姜黄素对子宫内膜异位症模型大鼠的影响及机制Δ

秦翠梅[1*]，刘心怡[1]，丁晓兰[1]，郭会领[2]，陈品英[2]，刘　姣[3]，程　杰[2#]（1.滨州市中医医院妇科，山东 滨州　256601；2.河北省中医院药学部，石家庄　050011；3.河北中医药大学中药药理教研室，石家庄　050200）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）22-2744-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.22.07

摘　要　目的　基于Notch1信号通路探讨姜黄素对子宫内膜异位症（EMS）模型大鼠的影响及机制。**方法**　在动情周期趋于一致的雌性SD大鼠腹壁上种植自体子宫内膜，构建EMS模型，并将其随机分为模型组，姜黄素低、中、高剂量组（60、120、240 mg/kg）和Notch1抑制剂DAPT组（7 mg/kg），另设假手术组，每组10只。各组大鼠灌胃或尾静脉注射相应药物，给药4周后，分别通过超声仪和肉眼观察、测量子宫内膜异位病灶并计算体积；观察病灶组织病理形态；检测大鼠腹腔液中白细胞介素1β（IL-1β）、IL-6和肿瘤坏死因子α（TNF-α）含量，以及子宫内膜异位病灶中Notch1、基质金属蛋白酶9（MMP-9）和血管内皮生长因子（VEGF）mRNA和蛋白表达水平。**结果**　与模型组比较，姜黄素低、中、高剂量组和DAPT组大鼠子宫内膜异位病灶的体积均显著减小（$P<0.05$），柱状上皮萎缩或消失，囊泡消失；腹腔液中IL-1β、IL-6和TNF-α（姜黄素低剂量组除外）水平以及子宫内膜异位病灶中Notch1、MMP-9和VEGF mRNA（姜黄素低剂量组MMP-9、VEGF除外）及蛋白（姜黄素低剂量组MMP-9除外）表达水平均显著降低（$P<0.05$），其中姜黄素高剂量组和DAPT组大部分指标优于姜黄素低、中剂量组。**结论**　姜黄素对EMS具有改善作用，其作用机制可能与抑制Notch1信号通路、减轻局部炎症反应、抑制异位内膜的侵袭和血管生成有关。

关键词　子宫内膜异位症；姜黄素；Notch1信号通路

Impact and mechanism of curcumin on endometriosis model rats

QIN Cuimei[1], LIU Xinyi[1], DING Xiaolan[1], GUO Huiling[2], CHEN Pinying[2], LIU Jiao[3], CHENG Jie[2]（1. Dept. of Gynecology, Binzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shandong Binzhou 256601, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China; 3. Dept. of Chinese Medicine Pharmacology, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the impact and mechanism of curcumin on endometriosis (EMS) model rats based on Notch1 signaling pathway. **METHODS** Female SD rats with synchronized estrous cycles were implanted with autologous endometrium on the abdominal wall to construct EMS model. EMS rats were randomly divided into model group, low-, medium- and high-dose groups of curcumin (60, 120, 240 mg/kg), and Notch 1 inhibitor DAPT group (7 mg/kg). The sham surgery group was also established, with 10 rats in each group. Rats in each group received intragastric administration or injection via caudal veins with the corresponding drugs for 4 weeks. Endometriotic lesions were observed and measured using ultrasound and visual inspection, and their volumes were calculated. Histopathological morphology of the lesion tissues was observed. The levels of interleukin-1β (IL-1β), IL-6, and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in the abdominal cavity fluid, as well as the mRNA and protein expression levels of Notch1, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the endometriotic lesions were measured. **RESULTS** Compared with the model group, the volume of endometriotic lesions in the low-, medium- and high-dose groups of curcumin and the DAPT group was significantly decreased ($P<0.05$); atrophy or disappearance of columnar epithelium, cyst disappearance; the levels of IL-1β, IL-6, and TNF-α (except for the low-dose curcumin group) in the abdominal cavity fluid, as well as the mRNA (except for MMP-9 and VEGF in the low-dose curcumin group) and protein (except for MMP-9 in the low-dose curcumin group) expression levels of Notch1, MMP-9, and VEGF in the endometriotic lesions were significantly decreased ($P<0.05$). The curcumin high-dose group and DAPT group showed superior results in most indicators compared to the curcumin low- and medium-dose groups. **CONCLUSIONS** Curcumin has an improving effect on EMS, and its mechanism may be related to inhibiting Notch1 signaling pathway, reducting local inflammatory responses, and inhibiting ectopic endometrial invasion and angiogenesis.

