

# 姜黄素对脂多糖联合干扰素 $\gamma$ 诱导的巨噬细胞炎症因子表达的影响及其机制

周瑶瑶, 韦小未, 郭玲玉, 谢倩倩, 张田田, 张俊峰

(上海交通大学医学院附属第三人民医院心内科, 上海市 201999)

[关键词] 姜黄素; 巨噬细胞; 信号通路; 炎症因子

[摘要] **目的** 探讨姜黄素对脂多糖联合干扰素  $\gamma$  诱导的巨噬细胞表达炎症因子的影响及其相关机制。**方法** 用脂多糖联合干扰素  $\gamma$  诱导巨噬细胞构建炎症细胞模型并设立不同浓度的姜黄素干预组和对照组, 通过实时荧光定量 PCR 及酶联免疫吸附法测定不同分组中肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6 (IL-6) 及白细胞介素 12B (IL-12B) 三种炎症因子的表达。Western blot 检测各组细胞 TLR4-MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路的表达。**结果** 实时荧光定量 PCR 显示, 与对照组相比, 姜黄素对脂多糖联合干扰素  $\gamma$  诱导的巨噬细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-12B mRNA 的表达均具有明显抑制作用 ( $P < 0.001$ ), 酶联免疫吸附法也证实姜黄素能抑制以上炎症因子的分泌 ( $P < 0.01$ )。Western blot 检测显示, 姜黄素能明显抑制 TLR4 的表达及下游 MAPK (p38、ERK1/2 及 JNK1/2) 和 NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B $\alpha$  及 p65) 通路的磷酸化 ( $P < 0.05$ )。**结论** 姜黄素可通过抑制 TLR4-MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路抑制脂多糖联合干扰素  $\gamma$  诱导的巨噬细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-12B 这三种炎症因子的表达。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

## Effect of Curcumin on the Expression of Inflammatory Cytokines in Macrophages Induced by LPS Combined with IFN- $\gamma$ and Its Mechanism

ZHOU Yao-Yao, WEI Xiao-Wei, GUO Ling-Yu, XIE Qian-Qian, ZHANG Tian-Tian, and ZHANG Jun-Feng

(Department of Cardiology, No. 3 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201999, China)

[KEY WORDS] Curcumin; Macrophage; Signaling Pathway; Inflammatory Cytokines

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of curcumin on the inflammatory cytokines in macrophages induced by LPS combined with IFN- $\gamma$  and its molecular mechanism. **Methods** THP-1 cells were differentiated to macrophages before induced by LPS combined with IFN- $\gamma$ , then treated by different doses of curcumin (0  $\mu$ mol/L, 7.5  $\mu$ mol/L, 15  $\mu$ mol/L and 30  $\mu$ mol/L), separately. The expression of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-12B of each group were detected by real-time PCR and ELISA assay. **Results** Compared with the control group, the cytokine protein and mRNA expression of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-12B were suppressed by curcumin in macrophages induced by LPS combined with IFN- $\gamma$  ( $P < 0.01$ ). Furthermore, curcumin significantly inhibited the expression of TLR4 and phosphorylation of ERK, JNK, p38 and NF- $\kappa$ B. **Conclusions** Curcumin can remarkably suppress synthesis of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-12B in macrophages induced by LPS combined with IFN- $\gamma$  through TLR4-MAPK/NF- $\kappa$ B pathway.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 作为一种慢性炎症性疾病, 炎症反应是其最突出的危险因素<sup>[1]</sup>。单核巨噬细胞是其病程中最具代表性的炎症细胞, 可通过分泌各种炎症因子和金属蛋白酶以及吞噬氧化修饰的脂质和凋亡细胞碎片等作用参

与多个炎症反应过程<sup>[2]</sup>。Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 是表达于巨噬细胞表面的一种模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR), 通过识别多种微生物或内源性信号分子并启动胞内多种信号级联反应, 如丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-ac-

[收稿日期] 2015-04-08

[修回日期] 2015-05-23

[作者简介] 周瑶瑶, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的综合防治, E-mail 为 joyoyo88@163.com。韦小未, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的综合防治。通讯作者张俊峰, 博士, 主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化的综合防治, E-mail 为 jfzhang\_dr@163.com。

tivated protein kinase, MAPK) 及核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路等, 最终参与调控细胞的炎症及免疫反应<sup>[3]</sup>。

