

广藿香水提物调控 TLR2/NF- κ B/NLRP3 通路对溃疡性结肠炎小鼠细胞焦亡的影响

晋 欣¹, 李硕硕², 张 楠³, 陈 怡⁴, 梅晓亮¹, 王 蕾¹

1. 江苏卫生健康职业学院 药学与检验学院, 江苏 南京 211800

2. 北京中医药大学 生命科学学院, 北京 100029

3. 南京工业大学 化学与分子工程学院, 江苏 南京 211800

4. 南京市浦口人民医院 (东南大学附属两江医院) 肿瘤内科, 江苏 南京 211800

摘 要: **目的** 探究广藿香水提物 (PWE) 对溃疡性结肠炎 (UC) 小鼠的治疗作用及潜在机制。 **方法** 将 50 只小鼠随机分为对照组、模型组、美沙拉嗪 (阳性药, 0.31 g·kg⁻¹) 组及 PWE 低、高剂量 (0.62、2.05 g·kg⁻¹) 组。采用 2.5% 葡聚糖硫酸钠 (DSS) 自由饮水法诱导小鼠 UC 模型, 造模期间同步 ig 给药; 实验过程中记录小鼠体重变化, 评估疾病活动指数 (DAI)。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测结肠组织白细胞介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-18 水平; TUNEL 染色检测结肠组织细胞损伤情况; Western blotting 与免疫组织化学法检测结肠组织 Toll 样受体 2 (TLR2)/核转录因子- κ B (NF- κ B)/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 通路及细胞焦亡相关蛋白 [TLR2、髓样分化因子 88 (MyD88)、p-NF- κ B、NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC)、Caspase-1、GSDMD] 的表达水平。 **结果** 与模型组相比, PWE 高剂量组小鼠体重显著回升 ($P < 0.01$), 结肠长度显著延长 ($P < 0.01$), DAI 评分、结肠炎症因子 (IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IL-18) 水平、结肠组织细胞 TUNEL 染色阳性率显著降低 ($P < 0.01$); 同时, 结肠组织 TLR2、MyD88、p-NF- κ B、NLRP3、ASC、Caspase-1 及 GSDMD 蛋白表达水平及免疫组化染色强度均显著下调 ($P < 0.01$)。 **结论** PWE 对 DSS 诱导的 UC 小鼠具有明确治疗效果, 其机制可能与调控 TLR2/NF- κ B/NLRP3 通路、抑制结肠细胞焦亡有关。

关键词: 广藿香; 溃疡性结肠炎; TLR2/NF- κ B/NLRP3 通路; 细胞焦亡; 炎症因子

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)12-3528-10

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2025.12.011

Effect of *Pogostemon cablin* water extract on pyroptosis in mice with ulcerative colitis by regulating TLR2/NF- κ B/NLRP3 pathway

JIN Xin¹, LI Shuoshuo², ZHANG Nan³, CHEN Yi⁴, MEI Xiaoliang¹, WANG Lei¹

1. Department of Pharmacy and Inspection, Jiangsu Health Vocational College, Nanjing 211800, China

2. School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

3. School of Chemistry and Molecular Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing 211800, China

4. Department of Oncology, Nanjing Pukou People's Hospital (Liangjiang Hospital Affiliated to Southeast University), Nanjing 211800, China

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effect and potential mechanism of *Pogostemon cablin* water extract (PWE) in mice with ulcerative colitis (UC). **Methods** Fifty mice were randomly divided into the following groups: Control, model, mesalazine (positive drug, 0.31 g·kg⁻¹), low and high dose of PWE (0.6, 2.05 g·kg⁻¹) groups. A UC model was induced in mice by freely drinking 2.5% dextran sodium sulfate (DSS), with simultaneous oral administration of treatments. Changes in body mass were recorded and the disease activity index (DAI) was assessed throughout the experiment. The levels of IL-6, TNF- α , IL-1 β and IL-18 in mouse colon tissues were measured by ELISA. TUNEL staining was used to detect the damage of colon cells. Expression of proteins related to TLR2/NF- κ B/NLRP3 pathway and pyroptosis in colon tissues [TLR2, myeloid differentiation factor 88 (MyD88), p-NF- κ B, NLRP3,

收稿日期: 2025-08-25

基金项目: 江苏卫生健康职业学院校级科研项目 (JKC202505); 江苏省卫生健康委医学科科研项目 (ZQ2024022); 江苏省高校青蓝工程优秀青年骨干教师基金资助项目 (苏教师函[2024]2 号); 江苏省高职院校青年教师企业实践培训资助项目 (2024QYSJ009)

作者简介: 晋 欣 (1990—), 女, 硕士, 讲师, 主要从事天然产物及活性研究。E-mail: wx_jinxin@126.com

apoptosis-associated speck-like protein (ASC), Caspase-1, GSDMD] was analyzed by Western blotting and immunohistochemistry.

Results Compared with the model group, mice intervened with high dose of PWE showed a significant increase in body mass and colon length ($P < 0.01$), and significantly reduced levels of DAI scores, colonic inflammatory factors (IL-6, TNF- α , IL-1 β and IL-18), as well as TUNEL positive rates of cells in mouse colon tissue ($P < 0.01$). Furthermore, the expression and immunostaining intensities of TLR2, MyD88, p-NF- κ B, NLRP3, ASC, Caspase-1 and GSDMD in colonic tissues were significantly downregulated ($P < 0.01$).

Conclusion PWE exerts a definite therapeutic effect on DSS-induced UC in mice, potentially through regulation of the TLR2/NF- κ B/NLRP3 pathway and inhibition of pyroptosis process.

