DOI:10.19893/j.cnki.ydyxb.2024-0238

# 姜黄素调控肠道菌群改善脊髓损伤的研究进展

田春平,王青燕,吴佳俊,杜嘉妮,胡倩倩,席回林,孟鼎伦,杨彦玲*

(延安大学延安医学院,延安市神经科学重点实验室,陕西 延安 716000)

**摘 要**:脊髓损伤是一种严重的创伤性中枢神经系统性疾病,对患者的生活质量造成极大影响。研究发现,脊髓损伤与肠道微生态失衡密切相关,而姜黄素作为一种天然化合物,具有调节肠道菌群的潜力,因此在脊髓损伤治疗中受到广泛关注。本文将以肠道菌群为切入点,从姜黄素通过抗炎、抗氧化、抗微生物活性以及生物转化四个方面,探讨姜黄素调控肠道菌群改善脊髓损伤的研究进展,为今后治疗脊髓损伤的深入研究和药物研发提供理论依据。

**关键词**:脊髓损伤;姜黄素;肠道菌群

**中图分类号**:R338.2 **文献标识码**:A **文章编号**:1672-2639(2025)01-0097-07

脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)是一种严重的中枢神经系统性疾病,通常是由于外力作用对脊髓或脊髓周围的结构造成损害而引起,可导致感觉、运动和自主神经功能障碍,严重影响患者的生活质量和日常功能[1]。据世界卫生组织统计,全球每年约有25万至50万人发生脊髓损伤,其高发病率和高致残率给患者和家庭带来了巨大的经济负担[2]。肠道菌群是生活在胃肠道中的一组异质微生物群,对机体的正常消化、营养吸收及全身细胞的发育功能至关重要[3-4]。研究发现,脊髓损伤后肠道屏障功能受损,肠道菌群发生紊乱,而紊乱的肠道菌群又会影响脊髓损伤的恢复[5]。姜黄素是一种从姜科植物根茎中分离出来的黄橙色天然多酚类物质,具有抗炎、抗氧化和抗微生物活性等作用,Shen等[6]发现,姜黄素可以重塑肠道菌群,改善肠道微生态。因此,分析姜黄素与脊髓损伤后肠道菌群之间的内在联系,对临床预防及治疗脊髓损伤具有重要价值与意义。

## 1 姜黄素

姜黄素是一种从姜科和天南星科植物根茎中分离出来的黄橙色天然多酚类物质,其结构至少有一个芳香环和羟基,不溶于水,易溶于丙酮和乙醇等有机溶剂[7],具有抗炎、抗氧化、抗微生物活性及保护神经系统作用[8-9]。首先姜黄素是一种有效的抗炎剂,能够抑制炎症反应的发生,并减轻炎症引起的组织损伤[10]。其次,姜黄素具有强大的抗氧化作用,可以通过活化蛋白激酶/转录因子EB(activated protein kinase-transcription factor EB,AMPK/TFEB)信号通路诱导Parkin依赖性线粒体自噬,清除体内的自由基和其他氧化性分子,改善氧化还原状态,减轻线粒体损伤,从而保护细胞免受损伤[11]。此外,姜黄素还具有一定的神经系统保护作用,可以保护神经细胞免受损伤,并促进神经再生和神经保护因子的表达[12]。在微生物方面,姜黄素还具有一定的抗微生物活性作用,可以抑制多种病原微生物如细菌、真菌和病毒的生长和复制[13]。因此,姜黄素被广泛应用于食品、化妆品和医药领域[14]。

## 2 肠道菌群和脊髓损伤

肠道菌群是一组生活在胃肠道中的微生物群落,包括有益菌、有害菌和中性菌,正常情况下这些菌群保持相对稳定状态,当发生脊髓损伤时这种平衡状态将被打破,使有害菌群丰度增多,有益菌群丰度减少,经过α多样性和β多样性分析,脊髓损伤后肠道菌群,在门水平上主要表现为厚壁菌门(*Fir-*