KEYWORDS　endometriosis; curcumin; Notch1 signaling pathway

Δ **基金项目** 河北省自然科学基金项目（No.H2020423222）；山东省中医药科技项目（No.2021M048）；河北省中医药管理局科研计划项目（No.2022066）

＊ **第一作者** 副主任医师，硕士。研究方向：妇科基础及临床。E-mail：qcm1226@163.com

通信作者 教授，硕士生导师。研究方向：中药药效物质。E-mail：323240022@qq.com

子宫内膜异位症（endometriosis，EMS）是育龄期女性的常见疾病，在世界范围内的发病率为10%～15%[1]。该病是指子宫内膜组织在宫腔与肌层以外的脏器或位置生长，异位病灶有类似于肿瘤迁移、侵袭、种植和血管新生的特性。现代研究发现，Notch1信号通路能够受到雌激素受体活性的调节，进而影响细胞的增殖、凋亡和迁移，该信号通路的异常与恶性肿瘤的发生和发展关系密切[2]。EMS是与雌激素密切相关的疾病，且病理过程与肿瘤相似，也被证实受到Notch1信号通路的调控即Notch1的异常激活可能促进了异位内膜的迁移及侵袭[3]。

姜黄素是从姜科植物姜黄、莪术、芥末、咖喱、郁金等根茎中提取的一种天然多酚类化合物，具有显著的抗肿瘤作用，其抗肿瘤机制可能与抑制Notch1蛋白活性有关[4]。现代研究发现，姜黄素能够有效抑制异位子宫内膜间质细胞的增殖、迁移和侵袭，但其机制尚不明确[5]。本研究拟通过建立EMS大鼠模型，探究姜黄素对EMS的干预效果以及对Notch1信号通路相关蛋白表达的影响，以期为揭示姜黄素治疗EMS的机制提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括：Mylab Five型小动物超声仪（意大利Esaote公司），VME2型小动物专用吸入麻醉机（美国Matrx公司），1658001小型垂直电泳槽、Gel-Doc 2000型凝胶成像仪（美国Bio-Rad公司），StepOnePlus Real-Time型聚合酶链式反应（PCR）（美国Thermo Fisher Scientific公司），DM500型显微镜（德国Leica公司）。

1.2 主要药品与试剂

姜黄素原料药（批号C400222，纯度≥98%）购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司；雌二醇片（批号340436，规格2 mg/片）购自比利时Solvay S.A.公司；Notch1抑制剂（3，5-二氟苯乙酰基）-L-丙氨酰基-L-2-苯基甘氨酸叔丁酯（DAPT）（批号HY-12860，纯度≥99.8%）购自美国MCE公司；兔源Notch1、金属基质蛋白酶9（matrix metalloproteinase-9，MMP-9）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）单克隆抗体（批号分别为GR317746-27、ab760003、ab32152、ab9485）均购自美国Abcam公司；抗兔IgG二抗（批号20000798）购自美国Proteintech公司；白细胞介素1β（interleukin-1β，IL-1β）、IL-6、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）酶联免疫吸附测定（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒（批号分别为C09PDB、C12PDB、C06PZB）均购自北京北方生物技术研究所；异氟烷（批号217181101）购自深圳瑞沃德生命科技有限公司；核糖核酸（RNA）提取试剂盒和SYBR Green qPCR预混试剂盒（批号分别为AG21102、AG11701）均购自湖南艾科瑞生物工程有限公司；反转录试剂盒（批号130516）购自莫纳（苏州）生物科技有限公司。

1.3 动物

健康性成熟的SD大鼠，雌性，SPF级，体重180～220 g，购自河北伊维沃生物科技有限公司，动物生产许可证号为SCXK（冀）2020-002。大鼠饲养于河北中医药大学中药药理实验室，实验动物使用许可证号为SYXK（冀）2022-010。大鼠饲养环境为恒温、恒湿，12 h/12 h昼夜交替；大鼠喂饲灭菌标准大鼠饲料和去离子水，自由取食和饮水。本研究动物实验经河北省中医院医学伦理委员会审核批准，伦理审查批准号为HBZY2023-YS-223-01。