Key words: *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.; ulcerative colitis; TLR2/NF- κ B/NLRP3 pathway; pyroptosis; inflammatory factor

溃疡性结肠炎(UC)是一种以结直肠黏膜连续性、弥漫性炎症为病理特征的慢性非特异性肠道炎症性疾病^[1],临床表现为反复发作的腹痛、持续性腹泻及黏液脓血便,且具有终生复发倾向^[2-3]。值得关注的是,结肠长期炎症浸润已被证实是结直肠癌发病的重要风险因素^[4]。近年来,我国 UC 发病率呈快速增长态势,但临床有效治疗手段仍相对匮乏^[5]。目前,药物干预与外科手术是 UC 的主要治疗方式:常用药物如氨基水杨酸类、糖皮质激素类及免疫抑制剂,长期使用不仅疗效有限,还可能引发过敏、恶心、腹痛甚至心衰等不良反应^[6-7];外科手术则常给患者带来沉重的身心负担。因此,寻找安全有效、可长期口服的新型 UC 治疗药物,是当前迫切的临床需求。

UC 的发病机制复杂且尚未完全阐明,普遍认为与遗传、免疫、环境及肠道微生态等多重因素相关^[8]。研究表明,肠上皮细胞焦亡的过度激活与 UC 及 UC 相关结直肠癌的发生发展密切相关^[9]。细胞焦亡又称炎症性细胞死亡,是一种新型程序性细胞死亡方式^[10]。其过程中,活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (Caspase-1) 可特异性切割消皮素 D (GSDMD),生成具有成孔活性的 N 端结构域^[11]。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 及 Caspase-1 组成,是启动细胞焦亡的关键因子^[12]。在活动期 UC 患者肠黏膜中, NLRP3 炎症小体处于活化状态,伴随 Caspase-1 激活,进而诱导细胞焦亡并释放白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18 (IL-18) 等大量炎性细胞因子^[13-14]。已有研究证实, Toll 样受体 2 (TLR2) 可通过激活核转录因子- κ B (NF- κ B), 进一步调控 NLRP3 炎症小体活化^[10]。因此, TLR2/NF- κ B/NLRP3 通路介导的细胞焦亡,可能是 UC 进展的核心分子途径。

近年来,从天然植物中筛选 UC 有效治疗药物

已成为研究热点。中药广藿香为唇形科植物广藿香 *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth. 的干燥地上部分,具有芳香化浊、和中止呕、发表解暑等功效,广泛应用于临床及日常生活^[15-16]。现代药理研究证实,广藿香不仅具有抗炎、抗氧化作用,在调节胃肠道功能方面也表现出显著活性^[17]。前期研究发现,广藿香可通过恢复肠道菌群平衡及肠上皮结构完整性,有效改善 UC 小鼠症状^[18]。但目前关于广藿香治疗 UC 的相关研究报道较少,其作用是否与调控细胞焦亡相关尚不明确。因此,本研究以 UC 小鼠为研究对象,探究广藿香对 TLR2/NF- κ B/NLRP3 通路介导的细胞焦亡的影响,旨在为阐明广藿香治疗 UC 的作用机制提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

ME104E 型万分之一电子天平,美国 Mettler Toledo 公司; R-210 型旋转蒸发仪,瑞士 Buchi 公司; Milli-Q 纯水系统,德国 Merck 公司; Bioprep-24 型组织匀浆机,杭州奥盛公司; HistoCore 全自动轮转式切片机、LEICA DM 2000 型光学显微镜,德国 Leica 公司; SpectraMax iD3 型多功能酶标仪,美国 Molecular Devices 公司; Fresco 21 高速离心机,美国 Thermo 公司; SPW-DM 型电泳电源、BEV-4 型垂直电泳、BVT-4 型转印电泳和 SCG-W5000 型多功能成像系统,武汉赛维尔公司。

1.2 试剂

广藿香饮片,批号 230511,购自安徽万生中药饮片公司,经江苏省中医院李逸飞副主任药师鉴定为唇形科植物广藿香 *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth. 的干燥地上部分,经检测,该饮片百秋李醇质量分数为 0.27%,广藿香酮质量分数为 0.16%;美沙拉嗪原料药(货号 B1969),美国 APEX BIO 公司;葡聚糖硫酸钠(DSS,货号 160110),美国 MP 公司;IL-6 试剂盒、IL-18 试剂盒、TUNEL 试剂盒、

TLR2 一抗、髓样分化因子 88 (MyD88) 一抗、NF- κ B 一抗、NLRP3 一抗、Caspase-1 一抗和 GSDMD 一抗, 货号分别为 GEM0001、GEM0010、GDP1042、GB11518、GB11554、GB11997、GB114320、GB11383 和 GB114198, 均购自武汉赛维尔公司; ASC 一抗、磷酸化 NF- κ B (p-NF- κ B) 一抗和 β -肌动蛋白 (β -actin) 一抗, 货号分别为 DF6304、AF3219、AF7018, 均购自江苏亲科公司; IL-1 β 试剂盒和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 试剂盒, 货号分别为 RXG203063M、RXG202412M, 均购自泉州市睿信公司。

1.3 动物

6 周龄雄性 C57BL 小鼠, 体质量 21~25g, 购自江苏集萃药康公司, 动物生产许可证号 SCXK (苏) 2018-0008。动物实验经江苏卫生健康职业学院实验动物伦理委员会批准 (JHVC-IACUC-2022-B007), 小鼠以室温 22~25 $^{\circ}$ C、12 h 昼夜交替、55%相对湿度条件饲喂于江苏卫生健康职业学院实验动物中心, 自由饮水及摄食。

2 方法

2.1 药物制备^[18]

取广藿香饮片适量, 加入 10 倍体积水浸泡 30 min, 随后煎煮 30 min, 立即滤过; 药渣加入 8 倍体积水继续煎煮 30 min, 再次滤过。合并 2 次滤液, 经减压浓缩后, 即得生药浓度为 2.0 g·mL⁻¹ 的广藿香水提取物 (PWE) 母液。将母液干燥并粉碎, 得到 PWE 粉末, 提取率为 17.8%。

2.2 分组、模型制备^[18]及给药

50 只小鼠适应性喂养 1 周后, 采用随机数字表法分为对照组、模型组、美沙拉嗪 (阳性药, 0.31 g·kg⁻¹) 组及 PWE 低、高剂量 (0.62、2.05 g·kg⁻¹) 组, 每组 10 只。除对照组外, 其余各组均连续 10 d 自由饮用 2.5% DSS 溶液以诱导小鼠 UC 模型; 造模期间同步 ig 给药, 美沙拉嗪组及 PWE 各剂量组按对应剂量给药, 对照组与模型组 ig 给予等量 0.9% 氯化钠溶液。每日称量并记录各组小鼠体质量, 观察粪便质地及便血情况, 参照表 1 评分标准进行疾病活动指数 (DAI) 评分。

