

[25] 钟 钊, 洪 录, 谢志敏, 等. 系统性红斑狼疮不同中医辨证分型与血清炎症因子及免疫因子相关性分析[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(8): 226-230.

[26] Durham G A, Williams J J L, Nasim M T, et al. Targeting SOCS proteins to control JAK-STAT signalling in disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(5): 298-308.

[27] 田 园. 补肾活血法治疗狼疮性肾炎 (LN) 血瘀证患者的临床疗效观察及对血液高凝状态的干预研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.

[28] 赵立琳, 叶 雷, 王立新. 狼疮性肾炎中医证候分布规律研究[J]. 陕西中医, 2011, 32(8): 955-957.

[29] 吴金玉, 黄仁发, 史 伟, 等. 田七注射液对 2~4 期慢性肾脏病患者微炎症状态及免疫功能的影响[J]. 广西医学, 2012, 34(3): 260-263.

补骨脂素 PLGA 纳米粒对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜屏障的保护作用

梁嘉颖¹, 黄嘉恩¹, 郭舒楠¹, 王瑜洁¹, 戴卫波^{2*}
(1. 广州中医药大学附属中山中医院, 广东 中山 528400; 2. 中山市中医院, 广东 中山 528400)

摘要: **目的** 探讨补骨脂素负载的聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米粒对溃疡性结肠炎 (UC) 小鼠肠道黏膜屏障的保护作用。**方法** 采用乳化-溶剂挥发法制备补骨脂素 PLGA 纳米粒, 通过动态光散射 (DLS) 和透射电子显微镜对其粒径、多分散性指数 (PDI)、Zeta 电位、形貌、包封率和载药量等进行表征。将 C57BL/6 小鼠随机分为空白组、模型组、柳氮磺吡啶组 (200 mg/kg) 及补骨脂素 PLGA 低、高剂量组 (20、40 mg/kg), 除空白组外, 其余各组小鼠灌胃 2.25% 葡聚糖硫酸钠 (DSS), 诱导建立 UC 模型, 同时灌胃给予相应剂量药物, 持续 7 d, 测定小鼠体质量、疾病活动指数 (DAI)、结肠长度, HE 染色观察结肠组织病理形态, Western blot 法检测紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin 表达。**结果** 补骨脂素 PLGA 纳米粒呈类球形, 粒径 (217.80±3.99) nm, PDI 稳定在 (0.052±0.008) 水平, 表面电荷 (-29.14±1.09) mV, 包封率 (97.59±2.77)%, 载药量 (4.65±0.13)%。与模型组比较, 补骨脂素 PLGA 高剂量组小鼠体质量、结肠长度及 ZO-1、Occludin 蛋白表达升高 ($P<0.01$), DAI 评分降低 ($P<0.01$), 结肠组织损伤改善。**结论** 本研究制备的补骨脂素 PLGA 纳米粒粒径均一、分散均匀且包封率高, 并对 UC 小鼠肠道黏膜屏障具有保护作用。

关键词: 补骨脂素; PLGA 纳米粒; 肠道黏膜屏障; 溃疡性结肠炎

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)07-2402-07
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.038

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种以肠黏膜屏障破坏和反复炎症为特征的慢性炎症性肠病, 病程迁延、易复发, 严重者可进展为结直肠癌^[1]。中医学将 UC 归属于“肠风”“泄泻”“痢疾”等范畴, 认为其发病多与脾肾虚弱、饮食失节及情志失调有关, 进而导致湿热瘀阻、气血失调, 肠络受损^[2]。中医治疗以“扶正祛邪、调理脾肾”为原则, 在 UC 防治中具整体调节和不良反应较小的优势。

补骨脂为常用温补类中药, 归脾、肾经, 具有温肾助阳、温脾止泻之功。《本草纲目》记载其可“暖脾止泻, 补肾益阳”。补骨脂素是补骨脂的主

要活性成分, 具抗炎、抗氧化等药理作用^[3-5]。课题组前期研究发现, 补骨脂素可上调肠道紧密连接蛋白表达, 促进肠黏膜修复, 对 UC 具有潜在干预作用^[6-7]。然而, 补骨脂素溶解性差、稳定性低及口服生物利用度不足等问题, 限制了其在体内发挥疗效^[8]。

近年来, 纳米递送系统在改善难溶性药物溶解性及生物利用度方面显示出优势^[9-10]。聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (poly lactic-co-glycolic acid, PLGA) 具有良好的生物相容性、可降解性及控释性能^[11-12]。基于此, 本研究采用乳化-溶剂挥发法构建补骨脂素负载的 PLGA 纳米递送系统 (补骨脂素

收稿日期: 2026-03-19
基金项目: 广东省自然科学基金面上项目 (2023A1515011699); 广东省中医药局中医药科研项目 (20251432); 广州中医药大学院校共建项目 (GZYZS2024U08)
作者简介: 梁嘉颖 (2003—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药药理与新制剂开发。E-mail: 2583276340@qq.com
* 通信作者: 戴卫波 (1984—), 男, 主任药师, 研究方向为中药药理与新制剂开发。E-mail: daiweibo007@163.com

