

【药效学评价】

姜黄素对肺纤维化小鼠的保护作用及其机制研究

张少波¹, 孔艳玲¹, 赵云峰^{2*}

1. 曲阜师范大学医院, 山东 济宁 273165

2. 曲阜师范大学 生命科学学院, 山东 济宁 273165

摘要: **目的** 研究姜黄素对百草枯所致小鼠肺纤维化的影响, 并探讨其保护机制。 **方法** 将60只雄性昆明小鼠随机分为对照组、模型组及姜黄素20、40、80 mg/kg干预组和地塞米松5 mg/kg组, 每组10只。制备小鼠肺纤维化模型的同时ig给药, 对照组和模型组ig 0.1 mL的0.9%的生理盐水, 每2天给药1次, 第28天眼球取血后处死所有小鼠。取左侧肺组织制作组织切片进行HE染色和Masson染色, 右侧肺组织进行羟脯氨酸(HYP)、丙二醛(MDA)以及超氧化物歧化酶(SOD)测定。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、基质金属蛋白酶9 (MMP-9)水平。通过免疫组化分析肺组织中核因子NF- κ B表达水平。 **结果** 姜黄素20、40、80 mg/kg干预组及地塞米松组的肺纤维化程度明显轻于模型组。与模型组比较, 姜黄素各剂量组和地塞米松组HYP及MDA水平均显著降低, 而SOD含量显著升高 ($P < 0.01$); 与地塞米松组比较, 姜黄素40、80 mg/kg干预组MDA水平显著降低 ($P < 0.05$), 姜黄素80 mg/kg干预组的SOD水平显著升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 姜黄素20、40、80 mg/kg干预组和地塞米松组血清中的TNF- α 、IL-6、MMP-9浓度降低明显 ($P < 0.01$), 且姜黄素40、80 mg/kg干预组的TNF- α 、MMP-9水平低于地塞米松组 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 姜黄素20、40、80 mg/kg干预组和地塞米松组肺组织细胞核NF- κ B表达水平显著降低 ($P < 0.01$)。 **结论** 姜黄素可有效降低肺纤维化模型小鼠HYP、MDA含量、血清中TNF- α 、IL-6浓度, 下调肺组织NF- κ B蛋白表达水平, 改善肺部形态学病变, 增强抗氧化能力, 对肺纤维化小鼠产生保护作用。

关键词: 姜黄素; 肺纤维化; 羟脯氨酸; 肿瘤坏死因子- α ; 核因子NF- κ B; 基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 11-2141-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.003

Protective effect of curcumin on pulmonary fibrosis in mice and its mechanism

ZHANG Shaobo¹, KONG Yanling¹, ZHAO Yunfeng²

1. Qufu Normal University Hospital, Jining 273165, China

2. College of Life Sciences, Qufu Normal University, Jining 273165, China

Abstract: Objective To investigate the effects of curcumin on paraquat-induced pulmonary fibrosis in mice and explore its protective mechanism. **Methods** 60 male Kunming mice were randomly divided into control group, model group, curcumin 20, 40, 80 mg/kg intervention group and dexamethasone group, each group had 10 mice. The pulmonary fibrosis model of mice was prepared by intragastric administration. The control group and the model group were ig administered with 0.9% saline 0.1 mL, once every 2 days, and all mice were killed on the 28th day after eyeball blood was taken. The left pulmonary was carried out for HE staining and Masson staining, and the right pulmonary was used for the detection of HYP, MDA, and SOD. Serum levels of TNF- α , IL-6, and MMP-9 were determined by ELISA. Immunohistochemistry was performed to analyze the expression level of nuclear factor NF- κ B in lung tissues. **Results** The degree of pulmonary fibrosis in the curcumin 20, 40, 80 mg/kg intervention group and dexamethasone group were significantly less than that in the model group. Compared with model group, HYP and MDA levels of curcumin in each dose group and dexamethasone group were significantly reduced, while SOD was significantly increased ($P <$

收稿日期: 2019-04-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(No.31271475)

