

本文引用:何超平,陈煜,彭莎,石哲,李亚梅,廖端芳. 乙酰水杨酸姜黄素酯通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路拮抗 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞炎症损伤[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(7): 1070-1075.

## 乙酰水杨酸姜黄素酯通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路拮抗 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞炎症损伤

何超平,陈煜,彭莎,石哲,李亚梅\*,廖端芳\*

(湖南中医药大学药学院湘产大宗药材品质评价湖南省重点实验室,湖南长沙 410208)

**[摘要]** 目的 研究乙酰水杨酸姜黄素酯(curcumin acetylsalicylate, CA)对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 BV2 小胶质细胞炎症的改善作用及机制。方法 应用 Discovery Studio 分子模拟软件将 CA 与核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、胰岛素诱导基因 2(nsulin inducible gene 2, Insig2)、Wnt 信号蛋白(Wnt)、尼曼匹克 C1 型 L1(Niemann-Pick C1 like 1, NPC1-L1)、Toll 样受体 2(Toll-like receptors 2, TLR2)和 Toll 样受体 4(Toll-like receptors 4, TLR4)蛋白进行分子对接,筛选出结合紧密的蛋白。将 BV2 小胶质细胞分为对照组、模型组、CA 干预组。对照组不做处理;模型组加入 10 mg/L 的 LPS 作用 24 h;CA 干预组加入 20、40、60  $\mu$ mol/L 的 CA 作用 2 h 后,加入 10 mg/L LPS 作用 24 h。CCK-8 法检测 CA 对 BV2 小胶质细胞增殖的影响;ELISA 法检测细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ;Griess 法检测细胞分泌 NO 的水平;Western blot 法检测 iNOS、NF- $\kappa$ B p65、p-NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B- $\alpha$ 、p-I $\kappa$ B- $\alpha$ 、TLR4 和 MYD88 蛋白的表达。结果 与对照组比较,在 0-80  $\mu$ mol/L 浓度范围内,CA 干预组细胞存活率无显著性差异( $P>0.05$ )。与对照组比较,模型组细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、NO 水平明显升高( $P<0.05$ );与模型组比较,CA 干预组细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、NO 水平明显下降( $P<0.05$ )。与对照组比较,模型组的 p-NF- $\kappa$ B 水平升高( $P<0.05$ );与模型组比较,CA 干预组降低 p-NF- $\kappa$ B 水平( $P<0.05$ )。与对照组比较,模型组的 TLR4、MYD88 的蛋白表达水平明显升高( $P<0.05$ );与模型组比较,CA 干预组的 TLR4、MYD88 的蛋白表达水平明显降低( $P<0.05$ )。结论 CA 能有效抑制 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞炎症反应,其作用可能与其抑制 NF- $\kappa$ B/TLR4 信号通路有关。

**[关键词]** 乙酰水杨酸姜黄素酯;BV2 小胶质细胞;神经炎症;核因子- $\kappa$ B;Toll 样受体 4

**[中图分类号]**R285.5 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.07.003

### Curcumin acetylsalicylate antagonizes LPS-induced inflammatory injury of BV2 microglia through TLR4/NF- $\kappa$ B pathway

HE Chaoping, CHEN Yu, PENG Sha, SHI Zhe, LI Yamei\*, LIAO Duanfang\*

(School of Pharmaceutical Science, Hunan University of Chinese Medicine, Key Laboratory for Quality Evaluation of Bulk Herbs of Hunan Province, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** **Objective** To research the effect and mechanism of curcumin acetylsalicylate (CA) on lipopolysaccharide (LPS)-induced BV2 microglial inflammation. **Methods** Discovery Studio molecular modeling package was used to docking CA with nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), Toll-like receptor 2 (TLR2) and Toll-like receptor 4 (TLR4) proteins to screen out the tightly bound proteins. BV2 microglia cells were divided into control group, model group and CA administration group. The control group was not treated; the model group was added with 10 mg/L LPS for 24 h; the CA administration group was treated with 10 mg/L CA for 24 h, and then

