中图分类号:R965;R285　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2025)12－0040－08
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.12.011

姜黄素对模型小鼠脓毒症肺损伤及免疫功能的作用机制*

李　佳,梅建强,高海运△

(河北省中医院,河北 石家庄　050011)

摘要:目的　探讨姜黄素对脓毒症模型小鼠肺损伤及免疫功能的影响。**方法**　将100只雄性BALB/c小鼠随机分为假手术组(等体积生理盐水),模型组(等体积生理盐水)及姜黄素低、中、高剂量组(50,100,200 mg/kg),各20只。以盲肠结扎穿刺(CLP)术复制脓毒症小鼠模型。假手术组小鼠仅开腹,暴露盲肠,但不进行结扎和穿刺。各组小鼠均于建模前2 h灌胃相应药物或生理盐水,建模成功后24 h进行检测。苏木精－伊红(HE)染色,观察肺组织病理形态;称定后肺干/湿质量,计算肺系数;原位末端缺口标记(TUNEL)实验检测细胞凋亡情况;检测血清和支气管肺泡灌洗液(BALF)中炎性因子及血清免疫功能指标水平;流式细胞术检测外周血单核细胞HLA－DR/CD_{14}^{+}生化指标表达;Western blot法检测相关分子蛋白表达水平。**结果**　与模型组比较,姜黄素各剂量组小鼠肺泡壁明显变薄,炎性细胞浸润明显减少,上皮完整性明显恢复,肺毛细血管充血、出血等病理表现明显改善,肺系数、HE染色评分、动脉二氧化碳分压($PaCO_2$)均显著下降,氧分压(PaO_2)及氧合指数均显著升高($P<0.05$);姜黄素各剂量组小鼠肺组织B淋巴细胞瘤－2(bcl－2)表达水平显著升高,TUNEL阳性细胞占比、B淋巴细胞瘤－2相关X蛋白(bax)和裂解的天门冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白水解酶(Cl－caspase－3)表达水平显著降低($P<0.05$);姜黄素各剂量组小鼠血清及BALF中肿瘤坏死因子－α(TNF－α)、白细胞介素(IL)－1β、IL－6和IL－17A水平,以及血清乳酸(LA)、白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)水平均显著降低($P<0.05$),血清及BALF中IL－2和IL－10水平,以及外周血单核细胞HLA－DR/CD_{14}^{+}阳性率显著升高($P<0.05$);姜黄素各剂量组小鼠BALF中高迁移率族蛋白1(HMGB1)水平及肺组织中HMGB1和磷酸化核因子－κB(p－NF－κB)的蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$)。**结论**　姜黄素可通过调控HMGB1/NF－κB通路,减轻脓毒症模型小鼠肺损伤并改善其免疫功能。

关键词:姜黄素;高迁移率族蛋白1/核因子－κB通路;脓毒症;肺损伤;免疫功能;小鼠

Mechanism of Curcumin on Sepsis－Induced Lung Injury and Immune Function in Model Mice

LI Jia, MEI Jianqiang, GAO Haiyun

(Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei, China　050011)

Abstract: Objective　To investigate the effect of curcumin on lung injury and immune function in sepsis model mice. **Methods**　A total of 100 male BALB/c mice were randomly divided into sham－operated group (equal volume of normal saline), model group (equal volume of normal saline), low－dose curcumin group, medium－dose curcumin group, and high－dose curcumin group (50, 100, and 200 mg/kg, respectively), with 20 mice in each group. The sepsis model mice was established by cecal ligation and puncture (CLP). In the sham－operated group only the abdomen was opened, and the cecum was exposed but neither ligated nor punctured. The mice in each group were intragastrically administered with corresponding drugs or normal saline two hours before modeling. After successful modeling, the mice were detected after 24 hours. Hematoxylin－eosin (HE) staining was

*基金项目:河北省中医药管理局中医药类科学研究课题计划项目[2024220,2024222]。

第一作者:李佳,女,硕士,主治医师,研究方向为脓毒症的发生机制,(电子信箱)txk3iq91@21cn.com。

△通信作者:高海运,男,硕士,主治医师,研究方向为脓毒症、急危重症的发生机制,(电子信箱)516858513@qq.com。

[15] 黄　琼,谢向机,林嘉丽,等. 洛神花总黄酮提取工艺及其稳定性研究[J]. 保鲜与加工,2021,21(2):102－108.
[16] 葛水莲,陈建中,刘　娜,等. 太行菊总黄酮抗氧化活性及稳定性研究[J]. 食品科技,2019,44(10):241－245.
[17] 魏　婧,韩朋春,吴明月,等. 响应面法优化爵床总黄酮的提取工艺及理化性质[J]. 食品工业科技,2023,44(3):240－247.
[18] 秦晶晶,钱慧琴,赵　媛,等. 柿叶总黄酮提取工艺优化及其抗氧化活性[J]. 食品工业科技,2020,41(13):32－38.
[19] 黄莉莉,巫永华,徐朝渝,等. 桑黄不同极性溶剂分步提取物功能成分与生物活性及相关性分析[J]. 粮食与油脂,2023,36(6):148－152.
[20] 冉丽梅,樊　旭,赵鹤鹏,等. 闪式提取沙棘总黄酮工艺及其抗氧化活性研究[J]. 粮食与油脂,2023,36(1):110－114.
[21] 杨利民,吕金萍,冯　妍. 蒲公英总黄酮在聚乙二醇－硫酸铵双水相体系中的分配与提取[J]. 化工进展,2014,33(8):1992－1996.
[22] 欧阳文,王家坚,熊利芝. 聚乙二醇－硫酸铵双水相体系分离纯化黄花蒿黄酮的研究[J]. 食品工业科技,2014,35(15):196－199.
[23] 王志轩,马　丽,郭海平,等. Box－Behnken响应面法优选低共熔溶剂提取马蹄金总黄酮工艺[J]. 中国药业,2024,33(1):45－49.
[24] 杨子敬,饶桂维,王　磊. 超声波辅助双水相提取枇杷花总黄酮工艺优化及其抗氧化性[J]. 食品工业科技,2021,42(19):218－225.

