

基于脾脏转录组学探究驴胶补血颗粒改善大鼠产后气血双虚症状的作用机制

程 帆¹, 陈晓翌¹, 颜冬兰², 黄 胜², 张宏宇¹, 田俊生^{1,3*}

1. 山西大学中医现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 九芝堂股份有限公司, 湖南 长沙 410205

3. 生物医药与健康山西省实验室, 山西 太原 030006

摘 要: **目的** 基于脾脏转录组学探究驴胶补血颗粒改善产后气血双虚模型大鼠的作用机制。**方法** 产后 24 h 的大鼠采用连续 2 周负重游泳联合眼眶放血建立产后气血双虚模型, 造模成功后随机分为模型组及驴胶补血颗粒低、中、高剂量 (0.84、1.68、3.36 g/kg) 组和当归补血丸 (1.89 g/kg) 组, 另取产后 24 h 的大鼠作为对照组。给药干预 2 周后, 通过气虚评分、血虚评分、血常规指标、免疫器官指数、免疫炎症指标等综合评价驴胶补血颗粒对模型大鼠产后气血双虚症状的改善作用。通过转录组学分析探究驴胶补血颗粒干预后对大鼠脾脏差异表达基因及相关信号通路的影响, 采用 Western blotting 和 qRT-PCR 对关键信号通路中的蛋白和基因表达进行验证。**结果** 驴胶补血颗粒可以显著改善产后气血双虚模型大鼠的气虚评分、血虚评分、血常规指标 ($P < 0.05$ 、 0.01), 降低血清中炎症相关指标白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 升高免疫调节相关指标免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA)、IgG、IgM 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 抑制脾脏组织中丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路相关蛋白和基因的表达 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。**结论** 驴胶补血颗粒通过抑制 MAPK 通路的磷酸化, 调节机体免疫功能, 降低炎症反应发生, 从而改善大鼠产后气血双虚症状。

关键词: 驴胶补血颗粒; 产后气血双虚; 转录组学; MAPK 信号通路; 免疫功能; 炎症反应

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2026)17 - 6848 - 11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.17.016

Mechanism of Lvjiao Buxue Granules in improving postpartum *qi* and blood deficiency symptoms in rats based on spleen transcriptomics

CHENG Fan¹, CHEN Xiaoyi¹, YAN Donglan², HUANG Sheng², ZHANG Hongyu¹, TIAN Junsheng^{1,3}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine of Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Jiuzhitang Co. Ltd., Changsha 410205, China

3. Shanxi Provincial Laboratory of Biomedical and Health, Taiyuan 030006, China

Abstract: **Objective** To explore the mechanism of Lvjiao Buxue Granules (驴胶补血颗粒) in improving postpartum *qi* and blood deficiency model rats based on spleen transcriptomics. **Methods** Rats 24 h postpartum were subjected to continuous two weeks weight-bearing swimming combined with orbital bloodletting to establish a postpartum *qi* and blood deficiency model. After successful modeling, they were randomly divided into model group, Lvjiao Buxue Granules low-, medium-, high-dose (0.84, 1.68, 3.36 g/kg) groups and Danggui Buxue Pills (当归补血丸, 1.89 g/kg) group. Rats 24 h postpartum were also selected as the control group. After two weeks of drug intervention, the comprehensive evaluation of the improvement effect of Lvjiao Buxue Granules on postpartum *qi* and blood deficiency symptoms in model rats was conducted through *qi* deficiency score, blood deficiency score, blood routine index, immune organ index, immune inflammation index and other indicators. Through transcriptome analysis, the effects of Lvjiao Buxue Granules intervention on differentially expressed genes and related signaling pathways in spleen of rats were explored. Western blotting and qRT-PCR were used to verify the protein and gene expressions in key signaling pathways. **Results** Lvjiao Buxue Granules could significantly improve *qi* deficiency score, blood deficiency score and blood routine indicators of postpartum *qi* and blood deficiency

收稿日期: 2026-04-27

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82374153); 企业委托横向科研项目 (02260123030013)

作者简介: 程 帆, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理作用机制研究。E-mail: 17803554115@139.com

*通信作者: 田俊生, 男, 博士, 教授, 研究方向为中药药理与新药研发。E-mail: jstian@sxu.edu.cn

model rats ($P < 0.05, 0.01$), reduce inflammation related indicators such as interleukin-6 (IL-6), IL-1 β and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in serum ($P < 0.05, 0.01$), increase immune regulation related indicators such as immunoglobulin A (IgA), IgG and IgM levels ($P < 0.05, 0.01$), and inhibit the expressions of mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway related proteins and genes in spleen tissue ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). **Conclusion** Lvjiao Buxue Granules can improve the symptoms of postpartum *qi* and blood deficiency in rats by inhibiting the phosphorylation of MAPK pathway, regulating the immune function of body and reducing the occurrence of inflammatory reactions.

Key words: Lvjiao Buxue Granules; postpartum *qi* and blood deficiency; transcriptomics; MAPK signal pathway; immune function; inflammatory response

产后气血双虚是由产程失血及体力消耗引发的元气耗损与阴血亏虚的病理综合征^[1], 典型临床表现包括面色苍白或萎黄、持续性疲劳及心悸气短, 进而导致贫血等症状, 对子代生长发育构成潜在风险^[2-3]。此外, 孕妇在分娩过程中因剧烈疼痛引发强烈的机体应激反应, 应激激素水平升高可影响产程进展, 同时可导致机体免疫功能暂时性下调, 伴随产后失血及组织损伤, 机体炎症水平呈上升趋势, 影响产后的恢复^[4-5]。目前, 对于产后气血双虚的恢复多采用药食同源的中药, 如当归^[6]、红枣^[7], 搭配食物一起使用, 但是起效较为缓慢。基于中医辨证论治精准诊疗体系的中药复方, 对包括产后气血双虚在内的各类虚证具有良好的干预效果, 如八珍汤^[8-9]、当归补血汤^[6]、加味甘草大麦汤^[10]、生脉饮^[11]等。此外, 针灸^[12-13]、推拿^[14]等非药物干预也可用于改善有关症状。

驴胶补血颗粒收录于《中国药典》2025 年版, 具有补血、益气、调经的功效, 由阿胶、黄芪、党参、熟地、白术、当归 6 味中药组成^[15]。课题组前期研究证实, 驴胶补血颗粒对模型大鼠产后气血双虚症状具有良好改善作用, 但其具体作用机制尚未阐明^[2]。转录组测序技术 (RNA sequencing, RNA-Seq) 是一种基于高通量测序的基因表达谱分析技术^[16], 以高通量、高灵敏度、高分辨率的技术特性, 突破了传统基因表达分析方法的局限, 成为当前生命科学研究领域中解析基因表达调控机制、挖掘功能基因的核心技术之一, 为揭示疾病生理病理机制和阐明中医药干预作用提供了新的研究途径与技术支持。本研究通过建立产后气血双虚大鼠模型, 考察驴胶补血颗粒对产后气血双虚模型大鼠一般状态、血常规、脏器指数以及生化、免疫、炎症等相关指标的影响, 并采用 RNA-Seq 和 Western blotting 探讨其改善产后气血双虚症状的作用机制, 为阐明驴胶补血颗粒现代药理机制、拓展其临床适应证提供科学依据。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 SD 孕鼠 (孕 14~16 日龄) 60 只, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号 SCXK (京) 2021-0011, 实验动物质量合格证编号为 No.110011230103563064。动物饲养于室温 22~24 °C、明暗交替周期 12 h 的环境中, 自由进食饮水。动物实验经山西大学科学研究伦理委员会批准 (批准号 SXULL2023022)。