**[收稿日期]**2022-01-12

**[基金项目]**湖南省科技创新计划项目(2021RC4064);湖南省重点研发计划项目(2022SK2011);湖南省教育厅重点项目(20A379)。

**[第一作者]**何超平,男,硕士研究生,研究方向:中药药理学。

**[通信作者]**\*李亚梅,女,硕士,实验师,E-mail:yameili@hnuocm.edu.cn;廖端芳,男,博士,教授,E-mail:dfliao@hnuocm.edu.cn。

added 20, 40, 60  $\mu\text{mol/L}$  LPS for 24 h. The effect of CA on the proliferation of BV2 cells was detected by CCK-8. ELISA method was used to detect the cellular TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ ; the level of NO secreted by cells was detected by Griess method; the expression levels of iNOS, NF- $\kappa\text{B}$  p65, p-NF- $\kappa\text{B}$  p65, I $\kappa\text{B}$ - $\alpha$ , p-I $\kappa\text{B}$ - $\alpha$ , TLR4 and MYD88 protein were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, in the concentration range of 0-80  $\mu\text{mol/L}$ , the cell viability of the CA administration group had no significant difference ( $P>0.05$ ); compared with the control group, the levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and NO in the model group were significantly increased ( $P<0.05$ ); compared with the model group, the levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and NO in the CA administration group were significantly decreased ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the level of p-NF- $\kappa\text{B}$  in the model group was increased ( $P<0.05$ ); compared with the model group, the level of p-NF- $\kappa\text{B}$  in the CA administration group was reduced ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the protein expression levels of TLR4 and MYD88 in the model group were significantly increased ( $P<0.05$ ); compared with the model group, the protein expression levels of TLR4 and MYD88 in the CA administration group were significantly decreased ( $P<0.05$ ). **Conclusion** CA can effectively inhibit the inflammatory response of BV2 microglial cells induced by LPS, and its effect may be related to its inhibition of NF- $\kappa\text{B}$ /TLR4 signaling pathway.

[**Keywords**] curcumin acetylsalicylate; BV2 microglia; neuroinflammation; nuclear factor- $\kappa\text{B}$ ; Toll-like receptor 4

神经免疫反应对于中枢神经系统(central nervous system, CNS)的发育、清除以及各项正常生理功能的维持都具有十分重要的作用。而小胶质细胞作为一个主要的神经免疫细胞,能够迅速感知脑部免疫微环境的改变并作出响应,对于神经系统免疫环境的稳态维持具有重要作用<sup>[1]</sup>。但另一方面,活化的小胶质细胞可以通过增加炎性细胞因子和介质的释放从而产生并加剧神经炎症,小胶质细胞所介导的神经炎症也与各种中枢神经系统疾病的发病机制有关,例如抑郁症、药物成瘾等,抑郁症的发病机制与炎症相关<sup>[2-3]</sup>,因此,介导神经炎症反应的小胶质细胞已经成为抑郁症等一系列精神疾病的重要治疗靶点<sup>[4]</sup>。

乙酰水杨酸是最普通也是应用最广泛的解热镇痛药,其药理作用包括解热、镇痛、抗炎等,药效迅速且稳定。而姜黄素的抗炎效果已经在很多研究中得以证实,近年来对于姜黄素抑制核因子- $\kappa\text{B}$ (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ )活性的研究也比较深入<sup>[5]</sup>,但其缺点在于机体对姜黄素的吸收少、代谢快,并且生物利用度较低,这些缺点限制了姜黄素的临床应用。而本课题组将乙酰水杨酸基团与姜黄素结合,人工半合成新型药物乙酰水杨酸姜黄素酯(curcumin acetylsalicylate, CA; 专利申请号201210365392.2)<sup>[6]</sup>,在一定程度上克服了姜黄素吸收少的缺点,且本课题组前期研究已证实 CA 可能通过抑制 NF- $\kappa\text{B}$  p65 蛋白水平,调节肝脏脂质代谢及炎症反应从而抑制高脂喂养 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠所致的动脉硬化斑块的形成<sup>[7]</sup>。因此,本研究通过分析 CA 与相关炎性分子对接结果,发现 CA 与 NF- $\kappa\text{B}$  和 Toll 样受体 4(Toll-like receptors 4, TLR4)对接良好,进一步采用体外 LPS 诱