表 1 DAI 评分标准
Table1 Scoring criteria for DAI

评分/分	体质量下降比例/%	大便秘状	便血程度
0	[0~1]	正常	正常 (—)
1	(1~5]	偏软但成形	隐血 (+)
2	(5~10]	松软半成形	隐血 (++)
3	(10~15]	不成形且出现腹泻	隐血 (+++)
4	>15	腹泻稀水样	肉眼血便

2.3 样本采集

末次给药后, 小鼠禁食 12 h (期间自由饮水), 采用异氟醚吸入麻醉, 脱颈处死后迅速剖开腹腔, 快速分离结肠组织并测量结肠长度。部分组织样本置于 4% 多聚甲醛溶液中固定, 剩余组织迅速经液氮冷冻后保存备用。

2.4 ELISA 法检测小鼠结肠组织炎症因子

取“2.3”项下新鲜结肠组织并匀浆, 按照试剂盒说明书操作流程, 测定组织中 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-18 水平。

2.5 TUNEL 染色检测小鼠结肠组织细胞损伤

取“2.3”项下固定的结肠组织, 经梯度乙醇脱水后进行石蜡包埋, 切片厚度为 5 μ m。切片依次经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后, 置于修复盒中, 加入抗原修复液进行抗原修复。按 TUNEL 试剂盒说

明书操作对小鼠结肠组织切片进行 TUNEL 染色, 随后在显微镜下观察并采集图像, 采用 Image Pro Plus 6.0 软件对所得数据进行定量分析。

2.6 Western blotting 检测结肠组织相关蛋白表达

取“2.3”项下新鲜结肠组织, 匀浆后于冰上加入预混的 RIPA 裂解液 (含蛋白酶抑制剂及磷酸酶抑制剂)。4 $^{\circ}$ C 离心后收集上清, 采用 BCA 法测定蛋白浓度。按每孔 30 μ g 上样, 依标准流程完成电泳与转膜, 随后用 5% 脱脂牛奶封闭 1 h。封闭后充分洗涤, 加入 1:1 000 稀释的 TLR2、MyD88、p-NF- κ B、NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD 及 β -actin 一抗, 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。孵育结束后充分洗涤, 加入相应 HRP 标记的二抗, 室温孵育 1 h。孵育结束后充分洗涤, 加入 ECL 显影液, 置于化学发光成像系统中曝光并采集信号, 采用 Image Pro Plus 6.0

软件, 以 β -actin 为内参进行定量分析。

2.7 免疫组化法检测小鼠结肠组织相关蛋白表达

取“2.5”项下结肠切片, 首先使用 3% 过氧化氢溶液孵育 15 min, 继而以 5% 山羊血清封闭 20 min。封闭结束后, 加入 1:200 稀释的 TLR2、MyD88、NF- κ B、NLRP3、Caspase-1 和 GSDMD 一抗, 于 4 °C 过夜孵育。孵育结束并充分洗涤后, 加入对应二抗室温孵育 30 min。随后依次进行 DAB 底物显色反应及苏木素复染, 完成染色后经梯度乙醇脱水处理、透明剂透明化, 并以中性树胶封片。最后显微镜下观察并采集图像, 结合 Image Pro Plus 6.0 软件对采集数据进行定量分析。

2.8 数据处理

采用 SPSS 21.0 及 GraphPad 8.0.2 统计软件进行数据处理, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析 (One-Way ANOVA); 方差齐性时, 组间两两比较采用最小显著差异法 (LSD 检验); 方差不齐时, 则采用 Dunnett's T3 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 PWE 对小鼠体质量及 DAI 评分的影响

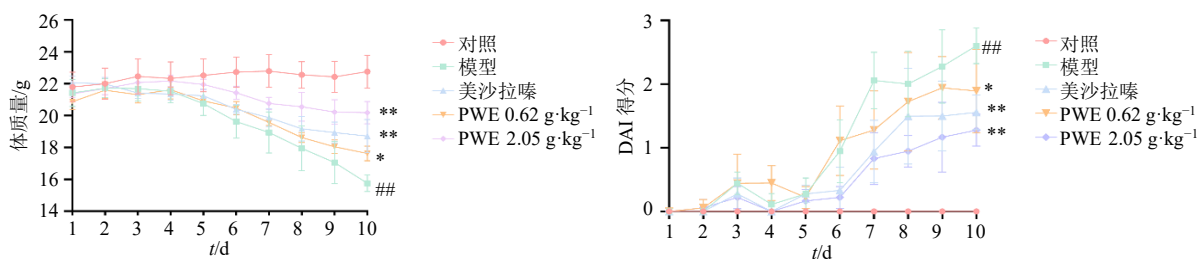
如图 1 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠体质量明显下降 ($P < 0.01$), DAI 得分明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, PWE 低、高剂量组小鼠体质量明显升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), DAI 得分明显降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。这些结果表明, PWE 对 UC 模型小鼠的体质量减轻及疾病进展具有显著改善作用。值得注意的是, 高剂量 PWE 的干预效果优于美沙拉嗪。

3.2 PWE 对小鼠结肠长度的影响

如图 2 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠结肠长度显著缩短 ($P < 0.01$); 与模型组相比, PWE 高剂量组小鼠结肠长度显著恢复 ($P < 0.01$), PWE 低剂量组虽有一定恢复趋势, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。上述结果表明, PWE 可有效改善 UC 小鼠的结肠缩短症状, 且高剂量 PWE 的治疗效果与美沙拉嗪相当。

3.3 PWE 对小鼠结肠组织炎症因子水平的影响

如图 3 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠结肠



与对照组比较: $^{###}P < 0.01$; 与模型组比较: $^{*}P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$ 。

$^{###}P < 0.01$ vs control group; $^{*}P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$ vs model group.

