心、肺、泌尿疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000977

姜黄素对免疫性前列腺炎大鼠肿瘤坏死因子-α、核因子-κB、环氧合酶-2表达的影响

赵 亮，陈玉琴，程邵龙，肖明朝

重庆医科大学附属第一医院泌尿外科，重庆 400016）

[摘 要]目的：探讨姜黄素对免疫性前列腺炎大鼠前列腺组织肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor alpha，TNF-α）、核因子-κB（nuclear factor κB，NF-κB）、环氧合酶-2（cyclooxygenase-2，COX-2）表达的影响。方法：将60只SD雄性大鼠随机分为4组：正常对照组、模型组、姜黄素腹腔注射组及塞来昔布组（阳性对照组），每组15只。大鼠腹腔注射百白破疫苗同时皮下多点注射经过乳化的前列腺蛋白提纯液和免疫佐剂构建免疫性前列腺炎模型。造模成功后，连续给药四周。酶联免疫吸附法（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）检测前列腺组织中TNF-α的表达，免疫组织化学法测定前列腺组织NF-κB（p65）水平变化，免疫荧光测定前列腺组织COX-2水平变化，Western blot法测定前列腺组织NF-κB（p65）及COX-2的表达。结果：模型组大鼠前列腺组织中TNF-α（$F=382.730$，$P=0.000$）、NF-κB（p65）（$F=56.230$，$P=0.000$）、COX-2（$F=122.290$，$P=0.000$）的表达明显高于其他3组。姜黄素治疗组大鼠前列腺组织中TNF-α、COX-2表达明显低于塞来昔布治疗组（$P<0.01$），而NF-κB（p65）的表达无明显差异（$P=0.059$）。结论：姜黄素对免疫性前列腺炎大鼠有一定的治疗作用，其机制可能与降低前列腺组织中炎性细胞因子TNF-α、NF-κB（p65）、COX-2水平有关。

[关键词]慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征；大鼠模型；姜黄素

[中图分类号]R691.9；R967 [文献标志码]A [收稿日期]2016-02-24

Effects of curcumin on the expression of TNF-α, NF-κB, COX-2 in rats with autoimmune prostatitis

Zhao Liang, Chen Yuqin, Cheng Shaolong, Xiao Mingzhao

(Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

[Abstract] ***Objective*** To investigate the influence of curcumin on the expression of tumor necrosis factor-α (TNF-α), nuclear factor κB (NF-κB) (p65) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in in rats with autoimmune prostatitis. ***Methods*** Sixty male Sprague Dawley rats were equally and randomly divided into four groups: normal control group, model group, curcumin intraperitoneal injection group and celecoxib group (positive control group). The experimental autoimmune prostatitis rat model was made by intraperitoneal injection of vaccine and multiple hypodermic injection of prostate extract mixed with adjuvants. After the experimental animal model being established, each group was treated for four weeks. The levels of TNF-α in prostate tissues were detected by ELISA assay. The expressions of NF-κB (p65) and COX-2 in rat prostate tissues were respectively measured by immunohistochemistry, immunofluorescence and Western blot. ***Results*** Levels of TNF-α ($F=382.73$, $P=0.000$), NF-κB (p65) ($F=56.23$, $P=0.000$) and COX-2 ($F=122.29$, $P=0.000$) in prostate tissues were significantly higher in model group than in the other groups. Expressions of TNF-a and COX-2 were obviously lower in curcumin intraperitoneal injection group than in positive control group ($P<0.01$); no significant difference in the expression of NF-κB (p65) was observed between the two groups ($P=0.059$). ***Conclusion*** Curcumin is effective in treating rats with autoimmune prostatitis, and the mechanism may be associated with the reduction of the cytokines TNF-α, NF-κB (p65) and COX-2 in prostate tissues.

[Key words] chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome; rat model; curcumin

作者介绍：赵 亮，Email：1060872919@qq.com，

研究方向：慢性前列腺炎。

通信作者：肖明朝，Email：xmz.2004@163.com。

基金项目：重庆市计生委中医药科研资助项目（编号：ZY201402163）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160513.1644.100.html（2016-05-13）