1.2 药品与试剂

驴胶补血颗粒 (国药准字 Z43021017, 批号 20210114) 由九芝堂股份有限公司提供; 当归补血丸 (国药准字 Z41021598, 批号 Z41021598) 购自商丘市金马药业有限公司; p38 抗体 (批号 14064-1-AP)、p-p38 抗体 (批号 28796-1-AP)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体 (批号 0494-1-AP)、HRP 标记的山羊抗兔二抗 (批号 20001529) 购自美国 Proteintech 公司; SDS-PAGE 凝胶快速配制试剂盒 (批号 AP1001)、BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (批号 P1511)、RIPA 裂解液 (C1053) 购自河南普利莱生物技术有限公司; 磷酸酶抑制剂 (批号 SJ-MK0002-A) 购自山东思科捷生物技术有限公司; 细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 抗体 (批号 AC260122145)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 抗体 (批号 AC260320061)、p-JNK (批号 AC260421055)、p-ERK (批号 AC260124020) 购自武汉赛维尔生物科技有限公司; 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) ELISA 试剂盒 (批号 EY-D3804)、IL-1 β ELISA 试剂盒 (批号 EY-H401)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) ELISA 试剂盒 (批号 SMTA00B)、免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) ELISA 试剂盒 (批号 AD3044Ra)、IgG ELISA 试剂盒 (批号 AD3046Ra)、IgM ELISA 试剂盒 (批号

AD1715Ra) 购自上海安迪生物科技有限公司。

1.3 仪器

HEMAVET950 型动物血液分析仪 (美国 DREW 公司); Neofuge 15R 型高速冷冻离心机 (力康生物科技有限公司); KQ3200E 型超声波清洗机 (昆山市超声仪器有限公司); Infinite M200 Pro 型多功能酶标仪 (瑞士 Tecan 公司); ChemiDoc™ XRS+ 型凝胶显影仪、PowerPac™ Basic 型电泳 (电转) 电源、Mini-PROTEAN® Tetra 电泳 (电转) 槽、CFX96 型 PCR 仪 (美国 Bio-Rad 公司); CG-05 型 Real Time PCR 仪 (杭州晶格科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 造模、分组与给药

60 只产后 24 h 内的母鼠随机分为对照组 ($n=10$) 和造模组 ($n=50$)，造模组采用为期 2 周的眼眶放血联合负重力竭游泳进行产后气血双虚模型的复制^[2]，造模成功后随机分为驴胶补血颗粒低、中、高剂量 (0.84、1.68、3.36 g/kg，分别相当于临床等效剂量的 0.5、1、2 倍) 组和阳性对照药当归补血丸 (1.89 g/kg) 组，每组 10 只。各给药组 ig 相应药物，对照组和模型组 ig 等体积的蒸馏水，1 次/d，连续给药 2 周。

2.2 气虚、血虚评分

根据气虚、血虚证候诊断标准 (表 1)，分别于造模结束后 (第 14 天)、给药结束后 (第 28 天) 观察并记录大鼠精神、毛发、粪便等情况。

2.3 样本采集与处理

分别于造模结束后 (第 14 天) 及给药结束后 (第 28 天)，眼眶静脉丛采集大鼠血液，采血完成后使用无菌纱布压迫大鼠眼球止血，应用氯霉素滴眼液预防继发感染。给药结束后，使用异氟烷麻醉大鼠，腹主动脉采集大鼠血液，取脾脏和胸腺，称定质量并计算脏器指数。

脏器指数 = 器官质量 / 体质量

2.4 血常规检测

取大鼠眼眶静脉丛血液样本 0.2 mL，采用动物血液分析仪分析红细胞、白细胞、血红蛋白和红细胞压积水平。

2.5 ELISA 测定血清中 IgA、IgG、IgM、IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平

取大鼠腹主动脉血清样本，按照 ELISA 试剂盒说明书检测血清中 IgA、IgG、IgM、IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平。

表 1 气虚、血虚证候诊断标准

Table 1 Diagnostic criteria for *qi* deficiency and blood deficiency syndromes

证候 表观特征	评分标准	评分
气虚 精神	反应稍有迟钝，自主活动减少	1
	倦怠懒动，精神弹顿，四肢蜷缩，行动迟缓	2
	精神萎靡不振，攻击性、对抗性行为消失	3
毛发	毛发枯黄无光泽	1
	干枯或结穗打卷无光泽	2
	全身毛发枯槁，稀疏脱落	3
粪便	粪便黏软有形	1
	粪便不成形，但不稀溏	2
	粪便稀溏，绿褐黏腻恶臭	3
皮肤	皮肤略松弛松软，张力减小	1
	皮肤松弛，少许脂肪易抓取	2
	皮肤松弛，皮下无脂抓之触骨	3
耳尾颜色	淡红少泽	1
	淡白少泽	2
	苍白或透青色	3
血虚 弓背	轻度弓背	1
	重度弓背、行走艰难	2
眼球	眼球淡红	1
	眼球暗淡无华	2
口唇耳部	口唇耳部淡白	1
	转为苍白发凉	2
毛发	毛发竖立、枯黄无润泽	1
	毛发结穗打卷	2
	毛发稀疏脱落	3

2.6 脾脏 RNA-Seq 分析

将各组大鼠脾脏组织送至上海派森诺生物科技股份有限公司进行 RNA-Seq 分析。具体步骤包括总 RNA 提取、RNA 测序、转录组学测序、数据处理与分析等。对原始测序数据进行过滤，去除 reads 中的接头序列，去除序列末端质量值小于 20 的碱基，去除含 N 比率超过 10% 的 reads，舍去 adapter 及质量修剪后长度小于 20 bp 的序列，对过滤的数据与参考基因组比对分析。以 $|\log_2$ 差异倍数 (fold change, FC) >1 且 $P < 0.05$ 筛选出对照组 vs 模型组、模型组 vs 驴胶补血颗粒各剂量组、模型组 vs 当归补血丸组之间的差异表达基因。将各组共同差异表达基因导入 DAVID 6.8 数据库 (<https://david.ncicrf.gov>)，进行京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析，重点关注 $P < 0.05$ 的显著富集通路，以进一步确认差异表达基因在代谢途径和信号通路中的主要参与情况。

2.7 Western blotting 检测脾脏组织中丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路相关蛋白表达

称取一定量的脾脏组织，加入 10 倍量的 RIPA

裂解液进行研磨破碎处理,冰上静置 30 min 后,离心取上清。用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度,加入适量的 loading buffer 后,100 ℃金属浴 10 min 使蛋白变性。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转至 PVDF 膜,加入 5%脱脂牛奶于室温封闭 2 h 后,分别加入 p38 (1:3 000)、p-p38 (1:5 000)、p-ERK (1:1 000)、p-JNK (1:1 000)、JNK (1:500)、ERK (1:500) 一抗,4 ℃孵育过夜;TBST 洗膜后,加入二抗 (1:10 000),室温孵育 2 h,滴加 ECL 发光液,采用凝胶成像仪显影。

