

小白菊内酯及其衍生物 MCL 对子宫内膜异位症通过 NF- κ B 信号通路调控异位子宫内膜间质细胞雌激素合成相关酶的机制研究^Δ

王亚丽*, 翟晓艳, 李娜, 孟宇倩# (石家庄市妇幼保健院药剂科, 石家庄 050000)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)12-1464-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.12.012



摘要 目的:探讨小白菊内酯及其衍生物含笑内酯(MCL,ACT001)对子宫内膜异位症通过核因子 κ B(NF- κ B)信号通路调控异位子宫内膜间质细胞雌激素合成相关酶的机制,以期明确小白菊内酯及MCL在子宫内膜异位症中的治疗作用及其具体机制。方法:构建体外细胞模型。将异位子宫内膜间质细胞分为五组,即对照组(给予0.9%氯化钠溶液的正常细胞)、病理细胞组(给予0.9%氯化钠溶液的病理细胞);小白菊内酯组(给予10 μ mol/L小白菊内酯处理病理细胞24 h)、MCL组(给予10 μ mol/L的ACT001处理病理细胞24 h);小白菊内酯+MCL组(给予10 μ mol/L小白菊内酯和10 μ mol/L ACT001共同处理病理细胞24 h)。对比不同处理组细胞增殖活性、迁移与侵袭状况,采用蛋白质印迹法和聚合酶链反应检测分析NF- κ B通路蛋白和雌激素合成酶类固醇生成急性调节蛋白(STAR)的表达水平。结果:(1)成功构建异位子宫内膜间质细胞系。(2)与病理细胞组比较,小白菊内酯组及MCL组处理对病理细胞活性有抑制作用,可下调病理细胞的迁移和侵袭能力。(3)与小白菊内酯组、MCL组比较,小白菊内酯+MCL组方案对病理细胞增殖的抑制率更高,抑制病理细胞迁移和侵袭能力更强。(4)与病理细胞组比较,小白菊内酯组及MCL组处理可以抑制STAR的表达。(5)与病理细胞组比较,小白菊内酯组及MCL组处理可以抑制NF- κ B的蛋白表达;在小白菊内酯+MCL组会进一步下调NF- κ B的蛋白表达。结论:小白菊内酯及MCL能够通过抑制NF- κ B信号通路并下调STAR的表达,从而降低病理细胞的活性,对子宫内膜异位症有一定的改善作用。

关键词 小白菊内酯; 衍生物; 子宫内膜异位症; 核因子 κ B信号通路; 雌激素合成酶

Mechanism of Parthenolide and Its Derivative MCL in Regulating Estrogen Synthesis-Related Enzymes in Ectopic Endometrial Stromal Cells Through the NF- κ B Signaling Pathway for Endometriosis^Δ

WANG Yali, ZHAI Xiaoyan, LI Na, MENG Yuqian (Dept. of Pharmacy, Shijiazhuang Maternal and Child Health Center, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the mechanism of parthenolide and its derivative micheliolide (MCL, ACT001) in regulating estrogen synthesis-related enzymes in ectopic endometrial stromal cells through the nuclear factor κ B (NF- κ B) signaling pathway for endometriosis, so as to elucidate the effects and specific mechanism of parthenolide and MCL in the treatment of endometriosis. **METHODS:** *In vitro* cell models were constructed. Ectopic endometrial stromal cells were divided into the control group (normal cells treated with 0.9% sodium chloride solution), the pathological cell group (pathological cells treated with 0.9% sodium chloride solution), the parthenolide group (pathological cells treated with 10 μ mol/L parthenolide for 24 h), the MCL group (pathological cells treated with 10 μ mol/L ACT001 for 24 h) and the parthenolide + MCL group (pathological cells treated with 10 μ mol/L parthenolide and 10 μ mol/L ACT001 in combination for 24 h). The cell proliferation activity, migration and invasion conditions were compared across different treatment groups, the Western blotting and polymerase chain reaction (PCR) were used to detect and analyze the expression levels of NF- κ B pathway proteins and steroidogenic acute regulatory protein (STAR). **RESULTS:** (1) The ectopic endometrial stromal cell line was successfully established. (2) Compared with the pathological cell group, the treatments in both the parthenolide group and the MCL group showed inhibiting effects on pathological cell viability, which can downregulate the migration and invasion capabilities of pathological cells. (3) Compared with the parthenolide group or the MCL group alone, the parthenolide + MCL group presented a higher inhibition rate on pathological cell proliferation and stronger suppressive effects on cell migration and invasion. (4) Compared with the pathological cell group, the treatments of the parthenolide group and

