

姜黄素对小鼠肠纤维化的保护作用及机制研究

占海兵, 蒋小涵, 李锐,

滕晶晶, 夏新, 杨同金, 王岩, 吴婷*

安徽省疾病预防控制中心 毒理实验室, 合肥 230601

摘要: 探讨姜黄素对葡聚糖硫酸钠 (dextran sulphate sodium, DSS) 诱导的小鼠肠纤维化的保护作用及机制研究。50 只 C57BL/6 小鼠随机分为正常对照组、模型组、低剂量干预组、中剂量干预组和高剂量干预组。正常对照组给予正常饮水, 其余小鼠每间隔 1 周交替喂饲 2.5% 的 DSS 水溶液和正常饮水, 持续 6 周, 构建肠纤维化模型。造模过程中, 干预组小鼠分别以 50、100 和 200 mg/(kg BW·d) 的姜黄素灌胃, 对照组和模型组以等体积的 0.5% 的羧甲基纤维素溶液灌胃。试验期间每周记录小鼠体重和疾病活动指数 (disease activity index, DAI), 并在最后一次姜黄素处理后处死小鼠, 测量结直肠长度和脾重量。检测结肠组织胶原沉积、铁死亡和核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路相关指标, Masson 染色观察结肠组织病理学改变。结果显示: 与对照组相比, 模型组小鼠体重、结直肠长度、谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase 4, GPX4)、溶质载体家族 7 成员 11 蛋白 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)、Nrf2 和 HO-1 等指标显著降低 ($P < 0.05$), 而 DAI、脾重量、 α -I 型胶原 (collagen type I alpha 1, COL1A1)、羟脯氨酸 (hydroxyproline, Hyp)、脂质过氧化物 (lipid peroxide, LPO)、亚铁离子 (Fe^{2+}) 和铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 等指标显著升高 ($P < 0.05$)。Masson 染色显示模型组结肠组织中出现大量的胶原纤维。与模型组相比, 姜黄素处理明显抑制小鼠中 DSS 诱导的各项指标变化 ($P < 0.05$), 减轻肠纤维化程度, 且呈剂量效应关系。以上结果说明姜黄素可以通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路抑制 DSS 诱导的铁死亡, 并进一步发挥对肠纤维化的保护作用。

关键词: 姜黄素; 肠纤维化; 铁死亡; Nrf2/HO-1 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

Protective effects and mechanism of curcumin on intestinal fibrosis in mice

ZHAN Hai-bing, JIANG Xiao-han, LI Rui,

TENG Jing-jing, XIA Xin, YANG Tong-jin, WANG Yan, WU Ting*

Toxicology Laboratory, Anhui Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hefei 230601, China

Abstract: The aim of this study was to investigate the protective effects and mechanism of curcumin on dextran sulfate sodium (DSS)-induced intestinal fibrosis in mice. Fifty C57BL/6 mice were randomly divided into normal control group, model group, curcumin in low dose group, curcumin in middle dose group, and curcumin in high dose group. The normal control group was fed with normal drinking water. The remaining mice were alternately fed with 2.5% DSS aqueous solution and normal drinking water every week for 6 weeks to establish intestinal fibrosis model. During the modeling process, mice in the curcumin treatment group were orally administered curcumin at doses of 50, 100, and 200 mg/(kg BW·d) , respectively. Mice in the control group and model group were orally administered with an equal volume of 0.5% carboxymethyl cellulose solution. During the experiment, the body weight and disease activity index (DAI) of mice were recorded every week, and the mice were sacrificed after the last curcumin treatment. Colorectal length and spleen weight were measured. The biological indicator of collagen deposition, ferroptosis, and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase-1 (HO-1) pathway in colon tissue were detected. Masson staining was performed to observe pathological changes of colon tissue. The results showed: compared with the control group, the body weight, colorectal length, glutathione (GSH) , glutathione peroxidase 4 (GPX4) , solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) , Nrf2, and HO-1 of mice in the model group were significantly decreased ($P < 0.05$) . DAI, spleen weight, collagen type I alpha 1 (COL1A1), hydroxyproline (Hyp) , lipid peroxide (LPO), ferrous ion (Fe^{2+}) , and ferritin heavy chain 1 (FTH1) of mice in the model group were significantly increased ($P < 0.05$) . Masson staining showed that a large number of collagen fibers appeared in the colon tissue of mice in model group. Compared with the model group, curcumin treatment significantly inhibited DSS-induced changes of various indicators ($P < 0.05$) , and alleviated the degree of intestinal fibrosis in a dose-dependent manner. These results suggested that curcumin inhibited DSS-induced ferroptosis by regulating the Nrf2/HO-1 signaling pathway and further played a protective role on intestinal fibrosis.