图 1 PWE 对小鼠体质量和 DAI 评分的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 1 Effects of PWE on body weight and DAI score in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

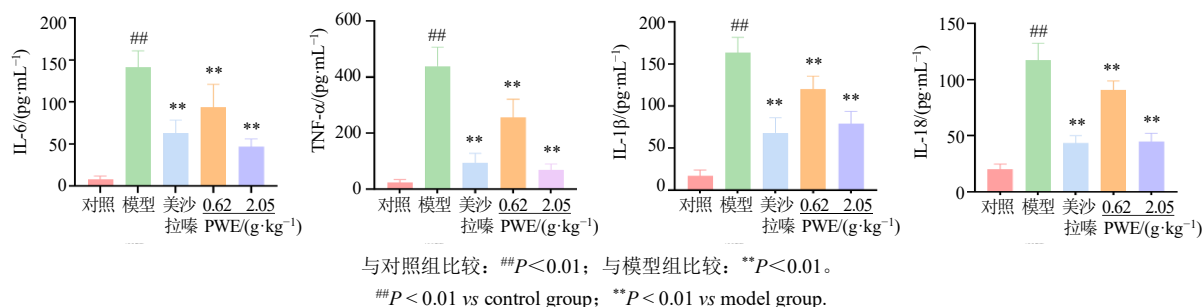


与对照组比较: $^{###}P < 0.01$; 与模型组比较: $^{**}P < 0.01$ 。

$^{###}P < 0.01$ vs control group; $^{*}P < 0.01$ vs model group.

图 2 PWE 对小鼠结肠长度的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 2 Effects of PWE on length of colon in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

图 3 PWE 对小鼠结肠组织炎症因子水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)Fig. 3 Effects of PWE on levels of inflammatory factors in mouse colon tissues ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组织中 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 水平均显著升高 ($P<0.01$); 与模型组相比, PWE 低、高剂量组上述炎症因子水平均显著降低 ($P<0.01$)。结果表明, PWE 可显著改善 UC 小鼠结肠炎症, 且 PWE 高剂量组的治疗效果与美沙拉嗪组相当。

3.4 PWE 对小鼠结肠组织细胞 TUNEL 阳性率的影响

如图 4 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠结肠组织 TUNEL 阳性细胞率 (绿色荧光标记) 显著升高 ($P<0.01$); 与模型组相比, PWE 低、高剂量组上述阳性细胞率均显著降低 ($P<0.01$)。结果表明, PWE 可有效减少 UC 小鼠结肠细胞 DNA 损伤, 显著降低结肠组织 TUNEL 阳性细胞率。

3.5 PWE 对小鼠结肠组织 TLR2/NF- κ B/NLRP3 通路和细胞焦亡相关蛋白表达的影响

如图 5 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠结肠组织 TLR2、MyD88、p-NF- κ B、NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD 蛋白表达均显著升高 ($P<$

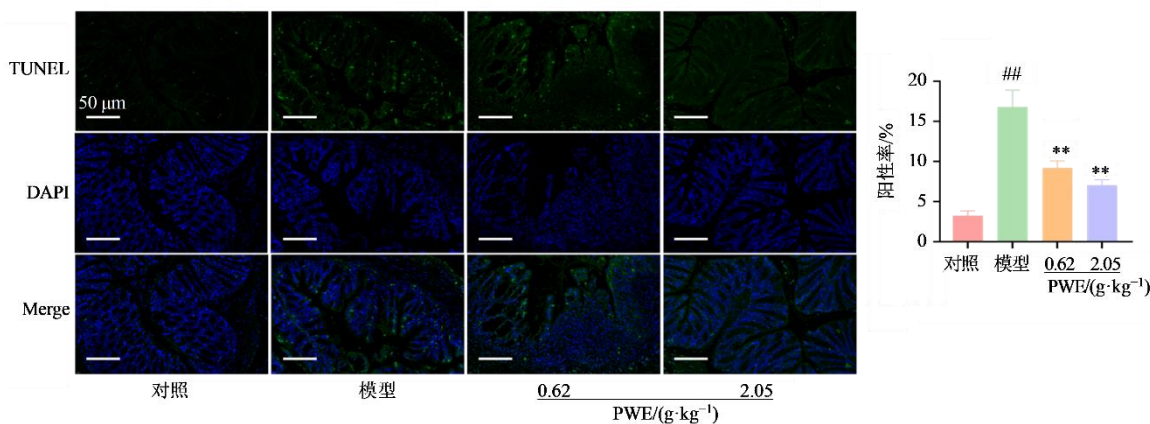
0.01); 与模型组相比, PWE 低、高剂量组上述蛋白表达均显著降低 ($P<0.05$ 、0.01)。

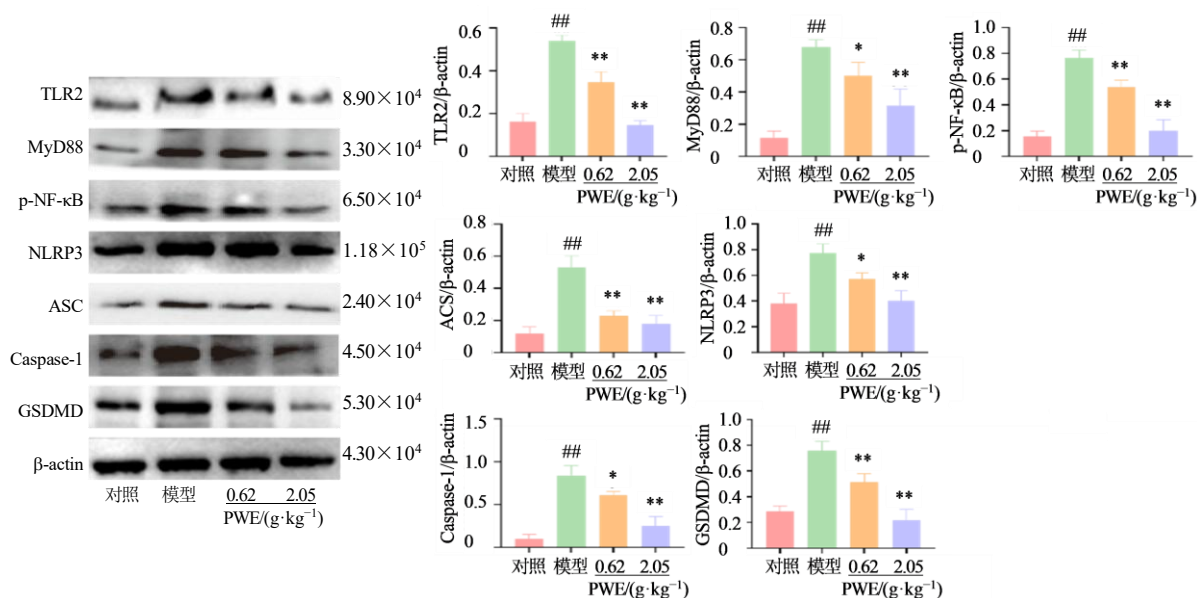
如图 6、7 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠结肠组织 TLR2、MyD88、NF- κ B、NLRP3、Caspase-1、GSDMD 免疫染色强度显著升高 ($P<0.01$); 与模型组相比, PWE 低、高剂量组上述指标免疫染色强度均显著降低 ($P<0.01$)。

