

姜黄素治疗系统性硬化症纤维化作用机制

赵宇兴^{1,2}, 刘维^{1,2}, 宁晓梅^{1,2}, 孙晨阳^{1,2}, 刘琰^{1,2}, 王怡文^{1,2}

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193)

摘要: 纤维化是一种病理过程, 其特征是器官或组织中结缔组织成分的过度积累。纤维化是由于慢性组织损伤或慢性炎症导致的伤口愈合不受控制而产生的。进行性纤维化会损伤组织结构并导致器官功能的进行性丧失, 现已被认为是最致命的自身免疫性疾病系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)患者发病和死亡的主要原因之一。纤维化是系统性硬化症的主要病理特征, 检索姜黄素治疗系统性硬化症的相关研究, 发现姜黄素可以通过调节免疫、抑制细胞转分化、抗衰老、抗氧化应激等方面来治疗SSc纤维化, 该文总结了姜黄素治疗SSc纤维化的作用机制, 以期后续的临床研究和药物研发提供思路与参考。

关键词: 姜黄素; 系统性硬化症纤维化; 作用机制; 综述

中图分类号: R255.6

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.02.023

Mechanism of Curcumin in the Treatment of Systemic Sclerosis Fibrosis

ZHAO Yuxing^{1,2}, LIU Wei^{1,2}, NING Xiaomei^{1,2}, SUN Chenyang^{1,2}, LIU Yan^{1,2}, WANG Yiwen^{1,2}

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China)

Abstract: Fibrosis is a pathological process characterized by an excessive accumulation of connective tissue components in an organ or tissue. Fibrosis occurs as a result of uncontrolled wound healing due to chronic tissue damage or chronic inflammation. Progressive fibrosis, which damages tissue structure and leads to a progressive loss of organ function, is now recognized as one of the leading causes of morbidity and death in patients with systemic sclerosis, one of the deadliest autoimmune diseases. Fibrosis is the main pathological feature of systemic sclerosis. Relevant studies on curcumin treatment of systemic sclerosis were searched, and we found that curcumin can treat systemic sclerosis fibrosis by regulating immunity, inhibiting cell transdifferentiation, anti-aging, anti-oxidative stress, etc. This paper summarized the mechanism of curcumin treatment of systemic sclerosis fibrosis. In order to provide ideas and references for follow-up clinical research and drug development.

Keywords: curcumin; systemic sclerosis fibrosis; mechanism of action; review

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)又称硬皮病, 是一种罕见且复杂的自身免疫性疾病, 以自身免疫、纤维化、血管病变为特征, 其中最显著的是皮肤和多个内脏器官的纤维化。姜黄味辛、苦, 性温, 归肝、脾经, 辛可发散, 苦可降泄, 温可通络, 为血中气药, 多用于治疗血瘀证。系统性硬化症属于中医“皮痹”“脉痹”“脏痹”等范畴, 多为先天禀赋不足, 复感外邪, 邪气痹阻, 气血瘀滞而成。近十几年来, 许多临床和随机试验不仅评估了姜黄素对各种自身免疫性疾病的有效性^[1], 也发现姜黄素在许多纤维化疾病中有着良好的治疗效果^[2]。文章将探讨姜黄素治疗系统性硬化症纤维化的作用机制, 并分为以下4方面进行阐述, 以期临床及药物的研发提供思路。

1 调节免疫

研究表明, 活化的免疫细胞及其各种细胞因子, 通过多种分子机制调节内皮细胞和成纤维细胞的分化与功能, 从而参与SSc纤维化的发生发展。其中, 固有免疫和适应性免疫均参与了SSc纤维化^[3]。姜

黄素可以通过调节免疫来治疗SSc纤维化。

1.1 调节巨噬细胞

众多固有免疫细胞在SSc中表达不同的作用, 其中巨噬细胞是关键调节剂和效应细胞, 且可影响免疫系统的级联反应。最新研究表明, 活化的巨噬细胞通过各种途径激活免疫系统, 释放促炎和促纤维化介质, 导致成纤维细胞活化为肌成纤维细胞, 同时释放大量细胞外基质(ECM)并最终造成纤维化^[4]。

