

芹菜素对呕吐毒素引起KM小鼠肠道损伤的保护作用

李苏冰¹, 张百刚^{1*}, 焦禄¹, 黄橙辉¹, 徐冬梅¹, 石文贵²

(1. 兰州理工大学生命科学与工程学院, 甘肃兰州 730050)

(2. 兰州大学第二医院临床医学院萃英生物医学研究中心, 甘肃兰州 730000)

摘要: 基于呕吐毒素 (DON) 引起的 KM 小鼠肠道损伤, 为了探讨芹菜素 (API) 的保护作用并揭示其潜在机制, 将健康雄性 KM 小鼠随机分为空白组、DON 组、低剂量 API 组、高剂量 API 组、低剂量 API 干预组 (低剂量 API+DON) 和高剂量 API 干预组 (高剂量 API+DON)。通过小鼠体质量监测、结肠组织苏木精-伊红病理染色、TUNEL 凋亡染色、Western blotting 凋亡相关蛋白表达检测、血清乳酸脱氢酶 (LDH)、总超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 含量测定等, 综合评估芹菜素对呕吐毒素引起 KM 小鼠肠道损伤的保护作用。研究结果表明, 与空白组相比, DON 组小鼠体质量在第 19 天达到峰值后显著下降, 经高剂量 API 干预后小鼠体质量下降趋势得到缓解。病理检测发现高剂量 API 干预后结肠组织损伤得到改善, 与 DON 组相比损伤病理评分降低 1.3。TUNEL 染色显示 API 干预后显著降低凋亡细胞数量, Western blotting 进一步证实 API 干预下调了凋亡蛋白 Bax、P53、Caspase-12 和 Caspase-9 的表达并降低了 Bcl-2 的表达。血清学检测发现, 与 DON 组相比, 高剂量 API 干预将 LDH 水平降低了 7.53% ($P<0.05$), SOD 活性提高了 46.82% ($P<0.05$), MDA 含量降低了 12.25% ($P<0.05$)。因此, 上述结果表明 API 对 DON 引起的 KM 小鼠肠道损伤具有显著的保护作用, 其作用机制可能与抑制 DON 引起的结肠组织细胞凋亡以及改善小鼠血清 LDH 和 SOD 酶活性等多途径协同作用相关。本研究为 API 作为功能性食品成分在预防和治疗 DON 相关肠道损伤中的潜在应用提供了有力的理论支持。

关键词: 芹菜素; 呕吐毒素; 肠道损伤; 抗氧化; 细胞凋亡

文章编号: 1673-9078(2026)04-32-39

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2026.4.0033

Protective Effects of Apigenin against Deoxynivalenol-induced Intestinal Injury in KM Mice

LI Subing¹, ZHANG Baigang^{1*}, JIAO Lu¹, HUANG Chenghui¹, XU Dongmei¹, SHI Wengui²

(1. College of Life Science and Engineering, Lanzhou University of Technology, Lanzhou 730050, China)

(2. Cuiying Biomedical Research Center, Clinical Medical College, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Based on the intestinal damage induced by deoxynivalenol (DON) in KM mice, to investigate the protective effect of apigenin (API) and reveal its potential mechanism, healthy male KM mice were randomly divided into a control group, a DON group, a low-dose API group, a high-dose API group, a low-dose API intervention group (low-dose API+DON), and a high-dose API intervention group (high-dose API+DON). Through monitoring of mouse body weight, histological staining of colon tissue with hematoxylin-eosin (H&E), TUNEL apoptosis staining, Western blotting of apoptosis-related protein expression, serum lactate dehydrogenase (LDH), total superoxide dismutase (SOD), and malondialdehyde (MDA) content determination, etc., the protective effect of apigenin on intestinal damage induced by DON in KM mice was comprehensively evaluated. The results showed that compared with the blank group, the body weight of the DON group mice significantly decreased after reaching the peak on the 19th day, and the downward trend of body weight after high-dose API intervention was alleviated. Pathological detection found that high-dose API intervention improved colon tissue damage, and compared with the DON group, the damage pathological score was reduced by 1.3. TUNEL staining showed that API intervention significantly reduced the number of apoptotic cells, and Western blotting further confirmed that API intervention downregulated the expression of apoptosis proteins Bax, P53, Caspase-12, and Caspase-9, and reduced the expression of Bcl-2. Serum analysis found that compared with the DON group, high-dose API intervention reduced LDH levels by 7.53% ($P<0.05$), increased SOD activity by 46.82% ($P<0.05$), and reduced MDA content by 12.25% ($P<0.05$). Therefore, the above results indicate that API has a significant protective effect on DON-induced intestinal damage in KM mice, and its mechanism may be related to inhibiting DON-induced colon tissue cell apoptosis and improving mouse serum LDH and SOD enzyme activity through multiple synergistic pathways.

引文格式:

李苏冰,张百刚,焦禄,等.芹菜素对呕吐毒素引起KM小鼠肠道损伤的保护作用[J].现代食品科技,2026,42(4):32-39.

LI Subing, ZHANG Baigang, JIAO Lu, et al. Protective effects of apigenin against deoxynivalenol-induced intestinal injury in KM mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2026, 42(4): 32-39.

