

·基础研究·

# 清解扶正颗粒通过TLR4/NF-κB通路对乳腺癌多西他赛联合环磷酰胺化疗所致肠道黏膜损伤的保护作用

林素真<sup>1</sup>,袁颖绯<sup>2,3</sup>,朱晓勤<sup>3,4</sup>,严宏<sup>1</sup>,林子艺<sup>5</sup>,魏丽慧<sup>6</sup>,贾佩芝<sup>3</sup>,林久茂<sup>1,3,4\*</sup>

1 福建中医药大学附属人民医院,福建 福州 350004;

2 南昌职业大学,江西 南昌 330500;

3 福建中医药大学中西医结合学院 中西医结合研究院,福建 福州 350122;

4 中西医结合基础福建省高校重点实验室,福建 福州 350122;

5 福州大学附属省立医院,福建 福州 350001;

6 福建中医药大学科技创新与转化中心,福建 福州 350122

\* 通信作者:林久茂,E-mail:linjiu-mao@fjtc.edu.cn

收稿日期:2025-01-24;接受日期:2025-06-25

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81703913);福建省自然科学基金面上项目(2021J01907)

DOI:10.3724/SP.J.1329.2025.06007

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**摘要 目的** 探讨清解扶正颗粒(QFG)对乳腺癌多西他赛联合环磷酰胺化疗所致肠黏膜损伤的保护机制。

**方法** 选择32只雌性BALB/c小鼠接种4T1乳腺癌细胞构建皮下移植瘤模型,瘤体体积50~100 mm<sup>3</sup>,采用Excel软件随机分为对照组、清解扶正颗粒组(QFG组)、化疗组(TC组)、化疗+清解扶正颗粒组(TC+QFG组),每组8只。对照组以无菌生理盐水灌胃,1次/d;腹腔注射无菌生理盐水,1次/周。QFG组按1 g/kg清解扶正颗粒灌胃,1次/d;腹腔注射无菌生理盐水,1次/周。TC组腹腔注射多西他赛(15 mg/kg)与环磷酰胺(20 mg/kg),1次/周;无菌生理盐水灌胃,1次/d。TC+QFG组腹腔注射多西他赛和环磷酰胺,1次/周;1 g/kg清解扶正颗粒灌胃,1次/d,灌胃与腹腔注射间隔0.5 h进行。每组干预均持续4周。干预后,观察小鼠体质量、腹泻情况和瘤体体积增长情况;采用HE染色检测回肠黏膜组织形态学改变;采用ELISA法检测血清中二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-LA)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)、IL-6、IL-2、IL-4、IL-10、γ干扰素(IFN-γ)、分泌型免疫球蛋白A(sIgA)含量;采用TUNEL染色法检测回肠黏膜组织细胞凋亡;采用免疫组织化学检测回肠黏膜组织IgA<sup>+</sup>细胞及肠屏障紧密连接蛋白(ZO-1、Occludin)的表达;采用Western blot法检测回肠黏膜组织TLR4、NF-κB、p-NF-κB蛋白的表达水平。**结果** ①体质量、腹泻评分和瘤体体积:与TC组比较,TC+QFG组干预第27天体质量明显升高( $P<0.05$ ),干预第1、8天腹泻评分明显降低( $P<0.05$ );其余时间点体质量、腹泻评分差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与对照组比较,TC+QFG组干预第13天及之后的所有时间点瘤体体积均明显减小( $P<0.05$ )。②回肠组织病理形态学变化:与TC组比较,TC+QFG组干预后肠黏膜组织结构明显改善,肠黏膜上皮细胞水肿缓解,肠绒毛变高且排列稍规则,隐窝深度变浅,炎细胞浸润减少;TC+QFG组肠绒毛高度、绒毛/隐窝比均明显升高( $P<0.05$ ),隐窝深度明显降低( $P<0.05$ )。③回肠黏膜组织ZO-1和Occludin蛋白表达水平:与TC组比较,TC+QFG组干预后小鼠回肠黏膜组织ZO-1和Occludin蛋白表达明显增加( $P<0.05$ )。④血清DAO、D-LA含量:与TC组比较,TC+QFG组干预后血清DAO、D-LA含量明显降低( $P<0.05$ )。⑤血清TNF-α、IL-

**引用格式:**林素真,袁颖绯,朱晓勤,等.清解扶正颗粒通过TLR4/NF-κB通路对乳腺癌多西他赛联合环磷酰胺化疗所致肠道黏膜损伤的保护作用[J].康复学报,2025,35(6):592-602.

LIN S Z, YUAN Y F, ZHU X Q, et al. Protective effects of Qingjie Fuzheng Granules on intestinal mucosal injury induced by docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer through the TLR4/NF-κB pathway [J]. Rehabil Med, 2025, 35(6): 592-602.

DOI:10.3724/SP.J.1329.2025.06007

©《康复学报》编辑部,开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议

© Rehabilitation Medicine, OA under the CC BY-NC-ND 4.0

1 $\beta$ 、IL-6、IL-2、IL-4、IL-10、IFN- $\gamma$ 含量:与TC组比较,TC+QFG组干预后血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IFN- $\gamma$ 含量明显降低( $P<0.05$ ),IL-2、IL-4、IL-10含量明显升高( $P<0.05$ )。⑥回肠黏膜组织细胞凋亡:与TC组比较,TC+QFG组干预后细胞核黄染明显减少,染色阳性率明显降低( $P<0.05$ )。⑦血清sIgA含量及回肠黏膜组织IgA<sup>+</sup>细胞数:与TC组比较,TC+QFG组干预后血清sIgA含量和回肠黏膜组织IgA<sup>+</sup>细胞数均明显升高( $P<0.05$ )。⑧回肠黏膜组织TLR4/NF- $\kappa$ B通路蛋白表达水平:与TC组比较,TC+QFG组干预后回肠黏膜组织TLR4和p-NF- $\kappa$ B蛋白表达水平均明显降低( $P<0.05$ )。**结论** 清解扶正颗粒对乳腺癌化疗所致肠黏膜损伤具有保护作用,可能通过调控TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路抑制炎症反应,减少肠黏膜上皮细胞凋亡,增强肠黏膜上皮屏障及免疫屏障功能。

**关键词** 乳腺癌;肠道黏膜损伤;清解扶正颗粒;化疗;TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路;肠黏膜免疫功能

乳腺癌发病呈年轻化趋势,且发病率逐年上升,已成为全球性公共卫生问题。据国际癌症研究机构统计,2022年全球女性新发乳腺癌病例逾230万,乳腺癌患者病死数超过66万<sup>[1]</sup>。尽管乳腺癌的综合治疗措施多且持续更新,化疗仍是不可替代的重要治疗手段。多西他赛联合环磷酰胺作为乳腺癌临床常用化疗方案,常引起骨髓抑制、消化道不良反应等,严重的毒副作用可导致治疗周期延迟甚至中断<sup>[2-3]</sup>。化疗药物易损伤细胞增殖活跃的消化道黏膜,诱发肠黏膜炎。研究表明,化疗所致肠黏膜炎与TLR4/NF- $\kappa$ B通路调控相关<sup>[4]</sup>。TLR4作为Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)家族重要成员,一旦激活可启动核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)炎症级联反应,释放白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6等促炎因子,导致肠黏膜结构与功能受损<sup>[5]</sup>。目前,中医药在乳腺癌化疗毒副作用治疗中常获独特疗效。清解扶正颗粒(Qingjie Fuzheng Granules, QFG)是福建中医药大学附属人民医院肿瘤科经验方,由白花蛇舌草、半枝莲、炙黄芪、炒麦芽、炙甘草等组成,具有清热解毒、益气健脾扶正之效,临床用于辅助化疗治疗结肠癌、乳腺癌等恶性肿瘤,可改善患者生活质量,减轻胃肠道不良反应<sup>[6-7]</sup>。课题组前期研究显示,该方可抑制大肠癌细胞增殖并诱导凋亡,降低血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-6水平,减轻5-氟尿嘧啶所致肠黏膜炎<sup>[8-10]</sup>。临床研究证实,清解扶正方加味可改善乳腺癌化疗患者腹泻、恶心呕吐等消化道反应,并可能提高化疗期间免疫力<sup>[11]</sup>。但是,清解扶正颗粒防治乳腺癌化疗相关肠黏膜炎尚无系统研究,其作用机制尚未阐明。因此,本研究旨在观察清解扶正颗粒对4T1乳腺癌小鼠化疗所致肠黏膜炎的保护作用,并初步探讨其机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