巨噬细胞分为经典激活巨噬细胞(M1型)和替代激活巨噬细胞(M2型), 其纤维化过程与巨噬细胞极化有关, 其极化是指巨噬细胞对于不同刺激因子形成不同表型的过程。各种实验模型中表明, 姜黄素作为免疫调节剂对巨噬细胞可塑性、极化和功能产生影响^[5]。M1型巨噬细胞通过激活促炎细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)或趋化因子2 (CCL2)]的产生来激活肌纤维母细胞, 促进纤维细胞的募集。姜黄素对佐剂性关节炎小鼠的治疗作用的实验研究表明,

基金项目: 国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者项目(20210602-1); 国家中医药管理局中医药重点学科能力提升项目(2018ZDXK001); 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室项目(975022)

作者简介: 赵宇兴(1998-), 女, 内蒙古包头人, 硕士在读, 研究方向: 中医内科风湿免疫学。

通讯作者: 刘维(1962-), 女(满族), 天津人, 主任医师, 博士研究生导师, 博士, 研究方向: 中医内科风湿免疫学。

姜黄素可以有效抑制巨噬细胞浸润并释放大量的促炎因子,如TNF- α 、IL-1 β 等^[6]。姜黄素还可通过介导巨噬细胞TLR4-MAPK/NF- κ B信号通路以抑制炎症因子TNF- α 、IL-6和IL-12的表达^[7]。姜黄素对巨噬细胞可从抑制其细胞因子的表达进行调节^[8]。此外,研究发现巨噬细胞数量和巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1)mRNA水平与皮肤纤维化程度呈正相关,进一步实验结果表明,C-C基序趋化因子受体2(CCR2)/MCP-1相互作用可能参与由转化生长因子- β (TGF- β)介导皮肤纤维化的发病机制。姜黄素已被证明可以抑制多种细胞系中MCP-1的产生,降低MCP-1的表达和巨噬细胞的募集^[5]。

1.2 调节toll样受体

先天免疫细胞激活是SSc的标志之一,先天免疫细胞对肌成纤维细胞的激活大部分发生在toll样受体(TLRs)的背景下。此外,toll样受体响应内部配体,启动先天免疫反应,最终导致多种因子的释放,这些因子启动并使纤维化永久化^[9]。TLRs的先天免疫信号转导越来越被认为是驱动SSc持续纤维化反应的关键因素。特别是在SSc患者的病变组织中,TLR4及其内源性配体的表达升高。配体诱导的TLR4激活对纤维化基因表达和肌成纤维细胞分化产生强大的刺激作用^[10]。toll样受体TLR2和TLR4通过介导对脂多糖(LPS)的反应性在宿主防御中发挥重要作用^[11-12]。核因子 κ B(NF- κ B)的激活对于LPS介导的巨噬细胞TLR2的诱导至关重要,姜黄素通过降低NF- κ B活性完全抑制LPS介导的TLR2表达^[11]。姜黄素同时还抑制TLR4同源二聚和下游TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路^[12-14]。所以,姜黄素可以通过调节toll样受体来介导SSc持续纤维化反应。

1.3 调节T细胞

传统观点认为SSc患者的辅助性T细胞(helper cells,Th)Th1细胞、Th2细胞平衡破坏是导致纤维化的主要因素之一。正常情况下Th1细胞与Th2细胞之间存在着平衡^[3]。SHAH A等^[15]研究表明早期重度SSc患者外周血CD4⁺T细胞表型更偏向于Th2。Th1细胞以分泌干扰素- γ (IFN- γ)为特征,白细胞介素-12(IL-12)诱导幼稚CD4⁺T细胞分化为Th1细胞以产生IFN- γ ,IFN- γ 抑制成纤维细胞诱导的胶原合成并减轻纤维化。Th2细胞主要产生标志性细胞因子IL-4、IL-5和IL-13^[16]等,其与嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、2型先天淋巴细胞(ILC2)共同参与2型免疫诱导的纤维化病理过程^[17]。姜黄素可通过降低IL-4、提高INF- γ 、纠正Th1/Th2失衡从而延缓肺纤维化进程^[18]。此外,IL-13是纤维化的必需细胞因子,其参与炎症阶段,介导T细胞和成纤维细胞之间的相互作用,有助于SSc从炎症阶段过渡到纤维化阶段,并促进受累器官持续纤维化^[19]。在姜黄素对大鼠心脏组织辐射防护作用的评价研究中,IL-4和IL-13在暴露于辐射后上调,并介导肌成纤维细胞的增殖和分化,刺激TGF- β 和肌成纤维细胞的进一步分化,使用姜黄素能够降低IL-4及其下游基因如IL4Ra1和Duox2的升高水平,虽然姜黄素对IL13Ra2的抑制作用不显