2 方法

2.1 模型制备

取60只性成熟的SD雌性大鼠，按0.1 mg/kg灌胃雌二醇（使用时以1%的羧甲基纤维素钠溶液溶解，配制成0.01 mg/mL溶液，下同），给药体积为10 mL/kg，每日1次，连续3 d，使大鼠动情周期趋于一致。采用自体子宫内膜移植法制备EMS模型：大鼠术前24 h禁食，以小动物专用吸入麻醉机麻醉，备皮后开腹，将左侧子宫用手术线进行结扎，截取中间部分组织；将所取子宫组织纵向剖开，修剪为5 mm×5 mm的组织片，用手术线钉于腹壁上，逐层缝合腹部[6]。另取10只性成熟的SD雌性大鼠行假手术，仅结扎和截取子宫组织，不进行异位种植。术后为预防感染，每只大鼠每日腹腔注射硫酸庆大霉素0.4万单位，给药体积为10 mL/kg，连续3 d。为促进子宫组织块的植入，大鼠术后第2天开始灌胃雌二醇0.1 mg/kg，每隔3 d给药1次，连续5次；假手术大鼠灌胃等体积去离子水。末次灌胃雌二醇后的第3天，麻醉大鼠，超声仪示各组大鼠腹壁下方可见EMS病灶——呈囊状的灰黑色低回声区。以小动物超声分析软件测量并计算子宫内膜异位病灶体积，体积≥50 mm^3者为EMS造模成功大鼠[6]，可用于后续实验。

2.2 分组与给药

将造模成功的大鼠随机分为模型组、姜黄素低剂量组（60 mg/kg）、姜黄素中剂量组（120 mg/kg）、姜黄素高剂量组（240 mg/kg）以及DAPT组（7 mg/kg），每组10只；另取10只假手术大鼠作为假手术组。姜黄素的给药剂

量参考既往文献[7]确定，溶剂为0.5%的羧甲基纤维素钠溶液。各姜黄素组小鼠均灌胃给药，每日1次，给药4周，给药体积为10 mL/kg。DAPT组大鼠尾静脉注射DAPT 7 mg/kg（DAPT先用10%的二甲基亚砜溶解，再用生理盐水稀释至所需溶度），分别于分组后的第3、7、10、14、17、21、24、28天给药[8-9]。假手术组和模型组大鼠每日灌胃去离子水，给药体积为10 mL/kg。

2.3 子宫内膜异位病灶观察

末次给药后，以小动物专用吸入麻醉机将大鼠麻醉，用超声仪观察各组大鼠子宫内膜异位病灶，并测算子宫内膜异位病灶体积。检测后将大鼠开腹，肉眼观察位于腹壁上的子宫内膜异位病灶的色泽、形态及周围新生血管情况，用卡尺测量子宫内膜异位组织的长径、宽径，按照下列公式计算异位病灶体积：异位病灶体积（mm^3）$=0.52\times A\times B^2$（A为长径，B为宽径）。剪取完整异位病灶，备用。

2.4 子宫内膜异位病灶组织病理形态学观察

各组取5只大鼠的子宫内膜异位病灶，石蜡包埋，切片，以苏木精-伊红（hematoxylin-eosin，HE）染色，用显微镜观察其病理形态学变化。

2.5 腹腔液中IL-1β、IL-6和TNF-α水平检测

取各组大鼠的腹腔液，离心，取上清液，按照ELISA试剂盒说明书操作，分别检测其中IL-1β、IL-6和TNF-α的水平。

2.6 子宫内膜异位病灶中Notch1、MMP-9和VEGF mRNA表达检测

各组取3只大鼠的部分子宫内膜异位病灶组织，提取、纯化总RNA，并反转录合成cDNA。在反应体系中加入cDNA 8 μL，SYBR Green PCR Master Mix 20 μL，正、反向引物各0.8 μL，最后用无核酸酶水加至40 μL，按下述条件进行扩增：96 ℃预变性5 min；93 ℃变性30 s，58 ℃退火30 s，共35个循环；全部循环结束后在74 ℃延伸5 min。以GAPDH为内参，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算Notch1、MMP-9和VEGF mRNA表达水平。引物由生工生物工程（上海）股份有限公司合成，序列和扩增产物长度见表1。

表1 引物序列和扩增产物长度

基因	引物序列（5′→3′）	扩增产物长度/bp
Notch1	正向：TGCCGAGTGTGAGTGGGATGG	123
	反向：AAGTGGAAGGAGTTGTTGCGTAGC	
MMP-9	正向：AAAGGTCGCTCGGATGGTAT	136
	反向：TCGACTCCAGTAGACAATCCTT	
VEGF	正向：CACGACAGAAGGGGAGCAGAAAG	150
	反向：GGCACACAGGACGGCTTGAAG	
GAPDH	正向：AGTGCCAGCCTCGTCTCATA	77
	反向：GGTAACCAGGCGTCCGATAC	