(收稿日期:2024－05－30;修回日期:2025－02－17)

performed to observe the pathological morphology of the lung tissues. The dry / wet mass of the lungs was weighed to calculate the pulmonary edema index. Terminal deoxynucleotidyl transferase - mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) assay was used to detect the cell apoptosis situation. The contents of inflammatory factors and serum immune function indexes in serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were detected. The expression of biochemical index of HLA - DR / CD_{14}^+ in peripheral blood mononuclear cells was detected by flow cytometry. The expression of related molecular proteins was detected by Western blot. **Results** Compared with the model group, the alveolar wall of mice in each curcumin dose group was significantly thinner, the infiltration of inflammatory cells was significantly reduced, the epithelial integrity was significantly restored, the pathological manifestations of pulmonary capillary congestion and hemorrhage were significantly improved, the pulmonary edema index, HE staining score, arterial partial pressure of carbon dioxide ($PaCO_2$) were significantly decreased, and partial pressure of oxygen (PaO_2) and oxygenation index were significantly increased ($P < 0.05$). The expression levels of B - cell lymphoma - 2 (bcl - 2) in lung tissue of mice in each curcumin dose group were significantly increased, and the proportion of TUNEL positive cells, the expression levels of B - cell lymphoma - 2 associated X protein (bax) and cleaved aspartate - specific cysteine proteolytic enzyme (Cl - caspase - 3) were significantly decreased ($P < 0.05$). The levels of tumor necrosis factor - α (TNF - α), interleukin (IL) - 1β, IL - 6 and IL - 17 A in serum and BALF, and the levels of lactic acid (LA), white blood cell count (WBC), C - reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in serum were significantly decreased in each curcumin dose group ($P < 0.05$). The levels of IL - 2 and IL - 10 in serum and BALF, and the positive rate of HLA - DR / CD_{14}^+ in peripheral blood mononuclear cells were significantly increased ($P < 0.05$). The levels of high mobility group box 1 protein (HMGB1) in BALF and the protein expression levels of HMGB1 and phosphorylated nuclear factor - κB (p - NF - κB) in lung tissue of mice in each curcumin dose group were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Curcumin can reduce lung injury and improve immune function in sepsis model mice by regulating HMGB1 / NF - κB pathway.

Key words: curcumin; HMGB1 / NF - κB pathway; sepsis; lung injury; Immune function; mice

脓毒症是由细菌等病原微生物侵入机体引起的全身炎性反应综合征。全球每年约有 5 000 万例新发病例，死亡率高达 20%[1]。流行病学研究显示，我国重症监护室（ICU）患者中有 1 / 5 患有该病，90 d 的死亡率为 35.5%[2]。然而，尽管对脓毒症发病机制的研究已取得很大进展，但仍无有效的治疗方法显著降低脓毒症患者死亡率。因此，寻找新的治疗脓毒症的方法是现代重症医学领域的重要问题。脓毒症患者最易损伤的器官为肺[3]，进而导致急性肺损伤（ALI）[4]。该病早期以炎性细胞因子如肿瘤坏死因子（TNF）和白细胞介素（IL）表达为特征，晚期由高迁移率族蛋白 B1（HMGB1）蛋白介导[5]。靶向 HMGB1 是治疗脓毒症和脓毒症相关器官损伤的新策略[6]。细胞外 HMGB1 可识别并结合 Toll 样受体 2（TLR2）、TLR4 或晚期糖基化终产物受体，并可易位到细胞核激活核因子 - κB（NF - κB）信号通路，触发 TNF - α、IL - 1β、IL - 6 等炎性介质的转录和释放[7]。因此，抑制 HMGB1 / NF - κB 通路可能成为治疗脓毒症引起的肺损伤靶点。姜黄素为姜黄根茎中的主要成分之一，具有抗炎、抗氧化、抗凋亡和免疫调节等多种药理作用[8]。研究发现，姜黄素可减轻脓毒症引起的脑、心、肝、肺和肾等多器官损伤[9]。其不仅可防护脓毒症诱导急慢性肺损伤[10-13]，还能通过减少炎性反应和增强调节性 T 细胞（Treg 细胞）的抑制功能减轻脓毒症引起的急性器官功能障碍[14]。姜黄素可调节幼稚 CD_4^+ T 细胞分化并激活 IL - 10 免疫调节预防模型小鼠 ALI[15]，但其能否通过抑制 HMGB1 / NF - κB 通路调控免疫功能尚不清楚。本研究旨在评价姜黄素对脓毒症模型小鼠相关肺损伤及免疫功能的影响，并进一步探讨其潜在的分子机制。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试药与动物

仪器：Radiometer ABL700 型血气分析仪（丹麦 Radiometer 公司）；CX41 - 32RFL 型显微镜（日本 Olympus 公司）；FACSCalibur 流式细胞仪（美国 BD Biosciences 公司）；DxH 500 型全自动血细胞分析仪（美国 Beckman Coulter 公司）。

试药：姜黄素（成都普睿斯生物科技有限公司，含量 95% ~ 98%，批号为 PRS0922）；苏木精 - 伊红（HE）染色试剂盒、RIPA 裂解缓冲液、BCA 蛋白测定试剂盒（上海碧云天生物技术有限公司，批号分别为 C0105S、P0013B、P0012S）；HRP 标记的链霉亲和素、3，3′ - 二氨基联苯胺（DAB）、TUNEL 检测试剂盒（德国 Millipore 公司，批号分别为 RABHRP3、MFCD00007725、APT110）；聚偏二氟乙烯（PVDF）膜（美国 Thermo Fisher Scientific 公司，批号为 88518）；一抗 B 淋巴细胞瘤 - 2 相关 X 蛋白（Bax）、B 淋巴细胞瘤 - 2（Bcl - 2）、天门冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白水解酶（caspase - 3）、cleaved（Cl）- caspase - 3、HMGB1、NF - κB p65、phospho（p）- NF - κB p65（S536）、甘油醛 - 3 - 磷酸脱氢酶（GAPDH）和二抗辣根过氧化物酶（HRP）标记的免疫球蛋白 G（IgG），

均购自美国Abcam公司，批号分别为ab32503、ab194583、ab184787、ab214430、ab18256、ab19870、ab76302、ab8245、ab205718；增强型化学发光试剂（美国Amersham公司，批号为RPN2232）；小鼠细胞因子/趋化因子便利36-Plex ProcartaPlex检测组合1（美国Invitrogen公司，批号为EPXR360-26092-901）；小鼠HMGB1酶联免疫吸附试验（ELISA）试剂盒（上海雅吉生物科技有限公司，批号为E-20486）；FITC标记的人类白细胞DR抗原（HLA-DR）和PE标记的CD14抗体（美国BD Biosciences公司，批号分别为347363、561707）；C反应蛋白（CRP）和降钙素原（PCT）检测试剂盒（南京建成生物工程研究所，批号分别为H126-1-2、H151-1-2）；*L*-乳酸测定试剂盒（武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司，批号为E-BC-K044-M）。