PLGA 纳米粒), 并采用 DSS 诱导的 UC 小鼠模型评价其作用, 以期 of 中药新剂型的临床转化提供实验依据。

1 材料

1.1 药物与试剂 柳氮磺胺嘧啶 (美国 MedChemExpress 公司, 批号 HY-14655); 葡聚糖硫酸钠 (destrain sulfatesodium salt, DSS) (美国 MP Biomedicals 公司, 批号 G11240); 补骨脂素对照品 (四川萃益润生物科技有限公司, 批号 CYR-B0044231116, 纯度 > 98%); PLGA、聚乙烯醇 (上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号 R00241617、H21113000); 二氯甲烷、磷酸 [生工生物工程 (上海) 股份有限公司, 批号 MFCD00000881、MFCD00011340]; 碳膜铜网、1% 磷钨酸 (美国 Ted Pella 公司, 批号 01800-F、19502); 色谱纯乙腈、分析纯甲醇 [赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司, 批号 230448、222613]。

ZO-1、Occludin 抗体 (美国 Affinity Biosciences 公司, 批号 AF5145、DF7504); GAPDH 抗体 (武汉贝茵莱生物科技有限公司, 批号 MAB45855); anti-Mouse IgG [生工生物工程 (上海) 股份有限公司, 批号 D110087]; Anti-rabbit IgG [基因科技 (上海) 股份有限公司, 批号 7074]; RIPA 裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液 (上海碧云天生物技术有限公司, 批号 P0013B、P0009、P0287); 聚偏氟乙烯膜 (德国默克密理博公司, 批号 0000378827)。

1.2 仪器 透射电子显微镜 (日本电子株式会社, 型号 JEM-1400flash); 冷冻研磨仪 (广州露卡测序仪器有限公司, 型号 LUKYM-1); 多功能酶标仪 (珀金埃尔默仪器有限公司, 型号 HH3500); 倒置荧光显微镜 [尼康仪器 (上海) 有限公司, 型号 Ti2-A]; 高电流电泳仪电源、化学发光成像系统 (美国 Bio-Rad 公司, 型号 PowerPacHC、ChemiDoc MP); 高速冷冻离心机 [赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司, 型号 5910Ri]; 高效液相色谱仪、色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm) (美国 Agilent 公司, 型号 Agilent 1260、Eclipse XDB-C₁₈); 激光粒径分析仪 (珠海欧美克仪器有限公司, 型号 LS-909); 涡旋混匀仪、掌上离心机 (武汉赛维尔生物科技有限公司, 型号 MV-100、D1008E); 分析天平 (日本岛津公司, 型号 AUW120D); 超纯水仪 (德国默克密理博有限公司, 型号 Synergy UV); 磁力搅拌器 (深圳市科力

易翔仪器设备有限公司, 型号 M-S-M-S10)。
1.3 动物 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠, 6~8 周龄, 由广东省医学实验动物中心提供 [实验动物生产许可证号 SCXK (粤) 2022-0002], 饲养于广州中医药大学附属中山中医院实验动物屏障设施 [实验动物使用许可证号 SYXK (粤) 2020-0109], 实验期间给予常规饲料和灭菌饮用水, 环境温度 24~25 ℃, 相对湿度 60%~70%, 12 h/12 h 明暗循环, 适应性饲养 1 周后用于实验。本研究经广州中医药大学附属中山中医院实验动物伦理审查委员会批准 (批准文号 AEWC-2023048), 所有实验操作均严格遵照实验动物福利规范要求。

2 方法

2.1 补骨脂素 PLGA 纳米粒制备 采用乳化-溶剂挥发法^[13-14]制备补骨脂素 PLGA 纳米粒。精密称取 20.0 mg PLGA 和 1.0 mg 补骨脂素于样品瓶中, 加入 1 mL 二氯甲烷, 常温下磁力搅拌, 溶解混匀后得到有机相。精密称取 25.0 mg 黏度为 2.8~3.3 的聚乙烯醇粉末 [poly (vinyl alcohol), PVA] 于样品瓶中, 加入 5 mL 超纯水, 磁力搅拌器 60 ℃ 加热搅拌溶解, 得到 0.5% PVA 溶液, 为水相。将有机相逐滴加入到水相中 (有机相: 水相 = 1:5), 边加边用磁力搅拌器搅拌, 使用超声细胞破碎仪用探针在冰浴条件下超声乳化 3 min (功率 180 W; 脉冲模式 1 s 开/1 s 关, 持续 1 min), 得到乳液; 室温下用磁力搅拌器搅拌 4 h, 挥干二氯甲烷; 再 12 000 r/min 离心 10 min (离心半径 9.7 cm), 收集纳米粒, 用超纯水洗涤、重悬 3 次, 收集纳米粒; 最后加入 5% 乳糖作为冻干保护剂重悬纳米粒, 放入 -80 ℃ 冰箱冷冻 2 d, 再放入真空冷冻干燥机中冻干 2 d, 即得补骨脂素 PLGA 纳米粒的冻干粉末。全程尽量避光, 磁力搅拌器转速均为 500 r/min。

