

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.04.011

姜黄素预处理对沙漠干热环境热射病大鼠肺损伤及 HMGB-1 和 ICAM-1 mRNA 的影响 *

曹 薇¹ 曹金军^{2Δ} 刘江伟^{2Δ} 李佳佳² 沈才福² 宋来阳² 马 娜² 是文辉² 许 琴²

(1 新疆军区总医院营养科 新疆 乌鲁木齐 830000 ; 2 新疆军区总医院新疆特殊环境医学重点实验室 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的: 研究姜黄素预处理对干热环境热射病大鼠肺损伤的保护作用及可能机制。**方法:** 将 50 只 SD 大鼠随机分为 5 组 (n=10): 常温对照组(NC)、干热对照组(DHC)、低剂量姜黄素预处理组(50 mg/kg), 中剂量姜黄素预处理组(100 mg/kg)及高剂量姜黄素预处理组(200 mg/kg)。NC、DHC 组给予生理盐水灌胃, 姜黄素预处理组给予不同剂量的姜黄素灌胃, 每天 1 次, 连续 7 天。第 8 天除 NC 组外, 其余 4 组大鼠转移至西北特殊环境人工实验舱内进行实验, 环境温度(41±0.5)℃, 湿度(10±1)%。实验的第 150 分钟达到热射病状态, 麻醉后取材。大鼠肺组织通过 HE 染色并进行肺损伤病理学评分, 并应用 RT-PCR 检测肺组织 HMGB1 mRNA 和 ICAM-1 mRNA 的表达。**结果:** 干热对照组大鼠肺组织病理评分、肺组织 HMGB1 和 ICAM-1 mRNA 表达较常温对照组、中、高剂量姜黄素预处理组均显著升高(P<0.01), 高剂量姜黄素预处理组大鼠肺组织病理评分明显低于低、中剂量姜黄素预处理组(P<0.01), 肺组织 HMGB1 和 ICAM-1 mRNA 表达在高剂量姜黄素预处理组明显低于低剂量姜黄素预处理组(P<0.01)。肺组织 HMGB1 和 ICAM-1 mRNA 的表达均与肺损伤评分具有显著正相关性 (r=0.629、0.689, P<0.01), HMGB1 mRNA 和 ICAM-1 mRNA 之间的表达也呈显著正相关性 (r=0.437, P<0.01)。**结论:** 姜黄素可能部分通过抑制 HMGB1 表达的上调, 减少下游的 ICAM-1 的表达来减轻炎症反应, 从而发挥肺损伤保护作用。

关键词: 姜黄素; 干热环境; 热射病; 肺损伤; 高迁移率族蛋白 1; 细胞间黏附分子-1

中图分类号: R-33; R655.3; R135.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)04-652-05

Effects of Curcumin Pretreatment on the Lung Injury and the Expressions of HMGB-1 and ICAM-1 mRNA of Rats Induced by Heatstroke in Dry-heat Environment*

CAO Wei¹, CAO Jin-jun², LIU Jiang-wei^{2Δ}, LI Jia-jia², SHEN Cai-fu², SONG Lai-yang², MA Na², SHI Wen-hui², XU Qin²

(1 Department of Nutrition, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi, Xinjiang, 830000, China; 2 Key Laboratory of the Special Environmental Medicine of Xinjiang, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the protective effects of curcumin pretreatment on the lung injury of heatstroke rats in dry-heat environment of desert and the underlying mechanisms. **Methods:** 50 Sprague-Dawley rats were randomly divided into five groups (n=10): normal control group(NC), dry heat control group(DHC), low dose curcumin pretreatment group (50 mg/kg), middle dose curcumin pretreatment group (100 mg/kg), high dose curcumin pretreatment group (200 mg/kg). The NC and DHC group were given a gavage of normal saline, while curcumin pretreatment group were given a gavage of curcumin with the concentration of 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg once a day for 7 consecutive days. On the 8th day, all except for NC group were transferred to the climate cabin (The Simulated Climate Cabin for Special Environment of Northwest of China) with the conditions of (41±0.5)℃ temperature, (10±1)% relative humidity. At the time of 150th minute since the experiment began, the rats were in heatstroke states, the same were done to Control group. Lung tissues were harvested and pathological changes were observed by HE staining, HMGB1 and ICAM-1 mRNA were detected by real-time polymerase chain reaction (PCR). **Results:** The pathological lung injury score, the expressions of HMGB1 and ICAM-1 mRNA in lung tissues were significantly higher in the dry heat control group than those of the normal control group, middle dose and high dose curcumin pretreatment groups (P<0.01); the lung pathological injury scores were significantly lower in high dose curcumin pretreatment group than that of low dose and middle dose curcumin pretreatment groups (P<0.01); the expressions of HMGB1 and ICAM-1 mRNA in lung tissues were significantly lower in high dose curcumin pretreatment group than that of low dose curcumin pretreatment group (P<0.01). Correlation analysis indicated that the expression of HMGB1 and ICAM-1 mRNA were positively correlated