收稿日期: 2025-01-08; 修回日期: 2025-03-24; 接受日期: 2025-03-26

基金项目: 甘肃省高等学校科研项目 (2016B-024); 甘肃省自然科学基金项目 (18JR3RA136); 国家自然科学基金地区科学基金项目 (31760495); 中央高校基本科研经费资助 (lzujbky-2024-ey05); 甘肃省科技计划项目 (G1906); 国家自然科学基金地区项目 (31960491)

作者简介: 李苏冰 (1999-), 女, 硕士在读, 研究方向: 食品生物技术, E-mail: Lsbnature@163.com

通讯作者: 张百刚 (1981-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 食品生物技术, E-mail: zhangbaigang@163.com

intervention group (high-dose API+DON). The protective effects of API against DON-induced intestinal injury in KM mice were comprehensively assessed through multiple approaches: monitoring of body weight, pathological staining of colonic tissue with hematoxylin-eosin, TUNEL apoptosis staining, western blotting analysis of apoptosis-related protein expression, and measurement of serum lactate dehydrogenase (LDH), total superoxide dismutase (SOD), and malondialdehyde (MDA) levels. The results showed that, compared with the blank group, the DON group exhibited significantly decreased body weight after peaking on day 19, and high-dose API intervention successfully mitigated the trend of weight loss. Pathological examination revealed that colonic tissue damage improved after high-dose API intervention, and the pathological score of damage was reduced by 1.3 when compared with that of the DON group. TUNEL staining showed that API interventions significantly reduced the count of apoptotic cells. Western blot analysis further confirmed that API intervention downregulated the expression of apoptotic proteins Bax, P53, caspase-12, and caspase-9 and decreased the expression of Bcl-2. Serological assays revealed that, compared with the DON group, high-dose API intervention reduced LDH level by 7.53% ($P<0.05$), increased SOD activity by 46.82% ($P<0.05$), and reduced MDA level by 12.25% ($P<0.05$). These results indicate that API has a significant protective effect on DON-induced intestinal injury in KM mice, and the mechanism may be related to the synergistic effects of multiple pathways, including the inhibition of DON-induced apoptosis in colonic tissue as well as improvement of serum LDH and SOD activities in the mice. This study provides strong theoretical support for the potential application of API as a functional food ingredient in the prevention and treatment of DON-related intestinal injury.

Key words: apigenin; deoxynivalenol; intestinal injury; antioxidant; cell apoptosis

呕吐毒素（脱氧雪腐镰刀菌烯醇，Deoxynivalenol, DON）是由禾谷镰刀菌（*Fusarium graminearum*）产生的一种次级代谢产物，广泛污染受感染的谷物及其衍生产品，已成为人类和动物健康的重要威胁^[1,2]。DON的毒性作用包括肠毒性^[3]、肝毒性^[4]和肾毒性^[5]、胚胎毒性、免疫毒性等^[6]，尤其通过抑制胰岛素样生长因子（IGF）的合成，影响体重并破坏消化道功能，导致呕吐、腹泻等临床症状。DON进入肠细胞后通过诱导 IPEC-J2 细胞紧密连接功能障碍使肠上皮屏障损伤，其作用机制可能涉及细胞凋亡、氧化应激反应和脂质过氧化等多重生物学过程^[7]，其微生态平衡可能会被破坏，进而引发内源性疾病^[8]。相关研究表明，DON会通过影响 FOXO3a 蛋白的合成诱导肠上皮细胞凋亡，从而诱发肠道炎症^[9]。此外，DON还会干扰肠道对胆汁酸的再吸收从而影响肠道动力学过程^[10]。因此，开发有效的干预策略以缓解 DON 引起的肠道损伤，具有显著的科学价值和潜在的临床应用前景。

随着现代社会人们越来越注重通过健康饮食来调控身体状况，芹菜素（Apigenin, API）作为一种广泛存在于植物中的黄酮类化合物^[11]，因其潜在的抗炎、抗氧化、抗肿瘤^[12]、抗凋亡以及肾保护^[13]、肝保护^[14]、神经保护^[15]等作用而备受关注。API 已被证明具有多种生物学特性^[16]，近些年研究表明，芹菜素具有抗增殖特性，并在多种人类和动物来源的癌细胞系中诱导细胞周期阻滞和凋亡^[17]。有动物试验表明，对小鼠进行芹菜素预处理后，通过抗氧化和抗炎作用，可以显

著减轻顺铂诱导的肾损伤^[18]。此外，芹菜素通过调节 ROS 介导的线粒体功能障碍和 Caspase 信号通路，减轻了 DON 诱导的 HEK293 肾细胞凋亡^[19]。以上发现表明，API 可能对呕吐毒素（脱氧雪腐镰刀菌烯醇，DON）诱导的肠道损伤具有潜在的保护作用。本研究旨在通过使用 DON 诱导 KM 小鼠模型，评估不同剂量 API 对 DON 引起的肠道损伤的保护作用。通过观察小鼠体重变化、病理变化及氧化应激等指标，探讨 API 在减轻 DON 引起的肠道损伤中的作用及其潜在的机制。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

KM 小鼠（SPF 级），6 周龄，体质量 25~30 g，中国农业科学院兰州兽医研究所，生产许可证号[SCXK（甘）2020-0002]。经兰州市食品药品检验检测研究院伦理批准（伦理批准号为：2023-011）；呕吐毒素标准品（纯度 $\geq 99\%$ ）购自上海麦克林生物公司；芹菜素标准品（纯度 $\geq 95\%$ ）购自上海麦克林生物公司； β -actin、Bax、bcl-2、Caspase-12、Caspase-9、P53、Grp78、ZO-1 单克隆抗体均购自美国 Proteintech 公司；SDS-PAGE Loading Buffer（5x）购自康为世纪公司；LDH 试剂盒、Western 及 IP 细胞裂解液均购自上海碧云天生物技术股份有限公司；LDH 试剂盒碱性磷酸酯酶标记山羊抗兔 IgG（H+L）均购自上海碧云天生物技术股份有限公司。