动物：BALB/c小鼠100只，6～8周龄，雄性，体质量20～22 g，均购自河北省实验动物中心[实验动物生产许可证号：SCXK（冀）2022-001]，于SPF环境中，温度18～22 ℃，相对湿度50%～60%，光照/黑暗各12 h，自由饮食和饮水条件下适应性喂养1周。所有实验动物操作均严格按《实验动物护理与使用指南》执行，并经河北省中医院动物伦理委员会批准。

1.2 分组与建模

将小鼠随机分为假手术组（等体积生理盐水）、模型组（等体积生理盐水）及姜黄素低、中、高剂量组（50，100，200 mg/kg），各20只。假手术组行开腹手术，暴露盲肠，但不进行结扎和穿刺。其余4组均予盲肠结扎穿刺以复制脓毒症小鼠模型，用戊巴比妥钠（0.05 g/kg）麻醉小鼠，沿腹部中线切开20 mm暴露盲肠，然后在回盲交界处下方结扎，用18号针穿刺盲肠2次并挤压盲肠末端，使少量盲肠内容物通过穿刺创口渗出，引起脓毒症，将盲肠放回腹腔，缝合肌肉层和表皮层。腹腔注射无菌生理盐水（24 mL/kg）进行液体复苏。各组小鼠分别于建模前2 h灌胃相应药物或生理盐水。

1.3 观察指标

血气指标：术后24 h时取大鼠腹主动脉血（2 mL），注入血气分析仪，检测动脉氧分压（PaO_2）、二氧化碳分压（$PaCO_2$）及氧合指数[PaO_2/氧浓度分数（FiO_2）]。

肺系数：用干净棉布吸干小鼠肺表面水分，称定肺湿质量（W）。然后将组织在75 ℃恒温烘箱中烘烤48 h，称定干质量（D），计算肺系数（W/D）。

病理形态：用4%中性多聚甲醛固定小鼠肺组织，石蜡包埋，切5 μm厚片，二甲苯脱蜡，乙醇梯度复水，采用苏木精染色10 min，盐酸酒精分化液分化30 s，伊红染色2 min。乙醇梯度脱水，二甲苯透明，树脂封闭，显微镜下观察。盲法检查切片，评估病理损伤程度。根据肺泡水肿、出血和中性粒细胞浸润程度，肺损伤计0分（正常）至4分（严重），计算每个样本的总分。

细胞凋亡情况：采用缺口末端标记（TUNEL）实验检测。取小鼠肺组织石蜡切片，脱蜡，复水，用20 μg/mL蛋白酶K孵育30 min，过氧化氢（H_2O_2）室温封闭10 min。加入TdT酶反应液，于37 ℃避光孵育60 min，再加入HRP标记的链霉亲和素于37 ℃避光孵育30 min，DAB显色2 min，苏木精染色5 min，显微镜下观察。

免疫功能与生化指标：取小鼠抗凝全血100 μL，加入抗小鼠HLA-DR-FITC和CD14-PE抗体，混合后在室温避光反应15 min，然后加入红细胞裂解液反应10 min。1 000 r/min离心5 min，弃上清，PBS重悬，1 000 r/min离心5 min，弃上清。加入1 mL鞘液，采用流式细胞术检测HLA-DR/CD_{14}^+表达。检测血清乳酸水平；采用全自动血细胞分析仪检测血液中白细胞计数（WBC）水平；检测CRP和PCT水平。

炎性因子：检测小鼠血清和支气管肺泡灌洗液（BALF）中的炎性因子TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-17A、IL-2和IL-10水平。BALF中HMGB1采用酶联免疫吸附试验（ELISA）法检测。

蛋白表达水平：采用Western blot法。采用RIPA裂解缓冲液提取小鼠肺组织中总蛋白，使用BCA蛋白测定试剂盒测定含量。以10% SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳，并转移至PVDF膜上。5%脱脂牛奶室温封闭1 h，并加入一抗，4 ℃孵育过夜；加入用HRP标记的二抗，室温下孵育1 h，以目标蛋白条带与内参条带灰度比值为各目的蛋白表达水平。

1.4 统计学处理

数据以$\overline{X} \pm s$表示，采用GraphPad Prism 9软件进行单因素方差分析，随后进行Tukey's事后检验。采用Kaplan-Meier生存曲线确定生存率，并通过Log-rank检验比较。采用Image J软件可视化。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理形态及肺系数

与假手术组比较，模型组小鼠肺泡壁增厚，大量炎性细胞浸润，上皮完整性破坏，肺毛细血管充血、出血，HE染色评分显著升高（$P<0.05$）；与模型组比较，姜黄素各剂量组小鼠上述肺损伤表现显著改善，HE染色评分显著降低（$P<0.05$）。详见图1 A-B。与假手术组比较，模型组小鼠肺系数显著升高（$P<0.05$）；与模型组比较，姜黄素各剂量组小鼠肺系数显著降低（$P<0.05$）。详见图1 C。与假手术组比较，模型组小鼠生存率显著降低（$P<0.05$）；与模型组比较，姜黄素各剂量组小鼠生存率显著升高（$P<0.05$）。详见图1 D。与假手术组比较，模型组小鼠$PaCO_2$显著升高，PaO_2和PaO_2/

FiO_2显著降低($P < 0.05$)；与模型组比较，姜黄素各剂量组小鼠$PaCO_2$显著降低，PaO_2和PaO_2 / FiO_2显著升高($P < 0.05$)；详见图 1 E－G。

2.2 细胞凋亡情况

与假手术组比较，模型组小鼠肺组织 TUNEL 阳性细胞占比显著升高($P < 0.05$)；与模型组比较，姜黄素各剂量组小鼠 TUNEL 阳性细胞占比显著降低($P < 0.05$)，详见图 2 A－B。与假手术组比较，模型组小鼠肺组织中 Bax 和 Cl－caspase－3 表达水平均显著升高，Bcl－2 表达水平显著降低($P < 0.05$)；与模型组比较，姜黄素各剂量组小鼠 Bax 和 Cl－caspase－3 表达水平均显著降低，Bcl－2 表达水平显著升高($P < 0.05$)。详见图 2 C－F。