选择32只雌性BALB/c小鼠,6~8周龄,初始体质量(20 $\pm$ 2)g,购买于上海斯莱克实验动物有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(沪)2018-0016。实验期间,小鼠饲养于福建中医药大学实验动物中心[实验动物使用许可证号:SYXK(闽)2009-0001],由实验动物中心提供SPF级实验动物环境和设施,每天光照12h,给予小鼠正常饮食和饮水,预饲养3~7d使小鼠适应,保证后续实验顺利进行。动物实验程序严格按照国际伦理准则和美国国立卫生研究院关于实验动物护理和使用指南进行,并经福建中医药大学实验动物伦理委员会批准(审批号:FJTCMIACUC2021153)。

### 1.2 实验药物

**1.2.1 清解扶正颗粒配制** 由福建中医药大学附属人民医院药剂科提供,用生理盐水配制成125 mg/mL的溶液,超声溶解密封放于4 $^{\circ}$ C冰箱备用。根据临床给药剂量换算成小鼠给药剂量为1 g/kg,按照100  $\mu$ L/10 g的给药体积灌胃。

### 1.2.2 化疗药物配制

**1.2.2.1 多西他赛注射液的配制** 取多西他赛注射液用生理盐水稀释配制成浓度为1.5 mg/mL的药液,充分混匀后备用(给药剂量15 mg/kg)。

**1.2.2.2 环磷酰胺注射液的配制** 取环磷酰胺粉末用生理盐水稀释配制成浓度为2 mg/mL的药液,充分混匀后备用(给药剂量20 mg/kg)。

### 1.3 主要实验试剂

TLR4 Mouse Monoclonal Antibody(武汉三鹰生物技术有限公司,货号:66350-1-Ig);NF- $\kappa$ B p65(D14E12)XP Rabbit mAb(货号:8242S)、Phospho-NF- $\kappa$ B p65(Ser536)(93H1)(货号:3033S)均购自美

国 Cell Signaling Technology 公司; Rabbit Anti-Mouse IgA antibody(北京博奥森生物技术有限公司, 货号: bs-0774R); RPMI-1640(美国 Thermo Fisher Scientific 公司, 货号: C11875500BT); 小鼠二胺氧化酶(Diamine oxidase, DAO) ELISA 试剂盒(货号: MM-0228M1)、小鼠 D-乳酸(D-lactic acid, D-LA) ELISA 试剂盒(货号: MM-43853M1)、小鼠  $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) ELISA 试剂盒(货号: MM-0182M1)、小鼠 TNF- $\alpha$  ELISA 试剂盒(货号: MM-0132M1)、小鼠 IL-1 $\beta$  ELISA 试剂盒(货号: MM-0040M1)、小鼠 IL-2 ELISA 试剂盒(货号: MM-0701M1)、小鼠 IL-4 ELISA 试剂盒(货号: MM-0165M1)、小鼠 IL-6 ELISA 试剂盒(货号: MM-0163M1)、小鼠 IL-10 ELISA 试剂盒(货号: MM-0176M1)、小鼠分泌型免疫球蛋白 A(secretory immunoglobulin A, sIgA) ELISA 试剂盒(货号: MM-0430M1)均购自江苏酶免实业有限公司。

#### 1.4 实验仪器

倒置显微镜(Leica DM4000B)、石蜡切片机(RM2235)购自德国 Leica 公司; 高速冷冻离心机(Keraeus Multifuge X1R)购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司; 酶标仪(Infinite M200)购自德国 Tecan 仪器有限公司; 生物组织自动脱水机(ZT-14S)、生物组织石蜡包埋机(YB-6LF)均购自湖北孝感医用电子技术有限公司; 微量迷你离心机(FC5306)购自上海奥豪斯仪器有限公司; 迷你混合仪(MIX-25P)购自杭州米欧仪器有限公司。

#### 1.5 方法

**1.5.1 SPF 小鼠 4T1 乳腺癌模型构建** 经过 3 d 适应性饲养, 将 32 只 BALB/c 小鼠于右侧第三对乳头脂肪垫处, 皮下注射 0.1 mL 4T1 乳腺癌细胞, 接种的密度为  $1 \times 10^7$  个/mL, 每天观察小鼠成瘤情况。接种后 7 d, 瘤块体积 50~100 mm<sup>3</sup>, 表明模型构建成功。

**1.5.2 实验动物分组与干预** 造模后, 采用 Excel 软件随机分为对照组、清解扶正颗粒组(QFG 组)、化疗组(TC 组)、化疗+清解扶正颗粒组(TC+QFG 组), 每组 8 只。对照组以无菌生理盐水灌胃, 1 次/d; 腹腔注射无菌生理盐水, 1 次/周。QFG 组按 1 g/kg 清解扶正颗粒灌胃, 1 次/d; 腹腔注射无菌生理盐水, 1 次/周。TC 组腹腔注射多西他赛(15 mg/kg)与环磷酰胺(20 mg/kg), 1 次/周; 无菌生理盐水灌胃, 1 次/d。TC+QFG 组腹腔注射多西他赛和环磷酰胺, 1 次/周; 1 g/kg 清解扶正颗粒灌胃, 1 次/d, 灌胃与腹腔注射间隔 0.5 h 进行。每组均持

续干预 4 周。末次干预 24 h 后均用戊巴比妥钠麻醉, 经眼球取血后, 快速取出回肠组织, 用无菌冷生理盐水冲洗。裁剪为 0.5 cm $\times$ 0.5 cm 的样品, 一部分浸泡在 4% 多聚甲醛中固定, 组织脱水并行石蜡包埋, 用于组织病理学及免疫组化等分析; 另一部分保存于 -80 °C 冰箱用于 Western blot 分析。

#### 1.5.3 观察指标

**1.5.3.1 体质量、腹泻评分和瘤体体积** 干预后, 每 2 d 测量所有小鼠体质量, 计算体质量增长率; 每周化疗当日连续观察 6 h 小鼠腹泻情况, 每小时记录, 取平均值; 每 3 d 观察瘤体体积的增长情况。参照 GARSEED 等<sup>[12]</sup>腹泻评分方法评估腹泻情况, 0 分: 无腹泻(粪便正常或无粪便); 1 分: 轻度腹泻(粪便稍湿和软); 2 分: 中度腹泻(粪便湿和粪便不成形伴中度肛周被毛染色); 3 分: 重度腹泻(粪便水样伴重度肛周被毛染色)。

体质量增长率(%)=(最终体质量-初始体质量)/初始体质量 $\times$ 100%

瘤体体积( $V$ )= $\pi/6 \times L$ (长径) $\times W^2$ (短径)

**1.5.3.2 苏木精-伊红染色检测回肠黏膜组织形态学改变** 将回肠组织石蜡块切成 4  $\mu$ m 的薄片, 固定于载玻片, 标记后置于烘箱(60 °C)烘干, 依次放入二甲苯 I、二甲苯 II、梯度乙醇、超纯水 I、超纯水 II 进行脱蜡与水化; 苏木精-伊红(Hematoxylin and Eosin, HE)染色, 流水冲洗后, 将切片再次放入梯度乙醇脱水, 二甲苯 I、二甲苯 II 透明, 封片, 于倒置显微镜下观察回肠黏膜组织形态并采集图像。

**1.5.3.3 ELISA 法检测血清中 DAO、D-LA、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-2、IL-4、IL-10、IFN- $\gamma$ 、sIgA 含量** 应用 ELISA 试剂盒说明书方法进行检测, 将小鼠血样离心后取上清, 再按照 1:5 稀释样本, 完成 ELISA 试剂盒中上样样本的制备, 按试剂盒说明书步骤进行实验。