著,但可以降低IL13Ra2下游基因Duox1的表达^[20]。所以,姜黄素可能通过降低IL-4、IL-13来调节SSc纤维化。

1.4 调节B细胞

B细胞是除T细胞之外的另一个重要的适应性免疫细胞,被认为在SSc中发挥促纤维化作用。B细胞产生针对不同细胞器官的自身抗体,如抗拓扑异构酶-1、抗着丝粒和抗RNA聚合酶Ⅲ,这些抗体可能会导致皮肤纤维化^[21],并分泌促纤维化因子TGF- β 和IL-6,激活成纤维细胞。B细胞在纤维化中发挥致病作用,包括皮肤硬化、肺间质纤维化、肾间质纤维化和肝纤维化。近些年,通过研究姜黄素对B细胞活性的影响,发现B淋巴细胞刺激因子(BLYS)是自身免疫性疾病中B细胞增殖和自身抗体分泌的重要细胞因子^[22]。姜黄素可能通过靶向BLYS,作为一种新的治疗剂。姜黄素对BLYS表达的抑制作用与姜黄素降低NF- κ B活性有关^[23]。姜黄素通过抑制IKK- α (IKK- α)磷酸化和阻止NF- κ B p65亚基的核转位来抑制NF- κ B活性^[24]。不仅如此,导致NF- κ B活化的TLRs信号转导可能涉及B细胞活化。姜黄素可以通过抑制TLR信号通路来抑制NF- κ B的激活^[25]。类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是临床上常见的自身免疫性疾病,TNF家族的BLYS是主要表达于B淋巴细胞的重要致炎细胞因子,其过度表达与RA的发生和发展密切相关。在小鼠胶原诱导的关节炎模型中,姜黄素可抑制基础水平和IFN- γ 诱导的BLYS表达,从而对关节炎的进程有预防及缓解作用^[26]。这些结果表明姜黄素可以通过靶向BLYS调节B细胞介导的SSc纤维化。

2 抑制细胞转分化

肌成纤维细胞是SSc组织纤维化的关键效应细胞。由于肌成纤维细胞在SSc纤维化中的重要作用,确定其确切的细胞来源正受到越来越多的研究关注,各种细胞类型的表型转化为活化的肌成纤维细胞是其中的一个重要机制。姜黄素可通过抑制成纤维细胞、内皮细胞、脂肪细胞转分化来调节SSc纤维化^[27]。

2.1 抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化

静止的组织成纤维细胞表型转化为活化的肌成纤维细胞是SSc纤维化过程的关键部分之一^[27]。TGF- β 作为成纤维细胞的直接激活剂在伤口愈合和纤维化中的作用是十分明确的^[28]。用TGF- β 刺激健康人的成纤维细胞,通过增加其黏附、收缩、迁移和存活能力,使成纤维细胞活化、分化为肌成纤维细胞,产生胶原,合成结缔组织生长因子(CTGF)和编码细胞外基质(ECM)元件的基因表达,从而诱导纤维化^[29]。TGF- β 被认为是成纤维细胞向肌成纤维细胞转化过程中的一个关键因子。近年来,TGF- β 诱导因子(TGIF)因具有抑制TGF- β 的活性而备受关注。研究发现,姜黄素可通过抑制硬皮病成纤维细胞中TGIF的降解来抑制TGF- β 信号^[30],从而抑制纤维化。

2.2 抑制内皮细胞间充质转化

众所周知,SSc患者的内皮细胞经常受到损伤,受损血管壁上的内皮细胞向产生高水平胶原和其

他ECM成分的肌成纤维细胞转化,这一过程被称为内皮-间充质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT)^[31]。研究表明, TGF- β 是诱导EndMT过程的有效因子,在一项实验中姜黄素通过NRF-2途径刺激二甲基精氨酸二甲基氨基水解酶1 (DDAH1) 表达,从而抑制TGF- β 诱导的EndMT,从而减轻内皮细胞纤维化^[32]。姜黄素的衍生物LG283化合物可抑制TGF- β /Smad/Snail间充质转化途径,显示出姜黄素对纤维化和血管损伤的拮抗活性^[33]。虽然EndMT在SSc中的发病机制尚不完全清楚,但姜黄素可作为EndMT调节化合物抑制SSc纤维化。

