2022BCE052)

\*\* 通信作者, E-mail: huangliq1977@163.com

blot results showed that compared with the normal control group, LPS significantly upregulated NF- $\kappa$ B protein expression ( $P < 0.0001$ ) and downregulated Nur77 expression ( $P < 0.05$ ). In contrast, compared with the LPS group, metformin treatment significantly decreased NF- $\kappa$ B expression ( $P < 0.001$ ) and increased Nur77 expression ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** Metformin can enhance the anti-inflammatory ability of macrophages and affect macrophage polarization by regulating Nur77, thereby inhibiting inflammatory responses. These findings provide new ideas for targeted treatment of various inflammatory diseases.

**KEY WORDS:** Metformin; Nur77; Macrophage; Polarization; Inflammation

巨噬细胞来源于单核细胞,在免疫和炎症相关疾病(包括感染、心血管疾病、肥胖相关代谢失衡和癌症)中发挥着重要作用。巨噬细胞极化,指的是巨噬细胞在面对不同的病理生理刺激以及所处的组织环境时,产生特定表型和功能反应的过程。巨噬细胞反应通过两种不同且相互排斥的激活程序进行协调,称为经典(或 M1)和替代(或 M2)。当暴露在如脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)这类经典活化剂时,会发生极化,转变为 M1 巨噬细胞。M1 巨噬细胞与促炎性免疫反应密切相关,能够分泌一系列促炎因子,比如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6 (IL-6) 以及白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )<sup>[1]</sup>。与之相对, M2 巨噬细胞则主要发挥抗炎作用。这两种亚型在组织炎症、损伤和修复之间保持平衡<sup>[2]</sup>。此外,巨噬细胞极化的调节很有可能成为治疗慢性炎症的关键因素以及潜在的治疗靶点<sup>[3-5]</sup>。

Nur77(也称为 NR4A1、TR3 或 NGFI-B)是 NR4A 核受体亚家族的一员,该亚家族还包括 Nurr-1 (NR4A2)和 NOR-1 (NR4A3、MINOR)。研究<sup>[6]</sup>表明, NR4A 孤儿受体是活化巨噬细胞中炎症信号通路的下游效应子。Nur77 作为 NF- $\kappa$ B 信号通路的天然调节因子,发挥着重要作用,能够有效抑制炎症相关基因的表达<sup>[7]</sup>。

二甲双胍(metformin, Met)是一种合成的二甲基双胍类化合物,已被广泛用于 2 型糖尿病治疗,其多效性作用已成为研究的热点。已有的研究<sup>[8-12]</sup>表明二甲双胍可以调控巨噬细胞极化,其他研究发现 Nur77 可以调控巨噬细胞极化和炎症反应<sup>[13]</sup>,尽管二甲双胍具有改善炎症的潜力,但对巨噬细胞极化调节的影响及其抗炎作用机制仍有待阐明。本研究旨在深入了解二甲双胍对 LPS 诱导的巨噬细胞极化的影响,并基于 Nur77 探讨其抑制巨噬细胞炎症反应的可能机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料和仪器

巨噬细胞系(批号:CL-0190)和 RAW 264.7 细胞专用培养基(批号:CM-0190)购自普诺赛生物科技有

限公司。二甲双胍盐酸盐,97%(批号:M107827)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。LPS(批号:L2880-10MG)购自美国 Sigma 公司。 $\beta$ -Actin(批号:GB11001-100)购自武汉赛维尔生物科技有限公司。Nur77 抗体(批号:DF7850)购自 Affinity Biosciences 公司。NF- $\kappa$ B 抗体(批号:A1965)、p-NF- $\kappa$ B 抗体(批号:AP0124)和 HRP 标记的二抗(批号:AS014)购自武汉爱博泰克生物科技有限公司。电泳仪(批号:10104002)购自韦克斯科技(北京)有限公司。荧光显微镜(批号:IX73)购自日本 Olympus 公司。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 细胞培养及分组

巨噬细胞用 RAW 264.7 细胞专用培养基,置于 37 $^{\circ}$ C、5%的 CO<sub>2</sub> 环境中培养,分为正常对照组(不加药物, Con 组)、LPS 组、LPS + 二甲双胍(2、10 和 50mmol/L)联合干预组。LPS 和二甲双胍使用浓度参照文献<sup>[14-15]</sup>。先加入二甲双胍培养 1h,再加入 LPS 培养 12h。

#### 1.2.2 细胞活性检测

将巨噬细胞以  $1 \times 10^4$  个/mL 的密度接种于 96 孔板,然后根据细胞分组加入相应的药物,使用 CCK8 试剂盒检测各组细胞活性,利用酶标仪对 450nm 吸收光谱(A450)展开检测,最后依据检测数据计算细胞活度值。评估二甲双胍对 LPS 诱导的细胞损伤的保护效果。

#### 1.2.3 ELISA 实验

采用酶联免疫吸附法测定浓度。实验步骤如下:从冰箱中取出解冻并取上清,稀释标准溶液,在 96 孔加入适量检测缓冲液,分别加入标准溶液和样品,加入检测抗体后进行封板,混匀后在 37 $^{\circ}$ C 孵育 2h,结束后弃液,然后洗板 6 次,加入 100 $\mu$ m 的板液,再次进行封板孵育,结束后洗板 6 次,然后加入 100 $\mu$ L TMB, 37 $^{\circ}$ C 避光孵育 20min,再加入适量反应结束液,使用酶标仪检测 A450 处 OD 值,根据数据计算回归方程,计算浓度。

#### 1.2.4 Western blot 实验

提取巨噬细胞蛋白样品,采用 10% SDS-PAGE 电泳进行分离、转膜,用 5% 脱脂奶粉封闭 2h,然后一抗

4℃过夜(Nur77、NF-κB、p-NF-κB和β-Actin的稀释浓度均为1:1000)。第2天使用TBST洗涤3遍后,在室温下与HRP标记的二抗进行孵育(二抗稀释浓度为1:5000),时长为1h。接着再次用TBST洗涤3遍,进行显影操作。最后利用凝胶成像分析仪观察记录,并使用Image Lab软件进行定量分析。

### 1.3 统计学方法

采用GraphPad Prism 5.0软件对数据进行分析,数据组之间的显著性差异分析采用 $t$ 双侧检验方法,当 $P < 0.05$ 时,认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 二甲双胍对巨噬细胞活性的影响

采用不同浓度(0、2、10、50和100mmol/L)的二甲双胍检测巨噬细胞活性。结果表明:与正常对照组比较,当二甲双胍的浓度为0、2、10和50mmol/L时,细胞活性几乎无变化;而当二甲双胍的浓度达到100mmol/L时,细胞活性则显著下降( $P < 0.0001$ ),用二甲双胍在不同的时间点检测巨噬细胞活性,时间分别为0、3、6、12和24h。结果表明时间为0、3、6和12h时,细胞活性没有明显变化;当时间为24h时,细胞活性则明显下降( $P < 0.0001$ )。见图1。

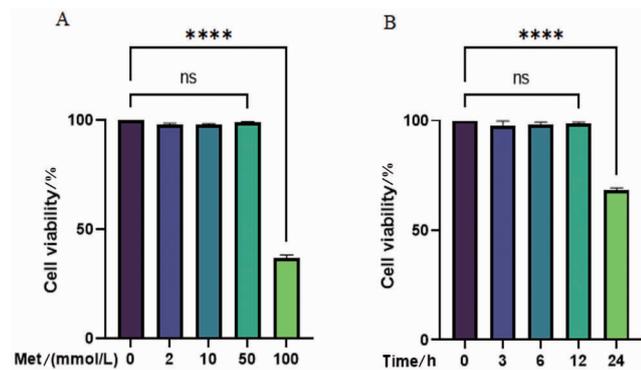


图1 CCK8检测巨噬细胞活性

### 2.2 二甲双胍对LPS诱导的巨噬细胞形态的影响

结果表明:正常对照组巨噬细胞未激活,其细胞呈圆形且饱满;而在受到LPS刺激后,巨噬细胞被激活,此时细胞形状变为不规则,并且出现大量触须;加入低剂量二甲双胍后,触须数量减少,触须长度缩短,不规则细胞数量减少,部分细胞形态恢复;高剂量二甲双胍干预后可使大部分细胞形态趋近于正常。结果表明,细胞形态变化可直观看出来二甲双胍对LPS损

伤的细胞保护作用,能有效抑制巨噬细胞向M1型转化。见图2。

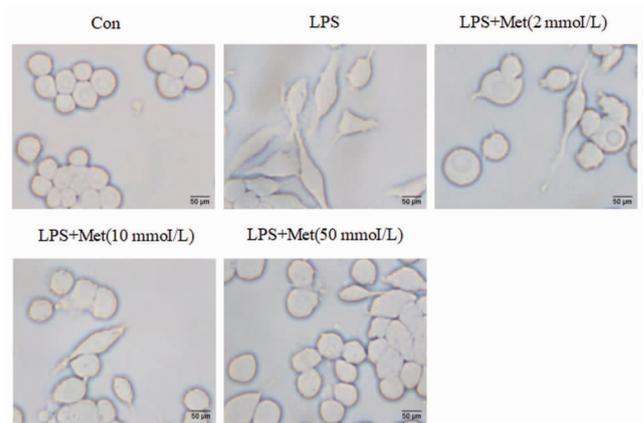


图2 二甲双胍对LPS诱导的巨噬细胞形态变化

### 2.3 二甲双胍对LPS诱导的炎症细胞因子生成的影响

ELISA实验结果显示:与正常对照组相比,LPS刺激巨噬细胞后,炎症因子IL-1β、IL-6和TNF-α表达显著升高( $P < 0.0001$ )。巨噬细胞被LPS刺激后,再分别加入2、10和50mmol/L二甲双胍,与LPS组相比,这些炎症因子的表达水平下降,其中加入50mmol/L二甲双胍时,炎症因子的下降幅度最为显著( $P < 0.0001$ )。提示二甲双胍对LPS所致的炎症反应具有抑制效果。见图3。

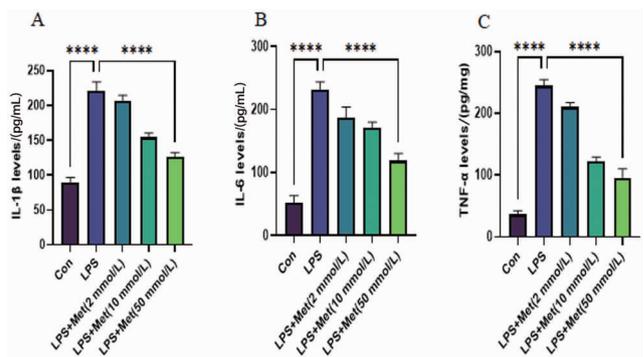


图3 二甲双胍对LPS诱导的炎症细胞因子生成的影响

### 2.4 二甲双胍对LPS诱导的巨噬细胞中NF-κB和Nur77相关蛋白表达的影响

Western blot实验结果显示:与正常对照组相比,LPS组中NF-κB(p-p65)蛋白表达水平明显增加( $P < 0.0001$ ),而Nur77蛋白表达水平明显降低( $P < 0.05$ );与LPS组相比较,LPS+50mmol/L二甲双胍干预组中NF-κB蛋白表达水平明显降低( $P < 0.001$ ),而Nur77

蛋白表达水平明显升高( $P < 0.001$ )。见图4。

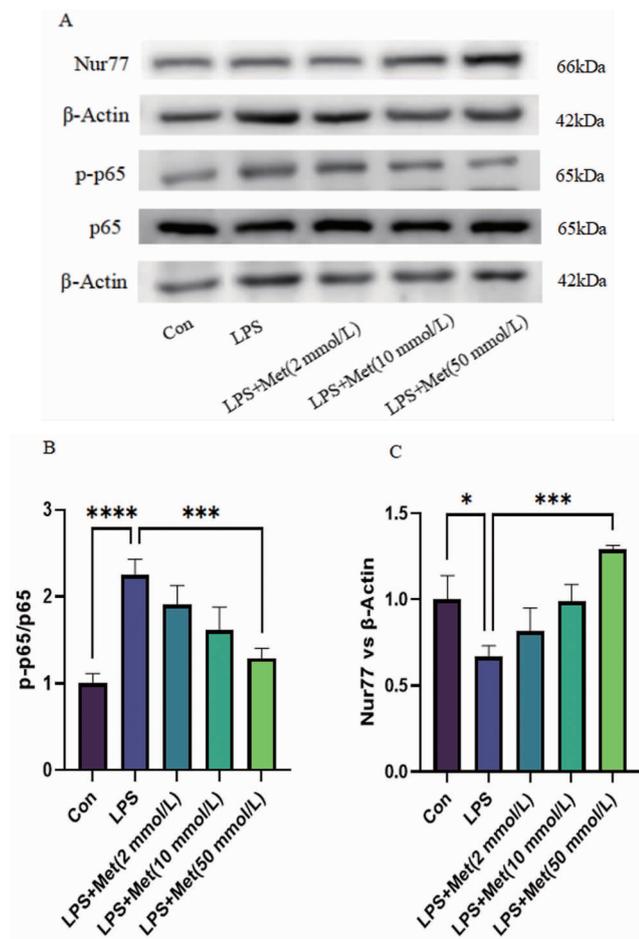


图4 二甲双胍对LPS诱导的巨噬细胞中NF-κB和Nur77相关蛋白表达的影响

A. 蛋白表达条带图; B. p-p65/p65水平相对表达量; C. Nur77蛋白相对表达量; \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.001$ ; \*\*\*  $P < 0.0001$ ;  $n = 3$ 。

### 3 讨论

二甲双胍作为一种胍的合成衍生物,在全球范围内,成为治疗2型糖尿病的常用药物<sup>[16-17]</sup>。二甲双胍主要通过减少肝纤维化、改善外周胰岛素敏感性以及增强葡萄糖摄取等方式来降低血糖水平。除了降血糖作用外,二甲双胍在多囊卵巢综合征、心血管保护、抗肿瘤作用、抗衰老和延长寿命、非酒精性脂肪肝、神经退行性疾病等领域展现出广泛的应用前景<sup>[18]</sup>。它已被证明可以减少内皮功能障碍,降低心血管发病率,具有抗炎特性,甚至可以防止认知能力下降<sup>[19-22]</sup>。一些先前的研究表明二甲双胍可能在体外抑制促炎因子的表达,并在体内改善炎性损伤<sup>[23]</sup>。大量证据表明,二甲双胍可减弱各种细胞类型(包括内皮细胞和人血管平滑肌细胞)中的促炎反应,改善巨噬细胞活化<sup>[24-25]</sup>。在内皮细胞中,二甲双胍具备抑制NF-κB

活化的作用,从而减弱各种促炎细胞粘附分子的诱导<sup>[26]</sup>。因此,确定二甲双胍靶向的炎症途径以全面了解该药物的作用机制是至关重要的。

Nur77是核受体超家族的一个单独成员。如今,越来越多的证据显示,它与炎症的调节密切相关<sup>[13]</sup>,主要通过抑制NF-κB信号通路来对炎症反应加以控制<sup>[27]</sup>。在以往的研究当中,巨噬细胞和单核细胞中的TNF-α以及LPS等几种炎症刺激物能够快速诱导Nur77的产生<sup>[28-29]</sup>。除了其转录调节外,它还通过非转录调节参与各种生物过程,例如与巨噬细胞结合。p-p65是NF-κB激活的关键形式,其磷酸化修饰直接调控NF-κB的转录活性和功能。两者关系可概括为:NF-κB的激活依赖于p65亚基的磷酸化(p-p65),而p-p65的水平动态反映了NF-κB信号通路的激活状态。为了探讨NF-κB通路是否参与二甲双胍逆转LPS对巨噬细胞极化的作用,采用LPS(500ng/mL)和二甲双胍(50mmol/L)处理巨噬细胞,结果证实了二甲双胍的存在能够抑制LPS诱导的巨噬细胞中NF-κB的活化,并减少了NF-κB p65磷酸化。

本研究的难点主要集中在以下几个方面:①机制通路层面的难点(核心难点),其中包括上游信号通路的复杂性、Nur77作用机制的多样性和细胞类型与刺激环境依赖性。②技术方法层面的难点,其中包括Nur77蛋白检测的挑战、功能获得与功能缺失实验的复杂性和巨噬细胞异质性与极化状态评估。③转化应用层面的难点,其中包括剂量效应与临床相关性、组织与细胞特异性和个体差异与疾病异质性。本研究中出现的问题,Nur77的检测难题:Nur77是即刻早期基因,其表达可能瞬时而微弱,难以捕捉。解决方案:需精确设计药物处理和时间梯度实验,找到Nur77表达变化的峰值时间点。Western blot抗体质量至关重要,需选择高特异性抗体并通过阳性/阴性对照验证。

综上所述,二甲双胍通过调控Nur77抑制NF-κB的激活,从而抑制巨噬细胞炎症反应,为探讨二甲双胍抑制巨噬细胞炎症反应及其作用机制提供了新思路。

### 参考文献:

- [1] CUI L, LIU Y, HU Y, et al. Shexiang Tongxin Dropping Pill alleviates M1 macrophage polarization-induced inflammation and endothelial dysfunction to reduce coronary microvascular dysfunction via the Dectin-1/Syk/IRF5 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 316:116742
- [2] HU Q, LYON C J, FLETCHER J K, et al. Extracellular vesicle activities regulating macrophage- and tissue-mediated injury and repair responses[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(6):1493
- [3] ZHAO M, QIAO C, CUI Z, et al. Moluodan promotes DSS-in-

- duced intestinal inflammation involving the reprogram of macrophage function and polarization [ J ]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 320: 117393
- [4] LUO P, DU M, SUN Q, et al. IL-38 suppresses macrophage M1 polarization to ameliorate synovial inflammation in the TMJ via GLUT-1 inhibition [ J ]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110619
- [5] JIANG X, SUN J, GUO S, et al. Elsholtzia bodinieri Vaniot ameliorated acute lung injury in mice by regulating pyroptosis, inflammation, oxidative stress and macrophage polarization [ J ]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116232
- [6] AO M, ZHANG J, QIAN Y, et al. Design and synthesis of adamantyl-substituted flavonoid derivatives as anti-inflammatory nur77 modulators; compound B7 targets Nur77 and improves LPS-induced inflammation in vitro and in vivo [ J ]. *Bioorg Chem*, 2022, 120: 105645
- [7] KURAKULA K, VOS M, LOGIANTARA A, et al. Nuclear receptor Nur77 attenuates airway inflammation in mice by suppressing NF-kappaB activity in lung epithelial cells [ J ]. *J Immunol*, 2015, 195(4): 1388
- [8] SHEN W, WANG Q, SHEN G, et al. Regulation of macrophage polarization by metformin through inhibition of TLR4/NF-kappaB pathway to improve pre-eclampsia [ J ]. *Placenta*, 2025, 160: 89
- [9] LAI X, LIU B, WAN Y, et al. Metformin alleviates colitis-associated colorectal cancer via inhibition of the TLR4/MyD88/NFkappaB/MAPK pathway and macrophage M2 polarization [ J ]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 144: 113683
- [10] ZHOU Z, LUO G, LI C, et al. Metformin induces M2 polarization via AMPK/PGC-1alpha/PPAR-gamma pathway to improve peripheral nerve regeneration [ J ]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(5): 3778
- [11] JAFARZADEH S, NEMATI M, ZANDVAKILI R, et al. Modulation of M1 and M2 macrophage polarization by metformin; Implications for inflammatory diseases and malignant tumors [ J ]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 151: 114345
- [12] FAN S, ZHANG C, SUN X, et al. Metformin enhances osteogenic differentiation of BMSC by modulating macrophage M2 polarization [ J ]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 20267
- [13] GARABUCZI E, TARBAN N, FIGE E, et al. Nur77 and PPARgamma regulate transcription and polarization in distinct subsets of M2-like reparative macrophages during regenerative inflammation [ J ]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1139204
- [14] WEST M A, KOONS A. Endotoxin tolerance in sepsis; concentration-dependent augmentation or inhibition of LPS-stimulated macrophage TNF secretion by LPS pretreatment [ J ]. *J Trauma*, 2008, 65(4): 893
- [15] KIM H I, LEE J S, KWAK B K, et al. Metformin ameliorates lipotoxic beta-cell dysfunction through a concentration-dependent dual mechanism of action [ J ]. *Diabetes Metab J*, 2019, 43(6): 854
- [16] YANG Y, ZHANG X, ZHANG Y, et al. Metformin treatment improves depressive symptoms associated with type 2 diabetes; a 24-week longitudinal study [ J ]. *J Affect Disord*, 2024, 365: 80
- [17] NABRDALIK K, DROZDZ K, KWIENDACZ H, et al. Clinical trial: probiotics in metformin intolerant patients with type 2 diabetes ( ProGasMet ) [ J ]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115650
- [18] LIU P, PAN Y, SONG Y, et al. Association of metformin exposure with low risks of frailty and adverse outcomes in patients with diabetes [ J ]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 65
- [19] SALVATORE T, PAFUNDI P C, GALIERO R, et al. Can metformin exert as an active drug on endothelial dysfunction in diabetic subjects? [ J ]. *Biomedicines*, 2020, 9(1): 3
- [20] SALVATORE T, GALIERO R, CATURANO A, et al. Effects of metformin in heart failure; from pathophysiological rationale to clinical evidence [ J ]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1834
- [21] SALVATORE T, PAFUNDI P C, GALIERO R, et al. Metformin; a potential therapeutic tool for rheumatologists [ J ]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(9): 234
- [22] SALVATORE T, PAFUNDI P C, MORGILLO F, et al. Metformin; an old drug against old age and associated morbidities [ J ]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 160: 108025
- [23] FENG Y Y, WANG Z, PANG H. Role of metformin in inflammation [ J ]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(1): 789
- [24] AREFIN A, GAGE M C. Metformin, empagliflozin, and their combination modulate ex-vivo macrophage inflammatory gene expression [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4785
- [25] JIANG K, HE Q, WANG C, et al. Metformin inhibited GS-DME to suppress M2 macrophage pyroptosis and maintain M2 phenotype to mitigate cisplatin-induced intestinal inflammation [ J ]. *Biomedicines*, 2024, 12(11): 2526
- [26] DJEBRI N C, ZOUDJI S, MESSAOUD A, et al. Metformin inhibits NF-kappaB p65/RelA-NLRP3 inflammasome-IL-1beta axis, attenuates lipid droplet accumulation, and reprograms CD14/CD16 expression in monocytes exposed to colorectal tumor-conditioned medium [ J ]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 164: 115299
- [27] TIAN H, CHEN F, WANG Y, et al. Nur77 prevents osteoporosis by inhibiting the NF-kappaB signalling pathway and osteoclast differentiation [ J ]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(8): 2163
- [28] ZHU F, MA J, LI W, et al. The orphan receptor Nur77 binds cytoplasmic LPS to activate the non-canonical NLRP3 inflammasome [ J ]. *Immunity*, 2023, 56(4): 753
- [29] ZHANG Q, HUANG Y, GONG C, et al. Dexmedetomidine attenuates inflammation and organ injury partially by upregulating Nur77 in sepsis [ J ]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(6): e883

引文格式: 贾宏玉, 宋晨晨, 杨君娴, 等. 芹菜素抑制 Ang II 诱导心肌成纤维细胞胶原蛋白合成机制研究[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2025, 39(6): 489-493.

# 芹菜素抑制 Ang II 诱导心肌成纤维细胞 胶原蛋白合成机制研究\*

贾宏玉<sup>1,2</sup>, 宋晨晨<sup>1,2</sup>, 杨君娴<sup>1,2</sup>, 阚洪爽<sup>1,2</sup>, 王平芳<sup>1,2</sup>, 杨晓松<sup>1,2</sup>, 陈红光<sup>1,2\*\*</sup>

(1. 湖北科技学院医学部药学院, 湖北 咸宁 437100; 2. 糖尿病心脑血管病湖北省重点实验室)

**摘要:**目的 探讨芹菜素(Api)调控震颤基因 quaking(QKI)表达对血管紧张素 II(Ang II)诱导小鼠心肌成纤维细胞(MCFs)胶原蛋白合成的影响。方法 Api 预处理 1h 或腺病毒 Ad\_QKI 感染 MCFs 12h 后,再补充 Ang II 继续培养 24h; Western blot 检测 MCFs 中 Col I/III 蛋白以及 QKI 蛋白表达情况; CCK-8 试剂盒检测细胞活力。结果 1 μmol/L 的 Ang II 显著增加 MCFs 内 Col I ( $P < 0.01$ ) 和 Col III ( $P < 0.001$ ) 蛋白合成,而 QKI 蛋白表达显著下降 ( $P < 0.05$ ); 腺病毒 Ad\_QKI 感染 MCFs 上调 QKI 蛋白表达显著抑制 Ang II 诱导 Col I 和 Col III 蛋白表达; 10 μmol/L 浓度的 Api 处理或 QKI 的过表达均能显著抑制 Ang II (1 μmol/L) 诱导 MCFs 细胞活力的增加; 与此同时, Api 不仅抑制 Ang II (1 μmol/L) 诱导 MCFs 细胞 Col I 和 Col III 蛋白表达, 而且还能减轻 Ang II 诱导 QKI 的表达下调。结论 Api 可促进 QKI 的表达, 减轻 Ang II 诱导的 MCFs 细胞活力增加及 Col I 和 Col III 蛋白合成。

**关键词:** 芹菜素; QKI; 血管紧张素 II; 胶原蛋白合成; 心肌成纤维细胞

中图分类号: R965

文献标识码: A

文章编号: 2095-4646(2025)06-0489-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2025041515



## Apigenin Inhibits Ang II induced Collagen Synthesis in Cardiac Fibroblasts by Regulating QKI Expression

JIA Hong-yu, SONG Chen-chen, CHEN Hong-guang, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the effects of apigenin (Api) regulating of tremor gene quaking (QKI) expression on angiotensin II (Ang II) induced collagen synthesis in mouse myocardial fibroblasts (MCFs). **Methods** MCFs were pretreated by Api for 1h or infected with adenovirus Ad\_QKI for 12h, followed by Ang II supplementation and culture for another 24 h. Western blot was used to detect the expression of Col I/III proteins and QKI proteins in MCFs. Cell viability was detected by CCK-8 kit. **Results** 1 μmol/L Ang II significantly increased the synthesis of Col I ( $P < 0.01$ ) and Col III ( $P < 0.001$ ) proteins and significantly decreased the expression of QKI proteins in MCFs ( $P < 0.05$ ). Adenovirus Ad\_QKI infection of MCFs upregulated QKI protein expression and significantly inhibited Ang II induced Col I and Col III protein expression. Api treatment at a concentration of 10 μmol/L or overexpression of QKI could significantly inhibit the increase in the viability of MCFs cells induced by Ang II (1 μmol/L). Furthermore, Api not only inhibited the expression of Col I and Col III proteins induced by Ang II (1 μmol/L) in MCFs, but also attenuated the down-regulation of QKI protein expression induced by Ang II (1 μmol/L). **Conclusion** Api promotes QKI expression and alleviates the increase induced by Ang II in the viability of MCFs and the synthesis of Col I and Col III proteins.

**KEY WORDS:** Apigenin; Quaking; Angiotensin II; Collagen synthesis; Cardiac fibroblast

心肌纤维化是心肌病的早期病理特征, 主要表现为心肌组织胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度累积与高度交联, 比如胶原蛋白 I 和 III 过度的累积与

交联, 常见于高血压、心肌梗死、糖尿病性心肌病等的心肌组织<sup>[1]</sup>, 从而引起心脏收缩和舒张功能障碍, 最终导致心律失常和心力衰竭等严重心肌病的发生<sup>[2]</sup>。

\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82073852); 咸宁市自然科学基金(2023ZRKX086); 湖北科技学院糖尿病心脑血管病湖北省重点实验室糖尿病专项(2024TNB01); 教育部产学合作协同育人项目(231107604083103)

\*\* 通信作者, E-mail: 94479558@qq.com

震颤基因 quaking (QKI) 是一种 RNA 结合蛋白,属于信号转导和 RNA 激活家族成员,通过靶向 RNA 代谢调控基因表达<sup>[3]</sup>,在心脏的发育和功能稳态维持中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。芹菜素 (apigenin, APi) 是一种天然黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化<sup>[5]</sup>、抗纤维化<sup>[6]</sup>及抗心肌肥大<sup>[7]</sup>等作用。

本研究以血管紧张素 II (angiotensin, Ang II) 诱导小鼠心肌成纤维细胞 (mouse cardiac fibroblasts, MCFs) 胶原蛋白合成为模型,旨在评价 APi 对 MCFs 胶原蛋白合成和 QKI 蛋白表达的影响,探讨 QKI 在 APi 抑制 Ang II 诱导 MCFs 细胞胶原蛋白合成中的作用,为心肌纤维化的防治提供潜在的新靶点,为 APi 的临床应用提供理论依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验材料

#### 1.1.1 试剂

腺病毒过表达载体 Ad\_QKI (购自上海禾元生物科技有限公司); APi (分子质量 270.24, 纯度 > 98%) 购自大连美仑生物技术有限公司; 二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 购自 Mp biomedical 公司; RPMI 1640 培养基购自 Thermo Fisher Scientific (Waltham, USA); 胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 购自美国 Gibco 公司; 胰酶消化液 (含 0.25% EDTA)、RIPA (强) 裂解液 (MA0151)、蛋白酶抑制剂 (phenylmethanesulfonyl fluoride, PMSF)、蛋白酶抑制剂混合物 (MB2678)、飞克特超敏 ECL 液 (MA0186)、Western 一抗稀释液 (MB9881) 均购自大连美仑生物技术有限公司; 青霉素-链霉素溶液 100 × (2305260317) 购自上海碧云天生物技术有限公司。BCA 蛋白定量/浓度测定试剂盒 (MA0082) 和 CCK-8 试剂盒均来自科瑞生物技术有限公司 (武汉); 抗 I 型胶原 (A1352)、抗 III 型胶原 (A0817) 购自武汉科瑞生物科技有限公司;  $\alpha$ -tubulin (AC007) 购自爱博泰克生物 (ABclonal); QKI (DF12715) 购自美国 Affinity Biosciences 公司; FITC 标记山羊抗兔 (KR0011)。

#### 1.1.2 仪器

凝胶成像系统 (美国 Bio-Rad 生物技术有限公司); CO<sub>2</sub> 培养箱 (赛默飞世尔科技有限公司); 倒置荧光显微镜 OLYMPUS IX73 (上海普赫光电科技有限公司); 电子天平 (德国 Sartorius 科技有限公司)。

## 1.2 方 法

### 1.2.1 MCFs 培养

小鼠心肌成纤维细胞购自北纳生物

(BNCC340098), 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 培养箱条件下, 在含 10% 胎牛血清和 1% 青霉素-链霉素的 RPMI 1640 培养基中培养。

### 1.2.2 细胞培养与腺病毒感染

当 MCFs 细胞融合度达 80% ~ 90% 时开始传代培养。处于对数生长期的 MCFs 细胞接种于 6 孔细胞培养板内, 当细胞密度达到 50% ~ 60% 时进行药物处理或腺病毒感染 (每组设置 3 个复孔)。

细胞实验①细胞分为 5 组: 不同浓度 Ang II (0、0.25、0.5、1、2  $\mu$ mol/L) 处理 MCFs 24h 后收集细胞, 提取总蛋白进行表达分析。

细胞实验②腺病毒感染 MCFs 前弃去旧的培养基, 取 2  $\mu$ L Ad\_vector/2  $\mu$ L Ad\_QKI 加入到 2mL RPMI1640 完全培养基中, 轻轻吹打混匀, 以 2mL/well 加入到对应的组别当中, 加入时应均匀缓慢, 然后将 6 孔板置于 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 条件下培养 12h 后弃去培养基, 每组分别给 2mL/well 完全培养基, 模型组和干预组分别给对应孔中加入 1  $\mu$ L/well 母液为 2  $\mu$ mol/L 的 Ang II 溶液, 使每孔 Ang II 的终浓度为 1  $\mu$ mol/L, 继续培养 24h, 弃去培养基用于后续实验或放置于超低温冰箱暂时保存。实验分为 4 组: 正常对照组 (CON), 模型组 (Ang II), QKI 过表达组 (Ad\_QKI), QKI 干预组 (Ad\_QKI + Ang II)。

细胞实验③按照上述的方法接种细胞于 6 孔板内培养 24h 后, APi (10  $\mu$ mol/L) 预处理 MCFs 细胞 1h 后, 补充 Ang II 刺激细胞 24h, 再进行后续实验。细胞分为 4 组: 空白对照组 (CON 组)、Ang II 1  $\mu$ mol/L 组、APi 10  $\mu$ mol/L、APi 10  $\mu$ mol/L + Ang II 1  $\mu$ mol/L 组。

### 1.2.3 细胞活力测试 CCK8

APi 溶解于 DMSO 中, Ang II 溶解于 ddH<sub>2</sub>O 中, 均在 -20℃ 下临时保存, 在 -80℃ 下长期保存。对数生长期 MCFs 以 4000 个/孔的密度接种于 96 孔板。培养过夜后, 细胞按以下方案分组给药培养。第一组实验考察 QKI 过表达对 Ang II 诱导小鼠心肌成纤维细胞活力的影响, 将 MCFs 细胞分为对照组 (RPMI 1640 培养基)、Ang II 组 (1  $\mu$ mol/L)、QKI 过表达组和 QKI 过表达组 + Ang II 造模组; 第二组实验评价 APi 对 Ang II 诱导的 MCFs 增殖的影响。将其分为对照组 (RPMI 1640 培养液)、DMSO 组 (1% DMSO) 和 Ang II (1  $\mu$ mol/L) 加不同浓度 APi (0、1.25、2.5、5 和 10  $\mu$ mol/L)。处理 24h 后, 在每孔中加入 10% 的 CCK-8 溶液, 在黑暗中孵育 1 ~ 2h。然后使用多功能微孔板检测系统 (BioTek Synergy2, USA) 在 450nm 处测量每孔的光密度 (optical density, OD)。细胞活力计算公式为: 细胞活力 = [A(药物处理) - A(空白)] / [A(0 + 药

物)-A(空白)] × 100%。

### 1.2.4 蛋白免疫印迹分析

培养结束之后,吸出培养基,每孔内加入 RIPA 裂解液裂解细胞,用细胞刮刀刮取细胞并收集混液,冰浴 20~25min 后,4℃ 条件下 12 000 × g 离心 15min,收集蛋白上清液,采用 BCA 法测定蛋白浓度;取 30μg 总蛋白量进行 SDS-PAGE 电泳,电泳结束后采用湿转法将蛋白转至 PVDF 膜,5% 脱脂牛奶封闭 1h 后,去除脱脂牛奶,更换为一抗(1:1000)溶液 4℃ 孵育过夜, TBST 洗膜 3 次,每次 7min,二抗(1:10 000)溶液室温孵育 1h,继续用 TBST 洗膜 3 次,每次 7min,超敏发光试剂浸泡后,用凝胶成像仪(BioRad)曝光拍照。

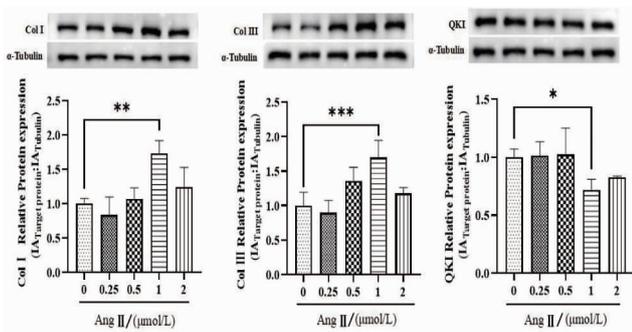
### 1.3 统计学方法

实验数据用( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计学分析,根据两组均数或多组均数性质的不同,分别选择独立样本 *t* 检验或 one-way ANOVA 检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Ang II 对 MCFs 细胞胶原蛋白和 QKI 蛋白表达的影响

结果如图 1 所示,与正常对照组比较,在分别给予 0.25、0.5、1、2μmol/L 的 Ang II 干预情况下,MCFs 内 Col I 和 Col III 蛋白表达出现了不同程度的增加,其中 Ang II 浓度为 1μmol/L 时 MCFs 内 Col I ( $P < 0.01$ ) 和 Col III ( $P < 0.001$ ) 蛋白表达达峰值,QKI 蛋白表达下调最明显( $P < 0.05$ )。而在 Ang II 浓度增至 2μmol/L 时,MCFs 内 Col I/III 蛋白表达开始减少。以上结果表明,Ang II 浓度在 1μmol/L 时促进 Col I/III 蛋白的表达上调最显著,此时 QKI 的表达显著下调,QKI 的表达可能与胶原蛋白合成密切相关,后续实验的 Ang II 均采用 1μmol/L 浓度。

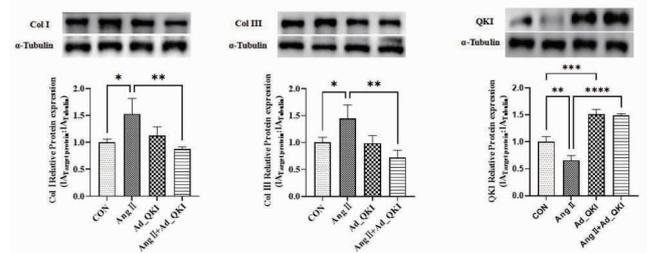


\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ ,  $n = 3$

图 1 不同浓度梯度 Ang II 诱导 MCFs 胶原蛋白合成及 QKI 蛋白表达的情况

### 2.2 QKI 过表达抑制 Ang II 诱导 MCFs 胶原蛋白合成

Western blot 检测结果如图 2 所示,与正常对照组相比,Ang II 组中 Col I/III 蛋白的表达显著增加( $P < 0.05$ ),而 QKI 蛋白水平显著下降( $P < 0.01$ );感染腺病毒 Ad\_QKI 后,与正常对照组相比,Col I/III 蛋白的表达水平均没有显著变化,QKI 蛋白表达显著增加;与 Ang II 组相比较,Ad\_QKI + Ang II 组中 Col I ( $P < 0.01$ )/III ( $P < 0.001$ ) 显著下降( $P < 0.01$ ),QKI 蛋白水平明显提高( $P < 0.001$ ),以上结果表明 QKI 过表达抑制 Ang II 诱导 MCFs 胶原蛋白合成。

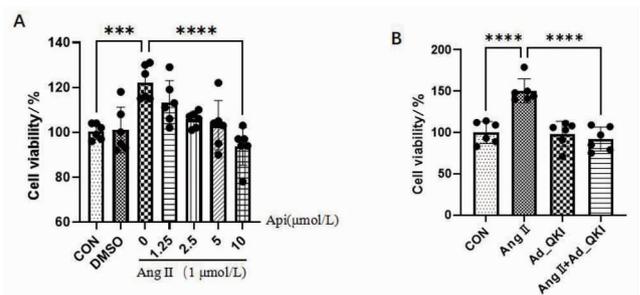


\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ ,  $n = 3$

图 2 QKI 过表达在各组小鼠心肌成纤维细胞胶原蛋白 I/III 及 QKI 蛋白的表达情况

### 2.3 APi 及 QKI 过表达对 MCFs 活力的影响

采用 CCK-8 试剂盒评价 APi 及 QKI 过表达对 MCFs 活力的影响。如图 3A 所示,与正常对照组相比较,在 1μmol/L Ang II 干预情况下,分别在不同浓度 APi(1.25、2.5、5、10μmol/L)的作用下,MCFs 的活力逐渐被抑制;如图 3B 所示,与正常对照组相比,Ad\_QKI 组对 MCFs 的活力没有影响,排除了细胞毒性对结果的干扰;与 Ang II 组相比,Ad\_QKI + Ang II 组中 MCFs 的活力逐渐被抑制。以上结果表明,APi 浓度在 0~10μmol/L 范围内时,随着 APi 浓度的增加 MCFs 的活力逐渐被抑制,APi 10μmol/L 时最明显,过表达 QKI 也能抑制 Ang II 诱导 MCFs 活力。

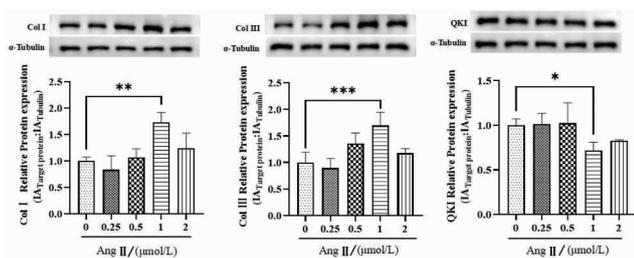


A. 不同浓度梯度 APi 对 Ang II 诱导的 MCFs 活力的影响。B. QKI 过表达对 MCFs 活力的影响。

图 3 APi 及过表达 QKI 对 MCFs 活力的影响

## 2.4 APi 抑制 Ang II 诱导 MCFs 胶原蛋白合成及 QKI 的表达下调

心脏间质胶原积累增加是心肌纤维化的重要病理表型,前期研究证实  $10\mu\text{mol/L}$  APi 的干预能显著抑制 TGF $\beta$ 1 诱导 MCFs 内 Col I/III 蛋白的合成<sup>[8]</sup>。本实验用  $10\mu\text{mol/L}$  APi 干预后,Western blot 检测结果如图 4 所示,与正常对照组相比,Ang II 组中 Col I/III 蛋白表达显著增加( $P < 0.05$ ),QKI 蛋白表达水平显著下降( $P < 0.05$ ),APi 组中 Col I/III 蛋白和 QKI 蛋白的表达水平均没有显著变化;与 Ang II 组相比较,APi + Ang II 组中 Col I ( $P < 0.01$ )/Col III ( $P < 0.001$ )显著下降( $P < 0.001$ ),QKI 蛋白水平明显提高( $P < 0.05$ ),以上结果表明,APi 显著抑制 Ang II 诱导的 MCFs 胶原蛋白 I/III 的合成及 QKI 的表达下调。



\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ ,  $n = 3$

图4 各组小鼠心肌成纤维细胞胶原蛋白 I/III 及 QKI 蛋白的表达情况

## 3 讨论

心肌纤维化是多种心血管疾病典型且重要的病理变化,也是引起组织功能性障碍的重要诱因<sup>[9]</sup>。心肌组织胞外基质过量沉积与交联是引起心肌纤维化的重要机制之一,而心肌成纤维细胞的分化与增殖是胶原蛋白过量累积的重要来源,其中 I 型和 III 型胶原蛋白约占基质总量的 85%<sup>[10]</sup>。研究表明,胶原蛋白的过度沉积会显著降低心肌组织的顺应性,导致心室舒张功能受损,最终引发心力衰竭<sup>[11]</sup>。临床实验数据显示,心肌纤维化是心血管疾病患者死亡的独立预测因子,其发生室性心律失常的风险增加 3.5 倍<sup>[12]</sup>。因此,心肌纤维化的干预在临床上有很重要的意义。肾素-血管紧张素系统的关键效应分子 Ang II 在心肌纤维化进程中发挥着核心调控作用,不仅可诱导心肌细胞发生病理性肥大,还能刺激成纤维细胞增殖并促进胶原合成<sup>[13]</sup>。在慢性高血压和心肌梗死后的病理进程中,Ang II 通过调控心肌成纤维细胞增殖和基质代谢,驱动心肌组织重构,最终导致间质纤维化<sup>[14-15]</sup>。本研究选用 Ang II 诱导 MCFs 增殖与胶原蛋白合成