导的 BV2 小胶质细胞炎症模型,探究 CA 抗神经细胞炎症的效果及其潜在机制。

## 1 材料

### 1.1 细胞与药物

小鼠 BV2 小胶质细胞株来源于湖南中医药大学中西医结合学院;CA 由本课题合成并纯化,纯度为 99.99%,溶于 DMSO 中(DMSO 终浓度小于 0.1%)。

### 1.2 试剂与仪器

LPS(货号:L2880-10MG,美国 Sigma 公司); CCK-8(货号:E-CK-A362,美国 Bio-Sharp 公司); NO 检测试剂盒(货号:S0021S,碧云天公司);IL-1 $\beta$  ELISA 检测试剂盒(货号:70-EK201B/3-96)、TNF- $\alpha$  ELISA 检测试剂盒(货号:70-EK282/3-96 均购自)联科生物公司;NF- $\kappa\text{B}$  p65(货号:ab16502)、p-NF- $\kappa\text{B}$  p65(货号:ab86299)、TLR4(货号:ab13556)、MYD88(货号:ab133739)、iNOS(货号:ab178945)均购自英国 Abcam 公司;I $\kappa\text{B}$ - $\alpha$ (货号:L35A5)、p-I $\kappa\text{B}$ - $\alpha$ (货号:14D4)均购自美国 Cell Signaling Technology 公司。

倒置荧光显微镜(型号:IX83,美国 Olympus 公司);酶标仪(型号:ELX800,美国 Bio-tek 公司);细胞培养箱(型号:HERAcell 150i,美国 Thermo Scientific 公司)。

## 2 方法

### 2.1 分子对接方案

本课题组基于前期研究基础,并通过查阅与炎症相关靶标的文献,筛选出 NF- $\kappa\text{B}$ 、TLR4、Toll 样受体 2(Toll-like receptors 2, TLR2)、胰岛素诱导基因

2(nsulin inducible gene 2, Insig2)、尼曼匹克 C1 型 L1(Niemann-Pick C1 like 1, NPC1-L1)、Wnt 信号蛋白(Wnt),对目标蛋白活性位点进行分析(三维结构来源于蛋白质晶体结构数据库、PDB 数据库),后应用 LibDock 模块(来源于 Discovery Studio 3.0)将配体 CA 与受体蛋白分子对接<sup>[8]</sup>。选取与 CA 对接吻合度前 2 名的蛋白分子,并在 BV2 小胶质细胞中进行验证。

## 2.2 细胞培养

BV2 小胶质细胞在 DMEM 完全培养基(含 10% 无菌胎牛血清和 1% 双抗)置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱中培养。细胞融合度达到 80%~90% 时传代,隔日更换培养基。待细胞生长状态良好时,弃去培养基后加入少量胰蛋白酶,细胞变圆脱落后,进行离心收集( $r=8.5$  cm, 1000 r/min, 8~10 min),去除上清液,加入 90% FBS+10% DMSO 吹匀后保存于冻存管中,置于 -80 °C 冰箱保存。

## 2.3 药物干预及分组

根据细胞计数试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)检测结果计算细胞存活率,选取安全用药范围内浓度 20、40、60  $\mu\text{mol/L}$  作用 2 h 后,10 mg/L LPS 作用 24 h 进行造模。将 BV2 小胶质细胞分为对照组(细胞培养液)、模型组(10 mg/L LPS 细胞培养液)、CA 干预组(20、40、60  $\mu\text{mol/L}$  CA 细胞培养液作用 2 h+10 mg/L LPS 细胞培养液)。

## 2.4 药物处理

当 BV2 小胶质细胞融合度达到 80%~90% 时,先用不同浓度的 CA 处理细胞 2 h,再加入 400 ng/mL 的 LPS 刺激 24 h,收集细胞上清液或提取细胞蛋白作为检测样本,后续实验皆为此药物处理方案。

## 2.5 CCK-8 法检测细胞活力

将 BV2 小胶质细胞以每孔  $8 \times 10^3$  细胞密度将细胞接种于 96 孔板内,次日按“2.4”项方法处理后,弃去上清液,每孔重新加入含 10% CCK-8 的 DMEM 培养基,孵育 1 h 后,使用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光值,计算细胞生存率。

