

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.12.018

黄芪甲苷对子宫内膜异位症大鼠 TLR4-MyD88 信号通路的影响^{*}

刘雨婷¹, 刘晓庆^{1△}, 武琳琳²

西北妇女儿童医院:1. 药剂科;2. 妇女保健科, 陕西西安 710061

摘要:目的 分析黄芪甲苷对子宫内膜异位症大鼠的作用及对 Toll 样受体 4 (TLR4)-髓样分化因子 (MyD88) 信号通路的影响。方法 将 50 只 SPF 级无交配史 SD 雌性大鼠按随机数字表法分为模型组、对照组和黄芪甲苷低、中、高剂量组, 每组 10 只, 除对照组外均构建子宫内膜异位症模型。黄芪甲苷低、中、高剂量组分别给予 20、40、80 mg/kg 黄芪甲苷灌胃处理, 对照组、模型组灌胃等量生理盐水, 连续给药 28 d。测量各组大鼠异位子宫内膜体积; 测定血清性激素指标雌二醇(E₂)、孕酮(P)、促黄体生成激素(LH)、卵泡刺激素(FSH), 以主炎症因子指标肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-6、IL-8 水平; 苏木精-伊红染色观察子宫内膜组织病理变化; 蛋白质印迹法(Western blotting)检测子宫内膜异位组织中 TLR4-MyD88 信号通路蛋白表达。结果 与对照组相比, 模型组大鼠异位子宫内膜体积增大($P < 0.05$), 以及血清 E₂、P、LH、TNF-α、IL-6、IL-8 水平升高($P < 0.05$); 与对照组相比, 模型组大鼠移植内膜生长, 被覆柱状上皮, 间质较多, 可见炎症浸润, 子宫内膜组织 TLR4、MyD88、p-NF-κB、NF-κB 蛋白水平升高($P < 0.05$)。与模型组相比, 黄芪甲苷低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠异位子宫内膜体积缩小($P < 0.05$), 以及血清 E₂、P、LH、TNF-α、IL-6、IL-8 水平下降($P < 0.05$), 且存在剂量依赖性($P < 0.05$); 与模型组相比, 黄芪甲苷低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠移植内膜变少, 生长不完整, 腺体减少或消失, 腺上皮萎缩, 子宫内膜组织 TLR4、MyD88、p-NF-κB、NF-κB 蛋白水平均降低($P < 0.05$), 且存在剂量依赖性($P < 0.05$)。结论 黄芪甲苷可剂量依赖地抑制子宫内膜异位症大鼠异位病灶生成, 下调性激素水平, 降低炎症反应, 抑制 TLR4-MyD88 信号通路激活。

关键词: 黄芪甲苷; 子宫内膜异位症; TLR4-MyD88 信号通路; 炎症反应; 性激素

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)12-1749-06

Effect of astragaloside A on TLR4-MyD88 signal pathway in rats with endometriosis^{*}

LIU Yuting¹, LIU Xiaoqing^{1△}, WU Linlin²

1. Department of Pharmacy; 2. Department of Women Health Care, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: Objective To analyze the effect of astragaloside A on the rats with endometriosis and its influences on Toll like receptor 4 (TLR4)-myeloid differentiation factor (MyD88) signal pathway. **Methods** Fifty SPF SD female rats with no copulative history were divided into the model group, control group and low, medium and high astragaloside A doses groups according to the random number table method, 10 cases in each group. The endometriosis models were constructed except the control group. The astragaloside A low, medium and high doses groups were given 20, 40 and 80 mg/kg astragaloside A by gavage, respectively, while the control group and model group were given the same amount of normal saline by gavage, and the medication was continuously administered for 28 d. The ectopic endometrial volume was measured in each group. The levels of serum sex hormones indexes estradiol (E₂), progesterone (P), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), inflammatory factors indexes, tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin (IL)-6 and IL-8 were measured. The hematoxylin-eosin staining was used to observe the pathological changes of endometrial tissue. The protein expression of TLR4-MyD88 signaling pathway in endometriosis tissue was detected by Western blotting. **Results** Compared with the control group, the ectopic endometrial volume and the levels of serum E₂, P, LH, TNF-α, IL-6 and IL-8 in the model group were increased ($P < 0.05$). Compared with the