2.7 子宫内膜异位病灶中Notch1、MMP-9和VEGF蛋白表达检测

各组取3只大鼠的部分子宫内膜异位病灶组织，经裂解、匀浆后，提取蛋白；蛋白定量后，煮沸5 min使其变性，经电泳分离、转膜后，用5%牛血清白蛋白室温封闭2 h，分别加入Notch1、MMP-9、VEGF和GAPDH抗体（稀释比例均为1∶1 000），4 ℃孵育过夜；再加入相应二抗（稀释比例为1∶10 000），室温孵育1 h。采用化学发光法进行检测，并用Image J软件对目的蛋白条带进行分析，以目的蛋白与内参蛋白（GAPDH）的灰度值比值代表目的蛋白的表达水平。

2.8 统计学方法

使用SPSS 26.0软件进行统计分析。数据以$\bar{x}\pm s$表示，满足正态分布和方差齐者，采用单因素方差分析进行多组间比较，采用LSD-t检验进行多组间两两比较；不满足正态分布者，采用多个独立样本的非参数秩和检验。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 姜黄素对子宫内膜异位病灶外观和体积的影响

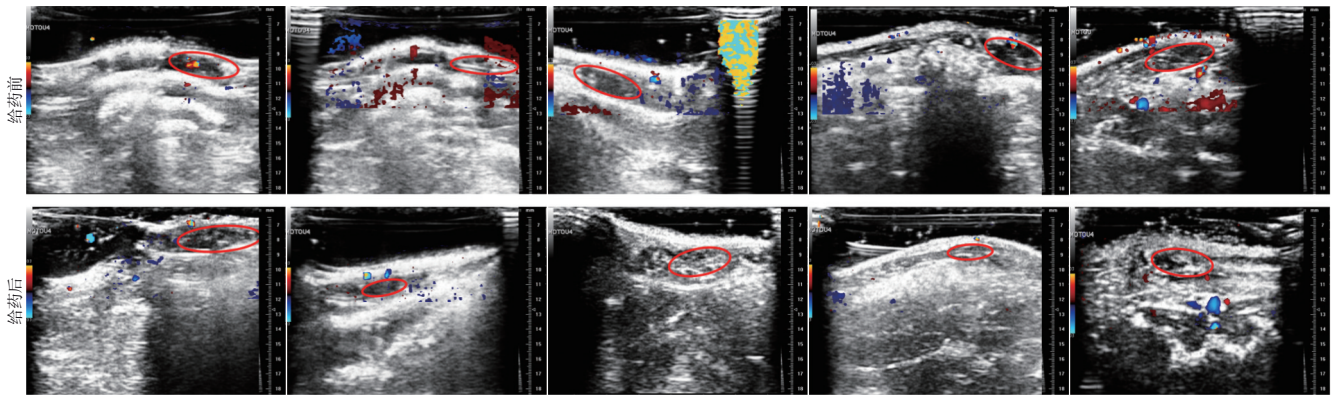
给药前，超声仪测得各组大鼠子宫内膜异位病灶的体积相近，差异无统计学意义（$P>0.05$），异位病灶周围均可见丰富血流。给药后，与模型组比较，超声仪和直尺测得的姜黄素低、中、高剂量组和DAPT组大鼠子宫内膜异位病灶的体积均显著减小（$P<0.05$），异位病灶周围的血流亦均明显减少。与姜黄素低剂量组比较，姜黄素中、高剂量组和DAPT组大鼠子宫内膜异位病灶体积均显著减小（$P<0.05$）。结果见图1和表2。

3.2 姜黄素对子宫内膜异位病灶组织病理形态的影响

假手术组大鼠子宫内膜组织可见整齐排列的柱状上皮细胞，固有层中有腺体和血管分布。模型组大鼠子宫内膜异位病灶呈囊泡状，柱状上皮细胞与假手术组大鼠子宫内膜上皮细胞相似，囊内可见液体积聚。与模型组比较，姜黄素低剂量组大鼠子宫内膜组织可见萎缩的柱状上皮，囊内积液消失；姜黄素中、高剂量组和DAPT组大鼠子宫内膜组织中柱状上皮消失，囊内有结缔组织生长。结果见图2。