上述结果表明, PWE 可能通过抑制结肠组织 TLR2/NF- κ B/NLRP3 通路活性, 减少结肠细胞焦亡, 进而改善 UC 小鼠的病理状态。

4 讨论

作为芳香化湿类经典中药, 广藿香在 UC 等胃肠道疾病治疗中具有多靶点作用特点^[19]。在挥发油组分研究方面, 广藿香油肠溶滴丸可显著降低 UC 大鼠的炎症反应^[20], 其有效成分广藿香醇能改善肠上皮细胞紧密连接功能^[21], β -广藿烯则通过调节肠道菌群结构对 UC 小鼠发挥治疗作用^[22]; 临床应用, 广藿香多以汤剂形式给药, 其水提取物已被证实具有

图 4 PWE 对小鼠结肠组织细胞 TUNEL 阳性表达的影响 ($\times 40$, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)Fig. 4 Effects of PWE on TUNEL positive expression of cells in mouse colon tissue ($\times 40$, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)



与对照组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

$P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group.

图 5 各组小鼠结肠组织 TLR2、MyD88、p-NF-κB、NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD 蛋白表达 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 5 Expression of TLR2, MyD88, p-NF-κB, NLRP3, ASC, Caspase-1, GSDMD of colon tissue of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

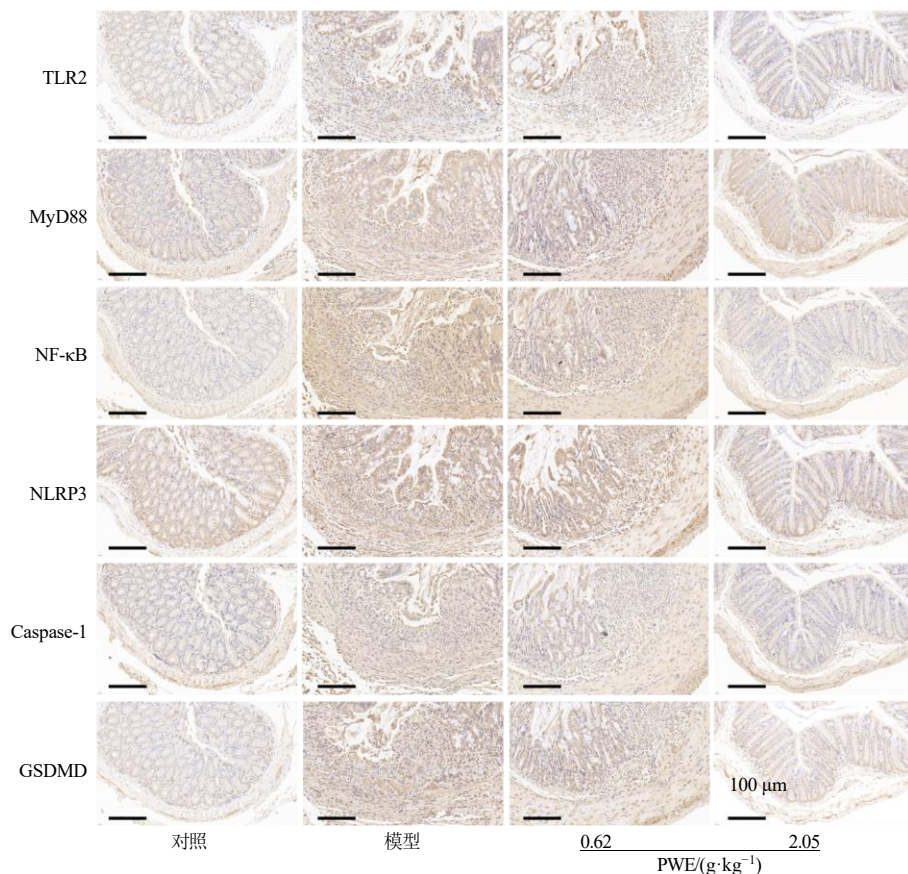


图 6 PWE 调控小鼠结肠组织 TLR2/NF-κB/NLRP3 通路及细胞焦亡相关蛋白的免疫组织化学染色观察 (×20)

Fig. 6 Immunohistochemical staining observation of PWE regulating TLR2/NF-κB/NLRP3 pathway and related proteins of cell pyroptosis in mouse colon tissue (×20)