作为模型,结果发现 Ang II 显著上调 MCFs 的 Col I/III 蛋白表达的同时,QKI 蛋白的表达显著下调。这一结果提示,QKI 的表达与胶原沉积呈显著负相关,QKI 可能在 Ang II 诱导 MCFs 胶原合成中发挥负向调控作用。QKI 作为 RNA 结合蛋白家族的重要成员,在转录后水平调控基因表达方面发挥关键作用。研究发现,QKI 可通过识别并结合特定 mRNA 的 3'UTR 区域,调控其稳定性、翻译效率及选择性剪接过程<sup>[16]</sup>。本研究结果显示 QKI 的过表达可有效抑制 Ang II 诱导的胶原蛋白合成,暗示 QKI 是调控胶原代谢的关键分子。

APi 是主要存在于柑橘类水果、苹果、欧芹和芹菜叶中的一种天然黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化<sup>[5]</sup>、抗纤维化<sup>[6]</sup>及抗心肌肥大<sup>[7]</sup>等作用。本研究探讨了 APi 的干预对 QKI 表达的调控及 Ang II 诱导小鼠 MCFs 胶原蛋白合成的影响。本研究发现,APi 可能通过上调 QKI 表达,抑制 Ang II 诱导的转化生长因子  $\beta$ 1-细胞信号转导分子(TGF- $\beta$ 1/Smad)<sup>[17]</sup>通路活化,从而减少胶原蛋白合成。此外,APi 不仅可直接抑制 Ang II 诱导的胶原合成,还能通过维持 QKI 功能间接发挥抗纤维化作用。这些发现表明,QKI 是芹菜素发挥抗纤维化作用的关键分子靶点。CCK-8 实验证实,在  $1 \sim 10\mu\text{mol/L}$  浓度范围内,APi 处理 24h 对细胞活力无显著影响(存活率  $> 95\%$ ),排除了细胞毒性作用的可能性。

综上,APi 可能通过维持 QKI 的表达水平,阻断 Ang II 诱导的胶原合成通路。此外,APi 还可能通过抑制 Ang II 的通路,解除其对 QKI 表达的抑制。APi 可能直接作用于 QKI,而 QKI 可有效抑制 Ang II 诱导的胶原蛋白合成,进而改善心肌纤维化。

本研究首次揭示了 APi 通过调控 QKI 表达抑制 Ang II 诱导的心肌成纤维细胞胶原蛋白合成的机制,为 APi 在心肌纤维化治疗中的应用提供了新的理论依据。QKI 作为新型抗纤维化靶点,为心肌纤维化的机制研究提供了新的方向。然而,本研究仍存在一些局限性。首先,实验主要在细胞水平进行,未来需要在动物模型中进一步验证 APi 的作用。其次,QKI 的具体下游靶基因及其与 APi 之间的调控机制仍需深入研究。这一发现不仅深化了对 APi 抗纤维化作用的理解,也为心肌纤维化的治疗提供了新的潜在靶点。未来的研究将进一步验证 APi 的临床应用价值,并探索其在心血管疾病中的广泛作用。

## 参考文献:

[1] BERK B C, FUJIWARA K, LEHOUX S. ECM remodeling in

- hypertensive heart disease[J]. Clin Invest,2007,117(3):568
- [2] KONG P, CHRISTIA P, FRANGOGIANNIS N G. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. Cell Mol Life Sci,2014,71(4):549
- [3] W J I, REED R B, GRABOWSKI P J, et al. Function of quaking in myelination; regulation of alternative splicing[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2002,99(7):4233
- [4] DONG Y, CHEN H, GAO J, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease[J]. J Mol Cell Cardiol,2019,136:27
- [5] JAHEDSANI A, KHEZRI S, AHANGARI M, et al. Apigenin attenuates aluminum phosphide-induced cytotoxicity via reducing mitochondrial/Lysosomal damages and oxidative stress in rat cardiomyocytes[J]. Pestic Biochem Physiol,2020,167:104585
- [6] SUN T, WANG B, WANG Z, et al. Apigenin inhibits epithelial mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells through PI3K/AKT and NF- $\kappa$ B pathways for treating renal fibrosis[J]. Gene,2025,934:149056
- [7] ZHU Z Y, GAO T, HUANG Y, et al. Apigenin ameliorates hypertension-induced cardiac hypertrophy and down-regulates cardiac hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in rats[J]. Food Funct,2016,7(4):1992
- [8] KAN H, WANG P, YANG Y, et al. Apigenin inhibits proliferation and differentiation of cardiac fibroblasts through AKT/GSK3 $\beta$  signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol,2024,334:118518
- [9] 周子默,周驰,杨雅元,等. 心肌纤维化的发病及治疗研究进展[J]. 湖北科技学院学报,2022,36(5):452
- [10] TAN Z, JIANG X, ZHOU W, et al. Taohong siwu decoction attenuates myocardial fibrosis by inhibiting fibrosis proliferation and collagen deposition via TGFBR1 signaling pathway[J]. Ethnopharmacol,2021,270:113838
- [11] TRAVERS J G, KAMAL F A, ROBBINS J, et al. Cardiac fibrosis; the fibroblast awakens[J]. Circ Res,2016,118(6):1021
- [12] SOVARI A A, KARAGUEUZIAN H S. Myocardial fibrosis as a risk stratifier for sudden arrhythmic death[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther,2011,9(8):951
- [13] 杜昕,易武春,戴闰柱,等. 血管紧张素 II 和醛固酮对心脏成纤维细胞 III 型胶原 mRNA 表达的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2000,2(1):45
- [14] OLIVARES-SILVA F, DE GREGORIO N, ESPITIA-CORREDDOR J, et al. Resolvin-D1 attenuation of angiotensin II-induced cardiac inflammation in mice is associated with prevention of cardiac remodeling and hypertension[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2021,1867(12):166241
- [15] ZHANG S Q, BAO Y N, LV L Y, et al. Conophylline suppresses angiotensin II-induced myocardial fibrosis in vitro via the BMP4/JNK pathway[J]. Bull Exp Biol Med,2021,171(3):305
- [16] GUO W, SHI X, LIU A, et al. RNA binding protein QKI inhibits the ischemia/reperfusion-induced apoptosis in neonatal cardiomyocytes[J]. Cell Physiol Biochem,2011,28(4):593
- [17] CHEN S, YE L. Fosinopril inhibits Ang II-induced VSMC proliferation, phenotype transformation, migration, and oxidative stress through the TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway[J]. Open Life Sci,2024,19(1):20220955

(收稿日期:2025-04-15)

(上接第 475 页)

- [12] 刘芸伶,何儒雅,聂敏海,等. 浓缩生长因子和表皮生长因子在口颌面部软硬组织损伤修复领域的应用[J]. 中国组织工程研究,2023,27(1):105
- [13] LI T, LIU X, RIEDERER B, et al. Genetic ablation of carbonic anhydrase IX disrupts gastric barrier function via claudin-18 downregulation and acid backflux[J]. Acta Physiol (Oxf),2018,222(4):e12923
- [14] 马治娥,赵文娟,王沛. 不同质子泵抑制剂对胃溃疡患者胃肠激素及氧化应激的影响[J]. 贵州医药,2024,48(1):55
- [15] 焦小红. 铝碳酸镁片联合奥美拉唑治疗胃溃疡的临床效果及对氧化应激指标的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志,2022,6(11):141
- [16] TADOKORO T, IKEDA M, ABE K, et al. Ethoxyquin is a competent radical-trapping antioxidant for preventing ferroptosis in doxorubicin cardiotoxicity[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2022,80(5):690
- [17] LIU R, ZHU N, HAO Y, et al. The protective effect of walnut oligopeptides against indomethacin-induced gastric ulcer in rats[J]. Nutrients,2023,15(7):1675
- [18] 洪丽莉. 艾司奥美拉唑联合替普瑞酮治疗老年巨大胃溃疡的疗效及对 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 的影响探讨[J]. 中国现代药物应用,2021,15(8):109
- [19] 张灵利,何艳杰,李红. 幽门螺旋杆菌相关胃病不同中医证候患者胃黏膜 MMP-2、TIMP-1 的表达及临床意义[J]. 陕西中医,2020,41(3):353
- [20] 吴水清,黄建成,张蕾. 酪酸梭菌联合四联疗法治疗幽门螺旋杆菌阳性胃溃疡的作用[J]. 中外医学研究,2019,17(27):36
- [21] 王雨,罗璨,吉兆宁. 鸦胆子苦素 D 通过 PI3K/Akt 信号通路抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的能量代谢研究[J]. 蚌埠医学院学报,2020,45(5):561
- [22] 荣晓哲,林帅军,王瑞. 基于 PI3K/AKT 信号通路探究藤茶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢、氧化应激损伤的干预作用[J]. 世界中西医结合杂志,2020,15(11):2041
- [23] 胡梦妮,张小蕾,荣臻,等. 基于 PI3K/AKT 信号通路探究天麻钩藤饮对 MPTP 诱导帕金森病小鼠的作用机制[J]. 中国老年学杂志,2025,45(2):345
- [24] XIE L, LI M, LIU D, et al. Secalonic acid-F, a novel mycotoxin, represses the progression of hepatocellular carcinoma via MARCH1 regulation of the PI3K/AKT/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. Molecules,2019,24(3):393

(收稿日期:2025-04-29)

引文格式:徐梓豪,姚嘉伦,李寺玉,等.基于响应面法优化虎杖昔巴布剂的处方[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):494-498.

## 基于响应面法优化虎杖昔巴布剂的处方\*

徐梓豪<sup>1</sup>,姚嘉伦<sup>1</sup>,李寺玉<sup>1,2</sup>,胡宗杰<sup>1</sup>,符泰铭<sup>1</sup>,王家豪<sup>1</sup>,余薇<sup>1,2</sup>,闵清<sup>1,2</sup>,要辉<sup>1,2\*\*</sup>

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2.湖北科技学院鄂南特色中药湖北省工程研究中心)

**摘要:**目的 采用响应面法优化实验设计,对虎杖昔巴布剂的制备进行研究。方法 以物理和感官评分作为考察指标,基于 Plackett-Burman 筛选设计和 Box-Behnken 实验设计优化巴布剂处方。结果 Plackett-Burman 筛选设计得到的显著因素为卡波姆、聚丙烯酸钠和聚乙二醇 400;Box-Behnken 实验设计优选出的最佳处方配比为卡波姆:聚乙二醇 400:聚丙烯酸钠:甘羟铝:甘油:酒石酸:月桂氮卓酮:虎杖昔=11:127:90:7:300:1:27:10,所制备的贴剂综合指标较优,初黏力适中、无皮肤残留。结论 响应面法可有效优化巴布剂基质配方,所制备的虎杖昔巴布剂质量稳定,为中药经皮给药系统开发提供新策略。

**关键词:**虎杖昔;巴布贴剂;响应面法;Plackett-Burman 筛选设计

中图分类号:R931.71

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0494-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025031206



## Optimization of the Prescription of Polydatin Cataplasm Based on Response Surface Method

XU Zi-hao, YAO Jia-lun, YAO Hui, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To optimize the preparation of polydatin cataplasm by response surface methodology. **Methods** Physical and sensory evaluations were used as indicators to assess the performance of the patch. The Plackett-Burman screening design was employed to identify significant factors affecting the formulation, followed by optimization using the Box-Behnken response surface methodology. **Results** The Plackett-Burman screening identified carbomer, sodium polyacrylate, and polyethylene glycol 400 as significant factors. The optimal formulation ratio determined by the Box-Behnken design was carbomer: polyethylene glycol 400: sodium polyacrylate: aluminum hydroxyglycinate: glycerin: tartaric acid: laurocapram: polydatin = 11: 127: 90: 7: 30: 1: 27: 10. The prepared patch exhibited excellent overall performance, with moderate initial adhesion and no skin residue. **Conclusion** This study successfully optimized the matrix composition of the polydatin plaster using response surface methodology, resulting in a formulation with high stability, thereby offering a novel strategy for the transdermal drug delivery systems of traditional Chinese medicine.

**KEY WORDS:** Polydatin; Cataplasms; Response surface methodology; Plackett-Burman screening design

虎杖昔作为中药虎杖的主要药理成分,具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒、降血压、调控血糖等多种药理活性<sup>[1-5]</sup>。目前其临床应用主要聚焦于炎症、抗肿瘤和代谢性疾病等。例如,复方氨敏虎杖胶囊和复方虎杖片在临床中用于治疗感冒及流行性感冒引起的

发热、鼻塞、打喷嚏、流鼻涕、咳嗽等炎症症状,但虎杖昔的低水溶性和低皮肤透过率限制了经皮给药应用。巴布剂作为新型经皮给药系统,可通过水化角质层增强药物渗透,兼具无创、长效及患者依从性高等优势,能有效促进虎杖昔的经皮吸收<sup>[6-7]</sup>。巴布剂的基质主

\* 基金项目:大学生创新训练项目(S202210927037)

\*\* 通信作者,E-mail:hkyh003@163.com

要由骨架材料、填充剂、胶黏剂、保湿剂、交联剂和交联调节剂等构成,各成分配比是决定巴布剂质量优劣的主要因素<sup>[8-11]</sup>。本研究通过响应面法优化巴布剂基质配比,旨在制备一种黏附力强、质量稳定的虎杖昔巴布剂。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

虎杖昔(潍坊华植生物科技有限公司,批号:20210101),卡波姆均聚物 C 型(CH-C,江西益普生药业有限公司,批号:20210903),甘羟铝(江西益普生药业有限公司,批号:GS-0591),甘油(商丘亮峰卫生用品有限公司,批号:20200079),聚乙二醇 400(PEG 400)(江西益普生药业有限公司,批号:20220101),月桂氮卓酮(湖北科捷制药有限公司,批号:211101),L(+)-酒石酸(湖南尔康制药股份有限公司,批号:102620210601),部分中和聚丙烯酸钠(NP-700,江西益普生药业有限公司,批号:143070A)。

### 1.2 仪器

CNY-3 型初粘性测试仪(济南精基试验仪器有限公司),CN-1 型初粘性测试仪(济南精基试验仪器有限公司),6×8cm 方形手压模具(许昌恩泽生物科技有限公司),ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司),LC-2050 型高效液相色谱仪(岛津仪器)。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 制备方法

称取适量 CH-C 用纯化水溶解,室温静置 12h 至充分溶胀后,再依次加入酒石酸、PEG 400,搅拌 5min 至混合均匀,得水相。另称取甘油后,依次加入 NP-700、甘羟铝和虎杖昔,搅拌均匀,得油相。将水相和油相混合后,再加入少量月桂氮卓酮搅拌 30min 至混合均匀。将搅拌均匀的膏剂涂布在无纺布上,用成型机压制,室温静置 12h。

#### 1.3.2 评分方法

将虎杖昔巴布贴剂的质量评分分为物理评分和感官评分两部分,其中物理评分为初黏力和持黏力两项,每项 20 分,共 40 分。感官评分为外观性状、选择透布性、反复揭贴性、皮肤追随性、皮肤残留性五项共 60 分<sup>[12]</sup>。两部分评分总共 100 分,具体评分细则详见表 1。其中初黏力、持黏力、外观性状、选择透布性每组检查 3 张巴布剂,反复揭贴性、皮肤追随性、皮肤残留性每组检查 6 张巴布剂。

表 1 虎杖昔巴布贴剂评分项目及标准

评价方法	评分项目	分值	评分方法
物理评价 (40分)	初黏力	0~20	32号钢球为满分20分,12号以下钢球为0分。
	持黏力	0~20	保持25秒不掉落为20分,小于5秒为0分。
感官评价 (60分)	外观性状	0~10	将每组巴布剂根据整体色泽是否均匀、膏体表面是否光滑、虎杖昔颗粒的多少分为0,2,4,6,8,10等6个等级。基质整体色泽均匀、膏体表面光滑、无颗粒感为满分10分;基质整体色泽不均、表面有明显凹凸不平、手触有硬块、有较多气泡为0分。
	选择透布性	0~10	将每组巴布剂按有无浸湿、渗透物多少分为0,2,4,6,8,10等6个等级。压制成型后,背衬无渗透物、无明显浸湿为满分10分;有较多渗出物,背衬有明显浸湿感为0分。
	反复揭贴性	0~10	将每组巴布剂按按脱落和膏体剥离的次数分为0,2,4,6,8,10等6个等级。将巴布剂贴于手背弯曲处,反复揭贴数次,仍然可保持良好的黏性,用力甩动手臂而不脱落且10次以上剥离膏面不破碎为满分10分;反复揭贴后不能贴附于皮肤上或反复揭贴过程中膏体破碎,则为0分。
皮肤追随性	皮肤追随性	0~20	将每组巴布剂按按脱落的次数分为0,2,4,6,8,10,12,14,16,18,20等11个等级。将巴布剂贴于手背弯曲处,弯曲10次。未有任何一次脱落与皮肤贴合紧密者为满分20分,掉落10次者为0分。
	皮肤残留性	0~10	按实际情况分为0,2,4,6,8,10等6个等级。将巴布剂贴于手背静置1min。与皮肤贴合紧密,揭下后在皮肤表面残留膏体无者为满分10分,残留大量膏体者为0分。

#### 1.3.3 处方优化方法

选用 CH-C、甘羟铝、酒石酸、PEG 400、甘油、月桂氮卓酮和 NP-700 作为基质原料。各种成分性质以及它们之间的相互作用不同,对巴布剂综合评分的影响不同,因此各种成分的合适比例是优化制备工艺的关键。常用的基质参考比例为:CH-C、NP-700 占 3%~10%,月桂氮卓酮占 5% 等。

根据预实验结果,确定了 CH-C、甘羟铝、酒石酸、PEG 400、甘油、月桂氮卓酮和 NP-700 等 7 个因素的高低水平。每个因素所取的高(+1)和低(-1)2 个水平,见表 2。使用 Design-Expert 13 软件的 Plackett-Burman 试验设计模块,上述 7 个基质原料的用量作为 7 个因素并以虎杖昔巴布剂的综合评分作为响应值,设计 12 组实验。按照“1.3.1”项下的制备方法制备巴布剂,按照“1.3.2”项下的评分方法对巴布剂进行评分。记录各项实验结果并进行方差分析,重复 3 次。然后根据 Plackett-Burman 试验结果,筛选出 3 个对综合评分的影响最显著的因素。随后进行因素 3 水平的 Box-Behnken 试验设计,来确定所筛选的 3 个因素的最佳水平,并验证响应面模型在最佳水平的预测值是否与实际值一致。

表2 Plackett-Burman 试验因素水平表

水平	因素						
	A NP-700/g	B 甘油/g	C 甘油/g	D CH-C/g	E 酒石酸/g	F PEG 400/mL	G 羧酞/mL
高水平 (+1)	1.020	0.080	3.3	0.120	0.015	1.10	0.30
低水平 (-1)	0.830	0.060	2.7	0.100	0.010	0.80	0.25

### 1.3.4 巴布剂质量检查方法

按照《中国药典》(2020年版四部)贴膏剂项下规定的方法评价巴布剂含膏量、黏附力(即初黏力,在综合评分中已涉及)、赋型性、含量均匀度等。

## 2 结果

### 2.1 Plackett-Burman 试验结果

Plackett-Burman 试验结果和方差分析具体见表3、4。12组实验均表现出了较差的持黏力和较好的初黏力与皮肤残留性。各组的持黏力试验均在1~3s左右,评分均为0,无法体现各组之间的差异性。其中第11组评分80.00为最高分,第8组评分65.33为最低组。第8组和第11组的处方差异主要体现在NP-700、CH-C和PEG 400的用量,而评分差异主要体现在皮肤追随性,表明以上3个因素可能对皮肤追随性的评分存在影响。由表4可以得知,该试验模型的 $P < 0.05$ ,校正系数 $R^2 = 0.9542$ ,表明该模型方程达到了显著的水平,具有统计学意义;其中因素F PEG 400和因素A NP-700对巴布剂综合评分的影响达到显著水平,因素D CH-C的影响达到了极显著水平,其他4个因素均不显著;试验结果表明在该模型的统计学范围内,因素D CH-C、A NP-700、F PEG 400相较于其他因素对巴布剂的综合评分具有更显著的影响,故此选取以上3个因素进行后续Box-Behnken试验设计。

表3 Plackett-Burman 试验设计结果(分)

次数	初黏力	持黏力	外观性状	选择透布性	反复揭贴性	皮肤追随性	皮肤残留性	评分
1	19	0	8	8	9.67	18.67	10	73.34
2	20	0	8	10	9.67	20.00	10	77.67
3	19	0	8	10	8.67	16.67	10	72.34
4	20	0	8	10	10.00	20.00	10	78.00
5	19	0	8	10	9.67	18.67	10	75.34
6	20	0	8	10	7.83	11.00	10	66.83
7	20	0	8	10	9.00	11.00	10	68.00
8	19	0	8	10	9.33	9.00	10	65.33
9	20	0	8	8	10.00	20.00	10	76.00
10	20	0	8	8	10.00	15.33	10	71.33
11	20	0	10	10	10.00	20.00	10	80.00
12	20	0	8	8	10.00	19.00	10	75.00

表4 Plackett-Burman 试验方差分析结果

方差来源	平方和	自由度	均方	F值	P值	显著性
Model	234.20	7	33.46	11.90	0.0153	significant
A	57.64	1	57.64	20.49	0.0106	
B	13.87	1	13.87	4.93	0.0906	
C	20.02	1	20.02	7.12	0.0559	
D	105.02	1	105.02	37.34	0.0036	
E	0.04	1	0.04	0.01	0.9099	
F	30.40	1	30.40	10.81	0.0303	
G	7.21	1	7.21	2.56	0.1847	
Residual	11.25	4	2.81			
Cor Total	245.45	11				

### 2.2 Box-Behnken 试验结果

根据Plackett-Burman试验结果,将甘油、酒石酸、月桂氮卓酮4个非显著因素的用量固定为0.070g、3.0g、0.010g、0.30mL。选取对巴布剂综合评分具有显著影响的因素(NP-700、PEG 400和CH-C)作为响应面模型的自变量,进行3因素3水平的Box-Behnken试验设计。响应面因素水平见表5,试验设计与结果见表6。表6表明,响应面因素与PB试验的结果在持黏力上保持一致,均没有差异性,说明该持黏力的评价方式受限,不能以评价橡胶膏剂的方法来评价所制备的虎杖昔巴布剂;其中第16组评分79.00为最高分,第2组75.67为最低分,评分变动范围小于PB实验。

利用软件Design-Expert 13对表5中的试验数据进行多元回归拟合,得到响应值综合评分对NP-700、PEG 400、CH-C的二元多次回归模型: $Y = 78.53 + 0.0375A + 0.2375B + 0.0625C - 0.0825AB + 0.8475AC - 0.3625BC - 0.4683A^2 - 0.3983B^2 - 1.1600C^2$ 。

表5 Box-Behnken 试验设计因素水平

因素	水平		
	低(-1)	中(0)	高(+1)
A	0.800	0.900	1.000
B	0.800	0.950	1.100
C	0.100	0.110	0.120

表6 Box-Behnken 试验设计与结果

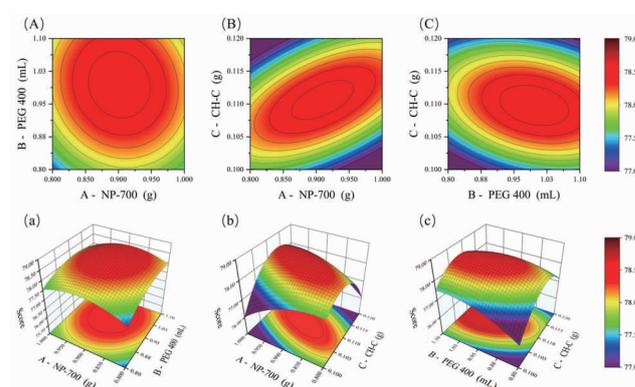
Run	A NP-700/g	B PEG 400/mL	C CH-C/g	评分
1	0.800	0.95	0.100	77.83
2	1.000	0.95	0.100	75.67
3	0.900	0.95	0.110	78.50
4	0.900	0.95	0.110	78.00
5	0.900	1.10	0.120	76.89
6	0.900	0.95	0.110	78.50
7	0.800	0.80	0.110	77.11
8	0.900	0.95	0.110	78.67
9	1.000	0.80	0.110	77.89
10	0.900	1.10	0.100	77.67
11	0.800	1.10	0.110	77.61
12	1.000	0.95	0.120	78.00
13	0.900	0.80	0.120	77.00
14	0.900	0.80	0.100	76.33
15	1.000	1.10	0.110	78.06
16	0.900	0.95	0.110	79.00
17	0.800	0.95	0.120	76.44

方差分析结果见表7,该模型  $P=0.0070$ , 方程的校正系数  $R^2=0.9071$ ,  $R^2_{adj}=0.7876$ ,  $R^2_{pre}=0.0930$ , 表明该模型方程达到了极显著的水平,具有统计学意义,但其外推性需进一步验证;模型中失拟项  $P=0.2948$ , 拟合误差不显著,表明该模型预测结果与实际数据相吻合。响应面模型的最优预估值为 78.57, 此时 CH-C、PEG 400 和 NP-700 的用量分别为 0.110g、0.997mL、0.899g。

图1为响应面实验设计得到的等高线图和响应面图。如图1中(A)和(a)所示 AC 的等高线图和响应面图, NP-700 在 0.850~0.950g 的范围内有较高评分, 尤其是 CH-C 用量在 0.110g 左右时。在表7中, 交互项 AC 的  $P$  值为 0.0047 ( $P<0.05$ ), 具有极显著协同效应;平方项  $C^2$  的  $P$  值为 0.0007, 具有极显著非线性效应, 表明 CH-C 用量存在最佳区间(0.110g 为中心点), 过量或不足均导致评分下降;且交互项 AC 的系数为 +0.8475, 表明二者共同增加时显著提升综合评分。而 AB、BC 的交互作用则不明显, 故应主要控制 NP-700 与 CH-C 配比, 当 CH-C 用量接近 0.110g 时, NP-700 在 0.85~0.95g 范围内可最大化评分(如 Run 16 评分 79.00)。

表7 Box-Behnken 试验方差分析结果

方差来源	均方	自由度	均方	F	P
Model	11.81	9	1.31	7.59	0.0070
A	0.01	1	0.01	0.07	0.8060
B	0.45	1	0.45	2.61	0.1502
C	0.03	1	0.03	0.18	0.6835
AB	0.03	1	0.03	0.16	0.7033
AC	2.87	1	2.87	16.62	0.0047
BC	0.53	1	0.53	3.04	0.1248
A <sup>2</sup>	0.92	1	0.92	5.34	0.0541
B <sup>2</sup>	0.67	1	0.67	3.86	0.0901
C <sup>2</sup>	5.70	1	5.70	32.95	0.0007
Residual	1.21	7	0.17		
Lack of Fit	0.69	3	0.23	1.75	0.2948
Pure Error	0.52	4	0.13		



(A)、(a)、(B)、(b)、(C)、(c)分别指 AB、AC、BC 因素的等高线图和响应面图

图1 各因素(A. NP-700、B. PEG 400、C. CH-C)交互作用的等高线图和响应面图

## 2.3 响应面实验验证

综合 2.1 项及 2.2 项试验确定最优基质处方比例, 即 CH-C: PEG 400: NP-700: 甘羟铝: 甘油: 酒石酸: 月桂氮卓酮: 虎杖苷 = 11: 127: 90: 7: 300: 1: 27: 10, 进行 3 组平行实验, 结果综合评分值分别为 78.00、78.50、77.67, 平均综合评分 78.06 (RSD = 0.44%), 与模型预测值高度吻合。该结果证实该响应面模型在实验所选的范围内具有可靠的预测效能, 可为巴布剂基质配方优化提供定量设计依据。该最优处方的初黏力良好, 符合《中国药典》(2020 年版四部) 的规定。以最优处方作为供试品进行后续实验。

## 2.4 巴布剂质量检查

### 2.4.1 含膏量

3 份巴布剂的含膏量分别为 10.51、10.49、

10.47g/100cm<sup>2</sup>,每贴2.97g,每克含药7.28mg。

#### 2.4.2 赋形性

恒温恒湿放置24h后,测试的3份巴布剂未出现流淌现象。

#### 2.4.3 含量均匀度

按外标法计算每份的含量并以标示量为100计算相对含量,实际标示量为21.63mg。每份的相对含量分别为94.75、92.11、97.07、97.69、94.68、103.98、107.20、95.80、102.98、104.87,相对均值为99.11,相对标准差S为5.34,相对标示量与相对均值之差的绝对值A为0.89。按照《中国药典》(2020年版四部)的标准,透皮贴剂的含量均匀度应满足“ $A + 2.2S < L$ ”的规定,其中规定值 $L = 25.0$ ;本实验的A与2.2倍标准差之和为12.30,满足要求。

### 3 讨论

本实验采用 Plackett-Burman 筛选试验筛选了影响虎杖苷巴布剂基质成型中的显著因素,并通过响面试验设计对显著因素的水平进行优化,确认最佳处方。优化得到的最佳基质处方比为 CH-C: PEG 400: NP-700: 甘油: 酒石酸: 月桂氮卓酮: 虎杖苷 = 11:127:90:7:300:1:27:10。最佳处方制备的虎杖苷巴布剂黏附力适中、无皮肤残留、皮肤追随性好,为中药经皮给药系统的开发提供思路。该制剂在湿疹、皮炎、烧伤等炎症性皮肤病中,用于局部的抗炎、抗细菌治疗。

由于所用的持黏力评分方法采用了《中国药典》(2020年版四部)中原属橡胶膏剂项下评价方法。本研究中12组巴布剂的持黏力评分均为0,表明这种评价方法并不适用于虎杖苷巴布剂的评价,应稍作修改,如选择质量更小的砝码。凝胶类巴布剂基质的制备过程中搅拌操作对基质的制备有影响。搅拌时间和力度是重要的影响因素,匀速搅拌能避免基质在搅拌中混入大量空气。过高的搅拌速度和不均匀的搅拌造成搅拌过程中的基质空鼓,导致成型后基质内部出现大量小气泡而影响外观评分。合适的搅拌时间也很重要,搅拌时间不足,基质未完全交联,揭贴膏面

易破碎;搅拌时间过长会导致基质易回缩,黏性不够<sup>[12]</sup>。受实验条件限制,巴布剂基质的水相和油相混合后不能迅速混匀,故本研究中对基质气泡的问题的控制不佳,影响了膏体外观。因此,克服膏体气泡、提高载药量等仍需今后进一步研究和完善。

### 参考文献:

- [1]周芳芳,刘宇,马双玲,等.基于 Nrf2/HO-1 通路探究虎杖苷对妊娠期糖尿病大鼠的治疗效果及作用机制[J].天津中医药大学学报,2024,43(7):610
- [2]梁明辉.中药虎杖的研究进展[J].中国医药指南,2019,17(10):47
- [3]舒璟,徐梓豪,陈媛媛,等.虎杖苷的药理作用研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):89
- [4]CHENGNIU W, XIAORAN L, TAOWEN Y, et al. Polydatin, a derivative of resveratrol, ameliorates busulfan-induced oligozoospermia in mice by inhibiting NF- $\kappa$ B pathway activation and suppressing ferroptosis [J]. Bioorganic Chemistry, 2025, 156(2025):108170
- [5]KAIXIN L, CHUANJING C, JIN Y, et al. Polydatin mitigates thrombosis by inhibiting PHD2-induced proline hydroxylation on collagen, reducing platelet adhesion [J]. Phytomedicine, 2025,138(2025):156392
- [6]万思琦,徐京育,万思琦,等.中药凝胶贴膏研究进展及问题展望[J].河北中医,2019,41(2):305
- [7]欧霞,余承群,李劲平,等.玄夏止痛巴布剂在体透皮吸收研究[J].家庭医药.就医选药,2018,(12):183
- [8]吴晓明,钱桂英.小儿哮喘巴布剂制备工艺优选[J].中国药业,2022,31(11):47
- [9]汪付田,马琴国,张小华,等.正交试验法优选祛寒逐风巴布剂的基质处方[J].甘肃医药,2019,38(7):643
- [10]梁劲康,黎婉婉,胡巧红,等.三子巴布剂基质配方优化与体外释放特性考察[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(17):18
- [11]林世源,黄慧琳,陈卉,等.白花丹巴布剂的基质处方优选及其体外透皮吸收研究[J].中国现代应用药学,2020,37(16):1963
- [12]潘旭,张丽媛,李文静,等.活络止痛巴布贴的制备工艺研究[J].中国民族民间医药,2022,31(1):60

(收稿日期:2025-03-12)

引文格式:宋欢,尹咸森,丁峰,等.艾拉莫德片人体药动学及生物等效性研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):499-501.

# 艾拉莫德片人体药动学及生物等效性研究

宋欢<sup>1,2</sup>,尹咸森<sup>1,2</sup>,丁峰<sup>1,2</sup>,杜丽杰<sup>1,2</sup>,甘方良<sup>2\*</sup>

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2.咸宁市中心医院I期临床研究中心)

**摘要:**目的 研究艾拉莫德片在中国健康志愿者中的人体药动学和生物等效性。方法 采用单中心、两制剂、两周期、两序列交叉设计,空腹和餐后试验分别入组32例和36例健康志愿者,空腹组和餐后组志愿者每周期单次口服25mg艾拉莫德片受试制剂(T)或参比制剂(R),清洗期7d。采用高效液相色谱-串联质谱法检测血浆中艾拉莫德的浓度,并计算药动学参数,评价两制剂生物等效性。结果 空腹组口服艾拉莫德片T和R,艾拉莫德 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 分别为(979.98±207.40)和(893.07±205.60)ng/mL、(12630.13±2709.51)和(12155.84±3010.61)h·ng/mL、(12911.13±2822.90)和(12531.60±3161.81)h·ng/mL;餐后组口服艾拉莫德片T和R,艾拉莫德 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 分别为(868.32±137.77)和(882.39±135.67)ng/mL、(11152.60±2284.61)和(10956.43±2258.92)h·ng/mL、(11376.03±2305.92)和(11178.83±2264.61)h·ng/mL;两制剂空腹和餐后试验 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比90%置信区间(CI)分别为109.81%(101.59%~118.68%)和99.10%(96.10%~102.19%)、105.06%(100.17%~110.18%)和101.63%(98.42%~104.96%)、104.11%(99.71%~108.70%)和101.57%(98.65%~104.59%),均在80.00%~125.00%。结论 艾拉莫德片受试制剂和参比制剂在空腹和餐后试验具有生物等效性。

**关键词:**艾拉莫德片;药动学;生物等效性;安全性

中图分类号:R917

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0499-003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025051606



## Study on the Pharmacokinetics and Bioequivalence of Igratimod Tablets in Healthy Chinese Subjects

SONG Huan, YIN Xian-miao, GAN Fang-liang, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To study the pharmacokinetics and bioequivalence of iguratimod tablets in healthy Chinese volunteers. **Methods** A single-center, two-formulation, two-period, two-sequence crossover design was adopted. 32 and 36 healthy volunteers were enrolled in the fasting and postprandial trials, respectively. Volunteers in both the fasting and postprandial groups were administered a single oral dose of 25 mg of the test formulation (T) or the reference formulation (R) of iguratimod tablets in each cycle, with a 7-day washout period. The plasma concentrations of iguratimod were determined by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, and the pharmacokinetic parameters were calculated to evaluate the bioequivalence of the two formulations. **Results** In the fasting group, the  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-1}$ , and  $AUC_{0-\infty}$  of iguratimod after oral administration of T and R were (979.98±207.40) and (893.07±205.60)ng/mL, (12630.13±2709.51) and (12155.84±3010.61)h·ng/mL, and (12911.13±2822.90) and (12531.60±3161.81)h·ng/mL, respectively. In the postprandial group, the  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-1}$ , and  $AUC_{0-\infty}$  of iguratimod after oral administration of T and R were (868.32±137.77) and (882.39±135.67)ng/mL, (11152.60±2284.61) and (10956.43±2258.92)h·ng/mL, and (11376.03±2305.92) and (11178.83±2264.61)h·ng/mL, respectively. The 90% confidence intervals (CI) of the geometric mean ratios of  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-1}$ , and  $AUC_{0-\infty}$  for the two preparations under fasting and postprandial trials were 109.81% (101.59%~118.68%) and 99.10% (96.10%~102.19%), 105.06% (100.17%~110.18%) and 101.63% (98.42%~104.96%), and 104.11% (99.71%~108.70%) and 101.57% (98.65%~104.59%), respectively, all within the range of 80.00%~125.00%. **Conclusion** The test and reference formulations of iguratimod tablets have bioequivalence in fasting and postprandial trials.

**KEY WORDS:** Igratimod tablets; Pharmacokinetics; Bioequivalence; Safety

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种多发的全身性自身免疫疾病,其特征性表现为滑膜组

织炎症及骨结构破坏,属于慢性系统性炎症性疾病<sup>[1-2]</sup>,全球患病率为0.66%,可致畸致残<sup>[3-6]</sup>。艾拉

\* 通信作者, E-mail: ganfang9876@163.com

莫德(iguratimod)是一种新型小分子抗风湿药物(DMARDs)<sup>[7]</sup>,广泛应用于RA及其他自身免疫性疾病的治疗中,具有免疫调节和抗炎作用,而且还具有独特的骨保护作用<sup>[8-10]</sup>。艾拉莫德片最早于2003年在中国由天津药物研究院与先声药业开发,于2011年在中国批准上市,是全球第一个具有我国完全自主知识产权的抗风湿新药,2012年在日本也获批上市。目前艾拉莫德片在中国并无仿制药批准上市。因此,加速本土仿制药产能布局至关重要。本研究分析中国健康人群空腹和餐后口服艾拉莫德片参比制剂和受试制剂的药代动力学特征,评价其生物等效性及安全性,从而为艾拉莫德仿制药应用于临床提供依据,缓解患者的经济负担和疾病困扰。

## 1 材料与方法

### 1.1 试验药品

受试制剂(T):艾拉莫德片(厂家:江西科伦药业股份有限公司,含量:100.2%,规格:25mg,批号:BS240402GG);参比制剂(R):艾拉莫德片(商品名:艾得辛<sup>®</sup>,厂家:海南先声药业有限公司,含量:98.7%,规格:25mg,批号:42-230609)。

### 1.2 志愿者选择

本研究已通过咸宁市中心医院的医学伦理委员会伦理审查,试验登记号为CTR20242229。所有志愿者均签署知情同意书,符合入排标准。排除标准:心电图、生命体征、实验室检查等异常者;患有神经、呼吸、免疫、心血管等系统疾病者;筛选前半月内服用药物者;筛选前3个月内参加过临床试验或献血者、妊娠或哺乳期者等。

### 1.3 试验设计

依据国家药品监督管理局颁布的指导原则<sup>[11]</sup>和原研艾拉莫德片药品说明书。本试验采用单中心、两制剂、两周期、两序列交叉设计,空腹和餐后试验分别入组32例和36例健康志愿者,空腹组和餐后组志愿者每周周期单次口服25mg艾拉莫德片受试制剂(T)或参比制剂(R),清洗期7d。每周周期志愿者于服药前1d入住,空腹给药前禁食至少10h,餐后给药前30min进食高脂餐,并在30min内完成进食。于给药当天早晨口服T或R 25mg后,240mL温水送服。

### 1.4 生物样本采集与处理

空腹组和餐后组分别在早晨给药前(0h)、给药后0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、8、10、12、24、48h采集静脉血约3mL,采集后70min内完

成离心,离心机设置为1200g、4℃、10min。并于120min内放进超低温冰箱。

### 1.5 统计学方法

采用UPLC-MS/MS对血浆样品中的艾拉莫德浓度进行测定,绘制血药浓度-时间曲线。依据NMPA颁布的《生物等效性研究的统计学指导原则》<sup>[11]</sup>,将可纳入药动学参数集(PKPS)的志愿者数据,采用Phoenix WinNonlin软件进行非房室模型对艾拉莫德主要药动学(PK)参数进行计算分析。

## 2 结果

### 2.1 志愿者入组情况

空腹试验入组32例志愿者,其中男27例,女5例;平均年龄(32.00±6.00)岁;平均身高(168.17±7.03)cm;平均体质量(62.92±7.38)kg;平均BMI(23.45±1.83)kg/m<sup>2</sup>。餐后试验入组36例志愿者,其中男33例,女3例;平均年龄(32.00±8.00)岁;平均身高(170.02±6.45)cm;平均体质量(65.73±7.42)kg;平均BMI(22.75±2.28)kg/m<sup>2</sup>。

### 2.2 血药浓度-时间曲线

志愿者口服艾拉莫德片T或R,空腹和餐后组艾拉莫德的平均血药浓度-时间曲线分别如图1、2所示。

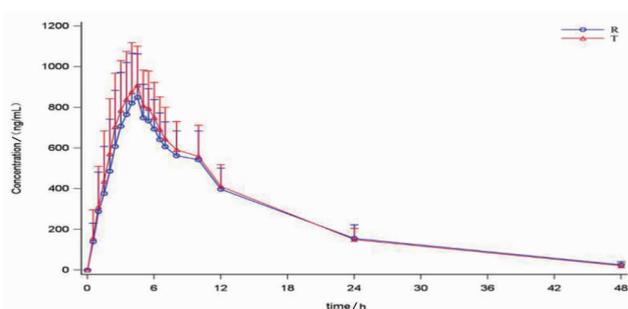


图1 空腹组艾拉莫德片T与R平均血药浓度-时间曲线

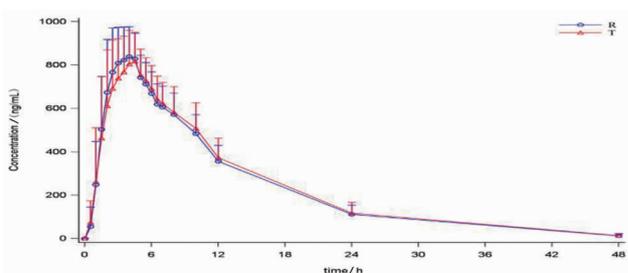


图2 餐后组艾拉莫德片T与R平均血药浓度-时间曲线

### 2.3 药动学参数

志愿者空腹和餐后口服艾拉莫德片T与R主要药动学参数结果汇总如表1。

表1 空腹和餐后状态口服艾拉莫德的主要药动学参数汇总

药动学参数	空腹组		餐后组	
	T	R	T	R
$C_{max}/(ng/mL)$	979.98 ± 207.40	893.07 ± 205.60	868.32 ± 137.77	882.39 ± 135.67
$T_{max}/h$	4.00(2.01, 6.00)	4.50(2.50, 6.00)	4.50(2.00, 10.00)	4.00(1.50, 5.50)
$AUC_{0-4}/(h \cdot ng/mL)$	12630.13 ± 2709.51	12155.84 ± 3010.61	11152.60 ± 2284.61	10956.43 ± 2258.92
$AUC_{0-\infty}/(h \cdot ng/mL)$	12911.13 ± 2822.90	12531.60 ± 3161.81	11376.03 ± 2305.92	11178.83 ± 2264.61
$\lambda_z/h$	0.09 ± 0.02	0.08 ± 0.02	0.10 ± 0.02	0.10 ± 0.02
$t_{1/2}/h$	8.13 ± 1.28	8.61 ± 1.56	7.26 ± 1.18	7.13 ± 1.20
$Cl/F/(mL \cdot h)$	2029.24 ± 450.33	2146.17 ± 686.94	2287.82 ± 472.95	2328.41 ± 482.13
$Vd/F/mL$	23374.31 ± 4780.15	25812.64 ± 6196.12	23326.73 ± 2816.60	23303.04 ± 2658.02

## 2.4 生物等效性评价

志愿者在空腹或餐后条件下口服 25mg 艾拉莫德片主要 PK 参数  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-4}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  几何均值比(T/R)及 90% 置信区间的几何均值比均落在 80.00% ~ 125.00%, 且个体内变异系数均相对较低, 表明在空腹和餐后条件下, 艾拉莫德片 T 和 R 均生物等效。结果见表 2。

表2 艾拉莫德生物等效性结果

组别与参数	最小二乘几何均值及比值				个体内变异	事后功效(%)
	受试制剂(T)	参比制剂(R)	T/R 比值(%)	T/R 比值(%) 90% CI		
空腹组						
$C_{max}/(ng/mL)$	954.47	869.24	109.81	101.59-118.68	18.48	86.9
$AUC_{0-4}/(h \cdot ng/mL)$	12348.48	11754.12	105.06	100.17-110.18	11.26	>99.9
$AUC_{0-\infty}/(h \cdot ng/mL)$	12613.75	12115.93	104.11	99.71-108.70	10.20	>99.9
餐后组						
$C_{max}/(ng/mL)$	857.52	865.32	99.10	96.10-102.19	7.62	>99.9
$AUC_{0-4}/(h \cdot ng/mL)$	10921.91	10746.26	101.63	98.42-104.96	7.97	>99.9
$AUC_{0-\infty}/(h \cdot ng/mL)$	11150.90	10978.16	101.57	98.65-104.59	7.24	>99.9

## 2.5 安全性评价

空腹组入组 32 例志愿者中, 15 例发生 23 次不良事件, 发生率为 46.9%, 严重程度均为 1 级。受试制剂组 7 例发生 11 次不良事件, 其发生率为 21.9%。参比制剂组 9 例共发生 12 例次不良事件, 其发生率为 28.1%。

餐后组入组 36 例志愿者中, 8 例发生 12 次不良事件, 其发生率为 22.2%, 严重程度均为 1 级。受试制剂组 4 例发生 5 次不良事件, 其发生率为 11.1%。参比制剂组 5 例发生 7 次不良事件, 其发生率为 14.3% (参比制剂组实际 35 例志愿者)。

综上, 空腹和餐后试验不良事件严重程度上两制剂均未见明显区别。空腹和餐后试验受试制剂组发生的不良事件类型为代谢及营养类疾病、肝胆系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病、心脏器官疾病和血液及淋巴系统疾病, 未超出参比制剂说明书的安全性范围。结果表明, 空腹和餐后条件下两制剂安全性良好。

## 3 讨论

本研究以海南先声药业有限公司生产的艾拉莫德片(艾得辛<sup>®</sup>, 25mg)为参比制剂<sup>[12]</sup>, 评价江西科伦药业有限公司提供的艾拉莫德片(25mg)在健康志愿者中于空腹和餐后状态下的药动学特征, 进一步评价其生物等效性。结果表明艾拉莫德片 T 和 R 在空腹和餐后状态下的主要 PK 参数( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-4}$ )几何均值比及 90% CI 的最小二乘几何均值比均落在 80.00% ~ 125.00%, 达到了生物等效性。

艾拉莫德片空腹试验  $T_{max}$  中位数 T 和 R 分别为 4.00 和 4.50h, 餐后试验分别为 4.50 和 4.00h, 无明显延迟, 且两种制剂的  $C_{max}$  与 AUC 参数在空腹与餐后条件下均高度相似, 表明药物的吸收速度受食物干扰较小。等效性分析的事后功效在 AUC 参数中均高于 99.9%, 表明样本量充足、统计效力可靠。但需注意, 本研究对象为健康志愿者, 其代谢状态与 RA 患者存在差异, 后续需开展患者群体药动学和药效学研究, 以验证仿制药在病理状态下的等效性。

## 参考文献:

- [1] 彭嘉婧, 刘田. 类风湿关节炎合并色素沉着绒毛结节性滑膜炎 1 例及文献回顾[J]. 北京大学学报(医学版), 2020, 52(6): 1135
- [2] 许炬珍, 张丽卿. JAK/STAT 信号通路在类风湿关节炎致病机制及治疗靶点中的作用进展[J]. 河北医药, 2024, 46(4): 601
- [3] MCINNEN I B, SCHEFF G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2017, 389(10086): 2328
- [4] ALAMANOS Y, DROSOS A A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis [J]. Autoimmun Rev, 2005, 4(3): 130
- [5] 魏伟, 徐维平. 治疗类风湿关节炎药物的研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2000(5): 329
- [6] 杨琴, 杨进锋, 杨玉涛, 等. 类风湿关节炎药物及手术治疗的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(1): 133
- [7] 王静, 赵庆杰, 卓小斌, 等. 类风湿性关节炎的治疗药物研究进展[J]. 药学实践杂志, 2019, 37(6): 485
- [8] 郝春芳, 刘毅, 赵毅. 艾拉莫德在类风湿关节炎治疗中的研究[J]. 华西医学, 2013, 28(5): 795
- [9] DU F, LÜ L J, FU Q, et al. T-614, a novel immunomodulator, attenuates joint inflammation and articular damage in collagen-induced arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10(6): R136
- [10] MALVIYA A, KUIPER J H, MAKWANA N, et al. The effect of newer anti-rheumatic drugs on osteogenic cell proliferation: an in-vitro study [J]. J Orthop Surg Res, 2009, 4: 17
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生物等效性研究的统计学指导原则 [EB/OL]. (2018-10-17) [2025-03-19]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/downloadAtt?id=518c9398d80182736464b67dab5f0c74>
- [12] 国家药品监督管理局. 总局关于发布仿制药参比制剂目录(第十批)的公告(2017年第161号) [EB/OL]. (2017-10-13) [2023-03-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20171013175801889.html>

(收稿日期: 2025-05-16)

引文格式:徐旭龙,赵雪,沈昕,等. FXR/SHP 通路介导依折麦布改善草甘膦诱导性肝损伤的机制[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):502-506.

