

【 实验研究 】

三棱-莪术配伍调控 FABP4/PPAR γ /NF- κ B 信号通路改善大鼠子宫内膜异位症的作用机制

陈建梅¹, 杨蕊蕊¹, 李广玉¹, 陈品英², 秦玉璇², 宋闯修², 郭会领^{2*}, 刘 姣^{3*}

1. 滨州市人民医院 妇科, 山东 滨州 256600

2. 河北省中医院 药学部, 河北 石家庄 050000

3. 河北中医药大学 中药药理教研室, 河北 石家庄 050200

摘要: 目的 基于脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4) /过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) /核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路探讨三棱莪术配伍治疗子宫内膜异位症 (EMS) 的机制。方法 对 SPF 级雌性 SD 大鼠采用自体子宫内膜移植法构建 EMS 模型, B 超观察异位病灶的生长情况。将造模成功的大鼠随机分为模型组、三棱组 (三棱配方颗粒, 生药 20 g·kg⁻¹)、莪术组 (莪术配方颗粒, 生药 20 g·kg⁻¹) 和三棱-莪术配伍组 (三棱-莪术等比配伍, 生药 20 g·kg⁻¹), 另设假手术组, 每组 10 只。各组大鼠 ig 相应药物或蒸馏水, 连续 8 周。末次给药后, 分别通过小动物超声仪和肉眼观察、卡尺测量异位病灶, 并计算体积; 苏木精-伊红 (HE) 染色法观察病灶组织病理形态; 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测大鼠腹腔液中白细胞介素 1 β (IL-1 β)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 含量; 免疫荧光法检测子宫内膜和异位病灶中 FABP4 的平均荧光强度、PPAR γ 的平均荧光强度和核内平均荧光强度; 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 技术检测子宫内膜和异位病灶中 FABP4、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 的 mRNA 表达; Western blotting 技术检测子宫内膜和异位病灶中 FABP4、MMP-9 和 VEGF 的蛋白表达及 NF- κ B p65 的磷酸化水平。结果 与假手术组比较, 模型组大鼠肉眼可见异位病灶呈透明囊状, 内部有积液, 表面及周围血管附着丰富; HE 染色显示, 异位子宫内膜上皮组织产生大量炎症细胞, 上皮细胞和基质细胞较为密集, 细胞核较大, 胞浆丰富, 腺体较少, 血管丰富; 大鼠腹腔液中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量明显升高, 异位病灶中 FABP4 的平均荧光强度和 PPAR γ 的核内平均荧光强度显著增强, 异位病灶中 FABP4、MMP-9、VEGF 的 mRNA 和蛋白表达均明显上调, NF- κ B p65 的磷酸化水平明显升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 三棱组、莪术组和配伍组大鼠病理变化均明显改善, 异位病灶的体积均显著减小, 腹腔液中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量明显降低, 异位病灶中 FABP4 的平均荧光强度和 PPAR γ 的核内平均荧光强度显著减弱, 异位病灶中 FABP4、MMP-9 和 VEGF 的 mRNA 和蛋白表达均明显下调, NF- κ B p65 的磷酸化水平明显降低 ($P < 0.05$)。配伍组的异位病灶体积明显小于三棱组和莪术组, 腹腔液中 IL-1 β 的含量较莪术组降低, FABP4 的平均荧光强度和 mRNA 表达均明显弱于三棱组和莪术组, MMP-9 mRNA 表达明显低于三棱组, MMP-9 的蛋白表达明显低于莪术组 ($P < 0.05$)。结论 三棱莪术可通过相须配伍对 EMS 产生改善作用, 其机制可能与调控 FABP4/PPAR γ /NF- κ B 信号通路有关。

关键词: 子宫内膜异位症; 三棱; 莪术; 配伍; 脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4); 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2026)08 - 2625 - 11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.08.001

Mechanism study on regulation of FABP4/PPAR γ /NF- κ B signaling pathway by *Sparganium stoloniferum* and *Curcuma kwangsiensis* combination in improving endometriosis in rats

CHEN Jianmei¹, YANG Ruirui¹, LI Guangyu¹, CHEN Pinying², QIN Yuxuan², SONG Chuangxiu², GUO Huiling², LIU Jiao³

收稿日期: 2026-04-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81803822); 河北省自然科学基金资助项目 (H2020999222); 山东省中医药管理局计划项目 (2020M198); 河北省中医药管理局科研计划项目 (2022066)