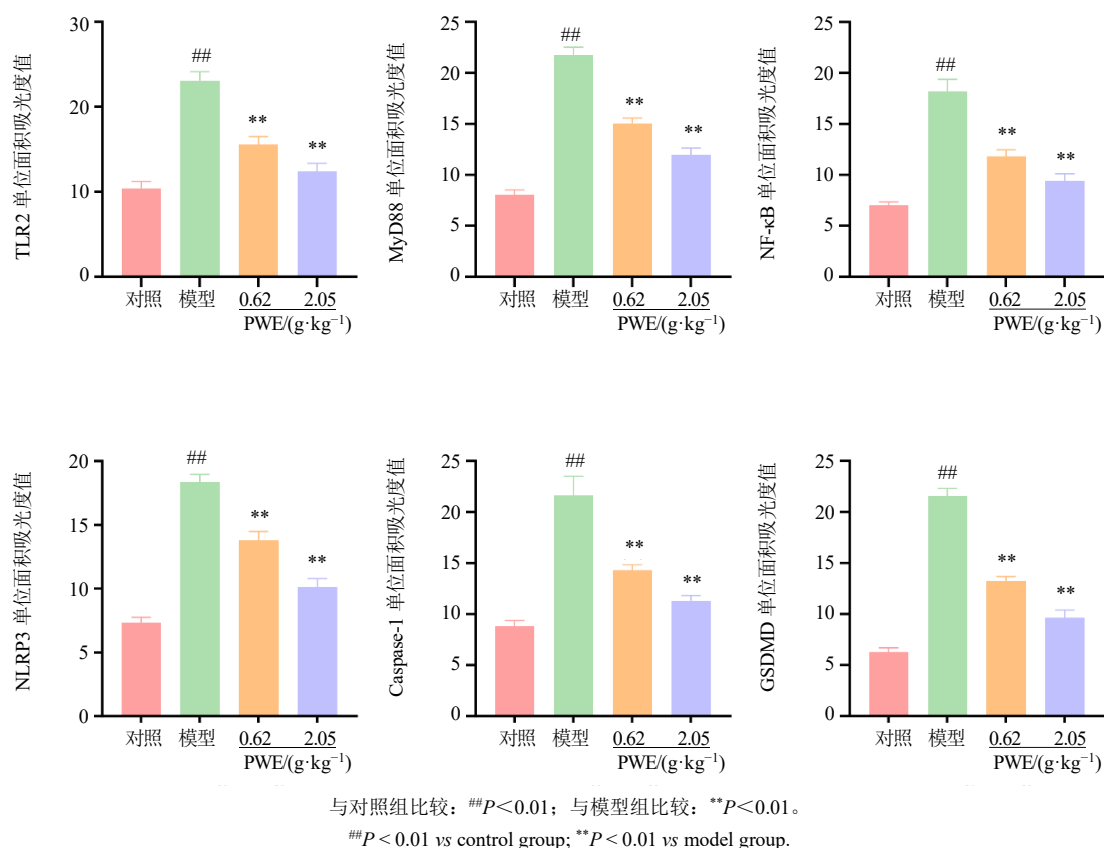


图 7 免疫组化检测小鼠结肠组织 TLR2、MyD88、NF-κB、NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD 表达 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)
Fig. 7 Immunohistochemical detection of TLR2, MyD88, NF-κB, NLRP3, ASC, Caspase-1 and GSDMD expression in mouse colon tissue ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

显著抗炎、镇痛等生物活性^[23]。陈小夏等^[24]研究广藿香对肠道功能的调控机制时发现,其活性成分可能以水溶性物质为主,而 Park 等^[25]的研究进一步证实, PWE 对 2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的 UC 模型具有显著改善效应。这些研究为广藿香在消化系统疾病治疗中的药理机制奠定了坚实的科学基础。

本研究结果显示,经 PWE 干预后,UC 小鼠体重显著回升,DAI 降低,结肠缩短症状显著缓解,结肠组织中 IL-6、TNF-α 等炎症因子水平显著下调,提示 PWE 对 UC 小鼠的肠道炎症具有显著缓解作用。已知细胞焦亡常伴随 DNA 断裂、细胞膜穿孔等特征性改变,最终导致细胞损伤乃至死亡^[26],而 TUNEL 染色可通过检测 DNA 断裂反映细胞损伤程度^[27]。本研究中,DSS 诱导的 UC 小鼠结肠上皮细胞 TUNEL 阳性率显著升高,提示炎症微环境可诱导肠上皮细胞发生大量损伤;经 PWE 干预后,结肠组织细胞损伤水平明显降低,表明 PWE 能有效抑制炎症介导的肠上皮细胞死亡。此外,DSS 诱导的 UC 小鼠结肠组织中 IL-1β、IL-18 等焦亡相关

炎症因子及 Caspase-1、GSDMD 等焦亡关键蛋白表达显著升高,提示 UC 模型中存在明显的细胞焦亡激活;而 PWE 低、高剂量干预可逆转上述变化,进一步证实 PWE 对 UC 小鼠结肠细胞焦亡具有改善作用。

NLRP3/Caspase-1/GSDMD 级联反应是细胞焦亡启动的核心分子机制^[12-14]。研究表明,特异性敲除 NLRP3 或 Caspase-1 的小鼠,其 UC 易感性显著降低,且 GSDMD、IL-18 水平明显下调^[28];细胞实验中,NLRP3 抑制剂 MCC950 可逆转厌氧假单胞菌诱导的巨噬细胞焦亡^[29],而过表达 NLRP3 则会加重脂多糖诱导的 FHC 和 NCM460 细胞焦亡程度^[30],提示 NLRP3 是改善 UC 中细胞焦亡及炎症反应的潜在治疗靶点。TLR2 作为重要的模式识别受体,在免疫激活及炎症反应中发挥核心调控作用^[31],临床研究证实其表达水平与 UC 疾病严重程度呈正相关^[32];在 UC 易感人群中,TLR2 信号通路异常激活可能破坏肠道黏膜稳态,进而促进肠道炎症的发生发展^[33]。MyD88 作为 TLRs 信号转导的关键接头

分子,可有效介导 NF- κ B 核易位及促炎基因转录激活^[32];而 NF- κ B 作为先天性与适应性免疫反应的重要协调者,其参与的 TLR2/NF- κ B 通路是调控免疫炎症反应的核心通路,已被证实参与 UC 等多种炎症性疾病的进展^[32]。值得关注的是, NF- κ B 可作为 NLRP3 炎症小体的上游调控通路,参与炎症反应的激活,如人参皂苷 Rg2、经典名方透脓散均通过抑制 NF- κ B/NLRP3 通路改善 UC 或抑制细胞焦亡^[34-35]。本研究中, DSS 诱导的 UC 小鼠结肠组织中 TLR2、MyD88、p-NF- κ B、NLRP3 及 ASC 蛋白表达显著上调,提示 DSS 可激活小鼠结肠组织 TLR2/NF- κ B/NLRP3 通路;而 PWE 低、高剂量干预后,上述蛋白表达均显著下调。综上, PWE 可能通过靶向调控 TLR2/NF- κ B/NLRP3 通路抑制细胞焦亡,进而发挥对 UC 的改善作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献:

