

## 犁头草醇提物通过 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 和 Akt 信号通路改善脂多糖致小鼠炎症

李燕妮<sup>1</sup>, 韦室百<sup>2</sup>, 秦慧真<sup>3</sup>, 龙莉<sup>4\*</sup>, 林思<sup>1\*</sup>

1. 广西医科大学第二附属医院, 广西 南宁 530007

2. 广西医科大学第一附属医院, 广西 南宁 530021

3. 广西民族大学相思湖学院, 广西 南宁 530225

4. 广西国际壮医医院, 广西 南宁 530201

**摘要:** 目的 研究犁头草醇提物 (VIEE) 对脂多糖 (LPS) 所致小鼠急性炎症模型的抗炎作用, 并探究其作用机制。方法 36 只 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、模型组、地塞米松组 (阳性药, 5 mg·kg<sup>-1</sup>) 和 VIEE 低、中、高剂量 (2、4、8 g·kg<sup>-1</sup>) 组, 各组小鼠连续 ig 给药 14 d, 对照组和模型组 ig 等体积纯水, 末次给药 1 h 后, ip LPS 15 mg·kg<sup>-1</sup>, 建立小鼠炎症模型, 12 h 后采集样本。ELISA 法检测小鼠血清 NO、白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-6 和肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  水平; 检测小鼠血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平; 苏木素-伊红染色法观察小鼠肝脏组织、脾脏组织病理变化; 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测小鼠肝脏、脾脏组织诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧合酶-2 (COX-2)、IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 表达; Western blotting 法检测小鼠肝脏、脾脏组织蛋白激酶 B (Akt)、p-Akt、p65、p-p65、人核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ )、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、Toll 样受体 4 (TLR4)、髓分化因子 88 (MyD88) 蛋白表达。**结果** 与对照组比较, 模型组小鼠血清 NO、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、ALT 和 AST 水平升高 ( $P < 0.01$ ), 肝脏、脾脏组织均可见一定程度病理改变, 肝脏、脾脏组织 iNOS、COX-2、IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 表达升高 ( $P < 0.01$ ), 肝脏、脾脏组织 p-Akt、p-p65、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、TLR4、MyD88 蛋白表达上调 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, VIEE 组小鼠血清 NO、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、ALT 和 AST 水平降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 肝脏、脾脏组织病理损伤明显改善, 肝脏、脾脏组织 iNOS、COX-2、IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 表达降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 肝脏、脾脏组织 p-Akt、p-p65、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、TLR4、MyD88 蛋白表达下调 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ )。**结论** VIEE 能够改善 LPS 诱导的小鼠炎症, 具有良好的抗炎效应, 其抗炎机制可能与抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 和 Akt 信号通路激活有关。

**关键词:** 犁头草醇提物; 脂多糖 (LPS); 炎症; TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路; Akt 信号通路

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)05-1544-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.05.007

## Ethanol extract of *Viola inconspicua* ameliorates lipopolysaccharide-induced inflammation in mice via TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B and Akt signalling pathway

LI Yannil<sup>1</sup>, WEI Shibai<sup>2</sup>, QIN Huizhen<sup>3</sup>, LONG Li<sup>4</sup>, LIN Si<sup>1</sup>

1. The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, China

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

3. Xiangsihu College of Guangxi Minzu University, Nanning 530225, China

4. Guangxi International Zhuang Medicine Hospital, Nanning 530201, China

**Abstract: Objective** To investigate the anti-inflammatory effects of *Viola inconspicua* ethanol extract (VIEE) in an acute LPS-induced mouse inflammation model and explore its underlying mechanisms. **Methods** Thirty-six C57BL/6 mice were randomly divided into a control group, a model group, a dexamethasone group (positive control, 5 mg·kg<sup>-1</sup>), and low, medium, and high-dose

收稿日期: 2026-01-06

基金项目: 广西壮瑶药重点实验室项目 (桂科基字 [2014] 32 号); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目 (2024KY0332); 钟文全国中药工传承工作室 (国中医药人教函 [2024] 255 号); 黄瑞松全国名老中医药专家传承工作室 (国中医药人教函 [2022] 75 号)

作者简介: 李燕妮, 主管药师, 从事临床药学及中药药理研究。E-mail: 563574820@qq.com

\*通信作者: 龙莉, 硕士, 助理研究员, 从事中药品种、质量及资源开发研究。E-mail: 1573277279@qq.com

林思, 硕士, 助理研究员, 从事中药药理研究。E-mail: 18728677865@163.com

VIEE groups (2, 4, 8 g·kg<sup>-1</sup>). Mice in each group received continuous ig administration for 14 days. The control group and model group received ig administration of pure water of equal volume. One hour after the last administration, mice were ip injected with LPS (15 mg·kg<sup>-1</sup>) to establish an inflammation model in mice. Samples were collected after 12 hours. The levels of NO, interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  in the serum of mice were detected by ELISA. The levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in the serum of mice were also measured. Hematoxylin-eosin staining was used to observe the pathological changes in the liver and spleen tissues of mice. Real-time quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the mRNA expression of inducible nitric oxide synthase (*iNOS*), cyclooxygenase-2 (*COX-2*), *IL-6*, *IL-1 $\beta$* , and *TNF- $\alpha$*  in the liver and spleen tissues of mice. Western blotting was used to detect the protein expression of protein kinase B (Akt), p-Akt, p65, p-p65, inhibitor  $\kappa$ B  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ ), p-I $\kappa$ B $\alpha$ , Toll-like receptor 4 (TLR4), and myeloid differentiation factor 88 (MyD88) in the liver and spleen tissues of mice. **Results** Compared with the normal group, serum levels of NO, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ALT and AST were elevated in the model group ( $P < 0.01$ ). Pathological alterations were observed in both liver and spleen tissues. mRNA expression of *iNOS*, *COX-2*, *IL-6*, *IL-1 $\beta$* , and *TNF- $\alpha$*  mRNA expression in liver and spleen tissues were elevated ( $P < 0.01$ ), and p-Akt, p-p65, p-I $\kappa$ B $\alpha$ , TLR4, and MyD88 protein expression in liver and spleen tissues were up-regulated ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, serum NO, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ALT and AST levels were reduced in the VIEE groups ( $P < 0.05$ , and 0.01). Pathological damage in liver and spleen tissues were significantly improved, while mRNA expression of *iNOS*, *COX-2*, *IL-6*, *IL-1 $\beta$* , and *TNF- $\alpha$*  mRNA expression in liver and spleen tissues decreased ( $P < 0.05$ , and 0.01), and p-Akt, p-p65, p-I $\kappa$ B $\alpha$ , TLR4, and MyD88 protein expression in liver and spleen tissues were down-regulated ( $P < 0.05$ , and 0.01). **Conclusion** VIEE ameliorates LPS-induced inflammation in mice, demonstrating potent anti-inflammatory effects. Its anti-inflammatory mechanism may be associated with the inhibition of TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B/ and Akt signaling pathway activation.