2.3 免疫功能及生化指标

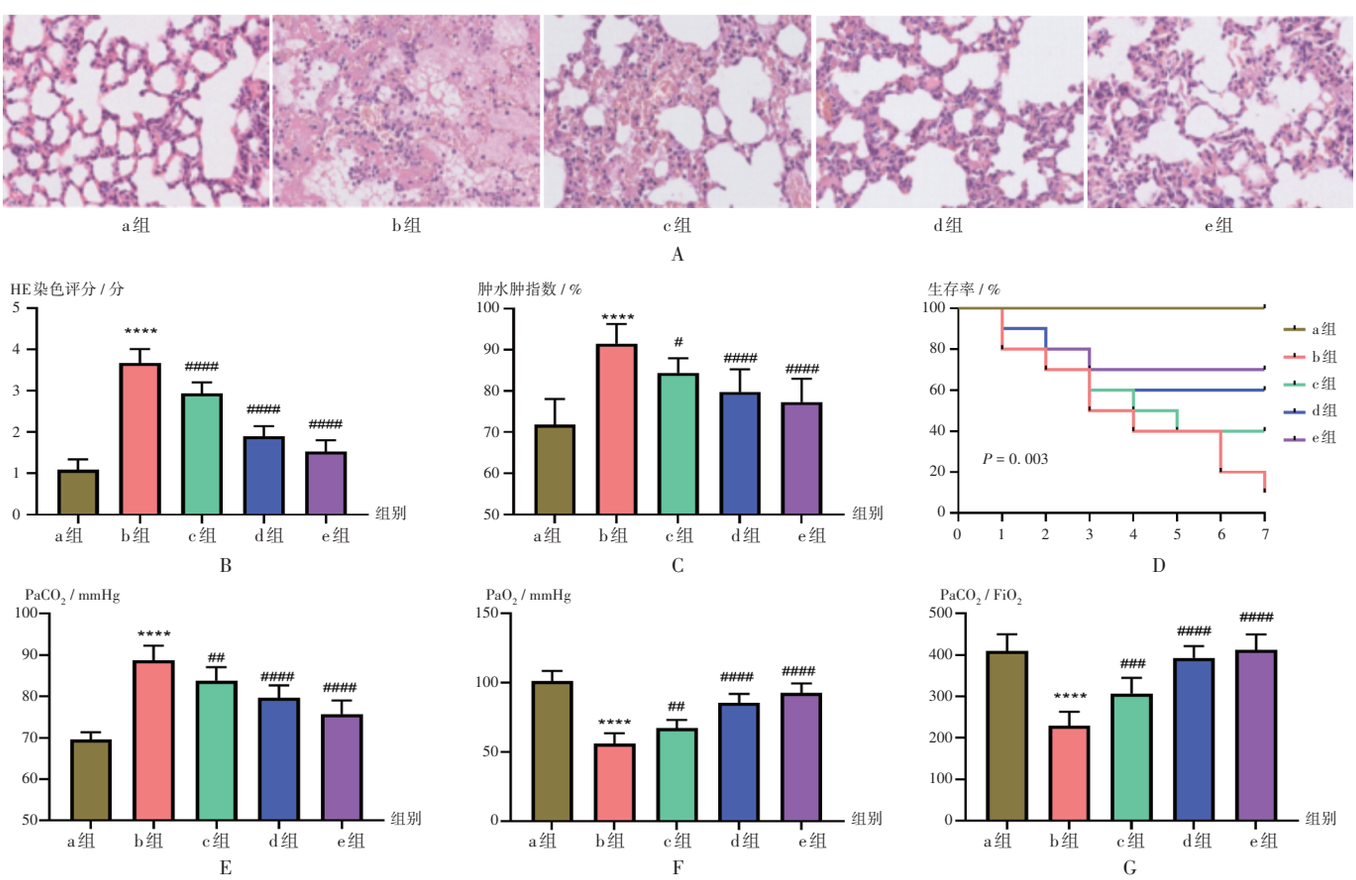
与假手术组比较，模型组小鼠 HLA－DR / CD_{14}^+阳性率显著降低，LA、WBC、CRP、PCT 均显著升高($P < 0.05$)；与模型组比较，姜黄素各剂量组小鼠 HLA－DR / CD_{14}^+阳性率显著升高，LA、WBC、CRP、PCT 均显著降低($P < 0.05$)。详见表 1。

2.4 炎性因子

与假手术组比较，模型组小鼠血清及 BALF 中 TNF－α、IL－1β、IL－6、IL－17A、IL－2 和 IL－10 水平均显著升高($P < 0.05$)；与模型组比较，姜黄素各剂量组小鼠 TNF－α、IL－1β、IL－6 和 IL－17A 水平均显著降低($P < 0.05$)，IL－2 和 IL－10 水平均显著升高($P < 0.05$)。详见图 3。

2.5 HMGB1 / NF－κB 信号通路

与假手术组比较，模型组小鼠 BALF 中 HMGB1 含量及肺组织中 HMGB1 和 p－NF－κB 蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$)；与模型组比较，姜黄素各剂量组小鼠



