

# 姜黄素对急性肺栓塞大鼠 TXA<sub>2</sub>、CX3CR1、NF-κB 蛋白表达水平的影响

黄立权 邝晶 王灵聪

**[摘要]** 目的 明确姜黄素能否通过干预CX3CL1影响大鼠急性肺栓塞(APE)后的血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)、CX3CR1及核转录因子κB(NF-κB)的表达及活性。方法 设计合成CX3CL1-shRNA和过表达载体,分别进行腺病毒包装。将60只SD大鼠,根据随机数字表随机分为六组:正常组(N组)、假手术组(SHAM组)、模型组(M组)、模型+姜黄素组(M+姜黄素组)、模型+姜黄素+CX3CL1-shRNA组(M+姜黄素+SH组)、模型+姜黄素+CX3CL1过表达载体组(M+姜黄素+CX3组),每组10只。用自体血栓复制的方法制备APE大鼠动物模型,于造模后6h取10只大鼠,水合氯醛麻醉后,处死大鼠,取肺组织标本,进行苏木精-伊红染色观察病理改变情况。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测TXA<sub>2</sub>的水平,激光共聚焦检测大鼠肺组织CX3CL1/CX3CR1及CX3CL1/NF-κB共表达。结果 造模后6h,肺部苏木精-伊红染色显示M组较N组及SHAM组病理学改变明显,经姜黄素干预后,各治疗组肺动脉内部分栓塞溶解,炎症减轻。ELISA法结果显示,M组大鼠血清TXA<sub>2</sub>含量较SHAM组明显升高( $t=-3.35, P<0.05$ );与M组相比,M+姜黄素组、M+姜黄素+SH组和M+姜黄素+CX3组大鼠血清TXA<sub>2</sub>含量均明显降低( $t$ 分别=3.08、3.21、3.37,  $P$ 均 $<0.05$ )。N组、M+姜黄素组、M+姜黄素+SH组的CX3CL1/CX3CR1的荧光强度表达弱于M组。N组、SHAM组、M+姜黄素组的CX3CL1/NF-κB的荧光强度表达弱于M组。结论 姜黄素能下调大鼠APE后的TXA<sub>2</sub>、CX3CR1及NF-κB的蛋白水平。

**[关键词]** 肺栓塞; CX3CL1; CX3CR1; 姜黄素; 血栓素A<sub>2</sub>; 核转录因子-κB

**Influence of curcumin on protein expression of TXA<sub>2</sub>, CX3CR1 and NF-κB in a rat model of acute pulmonary embolism** HUANG Liqun, KUANG Jing, WANG Lincong. Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China

**[Abstract]** **Objective** To study if curcumin can affect the protein expression of TXA<sub>2</sub>, CX3CL1, CX3CR1 and NF-κB after acute pulmonary embolism in rats by interfering with CX3CL1. **Methods** Designed and synthesized CX3CL1-ShRNA and overexpression vector respectively for adenovirus packaging. Totally 60 SD rats were randomly divided into six groups with 10 rats in each: normal group (N group), SHAM group (SHAM group), model group (M group), model + curcumin group (M+curcumin group), model + curcumin +CX3CL1-shRNA group (M+curcumin+SH group), model + curcumin +CX3CL1 overexpression vector group (M+curcumin+CX3 group). The animal model of acute pulmonary embolism was generated by autologous thrombosis replication. 6 hours after the models were made, 10 rats were anesthetized with chloral hydrate and killed. The pathological changes in the lung tissue samples were evaluated by HE staining, the serum thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) was detected by ELISA, and the expressions of CX3CL1/CX3CR1 and CX3CL1/NF-κB in the lung tissue of rats were tested by laser confocal detection. **Results** Six hours after the molding, the lung HE staining showed significant pathological changes in the model group compared to the normal group and the SHAM group. After the intervention of curcumin, the

pulmonary artery embolism in each treatment group was partially dissolved and the inflammation was reduced. ELISA results showed that the serum TXA<sub>2</sub> level in the model group was significantly higher than that in the sham group ( $t=-3.35, P<0.05$ ). Compared with the model group, the serum TXA<sub>2</sub> levels of M+

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.05.003

基金项目:浙江省自然科学基金(LY17H290006, LY12H29005),浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目资助(2014-108)

作者单位:310006 浙江杭州,浙江中医药大学附属第一医院重症医学科

通讯作者:王灵聪, Email: wlc501@139.com

curcumin group, M+curcumin+SH group and M+curcumin+CX3 group were significantly decreased ( $t=3.08, 3.21, 3.37, P < 0.05$ ). Curcumin can improve CX3CL1/CX3CR1 co-expression and CX3CL1/NF- $\kappa$ B co-expression in laser confocal detection of lung tissue in APE rats to a certain extent. **Conclusion** Curcumin down-regulated the protein expression levels of TXA<sub>2</sub>, CX3CR1 and NF- $\kappa$ B after acute pulmonary embolism in rats.