## FXR/SHP 通路介导依折麦布改善草甘膦诱导性肝损伤的机制\*

徐旭龙<sup>1,3</sup>, 赵雪<sup>1,3</sup>, 沈昕<sup>2\*\*</sup>, 王贝贝<sup>1,3</sup>, 张晓琳<sup>1,3</sup>, 晏彪<sup>3\*\*</sup>

(1. 湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁 437100;2. 湖北科技学院医学部口腔与眼视光医学院;  
3. 湖北科技学院医学部基础医学院)

**摘要:**目的 探究依折麦布(EZ)通过调控 FXR/SHP 通路改善草甘膦(GLY)诱导小鼠肝损伤的作用机制。方法 雄性 C57BL/6 小鼠随机分为对照组(CON)、草甘膦组(GLY)、依折麦布组(EZ)及 GLY + EZ 干预组(GLY + EZ),连续灌胃 42d 后检测肝功能生化指标(TC、TG、HDL、LDL、TBA、ALT、AST、AKP);HE 染色观察肝组织病理学特征;荧光定量 PCR 法检测肝组织 FXR、SHP 及 CYP7A1 mRNA 表达;分子对接评估 EZ 与 FXR/SHP 结合特性。结果 GLY 组较 CON 组肝指数、肝组织 LDL、AST、AKP 及 ALT 显著升高,同时 TBA 水平降低( $P$  均  $< 0.01$ )。病理观察显示 GLY 组出现肝小叶结构紊乱伴血窦淤血、肝细胞肿胀等典型损伤特征,伴随 FXR、CYP7A1 mRNA 表达下调及 SHP mRNA 表达上调。GLY + EZ 组较 GLY 组肝指数、ALT、AST 及 AKP 活性显著降低,TBA 水平提升( $P$  均  $< 0.05$ ),肝组织损伤明显减轻。分子对接显示 EZ 与 FXR、SHP 结合能分别为  $-1.6$ 、 $-2.0$  kcal/mol,均小于 0,提示具有结合活性。结论 EZ 可能通过调控 FXR/SHP 通路改善 GLY 诱导的肝毒性,为环境毒物诱导的肝损伤及药理学干预提供了新机制。

**关键词:**草甘膦;依折麦布;肝损伤;分子对接;FXR/SHP 通路

中图分类号:R965

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0502-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025032004



## The FXR/SHP Pathway Mediates the Mechanism by which Ezetimibe Ameliorates Glyphosate-Induced Hepatotoxicity

XU Xu-long, SHEN Xin, YAN Biao, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology,  
Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the mechanism by which ezetimibe (EZ) ameliorates glyphosate (GLY)-induced liver injury in mice by regulating the FXR/SHP pathway. **Methods** Male C57BL/6 mice were randomly divided into four groups: control (CON), glyphosate-exposed (GLY), EZ-treated (EZ), and GLY + EZ co-treated (GLY + EZ) groups. After 42-day oral administration, biochemical parameters of liver function (TC, TG, HDL, LDL, TBA, ALT, AST, ALP) were measured. Hepatic histopathological alterations were evaluated via HE staining. Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) was performed to assess FXR, SHP, and CYP7A1 mRNA expression levels in liver tissues. Molecular docking was utilized to analyze the binding affinity between EZ and FXR/SHP. **Results** Compared with the CON group, the GLY group exhibited significantly increased hepatic index, hepatic LDL, and ALT levels, while TBA levels were reduced (all  $P < 0.01$ ). Histological analysis revealed the typical features of liver injury in the GLY group, including disorganized liver lobule structure with sinusoidal congestion and hepatocyte swelling, as well as downregulated FXR and CYP7A1 mRNA expression and upregulated SHP mRNA levels. Co-treatment with EZ significantly attenuated hepatic index, ALT, AST, and ALP activity ( $P < 0.05$ ), restored TBA levels, and mitigated histological damage. Molecular docking showed that the binding energies of EZ with FXR and SHP were  $-1.6$  and  $-2.0$  kcal/mol, respectively, both less than 0, suggesting binding activity. **Conclusion** EZ alleviates GLY-induced hepatotoxicity potentially by regulating the FXR/SHP path-

\* 基金项目:湖北省自然科学基金青年项目(2023AFB478);国家自然科学基金青年项目(42307547)

\*\* 通信作者, E-mail: shenxin1992@hbust.edu.cn; yanbiao@hbust.edu.cn

way, providing a novel protective mechanism against environmental toxicant-induced liver injury and pharmacological insights for therapeutic intervention.

**KEY WORDS:** Glyphosate; Ezetimibe; Liver injury; Molecular docking; FXR/SHP pathway

草甘膦(glyphosate, GLY)作为全球使用最广泛的有机磷类除草剂,其环境残留普遍存在于生态系统(土壤、水体)和生物链(农作物、动物源性食品及人体生物样本)中<sup>[1-3]</sup>。毒理学研究<sup>[4-5]</sup>表明, GLY及其制剂可通过诱导线粒体功能障碍和抑制抗氧化酶系统,引发氧化应激级联反应,导致肝脏等代谢敏感器官的病理损伤。人血清脂质组学与动物实验<sup>[6-7]</sup>证实,慢性GLY暴露可诱发脂质代谢异常,并伴随肝组织脂肪变性、炎性浸润等特征病理学改变。

肝脏作为机体代谢调控的核心器官,其功能完整对维持内环境稳态具有决定性作用<sup>[8]</sup>。外源性化学物质(包括药物和环境污染物质)可通过干扰肝细胞代谢通路诱导毒性反应,进而导致肝功能异常及组织损伤<sup>[9]</sup>。值得注意的是,胆汁酸代谢稳态失衡已被证实是介导肝细胞损伤的重要机制之一<sup>[10]</sup>,其中法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)作为胆汁酸敏感的核心调控因子,通过激活小异二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)抑制胆固醇7 $\alpha$ -羟化酶(cholesterol 7-alpha hydroxylase, CYP7A1)表达,从而调控胆汁酸合成限速环节并影响脂质代谢动态平衡<sup>[11]</sup>。

依折麦布(ezetimibe, EZ)作为选择性胆固醇吸收抑制剂,近年研究发现其具有调脂在内的多种作用,包括抑制NF- $\kappa$ B介导的炎性通路、增强Nrf2抗氧化防御系统等肝保护机制,在非酒精性脂肪肝模型中展现显著疗效<sup>[12-13]</sup>。然而,该药物对除草剂诱导的代谢性肝损伤是否具有改善作用尚不清楚。本研究通过构建GLY暴露致肝损伤小鼠模型,评估EZ对脂质代谢紊乱及FXR/SHP通路的调控作用,旨在为拓展其临床应用提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂和仪器

试剂:依折麦布(CAS:163222-33-1,上海源叶货号:S62384),GLY(CAS:1071-83-6,SIGMA货号:45521),总胆固醇(TC,CAS:A111-1-1)、甘油三酯(TG,CAS:A110-1-1)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C,CAS:A113-1-1)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C,CAS:A112-1-1)、谷丙转氨酶(ALT,CAS:C009-2-1)、谷草转氨酶(AST,CAS:C010-2-1)、碱性磷酸酶(AKP,CAS:A059-2-2)、总胆汁酸(TBA,CAS:E003-2-1)购自南京建成生物工程研究所;苏木素-伊红(H&E)染色

试剂盒购自上海碧云天公司。仪器:5415R低温冷冻离心机(德国Eppendorf公司),FLx 800酶标仪(美国Bio-Tek公司),CFX Connect实时荧光检测系统(美国Bio-Rad公司),RM2245石蜡切片机(德国Leica公司),CM1900冰冻切片机(德国Leica公司),CH2生物显微镜(日本Olympus公司)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 实验动物

6周龄雄性C57BL/6小鼠(体重18~22g,合格证号:210726240101669035),饲养环境为温度24℃~26℃,湿度45%~50%,昼夜节律为12h,动物自由饮食进水。本研究所有实验步骤均经我院实验动物伦理委员会审批(批准号IACUC-2023-03-032)。

#### 1.2.2 动物分组与处理

40只受试小鼠适应喂养7d后随机分组:对照(CON)组、GLY(GLY)组、依折麦布(EZ)组、GLY+依折麦布(GLY+EZ)组,每组10只。GLY组和GLY+EZ组给予GLY灌胃,剂量为1mg/kg;EZ组和GLY+EZ组给予EZ灌胃,剂量为8mg/kg。连续处理6周,取材前禁食12h,收集肝组织用于后续实验。

#### 1.2.3 肝功能生化指标测定

新鲜收集的小鼠肝组织,用预冷PBS(0.01mol/L,pH7.4)冲洗血污,滤纸吸干表面液体。称取0.2g肝组织,按1:9(w/v)比例加入1.8mL预冷的匀浆介质制备成10%匀浆。4℃条件下经4000r/min离心10min收集上清液,经分装后-80℃保存。根据试剂盒操作说明书,对各组TC、TG、HDL、LDL、TBA、ALT、AST和AKP水平进行检测。

#### 1.2.4 肝组织病理学观察

实验期间,每天观察并记录小鼠的体质量。42d后,收集各组小鼠的新鲜肝组织,置于4%多聚甲醛中浸泡固定24h。完成固定后,组织经脱水、包埋处理,并5 $\mu$ m切片。随后进行苏木精-伊红(HE)染色。最后,在显微镜下对染色后的切片进行观察,并拍摄照片。

#### 1.2.5 分子对接

从PubChem数据库下载EZ(PubChem CID:150311)和GLY(PubChem CID:3496)的3D结构文件(SDF格式),通过RCSB PDB获取FXR(PDB ID:1OSV)和小异二聚体伴侣受体(SHP,PDB ID:7YXP)的晶体结构,使用PyMOL 2.6.0软件移除结晶水分子

及去除磷酸化修饰基团,在 MOE 软件中对 EZ 执行能量最小化(梯度阈值  $0.05 \text{ kcal/mol} \cdot \text{Å}$ ),补全缺失侧链、添加极性氢、优化质子化状态,基于配体扩张法确定活性口袋(配体周围  $4.5 \text{ Å}$  范围)。完成上述准备工作后,使用 MOE 软件开展分子对接,通过结合能数据评估 EZ 与 FXR、SHP 的结合活性。最后,借助 PyMOL 2.6.0 软件,对分子对接结果进行可视化分析,直观呈现结合模式与相互作用特征。

### 1.2.6 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测

应用艾科瑞生物 SteadyPure 快速 RNA 提取试剂盒从小鼠肝组织中分离总 RNA,随后采用 TAKARA PrimeScript RT 试剂盒整合 gDNA Eraser 酶处理,消除 RNA 样本中潜在的基因组 DNA 污染。在 cDNA 合成基础上,应用 TAKARA TB Green Premix Ex Taq II 预混体系配制 qPCR 反应体系,通过 CFX Connect 实时荧光检测系统进行目标序列扩增与荧光信号同步采集。每组设 3 次生物学重复,并基于 NCBI 数据库 Primer-BLAST 工具完成特异性引物设计。定量分析选择 GAPDH 作为内源性参照基因,通过  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法对靶基因表达水平进行相对定量评估。引物序列详见表 1。

表 1 qPCR 引物序列

基因名称	引物序列(5'-3')
GAPDH F	CCTCGTCCCGTAGACAAAATG
GAPDH R	TGAGGTCAATGAAGGGGTCGT
FXR F	GGGCCCTCTACAAGGGCTTTC
FXR R	GAGCGGTACTCGGACATC
SHP F	CTGTGGGCGGTAAGTGAGAC
SHP R	CGCACTCTTACTCCCTCTGTA
CYP7A1 F	GGGATTGCTGCTAGTGAGC
CYP7A1 R	GGTATGGAATCAACCCGTTGTC

### 1.3 统计学方法

统计学分析采用 IBM SPSS Statistics v18 和 GraphPad Prism 8.0 完成。正态分布且方差齐性数据行单因素方差分析(ANOVA)及最小显著差数(LSD)法组间差异比较;非正态或方差不齐数据采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肝功能生化指标变化

结果表明,与 CON 组相比,GLY 组小鼠肝组织匀浆中 LDL、ALT、AST、AKP 水平显著上升( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ),TBA 水平显著降低( $P < 0.05$ ),TC、TG 及

HDL 变化无统计学意义( $P > 0.05$ );与 GLY 组比较,GLY + EZ 组小鼠肝组织匀浆中 TBA 水平显著升高( $P < 0.05$ ),TC、LDL、ALT、AKP 水平显著降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),AST、TG 及 HDL 水平变化无统计学意义,见表 2。

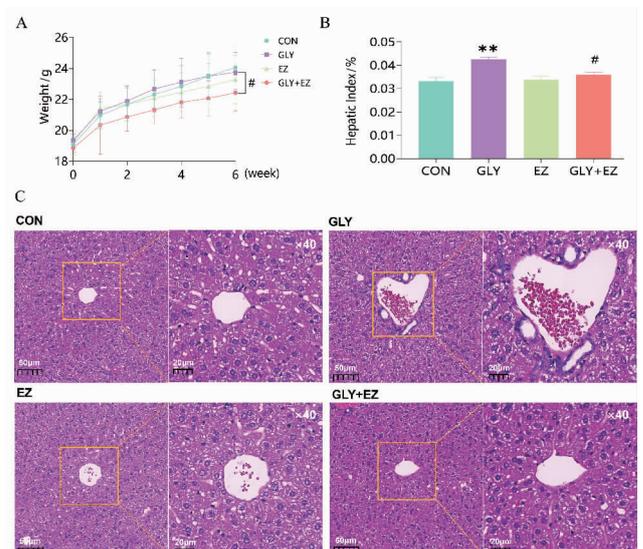
表 2 小鼠肝匀浆生化指标变化( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

生化指标	CON	GLY	EZ	GLY + EZ
TC/(mmol/gprot)	$1.63 \pm 0.08$	$1.92 \pm 0.08$	$1.18 \pm 0.1$	$1.71 \pm 0.08^{\#}$
TG/(mmol/gprot)	$0.32 \pm 0.06$	$0.44 \pm 0.02$	$0.55 \pm 0.06$	$0.48 \pm 0.03$
LDL/(mmol/gprot)	$0.15 \pm 0.02$	$0.23 \pm 0.02^{**}$	$0.15 \pm 0.01$	$0.18 \pm 0.01^{\#}$
HDL/(mmol/gprot)	$2.48 \pm 0.15$	$2.24 \pm 0.07$	$2.46 \pm 0.07$	$2.37 \pm 0.05$
TBA/( $\mu\text{mol/gprot}$ )	$9.83 \pm 0.96$	$4.48 \pm 0.28^{**}$	$5.24 \pm 0.45$	$8.31 \pm 1.30^{\#}$
ALT/(U/gprot)	$5.89 \pm 0.60$	$11.90 \pm 0.41^{**}$	$7.47 \pm 0.35$	$7.63 \pm 0.59^{\#\#}$
AST/(U/gprot)	$17.05 \pm 2.21$	$22.41 \pm 0.52^{**}$	$18.75 \pm 0.88$	$19.17 \pm 0.35$
AKP/(U/gprot/gprot)	$11.68 \pm 0.57$	$15.10 \pm 0.49^{**}$	$13.14 \pm 0.49$	$14.15 \pm 0.51^{\#}$

与 CON 组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;与 GLY 组比较, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ 。

### 2.2 小鼠体质量、肝指数及 H&E 染色结果

各组小鼠初始体质量差异无统计学意义。实验第 1 周起,GLY + EZ 组小鼠体质量显著低于 CON 组与 GLY 组( $P < 0.05$ ),见图 1A。肝指数方面,GLY 组相较于 CON 组显著增加( $P < 0.01$ ),而 GLY + EZ 组较 GLY 组显著下降( $P < 0.05$ ),见图 1B。肝脏 HE 染色结果显示,CON 组肝小叶结构清晰完整,肝血窦与肝细胞状态正常;GLY 组肝小叶受损,出现肝血窦淤血、肝细胞排列紊乱及肿胀等病理改变;GLY + EZ 组肝小叶相对完整,细胞核较小、染色深,肝细胞排列及形态较 GLY 组有改善趋势(图 1C)。

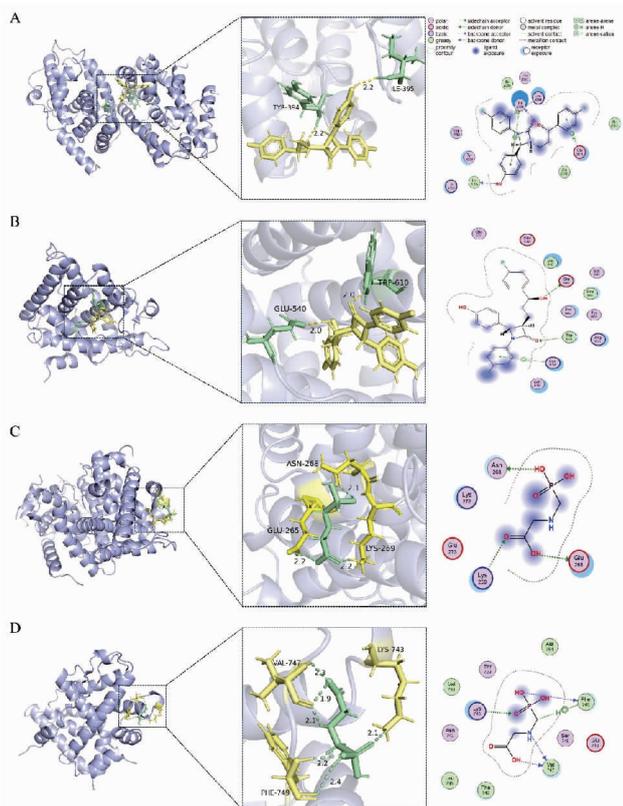


A. 各组小鼠体质量变化;B. 各组小鼠肝指数变化,肝指数 = 肝脏重量(g)/体质量(g);与 CON 组比较, \*\* $P < 0.01$ ;与 GLY 组比较, # $P < 0.05$ ;C. 各组小鼠肝组织病理变化(HE 染色)。

图 1 各组小鼠体质量、肝指数变化及 HE 染色结果

### 2.3 分子对接结果

为探究EZ对GLY诱导性肝损伤的改善作用是否与调控胆汁酸稳态及脂代谢通路相关,查阅文献发现FXR-SHP通路在此过程中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。运用MOE软件开展分子对接分析,结果显示EZ与GLY均可进入靶蛋白结合域。EZ与FXR、SHP对接能量分别为 $-1.6\text{kcal/mol}$ 、 $-2.0\text{kcal/mol}$ ;GLY与FXR、SHP对接能量分别为 $-2.5\text{kcal/mol}$ 、 $-8.2\text{kcal/mol}$ ;GLY为小分子,结合性和亲和力更强。EZ与FXR的Try394、Ile395残基(图2A)及SHP的Glu540、Trp610残基(图2B)通过氢键作用;GLY与FXR的Ans268、Glu265、Lys269残基(图2C)及SHP的Val747、Lys743、Phe749残基(图2D)通过氢键作用。



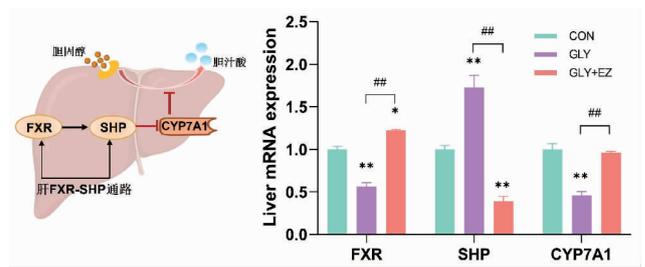
A. EZ与FXR的分子对接图,FXR蛋白受体上的酪氨酸394(Tyr394)、异亮氨酸395(Ile395)残基与EZ形成氢键相互作用;B. EZ与SHP的分子对接图,SHP蛋白受体上的谷氨酸540(Glu540)、色氨酸610(Trp610)残基与EZ形成氢键相互作用;C. GLY与FXR的分子对接图,FXR蛋白受体上的天冬酰胺268(Ans268)、谷氨酸265(Glu265)、赖氨酸269(Lys269)残基与GLY形成氢键相互作用;D. GLY与SHP的分子对接图,SHP蛋白受体上的缬氨酸747(Val747)、赖氨酸743(Lys743)、苯丙氨酸749(Phe749)残基与GLY形成氢键相互作用。

图2 分子对接的结果

### 2.4 RT-qPCR 分析结果

由图3可知,与CON组相比,GLY组FXR与CYP7A1 mRNA表达量显著下调( $P < 0.01$ ),SHP mRNA表达量显著上调( $P < 0.01$ );与GLY组相比,GLY +

EZ组FXR与CYP7A1 mRNA表达呈现明显上调趋势( $P < 0.01$ ),而SHP mRNA表达受到显著抑制( $P < 0.01$ )。



与CON组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与GLY组比较,## $P < 0.01$ 。

图3 各组小鼠肝组织RT-qPCR检测结果

### 3 讨论

本研究聚焦于EZ对GLY诱导小鼠肝损伤的改善作用及机制,揭示了EZ可能通过调控FXR/SHP通路缓解GLY诱导肝毒性的治疗潜力,为环境污染物质诱导性肝损伤的药理学干预提供了新视角。

先前研究表明,GLY长期暴露会导致脂质代谢失调<sup>[6-7]</sup>;还能通过干扰草鱼肝脏的脂质代谢和胆汁酸稳态,导致肝细胞损伤<sup>[14]</sup>。本研究采用GLY灌胃诱导小鼠肝损伤模型,经EZ干预后,肝指数降低,TBA水平升高,TC、LDL、ALT、AST、AKP水平下降,且肝组织病理学改变显著减轻;这一结果与既往研究中EZ在其他肝损伤模型中表现出的保护作用一致<sup>[15]</sup>,证实EZ对GLY诱导的肝损伤具有改善作用。

EZ作为一种调节胆汁酸代谢的药物,其作用机制与FXR-SHP信号通路密切相关。研究表明,EZ能够通过上调FXR的表达,增强其对脂质代谢的调控能力,从而有效改善胆汁酸代谢失衡<sup>[16]</sup>。此外,EZ还能够抑制SHP的异常升高,SHP是FXR的下游靶基因,其过度表达会导致胆汁酸合成的进一步抑制。因此,通过调节SHP的表达,EZ能够恢复CYP7A1介导的胆汁酸合成稳态,进而改善肝脏的脂质代谢异常<sup>[17]</sup>。本研究分子对接结果显示EZ和GLY与FXR、SHP之间有潜在相互作用,进一步检测FXR、SHP及CYP7A1的mRNA表达,结果表明,GLY显著抑制肝组织FXR表达同时异常上调SHP,打破FXR-SHP信号轴平衡,导致胆汁酸合成关键酶CYP7A1大幅降低,扰乱胆汁酸代谢稳态;经EZ干预后,GLY + EZ组FXR表达显著回升至对照组水平,SHP异常高表达被有效抑制,CYP7A1恢复至对照组水平。这提示EZ能够调节FXR-SHP通路,一方面上调FXR,强化其对脂质代谢的调控核心作用,另一方面抑制GLY诱导的SHP异

常升高,解除其对胆汁酸合成通路的干扰,最终恢复 CYP7A1 介导的胆汁酸合成稳态。该发现为 EZ 改善 GLY 诱导肝损伤提供了关键分子层面证据,也与 Mathur 等<sup>[18]</sup>关于 FXR-SHP 轴维持肝脂质代谢稳定的研究结果相一致。

综上,本研究在体外分子对接及动物模型上成功验证了 FXR-SHP 通路在 EZ 治疗 GLY 诱导肝损伤中的关键作用,这一机制为 EZ 在化学性肝损伤治疗中的应用提供了理论依据,并为进一步的药物开发和优化提供了方向。

## 参考文献:

- [1] DE MORAIS M J M B, CORADI C, VIANA N P, et al. Glyphosate as a food contaminant; main sources, detection levels, and implications for human and public health[J]. *Foods*, 2024, 13(11):1697
- [2] SØRENSEN M T, POULSEN H D, KATHOLM C L, et al. Review: feed residues of glyphosate-potential consequences for livestock health and productivity[J]. *Animal*, 2021, 15(1):100026
- [3] LUCIA R M, HUANG W L, PATHAK K V, et al. Association of glyphosate exposure with blood dna methylation in a cross-sectional study of postmenopausal women[J]. *Environ Health Perspect*, 2022, 130(4):47001
- [4] COSTAS-FERREIRA C, DURÁN R, FARO L R F. Toxic effects of glyphosate on the nervous system;a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):4605
- [5] FARIA M, BEDROSSIANTZ J, RAMÍREZ J R R, et al. Glyphosate targets fish monoaminergic systems leading to oxidative stress and anxiety[J]. *Environ Int*, 2021, 146:106253
- [6] ZHANG F, ZHANG Q, LIU X, et al. Human serum lipidomics analysis revealed glyphosate may lead to lipid metabolism disorders and health risks[J]. *Environ Int*, 2023, 171:107682
- [7] 江海圳. 草甘膦对小鼠肝脏生物钟和糖脂代谢的影响[D]. 陕西:西北农林科技大学, 2022
- [8] ALBRAHIM T, ALONAZI M. Effect of blueberry extract on liver in aged rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:3490776
- [9] NIU L, GEYER P E, GUPTA R, et al. Dynamic human liver proteome atlas reveals functional insights into disease pathways[J]. *Mol Syst Biol*, 2022, 18(5):e10947
- [10] STOFAN M, GUO G L. Bile acids and FXR; novel targets for liver diseases[J]. *Front Med*, 2020, 7:544
- [11] CHIANG J Y L, FERRELL J M. Discovery of farnesoid X receptor and its role in bile acid metabolism[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 548:111618
- [12] PESERICO D, STRANIERI C, GARBIN U, et al. Ezetimibe prevents ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and up-regulates nrf2/are and upr signaling pathways[J]. *Antioxidants*, 2020, 9(4):349
- [13] NOZAKI Y, FUJITA K, YONEDA M, et al. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(3):548
- [14] YAN B, SUN Y, FU K, et al. Effects of glyphosate exposure on gut-liver axis; metabolomic and mechanistic analysis in grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*) [J]. *Sci Total Environ*, 2023, 902:166062
- [15] 黄素琼, 李玲, 张颖, 等. 柴胡舒肝丸与依折麦布联合治疗非酒精性脂肪性肝病的效果分析[J]. *世界复合医学*, 2024, 10(9):5
- [16] ZENG W, SUN M, CAO J, et al. Triterpenoids from *ilicis rotundae* cortex ameliorate hyperlipidemia by affecting bile acids-hepatointestinal FXR axis [J]. *Phytomedicine*, 2025, 139:156537
- [17] XU M, CHE K, WANG C, et al. Gardenia iridoid glucosides protect against  $\alpha$ -naphthalene isothiocyanate-induced cholestatic rats through activation of the fxr-shp signaling pathway [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2023, 16:225
- [18] MATHUR B, SHAJAHAN A, ARIF W, et al. Nuclear receptors FXR and SHP regulate protein N-glycan modifications in the liver[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(17):eabf4865

(收稿日期:2025-03-20)

引文格式:鲁思澳,刘绮雯,梅燕.通过生物信息学分析 CLN3 参与 MAPK/ERK 通路调控下的肝癌自噬[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):507-511.

# 通过生物信息学分析 CLN3 参与 MAPK/ERK 通路调控下的肝癌自噬\*

鲁思澳<sup>1</sup>,刘绮雯<sup>2</sup>,梅燕<sup>2\*\*</sup>

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁 437100;2.湖北科技学院医学部基础医学院)

**摘要:**目的 采用生物信息学方法以寻找肝癌新的诊断或预后生物标志物,探索与肝癌自噬相关的生物学功能并通过细胞实验进行体外验证。方法 应用 R 软件筛选肝癌中潜在的与自噬相关的差异表达基因,然后对这些基因进行 GO 和 KEGG 分析。此外利用 Lasso 分析进行枢纽基因筛选,并对枢纽基因进行预后分析。最后通过 Western blot 和 qPCR 探究枢纽基因的表达,及枢纽基因的敲低对 MAPK/ERK 通路的影响。结果 通过 Lasso 分析确定了枢纽基因 CLN3。与正常邻近组织相比,肝细胞癌组织中检测到的 CLN3 表达水平较高。体外实验表明 CLN3 敲低可显著影响 MAPK/ERK 通路相关基因的表达。最后利用 WB 和 RT-qPCR 实验,发现 CLN3 在肝癌细胞中的表达水平与生物信息学分析结果一致。结论 CLN3 参与肝癌自噬且在肝癌细胞中高表达,同时参与 MAPK/ERK 通路的调节。CLN3 可能成为肝癌治疗的潜在靶点,并有望作为肝癌诊断或预后评估的生物标志物。

**关键词:**肝癌;自噬;自噬相关基因;CLN3;MAPK/ERK

中图分类号:R965

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0507-006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025042503



## Bioinformatics Analysis of CLN3 Involvement in Hepatocellular Carcinoma Autophagy Regulated by the MAPK/ERK Pathway

LU Si-ao, LIU Qi-wen, MEI Yan

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To identify novel diagnostic or prognostic biomarkers for hepatocellular carcinoma (HCC), explore autophagy-related biological functions in HCC by using bioinformatics methods, and validate the findings through in vitro cell experiments. **Methods** R software was used to screen potential autophagy-related differentially expressed genes (DEGs) in HCC, followed by GO and KEGG analyses of these genes. Furthermore, Lasso regression analysis was applied to identify hub genes, and prognostic analysis was performed on the selected hub genes. Finally, Western blotting (WB) and quantitative PCR (qPCR) were conducted to investigate the expression of hub genes and the impact of their knockdown on the MAPK/ERK pathway. **Results** The hub gene CLN3 was identified through Lasso analysis. CLN3 expression levels were significantly higher in HCC tissues compared to adjacent normal tissues. *In vitro* experiments demonstrated that CLN3 knockdown markedly affected the expression of genes related to the MAPK/ERK pathway. WB and RT-qPCR results confirmed that CLN3 expression levels in HCC cells were consistent with the bioinformatics analysis. **Conclusion** CLN3 participates in autophagy in HCC and is highly expressed in HCC cells, while also participating in the regulation of the MAPK/ERK pathway. CLN3 may serve as a potential therapeutic target for HCC and could be a promising biomarker for HCC diagnosis or prognosis assessment.

**KEY WORDS:** Hepatocellular carcinoma; Autophagy; Autophagy-related genes; CLN3; MAPK/ERK

肝细胞癌(HCC)是全球范围内发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一,因其早期症状隐匿且进展迅速,多数患者确诊时已处于中晚期,导致临床治疗面

临巨大挑战<sup>[1-2]</sup>。尽管手术切除、介入治疗等手段可改善部分患者预后,但肿瘤的高复发率和转移倾向仍是影响长期生存的主要障碍。近年研究<sup>[3-6]</sup>表明,自

\* 基金项目:湖北科技学院校内培育科研项目(2024-25X10)

\*\* 通信作者, E-mail: meihyan@163.com

噬在肝细胞癌的发生发展中发挥双重作用,既可抑制肿瘤早期形成,又能在肿瘤进展阶段促进癌细胞存活。同时,MAPK/ERK 信号通路的异常激活可通过调控细胞增殖、凋亡及血管生成等过程,显著影响肝细胞癌的恶性进展<sup>[7]</sup>。CLN3 基因编码的跨膜蛋白在神经元及肿瘤细胞中具有抗凋亡及物质转运调控功能<sup>[8-10]</sup>,但其在肝细胞癌中的作用机制尚未阐明。本研究旨在系统分析 CLN3 在肝细胞癌中的表达特征,并探讨其通过调控自噬及 MAPK/ERK 信号通路影响肝癌发生发展的分子机制,为肝细胞癌的精准治疗提供潜在靶点和新思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

#### 1.1.1 试剂

LX2 细胞(人肝星形细胞)、Huh7、HepG2(人肝癌细胞系)均来自 ATCC。DMEM 高糖基础培养基(武汉普诺赛生命科技有限公司);细胞培养用青霉素-链霉素(碧云天生物);Fetal Bovine Serum(赛尔博克斯生物制品(香港)贸易有限公司);RIPA(武汉塞维尔生物科技有限公司);Phosphate Buffered Saline(武汉塞维尔生物科技有限公司);Lipofectamine 2000(赛默飞世尔科技公司);TRIzol 试剂(Vazyme Biotech Co. 有限公司);Hifair III 1st Strand SuperMix 和 SYBR Green qPCR 试剂盒均来自 YEASEN;p38 抗体和 p-p38 抗体购自 Cell Signaling Technology;ERK 抗体和 p-ERK 抗体购自成都正能生物技术有限公司;CLN3 购自 Proteintech;Tubulin 抗体购自武汉爱博泰克生物技术有限公司。

#### 1.1.2 仪器

凝胶成像系统(英国 SYNGENE 公司);CO<sub>2</sub> 恒温培养箱(美国赛默飞科技有限公司);倒置荧光显微镜(日本 EVIDENT);多功能酶标仪(美国 Bio-Tek 公司);Power/Pac 300 电泳仪(美国 Bio-Rad 公司);实时荧光定量 PCR 检测仪(Bio-Rad, USA)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 自噬和肝脏肿瘤数据集获取

从美国国家生物技术信息中心(NCBI)基因表达综合(GEO)数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中获得原始基因表达谱数据集(GSE25097),该数据的样本是肝细胞癌(HCC)。数据集基于 GPL10687 平台包括 268 个肝细胞肿瘤、243 个邻近的非肿瘤、40 个肝硬化和 6 个健康肝脏样本。从上述样本中选取 20 例肝细胞肿瘤和 20 例邻近非肿瘤样本

作为正常对照。1057 个自噬相关基因源于 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)。

#### 1.2.2 自噬相关差异表达基因的识别

使用 R 软件包中的 Limma 分析对肝癌患者和正常对照组之间的数据集进行鉴定,将  $P < 0.05$  和  $|\text{Log}_2(\text{FC})| \geq 1$  设定为 DEGs 的临界值。DEGs 通过火山图和热图进行显示,再将 DEGs 与 1057 个自噬相关基因重叠,得到 71 个自噬相关 DEGs,并通过韦恩图分析。

#### 1.2.3 Go 富集和 KEGG 通路分析

通过 Goseq 软件包和 R 中的超几何检验,分别对自噬相关的 DEGs 进行 GO 富集和 KEGG 通路分析,以探索自噬相关 DEGs 的潜在生物过程(BP)、细胞成分(CC)、分子功能(MF)并确定显著相关的信号通路。柱状图和气泡图由 R 语言中的 ggplot2 包(1.0.2 版)绘制而成,调整后  $P < 0.05$  被认为具有统计学意义。

#### 1.2.4 Lasso 分析和枢纽基因的筛选

在本研究中,使用 R 软件包 glmnet,整合生存时间、生存状态和基因表达数据,利用 lasso-cox 方法进行回归分析。此外设置了 3 折交叉验证法,以获得最优模型。最终设置 Lambda 值为 0.153087532330592,获得 4 个关键枢纽基因:ITGA6、CLN3、CXCL14、CFTR。

#### 1.2.5 枢纽基因的表达

使用 UALCAN 网站绘制箱线图,观察 Hub 基因在正常组织和肝癌组织中的表达。

#### 1.2.6 枢纽基因的生存分析

UALCAN 是一个用于分析癌症 OMICS 数据的全面、用户友好的交互式网络资源。通过 UALCAN 数据库分析评估各枢纽基因的表达水平对肝癌患者的生存影响( $P < 0.05$ )。

#### 1.2.7 DMEM 培养基的配置和细胞系的培养

LX2(人肝星形细胞)、肝细胞癌细胞系(Huh7、HepG2)在 Gibco 高糖培养基(DMEM)450mL、10% 胎牛血清(FBS)50mL、0.5% 青链霉素 5mL 条件下进行培养。取 10cm 细胞培养皿,加入上述培养基后种植适量细胞,在 37℃,5% CO<sub>2</sub> 培养箱中进行培养,待培养皿中细胞覆盖率达到 80%~90% 时进行传代。

#### 1.2.8 瞬时转染

根据试剂说明使用脂质体核酸转染试剂进行转染。简而言之,将 HepG2 细胞以  $2 \times 10^5$  个/孔种植于 6 孔板内,培养至密度达 70% 时进行细胞转染。将 HepG2 细胞分为 3 组:未转染质粒的细胞为空白组(HepG2),转染空载质粒的细胞为对照组(NC);转染 shCLN3-2 质粒的细胞为实验组(shCLN3-2)。

转染前 2h 用无抗无血清的培养基替代完全培养基。将质粒 (NC、shCLN3-1、shCLN3-2、shCLN3-3、shCLN3-4) 和脂质体分别加入 Opti-MEM 中并在室温下孵育 5min, 将质粒和脂质体核酸转染试剂轻轻混匀, 并在室温下孵育 20min。将孵育好的 DNA 脂质体复合物均匀滴入已换好无抗无血清 DMEM 培养基的 HepG2 细胞 6 孔板中。转染后 6~8h 更换含 10% 胎牛血清的完全培养基, 在 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 培养箱中过夜培养, 24~48h 后检测转染效果。

### 1.2.9 RNA 提取和实时荧光定量 PCR 反应 (RT-qPCR)

进行 RT-qPCR 分析 mRNA 表达。使用 TRIzol 试剂从肝癌细胞以及正常肝细胞中提取总 RNA, 然后使用 Hifair III 1st Strand SuperMix 进行逆转录。RT-qPCR 检测采用 SYBR Green qPCR 试剂盒, 实时荧光定量 PCR 检测仪。引物序列为: CLN3-Forward 引物: 5'-CGCCACGACATCCTTAGC-3' 和反向引物: 5'-AGCAGCCGTAGAGACAGAGTT-3'; GAPDH-Forward 引物: 5'-AAGAAGGTGGTGAAGCAGGC-3' 和反向引物: 5'-TCCACCACCCAGTTGCTGTA-3'。数据分析采用 2<sup>-ΔΔCT</sup> 方法, 所有检测均为 3 份重复。