2.8 qRT-PCR 检测脾脏组织中 MAPK 通路相关基因表达

取脾脏组织,按照试剂盒说明书提取总 RNA 并合成 cDNA,进行 qRT-PCR 分析,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目的基因的表达量。引物由生工生物工程有限公司合成,引物序列见表 2。

2.9 统计学分析

采用 GraphPad Prism 9.5 软件对数据进行处理,其中符合正态分布的计量资料组间差异采用单因素方差分析,不符合的则采用非参数检验。

表 2 引物序列

Table 2 Primer sequences

基因	引物序列 (5'-3')
p38	F: GCACATGCCTACTTTGCTCA R: AGGTCAGGCTTTTCCACTCA
JNK	F: ATTTGGTCAGTTGGGTTGCAT R: TTCAGGACATGGTGTTCACAA
ERK	F: TCCCCATCACAAGAAGACCT R: AGTCAGGCATTTGGGAACAGC
GAPDH	F: AACGGATTGGTCGTATTGGG R: CAGGGGTGCTAAGCAGTTGG

3 结果

3.1 驴胶补血颗粒对产后气血双虚模型大鼠气虚评分、血虚评分、血常规和脏器指数的影响

如表 3 所示,第 14 天造模结束后,与对照组比较,模型组大鼠气虚评分、血虚评分显著升高 ($P<0.01$),血常规相关指标(红细胞、白细胞、血红蛋白、红细胞压积)明显降低 ($P<0.01$),表明产后气血双虚模型复制成功。如表 4 所示,第 28 天给药结束后,与对照组比较,模型组大鼠气虚评分、血虚评分显著升高 ($P<0.01$),血液中红细胞、白细胞、血红蛋白、红细胞压积、脾脏指数和胸腺指

表 3 造模前后大鼠气虚评分、血虚评分和血常规相关指标变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Changes in scores of qi deficiency and blood deficiency, as well as blood routine-related indicators in rats before and after modeling ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	气虚评分	血虚评分	红细胞/($\times 10^{12}$ 个·L ⁻¹)	白细胞/($\times 10^9$ 个·L ⁻¹)	血红蛋白/(g·L ⁻¹)	红细胞压积/%
对照	1.40±0.16	1.30±0.30	6.36±0.11	8.00±0.55	182.30±3.05	49.18±0.94
模型	11.20±0.33**	7.10±0.35**	4.62±0.12**	5.85±0.51**	134.80±2.77**	38.77±0.52**

与对照组比较: ** $P<0.01$ 。

** $P<0.01$ vs control group.

表 4 驴胶补血颗粒对产后气血双虚模型大鼠气虚评分、血虚评分、血常规和脏器指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of Lvjiao Buxue Granules on scores of qi deficiency and blood deficiency, blood routine and organ indexes in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	气虚评分	血虚评分	红细胞/($\times 10^{12}$ 个·L ⁻¹)	白细胞/($\times 10^9$ 个·L ⁻¹)
对照	—	0.80±0.29	0.80±0.13	7.28±0.13	7.76±0.50
模型	—	10.50±0.27**	6.20±0.29**	5.78±0.19**	5.91±0.44*
驴胶补血颗粒	0.84	2.20±0.49##	0.90±0.18##	6.97±0.26##	7.46±0.67
	1.68	1.20±0.13##	0.50±0.16##	7.24±0.15##	8.28±0.54##
	3.36	2.20±0.42##	1.10±0.23##	6.92±0.35##	7.95±0.88
当归补血丸	1.89	3.20±0.44##	1.20±0.13##	7.16±0.14##	7.39±0.35#
组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	血红蛋白/(g·L ⁻¹)	红细胞压积/%	脾脏指数	胸腺指数
对照	—	178.90±5.04	48.49±0.66	0.21±0.02	0.13±0.01
模型	—	163.50±2.68*	44.61±1.00*	0.14±0.01**	0.09±0.01*
驴胶补血颗粒	0.84	196.70±8.12##	53.88±2.11#	0.17±0.01##	0.12±0.01#
	1.68	203.40±4.95##	55.69±1.26##	0.17±0.01##	0.13±0.01#
	3.36	192.10±6.82##	52.38±1.69#	0.18±0.01##	0.11±0.01#
当归补血丸	1.89	187.30±4.13##	54.79±0.80##	0.16±0.01#	0.11±0.01#

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

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

数明显降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)；与模型组比较，各给药组大鼠气虚评分、血虚评分显著降低 ($P < 0.01$)，血液中红细胞、血红蛋白、红细胞压积、脾脏指数和胸腺指数明显升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)，驴胶补血颗粒中剂量组和当归补血丸组大鼠血液中白细胞数量显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

3.2 驴胶补血颗粒对产后气血双虚模型大鼠血清中免疫因子水平的影响

如图 1 所示，与对照组比较，模型组大鼠血清中 IgG、IgA 和 IgM 水平显著降低 ($P < 0.01$)，提示产后气血双虚模型大鼠存在明显的体液免疫功能紊乱；与模型组比较，驴胶补血颗粒低、中剂量组大鼠血清中 IgG 和 IgM 水平均显著升高 ($P < 0.05$)，驴胶补血颗粒各剂量组和当归补血丸组 IgA 水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)。表明驴胶补血颗粒对产后气血双虚模型大鼠的体液免疫有正向调节作用。

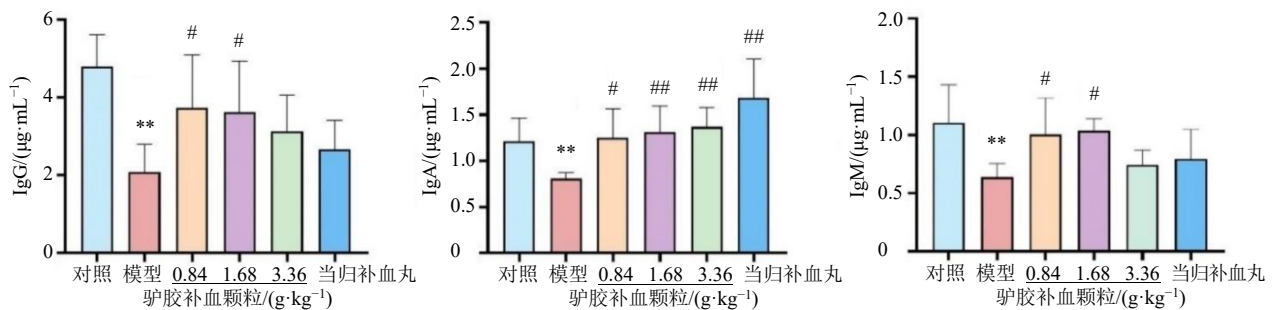
3.3 驴胶补血颗粒对产后气血双虚模型大鼠血清中炎症因子水平的影响

如图 2 所示，与对照组比较，模型组大鼠血清中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)，表明产后气血双虚模型大鼠机体存在明显的炎症应激状态；与模型组比较，驴胶补血颗粒各剂量组和当归补血丸组大鼠血清中 IL-6 和 IL-1 β 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)，驴胶补血颗粒中剂量组 TNF- α 水平显著降低 ($P < 0.01$)。表明驴胶补血颗粒能抑制产后气血双虚模型大鼠体内的炎症反应。

3.4 大鼠脾脏转录组学测序结果分析

3.4.1 RNA-seq reads 的质量控制及测序质量评估

采用 RNA-seq 比较对照组、模型组和驴胶补血颗粒低、中、高剂量组样品的转录物，重点分析来自 cDNA 文库的 mRNA 信息的积累。每个样本与参考基因组之间的比率为 96.68%~97.44%。表明测序质量良好，可用于后续数据处理与统计分析。样本



与对照组比较：* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ ；与模型组比较：# $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ ，下同。
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs model group, same as below figures.