- [1] 惠慧, 谷云飞, 缪志伟. 清热利湿方联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床效果 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(2): 272-277.
Hui H, Gu Y F, Miao Z W. Observation and evaluation of the curative effect of heat and damp recipe combined with mesalazine in treating ulcerative colitis [J]. Chin J Surg Integr Tradit West Med, 2021, 27(2): 272-277.
- [2] 沈洪, 邢敬. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎的优势及临床应用 [J]. 医学研究生学报, 2019, 32(6): 586-590.
Shen H, Xing J. Integrated traditional Chinese and Western medicine for the treatment of ulcerative colitis: Advantages and clinical application [J]. J Med Postgrad, 2019, 32(6): 586-590.
- [3] 陈诺, 易飞扬, 李振宇, 等. 白藜芦醇治疗溃疡性结肠炎的药理作用和临床研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(5): 1303-1307.
Chen N, Yi F Y, Li Z Y, et al. Advances in pharmacological effects and clinical research of resveratrol in treatment of ulcerative colitis [J]. Drugs Clin, 2025, 40(5): 1303-1307.
- [4] 吴颖, 王成磊, 陈雪, 等. 基于调气解毒理论探讨脑-肠轴调控溃疡性结肠炎“炎-癌”转化的相关性 [J]. 中国医药导报, 2025, 22(17): 157-160.
Wu Y, Wang C L, Chen X, et al. Exploration on correlation between the regulation of brain-gut axis and “inflammation-cancer” transformation in ulcerative colitis based on the theory of regulating qi and detoxification [J]. China Med Her, 2025, 22(17): 157-160.
- [5] 田琳, 王鑫, 黄晓峰, 等. 清化肠饮对溃疡性结肠炎大鼠 NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡通路的影响 [J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(11): 86-89.
Tian L, Wang X, Huang X F, et al. Effect of Qinghuachang Yin (清化肠饮) on NLRP3/Caspase-1 cell scorching pathway in ulcerative colitis rats [J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2023, 37(11): 86-89.
- [6] Neurath M F. Current and emerging therapeutic targets for IBD [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(5): 269-278.
- [7] 周策, 易泽林, 张明星, 等. 干姜黄芩黄连人参汤通过 NLRP3/caspase-1 途径对溃疡性结肠炎小鼠结肠上皮细胞焦亡的影响 [J]. 中成药, 2025, 47(6): 1817-1824.
Zhou C, Yi Z L, Zhang M X, et al. Effects of Gan Jiang-Huang Qin-Huang Lian-Ren Shen Decoction on pyroptosis of colonic epithelial cells in mouse models of ulcerative colitis via NLRP3/Caspase-1 pathway [J]. Chin Tradit Pat Med, 2025, 47(6): 1817-1824.
- [8] 李克亚, 王真权, 王军文. 乌梅丸通过调控 NLRP3 炎症小体改善溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜炎症反应及细胞焦亡 [J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(1): 97-102, 109.
Li K Y, Wang Z Q, Wang J W. Wu-Mei-Wan improves colonic mucosal inflammation and pyroptosis in rats with ulcerative colitis via regulating NLRP3 inflammasome [J]. Chin J Immunol, 2024, 40(1): 97-102, 109.
- [9] Ma X, Yang Y Z, Li H, et al. Periplogenin inhibits pyroptosis of fibroblastic synoviocytes in rheumatoid arthritis through the NLRP3/Caspase-1/GSDMD signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 133: 112041.
- [10] 朱璠, 曾娟, 蒋南飞, 等. 黄芩汤调控 miR-143/TLR2/NF- κ B/NLRP3 通路对湿热型溃疡性结肠炎大鼠细胞焦亡的影响 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(8): 1872-1876.
Zhu F, Zeng J, Jiang N F, et al. Effect of Huangqin Decoction regulating miR-143/TLR2/NF- κ B/NLRP3 pathway on scorch death in rats with damp-heat ulcerative colitis [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(8): 1872-1876.
- [11] Swanson K V, Deng M, Ting J P. The NLRP3 inflammasome: Molecular activation and regulation to therapeutics [J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477-489.
- [12] 刘嘉, 严宝飞, 张景正, 等. 黄芩汤对糖尿病肾病大鼠肾脏 NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡通路的影响 [J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42(11): 109-116.
Liu J, Yan B F, Zhang J Z, et al. Effect of Huangqin decoction on NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 signaling pathway and pyroptosis in kidney of diabetic nephropathy rats [J]. China Biotechnol, 2022, 42(11): 109-116.