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2015211C231)

作者简介: 曹薇(1992-), 女, 营养师, 主要研究方向: 临床营养学, E-mail: night8cvv@163.com

Δ 通讯作者: 刘江伟(1970-), 男, 博士后, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要研究方向: 特殊环境战创伤及普外科临床与基础研究, E-mail: jw273273@163.com;

曹金军(1962-), 男, 主任医师, 研究方向: 普外基础与临床

(收稿日期: 2017-09-06 接受日期: 2017-09-27)

with lung injury scores ($r=0.629, 0.689, P<0.01$), the expression of HMGB1 mRNA and ICAM-1 mRNA were also positively correlated with each other ($r=0.437, P<0.01$). **Conclusions:** Curcumin may decrease the inflammatory reaction and then exert protective effects on lung injury partly through inhibiting the expression of HMGB1 gene and its downstream gene ICAM-1.

Key words: Curcumin; Dry-heat environment; Lung injury; Heatstroke; High mobility group box 1 (HMGB1); Intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1)

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R655.3; R135.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)04-652-05

前言

我国西北地区分布着总面积约 130 万平方公里的戈壁沙漠,戈壁沙漠具有夏季气候高、昼夜温差大、干燥、太阳辐射强等特点^[1]。中暑是热应激的最严重形式,指机体处在高温环境下,因水和电解质大量丢失、散热功能衰竭引起的以中枢神经和心血管功能障碍为主的热损伤性疾病,尽管采取积极干预,仍有 15-33% 的死亡率^[2]。热射病即重症中暑,随着近年来戈壁沙漠地区矿产资源的开发利用,作业人员的增多,部队军事训练任务和公安干警反恐维稳工作的不断加强,夏季中暑及热射病的发生率呈逐年增加的趋势。中暑过程中有 25% 急性肺损伤发生率。研究显示血管通透性增高导致的急性肺损伤和呼吸窘迫综合征(ARDS)是中暑的中心环节^[3,4]。我们以前的研究提示肺损伤可发生在沙漠干热环境中暑过程中,如何预防和减轻中暑过程中肺损伤具有一定的临床应用价值^[5]。

姜黄素是从植物姜黄的根须中提取的多酚类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等作用^[6]。我们前期研究发现姜黄素预处理可显著提高提高干热环境中暑大鼠生存率^[7]。本研究建立沙漠干热环境下的大鼠热射病模型^[8],进一步探讨了姜黄素对沙漠干热环境热射病大鼠肺损伤的保护作用及相关机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物及材料

SPF 级 SD 大鼠 50 只,体重 190~220 g,购自新疆医科大学实验动物中心,实验由新疆军区总医院动物实验伦理和福利委员会审批通过。姜黄素购自日本化成株式会社(CI-75300),HMGB1 引物:上游:5'-TACCGCCCAAAAATCAAAGG',下游:5'-ACTTCTCCTTCAGCTTGGCG-3';ICAM-1 引物:上游:5'-GACTGCTTGGGGAAGTGGAC',下游:5'-AAGGCACGGCACTTGTAGGT-3'; β -actin 引物:上游:5'-ACTGCCCTGGCTCC-TAGCA-3',下游:5'-GCCAGGATAGAGCCACCAATC-3'(由上海生工有限公司合成)。荧光定量 RT-PCR 试剂盒(美国 Invitrogen 公司);TRIzol 总 RNA 提取试剂(北京康为世纪生物科技有限公司);荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 模型建立及取材 将 SD 大鼠放置在 SPF 室内适应性饲养 1 周,温度(25 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度 40%~50%,每 12 小时明暗交替。随机将大鼠分为 5 组:① 常温对照组(Normal control),生理盐水灌胃;② 干热对照组(Dry-heat control),生理盐水灌胃;③ 低剂量姜黄素预处理组,50 mg/kg 姜黄素 +5%羧甲基纤维素钠溶液配置成混悬液灌胃;④ 中剂量姜黄素预处理组,100 mg/kg 姜黄素 +5%羧甲基纤维素钠溶液配置成混悬液灌胃;⑤