2.3 抑制脂肪细胞间充质转化

SSc患者的一个奇特特征是皮下脂肪组织的缺失。研究表明,皮下脂肪组织的损失发生在真皮纤维化之前,来源于真皮白色脂肪组织中脂联素阳性祖细胞能够在纤维化真皮中从脂肪细胞转变为肌成纤维细胞,这一过程被认为是脂肪细胞间充质转化(AMT)^[34],并伴随着过氧化物酶体增殖激活受体- γ (PPAR- γ) 表达的下降。PPAR- γ 是脂类代谢和脂肪生成的主要调节因子,也是一种有效的内源性TGF- β 信号拮抗剂,表明PPAR- γ 在防止过度纤维化方面具有生理作用^[35-37]。脂肪细胞是高度分泌的细胞,其分泌的一种脂肪因子脂联素具有良好的抗纤维化能力^[38]。结合目前药物效应动力学研究相关文献,推测姜黄素可能是PPAR- γ 的天然配体,不仅具有与PPAR- γ 结合的活性,也具有激活PPAR- γ 的功能活性,即既有亲和力,又有内在活性^[39]。此外,姜黄素可直接与白色脂肪组织相互作用,降低促炎因子TNF- α 、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的表达,并诱导脂肪细胞分泌主要抗炎剂,抑制脂肪细胞分化^[40]。所以姜黄素可以通过介导AMT来调节SSc纤维化。

3 抗衰老

细胞衰老在SSc纤维化中起着关键作用,尤其涉及内皮细胞和成纤维细胞。衰老的内皮细胞也会造成EndMT,这一过程有助于器官纤维化^[41]。衰老的成纤维细胞还能使ECM产生增加、糖酵解增加,产生其他代谢变化以及向肌成纤维细胞转化^[42]。细胞衰老的一个显著特征是一组被称为衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP) 的蛋白质的表达,通过分泌SASP,包括ECM蛋白(纤连蛋白、各种胶原蛋白和层粘连蛋白)、基质重塑蛋白酶(MMP-1、3、10、12、13、14) 和与纤维化直接相关的生长因子(TGF- β 、PDGF、IL-6)^[43],以旁分泌方式促进成纤维细胞和巨噬细胞的慢性炎症^[44]、上皮-间充质转化(EMT)^[45] 和成纤维细胞、巨噬细胞的促纤维化表型变化^[46]。

由于细胞衰老在SSc纤维化中发挥的作用,应考虑抗衰老药物的使用。姜黄素是一种很有前途的抗衰老化合物,它容易获得,且易应用于饮食中,安全且不昂贵。姜黄素能够根据浓度降低或提高参与衰老相关分泌表型的蛋白质水平活性^[47]。除此之外,研究表明抑癌基因(PTEN) 的减少在体外和体内具有强大的促纤维化作用^[48]。PTEN是一种与

细胞衰老有关的肿瘤抑制蛋白^[49]。姜黄素可调控LncRNA MEG3/miR-21/PTEN通路促进人乳头瘤病毒(HPV) 阳性宫颈癌细胞凋亡^[50]。所以姜黄素可能通过PTEN通路调节细胞衰老。已有越来越多的证据表明,纤维化疾病中细胞衰老加剧,但细胞衰老在系统性硬化症纤维化中的机制值得进一步研究^[51]。

4 抑制氧化应激

氧化应激可直接或间接刺激ECM的积累。BOURJI K等^[52]的研究提供了极好的实验证据,与健康对照组相比,SSc患者的皮肤活检显示,纤维化区域的活性氧(reactive oxygen species, ROS) 水平升高,而非纤维化区域的ROS水平较低。ROS包括羟基自由基($\cdot$ OH)、过氧化氢(H_2O_2)、一氧化氮(NO)、超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、次氯酸(HClO)和过氧亚硝酸盐(ONOO-),刺激促炎和促纤维化细胞因子,如TGF- β 或血小板衍生生长因子(PDGF) 的合成,增加成纤维细胞增殖和活化、胶原蛋白生成和血管损伤^[53-55]。除了使成纤维细胞直接活化,氧化剂可能通过改变蛋白酶和抗蛋白酶平衡而有助于纤维化发生。值得一提的是, NADPH氧化酶(NOX) 是负责ROS生成的最重要的酶复合体^[55],在体外和体内以NADPH氧化酶为靶点,可抑制成纤维细胞活化和皮肤纤维化。核转录因子红系2相关因子2 (Nrf2) 是抗氧化反应的重要调节因子。Nrf2是几种抗氧化酶[如谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)] 调控区域的抗氧化反应元件的介质^[56]。Nrf2还可以影响血红素加氧酶-1 (HO-1) 活性,HO-1是NO诱导的保护性抗氧化酶,HO-1可通过诱导Nrf2基因表达(HO-1/Nrf2轴),负责细胞内的生理氧化稳态^[57]。