第一作者: 张少波(1972—), 男, 研究方向临床内科。E-mail: kongyan.ling@163.com

*通信作者: 赵云峰(1970—), 男, 博士, 硕士生导师, 研究方向生物科学。E-mail: yfz667788@163.com

0.01)。Compared with dexamethasone group, MDA level in curcumin 40 and 80 mg/kg intervention group was significantly reduced ($P < 0.05$), while SOD level in curcumin 80 mg/kg intervention group was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with model group, the serum concentrations of TNF- α , IL-6, and MMP-9 in the 20, 40 and 80 mg/kg intervention group and dexamethasone group were significantly decreased ($P < 0.01$), and the levels of TNF- α and MMP-9 in the 40 and 80 mg/kg intervention group were lower than those in the dexamethasone group ($P < 0.05$). Compared with the model group, the expression level of nuclear NF- κ B was significantly decreased in the intervention group with curcumin at 20, 40 and 80 mg/kg and the dexamethasone group ($P < 0.01$). **Conclusion** Curcumin can effectively reduce the content of HYP and MDA, as well as the concentrations of TNF- α and IL-6 in serum of pulmonary fibrosis model mice, down-regulate the expression level of NF- κ B protein in lung tissues, improve lung morphological lesions, enhance antioxidant ability, and have a protective effect on pulmonary fibrosis mice.

Key words: curcumin; pulmonary fibrosis; hydroxyproline; TNF- α ; NF- κ B; MMP-9

肺纤维化是由各种肺内外致病因素所引起的一种慢性间质性肺疾病,发病过程中伴随巨噬细胞、淋巴细胞等炎症细胞在肺间质浸润、纤维母细胞增生及纤维结缔组织沉积于肺间质,使得实质性肺细胞减少,纤维结缔组织增生,肺功能减退甚至衰竭,严重威胁患者健康。目前肺纤维化的发病机制尚未完全阐明,但由有害物质产生的氧化自由基导致的氧化应激以及炎症反应贯穿整个纤维化的过程^[1]。随着环境污染等问题的加剧,近年来肺纤维化的发病率持续上升,而目前临床用于治疗肺纤维化的药物如糖皮质激素和免疫抑制剂等,对早期肺纤维化有一定的效果,但经常使用会产生一系列的副作用^[2]。因此,寻找肺纤维化有效的治疗药物已经成为当前医学的迫切需要。姜黄素是从姜科植物中提取的一种多酚类小分子物质,大量的研究证明,姜黄素具有抗氧化、抗炎、清除自由基、抗微生物以及对心血管系统、抗神经退行性老年痴呆如阿尔兹海默,防治类风湿性关节炎、消化系统等多方面药理作用^[3-5]。

近年来的研究显示,姜黄素可能通过抑制转化生长因子- β 1,或者是通过上调 Cathepsin K 的表达来降解胶原,因而具有一定的抗纤维化作用,减轻博来霉素以及百草枯所致的鼠模型的肺纤维化程度^[6]。为了进一步探讨姜黄素对肺纤维化的防治作用,本实验采用百草枯诱导的肺纤维化小鼠模型,从整体、分子生物学水平观察姜黄素能否减轻百草枯中毒大鼠肺间质纤维化,初步探索姜黄素对肺纤维化小鼠保护作用的相关机制,为临床治疗肺纤维化提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 试剂与动物

百草枯购自百灵威科技有限公司,货号 MB1636,浓度>98%,溶解于生理盐水。姜黄素购自上海阿拉丁试剂有限公司,产品编号 C110685,溶

解于二甲基亚砷(Sigma公司)后制成混悬液。地塞米松购自上海阿拉丁试剂有限公司,产品编号 D137736,溶解于生理盐水。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)购自上海酶联生物科技有限公司。羟脯氨酸(Hyp)、丙二醛(MDA)以及超氧化物歧化酶(SOD)检测试剂盒均购自上海蓝基生物科技有限公司。