2.2 补骨脂素 PLGA 纳米粒的表征

2.2.1 粒径、PDI 和 Zeta 电位测定 取冻干粉补骨脂素 PLGA 纳米粒 1.0 mg, 采用激光粒度分析系统对其水分散体系 (1 mL 超纯水) 粒径、PDI、Zeta 电位进行表征。

2.2.2 微观形态学观察 取补骨脂素 PLGA 纳米粒适量, 用超纯水稀释 100 倍后, 取混悬液 1 滴, 置于 200 目碳膜铜网上, 孵育 10 min, 然后用 1% 磷钨酸溶液进行复染, 孵育 60 min, 于透射电子显微镜下观察其微观形态并拍照。

2.3 包封率、载药量测定

2.3.1 色谱条件 Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相乙腈-水(含 0.1% 磷酸)(35 : 65); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 30 ℃; 检测波长 246 nm; 进样量 10 μL。

2.3.2 专属性试验 通过对比补骨脂素对照品溶液与补骨脂素 PLGA 纳米粒供试品溶液的色谱图, 考察主峰保留时间一致性及辅料干扰情况。

2.3.3 线性关系与灵敏度考察 精密称定补骨脂素对照品 1.0 mg, 转移至 10.0 mL 避光量瓶中, 以甲醇溶解并定容至刻度, 制备质量浓度为 100 μg/mL 的补骨脂素母液。取母液适量, 用甲醇逐级稀释, 获得 0.5、0.25、0.125、0.062 5、0.031 25 mg/mL 的系列对照品溶液, 经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定。以待测物质量浓度为横坐标(X), 峰面积分值为纵坐标(Y)进行回归, 基于回归线的残差标准差(δ)和斜率(S)计算检测限(LOD)与定量限(LOQ), 计算公式为 LOD = 3.3 × δ/S, LOQ = 10 × δ/S。

2.3.4 精密度、重复性试验 取“2.3.3”项下补骨脂素对照品溶液(0.125 mg/mL)适量, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定, 记录色谱峰保留时间, 并计算其相对标准偏差(RSD), 以考察仪器精密度。取同一批补骨脂素 PLGA 纳米粒适量(相当于补骨脂素约 1.25 mg), 分别置于 10.0 mL 避光量瓶中, 加入甲醇适量, 超声处理 20 min, 放冷, 用甲醇定容至刻度, 摇匀, 经 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液作为供试品溶液, 平行制备 6 份, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定, 计算载药量 RSD, 以评价方法的重复性。

2.3.5 样品检测 取补骨脂素 PLGA 纳米粒 1.0 mg, 加入色谱级甲醇 1.0 mL 进行分散重组, 涡旋振荡处理 5 min 后, 采用超声破碎仪进行破乳处理(功率 100 W, 脉冲模式 1 s 开/1 s 关, 持续 3 min)。混合液 4 ℃、12 000 r/min 离心 15 min, 收集上清液。取上清液适量, 用甲醇按 1 : 9 稀释, 过 0.22 μm 微孔滤膜预处理, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定, 记录色谱峰面积响应值, 计算游离补骨脂素含量, 再分别计算药物包封率与载药量, 公式为包封率 = [(投入的纳米制剂中含补骨脂素的质量 - 未包封补骨脂素的质量) / 投入的纳米制剂中含补骨脂素的质量] × 100%; 载药量 = [(投入的纳米制剂中含补骨脂素的质量 - 未包封补骨脂素的质量) / (投入的纳米制剂中含补骨脂素

的质量 + 投入的纳米制剂中含载体 PLGA 的质量)] × 100%。

2.4 补骨脂素 PLGA 纳米粒对 UC 小鼠药效学的考察

2.4.1 分组、造模与给药 40 只 SPF 级 C57BL/6 雄性小鼠通过分层随机法, 按体质量均衡原则分为空白组、模型组、柳氮磺吡啶组(200 mg/kg)及补骨脂素 PLGA 低、高剂量组(20、40 mg/kg), 每组 8 只。除空白组自由饮用灭菌蒸馏水外, 其余各组均灌胃给予 2.25% DSS 溶液诱导 UC 模型, 持续 7 d。在造模期间, 各给药组每天上午 9 : 00 采用精密灌胃针给药, 给药体积为 10 mL/kg。

2.4.2 疾病活动指数评分 实验过程中, 每天对各组小鼠的生理状态进行系统性监测, 包括精神行为特征、体表特征、粪便形态、便血程度等指标, 依据标准建立疾病活动指数(disease activity index, DAI)评价体系, 见表 1, 计算公式为 DAI 评分 = (体质量下降率评分 + 粪便稠度评分 + 便血情况评分) / 3。