**[Key words]** pulmonary embolism; CX3CL1; CX3CR1; curcumin; TXA<sub>2</sub>; NF- $\kappa$ B

急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE), 是肺动脉因各种栓子堵塞而致呼吸循环障碍的疾病, 发病急, 病情凶险, 病死率高。目前流行病学资料显示, 每年每10万人中就有60~112个人发生肺栓塞<sup>[1]</sup>, 不仅欧美国家的发病率和病死率较高, 我国近年也呈现上升趋势。我国肺栓塞的流行病学调查结果显示, 1997~2008年有1697万余位住院病人, 其中有1.8万余人发生肺栓塞, 年发生率0.1%, 病死率从1997年的25.1%下降到2008年的8.7%<sup>[2]</sup>。目前肺栓塞已成为我国的一种常见心血管疾病, 对生命威胁极大, 需早期发现并积极干预。既往研究发现姜黄素能抑制肺栓塞大鼠CX3CL1及CX3CR1的表达水平, 减轻肺组织病理改变<sup>[3]</sup>, 但不清楚姜黄素是否通过抑制CX3CL1及CX3CR1信号途径而改善肺栓塞。因此, 本次研究拟阻断或过度表达CX3CL1, 以证明姜黄素是否能改善APE大鼠的血栓素A<sub>2</sub>(thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)、不规则趋化因子CX3CL1、受体CX3CR1、核转录因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)。现报道如下。

## 1 材料与方 法

**1.1 实验动物** 本次实验时间为2017年6月3日至30日, 选择健康雄性清洁级SD大鼠60只, 体重180~220 g, 在SPF级屏障环境下饲养。大鼠由上海斯莱克实验动物有限责任公司和北京维通利华实验动物技术有限公司提供。本次研究通过浙江中医药大学动物伦理委员会的审批。

**1.2 实验材料** 纯度98%姜黄素由大连美仑生物技术有限公司生产。TXA<sub>2</sub>检测试剂盒由武汉优尔生科技股份有限公司生产。①CX3CL1过表达载体和shRNA构建: 载体pHBAd-MCMV-GFP(由Hanbio公司生产), 载体pHBAd-U6-GFP(由Hanbio公司生产), 大肠杆菌菌株DH5 $\alpha$ (由Tiangen公司生产), 限制性内切酶(由Fermentas公司生产), T4连接酶(由Fermentas公司生产), 质粒DNA小、大量抽提试剂盒(由康为世纪公司生产)。②大鼠肺组织CX3CL1/CX3CR1共表达、CX3CL1/NF- $\kappa$ B共表达: 转盘式共聚焦显微镜(由OLYMPUS公司生产)。

Fractalkine antibody(CX3CL1)(由Snataacruz公司生产), Anti-NF- $\kappa$ B p65 antibody(由Abcam公司生产), Anti-CX3CR1 antibody(由Abcam公司生产), Anti-Rabbit IgG secondary antibody(由Life technologies公司生产), Anti-Goat IgG secondary antibody(由Life technologies公司生产), DAPI(由sigma公司分装)。

## 1.3 实验方法

**1.3.1 设计合成CX3CL1-shRNA和过表达载体, 分别进行腺病毒包装, 留取备用。**

**1.3.2 CX3CL1过表达载体的构建和shRNA的制备** CX3CL1过表达腺病毒(adenovirus, AD)构建流程: 重组腺病毒载体质粒用EcoRI和BamHI双酶切pHBAd-MCMV-GFP载体, 载体酶切完成后胶回收, 获得CX3CL1片段, 转化后的CX3CL1平板挑菌, 37°C 250 r/min摇菌14 h, 菌液进行PCR鉴定, 将阳性克隆菌液送上海桑尼生物技术有限公司测序, 获得pHBAd-MCMV-GFP-CX3CL1重组载体, 标记为AD-CX3CL1, 同时用质粒pHBAd-MCMV-GFP做空白对照, 标记为AD-GFP, 再大量制备重组质粒, 重组腺病毒载体的包装, 收毒及扩增, 病毒纯化, 感染性滴度检测。CX3CL1 shRNA腺病毒构建流程, 采用pHBAd-U6-GFP干扰载体, 设计干扰序列, 构建CX3CL1 shRNA, 并进行筛选和鉴定。

