

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.20.023

# 姜黄素通过免疫调节治疗炎症性肠病作用机制的研究进展\*

李世权<sup>1</sup>, 吕晓丹<sup>2</sup>, 谢彦飞<sup>1</sup>, 陈 兰<sup>1</sup>, 詹灵凌<sup>2</sup>综述, 吕小平<sup>1</sup>△ 审校

(广西医科大学第一附属医院:1. 消化内科;2. 临床医学实验部, 南宁 530021)

**[摘要]** 炎症性肠病(IBD)是一种以反复炎症性病变为特征的慢性肠道疾病,目前普遍认为与免疫异常反应有关;近年来多数研究表明姜黄素具有调节免疫系统的功能,能通过多种机制干扰炎症性细胞因子的表达及其信号通路的传导,姜黄素在治疗 IBD 方面越来越显现出巨大的潜力。

**[关键词]** 炎症性肠病;慢性肠道疾病;姜黄素;免疫系统

**[中图分类号]** R574

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)20-2729-04

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)目前认为是一种自身免疫性疾病,主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),均在病理组织学上表现为肠道黏膜炎症,虽然其发病机制尚未完全清楚,但目前多数学者认为 IBD 的发病与遗传、免疫、环境、炎症、神经、心理因素相关,其中由未知因素的刺激引起异常的免疫应答导致不受控制的肠道黏膜炎症是 IBD 发病最为重要的一个因素<sup>[1]</sup>。

姜黄自古以来在中国、日本、非洲印度等国家作为草药而被广泛应用,姜黄素是从姜黄根茎中提取的酚性物质<sup>[2]</sup>。研究表明,姜黄素是具有初级药物活性的主要成分,它不仅具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗纤维化等作用,还具有在多种免疫细胞和器官中发挥着免疫调节的作用<sup>[3-4]</sup>,并且不良反应少,安全性高,依从性好等优点,使得姜黄素备受众多研究工作者的关注。充分了解姜黄素治疗 IBD 的作用机制及其对免疫系统的动态调控机制和信号转导,将为今后治疗和预防自身免疫性疾病提供重要的理论依据。

## 1 姜黄素对 Th1/Th2 的调节作用

IBD 是自身抗体与自身反应性 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞共同参与的自身免疫性疾病,CD4<sup>+</sup> T 细胞对调节肠道内免疫稳态至关重要,而先天性免疫异常将导致 CD4<sup>+</sup> T 细胞(Th1、Th2、Th17)产生大量的促炎因子,使得免疫反应超出了调节性 T 细胞(Treg)可调节的范围,从而引发 IBD;虽然 UC 和 CD 发病的特点为对肠道(细菌)抗原的免疫反应,但它们的炎性反应类型却有所不同,CD 的发病主要与 Th1 和 Th17 细胞分泌的细胞因子白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和 γ-干扰素(IFN-γ)为主导的炎性反应有关,而 UC 则与 Th2 细胞分泌的 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13 等细胞因子为主导的炎性反应相关<sup>[3-6]</sup>;由此可以尝试通过调节 CD4<sup>+</sup> T 细胞群及其

相关细胞因子和信号通路作为 IBD 治疗的手段之一。ZHANG 等<sup>[7]</sup>表明姜黄素降低结肠黏膜 Th1 细胞因子而上调 Th2 细胞因子的表达,此外姜黄素上调脾细胞和循环中 IFN-γ/IL-4 比例,作为调节 Th1/Th2 平衡的重要因素,达到治疗 IBD 的效果;SOON 等<sup>[8]</sup>同样发现姜黄素能通过调节 Th1/Th2 之间的平衡起到缓解卵清蛋白(OVA)诱导的食物过敏反应的作用。说明姜黄素通过改变 Th1-Th2 之间的免疫平衡向 Th2 型免疫转化而起到抗炎的作用。