**Key words:** ethanol extract of *Viola inconspicua*; lipopolysaccharide (LPS); inflammatory; TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway; Akt signaling pathway

炎症是机体免疫系统对外界有害刺激产生的一种适应性反应，其目的是消除有害刺激，减轻机体损伤并修复内环境稳态<sup>[1]</sup>。正常情况下，短暂少量的炎症对机体有益，然而，过度的炎症则会导致机体稳态失衡，甚至使机体受到损害<sup>[2]</sup>。研究证实，许多疾病的发病机制均与炎症密切相关。例如，自身免疫性疾病、神经系统疾病、哮喘、糖尿病、癌症等<sup>[3-4]</sup>。脂多糖 (LPS) 是由革兰阴性细菌细胞壁外壁组成中的一种内毒素，其诱导的体内外炎症模型，被广泛用于抗炎药物的筛选，备受研究学者青睐<sup>[5-6]</sup>。

犁头草为堇菜科堇菜属长萼堇菜 *Viola inconspicua* Blume. 的干燥全草，具有清热解毒、散瘀消肿的功效，用于治疗疮痍肿毒、黄疸、淋浊等症<sup>[7]</sup>。研究表明，犁头草具有良好的抗氧化、抗菌活性<sup>[8-9]</sup>。前期研究证实，犁头草在体外具有良好的抗炎活性，能够多成分协同发挥抗炎作用，初步表明其机制与抑制核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路有关<sup>[10-11]</sup>。但犁头草在体内的抗炎作用机制尚不完全明确，基于此，本研究利用 LPS 诱导小鼠急性炎症模型，观察犁头草对模型小鼠的抗炎作用及机制，为犁头草的开发利用提供更多参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

Mini PROTEAN Tetra Cell 型垂直电泳仪、Mini Trans Blot Cell 型蛋白转印模块 (美国 Bio-Rad 公司); Light Cycler 960 型实时荧光定量聚合酶链式反应 (Real-time PCR) 仪 (美国 Roche 公司); 超微量核酸测定仪 (天根生化科技有限公司); CKX53 倒置生物显微镜 (日本 Olympus 公司); Epoch2 型全波长酶标仪 (美国 BioTek 公司); UVP ChemStudio 815 型多功能分子成像系统 (德国耶拿公司)。

### 1.2 犁头草醇提物 (VIEE) 制备

犁头草采自广西壮族自治区钦州市钦北区那蒙镇，经广西中医药大学滕建北教授鉴定为堇菜科堇菜属长萼堇菜 *Viola inconspicua* Blume. 的全草。犁头草于 50 °C 烘箱烘干，打粉，称质量，加入 10 倍量 70% 乙醇，回流提取 2 次，每次 1 h，合并滤液，减压浓缩，挥干溶媒，即得 VIEE (得率为 24.0%，1 g 相当于原药材 4.17 g)，VIEE 中含多糖类、黄酮类成分，其质量分数分别为 2.81%、1.58%。

### 1.3 实验试剂

脂多糖 (LPS) (北京索莱宝科技有限公司，货号为 IL2020); 地塞米松片 (广东南国药业有限公司，规格每片 0.75 mg，批号为 240304); 小鼠白细

胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 试剂盒 (江苏酶免实业有限公司, 货号分别为 MM-0163M1、MM-0040M1、MM-0132M1); 一氧化氮 (NO) 检测试剂盒 (Biosharp 公司, 货号 BL1204A); 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 货号为 C009-2-1); 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 货号为 C010-2-1); 苏木素 (Sigma 公司, 货号为 H9627); 伊红 (水溶性) (中国医药集团有限公司, 批号为 71014544); BCA 蛋白定量试剂盒 (Biosharp 公司, 批号为 BL521A); ECL 发光液 (北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司, 批号为 ECL-0011); Akt、p-Akt、p65、p-p65、人核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ )、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、Toll 样受体 4 (TLR4)、髓分化因子 88 (MyD88)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 蛋白 (武汉三鹰生物技术有限公司, 货号分别为 10176-2-AP、66444-1-Ig、66535-1-Ig、82335-1-RR、10268-1-AP、82349-1-RR、66350-1-Ig、67969-1-Ig、60004-1-Ig); 2  $\times$  SYBR Green qPCR Mix、TRUEScript H Minus M-MuLV Reverse Transcriptase、RNasin RNA 酶抑制剂、dNTP Mixture 10 mmol·L<sup>-1</sup> each solution (北京艾德莱生物科技有限公司, 货号 PC3302、PC1703、RN3501、PC2403); GAPDH、诱导型一氧化氮合酶 (*iNOS*)、环氧合酶-2 (*COX-2*)、*IL-6*、*IL-1 $\beta$*  和 *TNF- $\alpha$*  引物通过 Primer 5.0 软件设计, 由安徽通用有限公司合成。

#### 1.4 实验动物

36 只 C57BL/6 雄性小鼠, 体质量 20~22 g, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司, 实验动物生产许可证号 SCXK (湘) 2019-0004, 饲养于广西中医药大学 SPF 级动物房, 实验动物使用许可证号 SYXK (桂) 2019-0001, 本实验经广西中医药大学伦理委员会审核批准, 批号为 GXTCMU-EC KS20260116-22。

## 2 方法

### 2.1 造模、分组及给药

适应性饲养 1 周后, 将 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、模型组、地塞米松组 (阳性药, 5 mg·kg<sup>-1</sup>) 和 VIEE 低、中、高剂量 (2、4、8 g·kg<sup>-1</sup>, 中剂量接近临床等效剂量<sup>[12]</sup>) 组。各组小鼠连续 ig 给药 14 d, 对照组和模型组 ig 等体积纯水, 末次给药 1 h 后, ip LPS 15 mg·kg<sup>-1</sup>, 建立小鼠炎症模型<sup>[13]</sup>,

12 h 后采集样本。

### 2.2 ELISA 法检测小鼠血清中 NO、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ 含量

取全血后于 4  $^{\circ}$ C 静置 4 h, 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 收集上清, 按照试剂盒操作说明检测小鼠血清中 NO、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  含量。

### 2.3 检测小鼠血清中 ALT 和 AST 含量

取全血后于 4  $^{\circ}$ C 静置 4 h, 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 收集上清, 按照试剂盒操作说明检测小鼠血清中 ALT 和 AST 含量。

### 2.4 苏木精-伊红 (HE) 染色法观察肝脏、脾脏组织病理变化

取肝脏、脾脏组织置于 4% 多聚甲醛固定, 进行乙醇脱水、二甲苯渗透、浸蜡、石蜡包埋及切片, 进行 HE 染色, 置于显微镜下观察肝脏、脾脏的病理结构。

### 2.5 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测小鼠肝脏、脾脏组织中 *iNOS*、*COX-2*、*IL-6*、*IL-1 $\beta$* 和 *TNF- $\alpha$* mRNA 表达水平

取适量肝脏、脾脏组织, 根据 RNA 提取试剂盒操作说明提取总 RNA, 检测 RNA 纯度与浓度, 并以 RNA 为模板采用第一链 cDNA 合成试剂盒逆转录合成 cDNA, qPCR 试剂盒进行扩增反应。反应条件: 95  $^{\circ}$ C 预变性 10 min, 1 个循环; 95  $^{\circ}$ C 变性 20 s, 55  $^{\circ}$ C 退火 60 s, 72  $^{\circ}$ C 延伸 20 s, 95  $^{\circ}$ C 延伸 15 s, 40 个循环。以 *GAPDH* 为内参, 目的基因 mRNA 相对表达量使用 2<sup>- $\Delta\Delta$ C<sub>t</sub></sup> 法分析。引物通过 Primer 5.0 软件设计, 由安徽通用生物股份有限公司合成, 引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