表 1 DAI 评分表

分数/分	体质量下降率/%	粪便形态	便血程度
0	<1	正常	正常
1	1~5		
2	6~10	稀便	轻微出血
3	11~15		
4	>15	水样腹泻	严重出血

2.4.3 结肠长度测定及病理形态观察 实验结束后, 小鼠经异氟烷麻醉后采用颈椎脱位处死, 分离结肠并测定长度。取近端结肠组织, 置于 4% 多聚甲醛中固定, 经梯度乙醇脱水、二甲苯透明及石蜡包埋后制备蜡块, 切成厚度约 4 μm 的切片, 并进行苏木素-伊红(HE)染色, 封片^[15], 于光学显微镜下观察病理学改变并拍照。

2.4.4 Western blot 法检测结肠组织 ZO-1、Occludin 蛋白表达 取结肠组织约 20 mg, 加入含蛋白酶及磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液, 冰浴裂解后匀浆, 4 ℃、12 000 r/min 离心, 取上清。采用 BCA 法测定蛋白浓度, 加入上样缓冲液后 100 ℃变性。蛋白样品经 SDS-PAGE 电泳分离后, 转移至 PVDF 膜, 5% 脱脂牛奶封闭后, 分别加入 ZO-1、Occludin 及 GAPDH 一抗(1 : 1 000), 4 ℃孵育过夜, 随后加入 HRP 标记的二抗(1 : 10 000), 室温孵育 1 h。采用 ECL 化学发光试剂显影, Image J 软件分析蛋白条带灰度值。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 27.0 软件进行处理,

计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。当组间样本量 ≤ 5 时, 采用非参数检验, 其中多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 组间两两比较采用 Mann-Whitney U 检验; 当样本量 > 5 时, 先行 Shapiro-Wilk 检验验证正态性, 并通过 Levene 检验确认方差齐性, 满足参数检验前提则采用单因素方差分析, 反之则采

用非参数检验体系。多重比较校正采用 Bonferroni 法。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 补骨脂素 PLGA 纳米粒制备 如图 1 所示, 制得的补骨脂素 PLGA 纳米粒冻干粉用超纯水重悬后为混合均匀的乳液。

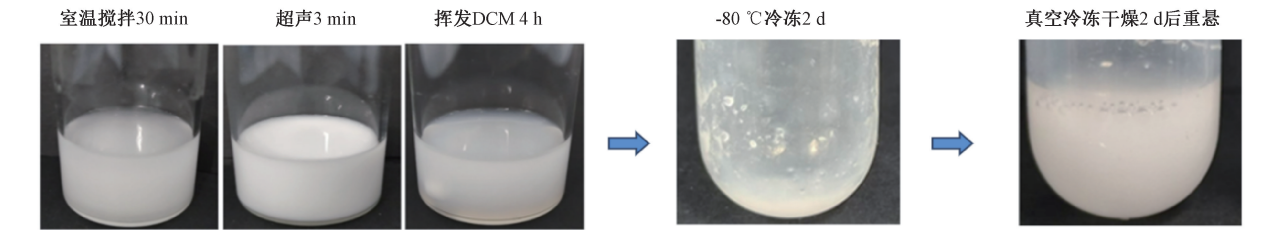


图 1 补骨脂素 PLGA 纳米粒制备结果

3.2 补骨脂素 PLGA 纳米颗粒的表征 补骨脂素 PLGA 纳米粒呈类球形, 见图 2A; 水合粒径为 (217.80 ± 3.99) nm, 见图 2B, 其粒径分布均匀 ($PDI = 0.052 \pm 0.008$)。Zeta 电位测定结果显示, 体系表面电荷为 (-29.14 ± 1.09) mV, 表明纳米颗粒表面带有稳定的负电荷, 有利于维持胶体分散体系的稳定性。以上结果表明, 所制备的纳米制剂具有理想的粒径分布特征和良好的分散稳定性。

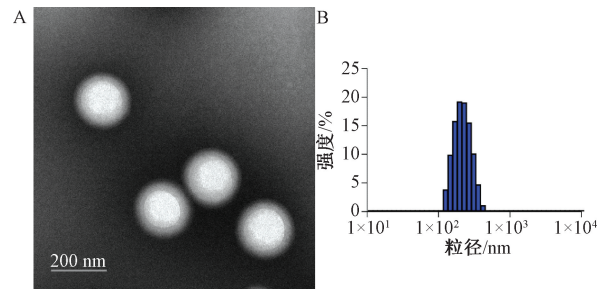


图 2 补骨脂素 PLGA 纳米粒透射电子显微镜图 (A) 和粒径分布图 (B)

3.3 包封率与载药量测定

3.3.1 专属性与系统适应性 如图 3 所示, 补骨脂素对照品保留时间约为 12.95 min, 在补骨脂素 PLGA 纳米粒色谱图中, 主峰保留时间与对照品一致, 峰形良好, 且主峰周围基线平稳, 未见明显的内源性物质或辅料杂峰干扰, 表明该方法专属性良好。