^{*} 基金项目: 陕西省科技计划项目(2021QJ-421)。

作者简介: 刘雨婷, 女, 药师, 主要从事妇科疾病临床用药方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 1021297877@qq.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230331.1623.006.html\(2023-03-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230331.1623.006.html(2023-03-31))

control group, there were more rat transplanted intimal growth, covering columnar epithelium and more stroma, inflammatory infiltration could be seen, the expressions of TLR4, MyD88, p-NF- κ B, NF- κ B protein in endometrium tissue of the model group were increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the ectopic endometrial volume and the levels of serum E_2 , P, LH, TNF- α , IL-6, IL-8 in the low dose astragaloside A group, medium dose astragaloside A group and high dose astragaloside A group were decreased ($P < 0.05$), moreover there was a dose dependence ($P < 0.05$). Compared with the model group, the transplanted intima in the low dose astragaloside A group, medium dose astragaloside A group and high dose astragaloside A group was decreased, the growth was incomplete, the glands were decreased or disappeared, and the glandular epithelium had atrophy, the levels of TLR4, MyD88, p-NF- κ B, NF- κ B protein in endometrium tissue were decreased ($P < 0.05$), moreover there was a dose dependence ($P < 0.05$). **Conclusion** Astragaloside A could dose-dependently inhibit the formation of ectopic lesions in the rats with endometriosis, down-regulate the sex hormone levels, reduce the inflammatory reaction, and inhibit the activation of TLR4-MyD88 signal pathway.

Key words: astragaloside A; endometriosis; TLR4-MyD88 signal pathway; inflammatory reaction; sex hormone

子宫内膜异位症是内膜细胞在子宫内膜以外的位置种植的疾病,是妇科常见疾病^[1]。该病多发生于育龄期女性,其主要症状包含慢性盆腔痛、异位结节、不孕、痛经、月经异常等,是一种需要终身治疗的慢性疾病,对女性的身体健康造成了诸多不利影响^[2-3]。目前临床对子宫内膜异位症的治疗主要依托于药物与手术,但仍需寻找更多有效药物进行治疗。黄芪甲苷提取自黄芪的根,属于黄芪的活性物质,具有抗炎、增强免疫及减弱癌细胞增殖、转移的作用^[4]。闵治红等^[5]研究显示,黄芪可调控患者子宫内膜间质细胞趋化因子。黄芪甲苷可抑制黑色素瘤 B16 细胞^[6]、受损内皮细胞^[7]的增殖。子宫内膜异位症虽属良性疾病,但具有恶性增殖的性质^[8]。炎症反应是子宫内膜异位病灶中的重要特征^[9]。故本研究推测黄芪甲苷可能通过发挥抗炎和抑制细胞增殖的作用影响子宫内膜异位症的进展。Toll 样受体 4 (TLR4)-髓样分化因子 (MyD88) 的活化可激活下游核因子 (NF)- κ B, 进而参与多种细胞因子的活化,在子宫内膜细胞的增殖中发挥作用^[10]。TLR4-MyD88 信号通路的激活可促进子宫内膜异位症病灶异位细胞的增殖和侵袭,抑制该信号通路可减轻子宫内膜异位症大鼠的疼痛度^[11-12]。黄芪甲苷能否对子宫内膜异位症大鼠发挥治疗作用及其对 TLR4-MyD88 信号通路的调控作用尚且未知,本研究将对此展开分析,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物与主要试剂、仪器 SPF 级无交配史 SD 大鼠(雌性)50 只,购自陕西省食品药品检验研究院,许可证号:SYXK(陕)2018-002,常规饲养,体质量 180~220 g,自然光照,温度(22±2)℃。适应性喂养 7 d 后开始实验。黄芪甲苷购自成都德思特生物技术有限公司;大鼠孕酮(P)酶联免疫吸附测定(ELISA)

