



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.230126

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.230126

China Journal of General Surgery, 2025, 34(4):727-734.

· 基础研究 ·

丹参注射液改善粘连性肠梗阻大鼠肠黏膜屏障功能的作用及机制研究

周森, 汪丽伟, 王文航, 郑浩

(河南省驻马店市中心医院 胃肠外科, 河南 驻马店 463000)

摘要

背景与目的: 粘连性肠梗阻(AIO)是由腹腔或肠道粘连引起的机械性肠道梗阻,其发生和进展与肠黏膜屏障功能受损密切相关。丹参注射液作为一种常用的活血化瘀类中药,具有改善胃肠道微循环、扩张血管等作用,临床上在多种胃肠疾病中已表现出一定疗效。但其在AIO中的作用机制尚不明确。本研究旨在探讨丹参注射液对AIO大鼠肠黏膜屏障功能的影响及其潜在作用机制。

方法: 将40只大鼠建立AIO动物模型随机均分为3组,分别腹腔注射生理盐水(模型组)与不同剂量(1、2、4 mL/kg)丹参注射液(低、中、高剂量丹参注射液干预组),1次/d,连续7 d。另取10只正常大鼠,在同样的时间段,以同样的方式注射生理盐水作为正常对照组。末次干预完成后,麻醉处死大鼠,用HE染色观察大鼠小肠组织病理形态,通过ELISA法检测各组大鼠外周血D-乳酸、内毒素水平,并通过qRT-PCR法检测小肠组织中黏液层主要成分黏蛋白2(MUC2)、黏蛋白3(MUC3)以及肠道免疫因子人防御素5(HD5)表达,比色法检测小肠组织氧化应激指标NO合酶(NOS)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,Western blot检测小肠组织中内源性抗氧化信号通路蛋白核因子E2相关因子2(Nrf2)、血红素氧合酶-1(HO-1)和氧化还原酶1(NQO1)的表达。

结果: HE染色结果显示,正常对照组肠组织无明显病理学变化,肠黏膜损伤评分为0,模型组与低、中、高剂量丹参注射液干预组均呈现不同程度的小肠绒毛排列紊乱与组织水肿,肠黏膜损伤评分分别为 4.69 ± 0.62 、 3.36 ± 0.41 、 2.29 ± 0.22 、 1.53 ± 0.14 ,低、中、高剂量丹参注射液干预组的评分均明显低于模型组(均 $P < 0.05$);与正常对照组比较,其余各组外周血D-乳酸、内毒素水平均明显升高(均 $P < 0.05$);小肠组织中MUC2和MUC3基因表达明显升高,HD5基因表达明显降低(均 $P < 0.05$);小肠组织中NOS、MDA水平明显升高,SOD、GSH-Px水平明显降低(均 $P < 0.05$);小肠组织中Nrf2、HO-1、NQO1蛋白表达明显下调(均 $P < 0.05$)。与模型组比较,低、中、高剂量丹参注射液干预组的以上所有指标的变化程度均明显减弱(均 $P < 0.05$),且呈一定的剂量依赖趋势。

结论: 丹参注射液可改善AIO大鼠的肠黏膜损伤,其作用机制可能与活化Nrf2/HO-1/NQO1信号通路,抑制氧化应激反应,从而保护肠黏膜屏障有关。

关键词

肠梗阻; 丹参注射液; 肠黏膜; 氧化性应激

中图分类号: R574.2

收稿日期: 2023-03-10; 修订日期: 2024-03-22。

作者简介: 周森, 河南省驻马店市中心医院主治医师, 主要从事胃肠外科临床及基础方面的研究。

通信作者: 汪丽伟, Email: 13419700937@163.com

Effect and mechanism of Danshen injection in improving intestinal mucosal barrier function in rats with adhesive intestinal obstruction

ZHOU Sen, WANG Liwei, WANG Wenhong, ZHENG Hao

(Department of Gastrointestinal Surgery, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian, Henan 463000, China)

Abstract

Background and Aims: Adhesive intestinal obstruction (AIO) is a type of mechanical bowel obstruction caused by abdominal or intestinal adhesions, and its onset and progression are closely associated with impaired intestinal mucosal barrier function. Danshen injection, a commonly used traditional Chinese medicine preparation with properties of promoting blood circulation and removing blood stasis, has shown therapeutic potential in various gastrointestinal diseases by improving microcirculation and promoting vasodilation. However, its specific mechanism of action in AIO remains unclear. This study was conducted to investigate the effects and potential mechanisms of Danshen injection on intestinal mucosal barrier function in a rat model of AIO.