Key words: curcumin; intestinal fibrosis; ferroptosis; Nrf2/HO-1 signaling pathway.

肠纤维化是溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的常见并发症, 其典型的病理改变是肠道组织硬化和管腔狭窄, 严重时甚至导致肠梗阻发生^[1]。肠纤维化通常是由于 UC 迁延不愈, 持续数月甚至数年的炎症导致结肠组织反复损伤并反复修复, 最终导致胶原过量沉积和纤维结缔组织异常增生, 从而导致肠纤维化^[2]。葡聚糖硫酸钠 (dextran sulphate sodium, DSS) 是最常见的诱导 UC 的药物, 大量的研究表明持续反复地摄入 DSS 会导致小鼠肠纤维化^[3]。

姜黄素 (curcumin) 是一种从姜黄中提取的天然多酚类化合物, 具有广泛的生物活性和药理作用。最新的研究发现姜黄素能够调节肠道炎症和免疫反应, 改善肠道微生态平衡, 从而发挥对肠道的保护作用^[4]。姜黄素还是一种天然的抗氧化剂, 有研究表明姜黄素可以有效预防 UC 的氧化应激和肠道炎症异常^[5, 6], 其机制可能涉及到对核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路和铁死亡的调控。姜黄素是 Nrf2 的激动剂, Nrf2 的活化可以上调抗氧化基因 HO-1 的表达, 减少细胞内游离亚铁离子 (Fe^{2+}), 提高细胞内抗氧化酶活性, 降低脂质过氧化水平, 从而抑制铁死亡的发生^[7]。铁死亡是依赖于细胞内铁的累积而引起毒性脂质过氧化物升高的细胞死亡形式。近年来, 越来越多的研究表明铁死亡与 UC 之间存在密切联系^[8]。比如, 在 UC 患者的结肠组织样本中, 铁离子 (Fe^{3+}) 和亚铁离子 (Fe^{2+}) 水平均显著升高, 而铁过载会导致肠上皮细胞发生铁死亡^[9]。在 DSS 诱导的 UC 小鼠的肠道黏膜中, 谷胱甘肽过氧化物酶 (phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase 4, GPX4) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水平显著降低, 脂质氧化物无法通过 GPX4 催化的谷胱甘肽还原酶反应代谢, 导致脂质过氧化反应增加, 进而引发铁死亡^[10]。进一步的研究发现, 使用 Ferrostatin-1 抑制铁死亡能有效减轻 DSS 诱导的 UC^[11]。然而, 姜黄素是否能通过活化 Nrf2/HO-1 通路抑制铁死亡, 并进一步产生对肠纤维化的保护作用, 尚未有文献报道。本研究旨在通过构建 DSS 诱导的小鼠肠纤维化模型, 探讨姜黄素对肠纤维化的保护作用及其潜在机制, 为预防和治疗肠纤维化提供新的方案。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

50 只 SPF 级健康雄性 C57BL/6 小鼠, 5 周龄, 由杭州子源实验动物科技有限公司提供, 动物生产许可证号为 SCXK(浙)2019-0004, 动物质量合格证号为 20230816Abzz0105000133。实验动物饲养于安徽省疾病预防控制中心 SPF 屏障环境内, 温度 20 ± 2 °C, 相对湿度 40%~60%, 12 h/12 h 昼夜循环光照, 自由饮水和摄食。本实验通过安徽省疾病预防控制中心实验动物福利伦理委员会审查 (2022003)。

1.1.2 试剂和仪器

SpectraMax M2e 多功能酶标仪（美国 Molecular Devices 公司）；JXFSTPRP-CLN 冷冻研磨仪（上海净信实业发展有限公司）；EPS-600 蛋白电泳和转膜设备（上海天能生命科学有限公司）；5200Multi 凝胶成像分析系统（上海天能生命科学有限公司）。