姜黄素是姜黄等植物根茎中提取的重要活性多酚类物质, 近年来研究发现姜黄素可应用于心血管疾病预防等领域, 并相继证实姜黄素能通过降脂、抗炎、抗血栓等方面延缓 As 的进程<sup>[4-5]</sup>。进一步的机制研究发现姜黄素可作用于炎症因子、生长因子、黏附分子、转录因子、蛋白激酶等多种分子靶点, 以发挥其抗炎及免疫调节的作用, 提示姜黄素在防治动脉粥样硬化性心血管疾病方面值得进一步的研究和探讨<sup>[6-7]</sup>。然而, 目前有关姜黄素调控巨噬细胞功能的研究大多集中于脂质代谢、氧化应激等方面, 姜黄素在调控巨噬细胞炎症反应机制方面的研究尚不是很多。既往研究发现姜黄素可通过调控 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路发挥有效的抗炎效应<sup>[8]</sup>。另外, 目前国内关于姜黄素治疗 As 的研究报道并不多, 有关姜黄素在延缓 As 病程中抗炎的具体机制尚不十分明确。因此, 本研究拟通过脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和人干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 诱导人来源单核巨噬细胞 THP-1 建立炎症细胞模型, 探讨姜黄素对巨噬细胞 TLR4-MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路及其下游炎症因子—肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 以及白细胞介素 12B (interleukin-12B, IL-12B) 表达的影响, 为姜黄素在 As 中的治疗作用提供进一步的理论基础。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验仪器

恒温 CO<sub>2</sub> 培养箱、层流超净操作台 (Thermal 公司); 超低温冰箱 (Sanyo 公司); 普通显微镜 (OLYMPUS 公司); 高速台式离心机 (Beckman Coulter 公司); 漩涡混合器 (MAXIMI Xplus<sup>TM</sup>, Thermolyne 公司); 电热恒温水浴箱 (上海医疗器械五厂); 酶标仪 (Bio-Rad 公司); MX3000P 实时荧光定量 PCR 仪 (Stratagene 公司); 化学发光仪 (Fusion FX7)。

### 1.2 材料和试剂

THP-1 单核细胞株 (中科院上海生化细胞所细胞库), RPMI 1640 培养基、胎牛血清 (Hyclone 公司), 佛波醇、LPS、人 IFN- $\gamma$ 、姜黄素 (Sigma-Aldrich 公司), 兔抗人 p-p38 抗体、兔抗人 p38 抗体、兔抗人 p-ERK 抗体、兔抗人 ERK 抗体、兔抗人 p-JNK 抗体、

兔抗人 JNK 抗体、兔抗人 KB 抑制蛋白激酶 (IKK $\alpha$ ) 抗体及兔抗人 p-I $\kappa$ B $\alpha$  抗体、辣根过氧化物酶 (HRP) 标记抗兔 IgG 二抗 (美国 Cell Signaling 公司), 兔抗人 I 抗人  $\alpha$  抗体、兔抗人 p-p65 抗体、兔抗人 p65 抗体及兔抗人  $\beta$ -actin 抗体 (美国 Santa Cruz 公司), ECL 化学发光显色液 (Thermo Scientific Pierce 公司), 彩色预染蛋白 (Fermentas 公司), TRIzol (Invitrogen 公司), RT-PCR 逆转录试剂盒、SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>TM</sup> 试剂盒 (TaKaRa 公司), 引物由上海生工生物工程有限公司设计合成, TNF- $\alpha$ 、IL-6 以及 IL-12B 的 ELISA 试剂盒 (Abcam 公司), 其他各种化学试剂均为进口或国产分析纯。

### 1.3 细胞培养

人来源 THP-1 单核细胞株按照美国典型物培养中心 (ATCC) 的说明, 采用含 10% 胎牛血清、1% 双抗 (100 kU/L 青霉素和 100 mg/L 链霉素配置) 的 RPMI1640 培养基, 于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 的恒温孵育箱中培养, 2~3 天传代一次。根据细胞生长状态选取 4~8 代细胞, 1000 r/min 离心 5 min, 弃上清, 并用新鲜培养基制成悬液后计数; 调整细胞密度为  $1 \times 10^6$  并以每孔 2 mL 接种于 6 孔板。待细胞生长至 80% 汇合时, 弃去细胞生长液, 换成无血清的 RPMI1640 培养液使细胞生长同步化, 同时加入 100 nmol/L 佛波酯诱导悬浮的 THP-1 单核细胞分化为贴壁的巨噬细胞<sup>[9]</sup>。继续培养 48 h。