鉴于氧化应激参与了SSc纤维化的发病机制,许多抗氧化的研究已经进行,以防止成纤维细胞的增殖和活化,抑制SSc纤维化进展^[55]。姜黄素作为一种天然的抗氧化剂,对氧化损伤的保护作用已在几种细胞系和动物模型中得到证实^[58]。姜黄素是 $\cdot$ OH和NO的清除剂,保护DNA免受氧化损伤,并减少ROS。此外,姜黄素可以激活其他细胞抗氧化剂,如血红素加氧酶-1、NADPH氧化酶,上调Nrf2-ARE途径^[59-60]抑制氧化应激。虽然姜黄素通过抑制氧化应激直接治疗SSc纤维化尚未有相关研究,但SSc纤维化与内脏纤维化有许多相同靶点,例如HO-1、Nrf2、NADPH氧化酶途径、Nrf2/HO-1信号通路等。在治疗肺纤维化中,姜黄素能增加原代肺内皮和成纤维细胞中HO-1的水平并阻断辐射诱导ROS的产生,改善肺纤维化^[61]。姜黄素还可通过促进蛋白激酶B (protein kinase B, Akt) 磷酸化,增加p-Akt/Akt和Nrf2表达,对小鼠肺间充质干细胞起到抗氧化保护作用^[62]。姜黄素通过调控NADPH氧化酶途径、激活Nrf2/HO-1信号通路有效缓解肾间质纤维化^[63]。此外,姜黄素通过升高Nrf2/HO-1信号通路来减少肝细胞炎症反应,减弱肝星状细胞活化,降低肝脏氧化应激水平从而减少细胞外基质^[64]。所以,姜黄素在防治SSc纤维化方面可能具有良好的开发价值。

5 小结与展望

综上所述,姜黄素可以从调节免疫、抑制细胞

转分化、抗衰老、抑制氧化应激等方面治疗SSc纤维化,作用机制涉及免疫细胞、toll样受体、TGF- β 、PPAR- γ 、SASP、HO-1、Nrf2、NADPH氧化酶等。纤维化是一个复杂的过程,研究发现肌成纤维细胞是SSc纤维化的关键效应细胞,TGF- β 信号通路、Notch信号通路、Wnt信号通路^[65]是驱动成纤维细胞激活和肌成纤维细胞分化的化学和机械信号,姜黄素可通过调控TGF- β 信号通路来抑制SSc纤维化,但姜黄素能否调控其他信号通路还未见相关报道,后续可以借助于代谢组学、转录组学及蛋白质组学等探究其与疾病之间潜在而复杂的关系,并通过体内外实验进一步验证研究。关于姜黄素的临床应用,尽管姜黄素具有多靶点活性和高剂量安全性,但其吸收差、代谢快,严重影响了生物利用度^[66]。为解决这些问题,国内外研究人员对姜黄素的提取、合成方法和改性技术做了大量的研究,如采用超临界萃取和闪式提取工艺等不同手段进行姜黄素的提取,开发固体分散体、脂质体、纳米粒、聚合物胶束等不同的姜黄素制剂和对姜黄素进行结构修饰以提高生物利用度^[67]。胡椒碱是黑胡椒的主要成分,可使姜黄素的生物利用度提高2000%^[68],后续应继续探索姜黄素的联合用药,提高其生物利用度。目前姜黄素治疗系统性硬化症纤维化相关文献和体内外实验较少,其作用机制未能完全阐明,因此需要广大研究者们对其进行更加深入的研究,从而为姜黄素及其衍生物成为有效治疗SSc纤维化的药物提供有力依据。◆