DSS（批号：P2205916，上海泰坦科技股份有限公司）；姜黄素（批号：2309001，北京索莱宝科技有限公司）；羧甲基纤维素溶液（批号：BB10264913，北京博奥森生物技术有限公司）；GSH（批号：20231115）、羟脯氨酸（hydroxyproline, Hyp）（批号：20231109）、脂质过氧化物（lipid peroxide, LPO）（批号：20231113）、组织 Fe²⁺（批号：20231106）等检测试剂盒均购自南京建成生物科技有限公司；Western blot 使用一抗：GPX4（批号：F1115A）、溶质载体家族 7 成员 11 蛋白（solute carrier family 7 member 11, SLC7A11）（批号：JB24AA0010）、Nrf2（批号：5500023986）、HO-1（批号：N30JA7P）、 α 1-I 型胶原（collagen type I alpha 1, COL1A1）（批号：5500009016）、铁蛋白重链 1（ferritin heavy chain 1, FTH1）（批号：5500034946）均购于无锡傲锐东源生物科技有限公司；甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH）（批号：00136585，美国 Proteintech Group 公司）；二抗：Goat Anti-Rabbit IgG（H+L）HRP（批号：2023040401，南京巴傲得生物科技有限公司）。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及处理

50 只小鼠适应性饲养一周后，按体重随机分为正常对照组（control, Con）、模型组（model, Mod）、低剂量干预组（curcumin in low dose, Cur-L）、中剂量干预组（curcumin in middle dose, Cur-M）和高剂量干预组（curcumin in high dose, Cur-H）。构建肠纤维化模型参考既往的相关研究^[12]，具体操作如下述。Con 组小鼠全程给予正常饮水，Mod、Cur-L、Cur-M 和 Cur-H 组小鼠给予浓度为 2.5% 的 DSS 水溶液喂饲一周，随后更换为正常水喂饲一周，每两周 1 个循环，共 3 个循环，持续 6 周。将姜黄素溶解于 0.5% 的羧甲基纤维素溶液，在造模过程中，Cur-L、Cur-M 和 Cur-H 组小鼠每天分别以 50、100 和 200 mg/（kg BW·d）的姜黄素灌胃，姜黄素剂量设计参考本课题组预实验结果和过往相关研究^[13]，Con 组和 Mod 组小鼠每天以等体积的 0.5% 的羧甲基纤维素溶液灌胃。6 周后，处死小鼠并采集相关生物样本。

1.2.2 疾病活动指数监测

根据每周小鼠体重变化、粪便粘稠度、便血情况进行打分^[12]。体重下降率<1%为0分,1%~5%为1分,5%~10%为2分,10%~20%为3分,>20%为4分;大便黏稠度正常为0分,松散但有型为1分,松散为2分,黏液性腹泻为3分,严重腹泻并粘附于肛门为4分;没有便血为0分,微量隐血为1分,少量隐血为2分,大量隐血为3分,大量便血4分。将三项指标进行综合评分,即3项总分除以3可计算出疾病活动指数(disease activity index, DAI)。

1.2.3 组织生化指标检测

将结肠组织称重后,加入9倍重量的预冷生理盐水,使用冷冻研磨仪研磨组织。将制备好的组织匀浆2000 r/min离心10 min,取上清。使用BCA(bicinchoninic acid)法测定提取的上清液的蛋白浓度,按南京建成试剂盒说明书检测组织匀浆中LPO、GSH、Fe²⁺和Hyp的含量。

1.2.4 Western blot 实验

使用RIPA裂解液(含1%的蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂)裂解小鼠结肠组织,将裂解产物在4℃条件下12000 r/min离心10 min,取上清液。使用BCA法测定上清液的蛋白浓度,将SDS-PAGE蛋白上样缓冲液、PBS和上清液按比例混合,使蛋白浓度为2 μg/μL,将蛋白样品置于沸水中变性10 min,分装保存。使用SDS-PAGE蛋白凝胶电泳实验和电转印技术将目标蛋白质转移至PVDF膜上。PVDF膜在5%脱脂奶粉封闭4 h后,先在一抗中孵育过夜,经TBST缓冲液漂洗后,在二抗中孵育1 h。使用ECL试剂对PVDF膜显影曝光,用凝胶成像分析系统采集图像,以GAPDH为内参蛋白,使用Image J进行半定量分析。

1.2.5 Masson 染色

取乙状结肠组织,用剪刀纵向剖开结肠肠道,PBS冲洗肠道内容物后,将结肠制成瑞士卷肠,置于4%多聚甲醛中固定,一周后,将组织洗涤脱水,用石蜡包埋后切成5 μm切片。本研究中我们参考标准的实验方法制作Masson三原染色病理切片^[14],光学显微镜下观察病理学变化并拍照。

1.2.6 统计学分析

使用IBM SPSS 22.0软件进行统计学分析,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数比较使用单因素方差分析,组间差异两两比较使用最小显著差异法。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 姜黄素对小鼠体重、DAI、结直肠长度和脾重量的影响