**基金项目**:陕西省科学技术厅一般项目(2024SF-YBXM-037);延安大学研究生教育创新计划项目(YCX2024102),延安大学研究生教育创新计划项目(YCX2024108)

**作者简介**:田春平(1997—),女,山东菏泽人,在读硕士研究生。研究方向:神经损伤的修复与再生。

* **通信作者**:杨彦玲(1972—),女,陕西子长人,教授。研究方向:神经损伤的修复与再生。E-mail:yangyanling8889@163.com。

*micutes*)和变形菌门(*Proteobacteria*)的数量增多,而拟杆菌门(*Bacteroidetes*)的数量减少[15],在属水平上表现为志贺氏菌属(*Shigella*)和棒状杆菌属(*Corynebacterium*)的丰度增加,乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)的丰度减少,而这其中 *Shigella* 属于促炎细菌,*Lactobacillus* 属于抗炎细菌[16]。因此,脊髓损伤后肠道菌群失衡,促炎菌群增多,抗炎菌群减少。此外,脊髓损伤后脊髓结构被破坏并伴有出血及水肿现象,Hellenbrand 等[17]在 24 h 内脊髓损伤患者的血清中发现,白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、白细胞介素-16 和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor, TNF-α)等促炎因子显著增多,且在脊髓损伤的前 3 天内 IL-17、IL-1β 和 TNF-α 浓度依然升高,直到脊髓损伤的第 7 天,转化生长因子-β、白细胞介素-4,白细胞介素-10 和精氨酸酶-1 等抗炎因子才显著升高。核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)是一种炎症小体,脊髓损伤后 NLRP3 被激活,活化后的 NLRP3 使 IL-1β 和白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)的表达上调[18],而 IL-18 的上调又会加速肠道菌群的失衡,使肠道免疫功能下降,进而影响肠黏膜屏障功能[19]。另外 Rong[20]等发现,脊髓损伤后肠道菌群失调,破坏肠黏膜屏障,导致肠道通透性增加,使肠道内的毒素和病原体更容易进入血液循环,激活 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88 信号通路,引发系统性炎症反应,加重脊髓损伤。综上所述,脊髓损伤后肠道菌群失衡,且失衡的肠道菌群加重了脊髓损伤。

## 3　姜黄素调控肠道菌群改善脊髓损伤的机制

脊髓损伤后肠道菌群失调,肠道屏蔽功能减弱,这不仅降低了营养物质的吸收,而且加重了炎性物质的释放,影响脊髓损伤后神经功能的恢复[21]。2021 年发表的一项随机、双盲对照研究结果显示,姜黄素可以提高肠道菌群丰富度,改善肠道微生态[22],这提示姜黄素可以通过调控肠道菌群促进脊髓损伤的恢复,其作用机制主要是以下几种方式。