^Δ 基金项目:河北省医学科学研究课题计划(No. 20241322)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:wyl19871025@126.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:249027514@qq.com

the MCL group could inhibit the expression of STAR. (5) Compared with the pathological cell group, the treatments of the parthenolide group and the MCL group could inhibit the protein expression of NF- κ B, the inhibitory effect on NF- κ B protein expression was further enhanced in the parthenolide + MCL group. CONCLUSIONS: Parthenolide and MCL can reduce the activity of pathological cells by inhibiting the NF- κ B signaling pathway and downregulating the expression of STAR, which has improvement effects on endometriosis.

KEYWORDS Chamomile lactone; Derivative; Endometriosis; Nuclear factor κ B signaling pathway; Estrogen synthase

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)为常见的妇科疾病,其发病率呈现出逐年升高的趋势,对女性生殖健康以及生活质量造成了严重威胁^[1]。该病的发病机制包含免疫、内分泌和遗传等多个层面,使其在临床治疗上较为困难^[2]。同时,雌激素合成相关酶在子宫内膜生长过程中具有重要作用^[3]。因此,深入探究异位子宫内膜间质细胞中雌激素合成相关酶的调控机制,不仅能够揭示 EMT 的发生机制,还有助于为该病的治疗寻找新的靶点,从某种程度上来说对于改善 EMT 患者的治疗效果和生活质量具有重要意义。

小白菊内酯是从艾菊中提取的,具有多种药理作用,不仅能够抗炎、抗氧化和抗肿瘤,还具有抑制血管平滑肌细胞、破骨细胞表达的作用^[4]。小白菊内酯还能够有效调节肠道菌群和调控肠道免疫。小白菊内酯在多种研究中均表现出显著的抗炎效果,其通过影响前列腺素、白三烯和血小板活化因子等脂质介质,发挥调控炎症过程的作用^[5-6];还能通过抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素(IL),使得炎症反应得到一定程度的降低,从而减轻疼痛程度,在关节炎疾病治疗中发挥重要作用^[7];还能调节 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞等,从而减轻炎症介质的释放能力,进一步减轻组织损伤^[8]。此外,小白菊内酯通过调节自然杀伤细胞、树突状细胞等免疫细胞,进而调控免疫应答的强度,同时降低 IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1 和巨噬细胞炎症蛋白-1 α 等炎症因子的产生,进一步避免过度的免疫反应对组织造成的损伤,有利于改善和缓解肠道炎症性疾病^[9-10]。研究发现,小白菊内酯能够通过影响组蛋白去乙酰化酶 1(HDAC-1)、环氧合酶及诱导型一氧化氮合酶等蛋白表达,减少一氧化氮产生,从而有效缓解炎症反应,还能通过影响丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶等活性,起到调节炎症细胞凋亡过程的作用^[11-12]。研究发现,小白菊内酯可以作为核因子 κ B(NF- κ B)抑制剂减小小鼠内异症病灶^[13]。含笑内酯(MCL)是以小白菊内酯为原料加工合成的具有抗炎及抗肿瘤作用的愈创木烷型倍半萜内酯类化合物,同样具有调节 NF- κ B 通路的作用。然而,目前关于小白菊内酯及其衍生物 MCL 用于 EMT 治疗的相关研究有限,其治疗 EMT 的具体作用机制尚不明确,仍需进一步探究。

