

- ⊙ 《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

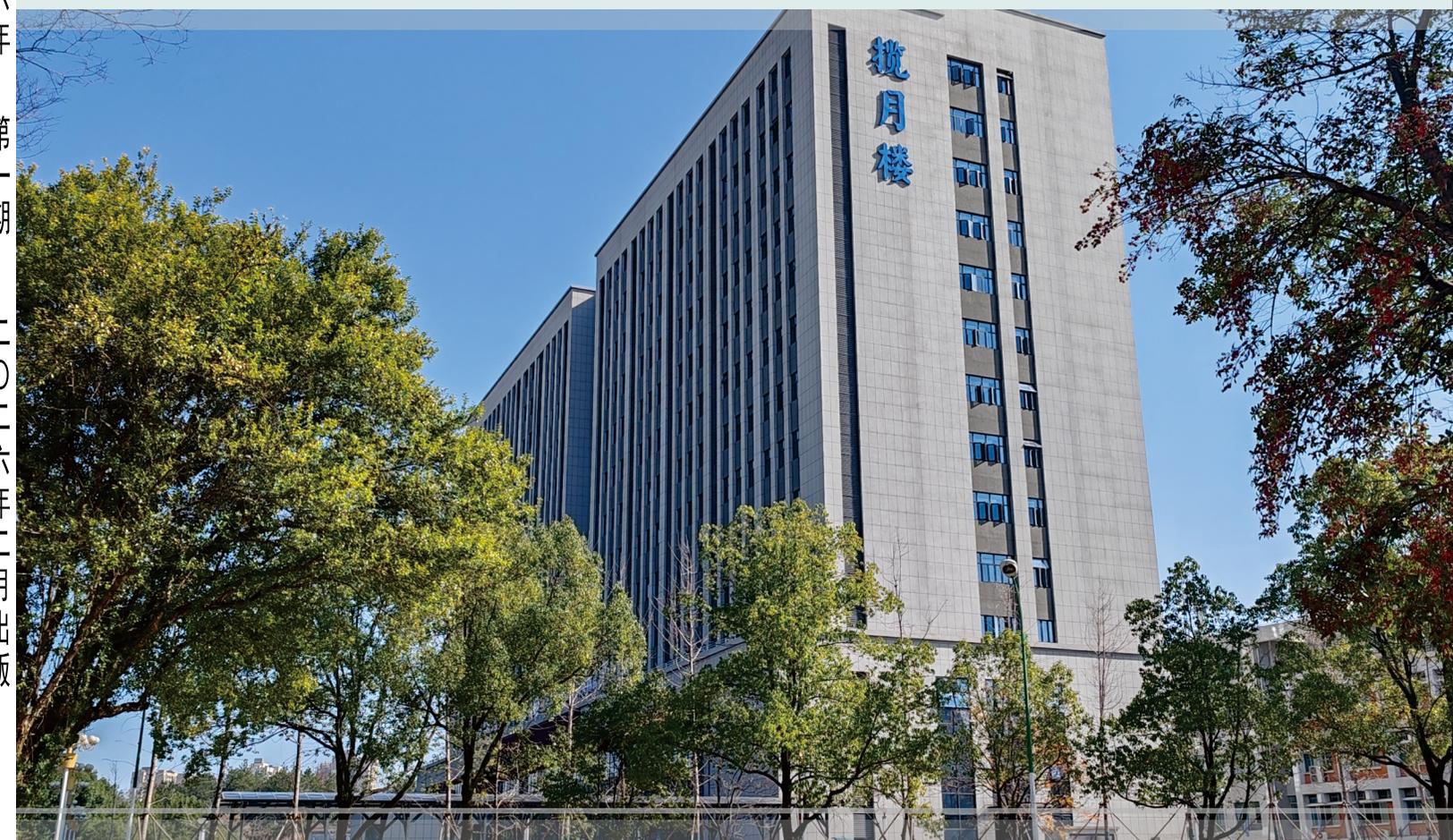
JOURNAL OF HUBEI UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

医学版
MEDICAL SCIENCES

第40卷 第1期
总第(199)期
Vol.40 No.1

2026

1



中国·咸宁
XIANNING CHINA

湖 科 学 人

高涛，男，汉族，1982年出生于湖北嘉鱼县，中共党员，博士，教授，研究生导师。

2017年博士毕业于武汉大学，现就职于湖北科技学院核技术与化学生物学院。长期致力于线粒体靶向的抗肿瘤、抗氧化、荧光成像等生物活性小分子的合成及应用研究，累计发表相关论文60余篇，其中在《Green Chemistry》《European Journal of Medicinal Chemistry》《Chemical

Communications》等国际权威期刊上发表SCI论文40余篇。在科研项目方面，参与国家自然科学基金研究项目2项，主持湖北省自然科学基金面上项目1项、湖北省教学研究项目1项、教育部重点实

验室开放基金1项、教育厅青年人才项目1项、咸宁市科学技术研究与开发专项1项、咸宁市自然科学基金1项及校级教研、科研课题多项（其中校级科研团队项目1项），获湖北省自然科学奖二等奖，入选湖北科技学院首批“百人计划”，并荣获咸宁市人才绿卡。

现为湖北省环境影响评价专家、生态环境损害鉴定评估专家以及咸宁市化工（石油）行业安全生产领域专家，深度参与咸宁市各类建设项目的安全、环保审查验收工作，积极投身产学研合作实践，参与校企联合开展的“双百工程”项目2项，并获聘担任咸宁市第四批科技副总。主导推进并圆满完成5项横向项目，累计到账经费达350万元，在科研创新上成果显著，成功获得10项国家发明专利授权。



目 次

药学研究

- 基于半花菁结构的线粒体靶向抗肿瘤药物的合成及性能研究 晏可, 闵爽, 高涛, 等(1)
- 新藤黄酸对喉癌细胞增殖、迁移的抑制作用及其机制研究 刘艳, 谢孟婷, 朱宏儒, 等(6)
- 荷叶多糖的酵母菌发酵提取及体外抗氧化活性研究 曲晓营, 邢宇畅, 刘小玲, 等(12)
- 基于网络药理学和细胞实验探究青藤碱抗衰老的作用机制 付晓俐, 肖嘉琪, 单士刚, 等(17)
- 刺梨不同药用部位乙醇提取物清除自由基的活性研究 程文敬, 万哲, 莫启贵, 等(23)
- 岩白菜素缓释胶囊的制备及体外释放度研究 张欣蓉, 经喜善, 要辉, 等(29)

基础医学研究

- 虾青素缓解草甘膦诱导的小鼠脑神经损伤 马亚萍, 张晓琳, 佘同辉, 等(34)
- SFRP1对结直肠癌细胞增殖和侵袭的影响及其机制研究 熊诗颖, 李成武, 司马学琴, 等(39)
- SH3BGRL的表达对Ang II诱导的H9C2心肌细胞肥大的影响 高润泽, 魏小茗, 朱丹, 等(44)

临床医学研究

- 细胞分布宽度与白蛋白比值对免疫受损宿主肺炎预后的预测价值 金鑫, 吴春风(49)
- 吻合器痔上黏膜环切术对Ⅲ期环状混合痔的疗效及肛肠动力学指标的影响分析 段乐乐, 谢成照(54)
- 活动平板运动试验联合24h动态心电图对隐性冠心病的诊断价值 郭诗韵, 吴红年(58)
- 重症监护室多发伤患者发生下肢深静脉血栓的影响因素分析 余爱云, 刘甜(62)

以 TACE 为基础的不同辅助治疗模式对 MVI 阳性肝细胞癌肝切除术后无复发生存期的影响分析 潘 丹,李剑锋(66)

物理性前后囊膜抛光在白内障超声乳化术中预防后发白内障的临床研究 杨武后,罗 熙(71)

前房注气术与保守治疗白内障超声乳化术后角膜后弹力层脱离的临床对比 陈红刚,吴晓铮(75)

护理学研究

运动联合呼吸训练对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的康复治疗作用 张 毅,胡伟华(78)

综合照护策略在神经内科老年痴呆患者中的应用效果研究 葛慧娟(82)

综 述

木犀草素抗动脉粥样硬化的研究进展 朱德育,周 宇,鲍翠玉,等(85)

灯盏花乙素对胃肠道疾病影响及机制研究进展 王康子,朱子焕,周燕红,等(89)

封二:湖科学人/高 涛

封三:《湖北科技学院学报(医学版)》稿约

责任编辑 余志娟 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

Synthesis and Properties of Mitochondria-Targeted Antitumor Drugs Based on Hemicyanine Structures
..... YAN Ke, MIN Shuang, GAO Tao, et al(1)

Inhibitory Effects of Gambogenic Acid on Proliferation and Migration of Laryngeal Cancer Cells and Its Mechanism
..... LIU Yan, XIE Mengting, ZHU Hongru, et al(6)

Study on Yeast Fermentation Extraction and *In Vitro* Antioxidant Activity of Lotus Leaf Polysaccharide
..... QU Xiaoying, XING Yuchang, LIU Xiaoling, et al(12)

Investigating the Anti-Aging Mechanism of Sinomenine Using Network Pharmacology and Cell Experiments
..... FU Xiaoli, XIAO Jiaqi, SHAN Shigang, et al(17)

Free Radical Scavenging Activity of Ethanol Extracts from Different Medicinal Parts of *Rosa roxburghii*
..... CHENG Wenjing, WAN Zhe, MO Qigui, et al(23)

Study on the Preparation and *in Vitro* Release of Bergenin Sustained-release Capsules
..... ZHANG Xinrong, JING Xishan, YAO Hui, et al(29)

Astaxanthin Alleviates Brain Neuroinjury Induced by Glyphosate in Mice
..... MA Yaping, ZHANG Xiaolin, SHE Tonghui, et al(34)

Effects of SFRP1 on Colorectal Cancer Cell Proliferation and Invasion and Its Underlying Mechanisms
..... XIONG Shiyong, LI Chengwu, SIMA Xueqin, et al(39)

Effect of SH3BGRL Expression on Ang II -Induced Hypertrophy in H9C2 Cardiomyocytes
..... GAO Runze, WEI Xiaoming, ZHU Dan, et al(44)

| | |
|--|--|
| The Predictive Value of Cell Distribution Width and Albumin Ratio for the Prognosis of Pneumonia in Immunocompromised Hosts | <i>JIN Xin, WU Chunfeng</i> (49) |
| Analysis of the Therapeutic Effect of Procedure for Prolapse and Hemorrhoids on Stage III Mixed Hemorrhoids and Its Impact on Anorectal Motility Indicators | <i>DUAN Lele, XIE Chengzhao</i> (54) |
| Diagnostic Value of Treadmill Exercise Testing Combined with 24-Hour Ambulatory Electrocardiogram for Occult Coronary Heart Disease | <i>GUO Shiyun, WU Hongnian</i> (58) |
| Analysis of Influencing Factors of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis of Patients with Multiple Traumas in ICU | <i>YU Aiyun, LIU Tian</i> (62) |
| Effects of TACE Based Adjuvant Therapy on Recurrence-Free Survival in MVI Positive Hepatocellular Carcinoma Patients After Hepatectomy | <i>PAN Dan, LI Jianfeng</i> (66) |
| Clinical Study on the Prevention of Posterior Capsular Opacification Through Physical Polishing of the Anterior and Posterior Capsules During Phacoemulsification for Cataracts | <i>YANG Wuhou, LUO Xi</i> (71) |
| Anterior Chamber Air Injection Versus Conservative Management of Descemet's Membrane Detachment Following Phacoemulsification | <i>CHEN Honggang, WU Xiaozheng</i> (75) |
| Rehabilitative Effects of Exercise Combined with Respiratory Training on Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease | <i>ZHANG Yi, HU Weihua</i> (78) |
| Study on the Application Effect of Comprehensive Care Strategy in Elderly Dementia Patients in Neurology Department | <i>GE Huijuan</i> (82) |
| Research Progress on the Antiatherosclerotic Effects of Luteolin | <i>ZHU Deyu, ZHOU Yu, BAO Cuiyu, et al</i> (85) |
| Research Progress on the Effects and Mechanisms of Scutellarin on Gastrointestinal Diseases | <i>WANG Kangzi, ZHU Zihuan, ZHOU Yanhong, et al</i> (89) |

引文格式:晏可,闵爽,王都喜,等.基于半花菁结构的线粒体靶向抗肿瘤药物的合成及性能研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):1-5.

基于半花菁结构的线粒体靶向抗肿瘤药物的合成及性能研究

晏可^{1,2}, 闵爽^{1,2}, 王都喜^{1,2}, 高涛^{1,2,3*}

(1. 湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2. 湖北科技学院非动力核技术化学与生物学院;
3. 湖北科技学院辐射化学与功能材料湖北省重点实验室)

摘要:目的 首次合成一种具有靶向线粒体抗肿瘤活性的半花菁衍生物。方法 以半花菁结构中的吲哚阳离子和4-(双(4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)苯甲醛为底物,设计并合成了PNIN((E)-2-(4-(双(4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)苯乙烯基)-1-乙基-3,3-二甲基-3H-吲哚-1-碘化物)。通过核磁和高分辨质谱对化合物的结构进行表征,荧光光谱法和紫外-可见光吸收光谱法研究该化合物的光物理化学性质。通过理论计算得到ESP、HOMO、LUMO的化学结构以及能隙值。MTT实验以及细胞活/死双染实验研究化合物的细胞毒性;激光共聚焦显微镜对线粒体荧光共定位成像进行拍照。结果 所合成的半花菁衍生物具有抗癌毒性,以及红光成像能力,并且具有优异的线粒体靶向效果。结论 PNIN具有靶向线粒体红光成像能力以及细胞毒性,可作为潜在的靶向线粒体抗肿瘤药物。

关键词:抗肿瘤;半花菁;线粒体;细胞成像

中图分类号:R979.1

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0001-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025052905



Synthesis and Properties of Mitochondria-Targeted Antitumor Drugs Based on Hemicyanine Structures

YAN Ke, MIN Shuang, GAO Tao, et al

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

ABSTRACT: Objective To first synthesize a mitochondria-targeting hemicyanine derivative with antitumor activity. **Methods** The compound PNIN ((E)-2-(4-(bis(4-(pyridin-4-yl)phenyl)amino)styryl)-1-ethyl-3,3-dimethyl-3H-indole-1-iodide) was designed and synthesized by using the indole cation in the hemicyanine structure and 4-(bis(4-(pyridin-4-yl)phenyl)amino)benzaldehyde as substrate. The structural characterization of the compound was identified through nuclear magnetic resonance (NMR) and high-resolution mass spectrometry, while the photophysical and chemical properties were investigated by means of fluorescence and UV-visible absorption spectroscopy. The electronic structure parameters, including the electron spin-up (ESP), the electron hole (HOMO), the electron spin-down (LUMO), and the energy gap (Eg), were derived through theoretical calculations. The toxicity of the compound was detected by using MTT assay and live/dead double staining of cells. Mitochondrial fluorescence co-localization imaging was photographed by laser confocal microscopy. **Results** The synthesized hemicyanine derivatives exhibited anticancer toxicity, red-light imaging ability, and excellent mitochondrial targeting. **Conclusion** PNIN has the capacity to mitochondrial-target red-light imaging and exhibits cytotoxicity, making it a potential mitochondria-targeting antitumor drug.

KEY WORDS: Antitumor drugs; Hemicyanine; Mitochondria; Cellular imaging

* 通信作者, E-mail: 499195024@qq.com

研究表明,线粒体功能异常和神经退行性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病)^[1]、心血管疾病(如心力衰竭、缺血再灌注损伤)^[2-3]、代谢紊乱(如糖尿病)^[4]以及恶性肿瘤、遗传性线粒体病均存在显著关联^[5],其病理机制主要涉及电子传递链功能障碍^[6]、活性氧累积、膜电位改变以及凋亡信号异常等方面^[7]。线粒体在多种疾病的发生进程中扮演着关键角色。由于调节线粒体功能能够切实有效地干预疾病发展进程,开发靶向线粒体的治疗药物已成为当前医学研究领域的热点^[8]。

花菁类染料属于具有共轭多烯骨架结构的有机分子^[9],因其较高荧光量子产率、近红外区吸收与发射特征以及优异光稳定性等显著光学特性^[10],在生物医学领域得到广泛应用,涉及生物标记成像、光热光动力协同治疗、药物载体系统构建及分子探针设计等多个研究方向^[11]。该类化合物应用已突破传统荧光染料局限,逐步拓展到抗肿瘤^[12]、抗菌、神经保护及线粒体靶向治疗等新兴生物医学领域^[13]。随着化学生物学、分子影像学和纳米医学等学科交叉融合^[14]发展,具有更高生物安全性和治疗效率的新型花菁衍生物有望被开发,可为临床诊疗提供创新策略^[15]。本研究依据花菁染料独特分子结构特征,首次成功构建靶向线粒体的荧光探针 PNIN,PNIN 在抗肿瘤药物研发中呈现显著应用价值。

1 材料与方法

1.1 仪器和材料

4-(双(4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)苯甲醛和1-乙基-2,3,3-三甲基吲哚碘鎓购自上海毕得医药科技股份有限公司;二甲亚砜、乙醇、二氯甲烷和甲醇等购自国药集团化学试剂有限公司;线粒体绿色荧光探针(MitoTracker Green)和钙黄绿素 AM/PI 试剂盒均购自碧云天生物技术有限公司。4T1、HeLa 和 LO2 细胞来自武汉大学实验室。

Bruker ASCEND 400MHz 核磁;日立 U3010 紫外分光光度计;日立 F4500 荧光分光光度计;ELx800 酶标仪;DYS2000 倒置荧光显微镜;O-LYMPUS FV3000 激光共聚焦荧光显微镜;Agilent Q-TOF 高效液相质谱仪。

1.2 方法

1.2.1 探针 PNIN 的合成

根据图 1 所示的合成路线,首次合成了新型目标化合物 PNIN。将 427mg (1mmol) 4-(双(4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)苯甲醛和 315mg (1mmol) 1-乙基-2,3,3-三甲基吲哚碘鎓溶解在无水乙醇中,在 90℃ 的条件

下加热回流反应 24h 后,冷却至室温,减压浓缩,采用硅胶柱以二氯甲烷:甲醇 = 10:1 (v/v) 分离纯化,得到化合物 PNIN,为紫色固体,收率为 50%。

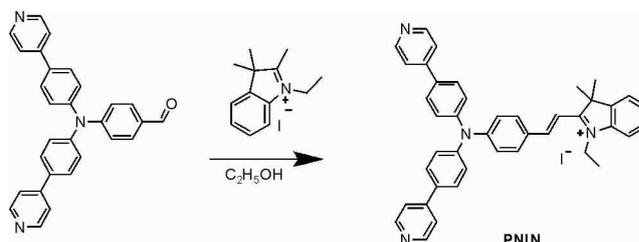


图 1 PNIN 的合成路线

1.2.2 理论计算

用 GaussianView 和 Gaussian 09 软件对 PNIN 进行理论计算,在 GaussianView 软件中使用 Becke 型 3 参数密度泛函模型 (b3lyp),6-31g (d) opt 条件进行设置。在 Gaussian 09 软件进行计算程序。计算结束后,在 GaussianView 软件中可得到 PNIN 的最高占据轨道 (HOMO)、最低占据轨道 (LUMO) 和静电势 (ESP) 图,再通过计算得到电子能级差能隙 (E_g)。

1.2.3 光物理化学性质

使用二甲亚砜配制 10mmol/L PNIN 储备液,将储备液溶于 PBS 溶液中,配制测定浓度为 10 μ mol/L,测定它们的紫外吸收和荧光发射(激发光波长为 405nm)以及在固体状态下的荧光光谱。

1.2.4 细胞培养

在 37℃ 5% CO₂ 条件下,人宫颈癌 (HeLa) 细胞和人正常肝细胞 (LO2) 细胞都使用含 10% FBS 的 DMEM 培养基培养,小鼠乳腺癌 (4T1) 细胞使用含 10% FBS 的 RPMI-1640 培养基培养。

1.2.5 细胞毒性实验

用含 10% 胎小牛血清的培养基配成单个细胞悬液,分别是 4T1、HeLa 和 LO2 细胞,以每孔 1000 ~ 10000 个细胞接种到 96 孔板,每孔体积 90 μ L。37℃ 和 5% CO₂ 细胞培养箱中培养。设置 PNIN、4-(双(4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)苯甲醛和 1-乙基-2,3,3-三甲基吲哚碘鎓的给药浓度梯度为 0、1、2、4、6、8、10、15、20 μ mol/L。当细胞密度达到 80% 左右时,向 96 孔板中加入配置好的含有不同浓度的探针培养基 90 μ L,培养 24h 后,取出 96 孔板并加入浓度为 5mg/mL 的 MTT 溶液 20 μ L,继续在培养箱中培养 4h,取出 96 孔板,弃去所有溶液,加入 150 μ L 的 DMSO,使用酶标仪中速震荡 5min 后,选择 570nm 处的波长并测定 96 孔板中的 OD 值,计算细胞存活率。

1.2.6 活/死细胞的双染实验

将适量的 HeLa 细胞均匀接种到 48 孔板中,并培养过夜。加入 $10\mu\text{mol/L}$ 的 PNIN 继续孵育 24h,在孵育结束前 0.5h 时,加入 $1\mu\text{mol/L}$ Calcein AM 和 $10\mu\text{g/mL}$ PI,使用倒置荧光显微镜 ($\times 10$) 观察细胞的成像效果。对于 Calcein AM,激发波长为 488nm,检测的发射波长为 (525 ± 25) nm;对于 PI,激发波长为 561nm,检测的发射波长为 (600 ± 26) nm。

1.2.7 线粒体共定位实验

接种适量的 HeLa 细胞到 35mm 的共聚焦培养皿中,培养过夜备用。然后加入 $5\mu\text{mol/L}$ 的探针 PNIN 继续孵育 4h,在孵育结束前 30min 时,加入 200nmol/L 的商用线粒体绿共定位染料 (MitoTracker Green) 对细胞进行染色。孵育结束后弃掉培养基,用 PBS 对细胞进行清洗,最后使用激光共聚焦显微镜 ($\times 120$) 观察。对于 MitoTracker Green 检测的发射波长为 (525 ± 25) nm 并标记为 Green。

2 结果

2.1 PNIN 的合成

PNIN 的合成表征结果如下: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3) δ 8.67 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 4H), 8.67 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 8.17 (dd, $J = 51.8, 12.3\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 4H), 7.66 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 8H), 7.53 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 4H), 7.31 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.19 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 1.82 (s, 6H), 1.60 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 见图 2。 $^{13}\text{C-NMR}$ (101MHz , CDCl_3) δ 154.27, 152.96, 150.07, 147.46, 146.29, 143.05, 135.27, 134.32, 129.63, 129.06, 128.61, 127.43, 126.66, 122.59, 121.40, 121.11, 114.02, 109.67, 51.78, 27.39, 14.18, 见图 3。ESI-MS: $\text{C}_{42}\text{H}_{37}\text{N}_4$, 理论值: 598.3091, 实测值 $[M + H]^+$: 597.2974, 见图 4。

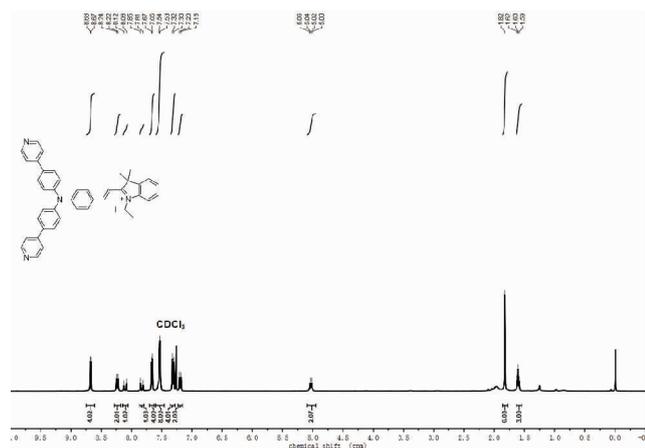


图 2 PNIN 的 $^1\text{H-NMR}$ 图

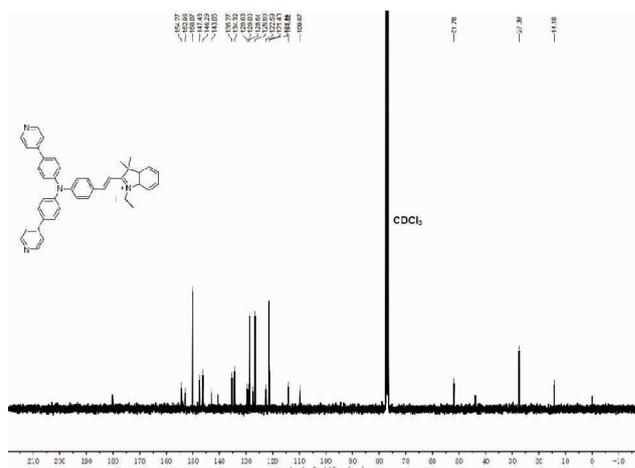


图 3 PNIN 的 $^{13}\text{C-NMR}$ 图

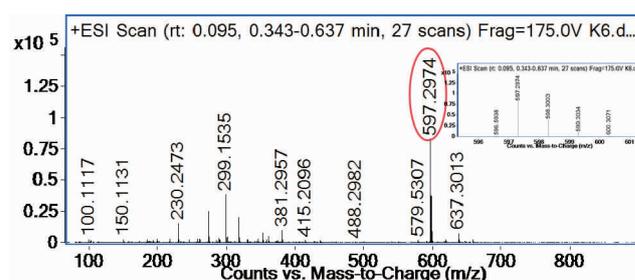


图 4 PNIN 的质谱图

2.2 理论计算分析

使用 Gaussian 09 计算 PNIN 的表面静电势 (ESP)、LUMO 和 HOMO (图 5)。PNIN 的 LUMO 主要分布在半花菁结构上, PNIN 的 HOMO 主要分布在三苯胺结构以及吡啶基团上, 由于 PNIN 具有较大的共轭结构, 表现出较小的能隙 (E_g), 计算得 PNIN 的 E_g 为 2.27eV, ESP 图显示它们的分子表面接近蓝色, 并且 PNIN 的分子结构都带有正电荷, 计算结果表明正电荷主要集中在吡啶阳离子位点, 这说明 PNIN 有利于顺利通过细胞膜和线粒体膜, 实现线粒体精确定位。

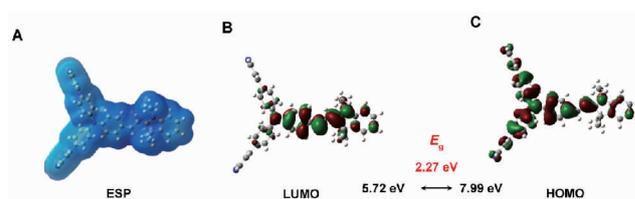


图 5 PNIN 的 ESP(A)、LUMO(B)、 E_g 值和 HOMO(C)

2.3 光物理化学性质

对 PNIN 的紫外吸收和荧光发射光谱进行了测定。结果发现在 PBS 溶液中, 在可见光区具有相对较宽的吸收, 紫外吸收峰位于 525nm, 而荧光发射峰位于 701nm, 固态荧光峰位于 798nm, 并且 PNIN 在固态

状态下的荧光强度强于在 PBS 溶液中(图6),上述研究表明,PNIN 可用于细胞成像。

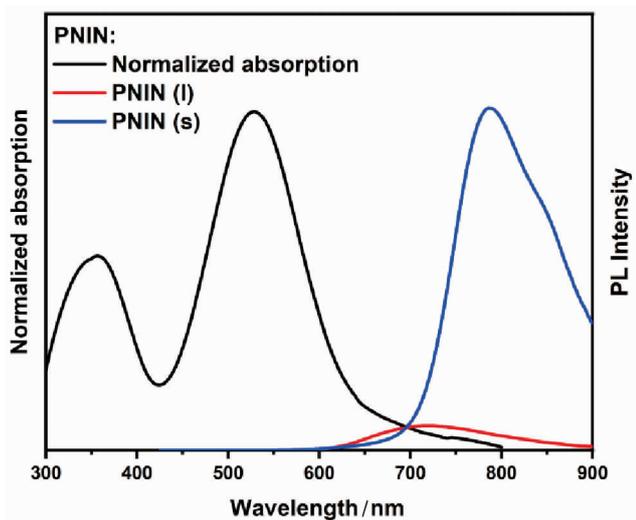
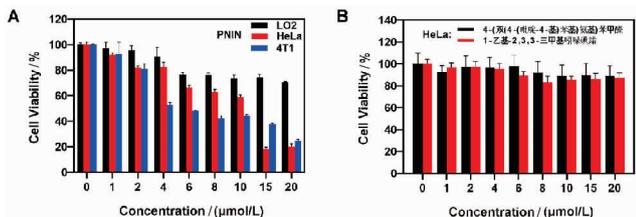


图6 PNIN 的归一化 UV(在 PBS 溶液中)和 PL 光谱(在固态和 PBS 中)

2.4 细胞毒性结果及分析

24h 的 MTT 结果显示,在 $0 \sim 20 \mu\text{mol/L}$ 的浓度范围内,PNIN 对 4T1 细胞的 IC_{50} 为 $3.98 \mu\text{mol/L}$,对 HeLa 细胞的 IC_{50} 为 $10.51 \mu\text{mol/L}$ 。这表明 PNIN 对 4T1 和 HeLa 细胞均具有较好的抗癌活性(图7A),而 4-(双(4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)苯甲醛和 1-乙基-2,3,3-三甲基吡啶碘鎓对 HeLa 细胞没有毒性,都具有较高的存活率(图7B)。4-(双(4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)苯甲醛和 1-乙基-2,3,3-三甲基吡啶碘鎓通过 $\text{C}=\text{C}$ 双键连接的 PNIN 在 $4 \mu\text{mol/L}$ 浓度下可以杀死几乎一半的 4T1 细胞,而 PNIN 对健康 LO2 细胞则毒性较低,这表明 PNIN 对健康细胞和癌细胞表现出一定的选择性,这可能是因为在癌细胞中,细胞膜电位和线粒体膜电位比正常细胞更高,而 PNIN 会在癌细胞中积累,并且发挥更强的毒性作用。PNIN 具有对癌细胞生长抑制的能力,进而表现出在化疗治疗中的潜力,可作为靶向药物。



A. HeLa, LO2 和 4T1 细胞与不同浓度的 PNIN 孵育 24h 后的细胞存活率; B. HeLa 细胞与不同浓度的 4-(双(4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)苯甲醛和 1-乙基-2,3,3-三甲基吡啶碘鎓孵育 24h 后的细胞存活率

图7 细胞存活率

使用钙黄绿素-AM/PI 双染色试剂盒进一步研究 PNIN 的细胞毒性。 $10 \mu\text{mol/L}$ 的 PNIN 可以使部分癌细胞呈现红色,部分呈现绿色,而在 PBS 溶液条件下几乎不影响 HeLa 细胞的存活(图8),这说明 PNIN 具有一定的化疗能力。

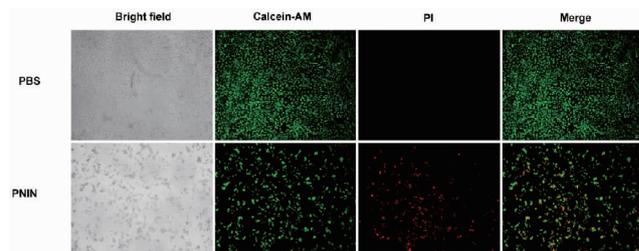


图8 HeLa 细胞与 PNIN 孵育 24h 后的细胞活/死荧光成像($\times 10$)

2.5 线粒体共定位

使用共聚焦显微镜确定探针在细胞内的分布情况,进行细胞成像时发现,PNIN 具有细胞内红光成像能力,这可归因于 1-乙基-2,3,3-三甲基吡啶碘鎓属于花菁类红色荧光团。将 Mito Tracker Green 与 HeLa 细胞共同培养,PNIN 的红色信号与 Mito Tracker Green 的绿色信号重叠,PNIN 与 Mito Tracker Green 的皮尔逊相关系数为 0.840(图9),说明探针 PNIN 具有优异的共定位效果,表明 PNIN 具有优异的共定位效果以及靶向线粒体的能力。

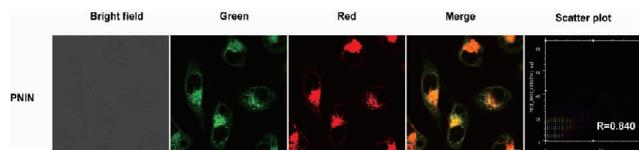


图9 HeLa 细胞与 $5 \mu\text{mol/L}$ PNIN 以及 200nmol/L 的 Mito Tracker Green 共孵育 0.5h 后的 HeLa 细胞共聚焦成像($\times 120$)

3 讨论

本研究将 4-(双(4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)苯甲醛与半花菁结构 1-乙基-2,3,3-三甲基吡啶碘鎓通过 $\text{C}=\text{C}$ 双键连接,首次成功合成了多功能有机小分子探针 PNIN,其具有较好的光物理化学性质,在固体状态下荧光强度高。理论计算结果表明,吡啶阳离子基团的引入能够有效增强分子的共轭效应,从而显著提升其线粒体靶向性能。MTT 实验和活/死染色荧光拍照实验结果表明,PNIN 对癌细胞有抑制生长的能力,显示出潜在的抗肿瘤活性,可作为潜在的化疗候选药物。共聚焦成像实验结果表明,PNIN 具有较好的线粒体定位能力,在线粒体中聚集并发出红色荧光。本研究通过 PNIN 的结构设计,为基于花菁结构的线粒

体靶向化疗药物的开发提供了新的研究思路,将在后续实验中深入研究其抗癌机理。

参考文献:

- [1] PAL C. Targeting mitochondria with small molecules: a promising strategy for combating parkinson's disease[J]. *Mitochondrion*, 2024, 79: 101971
- [2] WU H, CHEN W, CHEN Z, et al. Novel tumor therapy strategies targeting endoplasmic reticulum-mitochondria signal pathways[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 88: 101951
- [3] YAQOOB M D, XU L, LI C, et al. Targeting mitochondria for cancer photodynamic therapy[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 38: 102830
- [4] JOOF A N, REN F, ZHOU Y, et al. Targeting mitochondria: influence of metabolites on mitochondrial heterogeneity[J]. *Cell Biochem Funct*, 2024, 42(7): e4131
- [5] MANI S, SWARGIARY G, RALPH S J. Targeting the redox imbalance in mitochondria: a novel mode for cancer therapy[J]. *Mitochondrion*, 2022, 62: 50
- [6] KALYANARAMAN B, CHENG G, HARDY M, et al. OXPHOS-targeting drugs in oncology: new perspectives[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2023, 27(10): 939
- [7] KAMBLE O S, CHATTERJEE R, ABISHEK K G, et al. Small molecules targeting mitochondria as an innovative approach to cancer therapy[J]. *Cell Signal*, 2024, 124: 111396
- [8] BEERKENS A P M, HESKAMP S, REINEMA F V, et al. Mitochondria targeting of oxidative phosphorylation inhibitors to alleviate hypoxia and enhance anticancer treatment efficacy[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(7): 1186
- [9] MA X, SHI L, ZHANG B, et al. Recent advances in bioprobes and biolabels based on cyanine dyes[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414(16): 4551
- [10] ZHU Z, WEI L, YADAV A K, et al. Cyanine-functionalized 2,2'-bipyridine compounds for photocatalytic cancer therapy[J]. *J Org Chem*, 2023, 88(1): 626
- [11] QIU Y, YUAN B, CAO Y, et al. Recent progress on near-infrared fluorescence heptamethine cyanine dye-based molecules and nanoparticles for tumor imaging and treatment[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2023, 15(5): e1910
- [12] ABEYWICKRAMA C S. Large Stokes shift benzothiazolium cyanine dyes with improved intramolecular charge transfer (ICT) for cell imaging applications[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2022, 58(71): 9855
- [13] LIU C, CHANG Z, CHEN K, et al. A mitochondrion-targeted cyanine agent for NIR-II fluorescence-guided surgery combined with intraoperative photothermal therapy to reduce prostate cancer recurrence[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 224
- [14] LIU J, YAN P, LIU X, et al. Heptamethine cyanine-based molecule release triggered by mitochondrial ROS[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2024, 7(1): 362
- [15] ZHANG X, GAO J, TANG Y, et al. Bioorthogonally activatable cyanine dye with torsion-induced disaggregation for in vivo tumor imaging[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3513

(收稿日期:2025-05-29)

引文格式:刘艳,谢孟婷,蔡敬,等.新藤黄酸对喉癌细胞增殖、迁移的抑制作用及其机制研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):6-11.

新藤黄酸对喉癌细胞增殖、迁移的抑制作用及其机制研究*

刘艳¹,谢孟婷¹,蔡敬¹,贾爱亭¹,宁志丰²,朱宏儒^{3**}

(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;
3.咸宁市第一人民医院药学部)

摘要:目的 探究天然化合物新藤黄酸对喉癌(Tu686)细胞增殖、迁移的影响及其作用机制。方法 采用MTT法、平板克隆、划痕实验、Transwell实验、Hoechst 33258染色等方法,分析新藤黄酸对Tu686细胞生长、迁移的影响。网络药理学及分子对接预测新藤黄酸作用于喉癌细胞的分子靶点,最后Western blot实验检测相关蛋白的表达水平并予以验证。**结果** 新藤黄酸可显著抑制Tu686细胞的增殖以及迁移、侵袭能力。网络药理学筛选获得新藤黄酸-喉癌共同靶点19个,KEGG富集分析提示,新藤黄酸可能通过调控癌症相关通路等抑制肿瘤进程。分子对接结果显示,新藤黄酸与核心靶点具有强结合活性。Hoechst 33258染色和Western blot结果表明,新藤黄酸可以诱导Tu686细胞凋亡,并且还可使STAT3、BCL2蛋白表达下调,BAX蛋白表达上调。**结论** 新藤黄酸对Tu686细胞的增殖、迁移能力有明显的抑制作用,并且可能与多种靶点有关。

关键词:新藤黄酸;喉癌细胞;分子对接;增殖;凋亡

中图分类号:R965

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0006-006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025070815



Inhibitory Effects of Gambogic Acid on Proliferation and Migration of Laryngeal Cancer Cells and Its Mechanism

LIU Yan, XIE Mengting, ZHU Hongru, et al

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

ABSTRACT: Objective To investigate the effect of gambogic acid on the proliferation and migration of laryngeal cancer Tu686 cells and its mechanism. **Methods** The effects of gambogic acid on the growth and migration of Tu686 cells were analyzed by MTT assay, plate cloning assay, wound healing assay, Transwell assay and Hoechst 33258 staining. The molecular targets of gambogic acid on laryngeal cancer cells was predicted by Network pharmacology and molecular docking, and the expression levels of related proteins were detected by Western blot. **Results** Gambogic acid significantly inhibited the proliferation, migration and invasion of Tu686 cells. Network pharmacology screening identified 19 common targets of gambogic acid-laryngeal cancer. KEGG enrichment analysis suggested that gambogic acid might inhibit tumor progression by regulating cancer-related pathways. Molecular docking results showed that gambogic acid had strong binding activity to the core targets. Hoechst 33258 staining and Western blot results showed that gambogic acid could induce apoptosis of Tu686, down-regulate the expression of STAT3 and BCL2 proteins and up-regulate the expression of BAX protein. **Conclusion** Gambogic acid can significantly inhibit the proliferation and migration of laryngeal cancer Tu686 cells, which may be related to multiple targets.

KEY WORDS: Gambogic acid; Laryngeal cancer cells; Molecular docking; Proliferation; Apoptosis

喉癌(Tu686)的发病率居全球癌症发病率的第20位,同时也是全球癌症死亡原因中的第18位^[1]。喉癌是一种多发于声门的鳞状细胞癌,是耳鼻咽喉科

常见的恶性肿瘤,好发于中老年男性,男女比例约为9:1^[2]。临床对于喉癌常采用手术治疗,效果较好,但术后易出现复发和转移^[3]。因此,需要寻找更加安全

* 基金项目:湖北科技学院五官专项(WGZX-02);湖北省重点研发计划(大健康专项)(2022BCE011)

** 通信作者, E-mail:664357688@qq.com

有效的药物提高患者的生存率。新藤黄酸是一种从藤黄属植物中提取的天然活性成分,具有显著的抗肿瘤、抗炎和抗微生物活性^[4]。新藤黄酸对肺癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌、胃癌、膀胱癌和前列腺癌都有抑制作用^[5],然而在喉癌中的作用却没有相关研究。因此,本研究主要通过体外细胞实验结合网络药理学来探究新藤黄酸对 Tu686 细胞增殖、迁移的抑制作用及其机制。

1 材料与方 法

1.1 材 料

人喉癌细胞 Tu686(本实验室保存);新藤黄酸(上海源叶生物科技有限公司, B50231, 分析标准品, HPLC \geq 98%);CO₂ 培养箱(ESCO 公司);Hoechst 染色检测试剂盒(中国碧云天生物公司, C0003);RPMI-1640 培养基(Gibco 公司);FBS(佰欧乐基公司);胰酶(Bio-channel 公司);荧光显微镜(OLYMPUS 公司);BAX、STAT3、BCL2 抗体(ABclonal 公司);GAPDH 抗体(Beyotime 生物公司)。

1.2 方 法

1.2.1 细胞培养

Tu686 细胞在含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 完全培养基中进行传代培养,于 37℃ 恒温、5% CO₂ 浓度的无菌培养箱中进行,细胞密度达到 80% ~ 90% 后开展后续实验。

1.2.2 细胞增殖能力检测

当 Tu686 细胞生长至对数生长期时,按 1.2×10^4 细胞/孔的密度接种于 96 孔细胞培养板。待细胞贴壁率达 80% 时,分别给予浓度为 0、1、2、4、8、16 $\mu\text{mol/L}$ 新藤黄酸药物处理 24h。随后每孔避光补加 10 μL MTT 工作液,在培养箱孵育 4h 后弃去上清,每孔加入 150 μL 二甲基亚砜(DMSO)裂解液后在摇床上震荡 15min。采用多功能酶标仪于 490nm 波长下测定各孔吸光度值(OD 值),按公式:细胞存活率(%) = (药物组 OD 值/对照组 OD 值) \times 100%。重复 3 次实验。

1.2.3 细胞平板克隆形成

选取对数生长期的 Tu686 细胞株,按 5×10^3 细胞/孔的密度接种于 6 孔板(接种体积为 3mL)。待细胞贴壁 24h 后,每孔给予浓度梯度为 0、2、4、8 $\mu\text{mol/L}$ 的新藤黄酸药物培养基,37℃、5% CO₂ 条件下持续培养 10 ~ 14d。当单个克隆 \geq 50 个细胞时即可终止实验。弃去含有药物的培养基后,用 PBS 缓冲液清洗 3 次,加入甲醇室温固定 20min。随后以 0.1% 结晶紫染色液处理 20min,充分洗脱浮色后拍摄图像,实验重

复 3 次。

1.2.4 划痕实验

将 Tu686 细胞以 3×10^6 细胞/孔的密度接种于 6 孔板中。待细胞密度达 90% 时,使用 200 μL 无菌枪头划出划痕,PBS 清洗去除脱落细胞后,分别加入浓度为 0、2、4、8 $\mu\text{mol/L}$ 的新藤黄酸 2mL(2% FBS 培养基)。于 37℃、5% CO₂ 条件下培养 24h,分别在 0 和 24h 后采集划痕区域图像。计算细胞迁移率:细胞迁移率 = (S0h-S24h)/S0h \times 100%,重复实验 3 次。

1.2.5 Transwell 侵袭与迁移实验

Transwell 实验前将 Tu686 细胞用无血清培养基饥饿 6h,侵袭实验组预先于 Transwell 上室包被基质胶,迁移组直接使用未包被小室,37℃ 孵育 30min 完成基质胶聚合。将 200 μL 细胞悬液(无血清培养基)接种于上室,细胞浓度为 1×10^4 /mL,下室分别加入 500 μL 含 0、2、4、8 $\mu\text{mol/L}$ 新藤黄酸(20% FBS 培养基)。在 37℃、5% CO₂ 条件下共培养 24h 后,取出小室经甲醛固定 20min,PBS 轻柔清洗 1 次,0.1% 结晶紫染色液处理 20min,棉签轻柔擦干后拍照再用 Image J 软件计数。计算细胞迁移/侵袭率,细胞迁移/侵袭率 = (实验组细胞数/对照组细胞数) \times 100%,实验重复 3 次。

1.2.6 Hoechst 33258 染色

调整 Tu686 细胞密度为 4×10^4 个/孔接种于 24 孔板,加入浓度为 0、2、4、8 $\mu\text{mol/L}$ 的新藤黄酸培养基处理 24h,按试剂盒说明书染色,PBS 冲洗后拍照,Image J 软件计数并统计凋亡细胞数量。

1.2.7 新藤黄酸靶点的筛选

以“Gambogenic acid”为检索词,基于药物靶点数据库 BATMAN(访问链接:<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm>)进行初步分析,获得新藤黄酸的结构。为预测新藤黄酸的潜在作用靶点,筛选 Pub-Chem、SwissTargetPrediction、TargetNet 及 Pharm-Mapper 等数据库的预测结果,删除重复的靶点。最终,所有靶蛋白命名均通过 UniProt 数据库进行统一校正,校正后的靶蛋白统称新藤黄酸的潜在靶蛋白。

1.2.8 喉癌疾病靶点的筛选

基于 GeneCards(<https://www.genecards.org>)与 OMIM(<http://www.omim.org>)数据库,以“Laryngeal cancer”为关键词检索并筛选喉癌相关靶点。进一步将获得的喉癌靶点与新藤黄酸预测靶点进行交叉分析,绘制韦恩图(Venn diagram)。

1.2.9 构建新藤黄酸靶点网络及构建蛋白相互作用网络

基于 STRING 数据库构建药物-疾病共有靶点的

蛋白质相互作用(PPI)网络,并以核心靶点(Degree ≥ 10)为枢纽节点。进一步采用 Cytoscape 软件(版本 3.8.1)对 PPI 网络进行可视化优化。

1.2.10 GO 功能富集与 KEGG 通路富集分析

通过 DAVID 数据库(<https://davidbioinformatics.nih.gov/>)将筛选获得的交集靶点数据导入该平台,选择“Homo sapiens”参数并设定显著性水平为 $P < 0.05$ 。并且利用 R 语言进行可视化分析得到气泡图。

1.2.11 新藤黄酸与关键作用靶点分子对接

核心作用靶点的三维结构数据通过 RCSB 蛋白质数据库(PDB,<https://www.rcsb.org>)检索获取。基于分子对接技术,采用 AutoDock Vina 1.5.6 软件平台对新藤黄酸与核心作用靶点进行分子对接模拟研究。通过对众多对接模式的评估,优选具有最优结合自由能(ΔG)的复合物构型。最终采用 Pymol 软件进行绘图。

1.2.12 蛋白检测

用 0、2、4、8 $\mu\text{mol/L}$ 的新藤黄酸培养基孵育 Tu686 细胞 24h 后,吸出培养基,用 PBS 洗 3 遍。加入适量的 RIPA 裂解液裂解细胞,20min 后用刮刀将细胞粘液刮下并收集。4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 15min (15 000rpm),弃去沉淀收集上清蛋白。配平后用于蛋白上样、电泳、转膜、封闭、一抗孵育过夜,二抗孵育 1h,洗膜后显影。Image J 软件分析,计算 STAT3、BAX、BCL2 的灰度值与 GAPDH 的灰度值之比,以确定其相对表达量。

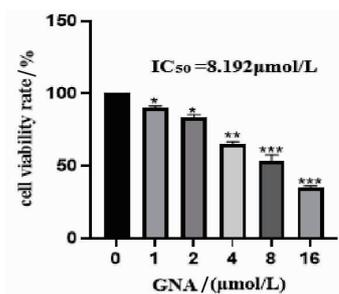
1.3 统计学方法

使用 GraphPad Prism 9.5.0 进行统计分析并进行绘图,数据结果以($\bar{x} \pm s$)表示,并用 One-Way ANOVA 进行数据分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 新藤黄酸抑制喉癌 Tu686 的增殖

采用 MTT 实验评估 Tu686 细胞的活力情况。结果显示(图 1),随药物浓度升高,细胞存活率显著下降,这表明新藤黄酸可以剂量依赖性地抑制喉癌细胞的增殖。



与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, $n = 3$

图 1 新藤黄酸对 Tu686 细胞增殖的影响

2.2 新藤黄酸抑制喉癌细胞的克隆形成

如图 2 所示,平板克隆实验中,Tu686 细胞的集落数随药物浓度升高呈现梯度降低趋势。实验结果表明,新藤黄酸可显著抑制喉癌细胞的克隆源性增殖,且其抑制作用与药物浓度呈正相关。

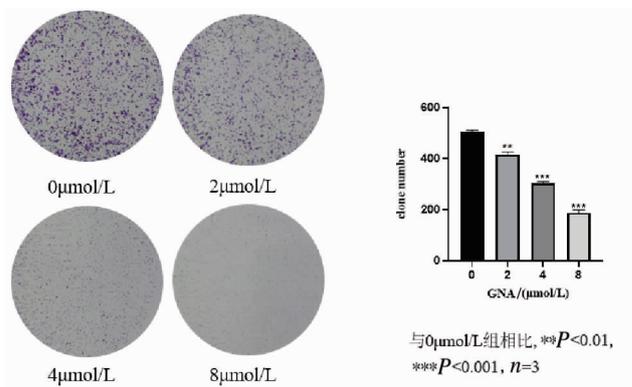


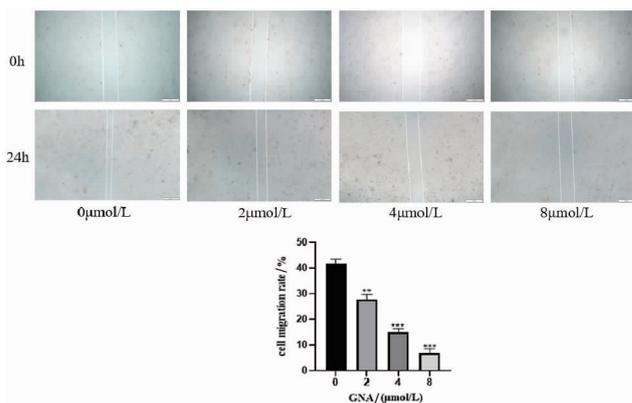
图 2 新藤黄酸对 Tu686 细胞克隆形成能力的影响

2.3 新藤黄酸抑制喉癌 Tu686 的迁移与侵袭能力

划痕实验结果如图 3 所示,24h 后,新藤黄酸浓度为 2、4、8 $\mu\text{mol/L}$ 组的细胞在 24h 后的迁移能力较 0 $\mu\text{mol/L}$ 组明显减弱,且具有浓度依赖性。与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组相比,2、4、8 $\mu\text{mol/L}$ 组的划痕宽度逐渐扩大,且迁移率有明显的差异($P < 0.05$)。

Transwell 迁移实验显示,细胞的迁移数量随着给药浓度增加明显减少($P < 0.05$)。该研究结果证实新藤黄酸可剂量依赖性地抑制喉癌细胞的纵向迁移能力,如图 4 所示。

基质胶侵袭实验显示,新藤黄酸可显著削弱 Tu686 细胞的侵袭率。如图 5 所示,经药物处理后,浓度为 2、4、8 $\mu\text{mol/L}$ 组的细胞侵袭能力较 0 $\mu\text{mol/L}$ 组受到明显抑制。



与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组相比, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, $n = 3$

图 3 新藤黄酸对 Tu686 细胞横向迁移能力的影响($\times 4$)

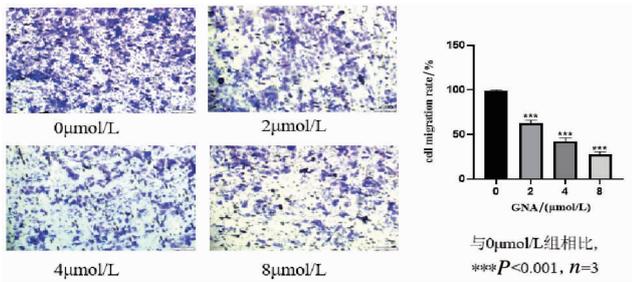


图4 新藤黄酸对 Tu686 细胞纵向迁移能力的影响 (×20)

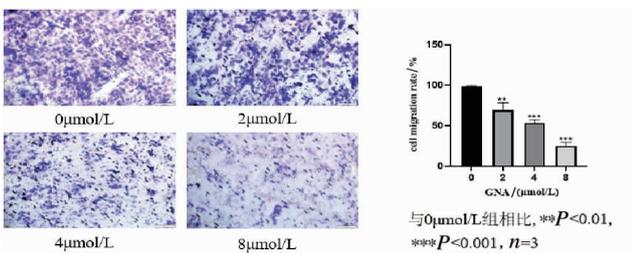


图5 新藤黄酸对 Tu686 细胞纵向侵袭能力的影响 (×20)

2.4 新藤黄酸抗喉癌作用靶点

Hoechst 33258 染色结果表明,0μmol/L 组中的细胞呈现均匀的弱蓝色荧光,各给药组中细胞亮蓝色荧光细胞的数量增加,凋亡数量随着给药浓度的增加而增加 ($P < 0.05$),如图6所示,说明新藤黄酸可诱导喉癌细胞凋亡。

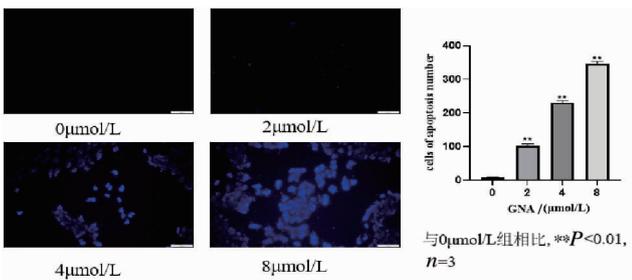


图6 新藤黄酸对 Tu686 细胞凋亡能力的影响 (×20)

2.5 新藤黄酸抗喉癌作用靶点

将筛选出的 101 个新藤黄酸靶点、841 个喉癌靶点进行韦恩图交集分析,得出 19 个交集靶点,如图7所示。

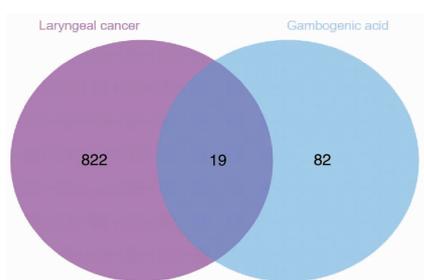


图7 新藤黄酸与喉癌靶点交集韦恩图

2.6 共同靶点蛋白互作网络图

采用 STRING 数据库构建新藤黄酸抗喉癌关键靶点的蛋白质互作网络 (PPI) 拓扑模型。通过 Cytoscape 工具进行分析和可视化处理。如图8所示,经 FDR 校正的互作网络拓扑图中,颜色越深表示该节点的度值越高,结合分数越大。通过拓扑分析得到 20 个关键靶点,前 10 的基因如表1所示,分别为 *CASP3*、*BCL2*、*STAT3*、*MMP9*、*MMP2*、*ITGB1*、*MMP1*、*CASP8*、*ACE*、*MAPK14*。

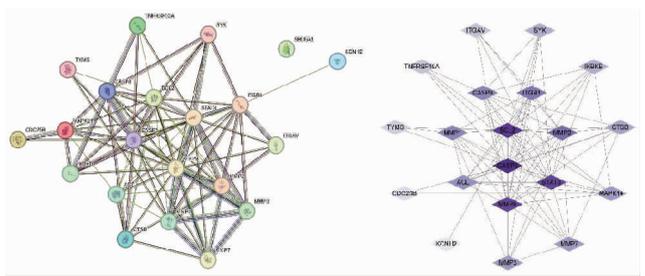


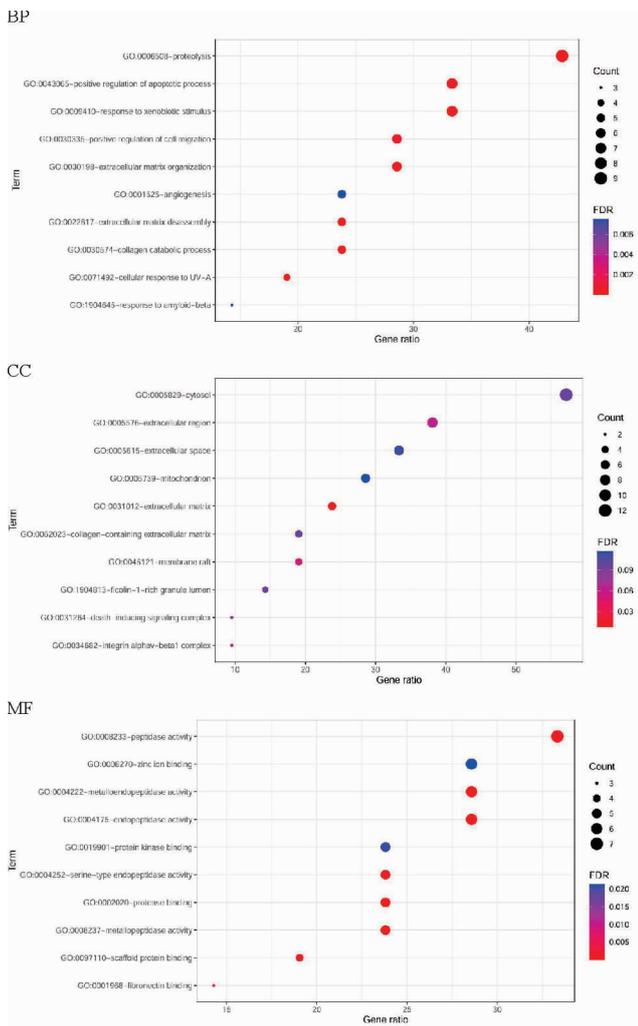
图8 新藤黄酸抗喉癌的 PPI 蛋白互作网络图

表1 新藤黄酸抗喉癌的拓扑学参数(前10)

| 序号 | 基因 | 度中心性 | 介数中心性 | 紧密中心性 |
|----|---------------|------|-----------|------------|
| 1 | <i>CASP3</i> | 17.0 | 61.614285 | 0.9047619 |
| 2 | <i>BCL2</i> | 16.0 | 34.280952 | 0.8636364 |
| 3 | <i>STAT3</i> | 15.0 | 28.061905 | 0.82608694 |
| 4 | <i>MMP9</i> | 15.0 | 23.780952 | 0.82608694 |
| 5 | <i>MMP2</i> | 12.0 | 10.714286 | 0.7307692 |
| 6 | <i>ITGB1</i> | 11.0 | 41.819046 | 0.7037037 |
| 7 | <i>MMP1</i> | 10.0 | 7.142857 | 0.6785714 |
| 8 | <i>CASP8</i> | 10.0 | 6.7190475 | 0.6551724 |
| 9 | <i>ACE</i> | 9.0 | 3.352381 | 0.6551724 |
| 10 | <i>MAPK14</i> | 8.0 | 7.3523808 | 0.61290324 |

2.7 GO 功能富集与 KEGG 通路分析

基于 DAVID 数据库 (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>) 进行 GO 和 KEGG 通路富集研究,设定显著性阈值为 FDR 校正 P 值 < 0.05 ,对富集结果进行数据标准化处理,利用 R 语言进行网络可视化。图9~10显示,主要涉及的生物学过程 (BP) 主要调控蛋白质水解、正向调控细胞的凋亡等,涉及的细胞组分 (CC) 主要有细胞质基质、细胞外区域、线粒体等,涉及的分子功能 (MF) 主要是通过影响肽酶活性、与锌离子结合等,主要富集的通路是癌症相关通路等。