- [13] 李潇, 刘欣, 宋亚华, 等. NLRP1 及 NLRP3 在溃疡性结肠炎患者结肠组织中的表达及其临床意义 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(1): 75-80, 112.
Li X, Liu X, Song Y H, et al. Expression and clinical significance of NLRP1 and NLRP3 in colonic tissues of patients with ulcerative colitis [J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci, 2021, 42(1): 75-80, 112.
- [14] 吴航, 杨维建, 李彦龙, 等. 中药通过调控 NLRP3/caspase-1 通路干预溃疡性结肠炎研究进展 [J]. 中成药, 2024, 46(9): 3032-3039.
Wu H, Yang W J, Li Y L, et al. Research progress of traditional Chinese medicine on ulcerative colitis by regulating NLRP3/Caspase-1 pathway [J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(9): 3032-3039.
- [15] 荆文光, 郭晓晗, 李楚, 等. 基于质量源于生产的广藿香质量标志物的确立 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4496-4506.
Jing W G, Guo X H, Li C, et al. Establishment of quality markers for Pogostemonis Herba based on quality by production [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(15): 4496-4506.
- [16] 侯坤, 王振飞. 广藿香醇下调 PD-L1 的表达对人胃癌细胞抗肿瘤作用的研究 [J]. 河北医药, 2023, 45(5): 645-650.
Hou K, Wang Z F. Effect of Patchouli alcohol on anti-tumor effect of gastric cancer cells by down-regulation of PD-L1 expression [J]. Hebei Med J, 2023, 45(5): 645-650.
- [17] 李楚, 荆文光, 莫小路, 等. 广藿香化学成分和药理作用研究进展及潜在质量标志物预测分析 [J]. 中国药理学杂志, 2023, 58(11): 954-965.
Li C, Jing W G, Mo X L, et al. Research progress in chemical constituents and pharmacological effects of Pogostemon cablin and predictive analysis of quality marker [J]. Chin Pharm J, 2023, 58(11): 954-965.
- [18] 晋欣, 张楠, 梅晓亮, 等. 广藿香水提物对溃疡性结肠炎小鼠肠屏障的影响 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(24): 319-327.
Jin X, Zhang N, Mei X L, et al. Effect of Pogostemon cablin aqueous extract on gut barrier in mouse model of ulcerative colitis [J]. Sci Technol Food Ind, 2024, 45(24): 319-327.
- [19] 李淑仪. 广藿香的化学成分及其生物活性研究 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2023.
Li S Y. Study on the chemical constituents from Pogostemon cablin and their biological activities[D]. Kunming: Kunming University of Science and Technology, 2023.
- [20] 李晓锋, 陈卫东, 陈华源, 等. 广藿香油肠溶滴丸制备及其对溃疡性结肠炎大鼠的药效评价 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(12): 1621-1630.
Li X F, Chen W D, Chen H Y, et al. Preparation of patchouli oil enteric-coated dropping pills and its efficacy evaluation on ulcerative colitis rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2024, 41(12): 1621-1630.
- [21] Wu Z N, Zeng H R, Zhang L L, et al. Patchouli alcohol: A natural sesquiterpene against both inflammation and intestinal barrier damage of ulcerative colitis [J]. Inflammation, 2020, 43(4): 1423-1435.
- [22] Liu Y H, Wu J Z, Chen L P, et al. β -patchoulene simultaneously ameliorated dextran sulfate sodium-induced colitis and secondary liver injury in mice via suppressing colonic leakage and flora imbalance [J]. Biochem Pharmacol, 2020, 182: 114260.
- [23] 赵书策, 贾强, 廖富林. 广藿香提取物的抗炎、镇痛药理研究 [J]. 中成药, 2007, 29(2): 285-287.
Zhao S C, Jia Q, Liao F L. Study on anti-inflammatory and analgesic pharmacology of Pogostemon cablin extract [J]. Chin Tradit Pat Med, 2007, 29(2): 285-287.
- [24] 陈小夏, 何冰, 李显奇, 等. 广藿香三种提取物对肠道功能作用的比较 [J]. 中药药理与临床, 1998, 14(2): 31-33.
Chen X X, He B, Li X Q, et al. Comparison of effects of three extrats of herba pogostemonis on the intestinal function[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 1998, 14(2): 31-33.
- [25] Park S Y, Neupane G P, Lee S O, et al. Protective effects of Pogostemon cablin Bentham water extract on inflammatory cytokine expression in TNBS-induced colitis in rats [J]. Arch Pharm Res, 2014, 37(2): 253-262.
- [26] Doi T, Doi S, Nakashima A, et al. Mizoribine ameliorates renal injury and hypertension along with the attenuation of renal caspase-1 expression in aldosterone-salt-treated rats [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e93513.
- [27] 冯桃花, 刘文康, 武宁, 等. 益肾健脾泻浊中药对慢性肾脏病妊娠大鼠肾脏 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路及细胞焦亡的影响 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(2): 451-461.
Feng T H, Liu W K, Wu N, et al. Effect of Yiqi Jianpi Xiezhuo decoction on NLRP3/Caspase-1/IL-1 β signaling pathway and pyroptosis in pregnant rats with chronic kidney disease [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2021, 23(2): 451-461.
- [28] Sun J, Wang S, Zhao Z T, et al. Oxymatrine attenuates ulcerative colitis through inhibiting pyroptosis mediated by the NLRP3 inflammasome [J]. Molecules, 2024, 29(12): 2897.

- [29] Shen X H, Guan J, Lu D P, et al. *Peptostreptococcus Anaerobius* enhances dextran sulfate sodium-induced colitis by promoting $\text{nf-}\kappa\text{B}$ -NLRP3-Dependent macrophage pyroptosis [J]. *Virulence*, 2024, 15(1): 2435391.
- [30] Gu Q, Xia H, Song Y Q, et al. SLC6A14 promotes ulcerative colitis progression by facilitating NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(3): 252-267.
- [31] 周传波, 刘立坤, 史晓斌, 等. 溃疡性结肠炎患者肠黏膜组织 IL-23、IL-10、TLR2 表达与 Baron 分级和肠道菌群的关系 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2024, 29(5): 610-613.
- Zhou C B, Liu L K, Shi X B, et al. Relationship between the expression of IL-23, IL-10 and TLR2 in intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis and Baron grading and intestinal flora [J]. *Mod Interv Diagn Treat Gastroenterol*, 2024, 29(5): 610-613.
- [32] 严宝飞, 许晨新, 陈灵, 等. 基于 TLR2/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠的治疗机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(6): 727-735.
- Yan B F, Xu C X, Chen L, et al. Study on the therapeutic mechanism of Huangqin decoction on mice with ulcerative colitis through TLR2/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2022, 33(6): 727-735.
- [33] Ey B, Eyking A, Klepak M, et al. Loss of TLR2 worsens spontaneous colitis in MDR1A deficiency through commensally induced pyroptosis [J]. *J Immunol*, 2013, 190(11): 5676-5688.
- [34] Zhang J, Xie J, Niu Z Q, et al. Ginsenoside Rg2, a principal effective ingredient of *Panax ginseng*, attenuates DSS-induced ulcerative colitis through NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. *J Ginseng Res*, 2025, 49(3): 282-293.
- [35] Ye Z, Li L Z, Li Y Z, et al. Tou Nong powder obstructs ulcerative colitis through the regulation of NF- κ B/NLRP3/Caspase-1/GSDMD inflammasome pyroptotic pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116846.

[责任编辑 孙英杰]