图 1 驴胶补血颗粒对产后气血双虚模型大鼠血清中 IgG、IgA 和 IgM 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 1 Effect of Lvjiao Buxue Granules on levels of IgG, IgA and IgM in serum of postpartum *qi* and blood deficiency model rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

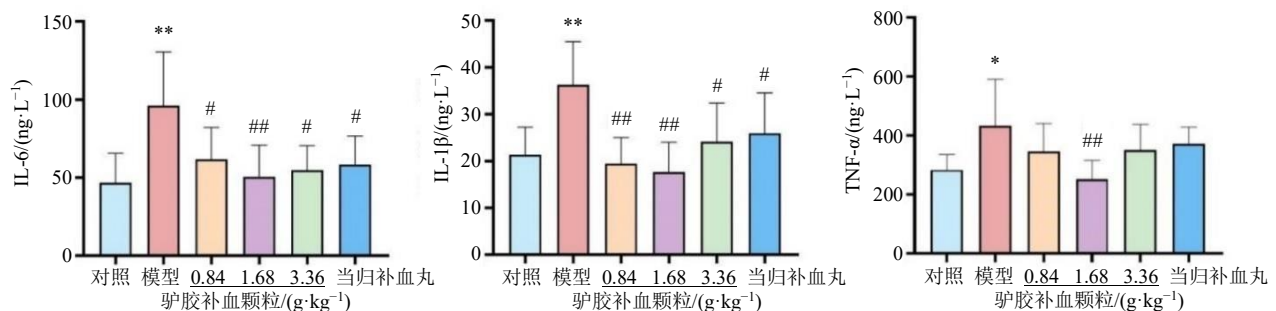


图 2 驴胶补血颗粒对产后气血双虚模型大鼠血清中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 2 Effect of Lvjiao Buxue Granules on levels of IL-6, IL-1 β and TNF- α in serum of postpartum *qi* and blood deficiency model rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

的 useful read 高达 98.36%，说明测序数据的质量越好，后续分析的准确性也越高。

3.4.2 差异表达基因显著性分析 通过将对照组 vs 模型组、模型组 vs 驴胶补血颗粒低剂量组、模型组 vs 驴胶补血颗粒中剂量组、模型组 vs 驴胶补血颗粒高剂量组基因表达量进行比较分析，获得了各组间转录组差异表达基因基本信息，分析驴胶补血颗粒对产后气血双虚模型大鼠脾脏的转录组学结果，见图 3。与对照组比较，模型组筛选出 1 716 个差异表达基因（515 个基因上调，1 201 个基因下调）；与模型组比较，驴胶补血颗粒低剂量组筛选出 996 个差异表达基因（665 个基因上调，331 个基因下调），驴胶补血颗粒中剂量组筛选出 1 130 个差异基因（794 个基因上调，336 个基因下调），驴胶补血颗粒高剂量组筛选出 839 个差异基因（541 个基因上调，298 个基因下调）。表明造模后大鼠脾脏组织中的基因发生显著变化，而给予驴胶补血颗粒干预可调控脾脏组织中的基因表达。

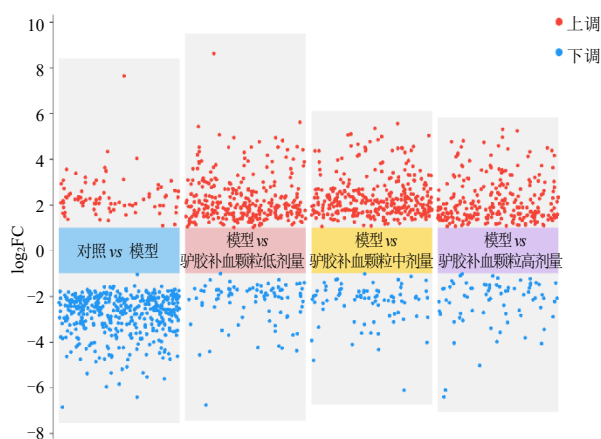


图 3 差异表达基因火山图

Fig. 3 Volcano plot of differentially expressed genes

3.4.3 KEGG 通路富集分析 通过对对照组 vs 模型组、模型组 vs 驴胶补血颗粒低剂量组、模型组 vs 驴胶补血颗粒中剂量组、模型组 vs 驴胶补血颗粒高剂量组样本的差异表达基因取交集，共得到 393 个差异基因（图 4）。将得到的 393 个差异表达基因分为 2 个基因集：模型组上调而驴胶补血颗粒组下调的基因集、模型组下调而驴胶补血颗粒组上调的基因集。之后分别将 2 个基因集进行 KEGG 注释和 KEGG 通路富集分析，选择前 15 条通路进行作图分析。