作者简介: 陈建梅, 研究方向为妇科临床及基础研究。E-mail: 26988220@qq.com

*通信作者: 郭会领, 研究方向为中药药效物质基础研究。E-mail: 645183610@qq.com

刘 姣, 研究方向为中药生殖药理研究。E-mail: fairyqc_lj@163.com

1. Department of Gynecology, Binzhou People's Hospital, Binzhou 256600, China
2. Department of Pharmacy, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China
3. Teaching and Research Office of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of treatment of endometriosis (EMS) with the combination of *Sparganium stoloniferum* and *Curcuma kwangsiensis* based on the fatty acid-binding protein 4 (FABP4)/peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway. **Methods** EMS models were constructed in SPF-grade female SD rats using the autologous endometrial transplantation method, and ultrasound was used to observe the growth of ectopic lesions. Rats with successful modeling were randomly divided into model group, *S. stoloniferum* (*Sparganii Rhizoma* formula granules, 20 g crude drug·kg⁻¹) and *C. kwangsiensis* (*Curcumae Rhizoma* formula granules, 20 g crude drug·kg⁻¹), and combination group (*S. stoloniferum* and *C. kwangsiensis* combined in equal proportion, 20 g crude drug·kg⁻¹), with another sham surgery group, 10 rats in each group. Each group of rats was ig administered drug or distilled water for 8 consecutive weeks. After the last administration, the ectopic lesions were observed and measured by ultrasound instrument and eye, and the volumes were calculated. The pathological morphology of the lesion tissues was observed by hematoxylin-eosin staining (HE). The contents of interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the peritoneal fluid of rats were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The average fluorescence intensity of FABP4, PPAR γ and the average nuclear fluorescence intensity of PPAR γ in the endometrium and ectopic lesions were detected by immunofluorescence. The mRNA expressions of *FABP4*, matrix metalloproteinase 9 (*MMP9*) and vascular endothelial growth factor (*VEGF*) in the endometrium and ectopic lesions were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR). The protein expressions of FABP4, MMP9 and VEGF and the phosphorylation level of NF- κ B p65 in the endometrium and ectopic lesions were detected by Western blotting. **Results** Compared with the sham operation group, the macroscopically visible ectopic lesions in the model group rats presented as transparent cysts with internal fluid accumulation, and abundant vascular attachments on the surface and surrounding areas. HE staining revealed that the ectopic endometrial epithelial tissue produced a large number of inflammatory cells, with dense epithelial and stromal cells, large nuclei, abundant cytoplasm, fewer glands, and abundant blood vessels; The contents of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the peritoneal fluid of rats in the model group were significantly increased, the average fluorescence intensity of FABP4 and the average nuclear fluorescence intensity of PPAR γ in ectopic lesions were significantly enhanced, the mRNA and protein expressions of FABP4, MMP9 and VEGF in ectopic lesions were significantly upregulated, the phosphorylation level of NF- κ B p65 was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the volumes of ectopic lesions in the *S. stoloniferum*, *C. kwangsiensis* and combination group were significantly reduced, the contents of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in peritoneal fluid were significantly decreased, the average fluorescence intensity of FABP4 and the average nuclear fluorescence intensity of PPAR γ in the ectopic lesions were significantly weakened, the mRNA and protein expressions of FABP4, MMP9 and VEGF in ectopic lesions were significantly downregulated, and the phosphorylation level of NF- κ B p65 was significantly decreased ($P < 0.05$). The volume of ectopic lesions in the compatibility group was significantly smaller than that in the *S. stoloniferum* group and the *C. kwangsiensis* group. The content of IL-1 β in peritoneal fluid was lower than that in the *C. kwangsiensis* group. Both the average fluorescence intensity and mRNA expression of FABP4 were significantly weaker than those in the *S. stoloniferum* group and the *C. kwangsiensis* group. The expression of *MMP9* mRNA was significantly lower than that in the *S. stoloniferum* group, and the protein expression of MMP9 was significantly lower than that in the *C. kwangsiensis* group ($P < 0.05$). **Conclusion** The improvement effect of combination of *S. stoloniferum* and *C. kwangsiensis* on EMS may be related to the regulation of the FABP4/PPAR γ /NF- κ B signaling pathway.

Key words: endometriosis; *Sparganium stoloniferum* Buch.-Ham.; *Curcuma kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang; combination; fatty acid-binding protein 4 (FABP4); peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)

子宫内膜异位症(EMS)是指子宫组织在宫腔以外种植并生长的慢性炎症性疾病,多存在于腹腔和盆腔等部位,主要表现为痛经、不孕以及性交痛等^[1]。虽经多年研究,但关于EMS的发病机制仍众说纷纭,其中最著名的是 Sampson^[2]提出的“经血

逆行”学说。该理论认为,在正常月经期间,子宫内膜碎片可以通过输卵管逆行进入盆腔,侵入周围组织并发生增殖,以此形成囊肿。大量研究证实,经血逆流的子宫内膜只有在免疫缺陷的基础上才会发展为EMS,在患者腹腔液中有炎症因子水平的

改变^[3]。在 EMS 进程中,会出现类似于肿瘤的增殖、迁移以及侵袭等特点,因此也被现代医学称为“良性癌”。在此过程中,鞘脂、磷脂和脂肪酸水平的异常升高,促进了正常子宫内膜向异位子宫内膜的分化^[4]。脂肪细胞脂肪酸结合蛋白(FABP4)与脂代谢之间存在着密切的关系,在动脉粥样硬化、癌症等疾病的进程中发挥重要作用^[5]。研究已证实,FABP4 可能作为脂代谢/炎症相关上游节点,通过影响过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)活性并进一步调控核因子(NF)- κ B 炎症信号,从而参与 EMS 的炎症微环境和病灶进展^[6-7]。

传统中医理论认为,瘀血是 EMS 发生的关键,临床治疗多使用活血化瘀类中药^[8]。对使用频率较高的中药进行分析,显示三棱-莪术药对配伍支持度最高,占总频率的 70.16%^[9]。三棱-莪术配伍出自三棱丸,两者等分为用,虽女子瘀血坚如磐石亦可缓缓而消之。现代药理学研究发现三棱、莪术中含有的有效成分能调节代谢异常引起的脂质紊乱^[10]。实验室前期研究发现两药等比配伍可通过抑制腹腔炎症反应,诱导异位组织凋亡,有效改善大鼠实验性 EMS^[11]。但该作用是否与连接代谢与炎症的关键信号轴 FABP4/PPAR γ /NF- κ B 有关,目前未见报道。本研究聚焦 FABP4,基于 FABP4/PPAR γ /NF- κ B 通路,探讨三棱莪术相须配伍协同增效干预 EMS 的机制,以期药物的临床应用提供依据。

1 材料

1.1 实验动物

健康 SPF 级雌性 SD 大鼠,12~14 周龄,体质量(220 $\pm$ 20)g,购于河北伊维沃生物科技有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(冀)2020-002。饲养于河北中医药大学实验动物中心,实验动物使用许可证号 SYXK(冀)2021-005。饲养恒定温度 20~24℃,湿度环境 50%~60%,昼夜节律 12 h,动物实验经河北中医药大学伦理委员会批准,伦理审查批准号 YXLL2020004。

1.2 药品与主要试剂

三棱配方颗粒(1g 相当于生药 9g,含 4-香豆酸 0.1~0.7mg,批号 7035111)、莪术配方颗粒(1g 相当于生药 8g,含莪术烯醇 1.5~7.0mg,批号 7011401),购自广东一方制药有限公司;Anti-FABP4 山羊多克隆抗体(货号 ab195657)、Anti-PPAR γ 兔单克隆抗体(货号 ab45036)、Anti-NF- κ B p65(phospho S536)兔单克隆抗体(货号 ab76302)、

Anti-NF- κ B p65 兔单克隆抗体(货号 ab16502)、Anti-GAPDH 兔单克隆抗体(货号 ab9485),均购自美国 abcam 公司;Anti-基质金属蛋白酶 9(MMP-9)多克隆抗体(货号 HY-P80756),购自美国 MCE 公司;Anti-血管内皮生长因子(VEGF)鼠单克隆抗体(货号 MA5-13182),购自美国 ThermoFisher 公司;白细胞介素-1 β (IL-1 β ,货号 C09PDB)、IL-6(货号 C12PDB)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α ,货号 C06PZB)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒均购自北京北方生物技术有限公司;戊酸雌二醇片(货号 J20171038),购自拜耳医药保健有限公司;硫酸庆大霉素注射液(货号 H41020089),购自国药集团容生制药有限公司;异氟烷(货号 H19980141),购自河北一品制药股份有限公司;ECL 发光试剂盒(货号 BES21078BO),购自上海博尔森生物科技有限公司;PCR 引物,购自上海生工生物工程股份有限公司。

