

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research槲皮素调控 JAK2 – STAT3 信号通路对压力性
尿失禁模型大鼠盆底功能恢复的影响及作用机制**The effect and mechanism of quercetin on the recovery of pelvic floor function in a rat model of stress urinary incontinence based on the JAK2 – STAT3 signaling pathway**陈 嫣^{1,2}, 杨 晨^{1,2}, 叶利群^{1,2}(1. 宁波市中医院 & 浙江中医药大学附属宁波市
中医院 妇二科, 浙江, 宁波 315010; 2. 浙江中
医药大学 宁波临床医学院, 浙江, 宁波 315010)CHEN Yan^{1,2}, YANG Chen^{1,2},
YE Li – qun^{1,2}(1. Department of Second Gynecology,
Ningbo Hospital of Traditional Chinese
Medicine & Ningbo Hospital of
Traditional Chinese Medicine Affiliated to
Zhejiang Chinese Medical University,
Ningbo 315010, Zhejiang Province,
China; 2. College of Ningbo Clinical
Medical, Zhejiang Chinese Medical
University, Ningbo 315010, Zhejiang
Province, China)**基金项目:**国家中医药管理局科技司 – 浙江
省中医药管理局共建项目(编号:
GZY – ZJ – KJ – Z3090); 宁波市公益
类科技计划项目(编号:
20211JCGY020397)**作者简介:**陈嫣(1983 –)女,副主任中医师,主
要从事中医妇科相关研究**通信作者:**叶利群,主任中医师,硕士
MP:13609905058
E – mail: eix292@163. com

摘要:目的 探究槲皮素调控 Janus 激酶 2 (JAK2) – 信号转导子和转录激活子 3 (STAT3) 通路对压力性尿失禁 (SUI) 模型大鼠盆底功能恢复的影响及机制。
方法 选取 SD 雌性大鼠,按照每组 12 只的标准分为对照 (NC) 组、SUI 组、低、中、高剂量槲皮素 (L、M、H – 槲皮素) 组、H – 槲皮素 + JAK2 – STAT3 激活剂 R08191 (H – 槲皮素 + R08191) 组,各给药组连续 5 周每日根据剂量给药。之后检测大鼠尿动力学、膀胱内压、盆底功能相关指标及盆底肌肉表面电信号; ELISA 及 DCFH – DA 荧光探针检测氧化应激指标; HE 染色观察尿道组织病理变化; Western blot 检测蛋白表达。
结果 SUI 组大鼠尿道组织细胞及细胞核密度降低,胞体萎缩且排列失序,着色不均,肌束间隙增宽、肌层变薄,可见细胞内空泡形成; SUI 组较 NC 组漏尿点压力、最大容积、腹压漏尿点压力、排尿时间间隔、排尿效率、阴道收缩压、阴道静息压、I 类、II 类盆底肌纤维电位、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH – Px) 降低,残余尿量、排尿量、膀胱颈活动度、尿道旋转角度、丙二醛 (MDA)、活性氧 (ROS) 荧光强度、p – JAK2/JAK2、p – STAT3/STAT3 升高 ($P < 0.05$); L、M、H – 槲皮素组较 SUI 组漏尿点压力、最大容积、腹压漏尿点压力、排尿时间间隔、排尿效率、阴道收缩压、阴道静息压、I 类、II 类盆底肌纤维电位、SOD、GSH – Px 升高,残余尿量、排尿量、膀胱颈活动度、尿道旋转角度、MDA、ROS 荧光强度、p – JAK2/JAK2、p – STAT3/STAT3 降低 ($P < 0.05$); H – 槲皮素 + R08191 组较 H – 槲皮素组漏尿点压力、最大容积、腹压漏尿点压力、排尿时间间隔、排尿效率、阴道收缩压、阴道静息压、I 类、II 类盆底肌纤维电位、SOD、GSH – Px 降低,残余尿量、排尿量、膀胱颈活动度、尿道旋转角度、MDA、ROS 荧光强度、p – JAK2/JAK2、p – STAT3/STAT3 升高 ($P < 0.05$)。
结论 槲皮素可能通过抑制 JAK2 – STAT3 通路,恢复 SUI 大鼠盆底功能。

关键词:槲皮素; JAK2 – STAT3 通路; 压力性尿失禁; 盆底功能**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.02.010**中图分类号:**R932; R965.2 **文献标志码:**A**文章编号:**1001-6821(2026)02-0211-08

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of quercetin on the recovery of pelvic floor function in a rat model of stress urinary incontinence (SUI) by regulating the Janus kinase 2 (JAK2) – signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway.

Methods Female SD rats were selected and assigned into the control (NC) group, SUI group, low –, medium –, and high – dose quercetin (L, M, H – quercetin) groups, and H – quercetin + JAK2 – STAT3 activator R08191 (H – quercetin + R08191) group according to the

