

姜黄素防治急性胰腺炎的作用机制研究进展

赵利灿¹, 聂雨², 徐禹¹, 杜爱平¹, 徐宇军¹, 田永明¹

1. 四川大学华西医院 重症医学科, 四川 成都 610044

2. 遵义市中心血站, 贵州 遵义 563000

摘要: 急性胰腺炎是常见的临床急性腹部疾病, 其起病急、进展迅速、结局不良, 限制炎症发展是急性胰腺炎治疗的有效策略。姜黄素是一种来自姜黄的黄色素, 具有抗纤维化、抗癌、抗细胞凋亡和抗炎等多种活性。姜黄素可通过抑制核因子- κ B (NF- κ B) 相关通路的活性, 调控丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路, 抑制 Janus 激酶 2 (JAK2) /信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3) 信号通路, 激活肌醇磷脂-3-激酶 (PI3K) /丝氨酸-苏氨酸激酶 (Akt) 信号通路, 抑制炎症因子分泌, 抑制趋化因子上皮中性粒细胞激活肽 78 (ENA-78) 的表达, 抑制环氧化酶 2 (COX-2) 的表达, 改善细胞自噬功能, 抑制胰腺星状细胞活化, 减轻氧化应激反应, 发挥防治急性胰腺炎的作用。综述了姜黄素防治急性胰腺炎的作用机制, 以为姜黄素的临床研究提供参考。

关键词: 姜黄素; 急性胰腺炎; 核因子- κ B 通路; 肌醇磷脂-3-激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶通路; 趋化因子上皮中性粒细胞激活肽 78; 环氧化酶 2; 细胞自噬; 氧化应激反应

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)05-1266-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.041

Research progress on mechanism of curcumin in prevention and treatment of acute pancreatitis

ZHAO Li-can¹, NIE Yu², XU Yu¹, DU Ai-ping¹, XU Yu-jun¹, TIAN Yong-ming¹

1. Department of Critical Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610044, China

2. Zunyi Central Blood Station, Zunyi 563000, China

Abstract: Acute pancreatitis is a common acute abdominal disease with acute onset, rapid progression, and poor outcome, and limiting inflammation is an effective strategy for treatment of acute pancreatitis. Curcumin is a yellow pigment derived from *Curcuma Longae Rhizoma*, which has many activities, such as anti-fibrosis, anti-cancer, anti-apoptosis, and anti-inflammatory. Curcumin can inhibit NF- κ B, regulate MAPK signal pathway, inhibit JAK2/STAT3 signaling pathway, activate PI3K/Akt signaling pathway, inhibit the secretion of inflammatory factors, inhibit the expressions of ENA-78 and COX-2, improve the autophagy function of cells, inhibit the activation of pancreatic stellate cells, reduce the oxidative stress reaction, and play a role in prevention and treatment of acute pancreatitis. This article reviews the mechanism of curcumin in prevention and treatment of acute pancreatitis, in order to provide reference for the clinical research of curcumin.

Key words: curcumin; acute pancreatitis; NF- κ B signaling pathway; PI3K/Akt signaling pathway; ENA-78; COX-2; autophagy; oxidative stress reaction

急性胰腺炎是常见的临床急性腹部疾病, 其起病急、进展迅速、结局不良, 其发病机制的传统观点为胰蛋白酶诱导的自我消化, 以及胰腺微循环障碍和感染, 然而其发病的详细分子机制尚不清楚, 有报道强调炎症因子激活和胰腺组织中信号通路在发病过程中的作用, 因此限制炎症发展是急性胰

腺炎治疗的有效策略^[1]。近年来, 中药中活性成分强大的抗炎活性引起众多研究人员的关注^[2], 姜黄素是一种来自姜黄的黄色素, 具有抗纤维化、抗癌、抗细胞凋亡和抗炎等多种活性, 常用于多种感染病变和自身免疫性病变的治疗^[3-4]。姜黄素可通过抑制核因子- κ B (NF- κ B) 相关通路的活性, 调控丝裂原