1.3 主要仪器

ABM 小动物气体麻醉机,购自上海玉研科学仪器有限公司;Vevo2100 超高分辨率小动物超声成像系统,购自 FUJIFILM VisualSonics 公司;通用型电泳仪 165-8001 小型垂直电泳槽、GelDoc 2000 型凝胶成像仪均购自美国 Bio-Rad 公司;Step One Plus Real-Time 型聚合酶链式反应(qRT-PCR)仪购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司;DM500 显微镜购自德国 Leica 公司。

2 方法

2.1 动物模型制备

取性成熟、未孕的 SD 大鼠(SPF 级)40 只,按 0.5 mg $\cdot$ kg⁻¹体质量 ig 戊酸雌二醇,每天 1 次,连续 3 d 后棉签蘸取大鼠阴道分泌物,进行阴道涂片,确定大鼠处于同一动情周期后开始造模^[12]。大鼠麻醉后腹部备皮消毒,切开腹壁,暴露并结扎左侧子宫两端,剥离黏连组织以及周围脂肪,截取中部子宫组织长度约 1 cm,纵向剖开,切取 5 mm $\times$ 5 mm 组织块,使用 5 号可吸收手术线缝于腹腔壁上。腹腔内滴入硫酸庆大霉素后逐层缝合腹部,消毒伤口。另设立假手术组大鼠 10 只,仅结扎并剪取部分子宫,不进行异位种植。术后 ig 雌二醇 0.1 mg $\cdot$ kg⁻¹,每隔 3 d 给药 1 次,连续 5 次,以促进异位内膜组织生长,假手术组 ig 等体积去离子水。14 d 后随机挑选 2 只造模的大鼠,打开腹腔观察异位内膜种植情况,以确定造模是否成功。

2.2 分组与给药

造模 4 周后, 对各组大鼠腹腔 B 超观察, 异位病灶区域若呈囊状, 有灰黑色低回声, 体积 $\geq 50 \text{ mm}^3$ 者视为造模成功, 可用于进行后续实验。将造模成功的大鼠随机分为 4 组, 分别为模型组、三棱组、莪术组、配伍组, 每组 10 只。另取 10 只大鼠为假手术组。三棱组、莪术组、配伍 (三棱-莪术等比) 组大鼠分别 ig 三棱、莪术及两药等比配伍混悬液, 根据前期实验结果^[13], 确定给药量为生药 $20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 给药体积为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。假手术组、模型组均 ig 0.9%氯化钠溶液 ($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)。每天 1 次, 连续给药 8 周。

2.3 取材与处理

各组大鼠在造模 4 周后和给药 8 周后以超高分辨率小动物超声成像系统观察并测量异位病灶体积以及周围血流情况。末次给药后, 将大鼠麻醉, 开腹, 观察子宫形态, 卡尺测量异位病灶体积, 吸取腹腔液, 并剪取在位子宫和异位子宫内膜组织。将所取样本分为 2 部分, 一部分组织使用 4%多聚甲醛固定, 另一部分 -80°C 低温冰箱冻存备用。

2.3.1 ELISA 法检测腹腔液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量 取各组大鼠腹腔液, 使用 ELISA 试剂盒, 在 450 nm 波长下测定每孔吸光度 (A) 值, 通过不同浓度对照品的 A 值绘制标准曲线, 计算腹腔液中 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 含量。

2.3.2 苏木精-伊红 (HE) 染色法观察在位子宫及异位内膜组织病理形态 将正常子宫以及异位病灶以 4%多聚甲醛固定 12 h 后石蜡包埋, 切 $5 \mu\text{m}$ 薄片, 二甲苯脱蜡, 梯度酒精 (100% $\rightarrow$ 70%) 复水至蒸馏水。切片入苏木素染 5 min 后自来水冲洗, 1%的盐酸乙醇浸泡 25 s 后清洗去除染料。0.5%伊红染液 3 min, 清洗干净后中性树胶封片。显微镜观测组织形态及病理变化。

2.3.3 免疫荧光染色检测在位子宫及异位内膜组织中 FABP4 及 PPAR γ 的蛋白表达 将组织切片于微波炉内进行抗原修复, 自然冷却后洗涤, 透化处理 10 min。切片甩干后用免疫组化笔在组织周围画圈, 在圈内滴加 5%的 BSA 溶液, 封闭 1 h。在切片上滴加 FABP4 或 PPAR γ 抗体 (1:500) 孵育液, 4°C 孵育过夜。次日滴加荧光二抗, 室温避光孵育 1 h。切片滴加 DAPI 染液, 室温避光孵育 5 min。加入自发荧光淬灭剂, 封片, 暗盒内保存。荧光显微镜下观察, 进行图像采集, 并采用 Image J 软件

分析 FABP4、PPAR γ 蛋白的平均荧光强度及 PPAR γ 的入核荧光强度。

2.3.4 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测在位子宫及异位内膜组织中 VEGF、MMP-9、FABP4 的 mRNA 水平 取子宫或异位内膜组织, 加入 Trizol 试剂, 冷冻研磨后取上清, 采用柱层析分离、提取 RNA。测量 RNA 浓度后构建 $20 \mu\text{L}$ 的逆转录体系。涡旋离心后干浴器 55°C 加热 15 min, 85°C 加热 5 min 终止反应, 即为 cDNA。将 cDNA 配制成为 $10 \mu\text{L}$ 的扩增体系后加入 8 连排, 上机进行扩增。反应条件为: 50°C 2 min、 95°C 5 min、 95°C 35 s、 60°C 30 s, 35 个循环。以 GAPDH 为内参, 检测组织中 mRNA 的相对表达量 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 值。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
VEGF	F-CACCAAAGCCAGCACATAGGAGAG	144
	R-CTGCGGATCTTGGACAAACAAATGC	
MMP9	F-CTCCTGGTGCTCCTGGCTCTAG	112
	R-GCTGTGTGTCCGTGAGGTTGG	
FABP4	F-CCCAGATGACAGGAAAGTGAAGAGC	135
	R-ATGACACATTCCACCACCAGCTTG	
GAPDH	F-ACGGCAAGTTCAACGGCACAG	145
	R-CGACATACTCAGCACCAGCATCAC	