1.2 仪器与设备

3-18KS 高速冷冻离心机, 美国 Sigma 公司; M200pro 多功能酶标仪, 瑞士 TECAN 公司; EVos F1 倒置荧光显微镜, 美国 LIFE 公司; ChemiScope 6100 化学发光成像系统, 上海勤翔科学仪器有限公司; PROTEAN1658001 伯乐垂直电泳槽, 美国 Biorad 公司; PROTEAN1658001 伯乐湿式转移槽, 美国 Biorad 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物模型的建立

本次试验使用 50 只健康雄性昆明 (KM) 小鼠, 小鼠均为 6 周龄, 体质量为 25~30 g。饲养于兰州市食品药品检验研究院, 温度维持在 20~26 °C, 湿度控制在 48%~70%。将小鼠经传递仓进入 SPF 级动物试验室, 称重并随机分为 6 组, 每组 8 只, 根据小鼠行为状态适应 7 d。6 组小鼠按空白组、DON 组 (5 mg·kg⁻¹)、低剂量 API 组 (65 mg·kg⁻¹ AP)、高剂量 API 组 (130 mg·kg⁻¹ AP)、低剂量 API 干预组 (65 mg·kg⁻¹ AP+5 mg·kg⁻¹ DON) 和高 API 干预组 (130 mg·kg⁻¹ AP+5 mg·kg⁻¹ DON) 分类^[20,21], 每组小鼠用苦味酸以头、耳、背部和四肢做好序号标记, 灌胃持续四周。

1.3.2 小鼠体质量的测定

每隔 2 d, 在固定时间点使用电子天平测量小鼠体质量, 确保小鼠处于稳定状态, 待体质量数据稳定后记录。每只小鼠进行 3 次独立测量, 计算其平均值, 以减少测量误差并提高数据的准确性和重复性。

1.3.3 苏木精-伊红 (HE) 染色

药物处理 28 d 后处死小鼠, 取小鼠结肠组织, 多聚甲醛固定 24 h, 用蒸馏水反复冲洗至无味, 再进行脱水、浸蜡、包埋、切片; 进而经过用苏木精-伊红染色 (H&E 染色), 通过普通光学显微镜采集图片。结肠组织损伤程度采用组织病理学评分系统进行评估, 评分标准如下: 0 分 (无损伤)、1 分 (轻度损伤, 损伤面积 <25%)、2 分 (中度损伤, 损伤面积 26%~50%)、3 分 (重度损伤, 损伤面积 >50%)。

1.3.4 TUNEL 细胞凋亡染色

药物处理 28 d 后处死小鼠, 取小鼠结肠组织, 多聚甲醛固定 24 h, 用蒸馏水反复冲洗至无味, 再进行脱水、浸蜡、包埋、切片; 进而经过 TUNEL 染色, 通过荧光显微镜采集图片。

1.3.5 小鼠血液生化指标测定

取小鼠血清作为待测样品, 分别按 5 倍、10 倍和 20 倍稀释后, 使用乳酸脱氢酶 (LDH) 试剂盒

进行测定。

1.3.6 结肠组织中氧化还原系统的测定

称取 50 mg 小鼠结肠组织, 置于预冷的离心管中。加入适量预冷 PBS, 使用组织研磨杵在冰浴中研磨组织样本约 5 min。随后, 在 4 °C 条件下, 以 3 000 r·min⁻¹ 离心 10~15 min, 收集上清液并制备 10% (质量体积分数, m/V) 的结肠组织匀浆液。为确保样本的稳定性, 整个操作过程应始终在冰浴中进行。超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 的测定按照相应试剂盒的操作说明进行。

1.3.7 Western blot 检测结肠组织中蛋白表达

取小鼠结肠组织, 组织剪碎后, 加入预冷的 RIPA 裂解液和 PMSF, 使用组织匀浆器匀浆 8~10 min, 冰上裂解 30 min。4 °C 条件下, 12 000 r·min⁻¹ 离心 15 min, 吸取 30 μL 上清液用于蛋白浓度测定, 将剩余的上清液与 4×Lodder buffer (蛋白上样缓冲液) 按体积比 4:1 混合。置于沸水浴中煮沸 5 min, 使蛋白质完全变性, -80 °C 保存备用。通过 SDS-PAGE 电泳分离蛋白质, 将蛋白质转移到硝酸纤维素 (NC) 膜上。然后用 5 wt.% 脱脂奶粉在含 0.1 wt.% Tween-20 的 TBS 中封闭 1 h。一抗 (β -actin、Bax、Bcl-2、Caspase-12、Caspase-9、P53、Grp78、ZO-1 抗体) 在 4 °C 孵育过夜, 二抗 (碱性磷酸酯酶标记山羊抗兔 IgG (H+L)) 孵育 1 h, 结束后以 1*PBST 洗 3 次, 每次 10 min。通过 ECL 显色曝光成像。目的条带与内参条带的比值作为结果, 各处理组样品与空白对照的比值表示蛋白水平。为了实验结果有可比性, 对照组值设为 1。