Methods: Forty rats with experimentally induced AIO were equally randomized into four groups: the model group (receiving intraperitoneal saline) and three Danshen-treated groups administered low, medium, and high doses of Danshen injection (1, 2, and 4 mL/kg, respectively), once daily for 7 consecutive d. An additional 10 healthy rats received saline injections in the same manner and served as the normal control group. After the final intervention, all rats were euthanized under anesthesia. Hematoxylin and eosin (HE) staining was performed to evaluate the histopathological morphology of small intestinal tissues. Levels of D-lactic acid and endotoxin in peripheral blood were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expression levels of mucin 2 (MUC2), mucin 3 (MUC3), and human defensin 5 (HD5)—key components of the intestinal mucus layer and innate immune response—were analyzed using quantitative real-time PCR (qRT-PCR). Colorimetric assays were conducted to assess oxidative stress markers in intestinal tissue, including nitric oxide synthase (NOS), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GSH-Px). Western blot was used to determine the protein expression levels of endogenous antioxidant pathway components: nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), heme oxygenase-1 (HO-1), and NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1).

Results: HE staining showed no significant histological changes in the intestinal tissues of the normal control group, with a mucosal injury score of 0. The model and treatment groups exhibited varying degrees of villous disorganization and tissue edema, with injury scores of 4.69 ± 0.62 , 3.36 ± 0.41 , 2.29 ± 0.22 , and 1.53 ± 0.14 in the model, low-, medium-, and high-dose groups, respectively (all $P < 0.05$ vs. model group). Compared with the normal control group, the other groups showed significantly increased levels of D-lactic acid and endotoxin in the blood (all $P < 0.05$); elevated expression of MUC2 and MUC3, reduced HD5 expression (all $P < 0.05$); increased NOS and MDA levels, decreased SOD and GSH-Px levels (all $P < 0.05$); downregulated expression of Nrf2, HO-1, and NQO1 proteins in intestinal tissues (all $P < 0.05$). These changes were significantly attenuated in the Danshen-treated groups in a dose-dependent manner (all $P < 0.05$).

Conclusion: Danshen injection can alleviate intestinal mucosal injury in AIO rats, possibly by activating the Nrf2/HO-1/NQO1 signaling pathway and reducing oxidative stress, thereby enhancing the intestinal

mucosal barrier function.

Key words

Intestinal Obstruction; Dan Shen Zhu She Ye; Intestinal Mucosa; Oxidative Stress

CLC number: R574.2

粘连性肠梗阻 (adhesive intestinal obstruction, AIO) 是因各种因素引起腹腔、肠道粘连所致肠内物质不能顺利通过、运行的机械性肠道梗阻疾病^[1]。AIO 发病早期各项生命体征比较稳定,但随着疾病进展会出现脱水,甚至休克^[2-3],肠黏膜屏障功能在 AIO 发生、进展中占有重要作用^[4-5]。AIO 属于肠结、腹痛以及关格等范畴,通、顺、活血、化瘀、散结、行气、扶正和通阳是其治疗原则^[6],有研究^[7-8]表明,丹参注射液不但可以运用于心血管疾病治疗,还有助于肠梗阻患者血管扩张和胃肠道微循环改善,防止患者肠道坏死、感染性休克;丹参注射液可缓解重症急性胰腺炎大鼠的回肠黏膜细胞凋亡^[9],但是丹参注射液对肠梗阻的作用机制尚不明确,本研究主要探讨丹参注射液对 AIO 大鼠肠黏膜屏障的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

丹参注射液 (神威药业集团有限公司, 10 mL), D-乳酸、内毒素试剂盒 (上海酶研生物科技有限公司, 货号: EK-R39009、EK-R38979), NO 合酶 (NOS)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 试剂盒 (上海科顺生物科技有限公司, 货号: KS11065、KS18162), HE 染色液 (上海碧云天生物技术股份有限公司, 货号: C0105S), RNAprep pure 试剂盒、Reverse Transcriptase Kit (中国天根生化科技北京有限公司, 货号: DP441), 2×HSYBR qPCR Mix (无锡天萃生物科技有限公司, 货号: YZM256), 兔抗核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor2, Nrf2) 抗体、兔抗血红素氧合酶-1 (hemeoxygenase-1, HO-1) 抗体、兔抗氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1,

NQO1) 抗体 (上海钰博生物科技有限公司, 货号: IC265963、SIH-228-51MG、IC265891)。DFM-60D 荧光显微镜 (中国上海蔡康光学仪器有限公司), LightCycler® 96 实时定量 PCR 仪 (中国罗氏诊断产品上海有限公司)。

1.2 实验动物

7 周龄 SPF 级健康雄性 SD 大鼠 50 只, 体质量 (280±20) g, 购于中国医学科学院医学实验动物研究所 [SCXK (京) 2019-0011], 购回后适应性饲养 1 周, 动物福利遵守赫尔辛基宣言及“减少 (reduce)、替代 (replacement)、优化 (refinement)”原则。