2.3.5 Western blotting 检测在位子宫及异位内膜组织中 FABP4、VEGF、MMP9 的蛋白表达及 NF- κ B p65 磷酸化水平 取子宫或异位内膜组织, 加入 RIPA 裂解液 0.5 mL, 低温破碎并 $13\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 取上清液测量蛋白浓度。加入蛋白上样缓冲溶液, 涡离均匀, 置于 100°C 恒温干浴器上加热 5 min, 使蛋白充分变性。配制 12%的分离胶, 上样孔内加入 $10 \mu\text{L}$ 蛋白样品, 安装电泳设备。电压 120 V 电泳, 待蓝色条带跑到合适位置, 关闭电源, 取出凝胶。300 mA 湿法转膜 90 min。印记完成后 PVDF 膜以快速封闭液封闭 20 min, 分别以相应的一抗 (1:1 000) 4°C 孵育过夜, 次日二抗 (1:10 000) 室温孵育 50 min。滴加 ECL 发光液曝光 30~50 s, 用凝胶成像处理系统进行灰度分析, 分别测定目的条带和内参条带的灰度值, 以 FABP4、VEGF、MMP-9 的条带灰度值与 GAPDH 灰度值比值计算蛋白的相对表达水平, 以 p-p65 的

条带灰度值与 p65 的灰度值比值计算 NF- κ B p65 磷酸化水平。

2.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件对实验数据进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,在服从方差齐性和正态性检验后使用单因素方差分析。

3 结果

3.1 三棱-莪术配伍对 EMS 大鼠异位病灶外观形态的影响

对模型组大鼠的异位病灶外观形态进行观察,可见异位病灶呈透明囊状,内部有积液,表面及周围血管附着丰富。配伍组异位病灶明显萎缩,内部

呈实质状;三棱组和莪术组大鼠的异位病灶体积较小,囊内液体较少或呈实质状。结果见图 1。

3.2 三棱莪术配伍对 EMS 大鼠异位病灶体积的影响

通过小动物超声仪对各组大鼠异位病灶测量显示,治疗前各组大鼠异位病灶体积相仿 ($P > 0.05$)。治疗后再次以 B 超和卡尺对病灶体积进行测量,结果显示,各给药组大鼠异位病灶体积均明显小于模型组 ($P < 0.05$);其中,配伍组的病灶体积明显小于三棱组和莪术组 ($P < 0.05$)。从 B 超图中还可见,模型组病灶周围血流丰富,而各给药组病灶周围血流减少。结果见图 2、表 2。

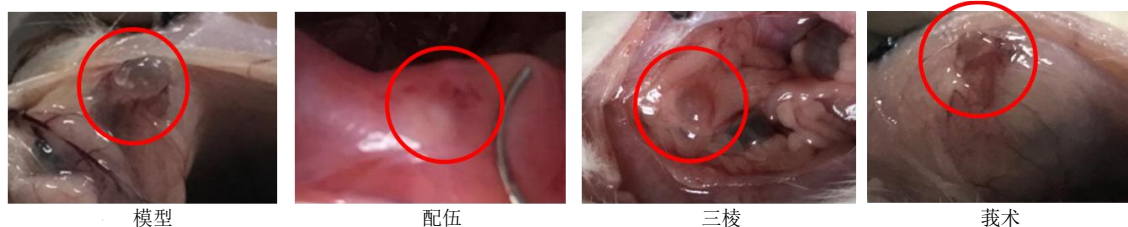


图 1 各组大鼠异位病灶外观形态

Fig. 1 Macroscopic appearance of ectopic lesions in each group of rats

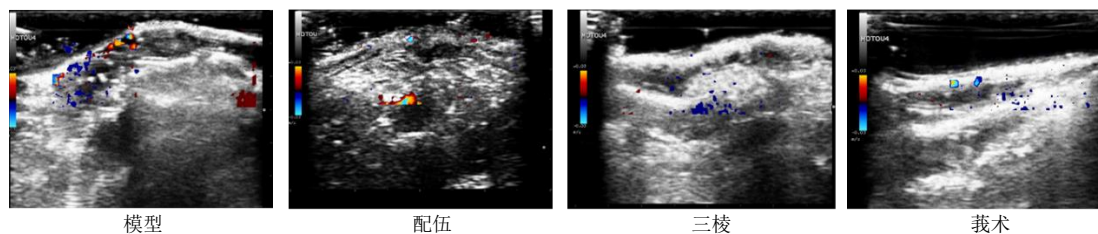


图 2 EMS 大鼠异位病灶 B 超图

Fig. 2 EMS rat ectopic lesion B-mode ultrasound image

表 2 三棱-莪术配伍对 EMS 大鼠异位病灶体积的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Effect of *S. stoloniferum*-*C. kwangsiensis* combination on volume of ectopic lesions in endometriosis model rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	子宫内膜异位病灶体积/mm ³		
		治疗前 (B 超测量)	治疗后 (B 超测量)	治疗后 (卡尺测量)
模型	—	100.1 ± 25.4	124.2 ± 31.5	112.3 ± 22.7
配伍	20	102.0 ± 45.8	53.1 ± 9.0*	40.5 ± 27.6*
三棱	20	102.4 ± 35.7	84.4 ± 22.8*#	70.5 ± 24.1*#
莪术	20	103.6 ± 25.9	80.0 ± 28.8*#	67.3 ± 23.6*#

与模型组比较: * $P < 0.05$; 与配伍组比较: # $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs model group; # $P < 0.05$ vs combination group.

3.3 三棱-莪术配伍对 EMS 大鼠异位内膜组织病理形态的影响

观察大鼠正常子宫和异位内膜组织的病理形态发现 (图 3),假手术组大鼠正常子宫内膜组织的

上皮结构连续且完整,柱状上皮细胞和间质细胞排列整齐、紧密,细胞核较小,间质细胞中腺体清晰、结构分明,数量和形态正常。模型组大鼠异位子宫内膜上皮组织产生大量炎症细胞,上皮细胞和基质

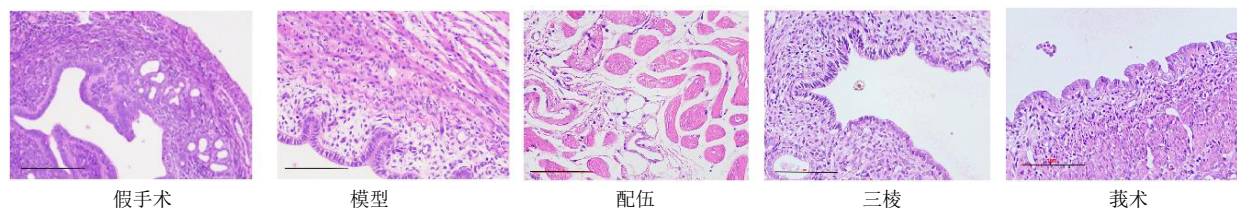


图 3 三棱-莪术配伍对 EMS 模型大鼠异位病灶病理的影响 (HE, ×200)