**1.5.3.4 TUNEL 染色法检测回肠黏膜组织细胞凋亡** 将包埋的回肠组织蜡块用石蜡切片机切片, 梯度脱水后, 按 TUNEL 检测试剂盒说明书操作。TUNEL 阳性细胞判定标准如下: 光镜下细胞核呈棕黄色的细胞判定为凋亡细胞。每张切片随机选取 5 个 400 倍视野, 计数阳性细胞数, 以各视野阳性细胞数与总细胞数的百分比计算凋亡细胞的阳性率。

凋亡细胞阳性率(%)=(阳性细胞数/总细胞数) $\times$ 100%

**1.5.3.5 免疫组织化学染色观察回肠黏膜组织中 IgA<sup>+</sup>、ZO-1 和 Occludin 的阳性表达情况** 将石蜡切片脱蜡至水化, 采用柠檬酸抗原修复液(pH 6.0)进

行抗原修复,参照免疫组化试剂盒说明书进行操作。封片后,每个样本在200倍镜下随机选取5个视野,以出现棕黄色颗粒状作为阳性表达情况的判断标准。结果采用阳性细胞率进行半定量分析。

**1.5.3.6 Western blot 检测回肠黏膜组织TLR4、NF- $\kappa$ B p65、p-NF- $\kappa$ B p65蛋白表达水平** 用裂解液提取组织蛋白,离心取上清(即蛋白提取液)。样品中蛋白质浓度采用BCA蛋白浓度测定试剂盒测定。经变性后,每个样本取40  $\mu$ g蛋白上样,采用10% SDS-PAGE凝胶电泳分离,湿转法转移至PVDF膜上,5%脱脂奶粉在37  $^{\circ}$ C封闭1 h,洗涤后孵育一抗(TLR4、NF- $\kappa$ B p65、p-NF- $\kappa$ B p65),4  $^{\circ}$ C过夜。1:10 000二抗孵育1 h,ECL显色液显影。采用ImageJ软件分析条带灰度值。

## 1.6 统计学方法

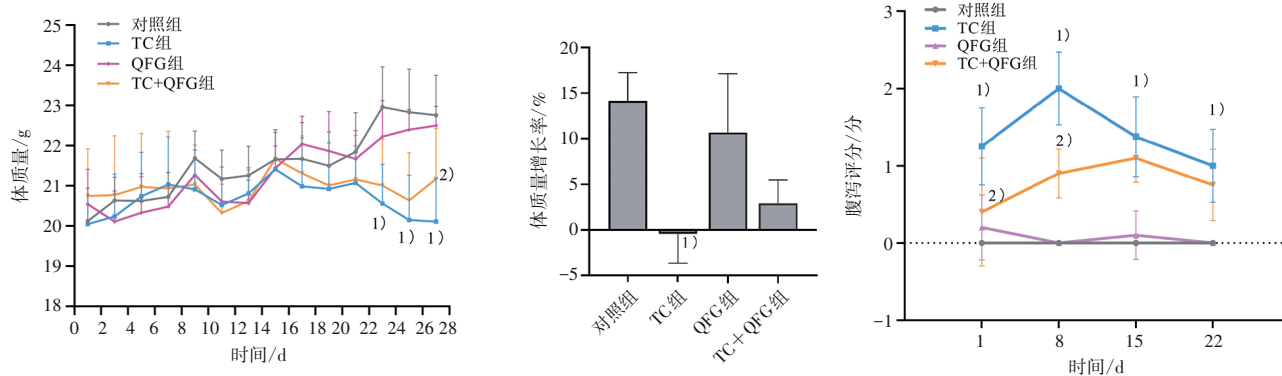
采用SPSS 23.0软件进行数据分析。计量资料

数据服从正态分布以( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,若方差齐组间两两比较采用LSD- $t$ 法,若方差不齐采用Tamhane's  $T_2$ 法;计量资料不符合正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis  $H$ 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 4组体质量及腹泻评分比较

与对照组比较,TC组干预第23、25、27天体质量均出现明显下降( $P<0.05$ ),干预第1、8、15、22天腹泻评分均明显升高( $P<0.05$ );QFG组体质量、腹泻评分差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与TC组比较,TC+QFG组干预第27天体质量明显升高( $P<0.05$ ),干预第1、8天腹泻评分明显降低( $P<0.05$ ),其余时间点体质量、腹泻评分差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见图1。



注:与对照组比较,1)  $P<0.05$ ;与TC组比较,2)  $P<0.05$ 。

Note: compared with the control group, 1)  $P<0.05$ ; compared with the TC group, 2)  $P<0.05$ .

图1 4组体质量及腹泻评分比较

Figure 1 Comparison of body mass and diarrhea score of in four groups

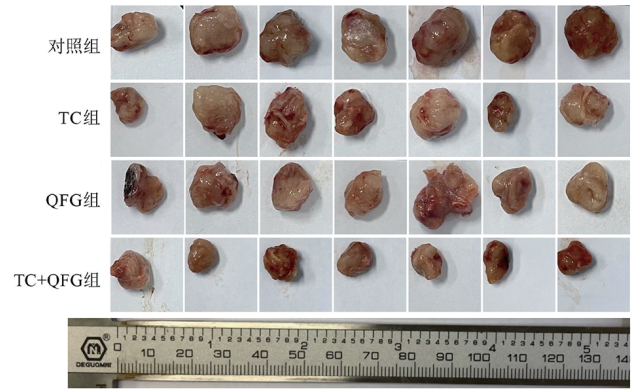
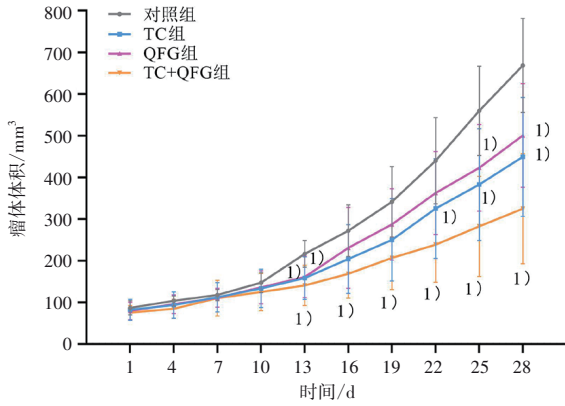
### 2.2 4组移植瘤瘤体体积比较

与对照组比较,TC组干预第13、22、25、28天移植瘤瘤体体积均明显减小( $P<0.05$ ),QFG组在干预第13、25、28天也出现明显减小( $P<0.05$ ),TC+QFG组干预第13天及之后的所有时间点均明显减小( $P<0.05$ )。见图2。

### 2.3 4组回肠组织病理形态学变化

对照组、QFG组均未见明显的肠黏膜损伤,肠黏膜结构完整,细胞排列整齐规则,可见散在杯状细胞,未见炎细胞浸润。与对照组比较,TC组回肠

黏膜上皮细胞水肿、坏死,绒毛变短、断裂,隐窝变深、扭曲,可见炎细胞浸润;与TC组比较,TC+QFG组肠黏膜组织结构明显改善,肠黏膜上皮细胞水肿缓解,肠绒毛变高且排列稍规则,隐窝深度变浅,炎细胞浸润减少。形态计量学分析结果显示,与对照组比较,TC组肠绒毛高度、绒毛/隐窝比均明显降低( $P<0.05$ ),隐窝深度明显升高( $P<0.05$ );与TC组比较,TC+QFG组肠绒毛高度、绒毛/隐窝比均明显升高( $P<0.05$ ),隐窝深度明显降低( $P<0.05$ )。见图3。