引物	引物序列 (5'→3')	长度/bp
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	F-TCCAGAACTCCAGGCGGT	230
	R-TTGGTGGTTTGCTACGAC	
<i>IL-1<math>\beta</math></i>	F-AGGCAGTATCACTCATTG	216
	R-TTTTTTGTGTTTCATCTC	
<i>IL-6</i>	F-GGAAATGAGAAAAGAGT	167
	R-CCAGAAGACCAGAGGAA	
<i>iNOS</i>	F-CTACGCCTTCAACACCAA	110
	R-GACAGTCTCCATTCCCAA	
<i>COX-2</i>	F-CATTGGTGGAGAGGTGTA	228
	R-CTGGTTTGAATAGTTGC	
<i>GAPDH</i>	F-GGTGAAGGTCGGTGTGAACG	349
	R-CTCGCTCCTGGAAGATGGTG	

## 2.6 Western blotting 法检测小鼠肝脏、脾脏组织中 Akt、p-Akt、p65、p-p65、IκBα、p-IκBα、TLR4、MyD88 的蛋白表达水平

取适量肝脏、脾脏组织，采用裂解液冰上裂解，4 °C、12 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min 收集蛋白，BCA 试剂盒检测蛋白浓度。根据蛋白相对分子质量大小制定不同比例的 PAGE 胶，蛋白上样(上样量 30 μg)，经 SDS-PAGE 电泳分离后，转至 PVDF 膜，5% BSA 室温封闭 1 h，加入一抗 GAPDH (1 : 50 000)、Akt (1 : 5 000)、p-Akt (1 : 5 000)、p65 (1 : 2 000)、p-p65 (1 : 4 000)、IκBα (1 : 5 000)、p-IκBα (1 : 2 000)、TLR4 (1 : 5 000)、MyD88 (1 : 2 000) 4 °C 孵育过夜，二抗室温孵育 1 h (1 : 5 000)，使用 ECL 化学液显影并运用图像 Image J 软件分析条带蛋白相对表达量。

## 2.7 统计学分析

使用 SPSS 27.0 软件进行数据分析，数据用

$\bar{x} \pm s$  表示，方差齐性，采用 One-way ANOVA 进行多组间分析，采用 LSD 进行两组间分析；方差不齐，采用 KruskalWallis 进行多组间分析，采用 Mann-Whitney U 进行两组间分析。

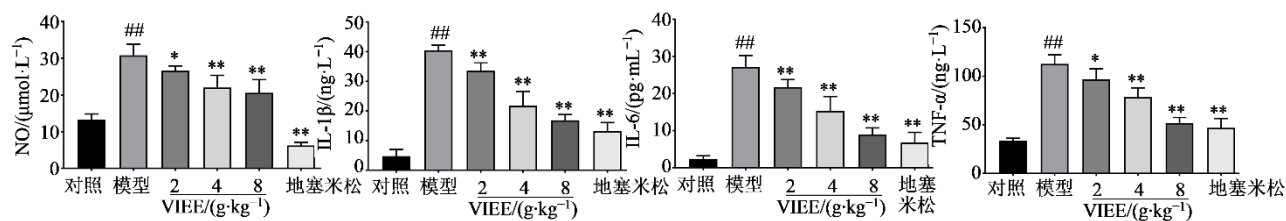
## 3 结果

### 3.1 VIEE 对炎症小鼠血清 NO、IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平的影响

与对照组比较，模型组 NO、IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平显著升高 ( $P < 0.01$ )；与模型组比较，VIEE 低、中、高剂量组和地塞米松组 NO、IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平显著降低 ( $P < 0.05$ 、0.01)，见图 1。

### 3.2 VIEE 对炎症小鼠血清 ALT 和 AST 水平的影响

与对照组比较，模型组 ALT 和 AST 水平显著升高 ( $P < 0.01$ )；与模型组比较，VIEE 低、中、高剂量组和地塞米松组 ALT 和 AST 水平显著降低 ( $P < 0.01$ )，见图 2。

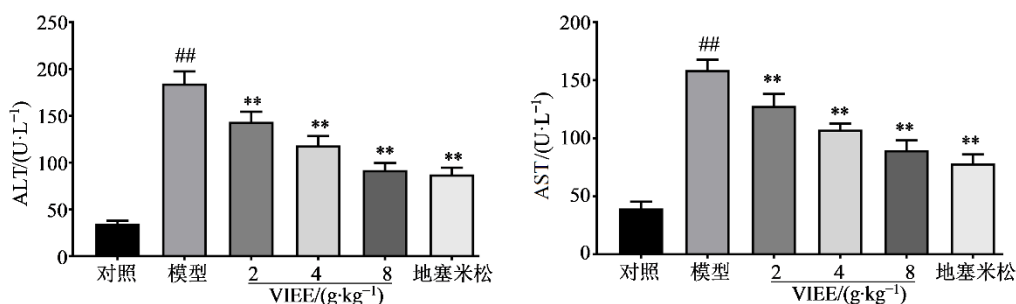


与对照组比较：<sup>##</sup> $P < 0.01$ ；与模型组比较：<sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

<sup>##</sup> $P < 0.01$  vs control group; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs model group.

图 1 VIEE 对炎症小鼠血清 NO、IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Fig. 1 Effect of VIEE on serum NO, IL-1β, IL-6 and TNF-α levels in inflammatory mice ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )



与对照组比较：<sup>##</sup> $P < 0.01$ ；与模型组比较：<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$

<sup>##</sup> $P < 0.01$  vs control group; <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs model group

图 2 VIEE 对炎症小鼠血清 ALT 和 AST 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Fig. 2 Effect of VIEE on serum ALT and AST levels in inflammatory mice ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

### 3.3 VIEE 对炎症小鼠肝脏组织病理损伤的影响

HE 染色结果显示，对照组小鼠肝细胞形态正常，结构完整，肝索结构清晰，未见红细胞渗出，

无明显炎症病灶；与对照组比较，模型组部分肝细胞空泡变性、点状坏死，肝索结构消失，红细胞外渗形成淤血，血管周围可见明显炎症病灶；与模型

组比较, VIEE 各剂量组和地塞米松组肝脏组织被膜完整, 肝索排列较为整齐, 炎症细胞浸润减轻且呈浓度相关性, 表明 VIEE 能够减轻 LPS 诱导的肝脏损伤, 减轻肝脏炎症反应, 见图 3。