## 2.6 ELISA 法检测细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 水平

将 BV2 小胶质细胞以每孔  $8 \times 10^3$  细胞密度将细胞接种于 96 孔板内,次日按“2.4”项方法处理后收集细胞上清液,离心去除细胞碎片后将上清液作为检测样本,按照试剂盒说明书采用 ELISA 法检测 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平。

## 2.7 Griess 法检测细胞 NO 水平

将 BV2 小胶质细胞以每孔  $8 \times 10^3$  细胞密度将

细胞接种于 96 孔板内,次日按“2.4”项方法处理后收集细胞上清液,离心去除细胞碎片后将上清液作为检测样本,按照试剂盒说明书采用 Griess 法测定 NO 浓度。

## 2.8 Western blot 检测 NF- $\kappa$ B 通路及 TLR-4/MYD88 通路表达

取各组实验处理后细胞,用预冷的 PBS 洗 3 次,加入 RIPA 裂解液和 PMSF 的混合液 100  $\mu\text{L}$ (比例为 100:1)置于冰上裂解 30 min,用细胞刮刮下蛋白,4 °C 离心( $r=8.5$  cm, 1 2000 r/min, 15 min),收集上清液。BCA 蛋白定量法测定蛋白浓度。每个样品取 30  $\mu\text{g}$  并加入 5 $\times$ SDS 凝胶上样缓冲液,100 °C 煮沸 5 min,使其变性。配制 5% 浓缩胶、8% 分离胶,进行电泳分离(浓缩胶 80 V,分离胶 120 V),0.22  $\mu\text{m}$  PVDF 膜 200 mA 湿转 120 min,5% 脱脂牛奶慢慢摇封闭 1 h,加入一抗 NF- $\kappa$ B p65(1:1000)、I $\kappa$ B- $\alpha$  (1:1000)、p-I $\kappa$ B- $\alpha$  (1:1000)、p-NF- $\kappa$ B p65 (1:2000)、TLR-4(1:1000)、MYD88(1:1000),4 °C 孵育过夜, TBST 洗 5 次,每次 5 min,按 1:5000 的比例加入稀释过的二抗室温孵育 1 h,然后用 TBST 洗膜 5 次,每次 5 min,用化学发光显影法进行显影,结果用 Image J 测量灰度值,以目的蛋白与  $\beta$ -actin 的比值进行统计学分析。

## 2.9 统计学分析

数据采用 GraphPad Prism 8.0 以及 SPSS 21.0 进行统计分析,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,两组样本均数间比较采用 *t* 检验进行统计分析,多组之间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

# 3 结果

## 3.1 CA 结构以及分子对接结果

通过 CA 结构式可以看出,乙酰水杨酸与姜黄素通过酯键结合形成 CA(图 1)。如表 1 所示,在蛋白对接结果中,NF- $\kappa$ B 和 TLR4 与 CA 的对接吻合度值高达 99.58% 和 92.71%,而其他几个蛋白与 CA 对接吻合度值相对较低,故之后的研究仅针对吻合度高的 NF- $\kappa$ B 和 TLR4 在 BV2 小胶质细胞中进行验证。

## 3.2 不同浓度 CA 对 BV2 小胶质细胞存活率的影响

经不同浓度 CA 干预 24 h 后,在 0~80  $\mu\text{mol/L}$  浓度范围内,CA 没有显示明显的细胞毒性,当 CA 浓度大于 80  $\mu\text{mol/L}$  时,细胞活性受到抑制( $P < 0.05$ )。详见图 2。

