

大黄素对感染性早产大鼠的改善作用及机制^Δ

曹定娅^{1,2*}, 武晓娟^{1,2}, 付婷婷^{1,2}, 宋 兵^{2,3#} (1. 广州医科大学附属第三医院产前诊断科, 广州 510150; 2. 广东省产科重大疾病重点实验室, 广州 510150; 3. 广州医科大学附属第三医院妇产科, 广州 510150)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)21-2629-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.21.09



摘要 目的 探究大黄素对感染性早产大鼠的改善作用及机制。方法 构建感染性早产大鼠模型, 将其分成模型组、大黄素组(60 mg/kg, 灌胃)、核因子 κ B(NF- κ B)抑制蛋白激酶(IKK)激活组(2 μ g pcDNA3.1-IKK 重组质粒, 尾静脉注射)、大黄素+IKK激活组(灌胃60 mg/kg 大黄素+尾静脉注射2 μ g pcDNA3.1-IKK 重组质粒), 每组14只。另取14只受孕雌鼠作为对照组。各组大鼠给予相应药物干预7 d。检测大鼠子宫肌条肌张力和血清中炎症指标[白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]和氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、过氧化氢酶(CAT)]水平; 观察大鼠子宫组织病理学形态变化; 检测大鼠子宫组织中NOD样受体蛋白3(NLRP3)、剪切型胱天蛋白酶1(cleaved-caspase-1)和IKK/NF- κ B抑制蛋白(I κ B)/NF- κ B信号通路相关蛋白表达水平。**结果** 与对照组相比, 模型组大鼠子宫平滑肌出现了大量炎症细胞浸润, 细胞分布不规则; 子宫肌条肌张力和血清中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MDA水平以及子宫组织中NLRP3、cleaved-caspase-1、IKK、I κ B、NF- κ B p65蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$), 血清中SOD、CAT水平均显著降低($P < 0.05$)。与模型组相比, 大黄素组大鼠子宫平滑肌层炎症细胞浸润现象减轻, 各定量指标均明显改善($P < 0.05$); IKK激活组大鼠子宫平滑肌层炎症细胞浸润现象加重, 各定量指标均进一步恶化($P < 0.05$)。激活IKK可明显减弱大黄素对感染性早产大鼠上述指标的改善作用($P < 0.05$)。**结论** 大黄素可能通过抑制IKK/I κ B/NF- κ B信号通路活性, 减轻炎症反应和氧化应激, 从而改善感染性早产大鼠子宫平滑肌收缩。

关键词 大黄素; 感染性早产; IKK/I κ B/NF- κ B信号通路; 子宫平滑肌; 炎症; 氧化应激

Ameliorative effect and mechanism of emodin on infectious preterm rats

CAO Dingya^{1,2}, WU Xiaojuan^{1,2}, FU Tingting^{1,2}, SONG Bing^{2,3} (1. Dept. of Prenatal Diagnosis, the Third Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China; 2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Obstetrics Major Diseases, Guangzhou 510150, China; 3. Dept. of Obstetrics and Gynecology, the Third Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the ameliorative effect and mechanism of emodin on infectious preterm rats. **METHODS** The infectious preterm rat model was established and divided into model group, emodin group (60 mg/kg, i.g.), IKK activation group (2 μ g pcDNA3.1-IKK recombinant plasmid via tail vein), emodin+IKK activation group (i.g. 60 mg/kg emodin+2 μ g pcDNA3.1-IKK recombinant plasmid via tail vein), with 14 rats in each group. Another 14 pregnant female rats were set up as control group. Each group received corresponding intervention for 7 days. The muscle tension of the uterine muscle strip, and the indicator levels of serum inflammation [interleukin 1 β (IL-1 β), IL-6, tumor necrosis factor α (TNF- α)] and oxidative stress [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), catalase (CAT)] were detected; the pathological morphological changes of uterine tissue in rats were observed; the protein expressions of NOD-like receptor protein 3 (NLRP3), cleaved-caspase-1 and IKK/I κ B/NF- κ B signaling pathway were detected. **RESULTS** Compared with control group, a large number of inflammatory cells infiltrated into the smooth muscle layer of uterus in model group with irregular cell distribution; the uterine muscle strip muscle tone, serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α and MDA, protein expressions of NLRP3, cleaved-caspase-1, IKK, I κ B and NF- κ B p65 in uterine tissue were significantly increased in model group, and the serum levels of SOD and CAT were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the infiltration of inflammatory cells in the uterine smooth muscle layer was reduced in the emodin group, and all quantitative indexes were significantly improved ($P < 0.05$); the infiltration of inflammatory cells in the uterine smooth muscle layer was increased in IKK activation group, and all quantitative indexes further deteriorated ($P < 0.05$). Activation of IKK could significantly reduce the improvement effect of emodin on the above indexes in infectious preterm rats ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS** Emodin can relieve inflammation and oxidative stress in infectious preterm rats by inhibiting the IKK/I κ B/NF- κ B signaling pathway, thus improving uterine smooth muscle contraction.