3.3 姜黄素对腹腔液中IL-1β、IL-6和TNF-α水平的影响

与假手术组比较，模型组大鼠腹腔液中IL-1β、IL-6和TNF-α水平均显著升高（$P<0.05$）。与模型组比较，姜黄素低、中、高剂量组和DAPT组大鼠腹腔液中IL-1β、IL-6和TNF-α（姜黄素低剂量组除外）水平均显著降低（$P<0.05$）。与姜黄素低剂量组比较，姜黄素中、高剂量组和DAPT组大鼠腹腔液中IL-6水平均显著降低（$P<0.05$）。结果见表3。



A. 模型组　B. 姜黄素低剂量组　C. 姜黄素中剂量组　D. 姜黄素高剂量组　E. DAPT 组

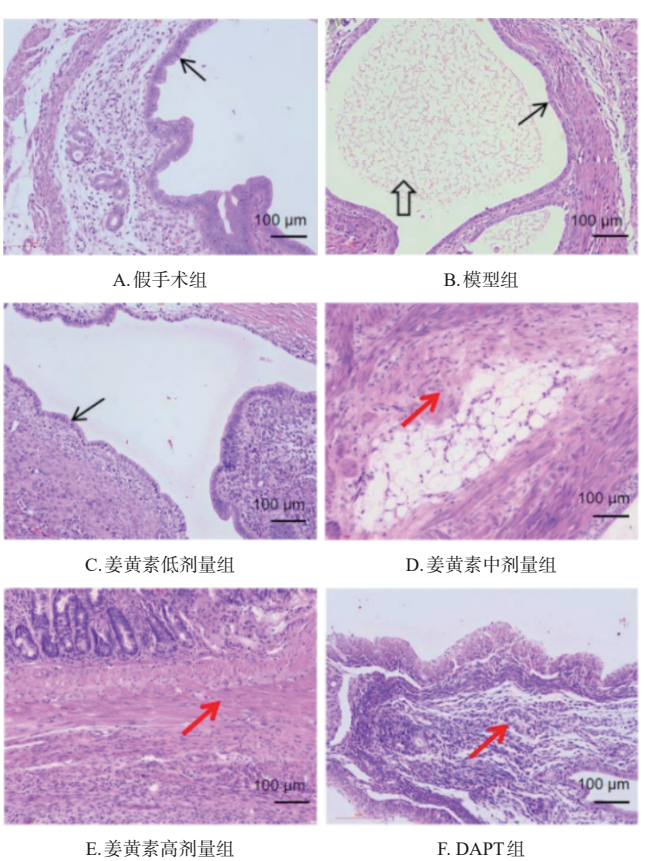
红圈：异位病灶。

图 1　各组大鼠给药前后子宫内膜异位病灶的 B 超图

表 2　各组大鼠子宫内膜异位病灶体积比较（$\bar{x}\pm s$，$n=10$，mm^3）

组别	超声仪测算体积		直尺测量计算体积
	给药前	给药后	
模型组	55.5±4.7	72.8±16.6	68.9±16.4
姜黄素低剂量组	55.6±4.3	49.9±14.2[a]	44.6±19.0[a]
姜黄素中剂量组	53.6±4.0	35.7±9.8[ab]	28.7±12.4[ab]
姜黄素高剂量组	53.8±3.8	28.7±11.1[ab]	20.4±12.9[ab]
DAPT 组	53.6±3.4	26.3±11.2[ab]	20.1±13.6[ab]

a：与模型组比较，$P<0.05$；b：与姜黄素低剂量组比较，$P<0.05$。



A. 假手术组　B. 模型组

C. 姜黄素低剂量组　D. 姜黄素中剂量组

E. 姜黄素高剂量组　F. DAPT 组

→：柱状上皮；⇧：液体积聚；↗：结缔组织。

图 2　各组大鼠子宫内膜异位病灶组织病理形态显微镜图（HE 染色）

表 3　各组大鼠腹腔液中 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=10$，μg/L）

组别	IL-1β	IL-6	TNF-α
假手术组	104.9±16.9	92.3±11.3	1.03±0.14
模型组	137.2±16.1[a]	112.5±8.2[a]	1.38±0.23[a]
姜黄素低剂量组	127.3±17.6[b]	104.4±9.4[b]	1.29±0.27
姜黄素中剂量组	122.6±16.3[b]	100.8±8.2[bc]	1.24±0.17[b]
姜黄素高剂量组	119.1±14.4[b]	93.3±8.1[bc]	1.17±0.18[b]
DAPT 组	116.1±15.9[b]	92.5±11.3[bc]	1.14±0.15[b]

a：与假手术组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$；c：与姜黄素低剂量组比较，$P<0.05$。