如图 5 所示，模型组上调而驴胶补血颗粒组下调的基因集共有 85 个差异表达基因。将此基因集

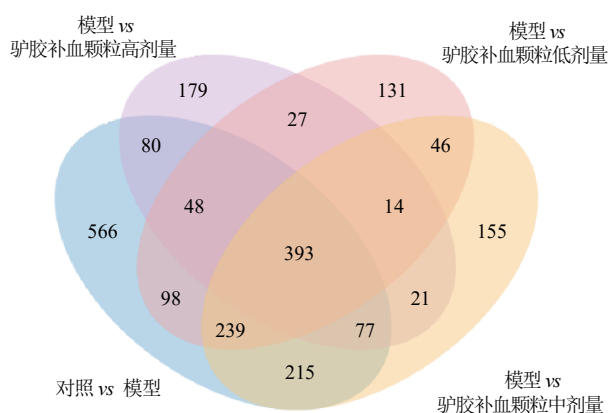
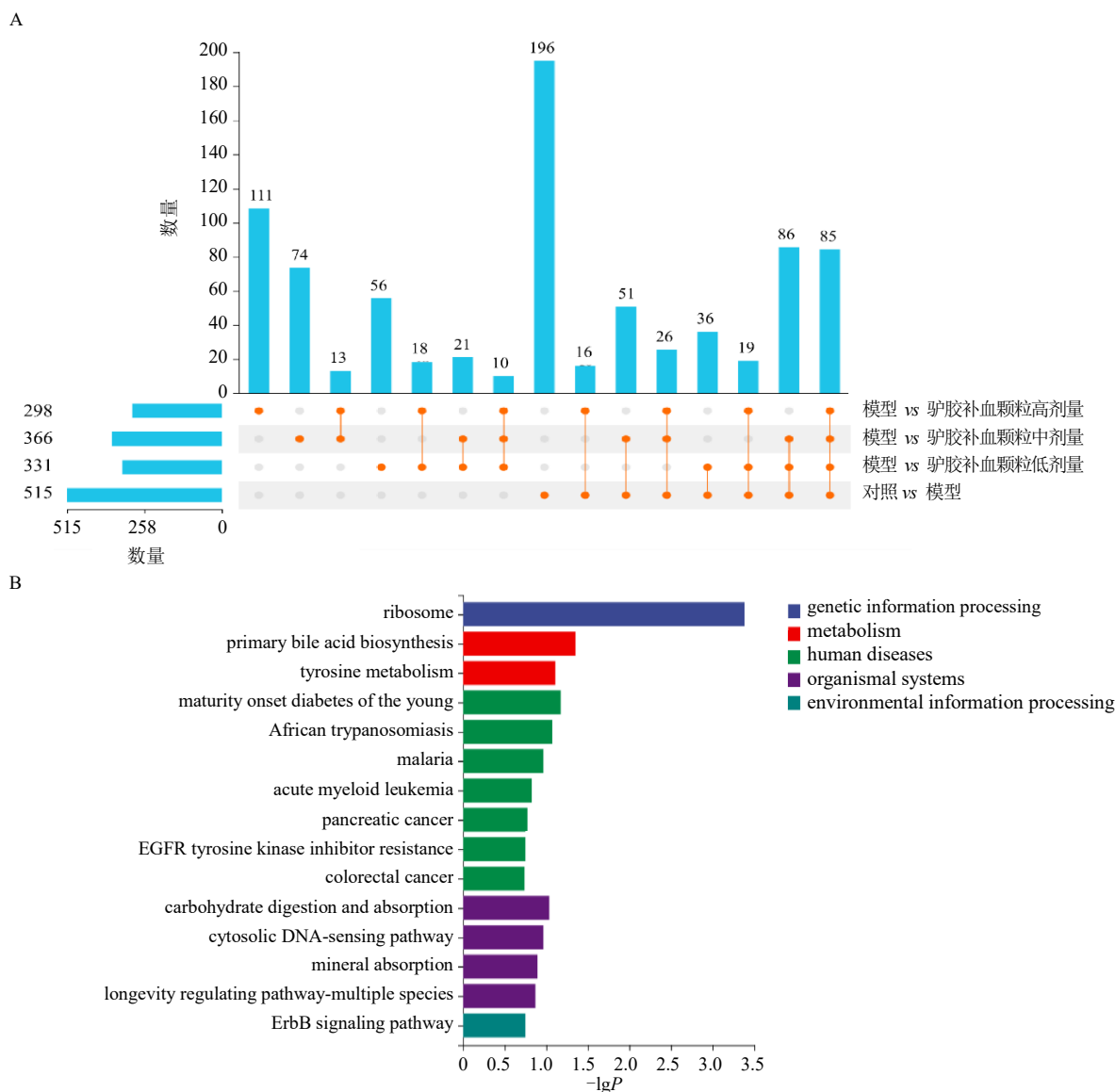


图 4 差异表达基因 Venn 图

Fig. 4 Venn diagram of differentially expressed genes

进行 KEGG 通路富集与注释分析，基因富集主要集中于遗传信息处理、代谢及人类疾病等功能类别。其中，核糖体通路的富集显著性最高，提示蛋白质翻译合成是药物干预后的核心生物学事件。在代谢通路中，初级胆汁酸生物合成和酪氨酸代谢显著富集，表明驴胶补血颗粒可调控脂质消化吸收与氨基酸代谢。此外，基因还显著富集于青少年型糖尿病、非洲锥虫病及多种肿瘤相关通路，提示驴胶补血颗粒在改善糖代谢紊乱、激活先天免疫及维持基因组稳定性方面发挥重要作用。同时，长寿调节通路的富集，也揭示了其在调控产后机体稳态与抗衰老中的潜在价值。

如图 6 所示，模型组下调而驴胶补血颗粒组上调的基因集共有 308 个差异表达基因。将此基因集进行 KEGG 通路富集与注释分析，差异表达基因显著富集于人类疾病、环境信息处理及机体系统 3 大类通路。其中，MAPK 信号通路和肿瘤中程序性细胞死亡受体配体 1（programmed cell death receptor-ligand 1, PD-L1）表达与 PD-1 检查点通路富集程度最高。在环境信息处理通路中，单磷酸腺苷激活的蛋白激酶（adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK）信号通路和核因子- κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）信号通路也被显著富集，提示驴胶补血颗粒通过调控能量代谢与炎症平衡发挥作用。在人类疾病相关通路中，耶尔森菌感染、乙型肝炎等感染性通路的富集，反映了先天免疫的激活。而在机体系统通路中，NOD 样受体信号通路、破骨细胞分化及胰岛素信号通路的富集，表明驴胶补血颗粒从免疫、骨代谢和糖稳态等多维度改善了产后气血双虚状态。



A-差异表达基因 upset 图; B-差异表达基因 KEGG 富集分析图。

A-upset plot of differentially expressed genes; B-KEGG enrichment analysis plot of differentially expressed genes.