criteria of 12 rats in each group. Each administration group was administered daily according to the dose, for 5 consecutive weeks. Subsequently, the urodynamics, intravesical pressure, pelvic floor function – related parameters of rats and the surface electrical signals of pelvic floor muscles were detected. The oxidative stress indexes were detected by ELISA and DCFH – DA fluorescent probe. HE staining was used to observe the pathological changes of urethral tissue. Moreover, protein expression was detected by Western blot. **Results** In the SUI group, the density of cells and cell nuclei in the rat urethral tissue decreased, the cells atrophied and were arranged in a disordered manner with uneven staining, the muscular layer became thinner, the interstitial spaces widened, and intracellular vacuolation was observed. The urinary leakage point pressure, maximum volume, abdominal pressure, urinary leakage point pressure when abdominal pressing, urination time interval, urination efficiency, vaginal systolic pressure, vaginal resting pressure, type I and type II pelvic floor muscle fiber potentials, supeioxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH – Px) in the SUI group were lower than those in the NC group, while the residual urine volume, urine output, bladder neck range of motion, urethral rotation angle, malondialdehyde (MDA), reactive oxygen species (ROS) fluorescence intensities, p – JAK2/JAK2, and p – STAT3/STAT3 were higher ($P < 0.05$). The urinary leakage point pressure, maximum volume, abdominal pressure, urinary leakage point pressure when abdominal pressing, urination time interval, urination efficiency, vaginal systolic pressure, vaginal resting pressure, type I and type II pelvic floor muscle fiber potentials, SOD and GSH – Px in the L, M, and H – quercetin groups were higher than those in the SUI group, while the residual urine volume, urine output, bladder neck range of motion, urethral rotation angle, MDA, ROS fluorescence intensities, p – JAK2/JAK2, and p – STAT3/STAT3 were lower ($P < 0.05$). The urinary leakage point pressure, maximum volume, abdominal pressure, urinary leakage point pressure when abdominal pressing, urination time interval, urination efficiency, vaginal systolic pressure, vaginal resting pressure, type I and type II pelvic floor muscle fiber potentials, SOD and GSH – Px in the H – quercetin + R08191 group were lower than those in the H – quercetin group, while the residual urine volume, urine output, bladder neck range of motion, urethral rotation angle, MDA, ROS fluorescence intensities, p – JAK2/JAK2, and p – STAT3/STAT3 were higher ($P < 0.05$). **Conclusion** Quercetin may restore pelvic floor function in SUI rats by inhibiting the JAK2 – STAT3 pathway.

Key words: quercetin; JAK2 – STAT3 pathway; stress urinary incontinence; pelvic floor function

压力性尿失禁(SUI)是女性群体中常见的盆底功能障碍性疾病,主要表现为腹压骤增时尿液不自主漏出^[1]。其主要诱因包括分娩、肥胖等,这些因素会造成盆底支撑结构松弛,使尿道和膀胱的解剖位置发生移位,进而使机体在腹压升高时不能控制尿液排泄,进而引发尿失禁^[2]。目前SUI的常见治疗方法包括药物干预、盆底肌肉训练、生物反馈治疗等,虽能缓解患者尿失禁症状,却存在高复发率及副作用大等弊端^[3-4]。因此,寻找有效治疗药物至关重要。槲皮素属于黄酮醇类化合物,广泛存在于各类药用植物体内,具有抗炎、抗氧化等多重药理功效^[5]。已有文献报道,槲皮素对AGEs诱导的子宫骶韧带脱垂来源成纤维细胞凋亡具有显著拮抗作用,可能发挥保护盆底支撑结构的作用^[6]。Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2) – 信号转导子和转录激活子3(signal – transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路在机体内扮演着调控细胞增殖、凋亡的关键角色,并起到

缓解炎症的效果^[7]。已有研究表明,在盆腔器官脱垂的病变机制中,睫状神经营养因子可通过激活JAK2 – STAT3通路,调控胶原蛋白合成与代谢,进而参与盆腔器官脱垂发生发展^[8]。但槲皮素能否借助JAK2 – STAT3通路的调控作用来实现SUI大鼠盆底功能的恢复,目前尚无定论。基于这一研究空白,本研究旨在探究槲皮素对SUI大鼠盆底功能的恢复作用,并阐明其与JAK2 – STAT3通路的关系。

材料与方法

1 材料

动物 SPF级SD雌性大鼠2只鼠龄9 – 10周,体重210 – 270 g,购自浙江维通利华实验动物技术有限公司,生产许可证号:SCXK(浙)2024 – 0001,动物使用许可证号:SYXK(浙)2024 – 0004,本研究经浙江药科职业大学实验动物伦理委员会批准(伦理审批

号:ZYLL202312001)。

药品与试剂 槲皮素,批号 BIO-0370,规格:100 mg,纯度:98.9%,购自上海瓦兰生物科技有限公司;JAK2/STAT3 激活剂 R08191,批号:20449-1 mg,规格:10 mg,纯度:98.4%,购自博奥派克生物;GSH-Px ELISA 试剂盒,批号:CD-108070-EA,购自武汉纯度生物科技有限公司;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA) ELISA 试剂盒(批号:YLK-EDS269、YLK-EDS268),均购自优利科(上海)生命科学有限公司;p-JAK2(批号:ab32101)、JAK2(批号:ab108596)、p-STAT3(批号:ab32143)、STAT3(批号:ab119352)、GAPDH(批号:ab9485)抗体,均购自英国Abcam公司。

仪器 HB-PME3 神经肌肉电刺激仪(苏州好博医疗电子有限公司产品);PHENIX USB 4 盆底康复治疗仪(法国杉山公司产品);Tanon 5200 Multi 凝胶成像系统(上海天能科技有限公司产品)。