Fig. 3 Effect of *S. stoloniferum*-*C. kwangsiensis* combination on pathological changes of ectopic lesions in EMS model rats (HE, ×200)

细胞较为密集, 细胞核较大, 胞浆丰富, 腺体较少, 血管丰富。配伍组可观察到异位内膜组织萎缩, 细胞间质中有少量炎症细胞, 周围被平滑肌组织包裹。三棱组和莪术组可观察到异位子宫内膜的上皮细胞变得扁平, 甚至萎缩。

3.4 三棱-莪术配伍对大鼠腹腔液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量的影响

如表 3 所示, 与假手术组相比, 模型组大鼠

腹腔液中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的含量均明显升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 配伍及三棱、莪术组大鼠腹腔液中 IL-1 β 的含量均明显降低 ($P < 0.05$), 配伍和三棱组中 IL-6 和 TNF- α 的含量也明显降低 ($P < 0.05$), 莪术组中 IL-6 和 TNF- α 的含量也有降低的趋势, 但无统计学差异 ($P > 0.05$)。与配伍组相比, 莪术组大鼠腹腔液中 IL-1 β 的含量较高 ($P < 0.05$)。

表 3 三棱-莪术配伍大鼠腹腔液中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 3 Effect of *S. stoloniferum*-*C. kwangsiensis* combination on content of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in rat peritoneal fluid ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
假手术	—	127.1 $\pm$ 11.2	100.0 $\pm$ 7.0	1 063.0 $\pm$ 117.5
模型	—	149.3 $\pm$ 16.0*	108.7 $\pm$ 4.7*	1 340.4 $\pm$ 233.9*
配伍	20	122.7 $\pm$ 11.0 [#]	101.5 $\pm$ 6.3 [#]	1 170.1 $\pm$ 117.4 [#]
三棱	20	132.6 $\pm$ 11.9 [#]	102.3 $\pm$ 4.8 [#]	1 226.7 $\pm$ 116.4 [#]
莪术	20	136.4 $\pm$ 12.1 [#] Δ	103.4 $\pm$ 6.8	1 227.1 $\pm$ 135.2

与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与配伍组比较: $\Delta P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs sham-operated group; [#] $P < 0.05$ vs model group; $\Delta P < 0.05$ vs combination group.

3.5 三棱-莪术配伍对大鼠异位内膜组织中 FABP4 荧光表达的影响

通过免疫荧光法检测各组大鼠的正常子宫组织或异位病灶中 FABP4 蛋白定位及表达水平, 见图 4。在组织间质和上皮中均有 FABP4 的表达 (绿色荧光), 与假手术组大鼠子宫相比, 模型组异位内膜中 FABP4 绿色荧光面积明显增大, 平均荧光强度显著升高 ($P < 0.05$), 证实异位病灶中 FABP4 表达水平明显高于正常子宫; 与模型组相比, 各给药组 FABP4 平均荧光强度明显减弱 ($P < 0.05$)。与三棱组和莪术组相比, 配伍组的 FABP4 平均荧光强度和亮度减弱的尤为明显 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

3.6 三棱-莪术配伍对大鼠异位内膜组织中 PPAR γ 荧光表达和入核荧光表达的影响

通过免疫荧光法检测各组大鼠的正常子宫组

织或异位病灶中 PPAR γ 蛋白定位及表达水平, 见图 5、表 5。在组织间质和上皮中均有 PPAR γ 的表达 (红色荧光)。与假手术组大鼠子宫相比, 模型组异位内膜中 PPAR γ 红色荧光面积没有明显变化, 平均荧光强度无统计学差异 ($P > 0.05$), 但细胞核内 PPAR γ 的平均荧光强度 (紫色荧光) 明显减弱 ($P < 0.05$), 证实异位病灶中 PPAR γ 的核转位明显低于正常子宫; 与模型组相比, 各给药组 PPAR γ 平均荧光强度没有明显差异 ($P > 0.05$), 但细胞核内 PPAR γ 的平均荧光强度明显增强 ($P < 0.05$)。

3.7 三棱-莪术配伍对子宫内膜异位病灶中 FABP4、MMP9、VEGF 的 mRNA 表达的影响

与假手术组大鼠子宫相比, 模型组大鼠异位病灶中 FABP4、MMP-9、VEGF 的 mRNA 表达均明显上调 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 各给药组大

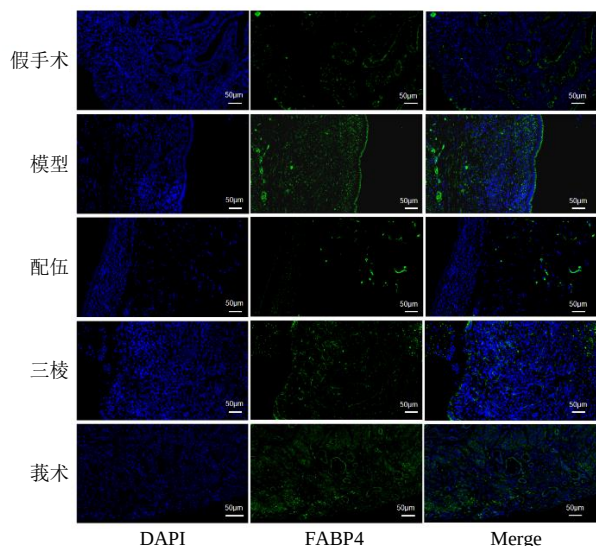


图 4 三棱-莪术配伍对大鼠异位内膜组织中 FABP4 荧光表达的影响 ($\times 400$)

Fig. 4 Effect of *S. stoloniferum*-*C. kwangsiensis* combination on fluorescent expression of FABP4 in ectopic endometrial tissue of rats ($\times 400$)

表 4 三棱-莪术配伍对大鼠异位内膜组织中 FABP4 荧光表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Table 4 Effect of *S. stoloniferum*-*C. kwangsiensis* combination on fluorescent expression of FABP4 in ectopic endometrial tissue of rats ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	FABP4 平均荧光强度
假手术	—	8.02 ± 0.66
模型	—	29.14 ± 2.98*
配伍	20	9.79 ± 2.15 [#]
三棱	20	14.50 ± 2.89 ^{#Δ}
莪术	20	16.73 ± 3.14 ^{#Δ}

与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与配伍组比较: ^Δ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs sham-operated group; [#] $P < 0.05$ vs model group; ^Δ $P < 0.05$ vs combination group.