雄性昆明小鼠60只。体质量为18~22 g,清洁级,由山东大学实验动物中心提供,合格证号为301第080201号,常规颗粒饲料喂养,自由摄食饮水。

1.2 模型制备与分组给药

实验动物适应性饲养3 d。实验开始后将60只小鼠编号后随机分为6组,每组10只。对照组ig 0.1 mL的0.9%的生理盐水,模型组和姜黄素低、中、高剂量干预组及地塞米松组均一次性ig给予剂量为100 mg/kg百草枯的水溶液。从第7天开始,姜黄素低、中、高剂量干预组小鼠每次分别ig 20、40、80 mg/kg剂量,地塞米松组按5 mg/kg剂量给药。其余两组每次ig 0.1 mL 0.9%的生理盐水。每2天给药1次并称量动物体质量,观察小鼠的一般生活状态,第28天眼球取血后处死所有小鼠。从血样中提取血清用于检测TNF- α 、IL-6、MMP-9水平。取右肺组织,迅速保存于液氮中,用于检测HYP、MDA、SOD含量。取左侧肺组织采用10%中性福尔马林固定24 h以上,经石蜡包埋,切片后进行HE及Masson染色。

1.3 病理组织学观察、肺纤维化半定量计分以及HYP、MDA、SOD含量测定

光学显微镜下,对HE染色及Masson染色肺组织病理切片进行病理组织学观察,按照Szapiel等的方法评价肺组织纤维化程度^[7]。评分标准如下:0级,无肺间质纤维化;1级,轻度肺间质纤维化,病变范围局限在全肺20%以下;2级,中度肺间质纤维化,病变范围占全肺的20%~50%,肺泡结构紊乱;3

级,重度肺间质纤维化,病变范围大于50%,肺泡融合,肺实质结构紊乱。按照HYP、MDA、SOD检测试剂盒说明书检测肺组织中HYP、MDA以及SOD水平。

1.4 血清TNF- α 、IL-6及肺组织中核因子NF- κ B表达水平的检测

按照ELISA检测试剂盒说明书对血清中TNF- α 、IL-6含量进行测定。免疫组化法检测肺组织中NF- κ B含量,方法如下:肺组织石蜡切片置于65℃烘箱中烘烤2h,脱蜡至水后,用pH 7.4的PBS缓冲液冲洗3次,5 min/次;每张切片加2滴3%过氧化氢后室温下孵育10 min, PBS冲洗3次;用2滴羊抗鼠NF- κ B单抗(浓度1:200)室温下孵育2 h, PBS冲洗3次后加入兔抗羊二抗HRP标记(浓度1:1 500);经苏木素复染、0.1% HCl分化、自来水冲洗、蓝化、梯度乙醇脱水干燥、二甲苯透明、中性树胶封固,晾干后显微镜下观察。

1.5 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件对数据进行分析,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用 P 检验。

2 结果

2.1 一般状态观察

对照组小鼠表现反应灵敏,皮毛光泽发亮,体质量逐渐增加;模型组小鼠精神不振,皮毛无光泽,呼吸急促,体形较消瘦;姜黄素20、40、80 mg/kg干预组和地塞米松组精神、皮毛色泽、体质量较模型组均有所好转。

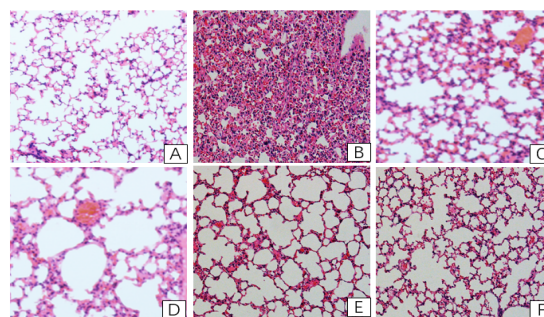
2.2 病理学组织观察

如图1和图2所示,对照组肺组织结构清晰,未见任何病理改变,支气管壁胶原层较薄,肺泡区有少量纤细的胶原分布;模型组肺组织结构破坏,肺泡壁结构紊乱,肺泡间隔增厚,肺泡腔明显缩小,肺间质、支气管壁和肺泡隔胶原染色中胶原纤维明显增多,支气管周围胶原增生,并向肺间质延伸、在间质沉积,形成肺间质纤维化。姜黄素20、40、80 mg/kg干预组和地塞米松组上述病变有所改善,小鼠的肺组织炎性细胞浸润区域较模型组明显减少,肺组织结构较模型组明显完整,肺间质中、支气管壁、血管壁和肺泡隔的胶原染色较模型组有不同程度的减轻,肺泡炎症程度和肺纤维化程度较模型组不同程度的降低。其中,姜黄素80 mg/kg干预组效果最明显。