1.3.8 数据分析

采用 Excel 和 Case Viewer 2.4 软件统计处理数据, 试验进行重复 3 次, 试验数据用平均数 ± 标准差表示。采用 GraphPad Prism 分析软件进行显著性分析, $P < 0.05$ 水平为显著差异具有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 芹菜素干预对小鼠体质量的影响

体质量变化是评估药物干预效果的重要指标。已有研究表明, 幼猪食用含有 DON 的饲料, 使其消化道遭到破坏产生呕吐现象, 从而降低体质量^[22]。本研究结果如图 1 所示, 正常组小鼠体质量随时间逐渐增加, 在第 28 天达到 37.6 g。给予不同剂量芹菜素 (API) 的组别体质量增长趋势与正常组相似, 未见异常变化。相比之下, DON 组小鼠体质量在第 19 天达到 34.5 g 的峰值后显著下降, 至第 28 天降至 27.8 g, 表明 DON

引起的肠道损伤影响了消化吸收功能。API+DON 组小鼠在体质量达到峰值后虽有一定下降,但随后逐渐恢复,最终趋于稳定,提示 API 能有效缓解 DON 引起的体质量减轻,保护肠道功能。

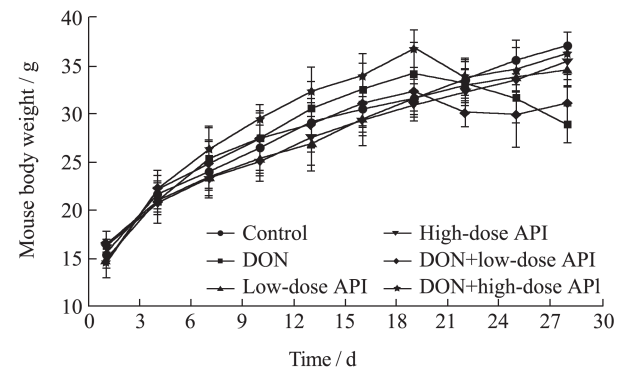


图 1 API 对小鼠体质量系数的影响
Fig.1 Effect of API on body weight coefficient of mice

2.2 结肠组织病理变化分析

为评估芹菜素 (API) 对呕吐毒素 (DON) 诱导的肠道损伤的保护作用,本研究通过 HE 染色观察结肠组织的结构变化。结果如图 2 所示,正常组和 API 组的平均损伤评分均为 0 分,表明组织结构完整;DON 组的平均损伤评分为 2.5 分,表明存在显著的结构损伤;而 API 干预组 (高剂量 API+DON) 组的平均损伤评为 1.2 分,表明 API 显著减轻了 DON 引起的损伤 ($P<0.05$)。正常组和 API 组的结肠组织各层 (粘膜层、粘膜下层、肌层和浆膜层) 细胞排列整齐,结构边界清晰,肠隐窝结构完整,隐窝基底部细胞增殖活跃,表明肠道粘膜功能和稳态得以维持。相比之下, DON 处理组结肠组织出现明显的结构损伤,表现为粘膜下层和肌层部分脱落,粘膜层肠腺结构破坏,隐窝结构受损,隐窝间距增大,固有层长度缩短,进一步证明了 DON 对肠道结构和功能的破坏。API+DON 组的细胞排列和结构边界虽受到一定影响,但损伤程度较轻,提示 API 能够部分修复 DON 引起的肠道损伤。

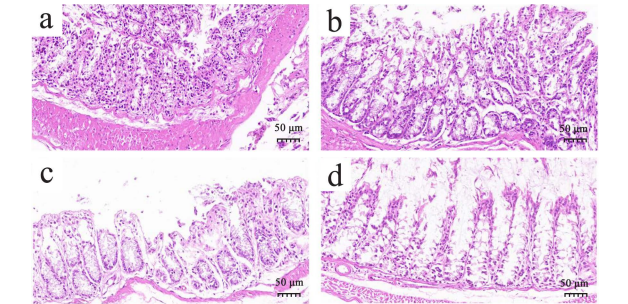


图 2 小鼠结肠组织 HE 染色 (×20)
Fig.2 HE staining of mouse colon tissue
注: a 为 Control, b 为 API, c 为 DON, d 为 DON+API。

2.3 结肠组织细胞凋亡分析

如图 3 所示, TUNEL 染色结果表明, API 组与正常组结肠组织相比,未见明显的凋亡细胞,肠隐窝结构保持完整,细胞凋亡水平与正常组相似,提示 API 对正常肠道细胞无显著毒性作用。在 DON 组中,结肠组织的粘膜层肠腺结构遭受严重破坏,粘膜肌层受损,隐窝结构不明显,呈碎块状,且炎症细胞和凋亡细胞明显增多,荧光强度较高,表明 DON 显著诱导了肠道细胞凋亡和组织结构损伤。相比之下,在 API+DON 组中,结肠组织的粘膜层和肌层相对完整,隐窝结构的破坏程度减轻,凋亡细胞数量减少,荧光强度显著降低,提示 API 能够有效抑制 DON 引起的肠道细胞凋亡和炎症反应,从而减轻肠道损伤。Young 等^[23]研究也表明 API 预处理可显著缓解 I/R 损伤后的肾功能、病理损伤和细胞凋亡。