3.3.2 线性关系与灵敏度 线性回归方程为 $Y = 76\,519X + 269.76$ ($R^2 = 0.9997$), 在 $0.031\,25 \sim 0.5$ mg/mL 浓度范围内线性关系良好, 表明补骨脂素 PLGA 纳米粒的色谱峰面积与药物质量浓度间存在显著剂量依赖性。基于线性回归数据计算得到

LOD 为 0.011 mg/mL, LOQ 为 0.034 mg/mL, 表明该方法灵敏度高, 满足 PLGA 纳米粒中微量药物的定量分析需求。

3.3.3 精密度与重复性 补骨脂素对照品色谱峰保留时间的 RSD 为 0.09%, 表明仪器精密度良好; 补骨脂素 PLGA 纳米粒的平均载药量为 4.65%, RSD 为 3.12%, 表明该方法重复性良好, 制备工艺稳定, 符合方法学验证标准。

3.3.4 包封率与载药量 补骨脂素 PLGA 纳米粒的包封率为 $(97.59 \pm 2.77)\%$, 载药量为 $(4.65 \pm 0.13)\%$ 。

3.4 药效评价

3.4.1 补骨脂素 PLGA 纳米粒对 UC 小鼠体质量及 DAI 评分的影响 如图 4 所示, 造模期间, 模型组小鼠自第 4 天起体质量逐渐降低, DAI 评分持续升高; 第 7 天, 与空白组比较, 模型组小鼠体质量降低 ($P < 0.01$), DAI 评分升高 ($P < 0.01$), 提示 DSS 诱导 UC 模型构建成功。与模型组比较, 第 7 天, 补骨脂素 PLGA 低、高剂量组小鼠体质量升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), DAI 评分降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 且呈剂量依赖性, 提示其对 UC 小鼠具有良好的干预效果。

3.4.2 补骨脂素 PLGA 纳米粒对 UC 小鼠结肠长度及病理变化的影响 如图 5A~5B 所示, 与空白组比较, 模型组小鼠结肠长度缩短 ($P < 0.01$), 提示肠道结构遭受损伤; 与模型组比较, 补骨脂素 PLGA 各剂量组小鼠结肠长度增加 ($P < 0.01$)。

HE 染色结果显示 (图 5C), 模型组小鼠结肠组织出现炎性细胞浸润, 肠道上皮损伤, 隐窝萎缩及结肠组织结构破坏; 而补骨脂素 PLGA 高剂量组

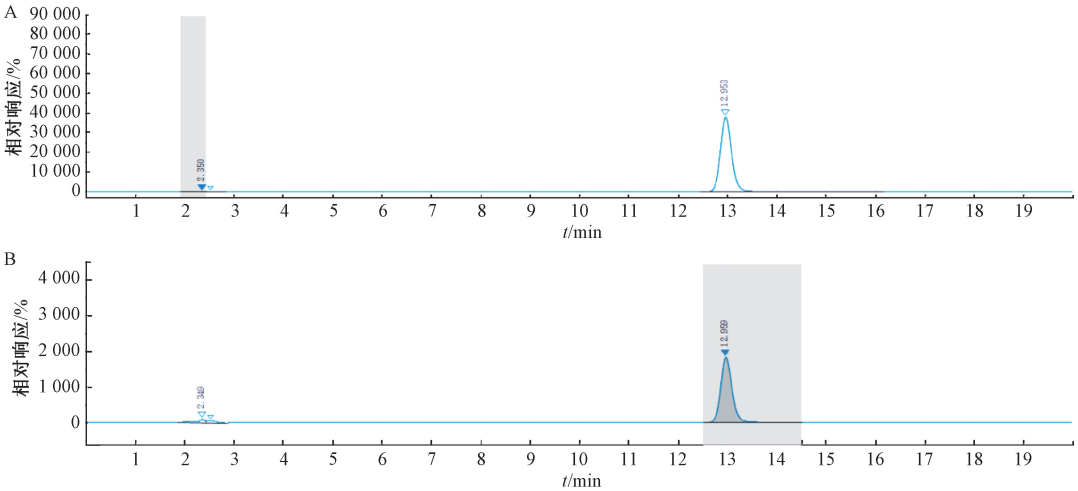
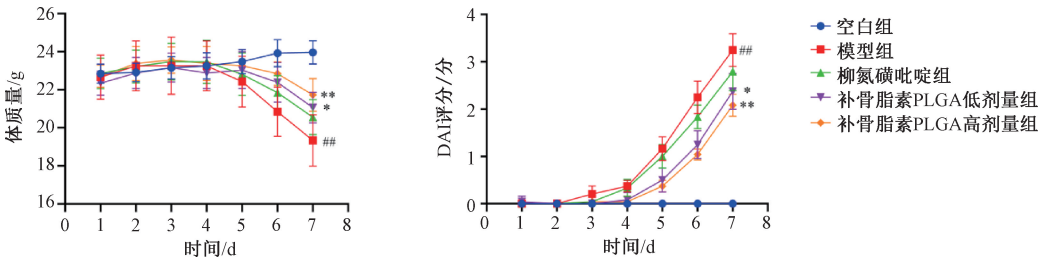