高剂量姜黄素预处理组,200 mg/kg 姜黄素 +5%羧甲基纤维素钠溶液配置成混悬液灌胃;各个实验组连续灌胃 7 天,大鼠自由饮食饮水(均经灭菌处理)。在实验的第 8 天,除常温对照组外,其余 4 组大鼠转移至由新疆军区总医院自行研制的人工气候舱(西北特殊环境人工实验舱)内,环境温度(41 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度(10 ± 1)%,禁食禁水。复制以前建立的热射病大鼠模型^[8],在实验开始的 150 min,将大鼠麻醉后取材,取部分右肺上叶组织用 4%甲醛固定,石蜡包埋;将部分右肺下叶组织分装入冻存管,放入液氮中。

1.2.2 病理学变化及肺损伤病理学评分 常规石蜡包埋组织,切片、HE 染色,进行肺损伤病理评分,在光镜下观察各肺组织水肿、炎性细胞浸润、出血和小气道损伤等项病理改变,分为 5 个等级:无病理改变或极轻(0);病理变化轻且很局限(1);病理变化中等(2);病变中等但广泛或局部明显(3);病变显著且广泛(4)。在每张切片随机选取 10 个高倍视野,各项评分之和作为每个视野的病理评分,10 个视野的平均值为肺损伤病理评分^[9]。

1.2.3 肺组织 HMGB1 和 ICAM-1 mRNA 的表达 用 TRIzol 试剂盒提取总 RNA 并进行浓度定量,然后将提取的总 RNA 作为模板配成 20 μL 的反应体系,进行反转录得到 cDNA,再以反转录出来的 cDNA 为模板配成 20 μL 体系,在 Bio-Rad 实时荧光定量仪器上设定扩增参数:反应程序:50 $^{\circ}\text{C}$ 2 min;95 $^{\circ}\text{C}$ 10 min;95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 60 s,40 个循环,60 $^{\circ}\text{C}$ 读取荧光值;循环结束后 95 $^{\circ}\text{C}$ 1 min,60 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,40 $^{\circ}\text{C}$ 2 min,进行熔解曲线分析。检测每份样品的基因和 β -actin 内参基因 Ct 值,每份样品 3 次 PCR 重复。实验数据分析采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法进行相对定量分析^[10]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 进行统计分析,计量资料均以 Mean $\pm$ SD 表示,多组间比较采用 One-Way ANOVA 分析,进一步两组间比较采用 SNK-q 检验,相关性分析采用 Pearson 法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肺组织病理学及肺损伤评分的比较

光镜下结果显示干热对照组大鼠肺泡间隔增宽,肺泡腔变狭窄,支气管壁及部分肺泡间隔中可见大量炎症细胞浸润,肺泡壁毛细血管明显充血、渗出,支气管散在出血;常温对照组肺组织无变化不明显;姜黄素预处理组随着姜黄素浓度的增加,其肺病理学损伤逐渐减轻,见图 1。肺损伤病理学评分结果显示:常温对照组、干热对照组、低剂量姜黄素预处理组、中剂量姜黄素预处理组、高剂量姜黄素预处理组肺损伤病理评分分别为 0.99 ± 0.15 、 8.01 ± 0.84 、 6.78 ± 0.74 、 5.37 ± 0.98 、 4.06 ± 0.72 ,随着姜黄素浓度增加肺损伤病理学评分逐渐下降。干热对照组

大鼠损伤病理评分较常温对照组显著升高($P<0.01$),而各个浓度的姜黄素预处理组大鼠损伤病理评分均明显低于干热对照组大鼠($P<0.01$),且高剂量姜黄素预处理组大鼠损伤病理评分