### 3.4 VIEE 对炎症小鼠脾脏组织病理损伤的影响

HE 染色结果显示 (图 4), 对照组小鼠脾脏组

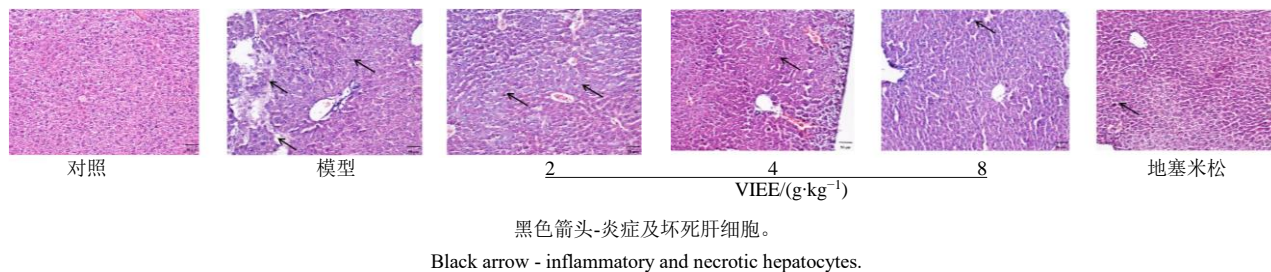


图 3 VIEE 对 LPS 所致炎症模型小鼠肝脏组织病理学的影响 (HE,  $\times 200$ )

Fig. 3 Effect of VIEE on liver histopathology in LPS-induced inflammatory model mice (HE,  $\times 200$ )

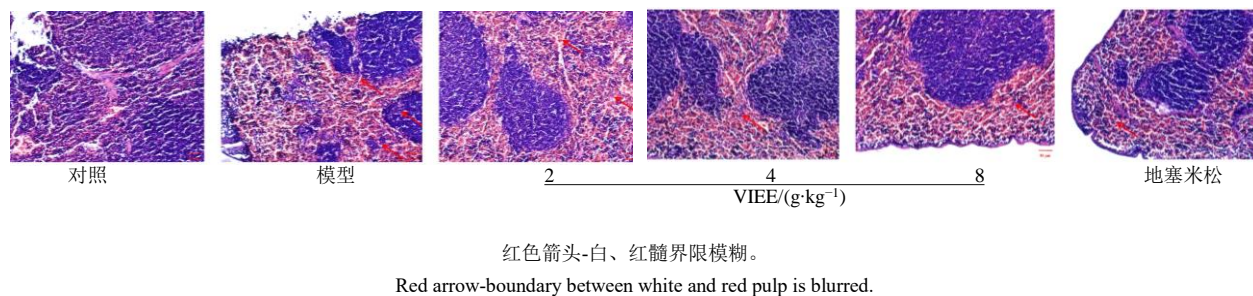


图 4 VIEE 对 LPS 所致炎症模型小鼠脾脏组织病理学的影响 (HE,  $\times 200$ )

Fig. 4 Effect of VIEE on spleen histopathology in LPS-induced inflammatory model mice (HE,  $\times 200$ )

脏损伤, 减轻脾脏炎症反应。

### 3.5 VIEE 对炎症小鼠肝脏组织中 *iNOS*、*COX-2*、*IL-6*、*IL-1 $\beta$* 和 *TNF- $\alpha$* mRNA 表达水平的影响

与对照组比较, 模型组 *iNOS*、*COX-2*、*IL-6*、*IL-1 $\beta$*  和 *TNF- $\alpha$*  水平显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, VIEE 低剂量组 *COX-2* mRNA 表达无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 中、高剂量组和地塞米松组 *COX-2* mRNA 表达降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), VIEE 低、中、高剂量组和地塞米松组 *iNOS*、*IL-6*、*IL-1 $\beta$*  和 *TNF- $\alpha$*  mRNA 表达降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 见图 5。

### 3.6 VIEE 对炎症小鼠脾脏组织 *iNOS*、*COX-2*、*IL-6*、*IL-1 $\beta$* 和 *TNF- $\alpha$* mRNA 表达水平的影响

与对照组比较, 模型组 *iNOS*、*COX-2*、*IL-6*、*IL-1 $\beta$*  和 *TNF- $\alpha$*  水平显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, VIEE 低剂量组 *IL-6*、*IL-1 $\beta$*  mRNA 表达无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 中、高剂量组和地塞米松组 *IL-6*、*IL-1 $\beta$*  mRNA 表达降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), VIEE 低、中、高剂量组和地塞米松组 *iNOS*、*COX-2* 和

组织被膜完整, 白、红髓界限清晰, 白髓体积正常, 无明显淋巴细胞变性坏死; 与对照组比较, 模型组白、红髓界限模糊, 白髓体积增大, 淋巴细胞变性坏死, 红髓中有部分淋巴细胞增生; 与模型组比较, VIEE 各剂量组和地塞米松组病变状态减轻, 炎症浸润减少。结果表明 VIEE 能够减轻 LPS 诱导的脾

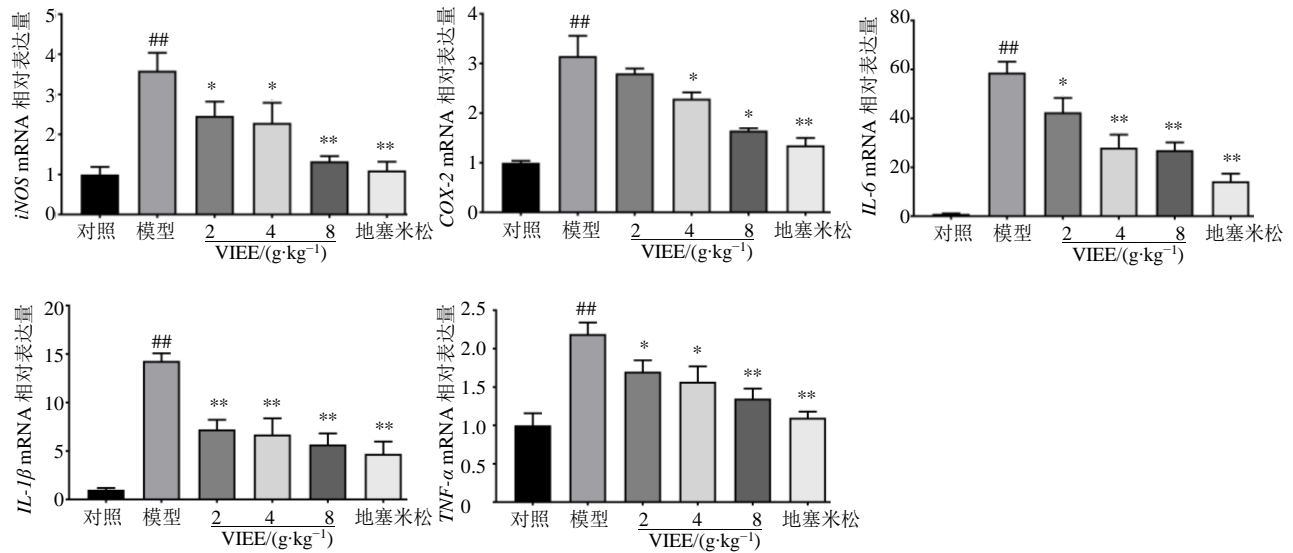
*TNF- $\alpha$*  mRNA 表达降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 见图 6。

### 3.7 VIEE 对炎症小鼠肝脏组织 Akt、p-Akt、p65、p-p65、I $\kappa$ B $\alpha$ 、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、TLR4、MyD88 蛋白表达的影响