2.3 组织病理学评分

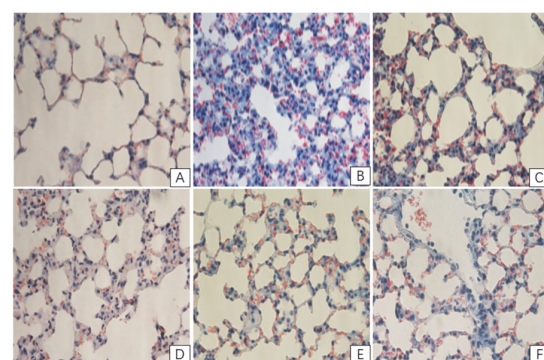
按照Szapiel方法对肺纤维化模型的肺纤维化

程度进行评分,结果见表1。与对照组比较,模型组的肺纤维化程度组织病理学评分显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,阳性药物地塞米松组与姜黄素40、80 mg/kg干预组肺纤维化程度组织病理学评分均显著降低($P < 0.01$)。由此说明,姜黄素可以明显改善百草枯诱导的肺纤维化模型的肺纤维化程度。



A-对照组; B-模型组; C-地塞米松组; D-姜黄素20 mg·kg⁻¹干预组; E-姜黄素40 mg·kg⁻¹干预组; F-姜黄素80 mg·kg⁻¹干预组
A-control group; B-model group; C-dexamethasone group; D-curcumin 20 mg·kg⁻¹ intervention group; E-curcumin 40 mg·kg⁻¹ intervention group; F-curcumin 80 mg·kg⁻¹ intervention group

图1 百草枯诱导的肺组织病理切片HE染色结果(×10)
Fig. 1 HE staining results of paraquat-induced lung histopathological sections (×10)



A-对照组; B-模型组; C-地塞米松组; D-姜黄素20 mg·kg⁻¹干预组; E-姜黄素40 mg·kg⁻¹干预组; F-姜黄素80 mg·kg⁻¹干预组
A-control group; B-model group; C-dexamethasone group; D-curcumin 20 mg·kg⁻¹ intervention group; E-curcumin 40 mg·kg⁻¹ intervention group; F-curcumin 80 mg·kg⁻¹ intervention group

图2 百草枯诱导的肺组织病理切片Masson染色结果(×40)
Fig. 2 Masson staining results of paraquat-induced lung histopathological sections (×40)

2.4 姜黄素对肺纤维化小鼠肺组织中HYP、MDA和SOD水平的影响

如表2所示,与对照组相比较,模型组HYP、MDA水平均明显升高($P < 0.01$),而SOD水平则明显降低($P < 0.01$)。与模型组相比较,姜黄素20、40、80 mg/kg组和地塞米松组HYP及MDA水平均显著降低,而SOD含量显著升高($P < 0.01$)。此外,

与地塞米松组相比较,姜黄素 40、80 mg/kg 干预组 MDA 水平均显著降低($P<0.05$),姜黄素 80 mg/kg 干预组的 SOD 水平显著升高($P<0.05$),但姜黄素 40 mg/kg 干预组与地塞米松组 SOD 水平比较差异无统计学意义。

2.5 姜黄素对肺纤维化小鼠血清 TNF- α 、IL-6、MMP-9 含量的影响

与对照组比较,模型组血清中的 TNF- α 、IL-6、MMP-9 浓度明显升高($P<0.01$);与模型组相比,姜黄素 20、40、80 mg/kg 干预组和地塞米松组血清中

的 TNF- α 、IL-6、MMP-9 浓度降低明显($P<0.01$),且姜黄素 40、80 mg/kg 干预组的 TNF- α 、MMP-9 含量低于地塞米松组($P<0.05$),见表 3。