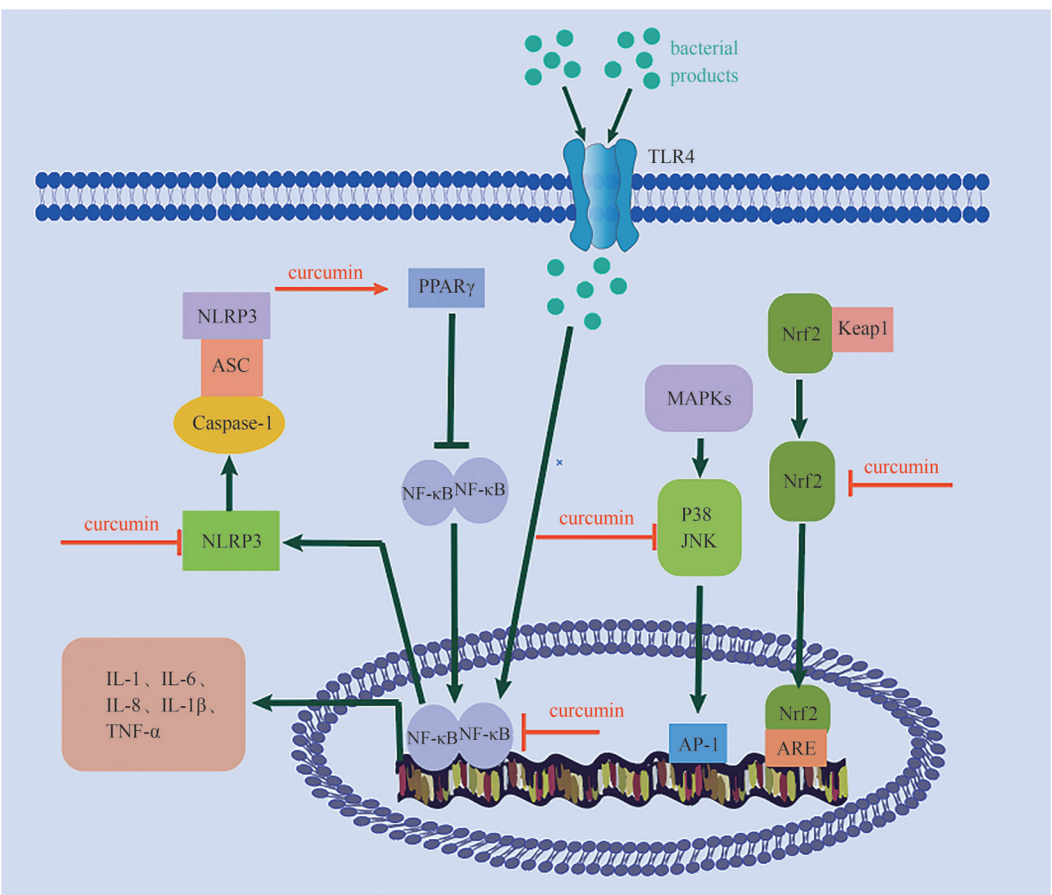
### 3.1　抗炎

肠道炎性细胞因子是指在肠道炎症过程中起关键作用的一系列细胞因子,它们可以通过调节免疫细胞的活性,促进细胞的活化和分化,引导免疫细胞迁移到感染或受损部位,从而在防御病原体和修复组织中发挥关键作用[23],而过度的炎症则会加剧细胞损害。药物抗炎主要作用于受体和信号通路调节靶组织对炎症介质的反应,姜黄素就是通过调节炎症信号和抑制炎症介质的产生来发挥抗炎作用,从而减少肠道炎症,研究发现,姜黄素可以通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活和 IL-1β 的产生、调节 Toll 样受体 4/核因子 κ-B/激活蛋白 1(toll-like receptor 4/nuclear factor kappa-B/activator protein-1, TLR4/NF-κB/AP-1)信号通路抑制白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)和 TNF-α 等促炎因子的产生[24](图 1)。Rahman 等[25]16S rRNA 测序结果发现,细小衣原体感染的小鼠体内在门水平上,厚壁菌门(Firmicutes)和变形菌门(Proteobacteria)的数量增多,拟杆菌门(Bacteroidetes)的相对丰度减低,且在细小衣原体感染期间参与免疫激活的肠细胞的 IL-1β 和干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)基因表达都上调,姜黄素治疗后 IL-1β 和 IFN-γ 的基因表达下降。在患有溃疡性结肠炎患者中 Zakerska-Banaszak 等[26]发现,在门水平上变形菌门(Proteobacteria)的相对丰度增多,拟杆菌门(Bacteroidetes)的相对丰度减少,并且促炎因子如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α 基因表达水平上升,姜黄素治疗后这些促炎因子的表达受到抑制,且变形菌门减少,拟杆菌门增多,肠道炎症得到缓解[27]。脊髓损伤后肠道菌群失调,IL-1β、TNF-α 等炎性因子升高[17,20],这与患有细小衣原体感染的小鼠及患有溃疡性结肠炎患者体内的炎性因子表现出相同趋势,因此,姜黄素能够通过抗炎作用调节肠道炎性细胞因子的功能,抑制免疫细胞的过度激活和炎症介质的释放,减少免疫反应对肠道的损伤,从而改善肠道微环境和减轻脊髓损伤,如图 1 所示。

### 3.2　抗氧化

肠道屏障功能是指肠道内黏膜屏障和肠道相关淋巴组织等组成的防御系统,而肠上皮被认为是机体抵御内源性和外源性有害物质的关键屏障,对维持肠道微环境稳定起着重要作用[28]。氧化应激反映了氧化系统和抗氧化系统之间的平衡,与肠道屏障功能障碍有关。Zhu 等人[29]研究发现,过量的活性氧 ROS 破坏氧化还原平衡,使肠紧密连接变得疏松,肠道黏膜厚度变薄,从而出现了肠道屏障功能障碍。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-