参考文献

- [1] CHAMANI S, MOOSSAVI M, NAGHIZADEH A, et al. Immunomodulatory effects of curcumin in systemic autoimmune diseases[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(4): 1616-1632.
- [2] 范沐霞,赵塔娜,王丽敏,等.姜黄素抗纤维化研究进展[J]. *中医学报*, 2019, 34(11): 2343-2348.
- [3] 郝舒雅,于震,程浩,等.免疫细胞对系统性硬化症纤维化及发病机制的研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2022, 26(6): 415-420.
- [4] 苏敏慧,郭峰,钱先.巨噬细胞参与系统性硬化症发病机制的研究进展[J]. *协和医学杂志*, 2019, 10(3): 278-283.
- [5] MOHAMMADI A, BLESSO C N, BARRETO G E, et al. Macrophage plasticity, polarization and function in response to curcumin, a diet-derived polyphenol, as an immunomodulatory agent[J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 66: 1-16.
- [6] 刘云龙,尚延春,杨鑫,等.姜黄素对佐剂性关节炎小鼠的治疗作用[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2023, 32(3): 268-274.
- [7] 周瑶瑶,韦小未,郭玲玉,等.姜黄素对脂多糖联合干扰素 γ 诱导的巨噬细胞炎症因子表达的影响及其机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(1): 44-48.
- [8] 杨丽萍,万金华,张婷婷,等.姜黄素免疫药理作用研究进展[J]. *江西中医药*, 2022, 53(4): 75-77.
- [9] O'REILLY S. Toll Like Receptors in systemic sclerosis: An emerging target[J]. *Immunol Lett*, 2018, 195: 2-8.
- [10] BHATTACHARYYA S, VARGA J. Emerging roles of innate immune signaling and toll-like receptors in fibrosis and systemic sclerosis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2015, 17(1): 474.
- [11] MATSUGUCHI T, MUSIKACHAROEN T, OGAWA T, et al. Gene expressions of Toll-like receptor 2, but not Toll-like receptor 4, is induced by LPS and inflammatory cytokines in mouse macrophages[J]. *J Immunol*, 2000, 165(10): 5767-5772.
- [12] YOUN HS, SAITOH SI, MIYAKE K, et al. Inhibition of homodimerization of Toll-like receptor 4 by curcumin[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(1): 62-69.
- [13] ZHONG K. Curcumin Mediates a Protective Effect Via TLR-4/NF- κ B Signaling Pathway in Rat Model of Severe Acute Pancreatitis[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(1): 175-180.
- [14] YU S, WANG X, HE X, et al. Curcumin exerts anti-inflammatory and antioxidative properties in 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP⁺)-stimulated mesencephalic astrocytes by interference with TLR4 and downstream signaling pathway[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2016, 21(4): 697-705.
- [15] SHAH A, STOREK J, WOOLSON R, et al. Lymphocyte subset abnormalities in early severe scleroderma favor a Th2 phenotype and are not altered by prior immunosuppressive therapy[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(10): 4155-4162.
- [16] ZHANG M J, ZHANG S. T Cells in Fibrosis and Fibrotic Diseases[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1142.
- [17] 丁汀汀,于震,梁钰颖,等.T细胞在系统性硬化症的作用[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2022, 16(2): 194-199.
- [18] CHEN H, YANG R, TANG Y, et al. Effects of curcumin on artery blood gas index of rats with pulmonary fibrosis caused by paraquat poisoning and the expression of Smad 4, Smurf 2, interleukin-4 and interferon- γ [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5): 3664-3670.
- [19] GASPARINI G, COZZANI E, PARODI A. Interleukin-4 and interleukin-13 as possible therapeutic targets in systemic sclerosis[J]. *Cytokine*, 2020, 125: 154799.
- [20] KOLIVAND S, AMINI P, SAFFAR H, et al. Evaluating the Radioprotective Effect of Curcumin on Rat's Heart Tissues[J]. *Curr Radiopharm*, 2019, 12(1): 23-28.
- [21] ASSAR S, KHAZAEI H, NASERI M, et al. Natural Formulations: Novel Viewpoint for Scleroderma Adjunct Treatment[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 9920416.
- [22] KRIVOSIKOVA M, DALLOS T, MASLINSKI W, et al. B cell activating factor, its role in autoimmunity, and targeting in autoimmune diseases[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2009, 110(3): 137-145.
- [23] MOMTAZI-BOROJENI A A, HAFTCHESHMEH S M, ESMAEILI S A, et al. Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(2): 125-135.
- [24] AHMED A M, EL FOUIL A F, MOHAMED R A, et al. Curcumin ameliorates experimental autoimmune acute myocarditis in rats as evidenced by decrease in thioredoxin immunoreactivity[J]. *Folia Morphol (Warsz)*, 2015, 74(3): 318-324.
- [25] DECOTÉ-RICARDO D, CHAGAS K K F, ROCHA J D B, et al. Modulation of in vitro murine B-lymphocyte response by curcumin[J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(10): 982-988.
- [26] 黄刚.姜黄素抑制BLyS表达的分子机制及其在抗类风湿性关节炎中的作用[D].重庆:第三军医大学, 2011.
- [27] JIMENEZ S A, PIERA-VELAZQUEZ S. Cellular Transdifferentiation: A Crucial Mechanism of Fibrosis in Systemic Sclerosis[J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2024, 20(4): 388-404.
- [28] ASANO Y, IHN H, YAMANE K, et al. Increased expression of integrin α (v) β 3 contributes to the establishment of autocrine TGF- β signaling in scleroderma fibroblasts[J]. *J Immunol*, 2005, 175(11): 7708-7718.
- [29] IHN H, YAMANE K, KUBO M, et al. Blockade of endogenous transforming growth factor beta signaling prevents up-regulated collagen synthesis in scleroderma fibroblasts: association with increased expression of transforming growth factor beta receptors[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(2): 474-480.
- [30] SONG K, PENG S W, SUN Z, et al. Curcumin suppresses TGF- β signaling by inhibition of TGIF degradation in