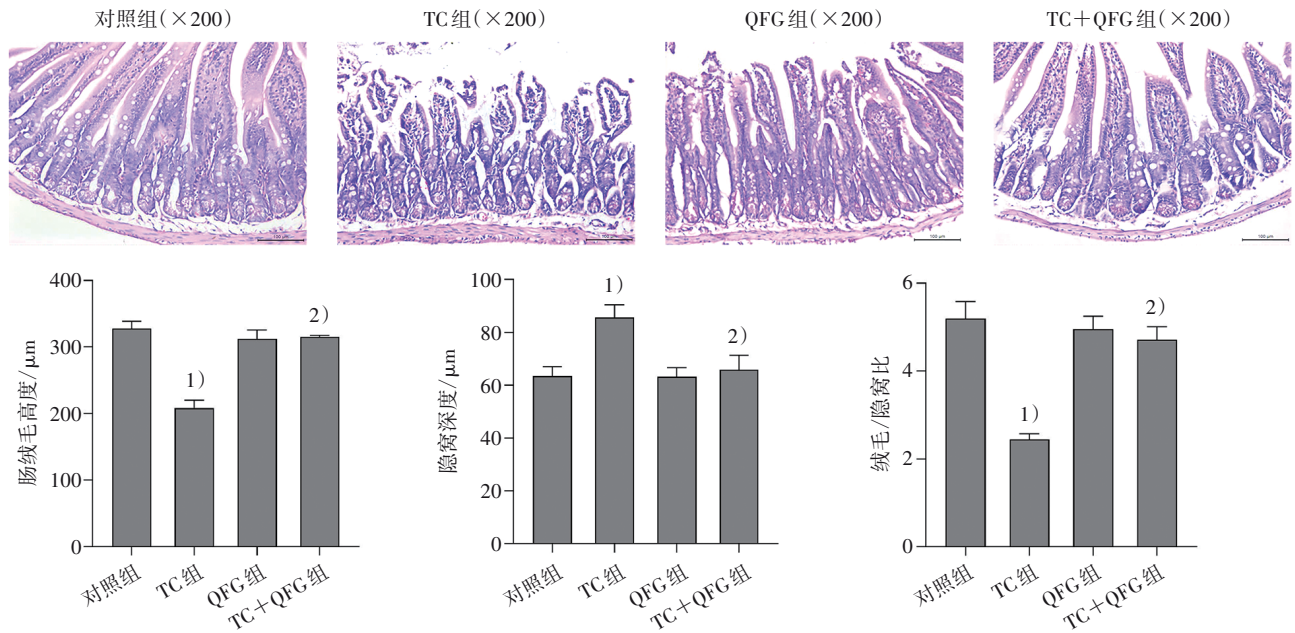


注:与对照组相比,1)  $P < 0.05$ 。

Note: compared with the control group, 1)  $P < 0.05$ .

图2 4组移植瘤体积比较

Figure 2 Comparison of tumor volume of in four groups



注:与对照组比较,1)  $P < 0.05$ ;与TC组比较,2)  $P < 0.05$ 。

Note: compared with the control group, 1)  $P < 0.05$ ; compared with the TC group, 2)  $P < 0.05$ .

图3 4组回肠组织病理形态学比较

Figure 3 Comparison of pathological morphology of ileal tissues in four groups

#### 2.4 4组回肠黏膜组织ZO-1和Occludin蛋白表达水平比较

与对照组比较,TC组小鼠回肠黏膜组织ZO-1和Occludin蛋白表达明显减少( $P < 0.05$ );与TC组比较,TC+QFG组干预后小鼠回肠黏膜组织ZO-1和Occludin蛋白表达明显增加( $P < 0.05$ )。见图4。

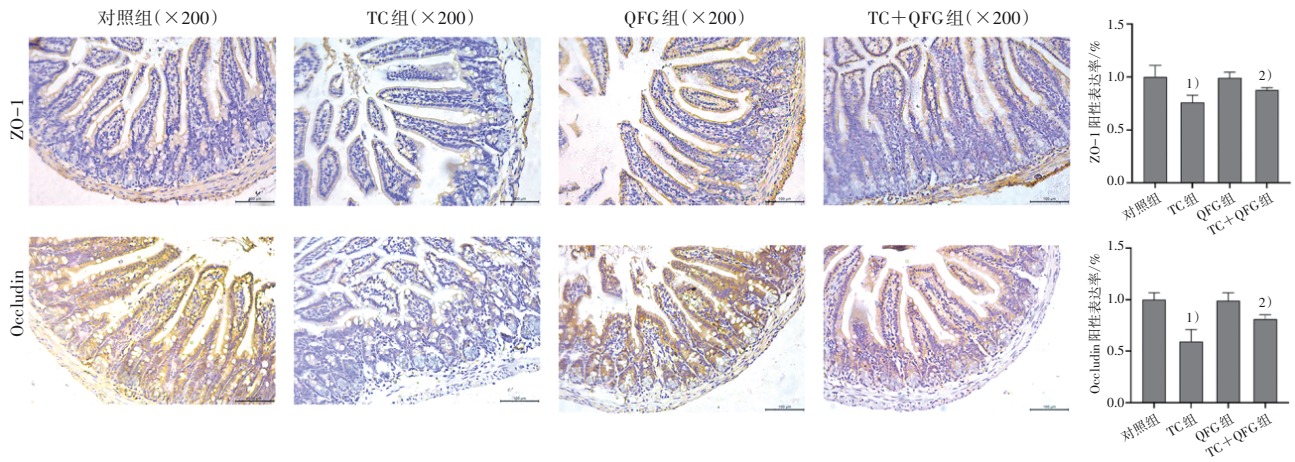
#### 2.5 4组血清DAO和D-LA含量比较

与对照组比较,TC组血清DAO和D-LA含量明显升高( $P < 0.05$ );与TC组比较,TC+QFG组干预后

血清DAO和D-LA含量明显降低( $P < 0.05$ )。见表1。

#### 2.6 4组血清TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-2、IL-4、IL-10和IFN- $\gamma$ 含量比较

与对照组比较,TC组血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6和IFN- $\gamma$ 含量明显升高( $P < 0.05$ ),IL-2、IL-4和IL-10含量明显降低( $P < 0.05$ );与TC组比较,TC+QFG组血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6和IFN- $\gamma$ 含量明显降低( $P < 0.05$ ),IL-2、IL-4和IL-10含量明显升高( $P < 0.05$ )。见表2。



注: 与对照组比较, 1)  $P < 0.05$ ; 与TC组比较, 2)  $P < 0.05$ 。

Note: compared with the control group, 1)  $P < 0.05$ ; compared with the TC group, 2)  $P < 0.05$ .

图4 4组小鼠回肠黏膜组织ZO-1和Occludin蛋白表达水平比较

Figure 4 Comparison of expression level of ZO-1 and Occludin protein of ileal mucosa tissue in four groups

表1 4组血清中DAO和D-LA含量比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of contents of DAO and D-LA in serum in four groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | n | DAO/(pg/mL)                  | DLA/(μg/L)                     |
|---------|---|------------------------------|--------------------------------|
| 对照组     | 8 | 31.157 ± 5.035               | 561.052 ± 41.096               |
| TC组     | 8 | 43.801 ± 5.054 <sup>1)</sup> | 675.578 ± 12.315 <sup>1)</sup> |
| QFG组    | 8 | 31.182 ± 3.959               | 563.894 ± 19.977               |
| TC+QFG组 | 8 | 35.381 ± 4.724 <sup>2)</sup> | 584.473 ± 51.267 <sup>2)</sup> |

注: 与对照组比较, 1)  $P < 0.05$ ; 与TC组比较, 2)  $P < 0.05$ 。

Note: compared with the control group, 1)  $P < 0.05$ ; compared with the TC group, 2)  $P < 0.05$ .