NF- κ B 信号通路参与调控炎症、免疫应答以及细胞增殖等多种生物学进程,NF- κ B 信号通路的激活是影响异位子宫内膜间质细胞雌激素合成相关酶表达异常的关键因素^[14]。研究发现,小白菊内酯及其衍生物通过抑制 I κ B 激酶的活性,阻止 I κ B 蛋白的磷酸化和降解,使得 NF- κ B 的核转位受到阻断,从而干扰其与 DNA 的结合,进一步有效缓解炎症性疾病的症状,并且通过抑制 NF- κ B 激活,从而影响 B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白和胱天蛋白酶等表达水平,进一步影响细胞增殖和凋亡等过程^[15-16]。尽管小白菊内酯及其衍生

物 MCL 已经在展现出了潜在的应用价值^[17],但关于其对异位子宫内膜间质细胞雌激素合成关键酶——类固醇生成急性调节蛋白(STAR)的调控作用及其机制的研究仍相对较少。因此,本研究将深入探索小白菊内酯及其衍生物 MCL 如何调控 STAR,以及如何通过 NF- κ B 信号通路发挥作用,旨在揭示小白菊内酯及衍生物 MCL 在 EMT 治疗中的潜在机制,为临床医师提供新的治疗策略。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 动物:SPF 级雌性大鼠,来自南昌大学医学部实验动物中心[动物许可证号:SYXK(赣)2020-0002]。

1.1.2 仪器:SpectraMax M2 型酶标仪(美国 Molecular Devices 公司);TS2R 型倒置显微镜(日本 Nikon 公司);HeracellVIVOS 160i 型二氧化碳培养箱(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);SW-CJ-2FD 型超净工作台(苏州安泰空气技术有限公司);5425 R 型微量台式离心机(德国 Eppendorf 公司);QuantStudio 5 型实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);DYY-6C 型电泳仪电源(北京六一生物科技有限公司);VE-186 型转印电泳槽(上海天能科技有限公司);Transwell[®](3422)小室(美国 Corning 公司)。

1.1.3 药品与试剂:小白菊内酯(纯度 99%;CAS:29552-41-8;南京百慕达生物科技有限公司);ACT001[小白菊内酯衍生物 MCL;纯度>98%;CAS:84692-91-1;研域(上海)化学试剂有限公司];培养基(DMEM)购自上海慧颖生物科技有限公司。NF- κ B 激动剂、NF- κ B 抑制剂、二巯氨基甲酸酐吡咯烷(10 μ mol/L)购自美国 Abcam 公司。羊抗兔二抗(美国 Abcam 公司)。

1.2 造模与异位子宫内膜间质细胞的获取

1.2.1 构建 EMT 大鼠模型:将大鼠于室温(25 $^{\circ}$ C),相对湿度为 45%~65%的环境下普通饲养,12 h 光-暗交替,适应性饲养 1 周后,每日阴道涂片确定大鼠的发情周期,选择有连续 2 个正常动情周期的大鼠 24 只,随机选取 6 只大鼠作为对照组,其余用于构建 EMT 大鼠模型。采用戊巴比妥钠 30 mg/kg 腹腔注射麻醉,仰卧固定,加热垫维持大鼠体温,腹部消毒备皮并暴露腹腔,结扎左侧子宫角并切除,将切除的子宫角置于 0.9%氯化钠溶液中并切除浆膜层,修剪成 5 mm \times 5 mm 碎片,缝合至腹腔内侧,子宫内膜面朝向腹腔,闭合腹腔。术后前 3 d 连续肌内注射庆大霉素 0.1 mL,分笼常规饲养 2 周再次开腹,肉眼可见内膜组织生长且内有液体积聚的透明小囊,则为造模成功。对照组大鼠不进行移植操作,且未接受庆大霉素注射,并于相同时间点肌内注射 0.1 mL 0.9%氯化钠溶液。

1.2.2 分离异位子宫内膜间质细胞:取 1.2.1 造模成功大鼠的内膜组织,将清洗后的内膜组织剪切成均匀的小碎块,将这些碎块浸入含有 I 型胶原酶的温浴中进行 30 min 的酶解,成

功将其分解为内膜细胞,进一步使用滤网滤除未完全分解的组织块,并对滤出的液体进行离心处理(1 000 r/min,离心半径 10 cm,离心 5 min)后得到异位子宫内质细胞。同时,为了提高细胞纯度,需进行相同方法的二次离心处理,最终得到纯净的异位子宫内质细胞。保留部分异位子宫内质细胞进行形态学观察和类型鉴定,并于培养箱中放置其余细胞进行培养传代,以备后续实验使用。对照组大鼠(未建模)的子宫内质细胞也按上述方法处理,获取正常子宫内质细胞,作为对照组细胞。