2.6 姜黄素对肺纤维化小鼠肺组织 NF- κ B 的影响

由图 3 和表 4 可见,模型组细胞核 NF- κ B 的表达水平较对照组升高。与模型组比较,姜黄素 20、40、80 mg/kg 干预组和地塞米松组肺组织细胞核 NF- κ B 表达水平均显著降低($P<0.01$)。姜黄素 40、80 mg/kg 干预组和地塞米松组细胞核中 NF- κ B 的表达水平比姜黄素 20 mg/kg 干预组降低。

表 1 姜黄素对百草枯诱导肺纤维化组织病理学评分的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of curcumin on histopathological score of paraquat-induced pulmonary fibrosis($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	肺纤维化程度组织病理学评分
对照	—	0.338±0.371
模型	—	3.500±0.340 ^{##}
地塞米松	5	1.687±0.604 ^{**}
姜黄素	20	2.017±0.644
	40	1.823±0.530
	80	1.230±0.147 ^{**}

与对照组比较:^{##} $P<0.01$;与模型组比较:^{**} $P<0.01$

^{##} $P<0.01$ vs control group; ^{**} $P<0.01$ vs model group

表 2 姜黄素对百草枯诱导的肺纤维化模型 HYP、MDA、SOD 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of curcumin on the contents of HYP, MDA and SOD in paraquat-induced pulmonary fibrosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	HYP/(μ g·g ⁻¹)	MDA/(μ mol·g ⁻¹)	SOD/(kU·g ⁻¹)
对照	—	336.223±25.391	15.379±2.360	66.399±5.303
模型	—	758.097±31.277 ^{##}	40.234±3.710 ^{##}	31.675±3.039 ^{##}
地塞米松	5	396.904±56.633 ^{**}	28.781±3.429 ^{**}	60.572±9.078 ^{**}
姜黄素	20	564.146±32.993 ^{**}	29.535±2.286 ^{**}	48.190±6.147 ^{**}
	40	423.686±50.764 ^{**}	23.146±2.310 ^{**Δ}	57.949±8.604 ^{**}
	80	389.456±41.049 ^{**}	17.735±2.409 ^{**Δ}	63.628±8.800 ^{**Δ}

与对照组比较:^{##} $P<0.01$;与模型组比较:^{**} $P<0.01$;与地塞米松组比较: ^{Δ} $P<0.05$

^{##} $P<0.01$ vs control group; ^{**} $P<0.01$ vs model group; ^{Δ} $P<0.05$ vs dexamethasone group

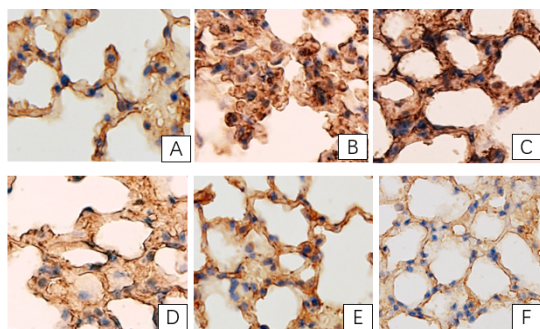
表 3 姜黄素对百草枯诱导的肺纤维化模型 TNF- α 、IL-6、MMP-9 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effects of curcumin on levels of TNF- α , IL-6 and MMP-9 in paraquat-induced pulmonary fibrosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	MMP-9/(ng·L ⁻¹)
对照	—	103.143±15.321	60.799±2.103	103.108±3.177
模型	—	216.320±16.327 ^{##}	145.675±10.009 ^{##}	236.125±14.477 ^{##}
地塞米松	5	164.868±22.093 ^{**}	68.190±8.107 ^{**}	150.875±32.946 ^{**}
姜黄素	20	163.686±30.764 ^{**}	67.949±3.604 ^{**}	179.968±11.448 ^{**}
	40	149.416±21.049 ^{**Δ}	64.628±6.800 ^{**}	110.903±21.180 ^{**Δ}
	80	126.724±26.633 ^{**Δ}	65.572±6.018 ^{**}	100.026±23.936 ^{**Δ}

