DOI:10.16016/j.1000-5404.202101133

异鼠李素通过调控 NF-κB 通路发挥镇痛作用

杨 宇[1],胥学冰[1],蒋殿宇[2],佟 杰[3],郭大为[4],林 琳[1] 110034 沈阳,武警辽宁省总队医院麻醉科[1];110032 沈阳,辽宁中医药大学附属医院麻醉科[2];110013 沈阳,沈阳市红十字会医院药剂科[3];110001 沈阳,沈阳市肛肠医院麻醉科[4]

[摘要] **目的** 研究异鼠李素的镇痛作用及潜在机制。**方法** 采用小鼠热板致痛模型和小鼠醋酸扭体疼痛模型研究异鼠李素的镇痛作用。每种模型需选取 50 只 SPF 级昆明种小鼠,依据体质量分为 5 组,分别为空白对照组,阳性对照吲哚美辛组,异鼠李素高、中、低剂量组。Griess 法和酶联免疫法检测小鼠免疫细胞 RAW264.7 中一氧化氮(NO)和肿瘤坏死因子(TNF-α)含量;RT-PCR 法检测 IL-1β 和 IL-6 表达水平;Western blot 检测 NF-κB 信号通路的变化。**结果** 在体动物实验表明异鼠李素(25,50,100 mg/kg)可以剂量依赖性地提高小鼠对热板所致疼痛的痛阈值($P<0.05$),并可显著减少醋酸所致的小鼠扭体数($P<0.05$)。体外细胞实验表明异鼠李素(5,10,20 μmol/L)显著抑制脂多糖(LPS)诱导的 RAW264.7 细胞中 NO 和 TNF-α 含量升高($P<0.05$),降低 IL-1β 和 IL-6 的 mRNA 表达水平,并可以阻断 RAW264.7 细胞 NF-κB 信号通路的激活。预先给予 NF-κB 信号通路抑制剂可以与异鼠李素协同调节 RAW264.7 细胞 NO 的水平。**结论** 异鼠李素具有一定的镇痛作用,其镇痛机制可能与抑制 NF-κB 通路,继而减少 NO、TNF-α、IL-1 及 IL-6 的表达、合成或释放有关。

[关键词] 异鼠李素;镇痛;一氧化氮;肿瘤坏死因子;NF-κB 信号通路

[中图法分类号] R282.71;R966;R971.1 [文献标志码] A

Isorhamnetin plays an analgesic role by regulating NF-κB pathway

YANG Yu[1], XU Xuebing[1], JIANG Dianyu[2], TONG Jie[3], GUO Dawei[4], LIN Lin[1] [1]Department of Anesthesiology, Liaoning Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Shenyang, Liaoning Province, 110034; [2]Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning Province, 110032; [3]Department of Pharmacy, Shenyang Red Cross Hospital, Shenyang, Liaoning Province, 110013; [4]Department of Anesthesiology, Shenyang Gastrointestinal and Anorectal Hospital, Shenyang, Liaoning Province, 110001, China

[**Abstract**] Objective To investigate the analgesic effect of isorhamnetin and its underlying mechanisms. Methods The analgesic effect of isorhamnetin was measured by hot plate pain model and acetic acid torsion pain model in mice. Fifty SPF Kunming mice were selected in each model and then were randomly divided into 5 groups according to their body weight: blank control group, positive control indomethacin group, and isorhamnetin high, middle and low dose groups, and the analgesic effect of isorhamnetin was observed and recorded. In addition, the effects of isorhamnetin on the expression levels of pain-inducing factors and inflammatory factors were examined. The contents of NO and TNF-α in mouse macrophage RAW264.7 cells were detected by Griess assay and ELISA assay, respectively, and the mRNA levels of IL-1β and IL-6 in RAW264.7 cells were determined using RT-PCR. Finally, the activation of NF-κB pathway in LPS-induced RAW264.7 was determined by Western blotting. Results *In vivo* experiments showed that isorhamnetin (25, 50 and 100 mg/kg) dose-dependently increased the pain threshold of mice induced by hot plate test ($P<0.05$), and significantly reduced the acetic acid-induced writhing response in mice ($P<0.05$).