图 3 补骨脂素对照品 (A) 及其 PLGA 纳米粒 (B) 的 HPLC 色谱图



注：与空白组比较，## $P<0.01$ ；与模型组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

图 4 补骨脂素 PLGA 纳米粒对 UC 小鼠体质量及 DAI 评分的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

小鼠结肠组织上皮层基本恢复，炎性细胞浸润减少，隐窝形态有所恢复；补骨脂素 PLGA 低剂量组小鼠结肠组织病理损伤较轻，但仍有轻微的炎性细胞浸润和上皮细胞缺失，表明补骨脂素 PLGA 纳米粒能够改善 UC 小鼠结肠长度缩短和肠道结构破坏。

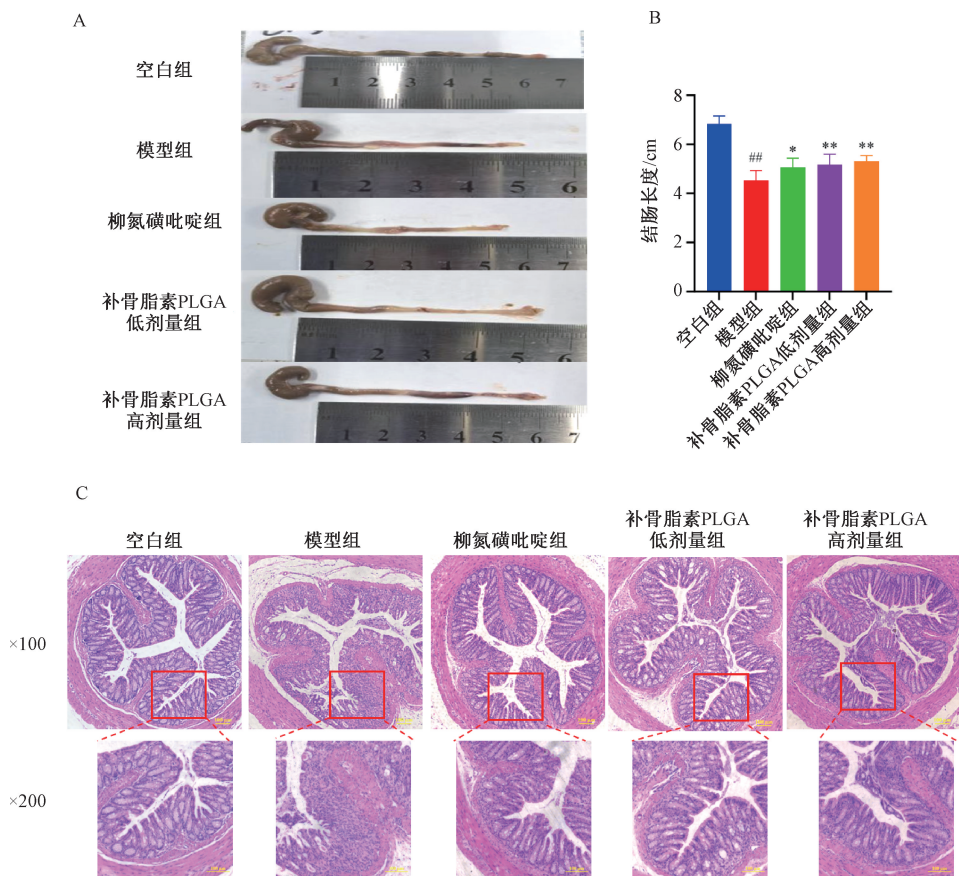
3.4.3 补骨脂素 PLGA 纳米粒对 UC 小鼠结肠组织 ZO-1、Occludin 蛋白表达的影响 如图 6 所示，与空白组比较，模型组小鼠结肠组织 ZO-1、Occludin 蛋白表达降低 ($P<0.01$)；与模型组比较，补骨脂素 PLGA 高剂量组 ZO-1、Occludin 蛋白表达升高 ($P<0.01$)。这些结果表明，补骨脂素 PLGA 纳米粒能够有效恢复结肠上皮细胞的紧密连接蛋白表达，修复肠道屏障功能，减轻炎症反应，进而缓解 DSS 诱导的 UC 结肠炎症。

4 讨论

本研究针对补骨脂素溶解度低、生物利用度差的药剂学瓶颈，成功构建了补骨脂素 PLGA 纳米递送系统，并评价了其对 UC 小鼠的干预作用，发现该纳米递送系统具有良好的理化性质，并可改善 UC 小鼠体质量、DAI 评分及结肠组织病理损伤，同时对肠黏膜屏障功能具有保护作用。