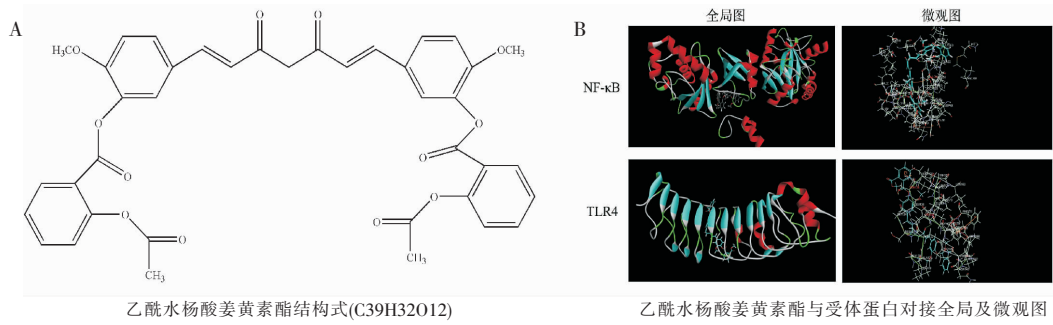


图1 CA与炎症通路相互作用分子对接分析

注:A. CA分子结构式;B. CA与受体蛋白对接全局及微观图。

表1 CA与受体蛋白对接结果

受体	配体与蛋白的结合方式/种	对接吻合度/%
NF-κB	9	99.58
TLR4	42	92.71
Insig2	6	69.81
Wnt	6	68.49
NPC1-L1	3	56.12
TLR2	3	56.12

注:“配体与蛋白的结合方式”表示配体在蛋白的最佳位点能以多少种方式结合;“对接吻合度”用于评价受体蛋白与配体结合的吻合度。

### 3.3 各组 IL-1β、TNF-α、NO 表达水平比较

与对照组相比,LPS刺激后的细胞炎症因子IL-1β、TNF-α和NO水平明显上升( $P<0.05$ );与模型组相比,CA干预组上清液中的TNF-α、IL-1β、NO炎

症分子水平下降( $P<0.05$ )。在CA浓度为60 μmol/L时,CA对IL-1β抑制率达74.89%、对TNF-α抑制率达56.73%、对NO抑制率达72.64%。说明CA能够抑制LPS所引起的炎症因子的上调。详见图3。

### 3.4 各组 NF-κB、TLR4 的蛋白表达水平比较

与对照组相比,模型组p-NF-κB p65与NF-κB p65蛋白表达量比值以及p-NF-κB p65蛋白含量明显升高( $P<0.05$ );与模型组相比,CA干预组p-NF-κB p65与NF-κB p65蛋白表达量比值明显降低( $P<0.05$ ),p-IκB-α蛋白含量明显下降( $P<0.01$ )。与对照组相比,模型组的TLR4和MYD88表达量都有明显增加( $P<0.05$ );与模型组相比,CA干预组TLR4蛋白表达显著降低( $P<0.01$ )。详见图4、图5。

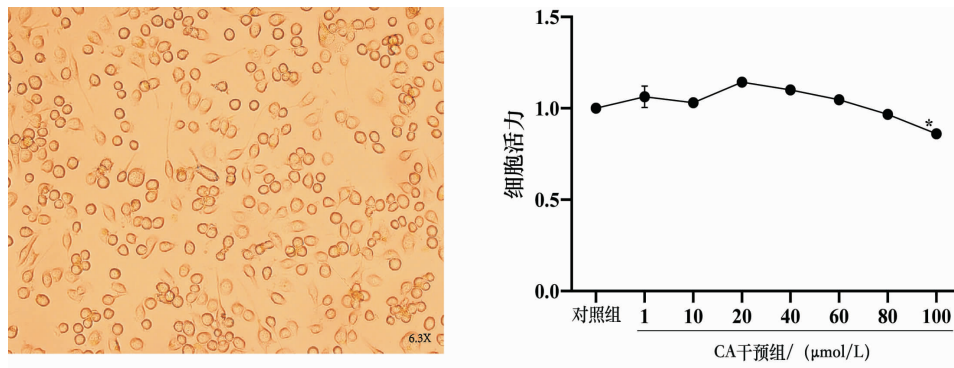


图2 CA对BV2小胶质细胞活力的影响( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

注:A. BV2小胶质细胞形态;B. CA对BV2小胶质细胞活性的影响;与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