Δ 基金项目 广州市卫生健康科技项目(No. 20221A011088)
*** 第一作者** 主治医师, 硕士。研究方向: 围产医学。E-mail: caodingya596@163.com
通信作者 助理研究员, 博士。研究方向: 妊娠期疾病诊治。E-mail: bingsong2012683034@gzhmu.edu.cn

KEYWORDS emodin; infectious preterm; IKK/I κ B/NF- κ B signaling pathway; uterine smooth muscle; inflammation; oxidative stress

早产是指妊娠不足37周的分娩。引起早产的高危因素较多,其中感染是导致早产的重要原因之一^[1-2]。感染性早产会导致早产儿发生神经发育迟缓、行为缺陷等妊娠并发症,且早产儿死亡率较高,存活的早产儿中也有部分会出现神经系统损伤,严重影响早产儿未来的生活质量^[3]。因此,开发干预感染性早产的药物具有重要意义。

大黄素主要从中药大黄的根茎中提取,具有抗肿瘤、抗菌、抗氧化、抗炎等药理作用^[4]。相关研究发现,大黄素可减少大鼠子宫内炎症的产生,改善大鼠神经功能,并减轻脑损伤^[5]。但大黄素是否可改善感染性早产尚不明确。核因子 κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)抑制蛋白激酶(inhibitory protein kinase, IKK)/NF- κ B抑制蛋白(NF- κ B inhibitory protein, I κ B)/NF- κ B信号通路是免疫系统信号传导的组成部分^[6]。研究发现,沉默IKK/I κ B/NF- κ B信号通路可以抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的大鼠星形胶质细胞炎症,改善支气管哮喘大鼠氧化应激和炎症^[7]。有研究报道,LPS诱导的感染性早产小鼠胎盘组织中IKK/I κ B/NF- κ B信号通路被激活^[8]。由此推测,抑制IKK/I κ B/NF- κ B信号通路活性,可能会改善感染性早产。基于此,本研究基于IKK/I κ B/NF- κ B信号通路,探讨大黄素对感染性早产大鼠子宫平滑肌收缩、炎症和氧化应激的影响,以期为临床治疗感染性早产提供实验基础。

1 材料

1.1 主要仪器

多道生理信号采集系统(型号RM6280C)、酶标仪(型号FlexB-500)购自北京众实迪创科技发展有限公司;显微镜(型号IXplore SpinSR)、蛋白凝胶成像仪(型号ChampChemi800)购自嘉兴市艾科诺生物科技有限公司。

1.2 主要药品与试剂

大黄素(批号A1918,原料药,纯度 $\geq 99.25\%$)、LPS(批号A2017)购自北京康瑞纳生物科技有限公司;pcDNA3.1-IKK重组质粒(批号QSP4362)购自温州科森生物科技有限公司;白细胞介素 1β (interleukin, IL- 1β)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、过氧化氢酶(catalase, CAT)酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(批号分别为K1052-103、K1024-117、K1019-141、K1035-182、K1007-104、K1044-101)购自武汉艾美捷科技有限公司;苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂(批号MM1013)购自上海懋康生物科技有限公司;兔源NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)、剪切型胱天蛋白酶1(cleaved-caspase-1)、IKK、I κ B、NF- κ B p65、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)单克

