

# 道地通管汤对输卵管炎性大鼠 TGF-β1、smad3 作用机制的研究

罗志娟<sup>1</sup>, 钟义惠<sup>2</sup>, 吴媛媛<sup>1</sup>, 肖璠<sup>2</sup>, 潘小敏<sup>2</sup>

(1. 广西中医药大学附属瑞康医院妇科, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001)

**摘要:** 目的: 通过实验观察道地通管汤对输卵管炎性大鼠的影响情况, 探讨其作用机制。方法: 采用混菌法制备大鼠输卵管炎性模型, 将其随机分为 5 组, 正常组、模型组正常饮食, 高、中、低各组分别灌于不同浓度的中药液。于灌肠 15 d 和 30 d 采用免疫组化及 qRT-PCR 方法检测各组中 TGF-β1 和 smad3 蛋白及基因的表达情况, 应用 SPSS 22 进行统计分析。结果: 造模后大鼠输卵管发生炎症反应, 光镜下观察输卵管有明显细胞浸润, 与周围组织粘连, 及发生纤维化。道地通管汤各组与模型组之间存在差异 ( $P < 0.05$ )。灌肠 15 d, 道地通管汤各组间比较, 道地通管汤高剂量组优于中、低剂量组 ( $P < 0.05$ ); 灌肠 30 天, 各组之间差异无统计学意义。结论: 道地通管汤能明显改善输卵管炎大鼠输卵管组织结构, 减轻炎症细胞浸润、组织粘连或纤维化等, 其可能与下调 TGF-β1 与 smad3 的表达有关。

**关键词:** 道地通管汤; 输卵管炎性疾病; TGF-β1; smad3

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1000-4719(2019)10-2205-04

## Mechanism of Daodi Tongguan Decoction on TGF-β1 and Smad3 of Rats with Salpingitis

LUO Zhijuan<sup>1</sup>, ZHONG Yihui<sup>2</sup>, WU Yuanyuan<sup>1</sup>, XIAO Fan<sup>2</sup>, PAN Xiaomin<sup>2</sup>

(1. Gynecological Department, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China; 2. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China)

**Abstract:** *Objective:* To observe the influence of Daodi Tongguan Decoction on rats with salpingitis and explore its mechanism. *Methods:* The model of oviduct inflammation in rats was prepared by mixed bacteria method. The rats were randomly divided into five groups, namely the normal group, model group, normal diet group, high, medium and low concentration groups. After enema for 15 and 30 days, immunohistochemistry and RT-PCR method were used to detect each group's TGF-β1 and smad3