表 5 三棱-莪术配伍对大鼠异位内膜组织中 PPAR γ 荧光表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Table 5 Effect of *S. stoloniferum*-*C. kwangsiensis* combination on fluorescent expression of PPAR γ in ectopic endometrial tissue of rats ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	PPAR γ 平均荧光强度	PPAR γ 入核的平均荧光强度
假手术	—	29.36 ± 5.23	104.47 ± 13.43
模型	—	31.95 ± 3.70	75.16 ± 9.74*
配伍	20	25.75 ± 2.70	104.65 ± 11.82 [#]
三棱	20	27.71 ± 3.88	99.37 ± 6.74 [#]
莪术	20	30.20 ± 2.70	94.28 ± 7.26 [#]

与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs sham-operated group; [#] $P < 0.05$ vs model group.

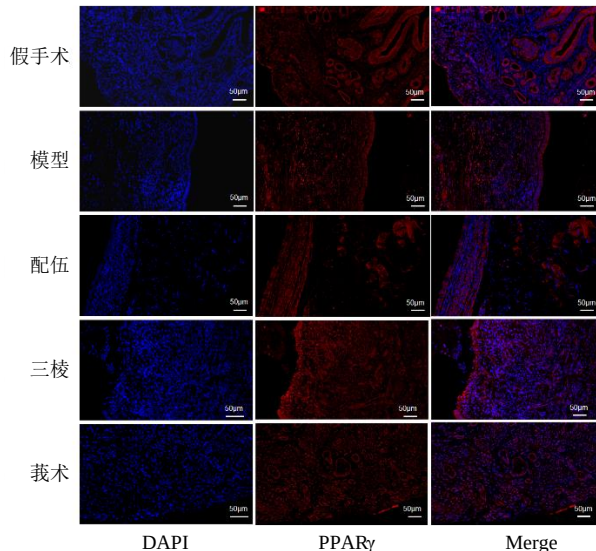


图 5 三棱-莪术配伍对大鼠异位内膜组织中 PPAR γ 荧光表达的影响 ($\times 400$)

Fig. 5 Effect of *S. stoloniferum*-*C. kwangsiensis* combination on fluorescent expression of PPAR γ in ectopic endometrial tissue of rats ($\times 400$)

鼠异位子宫病灶中 FABP4、MMP-9、VEGF 的 mRNA 表达均明显下调 ($P < 0.05$)。配伍组的 FABP4 mRNA 表达明显低于三棱组和莪术组, 配伍组的 MMP-9 mRNA 表达明显低于三棱组 ($P < 0.05$)。结果见表 6。

3.8 三棱-莪术配伍对子宫内膜异位病灶中 FABP4、VEGF、MMP-9 蛋白表达及 NF- κ B p65 磷酸化的影响

与假手术组的正常子宫组织相比, 模型组大鼠异位病灶中 FABP4、VEGF、MMP-9 的蛋白表达和 NF- κ B p65 的磷酸化水平均明显上调 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 各给药组异位病灶中 FABP4、VEGF 和 MMP-9 的蛋白表达均显著下调

表 6 三棱-莪术配伍对大鼠异位内膜组织中 *FABP4*、*MMP-9*、*VEGF* 的 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)
Table 6 Effect of *S. stoloniferum*-*C. kwangsiensis* combination on mRNA expression of *FABP4*, *MMP-9* and *VEGF* in ectopic endometrial tissue of rats ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	mRNA表达水平		
		<i>FABP4</i>	<i>MMP-9</i>	<i>VEGF</i>
假手术	—	1.08±0.08	1.00±0.08	1.21±0.22
模型	—	2.34±0.32*	3.62±0.39*	3.89±0.43*
配伍	20	1.37±0.21 [#]	1.73±0.22 [#]	2.06±0.36 [#]
三棱	20	1.67±0.21 ^{#△}	2.55±0.35 ^{#△}	2.86±0.36 [#]
莪术	20	1.75±0.10 ^{#△}	1.84±0.36 [#]	2.56±0.35 [#]

与假手术组比较: * $P<0.05$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$; 与配伍组比较: [△] $P<0.05$ 。
* $P<0.05$ vs sham-operated group; [#] $P<0.05$ vs model group; [△] $P<0.05$ vs combination group.

($P<0.05$), 三棱组和配伍组的 NF- κ B p65 磷酸化水平也显著降低($P<0.05$)。配伍组的 MMP-9 的蛋白表达明显低于莪术组($P<0.05$)。结果见图 6 和表 7。

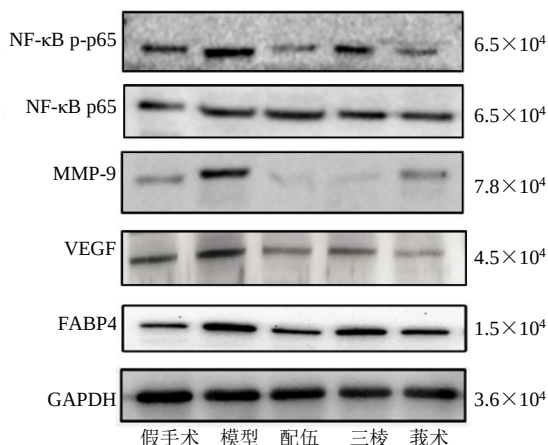


图 6 三棱-莪术配伍对大鼠异位内膜组织中 *FABP4*、*MMP-9*、*VEGF* 蛋白表达和 NF- κ B p65 磷酸化的影响
Fig. 6 Effect of *S. stoloniferum*-*C. kwangsiensis* combination on expression of *FABP4*, *MMP-9*, *VEGF* proteins and phosphorylation of NF- κ B p65 in ectopic endometrial tissue of rats

表 7 三棱-莪术配伍对大鼠异位内膜组织中 *FABP4*、*MMP-9*、*VEGF* 蛋白表达和 NF- κ B p65 磷酸化的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)
Table 7 Effect of *S. stoloniferum*-*C. kwangsiensis* combination on expression of *FABP4*, *MMP-9*, *VEGF* proteins and phosphorylation of NF- κ B p65 in ectopic endometrial tissue of rats ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	<i>FABP4</i> /GAPDH	p-p65/p65	<i>MMP-9</i> /GAPDH	<i>VEGF</i> /GAPDH
假手术	—	0.54±0.07	0.627±0.091	0.32±0.06	0.221±0.014
模型	—	0.82±0.05*	1.106±0.233*	0.66±0.07*	0.823±0.063*
配伍	20	0.60±0.09 [#]	0.664±0.156 [#]	0.21±0.08 [#]	0.529±0.091 [#]
三棱	20	0.63±0.06 [#]	0.766±0.255 [#]	0.25±0.05 [#]	0.704±0.075 [#]
莪术	20	0.67±0.09 [#]	0.802±0.011	0.34±0.03 ^{#△}	0.684±0.050 [#]

与假手术组比较: * $P<0.05$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$; 与配伍组比较: [△] $P<0.05$ 。
* $P<0.05$ vs sham-operated group; [#] $P<0.05$ vs model group; [△] $P<0.05$ vs combination group.