1.3 动物分组与处理

将 50 只 SD 大鼠随机均分为正常对照组、模型组、低剂量丹参注射液干预组、中剂量丹参注射液干预组、高剂量丹参注射液干预组; 除正常对照组外, 余下大鼠均建立 AIO 动物模型, 参考杨镇等^[10]AIO 制模方法制备: 大鼠首先禁食水 12 h 后, 以腹腔内注射 10% 水合氯醛的方式进行麻醉, 常规上腹部消毒备皮后, 取正中间行 2 cm 切口, 找出十二指肠, 间隔 1 cm 用齿镊夹伤肠管 0.5 cm (以局部渗血为宜), 直到幽门处, 然后将肠管送回腹腔逐层缝合, 分别从大鼠症状 (活动量降低、毛发毛躁为阳性)、体征 (出现体质量降低、腹形、脱水为阳性)、彩超 (以动物彩超出现肠管扩张、管壁增厚、积液为阳性)、X 线片 (气液平面或大量积气积液为阳性) 及组织病理 (出现大量炎性细胞、瘢痕粘连等 AIO 等表现) 等进行判定, 全部阳性及判定为模型构建成功, 术后第 7 天模型制备成功 (图 1)。若在制模过程中出现大鼠死亡则重新选择大鼠制模补齐。AIO 动物模型制备成功后, 低、中、高剂量丹参注射液干预组分别腹腔注射丹参注射液 1、2、4 mL/kg^[11], 1 次/d, 连续 7 d; 正常对照组、模型组大鼠腹腔注射等体积生理盐水, 1 次/d, 连续 7 d。



图1 建模成功大鼠肠管

Figure 1 Intestinal tubes of rats with successful molding

1.4 指标检测

1.4.1 肠组织 HE 染色病理学分析 末次给药后 24 h, 麻醉处死大鼠, 小肠组织固定于 4% 多聚甲醛、HE 染色, 显微镜下观察肠组织病理情况并采用 Chiu 肠黏膜损伤评分进行分级评分^[12]: 正常肠绒毛为 0 级, 记 1 分; 绒毛顶端黏膜下出现间隙, 毛细血管充血为 1 级, 记 2 分; 黏膜下间隙扩大, 肠黏膜与黏膜下层分离为 2 级, 记 3 分; 黏膜与黏膜下层分离延伸到肠绒毛两侧为 3 级, 记 4 分; 绒毛变钝, 固有层及其血管暴露, 炎性组织浸润为 4 级, 记 5 分; 固有层消化崩解, 出血或形成溃疡为 5 级, 记 6 分。

1.4.2 外周血 D-乳酸、内毒素水平检测 末次给药后 24 h, 采集腹股动脉血, ELISA 法检测外周血 D-乳酸、内毒素水平。

1.4.3 肠组织黏蛋白 2 (mucin 2, MUC2)、黏蛋白 3 (mucin 3, MUC3)、人防御素 5 (human defensin 5, HD5) 表达检测 末次给药后 24 h, RNA 提取试剂盒提取组织总 RNA 并逆转录合成 cDNA, 用

2×HSYBR qPCR Mix 和合成 cDNA 模板、待测基因引物混合成为反应体系进行 qRT-PCR 扩增, 以 β -actin 作为内参基因, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量。

1.4.4 肠组织 NOS、MDA、SOD 和 GSH-Px 水平检测 末次给药后 24 h, 取小肠组织制成组织匀浆, 经 3 500 r/min 离心 10 min, 使用比色法检测上清液中 NOS、MDA、SOD 和 GSH-Px 水平。

1.4.5 肠组织 Nrf2、HO-1、NQO1 蛋白表达检测 提取小肠组织总蛋白并调整蛋白浓度, 依次经 SDS-PAGE 电泳、恒定电流转至 PVDF 膜、加入兔抗鼠 Nrf2、HO-1、NQO1、GAPDH 一抗 (1:1 000 稀释) 4℃ 孵育过夜, 漂洗 30 min, 辣根过氧化物酶标记二抗 (1:1 000) 室温孵育 1 h; 漂洗 30 min, 化学显色。

1.5 统计学处理

SPSS 22.0 统计分析, 符合正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 丹参注射液对 AIO 大鼠肠组织病理损伤的影响

正常对照组大鼠的小肠绒毛分布均匀且组织无水肿, 模型组大鼠小肠绒毛排列紊乱且组织水肿, 低、中、高剂量丹参注射液干预组大鼠的绒毛排列紊乱和组织水肿情况较模型组得到改善 (图 2)。模型组 Chiu 肠黏膜损伤评分为 4.69 ± 0.62 , 而低、中、高剂量丹参注射液干预组 Chiu 肠黏膜损伤评分依次降低, 分别为 3.36 ± 0.41 、 2.29 ± 0.22 、 1.53 ± 0.14 , 与模型组的差异均有统计学意义 (均 P<0.05) (表 1)。



图2 各组大鼠肠组织 (HE×400)

Figure 2 Intestinal tissues of rats in each group (HE×400)