- [5] 孙伟. 股骨头坏死的病因、病理和发病机制[J]. 中华全科医师杂志, 2006(2): 75-77.
- [6] 高彦淳, 冯勇, 张长青. 激素性股骨头坏死发生机制的研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2018, 39(4): 231-234.
- [7] 汪小敏, 曹林忠, 张晓刚, 等. 激素性股骨头坏死中医“证”的三大组学研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(7): 966-970.
- [8] 安非梦, 杜杰利. 浅谈中药治疗激素性股骨头坏死[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(27): 62-63.
- [9] 王振亚, 郭珈宜, 李峰, 等. 中医药防治激素性股骨头坏死的研究进展[J]. 世界复合医学, 2018, 4(5): 93-95, 98.
- [10] 梁学振, 骆帝, 李刚. “治未病”思想在股骨头坏死防治中的应用探讨[J]. 山东中医杂志, 2018, 37(4): 270-273.
- [11] 杜伟斌, 胡华辉, 鲍关爱, 等. 不同中药干预对激素性股骨头坏死与 VEGF 表达相关性影响的研究进展[J]. 中国中医急症, 2018, 27(12): 2251-2253, 2256.
- [12] 陈晓波. 活血祛瘀法防治激素性股骨头坏死塌陷的实验与临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [13] 夏炳江, 童培建, 肖鲁伟, 等. 大鼠激素性股骨头坏死肾虚型病证结合模型构建与评价的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(2): 301-304, 454.
- [14] 赵宏斌, 李林芝, 李世和. 激素相关性股骨头坏死股骨头内 VEGF 和 BMP-2 的表达[J]. 中国矫形外科杂志, 2006(11): 842-844.
- [15] 蔡林鸿, 杨述华. BMP-2 在股骨头坏死中的研究进展[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2010, 25(10): 958-960.
- [16] 徐杰英, 尹羽薇, 肖正权, 等. 生骨胶囊对兔早期激素性股骨头坏死骨组织 BMP-2、PPAR-γ 表达影响的研究[J]. 中医药学报, 2015, 43(1): 19-22.
- [17] 潘珊珊, 江蓉星, 郭小平, 等. 活血通络汤中药对激素性股骨头坏死造模家兔中 BMP2 和 Jagged1 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(3): 636-639.
- [18] 胡亮, 王军海, 王志烈, 等. 骨形态发生蛋白 2 联合突变型低氧诱导因子 1α 修复激素性股骨头缺血性坏死[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(28): 4440-4446.
- [19] 林凯, 虞德兵, 解晓东, 等. TGF-β/Smad 信号通路在 Follistatin 调节鸭骨髓肌卫星细胞增殖过程中的作用机制[J]. 中国农业科学, 2015, 48(12): 2460-2468.
- [20] Rui DY, Tang LY, Chen J, et al. Regulation of simvastatin on bone morphogenetic protein-2 gene of rat in vitro[J]. Journal of Kunming Medical University, 2015, 36(4): 23-26.
- [21] 李楠. 肾虚骨质疏松症模型大鼠骨组织中 BMP6、TIEG1 及 26S 蛋白酶体活性变化的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2008.

基金项目: 国家自然科学基金项目(81360594)

作者简介: 罗志娟(1960-), 女, 广东四会人, 教授、主任医师, 硕士研究生导师, 学士, 研究方向: 不孕不育与生殖内分泌、妇科炎症的研究。

protein and gene expression and SPSS22 for statistical analysis. *Results:* The oviduct of rats was in inflammation after modeling. The oviduct had obvious cell infiltration under the optical microscope adhesion to the surrounding tissue and fibrosis. Compared to the sample group the TGF-β1 and smad3 contents in the Daodi Tongguan Decoction groups were decreased in different degrees ( $P < 0.05$ ). After enema for 15 days the ranking of TGF-β1 and smad3 contents in the Daodi Tongguan Decoction groups was in the order of low dose group  $>$  medium dose group  $>$  high dose group. After enema for 30 day there was no statistical significance between the groups ( $P < 0.05$ ). *Conclusion:* Daodi Tongguan Decoction can obviously improve the form of salpinx tissues of rats with salpingitis and reduce the inflammatory cell infiltration, tissue adhesion and fibrosis. It may be relevant with the down regulation of TGF-β1 and smad3 contents.

**Keywords:** Daodi Tongguan Decoction; chronic salpingitis; TGF-β1; smad3

道地通管汤是广西名中医罗志娟教授自拟方,已作为院内制剂,运用于临床 30 余年,对盆腔炎及输卵管炎性堵塞不孕有显著的疗效<sup>[1-2]</sup>。且实验研究发现具有抗炎、抗粘连作用<sup>[3-4]</sup>,但其具体机制不明确。既往研究证明,TGF-β1 与 Smad3 分子对组织炎症的发生和发展有重要的影响,在此将道地通管汤对输卵管炎性大鼠输卵管的改变情况以及其对 TGF-β1 与 smad3 的影响情况如下说明,并探讨其作用机制。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雌性 SD 大鼠 68 只,体质量(220 ± 20) g,购自广西医科大学动物实验中心,许可证号 SCXK(桂)2014-0002,饲养于广西中医药大学实验动物中心。

1.2 药物

道地通管汤中药药材购于广西中医药大学第一附属医院,按处方量投料,加 10 倍量水,煎煮 3 次,2 h/次,合并 3 次煎煮液,浓缩至生药含量为 1.75 g/mL、3.5 g/mL、7.0 g/mL 的溶液。