erythroid 2-related factor 2，Nrf2）是一种转录因子，在细胞对氧化应激的反应中发挥关键作用，姜黄素可以通过Nrf2信号转导通路调节抗氧化酶的表达，以稳定ROS水平[30]，从而改善肠道屏障功能。线粒体是ROS产生的主要场所，当线粒体损伤时会产生更多的ROS，激活AMPK途径通过磷酸化线粒体自噬清除受损的线粒体，从而减轻氧化应激[31-32]。姜黄素具有抗氧化作用，Cao等[11]发现，姜黄素可以通过AMPK/TFEB通路使肠黏膜中的紧密连接蛋白，如ZO-1、Occludin和Claudin-1的蛋白质高表达，改善了氧化应激诱导的肠道屏障损伤。Wang等[33]同时发现，姜黄素不仅可以抑制脂多糖诱导的IL-1β的分泌，防止紧密蛋白的连接破坏，而且可以抑制IL-1β诱导的p38/MAPK的激活，破坏紧密蛋白磷酸化和其正常排列的肌球蛋白轻链激酶的表达，从而改善肠道屏障功能障碍。此外，研究发现，脊髓损伤后的肠道黏膜厚度也减少，肠黏膜紧密连接蛋白ZO-1和Occludin的表达量降低，有害物质通过肠黏膜进入血液循环进而加剧了脊髓损伤[34]。因此，姜黄素可以通过抗氧化作用改善肠道屏障功能，增强肠道上皮细胞的结合力，减少肠道黏膜通透性，防止有害物质和微生物进入血液循环系统，进而改善脊髓损伤，如图2所示。



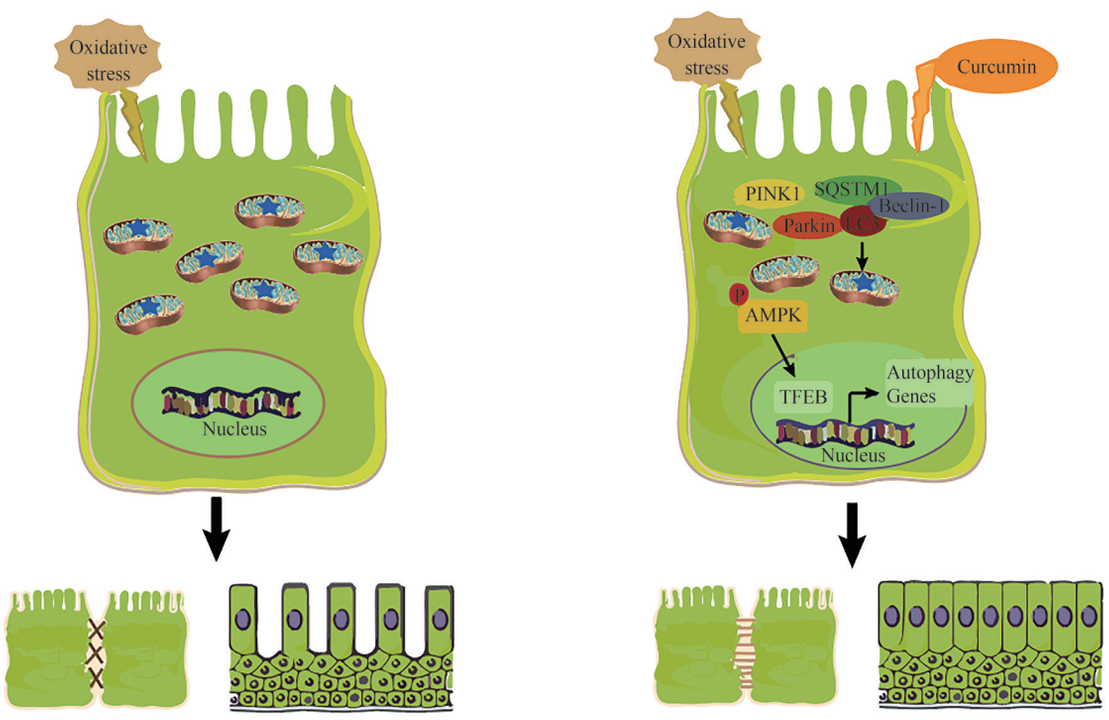

Curcumin：姜黄素；NLRP3：核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白3；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶；Nrf2：核因子E2相关因子2；TLR4：toll样受体4。

**图1　姜黄素的抗炎作用机制**

### 3.3　抗微生物活性

肠道菌群是指生活在胃肠道中的一组异质性微生物群落，主要由细菌组成，这些细菌可以形成生物膜，一方面起屏障保护作用，防止外来病菌的定植和侵袭，但另一方面，生物膜的存在可能会导致慢性感染，使得抗菌治疗变得困难[35]。姜黄素能够抑制细菌生物膜的形成和细菌毒力因子的表达，减少细菌之间的交流抑制某些病原菌，允许其他非致病性微生物存活，有助于维持微生物群落的平衡[36]。Zhang等[37]超高液相色谱分析发现，用葡聚糖硫酸钠盐诱导的患有炎性肠病（inflammatory bowel diseases，IBD）的小鼠，其体内菌群在门水平