3.4　姜黄素对子宫内膜异位病灶中 Notch1、MMP-9 和 VEGF mRNA 表达的影响

与假手术组比较，模型组大鼠子宫内膜异位病灶中 Notch1、MMP-9 和 VEGF mRNA 表达水平均显著升高（$P<0.05$）。与模型组比较，姜黄素低、中、高剂量组和 DAPT 组大鼠子宫内膜异位病灶中 Notch1、MMP-9（姜黄素低剂量组除外）和 VEGF（姜黄素低剂量组除外）mRNA 表达水平均显著降低（$P<0.05$）。与姜黄素低剂量组比较，姜黄素中、高剂量组和 DAPT 组大鼠子宫内膜异位病灶中 Notch1、MMP-9 和 VEGF mRNA 表达水平均显著降低（$P<0.05$）。与姜黄素中剂量组比较，姜黄素高剂量组和 DAPT 组大鼠子宫内膜异位病灶中 MMP-9 mRNA 表达水平均显著降低（$P<0.05$）。结果见表 4。

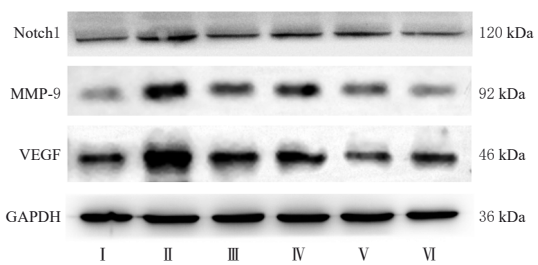
表 4　各组大鼠子宫内膜异位病灶中 Notch1、VEGF 和 MMP-9 mRNA 表达水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

组别	Notch1	MMP-9	VEGF
假手术组	0.99±0.08	0.98±0.07	1.05±0.11
模型组	3.27±0.41[a]	3.82±0.52[a]	2.88±0.29[a]
姜黄素低剂量组	2.82±0.12[b]	3.63±0.11	2.48±0.38
姜黄素中剂量组	2.25±0.29[bc]	2.93±0.18[bc]	1.92±0.35[bc]
姜黄素高剂量组	1.96±0.22[bc]	2.17±0.30[bcd]	1.28±0.14[bc]
DAPT 组	1.74±0.15[bc]	1.68±0.28[bcd]	1.37±0.19[bc]

a：与假手术组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$；c：与姜黄素低剂量组比较，$P<0.05$；d：与姜黄素中剂量组比较，$P<0.05$。

3.5 姜黄素对子宫内膜异位病灶中Notch1、MMP-9和VEGF蛋白表达的影响

与假手术组比较，模型组大鼠子宫内膜异位病灶中Notch1、MMP-9和VEGF蛋白表达水平均显著升高（$P<0.05$）。与模型组比较，姜黄素低、中、高剂量组和DAPT组大鼠子宫内膜异位病灶中Notch1、MMP-9（姜黄素低剂量组除外）和VEGF蛋白表达水平均显著降低（$P<0.05$）。与姜黄素低剂量组比较，姜黄素高剂量组和DAPT组大鼠子宫内膜异位病灶中Notch1和MMP-9（姜黄素高剂量组除外）蛋白表达水平均显著降低（$P<0.05$）。与姜黄素中剂量组比较，姜黄素高剂量组和DAPT组大鼠子宫内膜异位病灶中Notch1蛋白表达水平均显著降低（$P<0.05$）。结果见图3和表5。



Ⅰ：假手术组；Ⅱ：模型组；Ⅲ：姜黄素低剂量组；Ⅳ：姜黄素中剂量组；Ⅴ：姜黄素高剂量组；Ⅵ：DAPT组。

图3 各组大鼠子宫内膜异位病灶中Notch1、MMP-9和VEGF蛋白表达的电泳图

表5 各组大鼠子宫内膜异位病灶中Notch1、MMP-9和VEGF蛋白表达水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