1.3 混合菌

金黄色葡萄球菌,乙型溶血性链球菌,大肠埃希菌,将上述菌种按 1:1:2 用无菌生理盐水配成  $3 \times 10^8$  浓度的混合液。

1.4 主要试剂

TRNzol-A<sup>+</sup> Reagent 总 RNA 提取试剂盒(北京天根公司),FastQuant cDNA 第一链合成试剂(北京天根公司),SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>™</sup>(大连宝生物公司),引物(上海生物工程有限公司),Anti-TGF beta1 antibody(美国 Abcamab 公司),Anti-smad3 antibody(美国 Abcamab 公司),超敏型二步法检测试剂盒(北京中杉金桥公司),DAB 显色剂(北京中杉金桥公司)等。

1.5 主要仪器

轮转切片机(德国 Leica 公司),紫外分光光度计(美国 Thermo 公司),大容量冷冻高速离心机(德国 Eppendorf 公司),ABI 实时荧光定量 pcr 仪(美国 ABI 公司),光学显微镜(德国 Leica 公司)等。

2 方法

2.1 造模方法

采用混合菌造模法<sup>[4]</sup>,选择动情期后雌性大鼠,用 10% 水合氯醛溶液 0.3 mL · 100 g<sup>-1</sup> 腹腔注射后让其仰卧固定,剃毛、消毒、铺布,行纵形切口,打开腹腔,找到 Y 形子宫,分别在子宫角近输卵管处注射细菌混悬液 0.05 mL。并于造模第 5,10,15,20 天随机抽取大

鼠,观察其输卵管盆腔情况以及 HE 染色,检测其病理形态变化,并确定造模 20 天可成功制成输卵管炎性模型。

2.2 分组与给药

68 只雌性 SD 大鼠,随机抽取 12 只为正常组,剩余大鼠采用混合菌接种造模,其中 3 只急性死亡,5 只用于确定造模成功,对剩余的大鼠随机分为模型组对照组(以下称模型组)和道地通管汤组(以下称道低组、道中组、道高组),每组 12 只。造模术后第 21 天开始给予灌肠,正常组与模型组给予生理盐水(0.2 mL · 100 g<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>);道地通管汤低、中、高剂量组分别给予不同浓度的水煎浓缩液(0.35 g/100 g · d、0.7 g/100 g · d、1.4 g/100 g · d,分别等效于人临床常规量的 1/2、1、2 倍)。

2.3 标本的采集与制备

灌肠第 15 天、30 天随机抽取每组 6 只大鼠,观察其输卵管盆腔情况后截取 0.5 cm 长的输卵管置于福尔马林溶液固定,常规石蜡包埋切片,用于病理学检测以及免疫组化检测,剩余的输卵管组织迅速放于冻存管中投入液氮中过夜,保存于 -80 °C 冰箱,进行 qRT-PCR 检测。

2.4 指标检测

2.4.1 qRT-PCR 检测 TGF-β1 与 smad3 的 mRNA 表达情况 按 Trizol 法进行大鼠输卵管总 RNA 的提取,按逆转录试剂盒操作步骤合成 cDNA。采用 Takela 试剂盒进行实时荧光定量 PCR 扩增,反映条件 95 °C 30 s,1 循环;95 °C 5 s,60 °C 34 s,40 个循环,使用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 mRNA 相对量。引物序列如表 1。

表 1 β-actin、TGF-βR II、Smad2、smad7 引物序列与产物长度

指标	引物序列	产物长度(bp)
β-actin	上游引物 5'-CCCTGAAGTACCCATTGAAC-3'	166 bp
	下游引物 5'-TGGGTCATCTTTTCACGGT-3'	
TGF-β1	上游引物 5'-CCATGACATGAACCCGACCT-3'	142 bp
	下游引物 5'-CTGCCGTACACAGCAGTCT-3'	
smad3	上游引物 5'-CCCTGTCTCCCACTCTCA-3'	168 bp
	下游引物 5'-TGGGCTCCTCATTTTACAAC-3'	