表 1 各组大鼠肠组织 Chiu 肠黏膜损伤评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Comparison of Chiu's intestinal mucosal injury scores among groups of rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	评分
正常对照组	0
模型组	4.69±0.62 ¹⁾
低剂量丹参注射液干预组	3.36±0.41 ^{1),2)}
中剂量丹参注射液干预组	2.29±0.22 ^{1),2)}
高剂量丹参注射液干预组	1.53±0.14 ^{1),2)}

注:1)与正常对照组比较, $P<0.05$;2)与模型组比较, $P<0.05$
Note: 1) $P<0.05$ vs. the control group; 2) $P<0.05$ vs. the model group

2.2 丹参注射液对 AIO 大鼠外周血 D-乳酸、内毒素水平的影响

与正常对照组比较, 其余各组 D-乳酸、内毒素水平均明显升高 (均 $P<0.05$), 但低、中、高剂量丹参注射液干预组的升高程度均明显低于模型组 (均 $P<0.05$), 且 D-乳酸、内毒素的升高程度随着丹参注射液剂量增加而降低, 呈一定的剂量依赖趋势 (表 2)。

表 2 各组大鼠外周血 D-乳酸、内毒素水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Comparison of peripheral blood D-lactic acid and endotoxin levels in rats of each group ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	D-乳酸($\mu\text{g/mL}$)	内毒素($\mu\text{g/L}$)
正常对照组	2.84±0.28	1.36±0.17
模型组	19.23±1.36 ¹⁾	9.87±0.56 ¹⁾
低剂量丹参注射液干预组	16.41±1.84 ^{1),2)}	7.61±0.53 ^{1),2)}
中剂量丹参注射液干预组	12.69±1.97 ^{1),2)}	5.48±0.62 ^{1),2)}
高剂量丹参注射液干预组	8.01±1.27 ^{1),2)}	3.15±0.48 ^{1),2)}

注:1)与正常对照组比较, $P<0.05$;2)与模型组比较, $P<0.05$
Note: 1) $P<0.05$ vs. the control group; 2) $P<0.05$ vs. the model group

2.3 丹参注射液对 AIO 大鼠肠组织 MUC2、MUC3 和 HD5 表达的影响

与正常对照组比较, 其余各组 MUC2、MUC3 基因相对表达量明显升高, HD5 基因相对表达量明显降低 (均 $P<0.05$), 但低、中、高剂量丹参注射液干预组以上指标的变化程度均明显小于模型组 (均 $P<0.05$), 且呈一定的剂量依赖趋势 (表 3)。

表 3 各组大鼠肠组织 MUC2、MUC3 和 HD5 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 3 Comparison of relative expression levels of MUC2, MUC3, and HD5 in intestinal tissues of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	MUC2	MUC3	HD5
正常对照组	1.05±0.06	1.04±0.04	1.01±0.06
模型组	3.69±0.05 ¹⁾	3.27±0.05 ¹⁾	0.16±0.02 ¹⁾
低剂量丹参注射液干预组	3.01±0.06 ^{1),2)}	2.76±0.05 ^{1),2)}	0.31±0.04 ^{1),2)}
中剂量丹参注射液干预组	2.37±0.05 ^{1),2)}	1.97±0.07 ^{1),2)}	0.53±0.05 ^{1),2)}
高剂量丹参注射液干预组	1.51±0.05 ^{1),2)}	1.26±0.04 ^{1),2)}	0.72±0.06 ^{1),2)}

注:1)与正常对照组比较, $P<0.05$;2)与模型组比较, $P<0.05$
Note: 1) $P<0.05$ vs. the control group; 2) $P<0.05$ vs. the model group

2.4 丹参注射液对 AIO 大鼠肠组织 NOS、MDA、SOD 和 GSH-Px 水平的影响

与正常对照组比较, 其余各组的 NOS、MDA 水平升高, SOD、GSH-Px 水平降低 (均 $P<0.05$),

但低、中、高剂量丹参注射液干预组以上指标的变化程度均明显小于模型组 (均 $P<0.05$), 且呈一定的剂量依赖趋势 (表 4)。

表 4 各组大鼠肠组织 NOS、MDA、SOD 和 GSH-Px 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 4 Comparison of NOS, MDA, SOD and GSH-Px levels in intestinal tissues in all groups ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	NOS($\mu\text{g/L}$)	MDA(nmol/mg)	SOD(U/mg)	GSH-Px(U/mg)
正常对照组	1.05±0.21	3.14±0.49	60.36±2.69	175.36±5.14
模型组	1.92±0.18 ¹⁾	19.32±1.22 ¹⁾	38.62±2.15 ¹⁾	124.39±5.62 ¹⁾
低剂量丹参注射液干预组	1.74±0.19 ^{1),2)}	17.21±1.08 ^{1),2)}	43.01±2.24 ^{1),2)}	131.41±4.84 ^{1),2)}
中剂量丹参注射液干预组	1.52±0.16 ^{1),2)}	15.63±1.07 ^{1),2)}	48.63±2.41 ^{1),2)}	142.65±4.15 ^{1),2)}
高剂量丹参注射液干预组	1.31±0.17 ^{1),2)}	11.36±1.06 ^{1),2)}	55.16±2.37 ^{1),2)}	159.36±5.14 ^{1),2)}