前列腺炎是成年男性的常见病，各年龄段均可发病，是 50 岁以下男性患者到泌尿外科就诊的最常见原因[1-2]。其中Ⅲ型慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征 (chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome，CP/CPPS) 占慢性前列腺炎的 90% 以上[3]。慢性前列腺炎具有患病率高，治愈率低，复发率高，严重影响患者的生活质量的特点[4-5]。慢性前列腺炎的病因和发病机制非常复杂，任何单一机制都不能对其众多复杂的临床表现提出满意的解释。根据最新的临床表型分类系统，植物制剂在 CP/CPPS 防治中的作用备受关注[6-8]。研究表明，姜黄素具有抗氧化、抗炎、清除自由基、免疫调节的作用[9-10]。本实验通过姜黄素对免疫性前列腺炎大鼠模型前列腺肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor alpha，TNF-α)、核因子-κB (nuclear factor κB，NF-κB)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2，COX-2) 水平变化，探讨姜黄素治疗 CP/CPPS 的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 试验动物 健康雄性 SD 大鼠购自重庆医科大学实验动物中心，体质量 180~200 g，在无特定病原 (specific-pathogen free，SPF) 级动物房饲养 7 d 适应环境后开始实验。动物自由摄食饮水，室温控制在 20 ℃~25 ℃，相对湿度 40%~60%。

1.1.2 实验试剂 姜黄素购自生工生物工程 (上海) 有限公司 (货号：A600346)，以二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide，DMSO) 助溶浓度为 100 mg/ml，现用现配。塞来昔布胶囊 (西乐葆) 购于大连辉瑞制药有限公司，加生理盐水制成混悬液，每次现用现配。弗氏完全佐剂 (FCA，货号：F5881) 及弗氏不完全佐剂 (FICA，货号：F5506) 购于美国 Sigma 公司，4 ℃保存备用。百白破疫苗由武汉生物科技公司生产，当地防疫站提供。TNF-a 酶联免疫试剂盒购自重庆博培生物技术有限公司。NF-κ B (p65) 单克隆抗体购自 abcam 公司 (货号：ab7970)。COX-2 多克隆抗体购自 Bioworld 公司 (货号：T594)。免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥技术有限公司 (货号：SP-9000)。

1.2 构建动物模型

1.2.1 大鼠前列腺蛋白提纯液的制备 取 260~300 g 雄性 SD 大鼠 30 只，脱颈椎处死，无菌条件下取出前列腺。修剪脂肪及包膜，剪碎后置于预冷研钵中不停地加入液氮研磨成粉末，加预冷的含 0.5% Triton X-100 的磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer solution，PBS) 混匀后移入离心管中，冰上裂解 30 min，每隔 10 min 震荡 1 次。置于低温离心机中 4 ℃ 12 000 r/min 离心 30 min，取上清液，以牛血清白蛋白为标准蛋白，用酶标仪测定蛋白浓度，用 0.01 mol/L PBS 稀释为 30 mg/ml，置于-80 ℃保存备用。

1.2.2 构建自身免疫性前列腺炎模型 对 Galmarini[11] 及李天赋[12] 等的方法稍加改良，乙醚吸入麻醉，除正常对照组外，各组腹腔注射百白破疫苗 0.5 ml，同时等比混合的大鼠前列腺蛋白提纯液和弗氏完全佐剂 1.0 ml 乳化后皮下多点注射 (腹股沟 0.2 ml×2，背部 0.2 ml×2，脚趾 0.1 ml×2)。于第 14、21 天，乙醚吸入麻醉后皮下多点注射等比例混合的大鼠前列腺蛋白提纯液和弗氏不完全佐剂乳化剂 1.0 ml。正常对照组于同时同部位注射等体积的生理盐水溶液。

1.3 动物分组及实验处理

取 SD 雄性大鼠 60 只，体质量约 200 g，随机分为 4 组：正常对照组、模型组、姜黄素治疗组、塞来昔布治疗组 (阳性对照组)，每组 15 只。建模 35 d 后，姜黄素组给予姜黄素 100 mg/kg 腹腔注射，塞来昔布治疗组给予塞来昔布 40 mg/kg 灌胃，模型组及正常对照组每天给予等体积生理盐水灌胃。每天给药 1 次，连续治疗 4 周。

1.4 前列腺 HE 染色病理学观察

将各组大鼠相同部位前列腺组织经 4% 多聚甲醛固定、脱水、石蜡包埋、4 μm 连续切片，每隔 9 张贴片 1 张，常规 HE 染色，光镜下观察前列腺炎性细胞浸润和纤维组织增生程度。

1.5 酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay，ELISA) 测定前列腺组织炎症因子 TNF-α 的表达

按照 ELISA 试剂盒说明书，向剪碎的前列腺组织中加入冷 PBS 充分匀浆，3 500 r/min 离心 15 min 取上清液，向待测样品孔加入待测样品，洗涤后加入一抗工作液，充分反应。洗涤后加入酶标抗体工作液，充分反应。洗涤后加入底物工作液，充分反应。加入终止液，酶标仪 450 nm 波长下读取吸光度 (absorbance，A) 值。以标准品的 A 值绘制标准曲线，根据标准曲线公式计算前列腺组织匀浆中 TNF-α 的表达量。