如图 1 所示，与 Con 组相比，Mod、Cur-L、Cur-M 和 Cur-H 组小鼠体重和结直肠长度显著下降，疾病活动指数和脾重量显著升高 ($P < 0.05$)；与 Mod 组相比，Cur-L、Cur-M 和 Cur-H 组小鼠体重显著升高，DAI 和脾重量显著降低，Cur-H 组结直肠长度显著升高 ($P < 0.05$)，且呈现剂量效应关系，提示姜黄素会抑制 DSS 毒性，改善肠道损伤症状。

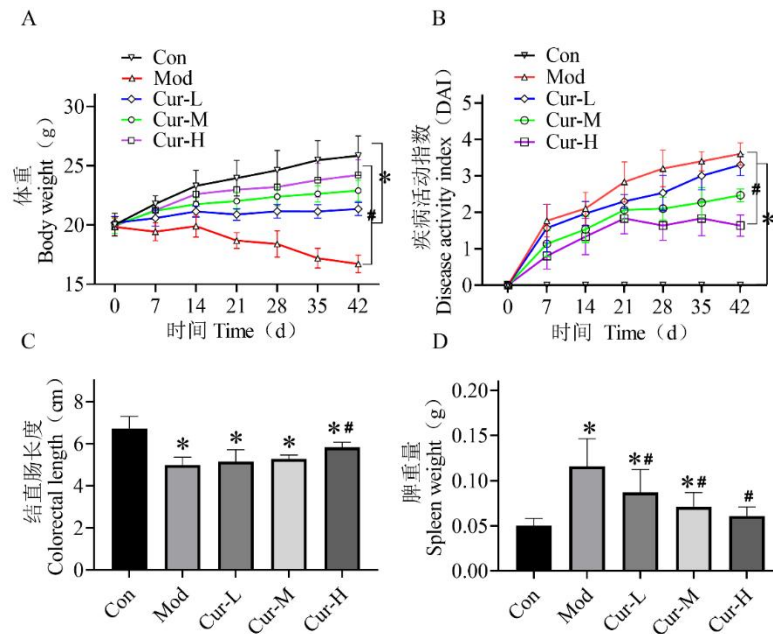


图 1 姜黄素对小鼠体重、DAI、结直肠长度和脾重量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 1 Effects of curcumin on body weight, DAI, colorectal length and spleen weight of mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

注：与 Con 组比较，* $P < 0.05$ ；与 Mod 组比较，# $P < 0.05$ ，下同。Note: compared with Con, * $P < 0.05$;

Compared with Mod, # $P < 0.05$, the same below.

2.2 姜黄素对小鼠结肠组织 COL1A1 和 Hyp 的影响

如图 2 所示，与 Con 组相比，Mod、Cur-L 和 Cur-M 组结肠组织中 COL1A1 蛋白的相对表达水平和 Hyp 含量显著升高 ($P < 0.05$)；与 Mod 组相比，Cur-M 组和 Cur-H 组结肠组织中 COL1A1 蛋白的相对表达水平和 Hyp 含量显著降低 ($P < 0.05$)，提示姜黄素能够抑制 DSS 引起的胶原沉积。

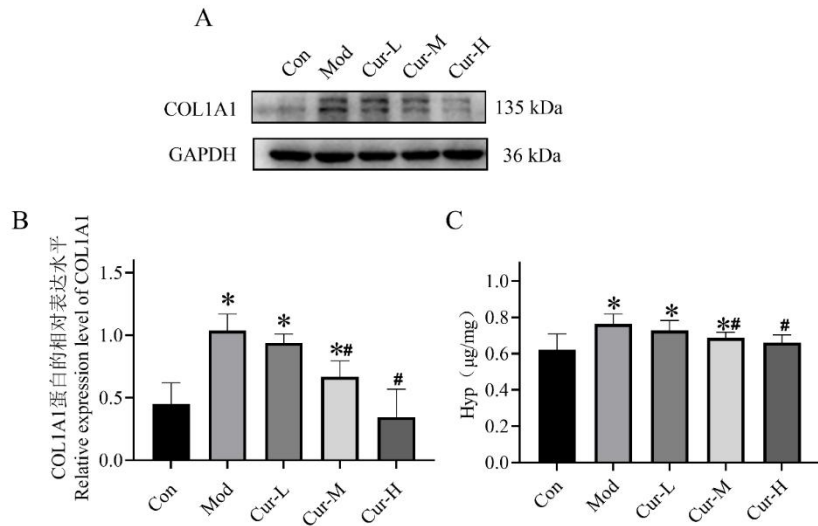


图2 姜黄素对小鼠结肠组织 COL1A1 和 Hyp 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 2 Effect of curcumin on COL1A1 and Hyp in colon tissue of mice ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