明显低剂量姜黄素预处理组、中剂量姜黄素预处理组($P<0.01$),而中剂量姜黄素预处理组大鼠损伤病理评分明显低剂量姜黄素预处理组($P<0.01$),见图 2。

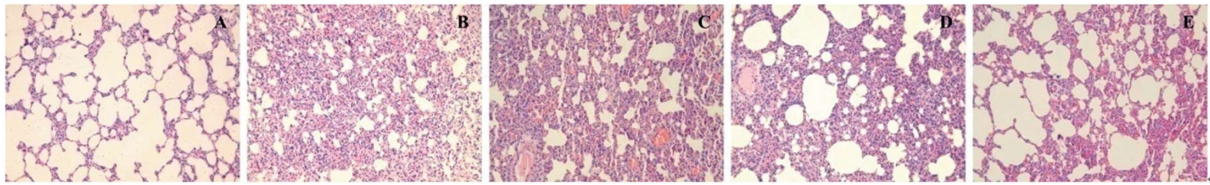


图 1 各组大鼠肺组织病理改变(HE× 100)

Fig.1 Pathological changes of the lung in rats of different groups(HE× 100)

Note: A. Normal control group; B. Dry heat control group; C. 50 mg/kg curcumin group; D. 100 mg/kg curcumin group; E. 200 mg/kg curcumin group.

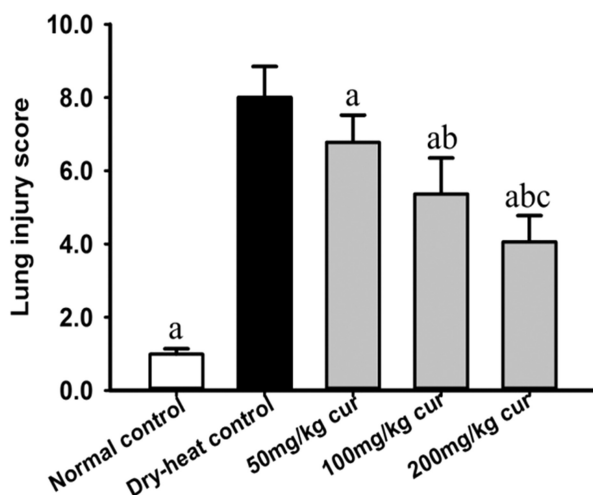


图 2 姜黄素预处理对热射病大鼠肺损伤病理学评分的影响

Fig. 2 The effects of different doses of curcumin pretreatment on the lung injury scores of heatstroke rats under dry-heat environment

Note: ^a $P<0.01$ vs. Dry-heat control group; ^b $P<0.01$ vs. 50 mg/kg curcumin group; ^c $P<0.01$ vs. 100 mg/kg curcumin group.

2.2 各组大鼠肺组织 HMGB1 mRNA 表达的比较

实时定量 PCR 结果提示:常温对照组、干热对照组、低剂量姜黄素预处理组、中剂量姜黄素预处理组、高剂量姜黄素预处理组大鼠肺组织 HMGB1 mRNA 相对表达量分别为: 0.98 ± 0.20 、 1.56 ± 0.32 、 1.42 ± 0.25 、 1.32 ± 0.18 、 1.21 ± 0.20 ,干热对照组大鼠肺组织 HMGB1 mRNA 相对表达量最高,常温对照组最低,随着姜黄素浓度增加肺组织 HMGB1 mRNA 的表达逐渐降低。干热对照组大鼠肺组织 HMGB1 mRNA 的表达较常温对照组、低中剂量姜黄素预处理组显著升高($P<0.05$),而高剂量姜黄素预处理组大鼠肺组织 HMGB1 mRNA 的表达明显低剂量姜黄素预处理组($P<0.05$),见图 3。