与对照组比较:^{##} $P<0.01$;与模型组比较:^{**} $P<0.01$;与地塞米松组比较: ^{Δ} $P<0.05$

^{##} $P<0.01$ vs control group; ^{**} $P<0.01$ vs model group; ^{Δ} $P<0.05$ vs dexamethasone group



A-对照组; B-模型组; C-地塞米松组; D-姜黄素 20 mg·kg⁻¹干预组;
E-姜黄素 40 mg·kg⁻¹干预组; F-姜黄素 80 mg·kg⁻¹干预组

A-control group; B-model group; C-dexamethasone group; D-curcumin 20 mg·kg⁻¹ intervention group; E-curcumin 40 mg·kg⁻¹ intervention group; F-curcumin 80 mg·kg⁻¹ intervention group

图3 百草枯诱导的肺纤维化组织病理切片中各组NF-κB免疫组化结果

Fig. 3 Immunohistochemical results of NF-κB in pathological sections of paraquat-induced pulmonary fibrosis

表4 姜黄素对肺纤维化小鼠肺组织NF-κB表达的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of curcumin on expression of NF-κB in lung tissue of mice with pulmonary fibrosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	NF-κB
对照	—	0.238±0.031
模型	—	0.843±0.036 ^{##}
地塞米松	5	0.367±0.062 ^{**}
姜黄素	20	0.398±0.032 ^{**}
	40	0.318±0.042 ^{**}
	80	0.268±0.044 ^{**}

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{**} $P < 0.01$

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{**} $P < 0.01$ vs model group

3 讨论

肺纤维化是许多肺间质疾病的共同结局,其共同的病理特点是长期慢性肺部炎症导致肺泡持续性损伤、细胞外基质的破坏与修复反复进行,导致成纤维细胞过度增殖和细胞外基质蛋白过度沉积^[8-9],使得实质性肺细胞减少,纤维结缔组织增生,肺功能减退甚至衰竭,严重威胁患者健康。致使肺纤维化的病因众多,无机或有机粉尘、吸入气体、感染、化学制剂、药物、放射线、胶原血管病等是目前已知的病因^[10]。而目前临床用于治疗肺纤维化的药物如糖皮质激素和免疫抑制剂等,虽对早期肺纤维化有一定的效果,但长期使用激素和免疫抑制剂可出现感染、耐药等副作用,严重限制了其临床应用^[11]。因此,开发疗效好、安全性高的治疗肺纤维化的药物已成为当务之急。

TNF-α是一种具有广泛生物活性的细胞因子,

与肺纤维化间质性炎症有关。TNF-α与其受体结合可激活多条信号转导途径,诱导多种细胞转录因子、细胞因子、细胞黏附分子、炎症介质(如IL-6等)的表达^[12]。基质金属蛋白酶被认为是肺组织重建和修复的关键蛋白,同时影响着细胞外基质中各种生长因子的释放。已有研究表明,在特发性肺纤维化患者中,组织和支气管肺泡灌洗液中MMP-2及MMP-9的表达明显升高^[13]。本次研究结果显示,利用姜黄素对百草枯诱导的小鼠肺纤维化模型进行干预治疗可明显降低肺纤维化小鼠血清中TNF-α、IL-6、MMP-9水平,并且随着干预剂量的提高,TNF-α、IL-6、MMP-9水平降低越明显,说明姜黄素发挥干预肺纤维化作用的机制可能是通过抑制炎症反应来达到抗纤维化的目的。NF-κB是调控炎症和免疫反应的主要核转录因子之一,在肺纤维化发生过程中,各种致纤维化因素可通过激活细胞质中多种信号转导通路使NF-κB活化,活化的NF-κB转位到核内并与含有基因转录序列的DNA结合,促进相关基因表达^[14]。本次研究结果显示,对肺纤维化小鼠进行姜黄素干预治疗后,小鼠肺组织细胞核内NF-κB的表达水平明显降低,并且干预水平呈现浓度相关性。说明通过抑制细胞核内NF-κB的活化进而起到抑制有关基因的表达,进而起到改善肺纤维化水平可能是姜黄素抗纤维化的一个重要机制。