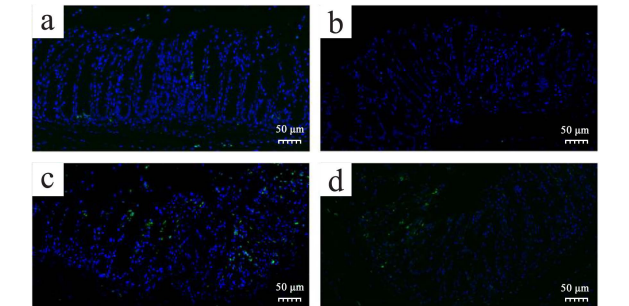


图 3 小鼠结肠组织 TUNEL 染色 (×20)
Fig.3 TUNEL staining of mouse colon tissue
注: a 为 Control, b 为 API, c 为 DON, d 为 DON+API。

2.4 血清LDH水平分析

LDH 作为细胞损伤和炎症反应的标志物,其水平升高通常与细胞膜损伤和组织损伤相关。当肠道组织受到 DON 破坏时,通过减少粘结蛋白来破坏细胞间连接和 β - 连环蛋白表达,使细胞膜通透性增加,乳酸脱氢酶释放出来,导致 LDH 水平上升^[24]。结果如图 4 所示, API 对 DON 引起的小鼠体内 LDH 水平具有显著抑制作用。与正常组相比, API 组小鼠血清 LDH 水平未见显著差异 ($P>0.05$),表明 API 未对小鼠产生不良影响。相反, DON 处理组小鼠血清 LDH 水平显著升高,表明 DON 引起了显著的细胞损伤。相比之下,低剂量 API 干预组和高剂量 API 干预组小鼠血清 LDH 水平较 DON 组显著降低,其中低剂量 API 干预组比起 DON 组降低了 6.16%,高剂量 API 干预组比起 DON 组降低了 7.53%。进一步分析 LDH 释放水平, API 干预组显著降低了 LDH 的水平 ($P<0.05$),表明 API 能有效稳定细胞膜结构,减轻肠道细胞的损伤。这一结果为 API 在维持细胞膜完整性和保护肠道上皮

细胞提供了证据。

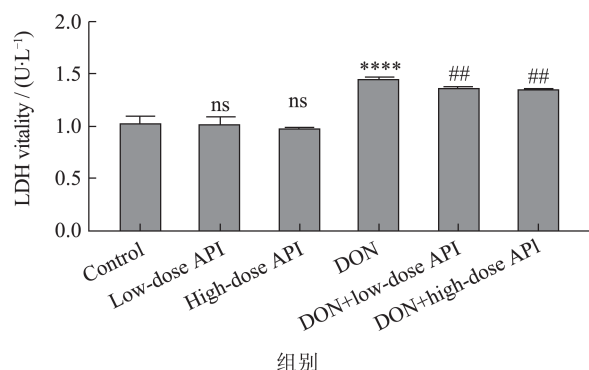


图4 API对结肠组织LDH水平的影响

Fig.4 Effect of API on LDH level in colon tissue

注: ****表示 $P < 0.0001$; ##表示 $P < 0.01$ vs DON; ns表示 $P < 0.05$ 。

2.5 API对脂质过氧化和氧化应激的调节作用

MDA是脂质过氧化过程中多不饱和脂肪酸分解的产物之一,当细胞膜上的磷脂被ROS攻击时,会发生过氧化反应,导致磷脂分子断裂并产生MDA等氧化产物,加剧细胞损伤,干扰细胞信号转导和代谢^[25]。如图5所示,芹菜素(API)对脂质过氧化和氧化应激具有显著调节作用。在MDA测定中,API组与空白组相比,MDA含量无显著变化,表明API未引起脂质过氧化。而在DON组中,MDA显著升高,比起对照组升高了50.49% ($P < 0.01$),提示DON诱导了明显的脂质过氧化。与DON组相比,API+DON组MDA水平显著降低,其中低剂量API干预组比起DON组降低了6.45%,高剂量API干预组比起DON组降低了12.25%,表明API能有效减轻DON引起的脂质过氧化。

有研究报道,芹菜素通过抑制SOD的酶活性促进ROS积累,诱导宫颈癌(HeLa)细胞凋亡^[26]。此外,有研究发现,芹菜素通过抑制乳腺癌细胞中IL-6表达和MDA的生成,提高SOD水平,减轻氧化应激,保护细胞和组织免受DON损伤^[27]。在SOD活性分析中,API组与正常组相比,SOD水平保持稳定,未产生显著变化。DON组SOD活性显著降低 ($P < 0.001$),比起对照组降低了45.50%,反映了DON引起的氧化应激反应。然而,API+DON组的SOD活性随着API剂量的增加而进一步上升,其中高剂量干预组比起DON组提高了46.82%,提示API能够缓解DON引发的氧化应激反应,并增强抗氧化防御能力。综上,API通过减轻脂质过氧化和调节氧化酶活性,有效抑制了DON诱导的氧化损伤,从而为肠道组织提供了