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养:将“1.2.2”中异位子宫内质细胞采用 DMEM 培养液进行悬浮并对细胞数量进行计数后,将其接种于 DMEM 培养瓶,在一定的细胞培养条件下进行培养。24 h 后,当间质细胞开始贴附于培养瓶底部,进行换液以去除其中的红细胞,进一步持续培养约 7~8 d,待间质细胞铺满整个培养瓶的底部,则可进行传代操作。在传代至第 4~6 代时,开始进行后续的实验操作,即病理细胞。对照组大鼠子宫内质细胞作相同处理,即正常细胞。

1.3.2 分组干预:将子宫内质细胞分为对照组(正常细胞,注射 0.9%氯化钠溶液)、病理细胞组(病理细胞,注射 0.9%氯化钠溶液)、小白菊内酯组(病理细胞,采用 10 $\mu\text{mol/L}$ 小白菊内酯处理 24 h)、MCL 组(病理细胞,采用 10 $\mu\text{mol/L}$ ACT001 处理 24 h)和小白菊内酯+MCL 组(病理细胞,采用 10 $\mu\text{mol/L}$ 小白菊内酯和 10 $\mu\text{mol/L}$ ACT001 共同处理 24 h)。

1.3.3 四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(MTT)法检测细胞增殖活性:调整细胞悬液的浓度为 1×10^4 个细胞/mL,并将细胞接种到 96 孔板中,每孔加入 100 μL 的细胞悬液,且每组设置 4 个重复孔以确保实验结果的可靠性,在培养 24 h 后,进行换液。同时,使用 0.9%氯化钠溶液、小白菊内酯、ACT001 以及小白菊内酯与 ACT001 对病理细胞联合处理,并设置空白对照组,继续进行细胞培养,分别于 24、48 和 72 h 的节点进行换液,并向每孔中加入 MTT 溶液 20 μL ,进一步孵育后吸去培养液,并加入二甲亚砜(DMSO)避光摇晃均匀,使用酶标仪测定各孔在 570 nm 下的吸光度(A)值。细胞生长抑制率 = $(1 - A_{\text{处理组}} / A_{\text{病理细胞组}}) \times 100\%$ 。

1.3.4 Transwell 实验检测细胞侵袭与迁移:(1)细胞迁移实验。将细胞用无胎牛血清(FBS)的 DMEM 培养基重悬并调整细胞浓度为 2×10^5 个/mL。取 100 μL 的细胞悬液接种到 Transwell 上腔室中,并将 500 μL 含有 10%FBS 的 DMEM 培养液添加到 Transwell 下腔室中。在 5%CO₂、37.9 $^{\circ}\text{C}$ 条件下孵育 24 h 后,用棉签擦拭上腔室中的细胞,并用 100%甲醇固定,结晶紫染色 20 min。然后,漂洗细胞并干燥。在倒置显微镜下随机选择 6 个视图观察,并统计细胞迁移数目。(2)细胞侵袭实验。将基质胶预先涂在 Transwell 上腔室中,待其自然干燥后,将各组细胞用无 FBS 的 DMEM 培养基重悬,调整细胞浓度为 2×10^5 个/mL。取 200 μL 的细胞悬液接种到预先涂有基质胶的上腔室中,其余步骤同细胞迁移实验。

1.3.5 蛋白质印迹法检测蛋白表达:使用蛋白质印迹法对 NF- κB 蛋白表达进行检测时,首先加入 SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液(5X),在上样后置于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 下进行备用,在电泳、转 PVDF 膜后,给予一抗 NF- κB (1:5 000,ab32536)、羊抗兔二抗