2.3 各组大鼠肺组织 ICAM-1 mRNA 表达的比较

实时定量 PCR 结果提示:常温对照组、干热对照组、低剂量姜黄素预处理组、中剂量姜黄素预处理组、高剂量姜黄素预处理组大鼠肺组织 ICAM-1 mRNA 相对表达量分别为: 1.00 ± 0.31 、 2.10 ± 0.52 、 1.86 ± 0.28 、 1.65 ± 0.39 、 1.45 ± 0.26 ,干热环境组肺组织 ICAM-1 mRNA 相对表达量最高,常温对照组最低,随着姜黄素浓度增加肺组织 ICAM-1 mRNA 的表达逐渐降低。干热对照组大鼠肺组织 ICAM-1 mRNA 的表达较常温对照组、

低中剂量姜黄素预处理组显著升高($P<0.05$),而高剂量姜黄素预处理组大鼠肺组织 ICAM-1 mRNA 的表达明显低剂量姜黄素预处理组($P<0.05$),见图 4。

2.4 大鼠肺病理损伤评分与 HMGB1、ICAM-1 mRNA 表达的相关性分析

Pearson 相关分析提示:肺病理损伤评分与肺组织 HMGB1

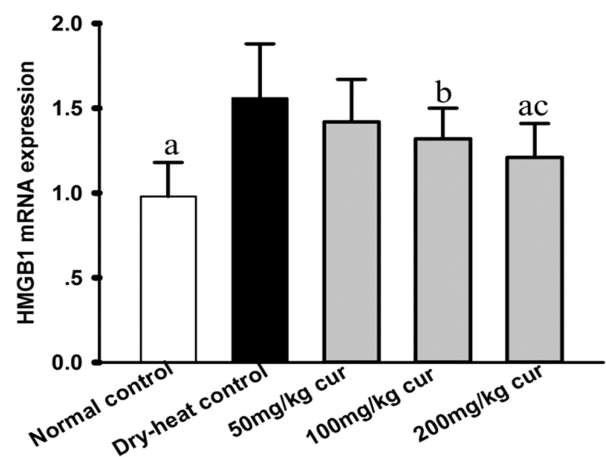


图 3 姜黄素预处理对热射病大鼠肺组织 HMGB1 mRNA 表达的影响

Fig.3 Effects of different doses of curcumin pretreatment on the HMGB1 mRNA expressions in the lung of heatstroke rats under dry-heat environment

Note: ^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$ vs. Dry-heat control group;

^c $P<0.01$ vs. 50 mg/kg curcumin group.

mRNA 表达之间存在相关性($r=0.629$, $P<0.01$),肺病理损伤评分与肺组织 ICAM-1 mRNA 表达之间存在相关性($r=0.689$, $P<0.01$),肺组织 HMGB1 mRNA 表达和 ICAM-1 mRNA 表达之间存在相关性($r=0.437$, $P<0.01$)。

3 讨论

目前研究显示姜黄素可通过多个信号通路发挥肺损伤保护。Zhang F 等^[10]研究发现姜黄素通过抑制糖尿病大鼠肺组织 NF- κ B 的激活减少肺炎反应和氧化应激从而减轻糖尿病诱导的肺损伤。Fan Z 等^[11]发现姜黄素可通过抑制 NF- κ B 通路发挥抗炎和抗氧化作用从而在肠缺血再灌注大鼠引起的肺损伤中发挥有效的保护作用。Xu Y 等^[12]研究发现姜黄素通过抑制

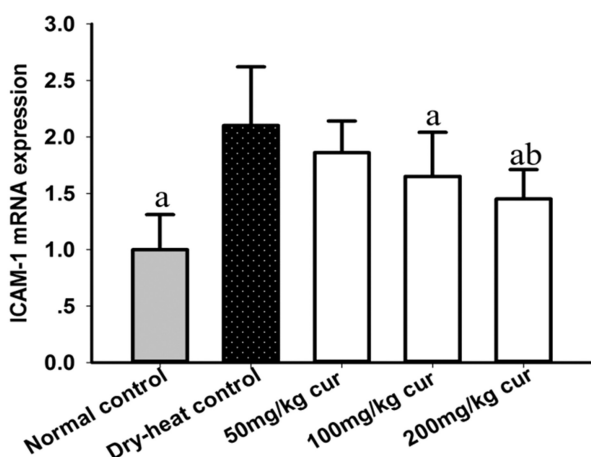


图4 姜黄素预处理对热射病大鼠肺组织 ICAM-1 mRNA 表达的影响
Fig.4 Effects of different doses of curcumin pretreatment on the ICAM-1 mRNA expressions in the lung of heatstroke rats under dry-heat environment

Note: ^aP<0.01 vs. Dry-heat control group;

^bP<0.01 vs. 50 mg/kg curcumin group.