[通信作者] 胥学冰,E-mail:985929004@qq.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

In vitro cell experiments suggested that isorhamnetin (5, 10, 20 μmol/L) greatly inhibited the up-regulation of NO and TNF-α induced by LPS ($P<0.05$), decreased the mRNA levels of IL-1β and IL-6, and blocked the activation of NF-κB signaling pathway in RAW264.7 cells. Pre-administration of the inhibitor of NF-κB pathway synergically enhanced the inhibitory effect of isorhamnetin on NO level in RAW264.7 cells. **Conclusion** Isorhamnetin has certain analgesic effect, and its mechanism may be associated with the suppression of NF-κB pathway and the subsequent reductions in expression, syntheses and releases of NO, TNF-α, IL-1β and IL-6.

[**Key words**] isorhamnetin; analgesia; NO; TNF-α; NF-κB signaling pathway

Corresponding author: XU Xuebing, E-mail: 985929004@qq.com

异鼠李素(isorhamnetin, ISO)是一种已知黄酮类化合物,普遍发现于银杏、沙棘等多种植物的花、叶和果子中。大量研究发现,异鼠李素作用广泛,在抗血栓、抗高血压、降血脂、抗肿瘤、抗炎、抗肿瘤和抗病毒等方面具有较好的作用[1-2]。据报道,沙棘具有镇痛作用[3-4],然而对其镇痛作用成分还知之甚少。基于此,本研究针对沙棘中主要的黄酮类化合物异鼠李素的镇痛作用进行研究,并初步探讨了其可能的作用机制,旨在为丰富天然药物的药用内涵、促进其研究开发奠定药理学基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级昆明种小白鼠100只,体质量18~20 g,购于辽宁长生生物技术有限公司(动物合格证号:SCXK 2010-0001)。

1.2 药品与试剂

异鼠李素(10 mg/支,北京索莱宝公司,产品批号:YZ-1120S);吲哚美辛肠溶片(25 mg/片,江苏亚邦爱普森药业有限公司,产品批号:H32021431)。L-硝基精氨酸甲酯(L-NAME),购自美国Sigma公司;NO试剂盒和TNF-α试剂盒,购自南京建成生物工程研究所。RAW264.7细胞购自中国科学院上海细胞库。NF-κB p65、IκBα、Histone3、β-actin抗体购自美国Cell Signaling公司。NF-κB抑制剂JSH-23购自美国MedChemExpress公司。

1.3 实验器材

主要有:YLS-6B智能热板仪(山东省医学科学院设备站);多功能酶标仪(美国Biotek公司)。

1.4 小鼠热板法

将雌性昆明种小鼠置于(55.0±0.5)℃的热板上,以放置于热板上至出现小鼠舔后足所需的时间(s)为该鼠的正常痛阈值。选择正常痛阈值在5~30 s内的小鼠(喜跳跃的小鼠认为不合格)进行实验。将筛选合格的小鼠50只,依据体质量分为5组,分别为空白对照组,阳性对照吲哚美辛组(0.5%羧甲基纤维素钠配置成混悬液,10 mg/kg,灌胃给药),异鼠李素各剂量组(0.5%羧甲基纤维素钠配置成混悬液,25、50、100 mg/kg,灌胃给药7 d),空白对照组给予相同体积的0.5%羧甲基纤维素钠(灌胃给药)。首先给药前重复测定小鼠的正常痛阈值,取2次正常痛阈值的平均值为该小鼠的给药前痛阈值,然后分别腹腔灌胃给药,于给药后30、45、60、90、120 min测定小鼠的痛阈值,若小鼠60 s内仍没有出现舔后足的现象,则立即将小鼠取出,痛阈值按60 s计。并按照公式计算其痛阈提高百分率。

痛阈提高百分率(%)=(给药后平均痛阈值-给药前平均痛阈值)/给药前平均痛阈值×100%[5]。

1.5 小鼠醋酸扭体实验

昆明种小鼠50只(雌雄各半),依据体质量分为5组,每组10只,分别为空白对照组,阳性对照吲哚美辛组(10 mg/kg,灌胃给药),异鼠李素各剂量组(0.5%羧甲基纤维素钠配置成混悬液,25、50、100 mg/kg,灌胃给药7 d),空白对照组给予相同体积的0.5%羧甲基纤维素钠(灌胃给药)。给药后1 h各鼠腹腔注射0.7%醋酸溶液0.2 mL/只。观察并记录15 min内出现扭体反应的次数,计算扭体抑制率。