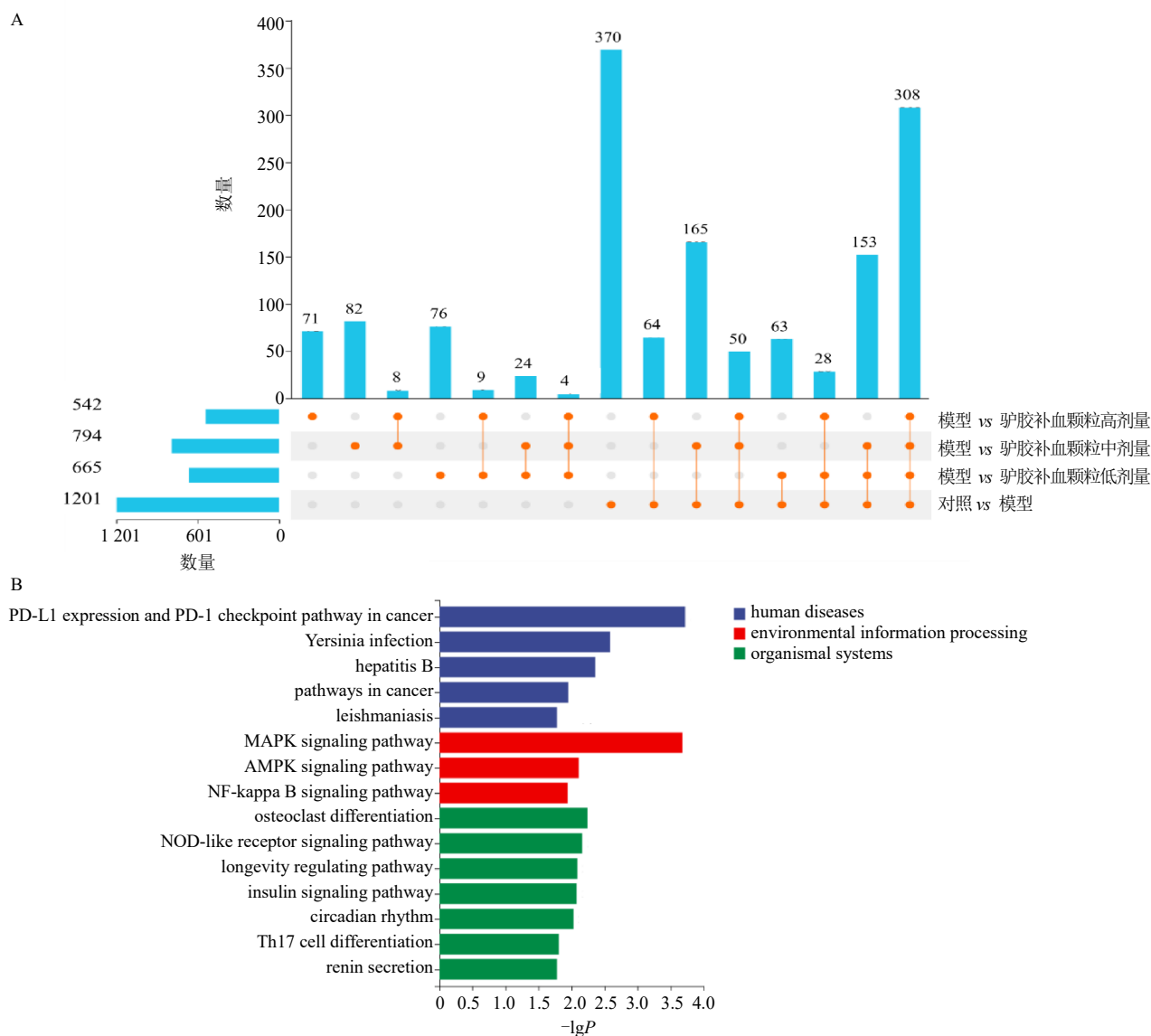
图 5 模型组上调与驴胶补血颗粒组下调差异表达基因的功能及通路富集分析

Fig. 5 Functional and pathway enrichment analysis of differentially expressed genes upregulated in model group and downregulated in Lvjiao Buxue Granules group

3.5 驴胶补血颗粒对产后气血双虚模型大鼠脾脏组织中 MAPK 通路的影响

采用 Western blotting 和 qRT-PCR 分别检测脾脏组织中 MAPK 通路相关蛋白和基因的表达情况, 结果如图 7 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠脾脏组织 p-p38/p38、p-ERK/ERK、p-JNK/JNK 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), p38、ERK、JNK 的 mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01); 与模型组比较, 驴胶补血颗粒低、中剂量组和当归补血丸组 p-p38/p38 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.01$),

驴胶补血颗粒中、高剂量组和当归补血丸组 p-ERK/ERK 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 各给药组 p-JNK/JNK 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 各给药组 p38 mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 驴胶补血颗粒低、中剂量组 ERK mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.001), 驴胶补血颗粒低、高剂量组和当归补血丸组 JNK mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。表明驴胶补血颗粒可以抑制 MAPK 通路的激活, 从而改善产后大鼠气血双虚的症状。



A-差异表达基因 upset 图; B-差异表达基因 KEGG 富集分析图。

A-upset plot of differentially expressed genes; B-KEGG enrichment analysis plot of differentially expressed genes.

图 6 模型组下调与驴胶补血颗粒组上调差异表达基因的功能及通路富集分析

Fig. 6 Functional and pathway enrichment analysis of differentially expressed genes downregulated in model group and upregulated in Lvjiao Buxue Granules group

4 讨论

中医理论认为产后气血双虚与生产时气血的大量消耗有关。本研究通过眼眶放血和负重力竭游泳模拟生产时气血的消耗,利用气虚评分、血虚评分以及血常规指标对模型及药物干预效果进行评价。研究报道,气血双虚模型小鼠红细胞、白细胞、血小板和血红蛋白水平均显著下降^[17-18]。本研究中造模 14 d 后,与对照组比较,模型组大鼠血常规指标显著下降,气虚评分、血虚评分显著升高,表明模型建立成功。在驴胶补血颗粒给药后,与模型组

比较,驴胶补血颗粒组气虚、血虚评分显著降低,血常规指标显著升高,表明驴胶补血颗粒对产后气血双虚具有改善作用。

气血不足,机体抗邪能力下降,易致外邪侵袭,引发炎症反应^[19]。女子以血为本,产后多虚多瘀,分娩之际易耗气伤血,极易出现气血双虚之证^[20];女性产后阶段,因分娩过程耗气伤血、生理机能骤变,本身即易出现炎症应激状态与免疫功能紊乱;而产后气血双虚的病理状态会进一步削弱机体正气,降低抗炎与免疫调控能力,形成恶性循环,进

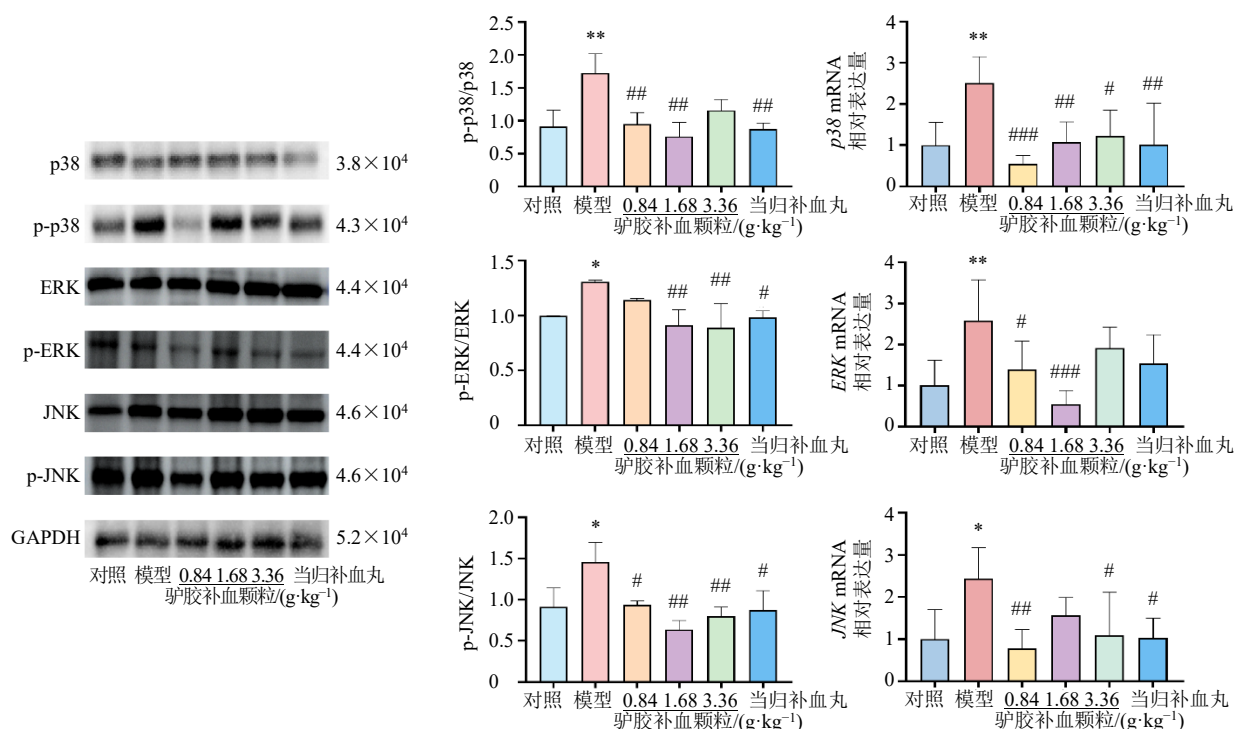


图 7 驴胶补血颗粒对产后气血双虚模型大鼠脾脏组织中 MAPK 通路相关蛋白和基因表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 7 Effect of Lvjiao Buxue Granules on expressions of MAPK pathway-related proteins and genes in spleen of postpartum qi and blood deficiency model rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