A. 病理形态(HE，× 100)　B－C，E－G. 数据统计　D. 生存曲线

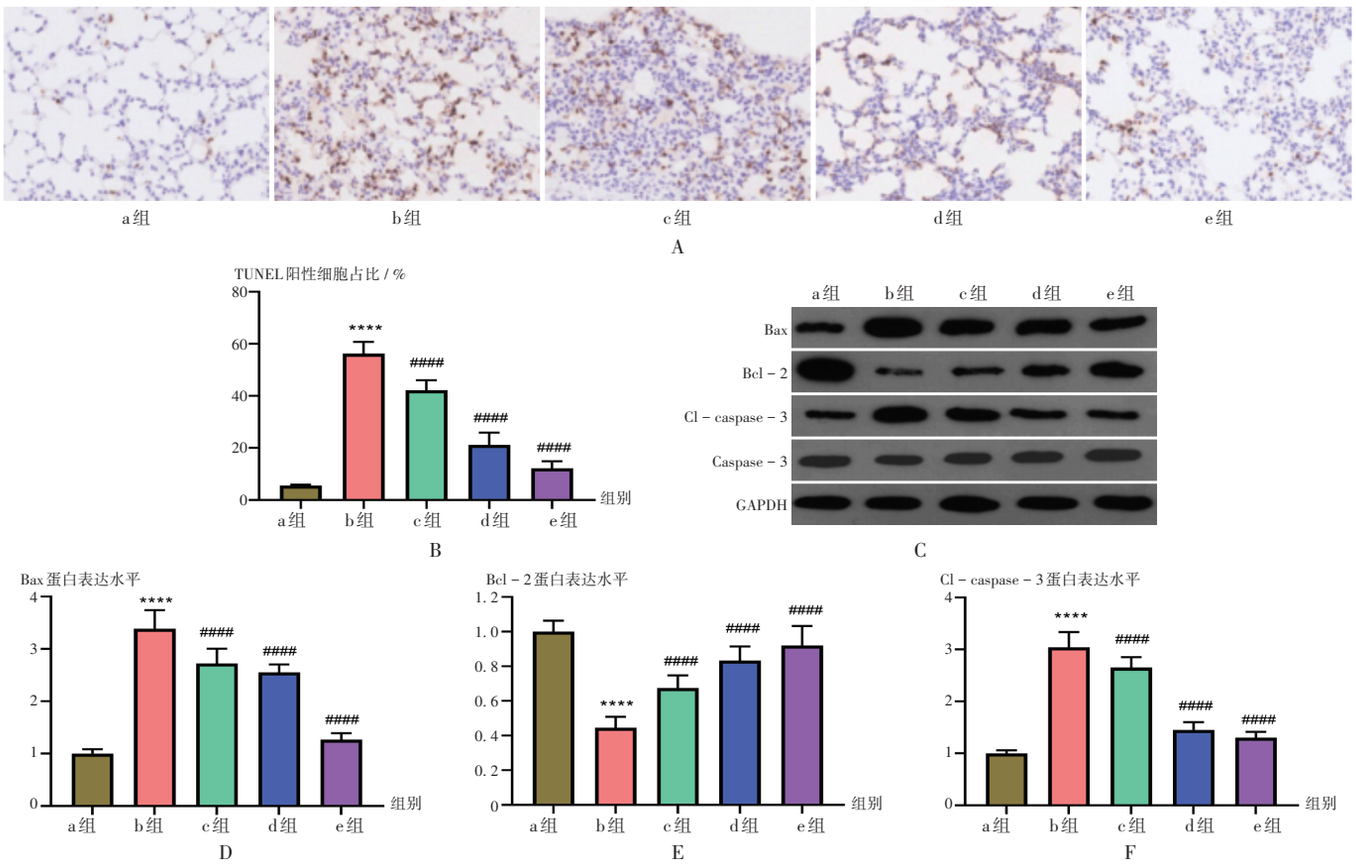
注：a－e 组依次为假手术组，模型组，姜黄素低、中、高剂量组。与 a 组比较，$^{****}P < 0.000\ 1$；与 b 组比较，$^{\#}P < 0.05$，$^{\#\#}P < 0.01$，$^{\#\#\#}P < 0.001$，$^{\#\#\#\#}P < 0.000\ 1$。下图及表 1 同。

图 1 姜黄素对模型小鼠肺损伤的影响

A. Pathological morphology (HE, × 100)　B－C, E－G. Data statistics　D. Survival curve

Note: a－e groups refer to sham－operated group, model group, low－dose curcumin group, medium－dose curcumin group, and high－dose curcumin group, respectively. Compared with those in group a, $^{****}P < 0.000\ 1$; compared with those in group b, $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#}P < 0.01$, $^{\#\#\#}P < 0.001$, $^{\#\#\#\#}P < 0.000\ 1$ (for Fig. 1－4 and Tab. 1).

Fig. 1 Effect of curcumin on lung injury in model mice



A. 病理形态(TUNEL，× 100)　B，D － F. 数据统计　C. 蛋白电泳图

图2　姜黄素对模型小鼠肺组织细胞凋亡的影响

A. Pathological morphology (TUNEL, × 100)　B, D － F. Data statistics　C. Protein electrophoresis map

Fig. 2　Effect of curcumin on cell apoptosis of lung tissue in model mice

表1　各组小鼠免疫功能及生化指标比较($\overline{X} \pm s$, $n = 20$)

Tab. 1　Comparison of immune function and biochemical indexes of mice among the different groups ($\overline{X} \pm s$, $n = 20$)

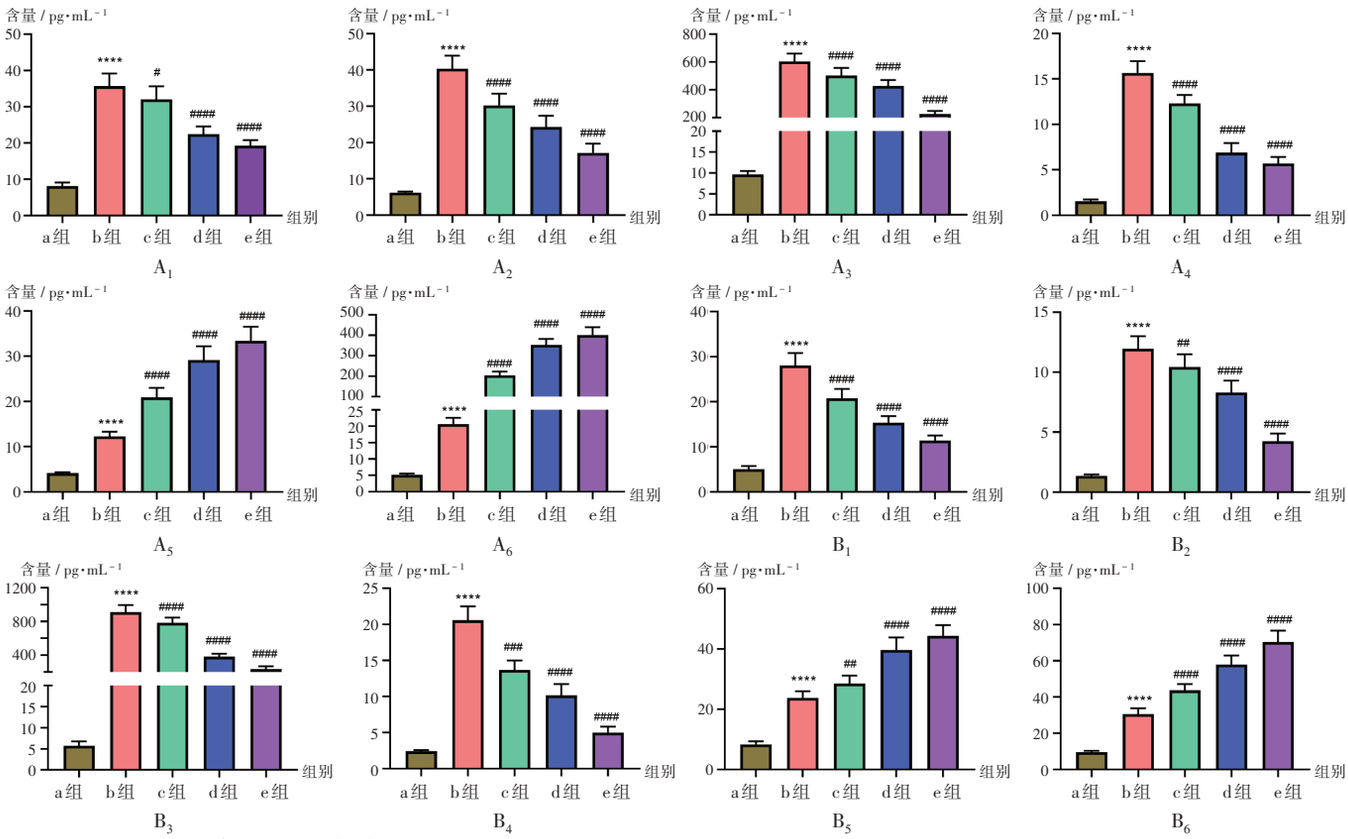
组别	HLA－DR/CD_{14}^{+}(%)	LA(mmol/L)	WBC($\times 10^9$/L)	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)
假手术组	65.096 ± 7.184	0.475 ± 0.060	6.141 ± 0.551	3.639 ± 0.217	0.012 ± 0.006
模型组	24.276 ± 3.013****	4.312 ± 0.396****	20.199 ± 2.065****	138.900 ± 13.822****	23.724 ± 2.248****
姜黄素低剂量组	31.759 ± 2.974$^{\#}$	3.282 ± 0.297$^{\#\#\triangle}$	18.156 ± 1.400$^{\#}$	115.943 ± 10.395$^{\#\#\triangle}$	20.140 ± 1.888$^{\#\#\triangle}$
姜黄素中剂量组	45.899 ± 4.840$^{\#\#\triangle}$	2.141 ± 0.210$^{\#\#\triangle}$	11.301 ± 1.048$^{\#\#\triangle}$	63.348 ± 10.276$^{\#\#\triangle}$	11.055 ± 1.369$^{\#\#\triangle}$
姜黄素高剂量组	53.077 ± 4.546$^{\#\#\triangle}$	1.689 ± 0.159$^{\#\#\triangle}$	7.722 ± 0.806$^{\#\#\triangle}$	38.117 ± 6.328$^{\#\#\triangle}$	5.471 ± 0.462$^{\#\#\triangle}$
*F*值	105.9	308.1	211.7	311.2	410.6
*P*值	< 0.000 1	< 0.000 1	< 0.000 1	< 0.000 1	< 0.000 1