隆抗体(批号分别为ab263899、ab207802、ab194528、ab32518、ab288751、ab8245)购自英国Abcam公司;辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(批号WG-701N)购自南京微测生物科技有限公司。

1.3 实验动物

本研究所用动物为SPF级SD大鼠,9~10周龄,雌鼠体重249~267 g,雄鼠体重358~386 g,均购自广东省医学实验动物中心,动物生产许可证号为SCXK(粤)2022-0002。大鼠饲养在温度23~25℃、湿度45%~55%、12 h光照/12 h黑暗的环境中。本实验于广州医科大学实验动物中心[动物使用许可证号为SYXK(粤)2023-0227]进行,且已获得广州医科大学附属第三医院伦理委员会的批准,审批号为附三院2023(84)号。

2 方法

2.1 感染性早产大鼠建模及分组给药

参考相关文献方法,构建感染性早产大鼠模型^[9]:将50只雄性大鼠和100只雌性大鼠合笼饲养,每天观察雌鼠阴栓形成情况,若阴道涂片镜检有阴栓则表示受孕成功(即妊娠第0天)。选取14只受孕雌鼠作为对照组(于妊娠第7天腹腔注射生理盐水)。将其余受孕雌鼠于妊娠第7天腹腔注射400 μ g/kg LPS,若24 h内出现阴道流血则表明感染性早产大鼠造模成功^[10]。经观察,符合造模成功标准的雌性大鼠有56只。

将造模成功的大鼠随机分成模型组、大黄素组、IKK激活组、大黄素+IKK激活组,每组14只。大黄素组大鼠灌胃60 mg/kg大黄素^[10](临用时以生理盐水配制);IKK激活组大鼠尾静脉注射2 μ g pcDNA3.1-IKK重组质粒(质粒浓度为2 μ g/mL,注射体积为1 mL,根据试剂盒说明书设置给药剂量);大黄素+IKK激活组大鼠灌胃60 mg/kg大黄素,同时尾静脉注射2 μ g pcDNA3.1-IKK重组质粒;对照组和模型组大鼠灌胃等体积生理盐水。每天给药1次,连续7 d。末次给药24 h后进行后续检测,所有雌性大鼠均是在妊娠第15天结束妊娠,妊娠天数少于正常妊娠期(19~21 d),故所有雌性大鼠均属于早产且怀孕周期一致。

2.2 样本采集及子宫肌条肌张力的测定

末次给药24 h后,以戊巴比妥钠(45 mg/kg)麻醉大鼠,于腹主动脉采血3 mL,以4 400 r/min离心15 min,取上层血清,置于-70℃冰箱中保存。随后将大鼠断头处死,分离子宫组织,剪取10 mm长的子宫肌条,以生理盐水反复冲洗后,将其一端与多道生理信号采集系统相连,另一端与张力转换器相连,记录子宫肌条肌张力。其余子宫组织一部分浸泡在4%多聚甲醛中用于病理检测,一部分保存在-70℃冰箱中备检。

2.3 大鼠血清中炎症和氧化应激指标水平检测

取“2.2”项下大鼠血清样本,低温融化后,按照ELISA试剂盒说明书方法检测血清中IL- 1β 、IL-6、TNF- α 、SOD、MDA、CAT水平。

2.4 大鼠子宫组织病理学形态变化观察

取“2.2”项下于4%多聚甲醛中固定的子宫组织,经水洗、脱水、透明、浸蜡、包埋后切成厚度为4 μm的薄片;切片在室温下用苏木精染色5 min,以磷酸盐缓冲液洗涤,盐酸乙醇分化3 s,然后用伊红染色1 min,并用中性树胶封片。采用光学显微镜观察大鼠子宫组织的病理学形态变化。

