

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research紫菀酮基于 ERK/NLRP3/IL-1 β 信号通路
对溃疡性结肠炎大鼠的作用及其机制研究Research of effects and mechanism of shionone on rats with ulcerative colitis
based on the ERK/NLRP3/IL-1 β signaling pathway孙晓虹¹, 张晓华², 苏清娜²,
史 历³

(1. 滨州医学院 烟台附属医院 药学部, 山东烟台 264100; 2. 青岛市中医医院/市海慈医院消化中心, 山东 青岛 266000; 3. 滨州医学院烟台附属医院 超声科, 山东 烟台 264100)

SUN Xiao-hong¹,
ZHANG Xiao-hua²,
SU Qing-na², Shi Li³

(1. Department of Pharmacy, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai 264100, Shandong Province, China; 2. Digestion Center, Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital/Haici Hospital, Qingdao 266000, Shandong Province, China; 3. Department of Ultrasound, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai 264100, Shandong Province, China)

基金项目: 山东省中医药科技基金资助项目
(M-2023243)作者简介: 孙晓虹 (1986-), 女, 主管药师,
主要从事药物治疗和分子生物学方面
的工作和研究通信作者: 史历, 主治医师
MP: 18300528560

E-mail: shili1202@163.com

摘要:目的 基于细胞外信号调节激酶(ERK)/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)/白细胞介素(IL)-1 β 信号通路探究紫菀酮对溃疡性结肠炎大鼠的作用及其机制。方法 将60只大鼠按随机数表法分为正常组、模型组、低、高剂量实验组和激活剂组,每组12只。正常组给予无葡聚糖硫酸钠饮用水,其余各组采用喂食10 d溶解有5%葡聚糖硫酸钠饮用水构建溃疡性结肠炎大鼠模型。造模后给药7 d,低、高剂量实验组分别每日灌胃50、100 mg $\cdot$ kg⁻¹紫菀酮;激活剂组每日灌胃100 mg $\cdot$ kg⁻¹紫菀酮同时腹腔注射4 mg $\cdot$ kg⁻¹ ERK激活剂RO 67-7476;正常组与模型组每日灌胃并腹腔注射等体积生理盐水。分析大鼠疾病活动指数;用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测结肠组织IL-17和IL-23的水平;用苏木素-伊红(HE)染色法检测结肠组织病理变化;用阿尔辛蓝-过碘酸雪夫(AB-PAS)染色法检测肠道黏膜组织病理变化;用蛋白质印迹法检测磷酸化(p-ERK)、NLRP3和IL-1 β 蛋白相对表达水平。结果 模型组大鼠结肠组织损伤严重,肠黏膜消失,上皮细胞结构模糊,腺体萎缩,炎症细胞浸润,且结肠黏膜层呈坏死,杯状细胞数量减少。正常组、模型组、低、高剂量实验组和激活剂组的大鼠疾病活动指数评分分别为(0.12 $\pm$ 0.02)、(2.98 $\pm$ 0.34)、(1.76 $\pm$ 0.19)、(0.55 $\pm$ 0.07)和(2.69 $\pm$ 0.29)分;结肠组织IL-17水平分别为(24.64 $\pm$ 2.74)、(39.78 $\pm$ 4.27)、(32.92 $\pm$ 3.65)、(26.13 $\pm$ 2.85)和(37.85 $\pm$ 3.98) pg $\cdot$ mL⁻¹;结肠组织IL-23水平分别为(14.25 $\pm$ 1.73)、(28.47 $\pm$ 3.04)、(22.14 $\pm$ 2.42)、(15.96 $\pm$ 1.87)和(26.95 $\pm$ 2.94) pg $\cdot$ mL⁻¹;结肠组织病理学评分分别为(0 $\pm$ 0)、(3.73 $\pm$ 0.39)、(2.49 $\pm$ 0.28)、(1.24 $\pm$ 0.15)和(3.61 $\pm$ 0.38)分;结肠组织中p-ERK/ERK分别为0.32 $\pm$ 0.04、0.81 $\pm$ 0.09、0.58 $\pm$ 0.07、0.36 $\pm$ 0.05和0.77 $\pm$ 0.08;NLRP3蛋白相对表达水平分别为1.03 $\pm$ 0.11、2.05 $\pm$ 0.23、1.64 $\pm$ 0.18、1.24 $\pm$ 0.14和1.95 $\pm$ 0.22;IL-1 β 蛋白相对表达水平分别为1.05 $\pm$ 0.11、1.96 $\pm$ 0.22、1.58 $\pm$ 0.17、1.21 $\pm$ 0.13和1.91 $\pm$ 0.21,正常组的上述指标与模型组比较,模型组与低、高剂量实验组比较,高剂量实验组与激活剂组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 P <0.05)。**结论** 紫菀酮通过抑制ERK/NLRP3/IL-1 β 信号通路对溃疡性结肠炎大鼠具有保护作用。