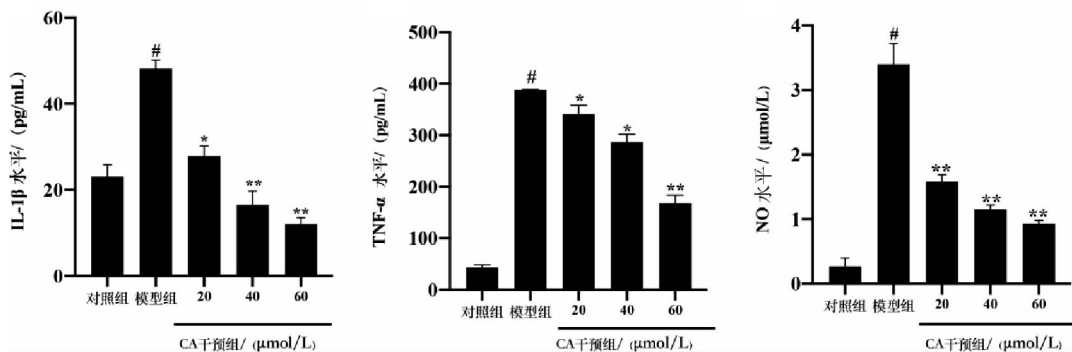


图3 不同浓度CA对LPS诱导BV2小胶质细胞IL-1β、TNF-α、NO水平的影响( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

注:与对照组比较,# $P<0.05$ ;与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ 。



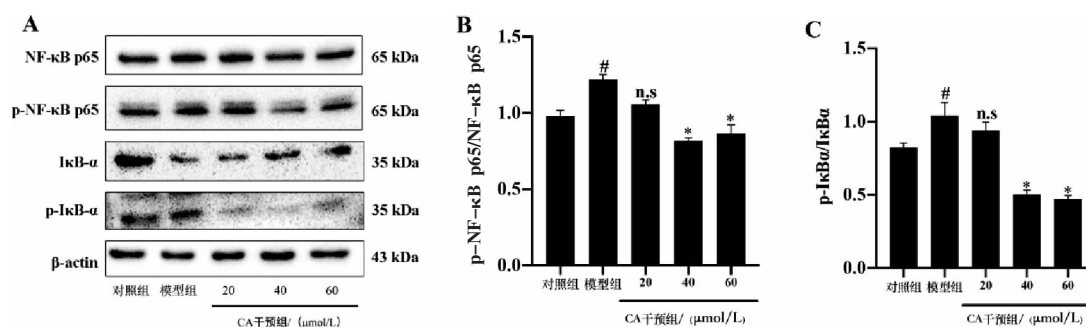


图4 不同浓度CA对LPS诱导BV2细胞NF-κB/IκB-α表达及其磷酸化的影响( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

注:A.NF-κB p65、p-NF-κB p65、IκB-α、p-IκB-α蛋白条带图;B.p-NF-κB p65与NF-κB p65蛋白表达量比值定量图;C.p-IκB-α与IκB-α蛋白表达量比值定量图。与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与模型组比较,\* $P<0.05$ 。

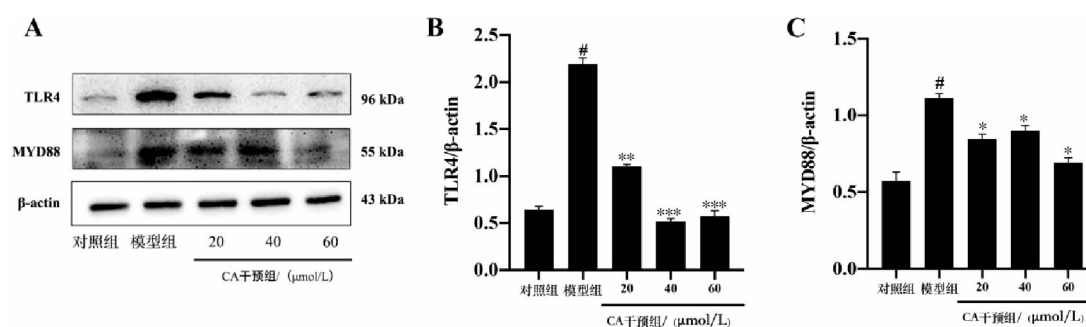


图5 不同浓度CA对LPS诱导BV2细胞TLR-4、MYD88的影响( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