扭体抑制率(%)=(空白对照组扭体均数-给药组扭体均数)/空白对照组扭体均数×100%[5]。

1.6 NO含量检测

实验分为6组,分别为空白对照组,模型组(LPS),阳性药组(LPS+LN)和异鼠李素高、中、低剂量组(LPS+ISO-H、LPS+ISO-M、LPS+ISO-L)。Raw264.7细胞接种于96孔板中,贴壁4 h后,加入异鼠李素(5、10、20 μmol/L)或阳性对照药物L-NAME(终浓度为200 μmol/L),正常对照孔或模型对照孔加入等体积的培养基,孵育2 h,再加入50 μL终浓度为10 μg/L的LPS刺激(正常对照孔加入等体积培养基)24 h,Griess法测定上清NO水平。

表 1 异鼠李素对小鼠热板所致疼痛的影响（s，$\bar{x}\pm s$）

组别	给药前痛阈值	给药后不同时间痛阈值				
		30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
空白对照组	22.5±2.5	23.6±1.8	24.2±3.1	26.4±5.0	26.2±3.2	26.5±2.7
异鼠李素组						
25 mg/kg	22.1±2.6	27.4±5.2	28.2±5.1	29.1±6.3	30.3±6.2	28.3±4.9
50 mg/kg	23.5±3.2	32.1±2.9[a]	34.5±4.5[a]	35.8±5.2[a]	34.7±3.9[a]	27.3±4.8
100 mg/kg	21.9±2.6	31.9±4.2[a]	36.2±4.1[a]	39.2±4.4[a]	37.3±3.3[a]	28.2±5.6
吲哚美辛 10 mg/kg 组	22.2±3.7	38.3±3.3[a]	42.1±4.6[a]	45.3±5.3[a]	30.1±6.6	24.6±4.5

a：$P<0.05$，与给药前比较

1.7 TNF-α 含量检测

实验分为 5 组，分别为空白对照组，模型组和异鼠李素高、中、低剂量组。Raw264.7 细胞接种于 96 孔板中，贴壁 4 h 后，加入异鼠李素（5，10，20 μmol/L），正常对照孔或模型对照孔加入等体积的培养基，孵育 2 h，再加入 50 μL 终浓度为 10 μg/L 的 LPS 刺激 24 h，正常对照孔加入等体积培养基。酶联免疫法测定上清中 TNF-α 的含量。

1.8 RT-PCR 检测

实验分为 5 组，分别为空白对照组，模型组和异鼠李素高、中、低剂量组。细胞接种于 6 孔板中，贴壁 4 h 后，加入异鼠李素（5，10，20 μmol/L），正常对照孔或模型对照孔加入等体积的培养基，孵育 2 h，再加入 50 μL 终浓度为 10 μg/L 的 LPS 刺激 24 h，正常对照孔加入等体积培养基。提取 RNA 进行反转录，然后用 RT-PCR 测定细胞 IL-1β 和 IL-6 水平，β-actin 为内参。引物序列如下：IL-1β 引物上游 5′-TCATTGTGGCTGTGGAG-AAGC-3′，下游 5′-AATGGGAACGTCACACACCAG-3′；IL-6 引物上游 5′-TTGCCTTCTTGGGACTGATG-3′，下游 5′-TCATTTCCACGATTTCCCAG-3′；β-actin 引物上游 5′-CTGAGAGGGAAATCGTGCGT-3′，下游 5′-CCACAG-GATTCCATACCCAAGA-3′。

1.9 Western blot 检测

实验分 3 组，分别为空白对照组、模型组、异鼠李素组。细胞按 1×10^6/孔接种于 6 孔板中，贴壁 4 h 后，将异鼠李素（10 μmol/L）预先加入 RAW264.7 细胞作用 2 h，再加入 LPS 10 μg/L 作用 24 h，弃去上清，PBS 洗涤 2 次，加入预冷的细胞裂解液，然后提取蛋白。蛋白定量后，取 20 μg 蛋白质进行 10% SDS-PAGE，转 PVDF 膜后，用脱脂奶粉室温封闭 60 min，加入一抗过夜，然后二抗 37 ℃孵育 1 h。加入 ECL 显色液，置于凝胶成像仪中观察并分析结果，CCD 自动获取图像，以小鼠 β-actin 作为内参照[5]。