**1.3.3 分组及建模** 将60只雄性成年SD大鼠按随机数字表分为六组, 分别为: 正常组(N组), 假手术组(SHAM组), 模型组(M组), 模型+姜黄素组(M+姜黄素组), 模型+姜黄素+shRNA组(M+姜黄素+SH组), 模型+姜黄素+CX3CL1过表达载体组(M+姜黄素+CX3组), 每组10只。采用自体血栓复制法建立肺栓塞动物模型<sup>[3,4]</sup>。M+姜黄素组、M+姜黄素+SH组和M+姜黄素+CX3CL1组在手术前1天和手术开始40 min前分别灌胃给药姜黄素一次, 给药剂量为100 mg/kg。M+姜黄素+SH组和M+姜黄素+CX3组在模型复制前3天尾静脉分别注射CX3CL1 shRNA腺病毒、CX3CL1过表达腺病毒(注射量10<sup>9</sup>pfu/只); SHAM组和M组每天灌胃等量0.9%氯

化钠溶液 2 ml, 每天 1 次; N 组不接受任何干预。实验期间, 均自由饮水和进食。

1.4 检测指标 各组大鼠分别在栓塞后 6 h, 再次麻醉大鼠, 分取肺组织及血液样本。肺组织制作切片, 切片厚度 4  $\mu\text{m}$ , 放入 65  $^{\circ}\text{C}$  恒温箱中 6 ~ 12 h, 装盒, 常温保存, 苏木精-伊红染色。采用 ELISA 法检测血清  $\text{TXA}_2$ 。采用激光共聚焦检测肺组织 CX3CL1 / CX3CR1 共表达, CX3CL1 / NF- $\kappa\text{B}$  共表达。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理和分析, 实验结果以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 各组间均数比较采用单因素方差分析。设  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肺组织损伤程度病理图见封二图 1

由封二图 1 可见, N 组肺组织结构清晰, 肺泡结构正常, 肺间质未见明显炎细胞浸润, 肺血管无血栓。SHAM 组同 N 组, 肺间质有较少炎细胞浸润。M 组肺动脉见混合血栓及凝血血栓, 血管内皮脱落明显; 肺泡间隔增厚肿胀, 肺内出血, 支气管和血管周围及肺间质大量炎细胞浸润。M+姜黄素组、M+姜黄素+SH 组肺动脉部分栓塞溶解、血管再通; 血管内皮细胞增生, 炎症较轻; 血栓形成数量减少, 部分切片无明显血栓栓塞形成; 溶栓效果佳。M+姜黄素+CX3 组血栓较少, 溶栓效果好, 炎症较轻并伴随轻度肺出血。

### 2.2 各组大鼠血清 $\text{TXA}_2$ 含量见表 1

表 1 各组大鼠血清  $\text{TXA}_2$  含量的比较 / pg/ml

组别	n	$\text{TXA}_2$
N 组	10	21.43 $\pm$ 7.14
SHAM 组	10	18.98 $\pm$ 5.80
M 组	10	35.04 $\pm$ 9.00*
M+姜黄素组	10	20.07 $\pm$ 4.77#
M+姜黄素+SH 组	10	18.32 $\pm$ 3.29#
M+姜黄素+CX3 组	10	20.55 $\pm$ 4.55#

注: \* 与 SHAM 组相比,  $P < 0.05$ ; # 与 M 组比较,  $P < 0.05$ 。

由表 1 可见, 与 SHAM 组比, M 组大鼠血清  $\text{TXA}_2$  含量明显升高 ( $t = -3.35$ ,  $P < 0.05$ ); 与 M 组相比, M+姜黄素组、M+姜黄素+SH 组和 M+姜黄素+CX3 组大鼠血清  $\text{TXA}_2$  含量均明显降低 ( $t$  分别 = 3.08、3.21、3.37,  $P$  均  $< 0.05$ )。