收稿日期: 2023-02-27

基金项目: 四川省科技计划项目 (2022JDR0204)

作者简介: 赵利灿 (1991—), 男, 护师, 本科, 研究方向为重症护理、重症护理超声。E-mail: zhao397369934@163.com

活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路, 抑制 Janus 激酶 2 (JAK2) / 信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3) 信号通路, 激活肌醇磷脂-3-激酶 (PI3K) / 丝氨酸-苏氨酸激酶 (Akt) 信号通路, 抑制炎症因子分泌, 抑制趋化因子上皮中性粒细胞激活肽 78 (ENA-78) 的表达, 抑制环氧酶 2 (COX-2) 的表达, 改善细胞自噬功能, 抑制胰腺星状细胞活化, 减轻氧化应激反应, 发挥防治急性胰腺炎的作用。本文综述了姜黄素防治急性胰腺炎的作用机制, 以期为姜黄素的临床研究提供参考。

1 抑制 NF- κ B 相关通路活性

转录因子 NF- κ B 的激活是炎症分子表达的关键调节因子, 能调节炎症、免疫和细胞死亡反应, 在实验性胰腺炎的早期激活, 调节细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL) -6, 趋化因子 IL-8、KC、Mab-1、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和诱导性一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达, 参与炎症反应发生、发展。激活蛋白-1 (AP-1) 是一种转录因子, 通常与 NF- κ B 协同作用, 调节趋化因子 (如 IL-8) 和其他炎症分子的分泌^[5]。Gukovsky 等^[6]在姜黄素用于蛙皮素和乙醇、胆囊收缩素诱导的急性胰腺炎大鼠的实验中发现, 200 mg/kg 姜黄素能显著降低大鼠血清淀粉酶和脂肪酶水平, 显著减轻胰腺组织中胰腺腺泡化和中性粒细胞的浸润, 显著减轻 NF- κ B 的活化, 抑制核因子 κ B 抑制因子 (IkB) 的降解, 抑制胰腺中 IL-6、TNF- α 、趋化因子 KC 和 iNOS 的表达, 促进半胱天冬酶-3 介导的胰腺腺泡细胞凋亡, 提示姜黄素可通过阻断 NF- κ B 和 AP-1 活化发挥治疗胰腺炎的作用。Gulcubuk 等^[7]通过牛磺胆酸钠胆胰管注射建立实验性急性胰腺炎大鼠模型, 结果表明, 100 mg/kg 姜黄素能显著降低大鼠血清脂肪酶、淀粉酶水平, 提高超氧化物歧化酶、过氧化氢酶水平, 降低丙二醛、NO 水平, 减轻胰腺组织切片中病理学改变, 能降低血清 NF- κ B、TNF- α 、IL-6、AP-1、iNOS 水平, 结果表明, 姜黄素可通过抑制 NF- κ B 活性来诱导细胞凋亡发挥治疗胰腺炎的作用。彭兰等^[8]研究也证实, 100 mg/kg 姜黄素能降低淀粉酶、腹水量水平, 通过抑制 NF- κ B 以减轻急性胰腺炎的炎症反应。

Toll 样受体 4 (TLR4) 介导的信号通路可以非特异性结合病原体相关分子模式, 响应各种刺激产生不同的生物学功能^[9]。NF- κ B 是一种存在于多种细胞中的核转录因子, 与 TLR4 具有上游/下游关系,