2 实验方法

2.1 造模、分组与给药

所有大鼠于 SPF 级动物房内适应性饲养 1 周,饲养环境温度为 22-24℃,湿度为 50%-60%,采用 12 h 光暗循环照明,自由摄食饮水。适应性饲养结束后,按照每组 12 只的标准完成随机分组,分为 6 组,分别为对照(NC)组、SUI 组、低、中、高剂量槲皮素(L、M、H-槲皮素)组、H-槲皮素+JAK2-STAT3 激活剂 R08191(H-槲皮素+R08191)组。除 NC 组大鼠外,其余各组均参照文献^[9]建立大鼠 SUI 模型:大鼠经腹腔注射 1%戊巴比妥钠溶液(40 mg·kg⁻¹)麻醉后,排空膀胱尿液,行腹侧切口(1 cm)分离并切除双侧卵巢,随后缝合腹部。通过向阴道置入导尿管并向气囊内注入 3 mL 生理盐水扩张阴道,每次扩张持续 4 h,连续处理 14 d。末次扩张结束后,再次腹腔注射 1%戊巴比妥钠溶液(40 mg·kg⁻¹)麻醉大鼠,经手术彻底移除术区组织及双侧卵巢,缝合创口后行喷嚏试验验证:经尿道向排空膀胱内注入美兰溶液,通过刺激鼻腔诱发喷嚏,若观察到尿道口有蓝色液体流出,表明模型制备成功。NC 组大鼠未采取任何处理措施。建模成功 24 h 后启动给药方案,L、M、H-槲皮素组每日灌胃 12.5、25、50 mg·kg⁻¹的槲皮素^[10],连续 5 周;H-槲皮素+R08191 组每日灌胃 50 mg·kg⁻¹的槲皮素+21 mg·kg⁻¹ R08191^[11],连续 5 周;而 NC 组与 SUI 组均每日灌胃等量生理盐水。

2.2 检测大鼠尿动力学指标

药物干预完成后,麻醉大鼠并排空膀胱,以

0.2 mL·min⁻¹恒速灌注生理盐水,先后进行两次测定:首次测定时,于尿道口渗出第一滴尿液时记录膀胱漏尿点压力和膀胱最大容积。排空后再次同速(0.2 mL·min⁻¹)灌注,配合腹部按压,于尿液流出时记录腹压漏尿点压力,并同步记录排尿时间间隔。

2.3 检测大鼠膀胱内压指标

检测膀胱内压指标时,连接三通管并配置 3 条管路:经左侧静脉置入的 1 号通道用于膀胱固定;2 号通道与压力监测器相连以持续监测膀胱压;3 号通道负责灌注生理盐水刺激膀胱收缩,收集尿液后计算排尿量、残余尿量及排尿效率。

2.4 检测大鼠盆底功能相关指标

膀胱内压指标检测完成后,经彩色多普勒超声诊断仪测定大鼠膀胱颈活动度和尿道旋转角度;并借助神经肌肉电刺激仪测定大鼠阴道收缩压和静息压。

2.5 检测大鼠盆底肌肉表面电信号

盆底功能相关指标检测完成后,用盆底康复治疗仪检测大鼠盆底肌肉表面电信号,包括 I 类及 II 类盆底肌纤维电位指标。

2.6 检测大鼠氧化应激指标

盆底肌肉表面电信号检测完成后,取大鼠尿道组织(均分为 3 份),份 1 保存于 -80℃ 冰箱,用于 Western blot 检测;份 2 于 4% 多聚甲醛中固定,用于 HE 染色;取份 3 尿道组织,加入预冷生理盐水(组织质量:体积=1:9),备成 10% 组织匀浆,4℃ 下 3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min,小心吸取上清。取部分上清经 ELISA 试剂盒检测 SOD、GSH-Px、MDA 水平,简要步骤如下:设标准孔和样品孔,分别加入不同浓度标准品或待测上清 50 μL,每孔加入抗体 100 μL,37℃ 孵育 60 min;洗板 5 次后每孔加底物液 A、B 各 50 μL,37℃ 避光孵育 15 min;加终止液 50 μL 终止反应,450 nm 波长处测定 OD 值,根据标准曲线计算 SOD、GSH-Px、MDA 水平。剩余上清经 BCA 定量后,调整蛋白浓度至 1 mg·mL⁻¹,取 100 μL 置于 96 孔板,并添加 2 mmol·L⁻¹ DCFH-DA 染液 5 μL,室温反应 30 min,观察并计算 ROS 荧光强度。

2.7 检测大鼠尿道组织病理变化

取固定的尿道组织,经石蜡包埋后制成切片,行 HE 染色,观察尿道组织病理变化。

2.8 检测大鼠蛋白表达

取冰箱保存的尿道组织,剪碎裂解后取蛋白并定量,取 30 μg 总蛋白上样,进行 SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白,随后将蛋白转至 PVDF 膜、封闭,4℃ 加一

抗 p-JAK2 (1:1 000)、JAK2 (1:1 000)、p-STAT3 (1:1 000)、STAT3 (1:1 000)、GAPDH (1:2 000) 过夜反应;后加 HRP 标记的 IgG 二抗,常温反应 2 h,ECL 显影,Image J 分析条带灰度。

2.9 统计学分析

数据用 GraphPad Prism 9.0 分析,表示,多组比较用 one-way ANOVA 检验,两两比较用 SNK-q 检验。

结 果

1 槲皮素对大鼠尿动力学指标的影响

如表 1 所示,与 NC 组相比,SUI 组漏尿点压力、最大容积、腹压漏尿点压力、排尿时间间隔降低 ($P<0.05$);与 SUI 组相比,L、M、H-槲皮素组漏尿点压力、最大容积、腹压漏尿点压力、排尿时间间隔升高 ($P<0.05$);与 H-槲皮素组相比,H-槲皮素+RO8191 组漏尿点压力、最大容积、腹压漏尿点压力、排尿时间间隔降低 ($P<0.05$)。以上结果表明,槲皮素可缓解大鼠尿失禁症状。

2 槲皮素对大鼠膀胱内压指标的影响

如表 2 所示,与 NC 组相比,SUI 组残余尿量、排尿量升高,排尿效率降低 ($P<0.05$);与 SUI 组相比,

L、M、H-槲皮素组残余尿量、排尿量降低,排尿效率升高 ($P<0.05$);与 H-槲皮素组相比,H-槲皮素+RO8191 组残余尿量、排尿量升高,排尿效率降低 ($P<0.05$)。以上结果表明,槲皮素可提升膀胱排尿效率。