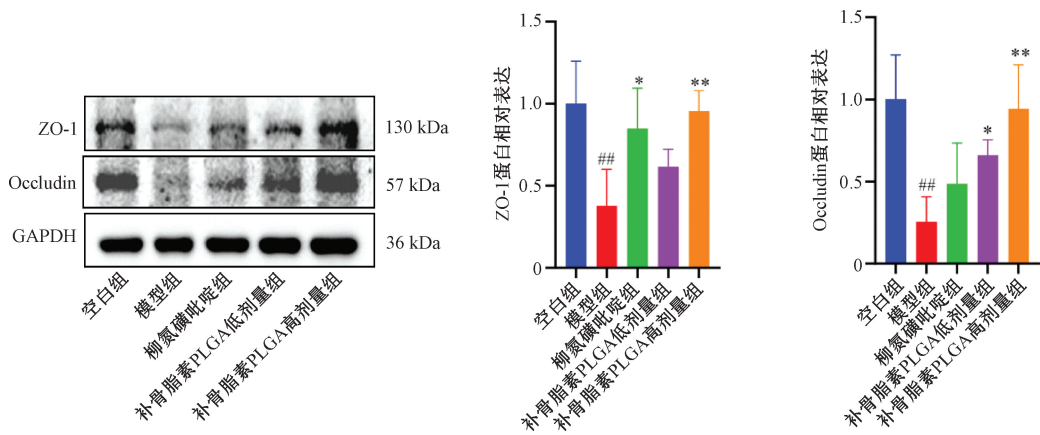
在制剂学与方法学方面，本研究采用乳化-溶剂挥发法成功制备了补骨脂素 PLGA 纳米粒。透射电子显微镜结果显示，纳米粒呈类球形，粒径分布均匀且分散性良好，表明该制备方法具有较好的稳定性和可重复性。PLGA 作为一种经美国 FDA 批准的生物可降解高分子材料，其降解产物乳酸和羟基乙酸可经三羧酸循环代谢排出，具有良好的生物安全性与组织相容性^[16-18]，被广泛应用于药物控释及靶向递送体系。将补骨脂素包载于 PLGA 纳米粒中，不仅能够改善其水溶性和稳定性，还可通过纳米载体的保护作用减少药物在体内过早降解，提高有效药物到达靶组织的比例。此外，纳米粒表面带有一定的负电荷，适度的电荷排斥作用有助于维持胶体的稳定性，减少粒子之间的聚集，从而提高制剂在储存和体内环境中的稳定性。HPLC 检测结果进一步证实，该制备工艺实现了较高的包封率和载药量，这意味着在减少辅料用量的同时能递送足量的药物，有效解决了中药单体成药性差的难题，为其在体内的长效释放和富集奠定了物质基础^[19-21]。

在药效学与作用机制方面，肠黏膜屏障功能受损被认为是 UC 发生发展的重要病理基础。正常情



注：与空白组比较，^{##} $P<0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P<0.05$ ，^{**} $P<0.01$ 。

图 5 补骨脂素 PLGA 纳米粒对 UC 小鼠结肠长度及病理形态的影响（HE 染色， $\bar{x}\pm s$ ， $n=8$ ）



注：与空白组比较，^{##} $P<0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P<0.05$ ，^{**} $P<0.01$ 。

图 6 补骨脂素 PLGA 纳米粒对 UC 小鼠结肠组织 ZO1、Occludin 蛋白表达的影响（ $\bar{x}\pm s$ ， $n=3$ ）

况下，肠上皮细胞之间通过紧密连接结构维持黏膜屏障的完整性，从而限制肠腔内细菌及其代谢产物进入黏膜固有层。当紧密连接结构受损时，肠道通透性增加，细菌毒素及炎症相关物质更易进入黏膜组织并激活免疫反应，从而诱导炎症因子释放并进一步加重黏膜损伤，形成炎症持续放大的恶性循环。ZO-1 和 Occludin 是紧密连接复合体中的重要

结构蛋白，其表达降低通常被认为是肠黏膜屏障破坏的重要分子标志^[22-23]。本研究结果显示，与正常组比较，模型组小鼠结肠组织 ZO-1 和 Occludin 表达降低，同时伴随结肠组织结构破坏及炎性细胞浸润，提示肠黏膜屏障受损。经补骨脂素 PLGA 纳米粒干预后，小鼠结肠组织中 ZO-1 和 Occludin 表达升高，同时小鼠体质量升高，DAI 评分降低，结

肠组织病理损伤改善，提示该制剂可能通过促进紧密连接蛋白表达及重排，恢复肠上皮细胞间的屏障结构，降低肠道通透性并减轻炎症反应。此外，纳米递送体系在炎症性肠道疾病治疗中具有一定优势。炎症状态下肠黏膜屏障受损，血管通透性增加，纳米级颗粒更容易在炎症组织中富集，从而提高药物在病变部位的局部浓度。结合本研究结果推测，补骨脂素经 PLGA 纳米包载后，可能在改善药物理化性质的同时增强其在炎症结肠部位的作用效率，从而更有效地促进紧密连接蛋白表达并改善肠黏膜屏障功能。

综上所述，补骨脂素 PLGA 纳米粒通过改善药物的理化性质和增强对肠黏膜屏障的保护作用，在 UC 治疗中展现出良好的应用潜力。未来的研究将进一步结合高通量技术，深入探索其在细胞摄取及分子信号通路层面的具体机制，为中药纳米制剂的临床转化提供依据。

参考文献：

[1] Voelker R. What is ulcerative colitis? [J]. *JAMA*, 2024, 331 (8) : 716.

