

# 姜黄素对溃疡性结肠炎基础及临床疗效的研究进展

陈欧, 李昌平

陈欧, 李昌平, 四川省泸州医学院附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

作者贡献分布: 本文综述由陈欧完成; 选题和审校由李昌平完成. 通讯作者: 李昌平, 教授, 主任医师, 646000, 四川省泸州市太平街25号, 泸州医学院附属医院消化内科.

lichangping1965@sina.com

电话: 0830-3163674

收稿日期: 2010-05-14 修回日期: 2010-07-05

接受日期: 2010-07-19 在线出版日期: 2010-08-28

## Treatment of ulcerative colitis with curcumin: mechanisms and efficacy

Ou Chen, Chang-Ping Li

Ou Chen, Chang-Ping Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Professor Chang-Ping Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Avenue, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. lichangping1965@sina.com

Received: 2010-05-14 Revised: 2010-07-05

Accepted: 2010-07-19 Published online: 2010-08-28

## Abstract

Curcumin is a natural product isolated from rhizome of *Curcuma longa* (turmeric). Extensive research over the past five decades has revealed several important functions of curcumin. Animal studies and clinical trials have suggested that curcumin has antioxidant, anti-inflammatory, anti-tumor and immunoregulatory effects. Ulcerative colitis (UC) is a chronic, idiopathic, relapsing intestinal inflammatory disorder of unknown etiology. In experimental colitis, curcumin mediates anti-inflammatory effects by modulating the release of cytokines, inhibiting nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and its upstream signaling pathway, activating peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), and down-regulating the activity of cyclooxygenase-2 (COX-2) and inducible nitric oxide synthase (iNOS). At present, although there are studies suggesting that curcumin has therapeutic value for patients with UC, further studies are still needed to evaluate the clinical potential of curcumin in these patients.

**Key Words:** Curcumin; Ulcerative colitis; Cytokine; Nuclear factor- $\kappa$ B; Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ; Cyclooxygenase-2; Inducible nitric oxide synthase

Chen O, Li CP. Treatment of ulcerative colitis with curcumin: mechanisms and efficacy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(24): 2569-2573

## 摘要

姜黄素是姜科植物姜黄的提取物, 现代药理学研究证实其具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节等作用. 溃疡性结肠炎是一种病因尚不清楚的肠道非特异性炎症性疾病. 许多研究表明姜黄素可以通过调节细胞因子释放, 抑制核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路, 激活过氧化物酶增殖剂激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )表达及下调环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2), 诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)活性等多种途径阻断多种炎症因子的转录, 在实验性的溃疡性结肠炎中发挥抗炎作用. 目前有临床研究也证实了姜黄素对溃疡性结肠炎患者具有治疗价值, 但临床研究资料相对较少, 仍需大量的临床研究来评估姜黄素临床潜力.

**关键词:** 姜黄素; 溃疡性结肠炎; 细胞因子; 核因子- $\kappa$ B; 过氧化物酶增殖剂激活受体- $\gamma$ ; 环氧化酶-2; 一氧化氮合酶

陈欧, 李昌平. 姜黄素对溃疡性结肠炎基础及临床疗效的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(24): 2569-2573  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2569.asp>

## 0 引言

姜黄素来源于姜科植物姜黄的干燥根茎, 主要产于日本、中国、印度等地, 具有价格低廉、无毒的特性, 传统中医认为姜黄有破血行气, 通经止痛之功效<sup>[1]</sup>. 现代药理学研究证实姜黄素具有抗炎、抗氧化、抑制血小板聚集、免疫调节、抗肿瘤等功能<sup>[2-4]</sup>. 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种肠道非特异性炎症性疾病<sup>[5]</sup>, 属

## ■背景资料

溃疡性结肠炎(UC)是一种肠道非特异性炎症性疾病, 其病因及发病机制尚未完全阐明, 治疗上也缺乏特异有效的药物, 因此研究其发病机制, 以及寻找治疗新策略和新药物是当今UC研究领域的一大热点. 近年来的研究表明姜黄素具有强大的抗炎作用, 对UC有一定的治疗作用, 但其抗炎机制复杂, 有必要进行深入、广泛的研究, 而姜黄素价格低廉、来源广泛, 有很好的开发利用价值.