(BP:生物学过程,CC:细胞组分,MF:分子功能)

图9 新藤黄酸抗喉癌的GO功能富集分析

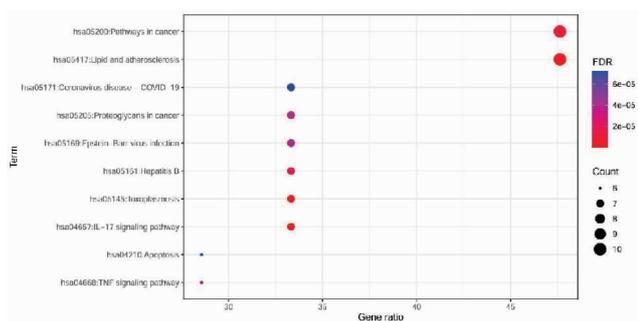


图10 新藤黄酸抗喉癌的KEGG通路富集分析

2.8 新藤黄酸与核心靶点的分子对接分析

将新藤黄酸分别与核心靶点 CASP3、BCL2、STAT3、MMP9 进行分子对接,结合能数据分别为 -7.9kcal/mol、-7.2kcal/mol、-6.8kcal/mol、-7.1kcal/mol。一般认为,结合能 < -5.0kcal/mol,说明两者具有较好的结合活性,表明小分子新藤黄酸与核心靶点蛋白 CASP3、BCL2、STAT3、MMP9 结合性较好,如图 11。

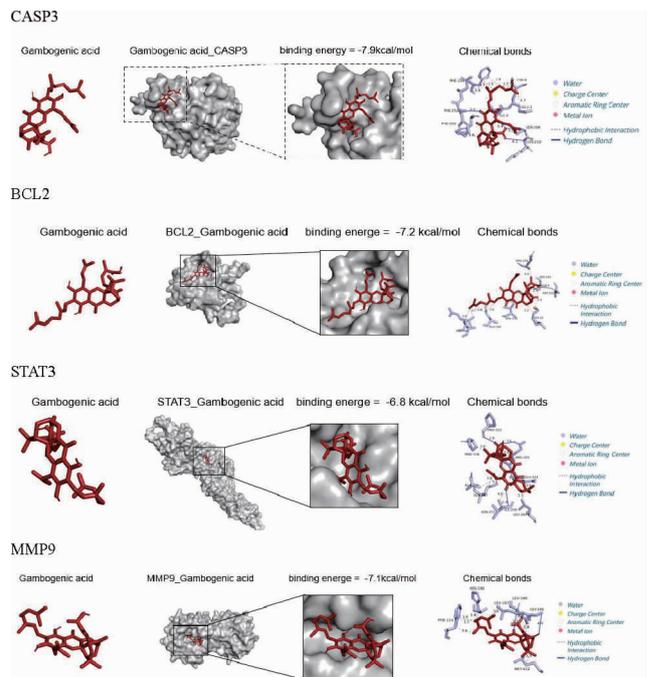
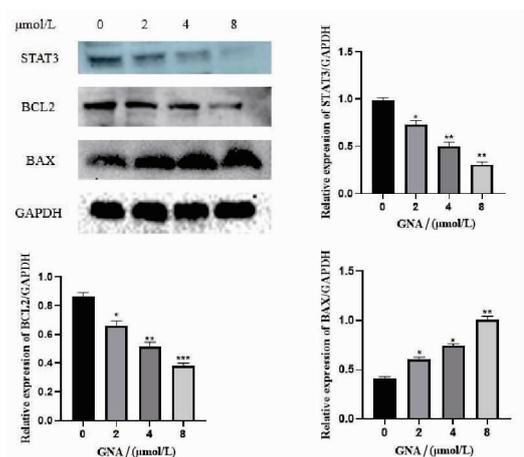


图11 新藤黄酸抗喉癌关键靶点分子对接图

2.9 Western blot 实验检测肿瘤细胞 STAT3、BCL2、BAX 蛋白表达

Western blot 检测结果显示,STAT3 和 BCL2 的表达随浓度增高下调,而 BAX 的表达上调,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见图 12。



与0μmol/L组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$, $n = 3$

图12 新藤黄酸对Tu686细胞STAT3、BCL2、BAX蛋白表达的影响

3 讨论

新藤黄酸是一种具有多种生物活性的天然有机化合物,主要存在于藤黄属植物中,已被广泛研究并证实其具有多样的生物活性,包括显著的抗菌、抗炎、抗病毒、抗实体和非实体肿瘤的作用^[4]。其抗癌作用尤为引人注目,因为它能够通过调控多个关键信号通

路来发挥效应。在一项针对结直肠癌的研究中,新藤黄酸通过 Aurora A 通路诱导结直肠癌内质网应激,抑制了癌细胞的进展^[6]。此外,新藤黄酸还可以通过前列腺癌细胞中 JNK 信号通路使 ROS 介导的 ER 应激诱导细胞凋亡和自噬^[7]。另一项研究揭示了新藤黄酸通过调节 NF- κ B 信号传导,抑制膀胱癌细胞的生长和转移,这为其成为膀胱癌的新型药物提供了理论基础^[8]。

为了了解新藤黄酸对喉癌细胞生长抑制的具体机制,我们还采用网络药理学方法进行研究,KEGG 富集分析发现的信号通路主要是癌症相关通路,利用 PPI 网络分析新藤黄酸和喉癌的靶点,得到的关键靶点有 CASP3、BCL2、STAT3、MMP9、MMP2 等,并将新藤黄酸分别与核心靶点 CASP3、BCL2、STAT3、MMP9 进行分子对接,发现结合活性都很好。在体外细胞实验中,结果显示新藤黄酸能够有效抑制喉癌 Tu686 细胞的增殖、克隆形成以及迁移能力,并通过上调 BAX 以及下调 STAT3、BCL2 蛋白表达来促进 Tu686 细胞的凋亡。这些发现为新藤黄酸作为喉癌靶向治疗候选药物提供了重要实验依据。

与其他形式的细胞死亡(如坏死)相反,凋亡会降解注定死亡细胞的内容物^[9],是细胞程序性死亡的方式,是维持正常细胞稳态的关键。细胞凋亡主要通过外源性途径(通过细胞表面死亡受体的外部刺激)和内在途径(基因毒性应激时线粒体介导的调节),通过多种蛋白质如 BCL2 家族成员的协调调节复杂的细胞凋亡过程。目前癌症治疗以细胞毒性化疗为主,细胞凋亡的逃避导致了治疗抵抗^[10]。因此,开发有效诱导癌细胞凋亡的治疗策略至关重要。STAT3 抑制后,促凋亡蛋白 BAX 上调,抗凋亡蛋白 BCL2 下调,激活凋亡通路^[11],显著促进细胞凋亡。STAT3 信号在癌症发展过程中经常被激活,并且与癌症的不同特征有关,95% 以上的头颈癌都有 STAT3 持续活跃。STAT3 活性在多种致癌过程中发挥重要作用,可以通过诱导生长因子和防止细胞凋亡,调节细胞周期和支持不受控制的生长,抑制宿主免疫监视和介导血管生成。因此,许多研究表明,在体外、体内和临床试验中,抑制 STAT3 通路具有抑制肿瘤进展的治疗潜力^[12]。

综上所述,新藤黄酸凭借其多靶点调控特性及显著抗喉癌活性,展现了广阔的应用前景和巨大的发展潜力。新藤黄酸能够有效抑制 Tu686 细胞的增殖和迁移,并通过下调 STAT3 和 BCL2、上调 BAX 来促进癌细胞凋亡,在抑制肿瘤增殖和迁移侵袭等多个方面

展现治疗潜能,为喉癌的治疗策略提供了新的可能性。但是本研究仅完成了体外细胞实验的基本研究,仍需进一步的研究来验证其作用机制和临床疗效,以更好地应用于临床实践中。

参考文献:

- [1] 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
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209
- [3] CAMPBELL G, GLAZER T A, KIMPLE R J, et al. Advances in organ preservation for laryngeal cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(4): 594
- [4] 熊嫣, 胡逸灵, 熊洁, 等. 藤黄属药用植物活性成分的药理作用及其机制研究新进展 [J]. *中国野生植物资源*, 2024, 43(6): 85
- [5] MI L, XING Z, ZHANG Y, et al. Unveiling gambogenic acid as a promising antitumor compound: a review [J]. *Planta Med*, 2024, 90(5): 353
- [6] LIU C, XU J, GUO C, et al. Gambogenic acid induces endoplasmic reticulum stress in colorectal cancer via the aurora a pathway [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 736350
- [7] WU J, WANG D, ZHOU J, et al. Gambogenic acid induces apoptosis and autophagy through ROS-mediated endoplasmic reticulum stress via JNK pathway in prostate cancer cells [J]. *Phyther Res*, 2023, 37(1): 310
- [8] ZHOU S, ZHAO N, WANG J. Gambogenic acid suppresses bladder cancer cells growth and metastasis by regulating NF- κ B signaling [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2020, 96(5): 1272
- [9] PÉREZ-GARIJO A, STELLER H. Spreading the word: non-autonomous effects of apoptosis during development, regeneration and disease [J]. *Development*, 2015, 142: 1183
- [10] SINGH P, LIM B. Targeting apoptosis in cancer [J]. *Current Oncology Reports*, 2022, 24(3): 273
- [11] GUHA P, GARDELL J, DARPOLOR J, et al. STAT3 inhibition induces bax-dependent apoptosis in liver tumor myeloid-derived suppressor cells [J]. *Oncogene*, 2019, 38(10): 1846
- [12] FATHI N, RASHIDI G, KHODADADI A, et al. STAT3 and apoptosis challenges in cancer [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 117: 993

(收稿日期: 2025-07-08)

引文格式:曲晓莹,邢宇畅,刘小玲,等. 荷叶多糖的酵母菌发酵提取及体外抗氧化活性研究[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2026,40(1):12-16.

荷叶多糖的酵母菌发酵提取及体外抗氧化活性研究*

曲晓莹^{1,2}, 邢宇畅¹, 柴爽¹, 朱晓明^{2,3}, 刘小玲^{1,3**}

(1. 湖北科技学院医学部药学院, 湖北 咸宁 437100; 2. 湖北科技学院核技术与化学生物学院;
3. 辐射化学与功能材料湖北省重点实验室)

摘要:目的 以荷叶原粉为原料,采用酵母菌发酵法提取荷叶多糖,探究最佳发酵条件及所提取荷叶多糖的抗氧化活性。方法 以荷叶多糖得率为响应值,采用单因素实验和响应面优化确定最佳发酵条件;采用紫外分光光度法测定荷叶多糖对2,2-联苯基-1-苦基肼基(DPPH·)和羟自由基(·OH)的清除率。结果 酵母菌发酵提取荷叶多糖的最佳工艺条件为:发酵温度27.6℃,发酵时间48h,酵母添加量2.6%,液料比26 mL/g。该条件下粗多糖的提取率为4.19%,多糖含量为19.30%;荷叶多糖对DPPH·和·OH的清除率分别为73.3%、93.4%。结论 酵母菌发酵法不仅能够提高荷叶多糖的提取率,而且能够增强其抗氧化活性,为荷叶多糖的工业化提取提供参考。

关键词: 荷叶; 多糖; 酵母菌; 响应面优化; 抗氧化活性

中图分类号: R965

文献标识码: A

文章编号: 2095-4646(2026)01-0012-006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025041710



Study on Yeast Fermentation Extraction and *In Vitro* Antioxidant Activity of Lotus Leaf Polysaccharide

QU Xiaoying, XING Yuchang, LIU Xiaoling, et al

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

ABSTRACT: Objective To optimize the fermentation conditions for extracting polysaccharides from lotus leaf powder and to evaluate the antioxidant activity of the obtained polysaccharides. **Methods** Using the yield of lotus leaf polysaccharide as the response value, the optimum fermentation conditions were determined by single factor experiments and response surface methodology. The scavenging rate of lotus leaf polysaccharide against 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH·) and hydroxyl radical (·OH) were determined by ultraviolet spectrophotometry. **Results** The optimal conditions for the extraction of lotus leaf polysaccharide by yeast fermentation were as follows: fermentation temperature 27.6 °C, fermentation time 48 h, yeast addition 2.6 %, and liquid-solid ratio 26mL/g. Under these conditions, the extraction rate of crude polysaccharide was 4.19 %, with a polysaccharide content of 19.30%. The scavenging rates of DPPH· and ·OH were 73.3% and 93.4 %, respectively. **Conclusion** The yeast fermentation method can not only improve the extraction rate of lotus leaf polysaccharide, but also enhance its antioxidant activity, providing a reference for the industrial extraction of lotus leaf polysaccharide.

KEY WORDS: Lotus leaf; Polysaccharide; Yeast; Response surface optimization; Antioxidant activity

荷叶为多年生水生草本植物睡莲科莲(Nelumbo nucifera Gaertn.)的叶,广泛分布于我国南北各地。现代医学表明,荷叶所含多糖具有抗氧化、抗炎抑菌、降糖降脂、抗癌以及免疫调节等^[1-3]多种生物活性,因而,医药和食品等行业对荷叶多糖的需求快速增长。

为了降低荷叶多糖的提取成本,提高提取率和生物活性,人们先后发明了热水、酸碱、超声、微波、酶以及复合等提取工艺方法。在这些方法中,热水提取法的成本低,提取率最高可达3.3%,但提取时间较长,

所提取多糖的抗氧化活性也不高,2-联苯基-1-苦基肼基(DPPH·)清除率为51.6%,羟自由基(·OH)清除率只有23.1%^[4];为了提高荷叶多糖的提取速率,人们发展了超声提取法和微波提取法,所得荷叶多糖的提取率最高可达3.11%,DPPH清除率也提高到76.85%^[5],但·OH清除率却仅为27.9%,且不易工业化大规模生产;酶提取法^[6]的提取率只有1.93%,成本较高且不可再生,其DPPH清除率和·OH清除率与热水法相当^[4]。复合提取法工艺复杂,荷叶多糖

* 基金项目:国家自然科学基金(21972108);湖北省中央引导地方科技发展专项(2024CSA085);湖北省教育厅科学技术研究项目(B2022184, BXLBX0780, S202110927039)

** 通信作者, E-mail:30200850@qq.com

提取率和抗氧化活性存在差异,如微波辅助低共融溶剂提取荷叶多糖提取率为 2.24%,低于热水提取法,但 DPPH 清除率高于热水提取^[7]。可见,现有荷叶多糖的提取方法难以兼顾成本、提取率和抗氧化活性。

近年来,人们发现微生物发酵法可以缩短提取时间,提高提取率,增强植物多糖的生物活性。如高超^[8]利用酿酒酵母发酵得到的白芨多糖,显著提高了其抗氧化活性,DPPH 清除率为 66.5%;Chen 等^[9]通过酿酒酵母和枯草芽孢杆菌发酵麦麸,降低了多糖的分子量,也显著提升了抗氧化活性, $\cdot\text{OH}$ 清除率为 56.81%。本课题组在前期工作基础上,采用酵母菌发酵方法对荷叶多糖进行提取,对工艺进行了优化,并分析了荷叶多糖的结构,还探究了其抗氧化活性。这些研究为荷叶多糖在医药和食品领域的进一步推广与应用提供了一定的技术支撑,现报道如下。

1 材料与方 法

1.1 材料与试剂

荷叶采自湖北省咸宁市咸安区向阳湖镇。无水乙醇(分析纯,武汉申试化工科技有限公司,货号 100092SS-25L);酵母菌(安琪酵母股份有限公司);2,2-联苯基-1-苦基胍基(DPPH)(分析纯,货号: D141336-1g,阿拉丁试剂上海有限公司);水杨酸(分析纯,货号:30163517,国药集团化学试剂有限公司);硫酸亚铁(分析纯,货号:10012118,国药集团化学试剂有限公司);过氧化氢(分析纯,天津市天力化学试剂有限公司);溴化钾 KBr(分析纯,货号:51019561,国药集团化学试剂有限公司)。

1.2 仪器设备

SHA-BA 水浴恒温振荡器(常州朗越仪器制造有限公司);KWF-300 超细高效粉碎机(温州鼎立医疗器械有限公司);UV-8000S 紫外分光光度计(上海元析仪器有限公司);Affintiy-1 傅里叶红外光谱分析仪(FT-IR)(日本岛津公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 荷叶多糖的制备及含量测定

将荷叶洗净烘干后,粉碎,并过 60 目筛。准确称量荷叶粉,按固液比 1:6(w:v)加入 600mL 体积分数为 80%乙醇溶液,90℃条件下,加热回流 2 次,每次 3h。过滤,将滤渣置于 60℃烘箱中,烘干至恒重,得脱脂荷叶粉。准确称量脱脂荷叶粉,在不同温度下,加入不同添加量的酵母粉发酵一定时间,将所得溶液进行离心,将上清液旋蒸浓缩至原体积的 1/3,加入 4 倍体积的 95%乙醇溶液,在 4℃醇沉 12h,离心,弃去上

清液,用无水乙醇洗涤数次,烘干得荷叶粗多糖。用蒸馏水溶解 Mg 粗多糖,定容至 100mL,采用苯酚-硫酸法,测定 490nm 处吸光度,绘制标准曲线,得回归方程为 $y = 0.0094x - 0.0008$, $R^2 = 0.9997$,按下列公式①计算粗多糖中荷叶多糖含量。

$$\text{多糖含量}(\%) = \frac{C \times V \times n}{M} \times 100\% \quad \dots \text{①}$$

C 为荷叶多糖浓度(mg/mL);V 为提取液体积(mL);n 为稀释倍数;M 为粗多糖样品质量(g)。

$$\text{粗多糖提取率}(\%) = \frac{B}{A} \times 100\%$$

A 为脱脂荷叶粉质量(g);B 为荷叶粗多糖质量(g)

1.3.2 单因素实验设计

称取 5.00g 荷叶脱脂粉末,研究发酵温度、发酵时间、酵母添加量及固液比对荷叶多糖提取影响,如表 1 所示。

表 1 单因素实验设计

| 发酵温度/℃ | 发酵时间/h | 酵母添加量/% | 料液比/(mL/g) |
|--------|--------|---------|------------|
| 24 | 36 | 1.0 | 15 |
| 26 | 42 | 1.5 | 20 |
| 28 | 48 | 2.0 | 25 |
| 30 | 54 | 2.5 | 30 |
| 32 | 60 | 3.0 | 35 |

1.3.3 响应面优化设计

在单因素实验的基础上,以荷叶多糖得率为响应值,进行优化试验,试验设计见表 2。

表 2 响应面优化试验因素与水平

| 水平 | A 发酵温度/℃ | B 发酵时间/d | C 酵母量/% | D 料液比/(mL/g) |
|----|----------|----------|---------|--------------|
| -1 | 26 | 42 | 2.0% | 20 |
| 0 | 28 | 48 | 2.5% | 25 |
| 1 | 30 | 54 | 3.0% | 30 |

1.3.4 验证实验

根据响应面实验得到荷叶多糖的最佳发酵条件,进行 3 次平行实验,探究荷叶多糖的实际得率,确定荷叶多糖的最佳提取条件。

1.3.5 荷叶粗多糖抗氧化活性测定

(1) DPPH·清除率测定

参考 Cheng 等^[10]的研究方法,配置不同浓度(0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、1.0、1.5、2.0、2.5、3mg/mL)的多糖溶液,将 3mL 的多糖溶液与 3mL 的 0.2mmol/L DPPH-乙醇溶液混合,在室温下避光反应 30min。以维生素 C(Vc)作为阳性对照,在 517nm 的

波长下测定混合溶液的吸光度。每个组重复3次,并计算平均值。DPPH 自由基清除率(%)的计算公式如下:

$$\text{DPPH 清除率}(\%) = \left[1 - \frac{(A_2 - A_1)}{A_0} \right] \times 100\%$$

A_0 : 无水乙醇 + DPPH-乙醇溶液; A_1 : 多糖溶液 + 无水乙醇溶液; A_2 : 多糖溶液 + DPPH-乙醇溶液

(2) ·OH 清除率测定

参照 Zheng 等^[11]的研究方法,配制了一系列不同浓度(0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、1.0、1.5、2.0、2.5、3mg/mL)的多糖溶液。取2mL的多糖溶液,分别加入9mmol/L FeSO_4 溶液、20mmol/L H_2O_2 溶液、9mmol/L 水杨酸-乙醇溶液和蒸馏水各2mL。在37℃的条件下,让混合溶液反应35min。以维生素C(Vc)作为阳性对照,在510nm的波长下测定溶液的吸光度,每组重复3次实验,并取平均值。·OH 清除率(%)的计算公式如下:

$$\cdot\text{OH 清除率}(\%) = \left[1 - \frac{(B_2 - B_1)}{B_0} \right] \times 100\%$$

B_0 : FeSO_4 溶液 + H_2O_2 溶液 + 水杨酸-乙醇溶液 + 蒸馏水; B_1 : 多糖溶液 + FeSO_4 溶液 + 水杨酸-乙醇溶液 + 蒸馏水; B_2 : 多糖溶液 + FeSO_4 溶液 + H_2O_2 溶液 + 水杨酸-乙醇溶液 + 蒸馏水

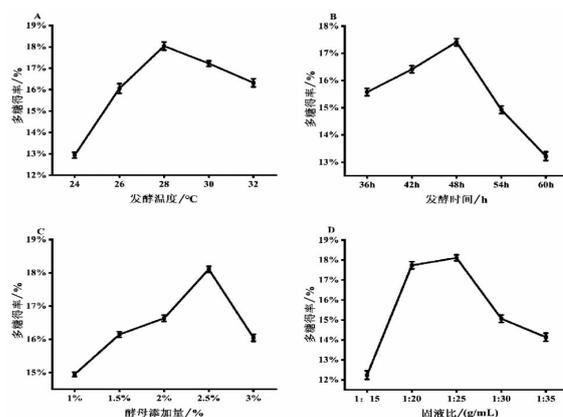
1.4 统计学方法

使用 Design-Expert 13 软件进行响应面实验设计与分析,使用 Origin 2019 软件绘图。所有试验均重复3次,结果以(平均值 ± 标准差)表示。

2 结果

2.1 单因素实验结果

在发酵过程中,不同因素影响荷叶多糖的得率。图1A所示,在24℃~32℃,荷叶多糖的得率呈现先升高后降低的趋势。当温度为28℃时,得率达到最大值为18.22%。图1B所示,在36~48h内,多糖得率随发酵时间的延长而增加,并在48h达到最大值,超过48h,得率下降,故选择48h为最佳时间。图1C为酵母菌添加量对多糖得率的影响,同样表现为先增加后减少,当添加量为2.5%时,得率最高,为18.19%,因此选择此添加量进行后续实验。图1D为固液比对多糖得率的影响。随着固液比增加至1:25(g/mL),多糖得率逐渐上升并在此固液比下取得最大值,为18.46%,固液比继续增加得率反而下降,故选择该固液比进行后续研究。



A. 发酵温度; B. 发酵时间; C. 酵母添加量; D. 固液比。

图1 单因素对荷叶多糖得率的影响

2.2 响应面优化实验结果

荷叶多糖响应面实验结果见表3和表4,表3通过回归拟合,得荷叶多糖提取量(Y)与自变量(A 发酵温度、B 发酵时间、C 酵母添加量、D 固液比)的二次多项式回归方程为: $Y = -111.88225 + 3.89467 \times A + 2.27506 \times B + 9.64167 \times C + 0.8565 \times D + 0.002917 \times AB + 0.01 \times AC + 0.0355 \times AD - 0.075833 \times BC + 0.0015 \times BD + 0.044 \times CD - 0.090187 \times A^2 - 0.023111 \times B^2 - 1.428 \times C^2 - 0.03943 \times D^2$ 。根据表4可知,回归模型 $P < 0.0001$,失拟项 $P = 0.5829$,无显著影响,表明模型显著,且该模型与实验结果拟合程度较好。根据F值得大小可知,影响荷叶多糖的因素大小依次为: $D > A > C > B$,其中固液比影响最大,发酵时间影响最小。

响应面实验确定荷叶多糖发酵的最佳条件:发酵温度为27.47℃,发酵时间为47.51h,酵母添加量为2.61%,固液比为1:25.62(g/mL),在此条件下,多糖得率预计达到19.3%。为了便于实际操作,将实验条件调整为发酵温度27.6℃,发酵时间48h,酵母添加量2.6%,固液比1:26(g/mL),实际测得的多糖含量为19.3%,与理论预测值非常接近,这表明所建立的模型能够有效预测荷叶多糖的含量。

图2基于响应面法构建的三维曲面与二维等高线模型,直观反映了变量交互作用对荷叶多糖提取效率的影响机制。通过曲面坡度与等高线形貌特征分析可知:当响应曲面坡度较大,等高线呈现明显椭圆形时,表明对应变量间的交互效应较为显著。如图2所示,AD、BC及CD3组变量组合对多糖提取效率呈现显著性影响,而其余变量间的交互效应未达到统计学水平。其中,AD组曲面坡度更加陡峭,其等高线椭圆较其他组别更为突出,进一步验证了该变量组合在提取过程中的关键调控作用。

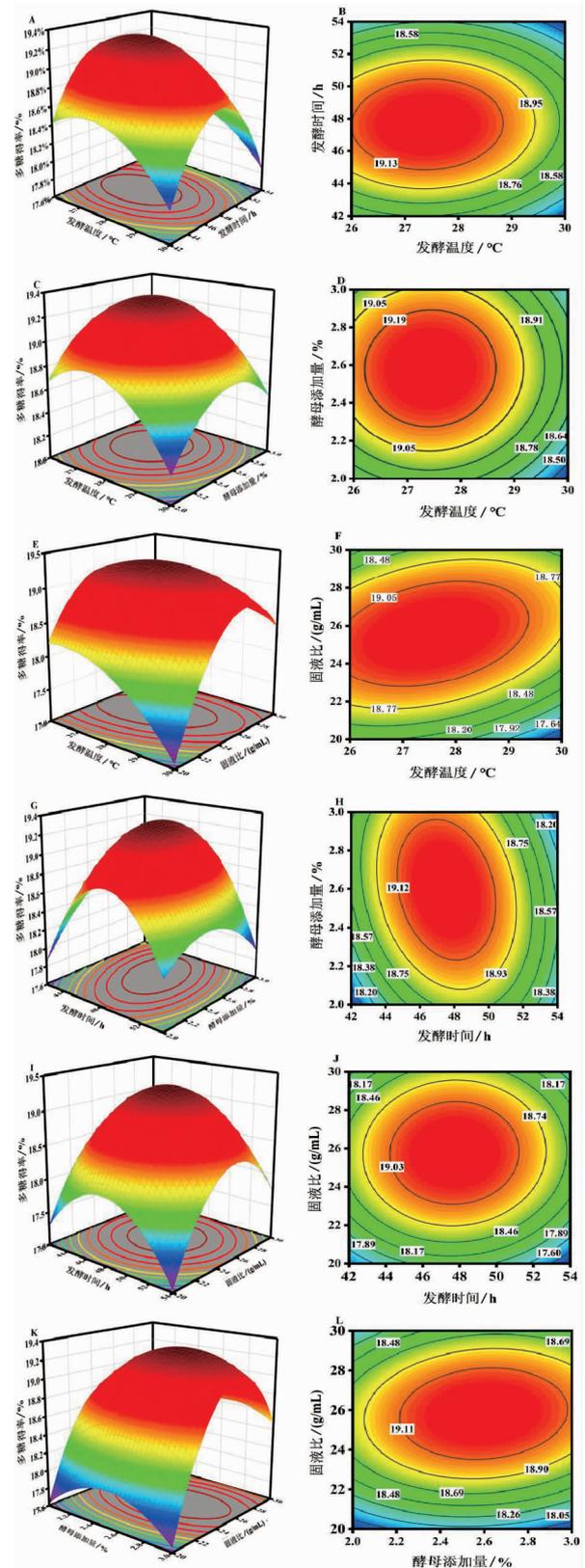
表3 响应面实验设计与结果

| 序号 | A 发酵温度/°C | B 发酵时间/h | C 酵母量/% | D 料液比/(mL/g) | Y 多糖得率/% |
|----|-----------|----------|---------|--------------|----------|
| 1 | 30 | 48 | 2.5 | 20 | 17.07 |
| 2 | 28 | 54 | 2.5 | 20 | 17.06 |
| 3 | 28 | 42 | 2 | 25 | 17.84 |
| 4 | 30 | 48 | 2 | 25 | 18.28 |
| 5 | 28 | 48 | 3 | 20 | 17.58 |
| 6 | 28 | 48 | 2.5 | 25 | 19.28 |
| 7 | 26 | 48 | 2 | 25 | 18.64 |
| 8 | 26 | 48 | 2.5 | 20 | 18.25 |
| 9 | 28 | 42 | 2.5 | 20 | 17.34 |
| 10 | 28 | 42 | 3 | 25 | 18.55 |
| 11 | 26 | 54 | 2.5 | 25 | 18.15 |
| 12 | 30 | 48 | 3 | 25 | 18.53 |
| 13 | 28 | 42 | 2.5 | 30 | 17.80 |
| 14 | 26 | 42 | 2.5 | 25 | 18.39 |
| 15 | 26 | 48 | 3 | 25 | 18.85 |
| 16 | 28 | 54 | 2 | 25 | 18.15 |
| 17 | 28 | 48 | 3 | 30 | 18.47 |
| 18 | 28 | 54 | 3 | 25 | 17.95 |
| 19 | 30 | 48 | 2.5 | 30 | 18.39 |
| 20 | 30 | 54 | 2.5 | 25 | 17.79 |
| 21 | 28 | 48 | 2 | 20 | 17.56 |
| 22 | 28 | 54 | 2.5 | 30 | 17.70 |
| 23 | 26 | 48 | 2.5 | 30 | 18.15 |
| 24 | 28 | 48 | 2.5 | 25 | 19.36 |
| 25 | 28 | 48 | 2.5 | 25 | 19.33 |
| 26 | 28 | 48 | 2 | 30 | 18.01 |
| 27 | 28 | 48 | 2.5 | 25 | 19.22 |
| 28 | 30 | 42 | 2.5 | 25 | 17.89 |
| 29 | 28 | 48 | 2.5 | 25 | 19.23 |

表4 方差分析结果

| 方差来源 | 平方和 | 自由度 | 方差 | F | P |
|----------------|--------|-----|--------|---------|---------|
| 模型 | 11.83 | 14 | 0.8448 | 283.95 | <0.0001 |
| A | 0.5125 | 1 | 0.5125 | 144.97 | <0.0001 |
| B | 0.0850 | 1 | 0.0850 | 24.05 | 0.0002 |
| C | 0.1752 | 1 | 0.1752 | 49.56 | <0.0001 |
| D | 1.12 | 1 | 1.12 | 315.75 | <0.0001 |
| AB | 0.0049 | 1 | 0.0049 | 1.39 | 0.2587 |
| AC | 0.0004 | 1 | 0.0004 | 0.1131 | 0.7416 |
| AD | 0.5041 | 1 | 0.5041 | 142.59 | <0.0001 |
| BC | 0.2070 | 1 | 0.2070 | 58.56 | <0.0001 |
| BD | 0.0081 | 1 | 0.0081 | 2.29 | 0.1524 |
| CD | 0.0484 | 1 | 0.0484 | 13.69 | 0.0024 |
| A ² | 0.8442 | 1 | 0.8442 | 238.78 | <0.0001 |
| B ² | 4.49 | 1 | 4.49 | 1270.06 | <0.0001 |
| C ² | 0.8267 | 1 | 0.8267 | 233.84 | <0.0001 |
| D ² | 6.30 | 1 | 6.30 | 1782.83 | <0.0001 |
| 残差 | 0.0495 | 14 | 0.0035 | | |
| 失拟项 | 0.0346 | 10 | 0.0035 | 0.9269 | 0.5829 |
| 净误差 | 0.0149 | 4 | 0.0037 | | |
| 总离差 | 11.88 | 28 | | | |

$R^2 = 0.9958, R^2 \text{Adj} = 0.9917; P < 0.05$ 表示影响显著, $P < 0.01$ 表示影响极显著。

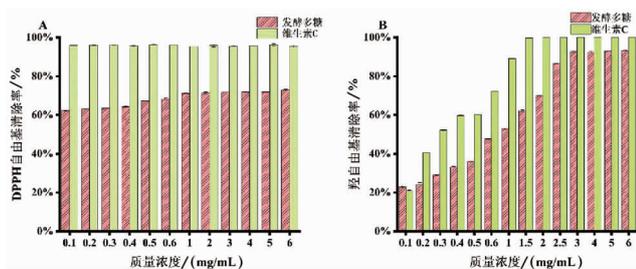


A. 发酵温度与发酵时间交互曲线图; B. 发酵温度与发酵时间交互等高线图; C. 发酵温度与酵母添加量交互曲线图; D. 发酵温度与酵母添加量交互等高线图; E. 发酵温度与固液比交互曲线图; F. 发酵温度与固液比交互等高线图; G. 发酵时间与酵母添加量交互曲线图; H. 发酵时间与酵母添加量交互等高线图; I. 发酵时间与固液比交互曲线图; J. 发酵时间与固液比交互等高线图; K. 酵母添加量与固液比交互曲线图; L. 酵母添加量与固液比交互等高线图。

图2 因素间交互作用的等高线图和响应面图

2.3 荷叶多糖抗氧化能力测定结果

将发酵的荷叶多糖配置成不同浓度的溶液,测定其 DPPH 自由基和 ·OH 清除能力,如图 3A 所示,在浓度 0~1mg/mL 时,随多糖浓度升高,对 DPPH 清除能力增强,在浓度为 2~6mg/mL 时,清除率基本不变。荷叶多糖对 DPPH 的清除率最大可达 73.3%。图 3B 所示,荷叶多糖对 ·OH 清除率呈现浓度依赖性,在浓度 0~3mg/mL 时,·OH 的清除率随多糖浓度增加而升高,在 4~6mg/mL 时,·OH 的清除率基本不变。荷叶多糖对 ·OH 的清除率最大可达 93.4%。



A. DPPH 自由基清除率;B. 羟自由基清除率。

图3 荷叶多糖的抗氧化活性

3 讨论

本文采用酵母菌发酵法提取荷叶多糖。通过对荷叶多糖得率的对比,进一步了解酵母菌发酵法提取多糖的作用机制。酵母菌发酵法提取的单因素(包括温度、时间、酵母添加量、固液比)显著影响多糖得率,但其影响顺序存在差异。发酵温度调控方面,当温度过低时,酵母菌的活性未能得到充分激发,其与荷叶粉末的反应不够充分,导致荷叶多糖的提取率较低;当温度过高时,酵母菌的活性受到影响,引发荷叶多糖的分子扩散效率降低,提取率也随之下降^[12]。发酵时间分析,在发酵初期,酵母菌营养物质充足,有利于多糖的产生,而发酵后期,代谢产物的积累和营养物质的减少,多糖的消耗速率超过了生成速率,进而导致多糖含量下降^[13]。酵母添加量分析,在发酵初期,酵母菌的活动促进了多糖的产生,但随着酵母菌数量的增加,营养物质的消耗速度加快,从而影响了多糖产量的进一步提升^[14]。固液比分析,提高固液比可以增加酵母菌与底物的接触面积,从而提高营养物质的利用率,促进酵母菌的生长和代谢,有利于多糖产量的提升。但当固液比继续增加时,溶液中的溶氧量会降低,这可能会影响酵母菌的生长,进而不利于多糖的产生^[15]。经过响应面实验优化,得到酵母菌发酵提取荷叶多糖的最佳工艺条件为:发酵温度

27.6℃,发酵时间 48h,酵母添加量 2.6%,料液比 1:26(g/mL),此条件下,多糖含量为 19.30%,提取率为 4.19%。与 Song 等^[5]水提法相比(荷叶多糖的提取率为 1.18%),该方法显著增加多糖提取率。

酵母菌发酵提取的荷叶多糖表现出显著的抗氧化活性,与邢颖等^[4]采用的水提法和超声法相比,其对 DPPH 自由基的清除率(73.3%)与 ·OH 的清除率(93.4%)提升显著,原因与在发酵过程产生多种酶,分解大分子蛋白或碳水化合物,生成低分子多肽和多糖,这些小分子物质更易与自由基反应,从而提高清除效率^[16]。

总之,响应面所优化的发酵工艺不仅提高了荷叶多糖的得率,而且增强了其抗氧化活性,为荷叶多糖的工业化生产提供了有价值的参考依据。但发酵过程中多糖分子构象尚未明晰,包括糖链分支度、分子量分布等结构与抗氧化活性的构效关系;各因素对多糖生物活性的影响机制缺乏系统解析,故需结合分子动力学模拟与多组学分析,深入探讨发酵影响的结构修饰路径及其活性调控方式。

参考文献:

- [1]汪文丽,曲晓莹,朱晓明,等. 金刚藤多糖的微波辅助提取及体外抗氧化、降血糖活性分析[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2024,38(1):11
- [2]ZHAO H K,WEI X Y,XIE Y M. Supercritical CO₂ extraction, structural analysis and bioactivity of polysaccharide from *Grifola frondosa*[J]. *J Food Compos Anal*,2021,102:104067
- [3]LIU G,ZHANG J,HOU T, et al. Extraction kinetics, physicochemical properties and immunomodulatory activity of the novel continuous phase transition extraction of polysaccharides from *Ganoderma lucidum*[J]. *Food Funct*,2021,12(20):9708
- [4]邢颖,景艳芳. 提取方法对荷叶多糖得率及抗氧化活性的影响[J]. 食品与机械,2020,36(6):166
- [5]SONG Y R,HAN A R,PARK S G, et al. Effect of enzyme-assisted extraction on the physicochemical properties and bioactive potential of lotus leaf polysaccharides[J]. *Int J Biol Macromol*,2020,153:169
- [6]隋志方,刘延奇,秦令祥. 复合酶协同超高压法提取黑木耳多糖的工艺优化[J]. 食品研究与开发,2021,42(24):107
- [7]FENG K L,HUANG L,WU D T, et al. Physicochemical properties and in vitro bioactivities of polysaccharides from lotus leaves extracted by different techniques and solvents[J]. *J Food Meas Charact*,2022,16(2):1583
- [8]高超,刘姝,高志贤,等. 酿酒酵母发酵白芨产水溶性多糖工艺优化及抗氧化活性研究[J]. 中国酿造,2024,43(4):166

(下转第 28 页)

引文格式:付晓俐,肖嘉琪,潘欣仪,等.基于网络药理学和细胞实验探究青藤碱抗衰老的作用机制[J].湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):17-22.

基于网络药理学和细胞实验探究青藤碱 抗衰老的作用机制*

付晓俐¹,肖嘉琪¹,潘欣仪¹,李朋坤²,全羽欣¹,包永芬³,瞿利花⁴,单士刚^{5**}

(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;
3.湖北科技学院附属第二医院;4.湖北科技学院医学部基础医学院;5.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 采用网络药理学和细胞实验探讨青藤碱(SIN)对D-半乳糖(D-gal)诱导巨噬细胞衰老的作用。方法 利用PubChem、SwissTargetPrediction、PharmMapper和GeneCards数据库获取SIN-衰老共同基因;通过DAVID数据库和微生物平台进行GO和KEGG通路富集分析;采用Cytoscape 3.10.2构建化合物-靶点网络,绘制蛋白互作(PPI)网络并获取核心基因。体外培养RAW 264.7细胞,将细胞分为对照组、D-gal衰老模型组和D-gal+SIN组。通过衰老相关 β -半乳糖苷酶染色评估SIN对RAW264.7细胞衰老的影响;通过Western blot检测p53蛋白、p-AKT1/AKT1蛋白表达变化。**结果** 富集分析共涉及914条信号通路及541种生物过程、144种分子功能、73种细胞组分,主要涉及癌症的发病途径与PI3K-AKT信号通路等SIN治疗衰老的关键通路。与正常对照组比较,衰老模型组的衰老相关 β -半乳糖苷酶染色阳性细胞比例、p53蛋白表达升高、p-AKT1/AKT1蛋白表达降低(P 均 <0.05);与衰老模型组比较,D-gal+SIN组的衰老相关 β -半乳糖苷酶染色阳性细胞比例降低、p53蛋白表达降低、p-AKT1/AKT1蛋白表达升高(P 均 <0.05)。**结论** SIN通过调控p-AKT1/AKT1信号通路延缓D-gal诱导的RAW 264.7巨噬细胞衰老。

关键词:RAW 264.7;衰老;青藤碱;网络药理学;D-半乳糖

中图分类号:R965

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0017-006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025050701



Investigating the Anti-Aging Mechanism of Sinomenine Using Network Pharmacology and Cell Experiments

FU Xiaoli, XIAO Jiaqi, SHAN Shigang, 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 sinomenine (SIN) on D-galactose-induced macrophage senescence by using network pharmacology and cell experiments. **Methods** Data sources such as PubChem, SwissTargetPrediction, PharmMapper, and GeneCards were used to obtain common genes related to sinomenine and senescence. GO and KEGG pathway enrichment analyses were performed using the DAVID database and the Microbial Information Platform. A compound-target network was constructed using Cytoscape 3.10.2, and a protein-protein interaction (PPI) network was plotted to identify core genes. RAW264.7 cells were cultured *in vitro* and divided into three groups: the control group, the D-galactose-induced senescence model group, and the D-galactose + sinomenine group. The effect of sinomenine on RAW264.7 cell senescence was evaluated by β -galactosidase staining associated with senescence, and Western blot was used to detect changes in p53 and p-AKT1/AKT1 protein expression. **Results** The enrichment analysis involved a total of 914 signaling pathways, 541 biological processes, 144 molecular functions, and 73 cellular components, mainly focusing on pathways related to cancer pathogenesis, and the PI3K-AKT signaling pathway in SIN therapy for aging. Compared with the normal control group, the proportion of β -galactosidase-positive cells and

* 基金项目:湖北科技学院糖尿病心脑血管病变湖北省重点实验室开放基金项目(2020TNB07)

** 通信作者, E-mail: ssgang121@163.com

the expression of p53 protein were increased, while the expression of p-AKT1/AKT1 protein was decreased in the senescence model group (all $P < 0.05$). Compared with the senescence model group, the proportion of β -galactosidase-positive cells and the expression of p53 protein were decreased, while the expression of p-AKT1/AKT1 protein was increased in the D-galactose + sinomenine group (all $P < 0.05$).

Conclusion Sinomenine can delay the senescence of RAW264.7 macrophages induced by D-galactose by regulating p-AKT1/AKT1 signaling pathway.

KEY WORDS: RAW 264.7; Aging; Sinomenine; Network pharmacology; D-galactose

衰老是一个复杂的生物体生理过程,是广泛疾病如癌症、糖尿病、心血管疾病、骨骼肌减少症以及众多神经退行性疾病一个公认的危险因素^[1]。它的特征有DNA损伤的积累、细胞衰老、线粒体功能障碍、端粒长度减少、细胞自噬、蛋白质平衡丧失、代谢失衡和干细胞衰竭等^[2-5]。同时,氧化应激和慢性炎症也是导致衰老的重要因素^[6-8]。此外,自噬的上调可以限制动物中与年龄相关疾病的发展,如阿尔茨海默病^[9-11]。

青藤碱(sinomenine, SIN)是防己科植物青藤的干燥藤茎中提取得到的生物碱成分,它可以抵御多种疾病,如炎症、免疫调节、癌症、心脏疾病和心律失常^[12-13]。SIN被发现能够增强大鼠髓核细胞自噬从而改善大鼠椎间盘退变^[14]。还有学者发现SIN具有戒毒、抗氧化等作用^[15-16]。其临床药物盐酸青藤碱显示出DPPH自由基清除能力以及抑菌与抗氧化活性^[17],这进一步提示了SIN在抗炎、抗氧化作用的同时,可能还具有抗衰老的潜在作用。因此,本次研究采用网络药理学和细胞实验探寻SIN抗衰老可能的药效和作用机理,为抗衰老领域的进一步发展提供更多的科学依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

小鼠巨噬细胞RAW 264.7细胞系购自中国科学院细胞库(上海);SIN(批号:S302249)购自阿拉丁控股集团有限公司;GIBCO胎牛血清(批号:10270106)购自武汉仁久生物科技有限公司;青霉素-链霉素混合溶液(批号:BL505A)购自北京兰杰柯科技有限公司;DMEM高糖基础培养基(批号:PM150210)购自武汉普诺赛生物科技有限公司;抗体 β -actin(货号:GB11001)购自武汉塞维尔生物科技有限公司;P53(货号:WL01919)抗体购于万类生物科技有限公司;AKT1、p-AKT1(货号2938S、9018S)购于美国Cell Signaling Technology公司;细胞衰老 β -半乳糖苷酶染色试剂盒(批号:C0602)购自碧云天生物技术有限公司;细胞增殖-毒性检测试剂盒CCK-8(批号:BS350B)购自北京兰杰柯科技有限公司;HRP标记山羊抗兔二抗

(货号:AS014)购于武汉爱博泰克生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 SIN与衰老相关基因作用靶点结果预测

通过SwissTargetPrediction(<https://swisstargetprediction.ch/>)、PharmMapper(<https://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)检索SIN的靶点,导入UniProt(<https://www.uniprot.org/>)数据库校准后,获得标准化的基因名称。

在GeneCards(<https://www.genecards.org/>)疾病数据库输入关键词“Aging”,经过UniProt(<https://www.uniprot.org/>)数据库校准后,得到衰老相关基因靶点信息。通过Venny2.1.0(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)在线绘图网站绘制药物成分靶点与衰老相关基因靶点的Venn图,最后得到交集基因。

1.2.2 蛋白互作(PPI)网络构建

SIN与衰老相关基因交集靶点导入STRING(<https://cn.string-db.org/>)数据库中,选中Multiple proteins,然后物种选择为Human sapiens,最后得到蛋白互作(PPI)网络关系图。在设置中选择隐藏没有与其他节点相连接的节点,下载TSV格式文件,再导入Cytoscape 3.10.2软件中,并以Degree值评价网络中节点的重要性,构建PPI网络关系图。并通过Centiscape 2.2插件对靶点进行筛选,以Degree、Betweenness、Closeness 3个阈值筛选出核心靶点,构建核心靶点的PPI网络关系图。

1.2.3 核心靶标的生物功能富集分析

在DAVID(<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库导入获取的药物与疾病的交集靶点,物种选择为Human sapiens,以显著性 $P < 0.05$ 为标准条件筛选出GO与KEGG中符合的富集结果,再通过微信(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)在线绘图网站中进行绘图,并对绘制出的GO功能和KEGG通路富集结果图进行分析。

1.2.4 药物-交集靶点-通路-疾病网络关系图

将药物与疾病的交集靶点导入Cytoscape 3.10.2(<http://www.cytoscape.org>)软件中绘制药物-交集靶点-通路-疾病网络关系图,网络中节点的重要性以度

值(degree)评价。

1.2.5 细胞培养

RAW 264.7 细胞在高糖 DMEM 溶液中培养,在含有 5% CO₂ 和 37℃ 环境下,额外添加 10% 胎牛血清(FBS)、100U/mL 青霉素和 100μg/mL 链霉素。以提供适宜的营养和防止污染。细胞培养基的更换周期设定为 1 次/2d,选取处在对数增长期的 RAW 264.7 细胞用于实验。

1.2.6 CCK-8 法检测细胞活力

取对数生长期的 RAW 264.7 细胞接种于 96 孔板中,接种的密度为 1 × 10⁴ 个/孔。接种后,孔板被置于含 5% CO₂ 和 37℃ 的恒温培养箱中进行孵育,孵育时长设定为 24h。孵育期满之后,通过显微镜观察确认细胞密度达到 60% ~ 70%,随后吸除培养液。在此基础上,每孔加入含不同浓度(25、50、100、125、150、175、200、250 μmol/L)的 SIN 培养基。每个梯度为一组,每组设置 6 个平行孔,并设置空白对照组,培养 48h 后每孔加入 10μL 含 10% CCK-8 的溶液,避光孵育 1h,使用酶标仪在 450nm 波长下测 OD 值。

1.2.7 RAW 264.7 细胞衰老模型建立

将 RAW 264.7 细胞予以分组,一组为对照组,余下造模组为一系列的 D-半乳糖浓度梯度(即 10、20、40、80、160mmol/L),除了对照组遵循常规的培养方法以外,其余造模分组分别给予上述相应浓度 D-半乳糖(D-gal)的完全培养基来完成诱导,并且建立衰老细胞模型,作用时间统一为 48h。造模结束,采用细胞衰老 β-半乳糖苷酶染色试剂盒进行衰老染色,验证细胞衰老模型的建立效果。

1.2.8 细胞衰老 β-半乳糖苷酶染色

根据 CCK-8 实验和衰老模型的结果选取分组,一组为对照组,另一组为 D-gal 衰老模型组,最后一组为 D-gal + SIN 组。正常对照组接受常规培养方式,另外两组则接受 50mmol/L D-gal 的完全培养基,构建衰老细胞模型。D-gal + SIN 组在造模同时给予 100μmol/L SIN 药液进行干预。所有组作用时间均为 48h。加入 1mL 含有 β-半乳糖苷酶的着色固定液,在室温条件下进行 15min 的细胞固定,待吸掉固定液后,移除固定液并以磷酸盐缓冲溶液(PBS)进行 3 次冲洗以清除残余固定液。完成上述步骤后,向每个样品孔补充 1mL 的染色工作液,并将样本置于 37℃ 的环境中进行孵化,时长为 24h。孵化完毕,借助倒置型显微镜进行成像,并运用 Image J 图像处理软件进行后续分析,以此来计量 β-半乳糖苷酶阳性衰老细胞的比例。

1.2.9 Western blot 检测 P53 蛋白表达^[18-19]

将细胞接种于 6 孔板中,按对照组、模型组、D-gal

+SIN 组顺序处理 48h,孵育后用 RAPI 裂解液裂解细胞,再用 BCA protein Quantification Kit 调整蛋白浓度一致,加入 5 倍 Loading Buffer 后,置于 98℃ 的金属浴煮沸 10min,配置合适比例的 SDS-PAGE 胶,将蛋白质上样并进行电泳,电泳结束后转移到 PVDF 膜上进行一抗和二抗孵育,最后用超敏化学发光显影剂和显影剂捕获图像,用 Image J 处理图像。

1.3 统计学方法

实验结果主要采用 Graphpad Prism 9.0 软件对样本进行数据分析,所有的数据都以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用单因素方差分析(ANOVA)来评估不同组之间的差异,所得 $P < 0.05$,即具有统计学意义。

2 结果

2.1 青藤碱与衰老的交集靶点筛选

通过 SwissTargetPrediction 平台预测出共 54 个靶点,应用 PharmMapper 数据库检索到 SIN 对应的靶点有 525 个,把获得的靶点统一导入 UniProt 数据库对蛋白进行标准基因名的转化,将靶点汇总去重后,得到 SIN 中共含有 533 个靶点。在 GeneCards 疾病数据库中搜索“衰老”,初步获取 34769 个相关的靶点基因,设置 Relevance score ≥ 5 为条件,筛选出共 1901 个与“衰老”密切相关的靶点基因。

通过 Venny 2.1.0 绘图网站将预测到的靶点基因做交集处理,收集到交集靶点共 192 个,绘制出 SIN 与衰老的交集靶点韦恩图,如图 1。

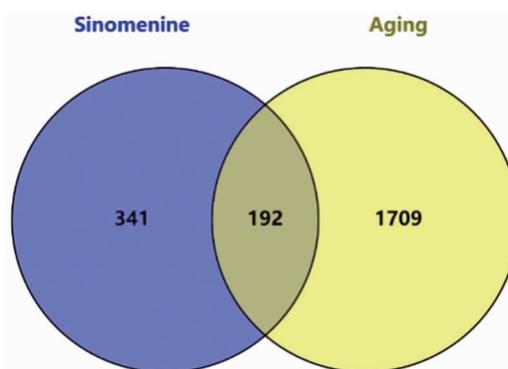
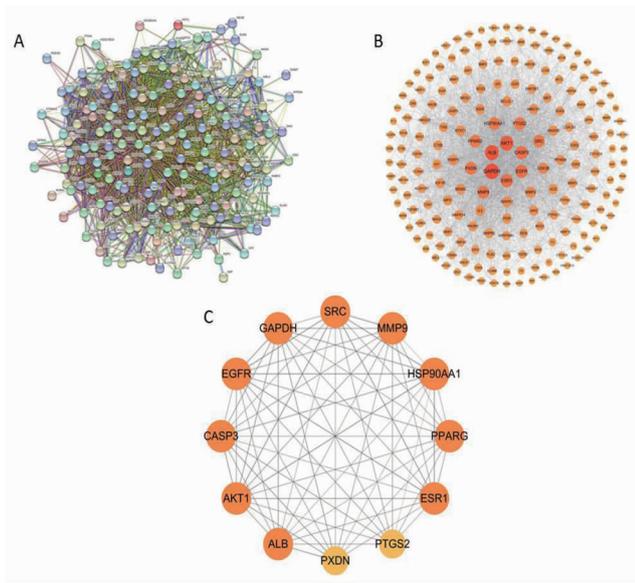


图 1 SIN 与衰老交集靶点韦恩图

2.2 SIN 与衰老共同靶点蛋白质互作网络(PPI)建立

将得到的 192 个交集靶点基因导入 STRING(<https://cn.string-db.org/>)数据库,构建蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络关系图,并导入 Cytoscape 软件构建 SIN 与衰老的共同靶点图见图 2。其中 GAPDH、SRC、

MMP9、PPARG、EGFR、CASP3、ESR1、AKT1、ALB、PTGS2、PXDN 等为核心靶点。



A. STRING 数据库构建蛋白与衰老共同靶点图;B. Cytoscape 数据库构建 SIN 与衰老共同靶点图;C. 核心靶点 PPI 网络关系图。

图 2 SIN 与衰老的共同靶点及核心靶点图

2.3 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

在 DAVID 数据库中导入 2.1 中获取的交集靶点,进行 GO 功能和 KEGG 通路富集,共得到 914 种富集条目,其中 BP 有 541 种结果,CC 有 73 种结果,MF 有 144 种结果,KEGG 通路有 156 种结果。以 $P < 0.05$ 为标准筛选出 GO 和 KEGG 中显著的富集结果,选取 BP、CC 与 MF 的前 10 个富集结果且在 KEGG 通路中挑选与疾病相关的 25 个富集结果,将其分别导入微生信在线绘图网站中进行绘制 GO 功能和 KEGG 通路富集结果气泡图(图 3)。

在图 3 中,GO 功能富集结果表明,生物过程(BP)中以细胞凋亡过程的负调控(negative regulation of apoptotic process)、对异生物刺激的反应(response to xenobiotic stimulus)等最为重要,细胞组成(CC)中以细胞外区域(extracellular region)、细胞外基质(extracellular exosome)与细胞膜(cytosol)等最为重要,在分子功能(MF)中以核受体活性(nuclear receptor activity)、酶结合(enzyme binding)等最为重要。KEGG 通路中挑选与疾病显著相关的前 5 个富集结果主要涉及的有癌症的发病途径(Pathways in cancer)、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的抗药性(EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance)与 PI3K-AKT 信号通路(PI3K-AKT signaling pathway)等,表明这些通路极有可能是青藤碱治疗衰老的关键通路。

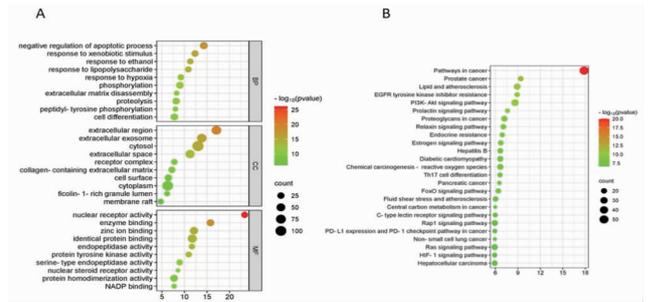
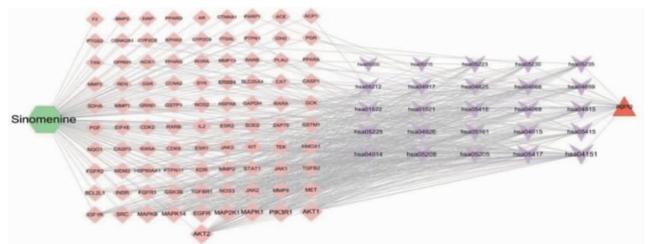


图 3 SIN 抗衰老靶点 GO 功能和 KEGG 通路富集结果分析图

2.4 构建“药物-交集靶点-通路-疾病”网络

借助 Cytoscape 3.7.2 软件构建“SIN-活性成分-抗衰老-作用靶标-信号通路”网络见图 4。

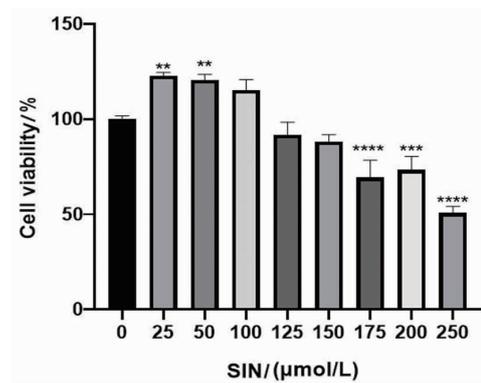


左侧绿色正六边形代表青藤碱,SIN 旁边的粉色菱形代表其所对应的靶点,右侧红色三角形代表疾病,其旁边的紫色 V 形代表通路。

图 4 药物-交集靶点-通路-疾病网络关系图

2.5 不同浓度 SIN 对 RAW264.7 细胞活力的影响

CCK-8 实验结果显示,当 SIN 作用时间为 48h 时,与对照组比较,25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ SIN 对细胞活力未产生明显毒性影响($P > 0.05$),当 SIN 浓度超过 100 $\mu\text{mol/L}$,对细胞活力有一定的毒性影响,特别是浓度达到 175 $\mu\text{mol/L}$ 时细胞活力明显下降($P < 0.0001$),见图 5。故根据 CCK-8 实验结果,并且结合文献^[20],选择对细胞活力影响不大的药物浓度。本研究把 RAW 264.7 细胞分为对照组、D-gal 衰老模型组、D-gal + 100 $\mu\text{mol/L}$ SIN。

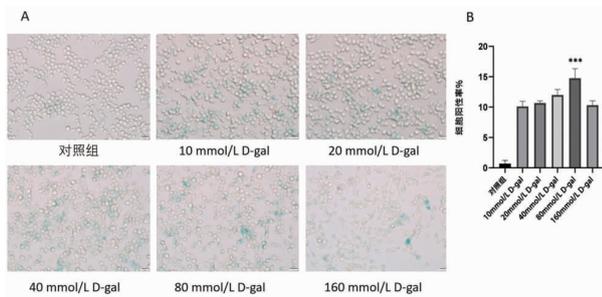


与对照组比较, * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$, *** $P < 0.0001$, $n = 3$ 。

图 5 不同浓度 SIN 对 RAW 264.7 细胞活力的影响

2.6 RAW 264.7 细胞衰老模型建立

由图 6 可知,对照组阳性衰老细胞(蓝绿色)数较少,与对照组相比,各造模组内蓝染的 β -半乳糖苷酶阳性衰老细胞均有不同程度的增加。其中,10、20、40mmol/L D-gal 造模组的阳性衰老细胞数相差不大,本研究最终选择 80mmol/L D-gal 进行造模。与对照组比较,80mmol/L D-gal 衰老模型组具有统计学差异 ($P < 0.001$)。