2.3 各组大鼠肺组织 CX3CL1 / CX3CR1 共表达、CX3CL1 / NF- $\kappa\text{B}$  共表达见封二图 2 和封三图 3

由封二图 2 可见, 免疫荧光阳性显色得知: CX3CL1 (红光) 和 CX3CR1 (绿光) 主要表达定位在胞质和胞膜上。按定性比较, N 组、M+姜黄素组、M+姜黄素+SH 组的 CX3CL1 / CX3CR1 的荧光强度表达弱于 M 组, M+姜黄素+CX3 组的 CX3CL1 / CX3CR1 的荧光强度与 M 组无明显差异。

由封三图 3 可见, CX3CL1 (红光) 主要表达定位在胞质和胞膜上, NF- $\kappa\text{B}$  (绿光) 主要表达定位在胞质中, 偶有在胞核中表达。按定性比较, N 组、SHAM 组、M+姜黄素组的 CX3CL1 / NF- $\kappa\text{B}$  的荧光强度表达弱于 M 组, M+姜黄素+CX3 组、M+姜黄素+SH 组的 CX3CL1 / NF- $\kappa\text{B}$  的荧光强度与 M 组无明显差异。

## 3 讨论

CX3CL1 是体内广泛分布的不规则趋化因子, 具有黏附和趋化活性, 是 CX3C 家族的唯一成员<sup>[5]</sup>。在前期的研究中发现, 肺栓塞大鼠出现广泛炎症反应, 其血清和肺组织的肿瘤坏死因子、白介素-1 $\beta$ 、白介素-8、NF- $\kappa\text{B}$ 、CX3CL1 及 CX3CR1 的表达均显著增高<sup>[3,4]</sup>。CX3CR1 是其特异性受体, 在 T 淋巴细胞、单核细胞及血小板中均有表达<sup>[6]</sup>。血管内皮细胞受到肿瘤坏死因子、白介素-1、INF- $\gamma$  等刺激后, 经 NF- $\kappa\text{B}$  介导的通路促使分泌表达 CX3CL1, 引起白细胞等炎症细胞聚集<sup>[7]</sup>, 又加剧内皮细胞损伤。NF- $\kappa\text{B}$  在早期炎症启动、调节细胞因子 (肿瘤坏死因子) 等的表达起了关键作用<sup>[8]</sup>。

2014 欧洲心脏病学会<sup>[9]</sup>指出, 肺栓塞是静脉血栓栓塞症的最严重表现, 它包含两个过程: ①血栓的机械性阻塞; ②神经体液因素所引起的肺动脉痉挛收缩也起重要作用, 急性栓塞的短时期内尤为突出, 如血小板脱颗粒释放物  $\text{TXA}_2$  等<sup>[10]</sup>, 收缩肺动脉。 $\text{TXA}_2$  是花生四烯酸的代谢产物之一, 可使血管痉挛, 促进血小板聚集和血栓形成的作用。 $\text{TXA}_2$  生物半衰期仅有 30 s, 迅速转化为无活性的  $\text{TXB}_2$ , 因此,  $\text{TXA}_2$  常以自分泌或旁分泌的形式发挥生物学效应<sup>[11]</sup>。多项研究表明,  $\text{TXA}_2$  在肺栓塞病理过程中发挥重要作用,  $\text{TXA}_2$  可引起肺血管痉挛和低氧血症, 增加血管阻力, 从而加重右室功能不全<sup>[12]</sup>。在本次实验中, 与模型组相比, 姜黄素干预的三组, 其  $\text{TXA}_2$  均明显下降 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 说明姜黄素能明显降低肺栓塞后的  $\text{TXA}_2$  分泌, 从而治疗肺栓塞, 但 M+姜黄素组、M+姜黄素+SH 组和 M+姜黄素+CX3 组, 这三组之间  $\text{TXA}_2$  却无差异, 可能是因为姜黄素能强力抑制  $\text{TXA}_2$ , 或者姜黄素不通过干预 CX3CL1 而影响  $\text{TXA}_2$ 。