试剂盒购自北京博蕾德生物科技有限公司(批号:AR E-8700);大鼠雌二醇(E_2)、大鼠卵泡刺激素(FSH)、大鼠黄体生成素(LH)、大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、大鼠白细胞介素(IL)-6、大鼠 IL-8 ELISA 试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司(批号:ml002871、ml059034、ml470613、ml002859、ml102828、ml002885);BCA 蛋白浓度测定试剂盒购自北京索莱宝生物公司(批号:PC0020);兔抗鼠 TLR4、MyD88、磷酸化 NF- κ B(p-NF- κ B)、NF- κ B、磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH),以及辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗兔均购自美国 Abcam 公司(批号:ab217274、ab219413、ab194726、ab16502、ab8245、ab6721)。酶标仪购自 Molecular Devices 美谷分子仪器(上海)有限公司。光学显微镜(光镜)购自上海豫光仪器有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 大鼠子宫内膜异位症模型的建立以及分组 参考文献^[13],建立大鼠子宫内膜异位症模型,大鼠腹腔注射戊巴比妥钠进行麻醉,麻醉后将大鼠固定至鼠板上,暴露大鼠腹部,备皮、消毒,开腹,找到子宫,分离右侧子宫,在距左侧卵巢约 1 cm 处结扎肠系膜上的血管,再结扎右侧子宫宫颈处两端,剪取中间子宫体 2 cm,将剪下的组织在生理盐水中培养,沿系膜部位将组织纵行剪开,剪取两段内膜组织片段,约 4 mm×4 mm,将子宫内表面上皮与腹壁相贴合。术后缝合皮肤,注射抗生素防止感染。4 周后开腹,若出现移植物体积增大、液体聚集,出现白色透明或暗红色小囊肿则为造模成功。

将造模成功的 40 只大鼠按随机数字表法分为模型组和黄芪甲苷低、中、高剂量组,每组 10 只。另取 10 只大鼠仅切开皮肤,不移植子宫内膜,作为对照组。黄芪甲苷低剂量组、中剂量组、高剂量组分别给予 20、

40、80 mg/kg 黄芪甲苷灌胃处理(二甲基亚砷溶解并添加生理盐水至所需浓度),连续给药 28 d;对照组、模型组以等量生理盐水代替。

1.2.2 子宫内膜组织收集以及处理 末次给药结束后给予戊巴比妥钠麻醉大鼠,眼静脉采集血液 1 mL,对大鼠进行开腹,取腹壁移植物,测量移植物长、宽、高,并计算体积,对照组收集子宫,将标本冲洗干净,吸去水分,模型组等其他组开腹取腹壁移植物,将组织分为 2 部分,一部分进行苏木精-伊红(HE)染色法检测(多聚甲醛固定),另一部分于-80 ℃冰箱中保存备用。

1.2.3 血清 E₂、P、LH、FSH、TNF-α、IL-6、IL-8 水平检测 分离获得血清,通过相应 ELISA 试剂盒测定血清中 E₂、P、LH、FSH、TNF-α、IL-6、IL-8 水平。

1.2.4 HE 染色 将固定的子宫内膜组织进行脱水,石蜡包埋,切片,并进行 HE 染色,中性树脂封片,光镜下观察子宫内膜组织病理变化。

1.2.5 蛋白质印迹法检测子宫内膜组织中 TLR4-MyD88 信号通路蛋白表达 提取各组细胞总蛋白,对蛋白定量(BCA 试剂盒),进行 SDS-PAGE 凝胶电泳分离,分离蛋白转到 PVDF 膜,封闭,加入兔抗 TLR4(1:1 000)、MyD88(1:1 000)、p-NF-κB(1:1 000)、NF-κB(1:1 000)、GAPDH(1:5 000),4 ℃过夜,加入 HRP 偶联的羊抗兔二抗(1:5 000),室温孵育 1 h,电化学发光(ECL)显色,测定 TLR4、MyD88、p-NF-κB、NF-κB 的蛋白表达情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 法;采用 Polynomial 检验进行线性趋势分析;以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 黄芪甲苷对各组大鼠异位子宫内膜体积的影响 与对照组相比,模型组大鼠异位子宫内膜体积增大(*P* < 0.05);与模型组相比,黄芪甲苷低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠异位子宫内膜体积缩小(*P* < 0.05),且呈剂量依赖性(*F* = 119.978, *P* < 0.001)。见表 1。

2.2 黄芪甲苷对各组大鼠血清性激素的影响 多组

间 FSH 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);与对照组相比,模型组大鼠血清 E₂、P、LH 水平升高(*P* < 0.05);与模型组相比,黄芪甲苷低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠血清 E₂、P、LH 水平降低(*P* < 0.05),且存在剂量依赖性(*F* = 298.466、104.096, *F* = 81.817,均 *P* < 0.05)。见表 2。