2.4.2 免疫组化检测 TGF-β1 与 smad3 的蛋白表达情况 石蜡切片脱蜡后,用柠檬酸钠溶液进行修复,正常山羊血清封闭,滴加兔抗大鼠一抗,4 °C 过夜,加生物素标记二抗,PBS 冲洗,加山羊抗兔 IgG 抗体,加入辣根酶标记链霉卵白素工作液,滴加 DAB 显色液;脱水、

透明、封片、镜检,选择有意义的组织区域采集图像、每张选用 5 个视野,用 Image-Pro Plus 分析 IOD 值。

### 2.5 统计学处理

本实验数据采用 SPSS 22 软件进行统计分析。计量资料采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,TGF-β1 与 Smad3 表达差异比较符合正态性采用单因素方差分析,不符合正态分布采用非参数检验 Kruskal-Wallis 法;道地通管汤各组组内用药 15 天与 30 天比较采用配对资料 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 观察给药后各组大鼠输卵管盆腔情况

正常组输卵管色泽红润,弹性佳,活动度可,与周围组织无粘连;模型组输卵管组织色苍白,无光泽,弹性差,与周围组织粘连明显,界限不清;道地通管汤给药 15 天各组输卵管均有所改善,其中,道地通管汤高剂量给药 15 天组改善较明显,色泽呈淡红,光泽度高,弹性有所改善,与周围组织粘连减少,界限清晰;给药 30 天时,道地通管汤各组输卵管改善效果明显,其中,道高组输卵管接近正常组组织情况。

### 3.2 观察给药后各组大鼠输卵管病理改变情况

正常组输卵管组织清晰、无粘连,未见明显炎症细胞浸润,无明显的纤维组织增生;模型空白组输卵管组织增生严重、粘连,见大量炎症细胞浸润,明显的纤维组织增生;道低组给药 15 天组输卵管组织不清晰、有粘连,见大量炎症细胞浸润,明显的纤维组织增生;道中组给药 15 天组输卵管组织不清晰、少量粘连,见大量炎症细胞浸润,见纤维组织增生,道高组给药 15 天组输卵管组织略清晰、少量粘连,见少量炎症细胞浸润,见少量纤维组织增生;道低组给药 30 天组输卵管结构尚清晰、少量粘连,见少量炎症细胞浸润,见纤维组织增生;道中组给药 30 天组输卵管结构清晰、无粘连,见微量炎症细胞浸润,未见明显纤维组织增生;道高组给药 30 天组输卵管组织清晰、无粘连,未见明显炎症细胞浸润,未见明显纤维组织增生。见插页 VII 图 1。

### 3.3 给药 15 天、30 天各组大鼠输卵管 TGF-β1 与 smad3 的 mRNA 变化情况

3.3.1 各组 TGF-β1 mRNA 含量比较 ①与正常组比,模型组表达量呈显著性增多,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。②与正常组比,道地通管汤各组表达量有不同程度增多,其中 15 天时,道高组差异无统计学意义( $P > 0.05$ );而给药 30 天时,道中、道高组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。③与模型组比,道地通管汤各组表达量有不同程度减少,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。④道地通管汤各组中道低组 > 道中组 > 道高组,各组两两比较,其中给药 15 天时,道低组与道高组差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),道中组与道高组之间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );而给药 30 天时,道低组与道高组差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。⑤道地通管汤各组自身做对比,给药 30 天含量均低于给药 15 天,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表

2。

表 2 给药后各组大鼠输卵管组织中 TGF-β1 mRNA 含量 ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ,  $n=6$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	给药剂量 ( $g \cdot 100 g^{-1} \cdot d^{-1}$ )	TGF-β1	
		15 d	30 d
正常组		1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
模型组		2.51 ± 0.15*	2.78 ± 0.26*
道地通管汤低剂量组	0.35	2.01 ± 0.13**	1.61 ± 0.26**
道地通管汤中剂量组	0.70	1.83 ± 0.18**	1.41 ± 0.37*
道地通管汤高剂量组	1.40	1.23 ± 0.28*▲○	1.02 ± 0.21*▲