1.6 免疫组化法测定前列腺组织 NF-κB (p65) 的表达

NF-κB (p65) 的检测采用链霉菌抗生物素蛋白_过氧化酶法在石蜡切片上测 NF-κB (p65) 的表达，一抗为 1:150 NF-κB (p65) 单克隆抗体，二抗为生物素山羊抗兔 IgG，阴性对照标本除以 PBS 代替一抗外，其它步骤与被测标本相同，阳性反应为胞浆中出现棕黄色颗粒。镜下 (400×) 观察各组免疫组化染色图象

1.7 免疫荧光法测定前列腺组织 COX-2 的表达

各组大鼠相同部位前列腺组织经 4% 多聚甲醛固定、蔗糖梯度脱水，用冰冻切片机 10 μm 连续切片。含 0.3% Triton X-100 的 PBS 破膜，3% 过氧化氢消除内在过氧化物酶活性，封闭液 37 ℃封闭 2 h，加 1:50 的 COX-2 多克隆抗体过夜，洗涤后加马抗兔荧光二抗 37 ℃孵育 1 h，洗涤后加 4′，6-二眯基-2-苯基吲哚 (4′6-diamidino-2-phenylindole dihydrochloride，DAPI) 常温孵育 10 min。镜下 (400×) 采集各组免疫荧光图像。

1.8 Western blot 法测定前列腺组织中 NF-κB（p65）及 COX-2 的表达

各组取 100 mg 前列腺组织，提取组织总蛋白，测定蛋白浓度后配平。每空加 10 μl 蛋白，经 10% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳（sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis，SDS-PAGE），电转至 PVDF 膜上，5% 脱脂奶粉 37 ℃封闭 1 h；分别加兔抗 NF-κB（p65）（1∶500）、COX-2（1∶1 000）抗体及小鼠抗 β-actin 抗体（1∶1 000），4 ℃过夜，TBST 洗膜后加对应二抗，37 ℃孵育 1 h，洗膜缓冲液（tris Buffered saline tween，TBST）洗膜，增强化学发光法（enhanced chemiluminescence，ECL）显影。计算各样本条带与内参条带的灰度值比值。

1.9 统计学处理

应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析，各组数据用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，各组之间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 LSD-t 法，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 各组大鼠前列腺 HE 染色

正常对照组前列腺组织腺腔结构完整，腺泡上皮为单层柱状，腺腔内多有粉红色分泌物；间质无水肿，为少量纤维组织。模型组前列腺组织部分腺腔结构可表现为萎缩、增生或损毁，腺泡上皮变为扁平上皮或复层上皮，间质水肿，纤维组织增生明显，大量炎性细胞浸润。姜黄素治疗组前列腺组织炎症明显消退，腺上皮细胞轻度增生，排列较整齐，腔内有少量粉红色分泌物，间质有少量炎症细胞散在分布。塞来昔布治疗组见腺上皮细胞增生较明显，排列稍整齐，腔内有较多炎症细胞，间质也有炎症细胞浸润。如图 1 所示。