NF- κ B 主要在调节炎症、细胞存活和细胞凋亡水平上起作用, 随着 TLR4 介导的信号转导途径的激活, 相关促炎细胞因子的 NF- κ B 活化和转录受到刺激, TLR4 和 NF- κ B 的表达和活化上调, 通过多种方式诱导急性胰腺炎大量中性粒细胞和炎症介质的释放, TLR-4/NF- κ B 信号通路与急性胰腺炎的发生、发展密切相关^[10]。Zhong 等^[11]通过胰腺穿刺注射牛磺胆酸钠建立急性胰腺炎大鼠模型, 经姜黄素预处理发现, 30 mg/kg 姜黄素能显著降低血清和腹水中淀粉酶的水平, 降低血清中 TNF- α 、IL-6 的水平, 下调胰腺组织中 NF- κ B 和 TLR-4 mRNA 的表达, 结果表明, 姜黄素可通过阻止 TLR-4/NF- κ B 信号通路活化以抗急性胰腺炎。Rashidian 等^[12]通过纳米姜黄素预处理蛙皮素诱导的急性胰腺炎大鼠的实验发现, 4 mg/kg 姜黄素能显著降低血清脂肪酶、淀粉酶、髓过氧化物酶的水平, 显著减轻胰腺组织水肿、纤维化等病理改变, 抑制 TLR4、NF- κ B 和 TNF- α 蛋白的表达, 结果表明, 姜黄素可通过抑制 TLR-4/NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用。刘静等^[13]将姜黄素预处理重症急性胰腺炎大鼠的研究发现, 100 mg/kg 姜黄素呈时间相关性降低大鼠的腹水量, 显著降低淀粉酶、IL-6、TNF- α 水平, 减轻胰腺组织充血、皂化斑、水肿、坏死性改变, 显著降低血管壁、小叶、腺泡细胞、坏死灶、炎症细胞的炎性浸润, 显著降低 Schimit 皮肤, 抑制腺泡细胞中 TLR4、NF- κ B 的表达, 其结果表明, 姜黄素可通过抑制 TLR-4/NF- κ B 信号通路以减轻急性胰腺炎的炎症反应和病理损伤。唐萍等^[14]研究结果表明, 100 mg/kg 姜黄素能显著降低淀粉酶和腹水量, 降低血清 IL-10、TNF- α 水平, 可通过抑制 TLR-4/NF- κ B 信号通路降低急性胰腺炎患者炎症反应。

过氧化物酶体增殖物激活的受体 γ (PPAR γ) 是一种配体激活的转录因子, 在炎症中起重要作用, PPAR γ 的配体活化抑制 NF- κ B 的活性, 并负向调节体内炎症反应, 抑制 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的释放以及 NF- κ B 和 ICAM-1 的表达^[15]。Yu 等^[16]将姜黄素预处理实验性急性胰腺炎大鼠, 发现 50 mg/kg 姜黄素能减轻胰腺腺泡扩张、胰腺细胞坏死、炎性细胞浸润率等, 降低 NF- κ B-p65、TNF- α 的表达, 上调 PPAR γ 的表达, 结果表明姜黄素可通过 PPAR γ /NF- κ B 表达发挥抗炎作用。

肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 1 是 TRAF 相关因子家族的成员, 参与促进炎症反应, TRAF1 的过表

达可以激活 ASK/JNK 信号通路, 从而进一步促进 NF- κ B 的激活, NF- κ B 通过易位到细胞核来启动和增加促炎细胞因子的转录, 介导急性胰腺炎的炎症级联反应^[17]。Yu 等^[18]将姜黄素用于牛磺胆酸钠胆胰管注射建立的急性胰腺炎大鼠, 发现 50、100、150、300 mg/kg 姜黄素能呈剂量相关性降低血清淀粉酶水平和活性, 降低腹水体积, 降低了 IL-6、TNF- α 的水平, 减轻胰腺组织中 MKK4、MKK7 和 JNK 的磷酸化进程, 提示姜黄素能通过抑制 TRAF1/ASK1/JNK/NF- κ B 信号通路的激活以减轻急性胰腺炎的炎症反应。

NLRP3 是无活性 caspase-1 前体, 能识别多种炎症介质, 激活并刺激 caspase-1 分泌, 以促使 IL-18、IL-1 β 的表达, 加强胰腺组织发生炎症反应^[19]。徐娟等^[20]将姜黄素用于牛磺胆酸钠诱导的急性胰腺炎大鼠, 结果 100 mg/kg 姜黄素能显著降低胰腺组织局部坏死、水肿、出血的严重程度, 降低炎症细胞浸润, 降低血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 抑制胰腺组织的 NF- κ B、NLRP3、p65 的蛋白表达, 提高 I κ B 蛋白的表达, 提示姜黄素可通过抑制 NF- κ B/NLRP3 信号通路对急性胰腺炎发挥保护作用。