保护作用。

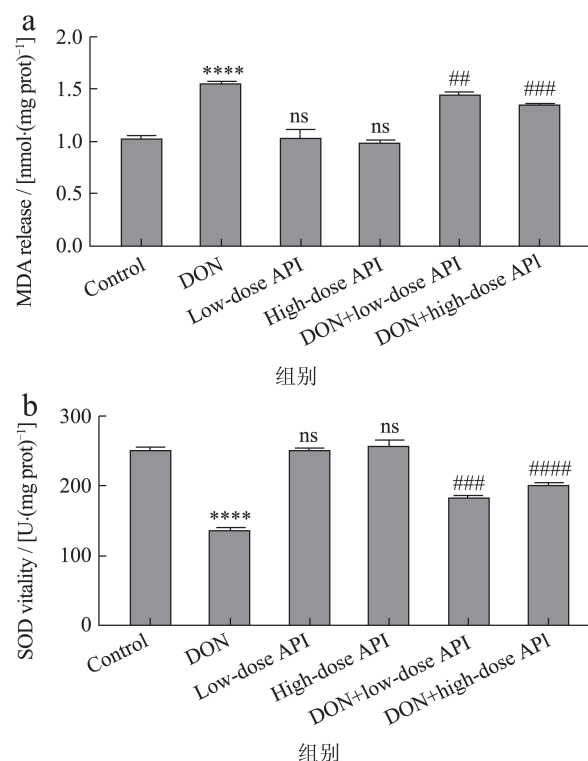


图5 API对结肠组织MDA、SOD含量的影响

Fig.5 Effect of API on the contents of MDA and SOD in colonic tissues

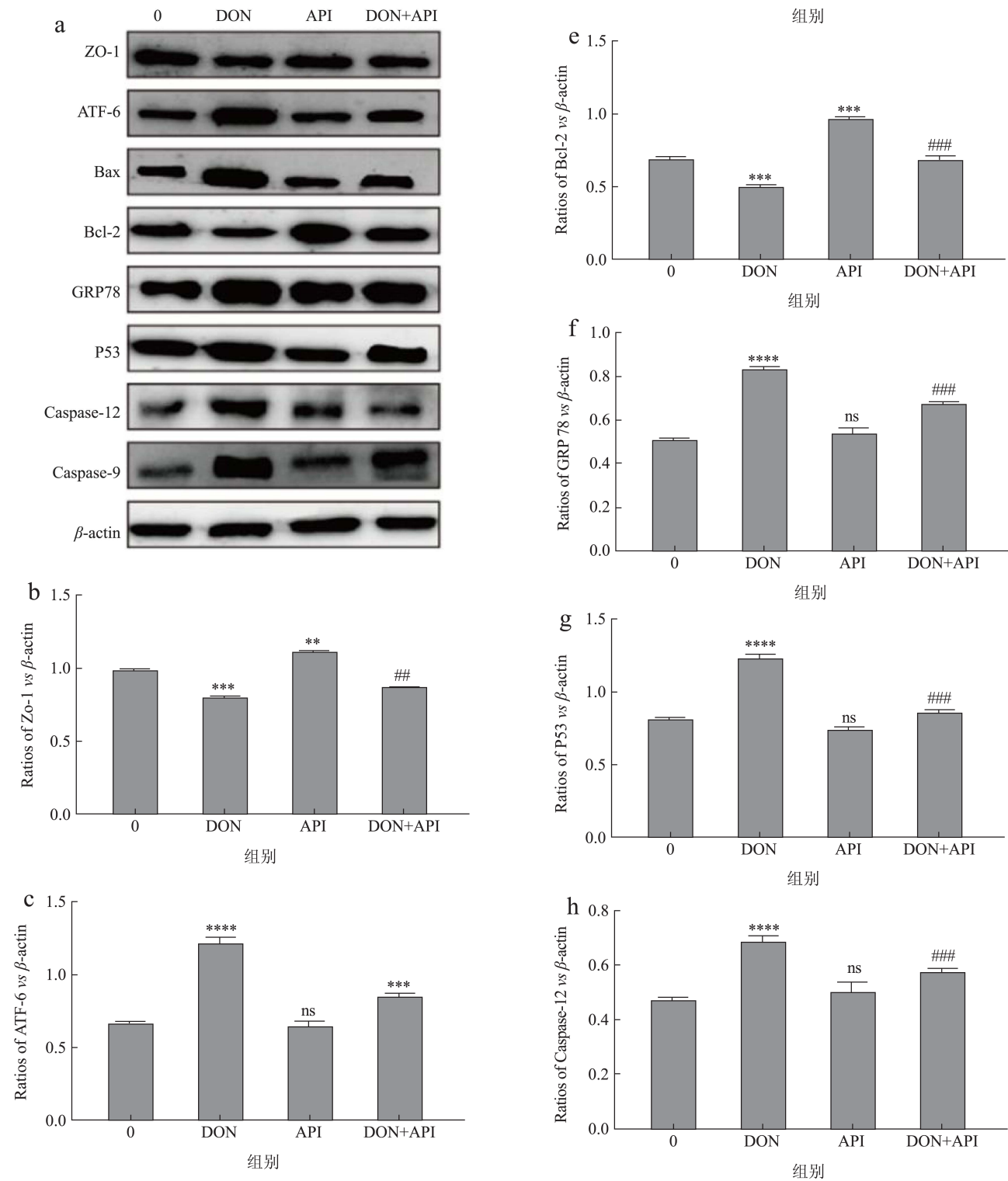
注: ****表示 $P < 0.0001$ vs control; ##表示 $P < 0.01$ vs DON; ###表示 $P < 0.001$ vs DON; ####表示 $P < 0.0001$; ns表示 $P < 0.05$ 。

2.6 API对肠道细胞凋亡及相关蛋白表达的调节作用

WB结果显示(图6),与对照组相比,API组无显著差异 ($P > 0.05$),DON组Bax和ATF6蛋白表达分别上升120%和98%,而ZO-1和Bcl-2蛋白表达分别下降25%和33%。我们之前的研究发现,呕吐毒素可以上调人心肌细胞AC16中Bax蛋白表达,下调了Bcl-2蛋白表达^[28]。