为了直接观察肺栓塞部位 CX3CL1 改变与 CX3CR1 表达的联系,以及 CX3CL1/CX3CR1 信号通路改变是否与 NF- $\kappa$ B 炎症通路相关,本次研究采用激光共聚焦双标共表达方法观察肺栓塞部位的改变。M+姜黄素组、M+姜黄素+SH 组的免疫荧光双标检测 CX3CL1/CX3CR1 的表达最弱,说明姜黄素能直接抑制 CX3CL1/CX3CR1 表达,和既往王灵聪等<sup>[9]</sup>研究相符合。M+姜黄素组的 CX3CL1/NF- $\kappa$ B 的共表达比 M 组有减弱,和张微等<sup>[13]</sup>研究相符,提示姜黄素对 NF- $\kappa$ B 有一定的干预效果。

肺栓塞的治疗有抗凝及溶栓等,但存在出血副作用,故有必要对高危人群运用祖国传统医学进行预防。姜黄是姜黄属的多年生草本植物,根茎可行气活血,通经止痛,其提取物姜黄素具有抗炎、抗凝、抗氧化、抗癌等作用。研究发现姜黄素能通过抗炎机制而对细菌诱导产生急性肺损伤的大鼠发挥疗效<sup>[14]</sup>,能抑制大鼠分叶状中性粒细胞和白三烯的形成<sup>[15]</sup>,能减少胰腺炎组织中中性粒细胞的浸润<sup>[16]</sup>。Olszanecki 等<sup>[17]</sup>发现姜黄素能抑制急性肺损伤小鼠中性粒细胞髓过氧化物酶的活性,降低炎症反应,保护肺组织。研究人员已经证实姜黄素能通过抑制 I $\kappa$ B 的降解而阻断细胞因子诱导的 NF- $\kappa$ B 的激活及炎症因子的表达,发挥抗炎作用,一定程度上抑制哮喘大鼠的气道炎症,减轻气道高反应<sup>[18]</sup>,并在炎症性肠病大鼠中抑制 NF- $\kappa$ B 而调控致炎因子白介素-1 $\beta$  和白介素-10 mRNA 的表达<sup>[19]</sup>。这些均与前期研究<sup>[3,4,13,20]</sup>发现姜黄素能减轻肺栓塞炎症反应相符合。

综上所述,姜黄素能下调大鼠急性肺栓塞后的 TXA<sub>2</sub>、CX3CR1 及 NF- $\kappa$ B 水平。本次研究的缺陷在于未采用肺血管 CT 增强造影来评估姜黄素对肺栓塞的治疗效果,期待更深入的研究。

#### 参考文献

- 1 Kroger K, Moerchel C, Moysidis T, et al. Incidence rate of pulmonary embolism in Germany: data from the federal statistical office[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 29(3):349-353.
- 2 Yang Y, Liang L, Zhai Z, et al. (2011) Pulmonary embolism incidence and fatality trends in Chinese hospitals from 1997 to 2008: a multicenter registration study[J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(11):e26861.
- 3 王灵聪,张微,夏国莲,等.姜黄素对急性肺栓塞大鼠的炎症因子影响[J]. *中医杂志*, 2013, 54(6):504-506.
- 4 王灵聪,张微.阿司匹林对急性肺栓塞大鼠 NF- $\kappa$ B 的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23(4):402-405.
- 5 Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif[J]. *Nature*, 1997, 385(6617):640-644.
- 6 Schulz C, Schafer A, Stolla M, et al. Chemokine fractalkine mediates leukocyte recruitment to inflammatory endothelial cells in flowing whole blood: a critical role for P-selectin expressed on activated platelets[J]. *Circulation*, 2007, 116(7):764-773.
- 7 Collins T, Read MA, Neish AS, et al. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF- $\kappa$ B and cytokine-inducible enhancers[J]. *Faseb J*, 1995, 9(10):899-909.
- 8 Jimenez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta analysis[J]. *Chest*, 2009, 136(4):974-982.
- 9 Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015, 68(1):64.
- 10 Schmeck J, Koch T, Patt B, et al. The role of endothelin-1 as a mediator of the pressure response after air embolism in blood perfused lungs[J]. *Intensive Care Med*, 1998, 24(6):605-611.
- 11 Nakahata N. Thromboxane A<sub>2</sub>: physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology[J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 118(1):18-35.
- 12 Ghuysen A, Lambermont B, Dogne JM, et al. Effect of BM-573 [N-terbutyl-N'-[2-(4'-methylphenylamino)-5-nitro-benzenesulfonyl]urea], a dual thromboxane synthase inhibitor and thromboxane receptor antagonist, in a porcine model of acute pulmonary embolism [J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2004, 310(3):964-972.
- 13 张微,赖志珍,王灵聪.姜黄素对急性肺栓塞大鼠核转录因子 kappaB 的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(9):2216-2218.
- 14 Xu F, Diao R, Liu J, et al. Curcumin attenuates staphylococcus aureus-induced acute lung injury[J]. *Clin Respir J*, 2015, 9(1):87-97.
- 15 Araujo CC, Leon LL. Biological activities of Curcuma longa L[J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2001, 96(5):723-728.
- 16 Gukovsky I, Reyes CN, Vaquero EC. Curcumin ameliorates ethanol and nonethanol experimental pancreatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 284(1):G85-95.