2.3 姜黄素对小鼠组织病理学的影响

如图 3 所示，与 Con 组相比，Mod 组小鼠结肠组织中胶原纤维显著增多（箭头所示），肠壁厚度增加；与 Mod 组相比，Cur-M 组和 Cur-H 组结肠组织中胶原纤维不同程度降低（箭头所示），肠壁厚度减少，说明使用姜黄素干预能够减轻 DSS 诱导的肠纤维化。

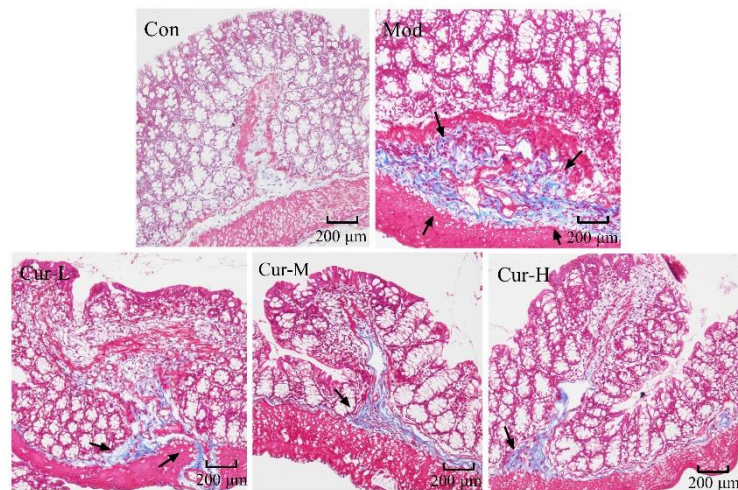


图3 姜黄素对小鼠肠纤维化的影响

Fig. 3 Effect of curcumin on intestinal fibrosis in mice

注：胶原纤维在 Masson 染色中呈现为蓝色（如黑色箭头所示）。Note: Collagen fibers was presented by blue staining in Masson staining (as indicated by the black arrows).

2.4 姜黄素对小鼠结肠组织 Nrf2/HO-1 信号通路的影响

如图 4 所示, 与 Con 组相比, Mod 组和 Cur-L 组结肠组织中 Nrf2 和 HO-1 的蛋白表达水平显著下降 ($P < 0.05$); 与 Mod 组相比, Cur-M 组和 Cur-H 组结肠组织中 Nrf2 和 HO-1 的蛋白表达水平升高 ($P < 0.05$), 提示姜黄素能够激活 DSS 抑制的 Nrf2/HO-1 信号通路。