(1:10 000),进行孵育。GAPDH 作为内参,并通过软件对印迹进行分析。

1.3.6 实时荧光定量 PCR(qPCR)检测 NF- κB 与 STAR mRNA 表达:收集对照组、病理细胞组、小白菊内酯组、MCL 组及小白菊内酯+MCL 组细胞,于相应处理后 24 h,使用 TRIzol 试剂提取细胞总 RNA。按照反转录试剂盒说明书将 RNA 逆转录为 cDNA。使用 SYBR Green 荧光染料法在 QuantStudio 5 型实时荧光定量 PCR 仪上进行扩增反应。GAPDH 作为内参,反转录 PCR 使用的 NF- κB 、STAR 和 GAPDH 引物见表 1。采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算目的基因 mRNA 的相对表达量。

表 1 Real-time PCR 引物以及引物序列

引物	引物方向 Primer direction (5'→3')	引物序列
NF- κB	上游引物 Forward primer	5'-GGAGAAGTGTCCAGGAAGTT-3'
	下游引物 Reverse primer	5'-GTCCACTCTGCTGAAAAAC-3'
STAR	上游引物 Forward primer	5'-CTGACGAGAAGCGTCTATCAG-3'
	下游引物 Reverse primer	5'-AGTTTGGTCTAGAGGGACTTCCA-3'
GAPDH	上游引物 Forward primer	5'-AAAGGGTCATCATCTCCGCC-3'
	下游引物 Reverse primer	5'-AGTGATGCCATGGACTGTGC-3'

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。满足正态分布且方差齐性采用 Student's *t* 检验,多组间比较采用 ANOVA 方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MCL 对 EMT 的作用

与病理细胞组比较,小白菊内酯组与 MCL 组的细胞吸光度(A 值)均显著降低,且细胞生长抑制率呈现时间依赖性升高,见图 1、表 2。小白菊内酯+MCL 组的细胞生长抑制率高于任一单药组,见图 1、表 2。结晶紫染色结果显示,病理细胞组的细胞数量明显多于对照组;与病理细胞组比较,小白菊内酯组与 MCL 组的细胞数量均有所减少,见图 2。在细胞迁移与侵袭实验中,病理细胞组培养 24 h 后的迁移细胞数与侵袭细胞数均显著高于对照组;与病理细胞组比较,小白菊内酯组、MCL 组及小白菊内酯+MCL 组的迁移与侵袭细胞数均降低,小白菊内酯+MCL 组的降低程度最为显著,低于各单药组,见图 3—4。

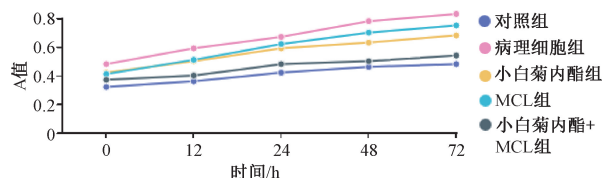
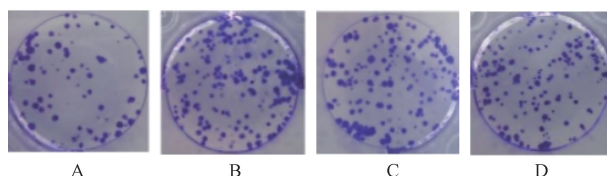


图 1 各组细胞 A 值比较



A. 对照组;B. 病理细胞组;C. 小白菊内酯组;D. MCL 组。

图 2 各组细胞克隆形成(结晶紫染色)

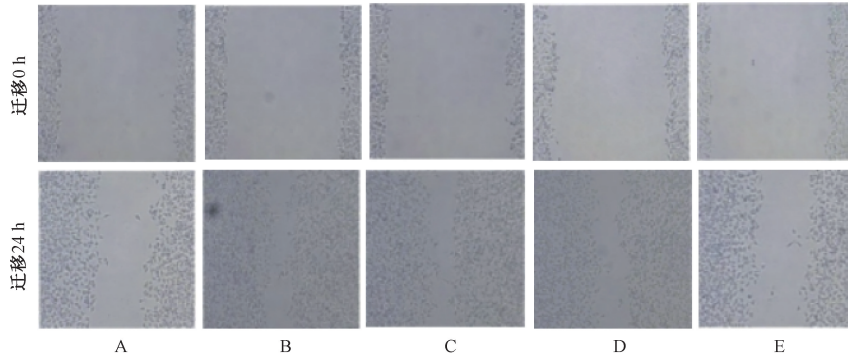
2.2 MCL 对雌激素合成酶 STAR 的作用

与对照组比较,病理细胞组 STAR mRNA 和蛋白的表达明

表 2 小白菊内酯、MCL 处理 24 h、48 h 和 72 h 对细胞增殖活性的抑制作用 ($\bar{x}\pm s$)