1.10 统计学分析

实验数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用单因素方差分析判断总体显著性差异，组间资料采用 LSD 或 Games-Howell 检验。应用 SPSS13.0 软件进行统计处理。

2 结果

2.1 异鼠李素对热板所致疼痛的镇痛作用

首先探究不同剂量异鼠李素的镇痛作用，表 1 结果显示，连续给予异鼠李素（50，100 mg/kg）7 d 后可以提高小鼠的痛阈值（$P<0.05$），在给药后 60 min 时镇痛效果达到峰值，并可以一直持续到 90 min，提示异鼠李素对热板所致疼痛具有良好的镇痛作用，且具有一定的剂量依赖性。与阳性药吲哚美辛相比，异鼠李素作用稍弱，但维持时间较长。

2.2 异鼠李素对醋酸所致小鼠扭体的镇痛作用

为了进一步证明其镇痛作用，利用醋酸扭体实验再次进行验证。结果如表 2 所示，异鼠李素（50，100 mg/kg）给药 7 d 后，呈剂量依赖性减少醋酸所致的小鼠扭体数（$P<0.05$），抑制率最高可达到 46.8%，而低剂量异鼠李素镇痛（25 mg/kg）作用不明显，镇痛效果与热板实验结果相似。同时，阳性药吲哚美辛的抑制率为 50.9%。

表 2 不同剂量异鼠李素对醋酸所致小鼠扭体的影响

组别	扭体次数	抑制率（%）
空白对照组	17.3±3.3	0
异鼠李素组		
25 mg/kg	13.1±2.2	24.3
50 mg/kg	11.2±2.6[a]	35.2
100 mg/kg	9.2±1.9[a]	46.8
吲哚美辛 10 mg/kg 组	8.5±2.3[a]	50.9

a：$P<0.05$，与空白对照组比较

2.3 异鼠李素对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 释放 NO 和 TNF-α 的影响

为了深入探索其镇痛的作用机制，检测了异鼠李素对致痛因子和炎症因子表达水平的影响。结果如图 1 所示，与空白对照组相比，给予 LPS 刺激可致 RAW264.7 细胞释放 NO 和 TNF-α 增加，且具有统计

学差异($P<0.05$),说明 LPS 可以诱导 RAW264.7 细胞释放大量 NO 和 TNF-α。在此基础上,图 1A 结果提示异鼠李素(ISO)对 LPS 诱导的 NO 释放呈浓度依赖性抑制作用,图 1B 结果提示异鼠李素(ISO)对 LPS 诱导的 TNF-α 释放也呈浓度依赖性抑制作用。

2.4 异鼠李素对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 中 IL-1β 和 IL-6 表达水平的影响

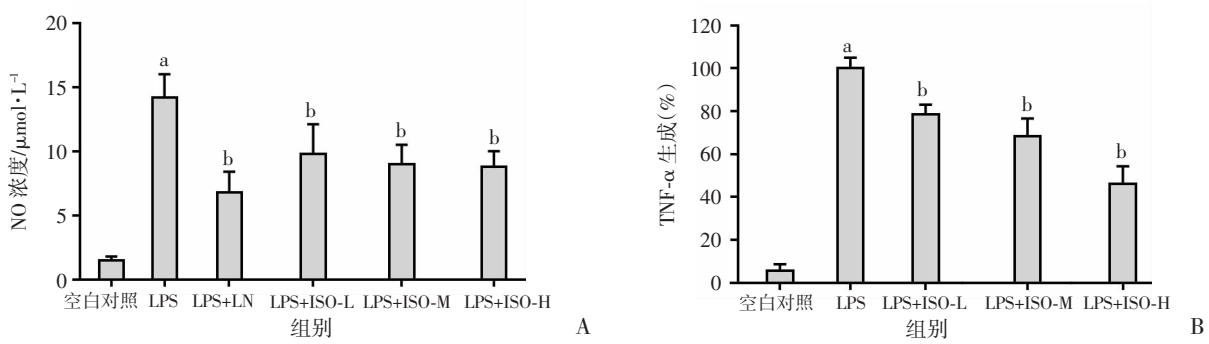
为了进一步探索其镇痛的作用机制,检测异鼠李素对致痛相关因子 IL-1β 和 IL-6 表达水平的影响。结果如图 2 所示,与空白对照组相比,给予 LPS 刺激可致 RAW264.7 细胞 IL-1β 和 IL-6 表达水平增加,且具有统计学差异($P<0.05$),说明 LPS 能诱导 IL-1β 和 IL-6 表达水平变化。在此基础上,图 2A 结果提示异鼠李素(ISO)对 LPS 诱导的 IL-1β 增高有浓度依赖性的抑制作用,图 2B 结果提示异鼠李素(ISO)对 LPS 诱导的 IL-6 增高也有浓度依赖性的抑制作用。