## ■同行评议者

杜群, 副研究员, 广州中医药大学脾胃研究所药理室

## ■研发前沿

姜黄素对UC的抗炎机制的研究及其临床应用是目前研究的热点之一, 对其抗炎机制的研究可以为UC发病机制及治疗提供有力的理论证据, 而对其疗效和安全性的评价则具有临床实用价值。

于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种, 其病因及发病机制尚未清楚, 大多数研究认为与免疫反应异常有关<sup>[6,7]</sup>。遗传、环境因素、肠道黏膜屏障的破坏、持续的肠道感染等多种因素共同参与了UC的发生<sup>[8]</sup>。研究表明姜黄素可以通过调节细胞因子的释放, 抑制核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)的活化, 激活过氧化物酶增殖剂激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )的表达及下调环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2), 诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达等多种途径发挥抗炎作用, 在UC的治疗中具有重要价值。

## 1 姜黄素对UC的抗炎机制的研究

1.1 姜黄素调节细胞因子释放 细胞因子分为促炎性细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-2、IL-8等)和抑炎性细胞因子(IL-4、IL-10等), 他们在UC中的发病作用已经得到公认, 正常机体内促炎和抗炎细胞因子处于平衡状态, UC时肠黏膜促炎细胞因子表达升高, 而抑炎细胞因子分泌相对不足, 使肠黏膜产生强烈的炎症反应, 引起肠道损伤<sup>[9-11]</sup>。近来使用TNF- $\alpha$ 抗体<sup>[12]</sup>和IL-2R<sup>[13]</sup>单抗治疗UC取得了一定效果, 更证实了细胞因子在UC发病中的作用。姜黄素可以通过抑制促炎细胞因子及增加抑炎细胞因子表达而在肠道炎症中发挥抗炎作用。

Jian等<sup>[14]</sup>采用RT-PCR测定三硝基氯苯(TNBS)诱导的小鼠结肠炎的结肠组织中IL-1 $\beta$  mRNA和IL-10 mRNA的表达, 发现经姜黄素治疗后结肠组织中IL-1 $\beta$  mRNA的表达显著地被抑制, 而IL-10 mRNA表达增加, 肠道的炎症反应减轻, 表明姜黄素可以调节炎症因子的释放而在UC中发挥抗炎作用。Arafa等<sup>[15]</sup>使用姜黄素100 mg/(kg·d)预防性保护葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的鼠UC, 发现小鼠肠道的TNF- $\alpha$ 表达较模型组明显下降, 而脂质过氧化的产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)的表达水平下降, 可见姜黄素可以调节炎症因子TNF- $\alpha$ 等的释放, 调整氧化剂与抗氧化剂的平衡, 对DSS诱导的鼠UC有预防性的保护作用。Zhang等<sup>[16]</sup>使用姜黄素治疗TNBS诱导的鼠结肠炎, 用流式细胞仪测定细胞因子的表达, 发现姜黄素降低了Th1细胞因子(IL-12、TNF- $\alpha$ 、IL-1)的表达, 增加了Th2细胞因子(IL-4、IL-10)在肠黏膜的表达, 且改善了肠道病理图像, 对鼠结肠炎具有治疗作

用。Epstein等<sup>[17]</sup>将来自于儿童和成人UC活检的肠道黏膜与姜黄素一起进行半体内培养, 使用ELISA测量IL-1 $\beta$ 、IL-10的表达, 通过免疫印迹测量p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)MAPK活性, 发现肠黏膜p38 MAPK的活性降低, IL-10表达增加, 而IL-1 $\beta$ 表达下降, 这进一步证明姜黄素可以通过调节细胞因子释放而在UC中发挥抗炎作用。