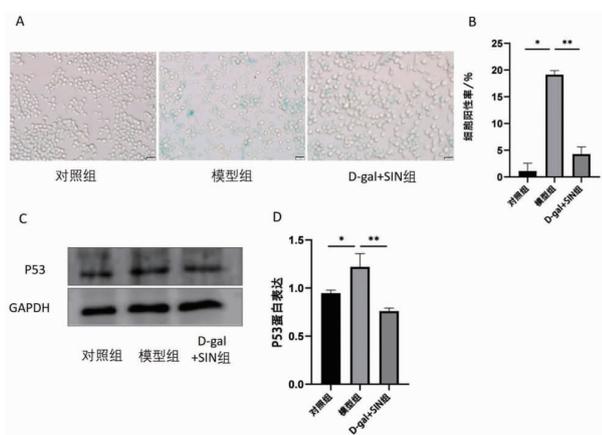


A. 各组的 D-半乳糖培养细胞 48h (标尺 100 μ m); B. 各组衰老相关 β -半乳糖苷酶染色的量化图(与空白对照组相比, ** $P < 0.001$, $n = 3$)。

图 6 不同浓度 D-gal 诱导 RAW264.7 细胞衰老相关 β -半乳糖苷酶染色阳性细胞比率的影响

2.7 SIN 对 RAW264.7 细胞衰老的影响

根据 CCK-8 实验结果和 RAW 264.7 细胞衰老模型结果选取 80mmol/L D-gal + 100 μ mol/L SIN 进行实验。由图 7A、B 可知, D-gal + SIN 组衰老细胞阳性率较模型组明显降低 ($P < 0.01$), 经过 Western blot 检测结果分析, 结果表明, 在衰老模型中, p53 蛋白的表达量相较于对照组出现了显著性增加 ($P < 0.05$); 与衰老模型组比较, 加入 100 μ mol/L SIN 干预后, p53 蛋白表达明显降低 ($P < 0.01$), 见图 7C、D。

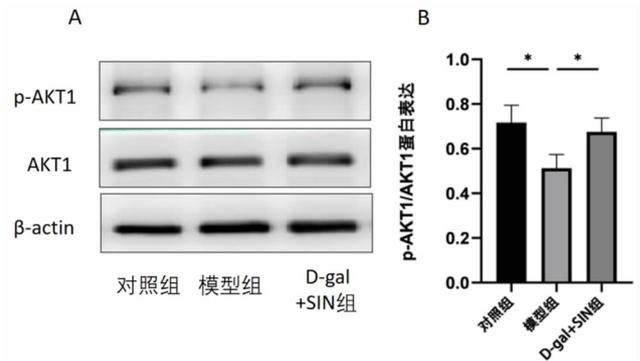


A. β -半乳糖苷酶染色(标尺 100 μ m); B. β -半乳糖苷酶染色的量化; C. P53 蛋白表达; D. P53 蛋白表达的量化; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, $n = 3$ 。

图 7 青藤碱对 β -半乳糖苷酶染色阳性细胞比率的影响和 P53 蛋白表达的影响

2.8 青藤碱对核心靶点 AKT1 的影响

经青藤碱与衰老网络药理学预测, 选取显著相关核心靶点进行 Western blot 检测。图 8 结果显示, 衰老模型相较于对照组, p-AKT1/AKT1 水平降低 ($P < 0.05$); 与衰老模型组比较, 加入 100 μ mol/L 青藤碱干预后, p-AKT1/AKT1 水平升高 ($P < 0.05$)。



A. RAW264.7 细胞 p-AKT1/AKT1 蛋白表达情况; B. RAW264.7 细胞 p-AKT1/AKT1 蛋白表达情况的量化图 (* $P < 0.05$; $n = 3$)。

图 8 青藤碱对 p-AKT1/AKT1 蛋白表达的影响

3 讨论

老龄化已经成为生命科学领域的一个突出问题, 并成为全球关注的焦点。到 2050 年, 全球 65 岁及以上人口预计将从 2022 年的 16 亿增加到 17.71 亿, 此外, 老年群体(即 65 岁以上人士)的人数预期将超越幼年群体(5 岁及以下儿童)的两倍余^[21]。而与衰老相关的疾病不仅给老年人和家庭, 而且给全社会带来身体、心理和经济负担, 影响着人类的健康和生活^[22]。衰老伴随长期累积的细胞和组织损伤, 总机体细胞的衰老水平被认为是人体衰老的基础^[23]。为了研究青藤碱对 RAW264.7 细胞衰老的影响, 本研究首先应用 CCK-8 法检测不同浓度青藤碱对细胞活力的影响, 根据结果选择 100 μ mol/L 青藤碱进行后续的实验。在后续实验中发现, 青藤碱能够使衰老相关染色阳性细胞比例以及衰老标志物 p53 蛋白表达水平降低, 这表明青藤碱能够对 D-gal 所诱导的 RAW264.7 细胞衰老起到延缓作用。

通过 PPI 网络分析, 筛选了 12 个核心靶点, 在这些靶点中, GAPDH、ALB、AKT1、CASP3、EGFR、ESR1 是 Degree 值最高的靶点。AKT1 又称 AKT 激酶, AKT1 作为一种多功能的信号分子, 在细胞的生存、衰老、代谢等方面起着重要的调控作用, 参与机体代谢、细胞自噬、细胞增殖、细胞凋亡等多种生物学效应, 最终促进或抑制细胞的衰老^[24]。AKT1 能够经由 PI3K-

AKT 信号传导通路参与到抗衰老的进程之中^[25]。PI3K-AKT 信号传导途径在细胞的生命活动中发挥着至关重要的作用,具备抑制细胞凋亡的显著能力,提高细胞的存活率,从而发挥抗衰老作用^[26]。本研究进一步结合 KEGG 富集结果分析发现。PI3K-AKT 信号通路在与疾病显著相关的前 5 个富集结果中。基于此,本研究选取该通路进行初步的细胞实验。验证发现,青藤碱能够使 p-AKT1/AKT1 蛋白表达升高。以上途径可能是青藤碱发挥抗衰老作用的主要途径。

综上所述,青藤碱可能通过核心靶点 AKT1、PI3K-AKT 信号通路,从而达到抗衰老的目的。但更深入的作用机制还需要进一步的实验验证和探讨。

参考文献:

- [1] RUSSO G L, SPAGNUOLO C, RUSSO M, et al. Mechanisms of aging and potential role of selected polyphenols in extending healthspan[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2020, 173:113719
- [2] FERRUCCI L, GONZALEZ-FREIRE M, FABBRI E, et al. Measuring biological aging in humans: a quest[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(2):e13080
- [3] DING X, MA X, MENG P, et al. Potential effects of traditional chinese medicine in anti-aging and aging-related diseases: current evidence and perspectives [J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2024, 19:681
- [4] PASCUAL-TORNER M, CARRERO D, PÉREZ-SILVA J G, et al. Comparative genomics of mortal and immortal cnidarians unveils novel keys behind rejuvenation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(36):e2118763119
- [5] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe [J]. *Cell*, 2023, 186(2):243
- [6] SALLAM N, LAHER I. Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:7239639
- [7] KIM S J, MILLER B, KUMAGAI H, et al. Mitochondrial-derived peptides in aging and age-related diseases [J]. *Geroscience*, 2021, 43(3):1113
- [8] VATIC M, VON HAEHLING S, EBNER N. Inflammatory biomarkers of frailty [J]. *Exp Gerontol*, 2020, 133:110858
- [9] ZHANG S Q, NIU Z, ANISIMOV A, et al. NR1D1 inhibition enhances autophagy and mitophagy in alzheimer's disease models [J]. *Aging Dis*, 2025, 14
- [10] DING H, ZHANG Q, YANG R, et al. Aberrant STING activation promotes macrophage senescence by suppressing autophagy in vascular aging from diabetes [J]. *iScience*, 2024, 28(1):111594
- [11] BONDY S C, WU M. The critical role of autophagy and phagocytosis in the aging brain [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 26(1):57
- [12] LI D, ZHONG Z, KO C N, et al. From mundane to classic: sinomenine as a multi-therapeutic agent [J]. *Br J Pharmacol*, 2025, 182(10):2159
- [13] 伍杰秀, 白莎莎, 谢冰冰, 等. 青藤碱对肺癌细胞 A549 中 COX2、 $\alpha 7nAChR$ 和 A2A 表达的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2017, 34(3):381
- [14] GAO Z, LIN Y, ZHANG P, et al. Sinomenine ameliorates intervertebral disc degeneration via inhibition of apoptosis and autophagy in vitro and in vivo [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9):5956
- [15] XIA B, LI Q, WU J, et al. Sinomenine confers protection against myocardial ischemia reperfusion injury by preventing oxidative stress, cellular apoptosis, and inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:922484
- [16] FAN H, SHU Q, GUAN X, et al. Sinomenine protects PC12 neuronal cells against H₂O₂-induced cytotoxicity and oxidative stress via a ROS-dependent up-regulation of endogenous antioxidant system [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(8):1387
- [17] 陈圆, 赵怡惠, 黄燕, 等. 盐酸青藤碱的抑菌与抗氧化的研究 [J]. *惠州学院学报*, 2018, 38(3):52
- [18] SHEN L, FAN L, LUO H, et al. Cow placenta extract ameliorates d-galactose-induced liver damage by regulating BAX/CASP3 and p53/p21/p16 pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 323:117685
- [19] HAŤ E, DIEUDONNÉ F X, SAIDAK Z, et al. N-cadherin/wnt interaction controls bone marrow mesenchymal cell fate and bone mass during aging [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(11):1765
- [20] WANG W, YANG X, CHEN Q, et al. Sinomenine attenuates septic-associated lung injury through the Nrf2-Keap1 and autophagy [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(2):259
- [21] RAHMAN S U, QADEER A, WU Z. Role and potential mechanisms of nicotinamide mononucleotide in aging [J]. *Aging Dis*, 2024, 15(2):565
- [22] CAMACHO-RUÍZ J, V A, RENDÓN-MACÍAS M E, et al. Cognitive function groups in older people and risk factors [J]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2024, 62(3):1
- [23] NEVES J, SOUSA-VICTOR P, JASPER H. Rejuvenating strategies for stem cell-based therapies in aging [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 20(2):161
- [24] LIU S, LIU S, WANG X, et al. The PI3K-Akt pathway inhibits senescence and promotes self-renewal of human skin-derived precursors in vitro [J]. *Aging Cell*, 2011, 10(4):661
- [25] BAO J, LIU B, WU C. Progress of anti-aging drugs targeting autophagy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1207:681
- [26] XU Z, ZHANG Z, ZHOU H, et al. Bazi bushen attenuates osteoporosis in SAMP6 mice by regulating PI3K-AKT and apoptosis pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(20):e70161

(收稿日期:2025-05-07)

引文格式:程文敬,万哲,管志威,等.刺梨不同药用部位乙醇提取物清除自由基的活性研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):23-28.

刺梨不同药用部位乙醇提取物清除自由基的活性研究*

程文敬¹,万哲¹,管志威²,宋琳²,董熙瑞²,王舒可²,莫启贵^{2**}

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

摘要:目的 研究刺梨不同药用部位乙醇提取物的清除自由基活性。方法 通过对刺梨不同部位乙醇提取物中总酚、总黄酮的含量进行测定,同时对其清除 DPPH、ABTS 以及 $\cdot\text{O}_2^-$ 的活性进行分析。结果 刺梨(果实)中,去籽刺梨(DR)总酚含量(234.17 ± 4.00) $\mu\text{g}/\text{mg}$ 显著高于其他部位($P < 0.05$)。而整果残渣(WRR)、去籽刺梨残渣(DRR)总黄酮含量分别为(21.05 ± 0.78) $\mu\text{g}/\text{mg}$ 、(24.42 ± 3.71) $\mu\text{g}/\text{mg}$,均显著高于果实其他部位。活性方面,刺梨整果(WR)与 DR 对 DPPH、ABTS 自由基清除活性显著优于果实其他部位($P < 0.05$),各个部位乙醇提取物 DPPH、ABTS 自由基清除活性与其总酚含量呈剂量依赖关系。而 $\cdot\text{O}_2^-$ 清除实验中 WR 与 DR 清除活性优于阳性药 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT) ($P < 0.05$)。结论 去籽刺梨(果肉)是果实包含总酚与发挥清除自由基活性的主要部位,可优先作为进一步研究刺梨抗氧化、抗炎等活性的药用部位。

关键词:刺梨;自由基清除活性;DPPH;ABTS; $\cdot\text{O}_2^-$

中图分类号:R932

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0023-006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025052310



Free Radical Scavenging Activity of Ethanol Extracts from Different Medicinal Parts of *Rosa roxburghii*

CHENG Wenjing, WAN Zhe, MO Qigui, et al

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

ABSTRACT: Objective To explore the free radical scavenging activity of ethanol extracts from different medicinal parts of *Rosa roxburghii*. **Methods** The total phenolic and total flavonoid contents in ethanol extracts from different parts of *R. roxburghii* were determined, and the scavenging activities against DPPH, ABTS, and $\cdot\text{O}_2^-$ were analyzed. **Results** In the fruit of *R. roxburghii*, the total phenolic content of seedless *R. roxburghii* (DR) (234.17 ± 4.00) $\mu\text{g}/\text{mg}$ was significantly higher than that of other parts ($P < 0.05$). The total flavonoid contents of whole fruit residue (WRR) and seedless *R. roxburghii* residue (DRR) were (21.05 ± 0.78) $\mu\text{g}/\text{mg}$ and (24.42 ± 3.71) $\mu\text{g}/\text{mg}$, respectively, which were significantly higher than those of other parts in the fruit. In terms of activity, the whole fruit (WR) and DR had significantly better scavenging activities against DPPH and ABTS free radicals than other parts of the fruit ($P < 0.05$). The scavenging activities of DPPH and ABTS free radicals of ethanol extracts from each part were in a dose-dependent relationship with their total phenolic contents. In the $\cdot\text{O}_2^-$ scavenging experiment, the scavenging activity of WR and DR was better than that of the positive drug butylated hydroxytoluene (BHT) ($P < 0.05$). **Conclusion** Seedless *R. roxburghii* (fruit flesh) is the main part of the fruit that contains total phenolic and has the ability to scavenge free radicals. It can be prioritized as a medicinal part for further research on the antioxidant and anti-inflammatory activities of *R. roxburghii*.

KEY WORDS: *Rosa roxburghii*; Free radical scavenging activity; DPPH; ABTS; $\cdot\text{O}_2^-$

自由基是一种带有未成对电子的基团,是由生命体在生命活动中产生的,对生命体的平衡发挥着十分重要的调节作用。人体内自由基是一种具有一定生

物功能的活性物质,但过多的自由基不仅会导致体内的脂质、蛋白质、核酸变性,同时还会使人体加速衰老,诱导心血管疾病、癌症、帕金森等疾病的发生,破

* 基金项目:湖北科技学院糖尿病心脑血管病变重点实验室糖尿病专项基金(2022TNB06);湖北科技学院校内博士科研启动项目(BK202332)

** 通信作者, E-mail: moqg2008@whu.edu.cn

坏生命健康^[1-2]。正常人体内有内源性自由基清除系统,但是当体内自由基过多时,内源性清除系统不能满足清除需要,这时就应服用外源性自由基清除药物来加以辅助,从而使体内的自由基达到平衡,减轻自由基对人体的损害^[1]。

刺梨为蔷薇科植物缙丝花(*Rosa roxburghii* Tratt)的果实,广泛生长在我国云贵川等省部分地区。刺梨作为药食两用植物,含有多种营养成分如:黄酮、多酚、多糖、三萜类、维生素C以及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等^[3-4],这些营养物质都具有较强的抗氧化活性^[5-7]。研究^[8-9]显示刺梨可以抑制氧化应激损伤的相关基因的表达,同时刺梨中富含的黄酮类物质能够调节SOD活性、降低脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,从而减轻氧化应激带来的损伤。刺梨乙醇提取物各萃取部位中抗氧化活性以刺梨总酚最为显著^[10],在刺梨茶中发现总黄酮也具有较好的自由基清除能力,特别是对于1,1'-二苯基-2-三硝基苯(DPPH)自由基效果良好^[11]。刺梨黄酮和总酚对超氧阴离子($\cdot O_2^-$)自由基和DPPH自由基等均表现出良好的清除作用^[5]。但刺梨果肉、刺梨籽、刺梨果渣等各个部位的抗氧化成分含量以及清除自由基活性的比较还未见报道。本文以刺梨果肉及其残渣、刺梨籽、刺梨整果残渣为原料,横向比较刺梨整果以及刺梨叶(蔷薇科植物缙丝花的叶子)的有效成分及其清除自由基[DPPH、2,2'-联氮双(3-乙基-苯并噻唑啉-6-磺酸)二铵盐(ABTS)以及 $\cdot O_2^-$]活性,以期将来利用刺梨乙醇提取物抗氧化、抗炎等活性进行深入研究需要选择合适的药用部位时提供数据基础。

1 材料与方法

1.1 仪器及试剂

减压真空干燥箱(DZF-6050,上海博讯实业有限公司);水浴锅(HH-4,常州华普达教学仪器有限公司);旋转蒸发器(N-1300,上海爱朗仪器有限公司);超声波清洗仪(SB-5200,宁波新芝生物科技股份有限公司);紫外-可见光光度计(Cary,美国Agilent Technologies公司);超纯水仪(RODI,上海和泰仪器有限公司)。

没食子酸(gallic acid, GA,批号H2203378)、芦丁(rutin, RU,批号J2225643)、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(butylated hydroxytoluene, BHT,批号G2205111)、ABTS(批号B2308193),均购自上海阿拉丁生化科技有限公司;Folin-crocalteu溶液购自Sigma公司;DPPH

(批号C15006562)购自上海麦克林生化科技有限公司;维生素C(Vc)购自源叶公司;无水碳酸钠、三氯化铝、过硫酸钾、盐酸、无水乙醇及其他化学试剂均为分析纯,实验用水为去离子水。

1.2 方法

1.2.1 样品制备

新鲜刺梨及新鲜刺梨叶于2022年9月采自贵州省湄潭县抄乐镇落花屯村(E107.5624°, N29.6653°),经药学院莫启贵博士鉴定为蔷薇科植物缙丝花*R. roxburghii* Tratt的果实和叶子。首先,将一部分新鲜刺梨用榨汁机榨汁,去除汁液,得到整果残渣;将另一部分新鲜刺梨剖开,分离果肉和籽,分别得到去籽刺梨和刺梨籽。将去籽刺梨榨汁,去除汁液,得到去籽刺梨残渣。然后将刺梨整果、去籽刺梨、整果残渣、去籽刺梨残渣、刺梨籽以及刺梨叶放入烘干机中干燥。将以上干燥的材料粉碎、过筛(200目),随后分别称取一定量的粉末,加入10倍体积的乙醇(浓度为75%, V/V),在室温条件下浸泡半小时,随后超声(25KHz)提取15min,过滤,重复两次,合并滤液。将滤液旋干分别获得刺梨整果乙醇提取物(WR)、去籽刺梨乙醇提取物(DR)、整果残渣乙醇提取物(WRR)、去籽刺梨残渣乙醇提取物(DRR)、刺梨籽乙醇提取物(RS)、刺梨叶乙醇提取物(RL)六种样品,放入-20℃保存以供后续试验使用。

1.2.2 总酚含量的测定

总酚(total phenols)含量测定参考福林-西奥卡特法(folin-ciocalteu assay)^[12]。取0.1mL样品溶液(浓度配制为1.0mg/mL左右),分别加入2.5mL Folin-Ciocalteu溶液(原液稀释5倍),2.0mL Na₂CO₃溶液(7.5%, W/V),摇匀混合,然后置于40℃水浴锅中充分反应30min,在波长760nm处测定紫外吸光度值。以没食子酸为对照品,实验重复3次,结果以没食子酸μg/mg提取物表示。

1.2.3 总黄酮含量的测定

总黄酮(total flavonoid)含量测定参考Ismail等的方法^[12]。取2mL样品溶液(浓度配制为1.0mg/mL左右),加入等体积的AlCl₃(5%, W/V)均匀混合,室温下避光静置10min,在波长435nm处测定紫外吸光度值。以芦丁为对照品,实验重复3次,结果以芦丁μg/mg提取物表示。

1.2.4 DPPH自由基清除率的测定

分别取0.3mL不同浓度(0.00、0.01、0.04、0.10、0.20、0.40、1.00mg/mL)的样品溶液,加入2.7mL DPPH溶液(0.2mmol/L, 95%乙醇溶解),充分混匀,避光静置30min使其充分反应,之后在517nm处测定其

吸光度^[13]。以75%乙醇溶液为空白对照,以Vc、BHT做阳性对照,实验重复3次。清除率计算公式如下:

$$\text{清除率}(\%) = \frac{A_0 - A_i}{A_0} \times 100\% \quad \text{①}$$

其中: A_0 为空白对照的吸光度; A_i 为样品溶液的吸光度。

1.2.5 ABTS 自由基清除率的测定

将7mmol/L ABTS溶液与2.45mmol/L过硫酸钾溶液按1:1(V/V)混合,在室温避光条件下静置16h形成ABTS自由基储备液。储备液用乙醇溶液(75%,V/V)稀释,使其在734nm处吸光值稳定在(0.700±0.005),获得ABTS反应液。分别取0.3mL以上不同浓度(0.000、0.001、0.004、0.010、0.020、0.040、0.100mg/mL)的样品溶液,2.7mL ABTS反应液,充分混匀,在30℃充分反应30min后,于734nm波长处测定其吸光度值^[14]。以75%乙醇溶液为空白对照,以Vc、BHT做阳性对照,实验重复3次。清除率计算公式见①。

1.2.6 超氧阴离子清除能力的测定

利用10mmol/L盐酸溶液配制成45mmol/L的邻苯三酚溶液。取待测样品溶液0.3mL(400μg/mL),加入到2.7mL的Tris-HCL缓冲溶液(50mmol/L,pH=8.2)中,充分混匀,放入25℃水浴10min,加入6μL邻苯三酚溶液后,立即放入紫外-可见分光光度计中,以加入邻苯三酚的瞬间开始计时,测定0~360s在325nm波长处的吸光度,每隔30s记数1次^[15-16]。以75%乙醇溶液为空白对照,以Vc、BHT做阳性对照,实验重复3次。清除·O₂⁻自由基的活性用线性回归方程的斜率表示。

1.3 统计学方法

采用IBM SPSS Statistics 20对六种乙醇提取物的总酚、总黄酮含量以及DPPH、ABTS、·O₂⁻清除活性结果进行分析。利用单因素方差分析以及最小显著性差异(LSD)检验进行统计学分析,结果以P<0.05为具有显著性差异。

2 结果

2.1 总酚含量的测定

以没食子酸为标准品绘制标准曲线,线性良好($y=0.0023x-0.0221, R^2=0.9993$),线性范围为0~500μg/mL。通过对刺梨不同部位乙醇提取物的总酚含量(以没食子酸当量表示)进行测定,结果见表1。其中RL总酚含量(260.04μg/mg)显著高于其他提取物(P<0.05);刺梨(果实)中,DR总酚含量显著高于

其他部位提取物(P<0.05);WRR与RS总酚含量较低,两者之间无显著性差异(P>0.05);将(WR、DR)与(WRR、DRR)两两比较,前者总酚含量显著高于后者(P<0.05),说明刺梨籽总酚含量较低。另外,将整果(WR)与其残渣(WRR)、果肉(DR)与其残渣(DRR)的总酚含量两两比较,说明榨汁后汁液带走将近50%的总酚含量。

2.2 总黄酮含量的测定

以芦丁为标准品绘制标准曲线,线性良好($y=0.0074x+0.0036, R^2=0.9999$),线性范围为0~100μg/mL。通过对刺梨不同部位乙醇提取物的总黄酮含量(以芦丁当量表示)进行测定,结果见表1。其中RL含量最高达到73.84μg/mg,与其他五种样品相比较(P<0.05)具有显著性差异,WR中含量最低。WRR与DRR含量均达到20μg/mg以上,显著高于WR、DR(P<0.05),其原因可能是WR与DR中含有刺梨汁,从而影响总黄酮的百分含量。另外,将WR与WRR、DR与DRR的总黄酮含量两两比较,残渣的总黄酮含量都显著大于榨汁前的样本(P<0.05),说明刺梨残渣是含有总黄酮的主要部位。

表1 刺梨不同药用部位醇提取物中总酚、总黄酮含量($n=3, \bar{x} \pm s, \mu\text{g}/\text{mg}$)

| 样品 | 总酚(μg 没食子酸/mg) | 总黄酮(μg 芦丁/mg) |
|-----|-----------------------------|---------------------------|
| DRR | 126.13 ± 1.51 ^a | 24.42 ± 3.71 ^a |
| WR | 182.07 ± 2.39 ^b | 5.68 ± 0.08 ^b |
| RL | 260.04 ± 6.49 ^c | 73.84 ± 0.54 ^c |
| RS | 93.96 ± 5.98 ^{ad} | 7.44 ± 2.54 ^b |
| WRR | 91.20 ± 4.29 ^d | 21.05 ± 0.78 ^a |
| DR | 234.17 ± 4.00 ^{ce} | 10.86 ± 0.72 ^d |

小写字母为各组组间差异分析,相同字母组间无显著差异(P>0.05),不同字母组间有显著差异(P<0.05)。

2.3 DPPH 自由基清除率的测定

不同药用部位乙醇提取物对DPPH自由基的清除率如图1所示,在0~100μg/mL浓度范围内,DPPH自由基清除率与样品浓度呈正相关。其中在100μg/mL处,RL清除能力达到了89.25%,RS清除能力最弱,仅为23.46%,六种样品均对DPPH自由基具有一定的清除能力。清除率IC₅₀如表2所示,其中WR与DR无显著性差异(P>0.05)。RL清除能力最强,WR与DR对DPPH自由基清除能力优于WRR与DRR(P<0.05)。文献研究表明,总酚和总黄酮是刺梨乙醇提取物发挥抗氧化作用的活性成分^[17],本文结果显示各个部位乙醇提取物DPPH自由基清除活

性与其总酚含量呈剂量依赖关系,与其总黄酮含量则无剂量依赖性,说明总酚是各个部位发挥 DPPH 自由基清除活性的主要活性成分。

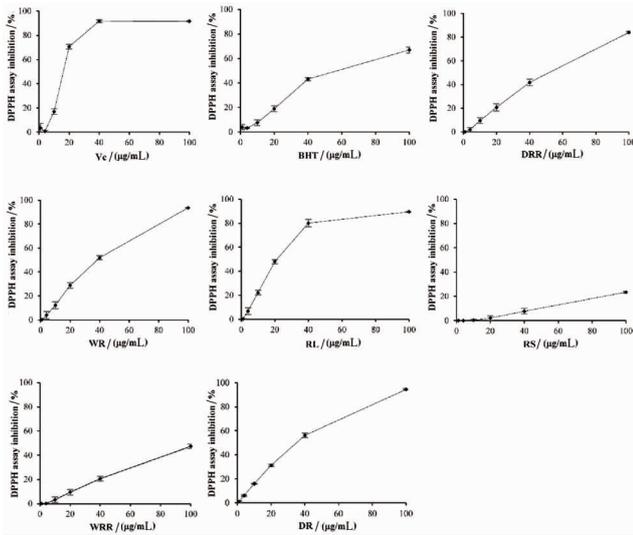


图1 刺梨不同药用部位乙醇提取物对 DPPH 自由基的清除率

2.4 ABTS 自由基清除率的测定

不同药用部位乙醇提取物对 ABTS 自由基的清除率如图 2 所示,随着样品浓度的不断增加,其对 ABTS 自由基清除率也逐渐增强。结果表明在 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,RL 对 ABTS 清除率最高,RS 对 ABTS 自由基清除率最低。6 种样品均表现出对 ABTS 自由基的清除活性。清除率 IC_{50} 值如表 2 所示,可以看出,RL、DR 与 WR 对 ABTS 自由基清除能力较好,且三种样品与 Vc、BHT 相比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。RS 的清除能力最弱,可能是导致 DR 自由基清除活性在绝对值上略高于 WR 的主要原因 ($P > 0.05$)。结果表明刺梨叶乙醇提取物与刺梨果实中果肉部分 (WR 和 DR) 的乙醇提取物具有良好的 ABTS 自由基清除能力。

表 2 刺梨不同药用部位醇提取物清除 DPPH、ABTS 的 IC_{50} ($n=3, \bar{x} \pm s, \mu\text{g}/\text{mL}$)

| 样品 | DPPH | ABTS |
|-----|--------------------------------|--------------------------------|
| Vc | 15.93 \pm 0.18 ^a | 2.05 \pm 0.02 ^a |
| BHT | 66.11 \pm 3.03 ^b | 2.12 \pm 0.09 ^a |
| DRR | 54.79 \pm 2.74 ^c | 9.63 \pm 0.05 ^{bc} |
| WR | 42.79 \pm 1.76 ^d | 7.27 \pm 0.15 ^{ab} |
| RL | 23.26 \pm 1.07 ^e | 3.17 \pm 0.12 ^{ab} |
| RS | 200.06 \pm 6.68 ^f | 33.50 \pm 10.73 ^c |
| WRR | 105.21 \pm 3.77 ^e | 13.99 \pm 0.57 ^{dc} |
| DR | 37.51 \pm 1.61 ^d | 4.57 \pm 0.08 ^a |

小写字母为各组组间差异分析,相同字母组间无显著差异 ($P > 0.05$),不同字母组间有显著差异 ($P < 0.05$)。

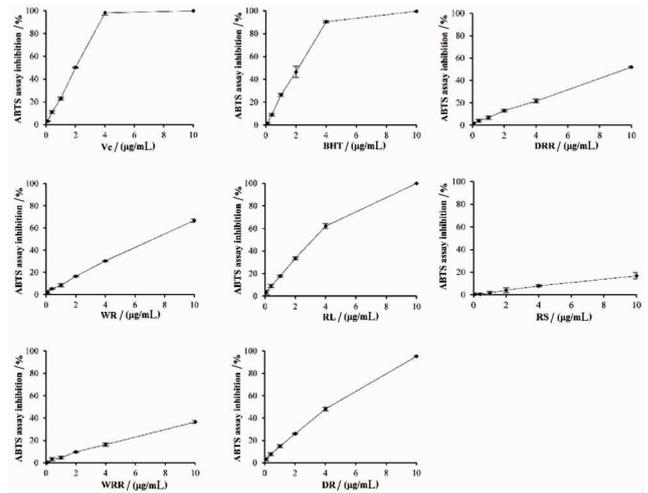


图2 刺梨不同药用部位乙醇提取物对 ABTS 自由基的清除率

2.5 超氧阴离子清除能力的测定

刺梨不同药用部位乙醇提取物清除 $\cdot\text{O}_2^-$ 自由基活性用斜率 (Kb value) 表示,实验结果如表 3 所示。结果显示:阳性对照 Vc 活性远高于其它样品 ($P < 0.05$)。果实中 DR 对 $\cdot\text{O}_2^-$ 自由基清除活性最高,WR 次之,显著高于阳性对照 BHT ($P < 0.05$)。

表 3 刺梨不同药用部位乙醇提取物清除 $\cdot\text{O}_2^-$ 自由基活性 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

| 样品 | Kb value ($1 \times 10^{-4} \text{A/s}$) $\cdot\text{O}_2^-$ |
|-------|--|
| Blank | 10.49 \pm 0.33 ^a |
| Vc | 0.00 \pm 0.00 ^b |
| BHT | 10.20 \pm 0.38 ^{ag} |
| DRR | 10.47 \pm 0.21 ^a |
| WR | 7.99 \pm 0.08 ^c |
| RL | 10.23 \pm 0.12 ^{ab} |
| RS | 9.96 \pm 0.17 ^{dgh} |
| WRR | 10.08 \pm 0.14 ^{egh} |
| DR | 7.34 \pm 0.24 ^f |

小写字母为各组组间差异分析,相同字母组间无显著差异 ($P > 0.05$),不同字母组间有显著差异 ($P < 0.05$)。

3 讨论

体内自由基过载导致的慢性疾病损害人类健康,加快衰老过程,使人们的生活质量直线下降,清除体内过量的自由基可以使体内的氧化应激得到改善,减少疾病的发生,延缓人类衰老。本文研究刺梨不同药用部位乙醇提取物的自由基清除活性及其主要物质的含量,以期后续选择合适的刺梨部位进行研究时提供基础数据支撑。

研究显示,刺梨干粉乙醇提取物中总酚含量为

(102.66 ± 1.28) $\mu\text{g}/\text{mg}$ ^[18], 刺梨中总黄酮含量可达到 5.981 ~ 12.895 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 是柑橘的 120 ~ 360 倍, 银杏的 11 ~ 12 倍^[19], 而在刺梨果渣之中总黄酮可高达 27.311 $\mu\text{g}/\text{mg}$ ^[20]。在刺梨乙醇提取物之中活性成分以总酚、总黄酮含量最高, 并且刺梨乙醇提取物对 DPPH、ABTS 自由基清除效果最为显著^[17]。本文结果显示 DR 中总酚含量显著高于其他部位 ($P < 0.05$)。果肉部位 (WR、DR) 总酚含量显著高于相应残渣 (WRR、DRR) ($P < 0.05$), 说明果肉部位是刺梨包含总酚的主要部位。在总黄酮上 WRR 与 DRR 含量较高, 两者之间无显著性差异 ($P > 0.05$), 但却显著高于 WR 与 DR ($P < 0.05$)。表明刺梨总黄酮含量在刺梨果渣中显著高于刺梨果实, 所以后续在刺梨总黄酮的研究中可以选择刺梨果渣为原料, 而对于总酚的研究优先选择刺梨果肉。

刺梨果实及其各个部位展现了较好的清除自由基活性, 除了刺梨籽外, 各个部位都展现出比马奇果以及猕猴桃更好的 DPPH 或 ABTS 清除活性^[21-22]。本文结果显示, WR 与 DR 的 DPPH 或 ABTS 清除活性显著高于刺梨果实其他部位 ($P < 0.05$)。而超氧阴离子自由基清除实验发现, 除 WR 与 DR 对自由基清除效果较好以外, 其余样品与阳性药 BHT 相当 ($P > 0.05$)。结合总酚含量与自由基清除活性结果, 表明各个部位乙醇提取物自由基清除活性与其总酚含量呈剂量依赖关系。

本文结果表明, 刺梨果实部位乙醇提取物具有良好的自由基清除能力, 可以用于自由基清除剂及抗氧化产品的开发, 去除其味道缺点, 突出其功效优点, 将促使人们接受刺梨产品。另外, 在榨汁、酿酒等传统的刺梨开发工艺过程中, 刺梨残渣多被丢弃, 本实验表明刺梨残渣是含黄酮的主要部位, 具有一定的利用价值。此外刺梨叶在刺梨产品的开发中常常被忽视, 本文结果显示刺梨叶总酚、总黄酮含量都显著高于刺梨果实各个部位, 但刺梨叶在资源量上远不如刺梨果实, 且采收刺梨叶会影响整个植株的生长, 刺梨叶上述短板限制了刺梨叶大规模的利用和产品开发, 转而向刺梨叶茶叶等地区特色产品方向发展。

总之, 通过研究刺梨各药用部位乙醇提取物有效成分含量, 并进行自由基清除活性的对比, 发现刺梨果肉总酚含量以及清除自由基能力显著高于果实其他部位。而刺梨果渣总黄酮含量明显高于刺梨果实其他部位, 在资源可持续利用上展现了良好的价值。此研究表明刺梨果肉可优先作为进一步研究刺梨抗氧化、抗炎等活性的药用部位。

参考文献:

- [1] 官春宇, 邢悦, 刘羽婷, 等. 玉米须抗氧化物质乙醇提取工艺及清除自由基活性[J]. 食品工业, 2021, 42(2): 143
- [2] 刘茜. 蒲桃花提取物清除自由基活性研究[J]. 梧州学院学报, 2021, 31(3): 8
- [3] LI H, FANG W Y, WANG Z. Physicochemical, biological properties, and flavour profile of *Rosa roxburghii* Tratt, *Pyracantha fortuneana*, *Rosa laevigata* Michx fruits: a comprehensive review[J]. Food Chem, 2022, 336: 130509
- [4] 范春雪, 邓玉林, 张亚玺, 等. 刺梨药物活性研究进展[J]. 生命科学仪器, 2021, 19(2): 14
- [5] ZENG F F, GE Z W, LIMWACHIRANON J, et al. Antioxidant and tyrosinase inhibitory activity of *Rosa roxburghii* fruit and identification of main bioactive phytochemicals by UPLC-Triple-TOF/MS[J]. Int Food Sci Tech, 2017, 52: 897
- [6] CHEN K J, KAN J Q. Ultrasound-assisted extraction, characterization, and antioxidant activity *in vitro* and *in vivo* of polysaccharides from chestnut rose (*Rosa roxburghii* Tratt) fruit[J]. J Food Sci Technol, 2018, 55(03): 1083
- [7] HUANG D S, LI C, CHEN Q, et al. Identification of polyphenols from *Rosa roxburghii* Tratt pomace and evaluation of *in vitro* and *in vivo* antioxidant activity[J]. Food Chem, 2022, 377: 131922
- [8] YANG S, HUANG X, ZHOU N, et al. RNA-Seq analysis of protection against chronic alcohol liver injury by *Rosa roxburghii* fruit juice (Cili) in mice[J]. Nutrients, 2022, 14(9): 1974
- [9] ZHAN J, LIU M, PAN L, et al. Oxidative stress and TGF- β 1/smads signaling are involved in *Rosa roxburghii* fruit extract alleviating renal fibrosis[J]. Evid-Based Compl Alt, 2019(1): 4946580
- [10] 吴红, 罗忠圣, 罗宗乾, 等. 贵州十七个产地刺梨抗氧化活性及抗氧化物质分析[J]. 北方园艺, 2023(20): 94
- [11] 周艺, 郭建军, 郁建平. 刺梨茶总黄酮的提取工艺的建及其抗氧化活性[J]. 生物资源, 2017, 39(2): 135
- [12] ISMAIL H I, CHAN K W, MARIOD A A, et al. Phenolic content and antioxidant activity of cantaloupe (*Cucumis melo*) methanolic extracts[J]. Food Chem, 2010, 119: 643
- [13] BARROS L, FALCÃO S, BAPTISTA P, et al. Antioxidant activity of *Agaricus sp.* mushrooms by chemical, biochemical and electrochemical assays[J]. Food Chem, 2008, 111(1): 61
- [14] ZHOU G, CHEN Y X, LIU S, et al. *In vitro* and *in vivo* hepatoprotective and antioxidant activity of ethanolic extract from *Meconopsis integrifolia* (Maxim.) Franch[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(2): 664
- [15] LI X C. Improved pyrogallol autoxidation method: a reliable

- and cheap superoxide-scavenging assay suitable for all antioxidants[J]. *J Agr Food Chem*,2012,60(25):6418
- [16] TROTT O, OLSON A J. Autodock vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading[J]. *J Comput Chem*,2010,31(2):455
- [17] 刘祺琦,张明,林晓丹,等. 刺梨化学成分、药理作用与应用的研究进展[J]. *现代中药研究与实践*,2025,39(2):90
- [18] 穆兴燕,吴胜,郭银萍,等. 不同溶剂提取对刺梨物质含量变化及抗氧化活性的影响[J]. *食品研究与开发*,2023,44(17):68
- [19] XU P, ZHANG W B, CAI X H, et al. Flavonoids of *Rosa roxburghii* Tratt act as radioprotectors[J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2014, 15(19):8171
- [20] 周禹佳,樊卫国. 刺梨果渣的营养、保健成分及利用价值评价[J]. *食品与发酵工业*,2021,47(7):217
- [21] ZHOU G, CHEN L, SUN Q, et al. Maqui berry exhibited therapeutic effects against DSS-induced ulcerative colitis in C57BL/6 mice[J]. *Food Funct*,2019,10(10):6655
- [22] FIORENTINO A, D' ABROSCA B, PACIFICO S, et al. Identification and assessment of antioxidant capacity of phytochemicals from kiwi fruits[J]. *J Agric Food Chem*,2009,57(10):4148
- (收稿日期:2025-05-23)

(上接第16页)

- [9] CHEN Q, WANG R, WANG Y, et al. Characterization and antioxidant activity of wheat bran polysaccharides modified by *saccharomyces cerevisiae* and *bacillus subtilis* fermentation[J]. *J Cereal Sci*,2021,97:103157
- [10] CHENG S, HE F, FU L, et al. Polysaccharide from *rubescens*: extraction, optimization, characterization and antioxidant activities[J]. *RSC Adv*,2021,11(31):18974
- [11] ZHANG W, DUAN W, HUANG G, et al. Ultrasonic-assisted extraction, analysis and properties of mung bean peel polysaccharide[J]. *Ultrason Sonochem*,2023,98:106487
- [12] 黄远鹏,岳洋洋,王燕燕,等. 植物乳杆菌 R3 与酿酒酵母菌 JY2 协同发酵对枸杞酒的影响及工艺优化[J]. *安徽农业大学学报*,2025,52(1):143
- [13] TAO A, FENG X, SHENG Y, et al. Optimization of the artemisia polysaccharide fermentation process by *aspergillus niger* [J]. *Front Nutr*,2022,9:842766
- [14] ZHANG W, DUAN W, HUANG G, et al. Ultrasonic-assisted extraction, analysis and properties of mung bean peel polysaccharide[J]. *Ultrason Sonochem*,2023,98:106487
- [15] 王艳领,余磊,田春美. 芽孢杆菌发酵法提取铁皮石斛多糖、多肽及其抗氧化活性分析[J]. *食品安全质量检测学报*,2024,15(2):218
- [16] PI X, FU G, YANG Y, et al. Changes in IgE binding capacity, structure, physicochemical properties of peanuts through fermentation with *bacillus natto* and *Lactobacillus plantarum* along with autoclave pretreatment[J]. *Food Chem*,2022,392:133208
- (收稿日期:2025-04-17)

引文格式:张欣蓉,经喜善,覃双林,等.岩白菜素缓释胶囊的制备及体外释放度研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):29-33.

岩白菜素缓释胶囊的制备及体外释放度研究*

张欣蓉¹,经喜善¹,覃双林^{1,2},闵清^{1,2},姚辉^{1,2**}

(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 制备岩白菜素缓释胶囊,优选最佳处方制备工艺,并进行体外释放研究。方法 采用湿法制粒法、紫外分光光度法测定岩白菜素含量,以累计体外释放度作为评价指标,用正交实验优化制备处方。结果 正交实验得到的最优处方为:羟丙基甲基纤维素(HPMC)60mg,聚乙烯吡咯烷酮(PVP)6mg与岩白菜素充分混匀后过24目筛。该处方制备的岩白菜素缓释胶囊释放稳定,12h累积释放度能达到80%以上。结论 岩白菜素缓释胶囊制备工艺简单,稳定性好,可重复性高,具有显著的缓释性能。

关键词:岩白菜素;缓释胶囊;体外释放度

中图分类号:R917

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0029-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025031415



Study on the Preparation and *in Vitro* Release of Bergenin Sustained-release Capsules

ZHANG Xinrong, JING Xishan, YAO Hui, et al

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

ABSTRACT: Objective To prepare the bergenin sustained-release capsules, optimize the formulation and manufacturing process, and conduct *in vitro* release studies. **Methods** The wet granulation method was used for preparation, and ultraviolet spectrophotometry was used to determine the content of bergenin, and the cumulative *in vitro* release degree was used as the evaluation index, and an orthogonal experimental design was employed to optimize the preparation formula. **Results** The optimal prescription obtained by orthogonal experiments was: 60 mg of hydroxypropyl methylcellulose and 6 mg of polyvinylpyrrolidone were fully mixed with bergenin, and then passed through a 24-mesh sieve. The bergenin sustained-release capsules prepared with this formulation showed stable release, with a cumulative release rate exceeding 80% after 12 hours. **Conclusion** The preparation process of bergenin sustained-release capsules is simple, the product exhibits good stability and high reproducibility, and it demonstrates significant sustained-release properties.

KEY WORDS: Bergenin; Sustained-release capsules; *In vitro* release

岩白菜素(bergenin)分子式为 $C_{14}H_{16}O_9$,是一种具有多种生物活性的异香豆素化合物,因最先从虎耳草科植物岩白菜中提取而得名^[1],为白色疏松针状结晶或结晶性粉末,遇光和热变色,在甲醇中溶解,在水或乙醇中微溶^[2]。岩白菜素来源广泛,存在于虎耳草科岩白菜全草及厚叶岩白菜和紫金牛科朱砂根的根茎叶中^[3],药理作用丰富,最早载于清《分类草药性》,被中医广泛用于治疗咳嗽、吐血、便血、肠炎、白带、肿瘤等病症^[4]。该药物被2025版《中国药典》(一部)收载于镇咳祛痰药范畴,是临床治疗慢性支气管炎、支气管哮喘等呼吸系统疾病的常用药物,具有抗炎、

抗氧化、免疫调节等作用^[5]。其分子结构式见图1。

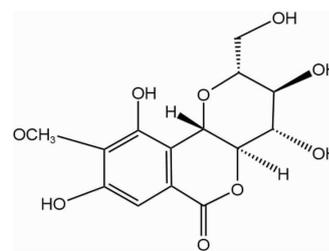


图1 岩白菜素结构式

目前,临床使用的岩白菜素为复方片剂,主要适应症为镇咳祛痰,用于慢性支气管炎^[6],存在服药次

* 基金项目:大学生创新创业训练项目(S202310927045)

** 通信作者,E-mail:hkyh003@163.com

数多、顺应性差、不利于患者长期使用的缺点。缓释制剂具有减少服用频次的优势^[7],目前未见岩白菜素缓释胶囊的报道。故本实验对岩白菜素缓释胶囊的处方进行初步研究,并对最佳处方制备的缓释胶囊进行释放度考察。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

复方岩白菜素片(云南明镜亨利制药有限公司,批号为20230105)、岩白菜素原料药(上海源叶生物科技有限公司,批号为H14J10Z79791)、羟丙基甲基纤维素(HPMC,上海源叶生物科技有限公司,批号为R29011T128458)、乳糖(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号为B2010080)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP,上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号为K2224627)、3号明胶空心胶囊(安徽黄山胶囊股份有限公司,批号20221022)。

G6860A Cary-60 紫外分光光度计(Agilent)、ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津市天大天发有限公司)、JJ324BC 型电子天平(常熟市双杰测试仪器厂)、pHS-3C pH计(上海雷磁仪器厂)。

1.2 方法

1.2.1 缓释胶囊制备

取与市售复方岩白菜素片剂相同的处方量120mg岩白菜素原料药,加入一定量HPMC、PVP,同时缓慢滴加适量70%乙醇溶液为粘合剂,达手握成团,捏之即散状态后过24目筛制粒,50℃干燥5min,再24目筛整粒后装入3号明胶胶囊壳,即得岩白菜素缓释胶囊。

1.2.2 体外释放度测定

分别取30mg岩白菜素原料药、HPMC、PVP、乳糖,用磷酸盐缓冲液(pH5.8)充分溶解后定容至100mL,过滤后在波长272nm处测定吸光度,仅岩白菜素原料药在此处有明显吸收,表明辅料对岩白菜素测定没有干扰。

线性关系考察:精密称定岩白菜素原料药26mg,置于10mL容量瓶中,加磷酸盐缓冲溶液(pH5.8)溶解定容,定量移取5mL于100mL容量瓶中,用磷酸盐缓冲液(pH5.8)定容,作为对照品贮备液(质量浓度为0.13mg/mL);精密量取贮备液适量,置合适容量瓶中,配置成质量浓度分别为0.0065、0.0130、0.0195、0.0260、0.0325、0.0390mg/mL的系列对照品,过滤后

在波长272nm处测定吸光度,以浓度对吸光度进行线性回归,方程 $Y = 23.79795X + 0.00321$ ($r^2 = 0.99984$),表明岩白菜素质量浓度在0.0065~0.0390mg/mL范围内与吸光度线性关系良好。

体外释放度测定方法:取制备所得岩白菜素缓释胶囊,依据2020年版《中国药典(四部)》0931溶出度与释放度测定法(篮法)^[2],以磷酸盐缓冲液(pH5.8)900mL为溶剂,温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,转速为75r/min,分别在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12h取样5mL并立即精密补加同温度等体积的溶出介质,弃去初滤液,取续滤液,通过测定其吸光度得到岩白菜素含量,分别计算两者累计释放度。

1.2.3 单因素实验

确定粘合剂乙醇浓度为70%和岩白菜素原料药120mg不变的情况下,以综合评分L作为评价指标,对HPMC添加量(42、48、54、60、66mg)、PVP添加量(2.4、6、12、18、24mg)、筛网目数(16、18、24、60、80目)3种因素进行控制变量实验。

1.2.4 正交实验

在单因素实验的基础上,为了进一步优化处方,选择HPMC用量(因素A)、PVP用量(因素B)、筛网目数(因素C)作为考察的3个因素,设计 $L_9(3^4)$ 正交实验进行优化,以2、4、6、8、10、12h的累积释放度和时间-释放度相关系数作为评价指标,采用加权评分法将4个指标转换为单一指标进行考察,即考察药物2h的释放度有无突释(L1)、6h的释放特征(L2)、12h时是否释放完全(L3),以上3指标权重系数均为1; r^2 考察药物是否以Higuchi模型释放(L4),权重系数为2。 $L = |L1 - 30\%| \times 100 \times 1 + |L2 - 50\%| \times 100 \times 1 + |L3 - 75\%| \times 100 \times 1 + |L4 - 1| \times 100 \times 2$ 。根据公式可知,L越小,释药效果越好。将优选出的岩白菜素缓释胶囊与市售复方岩白菜素片剂按“1.2.2”测定0.5、1、2、3、4、12h的体外累积释放度,并进行对比。

1.2.5 工艺验证实验

根据正交试验优选出的处方工艺制备岩白菜素缓释胶囊3批,按“1.2.2”测定各时间点体外累积释放度,绘制曲线,对其进行误差分析。

1.2.6 释药模型拟合

按最优处方制备缓释胶囊。参照《中国药典》2020年版缓释、控释和迟释制剂指导原则,根据计算值与实测值的绝对误差和相对误差评价各个模型拟合的拟合度(r^2)、残差平方和(Re),从而来确定制剂

的最佳拟合模型。

2 结果

2.1 单因素实验结果

2.1.1 HPMC 添加量(A)对 L 的影响

37℃条件下,当岩白菜素用量为 120mg,粘合剂乙醇浓度为 70%时,确保 PVP 和筛网目数不变,分别选用 42、48、54、60、66mg HPMC 制备缓释胶囊。由图 2 可知,随着 HPMC 用量的增大,L 呈先减小后增大趋势,故选择 54、60 及 66mg 作为正交试验该因素的水平取值。

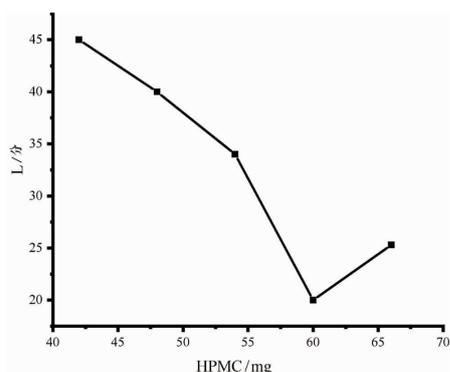


图2 HPMC 用量对 L 的影响

2.1.2 PVP 添加量(B)对 L 的影响

37℃条件下,当岩白菜素用量为 120mg,粘合剂乙醇浓度为 70%时,确保 HPMC 和筛网目数不变,分别选用 2.4、6、12、18、24mg PVP 制备缓释胶囊。由图 3 可知,随着 PVP 用量增加,L 呈先减小后增大趋势,故选择 2.4、6 及 18mg 作为正交试验该因素的水平取值。

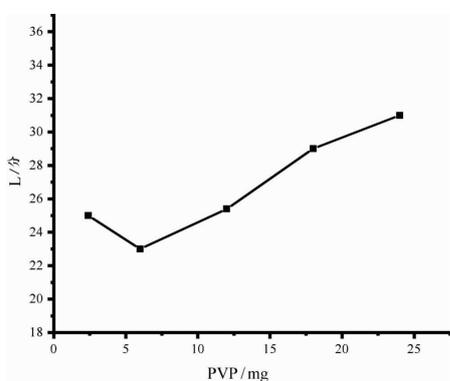


图3 PVP 用量对 L 的影响

2.1.3 筛网目数(C)对 L 的影响

37℃条件下,当岩白菜素用量为 120mg,粘合剂乙醇浓度为 70%时,确保 PVP 和 HPMC 用量保持不变,分别选用 16、18、24、60、80 目的筛网制备缓释胶囊内容物。筛网的目数越大,所制得的颗粒粒径越

小,由图 4 可知,一定范围内粒径越小 L 越小,当颗粒粒径低于某值时,L 反而增大,故选择 18、24 及 60 目作为正交试验该因素的水平取值。

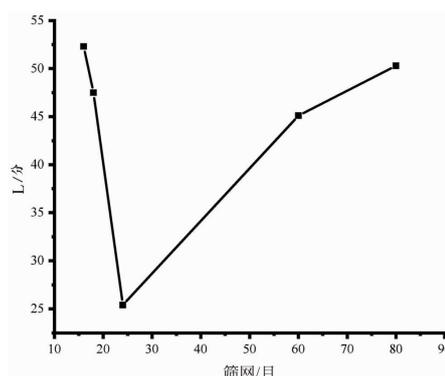


图4 筛网目数对 L 的影响

2.2 正交实验结果

因素水平表见表 1,实验结果见表 2,因素 A、B、C 中,均为 K_2 值最小,且 $R_C > R_A > R_B$,对缓释胶囊释放度的影响程度为因素 $C > A > B$,由表 3 方差分析结果可知,因素 A 和 C 有显著差异性($P < 0.05$),因素 B 无显著性差异($P > 0.05$),从而确定了最佳处方为 $A_2B_2C_2$ 。

表1 正交实验因素水平表

| 序号 | 因素 A/mg | 因素 B/mg | 因素 C/目 |
|----|---------|---------|--------|
| 1 | 54 | 2.4 | 18 |
| 2 | 60 | 6 | 24 |
| 3 | 66 | 18 | 60 |

表2 正交实验设计及结果

| 实验号 | A | B | C | 综合评分/(L/分) |
|-------|---------|--------|---------|------------|
| 1 | 1 | 3 | 2 | 25.32 |
| 2 | 1 | 2 | 3 | 45.88 |
| 3 | 1 | 1 | 1 | 47.16 |
| 4 | 2 | 3 | 1 | 27.09 |
| 5 | 2 | 2 | 2 | 20.92 |
| 6 | 2 | 1 | 3 | 32.11 |
| 7 | 3 | 3 | 3 | 90.89 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 35.26 |
| 9 | 3 | 1 | 2 | 34.35 |
| k_1 | 39.45 | 37.87 | 36.50 | |
| k_2 | 26.71 | 34.02 | 26.86 | |
| k_3 | 53.50 | 47.77 | 56.29 | |
| R | 26.79 | 13.75 | 29.43 | |
| SS | 1077.74 | 301.76 | 1350.76 | |
| S | 538.87 | 150.88 | 675.38 | |

表3 方差分析结果

| | SS | γ | S | F | P |
|-------|---------|----------|--------|------|-------|
| A | 1077.74 | 2.00 | 538.87 | 1.33 | <0.05 |
| B | 301.76 | 2.00 | 150.88 | 0.37 | >0.05 |
| C | 1350.76 | 2.00 | 675.38 | 1.67 | <0.05 |
| D(误差) | 808.22 | 2.00 | 404.11 | 1.00 | |

将通过正交实验优化得到的岩白菜素缓释胶囊与市售复方岩白菜素片剂进行体外释放度对比(图5),市售岩白菜素片剂在4h之内已释放超过95%(认为释放完全),而制备得到的岩白菜素缓释胶囊在4h时体外释放度低于50%且仍在缓慢稳定释放。表明制备的岩白菜素缓释胶囊相较市售复方岩白菜素片持续释放时间更长。

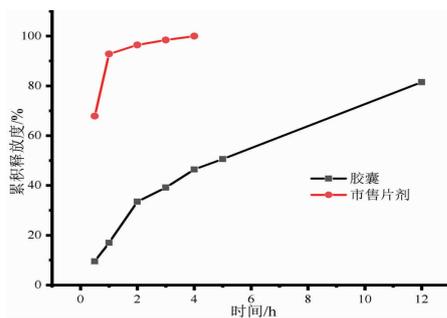


图5 岩白菜素缓释胶囊与市售复方岩白菜素片剂释放度曲线对比

2.3 工艺验证结果及分析

由表4、图6可知最优处方制得的岩白菜素缓释胶囊释放较为平缓,其7h累积释放度大于50%,12h累积释放度能达到80%以上。由图7可知不同批次的缓释胶囊其释放曲线重合度较高,相对偏差较小,说明药物的释放过程可控,释药量稳定,释放速度平稳,通过正交实验优选的制备工艺良好,其体外释放度测定具有较好的重现性。

表4 不同批次岩白菜素缓释胶囊各时间点累积释放度(%)

| 时间/h | 批次 | | |
|------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 |
| 1 | 20.53 | 13.46 | 17.00 |
| 2 | 33.30 | 33.67 | 33.48 |
| 3 | 36.00 | 42.31 | 39.16 |
| 5 | 44.02 | 56.74 | 50.38 |
| 7 | 55.58 | 70.45 | 63.01 |
| 9 | 68.88 | 70.48 | 69.68 |
| 11 | 72.05 | 78.30 | 75.18 |
| 12 | 81.80 | 81.15 | 81.47 |

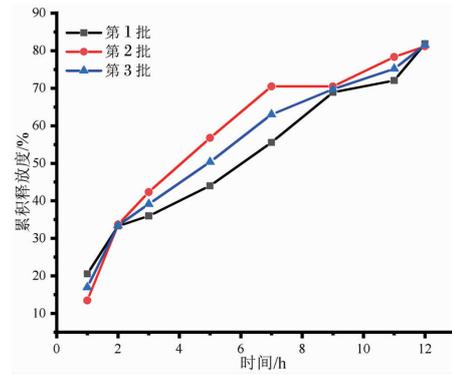


图6 岩白菜素缓释胶囊3批样品体外累积释放度曲线

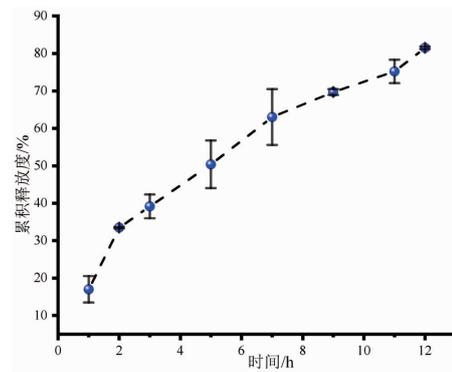


图7 样品胶囊体外释放度曲线比较(n=3)

2.4 释药模型拟合结果

根据表5的拟合结果,岩白菜素缓释胶囊的释药曲线以 Higuchi 拟合时,其 r^2 最大,能达到0.99以上,同时 Higuchi 拟合的残差平方和最小,最大绝对误差最小,最大相对误差较一级、零级释放大,三者之中 Higuchi 拟合最佳。

表5 体外释放模型拟合结果

| 拟合模型 | r^2 | Re | 最大绝对误差/% | 最大相对误差/% |
|-------------|---------|--------|----------|----------|
| Zero-order | 0.95677 | 153.60 | -8.73 | -8.73 |
| First-order | 0.98215 | 21.14 | 5.35 | 19.24 |
| Higuchi | 0.99150 | 10.08 | -3.12 | -15.52 |

3 讨论

有研究^[8]表明岩白菜素半衰期短,代谢消除快,生物利用度低,目前临床使用岩白菜素为复方片剂,具有服用次数多的缺点。为此设计了一种缓慢释放的岩白菜素胶囊,以增加岩白菜素的作用时间,减少用药次数。

本实验采用正交试验设计法对岩白菜素缓释胶囊进行了处方优化研究。正交实验结果表明,在所考

察的因素水平范围内,筛网目数(因素 C)对岩白菜素缓释胶囊体外释放行为的影响最为显著(R 值最大且 $P < 0.05$)。较小的筛网目数(18 目)对应较大的颗粒粒径,可能导致药物释放路径延长和释放速率降低;而较大的筛网目数(60 目)对应较小的颗粒粒径,比表面积增大,可能导致初期释放过快,突释效应增大。本实验确定的 24 目筛网(C_2)综合考虑释放速率与避免突释情况,确保了较为理想的缓释曲线。

HPMC 用量(因素 A)也是影响释放的关键因素($P < 0.05$)。HPMC 作为亲水性凝胶骨架材料,其用量直接影响凝胶层的形成厚度和强度,进而调控药物扩散释放的速率。较低的 HPMC 用量(54mg)无法形成足够致密的凝胶屏障,导致释放偏快;而较高的用量(66mg)则可能使凝胶层过于致密或溶胀过快,延缓药物释放。本实验确定的 A_2 (60mg)用量提供了适宜的凝胶形成能力。

PVP 用量(因素 B)在本实验所选水平范围内对释放度的影响不显著($P > 0.05$)。PVP 主要作为粘合剂影响颗粒的成型性和强度,但其用量(2.4、6、18mg)未显著改变颗粒的溶蚀或药物扩散行为。在综合考虑保证颗粒质量的前提下选择了 B_2 (6mg)作为最佳处方的一部分。

在确定岩白菜素原料药的基础上,通过改变辅料配比和粒径大小,采用紫外分光光度计法测定岩白菜素含量,以其累积释放度作为评价指标,确定的最佳处方为岩白菜素原料药 120mg、HPMC 60mg、PVP 6mg,以上原辅料充分混合均匀,加入适量 70% 乙醇溶液作粘合剂制软材过 24 目筛制粒。按照最优处方制备的不同批次缓释胶囊在各个取样点的累积释放度波动范围较小,12h 累积释放度能达到 80% 以上。采取的工艺简单易行,所制备的胶囊释放稳定,质量可控。

对岩白菜素缓释胶囊进行释药模型拟合,拟合得到零级与一级方程 r^2 都小于 0.99,只有 Higuchi 方程 r^2 为 0.991,且 Re 最小。最终确定岩白菜素缓释胶囊的释放规律符合 Higuchi 方程,有利于进一步了解岩白菜素的释药机制。

HPMC 是一种亲水性药用辅料,在吸水后膨胀,表面会形成凝胶层,减缓药物释放速度,常被用作口服固体给药系统中的骨架型材料^[9]。本试验中采用的是规格为高纯,200 000mpa. s 的 HPMC,未对其他

规格的 HPMC 进行试验,忽略了不同粘度的 HPMC 对释放度的影响。为了验证所研制岩白菜素缓释胶囊与复方岩白菜素片剂是否能达到相似的临床效果,还需进一步进行体内生物等效性研究。

岩白菜素药理作用丰富,Li 等^[10]研究了其优秀的抗癌作用,Foudah 等^[11]研究了其在糖尿病神经病变中的神经保护作用,但在我国目前真正应用在临床上的药物极少,相信随着研究不断深入,岩白菜素的临床应用也会得到进一步发展,能更好的发挥其药理作用。

参考文献:

- [1] 李柏林,古丽娜孜·木尔沙里木,于泽群,等. 岩白菜素植物岩白菜素含量测定及食用安全性初探[J]. 植物学研究, 2024,13(4):401
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京: 中国医药科技出版,2020:426
- [3] 朱琳,罗倩,刘华倩,等. 岩白菜素及其衍生物抗肿瘤作用及机制研究进展[J]. 中国药学杂志,2023,58(22):2028
- [4] 邬家林,谢宗万.《分类草药性》药物的基原考订(4~6)[J]. 中药材,2003,26(z1):39
- [5] 杜艳梅,田展松,谭延振,等. 岩白菜素对大鼠心肌细胞的缺氧/复氧损伤保护作用的机制研究[J]. 中国体外循环杂志,2024,22(1):44
- [6] 王蒙,牛有红,吴艳芬. 岩白菜素及其衍生物抗肿瘤活性的相关研究进展[J]. 药学研究,2018,37(7):408
- [7] 董俊,张悦,丁弋菲,等. 市售盐酸氨溴索缓释胶囊体内释药特性的研究[J]. 中国医药工业杂志,2024,55(7):987
- [8] 丁玉,张艳慧,辛娟,等. 岩白菜素纳米结构脂质载体制备及其体内药动学研究[J]. 中成药,2023,45(12):3865
- [9] 王琦,梅兴国. 缓控释凝胶的研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2020,34(1):83
- [10] LI J, FENG X, JIANG H, et al. Near-infrared and pH-responsive carbon dots/bergenin for biological imaging and chemophotothermal synergistic tumor therapy[J]. Journal of Colloid And Interface Science, 2025, 694:137679
- [11] FOUDAH I A, ALQARNI H M, BALAHA F M, et al. Neuroprotective effect of Bergenin in diabetic neuropathy: modulation of AMPK and NF- κ B signaling[J]. Neurological Research, 2025, 47(9):11

(收稿日期:2025-03-14)

引文格式:马亚萍,张晓琳,余同辉,等. 虾青素缓解草甘膦诱导的小鼠脑神经损伤[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1): 34-38.