关键词:紫菀酮;溃疡性结肠炎;葡聚糖硫酸钠;细胞外信号调节激酶/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3/白细胞介素-1 β 信号通路

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.05.013

中图分类号:R28 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2026)05-0671-07

Abstract: Objective To explore the effects and mechanism of shionone on ulcerative colitis in rats based on the extracellular regulated protein kinase (ERK)/NOD-like receptor protein 3 (NLRP3)/interleukin

(IL) - 1β signaling pathway. **Methods** A total of 60 rats were randomly divided into normal group, model group, experimental - L group, experimental - H group and activator group by random number table method, with 12 rats in each group. The normal group was given drinking water without dextran sulfate sodium, while the other groups were fed with drinking water containing 5% dextran sulfate sodium for 10 days to establish ulcerative colitis rat models. After modeling, rats were administered for 7 days. The experimental - L and - H groups were intragastrically given 50 and 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ shionone daily, respectively; the activator group was intragastrically given 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ shionone daily combined with intraperitoneal injection of 4 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ERK activator RO 67 - 7476; the normal group and model group were intragastrically given and intraperitoneally injected with equal volumes of normal saline daily. Disease activity index was analyzed; the levels of IL - 17 and IL - 23 in colon tissue were detected by enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA); colonic histopathological changes were observed by hematoxylin - eosin (HE) staining; intestinal mucosa was detected by Alcian blue - periodic acid - Schiff (AB - PAS) staining; the relative expression levels of phosphorylated (p) - ERK, NLRP3 and IL - 1β proteins were determined by Western blot. **Results** Rats in the model group showed severe colonic tissue damage, characterized by disappearance of intestinal mucosa, blurred epithelial cell structure, gland atrophy, inflammatory cell infiltration, lamellar necrosis of the colonic mucosal layer and decreased number of goblet cells. The disease activity index scores in the normal group, model group, experimental - L group, experimental - H group and activator group were (0.12 ± 0.02) , (2.98 ± 0.34) , (1.76 ± 0.19) , (0.55 ± 0.07) and (2.69 ± 0.29) points, respectively; the levels of IL - 17 in colon tissue were (24.64 ± 2.74) , (39.78 ± 4.27) , (32.92 ± 3.65) , (26.13 ± 2.85) and (37.85 ± 3.98) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the levels of IL - 23 in colon tissue were (14.25 ± 1.73) , (28.47 ± 3.04) , (22.14 ± 2.42) , (15.96 ± 1.87) and (26.95 ± 2.94) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the histopathological scores of colon tissue were (0 ± 0) , (3.73 ± 0.39) , (2.49 ± 0.28) , (1.24 ± 0.15) and (3.61 ± 0.38) points, respectively; the p - ERK/ERK in colon tissue were 0.32 ± 0.04 , 0.81 ± 0.09 , 0.58 ± 0.07 , 0.36 ± 0.05 and 0.77 ± 0.08 , respectively; the relative expression levels of NLRP3 protein were 1.03 ± 0.11 , 2.05 ± 0.23 , 1.64 ± 0.18 , 1.24 ± 0.14 and 1.95 ± 0.22 , respectively; the relative expression levels of IL - 1β protein were 1.05 ± 0.11 , 1.96 ± 0.22 , 1.58 ± 0.17 , 1.21 ± 0.13 and 1.91 ± 0.21 , respectively. Statistical significance was observed in the above indicators when comparing the normal group with the model group, comparing the model group with the experimental - L, H groups and comparing the experimental - H group with the activator group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Shionone has protective effects on rats with ulcerative colitis by inhibiting the ERK/NLRP3/IL - 1β signaling pathway.

Key words: shionone; ulcerative colitis; dextran sulfate sodium; extracellular regulated protein kinase /NOD - like receptor protein 3 /interleukin - 1β signaling pathway

溃疡性结肠炎是一种反复发作的大肠炎症性肠病,其病因复杂,可能与感染、遗传等有关^[1]。目前,5 - 氨基水杨酸药物仍是轻中度疾病的一线治疗药物,但对部分患者疗效有限,仍需探索新型治疗策略^[2]。紫菀酮是一种三萜类化合物,具有抗炎、抗氧化等多重生物活性。研究表明,紫菀酮可以靶向 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD - like receptor pyrin domain containing protein 3, NLRP3) 等重要分子靶点^[3];且紫菀酮可以缓解间质性膀胱炎损伤中 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡^[4]。细胞外信号调节激酶 (extracellular signal - regulated kinase, ERK) /丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen - activated protein kinase, MAPK) 通路调控多种生物过程,该通路激活