表2 4组血清中TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-2、IL-4、IL-10和IFN-γ含量比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of contents of TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-2, IL-4, IL-10 and IFN-γ in serum in four groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | n | TNF-α/(ng/L)                   | IL-1β/(pg/mL)                 | IL-6/(pg/mL)                  | IL-2/(ng/L)                       |
|---------|---|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 对照组     | 8 | 715.877 ± 53.818               | 95.743 ± 4.913                | 108.609 ± 3.993               | 1 536.458 ± 67.809                |
| TC组     | 8 | 814.298 ± 58.851 <sup>1)</sup> | 112.190 ± 6.878 <sup>1)</sup> | 129.739 ± 8.215 <sup>1)</sup> | 1 312.708 ± 140.420 <sup>1)</sup> |
| QFG组    | 8 | 691.184 ± 44.260               | 98.834 ± 4.080                | 110.008 ± 4.121               | 1 551.319 ± 86.504                |
| TC+QFG组 | 8 | 738.991 ± 36.157 <sup>2)</sup> | 103.121 ± 6.124 <sup>2)</sup> | 114.910 ± 6.938 <sup>2)</sup> | 1 454.236 ± 108.007 <sup>2)</sup> |

| 组别      | n | IL-4/(pg/mL)                  | IL-10/(pg/mL)                  | IFN-γ/(pg/mL)                  |
|---------|---|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 对照组     | 8 | 145.692 ± 8.764               | 606.692 ± 86.267               | 526.231 ± 30.637               |
| TC组     | 8 | 121.670 ± 6.045 <sup>1)</sup> | 472.769 ± 54.374 <sup>1)</sup> | 596.139 ± 23.981 <sup>1)</sup> |
| QFG组    | 8 | 140.042 ± 6.368               | 600.769 ± 70.795               | 535.606 ± 32.452               |
| TC+QFG组 | 8 | 132.696 ± 7.583 <sup>2)</sup> | 534.692 ± 41.291 <sup>2)</sup> | 559.430 ± 24.008 <sup>2)</sup> |

注: 与对照组比较, 1)  $P < 0.05$ ; 与TC组比较, 2)  $P < 0.05$ 。

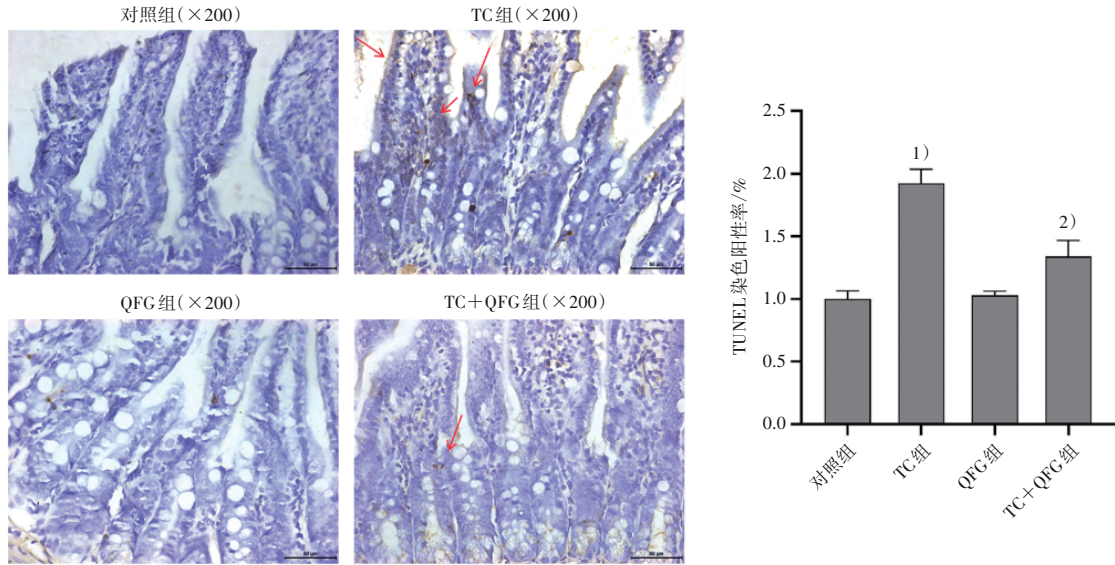
Note: compared with the control group, 1)  $P < 0.05$ ; compared with the TC group, 2)  $P < 0.05$ .

### 2.7 4组回肠黏膜组织细胞凋亡比较

与对照组比较, TC组小鼠回肠黏膜组织中的细胞核黄染明显增加, 染色阳性率明显升高( $P < 0.05$ ); 与TC组比较, TC+QFG组细胞核黄染明显减少, 染色阳性率明显降低( $P < 0.05$ )。见图5。

### 2.8 4组血清sIgA含量及回肠黏膜组织IgA<sup>+</sup>细胞数比较

与对照组比较, TC组血清sIgA含量及回肠黏膜组织IgA<sup>+</sup>细胞数均明显减少( $P < 0.05$ ); 与TC组比较, TC+QFG组干预后血清sIgA含量和回肠黏膜组织IgA<sup>+</sup>细胞数均明显升高( $P < 0.05$ )。见图6。

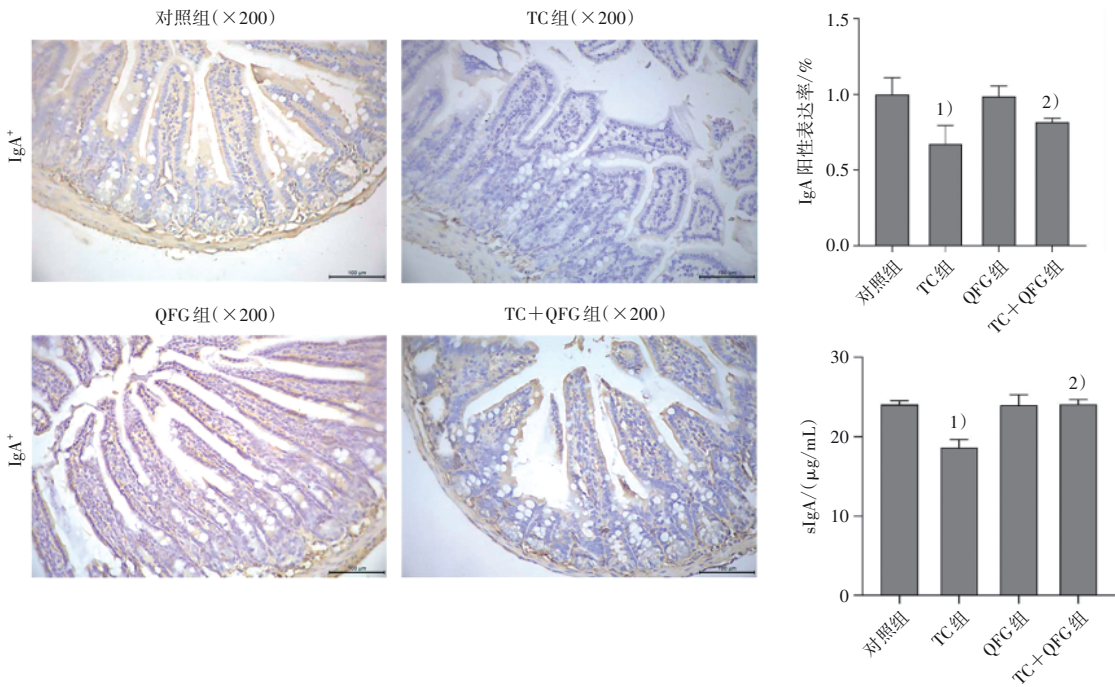


注:与对照组比较,1)  $P < 0.05$ ;与TC组比较,2)  $P < 0.05$ 。

Note: compared with the control group, 1)  $P < 0.05$ ; compared with the TC group, 2)  $P < 0.05$ .

图5 4组回肠黏膜细胞凋亡比较

Figure 5 Comparison of apoptosis of ileal mucosa cells in four groups



注:与对照组比较,1)  $P < 0.05$ ;与TC组比较,2)  $P < 0.05$ 。

Note: compared with the control group, 1)  $P < 0.05$ ; compared with the TC group, 2)  $P < 0.05$ .