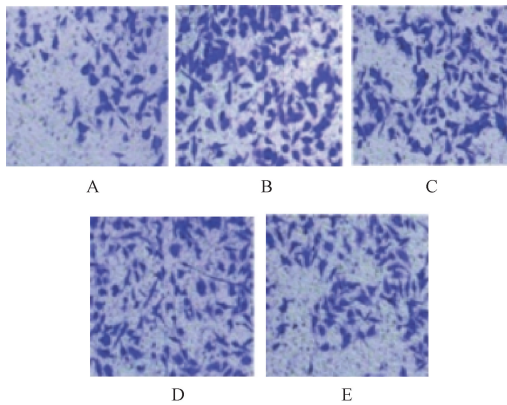
组别	24 h		48 h		72 h	
	$A_{570\text{ nm}}(\bar{x}\pm s)$	细胞生长抑制率/%	$A_{570\text{ nm}}(\bar{x}\pm s)$	细胞生长抑制率/%	$A_{570\text{ nm}}(\bar{x}\pm s)$	细胞生长抑制率/%
病理细胞组	0.68±0.04	0	1.10±0.11	0	2.36±0.13	0
小白菊内酯组	0.47±0.02*	30.85	0.74±0.13*	33.33	1.52±0.10*	35.53
MCL 组	0.45±0.02*	34.36	0.71±0.13*	36.14	1.40±0.09*	40.86
小白菊内酯+MCL 组	0.35±0.02*	49.42	0.53±0.03*	51.63	0.89±0.07*	62.23

注:与病理细胞组比较,* $P<0.05$ 。



A. 对照组;B. 病理细胞组;C. 小白菊内酯组;D. MCL 组;E. 小白菊内酯+MCL 组。

图 3 各组细胞迁移 0 h 和 24 h 对比



A. 对照组;B. 病理细胞组;C. 小白菊内酯组;D. MCL 组;E. 小白菊内酯+MCL 组。

图 4 各组细胞侵袭结果对比

显上调;与病理细胞组比较,小白菊内酯组、MCL 组对 STAR mRNA 和蛋白的表达均有抑制作用,见图 5—6。

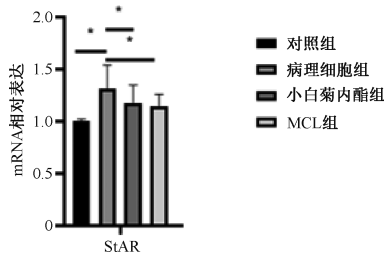
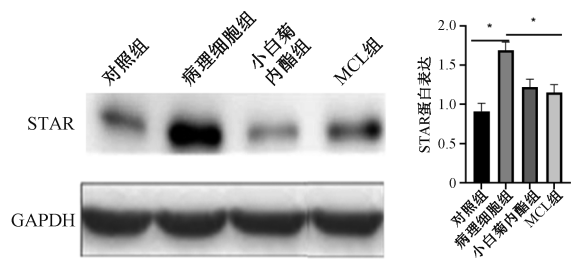


图 5 各组 STAR mRNA 表达量对比

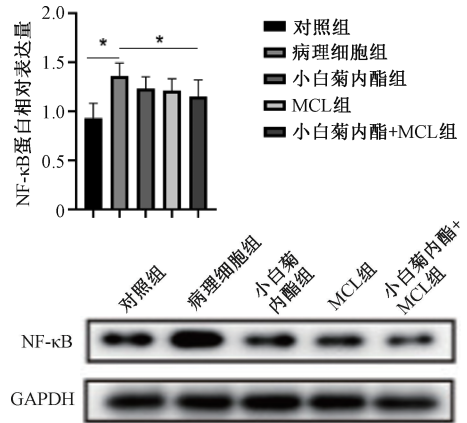
2.3 NF- κ B 对 EMT 的影响

与对照组比较,病理细胞组中 NF- κ B 蛋白的表达量升高;与病理细胞组比较,小白菊内酯组和 MCL 组方案对 NF- κ B 蛋白表达量均有降低效果;与小白菊内酯组、MCL 组比较,小白菊内酯+MCL 组方案可以进一步降低 NF- κ B 蛋白表达量,见图 7。