2.5 异鼠李素对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 NF-κB 通路的影响

在 10 μg/L 的 LPS 刺激下,RAW264.7 细胞 NF-κB p65 核转位增加,通路抑制分子 IκBα 降低,提示 LPS 能激活 RAW264.7 细胞的 NF-κB 通路,而异鼠李素(ISO)对 LPS 激活的 NF-κB 通路有抑制作用。此外,为了探究 NF-κB 通路激活与 NO 释放的关系,以及异鼠李素是否通过 NF-κB 通路发挥抑制 NO 释放的作用,采用 NF-κB 通路抑制剂 JSH-23 单独或者联合异鼠李素(ISO)处理 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞。结果如图 3 所示,单独给予 JSH-23 能够明显抑制 LPS 诱导的 NO 释放,而联合异鼠李素(ISO)后抑制作用更强,提示异鼠李素对 NO 释放的抑制可能是通过调控 NF-κB 通路而发挥作用。

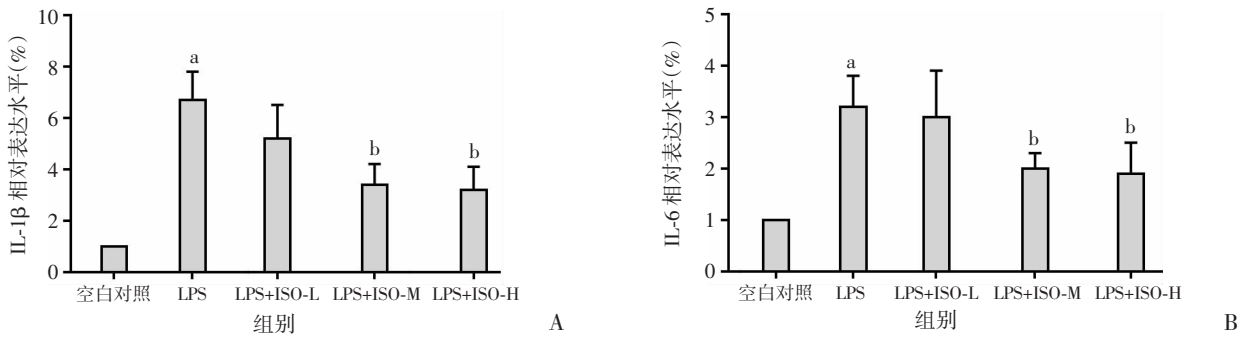
3 讨论

异鼠李素已被报道具有多方面的药理作用,包括抗炎、抗病毒、抗肿瘤、抗心脑血管系统疾病[1-2]。异鼠李素是沙棘的主要黄酮成分,沙棘已被报道具有镇痛作用[3-4],但是关于异鼠李素是否具有镇痛作用及其机制尚不明确。本研究发现异鼠李素可以剂量依赖性缓解热刺激和酸刺激所致小鼠的疼痛反应,此外,我们还发现异鼠李素可以通过抑制炎症细胞 NO 和 TNF-α 的释放,阻断 NF-κB 通路,继而减轻疼痛症状。