## 1.2 姜黄素抑制NF- $\kappa$ B信号通路

1.2.1 NF- $\kappa$ B与UC: 细胞因子在UC中的发病作用已得到公认, 而这些细胞因子均含有NF- $\kappa$ B的结合位点, TNF- $\alpha$ 、IL-1等可促进NF- $\kappa$ B活化<sup>[18,19]</sup>, 而NF- $\kappa$ B活化后能促进多种促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、INF- $\gamma$ 等的表达, 使炎症反应放大和持续, 导致了黏膜的炎症反应及肠道的组织损害, 诱导了UC的发生<sup>[20]</sup>。NF- $\kappa$ B活化所需要的中心激酶IKK- $\gamma$ (I $\kappa$ B kinase-gamma)或IKK的其他亚基如IKK- $\alpha$ 、IKK- $\beta$ 的缺失及NF- $\kappa$ B p65的缺失都会导致小鼠自发的严重的肠道炎症<sup>[21,22]</sup>。NF- $\kappa$ B信号通路在肠道的免疫稳态中具有重要作用。有研究通过免疫组织化学测定UC患者病变黏膜组织NF- $\kappa$ B的表达, 发现UC患者的NF- $\kappa$ B表达水平较对照组显著提高, 提示NF- $\kappa$ B在UC的发病中居重要地位<sup>[23]</sup>。Gan等<sup>[24]</sup>研究发现UC患者肠道活检组织中NF- $\kappa$ B p65水平明显高于对照组, 且肠黏膜组织IL-1 $\beta$  mRNA和IL-8 mRNA表达比对照组明显升高, 并与NF- $\kappa$ B DNA结合活性成正相关, 表明NF- $\kappa$ B是UC细胞因子释放的关键调控因素。

1.2.2 姜黄素与NF- $\kappa$ B信号通路: 姜黄素可以通过抑制I $\kappa$ B的降解及IKK上游的通道信号而阻断细胞因子诱导的NF- $\kappa$ B的激活及致炎因子的表达, 从而减轻肠道炎症反应。Deguchi等<sup>[25]</sup>研究发现DSS诱导的小鼠UC, 经姜黄素治疗后肠黏膜细胞NF- $\kappa$ B活性被抑制了。小鼠体质量减轻不明显, 疾病活动指数、组织学评分、髓过氧化物酶活性都降低, 黏膜水肿、细胞浸润、上皮破坏都明显减轻, 其机制可能是通过抑制NF- $\kappa$ B活性而减轻结肠炎症。Venkataranganna等<sup>[26]</sup>使用25、50、100 mg/(kg·d)姜黄素治疗二硝基氯苯诱导的鼠结肠炎, 发现经姜黄素治疗的小鼠肠道长度缩短, 体质量下降减轻, 并且与姜黄素的剂量成正相关, 且髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、脂质过氧化(lipid peroxide, LPO)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性都有所降低, 其中100 mg/(kg·d)组的治疗作用最为

## ■创新盘点

本文着重从分子角度对姜黄素在UC中的抗炎作用进行阐述, 综述了姜黄素通过调节细胞因子、NF- $\kappa$ B、PPAR $\gamma$ 及COX-2, iNOS活性而发挥抗炎作用。同时综述了姜黄素在UC中的临床研究成果。

明显, 其等效剂量相当于100 mg/kg的柳氮磺吡啶, 并且该组NF- $\kappa$ B的表达下降, 姜黄素通过促进肠道的氧化应激和下调肠道NF- $\kappa$ B表达而减轻肠道炎症及损害. Lubbad等<sup>[27]</sup>通过使用姜黄素治疗TNBS诱导的鼠UC, 采用Western blot技术检测结肠组织的Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR-4), MyD88, NF- $\kappa$ B蛋白含量, 发现姜黄素治疗组的结肠炎症组织中的TLR-4, MyD88, NF- $\kappa$ B被抑制了, 而姜黄素对非炎症组没有影响. Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)介导NF- $\kappa$ B信号传递途径, MyD88是NF- $\kappa$ B信号通路传递过程中的接头蛋白, 说明姜黄素可以通过抑制TLR-4、MyD88而抑制NF- $\kappa$ B的活化, 从而缓解肠道炎症. Binion等<sup>[28]</sup>发现姜黄素通过阻止Akt、MAPK、NF- $\kappa$ B信号通路而抑制了血管细胞间黏附因子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)在人类肠道微血管内皮细胞(human intestinal microvascular endothelial cells, HIMEC)中的表达, VCAM-1的表达对IBD的微血管系统有重要作用, 他在炎性细胞向炎症部位移位、活化过程中起重要作用.