NF- κ B 通路减轻由甲型流感病毒引起的巨噬细胞激活和肺炎反应,因而认为姜黄素在临床上具有潜在应用价值。Peng Y 等^[13]研究发现姜黄素可抑制热应激引起的支气管上皮细胞凋亡是通过抑制 NADPH 氧化酶 2 和激活 Akt/mTOR 信号通路来实现,从而减轻气道损害。Nehra S 等^[14]研究认为纳米姜黄素可通过 Akt/Erk(丝氨酸/苏氨酸激酶/细胞外信号调节激酶)信号通路在低压缺氧环境引起的大鼠肺损伤中发挥保护作用。Kim J 等^[15]发现姜黄素在内毒素引起的肺损伤中发挥保护作用与 AMPK 活性有关。Li H 等^[16]研究认为姜黄素能够减轻由百草枯引起的肺炎和病理损伤,从而延缓机体的损害进程。Kumari A 等^[17]研究发现鼻腔内给予姜黄素可直接靶向肺组织并增加抗氧化水平,对于治疗脂多糖诱导的急性肺损伤可能成为一种新的策略。Liu YF 等^[18]研究提示姜黄素可以充当大鼠由脓毒症引起的慢性肺损伤的理想药物。本研究及我们既往的研究提示沙漠干热环境中暑及热射病可引起急性肺损伤^[5],不同浓度的姜黄素预处理可减轻热射病引起的大鼠肺损伤,并呈剂量依赖性,其机制尚待进一步阐明。

HMGB-1(高迁移率族蛋白 1)是一种非组蛋白染色体结合蛋白,正常情况下位于细胞核中,当受到外界刺激时, HMGB-1 的赖氨酸残基即发生乙酰化,并向细胞外释放,诱导炎症反应的发生。一般情况下,细胞的坏死及损伤也可致 HMGB-1 的释放增加^[19]。研究表明 HMGB-1 与急性肺损伤过程中嗜中性粒细胞聚集、间质水肿、上皮细胞完整性破坏、肺泡腔内蛋白渗出、促炎症因子产物的增加等病理过程密切相关^[20]。本研究结果显示沙漠干热环境热射病大鼠肺组织 HMGB-1 mRNA 表达明显升高,姜黄素预处理可降低 HMGB-1 mRNA 的表达,且 HMGB-1 mRNA 表达与肺损伤密切相关($r=0.629$),提示姜黄素可能部分通过抑制 HMGB-1 的表达来发挥肺损伤保护作用。有研究表明 HMGB-1 在急性肺损伤中发挥作用可能与 TLR2/4 和 NF- κ B 活性有关^[21]。

ICAM-1(细胞间黏附分子-1)又称 CD54,属于黏附分子中

免疫球蛋白超家族的重要成员,是一个重要的黏附反应介导分子,主要表达在上皮细胞、内皮细胞、巨噬细胞和树突状细胞等细胞表面,在白细胞的黏附、渗出、活化、变形外移到周围组织过程中起重要的介导作用^[22]。近年来,研究发现 ICAM-1 与肺损伤相关。Meng L 等^[23]研究发现脓毒症引起的急性肺损伤中 ICAM-1 和巨噬细胞炎症蛋白 2(MIP-2)的表达升高,槲皮素可通过抑制 ICAM-1 和 MIP-2 的表达来发挥肺损伤保护作用。Wang YX 等^[24]研究发现 ICAM-1 和 IL-1 β 上调可能在慢性阻塞性肺病(COPD)相关的炎症性肺损伤的早期病变中起重要作用。Rancan L 等^[25]研究认为单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白 2(MIP-2)和 ICAM-1 在缺血再灌注诱导的肺损伤的炎症反应过程中起重要作用。本研究结果提示沙漠干热环境热射病大鼠肺组织 ICAM-1 mRNA 表达明显升高,姜黄素预处理可降低肺组织 ICAM-1 mRNA 的表达,且 ICAM-1 mRNA 表达与肺损伤密切相关($r=0.689$, $P<0.01$),提示姜黄素可能部分通过抑制 ICAM-1 的表达来发挥肺损伤保护作用。此外, HMGB-1 和 ICAM-1 表达密切相关($r=0.437$, $P<0.01$)。