表 1 各组大鼠异位子宫内膜体积比较($\bar{x} \pm s$)		
组别	<i>n</i>	体积(mm ³)
对照组	10	0.00 ± 0.00
模型组	10	82.16 ± 11.72 ^a
黄芪甲苷低剂量组	10	64.35 ± 9.18 ^b
黄芪甲苷中剂量组	10	41.62 ± 5.83 ^{bc}
黄芪甲苷高剂量组	10	31.54 ± 4.51 ^{bcd}
<i>F</i>		179.700
<i>P</i>		< 0.001

注:与对照组相比,^a*P* < 0.05;与模型组相比,^b*P* < 0.05;与黄芪甲苷低剂量组相比,^c*P* < 0.05;与黄芪甲苷中剂量组相比,^d*P* < 0.05。

2.3 黄芪甲苷对各组大鼠血清炎症因子的影响 与对照组相比,模型组大鼠血清 TNF-α、IL-6、IL-8 水平升高(*P* < 0.05);与模型组相比,黄芪甲苷低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠血清 TNF-α、IL-6、IL-8 水平降低(*P* < 0.05),且呈剂量依赖性(*F* = 96.970、59.955、63.928,均 *P* < 0.05)。见表 3。

2.4 黄芪甲苷对各组大鼠子宫内膜组织的影响 对照组大鼠子宫内膜生长良好,结构完整,清晰可见,上皮内细胞核丰富,血管、间质正常;模型组大鼠可见移植内膜生长,被覆柱状上皮,间质较多,可见炎性浸润;黄芪甲苷低剂量组、中剂量组、高剂量组移植内膜与模型组相比变少,生长不完整,腺体减少或消失,腺上皮萎缩。见图 1。

2.5 黄芪甲苷对各组大鼠 TLR4-MyD88 信号通路的影响 与对照组相比,模型组大鼠子宫内膜组织 TLR4、MyD88、p-NF-κB、NF-κB 蛋白水平升高(*P* < 0.05);与模型组相比,黄芪甲苷低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠子宫内膜组织 TLR4、MyD88、p-NF-κB、NF-κB 蛋白水平降低(*P* < 0.05),且存在剂量依赖性(*F* = 149.634、121.363、117.281、134.361,均 *P* < 0.05)。见表 4、图 2。

表 2 各组大鼠血清 E₂、P、LH、FSH 水平($\bar{x} \pm s$)

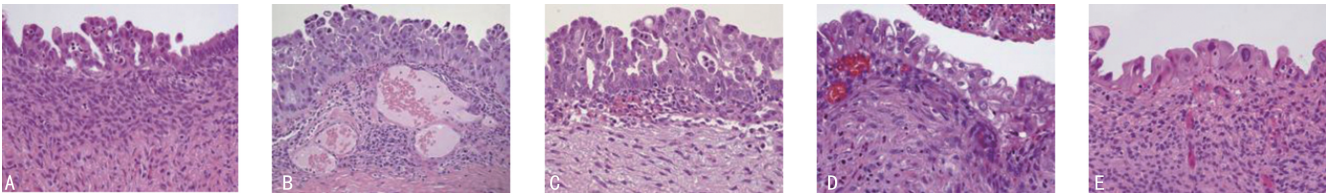
组别	<i>n</i>	E ₂ (pg/mL)	P(ng/mL)	LH(mIU/mL)	FSH(mIU/mL)
对照组	10	6.62 ± 0.91	30.82 ± 4.40	12.05 ± 1.72	2.66 ± 0.38
模型组	10	13.28 ± 1.09 ^a	59.75 ± 5.53 ^a	23.76 ± 3.39 ^a	2.85 ± 0.40
黄芪甲苷低剂量组	10	10.95 ± 1.06 ^b	50.22 ± 5.17 ^b	19.84 ± 2.83 ^b	2.77 ± 0.39

续表 2 各组大鼠血清 E ₂ 、P、LH、FSH 水平 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	E ₂ (pg/mL)	P (ng/mL)	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)
黄芪甲苷中剂量组	10	8.26 ± 1.18 ^{bc}	39.16 ± 4.59 ^{bc}	16.43 ± 2.34 ^{bc}	2.65 ± 0.37
黄芪甲苷高剂量组	10	6.94 ± 1.02 ^{bcd}	32.94 ± 4.99 ^{bcd}	12.55 ± 1.93 ^{bcd}	2.58 ± 0.36
<i>F</i>		72.578	60.758	38.895	0.793
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.536