上表现为,拟杆菌门(Bacteroidetes)和放线菌门(Actinobacillus)的相对丰度降低,而厚壁菌门(Firmicutes)的相对丰度增加,姜黄素治疗后逆转了这一现象,并且通过微生物-肠-脑轴缓解了IBD小鼠的焦虑样行为。此外,患有结肠癌的小鼠,服用姜黄素组与未服用姜黄素组16S rRNA基因测序结果对比显示,服用姜黄素组小鼠体内的双歧杆菌(*Bifidobacteria*)、乳酸杆菌(*Lactobacilli*)和产生丁酸盐的细菌等有益菌株丰度增加,在科水平上使普雷沃氏菌科(*Prevotellaceae*)、棒杆菌科(*Coriobacterales*)、肠杆菌科(*Enterobacteria*)和利肯氏菌科(*Rikenellaceae*)等有害菌的丰度减少,肠道功能得到改善[6,38,39]。Pivari等[40]宏基因组学分析发现,服用姜黄素与未服用姜黄素的慢性肾脏病患者相比,服用姜黄素的患者体内,在属水平上,志贺氏菌属(Shigella)丰度减少,乳酸杆菌属(Lactobacillus)丰度增加,改善了肠道和肾脏功能。另有实验研究发现,姜黄素使脊髓损伤后大鼠肠道内的拟杆菌门(Bacteroidetes)、放线菌门(Actinobacillus)和乳酸杆菌属(Lactobacillus)增多[41],这与患有炎性肠病、结肠癌和慢性肾病的患者具有相同趋势,因此,服用姜黄素同样也可以通过调节肠道菌群的结构和组成,抑制有害菌群的生长和增殖,促进益生菌的繁殖和生长,维持肠道菌群的平衡从而改善脊髓损伤。




Curcumin:姜黄素;Oxidative stress:氧化应激;AMPK:活化蛋白激酶;TFEB:转录因子EB;Autophagy genes 自噬基因。

**图2　姜黄素通过抗氧化作用改善肠屏障功能**

### 3.4　生物转化

姜黄素在肠道微生物群中通过酶的作用进行生物转化,形成比姜黄素更具药理活性的代谢产物。这些代谢产物在肠道菌群结构和功能方面发挥重要作用,从而影响宿主的健康状态。研究发现,大肠杆菌中的NADPH依赖性酶能够将姜黄素转化为二氢姜黄素和四氢姜黄素,这些代谢产物比原始的姜黄素具有更高的生物活性,可以通过肠壁吸收进入体循环,缓解阿尔茨海默病[42-43]。此外,假双歧杆菌(pseudolongum longum)、长双歧杆菌(Bifidobacterium longum)、粪肠球菌(Enterococcus faecalis)、嗜乳酸杆菌(lactobacillus acidophilus),能够通过还原、甲基化、去甲基化、乙酰化和羟基化等反应,将姜黄素的母体化合物减少50%以上,从而代谢姜黄素使姜黄素产生更高的生物活性[38]。此外,实验组小鼠的饮食中含有姜黄素、脱氧甲基姜黄素和双甲氧基姜黄素,对照组饮食中无姜黄素,在对小鼠肠道16S RNA测序发现,实验组小鼠体内的普雷沃氏菌(*Prevotellaceae*)丰度与对照组相比减少,而拟杆菌(Bacteroidetes)的丰度增加[44],以上研

究表明,姜黄素和肠道菌群之间存在相互作用,肠道菌群可以通过生物转化作用代谢姜黄素,提高姜黄素的生物活性,改变肠道菌群的生物多样性。脊髓损伤后,大肠杆菌(Bacillus coli)、双歧杆菌(*Bifidobacteria*)、粪肠球菌(Enterococcus faecalis)和乳酸杆菌(Lactobacillus)等都发生了明显变化,姜黄素治疗后拟杆菌(Bacteroidetes)、大肠杆菌(Bacillus coli)、乳酸杆菌(Lactobacillus)等肠道菌群发生了改变,并且脊髓损伤得到改善,并且拟杆菌的丰度增加[41],这提示姜黄素可能通过生物转化过程调节了肠道菌群的组成,保护肠道微生态改善脊髓损伤。