与DON组相比,API+DON组下调了ATF6、Bax、P53、Grp78、Caspase-12和Caspase-9等蛋白的表达,上调了ZO-1和Bcl-2蛋白的表达。此前有报道发现芹菜素还通过线粒体途径调控细胞凋亡相关蛋白如Bax、Caspase家族和P53的表达,促进细胞凋亡^[29],本研究中Bax、Caspase家族和P53的表达的下调与此对应,说明API能够抑制细胞的程序性死亡,而Bcl-2的上调则进一步证实了API通过抑制凋亡途径保护肠道细胞。其中ATF6和Grp78是内质网应激的关键蛋白^[30],其上调通常与细胞凋亡和损伤反应相关,抑制细胞凋

亡过程，而 API+DON 组下调了 ATF6、Grp78 蛋白的表达也与之对应。维持肠道微生态平衡的基础在于肠上皮的完整性和紧密连接性^[31]，ZO-1 是维持肠道屏障完整的紧密连接蛋白，本研究中 ZO-1 的上调表明 API 有助于恢复肠道屏障的功能，增强肠道屏障的完整性，从而有效预防了 DON 引起的肠道损伤。这一结果表明 API 的保护作用与其抗氧化、抗应激及抗凋亡作用密切相关。



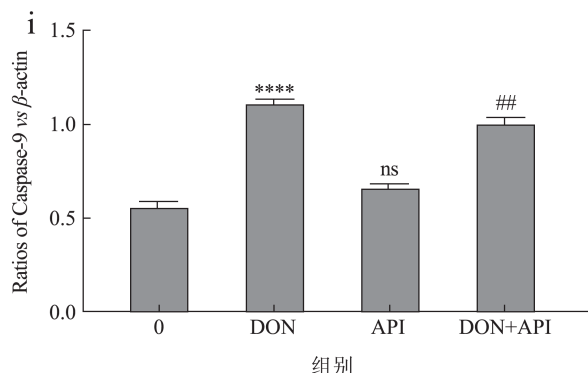


图 6 API 对 DON 引起结肠组织相关蛋白表达的影响

Fig.6 Effect of API on the expression of colon tissue-associated proteins induced by DON

注: **表示 $P < 0.01$ vs control; ***表示 $P < 0.001$ vs control; ****表示 $P < 0.0001$ vs control; ##表示 $P < 0.01$ vs DON; ###表示 $P < 0.001$ vs DON; ns表示 $P < 0.05$ 。

3 结论

本研究证实了芹菜素 (API) 对呕吐毒素 (DON) 引起的 KM 小鼠肠道损伤具有显著的保护作用。API 通过多个机制有效减轻了 DON 诱导的肠道损伤。首先, API 通过抑制细胞凋亡信号通路, 减少了结肠细胞的凋亡, 表现为凋亡相关蛋白 Bax、ATF6、P53、Grp78、Caspase-12 和 Caspase-9 的表达显著下调, 而抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 ZO-1 的表达上调。其次, API 通过增强抗氧化酶活性, 减少了脂质过氧化 (MDA 含量降低) 和氧化应激, 从而减缓了肠道组织的氧化损伤, 并显著提高了 SOD 活性。这些发现表明, 芹菜素作为一种天然化合物, 不仅具有抗氧化和抗凋亡作用, 还能够有效调节肠道屏障功能, 从而缓解 DON 引起的肠道损伤。基于上述机制, 本研究为芹菜素作为功能性食品成分在预防和治疗 DON 相关肠道损伤中的潜在应用提供了有力的理论支持, 展示了其在肠道健康维护、氧化应激减轻和细胞凋亡调控方面的显著作用。

参考文献

- [1] YUAN L, MU P, HUANG B, et al. EGR1 is essential for deoxynivalenol-induced G2/M cell cycle arrest in HepG2 cells via the ATF3Δzip2a/2b-EGR1-p21 pathway [J]. Toxicology Letters, 2018, 299: 95-103.
- [2] LUCIOLI J, PINTON P, CALLU P, et al. The food contaminant deoxynivalenol activates the mitogen activated protein kinases in the intestine: Interest of *ex vivo* models as an alternative to *in vivo* experiments [J]. Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology, 2013, 66: 31-36.
- [3] YANG W, HUANG L, WANG P, et al. The effect of low and high dose deoxynivalenol on intestinal morphology, distribution,