## 2 姜黄素对 Th17、Treg 的调节作用

Th17 主要分泌 IL-17、IL-17F、IL-6、IL-22、IFN-γ 等促炎因子,IL-17 和 IL-17F 还可激活其他细胞成分(如间质血管内皮细胞、成纤维细胞和上皮细胞),产生其他促炎细胞因子诱发先天性免疫,在 IBD 中发挥重要的作用<sup>[9]</sup>;而 Treg 是一类表达 CD4、CD25 及以 FoxP3 转录因子为标志的 T 细胞亚型,主要维持机体内免疫稳态,Th17/Treg 之间的平衡对炎性反应和自身免疫性疾病的发展和预防是至关重要的。ZHAO 等<sup>[10]</sup>研究表明姜黄素能够抑制 Th17 细胞的分化和发育,研究还第 1 次发现在小鼠骨髓来源树突状细胞(BMDC)中构成型地表达了代谢型谷氨酸受体 4 亚型(mGluR4),mGluR4 siRNA 转染 BMDC 倒转了 T 细胞有利于向 Th17 型细胞分化的平衡,该研究还报道称姜黄素增加了脂肪酶(LPS)诱导活化的小鼠 BMDC 表达 mGluR4,这可能是姜黄素有助于抑制 Th17 细胞分化的机制。HANDONO 等<sup>[11]</sup>通过收集 6 例未经治疗的系统性红斑狼疮(SLE)患者和 6 例健康志愿者外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞并予以 Th17 分化因子刺激,然后使用低剂量姜黄素干预,经过 72 h 的培育后收集细胞,采用流式细胞术检测 Th17/Treg 比值,结果显示低剂量姜黄素(0.1、1.0 μg/mL)能降低 Th17 的百分率及 IL-17A 的表达水平,而上调 Treg 细胞的百分率和转化生长因子-β1(TGF-β1)的表达水平。说明姜

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460114);广西壮族自治区自然科学基金资助项目(2014GXNSFAA118276);广西留学回国人员自然科学基金资助项目(桂科回 0832009);广西中医药科技专项课题(GZPT1238, GZLC14-28);广西教育厅科研项目(201203YB036, 2013LX031)。

作者简介:李世权(1989-),住院医师,硕士,主要从事炎症性肠病的基础与临床研究。△ 通信作者, E-mail: llxpp5091@sina.com。

黄素具有明确的调节 Th17/Treg 之间平衡而起到治疗自身免疫性疾病的功能。

### 3 姜黄素通过调控免疫细胞因子治疗 IBD

**3.1 IL-1** IL-1 主要活化 T 细胞、巨噬细胞等,在 IBD 活动期表达水平明显升高;姜黄素能抑制脂多糖(LPS)刺激的巨噬细胞表达和分泌炎症蛋白(MIP-2)、IL-1 $\beta$ 、细胞趋化因子(KC),阻滞中性粒细胞向肠道炎症部位聚集,从而缓解 IBD 炎症反应<sup>[12]</sup>。MOON 等<sup>[13]</sup>在胶原诱导的关节炎小鼠研究中发现姜黄素能抑制脾 T 细胞增殖和 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的表达,改善关节炎小鼠的临床评分。EPSTEIN 等<sup>[14]</sup>通过提取 IBD 患者的结肠组织细胞,利用姜黄素干预后发现,姜黄素抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)的活化,降低 IL-1 $\beta$  和基质金属蛋白酶-3(MMP-3)表达而提高 IL-10 的表达。说明姜黄素可能以 IL-1 为作用靶点起到治疗 IBD 的效果。

**3.2 IL-17** IL-17 是 T 细胞产生的促炎性细胞因子,能进一步触发 T 细胞和其他免疫细胞产生趋化因子、细胞黏附分子等多种细胞因子,在 IBD 的进展中起到关键的作用。在脑脊髓炎实验模型中,发现口服姜黄素治疗组 IL-17 水平与 IL-17 mRNA 的表达量减少,TGF- $\beta$ 、STAT-3 及 STAT-3 磷酸化水平也受到抑制,T 细胞 STAT-3 的磷酸化受到抑制从而阻滞了 Th-17 的分化<sup>[15]</sup>。姜黄素还能减弱同种异体反应性 T 细胞增殖和抑制 IFN- $\gamma$  和 IL-17 的生成,缓解急性移植宿主病模型小鼠的排斥反应<sup>[16]</sup>。一项实验性自身免疫性重症肌无力(EAMG)动物模型的研究报道称,姜黄素不仅抑制 T 细胞表面共刺激因子 CD80、CD86 和 MHCclass-II 的表达,同时抑制了 IL-17、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  促炎症因子表达,增加抑炎细胞因子 IL-10 的表达,从而减轻 EAMG 大鼠的临床症状<sup>[17]</sup>。随后,国内学者林先刚等<sup>[18]</sup>报道姜黄素下调 COPD 模型大鼠 IL-17 表达,增加 IL-10 表达,对 COPD 大鼠起到保护和治疗作用。说明姜黄素可通过调控 IL-17 的表达对炎症起到调节的作用。