注:A.TLR4、MYD88蛋白条带图;B.TLR4蛋白表达定量图;C.MYD88蛋白表达定量图。与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ,\*\*\* $P<0.001$ 。

## 4 讨论

适度的炎症反应可以帮助大脑维持稳态,保护神经元功能,而过度的炎症反应被认为是大部分中枢神经系统疾病的一个重要病理特征,例如帕金森综合征、抑郁症等<sup>[9]</sup>,且主要由胶质细胞介导<sup>[10]</sup>,持续的炎症反应会释放出大量的炎症因子,损伤神经元,导致一系列病理变化。所以,针对小胶质细胞调控神经炎症达到治疗脑部疾病的治疗方案研究具有广阔的发展前景。

姜黄素是姜黄的主要成分,已被证实其药理作用包括抗炎、调脂等<sup>[11]</sup>。尽管已有文章表明姜黄素对于抑郁症患者具有一定疗效<sup>[12]</sup>,但是其临床应用并不广泛的一个重要原因是其生物利用度低<sup>[13-14]</sup>。而姜黄素的酯化物在提高生物利用度的同时,也可以达到抗炎、调脂等一系列效果<sup>[15]</sup>。乙酰水杨酸已被证实具有良好的抗炎、解热镇痛等药理作用,但是其缺点在于体内代谢速度快,因此,为了更好地提高两种物质的疗效,我们将其合成CA,也达到了比较可观的合成率<sup>[16]</sup>。

LPS可以激活小胶质细胞并触发促炎信号传导级联反应<sup>[17]</sup>,在小胶质细胞释放大炎症介质时,这些介质也受NF-κB的调节,NF-κB是炎症的中央调节因子,它控制趋化因子、细胞因子、促炎酶、黏附分子和促炎转录因子的基因转录<sup>[18-19]</sup>。而Toll样受体是与病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)识别有关的关键模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),可以识别多种病原体,并通过激活NF-κB和其他引起促炎分子合成的转录因子来启动促炎免疫应答<sup>[20]</sup>。在我们前期的分子对接结果中,CA与NF-κB以及TLRs皆具有比较高吻合度的对接结果,基于此结果,我们对CA抑制LPS诱导的BV2小胶质细胞炎症的初步机制做了简单的探索。实验结果表明CA对BV2小胶质细胞毒性作用较小,可以降低细胞炎症因子水平,其机制可能与抑制NF-κB的磷酸化、减少IκB-α的磷酸化降解以及TLR4通路的激活有关。本课题组前期针对CA调脂、抗炎的效果已发表相关论文<sup>[7]</sup>,本文首次提出将CA运用到体外神经炎症模型当中,并且在此研究中也证实其具

有良好的抗炎效果,对于中枢神经系统疾病可能具有较好的疗效。

本研究应用体外 LPS 诱导 BV2 小胶质细胞炎症模型,观察了 CA 的抗炎作用,并证实了 CA 可以通过抑制 NF- $\kappa$ B/TLR4 通路减少炎症介质的释放从而降低细胞炎症水平,CA 抗 BV2 小胶质细胞炎症作用机制如图 6 所示,但其更深入的机制有待进一步研究。

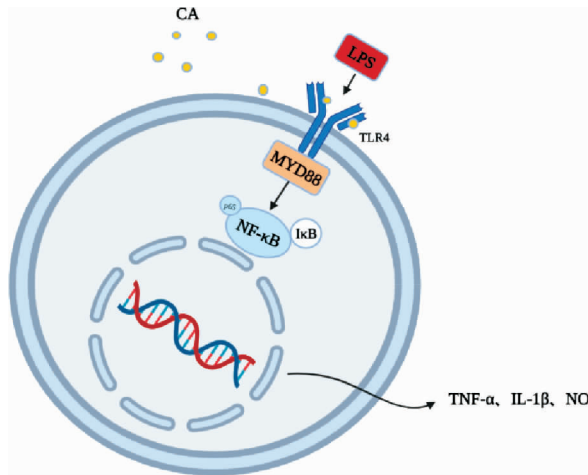


图 6 模式示意图

注:CA 通过作用于细胞膜上的 TLR4 受体以及下游 MYD88 蛋白进一步抑制 LPS 引起的 NF- $\kappa$ B 活化,减少 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 NO 的释放,降低炎症反应。