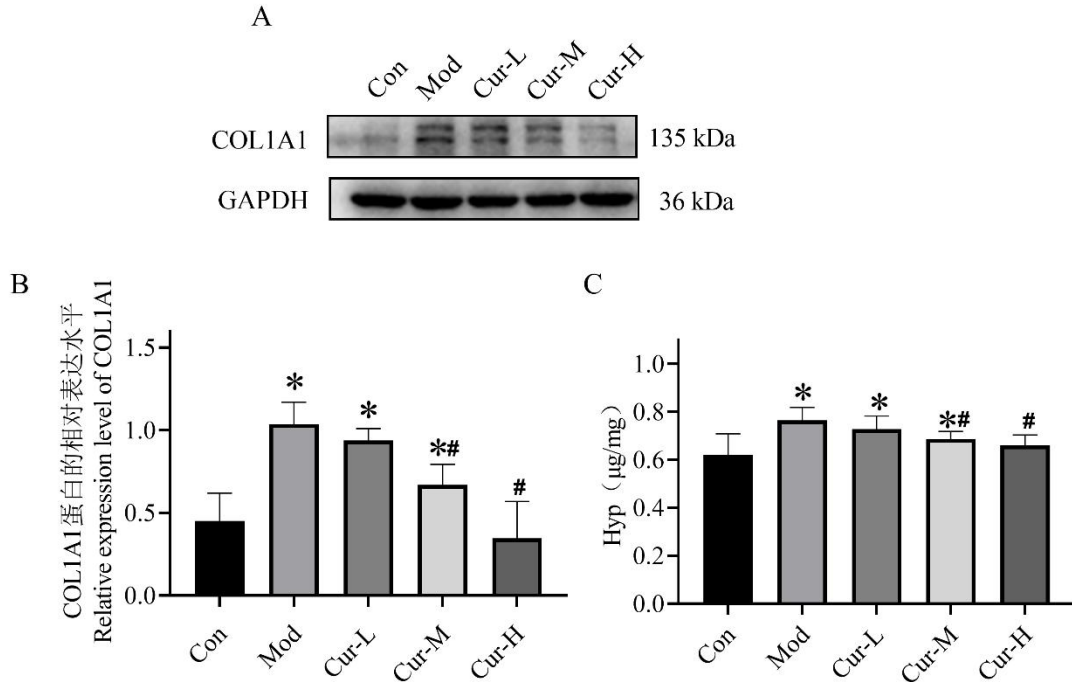


图 4 姜黄素对小鼠结肠组织 Nrf2/HO-1 信号通路的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 4 Effect of curcumin on Nrf2/HO-1 signaling pathway in colon tissue of mice ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

2.5 姜黄素对小鼠结肠组织生化指标的影响

如图 5 所示, 结肠组织匀浆生化指标检测结果显示, 与 Con 组相比, Mod、Cur-L 和 Cur-M 组 LPO 和 Fe^{2+} 水平显著升高, GSH 水平显著下降 ($P < 0.05$); 与 Mod 组相比, Cur-L、Cur-M 和 Cur-H 组的 LPO 和 Fe^{2+} 水平均显著降低, Cur-M 组和 Cur-H 组的 GSH 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且各剂量组各指标变化呈现剂量效应关系, 提示姜黄素能够抑制 DSS 诱导的脂质过氧化、GSH 耗竭和铁过载。

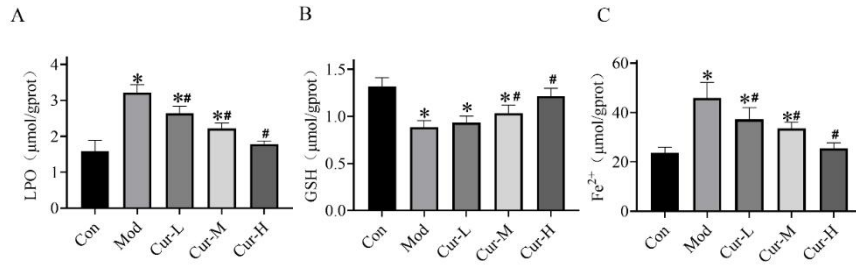


图5 姜黄素对小鼠结肠组织中 LPO、GSH 和 Fe²⁺ 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 5 Effect of curcumin on LPO, GSH and Fe²⁺ in colon tissue of mice ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

2.6 姜黄素对小鼠结肠组织 FTH1、GPX4 和 SLC7A11 的影响

如图 6 所示，与 Con 组相比，Mod 组和 Cur-L 组结肠组织中 FTH1 的相对表达水平显著升高，GPX4 和 SLC7A11 的相对表达水平显著降低 ($P < 0.05$)；与 Mod 组相比，Cur-M 组和 Cur-H 组 FTH1 蛋白表达水平下降，GPX4 和 SLC7A11 的蛋白表达水平升高 ($P < 0.05$)，说明姜黄素能够抑制 DSS 诱导的铁死亡。

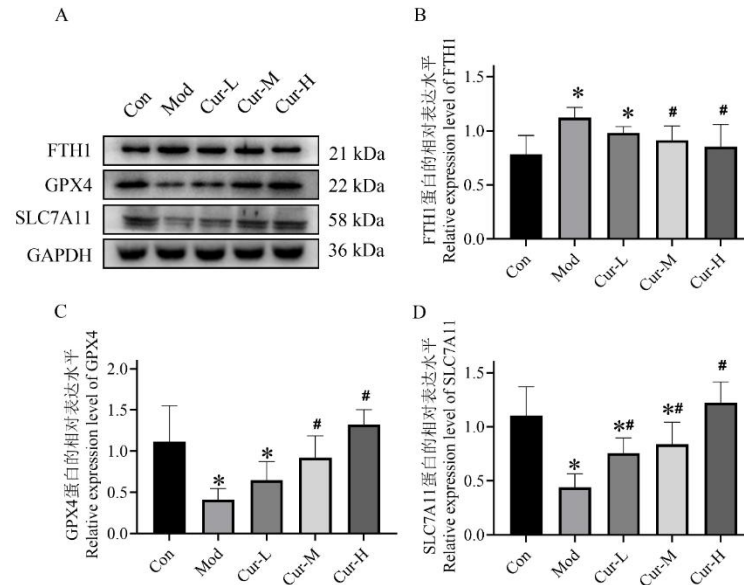


图6 姜黄素对小鼠结肠组织 FTH1、GPX4 和 SLC7A11 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 6 Effect of curcumin on FTH1、GPX4 and SLC7A11 in colon tissue of mice ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