注:与正常组比较:\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较:★ $P < 0.05$ ,★ $P < 0.01$ ;与道地通管汤低剂量组比:▲ $P < 0.05$ ,▲▲ $P < 0.01$ ;与道地通管汤中剂量组比:○ $P < 0.05$ ,○○ $P < 0.01$

3.3.2 各组 smad3 mRNA 含量比较 ①与正常组比,模型组对照组表达量呈显著性增多,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。②与正常组比,道地通管汤各组表达量有不同程度增多,其中给药 15 天时,道高组差异无统计学意义( $P > 0.05$ );而给药 30 天时,道地通管汤各剂量组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。③与模型组比,道地通管汤各组表达量有不同程度减少,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。④道地通管汤各组中道低组 > 道中组 > 道高组,各组两两比较,其中给药 15 天时,道低组与道高组差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),道中组与道高组差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );而给药 30 天时,道地通管汤各剂量组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。⑤道地通管汤各组自身做对比,给药 30 天含量均低于给药 15 天,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 给药后各组大鼠输卵管组织中 smad3 mRNA 含量 ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ,  $n=6$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	给药剂量 ( $g \cdot 100 g^{-1} \cdot d^{-1}$ )	smad3	
		15 d	30 d
正常组		1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
模型组		4.18 ± 0.14**	4.53 ± 0.55**
道地通管汤低剂量组	0.35	2.95 ± 0.12**	2.51 ± 0.35*
道地通管汤中剂量组	0.70	2.78 ± 0.09**	1.43 ± 0.40*
道地通管汤高剂量组	1.40	1.81 ± 0.43*▲○	1.19 ± 0.19*

注:与正常组比较:\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较:★ $P < 0.05$ ,★ $P < 0.01$ ;与道地通管汤低剂量组比:▲ $P < 0.05$ ,▲▲ $P < 0.01$ ;与道地通管汤中剂量组比:○ $P < 0.05$ ,○○ $P < 0.01$

### 3.4 给药 15 天、30 天时各组大鼠输卵管 TGF-β1 与 smad3 的蛋白变化情况

3.4.1 TGF-β1 蛋白主要表达于细胞质,各组 TGF-β1 蛋白含量比较 ①与正常组比,模型组表达量呈显著性增多,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。②与正常组比,道地通管汤各组表达量有不同程度增多,其中给药 15 天时,道高组、道中组差异无统计学意义( $P > 0.05$ );而给药 30 天时,道高组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。③与模型组比,道地通管汤各组表达量有不同程度减少,其中给药 15 天时,仅道高组差异有

统计学意义 ( $P < 0.05$ )；而给药 30 天时，道地通管汤各剂量组均差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。④道地通管汤各组中道低组 > 道中组 > 道高组，各组两两比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。⑤道地通管汤各组自身做对比，给药 30 天含量均低于给药 15 天，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4、插页 VII 图 2。

表 4 给药后各组大鼠输卵管组织中 TGF-β1 的蛋白表达情况 (IOD 值) ( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )

组别	给药剂量 ( $g \cdot 100 g^{-1} \cdot d^{-1}$ )	TGF-β1	
		15 d	30 d
正常组		5.51 ± 0.58	4.98 ± 0.21
模型组		11.49 ± 0.50**	12.40 ± 0.61**
道地通管汤低剂量组	0.35	10.86 ± 0.75*	7.05 ± 1.26**
道地通管汤中剂量组	0.70	9.76 ± 0.34	6.30 ± 0.53**
道地通管汤高剂量组	1.40	8.43 ± 1.11*	5.77 ± 0.50*

注：与正常组比较：\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ；与模型组比较：★  $P < 0.05$ , ★★  $P < 0.01$ ；与道地通管汤低剂量组比：▲  $P < 0.05$ , ▲▲  $P < 0.01$ ；与道地通管汤中剂量组比：○  $P < 0.05$ , ○○  $P < 0.01$