- and expression of inflammatory cytokines of weaning rabbits [J]. Toxins, 2019, 11(8): 473.
- [4] YANG L N, XU S, TANG M, et al. The circadian rhythm gene *bmal1* ameliorates acute deoxynivalenol-induced liver damage [J]. Archives of Toxicology, 2023, 97(3): 787-804.
- [5] 张梦雨, 崔敏, 张自强, 等. 呕吐毒素的污染状况及对动物机体的毒性研究进展 [J]. 动物医学进展, 2024, 45(9): 105-109.
- [6] FENG N, ZHONG F, CAI G, et al. Fusarium mycotoxins zearalenone and deoxynivalenol reduce hepatocyte innate immune response after the *Listeria monocytogenes* infection by inhibiting the TLR2/NFκB signaling pathway [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(11): 9664.
- [7] ZHANG C, ZHANG K F, CHEN F J, et al. Deoxynivalenol triggers porcine intestinal tight junction disorder: Insights from mitochondrial dynamics and mitophagy [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2022, 248: 114291.
- [8] ZHUO X, LUO H, LEI R, et al. Association between intestinal microecological changes and atherothrombosis [J]. Microorganisms, 2023, 11(5): 1223.
- [9] KANG T H, KANG K S, LEE S I. Deoxynivalenol induces apoptosis via FOXO3a-signaling pathway in small-intestinal cells in pig [J]. Toxics, 2022, 10(9): 535.
- [10] RONG X, JIANG Y, LI F, et al. Close association between the synergistic toxicity of zearalenone-deoxynivalenol combination and microRNA221-mediated PTEN/PI3K/AKT signaling in HepG2 cells [J]. Toxicology, 2022, 468: 153104.
- [11] SHARMA H, KANWAL R, BHASKARAN N, et al. Plant flavone apigenin binds to nucleic acid bases and reduces oxidative DNA damage in prostate epithelial cells [J]. PloS One, 2014, 9(3): e91588.
- [12] SAEED M, KADIOGLU O, KHALID H, et al. Activity of the dietary flavonoid, apigenin, against multidrug-resistant tumor cells as determined by pharmacogenomics and molecular docking [J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2015, 26(1): 44-56.
- [13] SHARMA A, SINHA S, SHRIVASTAVA N. Apigenin and kaempferol as novel renoprotective agent against cisplatin-induced toxicity: An *in vitro* study [J]. Natural Product Research, 2022, 36(23): 6085-6090.
- [14] YANG J, WANG X Y, XUE J, et al. Protective effect of apigenin on mouse acute liver injury induced by acetaminophen is associated with increment of hepatic glutathione reductase activity [J]. Food & Function, 2013, 4(6): 939-943.
- [15] WANG C N, CHI C W, LIN Y L, et al. The neuroprotective effects of phytoestrogens on amyloid beta protein-induced toxicity are mediated by abrogating the activation of caspase cascade in rat cortical neurons [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(7): 5287-5295.
- [16] MEYER H, BOLARINWA A, WOLFRAM G, et al. Bioavailability of apigenin from apiin-rich parsley in humans [J]. Annals of Nutrition & Metabolism, 2006, 50(3): 167-172.
- [17] JAYASOORIYA R G P T, KANG S H, KANG C H, et al. Apigenin decreases cell viability and telomerase activity in human leukemia cell lines [J]. Food and Chemical Toxicology: An International

- Journal Published for the British Industrial Biological Research Association, 2012, 50(8): 2605-2611.
- [18] HE X, LI C, WEI Z, et al. Protective role of apigenin in cisplatin-induced renal injury [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2016, 789: 215-221.
- [19] TEIXEIRA J, BASIT F, SWARTS H G, et al. Extracellular acidification induces ROS- and mPTP-mediated death in HEK293 cells [J]. *Redox Biology*, 2018, 15: 394-404.
- [20] 夏圣坤,王辉,陈晓敏,等.芹菜苷对葡聚糖硫酸钠诱导小鼠结肠炎的缓解作用[J].*食品科学*, 2022,43(9):87-94.
- [21] 张跃其,胡炳蕾,王默然,等.芹菜素对帕金森模型细胞氧化应激水平的影响及机制的研究[J].*中国比较医学杂志*,2021,31(12): 77-83.
- [22] HUANG S, WANG X, XIE X, et al. Dahuang mudan decoction repairs intestinal barrier in chronic colitic mice by regulating the function of ILC3 [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2022, 299: 115652.
- [23] YOUNG L G, MCGIRR L, VALLI V E, et al. Vomitoxin in corn fed to young pigs [J]. *Journal of Animal Science*, 1983, 57(3): 655-664.
- [24] YAN L, GUO X, ZHOU J, et al. Quercetin prevents intestinal stem cell aging via scavenging ROS and inhibiting insulin signaling in drosophila [J]. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 2022, 12(1): 59.
- [25] LIU M, ZHANG L, MO Y, et al. Ferroptosis is involved in deoxynivalenol-induced intestinal damage in pigs [J]. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2023, 14(1): 29.
- [26] XU Y, XIN Y, DIAO Y, et al. Synergistic effects of apigenin and paclitaxel on apoptosis of cancer cells [J]. *PloS One*, 2011, 6(12): e29169.
- [27] LIU R, JI P, LIU B, et al. Apigenin enhances the cisplatin cytotoxic effect through p53-modulated apoptosis [J]. *Oncology Letters*, 2017, 13(2): 1024-1030.
- [28] 张百刚,李阳,焦禄,等.呕吐毒素对人心肌细胞AC16增殖和凋亡的影响[J].*现代食品科技*,2025,41(4):109-116.
- [29] ADOGA J O, CHANNA M L, NADAR A. Type-2 diabetic rat heart: The effect of kolaviron on mTOR-1, P70S60K, PKC- α , NF- κ B, SOD-2, NRF-2, eNOS, AKT-1, ACE, and p38 MAPK gene expression profile [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 148: 112736.
- [30] MEI Q, ZENG Y, HUANG C, et al. Rapamycin alleviates hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis via restoring autophagy flux and inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1510-1523.
- [31] 杨晓丽,李丽,杨静娟,等.辣木籽蛋白酶解物对小鼠肠道黏膜炎的改善作用[J].*现代食品科技*,2024,40(3):1-8.