- scleroderma fibroblasts[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411(4): 821–825.
- [31] MANETTI M, ROMANO E, ROSA I, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(5): 924–934.
- [32] CHEN X, CHEN X L, SHI X X, et al. Curcumin attenuates endothelial cell fibrosis through inhibiting endothelial–interstitial transformation[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(7): 1182–1192.
- [33] UTSUNOMIYA A, CHINO T, KASAMATSU H, et al. The compound LG283 inhibits bleomycin-induced skin fibrosis via antagonizing TGF- β signaling[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 94.
- [34] MARANGONI R G, KORMAN B D, WEI J, et al. Myofibroblasts in murine cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(4): 1062–1073.
- [35] WEI J, ZHU H Y, KOMURA K, et al. A synthetic PPAR- γ agonist triterpenoid ameliorates experimental fibrosis: PPAR- γ -independent suppression of fibrotic responses[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(2): 446–454.
- [36] RUZHAJI N, FRANTZ C, PONSOYE M, et al. Pan PPAR agonist IVA337 is effective in prevention and treatment of experimental skin fibrosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(12): 2175–2183.
- [37] KORMAN B, MARANGONI R G, LORD G, et al. Adipocyte-specific Repression of PPAR- γ by NCoR Contributes to Scleroderma Skin Fibrosis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 145.
- [38] MARANGONI R G, MASUI Y, FANG F, et al. Adiponectin is an endogenous anti-fibrotic mediator and therapeutic target[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4397.
- [39] 杨雪梅, 邱红梅, 田蜜, 等. 姜黄素对人对过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 1 激活作用的研究[J]. *中草药*, 2017, 48(15): 3122–3126.
- [40] BRADFORD P G. Curcumin and obesity[J]. *Biofactors*, 2013, 39(1): 78–87.
- [41] RAMADHIANI R, IKEDA K, HIRATA K I, et al. Endothelial Cell Senescence Exacerbates Pulmonary Fibrosis Potentially Through Accelerated Endothelial to Mesenchymal Transition[J]. *Kobe J Med Sci*, 2021, 67(3): E84–E91.
- [42] LIN Y F, XU Z H. Fibroblast Senescence in Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 593283.
- [43] SCHAFER M J, HAAK A J, TSCHUMPERLIN D J, et al. Targeting Senescent Cells in Fibrosis: Pathology, Paradox, and Practical Considerations[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20(1): 3.
- [44] ACOSTA J C, BANITO A, WUESTEFELD T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(8): 978–990.
- [45] LIU L X, SUN Q Z, DAVIS F, et al. Epithelial–mesenchymal transition in organ fibrosis development: current understanding and treatment strategies[J]. *Burns Trauma*, 2022, 10: 1–18.
- [46] PARIMON T, HOHMANN MS, YAO C. Cellular Senescence: Pathogenic Mechanisms in Lung Fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6214.
- [47] BIELAK-ZMIJEWSKA A, GRABOWSKA W, CIOLKO A, et al. The Role of Curcumin in the Modulation of Ageing[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1239.
- [48] PARAPURAM S K, XU S W, ELLIOTT C, et al. Loss of PTEN expression by dermal fibroblasts causes skin fibrosis[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(10): 1996–2003.
- [49] PIERA-VELAZQUEZ S, JIMENEZ S A. Role of cellular senescence and NOX4-mediated oxidative stress in systemic sclerosis pathogenesis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2015, 17(1): 473.