因此,沙漠干热环境热射病肺损伤过程中,姜黄素可部分通过抑制 HMGB-1 表达的上调,减少下游的 ICAM-1 的表达来减轻炎症反应,从而发挥肺损伤保护作用^[26]。

参考文献(References)

- [1] 刘江伟,张永久,李泽信,等.常温 and 干热环境下腹部肠管火器伤动物模型的建立[J].创伤外科杂志,2007, 9(5): 408-410
Liu Jiang-wei, Zhang Yong-jiu, Li Ze-xin, et al. Establishment of porcine models of firearm wound of intestine in normal temperature environment and dry heat environment[J]. J Trauma Surg, 2007, 9(5): 408-410
- [2] Voelckel WG, Yannopoulos D, Zielinski T, et al. Inspiratory impedance threshold device effects on hypotension in heat-stroked swine[J]. Aviat Space Environ Med, 2008, 79(8): 743-748
- [3] Shah NG, Tulapurkar ME, Damarla M, et al. Febrile-range hyperthermia augments reversible TNF- α -induced hyperpermeability in human microvascular lung endothelial cells[J]. Int J Hyperthermia, 2012, 28(7): 627-635
- [4] Xu Q, Liu J, Wang Z, et al. Heat Stress-Induced Disruption of Endothelial Barrier Function Is via PAR1 Signaling and Suppressed by Xuebijing Injection[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0118057
- [5] 郭峻峭,刘江伟,张波,等.沙漠干热环境中暑大鼠肺损伤与 NO、iNOS mRNA 的变化研究[J].中华保健医学杂志,2016, 18(1): 45-48
Guo Jun-qiao, Liu Jiang-wei, Zhang Bo, et al. Study on the relationship between lung injuries of heatstroke rats in dryheat environment of desert and changes of NO and iNOS mRNA in their lung tissues[J]. Chin J Health Care Med, 2016, 18(1): 45-48
- [6] Aravind S R, Krishnan L K. Curcumin-albumin conjugates as an effective anti-cancer agent with immunomodulatory properties[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 34: 78-85
- [7] 李佳佳,刘江伟,姚刚,等.姜黄素对沙漠干热环境大鼠生存率影响的实验[J].中国比较医学杂志,2015, (10): 24-28
Li Jia-jia, Liu Jiang-wei, Yao Gang, et al. The experimental research of the effects of curcumin on survival rate of the rats in dry heat environment of desert[J]. Chin J Comp Med, 2015, (10): 24-28
- [8] Zhou RO, Liu J W, Zhang D, et al. Heatstroke model for desert