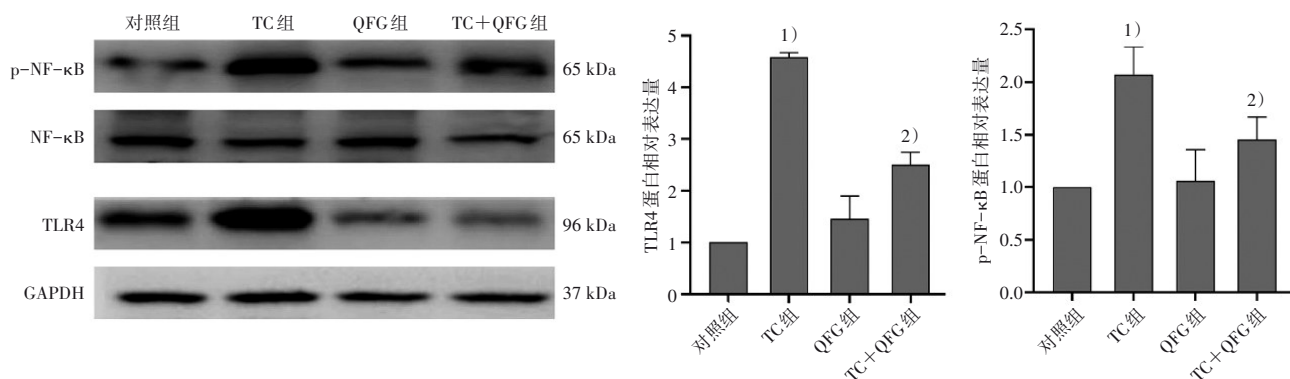
图6 4组血清sIgA含量及回肠黏膜组织IgA<sup>+</sup>细胞数比较

Figure 6 Comparison of level of sIgA in serum and IgA<sup>+</sup> of ileal mucosa tissues in four groups

### 2.9 4组回肠黏膜组织TLR4/NF-κB通路蛋白表达水平

与对照组比较,TC组回肠黏膜组织TLR4、p-

NF-κB蛋白表达水平均明显升高( $P < 0.05$ );与TC组比较,TC+QFG组回肠黏膜组织TLR4、p-NF-κB蛋白表达水平均明显降低( $P < 0.05$ )。见图7。



注:与对照组比较,1)  $P < 0.05$ ;与TC组比较,2)  $P < 0.05$ 。

Note: compared with the control group, 1)  $P < 0.05$ ; compared with the TC group, 2)  $P < 0.05$ .

图7 4组回肠组织中TLR4、NF- $\kappa$ B和p-NF- $\kappa$ B蛋白表达水平比较

Figure 7 Comparison of expression level of TLR4, NF- $\kappa$ B and p-NF- $\kappa$ B protein of ileal tissue in four groups

### 3 讨论

#### 3.1 清解扶正颗粒可减轻乳腺癌模型小鼠TC化疗所致肠黏膜损伤

本研究结果显示,与TC组比较,TC+QFG组干预第1、8天腹泻评分明显降低,肠黏膜组织结构明显改善,肠黏膜上皮细胞水肿缓解,肠绒毛变高且排列稍规则,隐窝深度变浅,炎细胞浸润减少,细胞核黄染明显减少,染色阳性率明显降低,这提示清解扶正颗粒可减轻乳腺癌模型小鼠TC化疗所致肠黏膜损伤。这可能与以下因素有关:乳腺癌属中医学“乳岩”范畴,化疗药物等“外邪”入侵可损伤脏腑和气血,导致热毒内盛、气血亏虚,这是乳腺癌化疗主要的病机因素。有研究显示,中药(主要包括清热药、补虚药等)联合化疗治疗乳腺癌具有良好疗效<sup>[13]</sup>。清解扶正颗粒由白花蛇舌草、半枝莲、炙黄芪、炒麦芽等清热解毒和扶正补虚2类药物组成,契合乳腺癌化疗患者的病机。肠黏膜损伤为乳腺癌化疗引起消化道反应的原因之一,而黏膜炎症和细胞凋亡是化疗引起肠黏膜损伤的重要机制之一。清解扶正颗粒可改善化疗所致的肠黏膜炎,减轻肠黏膜细胞凋亡,从而缓解化疗所致肠黏膜损伤。这与课题组前期研究显示清解扶正颗粒加味可减轻乳腺癌化疗引起的腹泻等消化道反应以及5-氟尿嘧啶化疗引起肠黏膜炎的结果相似。

#### 3.2 清解扶正颗粒可改善乳腺癌模型小鼠肠黏膜肠上皮细胞结构和肠道稳态

本研究结果显示,与TC组比较,TC+QFG组干预后回肠黏膜组织ZO-1和Occludin蛋白表达明显增加,血清DAO和D-LA含量明显降低,这提示清解

扶正颗粒可改善乳腺癌模型小鼠肠上皮细胞结构和肠道稳态。这可能与以下因素有关:①增强肠上皮细胞的紧密连接,抑制肠黏膜通透性增加。肠黏膜上皮细胞和上皮细胞间的紧密连接构成机械屏障,是肠黏膜屏障功能的重要结构基础,可防止肠道内有害物质和病原体进入机体内环境<sup>[14-15]</sup>。Occludin和ZO-1作为紧密连接的主要蛋白标记物,其表达水平可反映肠上皮屏障结构状态。其表达下降提示肠黏膜结构损伤,肠上皮细胞通透性增加<sup>[16-17]</sup>。清解扶正颗粒可增强肠上皮细胞的紧密连接,抑制化疗引起的肠黏膜通透性增加,缓解肠黏膜上皮屏障损伤。②改善肠黏膜屏障结构,维护肠道稳态。DAO、D-LA是评价肠道通透性改变的重要生物标志物,当肠黏膜屏障结构被破坏时,DAO、D-LA释放增加,含量升高<sup>[18-19]</sup>。化疗药物可导致乳腺癌小鼠肠黏膜上皮细胞损伤,破坏细胞间的紧密连接,导致代谢产物堆积,增加肠道通透性,使细菌和内毒素移位,引发全身炎症和肠道运动障碍<sup>[20]</sup>。清解扶正颗粒可减轻化疗所致肠上皮屏障损伤,改善肠上皮通透性,有利于维护肠道稳态。

#### 3.3 清解扶正颗粒减轻乳腺癌化疗所致肠黏膜损伤可能与调控Th1/Th2平衡有关

本研究结果显示,与TC组比较,TC+QFG组干预后血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6和IFN- $\gamma$ 含量均明显降低,IL-2、IL-4和IL-10含量均明显升高,血清sIgA含量和回肠黏膜组织IgA<sup>+</sup>细胞数均明显升高,这提示清解扶正颗粒减轻乳腺癌化疗所致肠黏膜损伤可能与调控Th1/Th2平衡有关。可能与以下因素有关:①清解扶正颗粒可增加sIgA分泌。化疗导致乳腺癌模型小鼠回肠组织黏膜结构、完整性明显受到

破坏,大量炎性细胞浸润,黏膜内的IgA<sup>+</sup>细胞含量明显减少。而sIgA由肠黏膜中IgA<sup>+</sup>浆细胞分泌,当肠黏膜免疫屏障受损时,分泌型免疫球蛋白sIgA表达明显减少<sup>[21]</sup>,无法阻止肠道微生物和毒素入侵,破坏肠黏膜免疫稳态,肠道免疫屏障功能明显降低<sup>[22]</sup>。清解扶正颗粒干预后,化疗所致乳腺癌肠黏膜炎小鼠IgA<sup>+</sup>细胞增加,sIgA分泌增加,肠黏膜免疫应答明显改善,黏膜免疫功能逐步恢复。②清解扶正颗粒可调控Th1/Th2平衡。sIgA的合成、分泌以及sIgA介导的免疫应答主要受肠黏膜相关淋巴组织的T细胞及其分泌的细胞因子调节。Th1、Th2细胞分泌的细胞因子IL-2、IL-4和IL-10可增强sIgA产生或IgA分泌,IFN- $\gamma$ 也参与对sIgA的调节,从而增强肠黏膜免疫功能<sup>[23]</sup>。清解扶正颗粒干预后,IL-2、IL-4和IL-10表达明显升高,sIgA分泌增加,Th1/Th2平衡得到改善,调节sIgA分泌,改善肠黏膜免疫功能,减轻肠黏膜损伤。