注:1)与正常对照组比较, $P<0.05$;2)与模型组比较, $P<0.05$
Note: 1) $P<0.05$ vs. the control group; 2) $P<0.05$ vs. the model group

2.5 丹参注射液对 AIO 大鼠肠组织 Nrf2、HO-1、NQO1 蛋白表达的影响

与正常对照组比较, 其余各组的 Nrf2、HO-1、NQO1 蛋白表达水平均明显下调 (均 $P<0.05$), 但

低、中、高剂量丹参注射液干预组以上蛋白的下调程度均明显小于模型组 (均 $P<0.05$), 且呈一定的剂量依赖趋势 (图 3)。

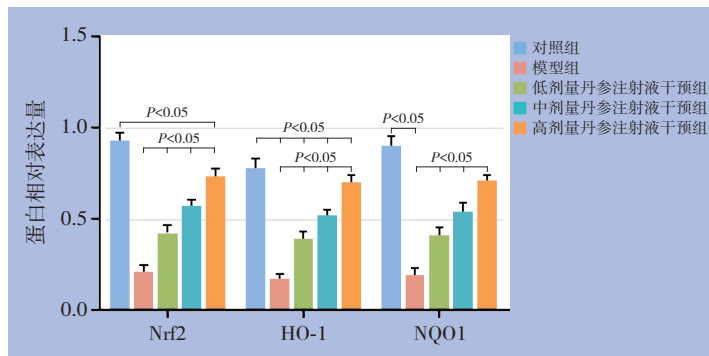
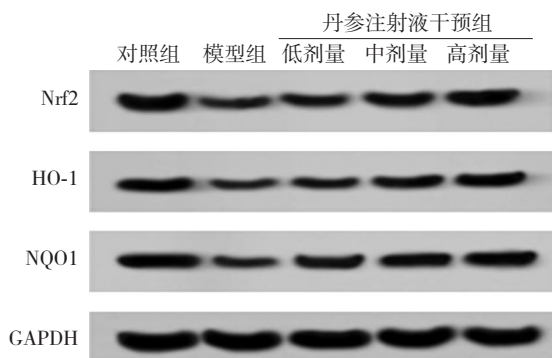


图3 各组大鼠肠组织 Nrf2、HO-1、NQO1 蛋白表达

Figure 3 Protein expressions of Nrf2, HO-1, and NQO1 in intestinal tissues of rats in each group

3 讨论

腹膜破坏引起 AIO 患者消化道蠕动受限且炎性渗出液和血液在腹腔内增多, 增加 AIO 发生风险^[13]。异常活跃的炎症反应、肠道浆膜损伤可刺激深层肥大细胞释放肝素、血管活性物质, 诱导纤维蛋白原向纤维蛋白转化, 在损伤腹膜表面沉积, 诱导肠梗阻^[14-16]。本研究中, 模型组大鼠的小肠绒毛排列紊乱、组织水肿严重且其肠组织 Chiu 肠黏膜损伤评分较正常对照组呈升高趋势, 而经丹参注射液干预后的大鼠小肠绒毛、组织水肿得到改善且 Chiu 肠黏膜损伤评分降低, 提示丹参注射液干预可以改善 AIO 肠组织损伤症状。

中医认为 AIO 是气血亏虚、津液亏损导致肠道气血运行不足、肠道功能运动受阻, 需运用活血化瘀、行气散结功效药物治疗^[17-18], 丹参具有活血化瘀功效的传统中药^[19]。发生 AIO 时, 机体的肠道黏膜容易被破坏, 导致肠内的微生物穿过肠黏膜进入血液系统, 细菌产生的毒性物质可损伤多种器官功能和诱导炎症反应, 增加多器官功能障碍^[20-21]。本研究发现, 模型组大鼠外周血 D-乳酸、内毒素水平和肠组织中 MUC2、MUC3 基因相对表达量较正常对照组升高, 肠组织中 HD5 基因相对表达量降低, 而给予丹参注射液干预可以逆转上述指标的趋势, 此结果与文献^[22]趋势相似。D-乳酸、内毒素均为细菌的发酵代谢产物, 在肠黏膜屏障功能受损伤时, 细菌代谢产物通过损伤肠黏