“*”表示 $P<0.05$ 。

图 6 各组 STAR 蛋白印迹图



“*”表示 $P<0.05$ 。

图 7 各组 NF- κ B 蛋白印迹图

3 讨论

EMT 是雌激素依赖性的常见妇科疾病,常引起盆腔疼痛、痛经和不孕^[18-19]。EMT 虽为良性疾病,却有着恶性疾病的行为学特征,如侵袭、血管生成和远处转移^[20]。药物治疗是 EMT 的重要治疗方法,目前的药物治疗方法虽然有较好的疗效,但停药后疾病易复发,因而有必要探索 EMT 新的治疗

药物^[21]。Li 等^[22]的研究发现,小白菊内酯可以通过抑制 NF- κ B 信号通路达到抗肿瘤的效果。Bahrami 等^[23]的研究发现,小白菊内酯能够通过 NF- κ B 信号通路抑制气道上皮细胞炎症因子 IL-8 的分泌水平。NF- κ B 信号通路参与了 EMT 病灶的早期发展,已被证实在 EMT 中持续激活^[24]。故本研究探究了小白菊内酯及衍生物 MCL 通过 NF- κ B 信号通路对 EMT 病理细胞的影响,深入研究小白菊内酯及其衍生物对 EMT 的影响效果。

本研究通过细胞增殖实验观察了小白菊内酯及衍生物 MCL 处理后各组病理细胞的增殖能力,结果显示,小白菊内酯、MCL 对细胞增殖活性均有抑制作用,且小白菊内酯和 MCL 联合应用较单独应用的效果更好;除细胞增殖方面外,小白菊内酯、MCL 对病理细胞的存活、细胞迁移均有抑制作用,因此,推测小白菊内酯及衍生物能够对 EMT 起到一定的治疗效果。分析原因,小白菊内酯和 MCL 通过下调周期蛋白 D1、Cyclin B1 和周期蛋白依赖性激酶 CDK4/6,同时上调周期蛋白抑制剂 p27,使细胞周期停滞^[25]。NF- κ B 是抗凋亡基因的转录调控因子,小白菊内酯一方面通过抑制 I κ B 激酶 β 或直接修饰 NF- κ B 的 p65 亚基,阻断其核转位,促进细胞凋亡^[26];另一方面阻止信号转导与转录激活因子 3 的磷酸化,使得一系列促进增殖和抑制凋亡的下游靶基因的表达减少,进一步抑制细胞增殖并促进凋亡^[27];小白菊内酯和 MCL 可能靶向不同通路,联合应用可阻断促生存信号的冗余途径。同时,小白菊内酯能够抑制 NF- κ B 信号通路的效果得到了验证,但小白菊内酯和 MCL 抑制病理细胞增殖、迁移和侵袭能力的具体路径还需要进一步探究。

Peng 等^[28]研究发现,EMT 的发生、发展与雌激素密切相关,是一种雌激素依赖性疾病。除了卵巢能合成雌激素外,在子宫内膜异位病灶中也能合成雌激素,因此,局部雌激素的合成可能是 EMT 发生的始动因素^[29]。本研究进一步探讨小白菊内酯及衍生物对雌激素合成酶 STAR 的作用,结果显示,小白菊内酯、MCL 可以抑制雌激素合成酶 STAR 的表达。MCL 通过抑制 MAPK/ERK 信号通路,降低 CREB 的磷酸化,从而减少 STAR 的转录;同时,小白菊内酯可能通过抑制组蛋白去乙酰化酶,改变染色质结构,使 STAR 基因启动子区不易被转录因子结合^[30],导致不能从头合成雌激素,这对 EMT 的病理生理过程十分重要,可进一步抑制 EMT 的发展。