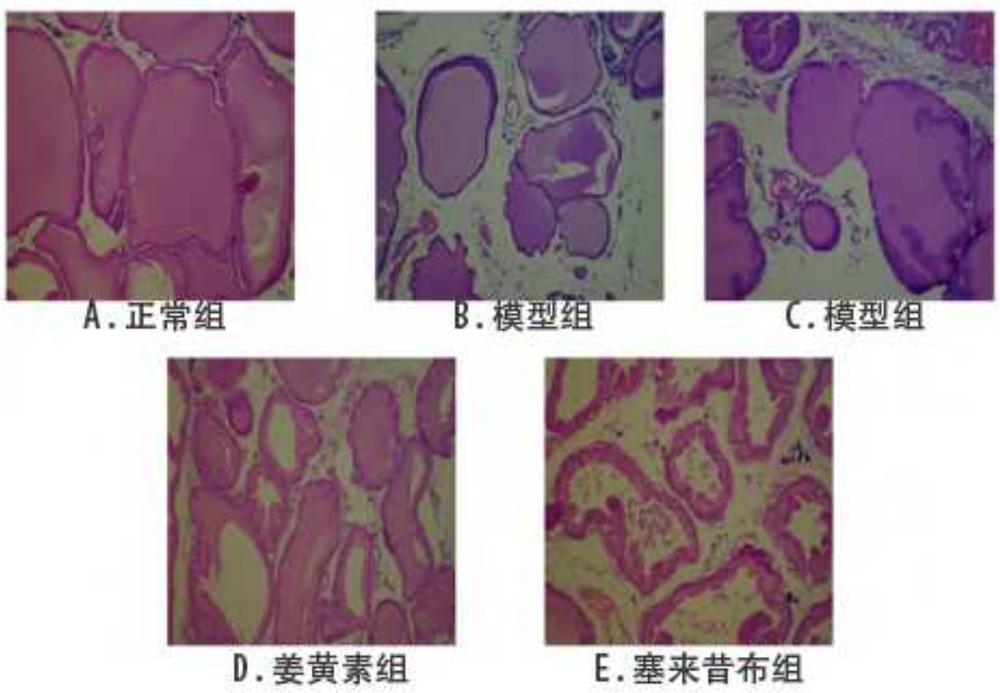


图 1 大鼠前列腺形态学观察（HE，100×）

Fig.1 Prostate pathobgical morphobgy in rats (HE, 100×)

2.2 ELISA 法检测各组大鼠前列腺 TNF-α 的表达

如表 1 所示：正常组、模型组、姜黄素组、塞来昔布组前列腺组织中 TNF-α 的表达分别为 91.61±8.71、178.53±5.31、125.87±6.73、145.96±7.66。方差分析 4 组 TNF-α 表达水平的差异具有统计学意义（F=382.73，P=0.000）。两两比较显示，模型组前列腺 TNF-α 的表达显著高于正常对照组、姜黄素治疗组和塞来昔布治疗组（P<0.01）；姜黄素组前列腺组织中 TNF-α 表达明显低于塞来昔布治疗组（P=0.000）。

2.3 各组大鼠前列腺 NF-κB（p65）的免疫组化检测结果

正常对照组大鼠前列腺组织内 NF-κB（p65）为阴性表达；模型组前列腺上皮细胞胞浆内 NF-κB（p65）呈强阳性表达，呈棕褐色，间质内的炎症细胞也有阳性表达，也呈棕褐色；姜黄素治疗组及塞来昔布治疗组前列腺上皮细胞胞浆内 NF-κB（p65）呈弱阳性表达，细胞胞浆呈弱棕黄色，与前列腺炎模型组相比表达明显较弱，间质炎症细胞呈阳性表达。见图 2。