膜屏障进入血液循环, 故外周血中细菌代谢产物水平也可反应肠黏膜屏障损伤情况^[23-24]。HD5 是在肠道免疫发挥作用的 α -防御素, MUC2、MUC3 是肠道隐窝基底干细胞分化成杯状细胞的分泌蛋白^[25-27], 本研究显示, 模型组 MUC2、MUC3 表达升高, 而丹参注射液干预组 MUC2、MUC3 表达量降低, 可能是模型组机体自发通过分泌 MUC2、MUC3 来缓解肠道损伤, 而给予丹参注射液干预可以缓解肠道黏膜损伤和病情严重程度, 表明丹参注射液对 AIO 大鼠的肠黏膜屏障损伤有改善作用。

本研究还发现, 模型组 NOS、MDA 水平较正常对照组升高, SOD、GSH-Px 水平降低, 而给予丹参注射液可以部分逆转上述指标趋势。肠黏膜损伤所致的应激反应会刺激机体产生 NO, NO 可破坏肠黏膜中线粒体代谢, 损伤黏膜上皮功能, 增加细胞通透性, NOS 是一氧化氮生成过程中的重要酶^[28]。MDA 为脂质代谢产物, SOD、GSH-Px 可协同清除氧自由基, 降低机体氧化应激反应^[29]。本研究说明, 丹参注射液通过调节 NOS、MDA、SOD、GSH-Px 水平来改善 AIO 大鼠肠黏膜损伤和过度的氧化应激反应。Nrf2/HO-1/NQO1 信号通路参与多种疾病生理活动, 机体氧化应激反应加重时, Nrf2 可通过磷酸化快速进入细胞核中, 然后通过下游蛋白结合促进抗氧化蛋白表达, 这些抗氧化蛋白包括 HO-1、NQO1 等, Nrf2 靶向作用 HO-1 可减轻炎症反应, NQO1 能够经过催化细胞内双电子还原反应来阻止醌类物质的细胞毒性, 从而发挥

改善组织损伤的作用^[30]。本研究显示, AIO 大鼠肠组织 Nrf2、HO-1、NQO1 蛋白表达降低, 而给予丹参注射液可以部分逆转模型组肠组织 Nrf2、HO-1、NQO1 蛋白降低趋势, 说明丹参注射液对 AIO 所致肠黏膜损伤和过度氧化应激反应的改善作用, 可能与激活 Nrf2/HO-1/NQO1 信号通路活性有关。

综上所述, 丹参注射液可改善 AIO 大鼠的肠黏膜损伤, 其作用机制可能与活化 Nrf2/HO-1/NQO1 信号通路, 抑制氧化应激反应, 从而保护肠黏膜屏障有关。