**3.3 IL-10** IL-10 是 Th2 合成具有免疫调节作用的细胞因子,能对抗 IL-2、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  等促炎性因子,平衡机体的炎症反应,多数研究利用 IL-10 基因缺陷小鼠可建立结肠炎小鼠模型,说明 IL-10 表达缺陷与 IBD 发病有关。EPSTEIN 等<sup>[14]</sup>发现姜黄素能提高患 IBD 儿童和成年人结肠黏膜 IL-10D 的表达量,姜黄素依赖 IL-10 产生抑制免疫反应的效果,姜黄素通过与 IL-10 的协同作用抑制了 LPS 诱导树突状细胞 IL-12/23p40 的分泌<sup>[19]</sup>,还能调节骨髓来源的 DCs 表达 ALDH1a 和 IL-10,经过姜黄素处理的 DCs 能诱导 CD4T 细胞分化成为 Treg,此 Treg 能抑制抗原特异性 T-细胞的活化<sup>[20]</sup>,从而恢复免疫平衡,有效治疗实验性 IBD。

**3.4 IFN- $\gamma$**  IFN- $\gamma$  主要由 Th1 产生,研究发现 IBD

患者炎症活动期血浆及肠黏膜组织中的 IFN- $\gamma$  水平均比缓解期明显升高<sup>[21]</sup>。LIU 等<sup>[22]</sup>发现姜黄素明显降低了血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、IFN- $\gamma$  和 IL-17 的表达,减轻脑内出血模型(ICH)小鼠的炎症反应;姜黄素能抑制 IFN- $\gamma$  的生产从而减轻了(TPA)诱导的银屑病模型鼠的 Th1 型炎症反应。说明姜黄素抑制 Th1 分泌 IFN- $\gamma$  达到抗炎效果<sup>[23]</sup>。姜黄素抑制人和老鼠结肠上皮细胞的 IFN $\gamma$  信号通路,在结肠上皮细胞起到双相作用机制,对治疗 IBD 是有益的<sup>[24]</sup>。

**3.5 TNF- $\alpha$**  在 IBD 中 TNF- $\alpha$  是参与炎症级联反应的主要细胞因子,具有独立的凋亡活性,在破坏肠上皮屏障中起到关键作用<sup>[25]</sup>。姜黄素能有效地抑制 TNF- $\alpha$ ,阻止 TNF- $\alpha$  驱动的氧化应激反应,显著减轻大肠炎小鼠的炎症反应<sup>[26]</sup>。研究还发现,姜黄素可抑制或杀伤 B 淋巴细胞,阻滞巨噬细胞介导的炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的释放<sup>[27]</sup>,另外,姜黄素能够通过 COX-2/PGE2 途径下调 IDO 的生产从而抑制表面分子(CD80,CD86 和 MHC I)和促炎症细胞因子(IL-12 p70 和 TNF- $\alpha$ )表达,起到免疫调节作用<sup>[28]</sup>。

### 4 姜黄素通过炎症信号通路治疗 IBD 的作用机制

**4.1 核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)** NF- $\kappa$ B 在结肠平滑肌细胞中主要由 p65、p50 和 c-Rel 亚单位组成,在静息状态下,NF- $\kappa$ B 被抑制蛋白 I $\kappa$ B 隔离在细胞质中。NF- $\kappa$ B 在炎症反应中处于核心的地位,诱导和控制着促炎细胞因子,调节 IL-6、IL-12 和 IL-23 的表达,且 NF- $\kappa$ B 诱导 TNF- $\alpha$  反过来进一步增强 NF- $\kappa$ B 的活化,造成延续性的肠黏膜炎症<sup>[29]</sup>。姜黄素通过抑制 NF- $\kappa$ B 活化及 ERK、I $\kappa$ B 和 p38 激酶磷酸化从而抑制受 Toll 样受体配体 LPS 和 CpG 寡核苷酸刺激的 B 细胞增殖<sup>[30]</sup>。B 淋巴细胞刺激因子(BLyS)的过度表达与一些自身免疫性疾病的发生、发展密切相关。HUANG 等<sup>[31]</sup>研究报道,姜黄素能通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路活性下调 BLyS 的表达,从而减少对 B 淋巴细胞的刺激,对一些自身免疫性疾病有治疗的效果。此外一些研究进一步证实姜黄素及其化合物/类似物表现出具有剂量依赖性强有力的抗炎活性,其抗炎机制可能通过阻断 LPS 诱导的 NF- $\kappa$ B 和 ERK 通路活性、抑制 RAW 巨噬细胞产生 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等炎症因子释放而实现<sup>[32-33]</sup>。