后,ERK 转位至细胞核内,进而磷酸化多种转录因子,改变基因表达模式,研究显示,此过程与 NLRP3 的激活及下游白细胞介素 (interleukin, IL) - 1β 表达密切相关^[5]。NOD 样受体是维持天然免疫稳态的关键,作为细胞内模式识别受体,可以识别病原体活损伤信号,并构成炎性小体核心组分。炎性小体作为多蛋白复合物,可以激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (cysteine/aspartate specific proteinase 1, Caspase - 1),进而促进 IL - 1β 、IL - 18 等促炎细胞因子成熟与释放^[6]。黄芩苷正丁酯在体内和体外通过活性氧 (reactive oxygen species, ROS) /ERK/p - ERK/NLRP3 通路缓解炎症性肠病并抑制细胞焦亡,并减少 IL - 1β 等促炎细胞因子分泌^[7]。本研究旨在基于 ERK/NLRP3/IL - 1β 通

路研究紫菀酮对溃疡性结肠炎大鼠的作用及机制,以期临床提供新的治疗思路。

材料与方法

1 材料

动物 雄性 Wistar SPF 级大鼠,鼠龄 8 周,体重 220 ~ 230 g,购于比格生物科技江苏有限公司,动物生产许可证号:SCXK(苏)2025-0004。大鼠饲养在 SPF 级环境中,暗/光循环为 12 h/12 h, $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$, $(50 \pm 5)\%$ 湿度,可以随意获得食物和水,实验开始前适应 1 周。本实验经滨州医学院烟台附属医院动物伦理委员会批准,伦理批号:动研批第(2024-035)号。

药品与试剂 紫菀酮,规格:每支 20 mg,纯度:98%,批号:20230608,四川精萃天成药物科技有限公司生产;RO 67-7476,规格:10 mg,纯度:99.69%,批号:20240311、葡聚糖硫酸钠,规格:每支 5 g,纯度:99.2%,批号:20231225,均由美国 Med Chem Express 公司生产;大鼠 IL-17 和 IL-23 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测试剂盒,均由上海将来实业股份有限公司生产;苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色试剂盒、高效放射免疫沉淀分析裂解液、阿尔辛蓝-过碘酸雪夫 (Alcian blue-periodic acid Schiff, AB-PAS) 染色试剂盒和 West Pico 增强型化学发光超敏发光液,均由北京索莱宝科技有限公司生产;磷酸化 (phosphorylated, p)-ERK1 + ERK2、ERK1 + ERK2、NLRP3、IL-1 β 、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体和羊抗兔免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 二抗,均由英国 Abcam 公司生产。

仪器 Multiskan SkyHigh 酶标仪,美国 Thermo Fisher Scientific 公司产品;CX33 显微镜,日本 Olympus 公司产品;ChemiDoc XRS + 凝胶成像系统,美国 Bio-Rad 公司产品。

2 实验方法

2.1 动物模型构建^[8]

用葡聚糖硫酸钠进行诱导建模,溃疡性结肠炎大鼠喂食溶解有 5% 葡聚糖硫酸钠的饮用水 10 d,正常组喂养无葡聚糖硫酸钠的饮用水。大鼠出现精神萎靡、活动减少、毛色粗糙无光泽、食欲下降;大便性状由成形变为稀便、黏液便甚至脓血便;粪便隐血试验呈阳性;伴随腹泻、肛周污秽、肛门红肿、体质量减轻等症状,表明造模成功。大鼠均造模成功。

2.2 分组与给药方法

60 只大鼠随机选择 12 只为正常组,其余 48 只均构建溃疡性结肠炎大鼠模型。将 48 只大鼠随机分为 4 组:模型组、低剂量实验组、高剂量实验组和激活剂组。低、高剂量实验组每天灌胃 50、100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 紫菀酮^[4],激活剂组每天灌胃 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 紫菀酮同时腹腔注射 4 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ RO 67-7476^[9],其余组大鼠灌胃并注射等量生理盐水,给药 7 d。

2.3 疾病活动指数分析^[10]

通过体质量减轻、粪便稠度和直肠出血的检测来测定疾病活动指数。疾病活动指数 = (体质量减轻、大便稠度和出血的综合评分)/3,评分标准为体质量未下降得 0 分,体质量下降 1% ~ 5% 得 1 分,体质量下降 5% ~ 10% 得 2 分,体质量下降 10% ~ 15% 得 3 分,体质量下降大于 15% 得 4 分;粪便正常得 0 分,粪便半松散得 2 分,粪便松散得 4 分;直肠未出血得 0 分,直肠出血得 2 分,直肠大量出血得 4 分。

2.4 ELISA 法检测结肠组织 IL-17 和 IL-23 的水平^[11]

结肠组织在磷酸盐缓冲液中均质化,匀浆后,在 4°C 下以 $8\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min,严格按照 ELISA 试剂盒说明书步骤检测上清液中 IL-17 和 IL-23 的水平。