- [50] 黄颖, 史耀琪, 胡佳明, 等. 姜黄素调控 LncRNA MEG3/miR-21/PTEN 通路促 HPV 阳性宫颈癌细胞凋亡[J]. *温州医科大学学报*, 2022, 52(2): 115–120.
- [51] TSOU P S, SHI B, VARGA J. Role of cellular senescence in the pathogenesis of systemic sclerosis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2022, 34(6): 343–350.
- [52] BOURJI K, MEYER A, CHATELUS E, et al. High reactive oxygen species in fibrotic and nonfibrotic skin of patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 87: 282–289.
- [53] VONA R, GIOVANNETTI A, GAMBARDELLA L, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of systemic scleroderma: An overview[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(7): 3308–3314.
- [54] SAMBO P, BARONI S S, LUCHETTI M, et al. Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(11): 2653–2664.
- [55] GRYGIEL-GÓRNIK B, PUSZCZEWICZ M. Oxidative damage and antioxidative therapy in systemic sclerosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 389582.
- [56] CHO H Y, REDDY S P, DEBIASE A, et al. Gene expression profiling of NRF2-mediated protection against oxidative injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 38(3): 325–343.
- [57] PIANTADOSI C A, WITHERS C M, BARTZ R R, et al. Heme oxygenase-1 couples activation of mitochondrial biogenesis to anti-inflammatory cytokine expression[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(18): 16374–16385.
- [58] AKABERI M, SAHEBKAR A, EMAMI SA. Turmeric and Curcumin: From Traditional to Modern Medicine[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1291: 15–39.
- [59] HESHMATI J, GOLAB F, MORVARIDZADEH M, et al. The effects of curcumin supplementation on oxidative stress, Sirtuin-1 and peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 α gene expression in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients: A randomized placebo-controlled clinical trial[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(2): 77–82.
- [60] FLEENOR BS, CARLINI NA, CAMPBELL MS. Curcumin and arterial function in health and disease: impact on oxidative stress and inflammation[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2019, 22(6): 459–464.
- [61] LEE J C, KINNIRY P A, ARGUIRI E, et al. Dietary curcumin increases antioxidant defenses in lung, ameliorates radiation-induced pulmonary fibrosis, and improves survival in mice[J]. *Radiat Res*, 2010, 173(5): 590–601.
- [62] KE S W, ZHANG Y B, LAN Z H, et al. Curcumin protects murine lung mesenchymal stem cells from H_2O_2 by modulating the Akt/Nrf2/HO-1 pathway[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(4): 665.
- [63] 陈欠欠, 朱凤阁, 陈香美. 姜黄素治疗肾间质纤维化分子机制研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(3): 966–975.
- [64] 杨星, 王振, 刘江凯, 等. 基于细胞信号通路探讨姜黄素抗肝纤维化的研究进展[J]. *中成药*, 2023, 45(5): 1571–1576.
- [65] HO Y Y, LAGARES D, TAGER A M, et al. Fibrosis—a lethal component of systemic sclerosis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(7): 390–402.
- [66] JANTAN I, AHMAD W, BUKHARI S N A. Plant-derived immunomodulators: an insight on their preclinical evaluation and clinical trials[J]. *Front Plant Sci*, 2015, 6: 655.
- [67] 陈煜淳, 林勇, 刘勇, 等. 姜黄素的应用、制备及改性研究进展[J]. *现代食品科技*, 2024, 40(6): 327–335.
- [68] PRASAD S, TYAGI A K, AGGARWAL B B. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice[J]. *Cancer Res Treat*, 2014, 46(1): 2–18.