2 调控 MAPK 信号通路

MAPK 信号通路是真核细胞中普遍存在的信号通路, 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白的蛋白质激酶家族, 主要负责蛋白质包括 p38 MAPK、JNK 和细胞外调节蛋白激酶 (ERK) ^[21]。p38 MAPK 是 MAPK 细胞内信号转导过程中的关键蛋白细胞分化、增殖、迁移和细胞凋亡多个途径, p38 MAPK 的磷酸化促进 NF- κ B 的活化及其向核的易位, 刺激 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等多种炎症因子的合成^[22]。Wang 等^[23]使用姜黄素预处理牛磺胆酸钠诱导建立的急性胰腺炎大鼠, 发现 200 mg/kg 姜黄素能显著降低胰腺腹水体积和淀粉酶水平, 减轻胰腺肺泡水肿、腺泡细胞坏死、微血管破裂等病理改变, 降低大鼠血清 IL-6、CRP 和 TNF- α 水平, 抑制淀粉酶活性, 下调 p42 的磷酸化进程, 结果表明姜黄素可通过 MAPK 信号通路降低炎症反应。

3 抑制 JAK2/STAT3 信号通路

JAK2/STAT3 通路是对细胞因子和生长激素受体信号传导的多效性级联信号通路, 参与肾脏损伤和胰腺炎的发生、发展, JAK2/STAT3 信号传导的激活能诱导胰腺腺泡细胞中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达^[24]。Zhu 等^[25]将姜黄素用于牛磺胆酸盐建立的

严重急性胰腺炎大鼠模型, 发现 100 mg/kg 姜黄素能显著减弱胰腺炎诱导的血清淀粉酶、铬和尿素升高, 减轻胰腺组织学损伤和肾小球和肾小管损伤以及炎症细胞浸润, 降低血清 TNF- α 和 IL-6 水平, 降低肾脏中 p-JAK2 和 p-STAT3 的蛋白水平, 结果表明, 姜黄素能抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活以减轻炎症级联反应和炎性细胞因子分泌, 预防和治疗胰腺炎及相关肾脏损伤。蒋春樱等^[26]研究也证实 50、200 mg/kg 姜黄素能显著降低 TNF- α 、IL-6、淀粉酶、腹水量水平, 能降低组织病理学评分, 降低 p-STAT3/STAT3、p-JAK2/JAK2 蛋白的表达, 提示姜黄素通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活抑制炎症反应。

4 激活 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路是 miR-198 调节的靶向通路, 参与急性胰腺炎的发生、发展, miR-198 在急性胰腺炎呈低表达, 随病情加重其下降程度愈烈^[27]。PI3K/Akt 信号通路是典型的抗凋亡通路, PI3K 能催化磷脂酰肌醇类激酶的活性, 促进细胞内生物信号的转变, 调控 Akt 功能, 进一步激活下游蛋白, 促进 Bcl-2 的表达, 以抑制胰腺细胞凋亡^[28]。王丽萍等^[29]通过牛磺胆酸钠诱导建立了急性胰腺炎大鼠模型, 结果表明, 400 mg/kg 姜黄素能减轻胰腺组织肿胀、血管扩张、血管坏死灶的程度, 提高胰腺干湿比重, 抑制胰腺细胞凋亡, 降低血清 Bcl-2、淀粉酶、脂肪酶水平, 上调 PI3K、p-Akt 的表达和 miR-198 的表达, 结果表明姜黄素能通过调节 miR-198-PI3K/Akt 信号通路以抗胰腺细胞凋亡发挥防治急性胰腺炎的作用。