2.5 大鼠子宫组织中NLRP3、cleaved-caspase-1及IKK/IκB/NF-κB信号通路蛋白表达检测

将“2.2”项下保存在-70℃的子宫组织在含有蛋白酶抑制剂的裂解液中裂解,匀浆后采用BCA法测定蛋白浓度。将蛋白样品变性处理后,进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳、转膜。在室温下用5%脱脂牛奶封闭膜2 h后,加入NLRP3(稀释度为1:2 000)、cleaved-caspase-1(稀释度为1:2 000)、IKK(稀释度为1:1 000)、IκB(稀释度为1:1 000)、NF-κB p65(稀释度为1:1 700)、GAPDH(稀释度为1:2 100)抗体在4℃下孵育过夜;次日加入相应二抗(稀释度为1:4 400),孵育后,加入显色剂进行显色,采用蛋白凝胶成像仪进行显影,以Image J软件分析蛋白条带灰度值,以目的蛋白与内参GAPDH的灰度值比值表示蛋白表达水平。

2.6 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步组间两两比较采用SNK-*q*检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 大黄素对模型大鼠子宫肌条肌张力的影响

对照组、模型组、大黄素组、IKK激活组、大黄素+IKK激活组大鼠子宫肌条肌张力依次为(1.58±0.14)、(2.73±0.36)、(1.98±0.17)、(4.15±0.44)、(2.36±0.28) N。与对照组相比,模型组大鼠的子宫肌条肌张力显著升高($P<0.05$);与模型组相比,大黄素组大鼠子宫肌条肌张力显著降低($P<0.05$),IKK激活组大鼠子宫肌条肌张力显著升高($P<0.05$);与大黄素组相比,大黄素+IKK激活组大鼠子宫肌条肌张力显著升高($P<0.05$);与IKK激活组相比,大黄素+IKK激活组大鼠子宫肌条肌张力显著降低($P<0.05$)。

3.2 大黄素对感染性早产大鼠血清中炎症因子水平的影响

与对照组相比,模型组大鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α水平均显著升高($P<0.05$);与模型组相比,大黄素组大鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α水平均显著降低($P<0.05$),IKK激活组大鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α水平均显著升高($P<0.05$);与大黄素组相比,大黄素+IKK激活组大鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α水平均显著升高($P<0.05$);与IKK激活组相比,大黄素+IKK激活组大鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α水平均显著降低($P<0.05$)。结果见表1。

表1 各组大鼠血清中炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s, n=14$, pg/mL)

组别	IL-1β	IL-6	TNF-α
对照组	104.15±13.28	19.55±3.26	37.24±6.05
模型组	267.53±35.61 ^a	70.14±11.25 ^a	129.16±21.72 ^a
大黄素组	143.57±20.16 ^b	31.27±5.49 ^b	48.51±8.66 ^b
IKK激活组	371.09±45.07 ^b	94.25±15.82 ^b	198.54±30.28 ^b
大黄素+IKK激活组	254.71±33.28 ^{cd}	61.02±8.13 ^{cd}	117.28±20.04 ^{cd}

a:与对照组相比, $P<0.05$;b:与模型组相比, $P<0.05$;c:与大黄素组相比, $P<0.05$;d:与IKK激活组相比, $P<0.05$ 。

3.3 大黄素对模型大鼠血清中氧化应激指标的影响

与对照组相比,模型组大鼠血清中SOD、CAT水平均显著降低,MDA水平显著升高($P<0.05$);与模型组相比,大黄素组大鼠血清中SOD、CAT水平均显著升高,MDA水平显著降低($P<0.05$),而IKK激活组大鼠血清中SOD、CAT水平均显著降低,MDA水平显著升高($P<0.05$);与大黄素组相比,大黄素+IKK激活组大鼠血清中SOD、CAT水平均显著降低,MDA水平显著升高($P<0.05$);与IKK激活组相比,大黄素+IKK激活组大鼠血清中SOD、CAT水平均显著升高,MDA水平显著降低($P<0.05$)。结果见表2。