虾青素缓解草甘膦诱导的小鼠脑神经损伤*

马亚萍^{1,2}, 张晓琳^{1,2}, 王贝贝^{1,2}, 徐旭龙^{1,2}, 晏彪², 余同辉^{2*}

(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 探讨虾青素(AST)对草甘膦(GLY)尾静脉暴露所致小鼠脑神经损伤的缓解作用及其潜在机制。方法 将KM雄性小鼠随机分为对照组(CON)、草甘膦暴露组(GLY, 1mg/kg尾静脉注射)和草甘膦暴露+虾青素治疗组(GLY+AST, GLY暴露后给予50mg/kg AST灌胃),连续给药35d。于给药第27d进行Morris水迷宫、旷场和高架十字迷宫行为学测试评估学习记忆及焦虑行为;第36d取脑组织,采用尼氏染色观察神经元形态变化;应用分子对接技术分析GLY、AST与 β -位点淀粉样前体蛋白裂解酶1(BACE1)的结合活性;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测脑组织中BACE1、 β -淀粉样蛋白 $A\beta_{1-40}$ 及 $A\beta_{1-42}$ 水平。结果 行为学测试显示, GLY暴露组小鼠空间学习记忆能力显著下降、焦虑行为显著增加; Nissl染色显示GLY组海马等脑区神经元排列紊乱、尼氏体减少及坏死细胞比例升高;分子对接结果表明, GLY和AST均能与BACE1有效结合,结合能分别为 -6.3 kcal/mol和 -8.3 kcal/mol。ELISA检测显示, GLY组脑组织中BACE1、 $A\beta_{1-40}$ 及 $A\beta_{1-42}$ 水平较CON组显著升高(P 均 <0.05)。AST干预可显著改善上述行为学障碍,减轻神经元损伤,降低坏死细胞比例,并有效抑制GLY暴露引起的BACE1、 $A\beta_{1-40}$ 及 $A\beta_{1-42}$ 水平升高($P < 0.05$)。结论 草甘膦尾静脉暴露可诱导小鼠脑神经损伤及认知功能障碍,其机制可能与激活BACE1/ $A\beta$ 通路有关;AST可通过抑制BACE1表达及 $A\beta$ 生成,有效缓解草甘膦诱导的脑神经损伤。

关键词: 虾青素; 草甘膦; 神经行为学; β -位点淀粉样前体蛋白裂解酶1

中图分类号: R741

文献标识码: A

文章编号: 2095-4646(2026)01-0034-006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2025072001



Astaxanthin Alleviates Brain Neuroinjury Induced by Glyphosate in Mice

MA Yaping, ZHANG Xiaolin, SHE Tonghui, et al

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

ABSTRACT: Objective To investigate the alleviating effect of astaxanthin (AST) on glyphosate (GLY)-induced brain neuroinjury in mice via tail vein injection and its underlying mechanisms. **Methods** KM male mice were randomly assigned into a control group (CON), a GLY exposure group (1 mg/kg via tail vein injection), and a GLY exposure + astaxanthin treatment group (GLY + AST, administered 50 mg/kg AST via gavage following GLY exposure). Continuous administration lasted for 35 days. On day 27 of administration, Morris water maze, open field, and elevated plus maze tests were conducted to assess learning and memory as well as anxiety-like behaviors. On day 36, brain tissues were collected. Nissl staining was employed to observe neuronal morphological changes. Molecular docking technology was utilized to analyze the binding activities of GLY and AST with β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of BACE1, and β -amyloid proteins $A\beta_{1-40}$ and $A\beta_{1-42}$ in brain tissue. **Results** Behavioral tests revealed that GLY exposure significantly impaired spatial learning and memory, and increased anxiety-like behaviors in mice. Nissl staining showed disordered neuronal arrangement, reduced Nissl bodies, and an increased proportion of necrotic cells in the hippocampus and other brain regions of the GLY group. Molecular docking results demonstrated that both GLY and AST could effectively bind to BACE1, with binding energies of -6.3 kcal/mol and -8.3 kcal/mol, respectively. ELISA detection indicated that the levels of BACE1, $A\beta_{1-40}$, and $A\beta_{1-42}$ in the brain tissue of the GLY group were significantly higher compared to the CON group (all $P < 0.05$). AST intervention significantly ameliorated the behavioral impairments ($P < 0.05$), alleviated neuronal damage, reduced the proportion of necrotic cells, and effectively suppressed the increases in BACE1, $A\beta_{1-40}$, and $A\beta_{1-42}$ levels induced by GLY exposure. **Conclusion** GLY exposure via tail vein injection can induce brain neuroinjury and cognitive dysfunction in mice, potentially involving the activation of the BACE1/ $A\beta$ pathway. AST can effectively alleviate GLY-induced brain neuroinjury by suppressing BACE1 expression and $A\beta$ generation.

KEY WORDS: Astaxanthin; Glyphosate; Neurobehavioral assessment; BACE1

* 基金项目:湖北科技学院五官医学院专项科研基金(2020WG09);湖北科技学院横向项目(2024HX139)

* 通信作者, E-mail: xnsth@hbust.edu.cn

草甘膦(glyphosate, GLY)作为全球用量最大的广谱除草剂,其化学残留物可通过环境迁移对动物及人类中枢神经系统产生潜在危害^[1]。多项研究证实,草甘膦急性暴露可导致小鼠的空间定向、学习与记忆能力下降^[2],并可能通过激活 NLRP3 焦亡通路导致小鼠行为障碍和神经受损^[3]。新近研究发现^[4-5],阿尔茨海默病关键病理因子—— β -淀粉样蛋白(A β)的异常沉积已被证实与神经退行性病变密切相关,而 BACE1(β -位点淀粉样前体蛋白裂解酶 1)作为 A β 生成的核心限速酶,其调控机制在草甘膦神经损伤中的作用尚未明确。

虾青素(astaxanthin, AST)属于类胡萝卜素家族的一员,具有抗氧化和穿越血脑屏障的能力,可有效对大脑提供保护^[6]。研究表明,AST 可以保护神经元免受氧化应激和炎症损伤^[7],但 AST 对 GLY 诱导的小鼠脑神经损伤的作用尚不清楚。

本研究首次将 GLY 神经毒性机制与 BACE1/A β 通路关联,通过行为学、Nissl 染色观察、生物标志物指标(BACE1、 β -淀粉样蛋白 A β_{1-40} 及 A β_{1-42})检测,同时结合分子对接来探究 AST 能否通过干预 BACE1/A β 通路,缓解 GLY 尾静脉暴露导致的小鼠脑组织神经损伤。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及仪器

GLY(1071-83-6)购于美国 Sigma-Aldrich 公司;AST(472-61-7)购于上海麦克林生化科技股份有限公司,纯度为 96%;小鼠 ELISA 试剂盒 BACE1(YJ037908)、A β_{1-40} (YJ001859)、A β_{1-42} (YJ002201)购于上海酶联生物科技有限公司;1X-70 倒置荧光显微镜(日本奥林巴斯公司);RM2245 石蜡切片机(德国 Leica 公司);EthoVision XT 动物运动轨迹跟踪系统(荷兰 Noldus 公司);Epoch2 酶标检测仪(BioTek 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物

6 周龄 SPF 雄性 KM 小鼠(质量合格证号:No. 430727250100598117,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司)适应性喂养 1 周后,随机分为 3 组,每组 6 只。对照组(CON):0.9% 生理盐水溶液灌胃;草甘膦暴露组(GLY):1mg/kg GLY 溶液尾静脉注射;虾青素干预组(GLY + AST):GLY 以 1mg/kg 尾静脉注射后用 50mg/kg 剂量的 AST 进行灌胃,每天固定时间给药 1 次,连续暴露 35d。于给药第 27d 进行 Morris 水迷

宫、旷场和高架十字迷宫行为学测试评估学习记忆及焦虑行为;第 36d 取脑组织,采用尼 Nissl 染色观察神经元形态变化。

1.2.2 Morris 水迷宫实验

Morris 水迷宫(morris water maze)用于检测小鼠定位航行和空间探索的能力^[8],实验周期 7d,前 5d 对老鼠进行训练,每只老鼠每天训练 4 次,分别从四个象限面朝池壁放入水中进行游泳训练,实验持续 1min 或找到平台即结束,若找不到平台,可引导小鼠在平台上停留 10s。第 6d 休息,第 7d 移除平台,选择离平台最远的象限作为固定入水点,用 EthoVision XT 13 软件记录小鼠 60s 内穿越原来平台次数及在原平台象限的停留时间。

1.2.3 旷场实验

旷场实验(open field test, OF)用于评估小鼠的自发活动性、探索行为和焦虑水平^[9]。在一个 40cm × 40cm 敞口箱子用 EthoVision XT 13 行为学分析系统划分成 4 × 4 的虚拟方格,自由探索 5min 内受试小鼠的运动轨迹。

1.2.4 高架十字迷宫实验

高架十字迷宫(elevated plus maze, EPM)用于评价小鼠的焦虑情况^[10]。用 EthoVision XT13 行为学分析系统记录小鼠 5min 在高架十字迷宫的行为学指标。

1.2.5 Nissl 染色与脑区热图分析

取材前对小鼠禁食不禁水 12h,采用腹腔注射 3% 戊巴比妥钠麻醉,使用 50mL 的一次性针头从心脏灌注生理盐水,新鲜的脑组织用 4% 多聚甲醛固定 24h,经过不同梯度酒精进行脱水、透明、包埋、切片,将组织进行处理。然后用甲苯胺蓝对组织进行染色,观察组织病理形态学。

采用双盲法,由 2 名研究者分别对脑区切片 5 区域(颞叶、海马体、下丘脑、丘脑、杏仁核)进行阳性细胞计数,阳性细胞判断标准为尼氏体完整,核仁清晰,胞体无皱缩为正常神经元,尼氏体减少或消失,胞体皱缩,核固缩为坏死神经元,统计坏死细胞所占比例,参照 Tang 等^[11]方法绘制脑区热图。

1.2.6 分子对接

从 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)获取 BACE1 蛋白晶体结构(6EJ3),用 PyMOL 软件去除蛋白晶体中的水分子和磷酸化修饰基团;从 Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)分别获取 AST 和 GLY 的 3D 结构(SDF 格式)。使用 MOE 软件将 AST 与 GLY 分别与 BACE1 进行分子对接并下载 2D 相互作用图,用 PyMOL 软件对分子对接结构进行可视化分析^[12]。

1.2.7 脑组织 BACE1、 $\text{A}\beta_{1-40}$ 、 $\text{A}\beta_{1-42}$ 含量检测

取小鼠脑组织(约 100mg),按 1:9(w/v) 比例加入预冷的 0.01mol/L PBS(pH7.4),置于冰浴中用玻璃匀浆器手动研磨,制备成组织匀浆,于 4℃、3000r/min 离心 10min,取上清液置于 -80℃ 保存待测。按照 ELISA 试剂盒说明书操作,检测时将上清液稀释,每个样本设 6 个复孔,用酶标仪在 450nm 波长处测定吸光度(OD 值),根据标准曲线($R^2 > 0.99$)计算各指标浓度。

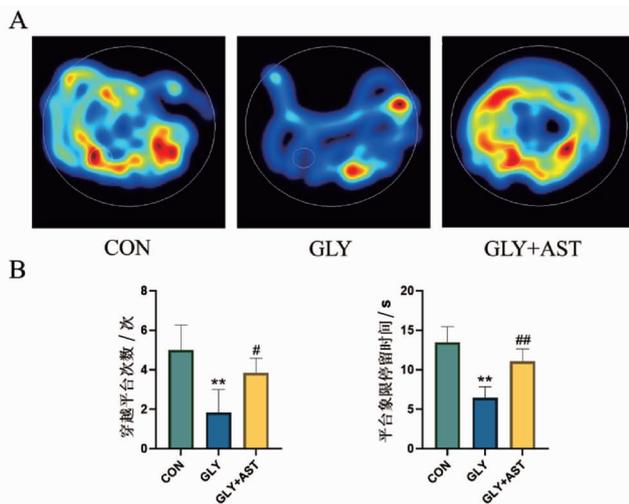
1.3 统计学方法

数据采用(均值 ± 标准误)表示,组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),若方差齐性,则使用 LSD 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 迷宫实验

如图 1A 所示,CON 组小鼠运动轨迹较为广泛, GLY 在观察区移动总路程减少;如图 1B 所示, CON 组穿越平台次数及平台象限停留时间高于 GLY 组($P < 0.01$);与 GLY 组相比, GLY + AST 组小鼠穿越平台次数及所在象限停留时间均有所提高($P < 0.05$),两者差异具有统计学意义。



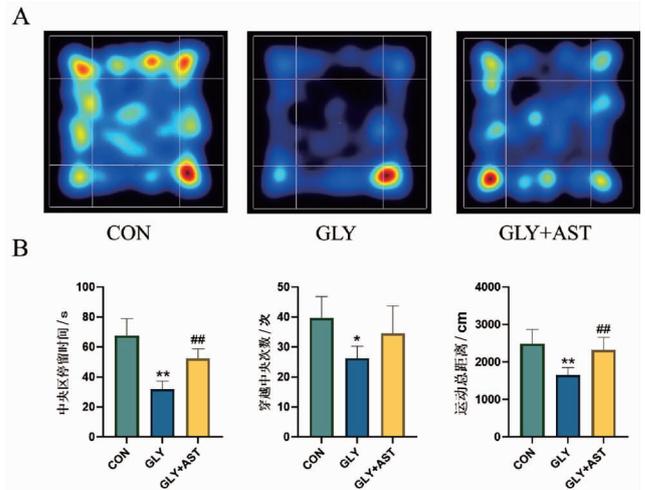
A. 小鼠水迷宫运动轨迹热图; B. 小鼠水迷宫运动数据图(与 CON 组比较, ** $P < 0.01$; 与 GLY 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, $n = 6$)。

图 1 水迷宫实验结果图

2.2 旷场实验

旷场实验结果如图 2 所示,图 2A 是小鼠运动轨迹热图,与 CON 相比, GLY 组中央区域颜色较浅,经过 AST 给药处理后,中央区域颜色明显变多。对每组实验动物中央区域停留时间、中央区域穿越次数、远

动总距离进行统计,结果表明,与 CON 组相比, GLY 组的小鼠在中央区域停留时间、运动总距离明显减少($P < 0.01$),中央区域穿越次数减弱($P < 0.05$); GLY + AST 组与 GLY 组相比,中央区域停留时间及运动总距离显著增加($P < 0.01$),但中央区域穿越次数有所提升,见图 2B。

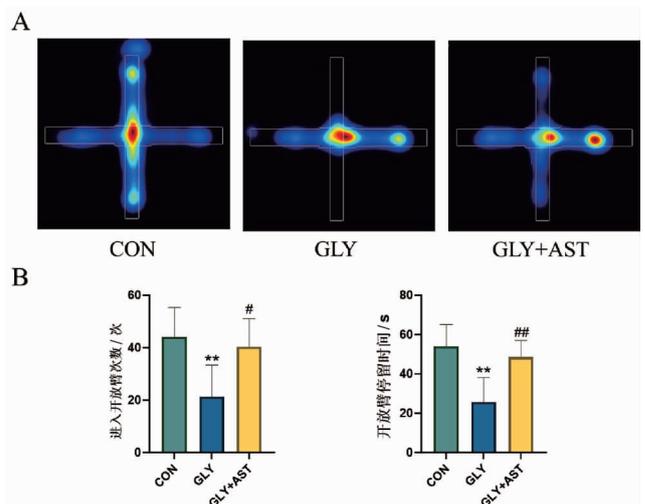


A. 小鼠旷场运动轨迹热图; B. 小鼠旷场运动数据图(与 CON 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 GLY 组比较, # $P < 0.01$, $n = 6$)。

图 2 旷场实验结果图

2.3 高架十字迷宫实验

图 3A 是小鼠在高架十字迷宫中的轨迹热图,与 CON 组相比, GLY 组小鼠更倾向于停留在闭合臂,很少进入开放臂,在开放臂停留时间也明显减少($P < 0.01$),与 GLY 组小鼠相比, GLY + AST 组小鼠进入开放臂次数及停留时间均显著增加($P < 0.05$),见图 3B。



A. 小鼠高架十字迷宫运动轨迹热图; B. 小鼠高架十字迷宫运动数据图(与 CON 组比较, ** $P < 0.01$; 与 GLY 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, $n = 6$)。

图 3 高架十字迷宫实验结果图

2.4 Nissl 染色

Nissl 染色结果如图 4 所示, CON 组的海马 CA1、CA3、DG 区细胞排列正常且紧密, 锥体神经元细胞形态正常且完整; GLY 组小鼠的神经元排列比较散乱, 有明显的空隙, 神经元胞体体积减少, 有部分核固缩, 核仁不清楚, 染色不均匀, 神经元受损且尼氏体减少; GLY + AST 组的神经元结构明显改善, 核仁清晰。

脑区热图如图 5 所示, 数值表示坏死细胞占全部细胞的比值, 明显看出 GLY 组坏死比较较多, 经过 AST 给药处理后, GLY + AST 组脑组织坏死细胞数量明显减少。

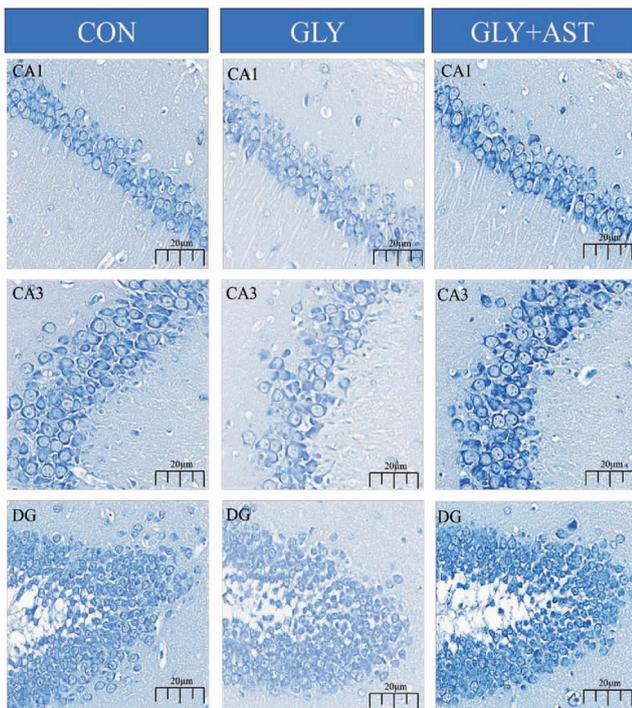
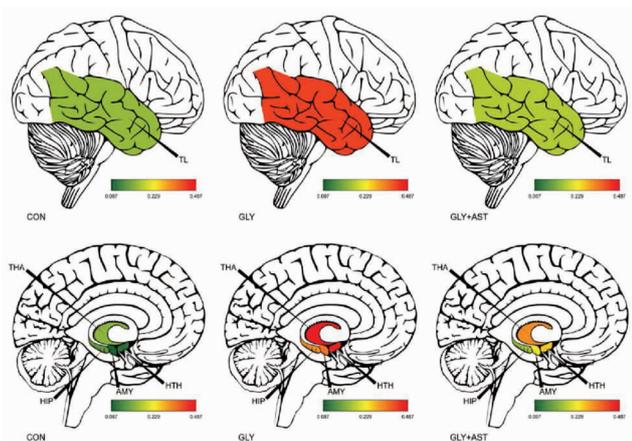


图 4 Nissl 染色结果图



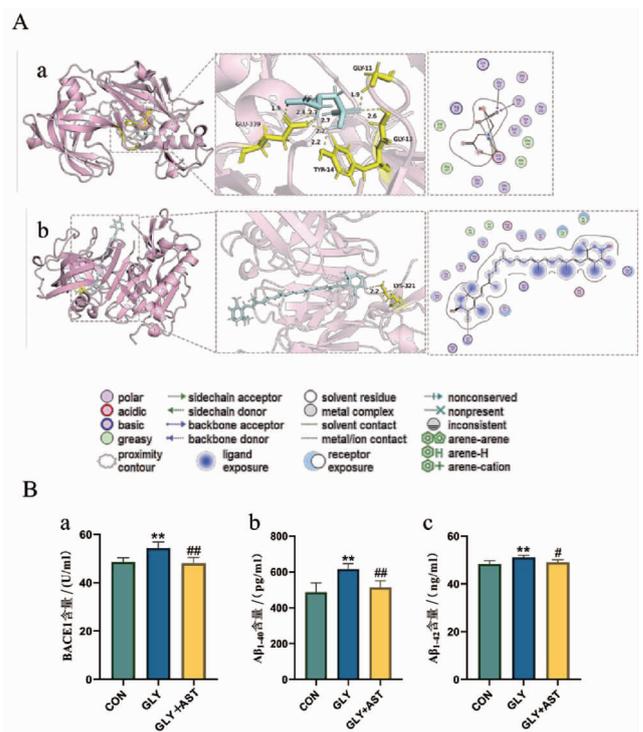
TL: 颞叶; HIP: 海马; THA: 丘脑; HTH: 下丘脑; AMY: 杏仁核; 颜色表示坏死细胞占全部细胞的比例, 从绿色到红色按序排列。

图 5 脑区热图

2.5 分子对接与脑组织中 BACE1、 $\text{A}\beta_{1-40}$ 、 $\text{A}\beta_{1-42}$ 的含量

小分子和蛋白对接的结合能 $\leq -5.0\text{kcal/mol}$ 表示具有较强的结合能力, 结合能 $\leq -7.0\text{kcal/mol}$ 表示具有极强的结合能力^[13-14]。运用分子对接探究 GLY、AST 与 BACE1 的对接活性分析, 其对接结合能分别为 -6.3kcal/mol 、 -8.3kcal/mol , 如图 6A 所示, GLY 与 BACE1 的 GLU-339、GLY-11、GLY-13、TYR-14 残基通过氢键作用; AST 与 BACE1 的 LYS-321 残基通过氢键作用。

脑组织各生化指标如图 6B 所示, GLY 组 BACE1、 $\text{A}\beta_{1-40}$ 、 $\text{A}\beta_{1-42}$ 的含量比 CON 组要高且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 经过 AST 给药处理后, GLY + AST 组脑组织各含量水平显著降低 ($P < 0.05$)。



A-a. GLY 与 BACE1 对接可视化, A-b. AST 与 BACE1 对接可视化; B. 脑组织 $\text{A}\beta$ 通路蛋白表达水平 (与 CON 组比较, $**P < 0.01$; 与 GLY 组比较, $\#P < 0.05$, $\#\#\#P < 0.01$, $n = 5$)。

图 6 分子对接与脑组织 $\text{A}\beta$ 通路蛋白表达水平数据图

3 讨论

本研究揭示了 GLY 尾静脉暴露可诱发小鼠认知功能障碍, 并证实 AST 可通过降低 BACE1、 $\text{A}\beta_{1-40}$ 、 $\text{A}\beta_{1-42}$ 活性改善 GLY 诱导的脑神经损伤。

本研究行为学评估结果表明, GLY 的尾静脉入血暴露导致小鼠空间学习记忆能力受损及焦虑样行为增加, 经过 AST 的干预, 有效逆转了上述行为缺陷。Nissl 染色显示, GLY 组小鼠神经元结构损伤和尼氏体

减少,而 AST 干预显著提高了神经元的形态学完整性,提示 AST 具有神经保护效应。

BACE1 又称 β -分泌酶 1,主要切割淀粉样前体蛋白(APP)间接生成 $A\beta$ ^[15], $A\beta$ 生成过多或清除不足时,会形成可溶性寡聚体和不溶性纤维,引起神经损伤^[16]。BACE1 活性增强,加速 APP 切割导致 $A\beta$ 的快速积累^[17]。大量动物模型研究表明,抑制 BACE1 能有效降低脑脊液和脑组织中的 $A\beta$ 水平,预防淀粉样斑块沉积^[18]。

分子对接为这一体内作用机制提供了结构生物学层面的支持依据,无论是 GLY 还是 AST 均能有效对接至 BACE1 的活性位点区域。分子对接证实 AST 与 BACE1 活性中心结合能显著强于 GLY,可能通过竞争性抑制减少 APP 淀粉样切割,使 $A\beta_{1-40}$ 下降。分子机制上,本研究发现 GLY 暴露组小鼠脑组织中 BACE1 蛋白表达水平显著升高,且伴随下游切割产物——神经毒性更强的 $A\beta_{1-40}$ 和 $A\beta_{1-42}$ 含量同步增加。GLY 诱导的 BACE1、 $A\beta$ 异常活化可能是其导致的认知功能下降和神经元损伤的原因^[19]。AST 干预显著降低脑内 BACE1 的蛋白水平,并伴随 $A\beta_{1-40}$ 和 $A\beta_{1-42}$ 水平下降。AST 对 BACE1 表达及 $A\beta$ 生成的协同抑制,可能是其拮抗 GLY 神经毒性并改善认知功能的潜在药理机制^[20]。

AST 的神经保护作用也可能与已知的抗氧化、抗炎密切相关。氧化应激可诱导 BACE1 表达上调并促进 $A\beta$ 聚集^[21],而炎症因子(如 IL-1 β 、TNF- α)可进一步加剧 $A\beta$ 的神经毒性^[22]。本研究中,AST 可能通过清除 GLY 诱导的过量活性氧(ROS),降低氧化应激对 BACE1 的激活;同时,其抗炎作用可能减少神经炎症对 $A\beta$ 沉积的促进效应,从而与抑制 BACE1/ $A\beta$ 通路形成协同作用。

从临床应用的角度来看,本研究采用尾静脉注射的方式模拟急性暴露,揭示了 GLY 入血暴露对小鼠脑神经的损伤作用;同时,AST 作为一种天然药食同源抗氧化剂,可能成为预防因环境 GLY 暴露而导致神经损伤的潜在干预策略,对农业从业者和频繁接触除草剂的人群具有重要的参考价值。

综上所述,GLY 可能通过直接或间接作用上调小鼠脑内 BACE1 水平,增强 APP 的淀粉样代谢途径,导致 $A\beta$ 肽段的累积;过量的 $A\beta$ 沉积引起神经毒性,最终导致神经元损伤和认知功能障碍。而 AST 的核心干预价值在于通过抑制 BACE1 的酶活性或蛋白表达,遏制 $A\beta$ 生成,进而减轻 $A\beta$ 介导的神经损伤。

参考文献:

[1] 晏彪,赵雪,徐旭龙,等. 基于 ProTox 3.0 探究草甘膦干扰

胆汁酸通路加重小鼠肝损伤[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2025,39(3):185

- [2] CHÁVEZ REYES J, LÓPEZ LARIZ C H, ACOSTA CRUZ M A, et al. Acute glyphosate and aminomethylphosphonic acid (AMPA), its major metabolite, impaired spatial orientation, navigation, learning and/or memory in female rats[J]. *Behav Brain Res*,2025,478:115329
- [3] SHU S G, CHEN X T, REN J W, et al. Glyphosate induces anxiety-like behaviors in mice via activating NLRP3-mediated hippocampal microglia pyroptosis[J]. *J Appl Toxicol*,2025,45(8):1572
- [4] LI Z, YANG J, LI J, et al. Targeted delivery of BACE1 siRNA for synergistic treatment of Alzheimer's disease [J]. *Transl Neurodegener*,2025,14(1):41
- [5] OHNO M. BACE1 as an early biomarker and its relevance to risk factors for Alzheimer's disease[J]. *Brain Res Bull*,2025,230:111475
- [6] GALASSO C, OREFICE I, PELLONE P, et al. On the neuroprotective role of astaxanthin: new perspectives? [J]. *Mar Drugs*,2018,16(8):247
- [7] MAGADMI R, NASSIBI S, KAMEL F, et al. The protective effect of astaxanthin on scopolamine-induced Alzheimer's model in mice[J]. *Neurosciences*,2024,29(2):103
- [8] SAAB B J, SAAB A M P, RODER J C. Statistical and theoretical considerations for the platform re-location water maze[J]. *J Neurosci Methods*,2011,198(1):44
- [9] CAROLA V, D'OLIMPIO F, BRUNAMONTI E, et al. Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice[J]. *Behav Brain Res*,2002,134(1-2):49
- [10] EUNCHONG H, SHINWON K, HARYUNG P, et al. Differences in anxiety levels of various murine models in relation to the gut microbiota composition[J]. *Biomedicines*,2018,6(4):113
- [11] TANG D D, CHEN M J, HUANG X H, et al. SRplot: a free online platform for data visualization and graphing[J]. *PLoS One*,2023,18(11):e0294236
- [12] RAUF M A, ZUBAIR S, AZHAR A. Ligand docking and binding site analysis with pymol and autodock/vina[J]. *Int J Basic Appl Sci*,2015,4(2):168
- [13] XU J, JIAO C, DU H, et al. Xijiao dihuang decoction for sepsis-induced acute lung injury: network pharmacology and molecular dynamics insights[J]. *Journal of Inflammation Research*,2025,18:5673
- [14] FATHIANI R, PRATIWI K A F, ANNISA A, et al. Unveiling the anti-obesity potential of Kemuning (*Murraya paniculata*): a network pharmacology approach[J]. *PLoS One*,2024,19(8):e0305544

(下转第 43 页)

引文格式:熊诗颖,杨振,邵文驭,等. SFRP1 对结直肠癌细胞增殖和侵袭的影响及其机制研究[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2026,40(1):39-43.

SFRP1 对结直肠癌细胞增殖和侵袭的影响及其机制研究*

熊诗颖,杨振,邵文驭,李成武**,司马学琴**

(湖北科技学院医学部基础医学院,湖北咸宁 437100)

摘要:目的 探讨分泌型卷曲相关蛋白 1(SFRP1) 对人结直肠癌细胞增殖、侵袭迁移的影响及其机制,为临床治疗提供新的研究方向。方法 使用生物信息学分析 SFRP1 在结直肠癌中的表达水平及与结直肠癌侵袭和增殖的相关性,研究结直肠癌与 SFRP1 的关系;将 SFRP1 抑制物(small interfering RNA)及对照物(si-NC)转染至 SW480 细胞中;采用 CCK-8 比色法检测各组细胞增殖能力;通过 Transwell 实验评估细胞侵袭迁移能力;运用 Western blot 技术检测各组细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路核心组份 Wnt4、 β -catenin 的蛋白表达水平。结果 SFRP1 在结直肠癌中表达下调,与对照组 SW480 细胞相比,SFRP1 干扰组细胞增殖,侵袭迁移能力提升,干扰组 Wnt4 和 β -catenin 蛋白表达水平增强($P < 0.05$)。结论 SFRP1 表达下调可能通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进结直肠癌的发生发展,为结直肠癌的临床治疗提供了新思路。

关键词:分泌型卷曲相关蛋白 1;结直肠癌;Wnt/ β -catenin 信号转导通路;肿瘤转移

中图分类号:R735.3

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0039-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025070702



Effects of SFRP1 on Colorectal Cancer Cell Proliferation and Invasion and Its Underlying Mechanisms

XIONG Shiyong, LI Chengwu, SIMA Xueqin, et al

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

ABSTRACT: Objective To investigate the effects of Secreted Frizzled-Related Protein(SFRP1) on the proliferation, invasion, and migration of colorectal cancer cells and its underlying mechanisms, providing a new research direction for clinical treatment. **Methods** Bioinformatics analysis was used to study the expression level of SFRP1 in colorectal cancer and its correlation with colorectal cancer invasion and proliferation, investigating the relationship between colorectal cancer and SFRP1. SW480 cells were transfected with SFRP1 inhibitor (small interfering RNA) and negative control(si-NC). CCK-8 colorimetric assay and Transwell assay were performed to evaluate the proliferation, invasion and migration abilities of each group cells. Western blot analysis was used to determine the protein levels of Wnt4 and β -catenin, key components of the Wnt/ β -catenin signaling pathway, in each group of cells. **Results** The expression of SFRP1 protein was down-regulated in colorectal cancer cells ($P < 0.05$). Compared with the control group, the proliferation, invasion and migration ability of si-SFRP1 group enhanced, the expression of Wnt4 and β -catenin protein expression elevated ($P < 0.05$). **Conclusion** Downregulation of SFRP1 expression may promote the development and progression of colorectal cancer by regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway, providing new insights into the clinical treatment of colorectal cancer.

KEY WORDS: SFRP1; Colorectal cancer; Wnt/ β -catenin signaling pathway; Tumor metastasis

* 基金项目:湖北省大学生创新训练项目(S202410927039);湖北科技学院横向项目(2024HX084)

** 通信作者, E-mail:115550260@qq.com;302651784@qq.com

流行病学调查数据表明,作为消化道恶性肿瘤的结直肠癌,其发病率与死亡持续增加^[1]。手术联合化疗近年来已成为结直肠癌的常规治疗手段,但其临床疗效仍存在明显局限性^[2-3]。因此,探索新型分子治疗靶点,靶向调控结直肠癌细胞的恶性生物学行为,已成为肿瘤治疗的关键研究方向。Wnt/ β -catenin 信号通路是经典 Wnt 通路的重要组成部分^[4],其在结直肠癌的发生、发展和转移中发挥核心调控作用^[5]。作为 Wnt 信号通路的关键拮抗因子,分泌型卷曲相关蛋白 1 (secreted frizzled-related protein 1, SFRP1) 在乳腺癌中表达显著降低^[6]。本研究旨在观察抑癌基因 SFRP1 在结直肠癌发生发展中的作用机制,探讨其是否可成为结直肠癌的新分子治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 材料

人结直肠癌细胞 SW480 购自上海中科院细胞库。HyClone 胎牛血清和 DMEM 培养基购自武汉三鹰生物技术有限公司; GAPDH 和 SFRP1 抗体购自美国 Proteintech 公司; Wnt4 和 β -catenin 抗体购自格来赛生命科技(上海)有限公司; 山羊抗兔二抗 IgG、CCK-8 试剂盒、0.25% 胰酶购自武汉碧云天生物技术有限公司; BCA 蛋白定量试剂盒、SDS-聚丙烯酰胺试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司; Lipofectamin 3000 转染试剂盒购自美国 Invitrogen 公司; SFRP1 抑制物 (small interfering RNA) 及对照物 (si-NC) 购自上海吉玛制药有限公司; Transwell 小室购自美国 Corning 公司; DAB 试剂盒、蛋白质印迹配胶试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.2 方法

1.2.1 公共数据库分析结直肠癌中 SFRP1 基因的表达

为探究结直肠癌中 SFRP1 基因的表达情况,筛选癌症基因组图谱 TCGA-CRC 数据库获取的结直肠癌患者临床数据,整理 162 例患者的癌组织和癌旁正常组织样本,GEPIA2 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/#general>) 分析 SFRP1 基因在结直肠癌及正常组织中的表达差异。

1.2.2 SFRP1 基因表达与结直肠癌临床病理特征和预后相关分析

基于 TCGA-CRC 数据库中结直肠癌及癌旁组织中 SFRP1 基因表达的中位数水平差异,把 162 例患者样本分成高表达组 60 例和低表达组 102 例,进而采用“survival”和“survminer”R 包执行生存分析,评估

SFRP1 基因表达水平对总生存期的影响。

1.2.3 细胞培养和转染

SW480 细胞在全湿度培养箱 (37℃、5% CO₂), 用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基进行培养。待细胞处于对数生长期时,采用 0.25% 胰酶进行消化处理,随后在 6 孔板接种细胞 (每孔 1×10^5), 严格参照 Lipofectamine 3000 说明书进行转染操作,将 Si-SFRP1 组转染 SFRP1 抑制物 (small interfering RNA)、Si-NC 组转染阴性对照物 (si-NC), Control 组用等量 Lipofectamine 3000 处理。

1.2.4 CCK-8 检测 SW480 细胞增殖能力

各组转染后的 SW480 细胞继续培养 48h, 待细胞处于对数生长期时,用胰酶消化后,接种于 96 孔板 (每孔 1×10^3), 每孔加 DMEM 培养基 100 μ L, 细胞培养箱中继续培养 24、48、72 和 96h 后,各孔添加 10 μ L CCK-8 溶液,震荡混匀,避光继续孵育 1h,待溶液颜色由粉红变为橙黄色,使用酶标仪测定波长 450nm 的吸光度值。

1.2.5 Transwell 检测 SW480 细胞侵袭数

转染后的各组 SW480 细胞继续培养 48h, 待细胞处于对数生长期时,用胰酶消化后,每孔 1×10^6 个细胞接种在预先铺好基质胶的 Transwell 上室中,每孔加入无血清的 DMEM 培养基 200 μ L, 下室中加入 600 μ L 含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基,培养箱中继续培养 24h 后,轻轻吸弃培养基, PBS 缓冲液冲洗,然后擦去上室残留的细胞和基质胶,自然干燥,甲醛固定后结晶紫染色,用光学显微镜观察拍照,使用 Image J 软件统计各组细胞迁移数量。

1.2.6 Western blot 检测 SW480 细胞 Wnt4 和 β -catenin 蛋白表达

提取各组 SW480 细胞中的蛋白,测定蛋白浓度后沸水浴变性,各处理组加 15 μ g 蛋白量上样, SDS-PAGE 凝胶垂直电泳、转膜,5% 脱脂奶封闭,加入 SFRP1 (1:1000)、Wnt4 (1:1000)、 β -catenin (1:1000) 及 GAPDH (1:2000) 蛋白抗体,4℃ 过夜孵育,再加入山羊抗兔二抗 (1:5000) 室温摇床孵育 1h, TBST 溶液洗膜 10min 后用 ECL 显影液显影,拍摄蛋白条带,使用 Image J 软件分析图片,计算灰度值。

1.3 统计学方法

用 R 语言对获取的数据库数据进行分析,运用 SPSS 23.0 软件统计,数据用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验,单因素方差分析比较多组间差异, Kaplan-Meier 方法进行生存分析,卡方检验 SFRP1 表达与临床病理特征之间的关系, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SFRP1 基因在结直肠癌中的表达

GEPIA2 分析显示,结直肠癌组织中 SFRP1 基因的表达量明显低于正常组织($P < 0.05$),见图 1。

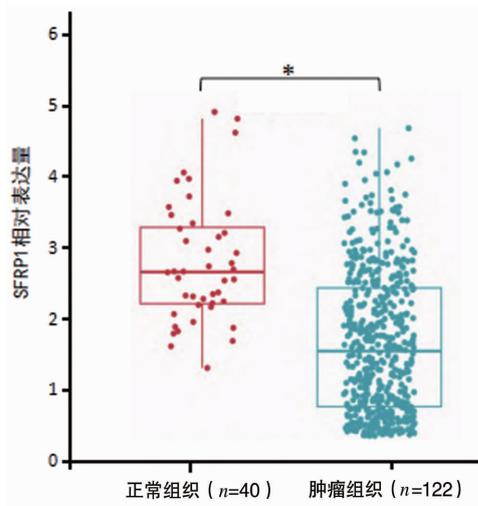


图 1 不同组织中 SFRP1 基因表达 (* $P < 0.05$)

2.2 SFRP1 基因表达与结直肠癌临床病理特征和预后相关分析

按 SFRP1 基因表达的中位数水平,把数据库样本分成高表达组和低表达组,分析两组病例的生存期。结果显示,SFRP1 基因低表达组生存率较低($P < 0.001$),见图 2。进一步分析 SFRP1 基因低表达组和高表达组与临床各项病理特征的关系,结果显示 SFRP1 表达量与年龄、性别、临床分期和 N 分期无相关性($P > 0.05$),与 T 分期、M 分期相关($P < 0.05$),见表 1。

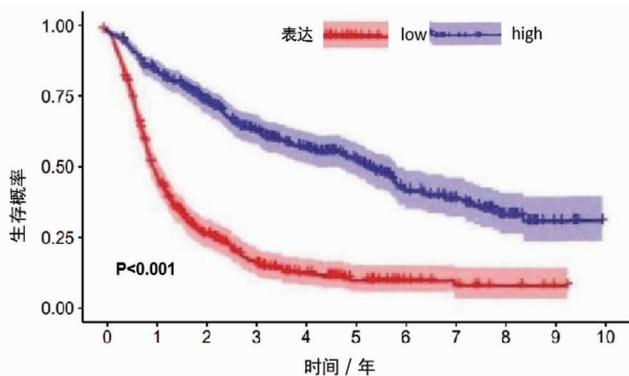


图 2 SFRP1 低表达与结直肠癌不良预后相关

表 1 SFRP1 与结直肠癌临床病理特征的关系[n(%)]

| 病理特征 | 总计 | SFRP1 高表达 | SFRP1 低表达 | P | |
|------|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 年龄 | ≤65 岁 | 40(42.11) | 55(57.89) | 0.257 | |
| | >65 岁 | 20(29.85) | 47(70.15) | | |
| 性别 | 女 | 24(32.43) | 50(67.57) | 0.304 | |
| | 男 | 88 | 36(40.91) | | 52(59.09) |
| 病理分期 | I | 21(48.84) | 22(51.16) | 0.063 | |
| | II | 78 | 30(38.46) | | 48(61.54) |
| | III | 33 | 8(24.24) | | 25(75.76) |
| | IV | 8 | 3(37.50) | | 5(62.50) |
| T 分期 | T1 | 24 | 7(29.17) | 17(70.83) | 0.043 |
| | T2 | 38 | 15(39.47) | 23(60.53) | |
| | T3 | 68 | 28(41.18) | 40(58.82) | |
| | T4 | 32 | 10(31.25) | 22(68.75) | |
| N 分期 | N0 | 45 | 17(37.78) | 28(62.22) | 0.058 |
| | N1 | 79 | 34(43.04) | 45(56.96) | |
| | N2 | 38 | 9(23.68) | 29(76.32) | |
| M 分期 | M0 | 133 | 40(30.08) | 93(69.92) | 0.006 |
| | M1 | 29 | 20(68.97) | 9(31.03) | |

2.3 SFRP1 对结直肠癌细胞增殖能力的影响

CCK-8 实验分析下调 SFRP1 对结直肠癌细胞增殖的影响,结果显示,下调 SFRP1 表达的 Si-SFRP1 组相比较于 Si-NC 组和 Control 组,细胞增殖能力明显提升($P < 0.01$),见图 3。表明 SFRP1 表达下调增强结直肠癌细胞的增殖能力。

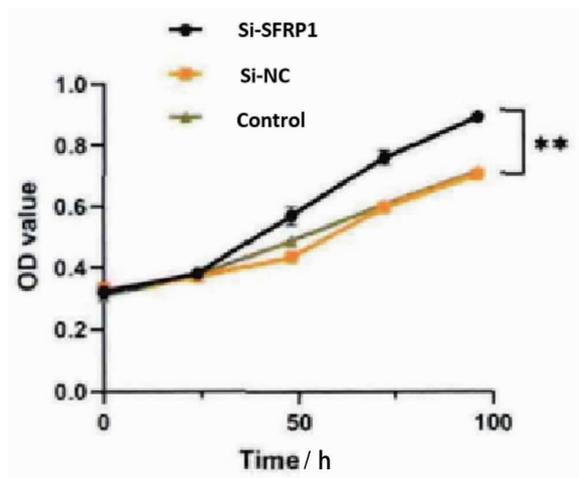


图 3 各组细胞增殖情况 (** $P < 0.01, n = 6$)

2.4 SFRP1 对结直肠癌细胞侵袭迁移能力的影响

Transwell 侵袭实验观察 SFRP1 下调对结直肠癌细胞侵袭迁移能力的影响,结果显示,与 Si-NC 组和 Control 组相比,下调 SFRP1 表达的 Si-SFRP1 组细胞侵袭迁移能力明显提升($P < 0.05$),见图 4。表明下调 SFRP1 可提升结直肠癌细胞的侵袭迁移能力。

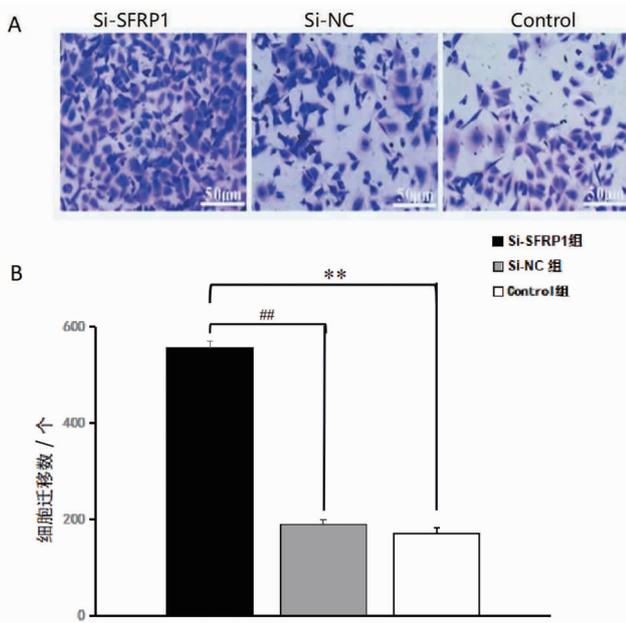


图4 下调SFRP1对SW480细胞侵袭迁移的影响

2.5 下调SFRP1对Wnt/ β -catenin信号通路的影响

图5显示,与NC组和Control组比较,Si-SFRP1组SFRP1蛋白表达量明显下降($P < 0.01$),表明SFRP1下调成功。进一步研究下调SFRP1表达Wnt/ β -catenin信号通路的影响,发现Si-SFRP1组与Si-NC组和Control组相比,Wnt4和 β -catenin蛋白表达量增高(P 均 < 0.01),见表2。结果表明敲低SFRP1,增加结直肠癌Wnt/ β -catenin信号通路活性。

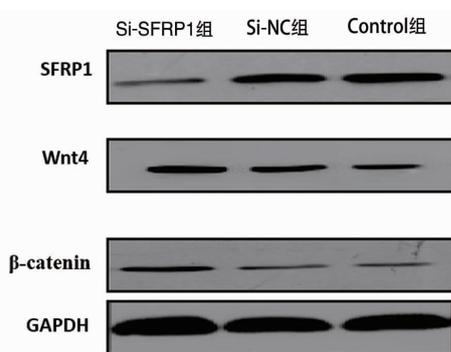


图5 各组细胞SFRP1、Wnt4、 β -catenin蛋白表达

表2 各组细胞SFRP1、Wnt4、 β -catenin蛋白表达($n = 3, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | SFRP1 | Wnt4 | β -catenin |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Control组 | 0.72 \pm 0.13 | 0.41 \pm 0.01 | 0.16 \pm 0.01 |
| Si-NC组 | 0.69 \pm 0.12 | 0.45 \pm 0.02 | 0.18 \pm 0.03 |
| Si-SFRP1组 | 0.27 \pm 0.01 * * * # | 0.71 \pm 0.23 * * * # | 0.59 \pm 0.17 * * * # |

与Control组比较,* * $P < 0.01$;与Si-NC组比较,## $P < 0.01$ 。

3 讨论

结直肠癌是全球最常见的消化系统恶性肿瘤之一,高度侵袭性和远处转移是导致结直肠癌患者死亡的主要原因,找出结直肠癌发生发展的关键调控因子并阐明其作用机制,对降低结直肠癌死亡率具有重要价值。

SFRP1是SFRP分泌型蛋白家族成员之一,该家族还包括4种同源蛋白:SFRP2、SFRP3、SFRP4和SFRP5^[7]。研究^[8-12]表明,SFRP1在卵巢癌、乳腺癌、肾透明细胞癌、宫颈癌及前列腺癌等大多数恶性肿瘤中均呈现低表达。为研究SFRP1在结直肠癌中的作用,本研究通过CGTA数据库进行生物信息学分析发现,SFRP1在结直肠癌中的表达水平低于癌旁正常组织,并且SFRP1在结直肠癌中的低表达与不良预后相关,SFRP1基因表达量与T分期和M分期相关。这些生物信息学研究结果表明,SFRP1在结直肠癌中低表达,其表达水平与结直肠癌的侵袭、转移和预后相关。

本研究中CCK-8实验和Transwell实验结果显示,SFRP1下调可增强结直肠癌细胞的增殖、迁移侵袭能力,证实SFRP1表达降低与肿瘤转移倾向相关。这些结果提示,SFRP1的靶向治疗可减少肿瘤复发和转移。

SFRP1含氨基末端半胱氨酸(CRD)与羧基末端(NTR)两个结构域,SFRP1的半胱氨酸结构域与卷曲蛋白(Frizzled)相似^[13],而Frizzled是Wnt蛋白的受体,因此,SFRP1可能作为“诱饵受体”结合Wnt蛋白,进而抑制Wnt信号通路的激活。本研究Western blot结果显示,SFRP1下调使Wnt4和 β -catenin的表达增加,表明SFRP1可能通过激活Wnt/ β -catenin通路参与结直肠癌的恶性生物学行为,后续将结合相关分子生物学实验,证实本研究的推论。上皮间质转化(EMT)使细胞失去上皮特性、获得迁移侵袭能力,是肿瘤转移的重要机制之一,而Wnt/ β -catenin通路的异常激活是EMT的驱动因素^[14],本研究仅发现SFRP1可能激活Wnt/ β -catenin信号通路,后续结合动物实验和临床样本,深入研究上调SFRP1是否能通过调控EMT通路抑制结直肠癌的增殖和转移,给结直肠癌的新型靶向治疗提供理论基础。

参考文献:

- [1]刘汝霏,孙晓政,莫忱,等.全球结直肠癌发病与死亡趋势及风险因素评估[J].中华肿瘤防治杂志,2025,32(8):462
- [2]张育葵,许成.腹腔镜微创手术治疗结直肠癌的进展[J].医学综述,2021,27(3):582

- [3] 杨少帅,马嘉阳,康大鹏,等.腹腔镜与开腹手术治疗新辅助放疗后中低位直肠癌疗效的 Meta 分析[J].腹腔镜外科杂志,2021,26(8):600
- [4] HAYAT R,MANZOOR M,HUSSAIN A. Wnt signaling pathway: a comprehensive review[J]. Cell Biol Int,2022,46(6):863
- [5] ZHAO H,MING T,TANG S,et al. Wnt signaling in colorectal cancer:pathogenic role and therapeutic target[J]. Mol Cancer, 2022,21(1):144
- [6] ALISSON C,AURÉLIE L,JULIETTE B,et al. Role of secreted frizzled-related protein 1 in early breast carcinogenesis and breast cancer aggressiveness[J]. Cancers,2023,15(8):2251
- [7] BOVOLENTA P,ESTEVE P,RUIZ J M,et al. Beyond Wnt inhibition:new functions of secreted Frizzled-related proteins in development and disease[J]. J Cell Sci,2008,121(Pt 6):737
- [8] 马妍,杨凯,马一虎,等. SFRP1 基因及其在卵巢癌中的作用机制[J]. 中国妇产科临床杂志,2023,24(5):553
- [9] CLEMENCEAU A,DIORIO C,DUROCHER F. Role of secreted frizzled-related protein 1 in early mammary gland tumorigenesis and its regulation in breast microenvironment [J]. Cells,2020,9(1):208
- [10] YI H,LI F,HAI L. Oncogenic miR-27a delivered by exosomes binds to SFRP1 and promotes angiogenesis in renal clear cell carcinoma[J]. Mol Ther Nucleic Acids,2020,24(prepublish):192
- [11] 刘艳,冯宁. Galectin-3、VEGF-C、SFRP1 在宫颈鳞癌、宫颈上皮内瘤变及宫颈炎组织中的表达及其临床意义[J]. 检验医学与临床,2022,19(15):2073
- [12] GARCÍA-TOBILLA P,SOLÓRZANO S R,SALIDO-GUADARRAMA I,et al. SFRP1 repression in prostate cancer is triggered by two different epigenetic mechanisms[J]. Gene,2016,593(2):292
- [13] BAHARUDIN R,TIENG F Y F,LEE L H,et al. Epigenetics of SFRP1:the dual roles in human cancers[J]. Cancers,2020,12(2):445
- [14] ZHANG H,SUN D,QIU J,et al. SFRP1 inhibited the epithelial ovarian cancer through inhibiting Wnt / beta-catenin signaling[J]. Acta Biochim Pol,2019,66(4):393

(收稿日期:2025-07-07)

(上接第 38 页)

- [15] CHAKRABORTY S,BASU S. Structural insight into the mechanism of amyloid precursor protein recognition by β -secretase 1:A molecular dynamics study[J]. Biophys Chem, 2015,202:1
- [16] HAASS C,SELKO D J. Soluble protein oligomers in neurodegeneration:lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide [J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2007,8(2):101
- [17] YAMAMOTO M,KIYOTA T,HORIBA M,et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha regulate amyloid-beta plaque deposition and beta-secretase expression in Swedish mutant APP transgenic mice[J]. Am J Pathol,2007,170(2):680
- [18] EVIN G,HINCE C. BACE1 as a therapeutic target in Alzheimer's disease:rationale and current status[J]. Drugs Aging, 2013,30(10):755
- [19] STERN A L,GHURA S,GANNON P J,et al. BACE1 mediates HIV-associated and excitotoxic neuronal damage through an APP-dependent mechanism [J]. J Neurosci, 2018,38(18):4288
- [20] HAFEZ H A,KAMEL M A,OSMAN M Y,et al. Ameliorative effects of astaxanthin on brain tissues of Alzheimer's disease-like model:cross talk between neuronal-specific microRNA-124 and related pathways[J]. Mol Cell Biochem,2021,476(5):2233
- [21] JIN S,WANG X,XIANG X,et al. Inhibition of GPR17 with cangrelor improves cognitive impairment and synaptic deficits induced by A β 1-42 through Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling pathway in mice[J]. Int Immunopharmacol,2021,101(Pt B):108335
- [22] TIONG S Q,MOHGAN R N,QUEK J Y,et al. Inhibition of the transforming growth factor- β signaling pathway confers neuroprotective effects on beta-amyloid-induced direct neurotoxicity and microglia-mediated neuroinflammation[J]. Neurol Res Int,2025,2025:8948290

(收稿日期:2025-07-20)

引文格式:高润泽,魏小茗,韩婉婷,等. SH3BGRL 的表达对 Ang II 诱导的 H9C2 心肌细胞肥大的影响[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):44-48.