BALF中HMGB1含量及肺组织中HMGB1和p－NF－κB蛋白的表达水平均显著降低($P < 0.05$)。详见图4。

3　讨论

脓毒症为由感染引起的免疫反应失控和伴器官衰竭并危及生命的疾病。ALI是脓毒症高死亡率的首要因素。因此，抑制肺损伤是脓毒症治疗的一个重要目标。姜黄素具有强大的抗炎和抗氧化作用，既往研究证实其可减轻脓毒症相关的多器官损伤[9－10]，可提高脓毒症小鼠的生存率并减轻脓毒症诱导的ALI[11]。此外，姜黄素还可通过减少炎性因子TNF－α和IL－6的分泌，增加血清中IL－10水平及增强Treg细胞的抑制作用而改善脓毒症模型小鼠肺和肾的炎性损伤[14]。本研究中，姜黄素能减轻CLP诱导的小鼠肺组织病理损伤和肺水肿，分析原因为姜黄素能减少促炎因子的释放及肺组织细胞的凋亡，并促进抗炎因子的产生。此外，姜黄素还改善了模型小鼠的免疫功能，提示其肺损伤防护作用和免疫调节功能由HMGB1/NF－κB通路介导。

炎症是脓毒症的一个重要特征[16]。由TNF－α和IL－1β等早期促炎细胞因子引发并由HMGB1等晚期

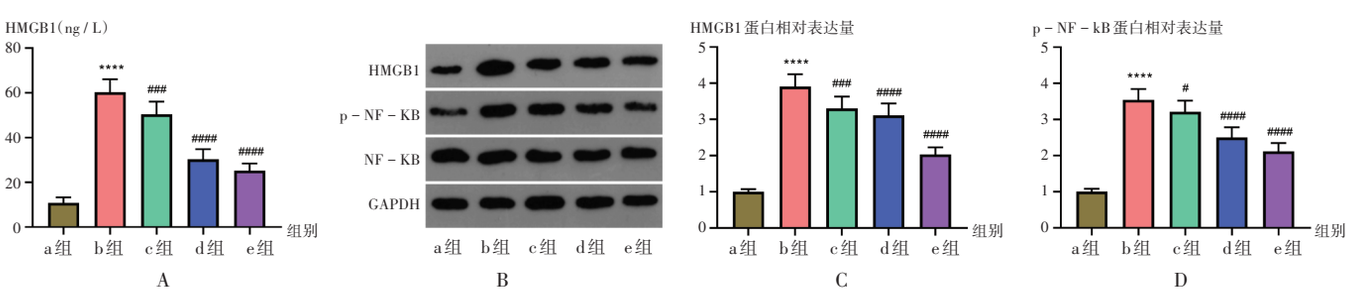


A. 血清（A_1 – A_6分别为 TNF – α、IL – 1β、IL – 6、IL – 17A、IL – 2、IL – 10；B_1 – B_6同） B. BALF

图 3 姜黄素对模型小鼠炎性因子的影响

A. Serum (A_1 – A_6 refer to TNF – α, IL – 1β, IL – 6, IL – 17A, IL – 2, and IL – 10, respectively; as well as B_1 – B_6) B. BALF

Fig. 3 Effects of curcumin on inflammatory factors in model mice



A, C – D. 数据统计（分别为 BALF 中 HMGB1 含量及肺组织中 HMGB1、p – NF – κB 相对表达量） B. 蛋白电泳图

图 4 姜黄素对模型小鼠 HMGB1 / NF – κB 信号通路的影响

A, C – D. Data statistics (indicate the content of HMGB1 in BALF, and the relative expression levels of HMGB1 and p – NF – κB in lung tissues, respectively) B. Protein electrophoresis map

Fig. 4 Effects of curcumin on the HMGB1 / NF – κb signaling pathway in model mice