3 槲皮素对大鼠盆底功能相关指标的影响

如表 3 所示,与 NC 组相比,SUI 组膀胱颈活动度、尿道旋转角度升高,阴道收缩压、阴道静息压降低 ($P<0.05$);与 SUI 组相比,L、M、H-槲皮素组膀胱颈活动度、尿道旋转角度降低,阴道收缩压、阴道静息压升高 ($P<0.05$);与 H-槲皮素组相比,H-槲皮素+RO8191 组膀胱颈活动度、尿道旋转角度升高,阴道收缩压、阴道静息压降低 ($P<0.05$)。以上结果表明,槲皮素可改善盆底支撑与控尿功能。

4 槲皮素对大鼠盆底肌肉表面电信号的影响

如表 4 所示,SUI 组较 NC 组 I 类、II 类盆底肌纤维电位降低 ($P<0.05$);L、M、H-槲皮素组较 SUI 组 I 类、II 类盆底肌纤维电位升高 ($P<0.05$);H-槲皮素+RO8191 组较 H-槲皮素组 I 类、II 类盆底肌纤维电位降低 ($P<0.05$)。以上结果表明,槲皮素可增强盆底肌电活动能力。

表 1 槲皮素对大鼠尿动力学指标的影响($\bar{x}\pm s,n=12$)

Table 1 Effects of quercetin on urodynamic parameters in rats($\bar{x}\pm s,n=12$)

group	leak point pressure (mmHg)	maximum capacity (mL)	abdominal leak point pressure (mmHg)	urination interval (s)
NC group	41.36±4.16	7.21±0.74	37.55±3.78	395.26±40.12
SUI group	12.08±3.47 ^a	1.56±0.57 ^a	10.34±2.98 ^a	123.45±33.66 ^a
L-quercetin group	18.43±3.66 ^b	2.91±0.65 ^b	15.78±3.31 ^b	216.57±36.20 ^b
M-quercetin group	26.15±3.72 ^{bc}	4.67±0.69 ^{bc}	26.11±3.52 ^{bc}	296.10±37.14 ^{bc}
H-quercetin group	38.77±3.97 ^{bcd}	6.95±0.72 ^{bcd}	36.04±3.65 ^{bcd}	364.21±38.79 ^{bcd}
H-quercetin+RO8191 group	15.29±3.51 ^e	2.15±0.59 ^e	13.20±3.16 ^e	179.64±35.71 ^e

注:与 NC 组比较,^a $P<0.05$;与 SUI 组比较,^b $P<0.05$;与 L-槲皮素组比较,^c $P<0.05$,与 M-槲皮素比较,^d $P<0.05$,与 H-槲皮素比较,^e $P<0.05$ 。

Note:^a $P<0.05$ compared with NC group; ^b $P<0.05$ compared with SUI group; ^c $P<0.05$ compared with L-quercetin group; ^d $P<0.05$ compared with M-quercetin group; ^e $P<0.05$ compared with H-quercetin group.

表 2 槲皮素对大鼠膀胱内压指标的影响($\bar{x}\pm s,n=12$)

Table 2 Effects of quercetin on intravesical pressure parameters in rats($\bar{x}\pm s,n=12$)

group	residual urine volume(mL/d)	urine output(mL/d)	urination efficiency(%)
NC group	0.98±0.26	49.63±10.77	90.03±9.11
SUI group	3.52±0.37 ^a	137.25±13.92 ^a	32.06±7.36 ^a
L-quercetin group	2.91±0.31 ^b	113.78±13.22 ^b	46.51±8.14 ^b
M-quercetin group	2.26±0.29 ^{bc}	76.31±11.14 ^{bc}	70.32±8.53 ^{bc}
H-quercetin group	1.37±0.27 ^{bcd}	54.19±10.95 ^{bcd}	86.50±8.78 ^{bcd}
H-quercetin+RO8191 group	3.32±0.34 ^e	123.64±13.75 ^e	40.08±7.93 ^e

注:与 NC 组比较,^a $P<0.05$;与 SUI 组比较,^b $P<0.05$;与 L-槲皮素组比较,^c $P<0.05$,与 M-槲皮素比较,^d $P<0.05$,与 H-槲皮素比较,^e $P<0.05$ 。

Note:^a $P<0.05$ compared with NC group; ^b $P<0.05$ compared with SUI group; ^c $P<0.05$ compared with L-quercetin group; ^d $P<0.05$ compared with M-quercetin group; ^e $P<0.05$ compared with H-quercetin group.

表3 槲皮素对大鼠盆底功能相关指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 3 Effects of quercetin on pelvic floor function-related parameters in rats($\bar{x} \pm s, n = 12$)

group	bladder neck mobility (cm)	urethral rotation angle($^{\circ}$)	vaginal contraction pressure (cmH ₂ O)	vaginal resting pressure (cmH ₂ O)
NC group	0.67 $\pm$ 0.08	32.06 $\pm$ 4.51	59.30 $\pm$ 5.61	57.16 $\pm$ 5.81
SUI group	1.45 $\pm$ 0.15 ^a	51.23 $\pm$ 5.22 ^a	33.12 $\pm$ 4.30 ^a	30.22 $\pm$ 3.28 ^a
L-quercetin group	1.21 $\pm$ 0.13 ^b	46.62 $\pm$ 5.03 ^b	39.08 $\pm$ 5.08 ^b	37.15 $\pm$ 5.53 ^b
M-quercetin group	0.98 $\pm$ 0.11 ^{bc}	40.17 $\pm$ 4.85 ^{bc}	47.23 $\pm$ 5.33 ^{bc}	44.98 $\pm$ 5.60 ^{bc}
H-quercetin group	0.72 $\pm$ 0.10 ^{bcd}	34.25 $\pm$ 4.66 ^{bcd}	56.92 $\pm$ 5.52 ^{bcd}	56.72 $\pm$ 5.74 ^{bcd}
H-quercetin + R08191 group	1.33 $\pm$ 0.14 ^c	48.16 $\pm$ 5.14 ^c	35.72 $\pm$ 4.63 ^c	34.29 $\pm$ 5.41 ^c