SH3BGRL 的表达对 Ang II 诱导的 H9C2 心肌细胞肥大的影响*

高润泽^{1,2}, 魏小茗^{1,2}, 韩婉婷^{1,2}, 苏莹^{1,2}, 彭铁^{1,2}, 朱丹^{1,2**}

(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 SH3 域结合谷氨酸丰富蛋白样蛋白(SH3BGRL)的表达水平对血管紧张素 II (Ang II) 诱导的心肌细胞肥大的影响。方法 通过构建 H9C2 心肌细胞肥大模型,运用 Western blot 和 RT-PCR 技术分别检测 SH3BGRL 水平,RT-PCR 技术检测心肌肥大相关标志基因 ANP、BNP 和 β -MHC 的表达情况。结果 过表达 SH3BGRL 后,心肌肥大相关标志基因的 mRNA 表达水平升高 ($P < 0.05$);而沉默 SH3BGRL 后,mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.05$)。结论 SH3BGRL 的表达水平与心肌肥大标志基因的表达呈正相关,有望成为治疗心肌肥大的潜在靶点,为深入研究 SH3BGRL 在心脏中的功能奠定了坚实基础。

关键词:SH3 域结合谷氨酸丰富蛋白样蛋白;心肌肥大;转染;H9C2 细胞

中图分类号:R542

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0044-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025042916



Effect of SH3BGRL Expression on Ang II -Induced Hypertrophy in H9C2 Cardiomyocytes

GAO Runze, WEI Xiaoming, ZHU Dan, et al

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

ABSTRACT: Objective To investigate the effect of SH3 domain-binding glutamate-rich protein-like protein (SH3BGRL) expression on cardiomyocyte hypertrophy induced by angiotensin II (Ang II). **Methods** A hypertrophy model of H9C2 cardiomyocytes was constructed. Western blot and RT-PCR were used to detect the expression level of SH3BGRL, and RT-PCR was used to detect the expression of cardiac hypertrophy-related marker genes ANP, BNP, and β -MHC. **Results** The mRNA expression levels of cardiac hypertrophy-related marker genes significantly increased after overexpression of SH3BGRL ($P < 0.05$). Conversely, the mRNA expression levels of cardiac hypertrophy-related marker genes significantly decreased after silencing SH3BGRL ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression level of SH3BGRL is positively correlated with the expression of cardiac hypertrophy marker genes, suggesting that it could be a potential target for treating myocardial hypertrophy and laying a solid foundation for further research into the function of SH3BGRL in the heart.

KEY WORDS: SH3BGRL; Cardiac hypertrophy; Transfection; H9C2 cells

心血管疾病已成为城乡居民首要死因,给社会带来沉重负担,是亟待解决的重大公共卫生问题。全球每年约 1750 万人因心血管疾病死亡,占总死亡人数 31%,严重威胁人类健康并造成巨大经济损失^[1]。《中国心血管健康与疾病报告 2020》^[2]指出,20 岁以上人群患病率达 26%,庞大人口基数下患者超 3 亿,对医疗系统与社会经济发展形成双重挑战。心肌肥大初期是心脏功能的代偿反应,但长期发展会引发心力衰竭、心律失常等严重并发症。其病理机制复杂,

涉及机械应激、炎症、内分泌失调等因素^[3-4],是心肌缺血、高血压等疾病引发心室重构与心力衰竭的关键过程^[5]。众多体液因素可诱导心肌肥大,其中血管紧张素 II (Ang II) 因强缩血管作用与促蛋白合成能力,成为诱导心肌肥大的关键因子^[6],常用于构建心肌肥大模型。心房利尿钠肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、 β -肌球蛋白重链 (β -myosin heavy chain, β -MHC) 作为心肌肥大标志基因^[7],可用检测心肌肥大模型是否构建成功。

* 基金项目:湖北省自然科学基金(2024AFB1025);湖北科技学院博士启动基金(BK202414);湖北科技学院医学科研专项基金(2022YKY18)

** 通信作者, E-mail: zhudan@hbust.edu.cn

SH3 域结合谷氨酸丰富蛋白样蛋白(SH3 domain binding glutamic acid rich protein like protein, SH3BGR)是 SH3BGR 家族的一员,1997 年被首次报道其定位于 21 号染色体^[3]。SH3BGR 已被证实广泛参与众多关键的生理及病理过程^[8-10]。从作用机制层面来看,SH3BGR 可以促进肿瘤转移^[8]并且还参与了肿瘤细胞对化疗药物的耐药过程^[9]。基于生物信息学分析^[10]表明,SH3BGR 与心力衰竭相关,被认为是潜在的心脏治疗靶点或心脏毒性生物标志物。SH3BGR 家族作为一类具有相似结构特征的蛋白家族,其成员间可能存在协同或拮抗作用,共同参与心血管疾病的病理进程。然而,目前尚无实验研究直接证实 SH3BGR 在心血管疾病及心肌肥大中的具体作用机制。因此,本研究通过 Ang II 诱导的 H9C2 心肌细胞构建心肌肥大模型,探究 SH3BGR 表达对心肌细胞肥大的影响,以期 SH3BGR 在心肌肥大治疗中的应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验试剂

大鼠心肌细胞 H9C2 购自上海复旦 IBS 细胞资源中心。杜氏改良伊格尔培养基(Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM)、优化型最低必需培养基(Opti-MEM Reduced Serum Medium, Opti-MEM)、胎牛血清(Fetal Bovine Serum, FBS)、胰酶(含 0.25% EDTA)、Ang II 均购自美国 Gibco 公司;磷酸盐缓冲液(Phosphate Buffered Saline, PBS)、Western blot 一抗稀释液购自武汉塞维尔;青霉素/链霉素溶液(100 ×, BL505A, 北京兰杰柯科技有限公司);总 RNA 抽提试剂(TriReagent, Trizol)(Invitrogen, 美国);Takara 逆转录试剂盒(Takara, 日本);2 倍浓度 ChamQ SYBR 实时荧光定量聚合酶链式反应预混液(2 × ChamQ SYBR qPCR Master Mix, 南京诺唯赞生物科技有限公司);RIPA 强裂解液购自上海雅酶生物医药科技有限公司;蛋白酶抑制剂购自 Phenylmethanesulfonyl fluoride, PMSF、BCA 蛋白定量/浓度测定试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;siRNA、ANP、BNP、 β -MHC、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)引物购自生工生物工程(上海)股份有限公司;携带荧光蛋白基因的真核表达质粒、对照质粒 pcDNA3.1 购自北京擎科生物科技有限公司; α 微管蛋白(α -Tubulin)及 SH3BGR 抗体购自爱博泰克生物公司;GP-transfect-Mate 转染试剂购自上海吉玛制药技术有限公司。

1.2 仪器

凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 生物科技有限公司);CO₂ 培养箱(赛默飞世尔科技有限公司);倒置荧光显微镜 IX73(日本 OLYMPUS 光学与成像公司);荧光定量 PCR 仪 CFX96 Touch(美国 Bio-Rad 生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 质粒的构建

SH3BGR 中 siRNA 的设计和合成委托上海吉玛基因股份有限公司;携带荧光蛋白基因的真核表达质粒和对照质粒 pcDNA3.1 委托北京擎科生物科技有限公司。携带荧光蛋白基因的真核表达质粒用于观测荧光强度,荧光阳性细胞占比 $\geq 80\%$,表明转染成功。

1.3.2 细胞培养

将大鼠心肌细胞 H9C2 置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中,使用含 10% 胎牛血清及 1% 青霉素链霉素混合液的 DMEM 完全培养基进行培养。每 2d 更换 1 次培养液,当细胞生长至 75%~85% 融合时,采用 0.25% 胰酶消化后进行传代或用于后续实验。

1.3.3 细胞转染

将处于对数生长期、融合度达 80%~90% 的细胞均匀接种于 6 孔板(每组 3 个复孔),过夜培养。待细胞长满 60%~80% 时,按 GP-transfect-Mate 转染试剂说明书操作:先弃旧培养基, PBS 清洗 2 遍后换新完全培养基;将质粒 DNA 或 siRNA、转染试剂分别加入 Opti-MEM 培养基混匀,室温静置;再将两者混合并再次静置,最后逐滴加入细胞培养液摇匀,放入培养箱,一段时间后更换培养基并继续培养。通过倒置荧光显微镜观测荧光强度评估转染成功与否,在转染成功后加入 1 μ mol/L 的 Ang II,继续培养 24h。

细胞分组①:对照组(pcDNA3.1)、过表达组(pcDNA3.1-SH3BGR)、pcDNA3.1 + Ang II、pcDNA3.1-SH3BGR + Ang II。

细胞分组②:对照组(siNC)、siSH3BGR、siNC + Ang II、siSH3BGR + Ang II。

1.3.4 Western blot 实验

细胞培养结束后,向培养孔内加 RIPA 裂解液裂解细胞,用细胞刮刀刮取细胞并收集混合液,冰浴 20~25min,随后在 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 30 μ g 总蛋白进行 SDS-PAGE 电泳,再采用湿转法将蛋白转至 PVDF 膜。用 5% 脱脂牛奶封闭 1h 后去除脱脂牛奶,换为 1:1000 一抗溶液,4℃ 孵育过夜。用 TBST 洗膜 3 次,每次 7min,用 1:10000 的二抗溶液室温孵育

1h,再用TBST洗膜3次,每次7min。最后用超敏发光试剂浸泡,凝胶成像仪曝光拍照。以 α -Tubulin作为内参,采用ImageJ软件对蛋白条带进行灰度分析,计算目的蛋白与内参蛋白的灰度值比值,即为目的蛋白的相对表达量。

1.3.5 RT-PCR

使用Trizol试剂获取RNA,并通过说明书(Life Technologies)制备cDNA。PCR总体积是20 μ L,包括cDNA和10pmol/L引物各1 μ L。本研究中所采用的引物顺序见表1,必须分析3个单独样品。mRNA相对表达量的计算公式为:相对表达量 = $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 。

表1 逆转录PCR的引物

| 基因 | 正向引物 | 反向引物 |
|--------------|------------------------|-------------------------|
| ANP | GGGAAGTCAACCCGCTCTCAG | CAATCCTACCCCGAAGCAG |
| BNP | GACCAAGGCCCTACGAAAGA | CACAGCCCAACGACTGACT |
| β -MHC | CTCAGTCTATGGCGGATCGAGA | CAGTCACCGTCTTGCCATTC |
| SH3BGRL | CAACCTCTGTTTGGCCGCTA | CCATCCTGAAACAAGGCGCT |
| GAPDH | AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG | GACATACTCAGCACCAGCATCAC |

1.4 统计学方法

采用GraphPad Prism 9.0软件进行数据分析,单因素方差分析(One-Way ANOVA)检测多组间差异的显著性,以 $P < 0.05$ 表示差异具有显著性意义,所有结果均代表3个独立实验产生的数据。

2 结果

2.1 Western blot 结果

Western blot结果如图1和图2所示。由图1可见,与pcDNA3.1对照组相比,pcDNA3.1-SH3BGRL组和pcDNA3.1+Ang II组的蛋白表达水平均显著升高($P < 0.01$ 或 < 0.001)。上述结果显示,在心肌肥大模型中,SH3BGRL的蛋白表达存在升高趋势,而当SH3BGRL被过表达后,其在心肌肥大状态下的蛋白表达升高更为显著。

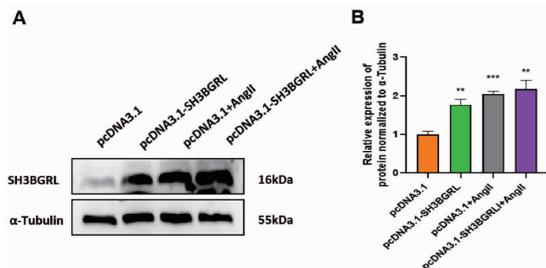


图1 过表达SH3BGRL后的蛋白表达结果

图2结果显示,与siNC对照组相比,siSH3BGRL组的蛋白表达水平显著降低($P < 0.001$)。进一步分析可见,siNC+Ang II组的蛋白表达水平较siNC对照组明显升高($P < 0.01$);同时,siSH3BGRL+Ang II组的蛋白表达水平相较于siSH3BGRL组亦显著升高($P < 0.001$)。上述结果表明,在心肌肥大模型中,沉默SH3BGRL可降低其蛋白表达水平。

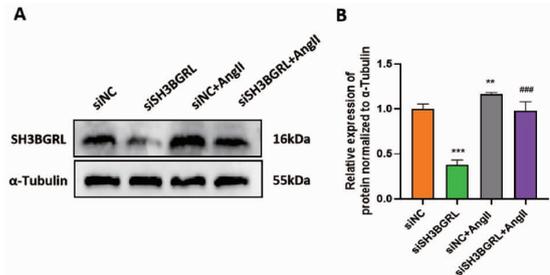


图2 沉默SH3BGRL后的蛋白表达结果

2.2 RT-PCR 结果

RT-PCR结果如图3和4所示。图3显示,pcDNA3.1-SH3BGRL组的SH3BGRL mRNA表达水平较pcDNA3.1对照组显著升高,且差异具有统计学意义($P < 0.01$),提示SH3BGRL过表达模型构建成功;pcDNA3.1+Ang II组的上述基因mRNA表达水平较pcDNA3.1对照组显著升高,差异均具有统计学意义($P < 0.01$),表明Ang II已成功诱导心肌肥大模型。在此基础上对4组样本中上述4个基因的mRNA表达结果进行综合分析发现,过表达SH3BGRL可使心肌肥大标志性基因的mRNA表达水平进一步升高。

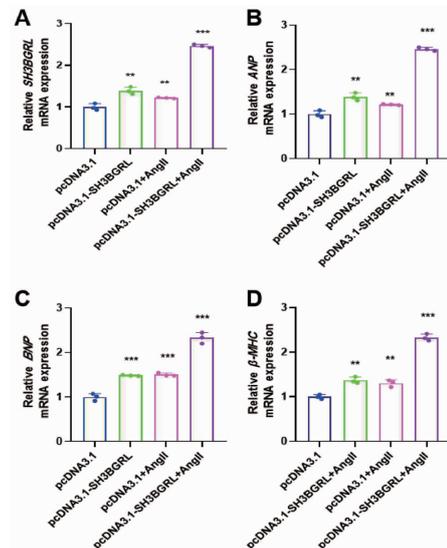
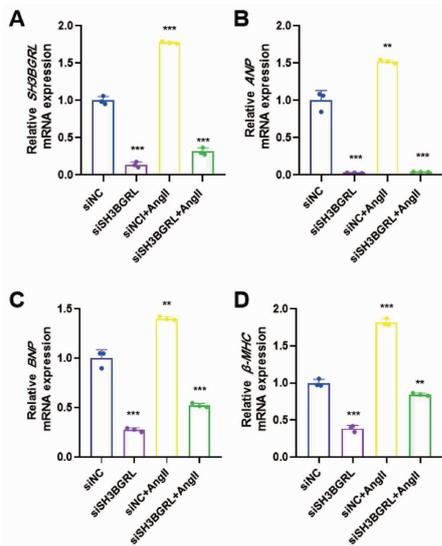


图3 过表达SH3BGRL后SH3BGRL、ANP、BNP、 β -MHC的mRNA表达情况

图4检测了 *SH3BGRL*、*ANP*、*BNP* 及 β -*MHC* 的 mRNA 表达情况。与 siNC 对照组相比, siSH3BGRL 组的 *SH3BGRL* mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.01$ 或 < 0.001), 提示 *SH3BGRL* 沉默模型构建成功。进一步分析 4 组样本中上述 4 个基因的 mRNA 表达结果可见, 沉默 *SH3BGRL* 后, 心肌肥大标志基因的 mRNA 表达水平呈现降低趋势。



与 siNC 组相比, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; $n = 3$ 。

图4 沉默 *SH3BGRL* 后 *SH3BGRL*、*ANP*、*BNP*、 β -*MHC* 的 mRNA 表达情况

3 讨论

据流行病学研究^[11]显示, 全球范围内心血管疾病的死亡人数已超过 1800 万, 接近全球死亡总人数的 30%, 其中心血管疾病导致的死亡已成为全球范围内的主要健康威胁之一。研究^[12-13]表明, Ang II 等血管活性物质在心血管疾病的发生和发展中扮演了重要角色。Ang II 作为最强的血管活性物质之一, 能够激活血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 诱发血管壁结构的紊乱, 进而引起血管重构, 导致血管管腔狭窄甚至阻塞, 严重威胁患者的生命安全。因此, 深入研究 Ang II 在心血管疾病中的作用机制, 对于开发新的治疗策略具有重要意义。

H9C2 心肌细胞因其与原生心肌细胞在分子表型和功能上的高度相似性, 以及其可诱导的肥大反应, 被广泛用于心肌肥大机制的体外研究^[14-16]。近年来, 基于 H9C2 细胞模型的基因功能筛选研究已成功鉴定了多个调控心肌肥大进程的关键分子, 如 miR-34a 等^[17-18]。这些研究为理解心肌肥大的分子机制提供了重要线索。

SH3BGRL 是一类进化上高度保守的适配体蛋白, 能够通过 SH3 结构域介导蛋白质相互作用, 参与细胞增殖、凋亡及应激反应等多种生物学过程的调控^[8]。基于上述背景, 本研究聚焦于 *SH3BGRL* 的表达水平在 H9C2 心肌细胞肥大中的调控作用。通过构建 *SH3BGRL* 过表达及沉默的细胞模型, 并结合 Ang II 诱导的心肌肥大刺激, 系统评估 *SH3BGRL* 对心肌肥大标志物 mRNA 表达的影响, 明确了其表达水平与心肌肥大的相关性, 为靶向 *SH3BGRL* 的心血管疾病治疗提供理论依据。

在实验设计方面, 本研究采用脂质体转染法, 将携带荧光蛋白基因的真核表达质粒及 siRNA 分别转染至 H9C2 心肌细胞。转染成功后, 利用 Ang II 构建 H9C2 心肌细胞肥大模型, 并借助 Western blot 与 RT-PCR 技术, 检测 *SH3BGRL* 的表达水平及其对心肌肥大标志物的调控效应。实验结果表明, 过表达 *SH3BGRL* 并经 Ang II 诱导 H9C2 心肌细胞肥大后, *SH3BGRL* 的蛋白及 mRNA 表达水平均显著升高, 与此同时, 心肌肥大标志基因 *ANP*、*BNP* 及 β -*MHC* 的 mRNA 表达水平也同步上升; 而沉默 *SH3BGRL* 后, 其蛋白及 mRNA 表达水平显著降低, *ANP*、*BNP* 及 β -*MHC* 的 mRNA 表达水平亦随之下降。值得关注的是, 在 Ang II 刺激条件下, 沉默 *SH3BGRL* 不仅能显著抑制 Ang II 诱导的心肌肥大标志基因表达上调, 其表达水平甚至低于未接受 Ang II 刺激的 siNC 对照组。这一结果提示, *SH3BGRL* 可能参与维持心肌细胞的基础转录活性, 其 SH3 结构域或许与核转录因子复合物存在相互作用; 沉默 *SH3BGRL* 可能直接下调了心肌肥大相关基因的基础转录活性, 或是干扰了维持细胞正常表型所必需的信号网络。后续将通过免疫共沉淀技术对上述结合关系进行验证。

这些实验结果表明过表达 *SH3BGRL* 后促进了心肌细胞肥大标志基因的 mRNA 表达, 而沉默 *SH3BGRL* 则使心肌细胞肥大标志基因的 mRNA 表达水平降低。心肌细胞肥大标志基因的 mRNA 表达水平与心肌肥大进程密切相关, 是反映心肌肥大程度的重要分子指标。由此表明, *SH3BGRL* 在心肌肥大过程中起重要调控作用, 为靶向 *SH3BGRL* 的心肌肥大干预策略提供了前期实验依据。证实 *SH3BGRL* 表达水平对心肌肥大标志基因的调控作用, 但存在一定局限性。本研究做的仅仅是细胞层面的实验, 并且只探讨了 *SH3BGRL* 的表达水平对心肌细胞肥大标志基因的影响, 尚需阐明其具体分子机制。本研究鉴于 *SH3BGRL* 作为适配体蛋白可通过 SH3 结构域介导蛋白质相互作用^[8], 推测其可能通过与 Ang II 下游信号

通路(如 MAPK、PI3K/Akt 或钙调神经磷酸酶通路^[19-20])的关键节点分子结合,或者通过调控转录因子(如 GATA4^[21]、NFAT^[22])的活性,最终影响 ANP、BNP、 β -MHC 等肥大相关基因的转录。沉默 SH3BGRL 后,该相互作用中断,导致肥大信号通路被抑制,最终逆转 Ang II 的促肥大效应。此外,SH3BGRL 在肿瘤中参与自噬调控^[9],而自噬在心肌肥大中具有复杂作用^[17-18],这也提示自噬通路可能是 SH3BGRL 调控心肌肥大的潜在机制之一。后续研究将通过蛋白质组学筛选 SH3BGRL 的相互作用蛋白,或利用信号通路抑制剂/激活剂,深入探究其介导心肌肥大的具体信号转导途径。

综上所述,本研究证实 SH3BGRL 的表达水平与心肌肥大标志基因的表达呈正相关,为后续探索其作为治疗靶点的潜力提供了实验依据。未来可以进一步探索 SH3BGRL 在心血管疾病中的具体作用机制,并评估其作为治疗靶点的临床转化潜力。这些研究将为心血管疾病的精准治疗提供新的思路和理论支持。

参考文献:

- [1] BENJAMIN E J, MUNTNER P, ALONSO A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the american heart association [J]. *Circulation*, 2019, 139(10): e56
- [2] 《中国心血管健康与报告 2020》编写组. 《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述 [J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19(7): 582
- [3] NAKAMURA M, SADOSHIMA J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(7): 387
- [4] SHIMIZU I, MINAMINO T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 97: 245
- [5] THAM Y K, BERNARDO B C, OOI J Y, et al. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets [J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(9): 1401
- [6] LORELL B H. Role of angiotensin AT1, and AT2 receptors in cardiac hypertrophy and disease [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 83(12A): 48H
- [7] ROHINI A, AGRAWAL N, KOYANI C N, et al. Molecular targets and regulators of cardiac hypertrophy [J]. *Pharmacological Research* Vol, 2009, 61(4): 269
- [8] ZHANG S, GUO X, LIU X, et al. Adaptor SH3BGRL promotes breast cancer metastasis through PFN1 degradation by translational STUB1 upregulation [J]. *Oncogene*, 2021, 40(38): 5677
- [9] ZHANG S, LIU X, ABDULMOMEN ALI MOHAMMED S, et al. Adaptor SH3BGRL drives autophagy-mediated chemoresistance through promoting PI3K3C translation and ATG12 stability in breast cancers [J]. *Autophagy*, 2022, 18(8): 1822
- [10] NGUYEN N, SOUZA T, VERHEIJEN M C T, et al. Translational proteomics analysis of anthracycline-induced cardiotoxicity from cardiac microtissues to human heart biopsies [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 695625
- [11] WANG L, ZHOU B, ZHAO Z, et al. Body-mass index and obesity in urban and rural China: findings from consecutive nationally representative surveys during 2004-18 [J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 53
- [12] HE X, DENG J, YU X J, et al. Activation of M3AChR (Type 3 Muscarinic Acetylcholine Receptor) and Nrf2 (Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2) signaling by choline alleviates vascular smooth muscle cell phenotypic switching and vascular remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(11): 2649
- [13] BOCHATON-PIALLAT M L, BÄCK M. Novel concepts for the role of smooth muscle cells in vascular disease: towards a new smooth muscle cell classification [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 477
- [14] 曹露, 刘鹏, 张海明, 等. 雷公藤红素通过调节 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路改善抵抗素诱导的 H9c2 心肌细胞肥大 [J]. *心血管病学进展*, 2024, 45(12): 1143
- [15] 赖玲, 缪林煜, 廖伟. PPAR γ 低表达对 AngII 诱导 H9c2 心肌细胞肥大的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(7): 1637
- [16] 杨资鉴, 徐陶锐, 王家璞, 等. 基于 PI3K/Akt 通路探讨紫檀芪对自噬介导 H9C2 心肌细胞肥大的影响 [J]. *中国医药科学*, 2024, 14(6): 13
- [17] 黄炯华, 林育辉, 戴文军, 等. miR-34a 改变自噬通路 AMPK/mTOR 的活性在心肌细胞肥大中的作用 [J]. *天津医药*, 2016, 44(10): 1217
- [18] 黄炯华. miR-34a 与 ATG9A 在心肌肥厚中的作用 [D]. 广州: 广州医科大学, 2014
- [19] MEHTA P K, GRIENDLING K K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system [J]. *Am J Physiol-Cell Ph*, 2006, 292(1): C82
- [20] 张建伟, 刘力. 鹿角方阻断 PI3K/AKT 信号通路对 Ang II 诱导心肌细胞肥大的保护作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(2): 732
- [21] JURADO ACOSTA A, RYSÄ J, SZABO Z, et al. Phosphorylation of GATA4 at serine 105 is required for left ventricular remodelling process in angiotensin II-induced hypertension in rats [J]. *Basic Clin Pharmacol*, 2020, 127(3): 178
- [22] FÄHLING M, PALIEGE A, JÖNSSON S, et al. NFAT5 regulates renal gene expression in response to angiotensin II through Annexin-A2-mediated posttranscriptional regulation in hypertensive rats [J]. *Am J Physiol-Renal*, 2018, 316(1): F101

(收稿日期: 2025-04-29)

引文格式:金鑫,吴春风.细胞分布宽度与白蛋白比值对免疫受损宿主肺炎预后的预测价值[J].湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):49-53.

细胞分布宽度与白蛋白比值对免疫受损 宿主肺炎预后的预测价值*

金鑫¹,吴春风^{1,2**}

(1. 长春中医药大学临床医学院,吉林 长春 130117;2. 吉林省人民医院呼吸与危重症医学科)

摘要:目的 探讨血浆红细胞分布宽度(RDW)与血清白蛋白(Alb)的比值(RAR)对免疫受损宿主肺炎(ICHP)患者预后的预测价值。方法 选取吉林省人民医院呼吸与危重症科就诊的ICHP患者,根据28d转归情况将患者分为生存组和死亡组,收集患者一般资料和实验室检查指标,通过单因素分析、多因素Logistic回归分析、受试者操作特征曲线和生存分析评估RAR与患者28d死亡率的关系。结果 死亡组年龄、病程、慢性肾病占比、慢性肺病占比、磨玻璃阴影、SOFA评分、APACHE II评分、有呼吸窘迫综合征、RDW、RAR高于生存组,死亡组的氧合指数、Alb、红细胞计数低于生存组;多因素回归分析显示,RAR与ICHP患者28d死亡独立关联。RAR的死亡风险为AUC 0.770(95% CI 0.725~0.815),敏感度和特异度分别为0.806和0.587,截断值为4.232。结论 RAR对ICHP患者28d预后有较好的预测价值。

关键词:免疫受损宿主肺炎;红细胞分布宽度与白蛋白比值;红细胞分布宽度;白蛋白;预测价值

中图分类号:R563.1

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0049-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025052107

The Predictive Value of Cell Distribution Width and Albumin Ratio for the Prognosis of Pneumonia in Immunocompromised Hosts

JIN Xin, WU Chunfeng

(School of Clinical Medicine, Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun Jilin 130117, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the predictive value of the ratio of plasma red blood cell distribution width (RDW) to serum albumin (Alb) (RAR) for the prognosis in patients with immunocompromised host pneumonia (ICHP). **Methods** ICHP patients who visited the Respiratory and Critical Care Department in Jilin Province People's Hospital were enrolled and categorized into survival and non-survival groups based on their 28-day outcomes. General information and experimental examination indicators of patients were used to evaluate the relationship between RAR and 28-day mortality rate through univariate analysis, multivariate logistic regression analysis, subject operating curve, and survival analysis. **Results** Compared with the survival group, the age, disease duration, proportion of chronic kidney disease, proportion of chronic lung disease, ground glass opacities, SOFA score, APACHE II score, presence of respiratory distress syndrome, RDW, and RAR were higher in the death group. In contrast, the oxygenation index, Alb, Red blood cell count were lower. Multivariate regression analysis showed that RAR was independently associated with 28-day mortality in ICHP patients. The mortality risk of RAR was AUC 0.770 (95% CI 0.725~0.815), with a sensitivity of 0.806 and a specificity of 0.587 at an optimal cutoff value of 4.232. **Conclusion** RAR has good predictive value for the 28-day prognosis of ICHP patients.

KEY WORDS: Immune compromised host pneumonia; Red blood cell distribution width to albumin ratio; Red blood cell distribution width; Albumin; Predictive value

免疫受损宿主肺炎(immunocompromised host pneumonia, ICHP)是发生在宿主免疫防御或功能受损的个体中的感染性肺炎。在所有发生肺部并发症的

肺炎患者中,免疫受损患者约占75%^[1],其特点为病因多样、症状不典型、放射学表现重叠、混合感染频繁,并且可能迅速进展为严重疾病^[2]。与免疫功能正

* 基金项目:吉林省卫生健康科技能力提升项目(2021LC069)

** 通信作者, E-mail: fengl218@sohu.com

常患者相比, ICHP 的病死率更高^[1]。因此, 寻找 ICHP 预后预测因素对于临床评估病情和制定干预方案具有重要意义。

红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是反映红细胞体积变异程度的指标, 高水平 RDW 与重症肺炎^[3]、慢性阻塞性肺病^[4]的不良结局相关。血清白蛋白(albumin, Alb)是血浆中最丰富的蛋白质, 在维持血浆渗透压和运输生物活性物质方面起着重要作用。有证据表明, 低水平 Alb 与感染、全身炎症有关^[5-6]。RDW 与 Alb 比值(red blood cell distribution width-to-albumin ratio, RAR)是一种新衍生的标志物, 被认为是炎症和营养不良的指标。最近的数据支持 RAR 在预测急性呼吸衰竭^[7]、社区获得性菌血症^[8]等疾病不良结局方面的潜力。但 RAR 与肺炎相关性的研究, 特别是与 ICHP 预后相关性的研究较少。本研究旨在探讨 RAR 对 ICHP 患者预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准: ①年龄 > 18 岁; ②符合 ICHP 诊断标准^[2], 均经分泌物培养或者血清学检查证实。排除标准: ①资料不齐全; ②妊娠妇女; ③严重肝、肾功能障碍。④HIV 感染阳性。ICHP 诊断标准: ①入院前 6 个月内接受化疗和 3 个月内接受胸部放疗或导致中性粒细胞减少症(中性粒细胞计数 < 500 个/mL 的进展性实体瘤或血液系统恶性肿瘤, 如白血病、骨髓瘤或淋巴瘤); ②实体器官、干细胞或骨髓移植接受者; ③接受大剂量[> 1mg/(kg · d)]类固醇治疗或用于自身免疫性疾病治疗的长期(≥3 周)免疫抑制药物, 包括类固醇、环孢菌素、硫唑嘌呤或生物调节剂, 如依那西普或英夫利昔单抗; ④HIV 感染阳性。

1.2 一般资料

通过选取 2020—2024 年于我院呼吸与危重症医学科就诊的 ICHP 患者建立回顾性病例对照研究。根据 28d 转归情况将患者分为生存组和死亡组。通过医院电子病历系统、检验科和影像科收集两组患者性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、病程、合并基础疾病(高血压、糖尿病、慢性肾病、慢性肝病、慢性肺病)、感染类型(病毒感染、细菌感染、混合感染)、影像学特点(胸腔积液、实变影、网格状、斑片高密度影、磨玻璃阴影)、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation II,

APACHE II)评分、氧合指数、呼吸窘迫综合征、白细胞、RDW、Alb、RAR、红细胞、C 反应蛋白、降钙素。比较两组患者临床特征和预后情况。本研究经吉林省人民医院医学伦理委员会审查通过(No. 2025011-初审-快审-1), 所有患者均知情同意本研究, 信息均经过匿名化处理。

1.3 统计学方法

全文使用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 8.0 进行统计分析和图表绘制。连续性变量采用($\bar{x} \pm s$)表示。组间连续性变量采用独立样本 *t* 检验, 分类变量根据样本量采用 χ^2 或 Fisher 精确检验。采用多因素 Logistic 回归分析 ICHP 患者 28d 病死率危险因素。采用受试者操作特征曲线(ROC)和约登指数公式计算 RAR 截断值。采用 Kaplan-Meier 检验, 绘制以 RAR 截断值分组的生存曲线。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

共纳入 481 例患者, 其中生存组 339(70.5%)例, 死亡组 142(29.5%)例。生存组男 173(51.0%)例, 女 166(49.0%)例; 年龄(64.1 ± 10.4)岁; 死亡组男 78(54.9%)例, 女 64(45.1%)例; 年龄(66.9 ± 9.9)岁。两组患者在性别、BMI、高血压、糖尿病、慢性肝病、感染类型、影像学特点(胸腔积液、实变影、网格状、斑片高密度影)、白细胞、C 反应蛋白、降钙素的差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。死亡组患者年龄、病程、慢性肾病占比、慢性肺病占比、磨玻璃阴影、SOFA 评分、APACHE II 评分、有呼吸窘迫综合征、RDW、RAR 高于生存组(P 均 < 0.05); 死亡组患者的氧合指数、Alb、红细胞计数低于生存组(P 均 < 0.05), 见表 1。

2.2 28d 病死率关联因素的单因素和多因素 Logistic 回归分析

以患者是否 28d 死亡为因变量(0 = 死亡, 1 = 生存), 将表 1 中差异有统计学意义的变量作为自变量($P < 0.05$)。分类变量分别编码, 连续变量按照原值输入。单因素 Logistic 回归结果显示, 年龄、病程、磨玻璃阴影、SOFA 评分、APACHE II 评分、氧合指数、急性呼吸窘迫综合征、RDW、Alb、RAR 红细胞与患者 28d 死亡相关(P 均 < 0.05)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄、病程、氧合指数、急性呼吸窘迫综合征、RDW、Alb、RAR 与 28d 死亡独立相关(P 均 < 0.05)。见表 2。

表1 两组基线资料比较

| 指标 | 生存组(n=339) | 死亡组(n=142) | t/Z/ χ^2 | P | |
|---|---------------------------|------------------|------------------|---------------|--------|
| 性别[n(%)] | 男 | 173(51.0) | 78(54.9) | 0.609 | 0.435 |
| | 女 | 166(49.0) | 64(45.1) | | |
| 年龄($\bar{x} \pm s$,岁) | 64.1 \pm 10.4 | 66.9 \pm 9.9 | -2.675 | 0.008 | |
| BMI/($\bar{x} \pm s$,mg/kg ²) | 22.5 \pm 2.8 | 22.7 \pm 2.7 | -0.722 | 0.471 | |
| 病程M[(Q ₁ ,Q ₃),d] | 9(5,14) | 13(7,17) | 3.228 | 0.014 | |
| 基础疾病[n(%)] | 高血压 | 163(48.1) | 63(44.4) | 0.555 | 0.456 |
| | 糖尿病 | 101(29.7) | 41(28.9) | 0.041 | 0.840 |
| | 慢性肾病 | 65(19.1) | 46(32.4) | 10.134 | 0.001 |
| | 慢性肝病 | 72(21.2) | 34(23.9) | 0.310 | 0.578 |
| | 慢性肺病 | 71(20.9) | 49(34.5) | 9.167 | 0.002 |
| 感染类型[n(%)] | 病毒感染 | 96(28.3) | 35(24.6) | 3.095 | 0.213 |
| | 细菌感染 | 189(55.7) | 75(52.8) | | |
| | 混合感染 | 54(16.0) | 32(22.5) | | |
| 影像学特点[n(%)] | 胸腔积液 | 30(8.8) | 21(14.8) | 3.724 | 0.054 |
| | 实变影 | 41(12.0) | 16(11.3) | 0.065 | 0.798 |
| | 网格状 | 10(2.8) | 4(2.8) | 0.006 | 0.937 |
| | 斑片高密度影 | 276(81.4) | 110(77.5) | 0.986 | 0.321 |
| | 磨玻璃阴影 | 34(9.9) | 50(35.2) | 44.029 | <0.001 |
| | 临床评分($\bar{x} \pm s$,分) | SOFA评分 | 7.0 \pm 3.2 | 9.2 \pm 3.5 | -6.687 |
| | APACHE II评分 | 14.7 \pm 5.9 | 19.5 \pm 5.2 | -8.420 | <0.001 |
| 氧合指数($\bar{x} \pm s$) | | 182.5 \pm 54.7 | 150.7 \pm 60.8 | 5.624 | <0.001 |
| 有无呼吸窘迫综合征[n(%)] | 有 | 32(9.4) | 29(20.4) | 10.902 | 0.001 |
| | 无 | 307(90.6) | 113(79.6) | | |
| 实验室指标($\bar{x} \pm s$) | 白细胞/($\times 10^9/L$) | 11.2 \pm 3.8 | 12.0 \pm 6.5 | -1.682 | 0.093 |
| | RDW/% | 14.2 \pm 2.7 | 14.9 \pm 2.1 | -2.759 | 0.006 |
| | Alb/(g/dL) | 3.2 \pm 0.5 | 2.9 \pm 0.6 | 5.648 | <0.001 |
| | RAR | 4.4 \pm 1.1 | 5.1 \pm 1.3 | -6.024 | <0.001 |
| | 红细胞/($\times 10^9/L$) | 3.5 \pm 1.0 | 3.2 \pm 1.0 | 3.001 | 0.003 |
| | C反应蛋白/(mg/dL) | 8.9 \pm 3.4 | 9.0 \pm 3.9 | -0.281 | 0.778 |
| | 降钙素/(ng/mL) | 3.1 \pm 1.0 | 3.0 \pm 1.1 | 0.971 | 0.332 |

表2 ICHP患者风险因素回归分析

| 变量 | 单因素分析 | | 多因素分析 | |
|---------------|--------------------|--------|---------------------|-------|
| | OR(95%CI) | P | OR(95%CI) | P |
| 年龄/岁 | 0.983(0.957~0.997) | 0.006 | 0.988(0.975~0.993) | 0.011 |
| 病程/d | 1.346(1.146~1.531) | <0.001 | 1.352(1.137~1.526) | 0.032 |
| 氧合指数 | 1.062(1.033~1.088) | <0.001 | 1.187(1.136~1.246) | 0.035 |
| 磨玻璃阴影 | 1.546(1.289~1.805) | 0.017 | 1.237(1.118~1.316) | 0.058 |
| SOFA评分/分 | 0.879(0.867~0.894) | <0.001 | 0.905(0.885~0.918) | 0.201 |
| APACHE II评分/分 | 0.903(0.883~0.926) | <0.001 | 0.916(0.875~0.947) | 0.082 |
| 急性呼吸窘迫综合征 | 1.803(1.300~2.242) | <0.001 | 1.846(1.470~2.103) | 0.009 |
| RDW/% | 0.759(0.508~0.966) | <0.001 | 0.648(0.521~0.758) | 0.007 |
| Alb/(g/dL) | 3.890(2.344~4.871) | 0.007 | 6.609(2.090~10.861) | 0.015 |
| RAR | 0.356(0.202~0.446) | 0.002 | 1.947(1.354~2.658) | 0.040 |

2.3 不同指标预测28d病死率的ROC曲线分析

ROC曲线显示,RAR的曲线下面积(area under the curve,AUC)为0.770(95%CI 0.725~0.815),最大约登指数为0.393,截断值为4.232,敏感度和特异度分别为0.806和0.587,见表3和图1。取ALB倒数(ALB α)和RDW进行ROC曲线分析,结果显示ALB α 曲线下面积为0.696(95%CI 0.643~0.749),RDW的AUC为0.582(95%CI 0.530~0.635),均小于RAR值的AUC,提示RAR预测ICHP预后较ALB α 、RDW更有意义。

表3 ICHP患者28d死亡风险预测指标ROC曲线结果

| 指标 | 截断值 | AUC | 95%CI | P | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|----------------------|--------|-------|-------------|-------|-------|-------|-------|
| RAR | 4.232 | 0.770 | 0.725~0.815 | 0.023 | 0.806 | 0.587 | 0.393 |
| RDW/% | 13.812 | 0.582 | 0.530~0.635 | 0.027 | 0.734 | 0.479 | 0.213 |
| Alb α /(g/dL) | 3.404 | 0.696 | 0.643~0.749 | 0.027 | 0.904 | 0.435 | 0.339 |

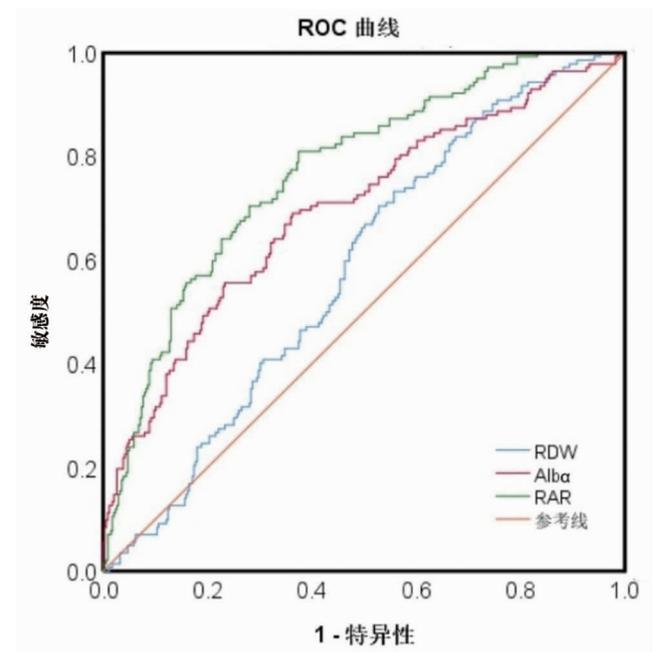


图1 ICHP患者28d死亡风险预测指标ROC曲线

2.4 RAR值与28d病死率的关系

按照RAR截断值4.232将患者分为高RAR组(RAR \geq 4.232)和低RAR组(RAR < 4.232)。高RAR组患者299例,死亡111例,低RAR组患者182例,死亡31例。高RAR组死亡率为37.1%显著高于低RAR组的17.0%(Log-Rank = 20.081, $P < 0.001$),见图2。

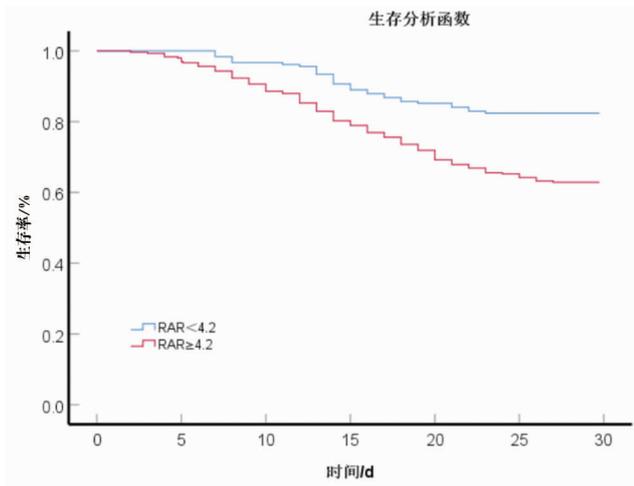


图2 RAR值与28d病死率的关系

3 讨论

近些年由于癌症化疗、实体器官移植、造血细胞移植、免疫调节药物的使用和获得性免疫缺陷综合征等发病率的增加,使得免疫受损宿主患者数量逐年增加^[2]。但是临床常用的SOFA评分、APACHE II评分等工具内容复杂,计算繁琐,并且区分度仍存在争议^[9]。早期识别高死亡风险的ICHP患者,及时进行针对性干预有助于降低病死率。本研究探讨RAR对ICHP患者的预后价值,以为临床提供简单可靠的预测工具。

在临床上,RDW常结合平均红细胞体积来确定贫血症状的病因和疗效。最近的研究表明,RDW值对肺炎的严重程度和重症监护病房患者的全因死亡率具有预测价值^[3]。Salvagno等^[10]认为,RDW值是一般人群死亡相关风险的强独立危险因素。但是RDW值升高与ICHP严重程度和不良预后之间关联的原因尚不清楚。可能是由于肺炎患者体内伴随着明显的炎症反应和氧化应激水平的升高,损害了促红细胞生成素的活性,阻止红细胞成熟,导致无效红细胞的产生,增加红细胞大小的不均匀性,增加了RDW值^[11]。虽然尚未报道RDW与ICHP预后之间的关系,但是Ren等^[12]的研究表明较高的RDW值与社区获得性肺炎患者的短期不良结局相关,这也间接支持了本研究结论。

血清Alb在人体血液中含量丰富,可以防止炎症过程以及对微循环和组织的相关损害^[12]。在炎症状态下,Alb的分解增加可能导致低Alb血症。低Alb血症与原发性和继发性感染风险增加之间存在因果关系,能够较好的预测重症肺炎、脓毒血症等感染性疾病的预后^[13]。一项单中心回顾性研究的结果表

明,与免疫功能正常的患者相比,ICHP患者发生重症肺炎时的白蛋白水平更低^[14]。有报道指出炎症反应和低血清Alb水平与肺炎患者的不良预后相关,最有可能是由于免疫应答受到抑制^[15]。虽然相关性的强度尚不清楚,但重度炎症通常与血清Alb水平逐渐降低有关。因此,Alb较低的ICHP患者可能会增加不良预后的风险,使治疗过程复杂化。

ICHP的不良结局与RDW呈正相关,而与Alb呈负相关。本研究认为RAR(AUC 0.770,95%CI 0.725~0.815)优于单独使用RDW(AUC 0.582,95%CI 0.530~0.635)或Alb(AUC 0.696,95%CI 0.643~0.749)。RAR是RDW与Alb的比值,可以在入院后直接获得,操作简单。之前的研究调查了RAR与呼吸窘迫综合征^[7]、社区获得性肺炎菌血症^[8]等感染性疾病之间的关系。但是尚未报道RAR对ICHP的预测价值。ROC曲线结果表明,通过最大约登指数确定的RAR截断值为4.232。而在重症肺炎所致的呼吸急性呼吸窘迫综合征中,RAR的截断值为4.486^[7],在社区获得性菌血症中RAR的截断值为5.824^[8],本研究的RAR截断值偏小,主要是因为ICHP可能病情未达到重症肺炎和社区获得性菌血症的严重程度,使得体内RDW和Alb尚未过度偏离正常值程度。以4.232作为截断值划分为高RAR组和低RAR组后发现,高RAR组的病死率明显高于低RAR组,提示RAR可作为ICHP患者的预后预测指标。

这项研究有几个局限性。首先,单中心回顾性研究和样本量较小,可能存在选择偏倚;其次,尽管调查RAR与ICHP患者死亡率之间的关联,但无法获得二者的因果关系;再次,RDW、Alb和RAR没有进行连续监测,无法获取其动态变化趋势;最后,没有考虑治疗药物对RDW、Alb测量值的影响。

总之,本研究表明细胞分布宽度与白蛋白比值对免疫受损宿主肺炎患者28d死亡风险具有重要临床预测价值。RAR > 4.323的免疫受损宿主肺炎患者28d死亡风险更高。

参考文献:

- [1] AZOULAY E, RUSSELL L, VAN D E LOUW A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients[J]. Intens Care Med, 2020, 46:298
- [2] CHENG G S, CROTHERS K, ALIBERTI S, et al. Immunocompromised host pneumonia: definitions and diagnostic criteria; an official american thoracic society workshop report[J]. Ann Am Thorac Soc, 2023, 20(3):341
- [3] 李川,唐伟伟,方长大. 红细胞分布宽度/白蛋白比值对重

- 症社区获得性肺炎不良结局预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志,2024,16(4):713
- [4] 陈明明,昌淑婷,朱磊,等. 红细胞分布宽度与白蛋白比值对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者出院后1年内再入院的预测价值[J]. 临床肺科杂志,2025,30(5):732
- [5] ZHANG H, XIE S, LI Y J, et al. The potential performance of serum albumin to globulin ratio, albumin and globulin in the diagnosis of periprosthetic joint infection and prediction of re-infection following reimplantation [J]. *BMC Musculoskeletal Disord*,2022,23(1):730
- [6] 董春华,何婷. 中医饮食调理对肺癌患者营养状况的影响[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2024,38(4):351
- [7] 程志鹏,陈镜伊,刘雯丽,等. 细胞分布宽度与白蛋白比值对重症肺炎所致急性呼吸窘迫综合征预后的预测价值[J]. 解放军医学院学报,2024,45(4):357
- [8] SHAN X, JIANG J, LI W, et al. Red blood cell distribution width to albumin ratio as a predictor of mortality in ICU patients with community acquired bacteremia[J]. *Sci Rep*,2024,14(1):28596
- [9] 杨奎,潘旭冉,邵敏. 糖皮质激素治疗老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者对 APACHE II、SOFA 评分及预后的影响[J]. 实用医学杂志,2025,41(10):1569
- [10] SALVAGNO G L, SANCHIS-GOMAR F, PICANZA A, et al. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*,2015,52(2):86
- [11] PIERCE C N, LARSON D F. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device[J]. *Perfusion*,2005,20(2):83
- [12] REN Q, LIU H, WANG Y, et al. The role of red blood cell distribution width in the severity and prognosis of community-acquired pneumonia [J]. *Can Respir J*, 2021, 2021(1):8024024
- [13] LUO B, SUN M, HUO X, et al. Two new inflammatory markers related to the CURB-65 score for disease severity in patients with community-acquired pneumonia; the hypersensitive c-reactive protein to albumin ratio and fibrinogen to albumin ratio [J]. *Open Life Sci*,2021,16(1):84
- [14] WU X, SUN T, CAI Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of immunocompromised patients with severe community-acquired pneumonia: a single-center retrospective cohort study [J]. *Front Public Health*,2023,11:1070581
- [15] MCSORLEY S T, DOLAN R D, ROXBURGH C S D, et al. How and why systemic inflammation worsens quality of life in patients with advanced cancer[J]. *Expert Rev Qual Life Cancer Care*,2017,2(3):167

(收稿日期:2025-05-21)

引文格式:段乐乐,谢成照.吻合器痔上黏膜环切术对Ⅲ期环状混合痔的疗效及肛肠动力学指标的影响分析[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(6):54-57.

吻合器痔上黏膜环切术对Ⅲ期环状混合痔的疗效及肛肠动力学指标的影响分析

段乐乐,谢成照

(通山县中医医院肛肠外科,湖北通山 437600)

摘要:目的 分析吻合器痔上黏膜环切(PPH)术对Ⅲ期环状混合痔患者的疗效及肛肠动力学的影响。方法 选择80例Ⅲ期环状混合痔患者,以随机数表法分成对照组和观察组,每组40例,对照组采取传统痔切除术,观察组采取PPH术治疗。对比两组痔愈合效果、临床指标[术中出血量、手术与创面愈合时长、术后1d视觉模拟评分(VAS)]、肛肠动力学指标[肛管最大收缩压(MSP)、肛管静息压(ARP)、直肠静息压(RRP)]及并发症发生情况。结果 观察组的总愈合率为97.50%,较对照组的80.00%高($P < 0.05$);观察组的手术时长、创面愈合时长较对照组短,术中出血量与术后1d VAS得分较对照组低(P 均 < 0.05);与对照组相比,观察组术后1月ARP、MSP、RRP水平均更好(P 均 < 0.05),及并发症发生率低($P < 0.05$)。结论 PPH术对Ⅲ期环状混合痔具有较高疗效,可有效改善患者的肛肠动力学情况,促进手术及术后康复进程,并可有效预防并发症,安全性较高。

关键词:吻合器痔上黏膜环切术;Ⅲ期环状混合痔;肛肠动力学

中图分类号:R619

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0054-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025042401



Analysis of the Therapeutic Effect of Procedure for Prolapse and Hemorrhoids on Stage III Mixed Hemorrhoids and Its Impact on Anorectal Motility Indicators

DUAN Lele, XIE Chengzhao

(Tongshan County Traditional Chinese Medicine Hospital Anorectal Surgery, Tongshan Hubei, 437600, China)

ABSTRACT: Objective To analyze the effect of procedure for prolapse and hemorrhoids (PPH) on patients with stage III mixed hemorrhoids and its impact on anorectal dynamics. **Methods** 80 patients with stage III mixed hemorrhoids were randomly divided into a control group and an observation group, with 40 patients in each group. The control group received traditional hemorrhoidectomy, while the observation group received PPH treatment. The healing effects of hemorrhoids, clinical indicators [intraoperative blood loss, duration of surgery and wound healing, and postoperative visual analog scale (VAS)], anorectal dynamic indicators [maximum anal systolic pressure (MSP), anal resting pressure (ARP), rectal resting pressure (RRP)], and the incidence of complications between the two groups were compared. **Results** The total healing efficiency of the observation group was 97.50%, which was higher than the 80.00% of the control group ($P < 0.05$); The surgical duration and wound healing time of the observation group were shorter than those of the control group, and the intraoperative blood loss and postoperative 1-day VAS score were lower than those of the control group (all $P < 0.05$); Compared with the control group, the observation group showed the better levels of ARP, MSP and RRP (all $P < 0.05$), and the lower incidence of complications ($P < 0.05$). **Conclusion** PPH surgery has a high therapeutic effect on stage III mixed hemorrhoids, which can effectively improve the patient's anorectal dynamics, promote the surgical and postoperative recovery process, and effectively prevent complications with high safety.