**4.2 p38 MAPK 信号通路** p38 MAPK 信号通路能被许多炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1)激活,诱导产生更多的炎症因子,促使炎症反应扩大化。研究表明姜黄素降低 IBD 活动期儿童和青少年体外肠黏膜活检组织细胞中 p38 MAPK 的磷酸化<sup>[14]</sup>;肖雪飞等<sup>[34]</sup>称姜黄素可能抑制 IKK/NF- $\kappa$ B 信号通路及 MAPK 3 条信号通路(ERK、JNK 和 p38MAPK)的活化,减少相关炎症基因和蛋白表达,抑制肺部中性粒细胞浸润及氧化应激反应。LI 等<sup>[35]</sup>利用葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导 IBD 模型小鼠对姜黄素治疗 IBD 的作用机制进行探

讨,结果显示姜黄素治疗组 p38MAPK 蛋白和 mRNA 表达显著减少, TNF- $\alpha$  生成随之减少, 得出姜黄素通过抑制 p38MAPK 通路, 减少 TNF- $\alpha$  生成而发挥治疗 IBD 的效果。此外, 姜黄素通过调节 p38MAPK 和 JNK 通路, 减少细胞凋亡, 缓解结肠损伤<sup>[36]</sup>。说明抑制 p38MAPK 通路可能是姜黄素治疗 IBD 的靶向之一。

**4.3 STAT3** 目前普遍认为肠黏膜免疫失衡是 IBD 主要发病机制之一, 许多促炎细胞因子如 IL-1、IL-6、IFN- $\gamma$  等通过 JAK/STAT 途径促发机体炎性反应。研究发现 UC 和 CD 患者及 DSS 诱导的小鼠结肠炎中均发现在 STAT 家族中以 STAT3 磷酸化程度最高, 这提示 STAT-3 在 IBD 的发病中可能扮演着重要角色<sup>[37]</sup>。

姜黄素可通过抑制 STAT3 通路在实验性结肠炎中发挥抗炎作用<sup>[38]</sup>, YANG 等<sup>[39]</sup> 一项研究表明姜黄素可通过抑制 STAT-3 信号通路, 从而抑制具有细胞增值效应的 cyclinD1 和 CDK4 的表达, 在 IBD 中表现出抗炎的作用。此外, 姜黄素通过诱导 Nrf2 敏感的血红素氧合酶-1(HO-1)mRNA 和蛋白在 LPS 激活的 DC 中表达, 增强 STAT3 磷酸化, 而后抑制 IL-12b、IL-23a 的表达从而诱导树突状细胞表现出抗炎的功能<sup>[40]</sup>。郭琳等<sup>[41]</sup> 利用 DSS 诱导小鼠 UC 模型探讨姜黄素在治疗 UC 小鼠的作用中, 揭示姜黄素可能通过提高过氧化物酶体增殖物激活受体-g (PPAR-g) 水平, 抑制 STAT3 信号通路, 减少 COX-2 的释放, 减轻中性粒细胞的浸润, 从而减轻小鼠结肠黏膜的损伤而达到治疗 UC 的作用; 姜黄素关于通过阻断 STAT3 通路抑制免疫炎症细胞因子的产生而达到治疗 IBD 的作用, 为姜黄素未来能成为治疗 IBD 的药物提供一个新的理论基础。

众所周知, 持续的炎症、氧化损伤和细胞凋亡诱导肠道损伤对 IBD 的发生、发展起到重要促进作用; 姜黄素为一种天然化合物, 能缓解实验性结肠炎的发展, 减轻肠道炎性反应, 虽然其中确切的有效、安全的治疗剂量及作用机制尚未完全清楚, 但大量实验研究表明姜黄素能通过作用于 NF- $\kappa$ B 和 p38 MAPK 等信号通路及相关炎症细胞因子, 调节免疫细胞, 在肠道黏膜中发挥其抗炎抗氧化作用, 在 IBD、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病的治疗中显示出独特的优势, 值得进一步深入研究, 为今后治疗和预防 IBD 等自身免疫性疾病提供重要的理论依据。

## 参考文献

[1] BELLINI M, GAMBACCINI D, STASI C, et al. Irritable bowel syndrome: a disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(27): 8807-8820.