### 1.2.10 Western blot 分析

RIPA 裂解缓冲液用于从细胞和组织中提取蛋白质, 冰上裂解 20min, 在 4℃、12000rpm 下离心 15min, 离心完成后收集上清。使用 BCA 测定法测量蛋白质浓度。将 5 × 上样缓冲液加入每个蛋白质样品中, 然后在金属浴中煮沸 7min 使其变性。对蛋白质样品进行聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE)。分离后, 制备用于 PVDF 膜转移的“转移夹心”。将膜在含有 0.5% 吐温 20 的 Tris 缓冲盐溶液 (TBST) 中洗涤 5min。然后在室温下用无蛋白快速封闭液于摇床上封闭 20min, 随后用 TBST 洗涤 3 次, 每次 5min。特异性一抗孵育过夜, 用 TBST 洗涤 3 次, 每次 5min。用辣根过氧化物酶 (鼠、兔) 二抗孵育 1h, 重复 TBST 洗涤 3 次, 每次 5min。最后使用 ECL 发光液进行显影。

## 1.3 统计学方法

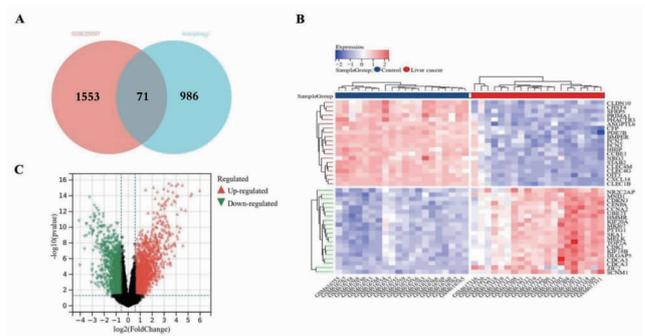
实验数据使用 SPSS 26.0 软件进行数据分析, 采用 GraphPad Prism 9.0 作图。计量数据均采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。组间均数比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 两两间比较采用 LSD 检验。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 自噬相关基因在肝癌中的差异表达

分析来自 GEO 数据集 (GSE25097) 的转录组信息

和 genecards 中的自噬基因 (genecards-autophagy), GEO 数据集包含 557 个样本, 包括 268 个 HCC 肿瘤、243 个邻近的非肿瘤、40 个肝硬化和 6 个健康肝脏样本。取 20 个 HCC 肿瘤样本和 20 个邻近的非肿瘤样本进行差异分析。识别 DEG 的标准是  $|\log_2FC| \geq 1$  和调整后 P < 0.05, 共鉴定出 1624 个基因。genecards 包含 1057 个自噬相关基因。最后, 在 GEO 数据集 (GSE25097) 和 genecards-autophagy 中共鉴定出 71 个重叠基因, 做韦恩图 (图 1 A)。热图和火山图根据从数据集 (GSE25097) 中获得的差异基因绘制而成, 如图 1B、C 所示。

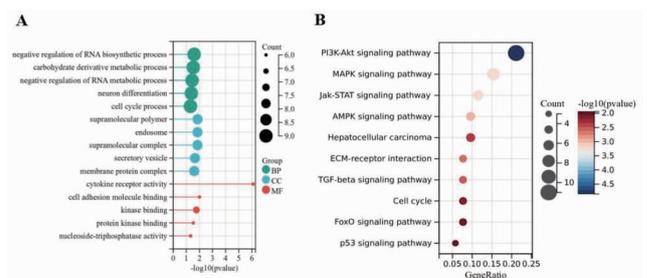


A. 韦恩图; B. 热图; C. 火山图。

图 1 肝癌细胞样本和正常样本之间的差异分析

### 2.2 GO 和 KEGG 功能富集分析

GO 和 KEGG 分析显示, 肝癌自噬相关差异表达基因 (DEGs) 在生物过程中主要富集于代谢调控、RNA 生物合成和神经元分化; 细胞成分变化涉及超分子复合物、内吞体和膜蛋白; 分子功能异常包括细胞因子受体活性、核苷三磷酸酶活性和蛋白结合功能 (图 2A)。KEGG 分析表明, 与自噬相关的 DEGs 主要参与 PI3K-Akt、MAPK、AMPK、FoxO 和 P53 等关键信号通路, 同时与肝细胞癌、细胞周期以及 ECM-受体密切相关 (图 2B)。



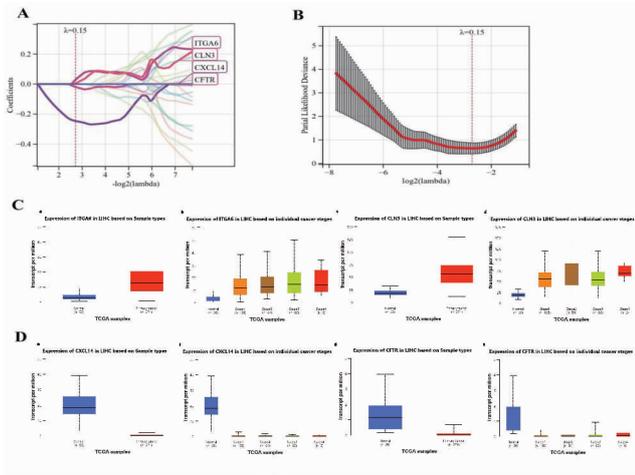
A. Go 富集分析 (BP 代表生物过程, CC 代表细胞成分, MF 代表分子功能); B. KEGG 富集分析。

图 2 差异表达基因 DEGs 的富集分析图

### 2.3 枢纽基因在肝癌患者中的表达

通过 Lasso 分析, 如图 3A、B 所示, 选出 4 个枢纽

基因:ITGA6、CLN3、CXCL14、CFTR。随后通过 UALCAN 数据库分析 4 个枢纽基因在正常组织和肝癌组织以及各临床分期中的表达,如图 3C、D。结果显示,ITGA6 和 CLN3 两个基因在肝癌组织中高表达,CXCL14 和 CFTR 在肝癌组织中表达不足。

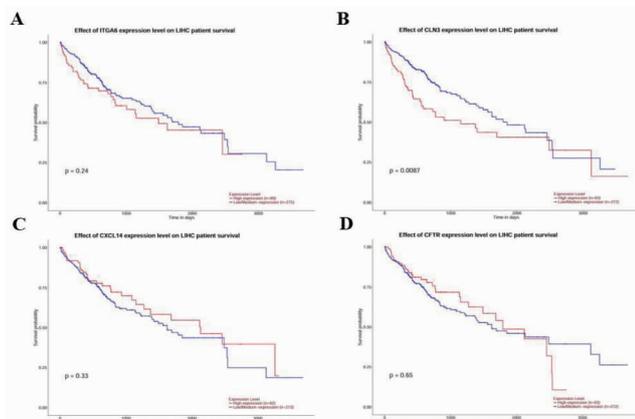


A, B. Lasso 分析;C. 在肝癌中高表达的基因(a, b. ITGA6; c, d. CLN3 在正常肝组织与肝癌组织中的表达);D. 在肝癌中低表达的基因(e, f. CXCL14; g, h. CFTR 在正常肝组织与肝癌组织中的表达)。

图 3 自噬相关枢纽基因的筛选、mRNA 在正常组织和肝癌组织以及各临床分期的表达

### 2.4 枢纽基因的表达在肝癌患者中的生存分析

利用 UALCAN 数据库评估了各枢纽基因在肝癌患者中的表达预后价值。如图 4, Kaplan-Meier 生存曲线分析表明,CLN3 高表达与肝癌患者较差的总生存率相关。然而,没有观察到 ITGA6、CXCL14 和 CFTR 表达水平与肝癌患者总生存率之间存在明显的相关性。



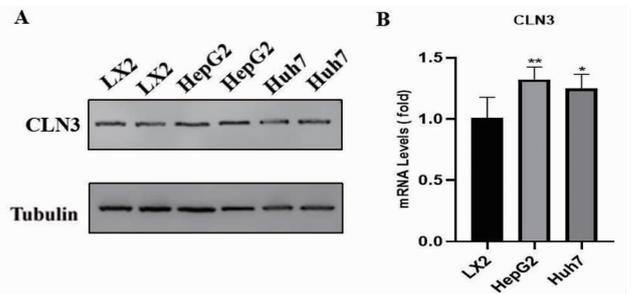
A. ITGA6 总生存率;B. CLN3 总生存率;C. CXCL14 总生存率;D. CFTR 总生存率。

图 4 肝细胞癌预后枢纽基因的总生存期分析

### 2.5 CLN3 在肝癌细胞系中的表达水平升高

首先研究两种人肝细胞癌衍生的细胞系(Huh 7

和 HepG 2)和正常肝细胞 LX2 中 CLN3 的 mRNA 和蛋白质表达水平。如图 5A、B, 蛋白质印迹和 RT-qPCR 分析显示,与 LX2 细胞相比时,CLN3 的 mRNA 和蛋白质表达水平在两种肝癌细胞系中均显著增加,在 HepG2 细胞中的表达水平最高。因此,选择 HepG2 细胞进行后续敲低实验。



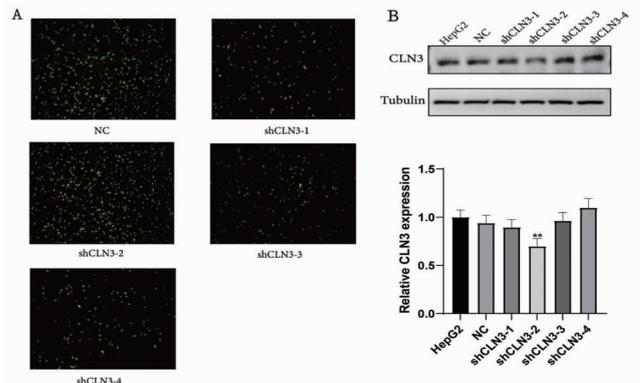
A. Western blot 检测 LX2、HepG2、Huh7 中 CLN3 蛋白表达水平;B. RT-qPCR 分析 CLN3 的 mRNA 表达(与 LX2 组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ,  $n = 3$ )。

图 5 CLN3 在正常肝细胞和肝癌细胞系中的表达

### 2.6 MAPK/ERK 通路在 CLN3 所发挥的功能中起关键作用

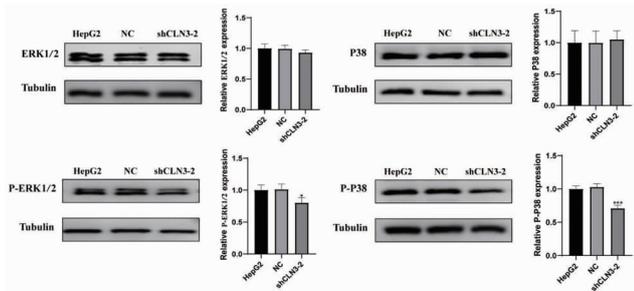
为研究 CLN3 在肝癌中的生物学功能,本研究首先利用瞬时转染建立 CLN3 敲低(shCLN3-1、shCLN3-2、shCLN3-3 和 shCLN3-4)的 HepG2 细胞,如图 6A 所示。通过蛋白质印迹检测 CLN3 的表达水平,如图 6B,结果显示 shCLN3-2 最有效,因此,选择其用于后续实验。

利用上述 shCLN3-2 对 HepG2 细胞进行瞬时转染,并收集样品进行蛋白质印迹,检测 p-ERK1/2、p-p38、ERK1/2 和 p38 表达水平。如图 7 结果显示,shCLN3-2 敲低时 p-ERK1/2 和 p-p38 表达量下降,而 ERK1/2 和 p38 表达水平则不受 CLN3 的影响。这表明 CLN3 与 MAPK/ERK 通路中关键基因的表达呈现正相关性,CLN3 参与 MAPK/ERK 信号通路。



A. 枢纽基因 CLN3 瞬时转染荧光成像图片( $\times 4$ );B. Western blot 印迹法测定敲低后的 CLN3 蛋白表达水平(与 HepG2 组相比, \*\* $P < 0.01$ ,  $n = 3$ )。

图 6 CLN3 敲低在 HepG2 细胞中的表达



与 HepG2 组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ ,  $n = 3$

图7 敲低 CLN3 对 MAPK/ERK 通路的影响

### 3 讨论

本研究通过生物信息学分析发现,自噬相关基因在肝细胞癌发病机制中发挥关键作用。从 GEO 数据库获取肝癌数据集 GSE25097,结合 GeneCards 数据库筛选出 71 个与肝细胞癌相关的自噬差异表达基因 (DEGs)。自噬作为细胞内重要的降解和再循环过程,其相关基因表达的改变,可能导致细胞内物质代谢、稳态维持等过程出现异常,进而促进肿瘤的发生。GO 和 KEGG 功能富集分析进一步揭示了自噬相关差异表达基因的生物学术功能和参与的信号通路。在生物过程方面,基因富集于代谢调控、RNA 生物合成和神经元分化等过程。代谢调控的异常与肿瘤细胞的快速增殖和能量需求密切相关,肿瘤细胞往往通过重塑代谢途径来满足自身的生长需求,自噬相关基因参与其中,可能通过调节代谢来影响肿瘤的发展。RNA 生物合成的改变则可能影响基因表达调控网络,进而影响细胞的增殖、分化和凋亡过程。神经元分化相关过程的富集,提示肝癌的发生发展可能与神经系统存在某种关联。在细胞成分和分子功能层面的变化,也为理解肿瘤细胞的生物学特性提供了重要信息。KEGG 分析表明,这些基因主要参与 PI3K-Akt、MAPK、AMPK、FoxO 和 P53 等关键信号通路,这些信号通路在细胞生长、增殖、凋亡和代谢等多个生物学过程中发挥着核心调控作用,它们的异常激活或抑制与肿瘤的发生发展密切相关。同时,这些基因与肝细胞癌、细胞周期以及 ECM-受体相互作用密切相关,进一步证实了自噬在肝癌发生发展中的重要地位。

为进一步筛选潜在生物标志物,本研究通过 Lasso 回归分析鉴定出 4 个枢纽基因 (ITGA6、CLN3、CXCL14、CFTR)。其中,ITGA6 和 CLN3 在肝癌组织中高表达,而 CXCL14 和 CFTR 表达不足。ITGA6 作为整合素家族的成员,参与细胞外基质的相互作用,其高表达可能促进肿瘤细胞的迁移和侵袭。CLN3 的高表达不仅在

肝癌组织中显著,且与患者较差的总生存率相关,提示 CLN3 可能是肝癌的一个潜在预后标志物和治疗靶点。而 CXCL14 和 CFTR 表达不足,可能导致其正常的肿瘤抑制功能缺失,从而促进肿瘤的发展。

CLN3 作为溶酶体跨膜蛋白,在多种癌症中高表达<sup>[11-12]</sup>。本实验结果表明,CLN3 在 HepG2 和 Huh7 细胞中表达显著上调,且在 HepG2 细胞中表达水平最高,证实了 CLN3 在肝癌发生发展中的重要作用。本文对 CLN3 功能机制的研究表明,MAPK/ERK 通路在 CLN3 所发挥的功能中起关键作用。MAPK/ERK 通路是细胞内重要的信号转导通路,参与细胞增殖、迁移、分化和凋亡等多个过程,在肿瘤的发生发展中扮演着至关重要的角色。敲低 CLN3 后,p-ERK1/2 和 p-p38 表达量下降,而 ERK1/2 和 p38 表达水平不受影响,说明 CLN3 与 MAPK/ERK 通路中关键基因的表达呈现正相关性,CLN3 可能通过调控 MAPK/ERK 通路的活性,影响肝癌细胞的生物学行为,从而在肝细胞癌的发生发展中发挥重要作用。

然而,本研究仍存在一定的局限性。首先,生物信息学分析基于已有的数据集,可能存在样本选择偏差,需要更多的临床样本和实验验证来进一步确认研究结果。其次,对于枢纽基因在肝癌中的具体作用机制,尤其是它们与其他信号通路和分子的相互作用,仍需要更深入的研究。此外,虽然本研究发现了 CLN3 与 MAPK/ERK 通路的关联,但对于该通路下游的具体靶点以及如何通过调节 CLN3 或 MAPK/ERK 通路来治疗肝癌,仍需进一步的探索。

综上所述,本研究通过系统的生物信息学分析和实验验证,揭示了自噬相关基因在肝癌中的差异表达、功能富集以及枢纽基因的重要作用,为深入理解肝癌的发生发展机制提供了新的理论依据,也为肝癌的诊断、预后评估和治疗提供了潜在的靶点和方向。未来的研究将深入探讨相关基因的作用机制,并开展更多的体内外实验,以期为肝癌的精准治疗提供更为有效的策略。

### 参考文献:

- [1] GANESAN P, KULIK L M. Hepatocellular carcinoma: new developments[J]. Clin Liver Dis, 2023, 27(1): 85
- [2] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12
- [3] ZHOU Y, SHAN R, XIE W, et al. Role of autophagy-related genes in liver cancer prognosis[J]. Genomics, 2024, 116(3): 110852

(下转第 514 页)

引文格式:毛凯,刘雯,石可,等.阿片类药物复合异丙酚在胃镜检查中的麻醉效果评价[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):512-514.

## 阿片类药物复合异丙酚在胃镜检查中的麻醉效果评价

毛凯,刘雯\*,石可,刘湘燕

(湖北科技学院附属第二医院,湖北咸宁437100)

**摘要:**目的 探究理想的胃镜检查临床麻醉方案,分析阿片类药物复合异丙酚的效果。方法 择取无痛胃镜检查对象1000例,对照组500例,采用异丙酚麻醉;观察组500例,采用布托啡诺复合异丙酚麻醉。观察两组生命体征水平、麻醉起效时间、意识恢复时间、定向力恢复时间、不良反应发生率。结果 检查前,两组生命体征比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),检查中与检查后,观察组生命体征高于对照组,且观察组麻醉起效时间、意识恢复时间与定向力恢复时间均短于对照组,术后不良反应发生率低于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ )。结论 在胃镜检查临床麻醉中应用布托啡诺复合异丙酚,可稳定检查过程中的患者生命体征,缩短麻醉起效与恢复时间,减少麻醉不良反应。

**关键词:**胃镜检查;阿片类药物;异丙酚;布托啡诺

中图分类号:R656.6

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0512-003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025012208



## Evaluation of the Clinical Anesthetic Effect of Opioid Drugs Combined with Propofol in Gastroscopy Examination

MAO Kai, LIU Wen, SHI Ke, et al

(The Second Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology,  
Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To explore the ideal clinical anesthesia plan for gastroscopy examination and analyze the effect of opioid drugs combined with propofol. **Methods** A total of 1000 subjects underwent painless gastroscopy. They were divided into two groups based on the clinical anesthesia plan, with 500 subjects in the control group receiving propofol anesthesia, while 500 cases in the observation group were anesthetized with butorphanol combined with propofol. The vital signs, anesthesia onset time, consciousness recovery time, orientation recovery time, and adverse reaction incidence rates of the two groups were observed. **Results** Before the examination, there was no statistically significant difference in the vital signs between the two groups ( $P > 0.05$ ). During and after the examination, the vital signs of the observation group were higher than those of the control group. The anesthesia onset time, consciousness recovery time and orientation recovery time of the observation group were shorter than those of the control group. The incidence of postoperative adverse reactions in the observation group was lower than that of the control group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The application of butorphanol combined with propofol in clinical anesthesia for gastroscopy can stabilize vital signs during the examination, shorten the onset and recovery time of anesthesia, and reduce adverse reactions to anesthesia.

**KEY WORDS:** Gastroscopy examination; Opioid drugs; Propofol; Butorphanol

胃镜检查属于胃部疾病常用检查方式,可辅助临床识别多种病变,有利于患者早期依从临床治疗<sup>[1-2]</sup>。胃镜检查属于侵入性操作,自口腔送入胃镜检查设备,会对咽喉等部位造成刺激,诱发反射性呕吐,影响检查、治疗依从性<sup>[3-4]</sup>。伴随着临床医疗技术以及无

痛诊疗技术的普及应用,无痛胃镜检查在临床广泛应用。现今多采用单种药物实现无痛胃镜检查,其中异丙酚是常用麻醉药物,但单一用药有概率发生镇静深度不足、镇静效果不理想等问题。阿片类药物可有效抑制炎症应激反应,提高麻醉效果,故在麻醉辅助中

\* 通信作者, E-mail: 38993357@qq.com

广泛应用。基于此,文章着重分析阿片类药物、异丙酚的复合麻醉效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

以2024年在我院进行胃镜检查的1000例患者为研究对象,基于临床麻醉方案分2组,各500例。对照组男287例,女213例;平均年龄( $45.42 \pm 6.12$ )岁,体质指数( $23.29 \pm 1.09$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;美国麻醉学会分级I级265例、II级235例。观察组男271例,女229例;平均年龄( $45.98 \pm 6.25$ )岁;体质指数( $23.05 \pm 1.02$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;美国麻醉学会分级I级280例、II级220例。各组资料比较无差异( $P > 0.05$ )。本研究经医学伦理委员会审批。

纳入标准:①年龄35~65岁;②临床资料完整;③体质指数 $18 \sim 29\text{kg}/\text{m}^2$ ;④术前完善相关检查;⑤胃镜检查依从性好。排除标准:①呼吸系统疾病;②精神系统疾病;③对麻醉药物过敏;④严重心血管疾病;⑤肝肾功能障碍。

### 1.2 方法

患者提前8h禁食禁饮,检查前常规给氧、创建静脉通道、密切监测血氧饱和度以及血压等多项生命体征,检查期间左侧位。对照组单纯注射异丙酚麻醉,剂量是 $2 \sim 3\text{mg}/\text{kg}$ ,需结合患者的临床麻醉反应调节用量。观察组应用布托啡诺复合异丙酚麻醉,异丙酚缓慢推注,用药剂量是 $1.5 \sim 2.0\text{mg}/\text{kg}$ ,推注时间控制在1min左右;布托啡诺缓慢推注,用药剂量是 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ ,推注时间控制在1min左右。

### 1.3 观察指标

①生命体征:利用多功能监护仪获取心率及平均动脉压,在胃镜检查前、检查中、检查后分别采集1次,计算均值;②麻醉时间:通过麻醉操作时间、麻醉起效时间、意识恢复时间、定向力恢复时间反映,计算均值;③不良反应:包括呼吸抑制、血压异常、恶心呕吐、头晕头痛,计算百分率。

### 1.4 统计学方法

通过SPSS 26.0软件比较,计数资料以%表示,采用 $\chi^2$ 检验,计量资料符合正态分布以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ (或 $F$ )检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组生命体征对比

检查前,两组生命体征比较无统计学差异( $P <$

$0.05$ ),检查中与检查后观察组生命体征高于对照组( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 各组生命体征( $\bar{x} \pm s, n = 500$ )

组别	心率/(次/min)			平均动脉压/mmHg		
	检查前	检查中	检查后	检查前	检查中	检查后
观察组	$88.05 \pm 5.21$	$85.11 \pm 5.10^*$	$86.59 \pm 5.17^*$	$85.17 \pm 3.24$	$83.42 \pm 3.05^*$	$84.28 \pm 3.27^*$
对照组	$88.73 \pm 5.34$	$76.12 \pm 5.15$	$81.34 \pm 5.23$	$85.63 \pm 3.38$	$80.01 \pm 3.00$	$81.12 \pm 3.22$

与对照组比较, \* $P < 0.05$ 。

### 2.2 各组麻醉时间对比

观察组麻醉起效时间、意识恢复时间与定向力恢复时间短于对照组( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 各组麻醉时间( $\bar{x} \pm s, n = 500, \text{min}$ )

组别	麻醉操作时间	麻醉起效时间	意识恢复时间	定向力恢复时间
观察组	$5.19 \pm 1.15$	$1.45 \pm 0.42^*$	$2.70 \pm 0.63^*$	$3.45 \pm 0.74^*$
对照组	$5.12 \pm 1.10$	$2.26 \pm 0.49$	$4.09 \pm 0.75$	$5.58 \pm 0.91$

与对照组比较, \* $P < 0.05$ 。

### 2.3 各组不良反应对比

观察组不良反应发生率小于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 各组不良反应( $n = 500$ )

组别	呼吸抑制	血压异常	恶心呕吐	头晕头痛	不良反应发生率/%
观察组	2	1	4	3	2.00*
对照组	6	6	12	7	6.20

与对照组比较, \* $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

目前对于疑似胃溃疡、胃部肿瘤以及胃炎等胃部病变,临床多通过无痛胃镜检查诊断<sup>[5-6]</sup>。但要保证无痛胃镜检查达到预期效果,则需科学应用麻醉药物,减轻患者胃镜检查期间的不适感受,缩短检查时间,降低胃镜所致不良反应<sup>[7-8]</sup>。但不同麻醉药物所获得的麻醉效果存在较大差异,尤其是镇静镇痛程度的差异。良好且长久的镇静镇痛效果可帮助患者减轻胃镜检查期间遭受的身心创伤,抑制炎症应激反应,提高胃镜检查的有效性与安全性。临床多为胃镜检查患者实施静脉麻醉,异丙酚是常用药物,可获得较好的镇静效果。以往单一应用异丙酚,虽然可发挥作用,但容易发生镇静过深、镇静效果不理想与麻醉延迟等多种问题<sup>[9]</sup>。陈鑫等<sup>[10]</sup>的研究发现,小剂量

氯胺酮复合地塞米松、舒芬太尼、异丙酚用于男性吸烟患者无痛胃镜检查可稳定生命体征,加快麻醉恢复速度,提高麻醉安全性。本研究中,两组生命体征水平、麻醉起效时间、意识恢复时间、定向力恢复时间、不良反应发生率有差异,观察组更优。原因分析如下:布托啡诺刺激性小,但具有较好的镇痛效果,也是临床麻醉常用药物,单独应用布托啡诺并不能获取理想麻醉效果,复合异丙酚可发挥协同作用,可获得理想的镇静镇痛效果,可有效稳定患者的心率、平均动脉压等多项生命体征,缩短患者的麻醉起效时间以及定向力、意识恢复时间,可辅助患者顺利完成胃镜检查。布托啡诺是典型阿片类药物,可对阿片受体发挥较弱拮抗性,但对胃肠道造成的刺激小,可减轻胃镜检查与临床麻醉所致刺激,降低恶心呕吐等不良反应的发生率。

综上所述,在胃镜检查临床麻醉中应用布托啡诺、异丙酚复合麻醉,可获得显著效果。

### 参考文献:

- [1] CHEN D X, YANG H, WU X P, et al. Comparison of a nasal mask and traditional nasal cannula during intravenous anesthesia for gastroscopy procedures: a randomized controlled trial [J]. *Anesth Analg*, 2022, 134(3): 615
- [2] 阮玉琴, 唐天奇, 姚启迪. 右美托咪定联合丙泊酚对老年无痛胃肠镜检查患者认知功能、血流动力学和膈肌运动的影响[J]. *中国医师进修杂志*, 2023, 46(6): 553
- [3] 郑丽烟, 卢浩, 米虽才. 腕踝神经阻滞治疗优化无痛胃镜检查麻醉方案及改善患者麻醉相关并发症的临床研究[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2022, 32(18): 28
- [4] LIN X, FAN Q, LI R, et al. Application of topical pharyngeal anesthesia to reduce adverse reactions during painless gastroscopy: a prospective randomized study [J]. *Biomed Eng Online*, 2023, 31(4): 1245
- [5] ZHANG T, CAO Y, XU R, et al. Spinal anesthesia with peripheral nerve block versus general anesthesia with peripheral nerve block for elective foot and ankle surgeries: a retrospective single-center study [J]. *J Foot Ankle Surg*, 2022, 61(4): 706
- [6] LIU H, CHEN M, LIAN C, et al. Effect of intravenous administration of lidocaine on the ED50 of propofol induction dose during gastroscopy in adult patients: a randomized, controlled study [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(3): 711
- [7] 曹菁, 高志娟, 李敏. 异丙酚单次/分次/靶控输注静脉全麻用于肥胖患者无痛胃镜检查的效果比较[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(19): 93
- [8] 胡双燕, 胡君凤, 余德华, 等. 复合丙泊酚时阿芬太尼抑制无痛胃镜检查老年患者吞咽反射的量效关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(4): 459
- [9] 崔云飞, 张全意. 依托咪酯复合异丙酚麻醉方案对老年患者无痛消化内镜检查不良反应影响的 Meta 分析[J]. *当代医药论丛*, 2022, 20(13): 72
- [10] 陈鑫, 王敏, 张杰, 等. 小剂量氯胺酮复合地塞米松、舒芬太尼、异丙酚用于男性吸烟患者无痛胃镜检查的临床观察[J]. *临床消化病杂志*, 2024, 36(1): 31
- [11] SCIFO E, SZWAJDA A, DĘBSKI J, et al. Drafting the CLN3 protein interactome in SH-SY5Y human neuroblastoma cells: a label-free quantitative proteomics approach [J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(5): 2101
- [12] XU Y, WANG H, ZENG Y, et al. Overexpression of CLN3 contributes to tumour progression and predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Surg Oncol*, 2019, 28: 180
- [13] RYLOVA S N, AMALFITANO A, PERSAUD-SAWIN D A, et al. The CLN3 gene is a novel molecular target for cancer drug discovery [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(3): 801
- [14] ZHU X, HUANG Z, CHEN Y, et al. Effect of CLN3 silencing by RNA interference on the proliferation and apoptosis of human colorectal cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(3): 253
- [5] HASHEMI M, NADAFZADEH N, IMANI M H, et al. Targeting and regulation of autophagy in hepatocellular carcinoma: revisiting the molecular interactions and mechanisms for new therapy approaches [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 32
- [6] QIAN H, CHAO X, WILLIAMS J, et al. Autophagy in liver diseases: a review [J]. *Mol Aspects Med*, 2021, 82: 100973
- [7] MOON H, RO S W. MAPK/ERK signaling pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12): 3026
- [8] PURANAM K L, GUO W X, QIAN W H, et al. CLN3 defines a novel antiapoptotic pathway operative in neurodegeneration and mediated by ceramide [J]. *Mol Genet Metab*, 1999, 66(4): 294

(收稿日期:2025-01-22)

(收稿日期:2025-04-25)

(上接第 511 页)

引文格式:汤秋萍,廖颖,徐从睿,等. 全程管理模式在MDR/RR-TB短程治疗中的应用研究[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2025,39(6):515-519.

# 全程管理模式在MDR/RR-TB短程治疗中的应用研究\*

汤秋萍,廖颖,徐从睿,聂琦\*\*

(华中科技大学同济医学院附属武汉金银潭医院,湖北武汉430023)

**摘要:**目的 评价基于多学科团队协作的耐多药/利福平耐药结核病(MDR/RR-TB)短程治疗患者全程管理模式的实践效果。方法 以本院确诊的MDR/RR-TB患者作为研究对象。其中2019年1~6月24例患者为对照组,方案6~8个月LfxLzdCfzCsZE/12个月LfxCfzZE。2019年7月至2020年12月纳入耐多药结核病短程治疗35例患者为观察组,方案4~6个月GfxCfzH<sup>h</sup>ZE PtoAm/5个月GfxCfzZE。对照组给予常规管理,观察组实施以咨询员为主导的全程管理模式。比较两组患者的治疗结局、细菌学转阴时间和药物不良反应发生率。结果 观察组复诊率患者丢失率远低于对照组( $P$ 均 $<0.05$ )。观察组CTB阴转中位时间高于对照组( $P < 0.05$ )。观察组发生周围神经炎的比率、QTcF延长的比率远低于对照组,但耳毒性高于对照组( $P$ 均 $<0.05$ )。结论 以咨询员为主导的全程管理模式实现了耐多药结核病短程治疗患者连续的全程化、个性化管理,协调多学科团队协作,对药物不良反应及时正确处理,降低了患者丢失率和复诊,是一种有效的患者管理模式。

**关键词:**全程管理;耐多药/利福平耐药结核;药物不良反应;治疗结局

中图分类号:R52

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0515-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025031402



## The Application of a Full-Course Management Model in the Short-Course Treatment of MDR/RR-TB

TANG Qiu-ping, LIAO Ying, NIE Qi, et al

(Wuhan Jinyintan Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430023, China)

**ABSTRACT: Objective** To evaluate the practical effectiveness of a multidisciplinary team (MDT)-based comprehensive management model for patients undergoing short-course treatment for multidrug-resistant/rifampin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). **Methods** The MDR/RR-TB patients diagnosed at Wuhan Jinyintan Hospital were included in this study. The control group consisted of 24 newly diagnosed MDR/RR-TB patients from January to June 2019, and received the standard regimen of 6-8 months Lfx Lzd Cfz Cs Z E/12 months Lfx Cfz Z E. The study group included 35 MDR-TB patients enrolled from July 2019 to December 2020, and received a short-course treatment regimen of 4-6 months Gfx Cfz H<sup>h</sup> Z E Pto Am / 5 months Gfx Cfz Z E. The control group received conventional management, while the study group underwent a comprehensive management model led by counselors. The treatment outcomes, time to bacteriological conversion, and incidence of adverse drug reactions (ADRs) were compared between the two groups. **Results** The loss-to-follow-up rate in the study group was markedly lower than the control group ( $P < 0.05$ ). The median time to culture conversion in the study group was longer than the control group ( $P < 0.05$ ). The incidences of peripheral neuropathy and QTcF prolongation in the study group were significantly lower than those in the control group, while the incidence of ototoxicity was higher ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The counselor-led comprehensive management model ensures continuous, individualized care for MDR-TB patients undergoing short-course treatment, facilitates effective MDT collaboration, enables timely and appropriate management of ADRs, reduces loss-to-follow-up rates, and improves treatment success rates. This model is an effective approach to patient management.

**KEY WORDS:** Comprehensive management; Multidrug-resistant/rifampin-resistant tuberculosis; Adverse drug reactions; Treatment outcomes

\* 基金项目:湖北省卫健委项目(2018-009-02)

\*\* 通信作者, E-mail:1210708862@qq.com

目前,耐多药结核病(multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB)仍然是全球严重的公共卫生问题之一。在全球范围内2023年MDR-TB新发40万例,并造成15万人死亡;MDR-TB患者化疗疗程约为20个月或更长,但治疗效果却不理想,治疗成功率仅为68%<sup>[1]</sup>。因此,在提高治疗成功率的前提下,制定并缩短MDR-TB疗程的化疗方案,成为国内外关注和研究的热点。MDR-TB短程化疗方案是指化疗疗程为9~12个月、药物组成相对固定且标准化的化疗方案<sup>[2]</sup>。近年来,9~12个月的短程MDR-TB治疗方案在一些国家进行了研究,并取得了良好的治疗效果,且疗程短、不良反应少、治疗费用低<sup>[3-5]</sup>。湖北省在2006年10月1日至2014年6月30日期间,通过实施全球基金MDR-TB防治项目,探索了以市级耐多药结核病定点医院诊治为主,县级疾病预防控制中心和乡镇(社区)管理为主的耐多药结核病防治管理综合模式。目前,湖北省是中国第一个实施耐多药短化方案的试点地区。

全程管理是一个合作的过程,包括评估、计划、执行、协调、监督和评价来选择医疗服务,满足患者的健康需求,应用交流和可达到高质量的治疗条件的结果<sup>[6]</sup>。该管理模式涵盖了门诊-住院-社区的全程患者管理,能够提高治疗依从性,从而提高疗效,保障生活质量<sup>[7]</sup>。咨询员是全程管理的责任人,确保以最少的资源,满足患者的医疗需求和目的<sup>[8]</sup>。本研究旨在评价全程管理模式患者对治疗结局的影响,为耐多药/利福平耐药结核病(multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis, MDR/RR-TB)短程治疗患者管理模式提供临床证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①经Xpert MTB/RIF检测或表型药敏试验(drug susceptibility testing, DST)确诊为MDR/RR-TB。②临床诊断符合2009年中国防痨协会制定的《耐药结核病化学治疗指南》的标准<sup>[9]</sup>。③签署抗结核治疗及研究知情同意书(不识字患者需在见证人见证下表示同意)。④年龄18岁或以上。⑤意识清楚,具有良好的沟通能力。⑥既往未接受过二线抗结核药物治疗,或治疗时间不超过1个月。⑦为试点地区常住居民,并在治疗期间无外出务工计划。⑧愿意遵循复诊安排和试点项目流程。

排除标准:①因药物过敏或药物不良反应无法坚持治疗者。②存在以下严重合并症者:心、肝、肾功能不全,或患严重胃肠疾病。③精神异常或不能配合研究者。④已知怀孕或正在哺乳。⑤无法口服药物。

⑥实验室检查显示谷草转氨酶(AST)或谷丙转氨酶(ALT)超过正常值上限的3倍。⑦已知对氟喹诺酮类抗生素过敏,或正在服用MDR-TB短程治疗方案中禁忌的药物。⑧QTcF大于450ms。⑨当前正在参与其他医疗产品的临床试验。⑩研究人员认定可能存在任何影响参与研究安全性的社会或医学状况。

### 1.2 一般资料

选取2019年1~6月在我院耐多药病区住院患者24例为对照组,其中男19例,女5例,平均年龄(42.5±2.3)岁。2019年7月至2020年12月我院纳入耐多药结核病短程治疗35例患者为观察组,其中男20例,女15例,平均年龄(39.0±11.9)岁,两组患者一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表1)。

表1 一般资料比较

项目	对照组 (n=24)	观察组 (n=35)	P
体重[kg, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	57.0(52.3, 60.0)	54.0(47.5, 64.0)	0.400
合并症(n)			
糖尿病	1	1	0.565
乙肝病毒携带	1	0	
基线痰涂片STB阳性[n(%)]	17(70.8)	16(45.7)	0.072
基线痰培养CTB阳性[n(%)]	24(100.0)	30(85.7)	0.073

### 1.3 实施方法

对照组给予6~8个月左氧氟沙星(Lfx)、利奈唑胺(Lzd)、氯法齐明(Cfz)、环丝氨酸(Cs)、吡嗪酰胺(Z)、乙胺丁醇(E)/12个月左氧氟沙星(Lfx)、氯法齐明(Cfz)、吡嗪酰胺(Z)、乙胺丁醇(E)。在住院期间接受常规护理,所有护理措施严格按照院内相关规定规范进行,以确保护理质量。患者出院后,按照科室制定的耐多药肺结核病人健康教育路径表进行干预。具体措施包括:患者出院后每月随访一次,直至整个治疗疗程结束。在完成治疗疗程后,对患者进行为期一年的随访管理,在此期间通过阶段性的效果评价和总结,确保患者的治疗效果得以巩固并监测长期健康状况。

观察组给予4~6个月加替沙星(Gfx)、氯法齐明(Cfz)、高剂量异烟肼(H<sup>h</sup>)、吡嗪酰胺(Z)、乙胺丁醇(E)、丙硫异烟胺(Pto)、阿米卡星(Am)/5个月加替沙星(Gfx)、氯法齐明(Cfz)、吡嗪酰胺(Z)、乙胺丁醇(E)。实施护理过程中,建立了一套系统的患者管理流程。患者的定诊与入组由咨询员首先进行治疗依从性风险评估,随后,研究医生每周将符合基本条件的患者病历提交给耐多药结核病专家组讨论,由专家组决定患者是否能够入组研究。在患者知情同意后,

咨询员与研究医生向其正式告知治疗方案,并完成签字确认后入组。

在住院治疗阶段,研究医生密切关注患者的病情变化,如患者出现药物不良反应,医生可以合理增加检查项目或调整监测频率,以确保患者治疗的安全性和有效性。对于需要进一步指导的复杂病例,则提交至耐多药结核病专家组会诊,优化治疗方案。

患者出院后,咨询员每周通过电话随访患者,指导其按时服药、预约复诊,并将患者在院外治疗的情况及时反馈给研究医生。完成疗程并停药的患者在随后的12个月里,每月接受一次电话随访,并在停药后的第3、6、9和12个月,通知患者到医院复诊,以进一步评估治疗效果和监测可能的复发风险。

在社区管理方面,研究团队与患者居住地的社区医生或村医建立紧密联系,确保社区医生落实注射治疗、督导服药,并定期监测患者症状。

#### 1.4 观察指标

(1)复诊率:记录并比较两组患者在治疗期间的门诊复诊情况,复诊率 = 实际复诊次数/应复诊次数  $\times 100\%$ 。

(2)服药依从率:服药依从率是患者按医嘱按时服用药物的比例,服药依从率 = 按时服药人数/应服药人数  $\times 100\%$ 。

(3)复诊查痰率:指在复诊时进行痰液检测的患者比例,复诊查痰率 = 实际完成痰检查次数/应完成痰检查次数  $\times 100\%$ 。

(4)全面比较对照组和观察组的治疗结局、细菌学转阴时间,以及治疗过程中不良事件(adverse events, AE)的发生例次、发生率及中位发生时间,以评估两种治疗方案的疗效与安全性。治疗结束后统计所有患者转归,转归判定以实验室痰涂片和结核分枝杆菌培养检查作为主要标准<sup>[10]</sup>:①治愈:完成规定疗程,疗程结束时连续3次痰培养阴性,每次间隔至少30d,第3次阴性结果在疗程结束时的最后1个月末。②完成治疗:完成规定疗程,因无痰未能在疗程结束时获得连续3次、每次间隔至少30d的痰培养阴性结果,此前痰培养阴性。③失败:未达到治愈或完成治疗的标准。④死亡:患者在治疗过程中由于任何原因所致的死亡。⑤丢失:患者由于任何原因治疗中断连续2个月或以上。⑥治疗成功:包括治愈和完成治疗。

#### 1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行统计学处理,计数资料以中位数和四分位数间距表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验;计量资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 复查情况和基线资料特征

首先,观察组在复诊率、服药依从率和复诊查痰率方面均显著优于对照组。具体而言,观察组复诊率为97.14% (34/35),对照组为66.67% (16/24), $P < 0.05$ ;观察组服药依从率达100% (35/35),对照组为70.83% (17/24), $P < 0.05$ ;复诊查痰率方面,观察组为91.43% (32/35),对照组为54.17% (13/24),同样显著( $P < 0.05$ )。这些结果表明,全程管理模式有效提高了MDR/RR-TB患者的依从性和复诊率。

在抗结核药物的使用上,观察组的Gfx使用率为100%,对照组仅为4.2% ( $P < 0.001$ )。对照组中,Lfx、Lzd、Cfz和Cs的使用比例显著高于观察组,分别为79.2%、91.7%、62.5%和95.8% ( $P < 0.001$ )。观察组所有患者均使用Am、Pto、H<sup>b</sup>、E和Z,而对照组中这些药物的使用率较低,特别是Pto (33.3%)和H<sup>b</sup> (4.2%) ( $P < 0.001$ )。耐药类型方面,单耐药患者在观察组的比例(65.7%)高于对照组(41.7%),但差异无统计学显著性。疾病类型分析显示,初治患者在观察组占68.5%,显著高于对照组33.3% (表2)。

表2 对照组和观察组基线特征[n(%)]

项目	对照组 (n=24)	观察组 (n=35)	P	
抗结核药物种类	Gfx	1(4.2)	35(100.0)	<0.001
	Mfx	3(12.5)	1(2.9)	0.294
	Lfx	19(79.2)	0(0.0)	<0.001
	Lzd	22(91.7)	1(2.9)	<0.001
	Cfz	15(62.5)	0(0.0)	<0.001
	Cs	23(95.8)	2(5.7)	<0.001
	Am	22(91.7)	35(100.0)	0.161
	Pto	8(33.3)	35(100.0)	<0.001
	H <sup>b</sup>	1(4.2)	35(100.0)	<0.001
	E	11(45.8)	35(100.0)	<0.001
耐药类型	Z	11(45.8)	35(100.0)	<0.001
	PAS	7(29.2)	0(0.0)	0.001
	单耐R	10(41.7)	23(65.7)	0.068
疾病类型	MDR-TB	14(58.3)	12(34.4)	
	初治	8(33.3)	24(68.5)	0.008
	复治	16(66.7)	11(31.4)	