### 1.4 实验分组

按以下步骤构建不同浓度梯度的姜黄素干预组 and 对照组: ①待细胞诱导分化的巨噬细胞贴壁后, 弃去原培养基, 换成 LPS (1 mg/L) + IFN- $\gamma$  (20  $\mu$ g/L) 的无血清培养基进一步诱导并构建炎症细胞模型, 细胞分组中直接加入无血清培养基作为对照组; ②将姜黄素融于 DMSO 中, 制成浓度为 100 mmol/L 的浓缩液, 分别加入不同的药物干预组; ③姜黄素浓度分别设定为 0  $\mu$ mol/L、7.5  $\mu$ mol/L、15  $\mu$ mol/L、30  $\mu$ mol/L, 继续培养 24 h; ④继续培养 24 h 后收集上清液于 -80℃ 冰箱保存, 用于 TNF- $\alpha$ 、IL-6 以及 IL-12B 的检测, 收集细胞用于蛋白和 mRNA 的提取。相同实验条件下分别重复 3 次。佛波酯诱导 THP-1 单核细胞分化为巨噬细胞作为对照组; 模型组先用佛波酯诱导 THP-1 细胞分化为巨噬细胞后, 再加入 LPS (1 mg/L) + IFN- $\gamma$  (20  $\mu$ g/L) 构建炎症细胞模型; 姜黄素组则分别用不同浓度姜黄素预处理佛波酯诱导的 THP-1 来源巨噬细胞 1 h, 再用 LPS (1 mg/L) + IFN- $\gamma$  (20  $\mu$ g/L) 将巨噬细胞诱导为炎症细胞模型。

### 1.5 Western blot 检测 TLR4 及其下游 MAPK 和 NF-κB 的表达

收集不同处理组的 THP-1 细胞,裂解细胞并提取细胞总蛋白,用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度。蛋白经 12% SDS-PAGE 凝胶电泳后转印至 PVDF 膜,染色洗膜后用 5% 脱脂奶粉室温封闭,结合一抗,4℃ 孵育过夜。经 PBST 洗膜后加入 HRP 标记的二抗,室温孵育 2 h,再次洗膜后用 ECL 化学发光显色。结果用凝胶图像处理系统分析目标条带与内参条带的灰度值。

### 1.6 RNA 提取及实时荧光定量 PCR

用 Trizol 法提取各组细胞的总 mRNA,用紫外蛋白质核酸分析仪测 RNA 的浓度和纯度,按 RT-PCR 试剂盒说明书将 RNA 逆转录为 cDNA。反应条件:65℃ 5 min,42℃ 30 min,95℃ 5 min,分别扩增并获得 TNF-α、IL-6 以及 IL-12B 的 cDNA。同时,通过比对 TNF-α、IL-6 及 IL-12B 和内参在 Genbank 中相应的基因全长 cDNA 序列并根据引物设计软件 Primer 5.0 设计引物(表 1)。使用荧光定量聚合酶链反应仪及 TaKaRa 公司的 SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂盒,以 β-actin 为内参,确认扩增曲线和融解曲线,分别得出 Ct 值,并采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 计算 TNF-α、IL-6 以及 IL-12B mRNA 的相对表达量。每个实验重复 3 次。

表 1. 实时荧光定量 PCR 所采用的引物序列  
Table 1. Primer sequences used for real-time PCR

基因	引物序列	片段大小
TNF-α	正向 5'-ATTGCCCTGTGAGGAGGAC-3'	104 bp
	反向 5'-TGAGCCAGAAGAGGTTGAGG-3'	
IL-6	正向 5'-CTTCGGTCCAGTTGCCTTCT-3'	120 bp
	反向 5'-GTGAGTGGCTGTCTGTGTGG-3'	
IL-12B	正向 5'-CTTGTGGCTACCCTGGTCCT-3'	151 bp
	反向 5'-GAGTTTGTCTGGCCTTCTGG-3'	
β-actin	正向 5'-CATGTACGTTGCTATCCAGGC-3'	250 bp
	反向 5'-CTCCTTAATGTCACGCACGAT-3'	