与对照组比较, 模型组 p-Akt、p-p65、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、TLR4 和 MyD88 蛋白表达显著上调 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, VIEE 低、中、高剂量组和地塞米松组 p-Akt、p-p65、TLR4 和 MyD88 蛋白表达显著下调 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ); 与模型组比较, VIEE 低剂量组 p-I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白表达无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 中、高剂量组和地塞米松组 p-I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白表达显著下调 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 见图 7。

### 3.8 VIEE 对炎症小鼠脾脏组织 Akt、p-Akt、p65、p-p65、I $\kappa$ B $\alpha$ 、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、TLR4、MyD88 蛋白表达的影响

与对照组比较, 模型组 p-Akt、p-p65、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、TLR4 和 MyD88 蛋白表达显著上调 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, VIEE 低、中、高剂量组和地塞米松组

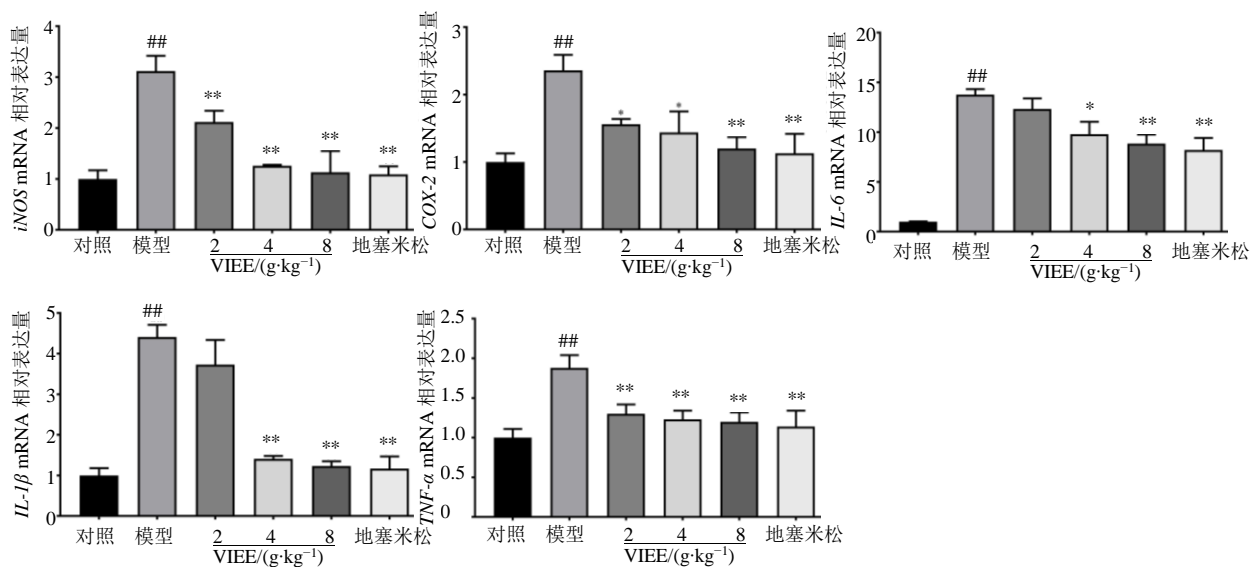


与对照组比较: ## $P < 0.01$ ; 与模型组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ 。

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

图 5 VIEE 对 LPS 致炎症小鼠肝脏组织 *iNOS*、*COX-2*、*IL-6*、*IL-1β* 和 *TNF-α* mRNA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Fig. 5 Effect of VIEE on expression of *iNOS*, *COX-2*, *IL-6*, *IL-1β* and *TNF-α* mRNA in liver tissue of inflammatory mice ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )



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 6 VIEE 对 LPS 致炎症小鼠脾脏组织 *iNOS*、*COX-2*、*IL-6*、*IL-1β* 和 *TNF-α* mRNA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Fig. 6 Effect of VIEE on expression of *iNOS*, *COX-2*, *IL-6*, *IL-1β* and *TNF-α* mRNA in spleen tissue of inflammatory mice ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

p-p65、TLR4 蛋白表达显著下调 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, VIEE 低剂量组 p-Akt、p-IκBα 和 MyD88 蛋白表达无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 中、高剂量组和地塞米松组 p-Akt、p-IκBα 和 MyD88 蛋白表达显

著下调 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 见图 8。

#### 4 讨论

犁头草药用资源丰富, 以全草入药, 常生长于林缘、山坡草地、田边及溪旁等处。犁头草中蕴含

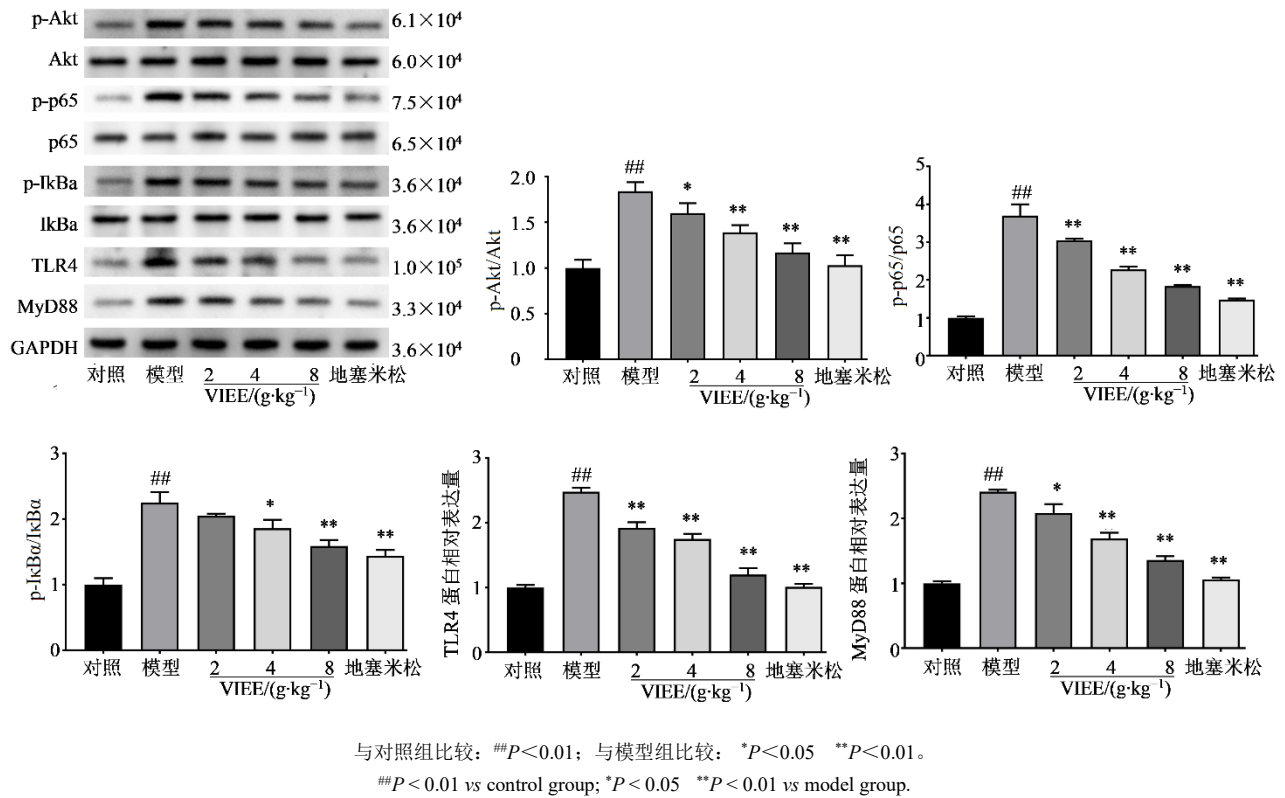


图 7 VIEE 对炎症小鼠肝脏组织 p-Akt、p-p65、p-IκBa、TLR4、MyD88 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 7 Effects of VIEE on expression of p-Akt, p-p65, p-IκBa, TLR4 and MyD88 proteins in liver tissue of inflammatory mice ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