注:与对照组相比,^a*P*<0.05;与模型组相比,^b*P*<0.05;与黄芪甲苷低剂量组相比,^c*P*<0.05;与黄芪甲苷中剂量组相比,^d*P*<0.05。

表 3 各组大鼠血清 TNF-α、IL-6、IL-8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)				
组别	<i>n</i>	TNF-α	IL-6	IL-8
对照组	10	60.25 ± 8.60	108.75 ± 15.53	102.58 ± 14.65
模型组	10	258.76 ± 36.92 ^a	349.62 ± 49.94 ^a	384.66 ± 54.95 ^a
黄芪甲苷低剂量组	10	197.79 ± 28.25 ^b	299.74 ± 42.82 ^b	315.69 ± 45.09 ^b
黄芪甲苷中剂量组	10	152.64 ± 21.80 ^{bc}	252.10 ± 36.01 ^{bc}	257.52 ± 36.78 ^{bc}
黄芪甲苷高剂量组	10	103.56 ± 14.76 ^{bcd}	200.26 ± 28.60 ^{bcd}	204.36 ± 29.19 ^{bcd}
<i>F</i>		103.415	64.555	77.417
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a*P*<0.05;与模型组相比,^b*P*<0.05;与黄芪甲苷低剂量组相比,^c*P*<0.05;与黄芪甲苷中剂量组相比,^d*P*<0.05。

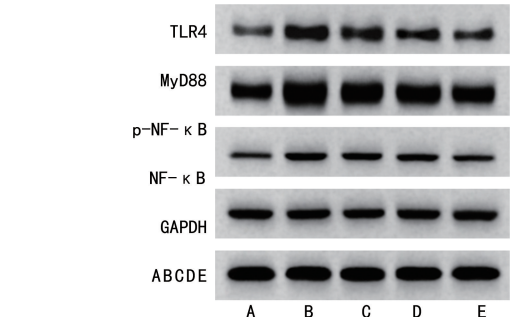


注:A为对照组;B为模型组;C为黄芪甲苷低剂量组;D为黄芪甲苷中剂量组;E为黄芪甲苷高剂量组。

图 1 各组大鼠子宫内膜组织病理(HE 染色, ×200)

表 4 各组大鼠子宫内膜组织 TLR4-MyD88 信号通路蛋白表达情况 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	TLR4	MyD88	p-NF-κB	NF-κB
对照组	10	0.26 ± 0.03	1.02 ± 0.14	0.08 ± 0.01	0.92 ± 0.05
模型组	10	0.98 ± 0.14 ^a	2.43 ± 0.34 ^a	0.59 ± 0.10 ^a	1.18 ± 0.22 ^a
黄芪甲苷低剂量组	10	0.74 ± 0.10 ^b	1.98 ± 0.28 ^b	0.52 ± 0.04 ^b	1.00 ± 0.13 ^b
黄芪甲苷中剂量组	10	0.62 ± 0.08 ^{bc}	1.65 ± 0.23 ^{bc}	0.47 ± 0.03 ^{bc}	0.76 ± 0.12 ^{bc}
黄芪甲苷高剂量组	10	0.50 ± 0.07 ^{bcd}	1.33 ± 0.19 ^{bcd}	0.36 ± 0.03 ^{bcd}	0.65 ± 0.10 ^{bcd}
<i>F</i>		86.124	50.045	74.243	94.375
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a*P*<0.05;与模型组相比,^b*P*<0.05;与黄芪甲苷低剂量组相比,^c*P*<0.05;与黄芪甲苷中剂量组相比,^d*P*<0.05。