表2 各组大鼠血清中氧化应激指标水平比较($\bar{x} \pm s, n=14$)

组别	SOD/(U/mL)	CAT/(U/mL)	MDA/(nmol/mL)
对照组	271.46±30.88	7.39±1.08	6.02±1.15
模型组	146.29±18.07 ^a	3.26±0.55 ^a	35.16±5.87 ^a
大黄素组	245.08±26.55 ^b	6.25±0.94 ^b	10.25±1.73 ^b
IKK激活组	91.43±11.02 ^b	2.03±0.27 ^b	54.97±8.01 ^b
大黄素+IKK激活组	158.25±17.18 ^{cd}	3.94±0.68 ^{cd}	31.22±4.69 ^{cd}

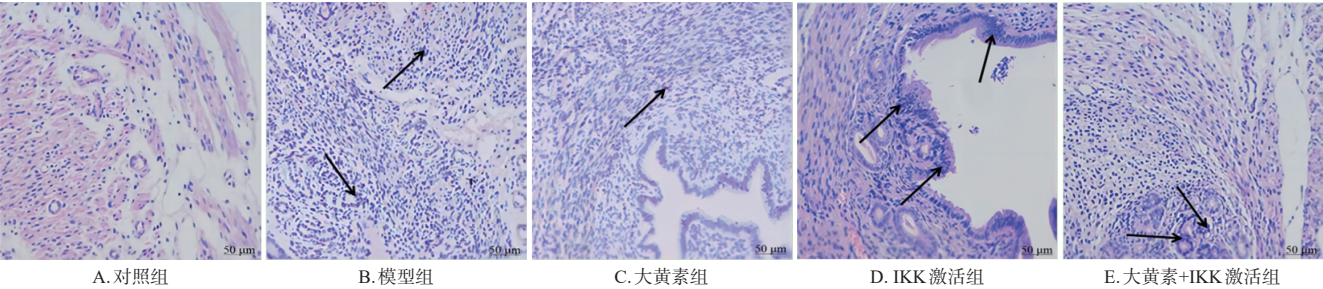
a:与对照组相比, $P<0.05$;b:与模型组相比, $P<0.05$;c:与大黄素组相比, $P<0.05$;d:与IKK激活组相比, $P<0.05$ 。

3.4 大黄素对模型大鼠子宫组织病理变化的影响

对照组大鼠子宫平滑肌结构正常、排列整齐;模型组大鼠子宫平滑肌出现了大量炎症细胞浸润,细胞分布不规则;与模型组相比,大黄素组大鼠子宫平滑肌炎症细胞浸润现象减轻,而IKK激活组大鼠子宫平滑肌层炎症细胞浸润现象加重;大黄素+IKK激活组与模型组大鼠子宫平滑肌层病理结构类似。结果见图1。

3.5 大黄素对模型大鼠子宫组织中NLRP3、cleaved-caspase-1及IKK/IκB/NF-κB信号通路蛋白表达的影响

与对照组相比,模型组大鼠子宫组织NLRP3、cleaved-caspase-1、IKK、IκB、NF-κB p65蛋白表达水平均显著升高($P<0.05$);与模型组相比,大黄素组大鼠子宫组织中上述蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$),IKK激活组大鼠子宫组织中上述蛋白表达水平均显著升高($P<0.05$);与大黄素组相比,大黄素+IKK激活组大鼠子宫组织中上述蛋白表达水平均显著升高($P<0.05$);与IKK激活组相比,大黄素+IKK激活组大鼠子宫组织中上述蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$)。结果见图2、表3。



注:黑色箭头所指为炎症细胞浸润。

图1 大鼠子宫组织的病理显微图(HE染色)