注:与 NC 组比较,^a $P < 0.05$;与 SUI 组比较,^b $P < 0.05$;与 L-槲皮素组比较,^c $P < 0.05$,与 M-槲皮素比较,^d $P < 0.05$,与 H-槲皮素比较,^e $P < 0.05$ 。

Note: ^a $P < 0.05$ compared with NC group; ^b $P < 0.05$ compared with SUI group; ^c $P < 0.05$ compared with L-quercetin group; ^d $P < 0.05$ compared with M-quercetin group; ^e $P < 0.05$ compared with H-quercetin group.

表4 槲皮素对大鼠盆底肌肉表面电信号的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 4 Effects of quercetin on surface electrical signals of pelvic floor muscles in rats($\bar{x} \pm s, n = 12$)

group	type I pelvic floor muscle fiber potential (mV)	type II pelvic floor muscle fiber potential (mV)
NC group	18.56 $\pm$ 1.90	21.68 $\pm$ 2.20
SUI group	7.65 $\pm$ 1.10 ^a	9.11 $\pm$ 1.36 ^a
L-quercetin group	10.33 $\pm$ 1.37 ^b	12.07 $\pm$ 1.55 ^b
M-quercetin group	13.82 $\pm$ 1.65 ^{bc}	15.34 $\pm$ 1.87 ^{bc}
H-quercetin group	17.67 $\pm$ 1.84 ^{bcd}	19.55 $\pm$ 2.03 ^{bcd}
H-quercetin + R08191 group	9.02 $\pm$ 1.23 ^c	11.66 $\pm$ 1.46 ^c

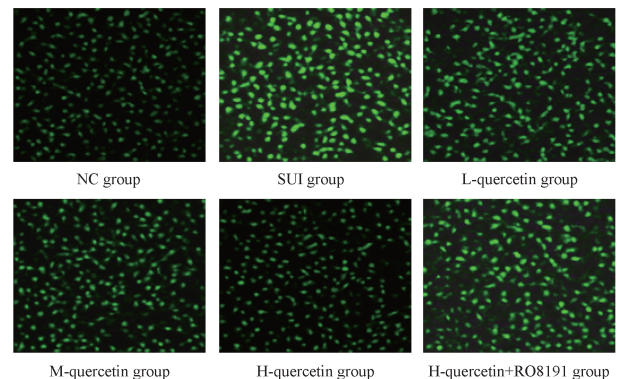
注:与 NC 组比较,^a $P < 0.05$;与 SUI 组比较,^b $P < 0.05$;与 L-槲皮素组比较,^c $P < 0.05$,与 M-槲皮素比较,^d $P < 0.05$,与 H-槲皮素比较,^e $P < 0.05$ 。

Note: ^a $P < 0.05$ compared with NC group; ^b $P < 0.05$ compared with SUI group; ^c $P < 0.05$ compared with L-quercetin group; ^d $P < 0.05$ compared with M-quercetin group; ^e $P < 0.05$ compared with H-quercetin group.

5 槲皮素对大鼠氧化应激指标的影响

如图1和表5所示,SUI组较NC组SOD、GSH-Px

降低,MDA、ROS荧光强度升高($P < 0.05$);L、M、H-槲皮素组较SUI组SOD、GSH-Px升高,MDA、ROS荧光强度降低($P < 0.05$);H-槲皮素+R08191组较H-槲皮素组SOD、GSH-Px降低,MDA、ROS荧光强度升高($P < 0.05$)。以上结果表明,槲皮素可缓解氧化应激损伤。

图1 槲皮素影响ROS水平(DCFH-DA荧光探针 $\times 100$)Figure 1 Effect of Quercetin on ROS Level(DCFH-DA fluorescence probe $\times 100$)表5 槲皮素对大鼠氧化应激指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 5 Effects of quercetin on oxidative stress indexes in rats($\bar{x} \pm s, n = 12$)

group	SOD (U/mg)	GSH-Px (U/mg)	MDA (nmol/mg)	ROS fluorescence intensity (a. u)
NC group	85.26 $\pm$ 8.63	45.32 $\pm$ 4.58	1.12 $\pm$ 0.33	7.82 $\pm$ 3.27
SUI group	42.31 $\pm$ 7.71 ^a	18.66 $\pm$ 3.98 ^a	4.77 $\pm$ 0.50 ^a	43.60 $\pm$ 4.42 ^a
L-quercetin group	58.66 $\pm$ 7.99 ^b	29.81 $\pm$ 4.16 ^b	3.26 $\pm$ 0.43 ^b	29.51 $\pm$ 4.01 ^b
M-quercetin group	71.05 $\pm$ 8.25 ^{bc}	36.75 $\pm$ 4.32 ^{bc}	2.18 $\pm$ 0.41 ^{bc}	17.66 $\pm$ 3.85 ^{bc}
H-quercetin group	83.14 $\pm$ 8.41 ^{bcd}	43.60 $\pm$ 4.41 ^{bcd}	1.34 $\pm$ 0.38 ^{bcd}	9.53 $\pm$ 3.72 ^{bcd}
H-quercetin + R08191 group	50.43 $\pm$ 7.86 ^c	24.50 $\pm$ 4.07 ^c	4.13 $\pm$ 0.47 ^c	34.55 $\pm$ 4.16 ^c

注:与 NC 组比较,^a $P < 0.05$;与 SUI 组比较,^b $P < 0.05$;与 L-槲皮素组比较,^c $P < 0.05$,与 M-槲皮素比较,^d $P < 0.05$,与 H-槲皮素比较,^e $P < 0.05$ 。

Note: ^a $P < 0.05$ compared with NC group; ^b $P < 0.05$ compared with SUI group; ^c $P < 0.05$ compared with L-quercetin group; ^d $P < 0.05$ compared with M-quercetin group; ^e $P < 0.05$ compared with H-quercetin group.