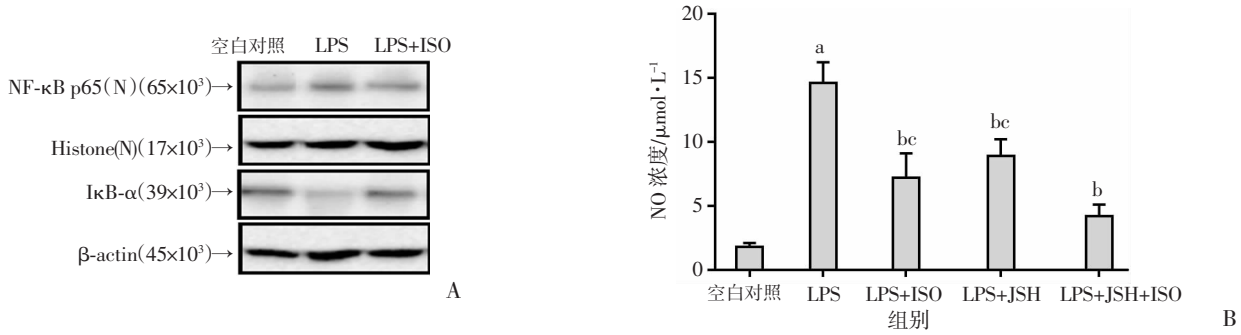
a: $P<0.05$,与空白对照组比较; b: $P<0.05$,与 LPS 组比较; LN: L-NAME; ISO-L: 异鼠李素低剂量(5 μmol/L); ISO-M: 异鼠李素中剂量(10 μmol/L); ISO-H: 异鼠李素高剂量(20 μmol/L)

图 1 异鼠李素对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 释放 NO(A)和 TNF-α(B)的影响



a: $P<0.05$,与空白对照组比较; b: $P<0.05$,与 LPS 组比较; ISO-L: 异鼠李素低剂量(5 μmol/L); ISO-M: 异鼠李素中剂量(10 μmol/L); ISO-H: 异鼠李素高剂量(20 μmol/L)

图 2 异鼠李素对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 中 IL-1β(A)和 IL-6(B)表达水平的影响



A：异鼠李素对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 中 NF-κB 通路的影响；B：异鼠李素联合通路抑制剂对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 中 NO 释放的调控作用；a：$P<0.05$，与空白对照组比较；b：$P<0.05$，与 LPS 组比较；c：$P<0.05$，与 LPS+JSH+ISO 组比较；ISO：异鼠李素(10 μmol/L)，JSH-23：NF-κB 通路抑制剂(10 μmol/L)

图 3 异鼠李素对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 NF-κB 通路的影响

物理致痛法和化学致痛法是疼痛模型的两类主要方法。本实验首先采用物理致痛热板法，借助热刺激使小鼠产生疼痛，继而研究异鼠李素的镇痛作用，发现其对热板疼痛模型的疼痛抑制效果略弱于阳性对照药吲哚美辛，但抑制时间比阳性对照药吲哚美辛更长，说明其镇痛的维持时间更持久。随后，采用化学致痛醋酸扭体法，进一步研究异鼠李素的镇痛作用，发现其可以剂量依赖性抑制醋酸所致疼痛反应，说明异鼠李素对多种疼痛都具有镇痛作用。

一氧化氮(NO)作为一种重要的神经递质和第二信使，被发现参与痛觉调制，促进疼痛传入，以及致痛介质的释放等多方面作用[6-8]。本研究结果证明，异鼠李素呈浓度依赖性抑制 LPS 诱导的 NO 释放，说明抑制 NO 的释放可能是异鼠李素减轻疼痛症状的作用机制之一。肿瘤坏死因子(TNF-α)、IL-1β 和 IL-6 是炎症因子，虽然他们本身不直接参与疼痛反应，但可以通过介导炎症发生促进炎性疼痛[9-10]。本实验发现，异鼠李素同样呈浓度依赖性地抑制 LPS 诱导的 TNF-α 释放及 IL-1β 和 IL-6 表达增高，表明其镇痛作用还可以通过影响炎症因子 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 的表达或释放而间接发挥。

有研究报道，NO 和 TNF-α 受 NF-κB 的调控，而异鼠李素可以抑制 NF-κB 通路[11]，因此，本实验又研究了异鼠李素对 NF-κB 通路的影响。结果显示，炎症介导物质 LPS 可以诱导 NF-κB 细胞核转位增加及 IκBα 降解，即信号通路被激活，继而诱导 NO 和 TNF-α 表达和释放增加。而异鼠李素可以抑制 LPS 诱导的 NF-κB 激活，给予 NF-κB 抑制剂可以抑制 NO 释放，作用与异鼠李素相似，且两者合用抑制作用更加明显，提示异鼠李素对 NO 释放的抑制作用可能通过调控 NF-κB 通路而发挥作用，然而异鼠李素镇痛确切作用机制还需后续研究。

综上所述，本研究表明异鼠李素对不同的致痛因素诱导的疼痛均有较强的镇痛作用，其作用机制可能与抑制 NF-κB 通路，继而减少 NO、TNF-α 和 IL-1 及 IL-6 的表达、合成或释放有关。

参考文献：

[1] 闫姗，王晓坤，杨林燕，等. 异鼠李素的抗炎作用研究进展[J]. 甘肃科技，2020，36(13)：115-118.
YAN S，WANG X K，YANG L Y，*et al*. Research progress on anti-inflammatory effect of isorhamnetin [J]. Gansu Sci Technol，2020，36(13)：115-118.