### 3.4 清解扶正颗粒减轻乳腺癌化疗所致肠黏膜损伤可能与调控TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路介导炎症反应有关

本研究结果显示,与TC组比较,TC+QFG组回肠黏膜组织TLR4和p-NF- $\kappa$ B蛋白表达水平均明显降低,这提示清解扶正颗粒减轻乳腺癌化疗所致肠黏膜损伤可能与调控TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路介导炎症反应有关。可能与以下因素有关:乳腺癌化疗所致肠黏膜损伤与TLR4通过信号传导分子激活NF- $\kappa$ B信号通路有关,NF- $\kappa$ B通路被激活后,参与炎症细胞因子调控,诱导TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6等促炎细胞因子表达,引发一系列炎症级联反应,导致肠上皮细胞损伤,诱导细胞凋亡,破坏肠上皮紧密连接,从而直接或间接改变肠道通透性,造成肠黏膜屏障损伤<sup>[24-30]</sup>。TLR4/NF- $\kappa$ B通路激活可能在化疗所致的肠黏膜炎发生、发展过程中发挥重要作用。清解扶正颗粒干预后,可能会抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的激活,促使TLR4、p-NF- $\kappa$ B蛋白及TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6等促炎因子表达减少,从而缓解乳腺癌化疗所致肠黏膜炎小鼠腹泻和肠黏膜损伤。

## 4 小 结

清解扶正颗粒可能通过调控TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路调节炎症细胞因子表达,抑制肠黏膜炎症反应,减少肠黏膜上皮细胞凋亡,增强肠黏膜上皮屏

障及免疫屏障功能,改善乳腺癌小鼠多西他赛联合环磷酰胺化疗所致肠黏膜损伤。中药复方具有成分复杂、作用靶点多样的特点,清解扶正颗粒对乳腺癌移植瘤小鼠化疗所致肠黏膜损伤的保护作用的药效成分及作用机制尚未完全阐明,下一步还需要从肠黏膜免疫、中药复方与化疗药物协同作用等角度进一步探讨其治疗肿瘤效果和作用机制,为清解扶正颗粒抗肿瘤相关治疗提供参考。

## 参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229-263.
- [2] MOHAMMED A I, CELENTANO A, PAOLINI R, et al. Characterization of a novel dual murine model of chemotherapy-induced oral and intestinal mucositis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):1396.
- [3] 陆宁,刘慧,徐央波,等.健脾清肠法通过调控TLRs/NF- $\kappa$ B通路抑制化疗致肠黏膜炎作用的机制探究[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(7):47-50.  
LU N, LIU H, XU Y B, et al. Mechanism of invigorating spleen and clearing intestine method in inhibiting intestinal mucositis induced by chemotherapy by regulating TLRs/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2022, 40(7):47-50.
- [4] 嵇灵,王甲河,王建涛,等. Toll样受体在放疗诱导的消化道黏膜炎中的作用[J]. *口腔疾病防治*, 2021, 29(2):124-129.  
JI L, WANG J H, WANG J T, et al. The role of toll-like receptors in chemoradiotherapy-induced gastrointestinal mucositis [J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2021, 29(2):124-129.
- [5] 王羽超,周红光,陈海彬,等. Toll样受体/核因子- $\kappa$ B信号通路与恶性肿瘤的研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(4):785-787.  
WANG Y C, ZHOU H G, CHEN H B, et al. Toll-like receptor/nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway and malignant tumor: research progress [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2011, 38(4):785-787.
- [6] 华杭菊,林久茂,任丽萍,等.清解扶正方联合mFOLFOX4方案治疗晚期大肠癌的疗效观察[J]. *福建中医药*, 2019, 50(1):20-21,24.  
HUA H J, LIN J M, REN L P, et al. Clinical observation of Qingjie Fuzheng recipe combined with mFOLFOX4 regimen in the treatment of advanced colorectal cancer [J]. *Fujian J Tradit Chin Med*, 2019, 50(1):20-21,24.
- [7] 林素真.清解扶正颗粒防治乳腺癌化疗致肠道损伤的作用及其机制研究[D].福州:福建中医药大学,2022:3-5.  
LIN S Z. The efficiency and mechanism of Qingjie Fuzheng granule in preventing and treating intestinal mucosal injury induced by chemotherapy in breast cancer [D]. Fuzhou:Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2022:3-5.
- [8] ZHU X Q, YANG H, LIN M H, et al. Qingjie Fuzheng granules regulates cancer cell proliferation, apoptosis and tumor angiogene-

- sis in colorectal cancer xenograft mice via sonic hedgehog pathway [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2020, 11(6): 1123–1134.
- [9] YANG H, LIU J X, SHANG H X, et al. Qingjie Fuzheng granules inhibit colorectal cancer cell growth by the PI3K/AKT and ERK pathways [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2019, 11(5): 377–392.
- [10] ZHANG L, JIN Y Y, PENG J, et al. Qingjie Fuzheng granule attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucosal damage [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109223.
- [11] 林素真, 严宏, 袁颖菲, 等. 清解扶正方加味治疗湿热脾虚型乳腺癌化疗不良反应疗效观察[J]. *福建中医药*, 2022, 53(11): 12–15, 23.
- LIN S Z, YAN H, YUAN Y F, et al. Effect of Qingjie Fuzheng recipe on adverse reaction of chemotherapy in patients with breast cancer of dampness-heat and spleen deficiency type [J]. *Fujian J Tradit Chin Med*, 2022, 53(11): 12–15, 23.
- [12] GARSED K, CHERNOVA J, HASTINGS M, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea [J]. *Gut*, 2014, 63(10): 1617–1625.
- [13] 刘媛, 刘芳, 钱荣华. 中医药联合化疗治疗乳腺癌的方药用药规律分析[J]. *湖南中医杂志*, 2018, 34(5): 162–163, 171.
- LIU Y, LIU F, QIAN R H. Analysis on the law of prescription and drug use in the treatment of breast cancer with traditional Chinese medicine combined with chemotherapy [J]. *Hunan J Tradit Chin Med*, 2018, 34(5): 162–163, 171.
- [14] CUI Y J, OKYERE S K, GAO P, et al. Ageratina adenophora disrupts the intestinal structure and immune barrier integrity in rats [J]. *Toxins*, 2021, 13(9): 651.
- [15] 侯雨君, 王楷, 陈颖, 等. 肠黏膜屏障损伤相关疾病动物模型构建与评价的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(2): 63–66.
- HOU Y J, WANG K, CHEN Y, et al. Research progress on establishment and evaluation methods mechanism of animal models with intestinal mucosal barrier dysfunction [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2023, 41(2): 63–66.
- [16] DENG S H, WU D M, LI L, et al. TBHQ attenuates ferroptosis against 5-fluorouracil-induced intestinal epithelial cell injury and intestinal mucositis via activation of Nrf2 [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1): 48.
- [17] WANG Y, AN Y, MA W W, et al. 27-Hydroxycholesterol contributes to cognitive deficits in APP/PS1 transgenic mice through microbiota dysbiosis and intestinal barrier dysfunction [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 199.
- [18] DIERYCK I, DE BACKERE J, PAESHUYSE J. Effect of hatching system and prophylactic antibiotic use on serum levels of intestinal health biomarker diamine oxidase in broilers at an early age [J]. *Animal*, 2022, 16(4): 100493.
- [19] LIU X, CHENG Y W, SHAO L, et al. Alterations of the predominant fecal microbiota and disruption of the gut mucosal barrier in patients with early-stage colorectal cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2948282.
- [20] ZHANG S, LIU Y N, XIANG D C, et al. Assessment of dose-response relationship of 5-fluorouracil to murine intestinal injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 910–916.
- [21] PIETRZAK B, TOMELA K, OLEJNIK-SCHMIDT A, et al. Secretory IgA in intestinal mucosal secretions as an adaptive barrier against microbial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9254.
- [22] YANG S B, QIN Y J, MA X, et al. Effects of in ovo injection of astragalus polysaccharide on the intestinal development and mucosal immunity in broiler chickens [J]. *Front Vet Sci*, 2021, 8: 738816.
- [23] LI Y, JIN L, CHEN T X. The effects of secretory IgA in the mucosal immune system [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2032057.
- [24] KAMINSKY L W, AL-SADI R, MA T Y. IL-1 $\beta$  and the intestinal epithelial tight junction barrier [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 767456.
- [25] SCHOULTZ I, KEITA Å V. The intestinal barrier and current techniques for the assessment of gut permeability [J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1909.
- [26] LU D X, LIU F, WU H, et al. Wumei pills attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis through Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88/nuclear factor- $\kappa$ B pathway and microbiota regulation [J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(32): 4574–4599.
- [27] MCKERNAN D P. Toll-like receptors as drug targets in the intestinal epithelium [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2022, 276: 291–314.
- [28] DAI F, ZHANG X Y, MA G L, et al. ACOD1 mediates staphylococcus aureus-induced inflammatory response via the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112924.
- [29] ZHANG Y S, LIANG X J, BAO X F, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors: current research and prospective [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 235: 114291.
- [30] YAO B Y, HE J N, YIN X, et al. The protective effect of lithocholic acid on the intestinal epithelial barrier is mediated by the vitamin D receptor via a SIRT1/Nrf2 and NF- $\kappa$ B dependent mechanism in caco-2 cells [J]. *Toxicol Lett*, 2019, 316: 109–118.