### 1.7 ELISA 测定培养上清 TNF-α、IL-6 及 IL-12B 水平

收集上述不同处理组的细胞上清,分别使用 Abcam 公司的 TNF-α、IL-6 及 IL-12B 的 ELISA 试剂盒,按照说明书上的步骤操作,计算各组样品中 TNF-α、IL-6 及 IL-12B 水平。

### 1.8 统计学方法

采用 SPSS 17.0 和 GraphPad Prism 5 软件进行数据分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同剂量姜黄素对 LPS 联合 IFN-γ 诱导的巨噬细胞炎症因子表达的影响

与对照组相比,LPS + IFN-γ 组 TNF-α、IL-6 及 IL-12B 的 mRNA 合成均有显著升高。与 LPS + IFN-γ 组相比,姜黄素干预后 TNF-α、IL-6 及 IL-12B 的 mRNA 合成均显著受抑,且呈浓度依赖关系,其中,姜黄素 30 μmol/L 组 TNF-α、IL-6 及 IL-12B 的 mRNA 水平分别下降了 40.7%、84.5% 和 51.6% ( $P < 0.001$ )。ELISA 实验结果也证实了姜黄素对 LPS 联合 IFN-γ 诱导的巨噬细胞中这三种炎症细胞因子的抑制作用,且呈剂量依赖关系,其中,与 LPS + IFN-γ 组相比,姜黄素 30 μmol/L 组的抑制作用最明显,TNF-α、IL-6 及 IL-12B 的水平分别下降了 49.9%、60.3% 和 58.9% ( $P < 0.001$ ;图 1)。

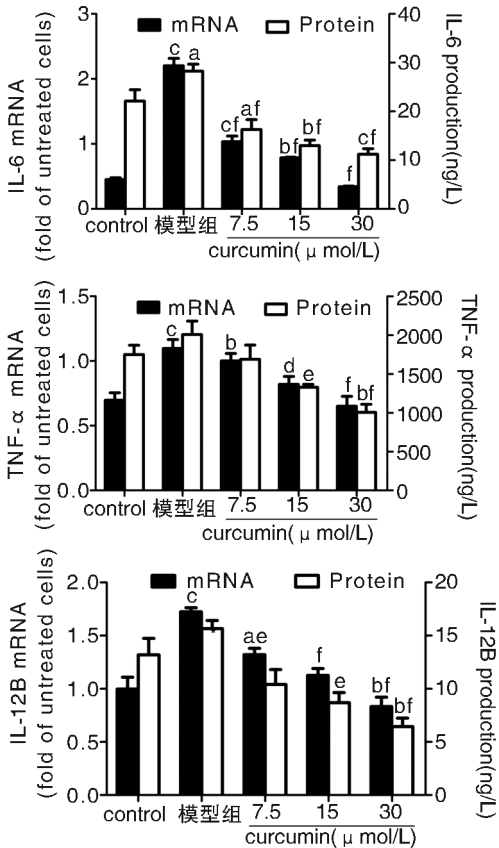


图 1. 不同剂量姜黄素对 THP-1 来源巨噬细胞炎症因子 IL-6、IL-12B 和 TNF-α 转录和分泌水平的影响 a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , c 为  $P < 0.001$ , 与对照组比较; d 为  $P < 0.05$ , e 为  $P < 0.01$ , f 为  $P < 0.001$ , 与 LPS + IFN-γ 组比较。  
Figure 1. IL-6, IL-12 B and TNF-α gene expression and secretion in THP-1 macrophages treated with different concentration of curcumin

### 2.2 姜黄素对 TLR4-MAPK/NF-κB 信号通路的影响

与对照组相比, LPS + IFN-γ 组 TLR4 的表达及 p38、ERK、JNK、IκBα 和 p65 的磷酸化水平显著增加 ( $P < 0.05$ ), 而总 p38、ERK1/2、JNK1/2、IKKα 和 p65 的表达则无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 即 LPS + IFN-γ 能显著激活 MAPK (p38、ERK1/2 和 JNK1/2) 以