目前,关于 EMT 的发病机制尚未完全阐明^[31]。本研究结果显示,随着 NF- κ B 蛋白表达量的降低,EMT 病理细胞的增殖、迁移和侵袭活性均有降低。其原因可能是子宫内膜的生物学特性是 EMT 发生的决定因素,信号通路是指通过细胞膜将分子信号传递到细胞内发挥相应作用的一系列酶促反应途径,NF- κ B 作为多条信号转录途径的交汇点,活化后可促进 IL、TNF- α 表达^[32-33]。研究认为,NF- κ B 参与了基质金属蛋白酶的转录调控,进而影响了 EMT 发展^[34-35]。

综上所述,小白菊内酯及其衍生物 MCL 可以抑制 NF- κ B 信号通路,对子宫内膜间质细胞雌激素合成酶 STAR 进行调控,进而抑制子宫内膜异位病理细胞,对 EMT 有一定的治疗作用。然而,本研究仍存在一些局限性:首先,本研究仅在细胞层面进行探究,尚未对动物模型进行观察;其次,为聚焦核心机

制,本研究初步探讨了单药对 STAR 酶的影响,而未检测联合用药方案对 STAR 的作用,这将是后续研究的重要方向。同时,对 EMT 的药物治疗仍然需要继续探究。

参考文献

- [1] BONAVINA G, TAYLOR H S. Endometriosis-associated infertility: from pathophysiology to tailored treatment [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1020827.
- [2] SAUNDERS P T K, HORNE A W. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects [J]. *Cell*, 2021, 184(11): 2807-2824.
- [3] SALLISS M E, FARLAND L V, MAHNERT N D, et al. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain [J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 28(1): 92-131.
- [4] LIU J, LIU Y, LI J, et al. Effects of parthenolide on amino acid metabolism and oxidative stress in lung adenocarcinoma based on quantitative proteomic analysis, targeted amino acid metabolomics, network pharmacology, and experimental validation [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1642866.
- [5] CHEN R, WANG M, QI Q, et al. Sequential anti-inflammatory and osteogenic effects of a dual drug delivery scaffold loaded with parthenolide and naringin in periodontitis [J]. *J Periodontal Implant Sci*, 2023, 53(1): 20-37.
- [6] SHAIK R A. Parthenolide alleviates indomethacin-induced gastric ulcer in rats via antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic activities [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(10): 7683-7695.
- [7] ZHU S, SUN P, BENNETT S, et al. The therapeutic effect and mechanism of parthenolide in skeletal disease, cancers, and cytokine storm [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1111218.
- [8] ZHANG Z, ZHANG K, ZHANG M, et al. Parthenolide Suppresses T Helper 17 and Alleviates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 856694.
- [9] LIU Y J, TANG B, WANG F C, et al. Parthenolide ameliorates colon inflammation through regulating Treg/Th17 balance in a gut microbiota-dependent manner [J]. *Theranostics*, 2020, 10(12): 5225-5241.
- [10] 郭宁珂, 余汉, 谭磊, 等. 小白菊内酯对脓毒症大鼠肠屏障功能的保护作用 [J]. *陆军军医大学学报*, 2022, 44(20): 2068-2074.
- [11] BARAKAT M, SYED N K, HASEN E, et al. The effect of natural products on inflammatory cytokines production and secretion [J]. *Phytomedicine Plus*, 2023, 3(4): 100488.
- [12] OBULKASIM H, AJI G, ABUDOULA A, et al. Parthenolide induces gallbladder cancer cell apoptosis via MAPK signalling [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2024, 86(4): 1956-1966.
- [13] LIU Y, WANG J, ZHANG X. An update on the multifaceted role of NF-kappa B in endometriosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(11): 4400-4413.
- [14] QI Q, LIU X, ZHANG Q, et al. Platelets induce increased estrogen production through NF- κ B and TGF- β_1 signaling pathways in endometriotic stromal cells [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1281.
- [15] LIU M, YANG Y, LIU D, et al. Parthenolide increases the sensitivity of gastric cancer cells to chemotherapy [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(6): 908-916.

(下转第 1472 页)