作者贡献声明: 周森负责研究设计和论文撰写及论文的修改和完善; 郑浩负责数据收集, 初步整理、资金支持; 王文航负责数据分析和结果解读; 汪丽伟对最终稿件进行了审阅和校对, 统筹协调研究团队的工作, 提供技术支持。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Zins M, Millet I, Taourel P. Adhesive small bowel obstruction: predictive radiology to improve patient management[J]. Radiology, 2020, 296(3):480-492. doi:10.1148/radiol.2020192234.
- [2] Sallinen V, Di Saverio S, Haukijärvi E, et al. Laparoscopic versus open adhesiolysis for adhesive small bowel obstruction (LASSO): an international, multicentre, randomised, open-label trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(4): 278-286. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30016-0.
- [3] Tong JWV, Lingam P, Shelat VG. Adhesive small bowel obstruction - an update[J]. Acute Med Surg, 2020, 7(1):e587. doi: 10.1002/ams2.587.
- [4] Zhao K, Wang CL, Liu Y, et al. Deficiency of microRNA-10b promotes DSS-induced inflammatory response via impairing intestinal barrier function[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 636(Pt 2):48-54. doi:10.1016/j.bbrc.2022.10.096.
- [5] Nishie H, Shimura T, Katano T, et al. Long-term outcomes of nasogastric tube with Gastrografin for adhesive small bowel obstruction[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(1):111-116. doi: 10.1111/jgh.15681.
- [6] 吴娜, 杨莹, 周琴, 等. 从调畅中焦气机论述中医外治法治疗消化道肿瘤术后粘连性肠梗阻[J]. 现代中医临床, 2019, 26(2):68-71. doi:10.3969/j.issn.2095-6606.2019.02.016.
- Wu N, Yang Y, Zhou Q, et al. The treatment of postoperative adhesive ileus after digestive tract tumors with external Chinese medicine by regulating qi movement of middle Jiao[J]. Modern Chinese Clinical Medicine, 2019, 26(2): 68-71. doi: 10.3969/j.issn.2095-6606.2019.02.016.
- [7] 魏媛娇, 荣阳, 曾辰华. 丹参注射液降低血管内皮细胞氧化应激损伤, 对心肌梗死患者心肌功能的保护效果[J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(1): 114-118. doi: 10.3969/j.issn.1008-0074.2020.01.28.
- Wei YJ, Rong Y, Zeng CH. Protection effect for myocardial function and reduced vascular endothelial cell oxidative stress injury by Salvia injection in patients with myocardial infarction[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine, 2020, 29(1):114-118. doi:10.3969/j.issn.1008-0074.2020.01.28.
- [8] 徐爱武. 大承气汤加味配合酚妥拉明、复方丹参注射液治疗肠梗阻观察与护理[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(31):3899-3900. doi:10.3969/j.issn.1008-8849.2009.31.084.
- Xu AW. Observation and nursing care of Dachengqi Decoction plus phentolamine and compound Danshen injection in the treatment of intestinal obstruction[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2009, 18(31): 3899-3900. doi: 10.3969/j.issn.1008-8849.2009.31.084.
- [9] 庄肇朦, 贾杰. 丹参注射液联合美常安对重症急性胰腺炎大鼠回肠黏膜的影响[J]. 中成药, 2018, 40(11):2543-2547. doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.11.035.
- Zhuang ZM, Jia J. Effect of Salvia miltiorrhiza injection combined with metoclopramide on ileal mucosa in rats with severe acute pancreatitis[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2018, 40(11): 2543-2547. doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.11.035.
- [10] 杨镇. 实验外科学—医师文库[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004:160-167.
- Yang Z. Experimental Surgery - Physician Library[M]. Shanghai: Shanghai Scientific & Technical Publishers, 2004:160-167.
- [11] 罗晓梅, 吴玉珠, 黄培渝, 等. 丹参注射液抑制炎症和氧化应激水平保护脓毒症大鼠免受心肌损伤[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(7): 585-591. doi:10.13431/j.cnki.immunol.j.20200092.
- Luo XM, Wu YZ, Huang PY, et al. Danshen injection protects sepsis rats from myocardial injury by inhibiting inflammation and oxidative stress[J]. Immunological Journal, 2020, 36(7): 585-591. doi:10.13431/j.cnki.immunol.j.20200092.
- [12] Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal[J]. Arch Surg, 1970, 101(4): 478-483. doi: 10.1001/archsurg.1970.01340280030009.
- [13] 刘伟, 宋新红, 石鸣琪, 等. MSCT 诊断粘连性肠梗阻绞窄[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(4):560-563. doi: 10.13929/j.1003-3289.201809045.
- Liu W, Song XH, Shi MQ, et al. MSCT in diagnosis of strangulation of adhesive intestinal obstruction[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2019, 35(4): 560-563. doi: 10.13929/j.1003-3289.201809045.
- [14] Hong Duc P, Minh Xuan N. Intestinal Obstruction due to Acute Appendicitis[J]. Case Rep Gastroenterol, 2020, 14(2): 346-353.