- dry-heat environment and observed organ damage [J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(6): 573-579
- [9] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-ΔΔC_T} (T) Method[J]. *Methods*, 2001, 25 (4):402-408
- [10] Zhang F, Yang F, Zhao H, et al. Curcumin alleviates lung injury in diabetic rats by inhibiting NF-κB pathway [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, Jun 26. doi: 10.1111/1440-1681.12438
- [11] Fan Z, Yao J, Li Y, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of curcumin on acute lung injury in a rodent model of intestinal ischemia reperfusion by inhibiting the pathway of NF-Kb [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4): 3451-3459
- [12] Xu Y, Liu L. Curcumin alleviates macrophage activation and lung inflammation induced by influenza virus infection through inhibiting the NF-κB signaling pathway [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2017, Jun 24. doi: 10.1111/irv
- [13] Peng Y, Pu J, Tang C, et al. Curcumin Inhibits Heat-Induced Apoptosis by Suppressing NADPH Oxidase 2 and Activating the Akt/mTOR Signaling Pathway in Bronchial Epithelial Cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(5): 2091-2103
- [14] Nehra S, Bhardwaj V, Bansal A, et al. Nanocurcumin accords protection against acute hypobaric hypoxia induced lung injury in rats [J]. *J Physiol Biochem*, 2016, 72(4): 763-779
- [15] Kim J, Jeong SW, Quan H, et al. Effect of curcumin (Curcuma longa extract) on LPS-induced acute lung injury is mediated by the activation of AMPK[J]. *J Anesth*, 2016, 30(1): 100-108
- [16] Li H, Liu B, Li P, et al. Inhibitory effects of curcumin on inflammatory cytokines in rats with paraquat poisoning[J]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 2015, 33(9): 689-692
- [17] Kumari A, Tyagi N, Dash D, et al. Intranasal curcumin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Inflammation*, 2015, 38(3): 1103-1112
- [18] Liu YF, Yang CW, Liu H, et al. Efficacy and Therapeutic Potential of Curcumin Against Sepsis-Induced Chronic Lung Injury in Male Albino Rats[J]. *J Nutr Health Aging*, 2017, 21(3): 307-313
- [19] Seo KH, Choi JW, Jung HS, et al. The Effects of Remifentanyl on Expression of High Mobility Group Box 1 in Septic Rats[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(3): 542-551
- [20] Li G, Zhou CL, Zhou QS, et al. Galantamine protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(2): e5008
- [21] Wang X, Liu C, Wang G. Propofol Protects Rats and Human Alveolar Epithelial Cells Against Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury via Inhibiting HMGB-1 Expression[J]. *Inflammation*, 2016, 39 (3): 1004-1016
- [22] Lin CC, Yang CC, Cho RL, et al. Sphingosine 1-Phosphate-Induced ICAM-1 Expression via NADPH Oxidase/ROS-Dependent NF-κB Cascade on Human Pulmonary Alveolar Epithelial Cells [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 80. doi: 10.3389/fphar
- [23] Meng L, Lv Z, Yu ZZ, et al. Protective effect of quercetin on acute lung injury in rats with sepsis and its influence on ICAM-1 and MIP-2 expression[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3). doi: 10.4238/gmr
- [24] Wang YX, Ji ML, Jiang CY, et al. Upregulation of ICAM-1 and IL-1β protein expression promotes lung injury in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3). doi: 10.4238/gmr
- [25] Rancan L, Paredes SD, Huerta L, et al. Chemokine Involvement in Lung Injury Secondary to Ischaemia/Reperfusion[J]. *Lung*, 2017, 195 (3): 333-340
- [26] Karsch-Bluman A, Amoyav B, Friedman N, et al. High mobility group box 1 antagonist limits metastatic seeding in the lungs via reduction of cell-cell adhesion[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 32706-32721

(上接第 643 页)

- [20] Turgeon N, Blais M, Delabre JF, et al. The histone H3K27 methylation mark regulates intestinal epithelial cell density-dependent proliferation and the inflammatory response[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(5): 1203-1215
- [21] Ryan AE, Colleran A, O'gorman A, et al. Targeting colon cancer cell NF-κB promotes an anti-tumour M1-like macrophage phenotype and inhibits peritoneal metastasis[J]. *Oncogene*, 2015, 34(12): 1563-1574
- [22] Muxel SM, Laranjeira MF, Carvalho CE, et al. The RelA/cRel nuclear factor-κB (NF-κB) dimer, crucial for inflammation resolution, mediates the transcription of the key enzyme in melatonin synthesis in RAW 264.7 macrophages [J]. *Journal of pineal research*, 2016, 60(4): 394-404
- [23] Jiang Q, Yi M, Guo Q, et al. Protective effects of polydatin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury through TLR4-MyD88-NF-κB pathway[J]. *International immunopharmacology*, 2015, 29(2): 370-376
- [24] Rebecca GB, Matthew SH, Sankar G. NF-kappaB, inflammation and metabolic disease[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(1): 11-22
- [25] Ji L, Du Q, Li Y, et al. Puerarin inhibits the inflammatory response in atherosclerosis via modulation of the NF-κB pathway in a rabbit model[J]. *Pharmacological Reports*, 2016, 68(5): 1054-1059
- [26] Gargiulo S, Gamba P, Testa G, et al. Relation between TLR4/NF-κB signaling pathway activation by 27-hydroxycholesterol and 4-hydroxynonenal, and atherosclerotic plaque instability [J]. *Aging cell*, 2016, 14(4): 569-581