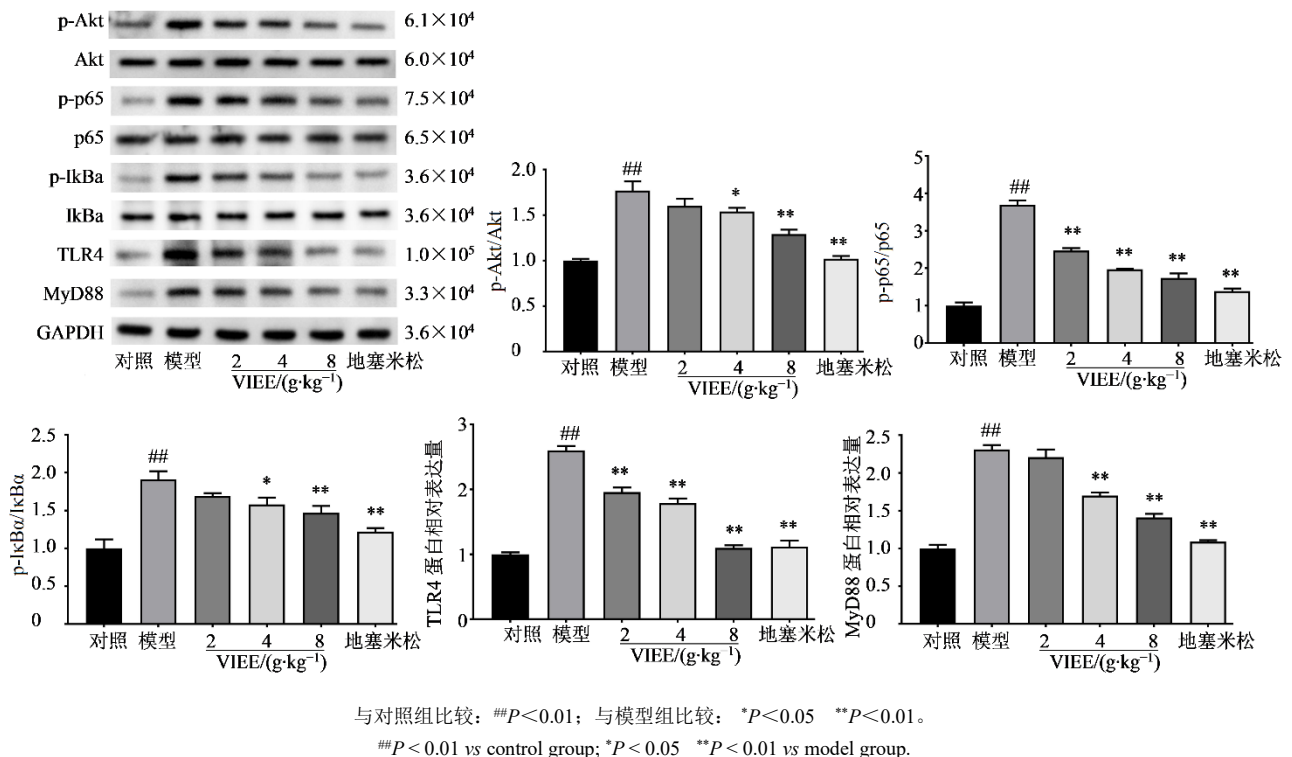


图 8 VIEE 对炎症小鼠脾脏组织 p-Akt、p-p65、p-IκBa、TLR4、MyD88 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 8 Effects of VIEE on expression of p-Akt, p-p65, p-IκBa, TLR4 and MyD88 proteins in spleen tissue of inflammatory mice ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

丰富的黄酮类成分,也是发挥抑菌、抗病毒、镇痛、抗炎等作用的主要活性成分。目前已有文献表明,犁头草提取物能有效降低二甲苯所致小鼠耳廓肿胀度,具有良好的抗炎作用<sup>[14]</sup>。但其发挥抗炎作用的机制尚不清楚,故本研究通过 LPS 诱导小鼠急性炎症模型,探究 VIEE 对炎症小鼠的抗炎作用,并初步阐明其抗炎作用的相关机制,以期为犁头草的抗炎作用开发与临床应用奠定基础。

炎症是机体对抗各种损伤性刺激或微生物感染的生理性防御反应,然而炎症反应失控或过度激活时,可能从保护性机制转变为病理损伤过程,引发糖尿病、类风湿关节炎、高血压病、脓毒症、癌症等各类慢性疾病<sup>[15-16]</sup>。在炎症反应的复杂调控机制中,iNOS 和 COX-2 是调控炎症反应的关键因子。NO 是在一氧化氮合酶(NOS)催化作用下由 L-精氨酸氧化脱氨而成的自由基,NOS 包括神经型(nNOS)、内皮型(eNOS)与诱导型(iNOS)3种亚型<sup>[17]</sup>。iNOS 作为 NO 合成途径的上游关键酶,是 NO 合成的限速酶,iNOS 在致炎物质及炎症介质诱导时被激活,合成产生大量的 NO,促进炎症反应<sup>[18]</sup>。因此,通过调节 iNOS 介导 NO 的释放是治疗炎症反应的重要靶点。此外,NO 能促进炎症细胞因子 COX-2 的释放,COX-2 作为前列腺素合成的关键调节酶,在炎症发生阶段表达升高,起到放大和增强炎症反应的作用<sup>[19-20]</sup>。实验结果显示,在 LPS 诱导的急性炎症小鼠模型血清以及肝脏、脾脏组织中 NO、iNOS 和 COX-2 表达水平明显增加,经过不同浓度 VIEE 干预后上述炎性介质表达受到抑制,有效减轻炎症损伤。

IL-6 是白细胞介素家族成员之一,其表达水平与机体炎症反应程度呈正相关,可直接反映机体的炎症程度,故可将 IL-6 作为判断 VIEE 抗炎药效的灵敏指标<sup>[21]</sup>。TNF- $\alpha$  是炎症反应中最早响应的启动因子,可直接参与炎症反应,另一方面,TNF- $\alpha$  可通过与细胞质死亡结构域 TNFR1 结合使 NF- $\kappa$ B 磷酸化和降解,激活 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[22]</sup>,充当许多炎症反应的关键递质,诱导 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等细胞因子释放<sup>[23]</sup>。ALT 和 AST 是评估肝功能状态的重要指标,血清中 ALT 和 AST 含量是反映肝脏健康的重要指标,二者水平通常反映肝细胞损伤及炎症反应程度<sup>[24-25]</sup>。本研究发现,VIEE 能抑制 LPS 诱导的急性炎症小鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、ALT 和 AST 水平的升高,降低肝脏、脾脏组织中 TNF-