KEY WORDS: Procedure for prolapse and hemorrhoids; Stage III circular mixed hemorrhoids; Colorectal dynamics

痔病是肛肠科常见疾病,发病率高达40%,其发病机制为多种因素引起的病理变化。Ⅲ期环状混合痔是其常见类型,可以选择不同的治疗方式,但目前临床仍以手术为主,手术过程中需确保治疗的完整

性,最大限度保持肛门功能,同时还要兼顾肛门的美观。因此,传统开放式痔切除术逐渐无法满足临床需要,寻求更为高效、安全的手术方式对于改善患者预后具有积极意义。

Ⅲ期环状混合痔在肛肠科痔病中较为常见的类型,疾病早期会一定程度上出现排便困难、便血等症状,部分患者还存在肛门坠胀突出现象,若未得到及时、有效治疗,可能会使病情持续恶化,甚至引起肛门感染等严重现象,给患者带来生命危险^[1]。因此,正确地选择合适治疗方法具有关键作用。目前,对于Ⅲ期环状混合痔,外科手术治疗是主要的治疗方法,但其存在并发症较多,恢复较慢,术后疼痛等问题,限制了整体的临床应用^[2]。近年来,随着新技术的广泛应用,吻合器痔上黏膜环切(PPH)术作为新型痔病治疗方法,其基本思路是根据痔病发生的新理念(肛垫下移学说)而进行,PPH术可以在痔核上环形切除直肠黏膜组织,通过吻合器吻合直肠部位的黏膜及其组织,可以将滑脱的肛管垫掀开,辅助其恢复至正常的解剖构造,从而有效去除内痔,后续也可一定程度上获得合理的病理形态^[3]。PPH术并非无并发症风险,其中吻合口狭窄是较为突出的术后问题之一。该并发症不仅可能导致患者术后出现排便困难、肛门疼痛等症状,严重时还需二次干预,延长治疗周期,降低患者对手术的满意度,同时也对术后肛肠功能的恢复构成显著阻碍,成为制约PPH术临床疗效进一步提升的关键因素。由此,本研究探讨在Ⅲ期环状混合痔的治疗中采取PPH术的效果,以及分析该术式对患者肛肠动力情况的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①年龄18~65岁;②经常规检查,确诊为Ⅲ期环状混合痔,与《中国痔病诊疗指南(2020)》^[4]中有关标准相符;③保守治疗无效,具备手术指征;④临床资料等信息完整;⑤患者对本研究知情,自愿签署同意书。

排除标准:①伴严重脏器损伤、心脑血管病、恶性肿瘤等;②伴认知损害、精神疾病发作期;③血流动力学异常;④对手术存在严重禁忌;⑤既往存在痔病手术史;⑥伴其他肛门疾病,如肛门狭窄、肛裂、肛周感染等;⑦大量出血、痔核嵌顿等需立即手术者;⑧遵医效率低下、随访失访。

1.2 一般资料

选择80例Ⅲ期环状混合痔患者(纳入时间:2023年4月至2024年4月),以随机数表法划成对照组和观察组,每组40例。对照组男22例,女18例;年龄34~65岁,平均(46.95±5.84)岁;病程1~13年,平均(4.52±0.74)年。观察组男24例,女16例;年龄

32~64岁,平均(46.87±5.38)岁;病程1~11年,平均(4.39±0.68)年。两组差异不显著($P>0.05$)。该研究通过伦理委员会批准。

1.3 方法

对照组采取传统痔切除术,术前常规完成备皮、灌肠准备;腰硬联合麻醉后取截石位,常规消毒、铺巾,围绕痔核这一中心部位,明确病灶,用组织钳夹住内痔或外痔,并向外推开,使内痔完全暴露,穿过内痔顶端后缝合结扎;混合痔中的外痔需开一V形切口,后用钝性与锐性相结合的方法进行分离,由肛括约肌向外痔核区分离痔核,使内痔核完全露出,用血管钳夹住内痔底,并将内痔与外痔一起切除,修剪过多皮赘。术毕常规完善止血、包扎、引流、抗感染等操作。

观察组则采取PPH术治疗,具体方式为:术前一天做好皮肤及肠道的准备工作,指导患者禁食、禁水,使用硬膜外麻醉(起效后取侧卧位)。用4指将肛门扩大,涂上石蜡,置入扩肛器,取出内芯,将肛管缝线插入。经内镜将其缝好后进行肛门检查。以齿状线为中心,将肛门向外旋转3cm,用皮夹将肛门缝至黏膜下层;取下器械后,选用PPH型内痔器械,尽量将器械扩张至最大。再用扩肛器将缝合头插入荷包缝合线(吻合口位于齿状线以上2~3cm即可,荷包缝线以位于痔体上缘或上部为宜),收紧后再用手术钳将缝合线牵出、旋紧。术中应密切关注女性患者的阴道情况,防止阴道完全闭合。随后开放吻合器,将内痔上黏膜完全切除,并将其缝合。期间应该将吻合器保持关闭30s,再转动一次,将扩肛器拔出。采用肛管缝合器对吻合口进行“8”字型缝合,置碘纱布引流,24h后拔除导尿管。对于较为严重外痔患者,宜采用浅切口,再进行多余的结缔组织修补,目的在于减轻术后创伤,减轻对肛管黏膜的损害。两组术后均随访1个月。

1.4 观察指标

(1)对比两组痔愈合效果^[5]:术后7d复查,无肿胀、无触痛、无渗液,伤口愈合良好,即为完全愈合;伤口局部红肿、有触痛、无渗出,整体愈合较好,为愈合;术后创面肿胀、压痛,有少量渗出,创面愈合情况一般,属半愈合;伤口红肿、疼痛、渗出物多,未愈合或存在感染,为未愈合。总愈合效率=(完全愈合+愈合+半愈合)/每组例数×100%。

(2)对比两组临床指标:记录术中出血量,并统计两组患者手术用时以及术后创面愈合的时长,评估术后1d的视觉模拟评分(VAS),其中VAS总分为0~10分,分值较低表示疼痛越轻。

(3)对比两组肛肠动力学指标:比较术前、术后1

个月评估肛管最大收缩压(MSP)、肛管静息压(ARP)、直肠静息压(RRP)水平变化情况,本实验采用合肥奥源公司提供的肛肠压力检测仪检测。

(4)对比两组并发症发生情况:如感染、肛门狭窄、尿潴留、排便困难、吻合口狭窄及肛门坠胀等。

1.5 统计学方法

以SPSS 25.0软件对实验资料进行统计分析。计量数据采用正态性检验,符合后以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数数据以频率、百分比表示,并进行卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 两组痔疮愈合效果比较

观察组总愈合率(97.50%)较对照组(80.00%)高($P < 0.05$),见表1。

表1 两组痔疮愈合效果比较[n(%)]

| 组别 | 完全愈合 | 愈合 | 半愈合 | 未愈合 | 总愈合率 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|------------|
| 对照组(n=40) | 6(15.00) | 15(37.50) | 11(27.50) | 8(20.00) | 32(80.00) |
| 观察组(n=40) | 11(27.50) | 21(52.50) | 7(17.50) | 1(2.50) | 39(97.50)* |

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 两组临床指标比较

观察组的手术时长、创面愈合时长较对照组短,术中出血量与术后1d VAS得分较对照组低(P 均 < 0.05),见表2。

表2 两组临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 手术时长/min | 创面愈合时长/d | 术中出血量/mL | 术后1d VAS/分 |
|-----------|-------------|------------|-------------|------------|
| 对照组(n=40) | 32.85±5.68 | 6.30±0.66 | 36.41±2.57 | 2.31±0.96 |
| 观察组(n=40) | 22.91±5.33* | 3.45±0.52* | 12.59±2.48* | 1.79±0.82* |

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组肛肠动力学指标变化比较

组间术前肛肠动力学差异均无显著性($P > 0.05$),与对照组相比,观察组术后1月MSP、ARP、RRP水平均更好(P 均 < 0.05),见表3。

表3 两组肛肠动力学指标变化比较(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | MSP | | ARP | | RRP | |
|-----------|-------------|---------------|------------|--------------|------------|--------------|
| | 术前 | 术后1个月 | 术前 | 术后1个月 | 术前 | 术后1个月 |
| 对照组(n=40) | 136.25±9.80 | 112.49±5.68* | 77.28±0.69 | 62.48±4.41* | 16.27±3.68 | 9.94±2.23* |
| 观察组(n=40) | 136.49±9.74 | 127.74±6.46** | 77.33±6.50 | 68.87±4.38** | 16.28±3.48 | 11.51±1.15** |

与同组术前相比,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$ 。

2.4 两组并发症情况比较

与对照组相比,观察组总发生率显著降低($P < 0.05$),见表4。

表4 两组并发症情况比较[n(%)]

| 组别 | 例数 | 感染 | 肛门狭窄 | 尿潴留 | 排便困难 | 吻合口狭窄 | 肛门坠胀 | 总发生率 |
|-----|----|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 对照组 | 40 | 2(5.00) | 3(7.50) | 1(2.50) | 3(7.50) | 0(0.00) | 0(0.00) | 9(22.50) |
| 观察组 | 40 | 0(0.00) | 0(0.00) | 0(0.00) | 0(0.00) | 1(2.50) | 1(2.50) | 2(5.00)* |

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

PPH是一种内痔微创治疗方法,其效果好、创伤小、手术后康复较快。PPH术是指在齿状回缝线上方2~3cm范围内的直肠黏膜,使其向下移位,以维持正常的生理功能^[6]。本实验结果表明:观察组痔疮愈合率明显高于对照组($P < 0.05$),且观察组的手术时长、创面愈合时长较对照组短,术中出血量与术后1d VAS得分较对照组低($P < 0.05$),提示PPH术对Ⅲ期环状混合痔具有较高疗效,有助于促进手术及术后康复进程。分析原因:PPH作为临床新兴手术方式,其利用专业的痔吻合器,一次环切直肠下部的黏膜及其下层组织,并将近端、远端自动钉合,使脱出的肛垫组织回复到原位,并且由于部分痔动、静脉被封闭在黏膜下,可以促使痔病组织在手术后发生一定程度的萎缩,并缓慢地恢复至原来大小,由此有效促进痔的整体愈合及术后康复^[7]。此外,PPH术手术时间短、出血少、操作简便,在肛门处无需较大手术切口,且不会破坏肛垫正常结构,从而促使创面愈合加快;还可以从根本上解决痔病病因,且对身体损害较轻,不但可以缓解患者的痛苦,且可以加速伤口的早期愈合^[8]。Ⅲ期环状混合痔存在一定的直肠炎症,当括约肌损伤时可能导致ARP、RRP降低,且在肌肉代偿性收缩的情况下,患者疼痛明显,易造成MSP暂时性升高。本研究结果还显示:术后1个月,观察组ARP、MSP、RRP水平均优于对照组($P < 0.05$),提示PPH术可促进Ⅲ期环状混合痔患者肛肠动力学的改善。分析原因:肛管内括约肌的正常功能是排便的基础,其功能的保存与恢复将直接影响肛门括约肌的运动能力。PPH术是一种以直肠为切口,保留肛管黏膜及黏膜下组织的方法,可有效地减轻对黏膜及黏膜下组织的损伤,进一步维持肛管内部结构完整,减轻对肛管内括约肌的冲击,有利于肛肠动力的恢复^[9]。同时,PPH术是一种与肛门解剖结构相适应的手术方法,整体手术简便,患者疼痛轻,该术式是利用吻合器对直肠部位黏膜及其组

织进行环状切割,辅助机体中脱垂的肛垫逐步退回至肛管,并促使肛门回归正常构造,再以此为依据,进行上动、静脉的终端吻合,因此在肛肠动力学的康复效果中比传统手术更具优势^[10]。此外,本研究结果还显示:相比于对照组,观察组并发症总发生率更低($P < 0.05$),这与肖亦龙等^[11]的研究具有一致性,提示 PPH 术可有效预防并发症,安全性较高。分析原因:PPH 术后仍有钛钉残留、吻合口狭窄及肛门坠胀等并发症,如吻合口过高,则对防止吻合口狭窄不利,而当吻合口增粗、狭窄时,处理难度较大。因此,PPH 术经改良,使得吻合口位于齿状线之上 2 ~ 3cm,而荷包缝合则以位于痔体上缘或上部,不仅可以使复位和下降的肛垫抬起,且可很好地保持齿状线上结构,进一步维持肛门的精细控制能力^[12]。此外,PPH 钉合位置在接近齿状线时,恰好位于直肠生理狭窄部位,则不会对直肠壁造成拉扯和刺激,也不会影响排便阈值,因此,出现排便反射的几率较小,对肛门坠胀等并发症的非风险较小。提示 PPH 术仍需注意荷包缝合情况、钉合位置等。同时,PPH 术中需严格按照术前规范和程序进行,同时对于女性患者,还需要要注意缝合的深度、数量及部位,尽量减少手术中的出血及感染,避免因手术不当造成的直肠阴道漏等现象^[13]。

综上所述,PPH 术对Ⅲ期环状混合痔具有较高疗效,可有效改善患者的肛肠动力学情况,促进手术及术后康复进程,并可有效预防并发症,安全性较高。

参考文献:

- [1] 杨波,夏旭. 不同顺序吻合器痔上黏膜环切术对Ⅲ期环状混合痔合并肛裂患者的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志,2024,30(6):863
- [2] 曾智. Ⅲ期环状混合痔传统手术切除与 PPH 手术治疗的临

- 床对照[J]. 数理医药学杂志,2020,33(8):1147
- [3] 魏建前. 内镜下套扎术、内镜下硬化剂注射疗法及吻合器痔上黏膜环切术对老年Ⅱ~Ⅲ度内痔患者围术期指标、疼痛及并发症的影响[J]. 中国医疗器械信息,2023,29(21):122
- [4] 中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会. 中国痔病诊疗指南(2020)[J]. 结直肠肛门外科,2020,26(5):519
- [5] 郭呈华,车晓玉,林芝,等. 中国某健康体检人群痔的流行病学特征[J]. 北京大学学报(医学版),2024,56(5):815
- [6] 富博凯. 混合痔患者吻合器痔上黏膜环切术后发生肛门狭窄的危险因素分析[J]. 医学理论与实践,2024,37(14):2410
- [7] 赖作有,陈新财,陈伟才,等. 内镜下泡沫硬化剂注射+套扎术与吻合器痔上黏膜环切术治疗Ⅱ~Ⅲ期内痔的临床对比研究[J]. 实用中西医结合临床,2022,22(12):29
- [8] 李旭,李发辉,李金元,等. 两种不同牵引法对吻合器痔上黏膜环切术治疗Ⅲ~Ⅳ度内痔的疗效对比研究[J]. 中国医学创新,2019,16(7):6
- [9] 李晓栋,孔伟,陈红艳. PPH 与外剥内扎术在Ⅲ期环状混合痔临床治疗中的应用研究[J]. 罕少疾病杂志,2025,32(2):143
- [10] 吴雪,刘诚,吴金文,等. PPH 联合缝扎术治疗对重度Ⅲ期环状混合痔患者手术相关指标及肛门功能的影响[J]. 反射疗法与康复医学,2024,5(13):87
- [11] 肖亦龙,翁国炳,祝明珠. 吻合器痔上黏膜环切术与传统痔疮切除术治疗Ⅲ期内痔、Ⅲ期环状混合痔的临床有效性及安全性对比分析[J]. 疾病监测与控制,2024,20(3):198
- [12] 罗超兰,杨向东. PPH 术后吻合口狭窄的原因及预防技巧——杨向东教授肛肠外科经验探讨[J]. 中国肛肠病杂志,2023,43(3):73
- [13] 邱志勇,欧阳琴. PPH 联合闭合性痔切除术对Ⅲ期环状混合痔患者生活质量的影响[J]. 现代诊断与治疗,2024,35(10):1537

(收稿日期:2025-04-24)

引文格式:郭诗韵,吴红年.活动平板运动试验联合24h动态心电图对隐性冠心病的诊断价值[J].湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):58-61.

活动平板运动试验联合24h动态心电图 对隐性冠心病的诊断价值*

郭诗韵¹,吴红年^{2**}

(1.湖北省第三人民医院功能检查科,湖北武汉430030;2.湖北科技学院基础医学院人体解剖学教研室)

摘要:目的 研究活动平板运动试验(TET)联合24h动态心电图诊断隐匿性冠心病的价值。方法 选择我院就诊的110例疑似隐匿性冠心病患者进行TET联合24h动态心电图检查诊断,以冠状动脉造影(CAG)为金标准,比较分析TET联合24h动态心电图诊断隐匿性冠心病的价值。结果 CAG诊断阳性101例,冠脉狭窄程度:轻度39例,中度55例,重度7例。101例冠状动脉检查阳性患者中,METs、运动峰值HR、运动峰值SBP、 Δ HR1及 Δ HR2均低于阴性组(P 均 <0.05);TET联合24h动态心电图检测的灵敏度及阴性预测值,特异度及kappa值高于单项检测(P 均 <0.05)。结论 TET与24h动态心电图两者联合检测更能明确诊断隐匿性冠心病,或可替代CAG检查作为筛查疑似隐匿性冠心病的无创性检查方法。

关键词:隐匿性冠心病;活动平板运动试验;24h动态心电图;冠状动脉造影

中图分类号:R445

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0058-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025091807



Diagnostic Value of Treadmill Exercise Testing Combined with 24-Hour Ambulatory Electrocardiogram for Occult Coronary Heart Disease

GUO Shiyun, WU Hongnian

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

ABSTRACT: Objective To investigate the diagnostic value of treadmill exercise testing (TET) combined with 24-hour ambulatory electrocardiogram for occult coronary heart disease. **Methods** A total of 110 patients with suspected occult coronary heart disease who visited our hospital were selected, and underwent both a TET and 24-hour ambulatory electrocardiogram. Coronary angiography (CAG) was taken as the gold standard for comparative analysis of TET Combined with 24-Hour ambulatory electrocardiogram in diagnosing occult coronary heart disease. **Results** There were 101 patients with positive CAG results, and the coronary stenosis was graded as mild in 39 cases, moderate in 55 cases and severe in 7 cases. Of the 101 patients with positive CAG results, METs, peak HR, peak SBP, Δ HR1 and Δ HR2 were all smaller than those in negative group (all $P < 0.05$). The sensitivity, negative predictive value, specificity, and kappa values of TET Combined with 24-Hour ambulatory electrocardiogram was significantly higher than that of single test (all $P < 0.05$). **Conclusion** TET Combined with 24-hour ambulatory electrocardiogram can effectively diagnose occult coronary heart disease, and can be used as a noninvasive screening test instead of CAG for suspected patients with occult coronary heart disease.

KEY WORDS: Occult coronary heart disease; Treadmill exercise testing; 24-hour ambulatory electrocardiogram; Coronary angiography

冠心病(coronary heart disease, CHD)是全世界范围内导致伤残和死亡最常见的疾病,冠状动脉粥样硬化,导致心肌缺血和(或)坏死,出现一系列症状^[1]。然而,隐匿性、临床症状不典型使得其在多形性、复杂性的冠心病家族中诊治困难。研究表明,约30%~50%的患者常无胸痛或心绞痛症状,但可进展为急性心肌梗死、恶性心律失常或者猝死,严重威胁人类健

康^[2-3]。隐匿性冠心病(silent coronary artery disease, SCAD)的危害性主要在于“无症状性心肌缺血”。由于症状不典型,隐匿性常延误诊治,导致失去早期诊断机会,甚至首发即猝死^[4]。SCAD冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)作为金标准,存在有创、价格高、操作风险大,因此,不能作为普遍筛查手段在

* 基金项目:湖北科技学院糖尿病专项(2023TNB04)

** 通信作者, E-mail: 115553355@qq.com

基层医疗机构及体检人群中广泛应用^[5-6]。近年来,无创功能学检查的兴起为 SCAD 的诊断提供了新的可能,活动平板运动试验(treadmill exercise test, TET)及 24h 动态心电图(24hr holter monitoring)在近年也取得了发展,但是二者联合对于 SCAD 是否可提高诊断率的研究尚少^[7]。本项工作以 CAG 为金标准,研究 TET 及 24h 动态心电图对于 SCAD 的诊断价值,也为基层医疗机构的筛查手段推广提供思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2021 年 1 月至 2025 年 2 月我院接诊的疑似 SCAD 患者 110 例。纳入标准:①存在心肌缺血证据,但无冠心病典型症状;②无 TET、24h 动态心电图、CAG 排除指征。排除标准:①心肌梗死病史;② PCI 治疗病史;③肝肾功能衰竭;④意识、认知障碍;⑤临床及影像学资料缺乏。所有患者均经本医院伦理委员会审核且知情同意。

1.2 方法

1.2.1 TET 检测

所有患者在入院后行 TET、24h 动态心电图、CAG 检查。

采用 GP 公司自行设计的运动平板运动系统完成运动负荷试验,以 Bruce 方案为标准,对所有受试者进行休息期的运动试验检查。记录运动前休息期的 12 导联心电图、心率、血压,记录基础症状;运动期使用心电监护仪进行监护,运动前即刻、恢复期 6min 内持续记录 12 导联心电图,血压同步记录;阳性标准:①休息心率超过预计最大年龄心率 85% 或恢复期第 1min 心率低于 20 次/min;②运动中至少有 2 个以上导联 ST 段水平型或 ST 段下斜型下降 $>0.2\text{mV}$,持续时间 $\geq 2\text{min}$;③收缩压与休息时收缩压比较下降幅度 $\geq 20\text{mmHg}$;④运动过程中新出现的、不能忍受的明显心绞痛,严重的心律失常(如房室传导阻滞),不能忍受的呼吸困难或肌肉疲劳而必须中止运动者。同时记录:最大代谢当量 METs 值(运动机能储备值)、最大运动时心率(HRmax)、收缩压(SBPmax)、运动停止后 1min(ΔHR1)、运动停止后 2min(ΔHR2)时相心率的恢复值。

1.2.2 24h 动态心电图检查

24h 动态心电图入选标准:受检前 1d 停止使用洋地黄及一切可能影响 ST 段的血管活性药物。12 导联动态心电图系统(康泰医疗系统股份有限公司, TLC4000),记录 24h 连续心电图。预处理过程中,采

用人工交互式校正方法(human-computer interactive artifactremoval)去除基线漂移、肌电干扰信号等,并从体位传感器数据中去除体位变化导致 ST 段一过性漂移。在动态心电图诊断中,为明确心肌缺血,需符合以下标准:将测量点定于 J 点后 80ms,至少在连续 2 个相邻导联中观察到一过性 ST 段呈水平型或下斜型压低 $\geq 0.1\text{mV}$ (1mm),且压低持续时间超过 1min;若出现多次 ST 段压低事件,两次事件之间需间隔 1min 以上,以排除伪差干扰,从而准确判定心肌缺血是否存在。

1.2.3 CAG 检查

每个患者均在 24h 动态心电图、TET 完成后 2 周内完善 CAG。CAG 采用 Innova3100-IQ 数字减影 CAG 系统(GE, General Electric Company, USA)行 CAG,操作步骤同介入心脏标准流程,采用右侧股动脉入路行经皮穿刺(seldinger),置入 7F 动脉鞘导管,送入左(undecit judkins left 4.0, JL4.0)右 CAG 导管(undecit judkins right 4.0, TR4.0)至冠状动脉开口,在多角度(左前斜位、右前斜位、头位、足位等)行 CAG,获取冠脉主干及分支精细的动态图像。由 2 名具有经验的心脏介入医师进行独立影像观察,综合评估冠状动脉(左心、前降支、回旋支、右心)及其分支腔狭窄程度(依据影像学评估结果得出,美国心脏病学会/美国心脏协会, ACC/AHA 指南定义 CAG 阳性指 CAG 指明的冠状动脉或其主要分支(血管直径 $\geq 2.0\text{mm}$),管腔直径狭窄至少有 1 个分支或 1 个主要分支狭窄 $\geq 50\%$)

1.3 统计学方法

本研究采用 IBM SPSS Statistics 23 进行分析(IBM Corp, Armonk, NY, USA)。连续变量经 Shapiro-Wilk 检验确认正态性后,以(均数 \pm 标准差)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;分类变量以频数及率(%)描述,组间差异分析使用卡方检验(连续性校正法或 Fisher 确切概率法,依数据分布选择)。为评估 TET、24h 动态心电图及两者联合检测与 CAG 诊断结果的一致性,采用 Kappa 一致性检验(Cohen's Kappa 系数),其判读标准参照 Landis 与 Koch 分级:0.81 ~ 1.00 为极强一致性;0.61 ~ 0.80 为高度一致性;0.41 ~ 0.60 为中度一致性;0.21 ~ 0.40 为一般一致性;0.00 ~ 0.20 为微弱一致性。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料

被本研究纳入的 110 例可疑 SCAD 患者中,男性 62 例(56.36%),女性 48 例(43.64%);年龄为 40 ~

75岁,平均(58.12 ± 4.30)岁;体重指数(BMI)为19.50~25.53 kg/m²,平均(22.63 ± 1.70) kg/m²。合并高血压病、糖尿病、高脂血症的比例分别为30例(27.27%)、15例(13.64%)、30例(27.27%),吸烟患者为35例(31.82%)。超声心动图中左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为58.70~72.40%,平均(64.27 ± 3.43)%, LVEF ≥ 50%,基线状态下心功能代偿。CAG检查阳性患者101例,冠脉狭窄度:轻度39例(35.45%),中度55例(50%),重度7例(6.36%)。

2.2 CAG阳性者与阴性者TET相关参数比较

CAG阳性组METs、运动峰值HR、运动峰值SBP、ΔHR1、ΔHR2均小于CAG阴性组(P 均<0.05),见表1。

表1 TET相关参数比较($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | METs | HR/(次/min) | SBP/mmHg | ΔHR1/(次/min) | ΔHR2/(次/min) |
|--------------|---------------|------------------|-----------------|----------------|-----------------|
| CAG阳性(n=101) | 7.95 ± 1.68 * | 134.00 ± 11.32 * | 157.00 ± 8.36 * | 14.11 ± 6.66 * | 30.33 ± 10.36 * |
| CAG阴性(n=9) | 11.63 ± 1.36 | 147.00 ± 14.36 | 169.36 ± 9.33 | 26.33 ± 8.39 | 42.33 ± 12.69 |

与CAG阴性组比较, * P <0.05。

2.3 TET诊断结果

TET诊断阳性89例,与CAG诊断结果比较,符合性较高(Kappa=0.863)。见表2。

表2 TET与CAG结果对比

| TET | CAG | | |
|-----|-----|----|-----|
| | 阳性 | 阴性 | 合计 |
| 阳性 | 89 | 3 | 92 |
| 阴性 | 12 | 6 | 18 |
| 合计 | 101 | 9 | 110 |

2.4 24h动态心电图结果

24h动态心电图诊断为阳性的患者共有84名,24h动态心电图诊断与CAG诊断结果符合率较高(Kappa=0.809)。见表3。

表3 24h动态心电图与CAG结果对比

| 24h动态心电图 | CAG | | |
|----------|-----|----|-----|
| | 阳性 | 阴性 | 合计 |
| 阳性 | 84 | 4 | 88 |
| 阴性 | 17 | 5 | 22 |
| 合计 | 101 | 9 | 110 |

2.5 TET与24h动态心电图联合检测的诊断价值

联合检测诊断阳性97例,CAG诊断符合率非常高(Kappa=0.987)。见表4。

表4 联合检测与CAG结果对比

| 联合检测 | CAG | | |
|------|-----|----|-----|
| | 阳性 | 阴性 | 合计 |
| 阳性 | 97 | 1 | 98 |
| 阴性 | 4 | 8 | 12 |
| 合计 | 101 | 9 | 110 |

2.6 TET和24h动态心电图单独及联合的诊断效能

TET联合24h动态心电图检查的灵敏度、阴性预测值、特异度、kappa值显著优于单独检测(P <0.05),见表5。

表5 诊断效能比较

| 诊断方法 | 灵敏度/% | 特异度/% | 阳性预测值/% | 阴性预测值/% | Kappa |
|----------|---------|---------|---------|---------|---------|
| TET | 88.12 * | 66.67 * | 96.74 | 33.33 * | 0.863 * |
| 24h动态心电图 | 83.16 * | 55.56 * | 95.45 | 22.72 * | 0.809 * |
| 联合诊断 | 96.04 | 88.89 | 98.97 | 66.67 | 0.987 |

与联合诊断比较, * P <0.05。

3 讨论

CHD作为我国居民第二高的疾病负担仅次于卒中^[8]。全球疾病负担研究(global burden of disease study, GBD)中国数据的最新更新显示,缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)对我国的影响正在迅速增加,王晨冉等^[9]进行的疾病负担流行病学研究分析中国IHD 1990—2017年疾病负担现状显示,2017年伤残调整生命年(YLD)、生命损失年数(YLL)和伤残调整生命年(DALY)分别为74.2/10万、2057.2/10万、2131.0/10万,较1990年分别上升38.6%、62.3%和59.8%。该数据提示CHD存在患病率较高、病死率高、社会经济负担严重3方面特点,防治工作一直是公共卫生工作重点^[10]。

值得注意的是,当前对CHD的诊治情况不甚乐观:只有30%的患者有胸痛、胸闷等典型心绞痛症状,大部分SCAD患者因不典型症状未能被诊断为CHD,这部分患者因未能及时行血流灌注或药物干预进展为ACS甚至猝死风险极高。因而SCAD的早期诊断及SCAD的精准评估是改善患者预后、降低SCD负荷的有效窗口。

SCAD因其隐匿的临床表现及不敏感的检查方法而给心血管疾病的早期诊断和治疗带来挑战。冠心病的影像学及功能学检查包括动态心电图(Holter)、TET、CAG等^[11-12],其中CAG是冠心病的诊断金标准,其能从多个角度定量化评价走行变异、血管侧支

循环及血管病变狭窄程度,并且其准确性得到了多中心研究认证^[13],但因担心其侵入性操作(0.5%~2.0%的血管并发症)及相对昂贵的花费(人均约1.2~1.8万),其在基层医院及无症状性高危人群中的检查率并不高^[14]。

相比之下,TET是一种无创功能学检查,其通过分级递增运动负荷诱发心肌缺血,是目前评估冠脉血流储备及心血管风险事件预测的评估指标^[15]。分级递增运动可以诱发SCAD出现心绞痛等心肌缺血症状,而Holter可以24h不间断无创地监测心肌缺血的情况,与TET联合使用可以起到有效互补的作用。在本研究中,CAG阳性组METs、HRmax、SBPmax、 Δ HR1和 Δ HR2,较CAG阴性组降低($P < 0.05$)。这个结果提示,CAG阳性者伴有心脏变性功能不全,原因可能是心肌梗死后 β 肾上腺素能受体功能的降低和迷走神经张力的代偿性增加。

本研究采用TET联合24小时动态心电图研究来评估SCAD的诊断价值,与CAG相比,为临床检查策略的改进提供更多的证据支持。本研究心脏负荷状态下ST段ST压下降(≥ 0.2 mV)、收缩压升高提示SCAD,敏感性为88.12%,特异性为66.67%,与既往报道相近^[16]。但TET存在一定比例的假阴性率,容易遗漏诊断非阻塞性冠状动脉病变或微循环障碍的患者。通过Holter监测日常活动状态下ST段ST压下降(≥ 0.1 mV),弥补STET对检查时间窗的限制,夜间活动迷走神经张力增高,静息时缺血事件ST减低ST升高,夜间活动ST更易下降。本研究中SCAD的Holter敏感率为83.16%,低于TET,其特异率为55.56%,与CAG相似(Kappa = 0.809),提示其作为远期监测指标具有一定的应用优势及价值;两者联合应用的敏感率及特异率均明显提高,分别为96.04%、88.89%,表明TET-Holter在触发缺血机制上具有互补作用,两者联合应用,可有效减少漏诊。

在基层医疗资源有限的条件下,TET结合Holter是SCAD的最佳初筛策略:运动耐量降低者采用TET进行筛查,存在运动耐量低下、老年人、非典型表现症状者以Holter作为SCAD的初筛指征。本研究的不足之处:①纳入病例数较少($n = 110$),为单中心研究,存在较高选择偏倚;②对照组未行冠状动脉CTA或心肌灌注显像,后续需纳入更多样的影像学检查;③未对SCAD患者预后进行长期随访,不能证实非创性检查是预测猝死的有效评估。

活动平板试验联合24h动态心电图,多维度捕捉心肌缺血事件,诊断隐匿冠心病更敏感,与CAG首诊相关性更高,为SCAD的无创识别提供了可行方案,

尤其是能够早期筛选低级别、低危险性、卫生所的基层SCAD,或能减少漏诊带来的猝死。针对SCAD的治疗,需要跨学科联合创新,为SCAD的诊治提供更完备依据。

参考文献:

- [1]甘怀娟,江丹,吴红艳,等.维生素D与冠心病的因果关系:孟德尔随机化研究[J].中国循证心血管医学杂志,2025,17(1):18
- [2]洪美满,黄茜雯.2型糖尿病伴发隐匿性冠心病心电图分析[J].中国医疗器械信息,2023,29(4):134
- [3]陈丽娜.血压晨峰与未达临界病变的隐匿性冠心病的关系[J].实用心电学杂志,2021,30(3):206
- [4]王春光,罗兴才,要彤,等.心率减速力和连续心率减速力对冠心病心脏性猝死的预测价值[J].中国应用生理学杂志,2017,33(3):244
- [5]彭江强,肖沛标,麦永斌,等.64排CT冠脉成像与隐匿性冠心病诊断的相关性分析[J].中国当代医药,2019,26(16):180
- [6]张谷青,王玉红,陈月芹,等.前瞻性心电门控序列新双源CT对隐匿性冠心病的诊断价值[J].医学影像学杂志,2018,28(8):1286
- [7]郑云平,简艳红,李根林.活动平板运动试验与隐匿性冠心病的有关性分析[J].中国医学创新,2025,22(2):144
- [8]国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组.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]王晨冉,孟显峰,王春平,等.1990-2017年中国人群缺血性心脏病及其危险因素疾病负担趋势分析[J].中华流行病学杂志,2020,41(10):1703
- [10]GALOS E,CHRISTERSSON C,BARON T,et al. Autopsy results and causes of sudden cardiac death in young persons with congenital heart disease-a nationwide investigation[J]. Scand Cardiovasc J,2025,59(1):2480131
- [11]ONO Y,GONZALEZ R S. Crypt abscesses, crypt distortion, and crypt rupture may help distinguish inflammatory bowel disease from segmental colitis associated with diverticulosis[J]. Virchows Arch,2025,487(4):865
- [12]JAVAHERI S,KESHAVARZI F,KARAMI C. Development of co-doped ZnS-CdS quantum dots based composite sensor for cefixime and tetracycline detection, and its application in real samples from local dairies[J]. Sci Rep,2025,15(1):10717
- [13]SUN W,MEI L,BAI M,et al. Neutrophil-to-HDL-C ratio as an inflammatory biomarker for anxiety in patients with obstructive coronary artery disease:a retrospective study[J]. Heliyon, 2024,10(19):e38829
- [14]巩杨超,刘成峰,王西强,等.游离三碘甲状腺原氨酸水平与稳定性冠心病患者冠状动脉斑块易损性及多支病变的关系[J].实用心脑血管病杂志,2023,31(4):26
- [15]AN Y,XU D,HE P,et al. Lanthanide nanoparticle-aggregation-induced emission photosensitizer coupled system: A novel radio-photodynamic therapy via a triplet-triplet energy transfer cascade[J]. J Am Chem Soc,2025,147(14):11964
- [16]YING J,HUANG Y,YE X,et al. Clinicopathological and immune cell infiltration expression study of thymic epithelial tumour with lactate dehydrogenase expression[J]. Int Immunopharmacol,2024,126:111205

(收稿日期:2025-09-18)

引文格式:余爱云,刘甜.重症监护室多发伤患者发生下肢深静脉血栓的影响因素分析[J].湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):62-65.

重症监护室多发伤患者发生下肢深静脉血栓的影响因素分析

余爱云,刘甜

(咸宁市第一人民医院重症医学科,湖北咸宁437000)

摘要:目的 探讨重症监护室多发伤患者发生下肢深静脉血栓的影响因素,为预防多发伤患者发生下肢深静脉血栓提供参考。方法 选取我院重症监护室收治的157例多发伤患者作为研究对象,根据住院期间是否发生下肢深静脉血栓,将患者分为下肢深静脉血栓组($n=28$)和非下肢深静脉血栓组($n=129$)。采用 Mann-Whitney U 检验、卡方检验对两组相关病历资料进行单因素分析,采用 logistic 回归模型分析下肢深静脉血栓的影响因素。结果 单因素分析显示,总住院天数、昏迷、WBC、CRP、INR、DFR、低蛋白血症等变量在多发伤患者是否发生下肢深静脉血栓方面存在差异($P < 0.05$);logistic 回归分析发现,WBC、DFR、低蛋白血症是多发伤患者发生下肢深静脉血栓的独立影响因素($P < 0.05$)。结论 临床护士应及时、动态监测多发伤患者的 WBC、DFR、低蛋白血症情况,提供预见性护理措施,预防多发伤患者下肢深静脉血栓的发生。

关键词:多发伤;下肢深静脉血栓;影响因素;回顾性研究

中图分类号:R543

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0062-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025090308



Analysis of Influencing Factors of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis of Patients with Multiple Traumas in ICU

YU Aiyun, LIU Tian

(Department of Critical Care Medicine, Xianning First People's Hospital, Xianning Hubei 437000, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the influencing factors for lower extremity deep venous thrombosis in patients with multiple traumas, with the aim of informing prevention strategies. **Methods** The case data of 157 patients with multiple traumas admitted to the intensive care unit of our hospital were collected as the research subjects. According to whether lower extremity deep venous thrombosis occurred during hospitalization, the patients were divided into the lower extremity deep venous thrombosis group ($n=28$) and the non-lower extremity deep venous thrombosis group ($n=129$). Mann-Whitney U test and chi-square test were used to conduct univariate analysis on the relevant medical records of the two groups, logistic regression model was used to explore the influencing factors of lower extremity deep venous thrombosis of patients with multiple traumas. **Results** Univariate analysis showed that variables such as total hospital stay, coma, WBC, CRP, INR, DFR, and hypoproteinemia had differences in whether lower extremity deep venous thrombosis occurred in patients with multiple traumas (all $P < 0.05$). The logistic regression analysis revealed that WBC, DFR, and hypoproteinemia were independent influencing factors for lower extremity deep venous thrombosis in patients with multiple traumas (all $P < 0.05$). **Conclusion** Clinical nurses should dynamically monitor the WBC, DFR and hypoproteinemia of patients with multiple traumas, and implement predictive nursing measures in time to reduce the incidence of lower extremity deep venous thrombosis in patients with multiple traumas.

KEY WORDS: Multiple traumas; Lower extremity deep venous thrombosis; Influencing factors; Retrospective study

多发伤是指人体在单一机械致伤因素作用下,同时或相继累及2个或以上解剖部位的损伤^[1],具有伤情重、病情变化复杂、并发症多、致死率高等特点。下肢深静脉血栓形成(lower extremity deep venous thrombosis, LEDVT)是静脉血栓栓塞症的一种常见类型,也是多发伤患者常见的并发症,更是创伤患者院内死亡的重要原因之一^[2]。

LEDVT的形成与患者的伤情、营养状态、活动能力及是否及时采取有效的干预措施等因素有关。研究^[3]表明,创伤是导致住院患者静脉血栓发病率升高最重要的原因之一,其发生率较一般患者增高10倍以上。此外,LEDVT发病过程隐匿,早期以下肢疼痛、肿胀为主,易与创伤后皮肤感染引起的下肢疼痛肿胀混淆,且超半数患者在早期可能无明显症状,为临床早期诊断带来极大困难^[4-5]。若不能得到及时诊治,LEDVT很可能进展成为肺栓塞和/或血栓后综合征,降低患者的长期生存质量,甚至增加死亡率^[6]。本研究通过回顾性调查分析多发伤患者发生LEDVT的影响因素,以期临床护理人员及时识别高危人群,并对其早期实施预见性护理措施,从而降低LEDVT发生率,改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①通过影像学检查符合多发伤诊断的患者;②住院期间,通过影像学检查确诊下肢深静脉血栓前,未进行任何抗凝、抗血小板聚集药物及溶栓等治疗的患者。排除标准:①有既往血栓史、自身免疫性疾病或血液系统疾病者;②妊娠或哺乳期;③住院天数 ≤ 3 d。

1.2 选取对象方法

由研究者根据研究目的,查阅相关文献资料,自行设计一般资料调查表,提取患者住院期间的疾病与治疗相关资料、实验室检查结果及急性生理及慢性健康状况评分。

(1)一般资料调查表:包括患者性别、年龄、基础疾病、总住院天数、ICU住院天数。

(2)疾病与治疗相关资料:致伤原因、受伤部位、休克指数、禁食天数、是否有中心静脉置管、是否机械通气、镇痛镇静药物使用天数、是否昏迷(格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分 ≤ 8 分为昏迷)^[7]。

(3)实验室检查结果:患者首次入院检测的血糖

(GLU)、白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、中性粒细胞计数(NEUT)、血红蛋白(HGB)、血小板计数(PLT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原D-二聚体/纤维蛋白原比值(DFR)、低蛋白血症(白蛋白 < 30 g/L)。

(4)急性生理及慢性健康状况评分(APACHE II):APACHE II评分系统由年龄、急性生理学、慢性健康状况评分3部分组成,年龄计0~6分,急性生理评分计0~60分,慢性健康状况计2~5分,三者之和为最后得分,最高评分为71分。APACHE II评分越高,说明病情越严重。

1.3 资料收集

从医院电子病历系统中调取2023年4月至2025年4月间,湖北省咸宁市某二甲医院ICU的157例多发伤患者病历资料,数据提取由培训合格的护士执行,并经过双人独立核对,以确保准确性和一致性。

1.4 统计学方法

本研究使用Excel构建信息表并对数据进行初步处理,使用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。计量资料采用单样本K-S检验进行正态性检验。非正态分布的计量数据用中位数(四分位间距)[$M(P25, P75)$]表示,组间比较采用非参数Mann-Whitney U检验。计数资料用构成比或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入二元logistic回归分析模型中,探讨多发伤患者发生LEDVT的影响因素。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入157例多发伤患者,其中男94例(59.9%),女63例(40.1%),中位年龄54(39~68)岁,有基础疾病患者113例(72.0%);由车祸或高处坠落致伤患者95例(60.5%),损伤部位主要以头颈部、胸腹部、四肢、盆骨及腰背损伤为主,其中头颈部损伤的患者最多,占30.6%。被纳入研究的157例患者中,28例患者发生了LEDVT,发生率为17.8%。

2.2 多发伤患者发生LEDVT的单因素分析

对收集的26个变量进行单因素分析,结果显示,静脉血栓组和非静脉血栓组在是否昏迷、总住院天数、低蛋白血症、WBC、CRP、INR、DFR方面存在显著差异($P < 0.05$),见表1~2。

表1 多发伤患者发生 LEDVT 的分类变量单因素分析

| 变量 | 静脉血栓组 (n=28) | 非静脉血栓 组(n=129) | χ^2 | P | |
|-------------|-----------------|-------------------|----------|--------|-------|
| 性别[n] | 男 | 16 | 78 | 0.106 | 0.832 |
| | 女 | 12 | 51 | | |
| 致伤原因[n] | 车祸 | 9 | 55 | 3.397 | 0.183 |
| | 高空坠落 | 9 | 22 | | |
| | 其他 | 10 | 52 | | |
| | 无 | 7 | 37 | 0.155 | 0.818 |
| 基础疾病[n] | 有 | 21 | 92 | | |
| | 无 | 7 | 37 | | |
| 受伤部位[n] | 胸腹部 | 6 | 40 | 2.874 | 0.579 |
| | 头颈 | 8 | 40 | | |
| | 四肢 | 7 | 18 | | |
| | 腰背 | 3 | 17 | | |
| | 盆骨 | 4 | 14 | | |
| | 无 | 7 | 41 | 0.499 | 0.651 |
| 中心静脉置管[n] | 有 | 21 | 88 | | |
| | 无 | 7 | 41 | | |
| 机械通气[n] | 有 | 12 | 57 | 0.016 | 1 |
| | 无 | 16 | 72 | | |
| 使用镇痛镇静药物[n] | 有 | 27 | 108 | 3.083 | 0.129 |
| | 无 | 1 | 21 | | |
| 昏迷[n] | 有 | 14 | 91 | 4.383 | 0.036 |
| | 无 | 14 | 38 | | |
| 低蛋白血症[n] | 有 | 11 | 16 | 11.676 | 0.01 |
| | 无 | 17 | 113 | | |

表2 多发伤患者发生 LEDVT 的连续变量单因素分析

| 变量 | 静脉血栓组(n=28) | 非静脉血栓组(n=129) | Z | P |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|-------|
| 年龄/岁 | 59.50(42.75,69.00) | 52.00(38.50,65.00) | -1.595 | 0.111 |
| 总住院天数/d | 18.50(14.25,34.75) | 16.00(10.00,21.50) | -2.101 | 0.036 |
| ICU住院天数/d | 10.00(5.25,15.00) | 10.00(6.00,13.50) | -0.542 | 0.588 |
| 休克指数 | 0.90(0.72,1.20) | 0.80(0.60,1.10) | -1.410 | 0.158 |
| APACHEII 评分/分 | 15.00(14.00,20.75) | 15.00(13.00,19.50) | -0.377 | 0.706 |
| 禁食天数/d | 2.00(1.00,2.75) | 2.00(1.00,3.00) | -0.298 | 0.766 |
| GLU/(mmol/L) | 10.25(7.65,12.23) | 9.80(7.85,13.05) | -0.094 | 0.925 |
| WBC/($\times 10^9/L$) | 18.08(14.61,25.1) | 15.87(12.67,21.35) | -1.970 | 0.049 |
| CRP/(mg/L) | 16.85(13.83,19.58) | 15.00(12.00,17.55) | -2.016 | 0.044 |
| NEUT/($\times 10^9/L$) | 15.31(11.23,19.81) | 15.82(9.83,20.36) | -0.195 | 0.845 |
| HGB/(g/L) | 119.50(106.00,142.75) | 123.00(106.00,136.00) | -0.236 | 0.813 |
| PLT/($\times 10^9/L$) | 199.5(155.00,244) | 213.00(153.50,259.00) | -0.679 | 0.497 |
| INR | 1.26(1.12,1.58) | 1.45(1.34,1.69) | -2.806 | 0.005 |
| APTT/s | 35.90(29.68,42.18) | 36.40(29.60,40.83) | -0.125 | 0.901 |
| TT/s | 16.45(15.00,17.4) | 15.70(14.30,16.8) | -1.124 | 0.261 |
| PT/s | 14.65(14.05,16.46) | 15.37(13.67,16.50) | -0.715 | 0.474 |
| DFR/ $\times 10^{-3}$ | 4.30(0.45,9.87) | 0.53(0.27,1.19) | -3.71 | 0.000 |

2.3 多发伤患者发生 LEDVT 的多因素分析

将单因素分析中具有统计学差异的 7 个变量纳

入二元 Logistic 回归分析模型,由表 3 结果显示,WBC ($OR = 1.089, 95\% CI: 1.008 \sim 1.177; P = 0.031$)、DFR ($OR = 1.429, 95\% CI: 1.204 \sim 1.696; P < 0.001$)、低蛋白血症 ($OR = 11.368, 95\% CI: 3.192 \sim 40.48; P < 0.001$) 是多发伤患者发生 LEDVT 的独立影响因素。

表3 多发伤患者发生 LEDVT 的 Logistic 回归分析

| 自变量 | b | SE | Wald χ^2 | P | OR | 95% 置信区间 | |
|-------------------------|--------|-------|---------------|-------|--------|----------|--------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| 常量 | -4.113 | 1.794 | 5.253 | 0.022 | 0.016 | — | — |
| 总住院天数(d) | 0.037 | 0.020 | 3.471 | 0.062 | 1.038 | 0.998 | 1.080 |
| 意识状态(昏迷) | 0.719 | 0.641 | 1.256 | 0.262 | 2.052 | 0.584 | 7.212 |
| WBC($\times 10^9/L$) | 0.085 | 0.040 | 4.629 | 0.031 | 1.089 | 1.008 | 1.177 |
| CRP($\times 10^9/L$) | -0.001 | 0.058 | 0.000 | 0.988 | 0.999 | 0.891 | 1.120 |
| INR | -1.239 | 0.970 | 1.632 | 0.201 | 0.290 | 0.043 | 1.938 |
| DFR($\times 10^{-3}$) | 0.357 | 0.087 | 16.657 | 0.000 | 1.429 | 1.204 | 1.696 |
| 低蛋白血症 | 2.431 | 0.648 | 14.071 | 0.000 | 11.368 | 3.192 | 40.480 |

3 讨论

3.1 多发伤患者住院期间 LEDVT 发生率分析

多发伤患者多由高能量损伤事件(如交通事故、高空坠落)引起,易导致血管内膜损伤、血流淤滞及凝血功能紊乱,增加 LEDVT 发生风险。文献^[8-10]报告显示多发伤患者 LEDVT 发生率约 12.5% ~ 45.9%。本研究中,157 例患者 LEDVT 发生率为 17.8% (28/157),处于较低水平。分析其原因可能与选取研究对象均来自二甲医院 ICU,重症患者比例较低有关。进一步分析显示,本研究纳入患者中,因车祸或高处坠落、合并头颈部、胸部损伤及骨盆损伤的比例均低于田淑芳等^[9]研究水平,提示本研究人群伤情较轻,故 LEDVT 发生率较低。

3.2 多发伤患者发生 LEDVT 的影响因素分析

通过多因素 Logistic 回归分析确定了多发伤患者发生 LEDVT 的三个独立危险因素:WBC、DFR 和低蛋白血症。

WBC 升高是全身性炎症反应的关键标志。严重创伤可激活炎症反应,促炎细胞因子(白细胞介素、肿瘤坏死因子)通过抑制内皮细胞抗凝物质表达、诱导组织因子表达与释放等机制促进高凝状态。活化后的中性粒细胞释放中性粒细胞胞外陷阱,直接结合并激活血小板,广泛促进微血栓形成^[11]。研究表明 WBC 计数升高和静脉血栓栓塞症风险呈正相关,提示其可作为血栓风险评估指标^[12-13]。动态监测多发

伤患者 WBC 水平,有助于早期识别 LEDVT 风险。

D-二聚体是纤溶过程的特异性标志物,但其水平易受创伤出血量、手术及肾功能等因素影响^[14-15]。DFR 通过结合 D-二聚体与凝血底物纤维蛋白原,减少个体间凝血基础状态差异,反映凝血激活与纤溶亢进间的平衡状态,提高 LEDVT 诊断特异性^[16]。本研究结果与既往研究一致,支持 DFR 作为多发伤患者早期筛查指标^[17-18]。

多发伤患者发生贫血与低蛋白血症等血液成分异常是诱发下肢深静脉血栓形成的独立危险因素^[19]。血液中血红蛋白、蛋白质含量较低,容易导致血液流动性差,血液凝固加快,可增加 LEDVT 的发生率^[20]。本研究中,LEDVT 组低蛋白血症发生率显著高于非 LEDVT 组($P < 0.05$)。白蛋白具有保护血管内皮,抑制血小板聚集及微血栓形成的作用^[21]。此外,白蛋白水平降低还可能会直接导致骨骼肌强度下降,引发肌萎缩,增加疾病易感性,导致患者住院时间延长,阻碍疾病恢复^[22]。

预防 LEDVT 的发生是多发伤患者病情管理的重要工作之一,既往研究中,护士对多发伤患者的病情观察常聚焦于患者的症状和体征,对生化指标的变化关注不足,不能及时地为患者提供预见性的护理措施。本研究提示,护士应主动监测多发伤患者 WBC、DFR 和白蛋白等生化指标,及时发现异常并干预。对高危患者,鼓励早期活动或采取物理预防措施(如穿弹力袜、按摩下肢、床上功能锻炼等),针对营养不良者,需制定个性化营养支持方案。

本研究为单中心回顾性设计,纳入研究对象病情相对较轻,样本量有限,可能存在选择偏倚。未来需开展多中心前瞻性研究,构建 LEDVT 风险预测模型,为临床多发伤患者 LEDVT 的预防和治疗提供更为可靠、精准的参考,改善患者预后。

参考文献:

[1] 李阳,李辉,陈驾君,等.多发伤病历与诊断:专家共识(2023版)[J].创伤外科杂志,2023,25(8):561

[2] TORRES C,HAUT E R. Prevention, diagnosis, and management of venous thromboembolism in the critically ill surgical and trauma patient[J]. Curr Opin Crit Care,2020,26(6):640

[3] AJWANI S H,SHAW A,NAIZ O,et al. Venous thromboembolism prophylaxis in outpatient lower limb fractures and injuries[J]. Ortop Traumatol Rehabil,2016,18(3):263

[4] 傅一牧,荆尧,李冬冬,等.多发伤患者急性下肢深静脉血栓形成的危险因素分析[J].上海交通大学学报(医学版),2019,29(3):278

[5] 于小洪,刘志伟,关岚,等.老年髌部骨折术前发生下肢深

静脉血栓的危险因素分析[J].临床急诊杂志,2020,21(1):79

[6] MOTAHARI-NEZHAD H,AL-ABDULKARIM H,FGAIER M, et al. Digital biomarker-based interventions: systematic review of systematic reviews[J]. J Med Internet Res,2022,24(12):e41042

[7] MEHTA R,CHINTHAPALLI K. Glasgow coma scale explained [J]. BMJ,2019,365:11296

[8] 马颖宏,孙志坚,李庭,等.多发骨创伤的多中心流行病学分析[J].骨科临床与研究杂志,2025,10(2):96

[9] 田淑芳.多发伤患者下肢深静脉血栓形成的危险因素及风险评估研究[D].武汉:华中科技大学,2023

[10] 傅一牧.多发伤患者AL下肢深静脉血栓的发生危险因素及预测分析[D].上海:上海交通大学,2019

[11] ILICH A,SPARKENBAUGH E M,WOLBERG A S, et al. Pathologically stiff erythrocytes impede contraction of blood clots: comment[J]. J Thromb Haemost,2021,19(11):2893

[12] 郭展立,王媛,张磊,等.白细胞计数与静脉血栓栓塞的关联:双向孟德尔随机化研究[J].中国临床药理学与治疗学,2025,30(4):446

[13] 高勇,秦虎,范国锋,等.重型颅脑损伤后静脉血栓栓塞症的研究进展[J].中国临床神经外科杂志,2018,23(8):567

[14] 潘世琴,李月美,麻红梅,等.高原地区新入院病人凝血指标对下肢深静脉血栓的预测价值[J].全科护理,2025,(16):3153

[15] 朱海荣.急诊床旁超声联合快速床旁D-二聚体、纤维蛋白原检测对下肢深静脉血栓的诊断价值[J].广西医科大学学报,2019,36(8):1327

[16] WANG C,YU X,WANG T, et al. D-dimer/fibrinogen ratio for the prediction of deep venous thrombosis after traumatic spinal cord injury[J]. Spinal Cord,2023,61(8):447

[17] 田丁元,党连生. MIP-1 α 、DFR 对老年卧床静脉血栓栓塞症的预测价值[J].天津医药,2019,47(9):966

[18] ZHAI Y,HUO M,LIU Y, et al. Association of D-dimer/fibrinogen ratio and combination of D-dimer and fibrinogen with prognosis of stroke and stroke subtypes[J]. Neurol Res,2025,47(2):96

[19] 李鹏飞,路鑫,周雨倩,等.系统免疫炎症指数、全身炎症综合指数及系统炎症反应指数对重症创伤后下肢深静脉血栓的预测价值(英文)[J].中国医学科学杂志(英文版),2024,39(4):241

[20] LANG R,COBURN S B,GILL M J, et al. The association of anemia with survival among people with HIV following antiretroviral initiation in the NA-ACCORD 2007-2016[J]. J Acquir Immune Defic Syndr,2024,97(4):334

[21] 姬文卿,陈莹,王茜雅,等.人血白蛋白输注改善脓毒症性凝血病患者病死率:基于MIMIC-IV数据库的倾向性评分匹配分析[J].临床急诊杂志,2025,26(1):6

[22] 郑张耀.低蛋白血症对全髋关节置换患者术后并发症及早期功能的影响[D].南昌:南昌大学,2022

(收稿日期:2025-09-03)

引文格式:潘丹,李剑锋.以TACE为基础的不同辅助治疗模式对MVI阳性肝细胞癌肝切除术后无复发生存期的影响分析[J].湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):66-70.

以TACE为基础的不同辅助治疗模式对MVI阳性肝细胞癌肝切除术后无复发生存期的影响分析*

潘丹,李剑锋**

(湖北科技学院医学部基础医学院,湖北咸宁437100)

摘要:目的 探究以经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)为基础的不同辅助治疗模式对微血管侵犯(MVI)阳性肝细胞癌(HCC)肝切除术后无复发生存期(RFS)的影响。方法 回顾性分析某院行原发性肝癌根治性切除术,且术后病理结果证实为肝细胞癌合并MVI阳性的患者176例,分为两组,仅行根治性切除术组(A组)和根治性切除后行以TACE为基础辅助治疗组(B组)。然后将B组按照不同辅助治疗模式分为行根治性切除+TACE治疗组(B1组)、根治性切除+TACE+靶向治疗组(B2组)、根治性切除+TACE+免疫检查点抑制剂治疗组(B3组)、根治性切除+TACE+靶向治疗+免疫检查点抑制剂治疗组(B4组),寻找以TACE为基础辅助治疗中最佳的亚组。结果 B组RFS显著优于A组($P < 0.05$)。亚组分析显示:B4组患者RFS显著优于B1、B2、B3组(P 均 < 0.05)。结论 HCC合并MVI阳性患者根治性切除术后以TACE为基础的辅助治疗有助于改善RFS,其中TACE联合靶向及免疫检查点抑制剂治疗RFS优于TACE联合靶向、TACE联合免疫检查点抑制剂及单纯TACE治疗,为更理想的辅助治疗方案。

关键词:肝细胞癌;微血管侵犯;根治性切除;肝动脉化疗栓塞;靶向;免疫检查点抑制剂;无复发生存期

中图分类号:R735.7

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0066-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025050714



Effects of TACE Based Adjuvant Therapy on Recurrence-Free Survival in MVI Positive Hepatocellular Carcinoma Patients After Hepatectomy

PAN Dan, LI Jianfeng

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

ABSTRACT: Objective To explore the effect of different adjuvant treatment modes based on transcatheter arterial chemoembolization (TACE) on recurrence-free survival (RFS) after hepatectomy for hepatocellular carcinoma (HCC) with positive microvascular invasion (MVI). **Methods** A retrospective analysis was performed included 176 patients who underwent radical resection of primary liver cancer and were pathologically confirmed to have HCC with positive MVI in a hospital. They were divided into two groups: Group A (only radical resection) and Group B (adjuvant treatment based on TACE after radical resection). Group B was further divided into four subgroups according to different adjuvant treatment modes: Group B1 (radical resection + TACE), Group B2 (radical resection + TACE + targeted therapy), Group B3 (radical resection + TACE + immune checkpoint inhibitor therapy), and Group B4 (radical resection + TACE + targeted therapy + immune checkpoint inhibitor therapy). The optimal subgroup among the adjuvant treatments based on TACE was identified. **Results** The RFS of Group B was significantly better than that of Group A ($P < 0.05$). Subgroup analysis showed that the RFS of Group B4 was superior to that of Groups B1, B2, and B3 (all $P < 0.05$). **Conclusion** Adjuvant treatment based on TACE after radical resection can help improve RFS in patients with HCC and positive MVI. Among these treatments, TACE combined with targeted therapy and immune checkpoint inhibitor therapy shows better RFS than TACE combined with targeted therapy, TACE combined with immune checkpoint inhibitor therapy, or TACE alone, suggesting it is a more ideal adjuvant treatment regimen.