### 2.2 治疗结局及细菌学转阴时间

观察组在治愈率(85.7%)和治疗成功率(100%)方面表现优异,且丢失率为零,显示出全程管理模式

的有效性。尽管在 STB 阴转时间上没有显著差异,但在 CTB 阴转时间上,观察组的转阴时间显著高于对照组,提示可能需要进一步的观察和分析(表 3)。整体来看,全程管理模式在提高患者治疗效果和降低丢失率方面具有积极的作用。

表 3 两组治疗结局及细菌学转阴时间

项目	对照组 (n=24)	观察组 (n=35)	P	
治疗结局[n(%)]	完成	12(50.0)	5(14.3)	0.003
	治愈	7(29.2)	30(85.7)	<0.005
	丢失	5(20.8)	0(0.0)	0.008
	死亡	0(0.0)	0(0.0)	NA
治疗成功率[n(%)]	19(79.2)	35(100)	0.008	
不良结局[n(%)]	5(20.8)	0(0.0)	0.008	
STB 阴转中位时间[月, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	1.5(1,2)	1(1,2)	0.11	
CTB 阴转中位时间[月, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	1(1,2.8)	2(1,2)	0.037	

### 2.3 两组 AE 发生例次、发生率及时间

本研究对两组患者在治疗过程中发生的 AE 进行了详细分析。结果显示,对照组的 QTcF 延长发生率为 22.2%,显著高于观察组的 9.1%,提示全程管理模式在药物监测和管理方面更加有效,降低了 QTcF 延长的风险。两组均未发生 III 级以上不良反应。尽管观察组耳毒性发生率为 13.2%,高于对照组的 4.3%,这可能与阿米卡星的高剂量使用有关,需在后续治疗中加强监测和管理。此外,观察组的周围神经炎发生率仅为 0.8%,显著低于对照组的 10.3%,表明全程管理模式在药物不良反应的监测和应对方面取得了良好效果(表 4)。

表 4 治疗过程中两组 AE 发生例次、发生率及发生 AE 中位时间

项目	对照组(n=24)		观察组(n=35)		P
	发生率 [n(%)]	AE 中位时 间/月	发生率 [n(%)]	AE 中位时 间/月	
胃肠道反应(III级及以上)	24(20.5)	1(1,1)	36(29.8)	1(1,1)	0.101
肝功能异常	21(17.9)	2(1,3)	20(16.5)	4(2,4)	0.772
QTcF 延长	26(22.2)	2.5(1.8,3.0)	11(9.1)	2(1,4)	0.005
耳毒性	5(4.3)	3(1,3)	16(13.2)	1(1,3)	0.015
高尿酸血症	21(17.9)	1(1,1)	26(21.5)	1(1,1)	0.493
肌肝升高	8(6.8)	3(1.3,2.8)	10(8.3)	1(1,1)	0.677
周围神经炎	12(10.3)	3(1.3,3.0)	1(0.8)	NA	0.001
药物过敏	0(0.0)	NA	1(0.8)	NA	NA
合计	117		121	NA	

## 3 讨论

耐药结核病患者治疗方案复杂、疗程长、费用高、

治疗依从性低、治愈率低,成为全球结核病控制面临的极大的挑战,也是我国结核病控制的难点和重点问题<sup>[11]</sup>。在治疗过程中,不良事件将不同程度的影响耐药结核治疗方案,引起用药剂量减少、管理方式变化、换药、停药甚至治疗中断。胃肠道、耳毒性和周围神经炎对治疗方案影响的可能性均超 60%,耳毒性、肝毒性、QTcF 间期延长及胃肠道反应,均有相当比例导致治疗的永久中止<sup>[12]</sup>。本研究治疗过程中 QTcF 延长发生率观察组 9.1% 低于对照组 22.2% ( $P < 0.05$ )。对 QTcF 延长影响最大的三种药是贝达喹啉、氯法齐明、氟喹诺酮类药物。两组患者方案里均没有贝达喹啉,但都有氯法齐明,剂量用法一致。两组患者在氟喹诺酮药物的选择上有所不同,观察组方案里选择加替沙星,对照组方案里选择的左氧氟沙星有 19 例,占比达到 79.2%。文献中药物对 QTcF 延长的影响  $Mfx > Lfx > Gfx$ <sup>[13]</sup>,本文研究中统计学无差异( $P > 0.05$ )。两组患者的耳毒性发生率,观察组 13.2% 高于对照组 4.3% ( $P < 0.05$ )。这可能与观察组阿米卡星高剂量使用有关。观察组使用的阿米卡星的具体剂量通常会根据患者的体重和肾功能进行调整。通常情况下,阿米卡星的常用剂量为 15mg/(kg·d),通常不超过 1g/d。但是 AE 产生的具体效应和机制,还有待深入探究。两组患者的周围神经炎发生率,对照组 10.3% 高于观察组 0.8% ( $P < 0.05$ ),与对照组方案里含 Lzd 有关。CTB 阴转中位时间而言,对照组高于观察组,也与对照组方案里含 Lzd 有关。Lzd 的杀菌效果强,但药物不良反应重,特别是周围神经炎的发生率高,对药物不良反应缺乏有效管理,导致患者后期自行停药、中断治疗,丢失率达到 5%,这也是两组患者治疗结局有统计学差异的原因。

出现不良反应并不意味着立即停药。临床上应监测患者 AE,对症治疗,必要时进行 MDT 协同治疗<sup>[14]</sup>。当患者并发糖尿病、病毒性肝炎、肾功能衰竭等与用药具有密切相关的并发症与并发症时,更加需要开展多学科参与的协同治疗。

如何提高 MDR-TB 的治疗成功率,改善治疗现状,DOTS 策略不断升级,患者管理有助于达到更佳预后效果<sup>[15]</sup>。以患者为中心的综合治疗和预防、强有力的政策支持和服务系统以及临床应加强研究和创新。MDR/RR-TB 患者关怀的核心是在患者诊断、治疗和管理的全过程为患者提供优质的服务,从而达到促使患者完成疗程的目的<sup>[16]</sup>。在我国现有三位一体的防治模式下,疾控机构和医疗机构在以患者为中心的关怀服务中,都有着至关重要的作用。疾病预防控制机构作为主导角色,定点医院是主战场,负责患者

诊断、治疗、随访,社区督导医生负责后续追踪管理,咨询员作为负责人,需要在疾控(结防)机构、结核病定点医院、综合医院及基层医疗卫生机构之间搭建桥梁,在不同机构间形成通畅的信息流,保证患者就医各个环节的无缝对接,形成结核患者的闭环管理<sup>[17]</sup>,降低丢失率。

实施以患者为中心的全程管理模式,为患者提供持续性关怀,有效提高了患者的治愈率、降低了失访率,消除耐药结核病社会传播意义重大,为短程方案的患者依从性的管理提供早期的证据<sup>[18]</sup>。

## 参考文献:

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2024[M]. Geneva: World Health Organization, 2024: 34
- [2] WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update[M]. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016: 64
- [3] KUABAN C, NOESKE J, RIEDER H L, et al. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(5): 517
- [4] AUNG K, VAN DEUN A, DECLERCQ E, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(10): 1180
- [5] PIUBELLO A, HAROUNA S H, SOULEYMANE M B, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger; no relapses[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(10): 1188
- [6] 程钊. 美国护理实施系统的最新模式—全程护理管理[J]. *中国医院管理*, 2000, 20(5): 15
- [7] KERSBERGEN A L. Case management: a rich history of coordinating care to control costs[J]. *Nurs Outlook*, 1996, 44(4): 169
- [8] 杨洪彬, 杨越, 刘婷婷, 等. 全程无缝隙护理模式在护理质量管理中的应用[J]. *中国医院管理*, 2015, 35(2): 76
- [9] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015)[J]. *中国防痨杂志*, 2015, 37(5): 421
- [10] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南(2015年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 118
- [11] ZHANG Y, WU S, XIA Y, et al. Adverse events associated with treatment of multidrug-resistant tuberculosis in China: an ambispective cohort study[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 2348
- [12] 范琳. 正确处理不良反应是成功治疗耐药结核病的保证[J]. *中国防痨杂志*, 2018, 40(8): 788
- [13] ALI A M, RADTKE K K, HESSELING A C, et al. QT interval prolongation with one or more QT-prolonging agents used as part of a multidrug regimen for rifampicin-resistant tuberculosis treatment: findings from two pediatric studies[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2023, 67(7): e0144822
- [14] 梁明理, 孙强, 闫赞, 等. 耐药药结核病控制策略研究综述[J]. *中国卫生政策研究*, 2009, 2(12): 27
- [15] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2016[M]. Geneva: World Health Organization, 2016: 34
- [16] 王黎霞, 成诗明, 周林. 中国结核病患者关怀手册[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2012: 42
- [17] 赵雁林, 陈明亭. 中国结核病防治工作技术指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 65
- [18] HIRASEN K, BERHANU R, EVANS D, et al. High rates of death and loss to follow-up by 12 months of rifampicin resistant TB treatment in South Africa[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205463

(收稿日期: 2025-03-14)

引文格式:张天,吴珊,张倩.宫腔镜电切手术与刮宫术治疗异常子宫出血的治疗效果与安全性对比分析[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):520-522.

# 宫腔镜电切手术与刮宫术治疗异常子宫出血的治疗效果与安全性对比分析

张天,吴珊,张倩

(湖北科技学院附属第二医院,湖北咸宁437100)

**摘要:**目的 探讨宫腔镜电切手术在异常子宫出血患者中的治疗效果与安全性。方法 将某三甲医院近半年异常子宫出血患者按治疗方案随机抽取100例为研究样本,其中对照组50例,治疗方式为宫腔镜刮宫术;观察组50例,治疗方式为宫腔镜电切手术。对比两组治疗总有效率、治疗前后月经量评分、住院时间、手术耗时、术中出血量、并发症。结果 观察组总有效率为96.00%高于对照组84.00% ( $P < 0.05$ );治疗后观察组月经量评分低于对照组 ( $P < 0.05$ );观察组与对照组的住院耗时、手术耗时、出血量对比无统计学差异 ( $P > 0.05$ );观察组并发症发生率为2.00%低于对照组的16.00% ( $P < 0.05$ )。结论 与宫腔镜刮宫术对比,宫腔镜电切手术治疗异常子宫出血的疗效、安全性均较理想,值得推广应用。

**关键词:**宫腔镜电切手术;宫腔镜刮宫术;异常子宫出血;安全性;并发症

中图分类号:R713.4

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0520-04

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025053003



## Comparative Analysis of the Therapeutic Efficacy and Safety of Hysteroscopic Electrotomy Versus Curettage in the Treatment of Abnormal Uterine Bleeding

ZHANG Tian, WU Shan, ZHANG Qian

(The Second Affiliated Hospital of Hubei University of science and technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To evaluate the therapeutic efficacy and safety of Hysteroscopic electrotomy in patients with abnormal uterine bleeding. **Methods** A total of 100 patients with abnormal uterine bleeding admitted to a provincial tertiary hospital over the past six months were randomly assigned to treatment groups. The control group ( $n = 50$ ) received hysteroscopic curettage, the observation group ( $n = 50$ ) treated with Hysteroscopic electrotomy. The overall effective rate, menstrual flow scores before and after treatment, length of hospital stay, surgical time, intraoperative blood loss, and complications were compared between the two groups. **Results** The overall efficacy rate in the observation group was 96.00%, significantly higher than the 84.00% in the control group ( $P < 0.05$ ). Post-treatment menstrual flow scores were lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). No statistically significant differences were observed in hospitalization time, surgical time, and blood loss between the observation and the control groups ( $P > 0.05$ ). The complication rate in the observation group was 2.00%, which was lower than that in the control group (16.00%) ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compared with hysteroscopic curettage, Hysteroscopic electrotomy shows better efficacy and safety in treating abnormal uterine bleeding, making it a valuable treatment option.

**KEY WORDS:** Hysteroscopic electrotomy; Hysteroscopic curettage; Abnormal uterine bleeding; Safety; Complications

异常子宫出血是妇科常见病症,病因复杂,涉及器质性病变与非器质性因素,在育龄期和围绝经期女性中高发<sup>[1]</sup>。此病不仅引发贫血、乏力等身体不适,还易导致焦虑、抑郁等心理问题,严重影响患者生活、工作与家庭关系<sup>[2]</sup>。因此,寻求安全有效的治疗方法成为临床治疗的关键需求。刮宫术曾是治疗异常子

宫出血的常用手段,操作相对简单,能较快减少急性出血量、缓解症状,且刮取的子宫内膜组织可用于病理检查以明确病因<sup>[3]</sup>。但它作为盲视操作仍存在明显局限。宫腔镜技术能直接观察宫腔内形态与病变,实现妇科疾病可视化诊断与治疗,在子宫内膜息肉切除、子宫黏膜下肌瘤剔除等多种疾病治疗中应用广

泛。目前宫腔镜电切手术逐渐成为治疗异常子宫出血的重要方法,可在直视下精准切除病变组织,保留正常子宫内膜,减少子宫损伤<sup>[4]</sup>。鉴于此,本研究旨在进一步验证此方案的优越性,通过结合100例异常子宫出血病例,采取对比研究分析宫腔镜电切手术、刮宫术的实际疗效与治疗安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①均符合《异常子宫出血诊断与治疗指南(2022 更新版)》<sup>[5]</sup> 诊断标准;②可100%提供与本次研究相关的基础资料与治疗评估资料者。

排除标准:①既往有妇科微创手术治疗史者;②妇科恶性肿瘤患者;③器质性因素导致的子宫出血;④合并严重凝血功能疾病者;⑤合并脏器功能严重异常或障碍者。

### 1.2 一般资料

将某省某重点三甲医院近半年异常子宫出血患者按治疗方案随机抽取100例设置为研究样本,其中对照组50例,治疗方式为宫腔镜刮宫术;观察组50例,治疗方式为宫腔镜电切手术。组间年龄疾病类型、分娩史基础资料对比没有统计学差异( $P > 0.05$ ),见表1。

表1 两组一般资料对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄/岁	病程/d	分娩史[n(%)]	
				有	无
对照组	50	37.19±5.19	7.43±0.82	47(94.00)	3(6.00)
观察组	50	37.28±5.26	7.25±0.89	48(96.00)	2(4.00)

### 1.3 治疗方法

对照组进行宫腔镜刮宫术治疗:手术体位为截石位,麻醉、消毒后铺设消毒巾,将窥阴器置入阴道,充分暴露宫颈并置入宫腔镜,宫腔压力设置为80~120mmHg、灌流速度设置为250~300mL/min,随后注射膨宫液并通过宫腔镜观察腔内病灶,使用规格合适的刮匙剔除病灶,完成后再一次利用宫腔镜观察,确认完成后退出相关手术器械,术毕。

观察组进行宫腔镜电切术治疗:首先给予患者全身麻醉,充分暴露宫颈,再置入宫腔镜,使用0.9%氯化钠溶液作为膨宫介质,流速与宫内压设置与对照组相同,手术操作人员使用宫腔镜对病灶进行观察,确定病灶大小、位置、数量,再使用环形电极从病灶基底节部位对息肉进行切除,电切层次至基底部下浅层肌,除完成后对创面进行电凝(封闭出血点)。

### 1.4 观察指标及评价方法

(1)对比两组治疗总有效率。显效:术后3个月月经完全恢复至正常状态,手术后未出现异常阴道出血,未出现宫颈粘连、宫腔粘连等手术并发症;有效:月经周期、频率等恢复至正常状态,出血得到明显改善,宫颈、宫腔未出现粘连;无效:症状无改善,有并发症<sup>[6]</sup>。总有效率/%=(显效+有效)/50×100%。

(2)对比两组治疗前及治疗60d后月经量评分。得分高于100分提示经量过多,低于25分提示经量过低<sup>[7]</sup>。根据月经失血图(Pictorial Blood Loss Assessment Chart, PBAC)对月经量进行评估:①血染面积评分:轻度血染(血染面积小于整张卫生巾的1/3):评1分;中度血染(血染面积占整张卫生巾的1/3至3/5):评5分;重度血染(血染面积基本为整张卫生巾):评20分。②血块大小评分:小于1元硬币的血块评1分;大于1元硬币的血块评5分。如果血量无法用血块表示,则估计其为记录量的几分之几进行记录。③总分计算:将每张卫生巾的评分、卫生巾数量以及天数都记录在案。最后算出总分。总分超过100分,表示经量过多(约为多于80mL);总分低于25分,表示经量过少(约为少于20mL)。

(3)对比两组住院耗时、手术耗时、术中出血量。

(4)对比两组术后并发症发生情况,包括子宫穿孔、宫腔粘连、术后感染。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据处理,用[n(%)]表达计数资料,行卡方检验;用( $\bar{x} \pm s$ )表达计量资料,行t检测,若 $P < 0.05$ 时,表明该数据差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组总体治疗效果比较

观察组总有效率为96.00%,较对照组84.00%高( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 两组治疗总有效率比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	50	18(36.00)	24(48.00)	8(16.00)	42(84.00)
观察组	50	21(42.00)	27(54.00)	2(4.00)	48(96.00)*

与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组治疗前后月经量评分比较

治疗前两组月经量评分对比无明显差异( $P > 0.05$ ),治疗后观察组月经量评分显著低于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

表3 两组治疗前后月经量评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	50	120.78 ± 14.75	50.71 ± 5.92
观察组	50	121.05 ± 14.93	42.01 ± 4.45*

与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组手术指标比较

两组手术耗时、术中出血量及住院耗时对比无明显差异( $P > 0.05$ ),见表4。

表4 两组手术指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	手术时间/min	手术出血量/mL	住院天数/d
对照组	50	40.23 ± 6.28	21.77 ± 2.34	4.63 ± 1.75
观察组	50	41.06 ± 6.69	22.16 ± 3.25	4.54 ± 1.23

### 2.4 两组术后并发症发生情况比较

观察组并发症发生率为2.00% 低于对照组16.00% ( $P < 0.05$ ),见表5。

表5 两组术后并发症发生情况比较[ $n(\%)$ ]

组别	例数	子宫穿孔	宫腔粘连	术后感染	总发生率/%
对照组	50	2(4.00)	3(6.00)	3(6.00)	8(16.00)
观察组	50	0(0.00)	0(0.00)	1(2.00)	1(2.00)*

与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

异常子宫出血是目前妇科领域普遍发生的一种疾病,且近些年发病率不断上升,已成为影响女性健康最重要的疾病之一<sup>[8]</sup>。异常子宫出血是贫血、感染、不孕等妇科疾病的危险因素,积极治疗是改善预后的关键<sup>[9]</sup>。

宫腔镜是当前临床一种新型、微创性外科治疗技术,通过宫腔镜观察能准确地观察到出血病灶发生位置与形态特征,在宫腔镜辅助下的手术创伤程度较低、恢复周期短等优势,目前被广泛应用于异常子宫出血等妇科常见疾病的治疗中<sup>[10]</sup>。宫腔镜刮宫术是指通过置入的宫腔镜观察子宫内膜完整程度与形状,随后使用刮匙直接剔除病灶,但该技术对子宫正常生理结构破坏较为明显,进而引起诸多并发症且该技术仅采取剥离、搔刮,难以完全清除病灶,易出现残留,最终导致治疗效果不理想<sup>[11]</sup>。当前宫腔镜下电切术开始应用于异常子宫出血的治疗中,吕婵等<sup>[12]</sup>在其研究中明确提出宫腔镜下电切术应用于异常子宫出

血治疗中的效果显著,优于宫腔镜下刮宫术,安全性更高。本研究结果显示,观察组治疗总有效率较高,月经量评分较低( $P < 0.05$ ),其原理可能是宫腔镜电切术主要通过电流热效应进行手术,可直接促使局部病灶破坏,使病灶区域出现疤痕,对病灶的清除率高于宫腔镜刮宫术,故观察组治疗效果更佳,术后月经恢复相对较快<sup>[13]</sup>。本研究结果显示:两组住院时间、手术时间、手术出血量对比无统计学差异( $P > 0.05$ );观察组术后并发症发生率低于对照组( $P < 0.05$ ),提示宫腔镜下电切术虽然直接采取电切刀切除病灶,但安全性较高,原因可能在于宫腔镜下电切术不损伤正常子宫组织,且可以完整保留子宫,同时病灶组织结构可应用热效应进行有效破坏,促进切口愈合,术后并发症发生风险较低<sup>[14-15]</sup>。本研究在路径方面尚存在一定缺陷,例如样本容量少,实验结果缺乏说服力,值得后续扩大样本容量深入研究。

综上所述,宫腔镜下电切术与宫腔镜刮宫术在异常子宫出血的治疗中均有一定疗效,但前者有效性、安全性均较后者高,值得临床参考。

### 参考文献:

- [1] 王明玉, 陈晓倩. 宫腔镜下电切术与刮宫术治疗异常子宫出血的有效性及其安全性对比观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2024, 11(17): 21
- [2] 黄丹虹. 宫腔镜下电切术与宫腔镜下刮宫术治疗子宫内膜息肉伴异常子宫出血的临床效果比较[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2024, 11(7): 28
- [3] 秦露, 汤诗晴, 王磊, 等. 经阴道超声和宫腔镜电切术联合醋酸甲羟孕酮治疗围绝经期异常子宫出血的临床价值[J]. 医学影像学杂志, 2023, 33(9): 1714
- [4] 余婧, 董玉琼, 徐静, 等. 宫腔镜电切术联合醋酸甲羟孕酮治疗围绝经期异常子宫出血疗效观察[J]. 海南医学, 2022, 33(7): 883
- [5] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南(2022 更新版)[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(7): 481
- [6] 刘艳, 任娟, 桑学梅, 等. 宫腔镜下子宫内膜息肉切除术联合地屈孕酮治疗子宫内膜息肉 60 例[J]. 安徽医药, 2022, 26(5): 942
- [7] 张静, 郑建军, 徐琰. 对比分析宫腔镜冷刀技术与宫腔镜电切术治疗宫腔妊娠物残留的疗效及对子宫内膜再生的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(16): 1745
- [8] 徐丽霞, 郭峰, 黄微哲. 多部位局麻用于 MyoSure 宫腔镜子宫内膜息肉机械旋切术效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(10): 2327

(下转第 526 页)

引文格式:郭诗韵.24h动态心电图联合心肌损伤标志物在小儿社区获得性病毒性肺炎心肌损伤评估中的应用[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):523-526.

## 24h动态心电图联合心肌损伤标志物在小儿社区获得性病毒性肺炎心肌损伤评估中的应用

郭诗韵

(湖北省第三人民医院功能检查科,湖北武汉430030)

**摘要:**目的 探讨动态心电图联合心肌损伤标志物在小儿肺炎心肌损伤评估中的效果。方法 回顾分析2022—2024年我院收治的社区获得性病毒性肺炎患儿80例,全部接受24h动态心电图和心肌标志物检测,根据心肌损伤,分为非心肌损伤组45例和心肌损伤组35例,评价指标为心肌损伤标志物[肌酸激酶同工酶MB质量(CK-MB质量)、肌红蛋白(MYO)及心肌肌钙蛋白(cTnT)]及微伏级T波电交替(MTWA)水平和碎裂QRS波(fQRS)例数。利用ROC评估联合检测在社区获得性病毒性肺炎患儿心肌损伤中的预测价值。结果 与非心肌损伤组相比,心肌损伤组的fQRS病例数和MTWA水平,显著升高( $P < 0.05$ );心肌损伤组的CK-MB质量、MYO、cTnT水平显著升高( $P < 0.05$ );联合诊断的AUC为0.921(95% CI:0.763~0.966),灵敏度84.95%,特异度88.32%,优于单一诊断指标。结论 24h动态心电图联合心肌损伤标志物在小儿肺炎心肌损伤评估中具有较高的应用价值。

**关键词:**24h动态心电图;心肌损伤;社区获得性病毒性肺炎

中图分类号:R446

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0523-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025040301



## Application of 24-Hour Holter Electrocardiography Combined with Myocardial Injury Biomarkers in the Assessment of Myocardial Damage in Children with Community-acquired Viral Pneumonia

GOU Shi-yun

(Functional Examination Department, the Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan Hubei 430030, China)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the effect of ambulatory electrocardiogram combined with myocardial injury markers in the assessment of myocardial injury in children with pneumonia. **Methods** A total of 80 children with community-acquired viral pneumonia admitted to our hospital from 2022 to 2024 were retrospectively analyzed. All patients underwent 24 hour ambulatory ECG and myocardial marker detection, and were divided into a non-myocardial injury group (control group,  $n = 45$ ) and a myocardial injury group ( $n = 35$ ). Evaluation indicators included myocardial injury markers [creatinine kinase isoenzyme MB mass (CK-MB mass), myoglobin (MYO), and cardiac troponin (cTnT)], as well as microvolt-level T-wave alternans (MTWA) levels and the number of fragmented QRS complexes (fQRS). The predictive value of combined detection in myocardial injury in children with community-acquired viral pneumonia was assessed using ROC curve analysis. **Results** Compared with the non-myocardial injury group, the number of fQRS cases and MTWA level were significantly increased in the myocardial injury group ( $P < 0.05$ ); the CK-MB mass, MYO, and cTnT levels were significantly increased in the myocardial injury group ( $P < 0.05$ ); the AUC of the combined diagnosis was 0.921 (95% CI:0.763~0.966), with a sensitivity of 84.95% and a specificity of 88.32%, which was better than the single diagnostic indicator. **Conclusion** 24-hour ambulatory electrocardiogram combined with myocardial injury markers has high application value in the evaluation of myocardial injury in children with pneumonia.

**KEY WORDS:**24-hour holter ECG; Myocardial injury; Community-acquired viral pneumonia

病毒性肺炎作为儿童呼吸道感染的主要疾病之一,其高传染性及潜在多系统损害已引发临床广泛关注。近年研究表明,病毒性肺炎患儿除呼吸系统受累

外,约15%~30%病例存在心肌损伤,其隐匿性特征易导致临床漏诊,进而增加远期心血管并发症风险<sup>[1-2]</sup>。社区获得性病毒性肺炎(CAVP)是儿童病毒

性肺炎的最常见类型<sup>[3]</sup>。

目前临床评估心肌损伤主要依赖传统静态心电图及单一心肌损伤标志物检测,但传统静态心电图对间歇性心肌缺血的捕捉存在局限性,而单一心肌损伤标志物检测亦难以全面反映心肌损伤的动态演变过程。24h动态心电图通过连续监测心电活动,可有效识别心率变异性异常及一过性ST-T改变,联合多指标的心肌损伤标志物检测,具体包括肌酸激酶同工酶MB质量(CK-MB质量)、肌钙蛋白T(cTnT)和肌红蛋白(MYO)。可构建多维度评估体系,实现心肌损伤的早期预警与精准评估<sup>[4-5]</sup>。

本研究通过24h动态心电图和心肌损伤标志物,旨在探讨联合检测模式对社区获得性病毒性肺炎患儿心肌损伤的评估价值,为优化儿童心肌损伤诊疗路径提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入及排除标准

纳入标准:符合《儿童社区获得性病毒性肺炎诊疗规范》诊断标准<sup>[5]</sup>;年龄4~8岁;病历数据完整且资料可溯源。

排除标准:既往存在其它原因导致的心肌系统疾病史;合并免疫缺陷或遗传代谢性疾病;入组前14d内使用糖皮质激素或免疫调节剂。

### 1.2 一般资料

采用回顾性队列研究方法,纳入2022—2024年某三甲医院收治的80例CAVP患儿。研究对象基线特征:男47例,女33例;年龄4~8岁,平均(5.82±1.35)岁;体质量18.50~42.30kg,平均(28.64±9.17)kg。所有病例均完成24h动态心电图检测及心肌损伤标志物评估,依据是否发生心肌损伤分为:非心肌损伤组(45例),心肌损伤组(35例)。

### 1.3 方法

对比分析两组24h动态心电图指标[微伏级T波电交替(MTWA)水平和碎裂QRS波(fQRS)例数]及心肌损伤生物标志物(CK-MB质量、MYO、cTnT)。24h动态心电图检测使用设备:H12B-plus/H12B型动态心电图工作站(深圳华清心仪)。操作规范:检测前校准仪器,记录常规12导联,记录MTWA水平和fQRS例数;质控措施:由2名儿科医师(从业≥8年)独立判读结果。血清标志物检测样本处理:晨起空腹采静脉血5mL,使用含肝素抗凝管收集,3000r/min离心15min,UniCel DxI 800 Access全自动化学发光免疫分析仪(贝克曼,美国)。

## 1.4 统计学方法

采用MedCalc 23.0统计软件对本研究数据进行分析,计数资料以百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验,符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用ROC曲线评估预测效果。

## 2 结果

### 2.1 动态心电图在CAVP患儿心肌损伤中的评估效果

在90例社区获得性病毒性肺炎患儿中,与非心肌损伤组相比,心肌损伤组的fQRS病例数和MTWA水平显著升高( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 动态心电图在社区获得病毒性肺炎患儿心肌损伤中的评估效果

分组	例数	fQRS例数(n)	MTWA( $\bar{x} \pm s, \mu V$ )
心肌损伤组	35	28*	55.36±8.96*
非心肌损伤组	45	3	42.99±9.33

与非心肌损伤组相比,\* $P < 0.05$ 。

### 2.2 CK-MB质量、MYO、cTnT在CAVP患儿心肌损伤中的评估效果

在90例CAVP患儿中,与非心肌损伤组相比,心肌损伤组的CK-MB质量、MYO、cTnT水平显著升高( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 CK-MB质量、MYO、cTnT在CAVP患儿心肌损伤中的评估效果( $\bar{x} \pm s, ng/mL$ )

分组	例数	CK-MB质量	MYO	cTnT
心肌损伤组	35	236.21±33.21*	1104.51±39.32*	108.16±12.63*
非心肌损伤组	45	112.31±63.38	365.22±16.34	53.31±18.33

与非心肌损伤组相比,\* $P < 0.05$ 。

### 2.3 心肌损伤标志物与24h动态心电图联合检测在CAVP患儿心肌损伤中的预测价值

联合诊断的AUC为0.921(95%CI:0.763~0.966),灵敏度84.95%,特异度88.32%,见表3和图1。

表3 心肌损伤标志物与24h动态心电图联合检测的预测价值

指标	AUC	最佳临界值	约登指数	P	灵敏度/%	特异度/%	95%CI
24h动态心电图	0.731	53.46 $\mu V$	0.053	<0.001	66.39	77.36	0.695~0.896
心肌标志物	0.804	1079ng/mL	0.083	<0.001	77.95	84.33	0.633~0.846
联合检测	0.921	—	0.039	<0.001	84.95	88.32	0.763~0.966

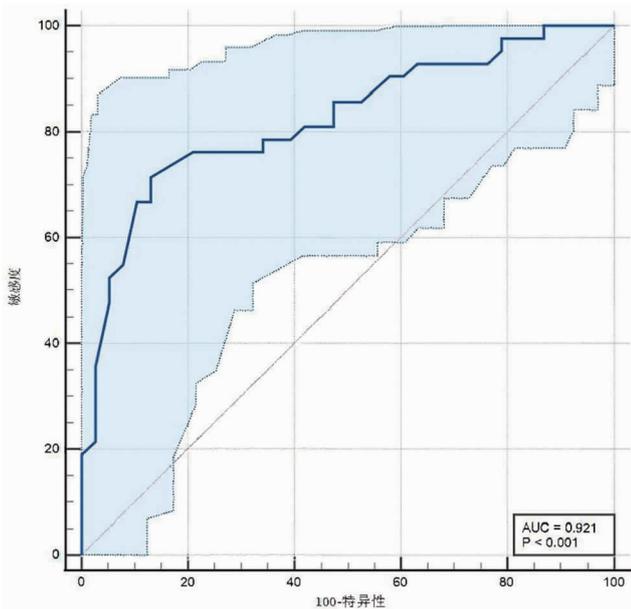


图1 联合检测 ROC 曲线

### 3 讨论

CAVP 是儿童常见感染性疾病,部分患儿可并发心肌损伤,严重时导致心功能不全甚至心力衰竭,威胁患儿生命<sup>[6]</sup>。CAVP 患儿常因病毒感染、全身炎症反应及缺氧等因素诱发心肌损伤,早期识别心肌损伤对改善预后至关重要。CK-MB 质量、MYO 及 cTnT 是临床常用的心肌损伤标志物,但其在儿童病毒性肺炎中的敏感性和特异性存在差异。CK-MB 质量是传统心肌损伤标志物,因其对心肌组织相对特异性(高于总 CK),常用于儿童心肌损伤筛查<sup>[7]</sup>。其优势在于检测快速、成本较低,且升高时间较早(发病后 4~6h)。然而,其局限性显著如特异性不足:CK-MB 在骨骼肌损伤(如剧烈运动、多发性肌炎)或新生儿生理性升高时亦可异常,易导致假阳性;窗口期较短:峰值出现于 12~24h,48h 后逐渐下降,可能漏诊延迟就诊的患儿。因此,CK-MB 质量更适合作为早期筛查工具,需联合其他标志物以提高诊断准确性。MYO 是心肌和骨骼肌共存的胞质蛋白,在心肌损伤后 1~2h 即可释放入血,本研究中 MYO 阳性率最高,但其特异性最低。MYO 的快速升高有助于提示急性损伤(如合并缺氧性心肌损伤或暴发性心肌炎),但其临床应用受限如广泛分布性,任何肌肉损伤(如肺炎患儿因呼吸困难导致的呼吸肌过度用力)均可导致 MYO 升高;半衰期短,清除迅速(约 9h),阴性结果无法排除心肌损伤。MYO 的临床价值更多体现在动态监测中,若 MYO 持续升高或二次升高,需警惕再灌注损伤或继发性心肌坏死<sup>[8]</sup>。cTnT 是目前公认的心肌损伤“金标准”,其

心肌组织特异性极高(>95%)<sup>[9]</sup>。本研究发现,CAVP 患儿中约 21.3% 存在心肌损伤标志物升高,以 MYO 和 cTnI 升高最为显著。病毒性肺炎可通过多种机制诱发心肌损伤<sup>[10]</sup>:①病毒直接侵袭心肌细胞;②全身炎症反应导致氧化应激及细胞因子风暴(如 IL-6、TNF- $\alpha$  升高);③低氧血症和微循环障碍加重心肌缺血,但单一标志物存在局限性,MYO 和 CK-MB 质量易受容量负荷和肾功能影响,cTnT 在轻度损伤中可能未达检测阈值。因此,联合多标志物检测可提高敏感性。

动态心电图在 CAVP 患儿中检出异常的比例为 28.7%,主要表现为窦性心动过速、ST-T 段改变及室性早搏。与单纯标志物检测相比,Holter 可捕捉到阵发性心律失常和心肌缺血的动态变化,尤其在无症状或间歇性心肌损伤患儿中更具优势<sup>[11]</sup>。例如,部分患儿心肌酶谱正常,但 Holter 显示一过性 ST 段压低,提示亚临床心肌缺血。然而,动态心电图的特异性较低,需结合临床背景解读。本研究数据显示,中重度心肌损伤组较无/轻度损伤组呈现显著升高的 fQRS 阳性率( $P < 0.05$ ),同时伴随 MTWA 振幅的显著增加( $P < 0.05$ )。在生物标志物层面,CK-MB 质量、MYO 及 cTnT 均显著升高( $P < 0.05$ )。病理机制可能涉及病毒性肺炎与心肌细胞共享的交叉抗原表位,在免疫激活过程中产生特异性抗体,通过分子模拟机制形成免疫复合物沉积,进而激活补体级联反应(C3a/C5a)及 Th17/Treg 免疫失衡,最终导致心肌细胞凋亡及间质纤维化<sup>[12]</sup>。值得注意的是,MTWA 作为定量评估心室复极离散度的敏感指标,其振幅  $\geq 47\mu\text{V}$  已被证实与室性心动过速(VT)和心室颤动(VF)的发生风险显著相关( $\text{HR} = 3.45, 95\% \text{ CI } 2.11-5.63$ ),提示其在预测恶性心律失常事件中的关键价值。24h 动态心电图监测通过捕获心率变异性(HRV)、QT 离散度及 ST 段动态演变等参数,可有效识别阵发性心肌缺血事件(定义为 ST 段水平或下斜型压低  $\geq 1\text{mm}$  持续 1min 以上),其诊断敏感性较常规心电图提升 32%(95% CI 25%~39%),尤其在检测非持续性室性心动过速(NSVT)等短暂性心律失常方面具有显著优势。本研究通过 ROC 曲线分析发现,联合心肌标志物与 Holter 可显著提高对心肌损伤的预测效能( $\text{AUC} = 0.921$ )。

既往研究多聚焦于单一检测手段。例如,Smith 等<sup>[13]</sup>提出 cTnI 对儿童心肌炎诊断敏感度为 78%;而本研究显示,联合 Holter 后敏感度提升至 84.95%。这一差异提示,在病毒性肺炎这一特定场景中,心肌损伤可能呈现更隐匿的病理过程,需多模态评估。此外,动态心电图的成本较低,适合基层医院推广,而标

志物检测的即时性(如床旁 POCT)可加速临床决策。

本研究的局限性包括:①样本量较小且为单中心设计;②未纳入病毒分型分析(如腺病毒、流感病毒等对心肌的侵袭性差异);③缺乏长期随访数据以评估心肌损伤与远期预后的关联。未来需开展多中心研究,结合心脏超声、磁共振等影像学技术,进一步验证联合检测的价值。

综上所述,心肌损伤标志物与 24h 动态心电图联合检测可显著提高社区获得性病毒性肺炎患儿心肌损伤的早期预测效能,为临床分层管理和干预提供重要依据。这一策略尤其适用于资源有限的基层医疗机构,有助于降低重症心肌炎及心源性并发症的风险。

## 参考文献:

- [1] 查志刚,鲍小鹏. 血清 IFI27 联合 CK-MB 对病毒性肺炎患儿病情评估的临床价值[J]. 河北医药,2025,47(1):84
- [2] 王爽,王雪峰,张月馨,等. 1285 例病毒性肺炎患儿病原分布特征及其与中医证型的关系[J]. 辽宁中医杂志,2024,51(6):127
- [3] 徐顺涵. 24 小时动态心电图在心律失常患者骨科手术术前评估中的应用[J]. 浙江实用医学,2024,29(5):415
- [4] 陈雨. 小儿肺炎支原体肺炎心肌损害的心电图诊断价值探讨[J]. 实用全科医学,2008,6(1):21
- [5] 中华中医药学会儿童肺炎协同创新共同体,中华医学会儿科学分会临床药理学组,《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童病毒性肺炎中西医结合诊治专家共识(2019 年制定)[J]. 中国实用儿科杂志,2019,34(10):801
- [6] BISHOP P, WIERNIK M, WESLEY R, et al. A randomized trial of high dose cyclophosphamide, vincristine, and prednisone plus or minus doxorubicin (CVP versus CAVP) with long-term follow-up in advanced non-Hodgkin's lymphoma[J]. Leukemia, 1987,1(6):508
- [7] 许高峰,吴秋珍. 血清 CK、CKMB、LDH 对儿童肺炎支原体肺炎心肌损伤的诊断价值[J]. 四川生理科学杂志,2025,47(2):347
- [8] 吴泳桦,姚力侯,苏维,等. CK-MB、MYO、hs-cTnT 对脓毒症患者心肌损伤的诊断意义[J]. 局解手术学杂志,2023,32(9):813
- [9] LV P, ZHANG P, DAI Y, et al. Understanding the circulating forms of cardiac troponin: insights for clinical practice[J]. Clin Chem Lab Med, 2025,63(9):1667
- [10] 沈成兴,葛均波. 关注重症病毒性肺炎患者的心脏损伤:唇亡齿寒[J]. 中国动脉硬化杂志,2020,28(4):281
- [11] 余娇. 动态心电图联合心肌损伤标志物预测妊娠期高血压疾病患者心肌损伤的临床研究[J]. 罕少疾病杂志,2024,31(9):59
- [12] 李爱国. 动态心电图筛查在诊断宫内窘迫新生儿心肌损伤中的价值[J]. 现代实用医学,2022,34(12):1663
- [13] GEORGIE A, BISSELL S, WILDE L, et al. Caregivers' experience of sleep management in smith-magenis syndrome: a mixed-methods study[J]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2022,17(1):35
- (收稿日期:2025-04-03)
- (上接第 522 页)
- [9] 杨梅,杨华,王彤. 宫腔镜电切术联合曼月乐治疗子宫内膜息肉疗效及对患者雌孕激素受体表达和炎性因子的影响[J]. 中国计划生育学杂志,2023,31(1):60
- [10] 常梦然. 规范化宫腔镜电切术对子宫内膜息肉的治疗效果和对患者生活质量的影响[J]. 中国标准化,2023(18):284
- [11] 黄超英,黄英莲,张艺英,等. 宫腔镜电切术联合孕激素对子宫内膜息肉患者的疗效及性激素与病情复发的相关性研究[J]. 川北医学院学报,2022,37(7):861
- [12] 吕婵,钱香平,郑晓红. 宫腔镜下子宫内膜息肉电切术联合不同药物治疗对子宫内膜息肉患者月经恢复情况及复发率的影响[J]. 中国性科学,2024,33(4):113
- [13] 李剑,穆怀博,付久园. 宫腔镜电切术后应用促性腺激素释放激素激动剂联合左炔诺孕酮宫内缓释节育系统治疗子宫内膜癌的有效性及安全性分析[J]. 中国医刊,2023,58(11):1245
- [14] 李开芹,林立波,邵晓彤,等. 官腹腔镜联合肌瓣填充缝合术与宫腔镜电切术治疗子宫瘢痕憩室的疗效对比研究[J]. 腹腔镜外科杂志,2024,29(6):462
- [15] 余婧,董玉琼,徐静,等. 宫腔镜电切术联合醋酸甲地孕酮治疗围绝经期异常子宫出血疗效观察[J]. 海南医学,2022,33(7):883
- (收稿日期:2025-05-30)

引文格式:夏迪,朱必胜,庞亚勋,等.复发高级别脑胶质瘤的治疗及生存分析[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):527-530.