[2] 胡俊聪, 裴文婧, 李军祥. 《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识 (2023) 》解读[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32 (5) : 420-425.

[3] Tripathi N, Bhardwaj N, Kumar S, *et al.* Phytochemical and pharmacological aspects of psoralen-A bioactive furanocoumarin from *Psoralea corylifolia* Linn[J]. *Chem Biodivers*, 2023, 20(11) : e202300867.

[4] Wang K X, Yin C H, Ye X M, *et al.* A metabolic driven bio-responsive hydrogel loading psoralen for therapy of rheumatoid arthritis[J]. *Small*, 2023, 19(21) : e2207319.

[5] Yu J, Wu X N, Zhang W Y, *et al.* Effect of psoralen on the regulation of osteogenic differentiation induced by periodontal stem cell-derived exosomes[J]. *Hum Cell*, 2023, 36 (4) : 1389-1402.

[6] 曹 柳, 唐晓晴, 罗 青, 等. 补骨脂素对溃疡性结肠炎小鼠肠道屏障及继发性肝损伤的改善作用[J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(7) : 1121-1129; 1148.

[7] Cao L, Tang X Q, Wang X M, *et al.* Psoralen alleviates ulcerative colitis by suppressing inflammation, modulating oxidative stress, and regulating ferroptosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 1005: 178081.

[8] Siepmann J, Rades T, Muellertz A, *et al.* Poorly soluble drugs[J]. *Int J Pharm*, 2020, 577: 119055.

[9] Ashfaq R, Rasul A, Asghar S, *et al.* Lipid nanoparticles: an

effective tool to improve the bioavailability of nutraceuticals[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21) : 1422-0067.

[10] Lazzarotto R E R, Rauber G S, Caon T. An update of nano-based drug delivery systems for cannabinoids: Biopharmaceutical aspects & therapeutic applications[J]. *Int J Pharm*, 2023, 635: 122727.

[11] Marquina S, Ozgul M, Robertson-Brown K, *et al.* A review on PLGA particles as a sustained drug-delivery system and its effect on the retina[J]. *Exp Eye Res*, 2023, 235: 109626.

[12] Yang J, Zeng H Y, Luo Y S, *et al.* Recent applications of PLGA in drug delivery systems[J]. *Polymers (Basel)*, 2024, 16(18) : 2606.

[13] Matsuo K. Development of transcutaneous vaccination system for infectious disease countermeasure[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2012, 132(12) : 1443-1450.

[14] Stefani R M, Lee A J, Tan A R, *et al.* Sustained low-dose dexamethasone delivery *via* a PLGA microsphere-embedded agarose implant for enhanced osteochondral repair[J]. *Acta Biomater*, 2020, 102: 326-340.

[15] Feldman A T, Wolfe D. Tissue processing and hematoxylin and eosin staining[J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1180: 31-43.

[16] Gao J, Liu J J, Xie F Y, *et al.* Co-delivery of docetaxel and salinomycin to target both breast cancer cells and stem cells by PLGA/TPGS nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 9199-9216.

[17] Su Y, Zhang B L, Sun R W, *et al.* PLGA-based biodegradable microspheres in drug delivery: recent advances in research and application[J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1) : 1397-1418.

[18] Kattel P, Sulthana S, Trousil J, *et al.* Effect of nanoparticle weight on the cellular uptake and drug delivery potential of PLGA nanoparticles[J]. *ACS Omega*, 2023, 8(30) : 27146-27155.

[19] Dong L, Li N, Wei X X, *et al.* A gambogic acid-loaded delivery system mediated by ultrasound-targeted microbubble destruction: a promising therapy method for malignant cerebral glioma[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 2001-2017.

[20] Giles M B, Hong J K Y, Liu Y, *et al.* Efficient aqueous remote loading of peptides in pol (lactic-co-glycolic acid) [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1) : 3282.

[21] Zhang Q Q, Bao J W, Duan T J, *et al.* Nanomicelle-microsphere composite as a drug carrier to improve lung-targeting specificity for lung cancer[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14 (3) : 510.

[22] Chelakkot C, Ghim J, Ryu S H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(8) : 1-9.

[23] Tan Y, Guan Y D, Sun Y, *et al.* Correlation of intestinal mucosal healing and tight junction protein expression in ulcerative colitis patients[J]. *Am J Med Sci*, 2019, 357(3) : 195-204.