6 槲皮素对大鼠尿道组织病理变化的影响

如图 2 所示,NC 组大鼠括约肌细胞形态完好,组织结构正常;SUI 组大鼠尿道组织细胞及细胞核密度降低,胞体萎缩且排列失序,着色不均,肌束间间隙增宽、肌层变薄,可见细胞内空泡形成;L、M、H-槲皮素组尿道组织损伤程度较 SUI 组有所改善;H-槲皮素 + RO8191 组尿道组织损伤程度较 H-槲皮素组有所增加。以上结果表明,槲皮素可改善大鼠尿道组织病理变化。

7 槲皮素对大鼠蛋白表达的影响

如图 3 和表 6 所示,SUI 组较 NC 组 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 升高($P < 0.05$);L、M、H-槲皮素组较 SUI 组 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 降低($P < 0.05$);H-槲皮素 + RO8191 组较 H-槲皮素组 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 升高($P < 0.05$)。以上结果表明,槲皮素可调控 JAK2-STAT3 通路。

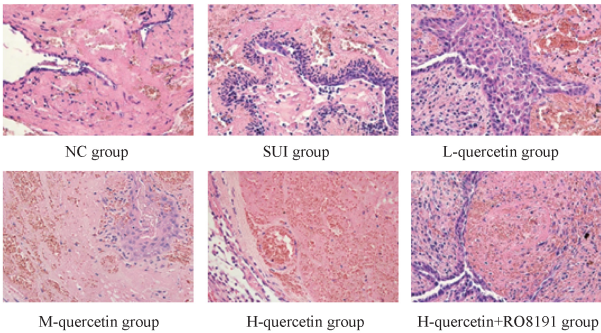


图 2 槲皮素影响尿道组织病理变化(HE 染色, $\times 100$)
Figure 2 Quercetin affects pathological changes of urethral tissue (HE staining, $\times 100$)

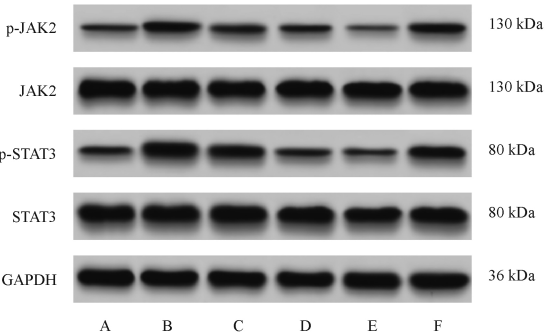


图 3 Western blot 检测 p-JAK2、JAK2、p-STAT3、STAT3 蛋白表达
Figure 3 Western blot detection of the protein expressions of p-JAK2, JAK2, p-STAT3, STAT3
注: A: NC 组; B: SUI 组; C: L-槲皮素组; D: M-槲皮素组; E: H-槲皮素组; F: H-槲皮素 + RO8191 组
Note: A: NC group; B: SUI group; C: L-quercetin group; D: M-quercetin group; E: H-quercetin group; F: H-quercetin + RO8191 group

表 6 槲皮素对大鼠蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 6 Effects of quercetin on protein expression in rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

group	p-JAK2/JAK2	p-STAT3/STAT3
NC group	0.24 $\pm$ 0.03	0.44 $\pm$ 0.05
SUI group	0.72 $\pm$ 0.08 ^a	0.90 $\pm$ 0.10 ^a
L-quercetin group	0.59 $\pm$ 0.06 ^b	0.78 $\pm$ 0.08 ^b
M-quercetin group	0.43 $\pm$ 0.05 ^{bc}	0.65 $\pm$ 0.07 ^{bc}
H-quercetin group	0.28 $\pm$ 0.04 ^{bed}	0.50 $\pm$ 0.06 ^{bed}
H-quercetin + RO8191 group	0.66 $\pm$ 0.07 ^c	0.82 $\pm$ 0.09 ^c

注:与 NC 组比较,^a $P < 0.05$;与 SUI 组比较,^b $P < 0.05$;与 L-槲皮素组比较,^c $P < 0.05$,与 M-槲皮素比较,^d $P < 0.05$,与 H-槲皮素比较,^e $P < 0.05$ 。

Note: ^a $P < 0.05$ compared with NC group; ^b $P < 0.05$ compared with SUI group; ^c $P < 0.05$ compared with L-quercetin group; ^d $P < 0.05$ compared with M-quercetin group; ^e $P < 0.05$ compared with H-quercetin group.