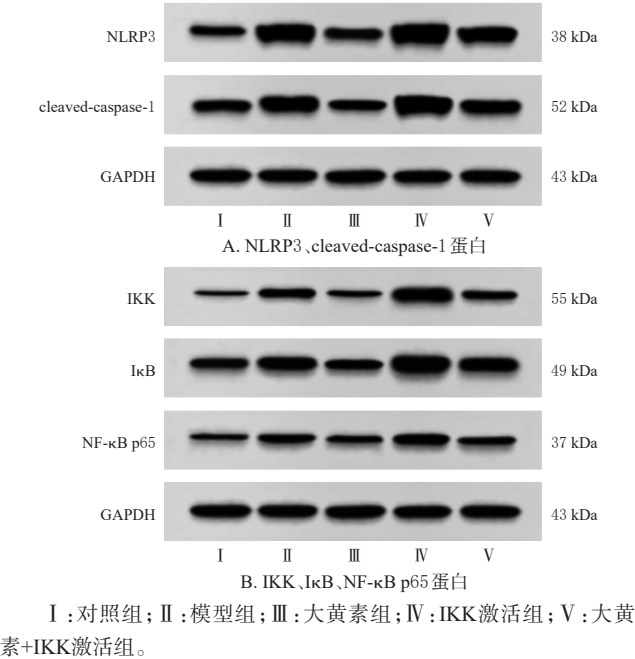


图2 各组大鼠子宫组织中 NLRP3、cleaved-caspase-1 及 IKK/IκB/NF-κB 信号通路蛋白表达电泳图

表3 各组大鼠子宫组织中 NLRP3、cleaved-caspase-1 及 IKK/IκB/NF-κB 信号通路蛋白表达比较($\bar{x} \pm s, n=14$)

组别	NLRP3/GAPDH	cleaved-caspase-1/GAPDH	IKK/GAPDH	IκB/GAPDH	NF-κB p65/GAPDH
对照组	0.56±0.07	0.62±0.06	0.23±0.03	0.62±0.06	0.32±0.06
模型组	1.57±0.18 ^a	1.28±0.16 ^a	0.61±0.08 ^a	1.14±0.15 ^a	0.63±0.08 ^a
大黄素组	0.74±0.08 ^b	0.71±0.09 ^b	0.38±0.06 ^b	0.74±0.09 ^b	0.41±0.08 ^b
IKK 激活组	1.94±0.21 ^b	1.73±0.18 ^b	1.02±0.14 ^b	1.56±0.18 ^b	0.96±0.15 ^b
大黄素+IKK 激活组	1.39±0.16 ^{cd}	1.15±0.13 ^{cd}	0.52±0.07 ^{cd}	1.03±0.12 ^{cd}	0.55±0.07 ^{cd}

a: 与对照组相比, $P<0.05$; b: 与模型组相比, $P<0.05$; c: 与大黄素组相比, $P<0.05$; d: 与 IKK 激活组相比, $P<0.05$ 。

4 讨论

早产可由感染、宫颈异常、孕激素缺乏等因素诱发子宫收缩、胎膜早破、宫颈早熟而导致^[11]。感染性早产的发病机制复杂,但最终途径是诱导子宫肌层收缩,因此子宫肌层收缩被认为是早产的客观指标,具有重要的临床意义^[12]。有研究报道,可以通过抑制炎症、氧化应激以及子宫平滑肌收缩来预防 LPS 诱导的感染性早产^[13]。本研究结果显示,与对照组大鼠相比,模型组大鼠子宫肌条肌张力和血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α、MDA

水平均升高,血清中抗氧化酶 SOD、CAT 水平均降低,子宫平滑肌出现大量炎症细胞浸润。这表明感染性早产大鼠出现了子宫平滑肌收缩及炎症反应,且氧化应激现象较为明显,提示感染性早产大鼠模型复制成功。