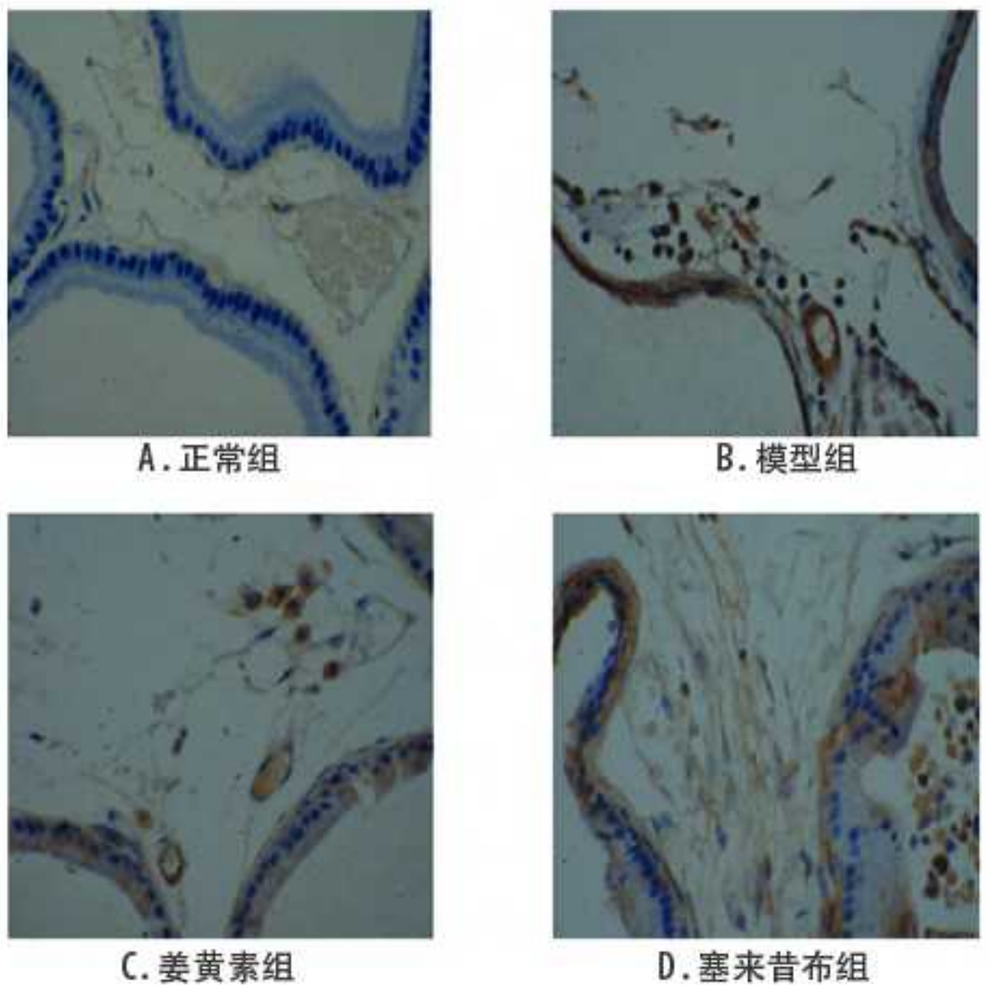


图 2 前列腺 NF-κB（p65）免疫组化染色（SP，400×）

Fig.2 Immunohistochemistry of NF-κB transcription factors in prostates (SP, 400×)

2.4 各组大鼠前列腺 COX-2 的免疫荧光检测结果

图 3 所示：正常对照组大鼠前列腺组织内 COX-2 为阴性表达；模型组前列腺上皮细胞胞浆内 COX-2 呈强阳性表达，呈鲜红色，间质内的炎症细胞胞浆也有阳性表达，也呈鲜红色；姜黄素治疗组及塞来昔布治疗组前列腺上皮细胞胞浆内 COX-2 呈弱阳性表达，细胞胞浆呈弱红色，与前列腺炎模型组相比表达明显较弱。如图 3 所示。

2.5 各组大鼠前列腺 NF-κB（p65）及 COX-2 的 Western blot 检测结果

以 Marker 为对照，NF-κB（p65）的表达位于 65 kD 处，COX-2 的表达位于 70 kD 处，因两条带相近，需要分别跑电泳。以 β-actin 为内参，采用 PS 软件定量分析各组 NF-κB（p65）及 COX-2 的蛋白表达水平。正常组、模型组、姜黄素

组、塞来昔布组 NF-κB（p65）分别为：0.305±0.018、0.492±0.023、0.356±0.017、0.389±0.014。各组 COX-2 的表达分别为：0.113±0.009、0.342±0.018、0.235±0.019、0.286±0.013。方差分析 4 组 NF-κB（p65）及 COX-2 表达水平的差异具有统计学意义（F=56.23，P=0.000；F=122.29，P=0.000）。两两分析结果显示：模型组前列腺 NF-κB（p65）及 COX-2 蛋白表达高于明显高于正常对照组、姜黄素治疗组和塞来昔布治疗组（P<0.01）。姜黄素组前列腺组织中 NF-κB（p65）的表达与塞来昔布治疗组相比，差异没有统计学意义（P=0.059）。姜黄素组前列腺组织中 COX-2 表达明显低于塞来昔布治疗组（P=0.003）。见图 4。