2.5 HE 染色法检测结肠组织病理变化^[10]

取各组大鼠结肠组织进行 HE 染色。将结肠组织固定在 4% 多聚甲醛溶液中,置于包埋盒中,并在流水下冲洗 30 min。然后将组织包埋在石蜡中。染色过程如下:苏木精 3 min,水洗,分化液分化 10 s,水洗,伊红染液染色 1 min,水洗,75% 乙醇 10 s,无水乙醇 10 s,二甲苯 1 min,中性树脂封片,显微镜下观察。最后,收集并分析图像,根据文献[11]对结肠炎组织病理学进行评分。

2.6 AB-PAS 染色法检测肠道黏膜组织病理变化^[12]

将大鼠结肠组织固定、切片、脱蜡、分化后,滴加阿利新蓝染色液染色 10 min、水洗、浸入氧化剂中氧化 5 min、水洗、Schiff 染色液染 10 min、苏木精染核、脱水、密封,将获得的切片,用显微镜检查以进行拍摄。

2.7 蛋白质印迹法检测 p-ERK、NLRP3 和 IL-1 β 蛋白相对表达水平^[7]

用高效放射免疫沉淀分析裂解液从结肠组织中提取总蛋白质样品。提取物中的蛋白质浓度通过二喹啉甲酸法进行定量。将样品加载到凝胶上,然后转移到聚偏二氟乙烯膜上。封闭后, 4°C 下将膜与一

抗 p-ERK、ERK、NLRP3、IL-1 β 和 GAPDH 过夜反应,加二抗,室温反应 2 h。用增强型化学发光超敏发光液显色蛋白质条带,并用凝胶成像系统观察,用 Image J 软件对条带进行分析。

3 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组数据、组内数据比较分别用单因素方差分析(ANOVA)和 Tukey 检验。

结 果

1 大鼠疾病活动指数评分的比较

模型组较正常组大鼠疾病活动指数评分显著提高($P < 0.05$);与模型组相比,低、高剂量实验组大鼠疾病活动指数评分均显著降低(均 $P < 0.05$);与高剂量实验组相比,激活剂组大鼠疾病活动指数评分显著提高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠疾病活动指数评分的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of disease activity index scores in rats of each group($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Disease activity index scores
Normal	12	0.12 $\pm$ 0.02
Model	12	2.98 $\pm$ 0.34 *
Experimental - L	12	1.76 $\pm$ 0.19 #
Experimental - H	12	0.55 $\pm$ 0.07 Δ
Activator	12	2.69 $\pm$ 0.29 $\blacktriangle$

Normal group: Normal treatment; Model group: Free access to drinking water containing 5% dextran sulfate sodium for 10 consecutive days; Experimental - L group: Intragastric administration of 50 mg $\cdot$ kg⁻¹ shionone daily; Experimental - H: Intragastric administration of 100 mg $\cdot$ kg⁻¹ shionone daily; Activator group: Intragastric administration of 100 mg $\cdot$ kg⁻¹ shionone daily combined with intraperitoneal injection of 4 mg $\cdot$ kg⁻¹ RO 67-7476; Compared with normal group, * $P < 0.05$; Compared with model group, # $P < 0.05$; Compared with Experimental - L group, $\Delta P < 0.05$; Compared with Experimental - H group, $\blacktriangle P < 0.05$.

2 大鼠结肠组织 IL-17 和 IL-23 水平的比较

模型组的 IL-17 和 IL-23 水平较正常组均显著提高(均 $P < 0.05$);低、高剂量实验组的 IL-17 和 IL-23 水平较模型组均显著降低(均 $P < 0.05$);激活剂组的 IL-17 和 IL-23 水平较高剂量实验组均显著提高(均 $P < 0.05$),见表 2。

3 大鼠结肠组织病理变化的比较

正常组大鼠结肠组织染色均匀,各结构清晰可见,腺体分布均匀,观察到少量杯状细胞;与正常组相比,模型组大鼠结肠组织损伤严重,肠黏膜消失,上皮细胞结构模糊,腺体萎缩,炎症细胞浸润,组织病理学评分显著提高($P < 0.05$);与模型组相比,低、高剂量实验组大鼠结肠组织、肠黏膜和腺体结构的损伤程度均降低,组织病理学评分均显著降低(均 $P < 0.05$),且高剂量实验组显著低于低剂量实验组($P < 0.05$);与高剂量实验组相比,激活剂组大鼠结肠组织病理损伤加重,组织病理学评分显著提高($P < 0.05$),见图 1 与表 3。