(下转第504页)

- 8 刘芳腾,欧阳喜,张官平,等.循环miRNA在结直肠癌诊断中的应用价值[J].实用医学杂志,2016,32(13):2241-2243.
- 9 李燕,吴密璐,骆玉霜,等.紧密连接蛋白1和血管内皮生长因子C蛋白与大肠癌的关系研究[J].重庆医学,2016,45(7):909-911.
- 10 吕国庆,叶德敬,刘超英,等.循环肿瘤细胞检测对直肠癌同步放化疗的临床意义[J].中国肿瘤临床与康复,2017,23(3):284-287.
- 11 张东,魏寿江.趋化因子CXCL12及其受体CXCR4与结直肠癌肝转移的相关性研究进展[J].保健医学研究与实践,2016,13(2):87-92.
- 12 乔媛媛,史成和,张达矜.实体肿瘤循环肿瘤细胞的研究进展[J].实用医学杂志,2017,33(1):33-35.
- 13 刘彦魁,王晓莉,金琳芳,等.外周血循环肿瘤细胞在评估结直肠癌患者KRAS基因突变中的价值[J].国际肿瘤学杂志,2015,42(9):653.
- 14 施少军,薛峰,Shi SJ,等.消化系统肿瘤外周血循环肿瘤细胞的研究进展[J].胃肠病学,2016,21(2):107-110.
- 15 孙文洁,章真.结直肠癌患者外周血循环肿瘤细胞的检测及临床研究进展[J].中国癌症杂志,2015,25(11):854-860.
- 16 肖建国,康红军,刘辉,等.直肠癌术后并发急性坏死性筋膜炎及脓毒性休克诊治体会[J].临床误诊误治,2017,30(2):62-65.
- 17 Carluccio S, Delbue S, Signorini L, et al. Generation of tumor-specific cytotoxic T-lymphocytes from the peripheral blood of colorectal cancer patients for adoptive T-cell transfer[J]. J Cellul Physiol, 2015, 230(7):1457-1465.
- 18 任丽丽,耿建.老年结肠癌病人循环与肿瘤组织中Galectin-3水平及临床意义[J].实用老年医学,2017,31(2):153-156.
- 19 陈庆民,汤庆超,陈瑛罡,等.循环肿瘤细胞检测在结直肠癌中的应用及展望[J].中华胃肠外科杂志,2016,19(6):717-720.
- 20 Gogenur M, Hillig T, Gogenur I. Cytotrack analysis reveals low presence of circulating tumor cells in the perioperative period in patients with non-metastatic colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2017, 37(6):3099.

(收稿日期 2017-10-10)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第492页)

- 17 Olszanecki R, Gebska A, Korbut R. The role of haemoxigenase-1 in the decrease of endothelial intercellular adhesion molecule 1 expression by curcumin[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2007, 101(6):411-415.
- 18 Oh SW, Cha JY, Jung JE, et al. Curcumin attenuates allergic airway inflammation and hyper-responsiveness in mice through NF- $\kappa$ B inhibition[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 136(3):414-421.
- 19 简燕婷,王继德,麦国丰.姜黄素对模型大鼠肠粘膜炎症因子的调控[J].第一军医大学学报,2004,24(12):1353-1358.
- 20 王灵聪,张微,吴建浓,等.姜黄素对急性肺栓塞大鼠ERK、PI3K、Akt的影响[J].中医杂志,2013,54(18):1592-1595.

(收稿日期 2018-04-03)

(本文编辑 蔡华波)