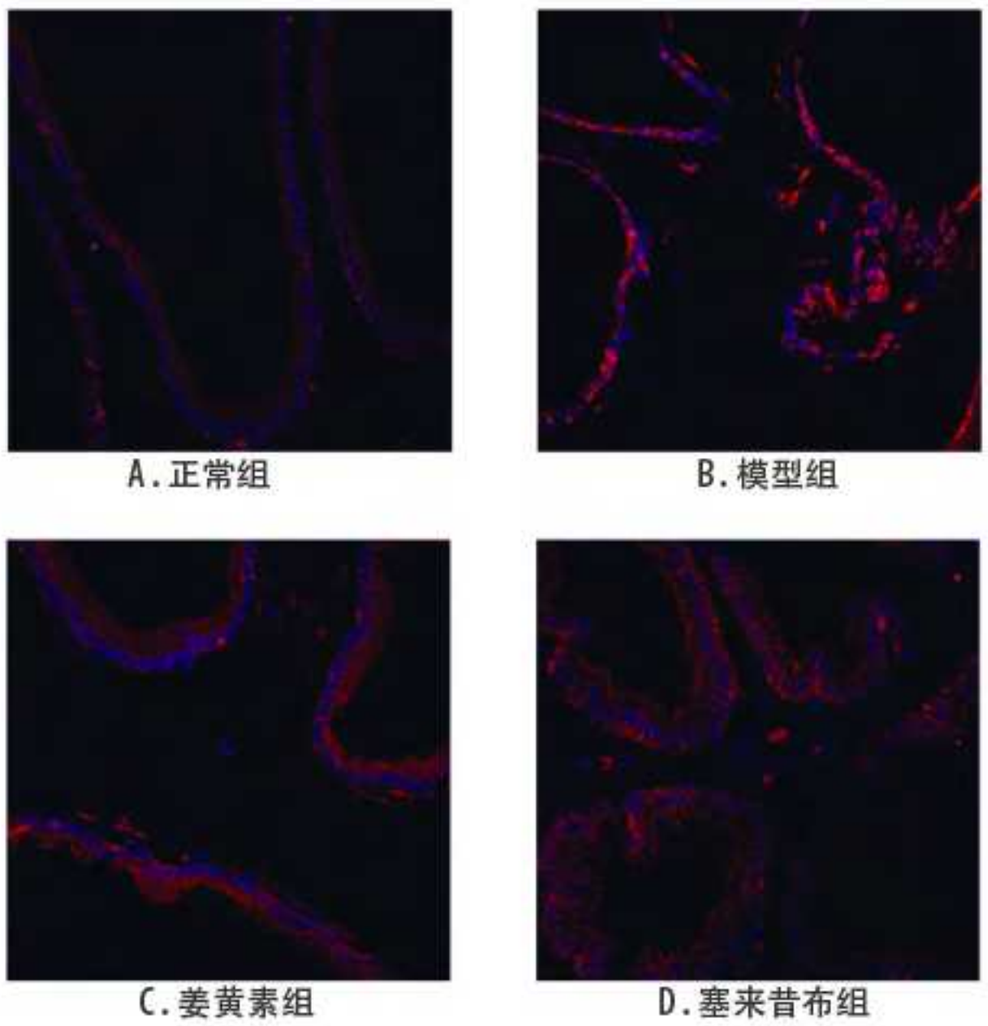
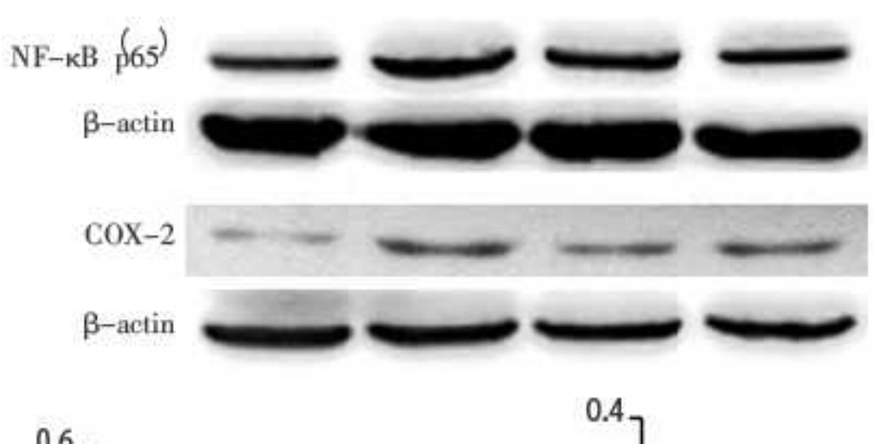