而显著加重炎症反应程度与免疫功能失调,不利于产后机体的恢复^[21]。IgA、IgM 和 IgG 是用于检测免疫功能的常用指标,其血清表达水平可直接反映机体体液免疫功能的强弱与免疫稳态情况^[22-23]。IgG 是血清中含量最高的免疫球蛋白,参与机体再次免疫应答,是评估机体适应性免疫应答与长期免疫防御能力的关键指标^[24]; IgA 分为血清型与分泌型,分泌型 IgA 主要分布于黏膜表面,是黏膜免疫的核心抗体,负责抵御呼吸道、消化道等黏膜部位的病原体入侵,维持黏膜免疫稳态^[25-26]; IgM 是机体初次免疫应答中最早产生的抗体,相对分子质量较大,主要存在于血液中,具备强效的抗原结合与补体激活能力,是机体识别病原体、启动快速免疫防御的第 1 道体液免疫防线。IgA、IgG、IgM 均属于体液免疫中的效应分子,其免疫功能的发挥与各自相应抗原的结合、补体的活化、促进吞噬细胞的颗粒性抗原的调理密切相关^[27]。本研究中,与对照组比较,模型组大鼠血清中 IgG、IgA、IgM 水平显著降低;给予驴胶补血颗粒干预后 IgG、IgA、IgM 水平升高,表明驴胶补血颗粒可以改善产后气血双虚所导致的机体免疫功能下降。

炎症是机体组织针对有害刺激所产生的复杂保护性生物学反应,亦是关键的基本病理过程,临床常通过检测 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平以评估机体炎症反应异常状态^[28]。IL-1 β 是炎症反应的核心启动因子,在病原体或组织损伤相关信号刺激下快速成熟释放,同时诱导下游促炎因子的级联表达,是触发炎症反应的核心“启动开关”;TNF- α 是炎症级联反应的核心放大因子,与 IL-1 β 存在极强的协同促炎效应,既能直接介导靶细胞损伤、增强固有免疫细胞的病原清除能力,又能显著上调血管内皮黏附分子表达、加速炎症细胞趋化聚集;IL-6 是连接固有免疫与适应性免疫、介导炎症全身化的核心枢纽因子,既可以协同 IL-1 β 、TNF- α 放大局部炎症反应,又调控 T、B 淋巴细胞的活化分化,参与适应性免疫的建立,是急性炎症全身症状的核心介导因子。本研究中,与对照组比较,模型组大鼠血清中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平显著升高;给予驴胶补血颗粒干预后 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平显著下降,表明驴胶补血颗粒可以改善产后气血双虚所导致的体内炎症。结合体液免疫指标的变化规律可见,炎症反应与体液免疫间存在密切的双向调控关系,过

度的炎症激活会扰乱免疫细胞正常功能,进而引发免疫球蛋白分泌异常,而免疫失衡又会进一步加重炎症反应,形成恶性循环。

脾脏是机体最大的外周免疫器官,是机体免疫调节与血液运化的核心枢纽,同时也是中医“气血生化、脾统血”的关键脏腑,其功能状态直接影响产后机体的血液生成、免疫稳态及营养物质转运^[29]。脾脏富含巨噬细胞、淋巴细胞、浆细胞等多种免疫细胞,既是体液免疫与细胞免疫的核心应答场所,也是炎症信号传导、免疫细胞活化增殖的关键中枢,其内部信号通路的激活状态直接决定全身炎症与免疫功能的调控效果^[30]。基于此,在药效学实验的基础上,选取脾脏作为研究靶器官,进行转录组测序与分析,旨在系统阐明脾脏在产后气血双虚状态下的分子调控网络,以及驴胶补血颗粒通过调控脾脏功能发挥作用的潜在生物学通路机制。转录组学研究结果显示,驴胶补血颗粒改善产后气血双虚的作用机制与 MAPK 信号通路、核糖体通路有关,二者共同构成调控产后炎症-免疫稳态失衡与气血双虚病理进程的核心分子环路。MAPK 是哺乳动物内广泛存在的一类丝/苏氨酸蛋白激酶,可以被一系列的细胞外信号或刺激所激活,如物理应激、炎性细胞因子、生长因子、细菌复合物等^[31]。p38 作为 MAPK 家族的核心成员,是免疫反应和炎症反应的重要调节者,可被 TNF- α 、IL-1 β 等上游促炎细胞因子强效激活,是连接炎症反应与免疫调控的关键信号节点,活化后会参与下游细胞因子的产生^[32-33]。同时,炎症可激活 p38,进而在转录与翻译层面上上调核糖体通路核心基因表达,驱动核糖体生物发生与蛋白翻译效率提升;而核糖体通路的活化又会通过翻译重编程,进一步促进 p38 通路核心组分及下游炎症相关因子的合成,形成正反馈调控环路。研究表明,产前 MAPK 相关因子过度表达会导致不良妊娠结果^[34];桃红四物汤可以通过 p38 信号通路降低炎症、改善产后出血^[35]。在本研究中,驴胶补血颗粒可通过抑制 MAPK 通路的过度磷酸化,阻断其介导的炎症信号级联反应,从而减轻机体炎症水平,改善产后气血双虚所致的炎性紊乱。一方面阻断 p38、JNK 介导的炎症信号级联瀑布,降低全身炎症浸润程度,纠正产后气血双虚继发的炎性紊乱;另一方面抑制 ERK 通路过度激活,调控骨髓造血干细胞异常增殖分化,稳定外周血红细胞、血红蛋白、白细胞水平,平衡造血功能紊乱,缓解产后血虚;同时

下调 ERK 过度活化引发的线粒体过度生物合成与氧化磷酸化亢进,减少无效三磷酸腺苷消耗,减轻细胞能量透支,重塑机体能量代谢稳态,改善气虚诱发的神疲乏力。以上研究表明,驴胶补血颗粒以 MAPK 信号通路为核心分子靶点,通过精准调控 3 大亚型的活性,实现了抑制炎症、增强免疫、改善造血与代谢的药理效应:阻断炎症恶性循环,恢复机体免疫,改善气血双虚,最终通过多重效应协同,达成气血双补的最终治疗目标。