### 1.3 姜黄素调节PPAR $\gamma$ 活性

1.3.1 PPAR $\gamma$ 与UC: 许多研究认为PPAR $\gamma$ 通路是炎症反应信号通路之一, PPAR $\gamma$ 在肠道黏膜的上皮细胞中高表达, 可能参与了UC炎症的调控<sup>[29,30]</sup>. 肠道菌群, TLR等都参与了PPAR $\gamma$ 及其抗炎机制的调节. PPAR $\gamma$ 活化后可通过抑制TNF- $\alpha$ 及其诱导的VCAM-1, 细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule -1, ICAM-1)的表达, 而在IBD中发挥抗炎作用<sup>[31]</sup>. PPAR $\gamma$ 配体可抑制巨噬细胞活性以及iNOS和促炎因子, 如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6的产生, 抑制NF- $\kappa$ B活化, 故PPAR $\gamma$ 可能是通过抑制NF- $\kappa$ B的活化而发挥抗炎作用, 可能对炎症性肠病具有治疗作用<sup>[32]</sup>. Shrestha等<sup>[33]</sup>通过PCR测定UC患者与正常对照组的PPAR $\gamma$  C161T基因的多态性, 得出PPAR $\gamma$  C161T的多态性与中国的UC患者之间存在联系.

1.3.2 姜黄素与PPAR $\gamma$ : 目前有研究认为, 姜黄素可以通过上调PPAR $\gamma$ 的活性、抑制促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 等的表达和释放来发挥抗炎作用<sup>[34]</sup>. PPAR $\gamma$ 在结肠黏膜的上皮细胞中高表达<sup>[35]</sup>, 因此姜黄素可能通过调节PPAR $\gamma$ 活性而在UC中发挥治疗作用. Zhang等<sup>[36]</sup>通过使用30 mg/(kg·d)的姜黄素治疗TNBS诱导的鼠UC 2 wk, 姜黄素促进了小鼠的存活率、体质量的恢复以及降低肉眼评分, PPAR $\gamma$ 、15D-PGJ2和PGE2表达增加, 而对

照组地塞米松的治疗也增加了PPAR $\gamma$ 表达. 15D-PGJ2是PPAR $\gamma$ 的配体, 可激活PPAR $\gamma$ 而抑制NF- $\kappa$ B活化, 姜黄素可能通过激活PPAR $\gamma$ 的活性来治疗鼠结肠炎. 有实验表明TNBS诱导的大鼠UC经姜黄素治疗后大鼠死亡率、组织学和结肠黏膜大体评分降低, 结肠组织中PPAR $\gamma$ 表达增高, 而NF- $\kappa$ B表达降低, 进一步证明姜黄素可激活PPAR $\gamma$ 而负性调节NF- $\kappa$ B表达, 从而增加抗炎因子、减少促炎因子释放, 而缓解鼠结肠炎症<sup>[37]</sup>. 现有学者研究认为姜黄素不是PPAR $\gamma$ 的配体<sup>[38]</sup>. 因此姜黄素是否通过直接结合并激活PPAR $\gamma$ 发挥抗炎作用, 或是通过作用于其受体激活某些信号通路, 导致PPAR $\gamma$ 表达上调和细胞因子表达受抑, 尚需进一步研究.

1.4 姜黄素下调COX-2, iNOS活性 COX-2, iNOS为两种诱生型酶, 静息状态下不表达, 当细胞接受各种刺激, 如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 刺激后表达大量增加, 参与UC的炎症及损伤过程. 有研究表明UC患者肠黏膜内COX-2和PPAR $\gamma$ 表达成显著负相关<sup>[39]</sup>. COX-2的代谢产物15D-PGJ2是PPAR $\gamma$ 的配体, COX-2的表达增加导致15D-PGJ2增加, 激活PPAR $\gamma$ 而抑制NF- $\kappa$ B活化和MAPK通路, 进而抑制COX-2及促炎细胞因子<sup>[40]</sup>. iNOS启动子含有NF- $\kappa$ B应答元件, 炎症反应时细胞因子水平增高, 激活NF- $\kappa$ B并与iNOS启动子上的特异 $\kappa$ B序列结合, 调节iNOS活性, 从而调节NO的产量, 导致UC黏膜损伤.