4 大鼠肠道黏膜变化的比较

正常组大鼠结肠黏膜完整,隐窝正常,肠腺上皮细胞结构正常,无溃疡;与正常组相比,模型组大鼠结肠黏膜层层状坏死,杯状细胞数量减少;与模型组相

表 2 各组大鼠结肠组织白细胞介素(IL)-17 和 IL-23 水平的比较($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of interleukin (IL)-17 and IL-23 levels in colon tissue of rats in each group($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Group	IL-17	IL-23
Normal	24.64 $\pm$ 2.74	14.25 $\pm$ 1.73
Model	39.78 $\pm$ 4.27 *	28.47 $\pm$ 3.04 *
Experimental - L	32.92 $\pm$ 3.65 #	22.14 $\pm$ 2.42 #
Experimental - H	26.13 $\pm$ 2.85 Δ	15.96 $\pm$ 1.87 Δ
Activator	37.85 $\pm$ 3.98 $\blacktriangle$	26.95 $\pm$ 2.94 $\blacktriangle$

Dose and n refer to table 1; Compared with normal group, * $P < 0.05$; Compared with model group, # $P < 0.05$; Compared with experimental - L group, $\Delta P < 0.05$; Compared with experimental - H group, $\blacktriangle P < 0.05$.

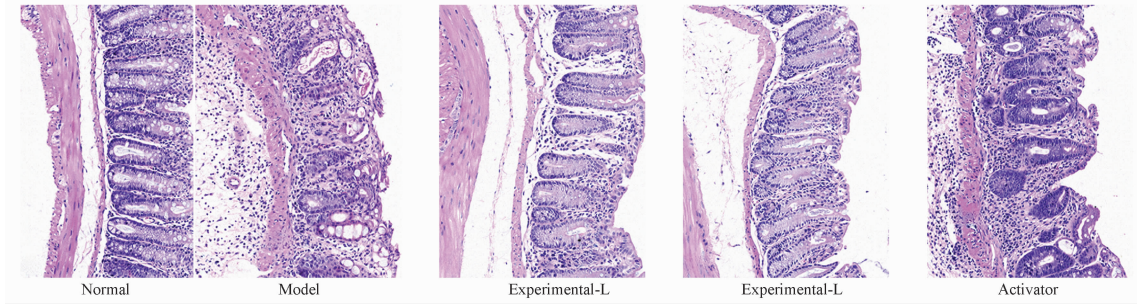


图 1 苏木精-伊红(HE)染色法检测各组大鼠结肠组织($\times 200$)

Figure 1 Pathological changes of colon tissue in rats in each group detected by hematoxylin-eosin (HE) staining($\times 200$)

比,低、高剂量实验组大鼠结肠黏膜坏死减轻,杯状细胞数量增加;与高剂量实验组相比,激活剂组大鼠结肠黏膜坏死加重,杯状细胞数量减少,见图2。

表3 各组大鼠结肠组织组织病理学评分比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of histopathological scores of colon tissue in rats of each group($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Histopathology score
Normal	6	0.00 ± 0.00
Model	6	3.73 ± 0.39 *
Experimental - L	6	2.49 ± 0.28 #
Experimental - H	6	1.24 ± 0.15 Δ
Activator	6	3.61 ± 0.38 $\blacktriangle$

Dose refer to table 1. Compared with normal group, * $P < 0.05$; Compared with model group, # $P < 0.05$; Compared with experimental - L group, $\Delta P < 0.05$; Compared with experimental - H group, $\blacktriangle P < 0.05$.

表4 各组大鼠结肠组织中 p-ERK、NLRP3 和 IL-1 β 蛋白相对表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of the protein relative expressions levels of p-ERK, NLRP3 and IL-1 β in colon tissue of rats in each group($\bar{x} \pm s$)

Group	n	p-ERK/ERK	NLRP3/GAPDH	IL-1 β /GAPDH
Normal	6	0.32 ± 0.04	1.03 ± 0.11	1.05 ± 0.11
Model	6	0.81 ± 0.09 *	2.05 ± 0.23 *	1.96 ± 0.22 *
Experimental - L	6	0.58 ± 0.07 #	1.64 ± 0.18 #	1.58 ± 0.17 #
Experimental - H	6	0.36 ± 0.05 Δ	1.24 ± 0.14 Δ	1.21 ± 0.13 Δ
Activator	6	0.77 ± 0.08 $\blacktriangle$	1.95 ± 0.22 $\blacktriangle$	1.91 ± 0.21 $\blacktriangle$

Dose refer to table 1; Compared with normal group, * $P < 0.05$; Compared with model group, # $P < 0.05$; Compared with experimental - L group, $\Delta P < 0.05$; Compared with experimental - H group, $\blacktriangle P < 0.05$.