注:A为对照组;B为模型组;C为黄芪甲苷低剂量组;D为黄芪甲苷中剂量组;E为黄芪甲苷高剂量组。

图 2 各组大鼠子宫内膜组织 TLR4-MyD88 信号通路蛋白表达电泳图

3 讨 论

子宫内膜异位症是子宫内膜存在的内膜细胞扩散至子宫内膜以外种植的疾病,属于妇科常见疾病^[14]。育龄期妇女易患此病,子宫内膜种植学说是当今的主流发病机制观点^[15]。异位内膜细胞的持续增殖可加速子宫内膜异位症的疾病进程^[16]。组织细胞迁移是子宫内膜异位病灶病理形成的前提条件,调节细胞迁移可能影响内膜组织细胞在异位的种植与存活,从而影响子宫内膜异位病灶的形成^[17]。

黄芪甲苷是提取自黄芪根中的活性物质,药理研究表明,黄芪甲苷具有增加免疫力、抗炎、抗肿瘤的作

用^[4]。黄芪甲苷可抑制多种恶性肿瘤细胞的增殖与迁移。杨红等^[18]研究显示,黄芪甲苷可抑制 HL60 细胞增殖,并促进细胞凋亡,在治疗急性髓系白血病中发挥重要作用;刘钰等^[19]研究显示,黄芪甲苷可促进高糖受损人内皮祖细胞迁移;张振飞等^[20]研究显示,黄芪甲苷可抑制 A549(非小细胞肺癌细胞)细胞增殖与迁移。张冀宁等^[21]研究显示,趋化因子受体 CXCR1、CCR5 在子宫内膜异位症中发挥重要作用,黄芪可调控 CXCR1、CCR5 水平。韩晓波^[22]通过数据挖掘分析子宫内膜异位症用药规律,发现黄芪是最常用的药物。因此,推测黄芪甲苷对子宫内膜异位症可能具有治疗作用。

本研究中,黄芪甲苷可明显缩小病灶,改善病灶组织形态,模型大鼠移植的内膜组织被覆柱状上皮结构清晰,存在炎性浸润,拥有较多腺体,黄芪甲苷可减少炎性浸润与腺体,病理改变减轻,提示黄芪甲苷具有治疗子宫内膜异位症的作用。子宫内膜异位症是一种雌激素依赖性疾病,体内激素水平反映了内膜的生长情况。有研究显示子宫内膜异位症患者的 E₂、LH、P 水平升高,内膜容受度较差,内膜厚度较薄^[23]。本实验中经黄芪甲苷处理后,子宫内膜异位症大鼠血清 E₂、LH、P 水平降低,提示黄芪甲苷可抑制大鼠性激素的分泌,进而治疗子宫内膜异位症。

子宫内膜异位症是一种低度炎症性疾病^[24],其特征是促炎性细胞因子如 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的产生增加,可以促进子宫内膜细胞的增殖和黏附^[25-26]。本研究中模型组大鼠血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平显著高于对照组,且经黄芪甲苷处理后,大鼠血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平降低,提示黄芪甲苷可控制子宫内膜异位症大鼠炎症反应,控制异位灶的形成。

TLR4 是机体固有免疫受体,诱发炎症反应与获得性免疫反应,具有免疫调节作用,在多种疾病中发挥作用,可通过 MyD88 依赖性通路诱导炎症介质,激活 NF- κ B,参与疾病的炎症反应^[27]。有研究显示,TLR4-MyD88 信号通路可参与子宫内膜异位症病灶内细胞增殖与迁移的调控,且抑制 TLR4-MyD88 信号通路能够阻碍异位病灶细胞的增殖和侵袭,从而减缓子宫内膜异位症进展^[11,28]。MARCHIONNI 等^[29]研究显示,TLR4 是子宫内膜异位症发病机制中一个较好的候选者。王芳等^[30]研究显示 NF- κ B 在子宫内膜异位症大鼠异位病灶的生长中发挥作用。本研究中,模型组大鼠子宫内膜组织 TLR4、MyD88、p-NF- κ B、NF- κ B 蛋白水平升高,经黄芪甲苷处理后其水平降低,提示黄芪甲苷可抑制 TLR4-MyD88 信号通路的激活。黄芪甲苷可能通过抑制 TLR4-MyD88 通路激活发挥对子宫内膜异位症的治疗作用,但相应机制