5 抑制炎症因子分泌

炎性细胞因子是急性胰腺炎的主要病理反应的全身介质, 可介导急性胰腺炎的全身炎症反应, 急性胰腺炎患者的血清白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 增加, 炎症因子通过局部和全身增加毛细血管膜通透性以及刺激白细胞黏附和渗出来发挥作用^[30]。TNF- α 是预防急性胰腺炎早期事件中非常重要的促炎细胞因子, IL-6 是肝脏急性期蛋白质合成的主要诱导因子, 其血清水平与急性胰腺炎的严重程度直接相关^[31]。Gulcubuk 等^[32]将姜黄素预处理牛磺胆酸钠输注到胆胰管建立急性胰腺炎大鼠模型的实验发现, 100 mg/kg 的姜黄素能显著降低腺泡坏死和水肿的评分, 减轻胰腺组织病理学改变, 显著降低单核细胞,

淋巴细胞和浆细胞的浸润,提高血清 IL-6、TNF- α 的水平,表明姜黄素可通过降低炎症因子的分泌减轻急性胰腺炎的炎症反应程度。

6 抑制 ENA-78 的表达

ENA-78 能促使反应性细胞向中性粒细胞趋化,增加局部活性氧中间体和蛋白水解酶的水平,加重胰腺的破坏^[33]。李晓萍等^[34]在姜黄素用于牛磺胆酸钠注射建立重症胰腺炎大鼠的实验中发现,200 mg/kg 姜黄素能呈时间相关性促进 ENA-78 的表达,降低淀粉酶的活性,降低胰腺组织结构破坏和腺泡细胞崩解、固缩,结果表明,姜黄素可通过抑制趋化因子 ENA-78 的表达以降低炎症反应发挥抗胰腺炎的作用。

7 抑制 COX-2 的表达

COX-2 为前列腺素限速酶,是炎症性损伤标志物,其表达与胰腺腺泡细胞损伤程度呈正相关^[35]。周旭春等^[36]将姜黄素用于酒精和蛋白质干预的大鼠,发现 300 mg/kg 姜黄素能显著降低腺泡细胞充血水肿的改变,显著降低脂肪酶、淀粉酶的改变,能降低细胞凋亡,降低胰腺腺泡细胞 COX-2 的分泌,表明姜黄素能通过抑制 COX-2 的表达对胰腺损伤发挥保护作用。童明富等^[37]研究结果也表明,200 mg/kg 姜黄素能显著降低胰腺损伤评分和淀粉酶水平,抑制胰腺组织 COX-2 的表达,以发挥治疗急性出血性胰腺炎的作用。

8 改善细胞自噬功能

自噬在大多数细胞中发挥“清道夫”作用,属于应激、防御的调控机制,参与氧化应激反应、炎症反应、免疫反应。LC3-II 属于自噬的标记蛋白,其水平与自噬体数目呈正相关,激活自噬还能降低氧化应激反应和炎症反应^[38]。苏涛等^[39]将姜黄素用于牛磺胆酸建立的急性坏死性胰腺炎大鼠,结果发现 200 mg/kg 姜黄素能减轻胰腺充血、水肿、变黑和腺泡结构坏死等病理学损坏,显著降低血清淀粉酶、TNF- α 、IL-6 水平,提高 LC3-II 自噬相关蛋白的表达上升,结果表明姜黄素可通过改善细胞自噬功能以降低急性胰腺炎病理损伤。

9 抑制胰腺星状细胞活化

活化的胰腺星状细胞在胰腺纤维化和炎症的发病机制中起着关键作用,抑制胰腺星状细胞的活化和细胞功能是治疗胰腺纤维化和炎症的潜在靶标^[40]。胰腺星状细胞获得活化后,可通过促进单核细胞趋化蛋白-1 和细胞间黏附分子-1 的表达来调节