3.4.2 Smad3 蛋白主要表达于细胞质与细胞核中，各组 Smad3 蛋白之间的比较为 ①与正常组比，模型组表达量呈显著性增多，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。②与正常组比，道地通管汤各组表达量有不同程度增多，其中给药 15 天时，道高组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；而给药 30 天时，道中、道高组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。③与模型组比，道地通管汤各组表达量有不同程度减少，其中给药 15 天时，道低组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；而给药 30 天时，道地通管汤各组差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。④道地通管汤各组中道低组 > 道中组 > 道高组，各组两两比较，其中给药 15 天及 30 天时，道低组与道高组比差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，道中组与道高组比差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。⑤道地通管汤各组自身做对比，给药 30 天含量均低于给药 15 天，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 5、插页 VII 图 3。

表 5 给药后各组大鼠输卵管组织中 smad3 的蛋白表达情况 (平均光密度值) ( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )

组别	给药剂量 ( $g \cdot 100 g^{-1} \cdot d^{-1}$ )	smad3	
		15 d	30 d
正常组		11.48 ± 1.22	10.41 ± 0.91
模型组		49.36 ± 1.05**	57.30 ± 4.08**
道地通管汤低剂量组	0.35	43.08 ± 6.00*	26.17 ± 5.92**
道地通管汤中剂量组	0.70	36.24 ± 4.59**	14.31 ± 1.92*
道地通管汤高剂量组	1.40	20.42 ± 5.00*▲○	13.78 ± 3.79*▲○

注：与正常组比较：\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ；与模型组比较：★  $P < 0.05$ , ★★  $P < 0.01$ ；与道地通管汤低剂量组比：▲  $P < 0.05$ , ▲▲  $P < 0.01$ ；与道地通管汤中剂量组比：○  $P < 0.05$ , ○○  $P < 0.01$

#### 4 讨论

输卵管炎性疾病从中医学的角度可认为是产后、月经期胞脉空虚，邪毒湿热乘虚行于胞宫，浊血余液搏结，导致经络胞脉瘀阻，阻碍精卵交融，其病机可总结

为本虚标实，湿阻瘀滞，而本实验采用的道地通管汤具有活血化瘀、清热利湿、益气健脾、扶正祛邪之功效，符合此病机，但其作用机制尚不明确。本实验旨在研究道地通管汤的相关作用，发现无论在组织形态学、病理形态学，还是炎症发生发展的相关分子的表达上，道地通管汤各剂量组均有一定的作用效果。文献资料显示，TGF-β1/Smads 信号通路在组织炎症、粘连、纤维化的发生与发展有着重要作用<sup>[5-6]</sup>。当炎症刺激时，TGF-β1 从结合蛋白中水解分裂出来<sup>[7-8]</sup>，激活的 TGF-β1 结合其受体，通过自分泌或旁分泌的方式激活 Smad3，发挥其生物学效应<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示，输卵管炎疾病大鼠输卵管弹性差，与周围组织粘连，病理形态学显示组织可见炎症细胞浸润，并出现粘连、纤维化；且 TGF-β1 及 smad3 表达上调，这与 Zheng R 等<sup>[10]</sup>的文献报道一致，说明在输卵管炎发生时，TGF-β1 及 smad3 被激活，其通过相关的传导引起组织的炎症的发生、发展，导致组织粘连、纤维化。而道地通管汤各组中 TGF-β1 及 smad3 表达有不同程度的下调，说明道地通管汤可以抑制 TGF-β1 及 smad3 的增多，对组织炎症的病变起到抑制作用，在一定程度上说明道地通管汤的疗效与抑制 TGF-β1 及 smad3 的表达有关。