- doi: [10.1159/000508435](https://doi.org/10.1159/000508435).
- [15] Louwe PA, Badiola Gomez L. Recruited macrophages that colonize the post-inflammatory peritoneal niche convert into functionally divergent resident cells[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1770. doi: [10.1038/s41467-021-21778-0](https://doi.org/10.1038/s41467-021-21778-0).
- [16] Ito T, Shintani Y, Fields L, et al. Cell barrier function of resident peritoneal macrophages in post-operative adhesions[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2232. doi: [10.1038/s41467-021-22536-y](https://doi.org/10.1038/s41467-021-22536-y).
- [17] 李洋, 邵欣欣, 徐泉, 等. 行气通腑化浊外敷方联合常规西医方法治疗术后早期炎性肠梗阻的效果观察[J]. *中国医药*, 2018, 13(3): 409-412. doi: [10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2018.03.022](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2018.03.022).
- Li Y, Shao XX, Xu Q, et al. Effect observation of Xingqi Tongfu Huazhuo external prescription combined with conventional western medical treatment on early[J]. *China Medicine*, 2018, 13(3): 409-412. doi: [10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2018.03.022](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2018.03.022).
- [18] 胡仕祥, 管俊芳, 赵洪飞, 等. 中医辨证诊治术后早期炎性肠梗阻方法研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28(2): 129-131. doi: [10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.001).
- Hu SX, Guan JF, Zhao HF, et al. Methods of diagnosis and treatment of early postoperative inflammatory intestinal obstruction based on traditional Chinese medicine syndrome differentiation[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine in Intensive and Critical Care*, 2021, 28(2): 129-131. doi: [10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.001).
- [19] 赵玉涵, 肖光旭, 范斯文, 等. 丹参-川芎药对治疗心脑血管疾病的作用机制及临床研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(6): 461-469. doi: [10.3969/j.issn.1007-3949.2022.06.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-3949.2022.06.001).
- Zhao YH, Xiao GX, Fan SW, et al. Mechanism and clinical study of Danshen-Chuanxiong herbal pair in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2022, 30(6): 461-469. doi: [10.3969/j.issn.1007-3949.2022.06.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-3949.2022.06.001).
- [20] Norrbom C, Steding-Jessen M, Agger C, et al. Adhesive bowel obstruction: incidence, recurrence and 30-day mortality in Danish women 1984-2013 - A national cohort study[J]. *Am J Surg*, 2020, 220(4): 1044-1051. doi: [10.1016/j.amjsurg.2020.02.029](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.02.029).
- [21] Yamamoto Y, Miyagawa Y, Kitazawa M, et al. Association of feces sign with prognosis of non-emergency adhesive small bowel obstruction[J]. *Asian J Surg*, 2021, 44(1): 292-297. doi: [10.1016/j.asjsur.2020.07.012](https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2020.07.012).
- [22] 戴琪, 黎思彤, 陈健文, 等. 基于肠道屏障功能研究乌司他丁对大鼠术后肠梗阻的影响[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(8): 1066-1072. doi: [10.3969/j.issn.1001-1978.2019.08.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1978.2019.08.008).
- Dai Q, Li ST, Chen JW, et al. Effects of ulinastatin on rat postoperative ileus and intestinal barrier function[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2019, 35(8): 1066-1072. doi: [10.3969/j.issn.1001-1978.2019.08.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1978.2019.08.008).
- [23] Tulkens J, Vergauwen G, van Deun J, et al. Increased levels of systemic LPS-positive bacterial extracellular vesicles in patients with intestinal barrier dysfunction[J]. *Gut*, 2020, 69(1): 191-193. doi: [10.1136/gutjnl-2018-317726](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317726).
- [24] 范咸玉, 邹建文, 陈旭, 等. 基于TXNIP/NLRP3炎性小体通路研究清热凉血方对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜屏障的保护作用[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(18): 4563-4567. doi: [10.3969/j.issn.1005-9202.2023.18.057](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2023.18.057).
- Fan XY, Zou JW, Chen X, et al. Based on TXNIP/NLRP3 inflammatory corpuscle pathway, the protective effect of Qingre Liangxue recipe on intestinal mucosal barrier in ulcerative colitis rats was studied[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2023, 43(18): 4563-4567. doi: [10.3969/j.issn.1005-9202.2023.18.057](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2023.18.057).
- [25] Volstatova T, Marchica A, Hroncova Z, et al. Effects of chlorogenic acid, epicatechin gallate, and quercetin on mucin expression and secretion in the Caco-2/HT29-MTX cell model[J]. *Food Sci Nutr*, 2019, 7(2): 492-498. doi: [10.1002/fsn3.818](https://doi.org/10.1002/fsn3.818).
- [26] Birchenough GMH, Schroeder BO, Sharba S, et al. Muc2-dependent microbial colonization of the jejunal mucus layer is diet sensitive and confers local resistance to enteric pathogen infection[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(2): 112084. doi: [10.1016/j.celrep.2023.112084](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112084).
- [27] Wei J, Chen C, Feng J, et al. Muc2 mucin O-glycosylation interacts with enteropathogenic *Escherichia coli* to influence the development of ulcerative colitis based on the NF- κ B signaling pathway[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 793. doi: [10.1186/s12967-023-04687-2](https://doi.org/10.1186/s12967-023-04687-2).
- [28] 全晓静, 王莲丽, 戴菲, 等. 一氧化氮在外源性硫化氢抑制大鼠结肠动力中的作用[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(14): 1095-1101. doi: [10.3760/cma.j.cn112137-20191016-02237](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20191016-02237).
- Quan XJ, Wang LL, Dai F, et al. The role of nitric oxide in the inhibitory effects of exogenous hydrogen sulfide on rat colonic smooth muscle contraction[J]. *National Medical Journal of China*, 2020, 100(14): 1095-1101. doi: [10.3760/cma.j.cn112137-20191016-02237](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20191016-02237).
- [29] Luo D, Yang N, Liu Z, et al. Effects of astragalus polysaccharide on intestinal inflammatory damage in goslings infected with gosling plague[J]. *Br Poult Sci*, 2021, 62(3): 353-360. doi: [10.1080/00071668.2020.1859094](https://doi.org/10.1080/00071668.2020.1859094).
- [30] Cressatti M, Galindez JM, Juwara L, et al. Characterization and heme oxygenase-1 content of extracellular vesicles in human biofluids[J]. *J Neurochem*, 2021, 157(6): 2195-2209. doi: [10.1111/jnc.15167](https://doi.org/10.1111/jnc.15167).

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 周森, 汪丽伟, 王文航, 等. 丹参注射液改善粘连性肠梗阻大鼠肠黏膜屏障功能的作用及机制研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(4): 727-734. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.230126](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.230126)

Cite this article as: Zhou S, Wang LW, Wang WH, et al. Effect and mechanism of Danshen injection in improving intestinal mucosal barrier function in rats with adhesive intestinal obstruction[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(4): 727-734. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.230126](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.230126)