炎症细胞的募集和活化,进一步加重胰腺纤维化进程^[41]。Masamune 等^[42]将姜黄素用于活化的胰腺星状细胞的体外实验,发现 25 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素未出现细胞毒性,能抑制血小板衍生生长因子(PDGF)诱导的胰腺星状细胞增殖,降低了 PDGF 诱导的细胞周期蛋白 D2 表达和 ERK 磷酸化,降低 α -SMA 和胶原蛋白的表达,抑制 TNF- α 诱导的 AP-4 和 MAPK 的活化,对 NF- κ B 无明显影响,阻止乙醇诱导的 MAPK 活化,下调单核细胞趋化蛋白-1 的表达,以降低调节炎症细胞募集和活化的能力,阻断新鲜分离的细胞向活化的肌成纤维细胞样表型的转化,结果表明,姜黄素可通过抑制胰腺星状细胞活化发挥抗炎、抗纤维化作用以抗急性胰腺炎。

10 减轻氧化应激反应

氧化应激是胰腺腺泡损伤后炎症反应加速和多器官功能障碍的主要病理进程,多不饱和脂肪酸的脂质过氧化可造成氧化应激标志物 4HNE 的大量分泌^[43]。髓过氧化物酶血液水平升高反映了中性粒细胞活化,可以唤起血管活性胺从血小板和肥大细胞中释放出来^[44]。Siriviriyakul 等^[45]使用姜黄素预处理 L-精氨酸诱导的急性胰腺炎小鼠,发现 50、100、200 mg/kg 姜黄素能呈剂量相关性减轻胰腺组织的病理性改变,降低血清淀粉酶的分泌,抑制胰腺组织细胞凋亡,抑制髓过氧化物酶的活性,抑制 NF- κ B、4-HNE 的表达,表明姜黄素可通过抗炎、抗氧化应激反应发挥治疗急性胰腺炎的作用。Shafik 等^[46]将姜黄素预处理 L-精氨酸诱导建立的急性胰腺炎大鼠,发现 50 mg/kg 姜黄素能显著降低血清淀粉酶和脂肪酶活性以及 ENA-78 的水平,降低胰腺组织中 TNF- α 、半胱天冬酶-3、蛋白质羰基的水平和髓过氧化物酶的活性,下调胰腺组织中 *fgl-2* 基因的 mRNA 和蛋白的表达,降低胰腺切片中水肿、血管扩张、淋巴细胞浸润的程度,表明姜黄素可通过抗炎、抗氧化、促进细胞凋亡发挥抗急性胰腺炎作用。

11 结语

急性胰腺炎是常见的腹部急症,其病理进程为早期大量 IL-6、TNF- α 和炎症浸润细胞被激活,通过扩增一系列级联反应激活下游炎症介质,不仅可造成胰腺组织的病理损伤,还可造成胰腺外器官的病理损伤,损伤会进一步诱发全身炎症反应综合征,甚至多器官功能障碍综合征。姜黄素可通过多途径、多机制防治急性胰腺炎。但目前姜黄素防治