HYP由脯氨酸羟化酶催化前α-肽链中脯氨酸残基形成,主要存在于胶原中,其含量可以间接反映胶原的含量。MDA是脂质过氧化反应时产生的代谢产物,其含量可反映机体内脂质氧化的程度,是反映机体氧化应激能力的重要指标,也是肺纤维化检测过程中的一项重要参数。SOD是内源性抗氧化酶,保护细胞免受自由基的损伤,其活力的高低可反映机体清除氧自由基的能力。本次实验结果表明,与对照组比较,模型组肺组织HYP、MDA水平升高,但肺组织SOD水平降低,进一步证实了氧化应激损伤在肺纤维化的形成过程中起重要作用。通过姜黄素处理肺纤维化小鼠可以降低肺组织内HYP、MDA含量,上调肺组织中SOD的表达,表明姜黄素可以提高肺纤维化小鼠体内氧化还原力,帮助清除体内氧自由基。

综上所述,推测姜黄素抗肺纤维化的机制一方面通过增加肺内SOD的活性来增强抗氧化能力,减少肺部氧化应激损伤,减少了肺部胶原的过度沉积;另一方面通过抑制NF-κB通路的激活,降低炎症反应相关因子的表达水平从而缓解肺泡炎症反

应,减轻肺纤维化。这些作用机制的揭示为指导姜黄素的开发及临床用药提供了可靠的药理学依据。

参考文献

- [1] Verma R, Brahmanekar M, Kushwah L, et al. Evaluating the inhibitory potential of sulindac against the bleomycin-induced pulmonary fibrosis in Wistar rats [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2013, 36(3): 769-778.
- [2] 潘有禄, 黄文海, 沈正荣, 等. 肺纤维化发生机制及治疗研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(23): 1873-1876.
- [3] 胡艳茹, 龙星颖, 母立峰, 等. 姜黄素微囊的应用优势及药理作用研究进展 [J]. 医学综述, 2018, 24(24): 4950-4951.
- [4] 胡良煜, 王红伟, 张嘉慧, 等. 姜黄素对多器官损伤保护作用的研究进展 [J]. 医学综述, 2018, 24(20): 4097-4102.
- [5] 陈鼎灏. 姜黄素类化合物的药理作用及应用研究进展 [J]. 化工管理, 2018(33): 143-144.
- [6] Tyagi N, Dash D, Singh R. Curcumin inhibits paraquat induced lung inflammation and fibrosis by extracellular matrix modifications in mouse model [J]. Inflammopharmacol, 2016, 24(6): 335-345.
- [7] Szapiel S V, Elson N A, Fulmer J D, et al. Bleomycin-induced interstitial pulmonary disease in the nude, athymic mouse [J]. Am Rev Resp Dis, 1979, 120(4): 893.
- [8] Arango J C, Puerta-Arias J D, Pino-Tamayo P A, et al. Impaired anti-fibrotic effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cell in a mouse model of pulmonary paracoccidioidomycosis [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11(10): e0006006. DOI:10.1371/journal.pntd.0006006.
- [9] 刘媛, 程真顺, 刘冰, 等. 钙蛋白酶通过调控蛋白激酶B参与肺纤维化的形成 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(5): 734-737, 759.
- [10] 刘理静, 钱红, 张平. 大黄素对肺纤维化大鼠的保护作用及部分机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(2): 266-272.
- [11] Cottin V, Crestani B, Valeyre D, et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines [J]. Eur Respir Rev, 2014, 23(132): 193-214.
- [12] 周瑶瑶, 韦小未, 郭玲玉, 等. 姜黄素对脂多糖联合干扰素 γ 诱导的巨噬细胞炎症因子表达的影响及其机制 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(1): 44-48.
- [13] 李霞. 纤克颗粒对肺纤维化大鼠TNF- α 、TGF- β_1 及MMP-9、TIMP-1表达的实验研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2011.
- [14] 谢汝佳, 韩冰, 何小飞, 等. 丹芍化纤方对大鼠肺纤维化NF- κ B与氧化应激的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(7): 471-474, 505.