## 复发高级别脑胶质瘤的治疗及生存分析\*

夏迪,朱必胜,庞亚勋,陈瑶,韩琦\*\*

(咸宁市中心医院/湖北科技学院第一附属医院,湖北咸宁437100)

**摘要:**目的 探索复发高级别脑胶质瘤的不同治疗方案的无进展生存时间(PFS)及总生存时间(OS)。方法 回顾性选取我院39例复发高级别脑胶质瘤患者为研究对象,其中将复发后治疗方案分为局部治疗组( $n=6$ )、全身治疗组( $n=11$ )、联合治疗组( $n=13$ )、最佳支持治疗组( $n=9$ ),随访不同组别患者的PFS、OS及一般基线特征。结果 39例患者的中位OS为8.7个月,3个治疗组中位PFS为4.5个月。在PFS方面,局部治疗组与全身治疗组差异无统计学意义( $P=0.82$ ),而联合治疗组分别与局部治疗组及全身治疗组相比均有统计学差异(均 $P<0.01$ )。在OS方面,联合治疗组OS优于其他三组,且具有统计学差异(均 $P<0.01$ )。抗肿瘤治疗三组(局部治疗组、全身治疗组、联合治疗组)OS优于最佳支持治疗组,且具有统计学差异( $P$ 均 $<0.01$ )。局部治疗组和全身治疗组在OS方面差异无统计学意义( $P=0.875$ )。结论 抗肿瘤治疗可延长复发高级别脑胶质瘤患者生存时间。联合治疗组不论在PFS还是在OS均要优于局部治疗组和全身治疗组。

**关键词:**高级别脑胶质瘤;复发;治疗方案;无进展生存时间;总生存时间;预后

中图分类号:R739.4

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0527-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025061810



## Treatment and Survival Analysis of Recurrent High-grade Brain Glioma

XIA Di, ZHU Bi-sheng, HAN Qi, et al

(Xianning Central Hospital/The First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To explore the progression free survival (PFS) and overall survival (OS) among different treatment regimens for recurrent high-grade brain glioma. **Methods** A retrospective study was conducted 39 patients with recurrent high-grade gliomas in our hospital. The patients were divided into four groups based on the treatment received: local therapy ( $n=6$ ), systemic therapy ( $n=11$ ), local therapy combined with systemic therapy (combined therapy) ( $n=13$ ), and palliative therapy ( $n=9$ ). PFS, OS, and general baseline characteristics were followed up in different groups. **Results** The median OS of 39 patients was 8.7 months, and the median PFS of the three treatment groups was 4.5 month. For PFS, there was no statistically significant difference between the local treatment group and the systemic treatment group ( $P=0.82$ ). However, the combined therapy group showed a significantly difference compared to both the local therapy group ( $P<0.01$ ) and the systemic therapy group ( $P<0.01$ ). For OS, the combined treatment group had better OS than the other three groups, and the difference was statistically significant ( $P<0.01, P<0.01, P<0.01$ ). OS in the three antitumor treatment groups (local treatment, systemic treatment, combined treatment) was better than that in the palliative care group, and the difference was statistically significant ( $P=0.006, P<0.01, P<0.01$ ). There was no significant difference in OS between local treatment group and systemic treatment group ( $P=0.875$ ). **Conclusion** Antitumor therapy can prolong the survival time of patients with recurrent high-grade gliomas. Combined treatment group was superior to the local treatment group and the systemic treatment group in both PFS and OS.

**KEY WORDS:** High-grade brain glioma; Recurrent; Treatments; Progression free survival; Overall survival; Prognosis

\* 基金项目:咸宁市中心医院科研项目(2024XYB011)

\*\* 通信作者, E-mail: tj\_hanqi@hotmail.com

脑胶质瘤是成人最常见的颅内原发恶性肿瘤,具有高致病率、高致残率、高复发率的“三高”特征,5年病死率在全身肿瘤中仅次于胰腺癌和肺癌,给我国社会和经济造成巨大负担,成为我国重点防治的常见肿瘤之一<sup>[1]</sup>。世界卫生组织将 I、II 级脑胶质瘤称为低级别脑胶质瘤,III、IV 级脑胶质瘤称为高级别脑胶质瘤 (high-grade glioma, HGG)<sup>[2]</sup>。而高级别脑胶质瘤尽管经过了手术、术后放化疗等综合治疗,但其预后仍然很差,中位生存时间约 15 个月,且几乎所有患者会出现复发<sup>[3]</sup>。患者复发后治疗手段有限,预后尤差,虽然治疗选择不少,但治疗效果明确的方案不多,相关研究也较少。目前也没有明确的治疗专家共识或指南。本研究结合临床实践及相关文献报道<sup>[4]</sup>,将复发高级别脑胶质瘤分类为不同治疗组别。旨在探索不同治疗模式对复发高级别脑胶质瘤的临床疗效,为这类患者的临床治疗选择提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

将咸宁市中心医院 2018 年 1 月至 2024 年 4 月的 39 例复发高级别脑胶质瘤患者的临床资料纳入研究。39 例患者均经手术后病理确诊为高级别脑胶质瘤 (WHO 分级为 III/IV 级),复发后经磁共振成像 (MRI) 影像学检查均诊断为原发肿瘤体积增大或出现新发肿瘤病灶<sup>[5]</sup>。将 39 例患者分为 4 个治疗组别,局部治疗组、全身治疗组、局部治疗联合全身治疗组 (联合治疗组)、最佳支持治疗组,四组一般特征无明显差异 ( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 39 例复发脑胶质瘤患者的基本资料

因素	局部治疗组 (n=6)	全身治疗组 (n=11)	联合治疗组 (n=13)	最佳支持治疗组 (n=9)	总例数 (n=39)
性别					
男	3	9	4	5	21
女	3	2	9	4	18
年龄[岁,中位数(范围)]	49(24~63)	51(27~66)	46(7~69)	51(33~68)	
WHO 分级					
III 级	4	4	4	3	15
IV 级	2	7	9	6	24
肿瘤部位					
大脑	6	11	12	7	36
小脑	0	0	0	0	0
脑干	0	0	1	2	3

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方式及方案

局部治疗组方案包括:再程放疗、再次手术、电场

治疗。全身治疗组方案主要有:化疗(伊立替康、铂类联合替莫唑胺、洛莫司汀等)、靶向治疗(阿帕替尼、安罗替尼、贝伐珠单抗、瑞戈非尼等)、化疗联合靶向治疗(替莫唑胺+贝伐珠单抗、伊立替康+贝伐珠单抗等)。联合治疗组方案主要为:再程放疗联合化疗(替莫唑胺)或靶向治疗(贝伐珠单抗、阿帕替尼、安罗替尼),再次手术联合靶向(贝伐珠单抗、阿帕替尼、安罗替尼),肿瘤电场治疗(tumor treating fields, TTFields)联合化疗及靶向治疗。最佳支持治疗组:根据患者不同症状进行的对症支持治疗,包括止痛、静脉营养等。

#### 1.2.2 疗效评价

主要终点为总生存期(overall survival, OS),定义为确诊脑胶质瘤至死亡时间。次要终点为无进展生存(Progression-Free Survival, PFS),定义为从肿瘤治疗开始至肿瘤发生进展的时间。采用实体瘤疗效评价标准-RECIST(1.1)<sup>[6]</sup>:①完全缓解(complete remission, CR):所有目标病灶完全消失,无新病灶出现,至少维持 4 周;②部分缓解(partial remission, PR):靶病灶最大径之和减少 $\geq 30\%$ ,至少维持 4 周;③疾病进展(progressive disease, PD):靶病灶最大径之和至少增加 $\geq 20\%$ ,或出现新病灶;④疾病稳定(stable disease, SD)。

### 1.3 统计学方法

使用 SPSS 27.0 统计软件进行数据分析。非正态分布的计量资料采用中位数(范围)表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,采用 log-rank 法分析两组间的生存差异, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 OS 生存分析

生存分析结果:随访截止至 2025 年 5 月,39 例患者中,34 例死亡,5 例存活。Kaplan-Meier 生存分析结果显示:在 OS 方面,39 例患者总体中位 OS 为 8.7 个月,其中局部治疗组的中位 OS 为 6.0(2.4~9.6)个月,全身治疗组的中位 OS 为 8.3(6.8~9.8)个月,联合治疗组的中位 OS 为 12.2(11.9~12.5)个月,最佳支持治疗组的中位 OS 为 3.5 个月。log-rank 检验显示:最佳支持治疗组分别与局部、全身、联合三个肿瘤治疗组相比, $P$  值分别为:0.006、 $< 0.01$ 、 $< 0.01$ ,OS 具有统计学差异。联合治疗组分别与局部治疗组及全身治疗组相比, $P$  值分别为: $< 0.01$ 、 $< 0.01$ ,OS 具有统计学差异。而局部治疗与全身治疗组相比  $P = 0.875$ ,OS 差异无统计学意义。见图 1 和表 2。

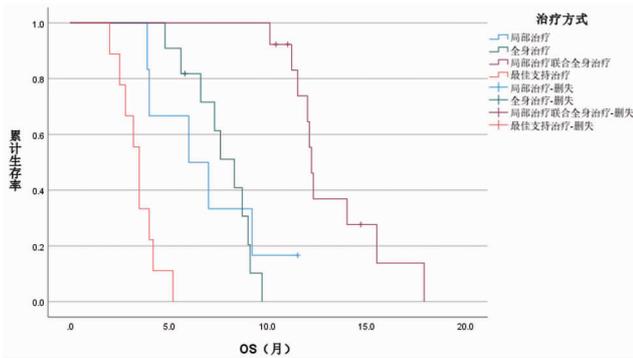


图1 不同组别复发脑胶质瘤患者的Kaplan-Meier OS生存曲线

表2 不同组别复发脑胶质瘤患者的Kaplan-Meier OS分析结果

OS分析	组别	局部治疗	全身治疗	局部治疗联合全身治疗	最佳支持治疗
log-rank 检验	局部治疗	-	0.875	<0.01	0.006
	全身治疗	0.875	-	<0.01	<0.01
	局部治疗联合全身治疗	<0.01	<0.01	-	<0.01
	最佳支持治疗	0.006	<0.01	<0.01	-

## 2.2 PFS生存分析

在PFS方面,3个治疗组的中位PFS为4.5个月,其中局部治疗组的中位PFS为3.6(2.7~6.5)个月,全身治疗组为3.9(3.6~4.2)个月,联合治疗组为6.7(5.4~8.0)个月。log-rank检验显示:联合治疗组与局部治疗组PFS差异有统计学意义( $P < 0.01$ );联合治疗组与全身治疗组PFS差异有统计学意义( $P < 0.01$ );而局部治疗组与全身治疗组PFS差异无统计学意义( $P = 0.820$ )。见图2和表3。

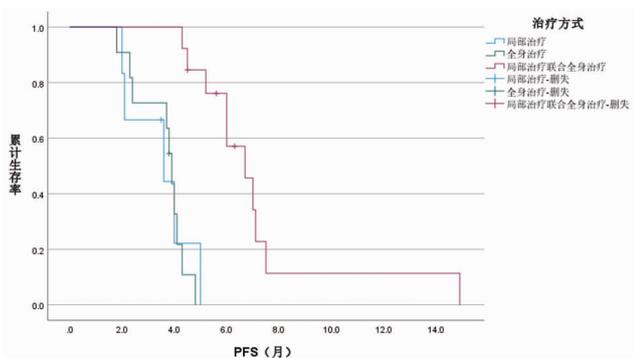


图2 肿瘤治疗组的Kaplan-Meier PFS生存曲线

表3 肿瘤治疗组的Kaplan-Meier PFS分析结果

PFS分析	组别	局部治疗	全身治疗	局部治疗联合全身治疗
log-rank 检验	局部治疗	-	0.820	<0.01
	全身治疗	0.820	-	<0.01
	局部治疗联合全身治疗	<0.01	<0.01	-

## 3 讨论

高级别脑胶质瘤是指世界卫生组织(WHO)中枢神经系统(CNS)分级为Ⅲ级和Ⅳ级的胶质瘤。2021年发布的第5版世界卫生组织(WHO)中枢神经系统分类,已在经典组织形态学的基础上引入了分子病理指标,强调了分子检测的重要性<sup>[7]</sup>。目前低级别脑胶质瘤经手术联合术后化疗模式(STUPP方案)<sup>[8]</sup>后,可以获得较好的治疗效果,较长的生存时间<sup>[9]</sup>。但高级别脑胶质瘤恶性程度很高,侵袭性极强,极易复发,且复发后治疗效果差,目前亦无统一治疗共识或指南。

对于最佳支持治疗组的患者,因未进行抗肿瘤专科治疗,肿瘤生长没有受到抑制,所以此组患者生存期最短。本研究结果同样表明,与3个治疗组相比,最佳支持组的中位OS仅3.5个月,远低于3个治疗组的中位OS。

局部治疗手段目前临床主要有手术治疗、放射治疗以及电场治疗。有研究表明再次手术对于复发脑胶质瘤患者的无进展生存期延长、相关症状改善有一定的作用<sup>[10]</sup>。在放疗方面,复发高级别脑胶质瘤的再程放疗的中位PFS能达到5.2个月,中位OS也有比较可观的数据<sup>[11]</sup>。肿瘤电场治疗(tumor treating fields, TTFs)是继手术、放疗和化疗之后的一种新型肿瘤治疗方法,中山大学肿瘤防治中心对复发高级别脑胶质瘤接受TTFs的患者进行过相关回顾性分析,结果显示,15例复发患者的中位PFS为5.9个月(95% CI: 3.3~8.6),中位OS为8.5个月(95% CI: 3.2~13.8),该类患者治疗不良反应低,依从性高<sup>[12]</sup>。

全身治疗目前临床主要有化疗、靶向治疗、免疫治疗以及全身联合治疗。从既往研究来看,全身治疗也有不错的临床效果。复发高级别脑胶质瘤目前尚无公认的标准化疗方案。可以考虑TMZ剂量强度方案,6个月的PFS率有50%左右<sup>[13]</sup>。也可以考虑洛莫司汀化疗方案,9个月的OS率为43%<sup>[14]</sup>。PVC方案的6个月PFS率也有50%<sup>[15]</sup>。靶向治疗目前临床应用较多的主要是贝伐珠单抗、安罗替尼、阿帕替尼及瑞戈非尼。贝伐珠单抗是复发高级别脑胶质瘤应用最多,效果最明确的靶向药。一项Ⅲ期临床研究显示:贝伐珠单抗与贝伐珠单抗联合伊立替康组相比,不论是在6个月的PFS率还是ORR和OS方面都有所提升<sup>[16]</sup>。一项瑞戈非尼与洛莫司汀相比的Ⅲ期临床研究<sup>[17]</sup>显示,瑞戈非尼组的中位PFS优于洛莫司汀组(7.4m VS 6.6m),但不良反应也高于洛莫司汀

组。安罗替尼单药用于治疗复发脑胶质瘤数据稍差,中位 PFS 为 4.2 个月<sup>[18]</sup>。目前也有相关临床研究显示安罗替尼联合替莫唑胺用于复发高级别脑胶质瘤,治疗组中位 PFS 能达到 7.3 个月,中位 OS 为 16.9 个月<sup>[19]</sup>。一项回顾性分析显示,阿帕替尼联合替莫唑胺用复发高级别脑胶质瘤中位 PFS 为 4.9 个月,中位 OS 为 8.2 个月<sup>[20]</sup>。免疫治疗在复发高级别脑胶质瘤中虽然显示了一定的潜力,但单药治疗效果有限<sup>[21-22]</sup>,后续联合靶向及其他治疗仍需要进一步的研究及临床试验来验证其效果和安全性。局部治疗和全身治疗从既往研究结果来看,具有各自的优缺点,且选择众多,目前将全身治疗与局部治疗进行对比的 III 期临床研究数据较少。本研究结果显示:局部治疗与全身治疗相比,PFS 及 OS 差异无统计学意义,这提示对于选择单一治疗手段的患者来说,可以根据患者的具体情况来选择适合患者的治疗模式。

在局部治疗联合全身治疗(联合治疗)方面,复发高级别脑胶质瘤目前临床上是以再程放射治疗或电场治疗联合全身药物治疗为主的治疗模式。在与局部治疗对比方面,有 meta 分析显示:在复发高级别脑胶质瘤中,局部再程放疗与再程放疗联合贝伐珠单抗治疗相比,联合治疗组具有明显的 OS 获益<sup>[23]</sup>。在与全身治疗对比方面,RTOG1205 研究表明,与贝伐珠单抗相比,再程放疗联合贝伐珠单抗能明显提高复发高级别脑胶质瘤患者的 PFS(7.1m VS 3.8m),但 OS 方面无明显差异<sup>[24]</sup>。在电场治疗联合全身治疗方面,有研究开展了一项纳入 40 例复发胶质母细胞瘤患者使用 TTFields 联合医生选择的系统治疗方案的前瞻性、开放标签单臂临床研究(NCT04689087),初步研究结果显示,中位 PFS 为 8.5 个月,中位 OS 为 20.2 个月。本研究结果显示:局部治疗联合全身治疗模式(联合治疗组)与局部治疗及全身治疗相比,不论是 PFS 还是 OS 都有明显的优益。

综上所述,抗肿瘤治疗可延长复发高级别脑胶质瘤患者生存时间。局部治疗联合全身治疗模式(联合治疗组),不论在 PFS 还是 OS 方面都要明显优于单一的局部治疗组及全身治疗组。当然,本研究也存在的一定的不足,如受限于现有医疗资源最终纳入样本量偏少、高级别脑胶质瘤不同分型也存在一定生存差异、非多中心对比研究,在后续科研工作中,应尽可能进行多中心数据收集,扩大样本量数据并统一深入分析。

## 参考文献:

[1] 国家神经系统疾病临床医学研究中心,国家神经系统疾病

医疗质量控制中心. 中国脑胶质瘤临床管理指南 2022 [M]. 北京:人民卫生出版社,2023 年

- [2] 申楠茜,张件璇,甘桐嘉,等. 2021 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类概述[J]. 放射学实践,2021,36(7):818
- [3] OSTROM Q T, GITTLEMAN H, TRUITT G, et al. (2018) CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011 - 2015 [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20: iv1
- [4] MARWAH R, XING D, SQUIRE T, et al. Reirradiation versus systemic therapy versus combination therapy for recurrent high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of survival and toxicity [J]. *J Neurooncol*, 2023, 164(3):505
- [5] 廖明朗,文宪佩,林志东. 脑胶质瘤的 MRI 诊断及鉴别诊断 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(20):4901
- [6] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2):85
- [7] 杨学军,陈宏,李佳博,等. 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)整合及分层诊断解读 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(9):764
- [8] STUPP R, MASON W P, VAN DEN BENT M J, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10):987
- [9] OSTROM Q T, BAUCHET L, DAVIS F G, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(7):896
- [10] 朱晓锋,周广平,王来藏,等. 复发脑胶质瘤再手术治疗的临床疗效 [J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(9):77
- [11] CHEON Y J, JUNG T Y, JUNG S, et al. Efficacy of gamma knife radiosurgery for recurrent high-grade gliomas with limited tumor volume [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2018, 61(4):516
- [12] 杨群英,郭琤琤,邓美玲,等. 肿瘤电场治疗高级别脑胶质瘤的初步疗效和安全性分析 [J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(6):564
- [13] PERRY J R, RIZEK P, CASHMAN R, et al. Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule: the "rescue" approach [J]. *Cancer*, 2008, 113(8):2152
- [14] TAAL W, OOSTERKAMP H M, WALENKAMP A M E, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase II trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9):943
- [15] TRIEBELS V H J M, TAPHOORN M J B, BRANDES A A, et al. Salvage PCV chemotherapy for temozolomide-resistant oligodendrogliomas [J]. *Neurology*, 2004, 63(5):904
- [16] FRIEDMAN H S, PRADOS M D, WEN P Y, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28):4733

(下转第 534 页)

引文格式:王志强,邓波,毛文雄,等.5步式叙事护理对慢性心衰患者睡眠质量与负性情绪的影响[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):531-534.

## 5步式叙事护理对慢性心衰患者睡眠质量与负性情绪的影响

王志强<sup>1</sup>,邓波<sup>2\*</sup>,毛文雄<sup>1</sup>,石林霞<sup>2</sup>,叶莎莎<sup>1</sup>

(1.湖北科技学院公共卫生与健康学院,湖北咸宁437100;2.咸宁市中心医院/湖北科技学院附属第一医院)

**摘要:**目的 探讨5步式叙事护理对慢性心力衰竭患者睡眠质量和负性情绪的影响。方法 选取本院收治的102例慢性心力衰竭(CHF)患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组51例。对照组给予常规护理,观察组在对照组基础上实施为期4周的5步式叙事护理干预。干预前后分别采用匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评估睡眠质量,汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评估负性情绪。结果 干预后,两组PSQI评分、HAMD-17和HAMA评分、血浆B型脑钠肽(BNP)水平均降低,且观察组低于对照组( $P$ 均 $<0.05$ );两组左心室射血分数(LVEF)均升高,且观察组高于对照组( $P<0.05$ )。结论 5步式叙事护理能有效改善CHF患者的睡眠质量、负性情绪及心功能相关指标。

**关键词:**叙事护理;慢性心力衰竭;睡眠质量;负性情绪;护理干预

中图分类号:R472

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0531-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025060304



## Effects of 5 Step Narrative Nursing on Sleep Quality and Negative Emotions in Patients with Chronic Heart Failure

WANG Zhi-qiang, DENG Bo, MAO Wen-xiong, et al

(School of Public Health and Nursing, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To explore the effects of 5-step narrative nursing on sleep quality and negative emotions in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 102 CHF patients admitted to our hospital were selected as the research subjects and divided into an observation group and a control group using the random number table method, with 51 cases in each group. The control group received routine nursing care, while the observation group received a 4-week 5-step narrative nursing intervention in addition to the routine care provided to the control group. Before and after the intervention, the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to evaluate sleep quality, and the Hamilton Depression Scale (HAMD-17) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA) were used to assess negative emotions. **Results** After the intervention, PSQI scores, HAMD-17 and HAMA scores, and plasma B-type natriuretic peptide (BNP) levels decreased in both groups, with the observation group showing lower values than the control group (all  $P < 0.05$ ). Meanwhile, left ventricular ejection fraction (LVEF) increased in both groups, with the observation group showing higher values than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The 5-step narrative nursing can effectively improve sleep quality, negative emotions, and cardiac function-related indicators (BNP, LVEF) in patients with chronic heart failure.

**KEY WORDS:** Narrative nursing; Chronic heart failure; Sleep quality; Negative emotions; Nursing intervention

慢性心力衰竭(CHF)是一种以心脏结构或功能异常为病理基础,核心表现为心输出量降低及心室充盈压升高的临床综合征。其病理机制在于心脏输出量难以匹配机体代谢需求,故常被视为多种心血管疾

病的终末阶段<sup>[1]</sup>。相关统计显示,CHF是导致老年患者住院及再入院的最主要诱因,占心血管疾病住院人次的20%以上,年再住院率高达30%~50%<sup>[1-2]</sup>。CHF患者的睡眠问题日益凸显,现有研究<sup>[3]</sup>显示,约

\* 通信作者,E-mail:514025458@qq.com

83%的CHF患者存在显著睡眠质量下降。这将严重削弱前额叶皮层对杏仁核的调控作用,引发负面情绪过度反应<sup>[4]</sup>。负面情绪不仅会对CHF患者心理健康产生负面影响,还会提高患者住院率和死亡率,进而加剧疾病的进展。5步式叙事护理基于人性关怀照护理论,强调关注患者的个体故事和情感体验,通过叙事的方式深入了解患者的内心世界,引导患者讲述、解构和重构疾病故事,给予针对性的关怀和支持,实现认知重塑和情绪调节<sup>[5]</sup>。护理人员通过结构化叙事采集与专业回应,精准识别患者未满足需求,提供循证导向的人文护理。本研究基于叙事医学框架,构建5步式叙事干预方案,旨在验证其对CHF患者睡眠质量及负面情绪状态的改善效应,探索心衰康复管理的整合干预路径。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入和排除标准

纳入标准:①年龄18~75岁;②符合CHF诊断标准<sup>[6]</sup>,且无严重器官功能障碍或其他系统重大疾病(如恶性肿瘤、肝肾功能衰竭等);③纽约心功能分级(NYHA)为Ⅱ~Ⅳ级;④近3个月病情稳定;⑤HAMD评分 $\geq 8$ 分,存在轻度以上抑郁;⑥能够理解并完成相关量表;⑦患者知情同意并自愿参与研究。排除标准:①伴严重精神疾病;②合并认知功能障碍;③近3个月内发生急性心血管事件;④存在严重睡眠呼吸障碍需要特殊治疗;⑤参与其他心理干预研究;⑥不能坚持随访。

### 1.2 一般资料

纳入2022—2024年本院收治的102例CHF患者,经随机数字表法分为观察组和对照组,每组各51例。观察组男28例,女23例;平均年龄( $63.5 \pm 7.2$ 岁);教育程度分布为初中16例(31.4%)、高中23例(45.1%)、大专及以上12例(23.5%);平均病程( $42.3 \pm 21.5$ )个月;NYHA心功能分级Ⅱ级28例(54.9%)、Ⅲ级19例(37.3%)、Ⅳ级4例(7.8%);对照组男26例,女25例;平均年龄为( $64.1 \pm 7.0$ )岁;教育程度分布为初中18例(35.3%)、高中21例(41.2%)、大专及以上12例(23.5%);平均病程( $44.6 \pm 22.8$ )个月,NYHA心功能分级Ⅱ级26例(51.0%)、Ⅲ级21例(41.2%)、Ⅳ级4例(7.8%)。两组基线资料无统计学差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经伦理委员会审批,并在获取所有患者知情同意及配合的基础上实施。研究期间两组均无脱落病例,相关病历资料完整可查。

## 1.3 护理方法

### 1.3.1 对照组

常规护理干预。包括:向患者及其家属进行住院相关事项的健康教育,实施基础护理操作,定时监测体温、脉搏等生命体征指标,并按规定分发口服药物。

### 1.3.2 观察组

常规护理基础上联合“5步式叙事护理”干预。干预时间为4周,每周1次,每次30~45min,由经过2周40学时叙事护理专业培训,内容包括CHF病理机制与治疗进展、叙事医学理论、临床沟通技巧与心理评估工具应用、5大核心技术实操等。由考核合格的3名高级护理人员执行,地点为心内科安静私密的护理会议室。具体干预内容如下<sup>[5-7]</sup>。

(1)外化问题:干预第1周,建立叙事同盟,通过共情式倾听实现问题客体化。护士通过开放式提问引导患者描述疾病体验。在整理好“故事”的来龙去脉后,运用时间轴引导患者梳理问题发展脉络,绘制“困扰时间线”,标注关键事件,如首次出现胸闷失眠的日期、症状加重节点等。利用平行病历记录症状特征词频,如“窒息”“无力”等词汇出现次数。用拟人化方式命名负性问题,如将焦虑情绪命名为“黑影”、下肢水肿称为“石头腿”,辅以视觉化工具强化,将问题与自我分离。拒绝以“我本身就是这种性格的人”等不充分理由为借口,逃避责任;正向引导其主观、直面问题,重新审视自身与问题之间的关系,理解问题的本质。

(2)解构叙事:干预第2周,剖析影响机制,识别负性主题的社会文化根源。通过半结构化访谈分析疾病对生理心理的双重影响,包括症状对睡眠质量的影响,负面情绪诱发因素,既往应对策略的有效性。护士同步绘制“症状-情绪关联图谱”,帮助患者客观评估现状。结合生理指标与心理量表数据,建立症状与情绪状态的量化关联。如夜间端坐呼吸→睡眠中断→日间嗜睡→自我效能感下降→抑郁情绪加重,该图谱需经患者确认后纳入护理记录。

(3)改写故事:干预第3周,激活患者内在资源,重构积极生命叙事。引导患者从过往人生经历中探寻与当前境遇相似、却曾被忽略的生命叙事,回顾当时如何克服困境,进而凸显并强化例外事件中潜藏的积极价值,促使患者真正认可自身内在潜能,如“您曾成功照顾中风母亲5年,这段经历对当前治疗有何启示?”。在对患者反思阶段所挖掘的特殊经历展开剖析与重塑时,将其中蕴含的积极意义与当下及未来生活相联结,尽可能赋予患者直面全新生活的勇气,拓展其生活认知的新维度,帮助患者识别自身抗逆力,

从“受害者视角”转向“奋斗者视角”。

(4)外部见证:干预第4周,构建支持网络,通过社会认同强化积极改变。在获取患者同意后,邀请其生命中具有重要意义角色参与叙事过程,借助见证者的视角与反馈激发患者内在力量,同时建立线上病友群并组织叙事分享会,在多方参与下共同挖掘新的生命故事,为患者提供信心与鼓励。通过他人视角强化积极体验,发挥“外部见证人”作用。

(5)治疗文件:全程实施,固化干预成果,通过可视化工具促进持续改变。在叙事护理实践全程,悉心留意并收集与患者相关的意义性物件,将其转化为具治疗意义的文档资料,助力患者梳理个人价值观与人生愿景。制作个性化“康复成长档案”,指导患者编写“叙事日记”记录每日进步,每周整理日记、检验单等。采用“心情晴雨表”,设计“里程碑奖励体系”,当患者达成阶段目标时,颁发定制徽章并粘贴于档案封面。利用“治疗文件”可视化健康改善轨迹,巩固干预效果。

#### 1.4 观察指标

(1)两组患者睡眠质量比较。睡眠质量采用匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评估,于基线及干预结束两个时点施测。该工具包含7个维度,总分范围0~21分, $\geq 8$ 分视为睡眠障碍临界值,评分与睡眠质量呈负相关。

(2)两组患者负性情绪比较。为量化评估护理干预前后两组患者的抑郁与焦虑状态(负性情绪核心成分),本研究应用了汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)。HAMD-17量表(17项,总分0~52分):用于测评抑郁症状的严重程度,其得分与抑郁水平呈正相关(即分值越高,抑郁越重)。HAMA量表(14项,总分0~56分):用于测评焦虑症状的严重程度,其得分与焦虑水平呈正相关(即分值越高,焦虑越重)。

(3)两组患者心功能比较。①心脏功能指标(LVEF)的测量:护理干预前后,使用开立S9彩色多普勒超声诊断仪(深圳开立科技股份有限公司)对两组患者行超声心动图检查,记录LVEF值。②血浆BNP水平的测定:护理干预前后分别采集两组患者空腹静脉血。血清分离(快速离心)后,应用上海源叶生物科技有限公司ELISA试剂盒及酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆BNP浓度。

#### 1.5 统计学处理

统计分析使用SPSS 25.0软件,计量资料经Shapiro-Wilk检验确认正态分布后以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示:组间差异采用Independent t-test,干预前后比较使用Paired t-

test。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验; $P < 0.05$ 说明统计具有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 两组睡眠质量及生理指标比较

干预4周后,两组PSQI总分均显著降低( $P$ 均 $< 0.05$ )。维度分析显示,观察组的改善幅度显著大于对照组( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组睡眠质量PSQI总分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	例数	干预前	干预后
对照组	51	12.0 $\pm$ 2.6	10.2 $\pm$ 2.3*
观察组	51	12.3 $\pm$ 2.4	7.8 $\pm$ 1.9**

与同组干预前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组负性情绪比较

干预4周后,两组HAMD、HAMA评分均显著降低( $P$ 均 $< 0.05$ )。观察组HAMD与HAMA评分降幅均大于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ )。见表2。

表2 两组负性情绪HAMD、HAMA评分比较( $n=51, \bar{x} \pm s$ ,分)

组别	HAMD		HAMA	
	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	14.1 $\pm$ 3.2	12.3 $\pm$ 2.7*	11.9 $\pm$ 2.9	10.1 $\pm$ 2.5*
观察组	14.5 $\pm$ 3.0	8.8 $\pm$ 2.3**	12.2 $\pm$ 2.8	7.5 $\pm$ 2.0**

与同组干预前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组睡眠质量及生理指标比较

干预4周后,两组LVEF均显著升高,观察组增幅高于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ );两组血浆BNP均显著降低,观察组降幅大于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ )。见表3。

表3 两组心功能比较( $n=51, \bar{x} \pm s$ )

组别	LVEF/%		BNP/(pg/mL)	
	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	43.1 $\pm$ 5.2	49.8 $\pm$ 6.0*	352.7 $\pm$ 86.2	298.6 $\pm$ 82.1*
观察组	42.3 $\pm$ 5.8	54.5 $\pm$ 6.5**	358.2 $\pm$ 89.5	262.4 $\pm$ 78.3**

与同组干预前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

《中国心血管健康与疾病报告2023》数据<sup>[8]</sup>显示:我国心血管疾病罹患率持续上升,患者总数约3.3亿,其中心力衰竭(HF)人群达890万;该人群住院病死率2.6%,非康复离院率10.2%,且30日内再入院率10.0%。在此群体中,抑郁检出率约为40.1%;合

并抑郁的 HF 患者发生心脏性猝死的风险为非抑郁者的 2.2 倍(HR = 2.2),这揭示了抑郁与心力衰竭之间存在双向促进的病理循环机制<sup>[9]</sup>。这些心理问题往往被临床忽视。神经科学证据<sup>[4]</sup>揭示,负性情绪与睡眠障碍通过双向通路彼此影响。睡眠障碍驱动前额叶-边缘环路功能失代偿,加剧负性情绪的病理化表达,该神经功能异常构成焦虑抑郁共病群体的显著生物学标记。《中国心力衰竭诊断与治疗指南 2024》明确将心理状态与睡眠质量列为整合式管理的核心要素,要求在心衰慢性病全程管理中实现心身干预与心功能管理的系统整合。负性情绪的缓解可改善精神症状谱,心理应激的降低则通过交感张力调节、儿茶酚胺分泌抑制及心率变异性优化三级联反应改善心血管预后<sup>[9-10]</sup>。

本研究表明,5 步叙事护理显著改善 CHF 患者睡眠质量并调控负性心理状态,其机制可能通过心理指标介导的心功能参数优化实现干预后,患者 PSQI、HAMD 及焦虑量表评分均显著改善。提示患者心理状态的积极转变可能是其心功能获益的重要中介途径,具体表现为观察组血浆 BNP 降幅及 LVEF 增幅均显著高于对照组( $P$  均  $< 0.05$ )。这些证据有力支持将叙事护理整合为 CHF 多学科综合管理策略的重要组成部分,尤其对同时存在睡眠障碍与情绪困扰的特定患者亚群具有突出价值。

综上,5 步叙事护理作为非药物干预策略,在提升 CHF 患者主观睡眠质量与客观睡眠时长的同时,更能通过叙事重构有效缓解焦虑抑郁状态,实现对疾病管理的多维度调控,具有显著的临床推广价值。

## 参考文献:

- [1] LIU Y, TAO L, LIU M, et al. The impact of palliative care on the physical and mental status and quality of life of patients with chronic heart failure: a randomized controlled Trial [J]. *Medicine*, 2023, 102(50): e36607
- [2] BOYTSOV S A, AGEEV F T, SVIRIDA O N, et al. Improving outpatient care in chronic heart failure [J]. *Kuban Sci Med Bull*, 2021, 28(4): 14
- [3] DE SOUZA J P, DE LIMA D F S, LEADEBAL O D C P, et al. Sleep quality of patients with heart failure and associated factors [J]. *Rev Bras Enferm*, 2024, 77(6): e20240244
- [4] KLUMPP H, HOSSEINI B, PHAN K L. Self-reported sleep quality modulates amygdala resting-state functional connectivity in anxiety and depression [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 220
- [5] 刘禹. 5 步式叙事护理实践模式在老年慢性心衰患者的应用效果研究 [D]. 吉林: 延边大学, 2021
- [6] 田庄, 张抒扬. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024》要点解读 [J]. *协和医学杂志*, 2024, 15(4): 801
- [7] 董春华, 张侠. 强化护理干预对老年慢性心力衰竭患者住院疗效的影响 [J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2024, 38(3): 242
- [8] 国家心血管病中心, 中国心血管健康与疾病报告编写组, 胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2024, 39(7): 625
- [9] 杨爱可, 杨建涛. 运动联合认知行为干预对伴焦虑抑郁的慢性心衰患者的效果 [J]. *国际精神病学杂志*, 2022, 49(4): 730
- [10] 李红梅, 李方敏, 杨铭霞. 整体护理干预对慢性心衰患者焦虑抑郁及生活质量的影响 [J]. *国际精神病学杂志*, 2021, 48(3): 571

(收稿日期: 2025-06-03)

(上接第 530 页)

- [17] LOMBARDI G, DE SALVO G L, BRANDES A A, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase II trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 110
- [18] ZHAO S, ZHANG M, ZHANG Q, et al. Anlotinib alone or in combination with bevacizumab in the treatment of recurrent high-grade glioma: a prospective single-arm, open-label phase II trial [J]. *BMC cancer*, 2024, 24(1): 6
- [19] XU Q, HUANG K, MENG X, et al. Safety and efficacy of anlotinib hydrochloride plus temozolomide in patients with recurrent glioblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(19): 3859
- [20] GE J, LI C, XUE F, et al. Apatinib plus temozolomide: an effective salvage treatment for recurrent glioblastoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 601175
- [21] REARDON D A, BRANDES A A, OMURO A, et al. Effect of

nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the CheckMate 143 phase III randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(7): 1003

- [22] NAYAK L, MOLINARO A M, PETERS K, et al. Randomized phase II and biomarker study of pembrolizumab plus bevacizumab versus pembrolizumab alone for patients with recurrent glioblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 1048
- [23] KULINICH D P, SHEPPARD J P, NGUYEN T, et al. Radiotherapy versus combination radiotherapy-bevacizumab for the treatment of recurrent high-grade glioma: a systematic review [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2021, 163: 1921
- [24] TSIEN C I, PUGH S L, DICKER A P, et al. NRG Oncology/RTOG1205: a randomized phase II trial of concurrent bevacizumab and reirradiation versus bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6): 1285

(收稿日期: 2025-06-18)

引文格式:周洋,王双,杨文,等.基于行为改变理论的互联网延续性护理在痛风关节炎患者中的效果研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):535-538.

## 基于行为改变理论的互联网延续性护理在痛风关节炎患者中的效果研究\*

周洋<sup>1</sup>,王双<sup>2\*\*</sup>,杨文<sup>3</sup>,何汪洋<sup>4</sup>,李婧<sup>5</sup>

(1. 湖北科技学院医学部公共卫生与健康学院,湖北咸宁 437100;2. 湖北科技学院附属第二医院心理科;3. 四川华迪信息技术有限公司;4. 广州市复大肿瘤医院南院眼耳鼻喉科;5. 咸宁市中心医院/湖北科技学院附属第一医院肾内科)

**摘要:**目的 探讨基于行为改变理论的互联网延续性护理在痛风关节炎患者出院后的应用效果。方法 采用整群抽样法,选取某院收治符合痛风关节炎诊断标准的91例患者为研究对象,按照随机数进行分组,对照组45例、观察组46例。对照组实行出院后常规护理,观察组在此基础上进行基于行为改变理论的互联网延续性护理。在干预护理前、后,分别测量患者的血尿酸、疼痛和自我管理能力,经过2个月干预后,比较两组干预效果。结果 干预后观察组血尿酸、疼痛、自我管理能力各测量指标结果均优于对照组( $P < 0.05$ )。结论 基于行为改变理论的互联网延续性护理能有效降低痛风关节炎患者血尿酸水平,减轻患者疼痛,提高疾病自我管理能力。

**关键词:**行为改变理论;互联网延续性护理;痛风关节炎;干预研究

中图分类号:R472

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0535-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025051610



## Research on the Effects of Internet Continuity Nursing Based on Behavior Change Theory on Patients with Gout Arthritis

ZHOU Yang, WANG Shuang, YANG Wen, et al

(School of Public Health and Nursing, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT: Objective** To explore the application effect of internet-based continuity of care based on behavior modification theory in patients with gouty arthritis after discharge. **Methods** Using cluster sampling, 91 patients who met the diagnostic criteria for gouty arthritis admitted to a hospital were selected as the study subjects and randomly divided into a control group ( $n = 45$ ) and an observation group ( $n = 46$ ). The control group received routine post-discharge care, while the observation group received online-based continuity of care based on behavioral modification theory. Before and after the intervention, patients' serum uric acid, pain levels, and self-management abilities were measured. After two months of intervention, the intervention effects of the two groups were compared. **Results** After the intervention, the results of all measured indicators in the observation group, including serum uric acid, pain, and self-management ability, were better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Internet-based continuity nursing, based on behavior modification theory, can effectively reduce blood uric acid levels, alleviate pain, and improve disease self-management ability in patients with gouty arthritis.