仍有待进一步探讨。

综上所述,黄芪甲苷可抑制子宫内膜异位症大鼠异位病灶生成,减轻炎症反应和降低性激素水平,抑制 TLR4-MyD88 信号通路激活,且呈剂量依赖性。

参考文献

- [1] KONINCKX P R, FERNANDES R, USSIA A, et al. Pathogenesis based diagnosis and treatment of endometriosis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 745548.
- [2] PARAZZINI F, ESPOSITO G, TOZZI L, et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 209: 3-7.
- [3] KONINCKX P R, USSIA A, ADAMYAN L, et al. The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2021, 71(1): 14-26.
- [4] ZHANG J, WU C, GAO L, et al. Astragaloside IV derived from *Astragalus membranaceus*: a research review on the pharmacological effects [J]. *Adv Pharmacol*, 2020, 87: 89-112.
- [5] 闵治红, 张冀宁, 华克勤. 川芎嗪和黄芪在子宫内膜异位症发生发展中对 RANTES 及受体的调节作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(11): 981-985.
- [6] 王日明, 宁雪, 任跃英. 黄芪甲苷抑制黑色素瘤 B16 细胞的增殖作用 [J]. *现代食品科技*, 2021, 37(3): 32-36.
- [7] 白雪, 梁文菲, 彭阿建, 等. 黄芪甲苷介导内皮祖细胞外泌体对高糖受损内皮细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(15): 2048-2050.
- [8] ZHANG Y, QU P. Factors associated with ovarian endometriosis malignancy and its recurrence in Chinese women [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2019, 39(8): 1148-1153.
- [9] ZUBRZYCKA A, ZUBRZYCKI M, PERDAS E, et al. Genetic, epigenetic, and steroidogenic modulation mechanisms in endometriosis [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1309.
- [10] RASHIDI N, MIRAHMADIAN M, JEDDI-TEHRANI M, et al. Lipopolysaccharide and lipoteichoic acid-mediated pro-inflammatory cytokine production and modulation of TLR2, TLR4 and MyD88 expression in human endometrial cells [J]. *J Reprod Infertil*, 2015, 16(2): 72-81.
- [11] 刘媚, 刘红霞. 子宫内膜异位症病灶内 TLR4/MyD88 异常表达与异位细胞增殖、侵袭的相关性 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(1): 56-59.
- [12] SU W, CUI H, WU D, et al. Suppression of TLR4-MyD88 signaling pathway attenuated chronic mechanical pain in a rat model of endometriosis [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 65.
- [13] 卢建军, 戴晓怡, 李响, 等. 萝卜硫素对子宫内膜异位症模型大鼠在位内膜增殖、血管生成及 JAK2/STAT3 信号通路的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(11): 1297-1301.

[14] 郑新艳,颜红丽,李金鸽,等. 醋酸亮丙瑞林联合地屈孕酮片对子宫内膜异位症的疗效及对血清 HE4、VEGF、TIMP、MCP-1 的影响[J]. 现代生物医学进展,2019,19(12):2370-2374.

[15] 许晓月,骆黎静,魏薇. miR-15b、miR-17-5p、miR-222 对子宫内膜异位症血管形成的影响[J]. 中华妇产科杂志,2016,51(12):934-937.

[16] LIANG R N,LI P S,ZOU Y,et al. Ping-Chong-Jiang-Ni formula induces apoptosis and inhibits proliferation of human ectopic endometrial stromal cells in endometriosis via the activation of JNK signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med,2017,2017:6489427.

[17] 冯婉琴,邓月秀,马颖. miR-34a-5p 及 AKT1 基因在子宫内膜异位症子宫内膜组织中的表达及其对子宫内膜基质细胞迁移和侵袭的影响[J]. 解放军医学杂志,2020,45(5):503-508.

[18] 杨红,贾伟,康佳,等. 黄芪甲苷对急性髓系白血病 HL60 细胞系增殖和凋亡的影响[J]. 宁夏医科大学学报,2021,43(6):590-594.

[19] 刘钰,周建大,张熙,等. 黄芪甲苷通过 SDF-1 α /CXCR4 轴促进高糖受损人内皮祖细胞迁移的研究[J]. 中华中医药杂志,2022,37(8):4714-4719.

[20] 张振飞,刘雨晴,蒋珊,等. 黄芪甲苷对非小细胞肺癌 A549 细胞增殖侵袭迁移及免疫球蛋白样转录子 4 表达的影响[J]. 中医临床研究,2022,14(6):91-96.

[21] 张冀宁. 川芎嗪和黄芪对子宫内膜异位症趋化因子受体 CXCR1、CCR5 的调节作用[D]. 上海:复旦大学,2005.