Jiang等<sup>[41]</sup>通过使用姜黄素30 mg/(kg·d)的剂量治疗TNBS诱导的UC, 大鼠的生存率、病理图像和肉眼评分都得到改善, 并且通过RT-PCR和Western blot检测肠道黏膜COX-2表达, 使用RT-PCR检测细胞因子表达, 通过ELISA检测前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2), 发现经姜黄素治疗后鼠肠道黏膜的COX-2和细胞因子的表达下降而PGE2的表达上升, 姜黄素可能通过抑制COX-2而发挥抗炎作用. Camacho-Barquero等<sup>[42]</sup>使用50-100 mg/(kg·d)的姜黄素治疗TNBS诱导的鼠UC, 使用Western blot及免疫组织化学测量结肠组织中COX-2、iNOS及细胞因子的表达, 发现经姜黄素治疗后结肠组织中的COX-2、iNOS、细胞因子表达下降, p38 MAPK信号通路被抑制, 肠道炎症减轻. 姜黄素可能通过抑制p38 MAPK而下调COX-2、iNOS表达. 此外, 姜黄素还能抑制炎症调节因子NF- $\kappa$ B、COX-2、iNOS, 在肠道疾病、肿瘤、呼吸系统疾病等方面具有预防和治疗价值<sup>[43]</sup>.

### ■应用要点

通过阐述姜黄素在分子水平对UC的抗炎机制及其临床研究, 为姜黄素治疗UC提供了有力的证据, 表明姜黄素有很好的应用前景, 有望开发成为治疗UC的新药.

## ■名词解释

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK): 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 分为 ERK、JNK、p38 3条通路, MAPK 通过磷酸化而激活下游激酶和转录因子, 在炎症反应中具有重要作用, 阻断这条通路可减少细胞因子的产生、影响NF- $\kappa$ B活性, 进而减轻炎症反应。

## 2 姜黄素对UC的临床疗效的研究

Hanai等<sup>[44]</sup>对89个被诊断为静止期UC的患者使用姜黄素进行随机、双盲、多中心治疗, 以阻止疾病复发。45个患者接受姜黄素和柳氮磺吡啶或氨基水杨酸治疗, 姜黄素剂量为早晚餐后各1 g; 44例患者接受安慰剂和柳氮磺吡啶或氨基水杨酸治疗, 一共治疗6 mo, 并进行6 mo的随访, 期间进行临床活动指数和内镜指数评分。接受姜黄素治疗组的患者在6 mo后复发率为4.65%, 而接受安慰剂组治疗的患者复发率为20.5%, 两者复发率有显著性差异( $P = 0.049$ ), 同时姜黄素改善了患者的临床活动指数和内镜指数的评分, 表明姜黄素是一种能够缓解静止期UC患者复发的安全、有效的用药, 具有很好的治疗前景。姜黄素的临床I期实验研究显示使用姜黄素(12 g/d)3 mo, 对人类无明显毒性, 其他的临床试验也证实了姜黄素对家族性腺瘤性息肉病、胰腺炎、胰腺癌、肠道肿瘤等消化系统疾病具有潜在的治疗价值<sup>[3]</sup>。姜黄素的临床研究取得了一定成效, 但是目前的临床研究资料相对较少, 仍需大量的临床研究来评估其临床潜力。

## 3 结论

细胞因子、NF- $\kappa$ B、PPAR $\gamma$ 以及COX-2, iNOS之间关系复杂, 细胞因子可能为NF- $\kappa$ B、PPAR $\gamma$ 、COX-2、iNOS直接或间接的共同诱导物, 而NF- $\kappa$ B与PPAR $\gamma$ 、NF- $\kappa$ B与iNOS、PPAR $\gamma$ 与COX-2在炎症反应中联系紧密。应进一步研究他们之间的相互关系及确切的信号转导通路, 为UC的发病机制、临床诊断及治疗提供更多的依据。姜黄素作为姜黄属植物的天然提取物, 具有来源广泛、价格低廉、安全性高、无毒等优点。近年来的研究证实姜黄素具有强大的抗炎作用和良好的应用前景, 有望成为治疗UC的新药<sup>[45]</sup>。但是姜黄素的抗炎机制复杂, 目前为止仍未系统、明确地了解, 有必要进行深入、广泛的研究。

## 4 参考文献

- 1 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 北京: 化学工业出版社, 2005: 186
- 2 Shishodia S, Singh T, Chaturvedi MM. Modulation of transcription factors by curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007; 595: 127-148
- 3 Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 787-809
- 4 Giri B, Gomes A, Sengupta R, Banerjee S, Nautiyal J, Sarkar FH, Majumdar AP. Curcumin synergizes the

growth inhibitory properties of Indian toad (*Bufo melanostictus* Schneider) skin-derived factor (BM-ANF1) in HCT-116 colon cancer cells. *Anticancer Res* 2009; 29: 395-401