[2] SHALE M, SCHIERING C, POWRIE F. CD4(+) T-cell subsets in intestinal inflammation [J]. *Immunological*

*reviews*, 2013, 252(1): 164-182.

[3] SREEDHAR R, ARUMUGAM S, THANDAVARAYAN R A, et al. Curcumin as a therapeutic agent in the chemoprevention of inflammatory bowel disease [J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(5): 843-849.

[4] BRUMATTI L V, MARCUZZI A, TRICARICO P M, et al. Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments [J]. *Molecules*, 2014, 19(12): 21127-21153.

[5] BAMIAS G, MARTIN C, MISHINA M, et al. Proinflammatory effects of T(H)2 cytokines in a murine model of chronic small intestinal inflammation [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(3): 654-666.

[6] SHALE M, SCHIERING C, POWRIE F. CD4(+) T-cell subsets in intestinal inflammation [J]. *Immunol Rev*, 2013, 252(SD): 164-182.

[7] ZHANG M, DENG C S, ZHENG J J, et al. Curcumin regulated shift from Th1 to Th2 in trinitrobenzene sulphonic acid-induced chronic colitis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27(8): 1071-1077.

[8] SOON S H, SEE H J, YOUNG J S, et al. Turmeric (curcuma longa) attenuates food allergy symptoms by regulating type 1/type 2 helper T cells (Th1/Th2) balance in a mouse model of food allergy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 109(1): 21-29.

[9] OWAGA E, HSIEH R H, MUGENDI B, et al. Th17 cells as potential probiotic therapeutic targets in inflammatory bowel diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 20841-20858.

[10] ZHAO G M, LIU Y, YI X Y, et al. Curcumin inhibiting Th17 cell differentiation by regulating the metabotropic glutamate receptor-4 expression on dendritic cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 46(1): 80-86.

[11] HANDONO K, PRATAMA M Z, ENDHARTI A T, et al. Treatment of low doses curcumin could modulate Th17/Treg balance specifically on CD4<sup>+</sup> T cell cultures of systemic lupus erythematosus patients [J]. *Central Eur J Immunol*, 2015, 40(4): 461-469.

[12] LARMONIER C B, MIDURA-KIELA M T, RAMALINGAM R, et al. Modulation of neutrophil motility by curcumin; implications for inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(2): 503-515.

[13] MOON D O, KIM M O, CHOI Y H, et al. Curcumin attenuates inflammatory response in IL-1 beta-induced human synovial fibroblasts and collagen-induced arthritis in mouse model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(5): 605-610.

[14] EPSTEIN J, DOCENA G, MACDONALD T T. Curcumin suppresses p38 mitogen-activated protein kinase activation, reduces IL-1 beta and matrix metalloproteinase-3 and enhances IL-10 in the mucosa of children and adults with inflammatory bowel disease [J]. *British J Nutrition*, 2010, 103(6): 824-832.

[15] XIE L, LI X K, FUNESHIMA-FUJI N, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by