$\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、iNOS 和 COX-2 的 mRNA 水平的表达,对模型小鼠病理损伤有一定改善作用。

TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路主要包括 TLR4、MyD88 和 NF- $\kappa$ B 成员,是机体免疫及炎症机制中的重要途径。LPS 是细菌外壁的组成成分,当机体受到病原微生物侵袭时,TLR4 作为 LPS 的主要识别信号受体,通过与髓样分化蛋白-2(MD-2)的辅助识别与 TLR 结合形成 LPS-TLR4-MD-2 复合物<sup>[26-27]</sup>,复合物通过与 MyD88 衔接蛋白的羧基端结合形成 TLR4/MyD88 复合体,向下传递信号,活化下游 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[28]</sup>。同时,基于 MyD88 依赖途径激活 IKK(I $\kappa$ B 激酶)复合体,激活 IKK,促使 I $\kappa$ B 磷酸化,促进 NF- $\kappa$ B 核转位,NF- $\kappa$ B 入核后其 p65 亚基与 DNA 序列  $\kappa$ B 位点结合进而启动 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症因子的转录与表达<sup>[29-31]</sup>。此外,Akt/NF- $\kappa$ B 通路在调控炎症反应中亦具有重要作用<sup>[32]</sup>,NF- $\kappa$ B 受上游 Akt 的信号调控<sup>[33]</sup>,LPS 与 TLR4 结合后促使 PI3K 磷酸化,Akt 作为 PI3K 的主要下游效应分子,其磷酸化水平随之增加,活化的 Akt 促进 NF- $\kappa$ B 的表达激活,诱导炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等表达,进一步放大促炎信号<sup>[34]</sup>。本研究显示,模型组肝脏、脾脏组织中 TLR4、MyD88 蛋白表达水平上升,NF- $\kappa$ B p-p65 入核增加,血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  含量均上升,提示 TLR4 通路被激活。给予 VIEE 干预可降低 p-Akt、p-p65、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、TLR4、MyD88 蛋白指标表达,表明其发挥抗炎作用的机制可能与抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 和 Akt 信号通路有关。

本研究结果表明 VIEE 可能通过下调 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 和 Akt 信号通路,抑制促炎因子的表达与释放,改善炎症病理组织损伤刺激,从而发挥抗炎作用。本研究与前期体外结果一致,进一步丰富了犁头草抗炎作用机制,然而犁头草发挥抗炎作用的具体活性成分仍未确定,并且亦未通过基因敲除等手段验证犁头草与 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B、Akt 信号通路的直接关系。故在后续的研究中,应确定犁头草发挥抗炎作用的活性成分,明确犁头草与 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B、Akt 信号通路的联系,为犁头草的抗炎作用提供更丰富的药理学证据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Singh N, Baby D, Rajguru J, et al. Inflammation and

- cancer [J]. *Ann Afr Med*, 2019, 18(3): 121.
- [2] Megha K B, Joseph X, Akhil V, et al. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153712.
- [3] Ko E Y, Heo S J, Cho S H, et al. 3-Bromo-5-(ethoxymethyl)-1, 2-benzenediol inhibits LPS-induced pro-inflammatory responses by preventing ROS production and downregulating NF- $\kappa$ B *in vitro* and in a zebrafish model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 98-105.
- [4] Zhu J H, Zhou D Y, Wu D D, et al. TiO<sub>2</sub> nanotube immobilised 5-lipoxygenase-mediated screening and isolation of anti-inflammatory active compounds from the leaves of *Lonicera japonica* thunb [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2022, 37(1): 2540-2550.
- [5] Wu L, Liu Y C, He Q G, et al. PEDF-34 attenuates neurological deficit and suppresses astrocyte-dependent neuroinflammation by modulating astrocyte polarization via 67LR/JNK/STAT1 signaling pathway after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 178.
- [6] 龙莉, 林思, 秦慧真, 等. 凤尾草水提物对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞炎症的抑制作用 [J]. *中药材*, 2024, 47(3): 730-734.
- Long L, Lin S, Qin H Z, et al. Inhibitory effect of water extract of *Pteris multifida* on lipopolysaccharide-induced inflammation of RAW264.7 cells [J]. *J Chin Med Mater*, 2024, 47(3): 730-734.
- [7] 覃迅云. 中国瑶药学 [M]. 北京: 民族出版社, 2002: 588.
- Qin X Y. *Yao Medicine of China* [M]. Beijing: Ethnic Publishing House, 2002: 588.
- [8] 谢娟平, 姜雄波. 5 种天然植物及其不同部位提取物抗氧化能力比较研究 [J]. *食品科学*, 2010, 31(21): 173-175.
- Xie J P, Jiang X B. Antioxidant effects of extract from different parts of five natural plants: A comparative study [J]. *Food Sci*, 2010, 31(21): 173-175.
- [9] 陈文芳, 刘文莉, 赵文楠, 等. 犁头草抗菌活性及其有效部位研究 [J]. *井冈山大学学报(自然科学版)*, 2023, 44(1): 72-78.
- Chen W F, Liu W L, Zhao W N, et al. Antibacterial activity and effective parts of *Viola japonica* [J]. *J Jinggangshan Univ Nat Sci Ed*, 2023, 44(1): 72-78.
- [10] 秦慧真, 林思, 谢凤凤, 等. 犁头草指纹图谱及抗炎活性谱效关系研究 [J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(4): 68-74.
- Qin H Z, Lin S, Xie F F, et al. Spectrum-effect relationship between HPLC fingerprint and anti-inflammatory activity of *Viola inconspicua* [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2023, 39(4): 68-74.
- [11] 秦慧真, 林思, 张淼, 等. 基于 NF- $\kappa$ B/Akt 信号通路探讨犁头草醇提物对 LPS 诱导 RAW264.7 细胞的抗炎作用 [J]. *中成药*, 2022, 44(12): 3811-3817.
- Qin H Z, Lin S, Zhang M, et al. Anti-inflammatory effects of *Viola inconspicua* ethanol extract on LPS-induced RAW264.7 cells based on NF- $\kappa$ B/Akt signal pathway [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2022, 44(12): 3811-3817.
- [12] 广西壮族自治区食品药品监督管理局. 广西壮族自治区瑶药材质量标准-第一卷 (2014 年版) [M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2014: 102-103.
- Guangxi Zhuang Autonomous Region Food and Drug Administration. *Quality Standards for Yao Ethnic Medicine in Guangxi Zhuang Autonomous Region - Volume 1 (2014 Edition)* [M]. Nanning: Guangxi Science and Technology Press, 2014: 102-103.
- [13] 刘淇, 高铭, 吕红君, 等. 防风乙醇提取物对 LPS 所致小鼠炎症模型的抗炎作用及机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(18): 4800-4807.
- Liu Q, Gao M, Lv H J, et al. Anti-inflammatory effect and mechanism of ethanol extract from *Saposhnikovia Radix* in LPS-induced inflammation mouse model [J]. *China J Chin Mat Med*, 2021, 46(18): 4800-4807.
- [14] 何瑞婷. 瑶药材犁头草质量标准研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2020.
- He R T. Study on quality standards for yao medicine Litoucao [D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2020.
- [15] 王璐茜, 王新宇, 王钧. 柴胡对小鼠炎症模型中细胞因子表达影响的定量检测 [J]. *特种经济动植物*, 2025, 28(8): 1-3.
- Wang L Q, Wang X Y, Wang J. Quantitative detection of the effect of *Bupleurum chinense* on cytokine expression in mouse inflammatory model [J]. *Spec Econ Anim Plants*, 2025, 28(8): 1-3.
- [16] 徐天舒, 张芸阳, 柴王静, 等. 大蒜素调节 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 通路改善 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化作用 [J]. *中草药*, 2024, 55(19): 6636-6644.
- Xu T S, Zhang Y Y, Chai W J, et al. Allicin ameliorates atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice via TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(19): 6636-6644.
- [17] 蔡颖, 商玉萍, 高学坤. 苹果多酚对脂多糖刺激的 RAW264.7 细胞 COX-2/PGE2 和 iNOS/NO 表达的研究 [J]. *安徽医药*, 2017, 21(11): 1975-1979.
- Cai Y, Shang Y P, Gao X K. Effect of apple polyphenols on COX-2/PGE2 and iNOS/NO expression in LPS-stimulated RAW264.7 cells [J]. *Anhui Med Pharm J*, 2017, 21(11): 1975-1979.
- [18] 王萌, 高盼微, 罗子娟, 等. 次苷酸查尔酮对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 iNOS 和 COX-2 表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(2): 397-399.
- Wang M, Gao P W, Luo Z J, et al. Effects of Corylifol A on iNOS and COX-2 expression in LPS-induced RAW264.7