组别	Notch1/GAPDH	MMP-9/GAPDH	VEGF/GAPDH
假手术组	0.62±0.07	0.41±0.13	0.36±0.12
模型组	0.83±0.18[a]	0.70±0.23[a]	0.65±0.19[a]
姜黄素低剂量组	0.61±0.12[b]	0.52±0.21	0.38±0.05[b]
姜黄素中剂量组	0.61±0.12[b]	0.36±0.04[b]	0.25±0.14[b]
姜黄素高剂量组	0.41±0.06[bcd]	0.31±0.19[b]	0.23±0.16[b]
DAPT组	0.38±0.08[bcd]	0.22±0.06[bc]	0.28±0.17[b]

a：与假手术组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$；c：与姜黄素低剂量组比较，$P<0.05$；d：与姜黄素中剂量组比较，$P<0.05$。

4 讨论

EMS是一类常见于育龄女性的妇科疾病，严重影响女性的身心健康。目前临床治疗EMS多采用前列腺素抑制剂及激素类药物，因副作用大，患者的依从性较差。中药治疗EMS因效果显著、不良反应轻微而受到广泛关注。本课题组前期研究发现，中药莪术可有效减小EMS模型大鼠的异位病灶体积，但其中活性成分仍不明确[10]。姜黄素是莪术中含有的天然多酚类化合物，已有研究发现，该成分对卵巢癌、子宫内膜癌等妇科疾病有较好的治疗作用[11-12]。因EMS的转移、迁徙和侵袭与癌症十分相似，因此，本课题组以莪术中的有效成分姜黄素为研究对象，研究姜黄素对大鼠EMS的影响。结果发现，EMS大鼠用姜黄素治疗4周后，通过超声仪和肉眼均能发现其子宫内膜异位病灶的体积较模型组减小；病理观察可发现，姜黄素治疗可使子宫内膜异位病灶的囊泡消失，柱状上皮萎缩或消失，对结缔组织的生长也有促进作用。以上观察和检测结果证明，姜黄素对EMS具有改善作用。

本研究发现，模型组大鼠子宫内膜异位病灶中Notch1 mRNA和蛋白表达水平均显著高于假手术组。Notch1为哺乳动物体内一种高度保守的信号通路，参与细胞增殖、分化和凋亡等调控过程[13]。Notch1的基因启动子雌激素反应元件拥有雌激素受体（estrogen receptor，ER）的结合位点，具有雌激素反应性，雌激素能够通过ERα激活Notch1信号通路。EMS是一种雌激素依赖性疾病，已经证实，EMS患者的异位病灶和异位内膜间质细胞中均可观察到ER表达的上调和Notch1水平的升高[14]。子宫碎片的植入通常会引起局部炎症反应，炎症微环境又会促使异位子宫内膜组织的种植，并通过MMP-9激活Notch1，同时通过IL-6增强E蛋白与Notch1启动子的结合，进一步上调Notch1的表达[15]。Notch1的激活除直接参与异位子宫内膜组织的侵袭及血管生成等过程，还可以与Jagged1蛋白相互作用，间接影响子宫内膜柱状上皮细胞的分化[16]。本研究结果发现，与模型组比较，姜黄素和Notch1的抑制剂DAPT均能显著降低大鼠腹腔液中IL-1β、IL-6和TNF-α水平，以及子宫内膜异位病灶中Notch1、MMP-9（与异位病灶迁移、侵袭密切相关）和VEGF（与血管新生密切相关）的mRNA和蛋白表达水平，使子宫内膜异位病灶萎缩、体积减小，说明阻断Notch1和使用姜黄素均可以抑制异位子宫内膜组织生长。

综上所述，姜黄素能够促使EMS模型大鼠子宫内膜异位病灶萎缩，其作用机制可能与抑制Notch1信号通路、减轻局部炎症反应、抑制异位内膜的侵袭和血管生成有关。而姜黄素的上述作用是否通过Notch1通路影响异位内膜间质细胞的转化、增殖和迁移过程，本课题组后续将通过细胞实验继续研究。

参考文献

[1] KAPOOR R，STRATOPOULOU C A，DOLMANS M M. Pathogenesis of endometriosis：new insights into prospective therapies[J]. Int J Mol Sci，2021，22(21)：11700.

[2] MOLDOVAN G E，MIELE L，FAZLEABAS A T. Notch signaling in reproduction[J]. Trends Endocrinol Metab，2021，32(12)：1044-1057.

[3] RUMPH J T，STEPHENS V R，ARCHIBONG A E，et al. Environmental endocrine disruptors and endometriosis[J]. Adv Anat Embryol Cell Biol，2020，232：57-78.