急性胰腺炎多为基础实验研究, 对人体临床疗效还需验证。姜黄素在体内的代谢途径、产物尚不明显, 还需深入了解姜黄素在体内的药动学改变, 并且姜黄素的药物毒性尚不明确。近年来通过对姜黄素的结构修饰, 姜黄素的药动学和抗炎作用得到了一定程度的改善, 有望在近年来出现姜黄素相关的药物或膳食补充剂。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singh P, Garg P K. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding [J]. *Indian J Gastroenter*, 2016, 35: 153-166.
- [2] 吴珊珊, 范铁兵. 中医药治疗急性胰腺炎的临床应用进展 [J]. *中国中医急症*, 2020, 29(2): 370-372.
- [3] Shehzad A, Rehman G, Lee Y S. Curcumin in inflammatory diseases [J]. *Biofactors*, 2013, 39(1): 69-77.
- [4] 狄建彬, 顾振纶, 赵笑东, 等. 姜黄素的抗氧化和抗炎作用研究进展 [J]. *中草药*, 2010, 41(5): 854-857.
- [5] Peng Y, Ao M, Dong B, et al. Anti-inflammatory effects of curcumin in the inflammatory diseases: Status, limitations and countermeasures [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2021: 4503-4525.
- [6] Gukovsky I, Reyes C N, Vaquero E C, et al. Curcumin ameliorates ethanol and nonethanol experimental pancreatitis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 284(1): G85-G95.
- [7] Gulcubuk A, Altunatmaz K, Sonmez K, et al. Effects of curcumin on tumour necrosis factor- α and interleukin-6 in the late phase of experimental acute pancreatitis [J]. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 2006, 53(1): 49-54.
- [8] 彭兰, 刘静, 王东, 等. 姜黄素在大鼠重症急性胰腺炎中的研究 [J]. *临床消化病杂志*, 2012, 24(6): 347-351.
- [9] Li G, Wu X, Yang L, et al. TLR4-mediated NF- κ B signaling pathway mediates HMGB1-induced pancreatic injury in mice with severe acute pancreatitis [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(1): 99-107.
- [10] Chen Z, Dong W H, Wu Q, et al. Two-layer regulation of TRAF6 mediated by both TLR4/NF- κ B signaling and miR-589-5p increases proinflammatory cytokines in the pathology of severe acute pancreatitis [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(6): 2379.
- [11] Zhong K. Curcumin mediates a protective effect via TLR-4/NF- κ B signaling pathway in rat model of severe acute pancreatitis [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73: 175-180.
- [12] Rashidian A, Ghafari H, Chamanara M, et al. The protective effect of nano-curcumin in experimental model of acute pancreatitis: The involvement of TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Nanomedicine-Uk*, 2018, 5(3): 138-143.
- [13] 刘静, 黄丽, 胡晓松, 等. 姜黄素对大鼠重症急性胰腺炎防治作用及其机制 [J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(3): 283-289.
- [14] 唐萍, 陈颖超, 柏彬. 姜黄素对重症急性胰腺炎大鼠模型的保护作用 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(10): 4852-4856.
- [15] Hashimoto K, Ethridge R T, Saito H, et al. The PPAR γ ligand, 15d-PGJ2, attenuates the severity of cerulein-induced acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2003, 27(1): 58-66.
- [16] Yu W G, Xu G, Ren G J, et al. Preventive action of curcumin in experimental acute pancreatitis in mouse [J]. *Indian J Med Res*, 2011, 134(5): 717-724.
- [17] Edilova M I, Abdul-Sater A A, Watts T H. TRAF1 signaling in human health and disease [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2969.
- [18] Yu S, Wang M, Guo X J, et al. Curcumin attenuates inflammation in a severe acute pancreatitis animal model by regulating TRAF1/ASK1 signaling [J]. *Med Sci Monitor*, 2018, 24: 2280-2286.
- [19] Ferrero-Andrés A, Panisello-Roselló A, Roselló-Catafau J, et al. NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in acute pancreatitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5386.
- [20] 徐娟, 陈卓锋, 王治伟. 姜黄素通过抑制 NF- κ B 信号通路和 NLRP3 炎性体轴调控大鼠急性胰腺炎的研究 [J]. *实用药物与临床*, 2020, 23(8): 693-698.
- [21] Cao M H, Xu J, Cai H D, et al. p38 MAPK inhibition alleviates experimental acute pancreatitis in mice [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2015, 14(1): 101-106.
- [22] Liu H S, Pan C E, Liu Q G, et al. Effect of NF- κ B and p38 MAPK in activated monocytes/macrophages on pro-inflammatory cytokines of rats with acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(11): 2513-2518.
- [23] Wang Y J, Bu C Y, Wu K K, et al. Curcumin protects the pancreas from acute pancreatitis via the mitogen-activated protein kinase signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3027-3034.
- [24] Li M, Zhang X, Wang B, et al. Effect of JAK2/STAT3 signaling pathway on liver injury associated with severe acute pancreatitis in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2013-2021.
- [25] Zhu S J, Zhang C Y, Weng Q Y, et al. Curcumin protects against acute renal injury by suppressing JAK2/STAT3 pathway in severe acute pancreatitis in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1669-1674.
- [26] 蒋春樱, 石静, 仲海艳. 姜黄素对大鼠重症急性胰腺炎炎症反应的影响及其机制研究 [J]. *中国现代医学杂志*