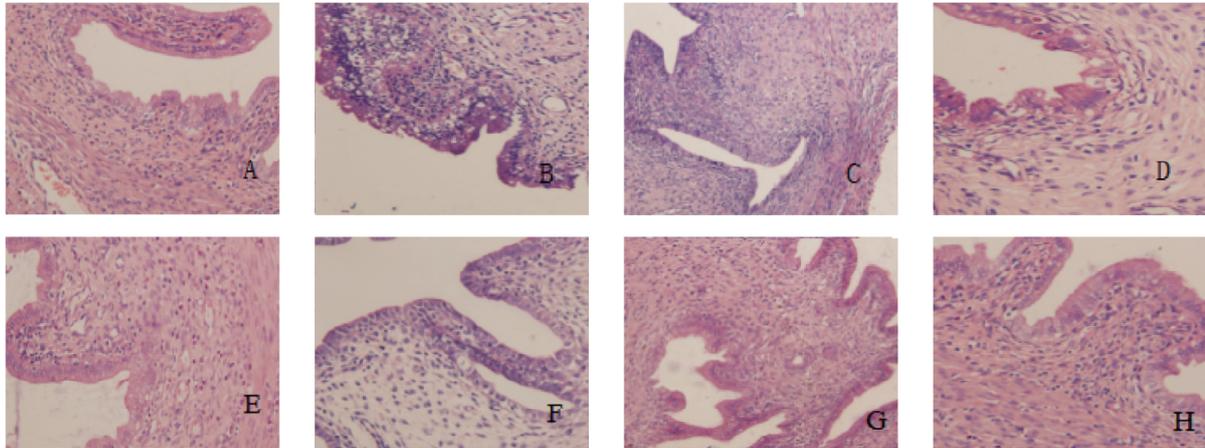
由此可见，TGF-β1 及 smad3 可能参与输卵管组织炎症、粘连、纤维化的发生发展，道地通管汤通过下调 TGF-β1 及 smad3 的表达，对输卵管炎性疾病的发生发展起到抑制作用，并且道地通管汤给药 30 天作用效果优于给药 15 天，道中组与道高组作用疗效相近。

#### 参考文献

- [1] 罗志娟, 马钰婷, 吴媛媛, 等. 腹腔镜术后联合道地通管汤治疗输卵管阻塞不孕 80 例临床观察[J]. 广西医学, 2010, 8(32): 922-923.
- [2] 马钰婷, 罗志娟, 吴媛媛, 等. 通管汤对输卵管炎性不孕家兔血液流变学的影响[J]. 医学信息(上旬刊), 2011, 24(1): 301-302.
- [3] 罗志娟, 马钰婷, 吴媛媛, 等. 道地通管汤对输卵管炎性不孕家兔 PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2α</sub>、CRP、IL-6 的影响[J]. 广西医学, 2012, 34(11): 1509-1511.
- [4] 赵兴, 王春田, 马宝璋. 大鼠输卵管炎性不孕症[J]. 中国比较医学杂志, 2004, 14(1): 22-25.
- [5] Ikushima H, Miyazono K. TGFβ signaling: a complex web in cancer progression[J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(6): 415-424.
- [6] Baarsma HA, Spanjer AI, Haitisma G, et al. Activation of WNT/β-catenin signaling in pulmonary fibroblasts by TGF-β1 is increased in chronic obstructive pulmonary disease[J]. PLoS One, 2011, 6: e2545.
- [7] Wang W, Koka V, Lan HY. Transforming growth factor-β and Smad signalling in kidney diseases[J]. Nephrology (Carlton), 2005, 10(1): 48-56.
- [8] Roberts AB. Molecular and cell biology of TGF-β[J]. Miner Electrolyte Metab, 1998, 24: 111-119.
- [9] Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGFβ family signalling[J]. Nature, 2003, 425: 577-84.
- [10] Zheng R, Xiong Q, Zuo B, et al. Using RNA interference to identify the different roles of SMAD2 and SMAD3 in NIH/3T3 fibroblast cells[J]. Cell Biochem Funct, 2008, 26(5): 548-556.