及 NF-κB (IκBα 和 p65) 信号通路。与对照组相比, 姜黄素本身对 TLR4-MAPK/NF-κB 信号通路无明显影响 ( $P > 0.05$ )。然而, 与 LPS + IFN-γ 组相比, 姜黄素能显著抑制 LPS 联合 IFN-γ 诱导的巨噬细胞 TLR4-MAPK/NF-κB 信号通路的激活 ( $P < 0.05$ ), 表现为 TLR4、p-p38/p38、p-ERK/ERK、p-JNK/JNK、p-IκB/IκBα 和 p-p65/p65 水平回落 (图 2)。

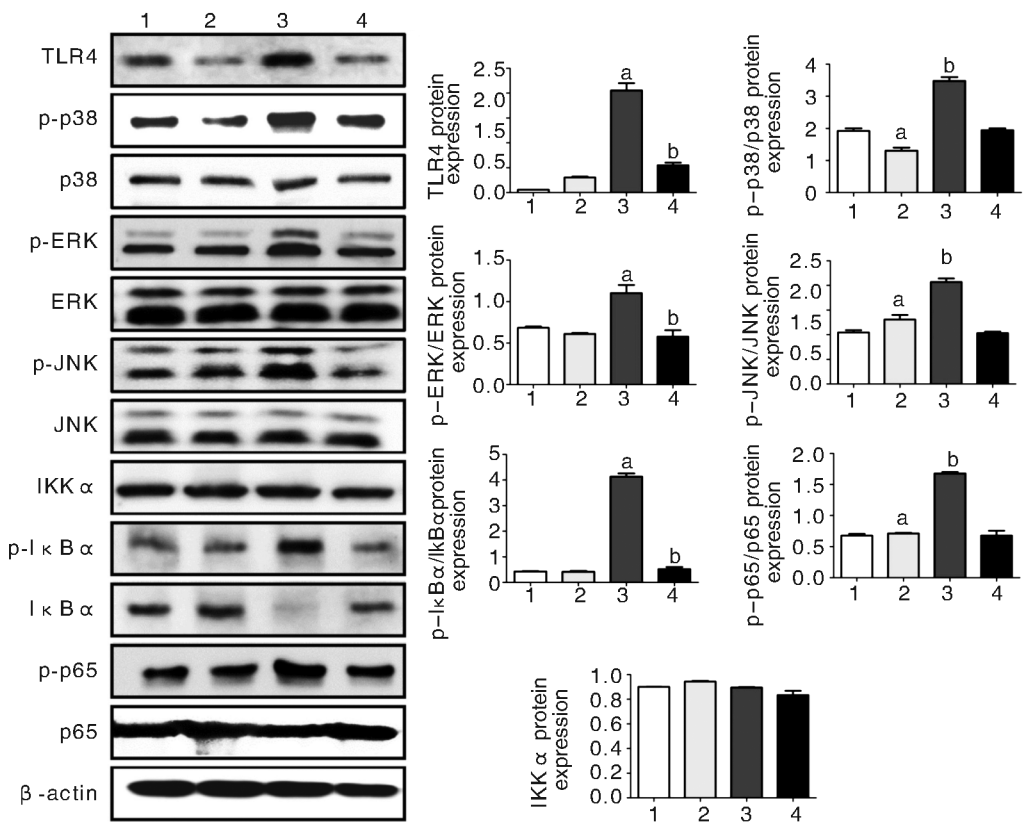


图 2. 姜黄素对 LPS 联合 IFN-γ 诱导的巨噬细胞 TLR4-MAPK/NF-κB 信号通路的作用 1 为对照组, 2 为姜黄素组, 3 为 LPS + IFN-γ 组, 4 为 LPS + IFN-γ + 姜黄素组。a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 LPS + IFN-γ 组比较。

Figure 2. Curcumin suppresses TLR4-MAPK/NF-κB pathway in LPS combined with IFN-γ-induced macrophages