[22] 韩晓波. 基于数据挖掘分析易修珍辨治子宫内膜异位症用药规律[D]. 昆明:云南中医药大学,2019.

[23] 闵美蕙,陈慧娜,王柳,等. 补肾活血汤对子宫内膜异位致

不孕患者的疗效及子宫内膜容受性的影响[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(2):90-93.

[24] XIAO F,LIU X,GUO S W. Platelets and regulatory t cells may induce a type 2 immunity that is conducive to the progression and fibrogenesis of endometriosis [J]. Front Immunol,2020,11:610963.

[25] SIMSEK M S,OZKAN Z S,DEVECI D,et al. Investigation of plasma cytokine levels and endometrial tissue leukocytes in recurrent pregnancy loss[J]. J Infertil Reprod Biol,2015,3(3):192-198.

[26] 王平,曹保利,李棣华,等. 淫羊藿苷对子宫内膜异位症大鼠 TNF- α 、IL-6、IL-8、NF- κ B 和磷酸化 NF- κ B 水平的影响[J]. 内蒙古医科大学学报,2020,42(4):428-431.

[27] LI Y,ZHANG L,REN P,et al. Qing-Xue-Xiao-Zhi formula attenuates atherosclerosis by inhibiting macrophage lipid accumulation and inflammatory response via TLR4/MyD88/NF- κ B pathway regulation [J]. Phytomedicine,2021,93:153812.

[28] 李亚凤,孙秀丽,苏欠欠,等. 桂枝茯苓丸联合达那唑、孕三烯酮胶囊对 EMs 患者 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 河北医药,2019,41(10):1450-1454.

[29] MARCHIONNI E,PORPORA M G,MEGIORNI F,et al. TLR4 T399I polymorphism and endometriosis in a cohort of italian women[J]. Diagnostics,2020,10(5):255.

[30] 王芳,陈华,商丽红,等. U0126 对子宫内膜异位症大鼠 MEK/ERK/NF- κ B 通路及增殖侵袭的影响[J]. 山东大学学报,2021,22(9):148-154.

(收稿日期:2022-12-14 修回日期:2023-03-31)

(上接第 1748 页)

[11] SIEGEL R L,MILLER K D,JEMAL A. Cancer Statistics,2017[J]. Ca A Cancer J Clin,2015,60(1):277-300.

[12] 张亚洁,陆思楚,马成蕾,等. miR-193a-3p 在子宫内膜癌中的表达及临床病理的关系[J]. 医学研究杂志,2022,51(6):168-172.

[13] JIN G,LIU Y,ZHANG J,et al. A panel of serum exosomal microRNAs as predictive markers for chemoresistance in advanced colorectal cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2019,84(3):315-325.

[14] GREER J,MAGNUSON J,MCGRUER V,et al. miR133b microinjection during early development targets transcripts of cardiomyocyte ion channels and induces oil-like cardiotoxicity in zebrafish (danio rerio) embryos [J]. Chem Res Toxicol,2021,34(10):2209-2215.

[15] CHENG G,SONG Z,LIU Y,et al. Long noncoding RNA SNHG12 indicates the prognosis of prostate cancer and accelerates tumorigenesis via sponging miR-133b [J]. J

Cell Physiol,2020,235(2):1235-1246.

[16] LI J,ZHANG S,ZOU Y,et al. miR-145 promotes miR-133b expression through c-myc and DNMT3A-mediated methylation in ovarian cancer cells [J]. J Cell Physiol,2020,235(5):4291-4301.

[17] LIAO L,CHEN Y,ZHOU J,et al. MicroRNA-133b inhibits ntumor cell proliferation,migration and invasion by targeting SUMO1 in endometrial carcinoma [J]. Technol Cancer Res Treat,2021,20(10023):268-1108.

[18] 蔡春芳,古家美,官燕飞. 外周血循环细胞和三种肿瘤标志物检测对 I 期子宫内膜癌的诊断价值[J]. 中山大学学报(医学科学版),2022,43(3):471-479.

[19] 张清华,李少林,彭志平,等. PTEN 与 MMP-9 在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. 肿瘤,2006,26(5):476-479.

(收稿日期:2022-11-21 修回日期:2023-04-03)