## 参考文献

- [1] JIA J J, LI C Y, ZHANG T, et al. CeO<sub>2</sub>@PAA-LXW7 attenuates LPS-induced inflammation in BV2 microglia[J]. Cellular and Molecular Neurobiology, 2019, 39(8): 1125-1137.
- [2] SCHWARTZ M, DECZKOWSKA A. Neurological disease as a failure of brain-immune crosstalk: The multiple faces of neuroinflammation[J]. Trends in Immunology, 2016, 37 (10): 668-679.
- [3] LI H Q, LIU F, JIANG W W, et al. TREM2 ameliorates lipopolysaccharide-induced oxidative stress response and neuroinflammation by promoting Sirtuin3 in BV2 cells[J]. Neurotoxicity Research, 2022, 40(1): 56-65.
- [4] SELLES M C, OLIVEIRA M M, FERREIRA S T. Brain inflammation connects cognitive and non-cognitive symptoms in Alzheimer's disease[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2018, 64 (S1): S313-S327.
- [5] CIANCIULLI A, CALVELLO R, RUGGIERO M, et al. Inflammation and brain: Curcumin and its beneficial potential as regulator of microglia activation[J]. Molecules, 2022, 27(2): 341.
- [6] 廖端芳,郑兴,李荣东,等.一类含烟酸、乙酰水杨酸姜黄素酯衍生物制造方法及其用途:CN102898362A[P].2013-01-30.
- [7] 龚勇珍,孙少卫,杨慧仙,等.小凹蛋白 1-NF $\kappa$ B 通路介导乙酰水杨酸姜黄素酯的抗动脉粥样硬化作用[J].中国现代医学杂志,2015, 25(9):21-26.
- [8] SINGH L, SHARMA S, XU S W, et al. Curcumin as a natural remedy for atherosclerosis: A pharmacological review[J]. Molecules, 2021, 26(13): 4036.
- [9] TROUBAT R, BARONE P, LEMAN S, et al. Neuroinflammation and depression: A review[J]. The European Journal of Neuroscience, 2021, 53(1): 151-171.
- [10] YANG Q Q, ZHOU J W. Neuroinflammation in the central nervous system: Symphony of glial cells[J]. Glia, 2019, 67(6): 1017-1035.
- [11] 石颖,李淑萍.姜黄素临床治疗研究进展[J].辽宁中医药大学, 2019,21(6):175-178.
- [12] LOPRESTI A L. Potential role of curcumin for the treatment of major depressive disorder[J]. CNS Drugs, 2022, 36(2): 123-141.
- [13] 粟时颖,向德标,曾娅玲,等.阿司匹林姜黄素酯对血管性痴呆大鼠学习记忆的影响[J].中国药师,2018,21(8):1347-1351.
- [14] JIANG S, HAN J, LI T, et al. Curcumin as a potential protective compound against cardiac diseases[J]. Pharmacological Research, 2017, 119: 373-383.
- [15] LAMANNA-RAMA N, ROMERO-MIGUEL D, DESCO M, et al. An update on the exploratory use of curcumin in neuropsychiatric disorders[J]. Antioxidants, 2022, 11(2): 353.
- [16] ZHOU L, LIU J, BU L L, et al. Curcumin acetylsalicylate extends the lifespan of Caenorhabditis elegans[J]. Molecules, 2021, 26(21): 6609.
- [17] KONG J, DU Z G, DONG L. Pinitol prevents lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory responses in BV2 microglia mediated by TREM2[J]. Neurotoxicity Research, 2020, 38 (1): 96-104.
- [18] SHIH R H, WANG C Y, YANG C M. NF- $\kappa$ B signaling pathways in neurological inflammation: A mini review[J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2015, 8: 77.
- [19] SEHNERT B, BURKHARDT H, DÜBEL S, et al. Cell-type targeted NF- $\kappa$ B inhibition for the treatment of inflammatory diseases[J]. Cells, 2020, 9(7): 1627.
- [20] KUMAR V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation[J]. Journal of Neuroimmunology, 2019, 332: 16-30.

(本文编辑 苏维)