图 3 前列腺 COX-2 免疫荧光染色（400×）

Fig.3 Immunofluorescent of COX-2 in prostates（400×）



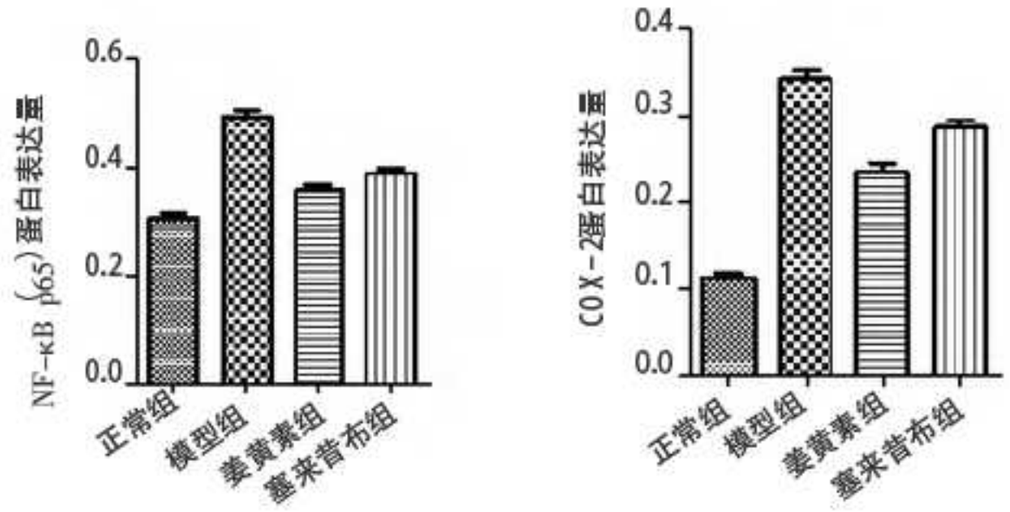


图 4 各组前列腺 NF-κB 和 COX-2 的表达

Fig.4 Expression of NF-κB and COX-2 among the groups

3 讨 论

CP/CPPS 一直是泌尿外科的常见病，其病因与发病机制非常复杂，存在广泛的争议，临床缺乏有效的治疗方法和药物，严重影响患者的生活质量[13]。由于临床上很少对慢性前列腺炎患者做前列腺组织病检，动物实验研究显得极为重要。本实验采用 SD 雄性大鼠前列腺提纯液辅以双重免疫佐剂构建自身免疫性前列腺炎大鼠模型。与其他动物模型相比，本模型病理改变与临床病理改变最为接近，发病机理也与人类较为符合，是一种较为理想的建模方法。

NF-κB 是真核生物细胞中普遍存在的核转录因子，静息状态下，主要由 p50/p65 组成的异二聚体与抑制性 κB（inhibitor κB，IκB）结合成非活性状态。NF-κB 通过调控基因转录，参与多种信号转导，在机体的炎症反应及免疫应答等方面发挥重要功能[14]。NF-κB 调控炎症的靶基因主要有黏附分子（血管细胞粘附分子、细胞间粘附分子、E 选择素等），趋化因子（单核细胞趋化蛋白、白介素-8 等），炎性细胞因子（白介素-1、白介素-6、诱导型一氧化氮合酶、COX-2）等。TNF-α 是炎症反应中最早出现的炎症因子，主要由抗原激活的 T 细胞及单核巨噬细胞产生，它能使 NF-κB 活性明显上调，进而导致下游炎症因子表达增加。此外，TNF-α 还能增加粘附分子的表达及激活中性粒细胞和单核巨噬细胞，刺激白介素-1β、白介素-10 的合成。COX-2 能够催化花生四烯酸产生前列腺素 E2（prostaglandin E2，PGE2），而 PGE2 则抑制 β-内腓肽的释放，β-内腓肽具有缓解疼痛的作用，因此 COX-2 的高表达可引起 CP/CPPS 的慢性盆腔疼痛症状。本实验中，模型组前列腺组织炎症明显，且 TNF-α、NF-κB、COX-2 的表达明显高于正常对照组，表明自身免疫性动物模型建模成功，免疫调节紊乱是 CP/CPPS 的致病机制之一。

姜黄素是从姜科植物根茎中提取的多酚类活性成分，为橙黄色结晶粉末，目前被广泛用于色素、食品添加剂等领域。多项研究表明，姜黄素具有抗炎、抗氧化、免疫调节、抗肿瘤等药理作用[9-10]；且姜黄素对人体毒性小，无明显不良反应，价格低廉，在临床抗炎、抗肿瘤治疗中具有广阔的应用前景[15]。一项回顾分析显示，姜黄素通过抗氧化应激和抑制炎

性介质 NF-κB、COX-2、脂氧合酶（lipooxygenase，LOX）、诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）的表达来治疗急慢性炎症性疾病[16]。离体实验表明，姜黄素通过抑制人肺上皮细胞内 Akt/NF-κB 信号通路及 COX-2 的表达抑制 PGE2 的产生，从而抑制炎症反应[17]。Ghosh 等研究发现，在大鼠急性肾衰竭模型中，姜黄素通过抑制 TNF-α 的表达及降低 NF-κB 的活性发挥抗炎作用[18]。本实验结果显示，姜黄素腹腔注射治疗组前列腺组织中 TNF-α、NF-κB、COX-2 的表达显著低于模型组，HE 染色病理学观察显示姜黄素治疗组前列腺炎症程度较模型组有明显减轻，进一步证实了姜黄素可能是通过抑制 TNF-α、NF-κB、COX-2 的表达发挥抗炎作用。塞来昔布是 COX-2 的特异性抑制剂，进而阻断 PGE2 物质的产生，达到其消炎、镇痛的作用，是目前应用非甾体类抗炎治疗 CP/CPPS 的一线药物。本实验研究发现，前列腺组织 HE 染色病理学观察显示，与塞来昔布口服治疗组相比，姜黄素腹腔注射治疗组腺泡上皮增生不明显且炎症较轻；前列腺组织中 TNF-α、COX-2 的表达量明显低于塞来昔布口服治疗组；姜黄素腹腔注射治疗组前列腺组织中 NF-κB（p65）的表达与塞来昔布治疗组相比，差异没有统计学意义；根据上述讨论及本实验结果表明，姜黄素在降低 CP/CPPS 炎症作用方面要优于塞来昔布，可能的原因是姜黄素在前列腺炎的起始阶段直接抑制 TNF-α 的表达，进而抑制 NF-κB 的活性，减少其靶基因 COX-2 的表达，从而降低进一步级联反应的发生。然而，姜黄素稳定性差、体内生物利用度低的特点限制了其推广应用[19-20]，如何通过改变姜黄素的剂型从而提高姜黄素生物利用度的问题有待进一步解决。