[4] CAI J Q，SUN H，ZHENG B，et al. Curcumin attenuates

lncRNA H19-induced epithelial-mesenchymal transition in tamoxifen-resistant breast cancer cells[J]. Mol Med Rep，2021，23(1)：13.

[5] 沈龙德，李爱禄，李丽春，等. 姜黄素对大鼠子宫内膜异位症影响的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学，2020，25(8)：862-868.
SHEN L D，LI A L，LI L C，et al. Experimental study on the effect of curcumin on endometriosis in rats[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther，2020，25(8)：862-868.

[6] 秦翠梅，聂晓博，王炎，等. 基于JAK2/STAT3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 Rhizoma Sparganii and Curcumae Rhizoma on endometriosis in rats based on JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med，2022，38(1)：134-139.

[7] 曹立花，李丽娟，胡晓丹，等. 姜黄素对子宫内膜异位症大鼠PI3K/AKT/GSK-3β通路及肥大细胞活化的影响[J]. 中国免疫学杂志，2021，37(4)：480-485.
CAO L H，LI L J，HU X D，et al. Effects of curcumin on PI3K/AKT/GSK-3β pathway and mast cell activation in endometriosis rats[J]. Chin J Immunol，2021，37(4)：480-485.

[8] 陈雪，石亚琳，孙合圣，等. 基于Notch信号通路探讨柚皮素调节Th17/Treg平衡治疗哮喘的机制研究[J]. 中国免疫学杂志，2023，39(7)：1383-1389.
CHEN X，SHI Y L，SUN H S，et al. Mechanism of naringenin in regulating Th17/Treg balance to treat asthma based on Notch signaling pathway[J]. Chin J Immunol，2023，39(7)：1383-1389.

[9] NISHAD R，MESHRAM P，SINGH A K，et al. Activation of Notch1 signaling in podocytes by glucose-derived AGEs contributes to proteinuria[J]. BMJ Open Diabetes Res Care，2020，8(1)：e001203.

[10] 韩丽丽，张文秀，刘姣. 莪术对子宫内膜异位症大鼠的改善作用[J]. 中国临床药理学杂志，2019，35(19)：2328-2331.
HAN L L，ZHANG W X，LIU J. Improvement of *Rhizoma zedoariae* on endometriosis in rats[J]. Chin J Clin Pharmacol，2019，35(19)：2328-2331.

[11] 马蓉，李娟，王芳. 姜黄素通过降低miR-135b-5p和FEN1表达增强卵巢癌OVCAR-3细胞顺铂敏感性[J]. 江苏大学学报(医学版)，2024，34(4)：324-330.
MA R，LI J，WANG F. Curcumin enhances cisplatin sensitivity of OVCAR-3 cells by decreasing the expression of miR-135b-5p and FEN1[J]. J Jiangsu Univ Med Ed，2024，34(4)：324-330.

[12] 汪洁，杨彩凤，吴亚凡，等. 姜黄素通过调控Notch1通路对人子宫内膜癌ISH细胞株孕激素治疗敏感性的影响[J]. 西部医学，2022，34(5)：688-693.
WANG J，YANG C F，WU Y F，et al. Effect of curcumin on the sensitivity of human endometrial carcinoma ISH cell line to progesterone therapy by regulating Notch1 pathway[J]. Med J West China，2022，34(5)：688-693.

[13] ZHOU B H，LIN W L，LONG Y L，et al. Notch signaling pathway：architecture，disease，and therapeutics[J]. Signal Transduct Target Ther，2022，7(1)：95.

[14] 廖源，王开举，李浩德，等. 雌激素调控子宫内膜异位症基质细胞侵袭和迁移的机制研究[J]. 局解手术学杂志，2023，32(8)：673-679.
LIAO Y，WANG K J，LI H H，et al. Mechanism of estrogen regulating the invasion and migration of endometriosis stromal cells[J]. J Reg Anat Oper Surg，2023，32(8)：673-679.

[15] SONG Y，SU R W，JOSHI N R，et al. Interleukin-6(IL-6) activates the NOTCH1 signaling pathway through E-proteins in endometriotic lesions[J]. J Clin Endocrinol Metab，2020，105(5)：1316-1326.

[16] KÖRBEL C，GERSTNER M D，MENGER M D，et al. Notch signaling controls sprouting angiogenesis of endometriotic lesions[J]. Angiogenesis，2018，21(1)：37-46.

（收稿日期：2024-07-12　修回日期：2024-10-26）
（编辑：邹丽娟）