讨 论

SUI 是因尿道控尿“开门-阀门”机制失控引发的功能性异常病症^[12]。相关研究数据显示,老年女性与产褥期女性是 SUI 的高发人群;受医疗条件、认知观念等因素影响,中国 SUI 临床发病率低于欧美等国家,但在二胎政策落地及人口老龄化加剧的双重背景下,SUI 发病率正逐年上升^[13]。统计数据显示,26.7% 的中国女性受尿失禁问题困扰,而 SUI 为主要类型,占比高达 18.9%,且发病率与年龄呈正相关^[14]。因此,积极发掘安全性高、疗效确切的潜在治疗药物,具有十分重要的临床价值。

作为一种有效抗氧化剂,槲皮素广泛分布于多种植物和水果中,能够对多种毒物引发的组织损伤发挥保护效应^[15]。已有报道称,槲皮素可通过靶向阻断 MMPs 活性,维持组织内胶原蛋白的正常含量,从而改善皮肤弹性并减轻老化^[16]。Hadi 等^[17]研究显示,槲皮素能调控阴道组织中 I/III 型胶原与弹性蛋白表达,进而缓解更年期女性阴道萎缩症状。膀胱最大容积被广泛用作衡量膀胱储尿潜能的重要指标,其降低可视为神经源性膀胱功能障碍或膀胱过度活动的指征。同时,尿控能力及盆底肌功能的减弱可通过腹压漏尿点压力和漏尿点压力降低来反映,二者数值降低提示盆底肌功能减退,可能引发 SUI^[18]。膀胱排尿量是评估膀胱排尿功能的核心量化指标之一,其数值异常升高通常提示机体可能存在膀胱过度活动、尿浓缩功能障碍等;

而低排尿效率伴随残余尿量增加,常被证实与膀胱收缩功能不足、盆底支撑结构异常等干扰膀胱正常生理功能的疾病密切相关^[19]。盆底组织的强度与弹性依赖于胶原及其他蛋白质成分维持,而细胞遭受氧化应激损伤后,盆底支持结构的完整性会遭到破坏,提高尿失禁发生概率^[20]。SOD 是机体重要的抗氧化防御酶,可率先启动抗氧化应激反应,在抗氧化系统中作用关键^[21]。过氧化氢等有害物质可被核心抗氧化酶 GSH - Px 催化,与还原型谷胱甘肽发生反应,将其降解为无毒物质,保护细胞免受氧化损伤的侵害^[22]。ROS 是触发细胞氧化应激反应的关键介质,ROS 过量蓄积时会对细胞膜发起攻击;而 MDA 是细胞膜被 ROS 氧化后的产物,该指标是细胞膜发生氧化损伤的直接生物学标志;SOD 与 GSH - Px 可协同清除过量 ROS,维持细胞抗氧化稳态^[23]。本研究观察到,SUI 大鼠尿道组织细胞及细胞核密度降低,胞体萎缩且排列失序,着色不均,肌束间隙增宽、肌层变薄,可见细胞内空泡形成;相关功能指标检测发现,漏尿点压力、最大容积、腹压漏尿点压力、排尿时间间隔、排尿效率、阴道收缩压、阴道静息压、I 类、II 类盆底肌纤维电位、SOD、GSH - Px 降低,残余尿量、排尿量、膀胱颈活动度、尿道旋转角度、MDA、ROS 荧光强度升高,表明 SUI 大鼠盆底功能及尿道组织结构损伤,氧化应激增强,排尿异常。经槲皮素干预后,上述各项异常指标均得到改善,提示槲皮素可通过改善尿道病理损伤、增强盆底肌功能、减轻氧化应激损伤,实现对大鼠 SUI 的恢复作用。

JAK2 - STAT3 通路是一类兼具多重生物学效应的级联反应系统,其在生长激素的受体信号传导及多种细胞因子中具有不可替代作用,并在氧化应激类疾病中扮演着至关重要的角色^[24]。戚莹莹等^[25]研究显示,高强度聚焦超声可借助抑制 JAK2 - STAT3 通路,达到治疗子宫腺肌病的目的。本研究发现,SUI 大鼠体内 p - JAK2/JAK2、p - STAT3/STAT3 升高,槲皮素干预后,二者比值降低,提示槲皮素可抑制 JAK2 - STAT3 通路。采用槲皮素联合通路激活剂 RO8191 处理后,漏尿点压力、最大容积、腹压漏尿点压力、排尿时间间隔、排尿效率、阴道收缩压、阴道静息压、I 类、II 类盆底肌纤维电位、SOD、GSH - Px 降低,残余尿量、排尿量、膀胱颈活动度、尿道旋转角度、MDA、ROS 荧光强度、p - JAK2/JAK2、p - STAT3/STAT3 升高,表明 RO8191 可抵消槲皮素的改善效应,进而证实槲皮素是通过抑制 JAK2 - STAT3 通路,减

轻氧化应激损伤、恢复盆底组织功能,从而发挥对 SUI 模型大鼠盆底功能的恢复作用。

综上所述,槲皮素可能通过抑制 JAK2 - STAT3 通路,减轻氧化应激损伤,从而恢复 SUI 大鼠盆底功能。本研究通过激活剂联合干预证实了该通路的关键作用,为槲皮素治疗 SUI 提供了实验依据。但本研究未单独设立激活剂组以验证通路在 SUI 发病中的直接驱动作用,存在一定局限。后续研究将增设通路特异性激活剂与抑制剂,在细胞水平上明确其对盆底成纤维细胞胶原代谢、肌细胞功能及氧化应激的调控;并在动物水平上通过单独干预通路活性,评估其在 SUI 发病中的因果性贡献。同时,结合临床样本检测 SUI 患者盆底组织中 JAK2 - STAT3 通路活性及其与疾病严重程度的关联,将为基础研究提供更具转化意义的证据,推动槲皮素及其他靶向该通路的干预策略走向临床应用。

参考文献:

- [1] YANG X, WANG X, GAO Z, et al. The anatomical pathogenesis of stress urinary incontinence in women [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 59(1): 5—11.
- [2] SIDDLE N, VERSI E. Stress urinary incontinence and the forgotten female hormones [J]. *Int Urogynecol J*, 2022, 33(7): 1711—1716.
- [3] CLARK L, FITZGERALD B, NOBLE S, et al. Proper understanding of recurrent stress urinary incontinence treatment in women (PURSUIT): A randomised controlled trial of endoscopic and surgical treatment [J]. *Trials*, 2022, 23(1): 628—635.
- [4] KOTECHEA P, SAHAI A, MALDE S. Use of Duloxetine for Postprostatectomy Stress Urinary Incontinence: A Systematic Review [J]. *Eur Urol Focus*, 2021, 7(3): 618—628.
- [5] EZZATI M, YOUSEFI B, VELAEI K, et al. A review on anti - cancer properties of quercetin in breast cancer [J]. *Life Sciences*, 2020, 248(1): 117463—117472.
- [6] SIMA Y, LI J, XU L, et al. Quercetin antagonized advanced glycosylated end products induced apoptosis and functional inhibition of fibroblasts from the prolapsed uterosacral ligament [J]. *Drug Discov Ther*, 2024, 17(6): 415—427.
- [7] 龚翠兰, 杨仁义, 傅馨莹, 等. LncRNA - H19 靶向 miR - 145 - 5p 通过 JAK2/STAT3 调节大鼠脑血管平滑肌细胞增殖和迁移 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(3): 373—379.
- [8] XU Z, ZHU Q, YANG Y, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) contributes to pelvic organ prolapse by modulating collagen expression via the JAK2 - STAT3 pathway [J]. *J Mol Histol*, 2025, 56(2): 107—112.
- [9] 张凯敏, 李留霞, 袁新枝, 等. 西洋参总皂苷通过调控 TGF - β 1/CTGF 通路对压力性尿失禁大鼠尿道损伤及排尿功能的改善作用研究 [J]. *中医药信息*, 2022, 39(6): 22—27.

- [10] 张堃,吕向坤,焦艾丽,等. JAK2/STAT3 通路槲皮素对先兆流产大鼠的保胎作用及对激素水平的影响 [J]. 武警医学,2021,32(11):963—968.
- [11] 黎欢,张光伟,邹鑫,等. 山奈酚调节 JAK2/STAT3 信号通路对分泌性中耳炎大鼠炎症反应及听力损伤的影响 [J]. 中国免疫学杂志,2025,41(12):2862—2866.
- [12] CHEN F, ZHOU J, WU W, *et al.* Study on the therapeutic effect of floating needle therapy combined with pressing acupoint embedding for female stress urinary incontinence after childbirth: A randomized trial [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(7):7786—7793.
- [13] PANG H, LV J, XU T, *et al.* Incidence and risk factors of female urinary incontinence: A 4-year longitudinal study among 24 985 adult women in China [J]. *BJOG*, 2022, 129(4):580—589.
- [14] ZHU J, PANG H, WANG P, *et al.* Female urinary incontinence in China after 15 years' efforts: Results from large-scale nationwide surveys [J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2024, 69(20):3272—3282.
- [15] SOHN US, LEE SE, LEE SH, *et al.* The protective mechanism of quercetin-3-O- β -D-glucuronopyranoside (QGC) in H2O2-induced injury of feline esophageal epithelial cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(9):1324—1334.
- [16] AGHABABAEI F, HADIDI M. Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(7):1020—1026.
- [17] HADI T HS, HARDIANTO G, KURNIAWATI EM, *et al.* The Effects of Quercetin on the Expression of Collagen I, Collagen III and Elastin in Vaginal: An Experimental Animal Study [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2024, 51(10):217—223.
- [18] 王英,简燕琳,李成利. 阴道盆底重建术联合 TVT-O 治疗子宫脱垂疗效及对盆底功能、尿动力学影响 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(9):1873—1876, 1880.
- [19] 朱丹倩,何俊霞,朱金萍,等. 盆底磁刺激通过调节 Nrf2/ARE 通路对产后压力性尿失禁大鼠模型的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2025, 40(9):1665—1669.
- [20] JOHNSON EE, MAMOULAKIS C, STONIUTE A, *et al.* Conservative interventions for managing urinary incontinence after prostate surgery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 18(4):4799—4804.
- [21] 秦娜,黄林,董瑞,等. 虎杖苷减轻大鼠创伤性颅脑损伤后的肠损伤:基于激活 Sirt1 介导的 SOD2 和 HMGB1 去乙酰化抑制氧化应激和炎症反应 [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(1):93—100.
- [22] PEI J, PAN XY, WEI GH, *et al.* Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxiation [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14(1):1147414—1147421.
- [23] BRAGA A, CASTRONOVO F, CACCIA G, *et al.* Efficacy of 3 Tesla Functional Magnetic Stimulation for the Treatment of Female Urinary Incontinence [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(10):2805—2812.
- [24] PENG D, HE X, REN B, *et al.* JAK2/STAT3/HMGCS2 signaling aggravates mitochondrial dysfunction and oxidative stress in hyperuricemia-induced cardiac dysfunction [J]. *Mol Med*, 2025, 31(1):184—191.
- [25] 戚莹莹,何月明,明方华,等. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨高强度聚焦超声治疗子宫腺肌病机制的实验研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(20):3722—3729.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2025-12-14)

· 信息动态 ·

国家药监局药审中心关于发布《治疗慢性气道疾病的靶向炎症因子类生物制剂临床试验技术指导原则(试行)》的通告(2025年第51号)

按照国家药品监督管理局的部署,药审中心组织制定了《治疗慢性气道疾病的靶向炎症因子类生物制剂临床试验技术指导原则(试行)》。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》(药监综药管〔2020〕9号)要求,经国家药品监督管理局审查同意,现予发布,自2025-12-29起施行。

指导原则从研发策略及试验设计的基本原则、疾病背景、Ⅲ期临床试验的关键设计要素及临床试验中的其他关注点等几个方面进行了建议。

国家药品监督管理局药品审评中心
2025-12-29