3 讨论与结论

姜黄素是一种天然多酚类化合物，因其独特的生物活性和药理作用，受到广泛的关注。研究发现姜黄素对肠纤维化具有明显的保护作用，其功效可能涉及对上皮间充质转换 (EMT) 的调控^[15]。而在本研究中，我们试图从姜黄素抗氧化活性的方面入手，尝试探讨新的机制。

作为一种强效抗氧化剂，姜黄素能够清除肠道内的自由基，减少氧化应激对肠道黏膜的损伤，维护肠道组织的完整性^[16]。在 DSS 诱导的 UC 小鼠模型中，姜黄素能够减轻 DSS 所导致的肠道损伤和炎症反应^[4, 17, 18]。在本研究中，使用姜黄素干预能有效抑制 DSS 所诱导的小鼠体重下降、结直肠变短、DAI 和脾重量升高，这说明姜黄素能够有效减轻 DSS 的毒性，改善肠道损伤症状。细胞外基质沉积是组织纤维化病变最主要的特征^[19]。在本研究中，我们发现与 Con 组相比，Mod 组小鼠结肠组织中 COL1A1 表达水平和 Hyp 含量显著升高，Masson 染色结果发现 Mod 组结肠组织中胶原纤维显著增多，肠壁增厚，说明在我们的实验条件下成功构建了肠纤维化模型。而与 Mod 组相比，Cur-M 组和 Cur-H 组 COL1A1 表达水平和 Hyp 含量显著下降，胶原纤维明显减少。以上结果表明，姜黄素能够减轻 DSS 诱导的肠纤维化。

姜黄素是 Nrf2 的激动剂，而 Nrf2 信号通路在维持细胞氧化还原平衡和抵抗氧化应激中发挥着重要作用。有研究发现在 DSS 诱导的肠纤维化小鼠结肠组织中，Nrf2 和 HO-1 蛋白表达水平显著下降，使用 Nrf2 抑制剂 ML385 能够加剧肠纤维化严重程度^[20]，而使用 Nrf2 激动剂 tBHQ 能够抑制氧化应激水平和肠纤维化发展^[21]。在本研究中，DSS 诱导肠纤维化的同时会导致 Nrf2/HO-1 信号通路失活，而使用姜黄素进行干预可以使 Nrf2/HO-1 信号通路再度活化，结合前文提到的姜黄素对肠纤维化的保护效应，这些结果表明 Nrf2/HO-1 信号通路可能在其中发挥了重要作用。

在 UC 的研究中，上调 Nrf2 表达被证实可以通过抑制铁死亡来延缓疾病的进展^[11]。这可能是因为 Nrf2 在转录水平上调了许多与铁的储存和运输有关的重要基因，从而减少了铁的积累和脂质过氧化物的发生^[22]。越来越多的研究发现铁死亡参与了纤维化疾病的致病机制。例如，在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠的肺组织中，Fe²⁺和 LPO 明显升高，使用铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 则可以减轻肺纤维化^[23]。在本研究中，我们发现与 Con 组相比，Mod 组小鼠结肠组织中出现明显的铁过载，GSH 耗竭和 LPO 升高的现象，进一步 Western blot 实验发现 FTH1 表达水平升高，SLC7A11 和 GPX4 的活性降低。而与 Mod 组相比，Cur-M 组和 Cur-H 组小鼠结肠组织的这些效应被姜黄素有效抑制，这表明姜黄素能够调控铁死亡过程。

综上所述，本研究发现姜黄素对 UC 所引起的肠纤维化具有显著的保护作用，其机制可能与调控 Nrf2/HO-1 信号通路和铁死亡有关。未来研究可以进一步探讨姜黄素在肠纤维化发

病过程中的预防和临床应用价值，以及与其他药物的联合应用效果。此外，还可以深入研究姜黄素在调控 Nrf2/HO-1 信号通路和铁死亡过程中的具体机制，为开发新型治疗药物提供理论支持。