## 4 结论与展望

脊髓损伤是一种严重的中枢神经系统创伤性疾病,近年来,研究表明脊髓损伤的发生与肠道菌群失衡密切相关。姜黄素作为一种天然的多酚类化合物,在脊髓损伤治疗中展现出了潜在的药理学作用,通过抗炎、抗氧化、抗双硫死亡、抗微生物活性以及微生物转化过程,不仅改善炎症和氧化应激状态,而且可以调控肠道菌群平衡、改善肠道屏障功能,进而促进神经功能的恢复。以姜黄素为代表的天然化合物有望成为辅助治疗脊髓损伤的新策略。然而,要实现其在临床上的广泛应用,还需要解决一些关键问题。首先,需要进一步提高姜黄素的生物利用度,以确保其在体内能够达到有效浓度;其次,应加强对姜黄素调控肠道菌群机制的研究,明确其具体的作用靶点和信号转导通路;此外,考虑到个体差异对药物反应的影响,未来的研究应注重个体化治疗策略的开发;最后,开展大规模的临床研究以验证动物实验的结果,确保姜黄素在人体中的安全性和有效性。同时,还应关注姜黄素与其他药物的联合应用效果,寻找协同增效的治疗方法,如物理治疗、康复训练等多种综合治疗方法,以为脊髓损伤患者提供更有效的治疗方案。

**参考文献:**


[1]ANJUM A, YAZID M D, DAUD M F, et al. Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms [J/OL]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21 (20) [2024-03-09].

[2]KHORASANIZADEH M, YOUSEFIFARD M, ESKIAN M, et al. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Journal of Neurosurgery. Spine, 2019: 1-17.

[3]KIGERL K A, MOSTACADA K, POPOVICH P G. Gut Microbiota Are Disease-Modifying Factors After Traumatic Spinal Cord Injury [J/OL]. Neurotherapeutics, 2018, 15 (1): 60-67.

[4]HILL J H, FRANZOSA E A, HUTTENHOWER C, et al. A conserved bacterial protein induces pancreatic beta cell expansion during zebrafish development [J/OL]. eLife, 5: e20145.

[5]KIGERL K A, HALL J C E, WANG L, et al. Gut dysbiosis impairs recovery after spinal cord injury[J/OL]. The Journal of Experimental Medicine, 2016, 213(12): 2603-2620.

[6]SHEN L, JI H F. Bidirectional interactions between dietary curcumin and gut microbiota [J/OL]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2019, 59(18): 2896-2902.

[7]KOTHA R R, LUTHRIA D L. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects [J/OL]. Molecules (Basel, Switzerland), 2019, 24(16): 2930.

[8]MEO F D, MARGARUCCI S, GALDERISI U, et al.. Curcumin, Gut Microbiota, and Neuroprotection [J/OL]. Nutrients, 2019, 11(10)[2024-03-09].

[9]SCAZZOCCHIO B, MINGHETTI L, D'ARCHIVIO M. Interaction between Gut Microbiota and Curcumin: A New Key of Understanding for the Health Effects of Curcumin[J/OL]. Nutrients, 2020, 12(9): 2499.

[10]BOOZARI M, BUTLER A E, SAHEBKAR A. Impact of curcumin on toll-like receptors[J/OL]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(8): 12471-12482.

[11]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/OL]. Free Radical Biology and Medicine, 2020, 147: 8-22.

[12]MHILLAJ E, TAROZZI A, PRUCCOLI L, et al.. Curcumin and Heme Oxygenase: Neuroprotection and Beyond [J/OL]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(10): 2419.

[13]JABCZYK M, NOWAK J, HUDZIK B, et al. Curcumin and Its Potential Impact on Microbiota[J/OL]. Nutrients, 2021, 13(6): 2004.

[14]AYATI Z, RAMEZANI M, AMIRI M S, et al. Ethnobotany, Phytochemistry and Traditional Uses of Curcuma spp. and Pharmacological Profile of Two Important Species (C. longaC. zedoaria): A Review[J/OL]. Current Pharmaceutical Design, 2019, 25(8): 871-935.

[15]JING Y, YU Y, BAI F, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on neurological restoration in a spinal cord injury mouse model: involvement of brain-gut axis[J/OL]. Microbiome, 2021, 9: 59.

[16]KANG J N, SUN Z F, LI X Y, et al. Alterations in gut microbiota are related to metabolite profiles in spinal cord injury[J/OL]. Neural Regeneration Research, 2023, 18(5): 1076.

[17]HELLENBRAND D J, QUINN C M, PIPER Z J, et al. Inflammation after spinal cord injury: a review of the critical timeline of signaling cues and cellular infiltration[J/OL]. Journal of Neuroinflammation, 2021, 18: 284.