### 3 讨论

持久的微炎症反应在 As 的病程发展中起着至关重要的作用。单核巨噬来源的炎症细胞是参与并维持局部炎症反应、导致 As 斑块易损破裂的重要角色<sup>[10]</sup>。巨噬细胞可通过多种途径参与介导多个炎症过程, 比如分泌大量促进斑块进展的炎症因子和基质金属蛋白酶、吞噬氧化脂质及凋亡细胞碎片等<sup>[11]</sup>。最新研究证实姜黄素可通过抑制佛波酯诱导的人 THP-1 细胞中 EMMPRIN、MMP-9 以及 MMP-13 的表达, 抑制细胞的炎症反应, 从而稳定斑块延缓 As 进程<sup>[12]</sup>。更有研究发现在 LPS 联合 IFN-γ 诱导的巨噬细胞中, 姜黄素可通过多种途径发挥其显著的抗炎效应。姜黄素不仅可通过抑制 MAPK/NF-

κB 信号通路减少炎症介质的产生, 还能通过分别阻断 NF-κB 和 STAT1 的信号传导以抑制炎症因子的表达<sup>[8]</sup>。另有研究证实姜黄素的抗炎效应与 ERK、JNK 及 p38 MAPK 的激活有关, 姜黄素可通过抑制 MAPK 通路中 ERK1/2、JNK1/2 以及 p38 的磷酸化从而阻断炎症信号转导<sup>[8,12]</sup>。本研究也证实姜黄素可呈浓度依赖性地减少 LPS 联合 IFN-γ 诱导的炎症因子 TNF-α、IL-6 和 IL-12B 的产生, 其机制可能与巨噬细胞内 TLR4-MAPK/NF-κB 信号通路的抑制有关。本研究中, 与 LPS + IFN-γ 组相比, 姜黄素能显著减少 TNF-α、IL-6 和 IL-12B 的转录和分泌, 并具有剂量依赖性, 说明姜黄素可以有效地抑制 LPS 联合 IFN-γ 诱导下 THP-1 来源巨噬细胞的炎症反应。同时, 相较于 LPS + IFN-γ 组, 姜黄素预处理的炎症



细胞中 TLR4 的蛋白表达水平显著下降, ERK、p38 MAPK、JNK、I $\kappa$ B $\alpha$  和 p65 的磷酸化水平也明显降低, 提示姜黄素能显著抑制 LPS 联合 IFN- $\gamma$  诱导的 TLR4 活性以及 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活。

TLR4 是一种主要表达于人单核巨噬细胞表面的模式识别受体, 在调控细胞炎症和免疫反应方面起到重要的作用<sup>[3,13]</sup>。其中, LPS 作为 TLR4 的经典配体, 通常可同干扰素协同刺激并激活 TLR4 及其下游的信号通路。MAPK 作为一群蛋白激酶, 通过将胞外刺激传导至胞内调控细胞分化、凋亡、炎症反应等生理功能<sup>[14]</sup>。其中, MAPK 主要有 ERK、JNK 以及 p38 三个亚族。这三者通过使各种分子亚基的磷酸化及泛素化, 从而激活 NF- $\kappa$ B, 最终调控各种炎症因子的表达。NF- $\kappa$ B 也有 5 个亚单位: NF- $\kappa$ B 1 (p50/p105)、NF- $\kappa$ B 2 (p52/p100)、RelA (p65)、c-Rel 以及 RelB。一般静息状态下, p50 及 p65 形成的异二聚体在抑制蛋白 I $\kappa$ B $\alpha$  作用下处于失活状态。一旦 I $\kappa$ B $\alpha$  被磷酸化并水解, p50-p65 异二聚体就被激活并由胞浆进入核内发生核转位, 从而进一步调控炎症因子的转录和表达<sup>[15-16]</sup>。既往研究发现, 姜黄素不仅可以抑制 LPS 诱导的 TLR4 过表达, 还能直接阻止 TLR4 的二聚作用及其下游的信号转导<sup>[17]</sup>。进一步的药理研究证实, 姜黄素具有一个  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和羰基结构域, 对迈克尔加成有良好的反应活性。因此, 姜黄素能通过抑制硫氧还蛋白还原酶的酶活性, 从而抑制 TLR4 介导的信号转导<sup>[18]</sup>。另有研究证实姜黄素通过完全阻断 JNK、NF- $\kappa$ B 以抑制 LPS 激活的各种炎症免疫反应<sup>[19]</sup>。