- 志, 2022, 32(12): 8-13.
- [27] Xu P, Wang J, Yang Z, *et al.* Regulatory roles of the PI3K/Akt signaling pathway in rats with severe acute pancreatitis [J]. *PloS One*, 2013, 8(11): e81767.
- [28] Luo C, Huang Q, Yuan X, *et al.* Abdominal paracentesis drainage attenuates severe acute pancreatitis by enhancing cell apoptosis via PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Apoptosis*, 2020, 25: 290-303.
- [29] 王丽萍, 刘彦琦, 崔洁, 等. 基于 miR-198 调控 PI3K-Akt 信号通路探讨姜黄素治疗急性胰腺炎的机制 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15): 3707-3712.
- [30] Makhija R, Kingsnorth A N. Cytokine storm in acute pancreatitis [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002, 9(4): 401-410.
- [31] Malleo G, Mazzone E, Siriwardena A K, *et al.* Role of tumor necrosis factor- α in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence [J]. *Shock*, 2007, 28(2): 130-140.
- [32] Gulcubuk A, Haktanir D, Cakiris A, *et al.* Effects of curcumin on proinflammatory cytokines and tissue injury in the early and late phases of experimental acute pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2013, 13(4): 347-354.
- [33] Walz A, Schmutz P, Mueller C, *et al.* Regulation and function of the CXC chemokine ENA-78 in monocytes and its role in disease [J]. *J Leukocyte Biol*, 1997, 62(5): 604-611.
- [34] 李晓萍, 张志坚, 屈纪富. 姜黄素对大鼠重症胰腺炎的干预效应研究 [J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(8): 759-763.
- [35] Foitzik T, Hotz H G, Hotz B, *et al.* Selective inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) reduces prostaglandin E2 production and attenuates systemic disease sequelae in experimental pancreatitis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(52): 1159-1162.
- [36] 周旭春. 姜黄素对长期摄入酒精和不同量蛋白质的大鼠胰腺腺泡细胞损伤的保护作用研究 [J]. 中国药房, 2011, 22(43): 4041-4043.
- [37] 童明富, 王健. 姜黄素对重症急性胰腺炎 COX-2 表达的影响 [J]. 江西医学院学报, 2009, 49(12): 23-26.
- [38] Gukovsky I, Pandol S J, Mareninova O A, *et al.* Impaired autophagy and organellar dysfunction in pancreatitis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27: 27-32.
- [39] 苏涛, 顾红祥, 林建姣, 等. 姜黄素对大鼠急性坏死性胰腺炎的炎症反应及细胞自噬的影响 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(12): 1611-1613.
- [40] Apte M V, Pirola R C, Wilson J S. Pancreatic stellate cells: a starring role in normal and diseased pancreas [J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 344.
- [41] Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, *et al.* Roles of pancreatic stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(11): S48-S54.
- [42] Masamune A, Suzuki N, Kikuta K, *et al.* Curcumin blocks activation of pancreatic stellate cells [J]. *J Cell Biochem*, 2006, 97(5): 1080-1093.
- [43] Pereda J, Sabater L, Aparisi L, *et al.* Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis [J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(23): 2775-2787.
- [44] Chooklin S, Pereyaslov A, Bihalsky I. Pathogenic role of myeloperoxidase in acute pancreatitis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(6): 627-631.
- [45] Siriviriyakul P, Chingchit T, Klaikeaw N, *et al.* Effects of curcumin on oxidative stress, inflammation and apoptosis in L-arginine induced acute pancreatitis in mice [J]. *Heliyon*, 2019, 5(8): e02222.
- [46] Shafik N M, Abou - Fard G M. Ameliorative effects of curcumin on fibrinogen-like protein-2 gene expression, some oxido-inflammatory and apoptotic markers in a rat model of L-arginine-induced acute pancreatitis [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2016, 30(6): 302-308.

[责任编辑 解学星]