[18]WANG J, ZHANG F, XU H, YANG H, et al. TLR4 aggravates microglial pyroptosis by promoting DDX3X-mediated NLRP3 inflammasome activation via JAK2/STAT1 pathway after spinal cord injury[J/OL]. Clinical and Translational Medicine, 2022, 12(6): e894

[19]JARRET A, JACKSON R, DUIZER C, et al. Enteric Nervous System-Derived IL-18 Orchestrates Mucosal Barrier Immunity[J/OL]. Cell, 2020, 180(1): 50-63.e12.

[20]RONG Z, HUANG Y, CAI H, et al. Gut Microbiota Disorders Promote Inflammation and Aggravate Spinal Cord Injury Through the TLR4/MyD88 Signaling Pathway[J/OL]. Frontiers in Nutrition, 2021, 8: 702659.

[21]BAZZOCCHI G, TURRONI S, BULZAMINI M C, et al. Changes in gut microbiota in the acute phase after spinal cord injury correlate with severity of the lesion[J/OL]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 12743.

[22]LOPRESTI A L, SMITH S J, REA A, et al. Efficacy of a curcumin extract (Curcugen™) on gastrointestinal symptoms and intestinal microbiota in adults with self-reported digestive complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled study[J/OL]. BMC Complementary Medicine and Therapies, 2021, 21: 40.

[23]YEOH Y K, ZUO T, LUI G C Y, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19[J/OL]. Gut, 2021, 70(4): 698-706.

[24]PENG Y, AO M, DONG B, et al. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures[J/OL]. Drug Design, Development and Therapy, 2021, 15: 4503-4525.

[25]RAHMAN S U, ZHOU K, ZHOU S, et al. Curcumin mitigates *Cryptosporidium parvum* infection through modulation of gut microbiota and innate immune-related genes in immunosuppressed neonatal mice[J/OL]. Microbial Pathogenesis, 2022, 164: 105424.

[26]ZAKERSKA-BANASZAK O, TOMCZAK H, GABRYEL M, et al. Dysbiosis of gut microbiota in Polish patients with ulcerative colitis: a pilot study[J/OL]. Scientific Reports, 2021, 11: 2166.

[27]GAO F, SHEN J, ZHAO L, et al. Curcumin Alleviates Lipopolysaccharide (LPS)-Activated Neuroinflammation via Modulation of miR-199b-5p/IκB Kinase β (IKKβ)/Nuclear Factor Kappa B (NF-κB) Pathway in Microglia[J/OL]. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2019, 25: 9801-9810.

[28]MINTON K. Intestinal barrier protection[J/OL]. Nature Reviews. Immunology, 2022, 22(3): 144-145.

[29]ZHU H, WANG H, WANG S, et al. Flaxseed Oil Attenuates Intestinal Damage and Inflammation by Regulating Necroptosis and TLR4/NOD Signaling Pathways Following Lipopolysaccharide Challenge in a Piglet Model[J/OL]. Molecular Nutrition & Food Research, 2018, 62(9): 1700814.

[30]ASHRAFIZADEH M, AHMADI Z, MOHAMMADINEJAD R, et al. Curcumin Activates the Nrf2 Pathway and Induces Cellular Protection Against Oxidative Injury[J/OL]. Current Molecular Medicine, 20(2): 116-133.

[31]LARABI A, BARNICH N, NGUYEN H T T. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD[J/OL]. Autophagy, 2019, 16(1): 38-51.

[32]HERZIG S, SHAW R J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J/OL]. Nature reviews. Molecular cell biology, 2018, 19(2): 121-135.

[33]WANG J, GHOSH S S, GHOSH S. Curcumin improves intestinal barrier function: modulation of intracellular signaling, and organization of tight junctions[J/OL]. American Journal of Physiology - Cell Physiology, 2017, 312(4): C438-C445.

[34]LEE J, LEE G, KO G, et al. Nerve injury-induced gut dysbiosis contributes to spinal cord TNF-α expression and nociceptive sensitization[J/OL]. Brain, Behavior, and Immunity, 2023, 110: 155-161.

[35]MARTINO C, DILMORE A H, BURCHAM Z M, METCALF J L, JESTE D, KNIGHT R. Microbiota succession throughout life from the cradle to the grave[J/OL]. Nature Reviews Microbiology, 2022, 20(12): 707-720.

[36]BOYANOVA L, MEDEIROS J, YORDANOV D, et al. Turmeric and curcumin as adjuncts in controlling Helicobacter pylori-associated diseases: a narrative review[J/OL]. Letters in Applied Microbiology, 2024, 77(6): ovae049.