[2] 马悦，闫姗，南晓东，等. 异鼠李素的心血管药理作用研究进展[J]. 甘肃科技，2020，36(19)：158-160.
MA Y，YAN S，NAN X D，*et al*. Research progress on cardiovascular pharmacological effects of isorhamnetin [J]. Gansu Sci Technol，2020，36(19)：158-160.

[3] 周浩楠，胡娜，董琦，等. 沙棘化学成分及药理作用的研究进展[J]. 华西药学杂志，2020，35(2)：211-217. DOI:10.13375/j.cnki.wcjps.2020.02.023.
ZHOU H N，HU N，DONG Q，*et al*. Research progress on the chemical composition and pharmacological action of Hippophae rhamnoides[J]. West China J Pharm Sci，2020，35(2)：211-217. DOI：10.13375/j.cnki.wcjps.2020.02.023.

[4] 钱学射，金敬红. 沙棘的药用研究与开发[J]. 中国野生植物资源，2015，34(6)：68-72.
QIAN X S，JIN J H. Medical research and development of sea-buckthorn[J]. Chin Wild Plant Resour，2015，34(6)：68-72.

[5] 杨宇，史昌乾，佟杰. 羟基红花黄色素 A 镇痛作用及机制

初步研究[J]. 中南药学, 2019, 17(1): 53-56.
YANG Y, SHI C Q, TONG J. Analgesic effect of safflomin A and its mechanism[J]. Central South Pharm, 2019, 17(1): 53-56.

[6] 李晓红, 齐云, 蔡润兰, 等. 芦荟大黄素对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 NO 生成及 iNOS 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(4): 488-492.
LI X H, QI Y, CAI R L, *et al*. Effect of lipopolysaccharide-induced expression of inducible nitric oxide synthase by Aloe-emodin in RAW264.7 cells[J]. Chin Pharmacol Bull, 2010, 26(4): 488-492.

[7] JAIN N K, PATIL C S, SINGH A, *et al*. Sildenafil-induced peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway[J]. Brain Res, 2001, 909(1/2): 170-178. DOI: 10.1016/S0006-8993(01)02673-7.

[8] KURODA R, KAWAO N, YOSHIMURA H, *et al*. Secondary somatosensory cortex stimulation facilitates the antinociceptive effect of the NO synthase inhibitor through suppression of spinal nociceptive neurons in the rat[J]. Brain Res, 2001, 903(1/2): 110-116. DOI: 10.1016/S0006-8993(01)02446-5.

[9] 周银霞, 张崇, 傅海珍, 等. 姜黄素类组分通过下调 TLR4/NF-κB 通路抑制 LPS 诱导的血管内皮细胞损伤[J]. 中南药学, 2018, 16(11): 1521-1525.
ZHOU Y X, ZHANG C, FU H Z, *et al*. Curcuminoids inhibited LPS-induced vascular endothelial cell injury by down-regulating TLR4/NF-κB pathway[J]. Central South Pharm, 2018, 16(11): 1521-1525.

[10] 蒋宗明, 陈忠华, 郑羡河, 等. 帕瑞昔布钠超前镇痛对骨科患者术后血 IL-1β、IL-6 和 IL-8 水平的影响[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(13): 1485-1486. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2010.13.019.
JIANG Z M, CHEN Z H, ZHENG X H, *et al*. Effect of parecoxib sodium preanalgesia on serum IL-1β, IL-6 and IL-8 levels in postoperative orthopedic patients[J]. J Third Mil Med Univ, 2010, 32(13): 1485-1486. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2010.13.019.

[11] REN J, SU D, LI L, *et al*. Anti-inflammatory effects of aureusidin in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages *via* suppressing NF-κB and activating ROS-and MAPKs-dependent Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2020, 387: 114846. DOI: 10.1016/j.taap.2019.114846.

(**收稿**:2021-01-15;**修回**:2021-03-30)
(编辑 张 维)