- cells [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2024, 40(2): 397-399.
- [19] Yuan Q, Wang J, Guo L C, et al. Neobavaisoflavone ameliorates LPS-induced RAW264.7 cell inflammations by suppressing the activation of NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25(8): 1021-1027.
- [20] 张福, 周平, 向锋, 等. 硒代蛋氨酸通过 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路抑制 P.g-LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 iNOS 和 COX-2 表达 [J]. *口腔医学研究*, 2023, 39(3): 236-241.
- Zhang F, Zhou P, Xiang F, et al. Selenomethionine inhibited expression of iNOS and COX-2 in P.g-LPS induced RAW264.7 cells through NF- $\kappa$ B and MAPK pathways [J]. *J Oral Sci Res*, 2023, 39(3): 236-241.
- [21] 左芳, 刘晶, 邹桂欣, 等. 射干有效成分野鸢尾黄素的抗炎作用机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(7): 1581-1584.
- Zuo F, Liu J, Zou G X, et al. Anti-inflammatory mechanism of Iridogenin, an effective component of *Belamcanda* [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2021, 32(7): 1581-1584.
- [22] Xue K J, Ruan L Y, Hu J, et al. *Panax notoginseng* saponin R1 modulates TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling and attenuates allergic airway inflammation in asthma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106860.
- [23] Liu W X, Li Y, Wu Z Z, et al. Heparin alleviates LPS-induced endothelial injury by regulating the TLR4/MyD88 signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1397.
- [24] 啜亚南, 沈佳雪, 要玮玉, 等. 茵陈水提液缓解 LPS 联合 D-GalN 致小鼠肝脏损伤的作用与机制 [J]. *中国兽医学报*, 2025, 45(10): 2239-2245, 2263.
- Chuai Y N, Shen J X, Yao W Y, et al. Effects and mechanisms of the aqueous extract of *Artemisia capillaris* (Yin Chen) in alleviating liver injury induced by LPS combined with D-GalN in mice [J]. *Chin J Vet Sci*, 2025, 45(10): 2239-2245, 2263.
- [25] 杨著, 陈妍, 吕圆, 等. 葛根多糖与甜菜碱联合用药调控 TLR4 信号通路改善酒精性肝病小鼠肝肠损伤的机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(23): 6666-6676.
- Yang Z, Chen Y, Lü Y, et al. Mechanistic study on combined application of *Puerariae Lobatae Radix* polysaccharide and betaine in ameliorating hepatic and intestinal injury via regulating TLR4 signaling pathway in alcoholic liver disease mice [J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, 50(23): 6666-6676.
- [26] Gao R F, Yang H D, Jing S F, et al. Protective effect of chlorogenic acid on lipopolysaccharide-induced inflammatory response in dairy mammary epithelial cells [J]. *Microb Pathog*, 2018, 124: 178-182.
- [27] Jayawardhana H H A C K, Liyanage N M, Nagahawatta D P, et al. Pepsin hydrolysate from surimi industry-related olive flounder head byproducts attenuates LPS-induced inflammation and oxidative stress in RAW 264.7 macrophages and *in vivo* zebrafish model [J]. *Mar Drugs*, 2024, 22(1): 24.
- [28] 兰晴, 王安娜, 周霏霏, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 通路探讨金丝桃苷对 LPS 诱导的斑马鱼炎症模型的抗炎机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(22): 63-72.
- Lan Q, Wang A N, Zhou F F, et al. Hyperoside alleviates LPS-induced inflammation in zebrafish model via TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(22): 63-72.
- [29] 刘红英, 赵晨充, 王国军. 血府逐瘀汤治疗慢性阻塞性肺疾病的抗炎作用及对 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响 [J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(15): 2090-2094.
- Liu H Y, Zhao C C, Wang G J. Anti-inflammatory effect of Xuefu Zhuyu Tang in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its influence on the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2024, 41(15): 2090-2094.
- [30] 姜特, 李来来, 柴艺汇, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路探讨热淋清颗粒对 LPS 诱导的 MH-S 小鼠肺泡巨噬细胞的抗炎作用机制 [J]. *中药材*, 2023, 46(10): 2591-2594.
- Jiang T, Li L L, Chai Y H, et al. Based on TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway, the anti-inflammatory mechanism of Relinqing Granule on LPS-induced alveolar macrophages in MH-S mice was discussed [J]. *J Chin Med Mater*, 2023, 46(10): 2591-2594.
- [31] Dai Y X, Lu Q L, Li P Y, et al. Xianglian Pill attenuates ulcerative colitis through TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115690.
- [32] 汤瑾, 阮婧华, 苏松柏, 等. 基于 Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路探讨胃康胶囊对乙醇诱导的大鼠胃溃疡的保护作用机制 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(7): 1807-1816.
- Tang J, Ruan J H, Su S B, et al. Exploring protective mechanism of Weikang Capsule against ethanol-induced gastric ulcer in rats based on Akt/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Drug Eval Res*, 2025, 48(7): 1807-1816.
- [33] Ilchovska D, Barrow D M. An Overview of the NF- $\kappa$ B mechanism of pathophysiology in rheumatoid arthritis, investigation of the NF- $\kappa$ B ligand RANKL and related nutritional interventions [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(2): 102741.
- [34] Wu Z W, Mehrabi Nasab E, Arora P, et al. Study effect of probiotics and prebiotics on treatment of OVA-LPS-induced of allergic asthma inflammation and pneumonia by regulating the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 130.