[37]ZHANG F, ZHOU Y, CHEN H, et al. Curcumin Alleviates DSS-Induced Anxiety-Like Behaviors via the Microbial-Brain-Gut Axis[J/OL]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 2022: 6244757.

[38]LE CHATELIER E, NIELSEN T, QIN J, et al. Richness

of human gut microbiome correlates with metabolic markers [J/OL]. Nature, 2013, 500(7464): 541-546.

[39]MCFADDEN R M T, LARMONIER C B, SHEHAB K W, et al. The Role of Curcumin in Modulating Colonic Microbiota During Colitis and Colon Cancer Prevention[J/OL]. Inflammatory bowel diseases, 2015, 21(11): 2483-2494.

[40]PIVARI F, MINGIONE A, PIAZZINI G, et al. Curcumin Supplementation (Meriva®) Modulates Inflammation, Lipid Peroxidation and Gut Microbiota Composition in Chronic Kidney Disease[J/OL]. Nutrients, 2022, 14(1): 231.

[41]王青燕,郝琴,高慧,等.姜黄素对大鼠脊髓损伤后微生物多样性及脊髓转录组学的影响[J].微生物学通报, 2024,51(11):4712-4724.

[42]SUN Z Z, LI X Y, WANG S, et al. Bidirectional interactions between curcumin and gut microbiota in transgenic mice with Alzheimer's disease[J/OL]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2020, 104(8): 3507-3515.

[43]PANDEY A, CHATURVEDI M, MISHRA S, et al. Reductive metabolites of curcumin and their therapeutic effects[J/OL]. Heliyon, 2020, 6(11): e05469.

[44]Jazayeri S., Mustafa D.S., Manap M.Y., et al. Survival of bifidobacteria and other selected intestinal bacteria in TPY medium supplemented with curcumin as assessed in vitro. Int. J. Probiotics Prebiotics. 2009; 4: 15-22.

[收稿日期 2024-11-27;责任编辑 刘敏丽]

(上接第90页)

[44]MATSUEDA S, CHEN L, LI H M, et al. Recent clinical researches and technological development in TIL therapy [J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2024, 73(11): 232.

[45]HONG R X, XU B H. Breast cancer: An up-to-date review and future perspectives [J]. Cancer Communications, 2022, 42(10): 913-936.

[46]ZACHARAKIS N, CHINNASAMY H, BLACK M, et al. Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer[J]. Nature Medicine, 2018, 24(6): 724-730.

[47]AMARIA R, KNISELY A, VINING D, et al. Efficacy and safety of autologous tumor-infiltrating lymphocytes in recurrent or refractory ovarian cancer, colorectal cancer, and pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2024, 12(2): e006822.

[48]O'MALLEY D, LEE S, PSYRRI A, et al.492 Phase 2 efficacy and safety of autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy in combination with pembrolizumab in immune checkpoint inhibitor-naïve patients with advanced cancers[C]//Regular and Young Investigator Award Abstracts. BMJ Publishing Group Ltd, 2021: A523-A524.

[49]YANG Y P, LOUIE R, PUC J, et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy targeting epithelial cell adhesion molecule in gastric cancer: Mechanisms of tumor resistance[J]. Cancers, 2023, 15(23): 5552.

[50]LI S W, ZHANG X Y, PANG D. Pirfenidone inhibits CCL2-mediated Treg chemotaxis induced by palbociclib and fulvestrant in HR+/HER2- breast cancer[J]. International Immunopharmacology, 2024, 142(Pt A): 113059.

[51]XU N, PALMER D C, ROBESON A C, et al. STING agonist promotes CAR T cell trafficking and persistence in breast cancer[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2021, 218(2): e20200844.

[52]NIU M K, YI M, WU Y Z, et al. Synergistic efficacy of simultaneous anti-TGF-β/VEGF bispecific antibody and PD-1 blockade in cancer therapy[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2023, 16(1): 94.

[53]YI M, NIU M K, WU Y Z, et al. Combination of oral STING agonist MSA-2 and anti-TGF-β/PD-L1 bispecific antibody YM101: A novel immune cocktail therapy for non-inflamed tumors[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2022, 15(1): 142.

[54]ZHAO K L, SHEN G Z, LIU Y M, et al. Dual-targeted assembled nanodrugs for near-infrared photothermal immunotherapy of triple-negative breast cancer[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2024, 16(49): 67532-67544.

[55]MA R, LI Z L, CHIOCCA E A, et al. The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy[J]. Trends in Cancer, 2023, 9(2): 122-139.

[收稿日期 2025-01-15;责任编辑 刘敏丽]