4 讨论

EMS 具有雌激素依赖性和孕激素抵抗性, 因此, 临床治疗主要有 2 种方式: 或通过口服激素类药物, 主要通过消除排卵和月经周期来诱导病灶缩小; 或是手术治疗直接切除异位病灶。以上治疗手段虽然疗效迅速, 但激素治疗会影响女性生育能力, 手术治疗复发风险较高^[14]。因此, 寻找安全有效的非激素疗法就显得尤为必要。

中医药因具有多成分、多靶点的特点, 且不良反应轻微, 近年受到广泛关注。在中医理论中没有 EMS 病名, 《景岳全书》中记载“瘀血留滞作癥, 唯妇人育之”, 并伴有腹痛、月经不调等症状与 EMS 相对应, 故将其归为“癥瘕”的范畴。癥瘕由血瘀引起, 中医多使用活血化瘀法治疗 EMS。三棱莪术配伍使用出自《经验良方》中的三棱丸, 以三棱活血止痛, 莪术行气止痛, 两者等份配伍应用虽女子瘀血坚如磐石, 亦可缓缓而消之^[15]。现代研究表明两者配伍使用可通过调节激素、炎症反应, 改善 EMS 发生过程^[16]。另外, 三棱、莪术对于代谢异常引起的脂质紊乱同样具有较好的作用效果。本研究

也证实,三棱莪术配伍能缩小异位病灶体积,减轻腹腔微环境中的炎症反应。另有研究表明三棱通过影响低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇水平,增强三酰甘油代谢和胆固醇的转运;莪术的热水提取物可有效调节肥胖大鼠体内三酰甘油水平,减少体内脂质过度积累^[17-18]。但三棱莪术配伍是否通过调节脂代谢 FABP4 通路进而治疗 EMS 目前尚未见研究报道。

FABP4 是属于脂质运载蛋白家族的蛋白质,也称为脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(A-FABP)或脂肪细胞蛋白 2(aP2),由脂肪细胞分泌,具有调节糖脂代谢和胰岛素抵抗的作用,还能够通过促进内质网应激和炎症因子分泌引起炎症反应^[19-20]。与正常子宫内膜相比,EMS 病灶中 FABP4 基因的表达显著上调^[5,21]。本研究制备 EMS 大鼠模型,检测异位病灶中的 FABP4 的表达,可见其在间质细胞和上皮细胞中均有表达,主要存在于胞浆中。与文献报道一致,本研究也发现异位子宫内膜组织中 FABP4 的 mRNA 和蛋白表达均明显高于正常子宫内膜组织。经三棱-莪术治疗后, FABP4 的表达下调,且两药配伍的作用优于单独使用。

FABP4 能与 PPAR γ 在细胞内形成信号通路,参与调控氧化应激和脂代谢。PPAR γ 属于核激素受体 PPARs 家族,在糖脂代谢、胰岛素抵抗及炎症反应中均发挥重要作用^[22]。研究表明, FABP4 能够直接与 PPAR γ 结合,并促进 PPAR- γ 降解。若敲除细胞中的 FABP4,能上调 PPAR γ 的表达^[23]。莪术中主要成分姜黄素能够破坏 FABP4 和 PPAR γ 之间的相互作用,从而上调 PPAR γ ,实现对氧化应激和脂代谢的双重调控^[24]。本研究对内膜组织中 PPAR γ 的表达进行免疫荧光检测,显示此蛋白存在于间质和上皮细胞中,且细胞浆和细胞核内均有表达。但本研究未检测到在正常子宫和异位子宫内膜组织中 PPAR γ 表达的差异,但异位病灶中 PPAR γ 的核转位明显减少。以三棱莪术干预后,可使细胞核中 PPAR γ 表达明显上调,这可能与药物下调了 FABP4 的表达,削弱了胞浆中 FABP4 对 PPAR γ 限制作用,使 PPAR γ 的入核率增加有关。

近年来研究发现, PPAR γ 与 NF- κ B 之间存在“串扰”。PPAR γ 激活后,可与 NF- κ B 的 p65 亚基等转录因子竞争结合有限的转录共激活因子,从而阻止 NF- κ B 的活化;若 NF- κ B 过度激活,则会削弱 PPAR γ 的效应,促进 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的

释放,加剧炎症反应的发生^[25]。而释放出的炎症因子又可激活 NF- κ B,形成正反馈循环。此外, NF- κ B 活化后还会启动 MMP-9、VEGF 等下游基因。MMP9 能够降解细胞外基质,在组织重塑、血管生成和内膜间质细胞侵袭中具有关键性作用。VEGF 能够刺激异位病灶血管生成,提供营养支持,促进侵袭。本项研究也证实,与 EMS 大鼠腹腔液中炎症因子水平增高、异位内膜组织中 PPAR γ 核转位降低对应的是 NF- κ B 活性的增强,并伴随 MMP-9 和 VEGF 的表达上调。经三棱莪术治疗后,可使异位内膜组织中的 NF- κ B 活性降低, MMP9 和 VEGF 的表达均明显下调。中医理论认为,三棱破血、莪术行气,二者相须配伍可显著增强活血化瘀、行气消积之效。从实验结果中可以看出,二者对于 FABP4/PPAR γ /NF- κ B 轴不同节点的效应不同,三棱抑制 FABP4、MMP9 表达的作用优于莪术,莪术激活 PPAR γ 的作用则较强,两药配伍增强了对通路的调控效果,较单味药能更显著地抑制炎症及病灶生长。

本研究表明三棱莪术无论是单用还是配伍使用均可以改变 EMS 大鼠异位病灶的上皮细胞形态,减少血管生成和炎症浸润,配伍使用的作用效果更加显著。初步证实,三棱莪术配伍能协同增强改善 EMS 的效应,其机制与调控 FABP4/PPAR- γ /NF- κ B 通路有关。在后续研究中,项目组将构建 FABP4 及 PPAR- γ 的转基因动物模型,继续探讨该通路在 EMS 进程中的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tsamantioti E S, Mahdy H. *Endometriosis* [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023: 23.
- [2] Koninckx P R, Fernandes R, Ussia A, et al. Pathogenesis based diagnosis and treatment of endometriosis [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 745548.
- [3] Vinatier D, Orazi G, Cosson M, et al. Theories of endometriosis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001, 96(1): 21-34.
- [4] Loy S L, Zhou J L, Cui L, et al. Discovery and validation of peritoneal endometriosis biomarkers in peritoneal fluid and serum [J]. *Reprod BioMedicine Online*, 2021, 43(4): 727-737.
- [5] Furuhashi M, Hotamisligil G S. Fatty acid-binding