介质维持的失控炎性反应被认为是脓毒症相关组织损伤和器官功能障碍的重要致病因素[17]。因此，抑制炎性反应是治疗脓毒症相关肺损伤的重要手段。研究表明，TNF – α 和 IL – 6 与脓毒症死亡率密切相关[18 – 19]，且治疗后两指标水平降低是脓毒症患者预后及生存较好的重要指标[20]。IL – 1β 在脓毒症发生发展中起重要作用，是脓毒症进展的一个重要指标[21]。IL – 17A 在脓毒症患者血清中显著升高，并可作为脓毒症治疗的一个靶点[22]。IL – 2 和 IL – 10 是重要的抗炎和免疫调节因子。在脓毒症的实验模型中，IL – 2 介导了对脓肿形成的保护作用[23]。自然杀伤细胞产生的 IL – 10 与脓毒症患者的存活状态密切相关[24]。此外，过量产生的炎性因子可导致肺内皮细胞凋亡，增加内皮通透性，从而导致肺水肿[25]。本研究中，姜黄素能减少促炎因子 TNF – α、IL – 1β、IL – 6 和 IL – 17A 的产生，而升高抗炎因子 IL – 2 和 IL – 10 水平。此外，姜黄素也抑制了 CLP 诱导的肺组织细胞凋亡和肺水肿。以上结果表明，姜黄素可通过抑制炎性反应和凋亡而减轻脓毒症相关的肺损伤。

脓毒症发生时，初期的炎性反应会引起单核细胞

失活，导致免疫功能受抑制而出现免疫麻痹[26]。外周血单核细胞HLA－DR/CD_{14}^{+}为重要的机体免疫抑制指标，可作为评估脓毒症患者免疫功能的有效指标[27－28]。联合检测HLA－DR/CD14和PCT、CRP、WBC，有助于感染性疾病的临床评估、诊断治疗及疗效观察[29]。此外，联合检测PCT、IL－6、CRP和WBC对新生儿脓毒症具有较高的诊断价值[30]。本研究结果表明，姜黄素可显著增强HLA－DR/CD_{14}^{+}的表达，降低血清LA、PCT、CRP和WBC水平，表明姜黄素可调节脓毒症模型小鼠的免疫功能。

HMGB1作为一种非组蛋白DNA结合蛋白，具有稳定核小体形成的作用，并可作为转录因子调节基因的表达[31]。细胞外HMGB1被证明是脓毒症和ALI的重要晚期介质，也是脓毒症相关肺损伤的潜在治疗靶点[6]。HMGB1可通过由活化的免疫细胞主动分泌及由死亡或损伤细胞被动释放[32]。这两种途径释放到细胞外环境并作为警报信号招募和激活先天免疫细胞，在脓毒症期间维持有害的炎性反应[33]。因此，HMGB1可能是脓毒症治疗的一个重要靶点。既往研究表明，在CLP诱导的ALI模型大鼠中，肺组织中HMGB1水平升高[34]，且靶向HMGB1的抗体和siRNA可显著改善脓毒症诱导的ALI[35－36]。NF－κB的激活可诱导IL－6、IL－1β、TNF－α等多种促炎细胞因子的产生和释放，在炎性反应中起着关键作用[37]。靶向NF－κB信号通路可作为ALI治疗的有效靶点[38]。HMGB1是经典NF－κB通路激活的诱导剂[39]。HMGB1与TLR2或TLR4结合后可活化髓分化因子88（MyD88）导致NF－κB磷酸化入核，促进炎性因子的释放[40]。多项研究发现，抑制HMGB1/NF－κB信号通路可减少炎性反应进而减轻肺损伤。如补阳还五汤通过调节HMGB1/NF－κB信号减轻肺纤维化大鼠的血瘀、血小板活化和炎症[41]。本研究中，在CLP模型小鼠中，HMGB1在BALF中的水平显著升高，HMGB1蛋白表达水平和NF－κB磷酸化水平在肺组织中均显著升高，而姜黄素则抑制了HMGB1的释放及HMGB1和p－NF－κB的表达。表明姜黄素可能通过抑制HMGB1/NF－κB通路减轻脓毒症模型小鼠肺损伤并发挥免疫调节功能。

本研究尚有一些不足，如未使用siRNA或抑制剂抑制HMGB1/NF－κB信号通路研究姜黄素其对肺损伤和免疫功能的影响。后继研究中将采用siRNA或抑制剂研究姜黄素对脓毒症模型肺损伤及免疫功能的影响，使研究更全面和严谨。

综上所述，姜黄素可能通过调控HMGB1/NF－κB通路，减轻脓毒症小鼠肺组织损伤，抑制炎性反应和细胞凋亡，改善免疫功能。提示姜黄素可能有助于治疗脓毒症相关肺损伤。

参考文献

[1] KHETERPAL S, SINGH K, TOPOL EJ. Digitising the prediction and management of sepsis [J]. Lancet, 2022, 399(10334):1459.

[2] XIE J, WANG H, KANG Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: A national cross－sectional survey[J]. Crit Care Med, 2020, 48(3):e209－e218.

[3] SUN B, LEI M, ZHANG J, et al. Acute lung injury caused by sepsis: how does it happen?[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10:1289194.

[4] KUMAR V. Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation During Pneumonia and Sepsis－Associated Acute Lung Injury[J]. Front Immunol, 2020, 11:1722.

[5] LI J, ZHU CS, HE L, et al. A two－decade journey in identifying high mobility group box 1 (HMGB1) and procathepsin L (pCTS－L) as potential therapeutic targets for sepsis[J]. Expert Opin Ther Targets, 2023, 27(7):575－591.

[6] DENG C, ZHAO L, YANG Z, et al. Targeting HMGB1 for the treatment of sepsis and sepsis－induced organ injury[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(3):520－528.

[7] LI SJ, RUAN DD, WU WZ, et al. Potential regulatory role of the Nrf2/HMGB1/TLR4/NF－κB signaling pathway in lupus nephritis[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2023, 21(1):130.

[8] HAO M, CHU Y, LEI J, et al. Pharmacological Mechanisms and Clinical Applications of Curcumin: Update [J]. Aging Dis, 2023, 14(3):716－749.

[9] VIEIRA BM, CAETANO MAF, DE CARVALHO MT, et al. Impacts of Curcumin Treatment on Experimental Sepsis: A Systematic Review [J]. Oxid Med Cell Longev, 2023, 2023: 2252213.

[10] EMEL A, HILAL Y. Antioxidant and antiinflammatory efficacy of curcumin on lung tissue in rats with sepsis [J]. J Tradit Chin Med, 2020, 40(5):820－826.