参考文献

- 1 Wang Y,Huang B,Jin T,et al.Intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease and the prospects of mesenchymal stem cell therapy[J].Front Immunol,2022,13:835005.
- 2 Wang J,Lin S,Brown JM,et al.Novel mechanisms and clinical trial endpoints in intestinal fibrosis[J].Immunol Rev,2021,302:211-227.
- 3 Wang X,Chen H,Li X,et al.Research progress of intestinal fibrosis models in inflammatory bowel disease[J].Chin J Immunol(中国免疫学杂志),2023,39:438-443.
- 4 Guo X,Xu Y,Geng R,et al.Curcumin alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through regulating gut microbiota[J].Mol Nutr Food Res,2022,66:e2100943.
- 5 Hales D,Muntean DM,Neag MA,et al.Curcumin-loaded microspheres are effective in preventing oxidative stress and intestinal inflammatory abnormalities in experimental ulcerative colitis in rats[J].Molecules,2022,27:5680.
- 6 Niu Y,Cao J,Wang Z,et al.The mechanism of curcumin improve renal extracellular matrix deposition by regulating Nrf2 signaling pathway in exercise-induced renal injury of rats[J].Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2019,31:2123-2130.
- 7 Zhou Y,Jia Z,Wang J,et al.Curcumin reverses erastin-induced chondrocyte ferroptosis by upregulating Nrf2[J].Heliyon,2023,9:e20163.
- 8 Huang J,Zhang J,Ma J,et al.Inhibiting ferroptosis: a novel approach for ulcerative colitis therapeutics[J].Oxid Med Cell Longev,2022,2022:9678625.
- 9 Xu M,Tao J,Yang Y,et al.Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis[J].Cell Death Dis,2020,11:86.
- 10 Gao S,Sun C,Kong J.Vitamin D attenuates ulcerative colitis by inhibiting ACSL4-mediated ferroptosis[J].Nutrients,2023,15:4845.
- 11 Chen Y,Zhang P,Chen W,et al.Ferroptosis mediated DSS-induced ulcerative colitis associated with Nrf2/HO-1 signaling pathway[J].Immunol Lett,2020,225:9-15.
- 12 Li J,Dejanovic D,Zangara MT,et al.Mouse models of intestinal fibrosis[J].Methods Mol Biol,2021,385-403.
- 13 Chen Y,Li Y,Yang S,et al.Therapeutic effect and immune mechanism on ulcerative colitis treated by curcumin in mic[J].Chin J Gerontol(中国老年学杂志),2023,43:2468-2472.
- 14 van de Vlekkert D,Machado E,d'Azzo A.Analysis of generalized fibrosis in mouse tissue sections with masson's trichrome staining[J].Bio-Protocol,2020,10:e3629.
- 15 Xu S,Jiang B,Wang H,et al.Curcumin suppresses intestinal fibrosis by inhibition of PPAR γ -mediated epithelial-mesenchymal transition[J].Evid-based Complement Alternat Med,2017,2017:1-12.
- 16 Cao S,Wang C,Yan J,et al.Curcumin ameliorates oxidative stress-induced intestinal barrier injury and mitochondrial damage by promoting Parkin dependent mitophagy through AMPK-TFEB signal pathway[J].Free Radic Biol Med,2020,147:8-22.
- 17 Zheng LX,Guo KE,Huang JQ,et al.Curcumin alleviated dextran sulfate sodium-induced colitis by recovering memory Th/Tfh subset balance[J].World J Gastroenterol,2023,29:5226-5239.

- 18 Kang ZP,Wang MX,Wu TT,et al.Curcumin alleviated dextran sulfate sodium-induced colitis by regulating M1/M2 macrophage polarization and TLRs signaling pathway[J].Evid Based Complement Alternat Med,2021,2021:3334994.
- 19 Qiu B,Wei F,Sun X,et al.Measurement of hydroxyproline in collagen with three different methods[J].Mol Med Report,2014,10:1157-1163.
- 20 Wang R,Wang D,Wang H,et al.Therapeutic targeting of Nrf2 signaling by maggot extracts ameliorates inflammation-associated intestinal fibrosis in chronic DSS-induced colitis[J].Front Immunol,2021,12:670159.
- 21 Guan Y,Tan Y,Liu W,et al.NF-E2-related factor 2 suppresses intestinal fibrosis by inhibiting reactive oxygen species-dependent TGF- β 1/SMADs pathway[J].Dig Dis Sci,2017,63:366-380.
- 22 Jiang X,Stockwell BR,Conrad M.Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J].Nat Rev Mol Cell Biol,2021,22:266-282.
- 23 Pei Z,Qin Y,Fu X,et al.Inhibition of ferroptosis and iron accumulation alleviates pulmonary fibrosis in a bleomycin model[J].Redox Biol,2022,57:102509.

收稿日期: 2024-06-21 接受日期:

基金项目: 安徽省疾病预防控制中心青年基金 (JKQN20230104)

*通信作者 Tel: 86-0551-63674885; E-mail: wuting@ahcdc.com.cn