- proteins: Role in metabolic diseases and potential as drug targets [J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(6): 489-503.
- [6] Eyster K M, Klinkova O, Kennedy V, et al. Whole genome deoxyribonucleic acid microarray analysis of gene expression in ectopic versus eutopic endometrium [J]. Fertil Steril, 2007, 88(6): 1505-1533.
- [7] Liu Y M, Wang J Z, Zhang X M. An update on the multifaceted role of NF-kappaB in endometriosis [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(11): 4400-4413.
- [8] 肖珊, 赵莉, 徐莲薇, 等. 血瘀与子宫内膜异位症 [J]. 河南中医, 2022, 42(10): 1506-1509.
Xiao S, Zhao L, Xu L W, et al. Blood stasis and endometriosis [J]. Henan Tradit Chin Med, 2022, 42(10): 1506-1509.
- [9] 唐红, 谭丽, 王玲玲, 等. 基于数据挖掘中药灌肠治疗子宫内膜异位症用药规律分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(11): 62-67.
Tang H, Tan L, Wang L L, et al. Study on the medication rule of Chinese herbal medicine Enema for treatment of endometriosis based on data mining [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2022, 24(11): 62-67.
- [10] 黄礼闯, 赵梦亭, 桑夏楠, 等. 三棱-莪术药对化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6612-6616.
Huang L C, Zhao M T, Sang X N, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological action of Chinese medicine pair of *Sparganii Rhizoma-Curcumae Rhizoma* [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(11): 6612-6616.
- [11] 秦翠梅, 聂晓博, 王炎, 等. 基于 JAK 2/STAT 3 信号通路探讨三棱莪术及配伍干预大鼠子宫内膜异位症的配伍研究 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 134-139.
Qin C M, Nie X B, Wang Y, et al. Compatibility analysis of *Sparganii Rhizoma* and *Curcumae Rhizoma* on endometriosis in rats based on Jak 2/Stat 3 signaling pathway [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022, 38(1): 134-139.
- [12] 陈元欢, 武权生, 周小静, 等. 子宫内膜异位症动物模型建立方法 [J]. 医学综述, 2021, 27(16): 3221-3225.
Chen Y H, Wu Q S, Zhou X J, et al. Establishment methods of animal models of endometriosis [J]. Med Recapitul, 2021, 27(16): 3221-3225.
- [13] 刘晓爽. 三棱-莪术通过调控 FABP4 的表达干预子宫内膜异位症的配伍机制研究 [D]. 石家庄: 河北中医药大学, 2023.
- Liu X S. Study on the compatibility mechanism of *Sparganium stoloniferum* and *Curcuma zedoaria* in interfering with endometriosis by regulating the expression of FABP4 [D]. Shijiazhuang: Hebei University of Chinese Medicine, 2023.
- [14] Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, et al. Endometriosis: Pathogenesis and treatment [J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10(5): 261-275.
- [15] 杜芳, 鱼麦侠, 胡博帆, 等. 三棱-莪术药对抗肿瘤临床应用及作用机制研究进展 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(2): 39-42.
Du F, Yu M X, Hu B F, et al. Research progress on clinical application and mechanism of Chinese medicine pair of *Sparganii Rhizoma-Curcumae Rhizoma* against tumor [J]. China Med Her, 2023, 20(2): 39-42.
- [16] 宗春晓, 徐信, 谢伟, 等. 基于网络药理学探讨三棱-莪术药对治疗子宫内膜异位症的作用机制 [J]. 世界中医药, 2022, 17(11): 1553-1559.
Zong C X, Xu X, Xie W, et al. Mechanism of *Sparganii Rhizoma-Curcumae Rhizoma* herb pair in treatment of endometriosis based on network pharmacology [J]. World Chin Med, 2022, 17(11): 1553-1559.
- [17] 张婷, 刘欢欢, 于银萍, 等. 基于网络药理学研究三棱和醋三棱治疗高脂血症的机制和物质基础 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(10): 2767-2777.
Zhang T, Liu H H, Yu Y P, et al. Mechanism and material basis of *Sparganii Rhizoma* and vinegar-processed *Sparganii Rhizoma* in treatment of hyperlipidemia based on network pharmacology [J]. China J Chin Mat Med, 2022, 47(10): 2767-2777.
- [18] Mun J, Kim S, Yoon H G, et al. Water extract of *Curcuma longa* L. ameliorates non-alcoholic fatty liver disease [J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2536.
- [19] Zhang X Z, Tu W J, Wang H, et al. Circulating serum fatty acid-binding protein 4 levels predict the development of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients [J]. Am J Ophthalmol, 2018, 187: 71-79.
- [20] 朱玉芳, 李康, 郝冉, 等. 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白在心血管疾病中的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(1): 244-248.
Zhu Y F, Li K, Hao R, et al. The role of adipocyte fatty acid-binding protein in cardiovascular diseases [J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(1): 244-248.
- [21] Kubo K, Kamada Y, Hasegawa T, et al. Inflammation of

- the adipose tissue in the retroperitoneal cavity adjacent to pelvic endometriosis [J]. J Obstet And Gynaecol, 2021, 47(10): 3598-3606.
- [22] Wagner N, Wagner K D. The role of PPARs in disease [J]. Cells, 2020, 9(11): 2367.
- [23] Mao H J, Han B, Li H, et al. FABP4 knockdown suppresses inflammation, apoptosis and extracellular matrix degradation in IL-1 β -induced chondrocytes by activating PPAR γ to regulate the NF- κ B signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(6): 855.
- [24] Wang N, Xue X N, Zhang Z B, et al. Curcumin-loaded nanoparticles for renal ischemia-reperfusion injuries: Triple-play of redox homeostasis accommodation, lipid metabolism regulation, and nuclear magnetic tracing [J]. Mater Today Bio, 2025, 33: 101986.
- [25] Ju Z R, Su M Z, Hong J, et al. Anti-inflammatory effects of an optimized PPAR- γ agonist via NF- κ B pathway inhibition [J]. Bioorg Chem, 2020, 96: 103611.

[责任编辑 兰新新]