**KEY WORDS:** Behavior change theory; Internet-based continuity nursing; Gouty arthritis; Intervention study

痛风性关节炎患者因嘌呤代谢紊乱,滞留体内尿酸超过代谢水平而结晶沉积于关节,引起患者出现关节炎、损伤和疼痛<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>表明痛风在我国人群患病率为17.7%。目前痛风尚无根治的疗法,需要长

期服药,改变不健康行为如饮食、运动等来降低体内尿酸水平,控制缓解病情。痛风患者出院后因身边无医护人员指导和提醒,加上自身缺乏疾病知识、不健康行为习惯导致疾病自我管理能力欠佳,容易导致病

\* 基金项目:教育部产学合作协同育人项目(231104472151144);教育部供需对接就业育人项目(2025040821786);湖北科技学院教学研究项目(2023XK027);湖北科技学院医学教研专项项目(YXJY202430);湖北科技学院横向项目(2024HX162)。

\*\* 通信作者, E-mail: 120636103@qq.com

情复发甚至加重,严重影响患者治疗康复效果<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4-6]</sup>显示,高达90%左右痛风患者因自身不良的行为导致痛风复发甚至病情恶化。因此,养成健康行为对疾病的治疗和康复非常重要。健康行为改变整合理论(ITHBC)由美国学者综合健康行为改变、自我调节、社会支持等多种理论提出,通过多种途径来培养患者健康知识和信念、增强疾病自我调节能力以及社会促进等干预措施,达到帮助患者形成健康行为的目的<sup>[7-8]</sup>。互联网延续性护理指为凭借信息和互联网技术,对同一个护理对象,在不同的场所提供相应的健康照护,不因场所的改变而终止的持续性照护服务<sup>[9]</sup>。本研究旨在基于 ITHBC 理论的延续性护理,对痛风关节炎患者进行护理干预,探究其应用效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①确诊为痛风性关节炎;②知情同意参加本次研究;③认知和表达能力正常,能使用微信,接受发送消息。

排除标准:①病情较重合并其他疾病,如心梗、脑梗、肾衰竭等;②不能配合研究者;③表达能力较差、精神疾病者;④接受其他治疗者。

### 1.2 一般资料

采用整群抽样,选取2023年6月至2024年6月湖北省某二甲医院收治确诊为痛风性关节炎的患者91例为研究对象,随机分为对照组和观察组,对照组45例,观察组46例。两组患者在性别、年龄、受教育程度等一般资料对比无明显差异( $P > 0.05$ ),有可比性,见表1。本研究通过医院伦理委员会审批,并签署知情同意书。

表1 两组一般资料比较

组别	性别[n(%)]		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	受教育程度[n(%)]	
	男	女		高中及以上	高中以下
对照组(n=45)	40	5	39.87 ± 2.03	35	10
观察组(n=46)	42	4	40.13 ± 2.01	31	15

### 1.3 护理方法

#### 1.3.1 对照组

为期2个月常规护理,定期进行痛风相关知识健康教育,具体包括遵医嘱服药,合理饮食和预防保健方法,将痛风疾病知识制成宣传册发给患者。

#### 1.3.2 观察组

在对照组常规护理的基础上,以 ITHBC 理论为指

导进行护理,具体步骤如下。

(1)成立护理干预小组,小组成员包括:课题小组由医院3名医师、2名护士长、4名护士、2名信息技术公司工作人员、1名高校教师组成,组织小组成员学习健康行为改变整合理论,对组员进行合理分工,建立痛风护理微信群。每周进行1次护理干预,共干预2个月。

(2)评估。在办理出院手续时,护士长为研究对象建立档案资料,向其详细介绍干预内容及干预成员,增加其信任感,构建良好的护患关系。对患者疾病了解程度、病情、疾病自我管理等情况掌握程度进行评估,明确其所处的行为改变阶段。对患者进行相关指标的测定,如血尿酸、疼痛等,并进行第1次讲课:给患者讲解微信群相关功能使用方法,如定期发布疾病相关视频,按时学习打卡,指导患者配合治疗。具体方式包括:①护理人员在医院健康教育宣教室与患者和家属进行沟通,详细说明此次研究内容和注意事项,再次取得其配合。②通过面对面沟通,评估患者和家属对痛风疾病相关知识的认知程度。③重点评估患者对疾病的了解、治疗和保健等日常饮食运动等行为的疾病自我管理能力等情况,明确其现存的问题,对其所处的行为阶段进行评估判断,制订针对性护理措施。

(3)知识和技巧。根据个体评估结果,给予患者及家属疾病知识与疾病管理相关技巧指导,让其对疾病有一个正确的认知,同时增强其行为改变的信心与能力,鼓励患者主动开展自我管理,同时指导其应用于日常生活中。组织患者在医院健康宣教室进行第2次讲课指导:通过微信群发布痛风疾病知识指导、用药指导等视频,发挥打卡功能,督促患者能按时完成学习,解答患者对疾病的困惑,时刻自我提醒配合治疗。目的包括:①向患者和家属讲解痛风相关知识,病因诱因、发病机制、常见症状体征等,使其对痛风疾病有正确认识,同时让其对自身日常行为进行评估,判断哪些行为有害,需要改变,哪些行为需要培养成习惯。②向患者强调治疗服药的重要性,不能擅自停药减量、需要咨询医师后在指导下才能调整药物剂量。第3次讲课指导:通过微信群发布痛风保健和健康教育视频,如坚持配合治疗的视频、运动康复指导视频、自我保健指导等视频。对患者的疾病自我管理进行强化。使其明白疾病自我管理能力在治疗康复中的重要作用。以 PPT 授课与现场演示形式进行痛风自我管理讲解,主要讲解合理膳食、适当运动、调节心情、规律用药、预防保健方法等。在科学膳食、合理运动、休息,防寒保暖、减轻疼痛等方面进行重点教

育。通过提问了解患者对疾病相关知识和疾病自我管理技巧的掌握状况。为患者提供咨询服务,解答疑问,以微信电话、上门等随访形式了解患者的健康行为改变情况与维持效果,并给予针对性指导。

(4) 确立相应的健康目标。讲解完相关知识技巧后,再次评估患者对知识技巧掌握的程度,根据其掌握情况,分析存在的行为问题,协调患者、家属、医护沟通制订健康行为形成的计划,根据掌握情况规划近期、远期目标。通过微信群、定时签到打卡,提醒督促患者进行疾病行为自我管理,通过改变不良行为,形成健康行为,来达到规划的健康目标。如果患者尚未掌握疾病知识,日常健康行为并未形成,则分析原因,有针对性地宣教,使其掌握并运用,以期达到健康目标。如果患者存在疑惑,通过微信电话及时解疑解惑,使其主动形成健康行为习惯。

(5) 社会支持干预。通过家属、医护、病友等多方面进行督促提醒。对患者照护者和(或)家属进行健康教育,使其获得痛风的疾病知识技巧,起到提醒、督促患者健康行为习惯形成的目的,邀请家属参与健康行为目标的设立,提出实际可行的建议。定期召开病友交流会,提高病友进行同伴教育,分享健康行为形成的经验,互相支持互相鼓励,增强患者的获益感,强化健康行为的形成。使其深刻认识纠正不良行为,养成健康行为的重要性,同时也要使其树立信心,通过身边鲜活实际的病友成功经历来激励患者,促进其健康行为习惯的形成,积极提供自我管理能力,最终促进康复。

### 1.3.3 资料搜集

招募3名自愿参加研究的护理专业本科生进行问卷调查培训,讲解问卷填写要求和注意事项。在患者出院后和干预结束后,请医院的医护人员协助,组织患者进行集中填写,填写前使用统一指导语,发放问卷请患者根据实际情况如实填写。问卷当场填写、当场回收,检查发现问卷不合格者,重新发放填写,本次发放问卷91份,回收问卷91份,问卷有效率100%。

### 1.4 观察指标

两组患者均干预2个月,对比两组患者护理前后的血尿酸水平、疼痛、自我管理能力状况。

(1) 血尿酸水平:在护理干预前后于清晨采集患者空腹静脉血2mL,通过生化分析仪测定血清尿酸值。

(2) 疼痛:运用视觉模拟评分量表(VAS)<sup>[10]</sup>对患者在患者入院时、干预后进行疼痛评分。用0到10这11个数字对疼痛进行评分,将疼痛程度分为4个等级:分数越高疼痛程度越重。0分、1~3分、4~6

分、7~10分,分别对应关节没有疼痛、关节轻度、能忍受、难以忍受的疼痛。

(3) 自我管理能力。采用姚新宇等<sup>[11]</sup>研制的痛风患者自我管理评估量表对干预前及干预后两组患者的自我管理能力进行评估,量表采用5点计分法,包含疾病治疗管理、饮食管理、生活方式管理、心理社会管理4个维度,分别有13、12、9、7个条目,共41条,得分越高,表明患者自我管理能力越好。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0软件对数据进行处理。符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 进行统计描述,独立样本 $t$ 检验。计数资料以率(%)表示,进行卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组干预前后血尿酸水平比较

两组干预前后血尿酸水平比较,组间、组内差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组的效果更为明显,血尿酸下降幅度更大,见表2。

表2 两组血尿酸水平比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )

组别	干预前	干预后
对照组( $n=45$ )	432.00±19.45	401.04±15.67*
观察组( $n=46$ )	438.70±14.80	359.61±20.35**

与同组干预前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组干预前后疼痛比较

两组干预前后疼痛比较,组间、组内差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组疼痛减轻的效果更为明显,见表3。

表3 两组痛风患者疼痛比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	干预前	干预后
对照组( $n=45$ )	5.07±1.44	2.77±1.09*
观察组( $n=46$ )	5.09±1.43	1.74±0.77**

与同组干预前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组干预前后自我管理能力各项得分比较

干预前两组的自我管理能力得分,组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );干预后组间、组内差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组自我管理各项得分显著优于对照组,见表4。

表4 两组护理前后自我管理各项得分的比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

项目	疾病治疗管理		饮食管理		生活方式管理		心理社会管理	
	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后
对照组	16.98±1.88	18.76±0.86*	17.16±1.55	18.51±1.72*	16.82±2.17	19.06±2.74*	16.20±2.29	18.24±1.97*
观察组	17.46±1.83	19.61±1.89**	17.87±2.13	19.83±1.51**	17.61±2.59	22.50±2.97**	16.13±1.89	19.59±1.71**

与同组护理前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

#### 3.1 基于行为改变理论的延续性护理明显降低痛风性关节炎患者血尿酸水平

本研究结果显示,经护理干预后,观察组血尿酸低于对照组,这与丁杰等<sup>[12]</sup>研究结果较为一致,借助信息技术给患者讲解疾病知识和技巧,提醒患者规律服药,少食富含嘌呤的食物、多饮水等降低血尿酸的技巧,促进体内尿酸的排泄,改变患者认知后,帮助患者养成良好的行为习惯,促进患者康复,可降低体内血尿酸的水平。

#### 3.2 基于行为改变理论的延续性护理明显减轻痛风性关节炎患者疼痛

本研究结果显示,经护理干预后,观察组疼痛的情况明显低于对照组,这与郑丽丽等<sup>[13]</sup>的研究结果较为一致。痛风患者因进食富含嘌呤的食物,导致体内尿酸升高,当尿酸超过体内代谢水平就会蓄积,进而在关节沉积,造成关节损伤、关节炎症,引起患者疼痛。通过干预后,对食物进行规划,多吃一些能促进尿酸排泄的食物,避免进食富含嘌呤的食物,合理用药促进尿酸排泄,从而降低体内血尿酸的水平。合理饮水,增加肾脏的血流量,可促进尿酸的排泄,减少尿酸在体内蓄积,沉积于关节的尿酸减少,从而减轻患者疼痛。

#### 3.3 基于行为改变理论的延续性护理能提高患者疾病自我管理能力

本研究结果显示,干预后观察组疾病自我管理各项得分高于对照组,提示基于行为改变理论的延续性护理能提高患者疾病自我管理能力和生活质量<sup>[16]</sup>。该理论以患者为中心,在制订目标时,让患者参与目标的制订,充分发挥患者的主观能动性,激发患者的危机意识和

自主意识。通过病友交流的同伴教育,为患者树立身边疾病管理良好的榜样,激励其自觉采纳健康行为,形成良好稳定的健康行为习惯,促进疾病的康复。

综上所述,基于行为改变理论的延续性护理借助信息技术帮助患者养成良好的行为习惯,能有效降低痛风性关节炎患者血尿酸水平,减轻患者疼痛,提高疾病自我管理能力和生活质量,值得借鉴推广。

### 参考文献:

- [1] RAGAB G, ELSHAHALY M, BARDIN T. Gout: an old disease in new perspective-a review[J]. J Adv Res, 2017, 8(5): 495
- [2] SONG J, JIN C, SHAN Z, et al. Prevalence and risk factors of hyperuricemia and gout: a cross-sectional survey from 31 provinces in Mainland China[J]. J Transl Int Med, 2023, 10(2): 134
- [3] 李政玲, 李秀婷. 连续护理对痛风与高尿酸血症患者自我管理能力及生活质量影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(17): 115
- [4] RASHID N, CIBYRB B W, WU Y L, et al. Modifiable factors associated with allopurinol adherence and outcomes among patients with gout in an integrated healthcare system[J]. J Rheumatol, 2015, 42(3): 504
- [5] HUI M, CARR A, CAMERON S, et al. The british society for rheumatology guide line for the management of gout[J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(7): 1056
- [6] RICHELTE P, DOHERTY M, PASCUAL E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1): 29
- [7] RYAN P. Integrated theory of health behavior change: background and intervention development[J]. Clin Nurse Spec, 2009, 23(3): 161
- [8] 彭菲津, 王淑贞, 杨玉金, 等. 下肢动脉硬化闭塞症患者久坐行为干预方案的构建与实施[J]. 护理学杂志, 2024, 39(24): 98
- [9] 窦秀倩, 王海燕, 司瑞娟, 等. 基于智慧医疗的日间化疗患者延续性护理需求的质性访谈[J]. 天津护理, 2025, 33(1): 51
- [10] 艾浩镇, 张炜, 贵山, 等. 痛风性关节炎急性发作期疼痛管理的临床观察[J]. 中医临床研究, 2018, 10(28): 128
- [11] 姚新宇, 刘婷, 李莹, 等. 痛风患者自我管理评估量表的编制及信效度检验[J]. 中华护理杂志, 2020, 55(2): 261
- [12] 丁杰, 孟庆良, 马骏福. 阶段行为改变为指导的针对性护理干预对痛风患者的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2023, 29(7): 30
- [13] 郑丽丽, 杜敏, 袁冬, 等. 中医特色护理干预联合疼痛管理对急性痛风性关节炎患者的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2023, 29(15): 61
- [14] 王雨琪, 邹莺, 吕磊, 等. 基于健康行为改变整合理论的老年慢性心力衰竭患者居家营养管理体验的质性研究[J]. 医学研究与战创伤救治, 2025, 38(4): 416
- [15] 梁佳, 杨洁, 龚雪亮, 等. 基于健康行为改变整合理论的护理干预在慢性胃炎患者中的应用效果[J]. 临床医学研究与实践, 2025, 10(5): 130
- [16] 胡兴敏, 胡巧玉, 李鑫, 等. ITHBC理论指导下的护理干预在面颈部瘢痕修复手术患者中的应用[J]. 护理实践与研究, 2025, 22(5): 780

(收稿日期:2025-05-16)

引文格式:丁再新,王翔,聂雪萍,等.认知行为干预联合中医外治法对脑卒中患者睡眠质量的影响[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):539-542.

# 认知行为干预联合中医外治法对脑卒中患者睡眠质量的影响\*

丁再新<sup>1</sup>,王翔<sup>1</sup>,聂雪萍<sup>2</sup>,余海艳<sup>1\*\*</sup>

(1.荆门市中医医院脑病科,湖北荆门448000;2.荆门市中医医院推拿科)

**摘要:**目的 探讨认知行为干预联合中医外治法对脑卒中(CVA)患者睡眠质量的影响。方法 选取本院收治的84例CVA患者为研究对象。以信封法分为观察组与对照组,每组各42例,对照组采用常规护理干预,观察组采用认知行为干预联合中医外治法。对比两组睡眠状况、认知功能、自我效能。结果 干预8周后,两组PSQI各维度评分均降低,且观察组更低( $P < 0.05$ );两组蒙特利尔认知量表(MoCA)、简易精神状态量表(MMSE)评分均升高,且观察组更高( $P < 0.05$ );两组自我管理及日常生活活动评分均升高,且观察组更高( $P < 0.05$ )。结论 对CVA患者采取认知行为干预联合中医外治法,能有效改善患者睡眠质量,并提高认知功能的自我管理效能。

**关键词:**认知行为干预;中医外治法;脑卒中;睡眠质量

中图分类号:R472

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0539-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025030306



## Effects of Cognitive Behavioral Intervention Combined with External Therapy of Traditional Chinese Medicine on Sleep Quality in Stroke Patients

DING Zai-xin, WANG Xiang, YU Hai-yan, et al

(Department of Encephalopathy, Jingmen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jingmen Hubei 448000, China)

**ABSTRACT: Objective** To explore the effects of cognitive behavioral intervention combined with external therapy of Traditional Chinese Medicine (TCM) on sleep quality in stroke (cerebrovascular accident, CVA) patients. **Methods** A total of 84 CVA patients admitted to our hospital were selected as study subjects. They were divided into an observation group and a control group using the envelope method, with 42 cases in each group. The control group received routine nursing intervention, while the observation group received cognitive behavioral intervention combined with TCM external therapies. Sleep status, cognitive function, and self-efficacy were compared between the two groups. **Results** 8 weeks after the intervention, scores on all dimensions of the PSQI decreased in both groups, with the observation group showing a lower decrease ( $P < 0.05$ ); scores on Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) increased in both groups, with higher scores in the observation group ( $P < 0.05$ ); scores on self-management and activities of daily living increased in both groups, with greater improvements in the observation group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Cognitive behavioral intervention combined with TCM external therapies can effectively improve sleep quality, and enhance self-management efficacy of cognitive function in CVA patients.

**KEY WORDS:** Cognitive behavioral intervention; External therapy of Traditional Chinese Medicine; Stroke; Sleep quality

脑卒中(cerebral vascular accident, CVA)作为一种引起全球范围内成年人死亡和致残的重要原因,随着其发病率逐年升高,已成为公共卫生领域的重大挑战<sup>[1]</sup>。CVA主要是由脑部血流供应障碍所造成的神

经系统急性损害,通常包括缺血性和出血性两种,不仅会极大地造成患者出现生理损害,还可引起系列功能障碍,如语言、运动、认知、情感等,极大影响到生活质量和社交功能,且此类患者即使在采取到有效干预

\* 基金项目:2023年度荆门市重点科技计划项目(2023YFZD060)

\*\* 通信作者, E-mail:673410458@qq.com

后,仍可能出现认知障碍、抑郁症状、睡眠障碍等后遗症,从而进一步加重患者预后质量<sup>[2]</sup>。睡眠障碍是CVA患者最为常见的后遗症,此类患者睡眠障碍通常表现为入睡困难、睡眠中断、早醒及睡眠时间不足等问题,不仅能加重患者生理疲劳,也能引起抑郁、焦虑等精神症状进一步恶化,形成恶性循环,阻碍患者康复进展<sup>[3]</sup>。随着医学研究的不断深入,认知行为干预已被广泛应用于各种临床病症的治疗中,其通过认知重塑、行为调整等手段能有效调节患者心理状态,改善睡眠质量;中医外治法作为中国传统医学的重要组成部分,强调通过体表刺激或药物,以调整阴阳、调和气血、平衡五脏六腑来促进人体自我修复,已有研究<sup>[4]</sup>指出,中医外治法能通过调节患者整体状况促进睡眠质量改善。基于上述,本研究旨在分析认知行为干预与中医外治法联合应用的综合干预模式,在CVA患者中的应用价值,以期为此类患者提供一种综合、高效的干预模式,改善康复效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①符合CVA诊断标准<sup>[5]</sup>,并经过颅脑CT等影像学诊断确诊;②年龄 $\geq 18$ 岁;③在本院干预后病情稳定;④能配合基础的护理干预;⑤知情同意。

排除标准:①存在精神疾病史,如精神分裂症;②发病前存在失眠者;③存在严重感染性疾病或恶性肿瘤者;④无法正常沟通者;⑤存在视听功能障碍者;⑥同时参与其他研究者;⑦发病前已存在不可逆性肢体功能障碍者;⑧合并严重传染性疾病,如结核者。

### 1.2 一般资料

选取2020年1月至2024年4月本院收治的84例CVA患者为研究对象。以信封法分为观察组与对照组,各42例,两组一般资料比较无差异( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表1。本次研究已经过伦理会批准(伦理批号:201905301)。

表1 两组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄/岁	病程/d	性别[n(%)]		疾病类型[m(%)]		卒中部位[m(%)]		
			男	女	缺血性	出血性	基底节	丘脑	脑干
观察组(n=42)	68.26 $\pm$ 4.32	44.28 $\pm$ 8.36	27(64.29)	15(35.71)	28(66.67)	14(33.33)	11(26.19)	8(19.05)	23(54.76)
对照组(n=42)	67.84 $\pm$ 4.15	45.16 $\pm$ 8.24	25(59.52)	17(40.48)	26(61.90)	16(38.10)	13(30.95)	7(16.67)	22(52.38)

### 1.3 护理方法

#### 1.3.1 对照组

常规护理干预。在患者入院时,护理人员应立即

为患者进行各项常规护理干预,包括测量生命体征、协助医师进行急救处理、常规护理操作等,在患者病情稳定后,则应根据其病情严重程度给予适当的饮食指导、康复运动训练等。

#### 1.3.2 观察组

认知行为干预联合中医外治法。

(1)认知行为干预。①第1周:建立良好的护患关系并进行认知评估。护理人员需与患者进行一对一的交流,注意态度、用词、语气等,与患者建立良好的信任关系,随后采取标准化认知评估工具,即蒙特利尔认知量表(MoCA)、简易精神状态量表(MMSE),评估患者认知功能;在与患者沟通交流过程中,应及时对其在健康知识和疾病认知上的错误进行识别,如脑卒中发病机制、危险因素、预防措施等。②第2~4周:认知分析与行为干预。认知干预:由护理人员根据病情及术后情况,采取通俗易懂的语言对患者开展必要的健康宣教,包括康复运动重要性、脑卒中发病诱因、发病机制、常见并发症等,并每日播放与脑卒中相关的健康教育视频,如康复运动的基本原则、术后营养支持方案等;每2日组织1次健康教育小组讨论,在小组内,患者可与其他患者进行经验交流,并由护理人员现场答疑;帮助患者正确认识自己康复进程,以消除其对康复存在的疑惑和恐惧,并根据患者反馈和日常康复情况,及时调整康复方案,增加康复运动的强度及频率。行为干预:由护理人员、心脏康复师为患者制定个性化运动处方,并指导患者进行活动;在康复进程初期,需由护理人员严密监控患者心率、血压等重要生理指标变化情况,确保运动强度处于安全范围内,后续则由患者及其家属自行进行监测,并在出院前进行一次完整的运动训练,由护理人员评估完成度。③第5周:干预成果分析。护理人员需与患者一起回顾过去3周的康复历程,包括所取得的进展,即讨论在功能方面的进展,如肢体、认知和语言功能等,同时还需分析患者面临的各种困难与挑战,并通过正向反馈和心理疏导,持续增强患者康复信心,也可采取提供成功案例的方法或告知患者自身经历的积极变化,持续提高患者治疗依从性。④第6~8周:持续跟踪。护理人员应定期采取微信视频的方式与患者及其家属保持联系,并详细询问患者康复进展、情感状况等内容,在对康复情况进行评估后,调整功能训练计划和认知干预细化,以确保训练的有效性,如若患者存在康复进展缓慢,应评估其是否存在训练内容不合理、耐受度不足等问题;护理人员还需鼓励家属积极参与到患者的康复过程中,配合进行各项日常训练,使患者能感受到源自家庭的支持。

(2)中医外治法。①穴位按摩。护理人员应根据患者具体情况为其选择相应的穴位进行按摩,下肢功能障碍者,以足三里、昆仑、双膝眼等为主,上肢功能障碍者以曲泽、合谷、手三里等为主,按摩时力度为以患者感到酸痛为宜,2次/d,20min/次。②耳穴埋籽。采取探棒在患者耳穴内寻找相应的反应点,即再按下某处使患者存在躲闪、皱眉等阳性反应,即可做下相应标记,作为耳穴埋籽处。同时,还可选取肝、肾、神门、皮质下等相应穴位,在采取酒精进行常规消毒后,与选取的穴位处粘贴王不留行子胶布,每日2~3次,每次揉捏至感到酸胀为宜。③中医艾灸。选择患者患侧脾俞穴、肾腧穴、肝俞穴,放置点燃后的艾灸条,艾灸与患者穴位皮肤的位置以患者主诉感到温热感,且可耐受为宜,1次/d,每穴位均艾灸20~30min。

## 1.4 观察指标

两组均经持续干预8周后来院复查。接受专业护理人员调查,观察相应指标。

### 1.4.1 睡眠状况

采取匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评估干预前、后睡眠情况,该量表共涵盖睡眠质量、入睡时间等7个方面,分值越高则意味睡眠质量越差。

### 1.4.2 认知功能

干预前、后采取 MoCA、MMSE 评估两组认知功能,MoCA 涵盖执行功能、抽象思维、定向力等8个认知领域,满分为30分,26分以上为正常;MMSE 涵盖记忆力、语言能力、注意力和计算力等5个领域,满分为30分,27分以上为正常。

### 1.4.3 自我效能

采取脑卒中康复自我效能量表评定两组干预前、后自我效能,该量表涵盖自我管理及日常生活活动两个维度,满分为100分,分值与患者自我效能正相关。

## 1.5 统计学方法

用 SPSS 20.0 对数据分析,符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料采用(%)表示,采用  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 睡眠状况

干预后,观察组 PSQI 各维度评分均降低( $P < 0.05$ );与对照组比较,观察组更低( $P < 0.05$ );表明睡眠质量得到改善。见表2。

表2 两组睡眠状况比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	睡眠质量		入睡时间		睡眠时间		睡眠效率		睡眠障碍		催眠药物		日间功能		总分	
	干预前	干预后	干预前	干预后												
观察组(n=42)	1.65±0.24	1.23±0.21**	1.63±0.31	1.23±0.25**	1.53±0.26	1.33±0.23**	1.48±0.26	1.31±0.32**	1.74±0.52	1.46±0.31**	0.86±0.24	0.62±0.23**	2.16±0.53	1.74±0.54**	11.05±2.68	8.92±1.65**
对照组(n=42)	1.62±0.31	1.41±0.24*	1.65±0.34	1.42±0.29*	1.50±0.31	1.45±0.27	1.45±0.28	1.48±0.31	1.78±0.47	1.61±0.35	0.84±0.22	0.74±0.25	2.25±0.59	2.01±0.56	11.09±2.45	10.12±1.98*

与同组干预前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

### 2.2 认知功能

干预后,两组 MoCA、MMSE 评分均升高( $P < 0.05$ );与对照组比较,观察组 MoCA、MMSE 评分更高( $P < 0.05$ ),说明认知功能得到有效改善。见表3。

表3 两组认知功能比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	MoCA		MMSE	
	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组(n=42)	19.46±2.23	26.38±1.65**	18.39±2.68	25.69±2.14**
对照组(n=42)	19.58±2.34	23.18±1.46*	18.45±2.57	21.06±2.25*

与同组干预前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

### 2.3 自我效能

干预后,两组自我管理及日常生活活动评分均升高( $P < 0.05$ );与对照组比较,观察组各项评分更高

( $P < 0.05$ ),说明自我效能得到有效改善。见表4。

表4 两组自我效能比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	自我管理		日常生活活动	
	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组(n=42)	38.16±6.13	49.62±5.13**	36.43±6.03	42.36±5.36**
对照组(n=42)	38.41±6.28	42.38±5.34*	36.58±5.89	39.82±5.12*

与同组干预前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

CVA 的主要病理生理机制涉及脑血管堵塞或破裂,进而导致局部脑组织缺血或出血,引发神经功能损伤,具体而言,CVA 可分为缺血性和出血性两种类型,而各自的病理过程和生理反应存在显著差异,但

最终均会致使脑组织损伤并影响神经功能<sup>[6]</sup>。缺血性脑卒中作为最常见的脑卒中类型,其发生发展的病理过程通常可包括血流中断、细胞死亡机制、神经元损伤、血脑屏障破坏等,而出血性脑卒中则通常由脑血管破裂引起,其损伤主要源自血液对脑组织的直接压迫和损伤,以及出血后的继发性损伤反应,但两种脑卒中均可导致患者脑组织发生严重损伤,从而显著影响患者睡眠质量、情绪状态、认知能力等<sup>[7]</sup>。目前,临床上大多采取传统护理模式对此类患者进行干预,但随着临床研究的不断深入以及人们对医疗水平服务要求不断升高,这种一刀切的护理方案已难以满足临床需求,故认知行为干预、中医外治法等新型护理方案逐渐开始广泛应用于临床<sup>[8]</sup>。

本研究结论提示,观察组 PSQI 各纬度评分均明显更为优异( $P < 0.05$ ),这意味着认知行为干预联合中医外治法在改善患者睡眠质量方面具有显著优势。睡眠质量在 CVA 患者康复过程中扮演着不可或缺的作用,具体而言,良好的睡眠质量有助于患者大脑神经修复,促进免疫系统正常功能,当睡眠时长较长时,能使患者经历足够的慢波睡眠,而这是神经修复和记忆巩固的重要阶段,并且在具有良好的连续性睡眠后,也可避免睡眠周期反复中断,有助于进一步促进神经恢复和情绪稳定。分析原因,CVA 患者通常存在“入睡困难是难以避免的”“在疾病后很难恢复正常睡眠”等认知偏差情况,并引起不必要的焦虑和困扰,而通过认知行为干预能帮助患者重新认识到睡眠障碍的可改善性,进而减少不必要的负面情绪,起到改善睡眠的作用<sup>[9]</sup>;而中医外治法强调整体调理和个体化治疗,通过穴位推拿、耳穴埋籽等措施,能有效调节患者肝脾胃等脏腑功能,恢复机体阴阳平衡,从而进一步改善睡眠质量<sup>[10-11]</sup>。

观察组 MoCA、MMSE、自我效能明显高于对照组( $P < 0.05$ ),这意味着认知行为干预联合中医外治法在改善患者认知功能方面也具有显著优势。认知功能受损不仅会对患者日常生活自理能力造成影响,也会对社会功能、情绪状态、总体生活质量等造成深远影响,故当认知功能提高后,能有助于患者更好地管理日常事务,减少对他人依赖,并恢复与家人、朋友、社会的联系,改善心理韧性。分析原因,认知行为干预能帮助患者识别和纠正不合理的思维模式,改善其对疾病和康复的认知,故通过建立正向的康复训练能激励患者参与到认知训练中,使自我效能感得以提升,并且在该模式下,患者也将更加积极主动地参与到各项认知训练中,从而提高神经可塑性,促进脑功能恢复<sup>[12-13]</sup>。中医外治法则通过推拿、艾灸等方式调

节经络、促进气血流通、缓解局部肌肉僵硬,从而达到改善脑部血液循环、促进神经修复、提高认知功能的作用<sup>[14]</sup>。

综上所述,在 CVA 患者临床治疗期间,采取认知行为干预联合中医外治法能更为有效地改善睡眠质量,并促进认知功能恢复和提高自我效能。

## 参考文献:

- [1] 王身芳,林宇煌,王身林,等. 中医康复护理对脑卒中偏瘫患者肢体功能及生活质量的影响[J]. 护理学杂志,2024,39(14):88
- [2] 黄奕敏,黄丽君,翁丹婷,等. 脑卒中肢体功能障碍患者恢复期中医康复护理的最佳证据总结[J]. 中华护理杂志,2024,59(7):812
- [3] 廖琳,项丽君,曹猛,等. 脑卒中后吞咽障碍患者“互联网+延续护理”实施障碍的质性研究[J]. 护理学杂志,2024,39(3):14
- [4] 要永娟,王鹏,南莎莎,等. 基于个人与家庭自我管理理论的中西医结合护理在脑卒中后尿失禁患者中的应用研究[J]. 中国实用护理杂志,2024,40(13):961
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑血管疾病分类 2015[J]. 中华神经科杂志,2017,50(3):168
- [6] 王银秋,王静,李宝梅. 基于计划行为理论的延伸护理模式对脑卒中患者康复锻炼依从性、自我管理能力及血管风险事件的影响[J]. 国际护理学杂志,2024,43(6):1112
- [7] 韩文婷,李倩. 自我管理为导向的 5A 护理模式对老年脑卒中恢复期患者自护能力的影响[J]. 国际护理学杂志,2024,43(3):438
- [8] 郭华,鲍丽丽. 言语听觉反馈护理在缺血性脑卒中中语言沟通障碍患者中的应用[J]. 国际护理学杂志,2024,43(20):3800
- [9] 夏得月,王清,蒋园园,等. 急性脑卒中患者精神行为症状与脑卒中后认知障碍的相关性研究[J]. 心脑血管病防治,2024,24(5):62
- [10] 黄雯莉,梁焯媛,陆玉兰,等. 中医护理模式下的循经雷火灸在脑卒中后 I 期 SHS 患者中的应用[J]. 齐鲁护理杂志,2023,29(1):76
- [11] 刘艺,尤敏,李春标,等. 安德森模型视角下脑卒中出院患者“互联网+中医护理服务”的需求现状及其影响因素分析[J]. 实用心脑血管病杂志,2024,32(11):125
- [12] 薛莹莹,张小曦,李红月,等. 跨理论模型的认知干预对急性缺血性脑卒中取栓治疗后患者健康行为及自理能力的影响[J]. 中国医药导报,2022,19(32):172
- [13] 单丹丹,李思思,张艳艳,等. 加速康复理念下认知行为干预对缺血性脑卒中合并糖尿病失眠患者睡眠质量及自我感受负担的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2023,26(6):744
- [14] 杨俊行,郭海玲,李杰,等. 中医护理在脑卒中后睡眠障碍中的应用现状[J]. 国际护理学杂志,2021,40(3):569

(收稿日期:2025-03-03)

引文格式:王寒,阮英,朱慧琴.银屑病与炎性肠病共患病机制与临床治疗研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):543-547.

# 银屑病与炎性肠病共患病机制与 临床治疗研究进展\*

王寒<sup>1</sup>,阮英<sup>2</sup>,朱慧琴<sup>2\*\*</sup>

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2.湖北科技学院医学部临床医学院)

**摘要:**银屑病和炎性肠病(IBD)作为炎症性疾病中关键代表,近年来两者共患病引发广泛关注。流行病学研究表明,银屑病患者罹患炎性肠病的风险显著高于普通人群,这一现象提示两种疾病之间可能存在内在联系。已有的证据显示银屑病与IBD在免疫调控、遗传易感性、微生物相互作用等方面有着十分突出的关联,二者的临床表型和生物标志物关联性、跨组织器官系统治疗策略等关键科学问题迫切需要弄清楚。本综述通过对上述两项疾病共病双向交互网络机制的整理,重点阐述两项疾病共病关联机制,并讨论个性化治疗方案,为改进共病患者的治疗方案提供依据。

**关键词:**银屑病;炎性肠病;免疫失调;治疗策略

中图分类号:R758.63

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0543-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025051202



## Research Progress on the Mechanisms and Clinical Treatment of Comorbid Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease

WANG Han, RUAN Ying, ZHU Hui-qin

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT:** The comorbidity between psoriasis and inflammatory bowel disease (IBD), as key representatives among inflammatory diseases, has attracted widespread attention in recent years. Epidemiological studies indicate that psoriasis patients have a significantly higher risk of developing IBD than the general population, suggesting a potential intrinsic link between the two diseases. Existing evidence shows that psoriasis and inflammatory bowel disease have a very prominent association in some aspects such as immune regulation, genetic susceptibility, and microbial interactions. There is an urgent need to clarify key scientific issues such as the association between clinical phenotypes, biomarkers, and cross-tissue and organ system treatment strategies between the two diseases. This review summarizes the bidirectional interactive network mechanisms underlying their comorbidity, with a focus on elucidating their pathogenic connections. It also discusses personalized treatment strategies, aiming to provide a basis for improving the therapeutic strategies of patients with the comorbidities.

**KEY WORDS:** Psoriasis; Inflammatory bowel disease; Immune dysfunction; Therapeutic strategies

银屑病(Psoriasis)是一种高发病率、反复发作、难以缓解、迁延不愈的慢性炎症性皮肤病,以鳞屑性红斑或斑块、瘙痒为主要表现,也可出现脓性皮损,其炎症反应使患者长期处于皮肤屏障受损状态,对患者的心理活动造成巨大压力,严重影响患者的生活质量<sup>[1]</sup>。银屑病的发生与免疫紊乱、遗传、微生物等有一定关系,肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-12 (Interleukin-12, IL-12)、白细胞介素-23 (Interleukin-23, IL-23)等通路生物制

剂对银屑病都有很好的治疗效果,但仍有少部分患者临床复发,表明为患者制定个体化方案以及远期用药安全性的空间还很大。

银屑病作为一种免疫介导的系统性疾病,在发作的时候常合并其他一些疾病,比如心血管疾病、代谢综合征、精神疾病、多发性硬化以及特定恶性肿瘤等。近年来临床研究发现,银屑病患者当中炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的患病率相较于健康人群显著增多。IBD是一种容易反复发作的肠道炎性

\* 基金项目:湖北科技学院校内科研发展基金项目资助(2025-26X02);湖北科技学院横向科研项目(2024HX181)。

\*\* 通信作者, E-mail: conan\_lan@163.com

疾病,主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn disease, CD)。这两种 IBD 有不同的临床以及病理学特征,UC 呈现出连续黏膜炎症,是从直肠向近端延伸的,而 CD 则呈现为透壁性、不连续性炎症,可累及胃肠道的任何节段,回肠末端、结肠以及肛周区域是典型的患病部位。两种 IBD 共有的临床表现有慢性腹痛、腹泻、便血、容易疲劳以及体重下降等<sup>[2]</sup>。IBD 致病机制跟遗传、环境、免疫、肠道菌群等因素联系紧密,这些致病机制和银屑病致病机制有部分重叠的,这就暗示着银屑病与 IBD 可能涉及重叠发病机制。本综述从银屑病与 IBD 流行病学、共患病机制、临床表现与诊断等几个方面展开阐述,为剖析银屑病与 IBD 共患病机制,探讨共患病临床治疗策略提供理论基础。

## 1 银屑病与 IBD 共患病流行病学研究

银屑病和 IBD 这两种免疫相关性慢性炎性疾病,在发病机制以及流行病学特征方面有着紧密的关联。临床数据说明这两种疾病存在十分突出的共患病现象,两者在全球的地理分布特征有高度的一致性。北美地区银屑病患病率在全球居于首位,此地同时也是 IBD 的主要流行区域,而非洲、亚洲以及中东等地区的银屑病患病率维持在 0.5% 以下,IBD 在这些区域的发病率同样处于较低水平<sup>[3]</sup>。银屑病与 IBD 存在双向相关性,即银屑病患者罹患 IBD 的风险比普通人高出 4 倍<sup>[4]</sup>,而 IBD 患者发生银屑病的概率也比常人约高 3 倍,两者互为关键风险因素<sup>[5]</sup>。孟德尔随机化研究进一步证实,IBD 相关遗传风险评分每增加一个标准差,银屑病发病风险就会升高 12.7%,这进一步说明两种病存在共患病风险<sup>[6]</sup>。

## 2 银屑病与 IBD 共患病机制

银屑病与 IBD 共患病机制与免疫系统的破坏有一定关系,两者通过免疫系统相互作用,产生双向影响。遗传易感性在银屑病与 IBD 共患病中也有着举足轻重的作用,通过已发现的遗传位点为剖析两者的病理联系提供了重要依据。银屑病合并 IBD 时,肠道微生物的失调也起着十分重要的作用,并通过“肠-皮肤”轴机制影响两种疾病的产生。

### 2.1 免疫系统的作用

银屑病以及 IBD 均属于慢性炎症性疾病,虽然所累及的器官系统并不相同,银屑病累及皮肤,IBD 则累及肠道。二者在免疫病理机制方面存在着一定程度的重叠。这两种疾病共同拥有多种免疫失调的通路,比如先天免疫屏障遭到破坏、Th17/Treg 轴失去平

衡等情况<sup>[7]</sup>,同时,因为微环境存在差异,使得临床表现以及治疗反应有所不同。

天然免疫系统功能出现异常是银屑病与 IBD 共患病情况的关键核心要点。肠道和皮肤屏障是人体内部环境的两道保护屏障,当免疫系统出现问题,屏障遭到破坏,就会成为疾病破坏的起始点<sup>[8]</sup>。对于 IBD 患者,免疫系统破坏导致其肠上皮紧密连接相关蛋白表达减少,肠道黏液分泌异常,肠道里的微生物和各种抗原就容易进入人体,进而引发一系列肠道疾病<sup>[9]</sup>。在免疫系统中,Toll 样受体(Toll like receptor, TLR)信号通路差异化失调会使炎症反应加剧。与健康个体相比,IBD 患者的肠上皮细胞 TLR 的表达发生了改变,UC 患者的 TLR4 表达增加,CD 患者的 TLR4 和 TLR3 表达则降低。炎症期间肠壁巨噬细胞中 TLR4 和 TLR2 的过表达可造成这些患者对外源性物质呈现肠道高反应状态<sup>[8]</sup>。依据上述结果推测,在 IBD 患者中,上皮屏障损伤有助于外来抗原与模式识别受体(Pattern recognition receptor, PRR)结合,激活免疫系统,最终导致炎症的发生。同样,表皮屏障结构和功能的缺陷在银屑病的发病机制中发挥着关键作用。和上述 IBD 的发现相类似,银屑病病变表皮中结构蛋白表达下降,致使表皮紧密连接结构产生改变。表皮屏障能力部分受损,使得微生物细菌等侵入人体,最终造成对炎症性皮肤的刺激<sup>[10]</sup>。

Th17 细胞通过分泌 IL-17 和 IL-21 两种关键炎症因子,形成一种适应性免疫反应,参与银屑病、IBD 等慢性炎症性疾病的发生发展,而 Th17 细胞亚群可分泌 IL-22 加重银屑病,但在 IBD 的肠中起保护屏障作用。IBD 患者的胃肠道炎症部位存在大量浸润的 Th17 细胞,在 CD、UC 患者肠道中存在 Th17 相关细胞因子增加<sup>[11]</sup>。IL-23/Th17 轴通过与角质形成细胞和滑膜细胞的相互作用,构成了银屑病患者皮肤炎症形成和持续的关键病理环节<sup>[11]</sup>。此外,树突状细胞(Dendritic cells, DC)是免疫主要调节细胞,它们能够引发炎症反应或施加免疫耐受<sup>[12]</sup>。适应性免疫应答中,肠道黏膜下 DC 可通过其树突,穿过上皮细胞之间的紧密连接边界到达肠腔。在 IBD 中,肠道炎症和黏膜屏障缺陷允许增加的肠腔抗原到达 DC,导致其成熟和活化,从而增强免疫应答。与对照组相比,UC 和 CD 中黏膜 DC 的群体和 CD40 + DC 的数量显著增加<sup>[13]</sup>。在 IBD 疾病发作期间,在肠和引流肠系膜淋巴结中表达 E-钙粘蛋白的 DC 亚群产生促炎因子。至少在一部分 IBD 患者中发现促炎因子(如 IL-6 和 IL-23)有助于 Th17 细胞成熟和结肠损伤。此外,在银屑病皮损和银屑病模型的鼠皮肤中,朗格汉斯细胞

(langerhans cell, LC)显著减少,而浆细胞样 DC(plasmacytoid dendritic cells, pDC)增加<sup>[14]</sup>。pDC 在银屑病患者的皮损真皮和未受累皮肤的免疫细胞中占主导地位。pDC 在健康皮肤中几乎不存在,但它们在银屑病斑块的皮肤中含量丰富,特别是在早期皮损中,它们被激活并诱导  $\alpha$ -干扰素产生,对银屑病产生影响。

## 2.2 遗传易感性基因分析

共同的遗传易感性是银屑病和 IBD 共病的基础。迄今为止,研究者共发现了约 90 个银屑病易感基因位点,主要涉及免疫调节、皮肤屏障功能及炎症信号通路,同时全基因组关联研究发现了 230 个 IBD 遗传易感位点,涉及肠道屏障功能、微生物相互影响、先天免疫和自噬等通路<sup>[15]</sup>。虽然这两种疾病存在共同的基因位点,但具体发挥作用的基因却各不相同。在 6p21 区,银屑病与 HLA-Cw \* 0602 等位基因有关,而 IBD 主要与 TNF- $\alpha$  基因启动子中的多态性有关。通过对全基因组关联研究的荟萃分析发现了 14 个遗传重叠位点,如表 1 所示,其中核心重叠通路主要有 IL-23/Th17 轴、NF- $\kappa$ B 信号通路、JAK-STAT 信号通路等,探索这些遗传关系的具体作用机制有助于更好的理解遗传因素如何同时影响银屑病皮肤病变和肠道炎症<sup>[16]</sup>。通过研究这些遗传重叠位点,有助于开发出同时治疗银屑病和 IBD 的创新药物,以及更精准地预测患者同时出现两种疾病的风险,如携带重叠位点(如 IL23R、STAT3)的患者更易同时罹患银屑病和 IBD<sup>[16]</sup>。

表 1 银屑病与 IBD 相关的遗传易感性位点

基因	染色体位置	功能与通路	关联疾病	参考文献
TYK2	19p13.2	JAK-STAT 信号通路,介导细胞因子信号转导	银屑病、IBD、红斑狼疮	[16]
REL	2p16.1	NF- $\kappa$ B 家族成员,调控炎症相关基因表达	银屑病、IBD	[16]
ZMIZ1	10q22.3	增强 STAT4 活性,促进 Th1/Th17 反应	银屑病、IBD	[16]
IL23R	1p31.3	IL-23 受体,调控 Th17 细胞分化及炎症反应	银屑病、CD、UC	[17]
IL23A	12q13.2	IL-23 的 p19 亚基,激活 Th17 通路	银屑病、IBD	[17]
STAT3	17q21.2	调控 Th17 细胞分化和炎症相关基因的转录	银屑病、IBD、多种自身免疫病	[17]
TNFAIP3	6q23.3	抑制 NF- $\kappa$ B 通路,调节炎症反应及细胞凋亡	银屑病、IBD、类风湿性关节炎	[17]
RUNX3	1p36.11	调控 T 细胞分化和肠道免疫稳态	银屑病、IBD	[18]
IL12B	5q33.3	编码 IL-12/IL-23 的 p40 亚基	银屑病、IBD	[19]
ERAP1	5q15	抗原加工酶,介导 HLA-I 类免疫识别	银屑病、IBD	[19]
TRAF3IP2	6q21	IL-17 信号通路适配蛋白,介导炎症信号转导	银屑病、IBD	[19]
PTGER4	5p13.1	前列腺素 E2 受体,介导炎症反应及免疫细胞活化,调节黏膜免疫	银屑病、IBD	[20]
JAK2	9p24.1	JAK-STAT 信号通路,调控免疫细胞活化	银屑病、IBD	[21]
CCR6	6q27	介导 Th17 细胞向炎症部位迁移	银屑病、IBD	[22]