本研究结果表明, 姜黄素可通过介导巨噬细胞 TLR4-MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路以抑制炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-12B 的表达, 从而减少 LPS + IFN- $\gamma$  诱导的炎症免疫反应。目前, 调脂和抗炎仍是治疗 As 的主要措施。临床上常用的他汀类药物虽有较明显的疗效, 但也存在一定的毒副作用。姜黄素作为一种天然的中药活性成分, 它在心血管疾病防治方面的应用也得到了越来越多的关注, 有关姜黄素抗炎等方面的机制研究也将为开发新型抗 As 药物提供新的希望。

#### [参考文献]

- [1] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (16): 1 685-695.
- [2] Pello OM, Silvestre C, De Pizzol M, et al. A glimpse on the phenomenon of macrophage polarization during atherosclerosis[J]. *Immunobiology*, 2011, 216 (11): 1 172-176.
- [3] Foldes G, von Haehling S, Anker SD. Toll-like receptor modulation in cardiovascular disease: a target for intervention[J]? *Expert Opin*

*Investig Drugs*, 2006, 15 (8): 857-871.

- [4] Gupta SC, Sung B, Kim JH, et al. Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57 (9): 1 510-528.
- [5] Wongcharoen W, Phrommintikul A. The protective role of curcumin in cardiovascular diseases[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 133 (2): 145-151.
- [6] Olivera A, Moore TW, Hu F, et al. Inhibition of the NF-kappaB signaling pathway by the curcumin analog, 3,5-Bis(2-pyridinylmethylidene)-4-piperidone (EF31): anti-inflammatory and anti-cancer properties[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12 (2): 368-377.
- [7] Shishodia S. Molecular mechanisms of curcumin action: gene expression[J]. *Biofactors*, 2013, 39 (1): 37-55.
- [8] Lee KH, Chow YL, Sharmili V, et al. BDMC33, A curcumin derivative suppresses inflammatory responses in macrophage-like cellular system: Role of inhibition in NF-kappaB and MAPK signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13 (3): 2 985-3 008.
- [9] 谭玉林, 曾颖, 莫中成, 等. 高糖依赖过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$  介导 THP-1 巨噬细胞 CD36 表达及脂质蓄积[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22 (7): 669-674.
- [10] Stoger JL, Gijbels MJ, van der Velden S, et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225 (2): 461-468.
- [11] Stoger JL, Goossens P, de Winther MP. Macrophage heterogeneity: relevance and functional implications in atherosclerosis [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2010, 8 (2): 233-248.
- [12] Cao J, Han Z, Tian L, et al. Curcumin inhibits EMMPRIN and MMP-9 expression through AMPK-MAPK and PKC signaling in PMA induced macrophages [J]. *J Transl Med*, 2014, 12 (1): 266.
- [13] Orr JS, Puglisi MJ, Ellacott KL, et al. Toll-like receptor 4 deficiency promotes the alternative activation of adipose tissue macrophages[J]. *Diabetes*, 2012, 61 (11): 2 718-727.
- [14] Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signalling cascades [J]. *Nature*, 2001, 410 (6824): 37-40.
- [15] Zhong Y, Liu T, Guo Z. Curcumin inhibits ox-LDL-induced MCP-1 expression by suppressing the p38MAPK and NF-kappaB pathways in rat vascular smooth muscle cells[J]. *Inflamm Res*, 2012, 61 (1): 61-67.
- [16] Meng Z, Yan C, Deng Q, et al. Curcumin inhibits LPS-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells in vitro via ROS-relative TLR4-MAPK/NF-kappaB pathways[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34 (7): 901-911.
- [17] Lubbad A, Oriowo MA, Khan I. Curcumin attenuates inflammation through inhibition of TLR-4 receptor in experimental colitis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 322 (1-2): 127-135.
- [18] Youn HS, Saitoh SI, Miyake K, et al. Inhibition of homodimerization of Toll-like receptor 4 by curcumin [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72 (1): 62-69.
- [19] Chen YR, Tan TH. Inhibition of the c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling pathway by curcumin [J]. *Oncogene*, 1998, 17 (2): 173-178.

(此文编辑 文玉珊)