大黄素是中药大黄的有效成分,具有抑制炎症和氧化应激的作用。Lai 等^[14]研究发现,大黄素可以缓解 LPS 诱导的人膀胱平滑肌细胞炎症和纤维化。Dai 等^[15]研究发现,大黄素能够通过抑制 NLRP3 炎症小体激活来减轻炎症反应和氧化应激损伤,以改善 LPS 诱导的脓毒症小鼠心肌损伤。本研究结果发现,经大黄素干预后,大鼠子宫肌条肌张力降低,子宫平滑肌炎症细胞浸润现象减轻,炎症因子(IL-1β、IL-6、TNF-α)水平降低,抗氧化应激指标(SOD、CAT)水平升高,这提示大黄素可通过减轻炎症反应和氧化应激发挥改善大鼠感染性早产的作用。既往研究显示,大黄素具有一定的肝毒性、肾毒性和生殖毒性^[16],但需要在高剂量和长期使用时才会产生。本研究中大黄素给药剂量较小(仅为 60 mg/kg)且给药周期较短(仅为 7 d),故未分析大黄素对感染性早产大鼠的毒理作用,后续本课题组将对大黄素的最佳给药剂量进行深入探究。

IKK/IκB/NF-κB 信号通路是研究炎症性疾病的常见通路,IκB 和 NF-κB 是 IKK 的下游信号因子^[6]。NLRP3 炎症小体是先天免疫系统的关键组成部分,NLRP3 位于 NF-κB 的下游,NF-κB 激活后可参与 NLRP3 和 caspase-1 的调控,从而加速 IL-18 和 IL-1β 的释放,进而促进炎症发生^[17]。Duan 等^[18]研究发现,NF-κB 在感染性早产小鼠胎盘组织中表达上调,抑制 NF-κB 表达有利于缓解感染性早产症状。Chen 等^[19]研究发现,抑制 NF-κB 信号通路及下游 NLRP3 炎症小体激活可以抑制炎症反应,改善子宫平滑肌收缩,进而减少感染性早产的发生。本研究结果显示,经大黄素干预后,大鼠子宫组织中 NLRP3、cleaved-caspase-1、IKK、IκB、NF-κB p65 蛋白表达水平均降低,这提示大黄素可抑制 IKK/IκB/NF-κB 信号通路活性,由此推测抑制 IKK/IκB/NF-κB 信号通路活性可能是大黄素改善感染性早产大鼠子宫平滑肌收缩、减轻炎症反应和氧化应激的作用机制之一。为验证该推测,本研究采用 pcDNA3.1-IKK 重组质粒激活 IKK 来干预感染性早产大鼠。结果发现,IKK 激活组大鼠子宫组织病理变化和上述指标较模型组更为恶化;而采用大黄素和

pcDNA3.1-IKK 重组质粒联合干预后,大鼠子宫组织病理变化和上述指标较大黄素单独干预组恶化,较 pcDNA3.1-IKK 重组质粒单独干预组则有所改善。这表明,大黄素改善大鼠感染性早产的作用机制与抑制 IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路活性有关。

综上所述,大黄素可能通过抑制 IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路活性,减轻炎症反应和氧化应激,从而改善感染性早产大鼠子宫平滑肌收缩。本研究为感染性早产治疗药物的开发提供了一定依据,然而,大黄素的最佳治疗剂量以及是否有其他通路参与这一过程,需要下一步继续探究。