## 2.3 微生物对银屑病和 IBD 共患病的影响

银屑病是一种常见免疫介导的炎症性皮肤病,其特征是皮肤角质形成细胞迅速增殖,导致皮损表现为红斑上覆盖鳞屑。皮肤微生物群与银屑病之间存在很强的关联。受银屑病影响的皮肤微生物组多样性显著降低,其特征是银屑病皮肤中与健康皮肤相比皮肤杆菌属(*Cutibacterium*)、伯克霍尔德氏菌属(*Burkholderia spp.*)和乳酸杆菌(*Lactobacilli*)的丰度降低,以及金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)等有害菌群的数量密度呈上升趋势<sup>[23]</sup>。其中,金黄色葡萄球菌在银屑病的发病诱导以及病情持续过程中扮演着重要角色,这些微生物会刺激人体的先天免疫系统,促使银屑病发生并持续加重皮肤损伤<sup>[24]</sup>。金黄色葡萄球菌促进皮肤 Th17 细胞经循环进入肠固有层,通过分泌 IL-17A 刺激结肠 Th17 免疫应答增强肠道炎症反应;肠道活化的 Th17 经  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 整合素介导的归巢途径对皮肤炎症产生影响,影响皮肤炎症<sup>[25]</sup>。金黄色葡萄球菌诱导的肠屏障损伤促进脂多糖等内毒素进入血液循环,通过激活单核细胞 TLR 诱导全身性炎症风暴,抑制角质形成细胞分化相关基因表达,在肠-皮肤之间构成炎症,即肠-皮肤炎症正反馈环路<sup>[26]</sup>。研究发现银屑病患者体内有益菌如双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、布劳特氏菌属(*Blautia hydrotrophica*)、粪球菌属(*Fecal bacteria*)等在银屑病患者肠道中显著降低,这些有益菌群的减少加重了肠道炎症,为肠-皮肤轴提供了理论依据<sup>[26]</sup>。

## 3 银屑病与 IBD 共患病治疗策略探讨

### 3.1 传统治疗方法

在银屑病与炎症性肠病共患病治疗过程中,传统药物的合并使用主要聚焦于非特异性免疫抑制剂以及糖皮质激素。糖皮质激素是这两类疾病在急性期常用的药物,在 IBD 里用于轻中度急性发作的情况或者是急性重度患者的短期静脉冲击治疗,而在银屑病中则作为外用制剂或者系统用药来控制重症类型<sup>[27]</sup>。甲氨蝶呤借助抑制嘌呤合成来发挥免疫调节作用,在 IBD 中用于中重度患者,以此降低对激素的依赖,在银屑病中则作为抑制 T 细胞活化以及角质细胞增殖的系统治疗一线药物,改善皮损和关节症状,环孢素依靠阻断钙调磷酸酶来抑制免疫反应,在 IBD 中用于急性严重病人的抢救治疗,也适用于银屑病中严重斑块状或者红皮病型病例。硫唑嘌呤作为嘌呤代谢抑制剂,在 IBD 中用于激素依赖或者复发的患者,而在银屑病中较少单独使用,偶尔用于其他系统

药物不耐受的情形。这些传统药物的合并应用需要权衡副作用,比如甲氨蝶呤的肝毒性、环孢素的肾毒性以及糖皮质激素的感染风险,同时还需要依据患者的耐受性以及疾病活动度来调整方案<sup>[28]</sup>。

### 3.2 生物制剂治疗方法

近年来,生物制剂逐渐成为银屑病和 IBD 临床治疗的重要选择,尤其是患者同时罹患这两种疾病时,生物制剂能通过调节共同免疫通路实现协同治疗效果。目前采用 TNF- $\alpha$  抑制剂(英夫利西单抗,或阿达木单抗)、IL-12/IL-23 抑制剂(乌司奴单抗)治疗 IBD 及银屑病,这是目前治疗 IBD/银屑病最重要的两大类药物。

在轻中度 IBD 组中,英夫利昔单抗和阿达木单抗的诱导缓解率以及维持缓解率均优于安慰剂。针对激素依赖的中重度 IBD 患者,英夫利昔单抗与乌司奴单抗在诱导临床缓解的同时,可实现激素的逐步减量并维持长期缓解状态。英夫利西单抗联合硫唑嘌呤治疗激素无反应的患者有效率是 39.7%,比单用英夫利昔单抗 22.1% 高<sup>[29]</sup>。英夫利昔单抗用于系统性治疗及对环孢素、甲氨蝶呤、光化学疗法等治疗无效或不耐受的慢性银屑病(重度的斑块状)成年患者,对关节病型、脓疱型及红皮病型银屑病也有效<sup>[30]</sup>。英夫利西单抗联合甲氨蝶呤治疗可增加疗效并降低耐药风险。阿达木单抗用于系统性治疗中重度斑块状银屑病患者,12 周末 PASI 至少 75% 的临床应答率为 77.8%,24 周末 PASI 达到 90.6%<sup>[31]</sup>。乌司奴单抗被批准用于传统的系统性治疗(环孢素和甲氨蝶呤),或光化学疗法无效、禁忌或难以耐受的中重度斑块状银屑病患者,12 周末 PASI 达标率( $\geq 75\%$ )为 82.5%,28 周末达 91.5%。通过 III 期临床试验表明乌帕替尼能够显著减轻活动性关节病型银屑病成人患者对药物不敏感或抗类风湿药物疗效不佳的临床症状,其治疗效果优于安慰剂<sup>[31]</sup>。

目前生物制剂应用于 IBD 及银屑病临床已积累大量病例,但基于免疫调节的复杂机制,仍需警惕治疗的潜在风险。在 24 例接受 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗的 IBD 患者中,新发银屑病或银屑病样病变的患病率为 6.0%,研究发现在英夫利西单抗治疗组中应用阿达木单抗治疗的银屑病或银屑病样皮肤病变发生率更高<sup>[32]</sup>。临床中也有乌司奴单抗诱导恶化银屑病的报道。同样在应用乌司奴单抗治疗 IBD 的临床试验中,也出现了 4 例反常银屑病<sup>[33]</sup>。银屑病复发或加重可能是乌司奴单抗的罕见矛盾现象,但由于数据太少,不能对 IL-12/IL-23 抑制剂得出任何结论。

随着对药物疗效的进一步了解,生物制剂在 IBD

及银屑病的治疗方面已从过去的二线治疗,上升为一线治疗。以 IL-23 抑制剂为代表的生物制剂,为银屑病及 IBD 的治疗带来了更多的希望,但也要避免治疗中出现的感染、血栓及恶性肿瘤的风险,以免临床治疗更加棘手。

### 3.3 个性化治疗

制定银屑病合并 IBD 共病患者的个性化治疗方案时,应根据两种疾病的免疫途径(TNF- $\alpha$ , IL-23/Th17 轴)相似性及个体特征<sup>[16]</sup>,医师在接诊患者时应详细了解病史,体格检查共病患者,以评估疾病严重程度。在治疗银屑病和 IBD 时,治疗方案既要控制患者的短期症状,又需要考虑能控制其长期症状,应优先选择双向调节类药物,如 TNF- $\alpha$  抑制剂(阿达木单抗、英夫利昔单抗)<sup>[34-35]</sup>、IL-12/23 抑制剂(乌司奴单抗)等<sup>[36-37]</sup>,治疗过程中,医师应指导患者健康的生活方式,定期随访,评估长期用药安全和用药费用,让患者得到最佳的治疗。

## 4 结论

银屑病和 IBD 属于免疫性炎症疾病,当下医学研究对两者之间的复杂联系正处在探索阶段,本综述从流行病学关系、影响机制以及临床治疗关系等方面进行了介绍。银屑病和 IBD 两者在免疫机制受损、遗传易感、菌群失调等方面密切相关,但是相关研究尚存在诸多弊端,具体机制仍需要进一步探究。银屑病和 IBD 共病患者的治疗必须个性化、因人而异,并开发新型药物,给临床治疗带来更宽的选择空间和更多的机会。

### 参考文献:

- [1] LWIN S M, AZRIELANT S, HE J, et al. Curing psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2024, 144(12):2645
- [2] BRUNER L P, WHITE A M, PROKSELL S. Inflammatory bowel disease[J]. *Prim Care*, 2023, 50(3):411
- [3] CHEN G, CHEN Z M, FAN X Y, et al. Gut-Brain-Skin axis in psoriasis: a review[J]. *Dermatol Ther*, 2021, 11(1):25
- [4] MOON J M, LEE J Y, KOH S J, et al. Incidence of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based matched cohort study[J]. *Dermatology*, 2021, 237(3):330
- [5] FREUER D, LINSEISEN J, MEISINGER C. Association between inflammatory bowel disease and both psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *JAMA Dermatol*, 2022, 158(11):1262
- [6] MAO R, YU Q, LI J. The causal relationship between gut microbiota and inflammatory dermatoses: a mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1231848
- [7] XI L, GARCET S, YE Z, et al. Transcriptome signature and

- pathways in psoriasis and ulcerative colitis[J]. *Sci Rep*,2022, 12(1):19740.
- [8] FURFARO F, ALFARONE L, GILARDI D, et al. TL1A: a new potential target in the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Curr Drug Targets*,2021, 22(7):760
- [9] ABACAR K, MACLEOD T, DIRESKENELI H, et al. How underappreciated autoinflammatory (innate immunity) mechanisms dominate disparate autoimmune disorders[J]. *Front Immunol*,2024, 15:1439371
- [10] VISCONTI B, PAOLINO G, CAROTTI S, et al. Immunohistochemical expression of VDR is associated with reduced integrity of tight junction complex in psoriatic skin[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,2015, 29(10):2038
- [11] SHARMA A, UPADHYAY D K, GUPTA G D, et al. IL-23/Th17 Axis: a potential therapeutic target of psoriasis[J]. *Curr Drug Res Rev*,2022, 14(1):24
- [12] JIANG J, SHAO X, LIU W, et al. The mechano-chemical circuit in fibroblasts and dendritic cells drives basal cell proliferation in psoriasis[J]. *Cell Rep*,2024, 43(7):114513
- [13] KAMATA M, TADA Y. Dendritic cells and macrophages in the pathogenesis of psoriasis[J]. *Front Immunol*,2022, 13:941071
- [14] KRUEGER J G, EYERICH K, KUCHROO V, et al. IL-23 past, present, and future: a roadmap to advancing IL-23 science and therapy[J]. *Front Immunol*,2024, 15:1331217
- [15] HAN L, LIN G, LV X, et al. Exploring the shared diagnostic genes in IBD and psoriasis through bioinformatics and experimental assays[J]. *Int J Med Sci*,2025, 22(7):1680
- [16] TABBARAH S, SULAIMAN H, OWUSU F A, et al. Shared pathophysiology of inflammatory bowel disease and psoriasis: unraveling the connection[J]. *Cureus*,16(9):e70148
- [17] DUAN K, WANG J, CHEN S, et al. Causal associations between both psoriasis and psoriatic arthritis and multiple autoimmune diseases: a bidirectional two-sample mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*,2024, 15:1422626
- [18] LIU X, LI D, ZHANG Y, et al. Identifying common genetic etiologies between inflammatory bowel disease and related Immune-Mediated diseases [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(11):2562
- [19] PUIG L, JU LIÀ A, MARSAL S. The pathogenesis and genetics of psoriasis[J]. *Actas dermo-sifiliograficas*,2014, 105(6):535
- [20] BRANT S R, OKOU D T, SIMPSON C L, et al. Genome-wide association study identifies african-specific susceptibility loci in african americans with inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*,2017, 152(1):206
- [21] GIANG N H, LIEN N T K, TRANG D T, et al. Associations of A20, CYLD, Cezanne and JAK2 genes and immunophenotype with psoriasis susceptibility[J]. *Medicina (Kaunas)*,2023, 59(10):1766
- [22] MEITEI H T, JADHAV N, LAL G. CCR6-CCL20 axis as a therapeutic target for autoimmune diseases[J]. *Autoimmunity reviews*,2021, 20(7):102846
- [23] LEE H J, KIM M. Skin barrier function and the microbiome [J]. *Int J Mol Sci*,2022, 23(21):13071
- [24] ZHANG X E, ZHENG P, YE S Z, et al. Microbiome: role in inflammatory skin diseases[J]. *J Inflamm Res*,2024, 17:1057
- [25] WANG X, YUAN W, YANG C, et al. Emerging role of gut microbiota in autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*,2024, 15:1365554
- [26] JIMENEZ-SANCHEZ M, CELIBERTO L S, YANG H, et al. The gut-skin axis: a bi-directional, microbiota-driven relationship with therapeutic potential [J]. *Gut microbes*, 2025, 17(1):2473524
- [27] HASHIMOTO Y, TOMARU S, ITOI Y, et al. Surveillance and endoscopic resection of ulcerative colitis-associated neoplasia: a Japanese perspective[J]. *Digestion*,2025, 106(2):146
- [28] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国医师协会皮肤科医师分会, 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 中国银屑病生物制剂及小分子药物治疗指南(2024版)[J]. *中华皮肤科杂志*,2024, 57(11):976
- [29] 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心, 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023年·西安)[J]. *胃肠病学*,2024, 29(3):145
- [30] 陈宏, 周思思. 泛发性脓疱型银屑病患者个性化护理干预的临床效果分析[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*,2022, 36(5):438
- [31] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国医师协会皮肤科医师分会, 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会, 王刚, 张学军. 中国银屑病生物制剂治疗指南(2021)[J]. *中华皮肤科杂志*,2021, 54(12):1033
- [32] XIE W, XIAO S, HUANG H, et al. Incidence of and risk factors for paradoxical psoriasis or psoriasiform lesions in inflammatory bowel disease patients receiving anti-tnf therapy: systematic review with meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:847160
- [33] BEZZIO C, CAVALLI C A M, FRANCHELLUCCI G, et al. Psoriasis and inflammatory bowel disease: concomitant IMID or paradoxical therapeutic effect? a scoping review on anti-IL-12/23 and anti-IL-23 antibodies [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2024, 17:17562848241299564
- [34] VULLIEMOZ M, BRAND S, JULLERAT P, et al. TNF-Alpha blockers in inflammatory bowel diseases: practical recommendations and a user's guide: an update [J]. *Digestion*,2020, 101 Suppl 1:16
- [35] CHOKSHI A, DEMORY BECKLER M, LALOO A, et al. Paradoxical tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitor-induced psoriasis: a systematic review of pathogenesis, clinical presentation, and treatment [J]. *Cureus*,2023, 15(8):e42791
- [36] BLAUVELT A, CHIRICOZZI A, EHST B D, et al. Safety of IL-23 p19 inhibitors for the treatment of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a narrative review [J]. *Adv Ther*,2023, 40(8):3410
- [37] VUYURU S K, SHACKELTON L M, HANZEL J, et al. Targeting IL-23 for IBD: rationale and progress to date [J]. *Drugs*, 2023, 83(10):873

引文格式:吴师聪,张培根,朱海丽,等.小檗碱在癌症治疗中的研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):548-552.

## 小檗碱在癌症治疗中的研究进展\*

吴师聪<sup>1</sup>,张培根<sup>1</sup>,朱海丽<sup>2</sup>,高 卉<sup>2</sup>,徐德卫<sup>3\*\*</sup>

(1. 湖北科技学院医学部药学院,湖北 咸宁 437100;2. 湖北科技学院医学部;3. 通山县人民医院)

**摘要:**小檗碱(BBR)属于异喹啉生物碱,普遍存在于黄连、黄柏等天然植物中。BBR在多种癌症中呈现出显著的抗肿瘤作用,其通过诱导细胞自噬、抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡和坏死性凋亡,还通过抑制肿瘤细胞迁移和侵袭,调控肿瘤微环境和肠道菌群等发挥作用。本文对 BBR 在多种癌症治疗中的研究进行了系统梳理,通过分析 BBR 的化学及药理基础研究和对多种癌症的治疗研究,着重探讨其临床研究现状及联合治疗癌症的新思路,对未来临床研究和 BBR 新剂型等方向进行展望。

**关键词:**天然产物;小檗碱;癌症;抗肿瘤作用机制

中图分类号:R93

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)06-0548-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025070506



## Research Progress of Berberine in Cancer Treatment

WU Shi-cong, ZHANG Pei-gen, XU De-wei, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

**ABSTRACT:** Cancer is one of the leading fatal diseases worldwide. Berberine (BBR), a type of isoquinoline alkaloid, is widely found in natural plants such as *Coptis chinensis* and *Phellodendron amurense*. The available data indicate that BBR exhibits significant anti-tumor effects in various types of cancers. It achieves this by inducing autophagy in cells, inhibiting the proliferation of tumor cells, inducing apoptosis and necroptosis, as well as by inhibiting the migration and invasion of tumor cells, regulating the tumor microenvironment and the intestinal microbiota. This paper systematically reviews the research on BBR in the treatment of various cancers. By analyzing the pharmacological basis and core anti-cancer mechanism of BBR, exploring its effects on different types of cancer, it also focuses on discussing the combined treatment plans for cancer and the current clinical research status, the future of clinical research and new BBR dosage forms are prospected.

**KEY WORDS:** Natural product; Berberine; Cancer; Antitumor mechanism

癌症为表现出细胞异常生长特征的肿瘤,具备从其起源器官或部位侵入并扩散到身体其他部位的潜在可能<sup>[1]</sup>。参考国际癌症研究机构(IARC)2022年世界各区域的全球癌症统计资料,2022年诊断出近2000万癌症病例,有970万人因癌症(包括非黑色素瘤皮肤癌 NMSCs)去世。在这些病例中,肺癌、乳腺癌和结直肠癌的发病率和死亡率皆处于世界前列<sup>[2]</sup>。癌症治疗主要采用标准化的方式,如化疗治疗和放疗治疗,但副作用严重,且疗效不佳<sup>[3]</sup>。目前热点研究是挖掘拥有多靶点作用、低耐药性和低毒副作用的新型抗癌药物。

半个多世纪以来,天然产物具有显著的多样性,及其结构类似物对于癌症和传染病治疗具有重大意义<sup>[4]</sup>。在现代抗癌药物中,超过60%源自天然产物<sup>[5]</sup>。天然产物在癌症治疗中具有核心价值,其资源丰富,单药或联合用药均展现出巨大作用<sup>[6]</sup>。相较合成药物,天然产物因结构多样性及多通路调节优势,可同时作用于肿瘤细胞增殖、凋亡、血管生成及肿瘤微环境(TME)等,具有多维度治疗癌症的特征。小檗碱(berberine, BBR)作为一种高价值的生物活性成分,已在多个领域显现出其价值。本文对 BBR 在多种癌症治疗中的研究进行了系统梳理,通过分析 BBR 的

\* 基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2023AFB1087)

\*\* 通信作者, E-mail:44637202@qq.com

化学及药理基础研究和对多种癌症的治疗研究,着重探讨临床研究现状及其联合治疗癌症的新思路,对未临床研究和 BBR 新剂型等方向进行展望。

## 1 BBR 的化学及药理基础研究

### 1.1 BBR 来源

在植物来源方面,BBR 是从黄连 (*Coptis chinensis*)、黄柏 (*Phellodendron chinense*) 等药用植物中提取的异喹啉生物碱<sup>[7]</sup>。因为其在黄连中含量丰富且提取便利性较高,故黄连常被作为提取 BBR 的主要原料<sup>[8]</sup>。

### 1.2 分子结构与理化性质

BBR 的分子式为  $C_{20}H_{19}NO_5$ , 化学结构含季铵基团和苯并异喹啉母核(图 1), 为黄色的针状结晶, 熔点为  $144^{\circ}C$ , 易溶于有机溶剂<sup>[9]</sup>。BBR 在血浆内的浓度偏低, 但分布广泛, 血药浓度平稳, 安全性高<sup>[10]</sup>。

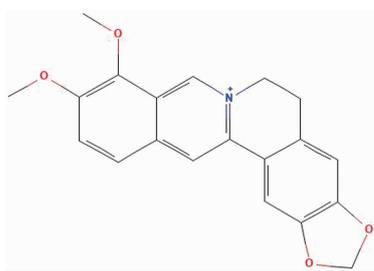


图 1 BBR 的化学结构式

### 1.3 药代动力学特性

口服状态下生物利用度仅 1% 左右, BBR 具有优异的血脑屏障穿透能力, 静脉给药后可马上在海马区富集, 且呈现出消除进程缓慢的药代动力学特征。BBR 在体内展现出快速分布的特性, 药物主要蓄积在肝脏中。BBR 在体内的代谢途径有去甲基化、还原、羟基化及后续偶联, 去亚甲基 BBR 作为主要代谢产物<sup>[11]</sup>。

### 1.4 药理作用

BBR 具有广泛的药理活性, 体现在对心血管系统的调节作用, 对血液系统的影响, 对胃肠道功能的调控, 对内分泌系统的作用, 对免疫系统的调节, 抗菌活性, 对中枢神经系统的影响以及对皮肤系统的作用<sup>[12]</sup>。BBR 还可通过改善药物治疗的耐药性, 有效增强难治性癌症对化疗的敏感性, 此外它还能保护心脏、肝脏、肺和肾脏免受这些疗法造成的损害<sup>[13]</sup>。

## 2 BBR 对多种癌症的治疗研究进展

BBR 运用多维度机制达成抗癌作用<sup>[14]</sup>, 关注核

心信号通路, BBR 通过诱导细胞自噬、抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡和坏死性凋亡, 还通过抑制肿瘤细胞迁移和侵袭, 调控肿瘤微环境和肠道菌群等发挥作用(图 2)。多项研究表明, BBR 对胃癌、肝细胞癌、胰腺导管腺癌、结肠癌、胆囊癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、膀胱癌、乳腺癌、卵巢癌、胶质母细胞瘤和黑色素瘤等多种癌症具有治疗作用<sup>[15]</sup>。

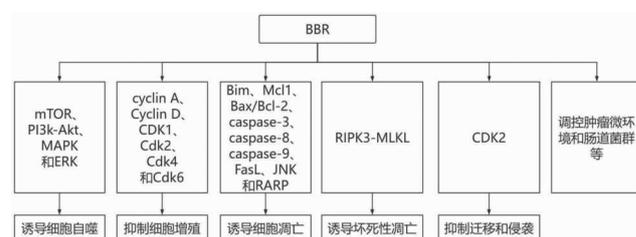


图 2 小檗碱对癌症的作用机制

### 2.1 消化系统癌症

Xu 等<sup>[16]</sup>发现, 经 BBR 处理的胃癌 (GC) MKN-45 细胞, 细胞因子-细胞因子受体相互作用通路为显著富集的信号通路, 关键靶点是白细胞介素-6 (IL-6)。BBR 还可通过抑制 mTOR、Akt 以及 MAPK 信号通路诱导自噬治疗 GC。Zhang 等<sup>[17]</sup>发现, 索拉非尼 (SOR) 主要治疗晚期肝细胞癌 (HCC), 但其治疗效果不佳。BBR 可以增强 SOR 所诱导的抑制细胞增殖、细胞凋亡以及 ROS 生成, 而且可以让肿瘤异种移植模型对 SOR 变得敏感, 此协同作用通过激活 AMPK 和抑制 mTOR 信号通路实现。Okuno 等<sup>[18]</sup>发现, 大多数胰腺导管腺癌 (PDAC) 患者对吉西他滨 (Gem) 产生耐药性。而 BBR 可以对 Gem 化疗耐药产生逆转, 是通过 Rap1/PI3K-Akt 信号传导表现出来。同时, BBR 还可以抑制慢性胰腺炎 (CP) 的纤维化发展而形成 PDAC。Shaikh 等<sup>[19]</sup>发现, MMP9 是结肠癌 (CRC) 肿瘤转移的主要靶点。合成小檗碱的新产物四氢小檗碱-1,3,4-噁二唑杂合物, 发现新产物通过抑制 MMP9 治疗 CRC, 不仅可以提高抗癌活性, 还可以提高小檗碱的生物利用度。Zhang 等<sup>[20]</sup>发现, 在胆囊癌 (GBC) 细胞中盐酸小檗碱通过抑制 IL-6 和 STAT3 通路诱导细胞凋亡, 对 p53 突变的 GBC-SD 细胞更为有效。

### 2.2 呼吸系统癌症

奥希替尼主要用于治疗携带 EGFR 激活突变的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者, 然而奥希替尼的获得性耐药是因为 MET 基因扩增。Chen 等<sup>[21]</sup>在携带 MET 基因扩增的奥希替尼耐药的 EGFR 突变 NSCLC 细胞系中, 发现 BBR 与奥希替尼联合用药展现出协同增效作用, 可针对性地促进细胞凋亡, 其作用机制与提

高促凋亡蛋白 Bim、降低抗凋亡蛋白 Mcl1 有关,进而诱导细胞凋亡。

### 2.3 泌尿系统癌症

Huang 等<sup>[22]</sup>使用 BBR 体外处理雄激素非依赖型 DU145/PC-3 和雄激素依赖型 LNCaP 前列腺癌细胞,发现 BBR 可以抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡,BBR 诱导的 DU145、PC-3 和 LNCaP 细胞增殖抑制与 G<sub>1</sub> 期阻滞有关。在 DU145 细胞中,BBR 与细胞周期蛋白 D1、D2 和 E 以及细胞周期蛋白依赖性激酶 Cdk2、Cdk4 和 Cdk6 蛋白的表达抑制有关,增加 Cdk 抑制蛋白 Cip1/p21/Kip1 和 p27 的表达,并促进 Cdk 抑制剂与 Cdk 的结合。BBR 还显著诱导 DU145 和 LNCaP 细胞的凋亡并使 Bax/Bcl-2 蛋白的表达比例升高,破坏线粒体膜电位,激活 caspase-9、caspase-3 和 RARP。Li 等<sup>[23]</sup>发现,BBR 通过浓度依赖性和时间依赖性方式,显著抑制了 T24 和 5637 膀胱癌(BC)细胞的迁移、侵袭和细胞周期进程,促进其凋亡,还下调了 HER2、PI3K、AKT 蛋白的表达。而且 BBR 与 HER2 分子靶点具有良好的连接,在 T24 和 5637 膀胱癌细胞中与 HER2 抑制剂具有相似的协同作用。

### 2.4 乳腺癌与妇科肿瘤

Liu 等<sup>[24]</sup>发现,在经 BBR 处理的 ER 阳性乳腺癌细胞中,BBR 显著下调 EGFR、HER2、bcl-2 和 COX-2,同时上调 IFN- $\beta$  和 p21 的表达。EGFR 和 HER2 拮抗他莫昔芬的抗癌作用,并通过激活 ER 和共调节蛋白诱导耐药性,从而提高 ER 阳性乳腺癌细胞的存活率和增殖。Liu 等<sup>[25]</sup>发现 BBR 对卵巢癌(OC)的抑制作用呈现剂量和时间依赖性,BBR 跟顺铂(DDP)联合治疗显著抑制癌细胞增殖,还会诱导 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 细胞周期阻滞。BBR 和 DDP 抑制 PCNA 和 Ki67,激活 Caspase-3、Caspase-8、RIPK3 和 MLKL 的表达,BBR 与 DDP 联合治疗通过诱导细胞凋亡和坏死性凋亡,显著增加卵巢癌细胞死亡,增进化疗药物抵御癌症的功效,细胞凋亡跟 caspase 依赖性通路有牵涉,而坏死性凋亡涉及 RIPK3-MLKL 通路被激活,这为 BBR 用作卵巢癌治疗药物提供了新见解。

### 2.5 胶质母细胞瘤(GBM)

Xi 等<sup>[26]</sup>开发携有 BBR 的纳米脂质体(NL-BBR),发现 NL-BBR 显著破坏了 U-87 胶质母细胞瘤细胞的代谢,诱导细胞自噬和细胞凋亡。NL-BBR 还可抑制 MAPK 信号通路,不仅使 BBR 溶解度及生物利用度得以提高,还明显加大了其治疗成效。

### 2.6 黑色素瘤

Luo 等<sup>[27]</sup>发现,BBR 可以使免疫检查点阻断

(ICB)致敏,进而抑制肿瘤生长并提高小鼠的存活率。BBR 通过抑制 NQO1 活性刺激细胞内 ROS 的产生,诱导黑色素瘤中的免疫原性细胞死亡(ICD),提高损伤相关分子模式(DAMP)的水平,随后在体内外激活 DC 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞。

## 3 BBR 临床研究现状和治疗癌症新思路

### 3.1 BBR 临床研究的现状

在 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)中 BBR 抗癌临床试验共 13 项(截至 2025 年 6 月),主要集中于消化系统肿瘤,如数据集 GSE164561/GSE47822/GSE47821 和 GSE47786。Lo 等<sup>[28]</sup>,miR-21-3p 借助直接靶向 MAT2A 和 MAT2B 实现肿瘤抑制因子的作用,说明 BBR 在 HCC 里的治疗功效。

目前临床上 BBR 用于临床试验的数据较少,且临床治疗效果不佳,副作用大,因此,开展癌症治疗新思路的研究意义重大。

### 3.2 BBR 治疗癌症的新思路

目前除了挖掘拥有多靶点作用、低耐药性和低毒副作用的新型抗癌药物外,还可以通过一些新思路进行癌症治疗,如设计开发新剂型、通过调节肠道菌群影响癌症和通过计算机算法模拟预测治疗癌症的新方向等。

#### 3.2.1 开发 GCD-PDA/BBR 环糊精包合物

GCD-PDA 衍生物具有黏膜粘附性并且对  $\alpha$ -淀粉酶的消化具有抵抗力,表明它可能构成一种有效的口服递送载体。Popiolek 等<sup>[29]</sup>把 GCD-PDA 与 BBR 形成包涵复合物,发现复合 BBR 比游离 BBR 更容易穿透脂质膜。

#### 3.2.2 设计 BBR-白蛋白纳米颗粒(NPs)

BBR 的低水溶性、吸收性和细胞生物利用度降低了它的治疗效果。Younis 等<sup>[30]</sup>发现,把 BBR 包藏到牛血清白蛋白纳米颗粒(BSA NPs)内部,可以降低 BBR 所受限制并提高其临床治疗效果。与 BBR 相比,BBR-BSA NPs 表现出卓越的自由基清除与抗氧化能力、抗溶血和抗凝血成效,以及呈现抗菌活性。

#### 3.2.3 肠道菌群调节

BBR 联合益生菌(CBPs)可以通过减少结肠癌生长过程中介导血清中丁酸钠(SB)的产生,起到类似益生菌的肠道微生物组调节剂。Huang 等<sup>[31]</sup>发现,BBR 治疗和 BBR 与 CBP 联合治疗在不同程度上减少了肿瘤的生长。

### 3.2.4 计算机算法预测 BBR 治疗癌症的新方向

目前随着计算机和人工智能的发展,可以通过计算机模拟预测疾病的靶点通路和药物的作用效果,如机器学习、单细胞测序和分子动力学模拟等。Jabbarzadeh 等<sup>[32]</sup>使用基于计算机的算法对 BBR 衍生物与 BRAF 和 CRAF 激酶的相互作用进行建模和预测。确定了 3 种具有双重 RAF 抑制作用的 BBR 替代方案为:BBR-7、BBR-9 和 BBR-10。这 3 种抑制剂除了直接抑制 RAF 外,还可以作为过度激活的 RTK 和 RAS 的间接抑制剂,用于不同类型的癌症。

## 4 总结与展望

在针对耐药肿瘤和联合治疗的实验中,BBR 可诱导细胞自噬、抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡和坏死性凋亡,还通过抑制肿瘤细胞迁移和侵袭,对调控肿瘤微环境和肠道菌群等发挥作用。BBR 同样借助抑制 EMT、下调转移相关蛋白和信号通路表达来抑制细胞侵袭和转移,BBR 经由与 microRNA 相互作用并抑制端粒酶活性,抑制细胞增殖。BBR 依靠发挥其抗炎、抗氧化作用以及调节 TME,为应对癌症特异性和耐药性挑战开拓了新的思路与方向。通过三维(3D)生物打印技术制备 BBR 负载的肿瘤芯片进行高通量分子筛选,并有助于模拟动态 TME,加速制剂筛选。还可以通过开展多中心 III 期试验,验证其在真实世界中的疗效与安全性。

## 参考文献:

- [1] SCHWARTZ S M. Epidemiology of Cancer[J]. Clin Chem, 2024,70(1):140
- [2] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024,74(3):229
- [3] PALEARI L. Personalized assessment for cancer prevention, detection, and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2024,25(15):8140
- [4] ATANASOV A G, ZOTCHEV S B, DIRSCH V M, et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021,20(3):200
- [5] ASMA S T, ACAROUZ U, IMRE K, et al. Natural products/bioactive compounds as a source of anticancer drugs[J]. Cancers (Basel), 2022,14(24):6203
- [6] NAEEM A, HU P, YANG M, et al. Natural products as anticancer agents: current status and future perspectives[J]. Molecules, 2022,27(23):8367
- [7] SONG D, HAO J, FAN D. Biological properties and clinical applications of berberine[J]. Front Med, 2020,14(5):564
- [8] CUI Y, ZHOU Q, JIN M, et al. Research progress on pharmacological effects and bioavailability of berberine[J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2024,397(11):8485
- [9] GASMI A, ASGHAR F, ZAFAR S, et al. Berberine: pharmacological features in health, disease and aging[J]. Curr Med Chem, 2024,31(10):1214
- [10] LI Z, WANG Y, XU Q, et al. Berberine and health outcomes: an umbrella review[J]. Phytother Res, 2023,37(5):2051
- [11] IMANSHAHIDI M, HOSSEINZADEH H. Pharmacological and therapeutic effects of berberis vulgaris and its active constituent, berberine[J]. Phytother Res, 2008,22(8):999
- [12] DEVARAJAN N, JAYARAMAN S, MAHENDRA J, et al. Berberine-A potent chemosensitizer and chemoprotector to conventional cancer therapies[J]. Phytother Res, 2021,35(6):3059
- [13] LI J, ZHANG Q, CHEN Y, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of demethyleneberberine, a metabolite of berberine, in rats and mice[J]. Molecules, 2023,28(23):7725
- [14] WANG Y, LIU Y, DU X, et al. The anti-cancer mechanisms of berberine: a review[J]. Cancer Manag Res, 2020,12:695
- [15] RAUF A, ABU-IZNEID T, KHALIL A A, et al. Berberine as a potential anticancer agent: a comprehensive review[J]. Molecules, 2021,26(23):7368
- [16] XU M, REN L, FAN J, et al. Berberine inhibits gastric cancer development and progression by regulating the JAK2/STAT3 pathway and downregulating IL-6[J]. Life Sci, 2022,290:120266
- [17] ZHANG R, WANG N, FAN B, et al. Potentiation of sorafenib's action by berberine via suppression of the mTOR signaling pathway in human hepatoma cells[J]. Nutr Cancer, 2025,77(4-5):553
- [18] OKUNO K, XU C, PASCUAL-SABATER S, et al. Berberine overcomes gemcitabine-associated chemoresistance through regulation of rap1/PI3K-Akt signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022,15(10):1199
- [19] SHAIKH A S, CHILVERY S, PATIL S, et al. Unveiling tetrahydroberberine-1,3,4-Oxadiazole hybrids as potent anticancer agents and MMP-9 inhibitors with comprehensive insights from in silico, in vitro, and ex vivo permeation studies[J]. Bioorg Chem, 2025,163:108791
- [20] ZHANG H, LI G, NI L, et al. Berberine hydrochloride inhibits the proliferation and metastasis of p53 mutant gallbladder Cancer cells by regulating the IL6/STAT3 pathway[J]. Sci Rep, 2025,15(1):26808
- [21] CHEN Z, VALLEGA K A, CHEN H, et al. The natural product berberine synergizes with osimertinib preferentially against MET-amplified osimertinib-resistant lung cancer via direct MET inhibition[J]. Pharmacol Res, 2022,175:105998
- [22] HUANG Z H, ZHENG H F, WANG W L, et al. Berberine tar-

- gets epidermal growth factor receptor signaling to suppress prostate cancer proliferation in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(3):2125
- [23] LI Q, QING L, XU W, et al. Berberine affects the proliferation, migration, invasion, cell cycle, and apoptosis of bladder cancer cells T24 and 5637 by down-regulating the HER2/PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Arch Esp Urol*, 2023, 76(2):152
- [24] LIU J, HE C, ZHOU K, et al. Coptis extracts enhance the anticancer effect of estrogen receptor antagonists on human breast cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378(2):174
- [25] LIU L, FAN J, AI G, et al. Berberine in combination with cisplatin induces necroptosis and apoptosis in ovarian cancer cells [J]. *Biol Res*, 2019, 52(1):37
- [26] XI M, KIA S H, SHI H, et al. Synthesis and characterization of berberine-loaded nanoliposome for targeting of MAPK pathway to induce apoptosis and suppression of autophagy in glioblastoma [J]. *Biomed Mater*, 2025, 20(2)
- [27] LUO Z, LI Q, HE S, et al. Berberine sensitizes immune checkpoint blockade therapy in melanoma by NQO1 inhibition and ROS activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142 (Pt A):113031
- [28] LO T F, TSAI W C, CHEN S T. MicroRNA-21-3p, a berberine-induced miRNA, directly down-regulates human methionine adenosyltransferases 2A and 2B and inhibits hepatoma cell growth [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e75628
- [29] POPIOŁEK I, NIZIOŁEK A, KAMIŃSKI K, et al. Cellular delivery and enhanced anticancer activity of berberine complexed with a cationic derivative of  $\gamma$ -cyclodextrin [J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(7):1414
- [30] YOUNIS F A, SALEH S R, EL-RAHMAN S S A, et al. Preparation, physicochemical characterization, and bioactivity evaluation of berberine-entrapped albumin nanoparticles [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):17431
- [31] HUANG C, SUN Y, LIAO S R, et al. Suppression of berberine and probiotics (in vitro and in vivo) on the growth of colon cancer with modulation of gut microbiota and butyrate production [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:869931
- [32] JABBARZADEH KABOLI P, ISMAIL P, LING K H. Molecular modeling, dynamics simulations, and binding efficiency of berberine derivatives; a new group of RAF inhibitors for cancer treatment [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3):e0193941

(收稿日期:2025-07-05)

## 《湖北科技学院学报(医学版)》稿约

《湖北科技学院学报(医学版)》是国内外公开发行的医药卫生类综合性学术期刊,以我校为重点,报道科研、医疗等方面的新成果、新技术、新经验。内容包括基础医学、临床医学、新技术、新方法、综述讲座等。欢迎投稿,欢迎订阅。来稿要求如下:

- 1 稿件应以Word电子稿通过本网站 <http://xbbjb.hbust.edu.cn> 在线投稿系统投稿,来稿一律文责自负。编辑部对来稿有修改权,如不同意修改请在来稿时声明。
- 2 来稿请附作者单位介绍信,证明文稿的真实性,无一稿两投,署名无争议等情况。各级重大科技攻关和基金的科研成果论文,可以优先发表,请在介绍信中说明项目名称。
- 3 文稿应具有科学性、真实性,重点突出,文字简练,数据可靠。论著和综述一般6000字,经验、调查、技术方法一般5000字。
- 4 学术论文、研究报告一般分为引言、材料和方法、结果、讨论四部分;临床分析、个案报道一般分为临床资料和讨论两部分。论著需附250字左右的结构式中、英文摘要,摘要内容包括目的、方法、结果和结论,且中、英文要一致。在摘要后正文前附中、英文关键词3~8个和中国图书资料分类号(中图分类号)。关键词选用《医学主题词注释字顺表》中的术语。
- 5 文中各层次的标题应简短明确,节段层次序号分别用阿拉伯数字“1”“1.1”“1.1.1”形式表示。专用名词用统一医学科技名词,翻译名词应附原文。简化字按1986年10月10日国务院批准重新公布的《简化字总表》书写。统计学符号按GB3358—82《统计学名词及符号》的有关规定书写。
- 6 图表应少而精,其内容与文字不可重复。必要的图表应按规定绘制,表格用三线表,要有表序和表题、图序和图题。照片应对比度好,清晰可辨,并附说明。
- 7 参考文献以亲自阅读近5年的重要文献为主,提倡引用本学报的论文,勿引用未公开发表的文章。参考文献附于文末,按文中出现先后为序,在文中引用处的右上角标以带方格括号的数字。论著一般不超过20条,综述不超过40条。书写格式如下:

**期刊** [序号] 作者(一至三位作者,将其姓名均写出,之间用逗号隔开;三位以上作者,只写前三位作者,后加等).文题[J].刊名,年,卷(期):起页

[1]袁学文.输血传播病毒(TTV)研究新进展[J].咸宁医学院学报,1999,13(3):198

[2]OLIVETTIG, ABBIR, QUAINIF, et al. Apoptosis in the failing human heart [J]. N Engl J Med, 1997, 336: 1131

**书籍** [序号] 作者(主编).书名[M].卷次.版次.出版地:出版社,年:起页.(或作者.题目.见:主编.书名[M].卷次.版次.出版地:出版社,年:起页)

[3]王慕逖.儿科学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2001:285

[4]宁寿葆.循环系统疾病.见:王慕逖主编.儿科学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2001:285

8 本刊已加入《中国学术期刊(光盘版)》、“中国期刊网”和“万方数据系统(ChinaInfo)数字化期刊群”。凡本刊录用的稿件,由编辑部统一纳入上述系统。不同意者在来稿时声明,以便另行处理。

9 本刊不退稿,作者请自留底稿。若投稿后3个月内未见回音,作者可另投他刊。投稿注册请写明稿件联系人的详细通讯地址、邮政编码和电话。

《湖北科技学院学报(医学版)》编委会

主任: 李岱

副主任: 白育庭 胡旺平

委员: (按姓氏笔画为序)

马萍 王诗 王俊芳 白育庭 宁志丰 朱海丽  
 刘超 李岱 李玲 闵清 沈定文 张侠  
 陈子敏 陈拥彬 陈黄琴 陈清杰 武阳 欧阳昌汉  
 周燕红 胡旺平 查文良 高卉 黄翠萍 梅武轩  
 鲍翠玉 蔡飞 蔡慧兰

特邀委员: (按姓氏笔画为序)

邓启红 郑州大学教授、博士生导师  
 李华 华中科技大学教授、博士生导师  
 李秋柏 华中科技大学教授、主任医师、博士生导师  
 杨旭 华中师范大学教授、博士生导师  
 杨智宽 爱尔眼科医院集团有限公司教授、博士生导师



微信公众号



超星数字期刊

# 湖北科技学院学报(医学版)

Journal of Hubei University of Science and Technology ( Medical Sciences )

( 1987年创刊 双月刊 )

第39卷 第6期 ( 总第198期 )

2025年12月出版

主管单位: 湖北省教育厅  
 主办单位: 湖北科技学院  
 编辑出版: 湖北科技学院学报编辑部  
 主编: 李岱  
 副主编: 白育庭 胡旺平  
 执行副主编: 陈拥彬  
 封面设计: 张利平  
 网址: <http://xbbjb.hbust.edu.cn>  
 邮箱: [XNXYXB@163.com](mailto: XNXYXB@163.com)  
 邮编: 437100  
 电话: (0715) 8266018  
 地址: 湖北省咸宁市咸宁大道88号  
 印刷: 咸宁市万达文化传媒有限公司

Administrated: Hubei Provincial Department of Education  
 Sponsored: Hubei University of Science and Technology  
 Edited, Published: The Editorial Department of Journal of Hubei University of Science and Technology  
 Editor-in-Chief: LI Dai  
 Deputy Editor-in-Chief: BAI Yuting, HU Wangping  
 Executive Deputy Editor-in-Chief: CHEN Yongbin  
 Cover Designer: ZHANG Liping  
 Website: <http://xbbjb.hbust.edu.cn>  
 E-mail: [XNXYXB@163.com](mailto: XNXYXB@163.com)  
 Postcode: 437100  
 Telephone: (0715)8266018  
 Address: 88 Xianning Ave., Xianning City, Hubei  
 Printed: Xianning Wanda Culture and Media Co. td

**ISSN 2095-4646**  
**CN 42-1839/R**

ISSN 2095-4646



定价 15.00 元/期