KEY WORDS: Hepatocellular carcinoma; Microvascular invasion; Radical resection; Transcatheter arterial chemoembolization; Targeted therapy; Immune checkpoint inhibitor; Recurrence-free survival

* 基金项目:湖北科技学院校内培育科研项目(2024-25X09)

** 通信作者, E-mail: janfong@163.com

原发性肝癌是世界上最常见的肿瘤之一,包括肝细胞癌、肝内胆管癌和混合型三种病理类型,其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)最多见,约占总数的75%~85%^[1]。HCC是目前我国第4位常见恶性肿瘤及第2位肿瘤致死病因,严重影响我国人民生命健康^[1]。

HCC的治疗方式包括手术切除、经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、射频消融等局部治疗,以及肝移植、系统治疗等治疗方式,其中手术切除是HCC患者获得长期生存的最佳选择之一,也是一种潜在的治愈方法^[2]。但HCC起病隐匿,约80%的HCC患者在诊断时处于中晚期,无手术机会,而且,即使是根治术后,其5年复发率高达70%^[1],是肝癌治疗中疗效提升的主要阻碍因素,降低了长期生存率。

越来越多研究表明微血管浸润(MVI)是导致肝癌术后复发、转移的高危因素^[3-4],也是影响肝癌患者术后无复发生存期(RFS)和总生存期(OS)的独立危险因素^[5-6]。

而迄今为止,MVI尚无术前诊断方法,确诊主要还是通过术后病理证实。因此,研究原发性HCC术后MVI阳性患者的最佳辅助治疗,延长复发时间、降低复发率、改善预后是亟待解决的问题。

2019年以后的肝癌诊疗指南均推荐对高危复发患者(肿瘤直径>5cm、多发,合并肉眼或镜下癌栓者)行术后辅助TACE治疗,延长无复发生存期和总生存期^[1]。靶向及免疫治疗是近年来中晚期肝癌治疗的研究热点,但包括靶向药物及PD-1/PD-L1抑制剂在内的系统治疗药物用于术后的研究较少。本文先研究根治性切除术后行以TACE为基础辅助治疗与单纯根治性切除术对HCC合并MVI阳性患者术后RFS的影响,并进一步研究以TACE为基础的不同辅助治疗模式对MVI阳性肝细胞癌肝切除术后RFS的影响,明确更理想的辅助治疗方案,为此类患者术后选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①原发性肝癌且行根治性切除术;②术后病理证实为肝细胞癌合并微血管侵犯;③术前肝功能为Child A/B级。

排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②术前接受其他治疗者,如射频消融、TACE、靶向、免疫等治疗;③术后1月内因严重的手术并发症/肝衰竭等死亡者;④无完整资料者。

1.2 资料收集

通过南昌大学第一附属医院住院系统,检索2017年11月9日至2021年7月8日,行肝癌根治性切除术且术后病理结果证实为肝细胞癌合并MVI阳性的患者,根据纳入排除标准,共收集176名患者的临床资料,包括性别、年龄、手术日期、术后治疗方案、乙肝病毒感染情况、术前血清甲胎蛋白(AFP)水平、肝功能分级、肝硬化情况、肿瘤大小、肿瘤分化程度、复发时间、死亡时间及随访复查情况等。根据术后是否行以TACE为基础辅助治疗,分为A组(仅根治性切除术, $n=59$)、B组(根治性切除+以TACE为基础辅助治疗, $n=117$)。

1.3 治疗方法

A组:仅行根治性切除术;B组:根治性切除后行以TACE为基础辅助治疗,其中B1组42例:根治性切除+TACE治疗;B2组16例:根治性切除+TACE+靶向治疗;B3组19例:根治性切除+TACE+免疫检查点抑制剂治疗;B4组40例:根治性切除+TACE+靶向+免疫检查点抑制剂治疗。各组用药情况见表1。(A组与B1组未使用靶向或免疫检查点抑制剂药物,故未列出。)

表1 靶向、免疫检查点抑制剂用药情况

| 组别 | 用药情况 | 例数 |
|-----|--------|----|
| B2组 | 仑伐替尼 | 4 |
| | 索拉非尼 | 12 |
| B3组 | 卡瑞利珠单抗 | 16 |
| | 信迪利单抗 | 3 |
| B4组 | 仑伐替尼 | 6 |
| | 索拉非尼 | 10 |
| | 阿帕替尼 | 4 |
| | 卡瑞利珠单抗 | 12 |
| | 特瑞普利单抗 | 4 |
| | 替雷利珠单抗 | 2 |
| | 信迪利单抗 | 2 |

1.4 治疗方案

根治性切除术的标准^[1]:①术中门静脉、肝静脉、胆管及下腔静脉未发现肉眼可见的癌栓;②无邻近脏器侵犯,无淋巴结转移或远处转移;③肿瘤被完整切除且切缘阴性;④术后1-2个月内影像学复查结果未见肿瘤病灶;⑤若术前甲胎蛋白升高,术后2个月内降至正常范围。

(1)TACE治疗:患者经肝癌根治性切除术后4~8周内行预防性TACE治疗。采用Seldinger技术,将导管经股动脉穿刺引导至肝固有动脉或其分支,经导管造影,明确肿瘤部位,将微导管超选至肿瘤营养动脉,用碘油+洛铂+5-FU/THP/EPI等进行栓塞及灌

注化疗。

(2) 靶向治疗:根治性切除术后4~8周开始服用靶向药物(索拉非尼、仑伐替尼),用法:索拉非尼400mg,2次/d;仑伐替尼8mg,1次/d,体重>60kg/12mg(体重<60kg/8mg)。若患者服药后出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻、肝功能异常、白细胞下降或者皮肤反应等不良反应,视程度给予减量、间断使用进行调节,完全停药者不予纳入。

(3) 免疫治疗:根治性术后4~8周内行免疫治疗,3周为1周期,出现严重不良反应或肝功能损害则视情况间断使用,完全停用者不予纳入。

1.5 随访

所有患者根治性切除术后1月随访1次,此后第1年,每2~3个月随访1次;第2年,每3个月随访1次;第3年开始,每6个月随访1次。未按照上述要求规律来院随访者。采取电话、微信等方式进行随访;随访复查项目包括:血常规、肝肾功能、凝血功能、肿瘤指标(AFP、CA-199等)、HBV-DNA,肝胆脾胰B超、腹部CT(平扫+增强)、普美显MRI检查等,针对患者具体情况,采用个性化复查方案。每6个月行1次胸部、腹部、骨盆CT平扫。如有临床需要,可进行骨扫描或MRI检查。随访日期以手术为起点,观察RFS,随访时间截至2022年2月25日。对未达到疾病进展者或者死亡者进行删失处理。

1.6 统计学方法

本研究数据运用SPSS 25.0软件进行处理。分类变量均用频数表示,采用卡方检验。用Kaplan-Meier方法绘制生存曲线,组间差异用log-rank检验;采用Cox风险比例回归模型分析影响PFS的危险因素,并计算风险比(Hazard Ratio, HR)及其95%置信区间(CI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。此外,通过计算相对风险(RR)及归因风险(AR)评估治疗方案与复发的关联强度,RR值采用Woolf法计算可信区间,AR值为组间复发率差值;亚组比较先进行 $R \times C$ 表卡方检验,再采用Bonferroni校正进行两两比较,校正后的检验水准为 $\alpha' = 0.05/k$ (k 为比较次数)。

2 结果

2.1 临床和病理资料分析

两组患者临床资料的单因素卡方分析结果示:在性别、年龄、肿瘤直径、肝硬化、乙肝表面抗原(HBeAg)、乙肝表面荧光定量(HBV-DNA)、肝功能分级(child分级)、肿瘤分化程度、术前AFP水平方面,两组间差异不具有统计学差异,具有可比性($P >$

0.05)。见表2。

表2 两组基本资料比较[n(%)]

| 变量 | A组(n=59) | B组(n=117) | P | |
|---------|-----------|-----------|------------|-------|
| 性别 | 男 | 53(89.83) | 108(92.31) | 0.578 |
| | 女 | 6(10.17) | 9(7.69) | |
| 年龄 | ≤65岁 | 49(83.05) | 105(89.74) | 0.205 |
| | >65岁 | 10(16.95) | 12(10.26) | |
| 肿瘤直径 | d≤5cm | 32(54.24) | 54(46.15) | 0.311 |
| | d>5cm | 27(45.76) | 63(53.85) | |
| 肝硬化 | 无 | 41(69.49) | 89(76.07) | 0.349 |
| | 有 | 18(30.51) | 28(23.93) | |
| HbeAg | 阴性 | 8(13.56) | 16(13.68) | 0.983 |
| | 阳性 | 51(86.44) | 101(86.32) | |
| HBV-DNA | 阴性 | 30(50.85) | 64(54.70) | 0.629 |
| | 阳性 | 29(49.15) | 53(45.30) | |
| Child分级 | A级 | 55(93.22) | 115(98.29) | 0.08 |
| | B级 | 4(6.78) | 2(1.71) | |
| 肿瘤分化程度 | 低分化 | 12(20.34) | 30(25.64) | 0.181 |
| | 中分化 | 43(72.88) | 85(72.65) | |
| | 高分化 | 4(6.78) | 2(1.71) | |
| 术前AFP | ≤400ng/mL | 30(50.85) | 66(56.41) | 0.484 |
| | >400ng/mL | 29(49.15) | 51(43.59) | |

2.2 影响RFS的单因素及多因素Cox回归分析

将176例患者的临床数据纳入Cox单因素分析,结果显示:肿瘤直径(>5cm)、AFP(>400ng/mL)及以TACE为基础辅助治疗与RFS具有相关性(P 均<0.05)。将单因素有意义者纳入Cox多因素分析,结果显示:肿瘤直径(>5cm)(HR=1.719,95%CI 1.146~2.579, $P=0.009$);AFP(>400ng/mL)(HR=1.944,95%CI 1.302~2.902, $P=0.001$);以TACE为基础辅助治疗(HR=0.567,95%CI 0.379~0.851, $P=0.006$);表明肿瘤直径、AFP及以TACE为基础辅助治疗是影响HCC合并MVI阳性患者术后RFS的独立危险因素(表3)。

表3 所有患者RFS的COX单因素及多因素分析

| 变量 | 单因素分析 | | | 多因素分析 | | |
|-----------------|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|
| | HR | 95%CI | P值 | HR | 95%CI | P |
| 性别(女) | 1.763 | 0.964-3.308 | 0.077 | — | — | — |
| 年龄(>65岁) | 0.536 | 0.269-1.066 | 0.075 | — | — | — |
| 肿瘤直径(>5cm) | 1.605 | 1.073-2.402 | 0.021 | 1.719 | 1.146-2.579 | 0.009 |
| 肝硬化(有) | 1.094 | 0.698-1.713 | 0.696 | — | — | — |
| HBeAg(阳性) | 1.718 | 0.892-3.309 | 0.105 | — | — | — |
| HBV-DNA(阳性) | 1.139 | 0.765-1.698 | 0.522 | — | — | — |
| Child-Pugh:A/B级 | 0.776 | 0.245-2.458 | 0.667 | — | — | — |
| AFP(>400ng/ml) | 1.947 | 1.321-2.951 | 0.001 | 1.944 | 1.302-2.902 | 0.001 |
| 肿瘤分化程度 | — | — | — | — | — | — |
| 低分化 | — | — | — | — | — | — |
| 中分化 | 1.167 | 0.712-1.918 | 0.536 | — | — | — |
| 高分化 | 1.206 | 0.412-3.536 | 0.733 | — | — | — |
| 以TACE为基础辅助治疗(是) | 0.589 | 0.394-0.880 | 0.010 | 0.567 | 0.379-0.851 | 0.006 |

2.3 Kaplan-Meier 分析

随访截止日期为2022年2月25日,在随访过程中出现终点事件者共有98例:A组41例,B1组31例,B2组12例,B3组10例,B4组4例。见表4。

2.3.1 单纯根治性切除与术后以TACE为基础辅助治疗间RFS生存曲线对比

图1A结果显示:B组mRFS为18.0月(95%CI:10.275~25.725),A组mRFS为11.1月(95%CI:5.335~16.885),B组优于A组,差异具有统计学意义($P=0.009$)。进一步定量分析如表4显示,B组复发风险较A组降低30%(RR=0.70,95%CI:0.52~0.95, $P=0.021$),归因风险(AR)为20.77%,即每100例患者中采用TACE基础辅助治疗可减少约21例复发。以中位生存时间为节点,B组较A组延长6.9个月(18.0vs11.1个月),提示TACE基础治疗能显著延缓复发。

图1B显示B1组mRFS为17.8月(95%CI:5.608~29.992个月),A组mRFS为11.1月(95%CI:5.335~16.885个月),B1组优于A组,差异具有统计学意义($P=0.042$)。

表4 各治疗组与A组的复发风险关联强度分析

| 治疗组 | 样本量 | 复发例数 | 复发率/% | RR | 95% CI | AR/% | P |
|-----|-----|------|-------|------|-------------|--------|--------|
| A组 | 59 | 41 | 69.49 | 1.00 | - | - | - |
| B组 | 117 | 57 | 48.72 | 0.70 | (0.52,0.95) | -20.77 | 0.021 |
| B1组 | 42 | 21 | 50 | 0.72 | (0.53,0.98) | -19.49 | 0.036 |
| B2组 | 16 | 12 | 75 | 1.08 | (0.74,1.58) | +5.51 | 0.632 |
| B3组 | 19 | 10 | 52.63 | 0.76 | (0.51,1.13) | -16.86 | 0.178 |
| B4组 | 20 | 4 | 20.00 | 0.29 | (0.13,0.63) | -49.49 | <0.001 |

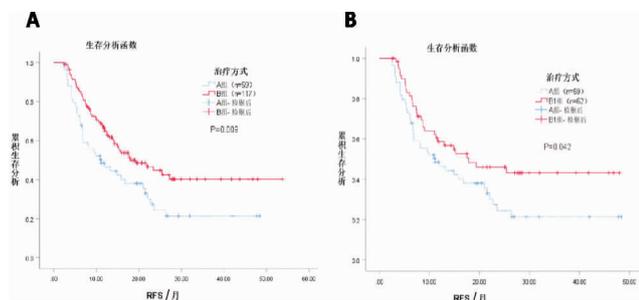


图1 单纯根治性切除与术后以TACE为基础辅助治疗间RFS生存曲线对比

2.3.2 亚组分析

(1) R × C 表卡方检验结果

R × C 表卡方检验显示,各组复发率存在显著差异($\chi^2=26.89, df=4, P<0.001$)。进一步以A组为对照进行两两比较(Bonferroni校正, $\alpha'=0.0125$),结

果如见表5。根据以上数据可知:仅B4组与A组的差异在校正后具有统计学意义($P=0.008<0.0125$),提示TACE联合靶向+免疫治疗显著降低复发风险。

表5 各亚组与A组复发风险的两两比较(Bonferroni校正后)

| 组别 | 复发率/% | RR | 95% CI | P | 校正后P值 |
|-----|-------|------|-------------|--------|-------|
| A组 | 69.49 | - | - | - | - |
| B1组 | 50.00 | 0.72 | (0.53,0.98) | 0.036 | 0.144 |
| B2组 | 75.00 | 1.08 | (0.74,1.58) | 0.0632 | 2.528 |
| B3组 | 52.63 | 0.76 | (0.51,1.13) | 0.178 | 0.712 |
| B4组 | 20.00 | 0.29 | (0.13,0.63) | 0.002 | 0.008 |

(2) 各亚组间RFS的生存曲线对比

结果显示:B4组mRFS尚未达到,优于B1组mRFS为17.8月(95%CI:5.608~29.992个月)、B2组mRFS为12.5个月(95%CI:5.836~19.164个月)、B3组mRFS为14.3个月(95%CI:10.755~17.845个月);而B1组与B2组、B3组间RFS差异无统计学意义($P>0.05$)。见图2。

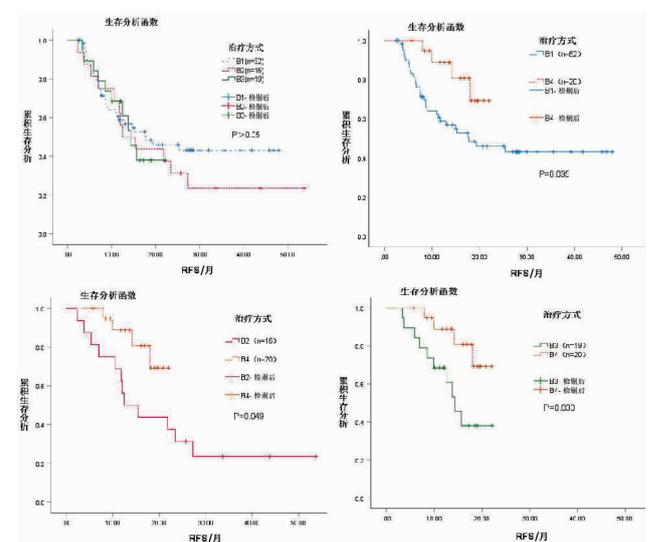


图2 各亚组间RFS的生存曲线对比

2.3.3 单纯根治性切除与最佳亚组间RFS生存曲线对比

结果显示:A组mRFS为11.1个月(95%CI:5.335~16.865),B4组mRFS尚未达到;B4组RFS优于A组,两者比较差异有统计学意义($P=0.004$)。定量分析显示,B4组复发风险仅为A组的29%(RR=0.29,95%CI:0.13~0.63, $P<0.001$),归因风险达49.49%,即每100例患者中三联治疗可减少约49例复发。截至随访终点,B4组中位RFS尚未达到,较A组生存获益显著(绝对生存时间延长未达中位数,但风险降低幅度达71%)。见图3。

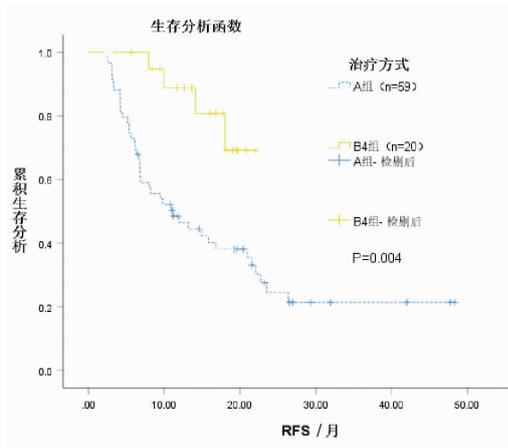


图3 单纯根治性切除与最佳亚组间 RFS 生存曲线对比

2.3.4 单纯根治性切除与以 TACE 为基础的各辅助治疗亚组间 RFS 的生存曲线综合对比

结果显示:A 组与 B 组间 RFS 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), B 组优于 A 组。亚组分析显示:B4 组与 B1 组、B2 组和 B3 组间 RFS 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), B4 组无复发生存期长; B4 组 RFS 优于 A 组。B1 组与 B2 组、B3 组间 RFS 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); B2 组、B3 组间 RFS 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 4。

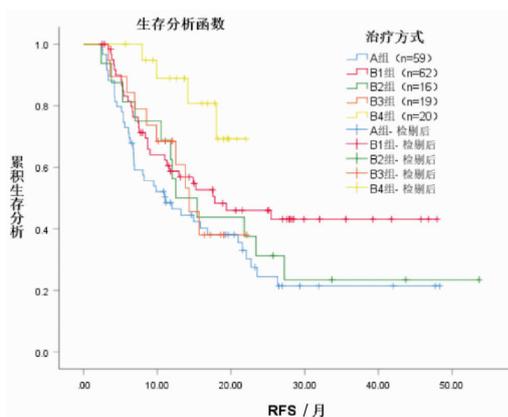


图4 单纯根治性切除与以 TACE 为基础的各辅助治疗亚组间 RFS 的生存曲线综合对比

3 讨论

本研究首次对比了以 TACE 为基础的不同辅助治疗模式对 HCC 合并 MVI 阳性患者术后 RFS 的影响。结果表明,相较于单纯手术,术后辅以 TACE 为基础的治疗能显著改善 RFS,而 TACE 联合靶向及免疫检查点抑制剂的三联方案(B4 组)疗效最佳,其降低复发风险的作用显著优于其他治疗方案。定量分析进一步证实了这一优势:B 组(任何以 TACE 为基础的辅助治疗)较 A 组(单纯手术)可降低 30% 的复发风险 ($RR = 0.70$);而 B4 组(三联疗法)的复发风险

更是降低了 71% ($RR = 0.29$),绝对风险降低近 50% ($AR = 49.49\%$)。这一结果与 Cox 多因素分析显示 B 组为保护性因素 ($HR = 0.567$) 的结论相互印证,凸显了三联治疗的巨大潜力。其在术后辅助治疗中表现出的强劲效力,可能与术后微小病灶环境下,TACE 清除残余细胞、靶向药物改善肿瘤微环境、免疫抑制剂激活 T 细胞协同作用有关,这与晚期肝癌联合治疗的理念一致^[7-8]。本研究中,TACE 联合靶向(B2 组)或联合免疫(B3 组)并未显示出优于单纯 TACE(B1 组)的疗效,可能与样本量较小、患者复发风险层级或肝癌复发涉及多条信号通路,单一通路抑制不足有关。虽有研究提示术后 TACE 联合靶向^[9]或免疫治疗可能有益,但结论尚不统一,需更大样本研究验证。综上所述,对于 HCC 合并 MVI 阳性患者,根治性切除术后采用 TACE 联合靶向及免疫检查点抑制剂的三联辅助治疗方案,可能是目前最理想的策略,能显著延长无复发生存期。本研究为回顾性研究,结论仍需前瞻性、多中心、大样本随机对照试验进一步证实。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(3): 241
- [2] MOCAN L. Multimodal therapy for hepatocellular carcinoma: the role of surgery[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(13): 4470
- [3] 丛文铭, 吴孟超. 努力提高我国肝癌微血管侵犯的精细化诊断和个体化治疗水平[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019(10): 721
- [4] CAI H, ZHANG Y, ZHANG H, et al. Prognostic role of tumor mutation burden in hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy[J]. J Surg Oncol, 2020, 121(6): 1007
- [5] WANG Z, REN Z, CHEN Y, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV-related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(9): 2074
- [6] FENG L H, DONG H, LAU W Y, et al. Novel microvascular invasion-based prognostic nomograms to predict survival outcomes in patients after R0 resection for hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(2): 293
- [7] FINN R S, QIN S, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1894
- [8] CAI M, HUANG W, HUANG J, et al. Transarterial chemoembolization combined with lenvatinib plus PD-1 inhibitor for advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. Front Immunol, 2022, 13: 848387
- [9] KUDO M. Immune checkpoint inhibition in hepatocellular carcinoma: basics and ongoing clinical trials[J]. Oncology, 2017, 92(Suppl 1): 50

(收稿日期: 2025-05-07)

引文格式:杨武后,罗熙.物理性前后囊膜抛光在白内障超声乳化术中预防后发白内障的临床研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):71-74.

物理性前后囊膜抛光在白内障超声乳化术中 预防后发白内障的临床研究

杨武后,罗熙

(毕节爱尔眼科医院,贵州 毕节 551700)

摘要:目的 探究白内障超声乳化手术中通过物理方法对前后囊膜进行抛光以减少后发性白内障(PCO)的效果。**方法** 研究年龄相关白内障患者92例(104只眼),年龄60~75岁,晶体混浊分级为II~IV级。在进行角膜缘陡轴2.4mm微切口超声乳化术时,使用眼用指环型抛光器行前囊膜周边360°抛光及冲洗式球形磨砂抛光器进行后囊膜抛光。观察术中及术后眼视力或最佳矫正视力、后囊膜变化情况。同时,选择同期96例(106只眼)角膜缘陡轴2.4mm微切口白内障乳化术患者作为对照组进行比较。**结果** 术后1、3、6个月及1年、2年时后囊浑浊的发生率分别为0.96%(1/104)、0.96%(1/104)、1.92%(2/104)、2.88%(3/104)和5.77%(6/104),与同期未进行囊膜抛光的病例相比,差异显著($P < 0.05$)。**结论** 白内障超声乳化手术中进行前后囊膜抛光的患者术后PCO的发生率显著低于未进行囊膜抛光的患者。

关键词:白内障;超声乳化;前、后囊膜抛光;后发性白内障;YAG激光

中图分类号:R776.1

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0071-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025072911



Clinical Study on the Prevention of Posterior Capsular Opacification Through Physical Polishing of the Anterior and Posterior Capsules During Phacoemulsification for Cataracts

YANG Wuhou, LUO Xi

(Bijie Aier Eye Hospital, Bijie Guizhou 551700, China)

ABSTRACT: Objective To study the effect of polishing the anterior and posterior capsule membranes through physical methods in cataract phacoemulsification surgery to reduce the occurrence of posterior capsule occlusion (PCO). **Methods** A study was conducted on 92 age-related cataract patients (104 eyes) aged between 60~75 years, with a grading of lens opacity ranging from grade II to IV. When performing corneal edge steep axis 2.4 mm micro incision phacoemulsification, an ophthalmic ring shaped polisher was used to perform 360° polishing around the anterior capsule, and a flushing spherical frosted polisher was used to polish the posterior capsule. The intraoperative and postoperative visual acuity or best corrected visual acuity, as well as changes in posterior capsule were observed. Meanwhile, 96 patients (106 eyes) who underwent corneal steep axis 2.4 mm micro incision cataract phacoemulsification surgery during the same period were selected as the control group for comparison. **Results** The incidence of posterior capsule turbidity at 1 month, 3 months, 6 months, 1 year, and 2 years after surgery was 0.96% (1/104), 0.96% (1/104), 1.92% (2/104), 2.88% (3/104), and 5.77% (6/104), respectively. The difference was significant compared with cases that did not undergo capsule polishing during the same period ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients who underwent anterior and posterior capsule polishing during cataract phacoemulsification surgery had a significantly lower incidence of postoperative complications compared to those who did not undergo capsule polishing.

KEY WORDS: Cataract; Phacoemulsification; Anterior and posterior capsular polishing; Posterior capsular opacification; YAG laser

白内障是指由于晶状体代谢障碍造成的透明性减退,从而影响视力^[1]。随着年龄的增长,白内障的发病率持续上升。作为全球首要的视力障碍疾病,白内障的治疗已成为眼科领域的重点。白内障超声乳化术(phacoemulsification, PHACO)是当前白内障摘除的主流技术,该术式利用超声波和震动方法粉碎晶状体核,并通过灌洗系统清除碎片,最后植入人工晶状体(intraocular lens, IOL)^[1]。后发性白内障(posterior capsular opacification, PCO)简称后发障,是指在做完白内障手术后,出现晶状体后囊膜浑浊的情况,分为纤维型、再生型及混合型,均明显影响视功能和视觉质量。目前PCO治疗最常用的治疗方法是YAG激光(钇铝石榴石 Yttrium Aluminum Garnet)行后囊膜中央区切口,有时可能导致IOL损伤、倾斜、破裂及移位,再次影响患者视觉质量。近年来随着手术设备的更新、手术技术的进步,IOL材料和制造工艺的不断优化和提高,PCO的发生率也有所降低。最新研究^[2]表明白内障摘除手术后3年PCO发生率为4.7%~18.6%,5年为7.1%~22.6%,需要YAG激光切开术后囊膜治疗的患者比例也降低。近年来,随着屈光性白内障手术的迅速发展,PCO的发生机制及预防策略仍然值得重点关注。白内障晶状体摘除手术后,残留在前囊膜、赤道部及后囊膜下的晶状体上皮细胞是PCO发生细胞基础因素。因此,在手术中尽可能破坏这些晶状体上皮细胞及纤维组织被认为能有效地阻止PCO形成。手术过程中可以通过物理机械方式或水流冲洗方式来清除残余的晶状体上皮细胞,以期达到抑制PCO的作用^[3-5]。本研究分析前后囊膜抛光技术在白内障超声乳化术中的应用,探讨其对术后PCO的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院眼科2021年6月至2023年4月收治的188例(210只)年龄相关白内障患者,排除外伤、大散光、糖尿病、视网膜脱落、黄斑性疾病等患者。患者年龄60~75岁,平均(70.0±0.5)岁。其中男性90例(102只眼),女性98例(108只眼)。术前常规检查有裸眼视力、矫正视力、眼压、裂隙灯检查、眼底检查、OCT黄斑检查、内皮细胞计数、人工测量晶体度数、角膜地形等。按照LOCS1晶状体混浊分类体系对晶体核的硬度情况进行分类,患者主要在II至IV级核之间。眼部检查排除了眼外伤、角膜瘢痕、悬韧带松弛、青光眼、虹膜疾病、糖尿病性视网膜病变、黄斑病变及大散光(<1.2D)等因素。如果术中发现有后囊膜混

浊、钙化或后囊膜破裂者,则不纳入统计范围。患者被随机分成两组:抛光组92例(104只眼),男性50只眼,女性54只眼;年龄60~75岁,平均(69.6±0.5)岁。对照组96例(106只眼),男性52只眼,女性54只眼;年龄60~75岁,平均年龄(70.2±0.5)岁。两组患者的手术均由同一名医师在角膜缘陡峭轴处进行2.4mm微主切口的白内障超声乳化手术,两组具有可比性($P>0.05$)。

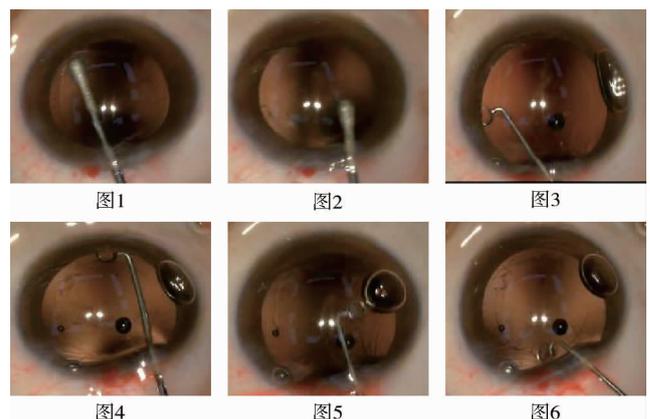
1.2 仪器和设备

电脑验光包括K值(拓普康 TOPCON KR-800);眼压计(拓普康 TOPCON CT-800);角膜内皮镜(拓普康 EM-3000);人工晶体计算(蔡司 IOL Master 500);角膜地形图(达美康 Pentacom);超广角眼底照相(蔡司 CLARUS 500)排除视网膜周边问题;OCT(蔡司 GRRUS 5000)排除黄斑区问题;徕卡显微镜(Leica M844);超乳机爱尔康 centuron;指环型抛光器(IF-8203,江苏碧利医疗科技有限公司);冲洗式球形磨砂抛光器(MR-I116,江苏省协和医疗器械有限公司)。

1.3 手术方法

对照组按照超声乳化白内障常规手术操作。用盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉后,分别在两眼的角膜缘陡峭轴处用2.4mm角膜穿刺刀做出2.4mm的透明角膜切口,并使用15°辅助角膜穿刺刀做1.0mm的透明角膜切口。随后,将其胜[®]粘弹剂注入前,保持前房稳定,使用撕囊镊进行5.0~5.5mm的连续环形撕囊,进行分核乳化及清除皮质。

抛光组按照上述常规手术操作后,将手术显微镜调到后囊膜显示清晰的位置,用5mL注射器接冲洗式球形磨砂抛光器边冲水边对后囊膜进行抛光(图1~2),观察到后囊膜,特别是中央区域没有晶体皮质及纤维丝的残留。在前房及囊带内注入少量粘弹剂,将手术显微镜调到前膜显示清晰的位置,接着使用指环型抛光器行前囊膜周边360°抛光(图3~6),周边囊膜透明度较高,没有残留晶体皮质和纤维丝。



两组病例均选用蔡司非球面晶体 CT 509MP 型微切口的 IOL,且两组患者手术设置参数与超声乳化仪器及手术医师一致。

1.4 术后观察

患者术后 1、3、6 个月及 1 年、2 年进行散瞳检查,记录术后瞳孔变化、前囊口的大小及有无囊袋收缩、IOL 的位置、前囊膜的混浊程度、后囊膜的混浊程度、裸眼视力或最佳矫正视力、眼压变化。观察小于 0.3、0.3~0.5 及 ≥ 0.6 的裸眼视力或最佳矫正视力变化情况。如有必要,进行眼部 B 超、OCT 黄斑检查以排除视网膜脱落、黄斑病变等对视力的影响。

1.5 PCO 标准

根据 Sellman^[6-7] 的评级方法进行评估:0 级为无浑浊;1 级为少量浑浊,晶状体后囊可见微皱褶或晶状体上皮细胞薄团;2 级为轻度浑浊,晶状体后囊可见蜂巢样浑浊和较厚的晶状体上皮细胞团或纤维膜;3 级为中度浑浊,可见典型的 Elschnig 珠或致密的纤维膜;4 级为重度浑浊,可见致密的 Elschnig 珠,具有“遮光”效应。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析相关数据,采用等级资料秩和 Z 检验, $P < 0.05$ 表示有显著性差异。

2 结果

2.1 两组手术中、术后并发症比较

手术中并发症所有年龄相关性白内障的患者总数为 188 例(210 只眼)。所有患者均实施了连续环形撕囊(CCC),前囊口的大小为 5.0~5.5mm。手术中进行了白内障超声乳化吸除术,并在囊袋内植入 IOL,确保 IOL 居中。抛光组术后的后囊膜完整且透明,而对照组术后的后囊膜完整,但有少量纤维或上皮细胞残留。所有患者均未出现虹膜渗出,手术过程中也未发生后囊膜破裂,术后未出现感染、悬韧带松弛及晶体移位等问题。

2.2 两组术后 2 年内的视力随访

结果如表 1 所示。两组术后裸眼视力或最佳矫正视力均明显高于术前水平。手术后 1 个月,两组裸眼视力或最佳矫正视力差异无统计学意义($P > 0.05$)。而术后 1 年($Z = 4.0374, P < 0.01$)或 2 年($Z = 5.2222, P < 0.01$)抛光组的裸眼视力或最佳矫正视力均优于对照组。

表 1 术后随访裸眼或矫正最佳视力 [$n(\%)$]

| 视力 | 抛光组($n=104$) | | | 对照组($n=106$) | | |
|------------|----------------|-----------|-----------|----------------|-----------|-----------|
| | 一月 | 一年 | 二年 | 一月 | 一年 | 二年 |
| <0.3 | 1(0.96) | 4(3.85) | 5(4.81) | 5(4.72) | 20(18.87) | 25(23.58) |
| 0.3~0.5 | 26(25.00) | 28(26.93) | 29(27.88) | 28(26.41) | 39(36.79) | 45(42.45) |
| ≥ 0.6 | 77(74.04) | 72(69.23) | 70(67.31) | 73(68.87) | 47(44.34) | 36(33.96) |

2.3 两组术后 PCO 发生率比较

术后散瞳后,通过裂隙灯显微镜观察后囊膜的情况。比较两组术后在不同时间点的 PCO 发生率,术后 1 个月、3 个月、6 个月、1 年和 2 年的数据表明,抛光组仅有 6 只眼发生了后发性白内障,约占 5.77%;主要表现为 1~2 级后囊混浊,其中仅有 1 只眼睛为 3 级混浊,未出现 4 级混浊。未抛光组则有 25 只眼发生后发性白内障,约占 23.58%,主要表现为 2~3 级后囊膜混浊,其中有 2 只眼睛出现了 4 级混浊。2 年后,所有出现后发性白内障的患者接受了统一的 YAG 激光后囊膜切开治疗^[9]。经过统计学分析,进行前后囊膜抛光的患者,其术后 PCO 的发生率显著低于未进行抛光的患者($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 白内障术后的后囊混浊情况 [$n(\%)$]

| 组别 | 只眼 | 1个月 | 3个月 | 6个月 | 1年 | 2年 |
|-----|-----|---------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 抛光组 | 104 | 1(0.96) | 1(0.96)* | 2(1.92)* | 3(2.88)* | 6(5.77)* |
| 对照组 | 106 | 5(4.71) | 10(9.43) | 16(15.09) | 19(17.92) | 25(23.58) |

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

在正常的晶状体中,晶状体上皮细胞是位于晶状体的前囊下和赤道部,呈单层立方状排列。这些立方细胞分为两种不同的生物区域:第一种是前囊中央带,由一层单层扁平立方上皮细胞构成,这些细胞具有有丝分裂的活性。当各种刺激作用于前囊上皮细胞(A 细胞)时,这些上皮细胞会不断增殖、迁移和纤维化,形成 PCO。第二种细胞是前囊上皮细胞在赤道部的延续,形成赤道细胞弓(E 细胞)。在“上皮珠”的形成过程中,E 细胞起着重要作用。与 A 细胞层不同的是,在该区域赤道部的细胞在有丝分裂、分化、代谢和增殖方面都非常活跃。当晶状体受到损伤或手术等刺激时,残留在前囊下、赤道部和后囊膜的晶状体上皮细胞会发生增殖、迁移和纤维化,转变为纤维细胞,逐渐从周边部向后囊膜的视轴中央迁移和增殖,同时,晶状体上皮细胞发生变化,造成后囊膜浑浊,

PCO 就这样形成了。术中及时清除和抑制残留的晶状体上皮细胞及纤维组织对防止后囊膜混浊至关重要^[9-10]。

目前能有效治疗 PCO 的主要是 YAG 激光,但是由于激光治疗有很多并发症,比如术中损伤人工晶体、人工晶体破裂、角膜损伤、虹膜损伤、囊膜裂开晶体掉入玻璃体腔等,术后可能有高眼压、黄斑水肿、视网膜损伤及脱离等,会造成患者视力等其他方面损害,需要患者主动配合治疗,YAG 激光手术操作医师熟练程度也有很大影响,仪器又比较昂贵,基层医院开展较难^[11]。除了 YAG 激光治疗外,目前还有实验研究在手术过程中应用抑制晶体细胞及上皮细胞增生的药物来减少 PCO 的发生,主要是阿霉素、丝裂霉素、柔红霉素、骆驼蓬总碱等,药物的毒副作用明显,药物浓度很难把控,所以很难应用于临床^[12-13]。

在白内障超声乳化手术过程中,通过对前后囊膜进行抛光,尽可能清除囊膜或赤道部的残留细胞及机化纤维,可以显著降低 PCO 的发生率。这对于提高患者术后长久视力及视觉质量都具有重要意义。

本研究表明,通过机械的方式来清除残余的晶状体上皮细胞及纤维组织,能够显著降低白内障术后 PCO 的发生率,技术操作简单易行,术中及术后并发症少,不增加患者经济负担。综上所述,该技术在眼科临床中具有推广应用的价值。

参考文献:

[1] 刘素鸽. 探讨高度近视并发性白内障患者术后房水中细胞因子的变化——评《眼科疾病并发症鉴别诊断与治疗》[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(11):237

[2] URSELL P G, DHARIWAL M, O'BOYLE D, et al. 5 year incidence of YAG capsulotomy and PCO after cataract surgery with

single-piece monofocal intraocular lenses: areal-word evidende study of 20,763 eyes[J]. Eye(Lond),2020,34(5):960

[3] JOSHI R S. Postoperative posterior capsular striae and the posterior capsular opacification in patients implanted with two types of intraocular lens material[J]. Indian J Ophthalmol, 2017,65(6):466

[4] 李海英,朱秀梅,赵金娥,等. 白内障术中全囊膜抛光预防后发性白内障的临床研究[J]. 中国医药科学,2011,1(15):2

[5] 马伊,史建生,罗维彬. 超声乳化术中前囊膜抛光预防后囊膜混浊的临床研究[J]. 眼科,2001,10(4):207

[6] APPLE D J, PENG Q, VISESSOOK N, et al. Surgical prevention of posterior capsule opacification. Part 1: progress in eliminating this complication of cataract surgery[J]. J Cataract Refract Surg,2000,26(2):180

[7] 刘澍,王首雁,陈国民. 前囊抛光后囊撕囊预防后发性白内障初步观察[J]. 眼外伤职业眼病杂志,2005(10):735

[8] 宣瑾,张陈明,任宇琪. Nd:YAG 激光后囊膜切开术对后发性白内障患者最佳矫正视力、眼压及屈光状态的影响[J]. 延边大学医学学报,2024,47(2):173

[9] 邹玉平,冯波. 后囊膜混浊的研究现状[J]. 国外医学(眼科学分册),2001,25(3):276

[10] 韩宜平,张晗. 后囊膜混浊发病机制及前囊膜抛光技术的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2023,37(4):181

[11] 梁兴国,张清琳. 人工晶体眼后发性白内障的手术治疗[J]. 西部医学,2009(10):21

[12] ZETTERSTRÖM C, WEJDE G, TAUBE M. Healon5: comparison of 2 removal techniques[J]. J Cataract Refract Surg,2002,28(9):1561

[13] 李海英,朱秀梅,赵金娥,等. 白内障术中全囊膜抛光预防后发性白内障的临床研究[J]. 中国医药科学,2011,1(15):2

(收稿日期:2025-07-29)

引文格式:陈红刚,吴晓铮.前房注气术与保守治疗白内障超声乳化术后角膜后弹力层脱离的临床对比[J].湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):75-77.

前房注气术与保守治疗白内障超声乳化术后角膜后弹力层脱离的临床对比

陈红刚¹,吴晓铮²

(1.崇阳县人民医院眼科,湖北 崇阳 437500;2.崇阳县中医院)

摘要:目的 比较前房注气术与药物保守治疗白内障超声乳化术后并发角膜后弹力层脱离(DMD)的临床疗效。方法 采用回顾性研究方法,分析我院收治的62例(62眼)白内障术后DMD患者的临床资料。根据治疗方案分为观察组(31眼,行前房注气术)与对照组(31眼,行药物保守治疗)。比较两组术后角膜后弹力层复位率、角膜水肿消退时间、最佳矫正视力及并发症情况。结果 观察组术后第1天及1周的后弹力层复位率均显著高于对照组($P < 0.01$)。观察组角膜水肿消退时间(3.2 ± 1.1)d显著短于对照组(8.5 ± 2.9)d,且术后1周及1月的对数视力均显著优于对照组($P < 0.01$)。至末次随访,观察组复位率100%仍高于对照组的80.6%($P < 0.05$)。对照组中6例(19.4%)因保守治疗无效而中转前房注气术。结论 对于白内障超声乳化术后DMD,前房注气术相较于药物保守治疗,能实现更快速、更确切的解剖复位,有效促进角膜水肿消退和视力恢复,是一种更高效且可靠的治疗策略。

关键词:角膜后弹力层脱离;前房注气术;保守治疗;白内障超声乳化术

中图分类号:R776.1

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0075-003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025101107



Anterior Chamber Air Injection Versus Conservative Management of Descemet's Membrane Detachment Following Phacoemulsification

CHEN Honggang, WU Xiaozheng

(Department of Ophthalmology, Chongyang County People's Hospital, Chongyang Hubei 437500, China)

ABSTRACT: Objective To compare the clinical efficacy of anterior chamber air injection versus conservative medical therapy for descemet's membrane detachment(DMD) following phacoemulsification. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 62 patients (62 eyes) with DMD following cataract surgery who were admitted to our hospital. Patients were divided into the study group (31 eyes, and underwent anterior chamber air injection) and control group (31 eyes, and received conservative medical therapy) based on the treatment received. Postoperative outcomes compared between the two groups included the rate of descemet's membrane reattachment, corneal edema resolution time, best corrected visual acuity(BCVA), and complications. **Results** The reattachment rate of descemet's membrane in the study group was significantly higher than that in the control group at both postoperative day 1 and week 1 ($P < 0.001$). The corneal edema resolution time was significantly shorter in the study group compared to the control group [(3.2 ± 1.1) days vs. (8.5 ± 2.9) days, $P < 0.001$]. Furthermore, the LogMAR visual acuity was significantly better in the study group at both 1 week and 1 month postoperatively (all $P < 0.001$). At the final follow-up, the reattachment rate remained significantly higher in the study group (100%) than in the control group (80.6%) ($P < 0.05$). In the control group, 6 cases (19.4%) required conversion to anterior chamber air injection due to treatment failure. **Conclusion** For DMD after phacoemulsification, anterior chamber air injection, compared to conservative medical therapy, facilitates faster and more reliable anatomical reattachment, effectively promotes the resolution of corneal edema and visual recovery, representing a more efficient and dependable treatment strategy.

KEY WORDS: Descemet's membrane detachment; Anterior chamber air injection; Conservative treatment; Phacoemulsification surgery

白内障超声乳化吸除联合人工晶体植入术是目前治疗白内障的主流手术方式,技术成熟效果显著。然而,术中及术后仍可能发生一些并发症,角膜后弹力层脱离(descemet's membrane detachment, DMD)是指角膜后弹力层及内皮细胞层与基质层之间发生分离,房水从脱离的后弹力层断裂端进入角膜基质内,引起角膜基质持续性水肿^[1]。严重者可引起大疱性角膜病变等并发症,最终会导致失明^[2]。目前,DMD

的治疗策略主要包括药物保守治疗和手术干预。药物保守治疗主要通过抗炎、脱水及体位管理促进复位,适用于小中范围脱离,但疗效不确定、疗程长;而前房注气术是通过前房内注射消毒空气,利用气泡顶压脱离的后弹力层复位,适用于发生后弹力层卷曲、折叠或脱离面积较大的DMD的治疗^[3]。然而,目前国内关于前房注气术与保守治疗在DMD范围1/4角膜面积治疗中的系统对比研究仍较少,尤其是对不同

治疗方式在解剖复位、水肿消退及视力恢复方面的时效性差异缺乏深入分析。因此,本研究通过分析 62 例白内障术后 DMD 患者的临床资料,比较前房注气术与药物保守治疗的疗效差异,旨在为临床早期干预策略的选择提供高级别证据,对优化术后并发症管理、提升患者视觉质量具有重要的临床实践意义。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①年龄范围为 55~80 岁;②接受白内障超声乳化联合人工晶体植入术后,经裂隙灯显微镜检查确诊为角膜后弹力层脱离(DMD),DMD 范围约 1/4 角膜面积,并伴有明显角膜水肿,影响矫正视力;③术后未接受过其他针对 DMD 的干预措施;④临床资料完整,随访时间 ≥ 3 个月。

排除标准:①合并其他角膜疾病(如角膜白斑、活动性角膜炎、角膜内皮失代偿等);②既往有内眼手术史(如青光眼手术、角膜移植术等);③合并严重眼表疾病或眼内炎症;④未遵医嘱,退出研究方案的患者。

1.2 一般资料

本研究选取 2021 年 4 月至 2025 年 4 月我院眼科收治的白内障超声乳化术后发生 DMD 的患者 62 例(62 眼)。所有患者中,男 31 例,女 31 例,年龄 56~79 岁,平均(68.1 \pm 5.9)岁;左眼 31 例,右眼 31 例。合并糖尿病者 11 例(17.7%),合并高度近视者(眼轴长度 ≥ 26.0 mm 或等效球镜度 ≤ -6.00 D) 5 例(8.1%)。术前平均对数视力(最小分辨角对数,数值越小代表视力越好)为 1.14 \pm 0.15。所有入选患者的 DMD 范围均约为 1/4 角膜面积,伴有明显的角膜水肿并影响视力。本研究取得本院医学伦理委员会批准(批准号:[2025]伦审字 10 号),患者知情同意。

根据治疗方法不同,将患者分为观察组(31 例,31 眼)和对照组(31 例,31 眼)。观察组行前房注气术,对照组接受药物保守治疗。两组患者在基线资料方面均无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性(详见表 1)。

表 1 两组基线资料比较

| 指标 | 观察组($n=31$) | 对照组($n=31$) |
|--------------------------|-----------------|-----------------|
| 性别(男/女) | 16/15 | 15/16 |
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 68.4 \pm 5.7 | 67.9 \pm 6.1 |
| 眼别(左/右) | 16/15 | 15/16 |
| 糖尿病[$n(\%)$] | 5(16.1) | 6(19.4) |
| 高度近视[$n(\%)$] | 2(6.5) | 3(9.7) |
| 术前对数视力($\bar{x}\pm s$) | 1.15 \pm 0.15 | 1.13 \pm 0.14 |

1.3 治疗方法

观察组:行前房注气术。所有操作在表面麻醉下于手术室进行。常规消毒铺巾,开睑器开睑。记录角膜后弹力层脱离区域,在对侧非脱离区的角膜缘做切口,放出部分房水。随后,用 5mL 注射器抽取无菌空气,换用前房冲洗针头,缓慢注入无菌空气至前房,充满约 3/4 至 4/5 体积(注意避免过量注气导致眼压过高)。指测眼压 T_n 为宜,水密封口。术毕结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏包眼。术后嘱患者取仰卧位或使脱离区位于最高点的特殊体位,保持面朝上姿势 3h,期间仅可轴向翻身,以利用气体顶压脱离区。术后用药同对照组,并密切监测眼压。对照组:采用药物保守治疗。具体用药方案如下:妥布霉素地塞米松滴眼液(国药准字 HJ20150119;规格:5mL),4 次/d,1 滴/次。妥布霉素地塞米松眼膏(国药准字 HJ20181126;规格:3.5g),每晚 1 次包眼。并辅以自配 5% 氯化钠注射液(浓氯化钠注射液与氯化钠注射液等量混合配制而成)3 次/d,1 滴/次。同时嘱患者采取仰卧位。

1.4 观察指标

术后第 1 天、1 周、1 个月及 3 个月进行随访。观察指标包括:后弹力层复位情况、裂隙灯下角膜水肿程度、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA,转换为对数视力记录)、眼压及有无其他并发症。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例($\%$)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 后弹力层复位率比较

观察组在术后第 1 天和第 1 周的复位率均达到 100%,显著高于对照组(16.1%和 58.1%),差异具有极显著的统计学意义(P 均 < 0.001)。至末次随访(术后 3 个月),观察组复位率保持 100%,而对照组有 25 眼(80.6%)实现复位,两组间差异仍有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者后弹力层复位率比较

| 观察指标 | 观察组($n=31$) | 对照组($n=31$) | χ^2 | P |
|-----------------------|---------------|---------------|----------|-----------|
| 术后 1 天复位率[$n(\%)$] | 31(100) | 5(16.1) | 52.632 | < 0.001 |
| 术后 1 周复位率[$n(\%)$] | 31(100) | 18(58.1) | 15.724 | < 0.001 |
| 术后 3 个月复位率[$n(\%)$] | 31(100) | 25(80.6) | 6.635 | 0.01 |

2.2 角膜水肿消退时间比较

观察组角膜水肿消退时间为(3.2 ± 1.1) d, 显著短于对照组的(8.5 ± 2.9) d, 差异具有极显著的统计学意义($t = -9.521, P < 0.001$)。

2.3 术后视力比较

术后1周和术后1个月时, 观察组的对数视力均显著优于对照组(P 均 < 0.001), 表明前房注气术能更快地促进患者视功能恢复。见表3。

表3 两组患者术后对数视力比较

| 观察指标 | 观察组($n=31$) | 对照组($n=31$) | t | P |
|------|---------------|---------------|---------|--------|
| 术后1周 | 0.37 ± 0.10 | 0.82 ± 0.20 | -11.324 | <0.001 |
| 术后1月 | 0.20 ± 0.07 | 0.45 ± 0.18 | -7.215 | <0.001 |

2.4 并发症情况

观察组所有患者术后眼压均在正常范围内, 未出现气体进入后房、继发性青光眼、感染等严重并发症。对照组有6例(19.4%)患者因保守治疗1周无效, 后弹力层仍脱离、角膜水肿持续, 转为行前房注气术后方才复位。另有1例出现眼压一过性升高, 经加用降眼压药物后控制。

3 讨论

角膜后弹力层脱离是内眼手术中较为少见但较严重的并发症^[4], 在白内障手术中的发生率较低, 但一旦发生, 若处理不及时, 可能导致永久性角膜水肿和视力损害^[5]。其发生原因多与手术操作相关, 如器械直接损伤、灌注液冲击、粘弹剂使用不当等有关。近年来, 随着手术技术的进步, DMD的早期识别与干预愈发受到重视。

本研究结果显示, 前房注气术在治疗白内障术后DMD方面具有显著优势, 其复位率高达100%, 且角膜水肿消退时间及视力恢复均优于保守治疗。其作用机制主要包括: 机械性顶压作用, 注入的空气在前房内形成稳定气泡, 通过其上浮力和表面张力, 对脱离的后弹力层产生持续、均匀的顶压, 使其与基质层紧密贴合, 促进解剖复位。促进内皮功能恢复: 复位后的后弹力层为角膜内皮细胞提供了稳定的附着基底, 有利于其泵功能和屏障功能的恢复, 从而加速角膜水肿消退。缩短病程: 早期手术干预可避免因长期水肿导致的角膜结构损害和视力延迟恢复, 减少患者痛苦和治疗周期。

多项研究也支持前房注气术在DMD治疗中的优势。Zhang等^[6]指出, 前房注气术对于局限性DMD的

复位成功率可达95%以上, 且恢复时间明显短于药物保守治疗。此外, 有研究强调早期手术干预的重要性, 认为在确诊后72h内进行注气术可显著提高复位率并减少后遗症^[7]。相较于保守治疗依赖药物渗透和体位调整, 前房注气术通过物理机制直接作用于脱离区域, 效果更为确切迅速。

然而, 前房注气术也并非无风险。有报道指出, 注气过量可能导致眼压升高、气体进入后房等并发症^[8]。因此, 术中精确控制注气量、术后密切监测眼压至关重要。本研究观察组未出现相关并发症, 说明在规范操作下, 前房注气术是安全的。

保守治疗虽对部分小范围、非卷曲型DMD有效, 但其疗效不确定、疗程长, 且存在病情迁延风险。本研究对照组中19.4%的患者最终需中转手术, 与文献报道的保守治疗失败率相近^[9]。此外, 长期角膜水肿可能进一步损伤内皮细胞, 影响远期视力预后。

综上所述, 前房注气术治疗白内障超声乳化术后急性DMD具有复位成功率高、恢复速度快、视力预后好等优势, 是一种值得推广的首选治疗策略。未来可进一步开展多中心、前瞻性研究, 以验证其长期安全性与适用范围。

参考文献:

- [1] BENATTI C A, TSAO J Z, AFSHARI N A. Descemet membrane detachment during cataract surgery: etiology and management[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(1): 35
- [2] 曾晓莉, 黄学文, 赵凤琼. 内眼手术后角膜后弹力层脱离的临床分析[J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(5): 952
- [3] SUKHIJA J, RAM J, KAUSHIK S, et al. Descemet's membrane de-tachment following phacoemulsification [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2010, 41(5): 512
- [4] SAMARAWICKRAMA C, BELTZ J, CHAN E. Descemet's membrane detachments post cataract surgery: a management paradigm[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(12): 1839
- [5] 赵秉淦, 卢奕. 白内障术后角膜后弹力层脱离的研究进展[J]. *中华眼科杂志*, 2015, 51(8): 630
- [6] ZHANG L, WANG Y, LI X, et al. Efficacy of anterior chamber air injection for descemet membrane detachment after phacoemulsification[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2020, 46(8): 1125
- [7] HUANG J, CHEN H, LIU Z, et al. Early intervention with anterior chamber air tamponade for acute Descemet's membrane detachment[J]. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1): 312
- [8] LI M, ZHAO P, WANG J. Complications and management of anterior chamber air injection in corneal detachment repair [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 50(3): 287
- [9] CHEN S, LIU Y, ZHANG Q. Comparison of conservative and surgical management for descemet's membrane detachment following cataract surgery[J]. *Int Ophthalmol*, 2023, 43(5): 1623

(收稿日期: 2025-10-11)

引文格式:张毅,胡伟华.运动联合呼吸训练对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的康复治疗作用[J].湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):78-81.

运动联合呼吸训练对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的康复治疗作用

张毅^{1,2},胡伟华^{1,3*}

(1.长江大学附属第一医院,湖北荆州434000;2.赤壁市人民医院/湖北科技学院附属赤壁医院呼吸与危重症医学科;3.湖北省肿瘤个体化诊疗临床医学研究中心)

摘要:目的 探讨运动联合呼吸训练对稳定期慢性阻塞性肺疾病(简称“慢阻肺病”)患者的康复治疗作用。方法 选取92例稳定期慢阻肺病患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组与观察组,每组各46例。对照组予以常规药物治疗,观察组在常规药物治疗的基础上,同时给予运动联合呼吸训练。比较两组患者治疗前后的肺功能及血气指标、运动耐力以及生活质量变化,以评价运动联合呼吸训练对慢阻肺病患者的康复治疗效果。结果 治疗后,观察组肺功能参数FVC、PEF、FEV₁/FVC均优于对照组($P < 0.05$);PaO₂水平高于对照组,PaCO₂水平低于对照组($P < 0.05$)。治疗后运动耐力比较,观察组的6MWD大于对照组,BS评分及各维度SGRQ评分均低于对照组($P < 0.05$)。结论 运动联合呼吸训练有助于慢阻肺病患者的康复,效果优于单纯药物治疗,可以改善患者的呼吸功能,提高患者的运动耐力和生活质量。

关键词:运动;呼吸训练;慢性阻塞性肺疾病;康复;药物治疗

中图分类号:R563

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0078-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025060506



Rehabilitative Effects of Exercise Combined with Respiratory Training on Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZHANG Yi, HU Weihua

(The First Affiliated Hospital, Yangtze University, Jingzhou Hubei 434000, China)

ABSTRACT: Objective To explore the rehabilitative effects of exercise combined with respiratory training on patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** 92 patients with COPD were selected as research subjects and randomly divided into a control group and an observation group using a random number table, with 46 patients in each group. The control group received conventional drug treatment, while the observation group received exercise combined with respiratory training in addition to conventional drug treatment. The changes in pulmonary function, blood gas indicators, exercise tolerance, and quality of life before and after treatment in both groups to evaluate the rehabilitative effect of exercise combined with respiratory training on patients with COPD. **Results** After treatment, the pulmonary function parameters FVC, PEF and FEV₁ / FVC in the observation group were better than those in the control group ($P < 0.05$); The blood gas PaO₂ level was higher and the PaCO₂ level was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the 6MWD of the observation group was greater than that of the control group, and the BS score and each dimension SGRQ score of the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Exercise combined with respiratory training is helpful for the rehabilitation of patients with COPD, and its effect is superior to drug treatment alone. It can improve patients' respiratory function, increase their exercise tolerance, and improve their quality of life.

KEY WORDS: Exercise; Breathing training; Chronic obstructive pulmonary disease; Rehabilitation; Drug therapy

* 通信作者, E-mail: huweihua@yangtzeu.edu.cn

慢性阻塞性肺疾病(简称“慢阻肺病”)是一种常见的慢性呼吸系统疾病,其病理生理机制与长期吸入烟雾等有害气体和颗粒,导致肺组织慢性炎症、气道粘液高分泌、气道组织重构、气流不可逆受限等有关^[1]。症状方面,以慢性咳嗽、咳痰、活动后气短/呼吸困难、活动能力下降为主要表现。常规康复治疗以药物为主,包括支气管扩张剂、吸入性糖皮质激素、茶碱类等,并酌情进行氧疗等其他康复手段,治疗效果在不同的个体间差异较大。而大多数慢阻肺病患者在经历急性期后,常难以恢复到发病前的呼吸状态,严重影响生活与工作^[2]。在我国,慢阻肺病患者众多,疾病负担重,亟须探讨新的康复策略。基于此,本研究探讨在常规药物治疗的同时,对急性期后(即稳定期)的慢阻肺病患者开展运动和呼吸训练的康复治疗措施,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①符合2023年版《慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗与预防全球倡议》中有关慢阻肺的诊断标准^[3];②符合稳定期标准,即患者因慢阻肺病急性加重而住院,经规范治疗后病情稳定,达到出院标准,并能开展康复运动;③无长期规律运动习惯,既往未开展过呼吸康复运动。

排除标准:①合并恶性肿瘤、脑卒中等严重疾病,或存在心、肝、肾等脏器功能不全者;②同时合并肺结核或曾进行过肺部手术史者;③存在精神类疾病或运动功能障碍者、无法配合完成训练者;④相关药物过敏和资料不完整者^[4];⑤拒绝签署知情书者。

1.2 一般资料

选取2023年3月至2024年11月间92例因慢阻肺病急性加重而入住赤壁市人民医院呼吸与危重症医学科、经规范治疗后达到出院标准的稳定期患者为研究对象。采用随机数字表法分为观察组和对照组各46例。其中,对照组男/女为27/19;年龄50~73岁,平均(62.33±4.19)岁;体重指数(BMI)20.3~25.7kg/m²,平均(22.41±0.85)kg/m²;病程5~20年,平均(12.49±2.05)年;气流受限严重程度(GOLD分级)Ⅱ级30例,Ⅲ级16例。观察组男/女为28/18;年龄49~75岁,平均(62.40±4.22)岁;BMI 20.1~25.4kg/m²,平均(22.35±0.90)kg/m²;病程4~21年,平均(12.60±2.11)年;GOLD Ⅱ级29例,Ⅲ级17例。两组患者基线资料比较,差异均无显著性意义($P > 0.05$)。本研究方案得到医院伦理委员会的审

批,所有受试者均签署书面知情同意书。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组

采取祛痰、平喘、抗炎、吸氧等综合治疗措施。雾化吸入氨溴索注射液(国药准字H20041473,天津药物研究院药业有限责任公司),30mg/次,2次/d;茶碱缓释片(国药准字H22020130,吉林亚泰制药股份有限公司),0.1g/次,2次/d,口服;布地格福三联吸入剂(国药准字H20190063,苏州阿斯利康公司),172μg,2吸/次,2次/d。同时予患者1~2L/min的低流量持续吸氧。治疗持续2个月。

1.3.2 观察组

在上述药物治疗基础上,开展以下运动联合呼吸训练,为期2个月。①Ⅱ级患者采用有氧运动为主的运动方案,根据自身条件、个人喜好、年龄阶段,个体化选择健身操、骑自行车、散步、太极拳等。对于Ⅲ级患者,则以上肢运动训练为主,指导患者端坐在靠背椅上,双手平握木棒,缓慢举过头顶后放下,如此反复,在此过程中尽量保持手臂伸直和上身稳定。训练强度循序渐进,由低到高,初始阶段1次/d,每次15min左右,以心率低于100次/min、轻微气促为宜;此后根据耐受情况,逐渐延长每次运动时间,每日次数可增加到2~3次。间隔其间充分休息,若运动中出现心率明显加快和呼吸急促等不适,应立即暂停。②卧式缩唇呼吸训练:患者平躺,首先闭上眼睛并按照自身节奏做两次深呼吸放松,再通过鼻腔缓慢吸气,与此同时收缩会阴部及腹部肌肉,以增加胸腔内负压和促进胸部血液循环,在吸气屏气5秒后,收缩口唇并以吹口哨方式缓慢将气体呼出,并松弛会阴部肌肉,持续5秒左右。每次训练20min,2~3次/d。③腹式呼吸训练:将双手分别放于胸部与腹部,呼气时将腹部向内推,鼻腔吸气时将腹部往外扩。每次腹式呼吸训练时,吸气2秒、呼气4~6秒,每分钟保持8次左右。每个环节持续10~20min,2~3次/d。④呼吸操:在技术人员的指导下,患者进行抬腿、弯腰、旋体运动等动作训练,做到动作与呼吸相协调,并保持呼吸平稳。训练20min/次,3次/d。

1.4 观察指标

(1)肺功能指标:治疗前后分别采取肺功能检测仪(鲁械注准20212071169,山东博科保育科技股份有限公司)测定患者用力肺活量(FVC)、峰值流速(PEF)、第1秒用力呼气量(FEV₁)与FVC比值,即FEV₁/FVC。

(2)血气分析:于治疗前后用血气分析仪(鄂械注

准 20192222694,武汉明德生物科技股份有限公司)检测患者动脉血氧分压(PaO_2)及二氧化碳分压(PaCO_2)水平。

(3)运动耐力:以 6min 步行距离测试进行评估,计算受试人员 6min 内、在固定区域、以尽量快的步速来回行走的总距离(即 6MWD)。测试结束立即采用 Borg 量表(BS)评估患者的运动疲劳程度和呼吸情况。根据患者呼吸状态测试人员按 0~10 级进行评分,数值越大表明呼吸困难越严重。为确保测量准确性,每位患者需接受 2 次步行测试,取 2 次测试数据的平均值。

(4)生活质量:以圣乔治呼吸问卷(SGRQ)进行评估。该问卷从疾病影响、活动受限和呼吸症状三个维度进行评分,每个维度评分范围均为 0~100 分,评分越高表明该维度对应的健康问题越严重^[5]。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 22.0 统计软件对各项检测指标进行统计学处理。符合正态性分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肺功能指标比较

与治疗前比较,两组肺功能指标均有明显提升,观察组的 FVC、PEF 及 FEV_1/FVC 水平均高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 治疗前后两组肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | FVC/L | PEF/(L/s) | $\text{FEV}_1/\text{FVC}/\%$ |
|---------------|-----|---------------|---------------|------------------------------|
| 对照组($n=46$) | 治疗前 | 2.01 ± 0.22 | 1.82 ± 0.20 | 58.11 ± 4.31 |
| | 治疗后 | 2.40 ± 0.26* | 2.32 ± 0.17* | 65.33 ± 4.70* |
| 观察组($n=46$) | 治疗前 | 1.98 ± 0.25 | 1.83 ± 0.19 | 58.45 ± 4.88 |
| | 治疗后 | 2.81 ± 0.30** | 2.60 ± 0.21** | 72.27 ± 4.63** |

与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

2.2 两组血气指标比较

治疗后,观察组的 PaO_2 水平明显提高,而 PaCO_2 水平降低,显示治疗效果明显优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 治疗前后两组血气指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | PaO_2/mmHg | | $\text{PaCO}_2/\text{mmHg}$ | |
|-----|----|----------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 46 | 84.60 ± 4.26 | 89.42 ± 4.11* | 54.23 ± 3.71 | 41.80 ± 3.39* |
| 观察组 | 46 | 84.53 ± 4.32 | 95.14 ± 4.30** | 54.36 ± 3.59 | 35.14 ± 3.42** |

与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 两组 6MWD 与 BS 评分的比较

治疗后,观察组 6MWD 值大于对照组,BS 评分低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 治疗前后两组 6MWD 与 BS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 6MWD/m | | BS 评分/分 | |
|-----|----|----------------|------------------|-------------|---------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 46 | 435.62 ± 12.12 | 510.46 ± 24.50* | 5.25 ± 0.47 | 3.22 ± 0.30* |
| 观察组 | 46 | 432.54 ± 12.38 | 559.51 ± 24.47** | 5.30 ± 0.50 | 2.54 ± 0.29** |

与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

2.4 两组 SGRQ 评分的比较

治疗后,两组 SGRQ 评分均显著降低,其中观察组各维度评分均低于对照组($P < 0.05$),见表 4。

表 4 治疗前后两组 SGRQ 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

| 组别 | 时间 | 疾病影响 | 活动受限 | 呼吸症状 |
|---------------|-----|----------------|----------------|----------------|
| 对照组($n=46$) | 治疗前 | 60.47 ± 5.31 | 55.42 ± 4.46 | 57.16 ± 5.24 |
| | 治疗后 | 41.15 ± 4.09* | 40.59 ± 3.32* | 35.22 ± 3.70* |
| 观察组($n=46$) | 治疗前 | 60.60 ± 5.25 | 55.33 ± 4.62 | 57.40 ± 5.18 |
| | 治疗后 | 34.31 ± 4.17** | 32.90 ± 3.51** | 29.37 ± 3.63** |

与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

3 讨论

慢阻肺病是一种呈进行性发展的慢性气道性疾病,病程迁延,可导致肺部组织重构、肺实质破坏,发生气流受限、通气与换气功能障碍,最后导致缺氧和二氧化碳潴留的呼吸衰竭^[6]。另一方面,慢阻肺病患者多为老年人群,运动耐力差,加上老年患者自身的呼吸功能减退以及肢体力量下降,使得运动耐力下降更为严重,久之可致患者的活动量进一步减少,甚至出现肌肉萎缩和摄氧量不足等表现;严重肌肉功能下降可加重呼吸肌无力,引发或加剧呼吸衰竭,从而形成恶性循环。在现有药物治疗策略的基础上,如何进一步提高康复期慢阻肺病患者肺功能水平以及改善其呼吸困难,是临床医生面临的一大难题。

对慢阻肺病采用的常规康复治疗主要包括药物治疗(止咳平喘类、抗炎类、支气管扩张剂、中药制剂等)、家庭氧疗、无创通气等方法,这在一定程度上可以改善患者的运动耐力和提高生活质量,但患者的整体功能恢复进展较慢^[7]。有研究^[8]表明,当患者在急性加重期经过规范治疗后病情趋于稳定时,即开始规律性运动,可以大幅提高机体对氧气的利用率,有利于肺功能恢复和增强运动耐力。在慢阻肺病的康复治疗过程中,需要科学计划运动强度及呼吸训练方案。

当慢阻肺病人在进行呼吸操及缩唇呼吸时,通过鼻腔缓慢吸气,随后将嘴唇缩成吹口哨状缓慢呼气,这可以增加气道阻力和延迟气道的闭合,有利于扩张气道和促进气道分泌物的排出,尤其可以增强下叶肺组织的排痰效果。当同时进行腹式呼吸时,也即在吸气时将腹部隆起、呼气时腹部收缩,可以进一步减轻呼吸肌的过度使用、减轻呼吸肌疲劳。在本研究中,对观察组采取个体化运动训练联合呼吸康复辅助治疗这一措施后,对血气指标的改善效果优于对照组,表现为 PaO_2 高于对照组($P < 0.05$),而 PaCO_2 低于对照组($P < 0.05$),体现了这种康复治疗策略的有效性。

从表3可知,观察组慢阻肺病人在经过康复训练后,6MWD明显超过对照组($P < 0.05$),而BS评分低于对照组($P < 0.05$)。这些结果显示适当运动联合呼吸训练可改善慢阻肺病患者的症状,增加体力,提高运动耐力,并减少疾病急性加重发生频次。此外,慢阻肺病人在康复期进行腹式呼吸、缩唇呼吸等训练,可以促进肺泡的有效排空,减少肺内残气量;通过增加胸廓的扩张度和弹性回缩力,在一定程度上改善呼吸功能和促进患者的康复^[9]。本研究结果显示,观察组治疗后各项肺功能指标均高于对照组;同时,反映生活质量的SGRQ评分明显低于对照组($P < 0.05$),这不仅证实“运动+呼吸训练”可以有效改善患者的肺功能,而且随着患者呼吸功能及运动耐力的提高,呼吸困难、喘息等不适症状将逐渐缓解,随着整体状况好转,患者也将逐渐回归到正常生活状态^[10]。

总之,个体化运动与呼吸训练的综合康复方案可以改善慢阻肺病患者的生活质量、呼吸功能和运动耐力,缓解气流受限,提高生活质量,显示这种策略可以成为稳定期慢阻肺病患者的重要康复措施,值得在临床上推广应用。

参考文献:

- [1] 张灵,孙程程,蒋水平,等. 主动呼吸循环技术联合常规肺康复运动训练对 COPD 康复期患者心率变异性和肺功能的影响[J]. 西部医学,2022,34(1):74
- [2] 陈转玲,黄嘉茵,邓碧玲,等. 组合式渐进呼吸康复训练对老年慢阻肺患者肺功能和呼吸困难程度的影响[J]. 当代临床医刊,2023,36(5):23
- [3] YAKAR H İ, KARADENİZ G, ÖZLÜ T, et al. Evaluation of exacerbation severity in patients with COPD exacerbations according to the GOLD 2023 report[J]. Expert Rev Respir Med, 2025,19(5):499
- [4] 刘利华,张和忠,吴振盛,等. 运动联合呼吸训练在慢阻肺患者康复期药物治疗过程中的效果[J]. 中国药物滥用防治杂志,2024,30(12):2241
- [5] AMMOUS O, FEKI W, LOTFI T, et al. Inspiratory muscle training, with or without concomitant pulmonary rehabilitation, for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023,1(1):CD013778
- [6] 吴大鹏. 运动并呼吸训练在慢阻肺康复治疗中的作用分析[J]. 中国实用医药,2021,16(3):148
- [7] 金瑞冕,张波,刘思燕,等. 抗阻力腹式缩唇呼吸训练对稳定期慢阻肺患者肺功能及睡眠功能的影响[J]. 长治医学院学报,2023,37(1):31
- [8] 钟富珍. 深呼吸操联合呼吸训练器(三球仪)负荷呼吸训练对慢阻肺患者生存质量、运动耐力的干预价值[J]. 微量元素与健康研究,2023,40(1):76
- [9] 任彤彤,丁雪梅,薛松,等. 倾向性评分匹配评估呼吸训练器联合有氧运动促进老年慢阻肺稳定期患者康复的临床研究[J]. 河北医药,2022,44(16):2494
- [10] 赵旭,李浩文,李云鹏,等. 运动和呼吸训练对慢性阻塞性肺疾病患者康复治疗效果与肺功能的影响[J]. 中国现代医生,2021,59(26):52

(收稿日期:2025-06-05)

引文格式:葛慧娟.综合照护策略在神经内科老年痴呆患者中的应用效果研究.[J].湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):82-84.