- 5 中华医学分会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007年, 济南). *中华消化杂志* 2007; 27: 545-550
- 6 Endo K, Shiga H, Kinouchi Y, Shimosegawa T. [Inflammatory bowel disease: IBD] *Rinsho Byori* 2009; 57: 527-532
- 7 Matricon J. [Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease] *Med Sci (Paris)* 2010; 26: 405-410
- 8 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434
- 9 Sanchez-Munoz F, Dominguez-Lopez A, Yamamoto-Furusho JK. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4280-4288
- 10 Polńska B, Matowicka-Karna J, Kemon H. [The cytokines in inflammatory bowel disease] *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2009; 63: 389-394
- 11 Liu ZJ, Yadav PK, Su JL, Wang JS, Fei K. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5784-5788
- 12 Wilhelm SM, McKenney KA, Rivait KN, Kale-Pradhan PB. A review of infliximab use in ulcerative colitis. *Clin Ther* 2008; 30: 223-230
- 13 Creed TJ, Probert CS, Norman MN, Moorghen M, Shepherd NA, Hearing SD, Dayan CM. Basiliximab for the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis: further experience in moderate and severe disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1435-1442
- 14 Jian YT, Wang JD, Mai GF, Zhang YL, Lai ZS. [Modulation of intestinal mucosal inflammatory factors by curcumin in rats with colitis] *Di Yi Junyi Daxue Xuebao* 2004; 24: 1353-1358
- 15 Arafa HM, Hemeida RA, El-Bahrawy AI, Hamada FM. Prophylactic role of curcumin in dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis murine model. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 1311-1317
- 16 Zhang M, Deng CS, Zheng JJ, Xia J. Curcumin regulated shift from Th1 to Th2 in trinitrobenzene sulphonic acid-induced chronic colitis. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27: 1071-1077
- 17 Epstein J, Docena G, MacDonald TT, Sanderson IR. 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. *Br J Nutr* 2010; 103: 824-832
- 18 Li H, Lin X. Positive and negative signaling components involved in TNF $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation. *Cytokine* 2008; 41: 1-8
- 19 Yamazaki K, Gohda J, Kanayama A, Miyamoto Y, Sakurai H, Yamamoto M, Akira S, Hayashi H, Su B, Inoue J. Two mechanistically and temporally distinct NF- $\kappa$ B activation pathways in IL-1 signaling. *Sci Signal* 2009; 2: ra66
- 20 Atreya I, Atreya R, Neurath MF. NF- $\kappa$ B in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2008; 263: 591-596
- 21 Nenci A, Becker C, Wullaert A, Gareus R, van Loo G, Danese S, Huth M, Nikolaev A, Neufert C, Madison B, Gumucio D, Neurath MF, Pasparakis M. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal

- nal inflammation. *Nature* 2007; 446: 557-561
- 22 Spehlmann ME, Eckmann L. Nuclear factor-kappa B in intestinal protection and destruction. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 92-99
  - 23 刘一品, 李延青. 核因子- $\kappa$ B的表达在溃疡性结肠炎发病机制中的意义. *胃肠病学* 2006; 11: 103
  - 24 Gan H, Ouyang Q, Jia D, Xia Q. [Activation of nuclear factor-kappaB and its relationship with cytokine gene expression in colonic mucosa of ulcerative colitis patients] *Zhonghua Neike Zazhi* 2002; 41: 252-255
  - 25 Deguchi Y, Andoh A, Inatomi O, Yagi Y, Bamba S, Araki Y, Hata K, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Curcumin prevents the development of dextran sulfate Sodium (DSS)-induced experimental colitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2993-2998
  - 26 Venkataranganna MV, Rafiq M, Gopumadhavan S, Peer G, Babu UV, Mitra SK. NCB-02 (standardized Curcumin preparation) protects dinitrochlorobenzene-induced colitis through down-regulation of NFkappa-B and iNOS. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1103-1107
  - 27 Lubbad A, Oriowo MA, Khan I. Curcumin attenuates inflammation through inhibition of TLR-4 receptor in experimental colitis. *Mol Cell Biochem* 2009; 322: 127-135
  - 28 Binion DG, Heidemann J, Li MS, Nelson VM, Otterson MF, Rafiee P. Vascular cell adhesion molecule-1 expression in human intestinal microvascular endothelial cells is regulated by PI 3-kinase/Akt/MAPK/NF-kappaB: inhibitory role of curcumin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G259-G268
  - 29 Riccardi L, Mazzon E, Bruscoli S, Esposito E, Crisafulli C, Di Paola R, Caminiti R, Riccardi C, Cuzzocrea S. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha modulates the anti-inflammatory effect of glucocorticoids in a model of inflammatory bowel disease in mice. *Shock* 2009; 31: 308-316
  - 30 Rousseaux C, Desreumaux P. [The peroxisome-proliferator-activated gamma receptor and chronic inflammatory bowel disease (PPARgamma and IBD)] *J Soc Biol* 2006; 200: 121-131
  - 31 Sasaki M, Jordan P, Welbourne T, Minagar A, Joh T, Itoh M, Elrod JW, Alexander JS. Troglitazone, a PPAR-gamma activator prevents endothelial cell adhesion molecule expression and lymphocyte adhesion mediated by TNF-alpha. *BMC Physiol* 2005; 5: 3
  - 32 Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998; 391: 79-82
  - 33 Shrestha UK, Karimi O, Crusius JB, Zhou F, Wang Z, Chen Z, van Bodegraven AA, Xiao J, Morré SA, Wang H, Li J, Xia B. Distribution of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma polymorphisms in Chinese and Dutch patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 312-319
  - 34 Jacob A, Wu R, Zhou M, Wang P. Mechanism of the Anti-inflammatory Effect of Curcumin: PPAR-gamma Activation. *PPAR Res* 2007; 2007: 89369
  - 35 Wang Q, Herrera-Ruiz D, Mathis AS, Cook TJ, Bhardwaj RK, Knipp GT. Expression of PPAR, RXR isoforms and fatty acid transporting proteins in the rat and human gastrointestinal tracts. *J Pharm Sci* 2005; 94: 363-372
  - 36 Zhang M, Deng C, Zheng J, Xia J, Sheng D. Curcumin inhibits trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in rats by activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 1233-1242
  - 37 杨彩虹, 吴正祥, 吴强, 杨枫, 姚霞, 葛相栓. 姜黄素通过过氧化物酶体增生物激活受体- $\gamma$ 在大鼠实验性结肠炎中发挥抗炎作用. *胃肠病学* 2008; 13: 149-153
  - 38 Narala VR, Smith MR, Adapala RK, Ranga R, Panati K, Moore BB, Leff T, Reddy VD, Kondapi AK, Reddy RC. Curcumin is not a ligand for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Gene Ther Mol Biol* 2009; 13: 20-25
  - 39 谢勇, 周南进, 周小江, 陈江, 朱俊, 吕农华, 王崇文. 溃疡性结肠炎患者肠黏膜内过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 和环氧合酶-2的表达及意义. *中华消化杂志* 2007; 27: 770-771
  - 40 Yeo M, Hahm KB. [Role of COX-2 and PPAR in gastric carcinogenesis] *Korean J Gastroenterol* 2004; 44: 53-56
  - 41 Jiang H, Deng CS, Zhang M, Xia J. Curcumin-attenuated trinitrobenzene sulphonic acid induces chronic colitis by inhibiting expression of cyclooxygenase-2. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3848-3853
  - 42 Camacho-Barquero L, Villegas I, Sánchez-Calvo JM, Talero E, Sánchez-Fidalgo S, Motilva V, Alarcón de la Lastra C. Curcumin, a Curcuma longa constituent, acts on MAPK p38 pathway modulating COX-2 and iNOS expression in chronic experimental colitis. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 333-342
  - 43 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. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 45-51
  - 44 Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Mitsuyama K, Sata M, Yamada M, Iwaoka Y, Kanke K, Hiraishi H, Hirayama K, Arai H, Yoshii S, Uchijima M, Nagata T, Koide Y. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1502-1506
  - 45 Hanai H, Sugimoto K. Curcumin has bright prospects for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 2087-2094

#### ■同行评价

本文思路清晰, 综述较全面, 具有一定的可读性。

编辑 曹丽鸥 电编 何基才