本研究应用转录组学的方法探究了驴胶补血颗粒改善产后气血双虚作用,发现驴胶补血颗粒可以通过抑制 MAPK 信号通路的磷酸化,降低体内的炎症水平,增强免疫功能,改善产后气血双虚症状。本研究为驴胶补血颗粒治疗产后气血双虚提供了理论依据,也为中医药治疗产后气血双虚提供了新的思路和方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 温海莹. 产后多虚多瘀动物模型的实验研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2008.
- [2] 陈晓翌, 程帆, 颜冬兰, 等. 乳汁代谢组学结合生物靶标网络分析探究驴胶补血颗粒改善大鼠产后气血双虚的作用机制 [J]. 药学学报, 2025, 60(11): 3435-3446.
- [3] 陈晓翌. 驴胶补血颗粒改善大鼠产后气血双虚的药效与作用机制研究 [D]. 太原: 山西大学, 2025.
- [4] Szpunar M J, Malaktaris A, Baca S A, *et al.* Are alterations in estradiol, cortisol, and inflammatory cytokines associated with depression during pregnancy and postpartum? An exploratory study [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2021, 16: 100309.
- [5] 廖安飞, 许璇, 白杨, 等. 不同分娩方式产后凝血功能的变化及与炎症应激反应指标的相关性 [J]. 基层医学论坛, 2025, 29(5): 21-24.
- [6] Chang W C, Yen C C, Cheng C P, *et al.* Chinese herbal decoction (Danggui Buxue Tang) supplementation augments physical performance and facilitates physiological adaptations in swimming rats [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 545-552.
- [7] Chen J P, Tsim K W K. A review of edible jujube, the *Ziziphus jujuba* fruit: A health food supplement for anemia prevalence [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 593655.
- [8] 薛红莉. 八珍汤补益气血作用研究进展 [J]. 河南中医, 2010, 30(10): 1039-1041.
- [9] Lu S, Sun X B, Zhou Z B, *et al.* Mechanism of Bazhen Decoction in the treatment of colorectal cancer based on network pharmacology, molecular docking, and

- experimental validation [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1235575.
- [10] 费国娟, 杨芙蓉, 汪鸣, 等. 加味甘麦大枣汤对气血两虚型产后抑郁症患者肠道菌群和血清 5-HT 的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(2): 211-217.
- [11] You Y, Luo L, You Y Y, *et al.* Shengmai Yin Formula modulates the gut microbiota of spleen-deficiency rats [J]. *Chin Med*, 2020, 15: 114.
- [12] Fang Y W, Chen S F, Wang M L, *et al.* Effects of traditional Chinese medicine-assisted intervention on improving postpartum lactation: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Heliyon*, 2024, 10(6): e27154.
- [13] Bao Q N, Yin Z H, Zhou Y F, *et al.* Efficacy and safety of acupuncture for postpartum hypogalactia: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2024, 19(6): e0303948.
- [14] 邵渝, 刘细寒, 邱菊华, 等. 调气固本推拿法干预气血虚弱型产后缺乳的临床研究 [J]. 中医药导报, 2015, 21(23): 94-96.
- [15] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 1022.
- [16] Rao S, Ghosh D, Asturias E J, *et al.* What can we learn about influenza infection and vaccination from transcriptomics? [J]. *Hum Vaccines Immunother*, 2019, 15(11): 2615-2623.
- [17] 马玉朋, 只德广, 边疆, 等. 补血益母丸对药物流产大鼠模型与气血双虚大鼠模型的药效作用研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2025, 46(10): 79-86.
- [18] 李亚梅, 宾雨飞, 夏伯候, 等. 补血益母丸对气血双虚模型小鼠的药效作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(3): 158-164.
- [19] 林锦涛, 李宇卫. 芍药甘草汤药理作用机制及临床应用研究新进展 [J]. 内蒙古中医药, 2026, 45(2): 163-165.
- [20] 曾荣华, 周露, 欧阳厚淦, 等. 针刺“足三里”穴对脾虚证模型大鼠肠系膜淋巴结 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(4): 576-581.
- [21] Dias J A, Guimarães I C, Cantuária V L, *et al.* Maternal obesity modulates postpartum inflammatory and hormonal profiles, without detectable differences in tested redox markers [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2026, 95(3): e70227.
- [22] 王兴昌, 史发林, 李玲玉, 等. TNF- α 、IL-2、IgM、IgG 和 IgA 在重离子治疗肿瘤患者中的变化及其临床意义 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2026, 18(2): 394-396.
- [23] Wan M C, Wang Y L, Zeng L, *et al.* Serum immune indicators including IgM, IgA, and IgG levels and quality of life of patients with gastrointestinal tumours during chemotherapy [J]. *J Med Biochem*, 2025, 44(4): 814-821.
- [24] Zafar A, Khalid M, Alsaidan O A, *et al.* Protective effect of erucic acid against cyclophosphamide-induced immunosuppression via IFN- γ /TNF- α /IgG pathways: *In vivo* network pharmacology-based analysis, and molecular docking [J]. *Food Funct*, 2026, 17(2): 716-733.
- [25] Abdulkhakimova D, Dossybayeva K, Almukhamedova Z, *et al.* Serum immunoglobulin A (IgA) levels in children affected with juvenile idiopathic arthritis [J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e17479.
- [26] Jin F Q, Zhang Q, Weng J P, *et al.* Serum IgA, IgG, IgM levels, total protein (TP), albumin (ALB) changes in elderly hip fracture patients after surgery and nutritional support [J]. *J Med Biochem*, 2025, 44(4): 822-830.
- [27] 刘杰, 胡粤杭, 应汝炯, 等. 柴胡桂枝汤治疗肝郁脾虚型慢性疲劳综合征的临床疗效及对患者免疫功能的影响 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1414-1416.
- [28] Hammad A M, Ibrahim Y A, Khdaif S I, *et al.* Metformin reduces oxandrolone-induced depression-like behavior in rats via modulating the expression of IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 414: 113475.
- [29] 张鹤, 白宇宁, 刘绍能, 等. 现代医学视角下中医“脾主运化”探析 [J]. 北京中医药, 2022, 41(2): 179-181.
- [30] Khan N, Kaur S, Knuth C M, *et al.* CNS-spleen axis-a close interplay in mediating inflammatory responses in burn patients and a key to novel burn therapeutics [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 720221.
- [31] Arafa E A, Refaey M S, Abd El-Ghaffar O A M, *et al.* The promising therapeutic potentials of ginsenosides mediated through p38 MAPK signaling inhibition [J]. *Heliyon*, 2021, 7(11): e08354.
- [32] Ma X J, Yan W H, He N. Lidocaine attenuates hypoxia/reoxygenation-induced inflammation, apoptosis and ferroptosis in lung epithelial cells by regulating the p38 MAPK pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(5): 150.
- [33] Lee S, Rauch J, Kolch W. Targeting MAPK signaling in cancer: Mechanisms of drug resistance and sensitivity [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1102.
- [34] 谢育娣, 洪艺煌, 曾素芬, 等. 产前丝裂原活化蛋白激酶相关因子表达与二次剖宫产产后出血的相关性及氨甲环酸的治疗效果分析 [J]. 中国妇幼保健, 2025, 40(17): 3122-3125.
- [35] Zhao Y L, Su M Y, Cheng Y, *et al.* Taohong Siwu Decoction mitigates abnormal uterine bleeding by suppressing ferroptosis in endometrial epithelial cell through p38 MAPK signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 365: 121532.