## Protective Effects of Qingjie Fuzheng Granules on Intestinal Mucosal Injury Induced by Docetaxel/Cyclophosphamide Chemotherapy in Breast Cancer Through the TLR4/NF- $\kappa$ B Pathway

LIN Suzhen<sup>1</sup>, YUAN Yingfei<sup>2,3</sup>, ZHU Xiaoqin<sup>3,4</sup>, YAN Hong<sup>1</sup>, LIN Ziyi<sup>5</sup>, WEI Lihui<sup>6</sup>, JIA Peizhi<sup>3</sup>, LIN Jiumao<sup>1,3,4\*</sup>

<sup>1</sup> The People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350004, China;

<sup>2</sup> Nanchang Vocational University, Nanchang, Jiangxi 330500, China;

<sup>3</sup> Academy of Integrative Medicine, College of Integrative Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;

<sup>4</sup> Key Laboratory of Integrative Medicine of Fujian Province University, Fuzhou, Fujian 350122, China;

<sup>5</sup> Fujian Provincial Hospital affiliated to Fuzhou University, Fuzhou, Fujian 350001, China;

<sup>6</sup> Innovation and Transformation Centre, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China

\*Correspondence: LIN Jiumao, E-mail: linjiumao@fjtcu.edu.cn

**ABSTRACT Objective** To investigate the protective mechanisms of Qingjie Fuzheng Granules (QFG) against intestinal mucosal injury induced by docetaxel and cyclophosphamide combination chemotherapy in breast cancer. **Methods** A total of 32 female BALB/c mice were selected and inoculated with 4T1 breast cancer cells to establish subcutaneous tumor models, with tumor volumes ranging from 50 to 100 mm<sup>3</sup>. The mice were randomly divided into control group, Qingjie Fuzheng Granules group (QFG group), chemotherapy group (TC group), and chemotherapy+Qingjie Fuzheng granules group (TC+QFG group) by Excel software, with eight mice in each group. The control group received sterile normal saline gavage once daily and intraperitoneal injections of sterile saline once weekly. The QFG group was given Qingjie Fuzheng Granules at 1 g/kg by gavage once daily, along with weekly intraperitoneal injections of sterile normal saline. The TC group received weekly intraperitoneal injections of docetaxel (15 mg/kg) and cyclophosphamide (20 mg/kg), along with daily intragastric sterile normal saline. The TC+QFG group received intraperitoneal docetaxel and cyclophosphamide once weekly and 1 g/kg of Qingjie Fuzheng Granules by gavage once daily, with a 0.5-hour interval between gavage and injection. The intervention lasted for four weeks in all groups. After intervention, the mice were assessed for body weight, diarrhea, and tumor volume growth. Hematoxylin and eosin (HE) staining was used to evaluate morphological changes in the ileal mucosa. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure serum contents of diamine oxidase (DAO), D-lactic acid (D-LA), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-2, IL-4, IL-10, gamma interferon (IFN- $\gamma$ ), and secretory immunoglobulin A (sIgA). The TUNEL staining method was used to detect apoptosis in ileal mucosal cells. Immunohistochemistry was used to assess the expression of IgA<sup>+</sup> cells and tight junction proteins (ZO-1, Occludin) in the ileal mucosa. Western blot was used to determine the expression levels of TLR4, NF- $\kappa$ B, and p-NF- $\kappa$ B proteins in the ileal mucosa. **Results** (1) Body weight, diarrhea score, and tumor volume: compared with the TC group, body weight in the TC+QFG group increased significantly at day 27 of intervention ( $P < 0.05$ ), along with significantly decreased diarrhea scores at 1st and 8th day of intervention ( $P < 0.05$ ). No statistically significant differences in body weight and diarrhea scores were observed at other times ( $P > 0.05$ ). Compared with the control group, the tumor volume in the TC+QFG group decreased significantly on day 13 of intervention and all subsequent time points ( $P < 0.05$ ). (2) Histopathological changes in ileal tissue: compared with the TC group, the TC+QFG group showed significant improvements in intestinal mucosal structure, including reduced epithelial edema, increased villus height, better organized villi arrangement, shallower crypt depth, and decreased inflammatory cell infiltration. After intervention, the villus height and villus/crypt ratio increased significantly ( $P < 0.05$ ), while crypt depth significantly decreased in the TC+QFG group ( $P < 0.05$ ). (3) Expression levels of ZO-1 and Occludin proteins in ileal mucosal tissue: compared with the TC group, the expression levels of ZO-1 and Occludin proteins in the ileal mucosal tissue of the TC+QFG group increased significantly after intervention ( $P < 0.05$ ). (4) Serum levels of DAO and D-LA: compared with the TC group, serum levels of DAO and D-LA in the TC+QFG group decreased significantly after intervention ( $P < 0.05$ ). (5) Serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-2, IL-4, IL-10, and IFN- $\gamma$ : compared with the TC group, serum levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, and IFN- $\gamma$  in the TC+QFG group decreased significantly after intervention ( $P < 0.05$ ), while the levels of IL-2, IL-4, and IL-10 increased significantly ( $P < 0.05$ ). (6) Apoptosis in ileal mucosal tissue: compared with the TC group, nuclear yellowing and positive staining rate in the TC+QFG group decreased significantly after intervention ( $P < 0.05$ ). (7) Serum sIgA levels and the number of IgA<sup>+</sup> cells in ileal mucosal tissue: compared with the TC group, the serum sIgA contents and number of IgA<sup>+</sup> cells in ileal mucosal tissue in the TC+QFG group increased significantly after intervention ( $P < 0.05$ ). (8) Expression levels of TLR4/NF- $\kappa$ B pathway-related proteins in the ileal mucosal tissue: compared with the TC group, the expression levels of TLR4 and p-NF- $\kappa$ B proteins in the ileal mucosal tissue of the TC+QFG group decreased significantly after intervention ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** QFG demonstrates a protective effect against intestinal mucosal damage induced by chemotherapy in breast cancer, potentially through modulation of the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway, which may inhibit inflammatory responses, reduce intestinal epithelial cell apoptosis, and enhance both epithelial and immune barrier functions of the intestinal mucosa.

**KEY WORDS** breast cancer; intestinal mucosal injury; Qingjie Fuzheng Granules; chemotherapy; TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway; intestinal mucosal immune function

DOI:10.3724/SP.J.1329.2025.06007