[11] 王文军，汪　琳. 姜黄素对脓毒症模型小鼠肺损伤的作用及作用机制[J]. 中国药业，2022，31(23)：53－57.

[12] ZHENG Y, WANG J, LING Z, et al. A diagnostic model for sepsis－induced acute lung injury using a consensus machine learning approach and its therapeutic implications [J]. J Transl Med, 2023, 21(1):620.

[13] TENG L, ZHANG Y, CHEN L, et al. Fabrication of a curcumin encapsulated bioengineered nano－cocktail formulation for stimuli－responsive targeted therapeutic delivery to enhance anti－inflammatory, anti－oxidant, and anti－bacterial properties in sepsis management[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2023, 34(12):1716－1740.

[14] CHEN L, LU Y, ZHAO L, et al. Curcumin attenuates sepsis－induced acute organ dysfunction by preventing inflammation and enhancing the suppressive function of Tregs [J]. Int

Immunopharmacol, 2018, 61: 1 - 7.
[15] CHAI YS, CHEN YQ, LIN SH, et al. Curcumin regulates the differentiation of naïve CD4 + T cells and activates IL - 10 immune modulation against acute lung injury in mice [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 109946.
[16] COHEN M, BANERJEE D. Biomarkers in Sepsis: A Current Review of New Technologies[J]. J Intensive Care Med, 2024, 39(5): 399 - 405.
[17] DOGANYIGIT Z, EROGLU E, AKYUZ E. Inflammatory mediators of cytokines and chemokines in sepsis: From bench to bedside[J]. Hum Exp Toxicol, 2022, 41: 9603271221078871.
[18] GHARAMTI AA, SAMARA O, MONZON A, et al. Proinflammatory cytokines levels in sepsis and healthy volunteers, and tumor necrosis factor - alpha associated sepsis mortality: A systematic review and meta - analysis [J]. Cytokine, 2022, 158: 156006.
[19] 李平娜, 杨宏富, 崔秋敏, 等. 脓毒症患者细胞因子表达水平及其对预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35(12): 1250 - 1254.
[20] LI XY, LIU M, FU YJ, et al. Alterations in levels of cytokine following treatment to predict outcome of sepsis: A meta - analysis[J]. Cytokine, 2023, 161: 156056.
[21] ZHU Q, WAN L, HUANG H, et al. IL - 1β, the first piece to the puzzle of sepsis - related cognitive impairment?[J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1370406.
[22] GE Y, HUANG M, YAO YM. Biology of Interleukin - 17 and Its Pathophysiological Significance in Sepsis [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1558.
[23] PAIXÃO P, RAMOS P, PIEDADE C, et al. Cytomegalovirus Reactivation in Patients with Sepsis in an Intensive Care Unit in Portugal[J]. Acta Med Port, 2020, 33(9): 576 - 582.
[24] JENSEN IJ, MCGONAGILL PW, BUTLER NS, et al. NK Cell - Derived IL - 10 Supports Host Survival during Sepsis [J]. J Immunol, 2021, 206(6): 1171 - 1180.
[25] DOLMATOVA EV, WANG K, MANDAVILLI R, et al. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(1): 60 - 73.
[26] 高经华, 刘喆滢, 刘志峰. 共抑制分子在脓毒症免疫功能障碍中作用的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(1): 121 - 125.
[27] 杨红明, 于 燕, 柴家科, 等. CD_{14}^{+}单核细胞人类白细胞抗原 DR 表达率与脓毒症关系的研究[J]. 中华烧伤杂志, 2007, 23(4): 272 - 275.
[28] 张 盛, 唐吉斌, 鲁厚清, 等. 脓毒症患者外周血 CD_{14}^{+}单核细胞 HLA - DR、CD86 和 T 淋巴细胞亚群表达水平的变化及其协同表达研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(18): 2219 - 2221.
[29] 熊小敏, 李 薇. 外周血单核细胞 HLA - DR / CD14 分析的临床意义及其与降钙素原、C - 反应蛋白、白细胞计数的相关性[J]. 生物技术通讯, 2014, 25(3): 394 - 397.
[30] AN X, ZHANG X, SHANGGUAN Y. Application of PCT, IL - 6, CRP, and WBC for Diagnosing Neonatal Sepsis[J]. Clin Lab, 2023, 69(8): 220737.
[31] ZHENG X, LU J, LIU J, et al. HMGB family proteins: Potential biomarkers and mechanistic factors in cardiovascular diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115118.
[32] ZHU CS, WANG W, QIANG X, et al. Endogenous Regulation and Pharmacological Modulation of Sepsis - Induced HMGB1 Release and Action: An Updated Review [J]. Cells, 2021, 10(9): 2220.
[33] XUE J, SUAREZ JS, MINAAI M, et al. HMGB1 as a therapeutic target in disease[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(5): 3406 - 3419.
[34] LIU FJ, GU TJ, WEI DY. Emodin alleviates sepsis - mediated lung injury via inhibition and reduction of NF - kB and HMGB1 pathways mediated by SIRT1 [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2022, 38(3): 253 - 260.
[35] JIA YJ, XIONG S, YAO M, et al. HMGB1 inhibition blocks ferroptosis and oxidative stress to ameliorate sepsis - induced acute lung injury by activating the Nrf2 pathway [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2024, 40(8): 710 - 721.
[36] LIU J, SONG K, LIN B, et al. HMGB1 promotes neutrophil PD - L1 expression through TLR2 and mediates T cell apoptosis leading to immunosuppression in sepsis [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 133: 112130.
[37] GUO Q, JIN Y, CHEN X, et al. NF - κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 53.
[38] MILLAR MW, FAZAL F, RAHMAN A. Therapeutic Targeting of NF - κB in Acute Lung Injury: A Double - Edged Sword[J]. Cells, 2022, 11(20): 3317.
[39] REN Y, ZHU D, HAN X, et al. HMGB1: a double - edged sword and therapeutic target in the female reproductive system[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1238785.
[40] MENG L, LI LY, LU S, et al., The protective effect of dexmedetomidine on LPS induced acute lung injury through the HMGB1 - mediated TLR4 / NF - κB and PI3K / Akt / mTOR pathways[J]. Mol Immunol, 2018, 94: 7 - 17.
[41] FENG Y, DAI L, ZHANG Y, et al. Buyang Huanwu Decoction alleviates blood stasis, platelet activation, and inflammation and regulates the HMGB1 / NF - κB pathway in rats with pulmonary fibrosis[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 1): 117088.

（收稿日期：2024 - 03 - 19；修回日期：2025 - 01 - 13）