综合照护策略在神经内科老年痴呆患者中的应用效果研究

葛慧娟

(咸宁市第一人民医院神经内科,湖北 咸宁 437000)

摘要:目的 探讨综合照护策略在神经内科老年痴呆患者护理中的应用效果。方法 选取我院神经内科收治的100例老年痴呆患者,随机分为对照组和干预组,每组50例。对照组实施常规护理,干预组在常规护理基础上采用综合照护策略,包括认知训练、生活照料优化、心理支持及安全防护。采用MMSE、BI、HAMD和QOL-AD量表评估干预前后患者认知功能、日常生活能力、抑郁情绪及生活质量各项指标,并记录不良事件发生率。结果 干预后,干预组MMSE评分、BI指数、QOL-AD评分均显著高于对照组(P 均 <0.05),HAMD评分及不良事件发生率显著低于对照组(P 均 <0.05)。结论 综合照护策略可有效改善老年痴呆患者的认知功能、日常生活能力、抑郁情绪和生活质量,降低不良事件发生率,具有显著的临床应用价值。

关键词:老年痴呆;综合照护策略;认知功能;日常生活能力;抑郁;生活质量

中图分类号:R473.74

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0082-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025091504



Study on the Application Effect of Comprehensive Care Strategy in Elderly Dementia Patients in Neurology Department

GE Huijuan

(Department of Neurology, First People's Hospital of Xianning, Xianning Hubei 437000, China)

ABSTRACT: Objective To evaluate the effectiveness of integrated care strategies among elderly patients with dementia in the neurology department. Methods A total of 100 elderly patients with dementia admitted to the neurology department were randomly assigned to the control group and experimental group, with 50 cases in each group. The control received routine care, and the experimental group received integrated care strategies including cognitive training, optimized daily care, psychological support, and safety precautions. Cognitive function (MMSE), daily living ability (BI), depression (HAMD), quality of life (QOL-AD), and adverse event rates were assessed before and after the intervention. Results After the intervention, the experimental group showed significantly higher MMSE, BI, and QOL-AD scores, along with significantly lower HAMD scores and incidence of adverse events, compared to the control group (all $P < 0.05$). Conclusion Integrated care strategies can significantly improve MMSE, BI, HAMD, and QOL-AD, while reducing adverse events in elderly patients with dementia, thereby demonstrating substantial clinical application value.

KEY WORDS: Dementia; Integrated care strategy; Cognitive function; Activities of daily living; Depression; Quality of life

老年痴呆症,即阿尔茨海默病,是一种中枢神经系统的退行性病变,主要特征为进行性认知功能障碍和行为损害。随着人口老龄化的加剧,老年痴呆症的患病率逐年上升,给患者家庭和社会带来了沉重负担。有效的照护策略对于改善老年痴呆症患者的生活质量、延缓病情发展至关重要。然而,目前传统的

护理模式难以满足患者复杂的护理需求,需要探索更为全面、科学的照护方法,以提高护理效果,为患者提供更好的医疗服务^[1]。本研究旨在探讨融合认知训练、生活照料优化、心理支持及安全防护的综合性照护策略在神经内科老年痴呆患者护理中的应用效果,评估其对改善患者认知功能、日常生活能力、情绪及

生活质量的作用,以期为临床提供一套科学、系统且高效的护理模式,改善患者预后,减轻家庭与社会照护负担。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:符合阿尔茨海默病痴呆的诊断标准;年龄 ≥ 65 周岁;患者病情相对稳定,无严重危及生命的并发症;患者家属或法定监护人知情本研究并签署知情同意书。排除标准:由其他原因导致的继发性认知功能障碍;伴有严重失语、失听、意识障碍或精神疾病,无法配合完成评估和干预;合并严重心、肝、肾等重要脏器功能衰竭或晚期肿瘤等严重躯体疾病;预计生存期小于6个月;正在参与其他可能影响本研究结果的临床试验。

1.2 一般资料

选择2024年1月至2025年1月期间,从我院神经内科患者群体筛选出108例老年痴呆症患者,作为本次研究对象。采用了经典的随机数字表法,将患者均匀地分配至对照组和干预组,每组各54例,两组在性别、受教育程度、年龄等基线资料方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),具备良好的可比性。最终失访患者8名,失访率为7.4%,剩余100患者数据纳入最终分析,详见表1。

表1 两组基本资料比较

| 变量 | 对照组(n=50) | 干预组(n=50) | t/χ^2 | P | |
|-------------------------|------------------|------------------|------------|-------|-------|
| 性别[n(%)] | 男 | 27(54.00) | 26(52.00) | 0.04 | 0.841 |
| | 女 | 23(46.00) | 24(48.00) | | |
| 受教育程度[n(%)] | 文盲 | 9(18.00) | 12(24.00) | 1.77 | 0.621 |
| | 小学 | 18(36.00) | 20(40.00) | | |
| | 初中 | 19(38.00) | 13(26.00) | | |
| | 高中及以上 | 4(8.00) | 5(10.00) | | |
| 年龄($\bar{x} \pm s$,岁) | 75.58 \pm 4.15 | 76.08 \pm 4.01 | -0.61 | 0.542 | |

1.3 干预方法

对照组实施常规护理,包括基础生命体征监测、按时给药、病房环境维护等。干预组在常规护理基础上开展综合照护策略:①认知训练:根据患者的认知水平制定个性化训练方案,如记忆训练,通过让患者回忆近期发生的事件、熟悉的人物等;语言训练,鼓励患者多交流,进行简单的对话、朗读等;智力游戏训练,如拼图、下棋等,每天定时进行训练,每次30~60min。②生活照料优化:协助患者建立规律的生活作息,包括定时起床、洗漱、进餐、休息等。注重饮食

营养搭配,提供易消化且富含营养的食物。在日常生活中,给予患者适当的自主空间,鼓励其完成力所能及的事情,如穿衣、洗漱等,以维持其生活自理能力。③心理支持:护理人员主动与患者沟通交流,关注其情绪变化,给予关心和安慰。通过播放患者喜欢的音乐、展示老照片等方式,唤起患者美好的回忆,缓解焦虑、抑郁等不良情绪。同时,鼓励患者家属多陪伴患者,给予情感支持。④安全防护:评估患者的安全风险,在病房设置安全设施,如防滑地板、扶手等。为患者佩戴身份识别手环,防止患者走失。密切观察患者的行为,及时发现并处理可能出现的危险行为。两组干预时间均为3个月,并在患者出院后进行不同形式的延续护理^[2-3]。具体如下:对照组患者在出院后接受常规延续护理,主要包括:①出院时进行常规健康指导;②嘱其按时服药、定期复诊;③在出院后1个月及3个月时进行电话随访,了解患者基本情况及用药依从性。干预组患者在出院后接受系统化、多途径的延续护理,具体包括:①制定个性化家庭照护计划:出院前为每位患者制定包含认知训练、生活安排及安全注意事项的照护手册;②建立多元随访机制:每周进行1次电话随访,每2周通过微信视频远程指导家庭训练,每月安排1次家庭访视,由专科护士实地评估与调整方案;③家庭协作支持:对家属进行照护技能培训,使其掌握协助患者进行日常认知训练与安全监护的方法;④持续激励与反馈:通过随访积极反馈进步,采用小奖励增强患者参与意愿,维持其长达3个月的配合度^[4-5]。

1.4 观察指标

(1)认知功能评分(MMSE):评估患者的总体认知功能,包括定向力、记忆力、注意力、计算力、回忆能力和语言功能,总分范围为0~30分,分数越高,表明认知功能越好^[6-7]。

(2)日常生活能力评分(BI):评估患者的日常生活活动能力,包含进食、洗澡、穿衣、如厕、控制大小便等10项基本活动,总分范围为0~100分,分数越高,表示日常生活自理能力越强^[8]。

(3)汉密尔顿抑郁量表(HAMD):评估患者的抑郁症状严重程度,通过17项条目(如情绪、罪恶感、失眠、焦虑、躯体症状等)进行评定,总分越高,抑郁程度越重^[9]。

(4)生活质量量表(QOL-AD):从患者自身及其照料者角度,综合评价患者在生理健康、精力、情绪、记忆力、人际关系、婚姻状况及整体生活状况等13个维度的主观感受,总分范围为13~52分,该量表没有明确的临床临界值,其意义在于自身前后的比较。分

数越高,代表患者自我报告的生活质量越好^[10]。

(5)不良事件:跌倒、走失、自伤或他伤、行为窒息或误吸、院内感染、压疮、营养不良或脱水等。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 27.0 对数据进行描述分析,符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$) 进行描述, t 检验进行分析;分类变量采用百分比(%) 进行描述,卡方检验进行分析。 $P < 0.05$ 为差异具统计学意义。

2 结果

2.1 两组干预前后各项评分差异

干预后,干预组与对照组在 MMSE 评分、BI 指数、HAMD 评分及 QOL-AD 评分方面均存在统计学差异,干预组优于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组干预前后各项评分差异($\bar{x} \pm s$,分)

| 指标 | 对照组($n=50$) | | 干预组($n=50$) | |
|--------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| | 干预前 | 干预后 | 干预前 | 干预后 |
| MMSE | 14.75 ± 1.90 | 16.37 ± 1.91* | 14.54 ± 2.21 | 18.39 ± 1.83** |
| BI | 40.86 ± 4.42 | 47.59 ± 5.22* | 40.28 ± 5.93 | 52.80 ± 3.46** |
| HAMD | 23.10 ± 3.17 | 16.48 ± 3.64* | 22.82 ± 3.23 | 13.22 ± 3.25** |
| QOL-AD | 25.90 ± 3.17 | 30.14 ± 4.45* | 26.18 ± 3.23 | 37.20 ± 4.21** |

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

2.2 两组干预前后不良事件发生率比较

干预组不良事件发生率为 6.00% (3/50) 显著低于对照组的 20.00% (10/50), 组间存在显著差异($P < 0.05$)。

3 讨论

老年痴呆症作为一种中枢神经系统退行性疾病,其核心病理改变导致患者认知功能持续下降、日常生活能力逐渐丧失,并常伴有情绪与行为异常^[11]。本研究通过实施综合照护策略,从认知训练、生活照料优化、心理支持及安全防护四个维度对神经内科老年痴呆患者进行干预,结果显示干预组在 MMSE、BI、HAMD 及 QOL-AD 方面均较对照组有显著改善,且不良事件发生率显著降低,表明该策略具有多方面的积极效果,这与张弘强、徐静等研究结果一致^[11-12]。

认知训练作为综合照护的核心组成部分,通过记忆回溯、语言交流及智力游戏等方式,持续刺激患者大脑,可能促进了神经通路的重塑与代偿,在一定程度上延缓了认知功能的退化^[13]。生活照料的优化不仅体现在规律作息的建立和营养的合理供给,更通过鼓励患者完成力所能及的自理活动,增强了其自我效

能感,有助于维持功能独立性。心理支持方面,护理人员通过共情沟通、回忆疗法及家庭参与,显著缓解了患者的焦虑与抑郁情绪,提升了其心理适应能力。此外,全面的安全防护措施,如环境改造与行为监护,有效预防了跌倒、走失等不良事件。

与常规护理相比,综合照护策略更加系统化和个性化,能够针对老年痴呆患者复杂多变的需求提供多维度、连续性的干预,从而在改善临床结局方面表现出明显优势。本研究结果与近年相关文献一致^[11-12,14],进一步验证了综合性护理模式在痴呆患者管理中的有效性与必要性。

与以往研究多侧重于单一护理模式(如仅关注认知训练或生活照料)不同^[13],本研究将认知训练、生活照料优化、心理支持及安全防护四大模块有机整合,形成了一套结构清晰、内容全面的综合照护策略,符合老年痴呆患者复杂、多变的照护需求;同时突出了本专科护理特色,结合科室对神经系统疾病管理的专业优势,将神经康复理念融入日常护理,如通过定向力训练、语言刺激等方式针对性改善神经功能缺损,体现了专科护理的深度与精准性。单中心、小样本、短周期,且未能纳入更多客观指标是本研究的局限性,后续研究应予以完善。

参考文献:

- [1] 蒋雪芝. 针对性护理对神经内科老年痴呆患者认知功能及不良事件发生率的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2022, 33(11): 1396
- [2] 刘翠, 何鑫. 针对性护理对神经内科老年痴呆患者认知功能及不良事件发生率的影响[J]. 贵州医药, 2021, 45(4): 656
- [3] 许榕. 观察针对性护理对神经内科老年痴呆患者认知功能的影响[J]. 山西卫生健康职业学院学报, 2023, 33(2): 172
- [4] 姜莉, 王方圆, 孙芙蓉. 痴呆病人的延续护理服务策略[J]. 全科护理, 2019, 17(32): 4047
- [5] 凌慧芬, 孙丽凯, 杨剑霞. 基于老年综合评估的延续护理方案在老年痴呆患者中的应用[J]. 护理学杂志, 2018, 33(12): 76
- [6] 杨璐, 杨露, 魏海棠, 等. miR-137/JAK1/STAT1 通路在老年血管性认知障碍患者中表达及其与患者认知功能的关系[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(16): 3953
- [7] 申燕兰, 巫伟, 王璐. 基于 BP 神经网络分析阿尔茨海默病患者主观认知下降影响因素及预测模型构建与验证[J]. 全科护理, 2025, 23(17): 3302
- [8] KAKEHI S, WAKABAYASHI H, ISONO E, et al. Association between sarcopenia and urinary dysfunction in patients with dysphagia[J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2024, 127: 105577

(下转第 88 页)

引文格式:朱德育,黄琪,梁潇,等.木犀草素抗动脉粥样硬化的研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):85-88.

木犀草素抗动脉粥样硬化的研究进展*

朱德育^{1,2},黄琪^{1,2},梁潇³,魏状^{1,2},武阳²,周宇^{4**},鲍翠玉^{2**}

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2.湖北科技学院环境疾病与全健康重点实验室;3.鄂州市中心医院;4.咸宁职业技术学院)

摘要:全球范围内,动脉粥样硬化(AS)发病率和死亡率都很高,是导致心血管事件的主要危险因素,但目前发病机制不完全清楚。木犀草素是一种黄酮类化合物,广泛存在于多类植物中,在抗AS方面有巨大潜力。本文主要从炎症反应、氧化应激、脂质代谢障碍、血管平滑肌细胞增殖与迁移、内皮细胞功能障碍等方面对木犀草素抗动脉粥样硬化的研究进行综述,希望能提供一个新思路用于临床治疗和预防AS。

关键词:木犀草素;动脉粥样硬化;炎症反应;脂质代谢紊乱;血管平滑肌细胞增殖

中图分类号:R965

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0085-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025052809



Research Progress on the Antiatherosclerotic Effects of Luteolin

ZHU Deyu, ZHOU Yu, BAO Cuiyu, et al

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

ABSTRACT: Atherosclerosis (AS) has a high incidence and mortality rate worldwide and is a major risk factor for cardiovascular events, but its pathogenesis is not yet fully understood. Luteolin, a flavonoid compound widely found in various plants, has great potential in combating AS. This article mainly reviews the research on the antiatherosclerotic effects of luteolin from the perspectives of inflammatory response, oxidative stress, lipid metabolism disorders, vascular smooth muscle cell proliferation and migration, and endothelial cell dysfunction, hoping to provide a new perspective for the clinical treatment and prevention of AS.

KEY WORDS: Luteolin; Atherosclerosis; Inflammatory response; Lipid metabolism disorder; Vascular smooth muscle cell proliferation

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是全球发病和死亡的主要原因之一^[1],目前研究^[2]表明,血管内皮功能紊乱、脂代谢异常、炎症反应以及氧化应激等多种病理因素,是促进AS发生发展的关键。临床上,虽然以他汀、阿司匹林为代表的降脂、抗血小板类药物在延缓AS病理进展中具有一定疗效,但其特异性欠佳,对明确AS涉及的复杂病理机制及相关分子信号通路提出了挑战^[3]。木犀草素(luteolin)是常见的天然黄酮类化合物^[4],存在于人们日常所见的各种蔬菜、水果中。本文主要对木犀草素抗AS的研究进展进行综述,系统阐述木犀草素抗AS的主要作用机制,及其对AS常见危险因素的调控作用,希望为临床治疗和预防AS提供新的理念和理论依据。

1 木犀草素的来源与化学性质

木犀草素是广泛存在于自然界的一种黄酮类化合物。1829年法国化学家Michel Eugène Chevreul首次分离出Luteolin,1896年英国化学家Arthur George Perkin首次提出其正确化学结构^[5]。木犀草素为淡黄色晶体,呈弱酸性,微溶于水,易溶于有机溶剂(如乙醇、乙醚)。分子式为C₁₅H₁₀O₆,分子量为286.24,其强抗氧化性归因于第3'、4'、5和7碳位上的羟基。近年来,大量研究证实木犀草素在护肝^[6]、抗癌^[7]、抗感染^[8]、抗帕金森病^[9]、调节糖脂代谢^[10]、保护心血管^[11]等方面有关键作用。

* 基金项目:咸宁市科技研发项目(2023SFYF095);湖北科技学院医学科研重点专项(2022YKY01)

** 通信作者, E-mail: zy15072191380@163.com; bcy_tiaopi@126.com

2 木犀草素抗 AS 作用机制

2.1 抑制炎症反应

AS 是人类主要的慢性病之一,其发展始终伴随着炎症反应,涉及血管内皮损伤、单核细胞附着、巨噬细胞吞噬、血管平滑肌细胞增殖等。核因子 κ B (NF- κ B) 是一种关键的转录因子,能促使细胞对外界刺激作出反应,并对多种炎症介质的表达进行调控^[12]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 通过触发细胞内多种信号转导途径,在 AS 过程中发挥重要作用,是炎症反应中的主要细胞因子。无论是体内还是体外实验,木犀草素均可通过抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 转录活性,发挥抗血管内炎症反应作用。动物实验中,喂养木犀草素的 C57BL/6 小鼠显著抑制了 TNF- α 诱导的单核细胞趋化因子-1 (MCP-1) 和细胞间粘附分子-1 (ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 的表达^[13]。细胞实验中,木犀草素可以抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B p65 的磷酸化,缓解人微血管内皮细胞炎症损伤^[14]。核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 与 AS 发展也有一定的相关性^[15]。NLRP3 是大分子量的细胞多蛋白复合物,能被多种致病物质或危险信号激活。炎症小体 NLRP3 异常激活后,可促使组织释放白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和白细胞介素 18 (IL-18) 等炎症因子,进而加剧炎症反应^[16]。Zhang 等^[17] 在研究中发现,木犀草素可通过抑制脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠单核巨噬白血细胞 (RAW264.7) 中半胱氨酸蛋白酶-1 (caspase-1)、IL-18 和 IL-1 β 的表达,避免 NLRP3 炎症小体的激活,进而缓解 AS 病理过程。另外,实验^[18] 发现, M2 型巨噬细胞标志物精氨酸酶-1 (Arg-1) 和白介素 10 (IL-10) 在木犀草素干预后表达增强,而 M1 型巨噬细胞标志物 TNF- α 、白介素 6 (IL-6) 和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达则减少,说明低剂量的木犀草素还能促使巨噬细胞向 M2 表型极化,这种作用能进一步抑制炎症反应,缓解 AS 病理进展。

2.2 抗氧化

细胞和组织内过量产生的活性氧 (ROS) 可引起脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 损伤等一系列生理、病理改变,这些病理改变贯穿 AS 疾病发展的各个阶段。

最新研究^[19] 表明,木犀草素可通过下调炎症介质及黏附分子、上调抗氧化酶表达,改善高同型半胱氨酸血症载脂蛋白 E 基因敲除小鼠 (ApoE^{-/-}) 的 AS 进程。同时,在 H₂O₂ 诱导的人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 氧化应激模型中,黄酮类化合物能够抑制 ROS 主要来源之一烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶-4

(Nox-4) 的表达,降低 HUVEC 细胞内的氧化应激水平^[20]。而且 Chen 等^[21] 研究表明木犀草素可阻断 ROS 介导的 P38 丝裂原活化蛋白激酶 (P38 MAPK) 磷酸化,减少氧化应激。因此,木犀草素作为天然黄酮类抗氧化剂,可以降低 AS 斑块内氧化应激水平。

2.3 调节脂质代谢

脂质代谢紊乱主要表现为甘油三酯和胆固醇的异常累积,这一过程是 AS 核心病理机制之一^[22]。

木犀草素因缺乏水溶性而降低了它在体内的释放效率,但有研究^[23] 发现,4-氨基苯基 β -D-半乳糖苷 (Gal-NH₂)/桑叶多糖-溶菌酶-木犀草素纳米颗粒 (Gal-MPL/Lut) 可提高木犀草素对目标器官的识别作用,同时通过调节 PI3K/SIRT-1/FAS/CEBP- α 信号通路,显著抑制总胆固醇 (TC) 和甘油三酸酯 (TG) 表达水平,调节脂质代谢。此外,Chang 等^[24] 发现,主要成分为木犀草素的桃仁红花汤 (THD) 可通过降低 ApoE^{-/-} 小鼠体内脂质水平,发挥明显的抗 AS 效果。也有研究者^[25] 用脂质组学的方法,揭示了木犀草素可通过减少脂滴累积,改善高脂饮食造成的小鼠肥胖和脂质代谢紊乱。

2.4 抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移

异常增殖和迁移的血管平滑肌细胞 (VSMCs) 是 AS 发生发展过程中必不可少的一环。木犀草素可以直接上调内质网应激、促进脂噬,抑制血管平滑肌细胞增殖,进而减缓 AS 病理进程。

研究^[26] 发现,木犀草素可显著促进重链结合蛋白 (BIP) 和 C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 等内质网应激相关蛋白的表达,抑制主动脉平滑肌细胞异常迁移,部分逆转此作用的还有内质网应激抑制剂 4-苯基丁酸钠 (4-PBA)。由此推测,木犀草素可能具有通过提高内质网应激治疗 AS 的潜力。

脂噬 (lipophagy) 是溶酶体选择性吞噬脂滴并降解的一种靶向自噬过程,参与细胞内脂质降解并抑制泡沫细胞形成,在 AS 发展中起保护作用^[27]。研究^[28] 发现, P2RY12 嘌呤能受体 (P2RY12) 在 ApoE^{-/-} 小鼠和氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 诱导的 VSMCs 中高度表达,木犀草素是草药瓜蒌薤白 (GLXB) 主要活性成分,下调这一反应。因此,木犀草素可能通过抑制 P2RY12-PI3K 通路激活脂噬,阻止 ox-LDL 诱导的 VSMCs 泡沫细胞形成,发挥抗 AS 作用。

2.5 改善内皮功能

AS 发病的重要前提之一是内皮细胞损伤^[29]。研究发现^[21],木犀草素可上调内皮型一氧化氮合酶 (eNOS)、下调 iNOS 表达,改善 H₂O₂ 诱导的 HUVEC

细胞损伤模型内皮细胞舒张功能。Gentile 等^[30]发现木犀草素可以阻止高脂饮食(HFD)小鼠的血管功能障碍。由此推测,木犀草素可能通过改善内皮细胞功能,发挥延缓 AS 病理进程的作用。

2.6 其他方面

自噬(autophagy)是溶酶体与自噬包裹体结合,消化被破坏的细胞器和蛋白质,维持内环境稳定的细胞内过程^[31]。Yu 等^[32]在体内体外实验中均证实木犀草素通过调节 SIRT1/CXCR4 信号途径,改善自噬,从而减轻血管钙化,而血管钙化是 AS 常见病理表现。由此推断,木犀草素能促进细胞自噬并抑制血管钙化,从而缓解 AS。

铁死亡是细胞的一种程序性死亡的方式,文献^[33]报道,在 HFD 喂养的 ApoE^{-/-}小鼠中,主动脉内皮细胞铁死亡程度降低后,其脂质过氧化水平会明显下降,动脉粥样硬化斑块面积也缩小。还发现^[34],木犀草素能通过抑制铁死亡,改善大鼠脑组织缺血再灌注损伤。但是目前尚无证据表明木犀草素是否能通过调控细胞铁死亡,发挥 AS 的保护作用。

3 小结

AS 是一种多机制复杂性的慢性炎症性疾病,木犀草素作为主要的黄酮类化合物之一,在以往的研究中表现出巨大的潜力,可从多种途径对 AS 的病程进行干预。如前所述,木犀草素在控制炎症反应、降低氧化应激水平、调节脂质代谢紊乱、抑制血管平滑肌细胞增殖以及保护内皮细胞等诸多生物活性方面已得到证实。然而,目前未见有关木犀草素治疗 AS 的临床研究,具体临床应用效果如何,仍需进一步验证。其次,木犀草素水溶性较差,口服吸收生物利用度较低,未来可使用纳米颗粒或联合维生素及其他黄酮类药物,提高木犀草素代谢活性。因此,对木犀草素的药理作用以及药代动力学的探索,可为未来 AS 的防治与治疗提供新的思路。

参考文献:

[1] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American heart association [J]. *Published Correction Appears in Circulation*, 2023, 147(8): e622

[2] XU S, ILYAS I, LITTLE P J, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies [J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 924

[3] 梁天, 李飞, 刘超. 内皮细胞功能障碍与动脉粥样硬化的研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26(12): 1504

[4] 熊婕, 李秋柏, 吴基良, 等. 木犀草素显著降低 hUC-MSCs 衰老相关分泌表型 [J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2024, 38(2): 93

[5] WAN C, LIANG Q, MA Y, et al. Luteolin: a natural product with multiple mechanisms for atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1503832

[6] YAO C, DAI S, WANG C, et al. Luteolin as a potential hepatoprotective drug: molecular mechanisms and treatment strategies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115464

[7] ÇETINKAYA M, BARAN Y. Therapeutic potential of luteolin on cancer [J]. *Vaccines (Basel)*, 2023, 11(3): 554

[8] VAJDI M, KARIMI A, KARIMI M, et al. Effects of luteolin on sepsis: a comprehensive systematic review [J]. *Phytomedicine*, 2023, 113: 154734

[9] SIDDIQUE Y H. Role of luteolin in overcoming parkinson's disease [J]. *Biofactors*, 2021, 47(2): 198

[10] WANG Z, ZENG M, WANG Z, et al. Dietary luteolin: a narrative review focusing on its pharmacokinetic properties and effects on glycolipid metabolism [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(5): 1441

[11] PAN J, CHEN M Y, JIANG C Y, et al. Luteolin alleviates diabetic cardiac injury related to inhibiting SHP2/STAT3 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 989: 177259

[12] 黄兴琼, 高满军, 张丹丹, 等. 杨梅素通过调控 NF- κ B 和炎症因子对肝脏缺血再灌注损伤的作用研究 [J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2024, 38(6): 467

[13] JIA Z, NALLASAMY P, LIU D, et al. Luteolin protects against vascular inflammation in mice and TNF- α -induced monocyte adhesion to endothelial cells via suppressing I κ B α /NF- κ B signaling pathway [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(3): 293

[14] LU Q Y, GUO L, ZHANG Q Y, et al. Luteolin alleviates the tnf- α -induced inflammatory response of human microvascular endothelial cells via the Akt/MAPK/NF- κ B pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2024, 2024: 6393872

[15] YALCINKAYA M, LIU W, THOMAS L A, et al. BRCC3-mediated NLRP3 deubiquitylation promotes inflammasome activation and atherosclerosis in tet2 clonal hematopoiesis [J]. *Circulation*, 2023, 148(22): 1764

[16] 孙甜, 张振旺. 在脓毒症相关急性肾损伤中 FOXM1 靶向调控 NLRP3 表达 [J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2024, 38(1): 37

[17] ZHANG B C, LI Z, XU W, et al. Luteolin alleviates NLRP3 inflammasome activation and directs macrophage polarization in lipopolysaccharide-stimulated RAW264. 7 cells [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(1): 265

[18] SHAO B Z, XU H Y, ZHAO Y C, et al. NLRP3 inflammasome in atherosclerosis: putting out the fire of inflammation [J]. *Inflammation*, 2023, 46(1): 35

[19] SON Y, PARK C, SONG Y, et al. Comparative analysis of

- luteolin and luteolin-7-O-glucoside on anti-atherogenesis in apoe knockout mice with hyperhomocysteinemia [J]. *P Nutr Soc*, 2020, 79: E298
- [20] CHEN X, ZHENG L, ZHANG B, et al. Synergistic protection of quercetin and lycopene against oxidative stress via SIRT1-Nox4-ROS axis in HUVEC cells [J]. *Curr Res Food Sci*, 2022, 5: 1985
- [21] CHEN H I, HU W S, HUNG M Y, et al. Protective effects of luteolin against oxidative stress and mitochondrial dysfunction in endothelial cells [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30 (6): 1032
- [22] 梁潇, 黄琪, 朱德育, 等. 红景天苷抗动脉粥样硬化的研究进展 [J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2024, 38(3): 266
- [23] LI R, ZHOU J, ZHANG X, et al. Construction of the GalNH₂/mulberry leaf polysaccharides-lysozyme/luteolin nanoparticles and the amelioration effects on lipid accumulation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253 (Pt 3): 126780
- [24] CHANG X, FENG X, LI S, et al. Taoren Honghua Decoction alleviates atherosclerosis by inducing autophagy and inhibiting the PI3K-AKT signaling pathway to regulate cholesterol efflux and inflammatory responses [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 144: 113629
- [25] SHON J C, KIM W C, RYU R, et al. Plasma lipidomics reveals insights into anti-obesity effect of chrysanthemum morifolium ramat leaves and its constituent luteolin in high-fat diet-induced dyslipidemic mice [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 2973
- [26] 张黎, 王清岑, 周罗慧, 等. 木犀草素通过调控内质网应激抑制平滑肌细胞的迁移 [J]. *昆明医科大学学报*, 2022, 43 (5): 12
- [27] 靳雅, 张立双, 黄湘龙, 等. 脂噬抑制细胞泡沫化在动脉粥样硬化中作用的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(3): 564
- [28] BAO Y, ZHU L, WANG Y, et al. Gualou-Xiebai herb pair and its active ingredients act against atherosclerosis by suppressing VSMC-derived foam cell formation via regulating P2RY12-mediated lipophagy [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155341
- [29] TAMARGO I A, BAEK K I, KIM Y, et al. Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(11): 738
- [30] GENTILE D, FORNAI M, PELLEGRINI C, et al. Luteolin prevents cardiometabolic alterations and vascular dysfunction in mice with HFD-induced obesity [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1094
- [31] 黄兴琼, 高满军, 李炎坤, 等. 非酒精性脂肪肝的诱发机制及中药治疗研究进展 [J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2024, 38(1): 88
- [32] YU X, XU L, SU C, et al. Luteolin protects against vascular calcification by modulating SIRT1/CXCR4 signaling pathway and promoting autophagy [J]. *Aaps J*, 2024, 26(6): 111
- [33] 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 Radical Bio Med*, 2020, 160: 92
- [34] LI H, LI J X, ZENG Y D, et al. Luteolin ameliorates ischemic/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis [J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(4): 159

(收稿日期:2025-05-28)

(上接第 84 页)

- [9] 谢礼能, 龚广钊, 周兰娇, 等. 医养结合型养老模式对老年中重度阿尔茨海默病患者认知情绪障碍和吸入性肺炎发生率的影响 [J]. *老年医学月保健*, 2021, 27(5): 1071
- [10] 于国强, 刘旭英, 孙婧妍, 等. 养老机构老年痴呆患者照护者的负担情况及影响因素分析 [J]. *中华全科医学*, 2024, 22 (12): 2129
- [11] 张弘强, 兰梦斐, 亓艺璇, 等. 整合照护模式在阿尔茨海默病患者中实施效果的 Meta 分析 [J]. *护士进修杂志*, 2023, 38(6): 535
- [12] 徐静. 综合康复护理对阿尔兹海默病患者认知能力及生活能力的影响 [J]. *护理研究*, 2023, 36(4): 150
- [13] 国家重点研发计划主动健康项目临床专家组. 经颅直流电刺激联合认知训练治疗早期阿尔兹海默病专家共识 [J]. *康复学报*, 2025, 35(6): 556
- [14] 王冬鸽, 靳慧丽, 王雪艳. 老年综合评估为基础的居家护理干预对阿尔兹海默病患者日常生活能力及精神状态的影响 [J]. *河南医学研究*, 2021, 30(31): 5913

(收稿日期:2025-09-15)

引文格式:王康子,朱子焯,郑驹驹,等.灯盏花乙素对胃肠道疾病影响及机制研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2026,40(1):89-92.

灯盏花乙素对胃肠道疾病影响及机制研究进展*

王康子¹,朱子焯¹,郑驹驹¹,左一帆¹,夏燕²,刘毅飞²,周燕红^{1**}

(1.湖北科技学院医学部口腔与眼视光医学院,湖北咸宁437100;2.湖北科技学院生物医学工程与医学影像学院)

摘要:灯盏花乙素(SCU)作为灯盏细辛、灯盏花中的主要活性物质,其抗炎、抗氧化、改善微循环、调节免疫等药理作用已逐步得到阐明和关注。胃肠道疾病是临床常见疾病,包括胃炎、胃溃疡、肠炎、胃肠道肿瘤等,此类疾病病因繁杂,不仅影响胃肠道的正常消化、吸收,还可引起营养不良、贫血等一系列全身性病理改变。本文通过综述 SCU 对胃肠道疾病的影响及其可能的作用机制,旨在为 SCU 在胃肠道疾病的深入研究与临床应用奠定基础。

关键词:灯盏花乙素;胃肠道疾病;机制

中图分类号:R57

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2026)01-0089-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2025080301



Research Progress on the Effects and Mechanisms of Scutellarin on Gastrointestinal Diseases

WANG Kangzi, ZHU Zihuan, ZHOU Yanhong, et al

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

ABSTRACT: Scutellarin (SCU), the main active component of *Erigeron breviscapus* and *Erigeron japonicus*, has attracted increasing attention for its pharmacological effects, including anti-inflammatory, antioxidant, microcirculatory enhancement, and immunomodulatory properties. Gastrointestinal diseases, which are common clinical conditions, include gastritis, gastric ulcers, enteritis, and gastrointestinal tumors. These diseases have multifactorial etiology and can seriously impair normal digestion and absorption, leading to malnutrition, anemia, and other systemic complications. This article reviews the effects of SCU on gastrointestinal diseases and its possible mechanisms of action, providing a scientific basis for further research and clinical application of SCU in gastrointestinal diseases.

KEY WORDS: Scutellarin; Gastrointestinal diseases; Mechanisms

胃肠道疾病涉及胃、十二指肠、小肠、结肠,主要包括胃炎、胃溃疡、胃肠道肿瘤以及炎症性肠病(溃疡性结肠炎和克罗恩病)等。此类疾病不仅患病率较高,且易反复发作,严重影响患者的生活质量。有研究表明,高收入国家的胃肠道疾病发病率呈现下降趋势,而低收入与中等收入国家的发生率却急剧上升^[1]。传统疗法虽然可以在一定程度上缓解症状,但难以解决副作用大、复发率高等缺陷,因此,探寻一种

安全有效的新型治疗策略对当前胃肠道疾病的防治至关重要。

灯盏花乙素(scutellarin, SCU)具有抗炎、抗氧化、改善微循环、调节免疫等药理作用,本文主要探讨 SCU 对胃肠道疾病的影响,以及从 SCU 的抗炎、抗氧化、改善微循环以及免疫等方面深入探究其作用机理,以期在 SCU 在胃肠道疾病的相关研究及应用提供科学参考。

* 基金项目:2023 年国家级大学生创新创业训练计划项目(202310927008);2023 年湖北科技学院大学生创新创业重点孵化培育项目(29)

** 通信作者, E-mail: yanhongzhou326@163.com

1 灯盏花乙素化学结构来源及其作用

SCU 为灯盏细辛 (*Erigeron breviscapus*)、灯盏花 (*Erigeron japonicus*) 等中药材中的活性成分之一,是一种黄酮类化合物(图 1)。在灯盏细辛的根、茎、叶和灯盏花中含量较多,这些植物主要生长于中国西南地区,用来治疗跌打损伤、风湿痹痛等病症。SCU 的组成包含多种酚羟基、甲氧基等官能团,这些官能团是其药理活性的来源。SCU 有抗炎、抗氧化、抗凋亡、神经保护以及改善微循环与抗凝等多种作用,临床应用涉及多种疾病,例如心脑血管疾病(急性缺血性脑卒中、冠心病等)、代谢性疾病(糖尿病周围神经病变)、肿瘤辅助治疗(乳腺癌、肝癌等)等。

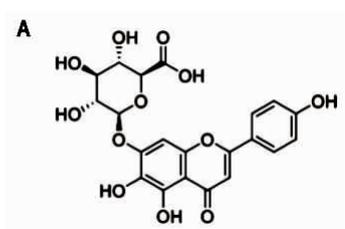


图 1 灯盏花乙素的分子结构

2 灯盏花乙素对不同胃肠道疾病的影响及可能机制

2.1 溃疡性结肠炎

SCU 对溃疡性结肠炎(UC)具有治疗作用。UC 是一种病因尚未完全明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病。UC 患者肠道菌群紊乱,益生菌生长受限、数量减少,致病菌大量繁殖,导致生物屏障破坏及炎症加剧^[2]。腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)/沉默调节蛋白 1(SIRT1)/过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1a(PGC-1 α) 通路是炎症研究的常见通路,激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路可增加有益菌,抑制有害菌以及炎症反应,改善衰老相关疾病大鼠后代肠道菌群^[3]。研究^[4]表明,SCU 可通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号轴从而升高有益菌的丰度,降低致病菌,改善 UC 大鼠肠道菌群失衡,保护肠上皮细胞免受脂多糖诱导的细胞损伤,减轻 UC 的炎症程度,发挥对 UC 的治疗作用。

SCU 通过调节肠道菌群及其代谢物,激活环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶 A(PKA) 通路并抑制核因子 κ B(NF- κ B) 通路从而有效缓解 UC,其中 cAMP 作为细胞内第二信使,与 PKA 的调节亚基结合后,可促使 PKA 的解离和激活,催化亚基磷酸化目标蛋白调节细胞功能中的各种生理功能和代谢过程。作为 cAMP

依赖性 PKA 的下游转录因子,cAMP 可通过刺激 PKA 抑制 NF- κ B 活化,减轻炎症反应^[5-6]。

2.2 胃溃疡

SCU 具有缓解胃溃疡(GU)的作用。GU 的产生与胃酸攻击强度的增大及胃黏膜修复能力的下降有关,其中黏膜修复障碍在溃疡变大过程中起关键作用^[7]。研究^[8]显示,SCU 可使胃黏膜血管扩张,改善胃黏膜血流量,提高抗酸能力,显著降低吡哆美辛所致 GU 数量和面积,具有治疗 GU 的作用。

2.3 酒精诱导的急性肠损伤

SCU 可通过调节氧化应激与炎症反应防止肠道损伤。急性酒精摄入可造成肠道黏膜屏障破坏、氧化应激及炎症反应,进而引发肠道损伤,活性氧(ROS)是正常氧化代谢的自然副产物,也是维持体内平衡的关键物质,当活性氧急剧增多时,会破坏肠道屏障,引发氧化应激,造成肠损伤。丙二醛(MDA)是脂质过氧化的典型产物,常被用来衡量氧化应激。过氧化氢酶(CAT)是一种酶抗氧化剂的生物指标,它可以把 H_2O_2 变成 H_2O 和 O_2 ,以此来减轻 ROS 的毒性,CAT 的水平可以反映氧化程度。血红素加氧酶-1(HO-1)是常见的抗氧化酶,它可以促使游离血红素转变成一氧化氮、胆绿素和亚铁离子,而且还能有效抑制炎症。HO-1 的另一作用是抑制活性氧的产生,从而阻止细胞凋亡。诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活性上升一般代表炎症,iNOS 催化生成的 NO 会和肠氧阴离子发生反应,生成细胞毒性物质,造成组织损伤。研究^[9]显示,SCU 可降低 MDA 脂质过氧化物的含量,加大 CAT 和 HO-1 信号的抗氧化酶水平,抑制 iNOS 活性以防止结肠损伤。

2.4 酒精诱导的急性胃损伤

SCU 对急性酒精性胃黏膜损伤具有保护作用,其机制与调控氧化应激与炎症反应有关。当胃组织受到酒精刺激时,会大量生成 ROS,过度消耗抗氧化剂,导致 MDA 过量生成并造成胃组织损伤;超氧化物歧化酶(SOD)和 CAT 是关键抗氧化酶,SOD 和 CAT 的活性是自由基清除的重要指标。同时,酒精会刺激免疫系统,导致白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性细胞因子的释放,促进细胞凋亡与中性粒细胞迁移,最终导致严重的胃肠道黏膜损伤。研究^[10]证实,SCU 在急性酒精刺激后表现出胃保护活性,提高了 SOD 和 CAT 活性,降低 MDA 水平,减轻酒精引起的氧化应激。同时,SCU 通过降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎因子水平,抑制了胃组织的炎症反应。

2.5 结直肠癌

丙酮酸激酶(PK)的M2亚型(PKM2)是糖酵解途径中的关键代谢酶,研究^[11]显示,PKM2在多种恶性肿瘤的发生发展过程中发挥重要作用。进一步的研究^[12]表明,利用小分子化合物SCU来靶向抑制PKM2活性,可以有效逆转结直肠癌(CRC)细胞对奥沙利铂的耐药性,明显提升CRC细胞对化疗药物的敏感度。奥沙利铂与SCU联合应用可抑制PKM2的活性,进而减少三磷酸腺苷(ATP)的生成,从而增强奥沙利铂诱导的OR-SW480及OR-HT29细胞线粒体凋亡通路的激活,起到对CRC的治疗作用。

SCU抗CRC的作用可通过基因组学与蛋白质组学技术进行解析。已有研究^[13]显示,采用基因组学与蛋白质组学技术结合的方式探究SCU抑制CRC的作用机制,能够系统地对SCU干预后差异表达基因及其编码蛋白的功能特性,及潜在生物学意义加以解析。其结果表明,SCU作用于CRC细胞后,差异表达基因主要富集于细胞死亡与存活、器官损伤及畸形、肿瘤发生等生物学过程,同时SCU可抑制HCT-116及RKO细胞的迁移能力,并促进其凋亡。

SCU通过调控Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路在CRC发生发展中的作用机制已被深入解析。Wnt/ β -catenin通路作为Wnt信号通路的经典途径,在胚胎发育与中枢神经系统形成过程中发挥关键调控作用,并参与细胞增殖、迁移及分化等生物学进程。研究^[14]显示,SCU可有效抑制Wnt/ β -catenin信号转导通路,显著降低结肠炎相关结直肠癌(CAC)模型小鼠血清中TNF- α 和IL-6水平,促进癌组织Bcl-2相关X蛋白基因(Bax)表达上调,同时明显抑制B细胞淋巴瘤/白血病-2蛋白(Bcl-2)的表达量。此外,SCU通过下调Wnt/ β -catenin信号通路,可抑制CRC细胞的增殖与迁移,诱导细胞凋亡。

SCU在抑制结直肠癌发展方面扮演着重要角色,其机理与调节Hedgehog信号通路紧密相关。Hedgehog信号通路是一个高度保守的发育调控网络,它主要参与到细胞增殖与分化过程中的精确调控中,一旦异常激活容易引发肿瘤的发生与发展。研究^[15]发现SCU可以改善AOM/DSS诱导的小鼠CAC,且SCU可以诱导小鼠CAC组织细胞凋亡,机制是抑制NF- κ B介导的炎症和Hedgehog信号轴。同时SCU下调Hedgehog信号通路活性,抑制SW480细胞增殖、迁移及集落形成能力,并诱导其凋亡。有研究^[16]证实SCU可以通过调节Hedgehog信号通路抑制CRC干细胞分化。

SCU对CRC的抑制作用与磷脂酰激醇3-激酶/

蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号通路(Phosphatidylinositol-3-Kinase/ProteinKinaseB pathway)相关^[17]。PI3K/AKT信号通路已经证明是CRC发展的重要因素,其在多种癌症中被激活,可促进肿瘤的发展和转移,还会减缓细胞的生长并增加细胞死亡。

SCU通过调控凋亡相关蛋白及抑癌基因P53来抑制CRC。抗凋亡蛋白Bcl-2表达上调,促凋亡蛋白Bax蛋白表达下调与肿瘤发生、侵袭有关,因此,抑制Bcl-2或者提高Bax表达是癌症治疗的关键。P53作为重要抑癌基因,可调控细胞周期、凋亡、转移及衰老,其过表达或被激活可通过Bcl-2、Bax等多靶点促使细胞凋亡、抑制癌细胞迁移。研究^[18]显示,SCU可促使P53激活,调节Bcl-2、Bax的表达水平,进而减小CRC细胞活力,诱发细胞凋亡。

SCU抑制CRC的作用与CDC4介导的晚期糖基化终产物受体(RAGE)泛素化相关。泛素化反应是特定蛋白质与泛素分子相互作用的关键过程,在细胞周期调控、增殖以及凋亡等生理过程中扮演着重要角色,与肿瘤的发生发展紧密相关。研究^[19]显示,SCU可有效抑制CRC细胞增殖活性,加速凋亡进程,使RAGE蛋白表达量减少且稳定性降低,促使RAGE蛋白泛素化修饰程度提高;RAGE基因高表达可抵消SCU对细胞凋亡的调控作用,CDC4蛋白过表达不仅可有效抑制CRC细胞增殖活性,还可诱导SW480、T84细胞凋亡,而RAGE水平上调会减弱上述作用;SCU可增加CDC4和RAGE的结合,通过CDC4介导的RAGE泛素化抑制CRC的发展。

SCU纳米颗粒通过调节氧化应激及铁死亡实现对CRC的治疗作用。在CRC中,铁死亡涉及铁依赖的脂质过氧化,会导致ROS累积与细胞死亡。研究^[20]表明,SCU纳米颗粒可通过上调MDA、下调SOD含量调节氧化应激,调节铁死亡通路,抑制肿瘤细胞生长,起到治疗CRC的效果。

SCU通过靶向ephrinB2抑制CRC。ephrinB2家族隶属受体酪氨酸激酶亚家族Eph的配体,是目前已知规模最大的生长因子受体家族之一,其中ephrinB2基因对血管新生进程具有发挥关键调控作用,为血管生成的核心驱动基因之一。研究^[21]证实,SCU可通过靶向ephrinB2抑制结直肠癌的生长、转移及血管生成。

2.6 胃癌

SCU可通过调控张力蛋白同系物(PTEN)/PI3K/AKT轴发挥对胃癌(gastric cancer,GC)的抑制作用。PTEN/PI3K/AKT轴通过调控细胞增殖、存活、代谢和迁移等过程维持稳态,其异常激活或抑制与GC密切相关。研究^[22]表明,SCU通过调节信号PTEN/PI3K/

AKT轴,上调PTEN蛋白表达,抑制PI3K磷酸化从而阻断AKT活化,SCU能够剂量依赖性地抑制GC细胞的增殖,促进细胞凋亡,SCU还能抑制GC肿瘤细胞的生长,最终起到抑制GC进展的作用。

SCU可通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路对GC产生调控作用。Wnt/ β -catenin信号通路是一条高度保守的发育调控通路,与细胞的增殖、分化、死亡和凋亡密切相关。已有研究^[23]表明,Wnt在胃癌细胞中高表达,抑制Wnt/ β -catenin通路可以有效抑制胃癌细胞的生长。

3 小 结

SCU通过抗炎、抗氧化、改善肠道微循环以及促使肿瘤细胞凋亡等药理作用,为胃肠道疾病的诊治赋予新的治疗方法。不过,当下研究尚处于临床前阶段,仍要依靠大样本随机双盲对照实验和长期毒性试验加以证实。展望未来,SCU凭借其独特的化学结构和广泛的药理功能,在胃肠道疾病治疗领域的潜力值得进一步深挖。后续研究应进一步加深SCU对胃肠道疾病的作用与机理的探究,并推动相关的临床实验开展,促使SCU走向临床应用,给胃肠道疾病患者提供更为安全、有效的治疗方案。

参考文献:

- [1] WANG Y, HUANG Y, CHASE ROBERT C, et al. Global burden of disease study collaborators. global burden of digestive diseases, 1990—2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(3):773
- [2] ZHU W, WINTER M G, BYNDLOSS M X, et al. Precision editing of the gut microbiota ameliorates colitis [J]. *Nature*, 2018, 553(7687):208
- [3] LIU T, SONG X, AN Y, et al. Lactobacillus rhamnosus GG colonization in early life ameliorates inflammaging of offspring by activating SIRT1/AMPK/PGC-1 α pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1):3328505
- [4] 吴军城, 赵立国, 张立文. 灯盏花乙素调节AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(1):36
- [5] CHEN D, WANG J, CAO J, et al. cAMP-PKA signaling pathway and anxiety: where do we go next? [J]. *Cell Signal*, 2024, 122:111311
- [6] LI Y, YAN M, ZHANG M, et al. Scutellarin alleviated ulcerative colitis through gut microbiota-mediated cAMP/PKA/NF- κ B pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 735:150837
- [7] 蔡艳青, 邱枫, 王巍. 康复新液联合艾司奥美拉唑治疗胃溃疡的疗效及对胃黏膜的修复作用 [J]. *临床合理用药*, 2024, 17(36):17
- [8] 王丽娟, 陈咏梅, 林宇, 等. 灯盏花素对吡哆美辛所致胃溃疡的保护作用 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 1999, 40(4):317
- [9] LIU F, GAO X, LI Z, et al. Protective effects of scutellarin on acute alcohol intestinal injury [J]. *Chem Biodivers*, 2022, 19(4):e202100856
- [10] LIU F, WANG Y, BELLO B K, et al. Protective effects of scutellarin on acute alcohol gastric injury [J]. *Biologia*, 2022, 77(9):2609
- [11] ZHU S, GUO Y, ZHANG X, et al. Pyruvate kinase M2 (PKM2) in cancer and cancer therapeutics [J]. *Cancer Lett*, 2021, 503:240
- [12] SUN W, GE Y, CUI J, et al. Scutellarin resensitizes oxaliplatin-resistant colorectal cancer cells to oxaliplatin treatment through inhibition of PKM2 [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 21:87
- [13] XIONG L L, DU R L, XUE L L, et al. Anti-colorectal cancer effects of scutellarin revealed by genomic and proteomic analysis [J]. *Chin Med*, 2020, 15(1):28
- [14] ZENG S, CHEN L, SUN Q, et al. Scutellarin ameliorates colitis-associated colorectal cancer by suppressing Wnt/ β -catenin signaling cascade [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 906:174253
- [15] ZENG S, TAN L, SUN Q, et al. Suppression of colitis-associated colorectal cancer by scutellarin through inhibiting Hedgehog signaling pathway activity [J]. *Phytomedicine*, 2022, 98:153972
- [16] LEI N, XIONG S H, TAN L, et al. Inhibition of scutellarin on differentiation of colonic cancer stem cells via Hedgehog signaling pathway [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2020, 45(7):1676
- [17] NIU P, LIU F, LEI F, et al. Breviscapine regulates the proliferation, migration, invasion, and apoptosis of colorectal cancer cells via the PI3K/AKT pathway [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):9674
- [18] YANG N, ZHAO Y, WANG Z, et al. Scutellarin suppresses growth and causes apoptosis of human colorectal cancer cells by regulating the p53 pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2):929
- [19] LI Y, WANG J, ZHONG S, et al. Scutellarein inhibits the development of colon cancer via CDC4-mediated RAGE ubiquitination [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(4):1059
- [20] LI Y, YUE C, LIAO Y, et al. Scutellarin nanoparticles inhibit colon cancer by regulating ferroptosis [J]. *Pharmacogn Mag*, 2025, 21(4):1510
- [21] ZHU P T, MAO M, LIU Z G, et al. Scutellarin suppresses human colorectal cancer metastasis and angiogenesis by targeting ephrin2 [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(11):5094
- [22] LI F, WANG S, NIU M. Scutellarin inhibits the growth and EMT of gastric cancer cells through regulating PTEN/PI3K pathway [J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(6):780
- [23] WANG Z, LIU X, CHEN W, et al. Scutellarin suppressed proliferation and induced apoptosis in gastric cancer via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Curr Pharm Des*, 2023, 29(5):368

(收稿日期:2025-08-03)

《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40卷 第1期 (总第199期)

2026年2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：XXXYXB@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 : XXXYXB@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