参考文献

- [1] RICH-EDWARDS J W, STUART J J, BECENE I A, et al. Validation of parental recall questionnaire to classify preterm delivery subtypes: spontaneous preterm labour, preterm premature rupture of membranes and clinician-initiated preterm delivery[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2023, 37(8):710-718.
- [2] LI J Y, GE J R, RAN N, et al. Finding the priority and cluster of inflammatory biomarkers for infectious preterm birth: a systematic review[J]. *J Inflamm*, 2023, 20(1):25.
- [3] MILLER F A, SACCO A, DAVID A L, et al. Interventions for infection and inflammation-induced preterm birth: a preclinical systematic review[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(2):361-379.
- [4] 吴丛宇,周悦,上官璐茜,等. 大黄素的药理作用机制研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2023, 54(5):634-643.
WU C Y, ZHOU Y, SHANGGUAN L X, et al. Progress of research on the pharmacological effects and mechanisms of emodin[J]. *J China Pharm Univ*, 2023, 54(5):634-643.
- [5] 喻龙凤,洪海柳,郎冰凝,等. 大黄素调节 HMGB1/NF- κ B 信号通路对宫内炎症致早产大鼠脑损伤的保护作用[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2024, 32(2):281-289.
YU L F, HONG H L, LANG B N, et al. Protective effect of emodin on brain injury induced by intrauterine inflammation in premature birth rats by regulating HMGB1/NF- κ B signaling pathway[J]. *Chin J Birth Health Heredity*, 2024, 32(2):281-289.
- [6] REN X B, LI L, WU J H, et al. PDGF-BB regulates the transformation of fibroblasts into cancer-associated fibroblasts via the lncRNA LURAP1L-AS1/LURAP1L/IKK/I κ B/NF- κ B signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(1):537.
- [7] PAN L Y, GONG C X, CHEN Y, et al. Yanghe pingchuan granules mitigates oxidative stress and inflammation in a bronchial asthma rat model: role of the IKK/I κ B/NF- κ B signalling pathway[J]. *Ann Med Surg*, 2024, 86(1):212-218.
- [8] WEI Z H, SALAMI O O, KOYA J, et al. N, N-dimethylformamide delays LPS-induced preterm birth in a murine model by suppressing the inflammatory response

- [J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(10):2894-2907.
- [9] 吴晨辉,张文娟,田君,等. 黄芩苷对感染性早产模型大鼠的干预效果及对 AMPK/NF- κ B 通路的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(22):3476-3480.
WU C H, ZHANG W J, TIAN J, et al. Interventional effect of baicalin on infectious preterm model rats and impact on AMPK/NF- κ B pathways[J]. *Chin J Nosocomiology*, 2023, 33(22):3476-3480.
- [10] 黄慧,熊雁,唐艺加,等. 大黄素对心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌保护机制研究[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2023, 41(1):64-71.
HUANG H, XIONG Y, TANG Y J, et al. The protective effects of emodin on myocardial energy metabolism in rats with heart failure after myocardial infarction[J]. *Chin J Clin Anat*, 2023, 41(1):64-71.
- [11] WAHID H H, ANAHAR F N, ISAHAK N H, et al. Role of platelet activating factor as a mediator of inflammatory diseases and preterm delivery[J]. *Am J Pathol*, 2024, 194(6):862-878.
- [12] HORIE K, TAKAHASHI K, MIENO M, et al. Uterine contraction may not be an independent risk factor for spontaneous preterm birth before 35 weeks in women with cervical shortening[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2023, 161(3):894-902.
- [13] BAO J J, MA X F, KENT L N, et al. BKCa channels are involved in spontaneous and lipopolysaccharide-stimulated uterine contraction in late gestation mice[J]. *Biol Reprod*, 2024, 110(4):798-807.
- [14] LAI J Y, LIU X, SU H W, et al. Emodin inhibits bladder inflammation and fibrosis in mice with interstitial cystitis by regulating JMJD3[J]. *Acta Cir Bras*, 2023, 38:e385123.
- [15] DAI S S, YE B Z, CHEN L W, et al. Emodin alleviates LPS-induced myocardial injury through inhibition of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(9):5203-5213.
- [16] DONG X, FU J, YIN X B, et al. Emodin: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics[J]. *Phytother Res*, 2016, 30(8):1207-1218.
- [17] DING P, YANG R, LI C, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates ventilator-induced lung injury by inhibiting the NLRP3/caspase-1/GSDMD pyroptotic pathway[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1):196-210.
- [18] DUAN L, WANG J, SHUAI R, et al. Downregulation of miR-21 is involved in the pathogenesis of infection-induced preterm birth by targeting NF- κ B[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(6):1950-1958.
- [19] CHEN Z, ZHANG M, ZHAO Y, et al. Hydrogen sulfide contributes to uterine quiescence through inhibition of NLRP3 inflammasome activation by suppressing the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14(1):2753-2768.

(收稿日期:2024-06-04 修回日期:2024-08-09)

(编辑:唐晓莲)