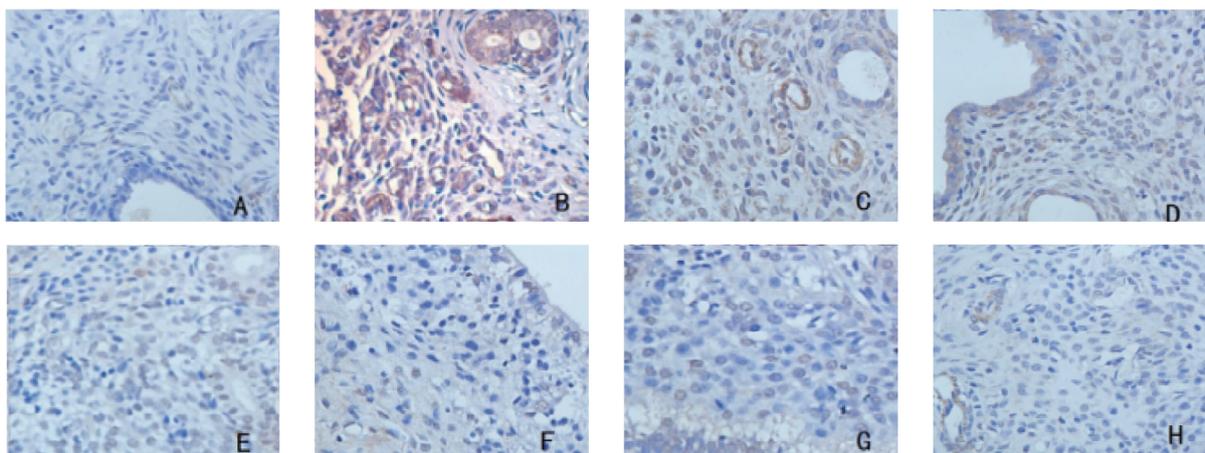
## 道地通管汤对输卵管炎性大鼠TGF-β 1、smad3作用机制的研究

罗志娟 (正文见2205~2208页)



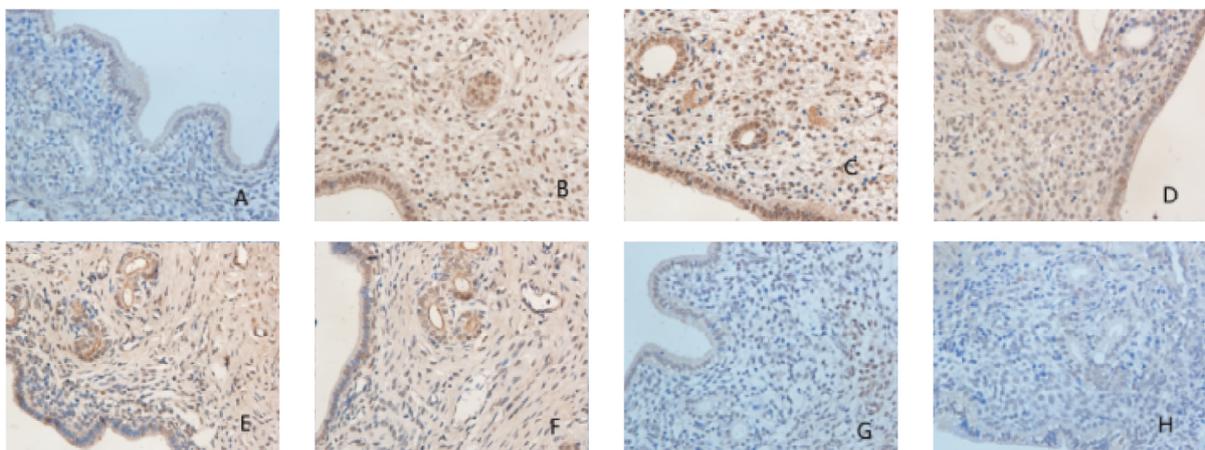
注: A: 正常组 B: 模型组 C: 道低给药15天组 D: 道中给药15天组 E: 道高给药15天组 F: 道低给药30天组 G: 道中给药30天组 H: 道高给药30天组

图1 各组大鼠输卵管病理学改变情况 (HE × 200)



注: A: 正常组 B: 模型组 C: 道低给药15天组 D: 道中给药15天组 E: 道高给药15天组 F: 道低给药30天组 G: 道中给药30天组 H: 道高给药30天组

图2 各组大鼠输卵管TGF-β 1蛋白表达情况 (免疫组化 × 400)



注: A: 正常组 B: 模型组 C: 道低给药15天组 D: 道中给药15天组 E: 道高给药15天组 F: 道低给药30天组 G: 道中给药30天组 H: 道高给药30天组

图3 各组大鼠输卵管smad3 蛋白表达情况 (免疫组化 × 400)