5 大鼠结肠组织 ERK/NLRP3/IL-1 β 通路相关蛋白相对表达水平

模型组的 p-ERK、NLRP3 和 IL-1 β 蛋白相对表达水平较正常组均显著提高(均 $P < 0.05$);低、高剂量实验组的 p-ERK、NLRP3 和 IL-1 β 蛋白相对表达水平较模型组均显著降低(均 $P < 0.05$),且高剂量实验组均显著低于低剂量实验组(均 $P < 0.05$);激活剂组的 p-ERK、NLRP3 和 IL-1 β 蛋白相对表达水平较高剂量实验组均显著提高(均 $P < 0.05$),见图3与表4。

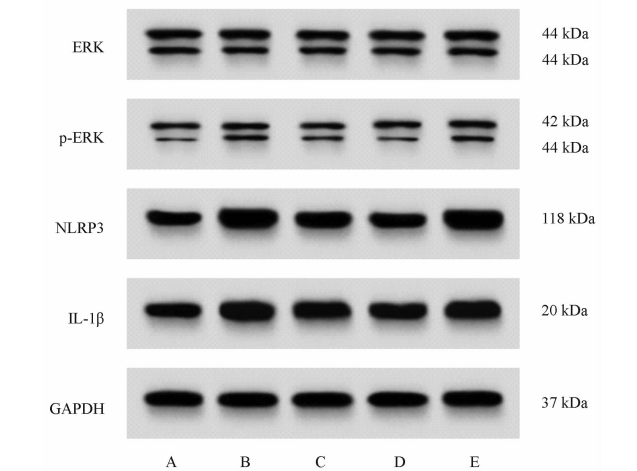


图3 蛋白质印迹法检测磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)和白细胞介素(IL)-1 β 蛋白的相对表达水平

Figure 3 Detection of relative expression levels of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase (p-ERK), NOD-like receptor pyrin domain containing protein 3 (NLRP3) and IL-1 β by Western blot

A: Normal group; B: Model group; C: Experimental - L group; D: Experimental - H group; E: Activator group.

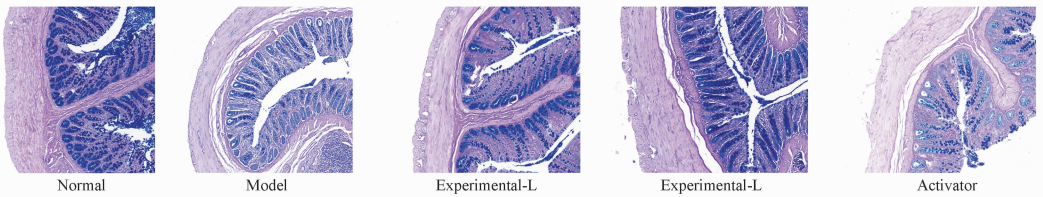


图2 阿尔辛蓝-过碘酸雪夫(AB-PAS)染色法观察各组大鼠肠道黏膜($\times 100$)

Figure 2 Alcian blue-periodic acid-Schiff (AB-PAS) staining of intestinal mucosa in rats in each group($\times 100$)

讨论

溃疡性结肠炎是一种持续性炎症性肠病,其病理特征主要表现为肠黏膜损伤受损、反复发作的炎症反

应、黏液血便及病变连续性分布。该病通常起始于直肠,并呈连续性向结肠近端延伸,临床常见症状包括腹痛、腹泻黏液便及血便等^[13]。流行病学数据显示,高达25%的溃疡性结肠炎患者会发生急性严重溃疡性结肠炎^[14]。因此,溃疡性结肠炎的治疗至关重要。

紫菀酮是一种从菊科植物紫菀的干燥根和根茎中提取分离得到的活性成分,近年来其在多种炎症相关疾病中的保护作用受到广泛关注。已有研究表明,紫菀酮可以调节脓毒症引起的急性肺损伤中巨噬细胞的炎症反应,还可以缓解脑缺血性损伤中小胶质细胞介导的神经炎症^[15]。此外,相关研究还发现,紫菀酮能够抑制细胞外基质蛋白1(extracellular matrix protein 1, ECM1)的表达,从而减轻脓毒症引起的肾损伤,并显著降低血清中IL-1 β 等炎症因子的水平^[16];在肾纤维化模型中,紫菀酮通过抑制NLRP3相关炎症小体的活化,有效延缓肾小球纤维化进展^[17]。上述研究提示,紫菀酮在多种器官的炎症性疾病中具有潜在治疗价值。本研究中,溃疡性结肠炎大鼠疾病活动指数评分提高,结肠组织中促炎性细胞因子IL-17和IL-23的水平和组织病理学评分提高,且大鼠肠黏膜消失,上皮细胞结构模糊,腺体萎缩,炎症细胞浸润,黏膜层坏死;低剂量和高剂量紫菀酮给药后,大鼠疾病活动指数评分降低,结肠组织IL-17和IL-23的水平均降低,组织病理学评分降低,结肠黏膜坏死减轻,杯状细胞数量增加,提示肠黏膜屏障功能得到有效修复,表明紫菀酮对溃疡性结肠炎大鼠具有保护作用。