- curcumin treatment through inhibition of IL-17 production[J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(5): 575-581.
- [16] PARK M J, MOON S J, LEE S H, et al. Curcumin attenuates acute Graft-versus-Host disease severity via in vivo regulations on Th1, Th17 and regulatory T cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67171.
- [17] WANG S, LI H, ZHANG M, et al. Curcumin ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis by diverse immune cells[J]. *Neuroscience letters*, 2016, 626(1): 25-34.
- [18] 林先刚, 谭丽, 黄威, 等. 姜黄素对慢性阻塞性肺疾病大鼠辅助性 T 细胞 17 与调节性 T 细胞的调节作用[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(1): 31-35.
- [19] LARMONIER C B, UNO J K, LEE K M, et al. Limited effects of dietary curcumin on Th-1 driven colitis in IL-10 deficient mice suggest an IL-10-dependent mechanism of protection[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 295(5): G1079-G1091.
- [20] CONG Y Z, WANG L F, KONRAD A, et al. Curcumin induces the tolerogenic dendritic cell that promotes differentiation of intestine-protective regulatory T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(11): 3134-3146.
- [21] ONAL I K, ALIZADEH N, SARGIN Z G. Performance of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients; Disease activity as an influencing factor[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(3): 381.
- [22] LIU W, YUAN J C, ZHU H T, et al. Curcumin reduces brain-infiltrating T lymphocytes after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 620(1): 74-82.
- [23] SUN J, ZHAO Y, JIN H, et al. Curcumin relieves TPA-induced Th1 inflammation in K14-VEGF transgenic mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(2): 235-241.
- [24] MIDURA-KIELA M T, RADHAKRISHNAN V M, LARMONIER C B, et al. Curcumin inhibits interferon-gamma signaling in colonic epithelial cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(1): G85-G96.
- [25] VEDANTAM G, VISWANATHAN V K. Unlocking the gates to inflammatory bowel disease; the role of enterococcus faecalis gelatinase[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(3): 795-798.
- [26] MOUZAOU S, RAHIM I, DJERDJOURI B. (TNF)-alpha-induced oxidative stress, colitis and hepatotoxicity in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(1): 302-311.
- [27] MARADANA M R, THOMAS R, O'SULLIVAN B J. Targeted delivery of curcumin for treating type 2 diabetes[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(9, SI): 1550-1556.
- [28] JUNG I D, JEONG Y I, LEE C M, et al. COX-2 and PGE2 signaling is essential for the regulation of IDO expression by curcumin in murine bone marrow-derived dendritic cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(7): 760-768.
- [29] ATREYA I, ATREYA R, NEURATH M F. NF-kappa B in inflammatory bowel disease[J]. *J Intern Med*, 2008, 263(6): 591-596.
- [30] DECOT-RICARDO D, CHAGAS K, ROCHA J, et al. Modulation of in vitro murine B-lymphocyte response by curcumin[J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(10): 982-988.
- [31] HUANG G, YANG Y C, XU Z Z, et al. Downregulation of B lymphocyte stimulator expression by curcumin in B lymphocyte via suppressing nuclear translocation of NF-kappa B[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650(1): 451-457.
- [32] ZHAO C, YANG J, WANG Y, et al. Synthesis of monocarbonyl analogues of curcumin and their effects on inhibition of cytokine release in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages[J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(7): 2388-2393.
- [33] ZHAO C, ZHANG Y, ZOU P, et al. Synthesis and biological evaluation of a novel class of curcumin analogs as anti-inflammatory agents for prevention and treatment of sepsis in mouse model[J]. *Drug Design*, 2015, 9(16): 63-78.
- [34] 肖雪飞. 姜黄素对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用及分子机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [35] LI C P, LI J H, HE S Y, et al. Effect of curcumin on p38MAPK expression in DSS-induced murine ulcerative colitis[J]. *Genetics Molecular Res*, 2015, 14(2): 3450-3458.
- [36] TOPCU-TARLADACALISIR Y, AKPOLAT M, UZ Y H, et al. Effects of curcumin on apoptosis and oxidoinflammatory regulation in a rat model of acetic acid-induced colitis; the roles of c-Jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase[J]. *J Med Food*, 2013, 16(4): 296-305.
- [37] SUZUKI A, HANADA T, MITSUYAMA K, et al. CIS3/SOCS3/SSI3 plays a negative regulatory role in STAT3 activation and intestinal inflammation[J]. *J Exp Med*, 2001, 193(4): 471-481.
- [38] LIU L, LIU Y L, LIU G X, et al. Curcumin ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis by blocking STAT3 signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(2): 314-320.
- [39] YANG J Y, ZHONG X, YUM H W, et al. Curcumin inhibits STAT3 signaling in the colon of dextran sulfate sodium-treated mice[J]. *J Cancer Prevention*, 2013, 18(2): 186-191.
- [40] BRUECK J, HOLSTEIN J, GLOCOVA I, et al. Nutritional control of IL-23/Th17-mediated autoimmune disease through HO-1/STAT3 activation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 44482.
- [41] 郭琳, 李珏宏, 李昌平, 等. STAT3、PPAR- $\gamma$  在小鼠溃疡性结肠炎的作用及姜黄素的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(1): 28-36.