参 考 文 献

[1] Krieger JN，Riley DE，Cheah PY，et al. Epidemiology of prostatitis：new evidence for a world-wide problem[J]. World J Urol，2003，21（2）：70-74.

[2] Ellem SJ，Wang H，Poutanen M，et al. Increased endogenous estrogen synthesis leads to the sequential induction of prostatic inflammation（prostatitis）and prostatic pre-malignancy[J]. Am J Pathol，2009，175（3）：1187-1199.

[3] Schaeffer AJ，Knauss JS，Landis JR，et al. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis：the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study[J]. J Urol，2002，168（3）：1048-1053.

[4] Liang CZ，Li HJ，Wang ZP，et al. Treatment of chronic prostatitis in Chinese men[J]. Asian J Androl，2009，11（2）：153-156.

[5] Nickel JC. Prostatitis[J]. Can Urol Assoc J，2011，5（5）：306-315.

[6] Zhang ZC，Peng J. UPOINT system：a new diagnostic/therapeutic algorithm for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. Chinese Journal of Andrology，2013，19（9）：579-582.

[7] Shoskes DA，Nickel JC. Quercetin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J].Urol Clin North Am，2011，38（3）：279-284.

[8] Sugimoto M，Oka M，Tsunemori H，et al. Effect of a phytotherapeutic agent，Eviprostat®，on prostatic and urinary cytokines/chemokines in a rat model of nonbacterial prostatitis[J]. Prostate，2011，71（4）：438-444.

[9] Menon VP，Sudheer AR. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin[J]. Adv Exp Med Biol，2007，595（）：105-125.

[10] Aggarwal BB，Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin，the anti-inflammatory agent，against neurodegenerative，cardiovascular，pulmonary，metabolic，autoimmune and neoplastic diseases[J]. Int J Biochem Cell Biol，2009，41（1）：40-59.

[11] Galmarini M，Ferro ME，Riera CM. Delayed hypersensitivity and lesions following isoimmunization with modified rat male accessory glands：Kinetics of induction[J]. J Reprod Immunol，1998，13（2）：147-157.

[12] 李天赋，李卫巍，吴秋月，等. 自身免疫性前列腺炎大鼠模型的建立[J]. 中华男科学杂志，2014，20（5）：414-418.

[13] Ismail M，Mackenzie K，Hashim H. Contemporary treatment options for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. Drugs Today（Barc），2013，49（7）：457-462.

[14] Rahman A，Fazal F. Blocking NF-κB：an inflammatory issue[J]. Proc Am Thorac，2011，8（6）：497-503.

[15] Koeberle A，Northoff H，Werz O. Curcumin blocks prostaglandin E2 biosynthesis through direct inhibition of the microsomal prostaglandin E2 synthase-1[J]. Mol Cancer Ther，2009，8（8）：2348-2355.

[16] Bengmark S. Curcumin，an atoxic antioxidant and natural NFkappaB，cyclooxygenase-2，lipooxygenase，and inducible nitric oxide synthase inhibitor：a shield against acute and chronic diseases[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr，2006，30（1）：45-51.

[17] Moriyuki K，Sekiguchi F，Matsubara K，et al. Curcumin inhibits the proteinase-activated receptor-2-triggered prostaglandin E2 production by suppressing cyclooxygenase-2 upregulation and Akt-dependent activation of nuclear factor-κB in human lung epithelial cells[J]. J Pharmacol Sci，2010，114（2）：225-229.

[18] Ghosh SS，Massey HD，Krieg R，et al. Curcumin ameliorates renal failure in 5/6 nephrectomized rats：role of inflammation[J]. Am J Physiol Renal Physiol，2009，296（5）：1146-1157.

[19] Jagetia GC，Aggarwal BB. "Spicing Up" of the immune system by curcumin[J]. J Clin Immunol，2007，27（1）：19-35.

[20] 张立康，汪小珍，李婉姝，等. 姜黄素在大鼠体内药代动力学和生物利用度研究[J]. 中国药理学通报，2011，27（10）：1458-1462.

（责任编辑：冉明会）