研究表明,人参皂苷Rk2促使ERK和MEK去磷酸化,从而减弱ERK/MEK通路的激活并减少炎症进展,有效预防溃疡性结肠炎的发生与发展^[18]。芝麻素通过抑制ERK磷酸化水平,并恢复肠道微生物群稳态,改善溃疡性结肠炎相关的肠道炎症与屏障损伤^[19]。忍冬苦苷通过自噬介导的NLRP3炎症小体失活来缓解溃疡性结肠炎^[20]。氧化苦参碱通过抑制NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡,减轻溃疡性结肠炎的组织损伤与炎症程度^[21]。NLRP3炎症小体与溃疡性结肠炎易感性密切相关,并且通过对多种病原微生物做出反应来维持稳定的肠道环境,诱导IL-1 β 和IL-18等炎症介质的成熟和分泌^[22]。枸杞多糖可以通过抑制IL-1 β 等促炎细胞因子表达,恢复肠道屏障功能,并调节肠道菌群结构,从而有效缓解葡聚糖硫酸钠诱发的慢性溃疡性结肠炎^[23]。本研究中,溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中p-ERK、NLRP3和IL-1 β 蛋白相对表达水平均提高,表明ERK/NLRP3/IL-1 β 通路在溃疡性结肠炎模型中被异常激活。低剂量和高剂量紫菀酮给药后,p-ERK、NLRP3和IL-1 β 蛋白相对表达水平均降低,提示紫菀酮能够有效抑制该通路的活化。此外,本研究用ERK激活剂RO 67-7476反向验证ERK/NLRP3/IL-1 β 信号通

路在紫菀酮对溃疡性结肠炎大鼠保护作用的介导,结果发现,RO 67-7476处理提高大鼠结肠组织中p-ERK、NLRP3和IL-1 β 蛋白相对表达水平均提高,抵消紫菀酮对溃疡性结肠炎大鼠的保护作用,提示紫菀酮可以通过抑制ERK/NLRP3/IL-1 β 信号通路对溃疡性结肠炎大鼠具有保护作用。

本研究提示:紫菀酮通过抑制ERK/NLRP3/IL-1 β 信号通路对溃疡性结肠炎大鼠具有保护作用。本研究通过体内实验验证紫菀酮对溃疡性结肠炎可能具有治疗作用,有助于了解溃疡性结肠炎的发病机制,但紫菀酮在溃疡性结肠炎中的临床应用还需继续探究。

参考文献:

- [1] ADAMS S M, CLOSE E D, SHREENATH A P. Ulcerative colitis: Rapid evidence review[J]. *Am Fam Physician*, 2022, 105(4): 406—411.
- [2] SEGAL J P, LEBLANC J F, HART A L. Ulcerative colitis: An update[J]. *Clin Med (Lond)*, 2021, 21(2): 135—139.
- [3] JAISWAL V, LEE H J. Pharmacological properties of shionone: Potential anti-inflammatory phytochemical against different diseases[J]. *Molecules*, 2023, 29(1): 189.
- [4] WANG X, YIN H, FAN L, et al. Shionone alleviates NLRP3 inflammasome mediated pyroptosis in interstitial cystitis injury[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107132. 2020-11-19 [2026-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33223465/>.
- [5] CHARLES D A, PRINCE S E. Deciphering the molecular mechanism of NLRP3 in BPA-mediated toxicity: Implications for targeted therapies[J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e28917. 2024-03-30 [2026-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38596095/>.
- [6] ZHAO Y, LI R. Overview of the anti-inflammatory function of the innate immune sensor NLR3[J/OL]. *Mol Immunol*, 2023, 153: 36—41. 2023-01-31 [2026-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36403432/>.
- [7] GUO M, WU H, ZHANG J, et al. Baicalin N-butyl ester alleviates inflammatory bowel disease and inhibits pyroptosis through the ROS/ERK/p-ERK/NLRP3 pathway in vivo and in vitro[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 186: 118012. 2025-03-31 [2026-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40168722/>.
- [8] BAE S H, KIM H S, CHOI H G, et al. Effects of dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis on the disposition of tofacitinib in rats[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2022, 30(6): 510—519.
- [9] WU K, LI C, LV J, et al. FN14 promotes ventilator-induced lung injury by regulating pyroptosis via the ANXA2/ERK1/2 axis[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 162: 114500. 2025-07-30 [2026-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40744784/>.
- [10] LI B, DU P, DU Y, et al. Luteolin alleviates inflammation and modulates gut microbiota in ulcerative colitis rats[J/OL]. *Life Sci*,

- 2021, 269:119008. 2021-01-09 [2026-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33434535/>.
- [11] 王坤, 宣秀敏, 王莲, 等. 溃疡性结肠炎大鼠外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 的变化及相关性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 47(3):354—356.
- [12] 李志华, 罗青, 王曦旻, 等. 升麻水提物对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜的保护作用[J]. 中成药, 2025, 47(7):2221—2228.
- [13] WANG Y, ZHU X, LIANG Y, *et al.* Sishen Wan treats ulcerative colitis in rats by regulating gut microbiota and restoring the Treg/Th17 balance [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:1432816. 2022-12-30 [2026-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36619196/>.
- [14] CALMÉJANE L, LAHARIE D, KIRCHGESNER J, *et al.* Review article: Updated management of acute severe ulcerative colitis: From steroids to novel medical strategies [J]. *United European Gastroenterol J*, 2023, 11(8):722—732.
- [15] XU L, LI C, ZHAO C, *et al.* Shionone protects cerebral ischemic injury through alleviating microglia-mediated neuroinflammation [J]. *Chin J Nat Med*, 2025, 23(4):471—479.
- [16] ZHANG B, XUE Y, ZHAO J, *et al.* Shionone attenuates sepsis-induced acute kidney injury by regulating macrophage polarization via the ECM1/STAT5 pathway [J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 8:796743. 2022-01-24 [2026-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35141243/>.
- [17] XIAO T, ZHAO H, WANG Y, *et al.* Shionone inhibits glomerular fibrosis by suppressing NLRP3 related inflammasome through SESN2-NRF2/HO-1 pathway [J]. *Diabetes Metab J*, 2025, 49(1):34—48.
- [18] HUANG X, XIAO J, WEN M, *et al.* Ginsenoside Rk2 protects against ulcerative colitis via inactivating ERK/MEK pathway by SIRT1 [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2022, 41(2):89—98.
- [19] CAO S, GUO X, XIN M, *et al.* Sesamin ameliorates ulcerative colitis by modulating the DUSP1/ERK feedback loop and restoring gut microbiota homeostasis [J/OL]. *Phytomedicine*, 2025, 147:157188. 2025-08-22 [2026-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40876127/>.
- [20] LV Q, XING Y, LIU J, *et al.* Lonicerin targets EZH2 to alleviate ulcerative colitis by autophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9):2880—2899.
- [21] SUN J, WANG S, ZHAO Z, *et al.* Oxymatrine attenuates ulcerative colitis through inhibiting pyroptosis mediated by the NLRP3 inflammasome [J/OL]. *Molecules*, 2024, 29(12):2897. 2024-06-18 [2026-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38930963/>.
- [22] XUE J C, YUAN S, HOU X T, *et al.* Natural products modulate NLRP3 in ulcerative colitis [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1265825. 2023-10-2 [2026-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37849728/>.
- [23] LI Z Y, LIN L H, LIANG H J, *et al.* Lycium barbarum polysaccharide alleviates DSS-induced chronic ulcerative colitis by restoring intestinal barrier function and modulating gut microbiota [J]. *Ann Med*, 2023, 55(2):2290213.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2026-01-21)

· 科学文摘 ·

阿哌沙班与利伐沙班治疗急性静脉血栓栓塞症出血风险的临床研究

引自: CASTELLUCCI L A, CHEN V M, KOVACS M J, *et al.* Bleeding risk with apixaban vs. rivaroxaban in acute venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2026, 394(11):1051—1060.

本研究为前瞻性、随机、开放标签、盲法终点设计的国际试验,以 1:1 的比例将符合条件的急性症状性肺栓塞或近端深静脉血栓形成患者分为阿哌沙班组和利伐沙班组。阿哌沙班的剂量为 10 mg,每日 2 次,持续 7 d,随后改为 5 mg,每日 2 次,利伐沙班的用量为 15 mg,每日 2 次,持续 21 d,随后改为 20 mg。2 组均治疗 3 个月。主要结局是临床相关出血,即国际血栓和止血学会定义的严重出血或临床相关非严重出血的复合。次要结局包括全因死亡。将 2 760 例患者进行随机分组,阿哌沙班组 1 370 例,利伐沙班组 1 390 例。治疗后,阿哌沙班组 1 345 例患者中有 44 例(3.3%)发生了主要结局事件,利伐沙班组 1 355 例患者中有 96 例(7.1%)发生了主要结局事件[相对风险为 0.46;95% 置信区间(CI),0.33~0.65; $P < 0.001$]。阿哌沙班组有 1 例患者(0.1%)死亡,利伐沙班组有 4 例患者(0.3%)死亡(相对风险为 0.25;95% CI,0.03~2.26)。阿哌沙班组和利伐沙班组发生与出血或静脉血栓形成无关的严重不良事件的患者分别有 36 例(2.7%)和 30 例(2.2%)。对于急性静脉血栓栓塞症患者,在 3 个月的治疗期间,阿哌沙班的临床相关出血风险明显低于利伐沙班。