

姜黄素对新生大鼠坏死性小肠结肠炎的保护作用

贾盛华¹ 韦红¹ 余加林¹ 魏小娣¹ 张晓萍² 李金纯¹

(重庆医科大学附属儿童医院:1. 新生儿科; 2. 儿科研究所, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 通过研究姜黄素对新生大鼠坏死性小肠结肠炎(NEC)肠组织病理改变,环氧合酶-2(COX-2)表达,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及白细胞介素-10(IL-10)生成的影响,探讨姜黄素对NEC是否有保护作用。**方法** 40只新生大鼠随机分为4组:正常对照组,溶剂对照组,NEC模型组,姜黄素干预组,每组10只。每日定时观察各组大鼠的一般情况,连续3d并于第4天处死,取肠道组织检测病理改变,TNF- α 、IL-10含量及COX-2的表达。**结果** 姜黄素能改善NEC模型大鼠一般情况及病理组织学征象;与正常对照组、溶剂对照组比较,NEC模型组,姜黄素干预组TNF- α 、IL-10浓度显著增高($P < 0.05$);姜黄素干预组TNF- α 浓度较NEC模型组显著下降($P < 0.05$)、IL-10浓度较NEC模型组显著升高($P < 0.05$);姜黄素干预组COX-2表达量显著低于NEC模型组。**结论** 姜黄素对NEC大鼠具有保护作用,其机制可能与姜黄素抑制COX-2的表达,减少TNF- α 的含量、增加IL-10的含量有关。
[中国当代儿科杂志,2010,12(2):132-136]

[关键词] 姜黄素;坏死性小肠结肠炎;环氧合酶-2;新生大鼠
[中图分类号] R722.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)02-0132-05

Protective effects of curcumin on neonatal rats with necrotizing enterocolitis

JIA Sheng-Hua, WEI Hong, YU Jia-Lin, WEI Xiao-Di, ZHANG Xiao-Ping, LI Jin-Chun. Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Wei H, Email:wahong@yahoo.com)

Abstract: Objective This study examined the effects of curcumin on intestinal histopathological changes, cyclooxygenase-2 (COX-2) expression, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-10 (IL-10) concentrations in neonatal rats with necrotizing enterocolitis (NEC), in order to investigate the effects of curcumin against NEC. **Methods** Forty neonatal rats were randomly divided into four groups ($n = 10$ each): normal control, solvent control, NEC model, and curcumin intervention. The general situations of rats were observed for 3 consecutive days, and the rats were then sacrificed on the 4th day. Intestinal tissues were obtained for examining the histopathological changes, COX-2 expression, and TNF- α and IL-10 concentrations. **Results** Curcumin treatment ameliorated the general situations and histopathological signs in rats with NEC. TNF- α and IL-10 concentrations in the NEC model and the curcumin intervention groups increased significantly compared with those in the normal and solvent control groups ($P < 0.05$). The concentration of TNF- α decreased ($P < 0.05$), while the concentration of IL-10 increased significantly in the curcumin intervention group in comparison with the NEC model group ($P < 0.05$). Immunohistochemistry results indicated that the positive expression of COX-2 in the curcumin intervention group was significantly lower than that in the NEC model group. **Conclusions** Curcumin has protective effects against NEC in neonatal rats, possibly through inhibiting COX-2 expression, reducing TNF- α content, and increasing IL-10 content.
[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (2):132-136]

Key words: Curcumin; Necrotizing enterocolitis; Cyclooxygenase-2; Neonatal rats

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿阶段严重的胃肠道急症,也是新生儿尤其是早产儿死亡的主要原因,但其病因及发病机制仍未完全清楚,也尚无确实有效的预防措施和治疗方法,是新生儿重症监护病房最为棘手的问题之一。目前认为肠黏膜损伤、肠道内细菌作用和肠道喂养是NEC发生的基本条件,并在一些重要的危险因素如早产、缺氧缺血性损伤、胃肠道免疫屏障功能低下等综合影响下引起炎症连锁反应而最终导致NEC的发生^[1],涉及到细胞因子和炎性介质等变

[收稿日期]2009-08-31;[修回日期]2009-10-09
[基金项目]重庆市自然科学基金资助项目(编号CSTC2007BB5326)。
[作者简介]贾盛华,女,硕士研究生。
[通讯作者]韦红,副教授。

化。姜黄素是从姜黄根茎中提取的一种酚类物质,以保护正常细胞免受各种不良因素的损伤为基础,主要有抗炎、抗氧化、调节免疫功能等药理作用^[2]。近年来姜黄素作为传统中药成为研究热点,涉及多个研究领域,但姜黄素对 NEC 的保护作用尚无报道。本研究采用新生 Sprague-Dawley (SD) 大鼠的 NEC 模型,以姜黄素作为药物干预,观察各组大鼠的一般情况、体重、肠组织大体及病理改变,检测肠黏膜肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 含量及环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达,探讨姜黄素对 NEC 是否有保护作用。

1 材料和方法

1.1 主要试剂与仪器

雅培加营素蛋白粉购自美国雅培公司,英脱利匹特脂肪乳(C14-24)购自华瑞制药有限公司,多美滋婴儿配方奶粉购自多美滋公司。二甲基亚砜(DMSO)及姜黄素购自美国 Sigma 公司,兔抗大鼠 COX-2 多克隆抗体购自美国 Cayman 公司。二抗试剂盒及 DAB 显色试剂盒购自中杉金桥生物技术有限公司。IL-10 及 TNF- α 检测试剂盒购自北京四正柏生物科技有限公司。CY-100 型便携式数字测氧仪购自浙江建德仪器设备厂,根据实验要求自制新生鼠保育箱及缺氧箱。实验所需仪器由重庆医科大学儿科研究所提供。

1.2 NEC 动物模型建立

NEC 动物模型的建立参见文献^[3],具体如下。

1.2.1 人工喂养 新生 SD 大鼠放置在保育箱内采用代乳品人工喂养,代乳品(多美滋婴儿配方奶粉、雅培-加营素蛋白粉及英脱利匹特脂肪乳加入蒸馏水中)参考 Auestad 等^[4]报道配制,用清洁无菌硅胶管每 4 h 经口插管喂养一次,首次喂养量为 0.1 mL,以后每 24 h 增加 0.1~0.3 mL。

1.2.2 缺氧复氧冷刺激 先给缺氧箱中充入氮气,调节流速,控制氮气流量为 15 L/min,应用测氧仪测得箱内氮气浓度达 100% [(99.9 $\pm$ 0.2)%]后,放入新生鼠 3 min 后取出,随即将其放入 100% 氧气浓度的氧仓中,保持 3 min 后取出并立即将其置于 4℃ 冰箱中冷刺激 10 min。2 次/d,连续 3 d。

1.3 实验动物分组及处理

新生 1 日龄 SD 大鼠 40 只,雌雄不限,体重范围 5~9 g,由重庆医科大学实验动物中心提供。随机

分成 4 组,即正常对照组:与母鼠同笼,母乳喂养,生理盐水腹腔注射(每日 8 mL/kg);溶剂对照组:与母鼠同笼,母乳喂养,DMSO 腹腔注射(每日 8 mL/kg);NEC 模型组:出生后 24 h 与母鼠分开,建立 NEC 模型后予以腹腔注射 DMSO(每日 8 mL/kg);姜黄素治疗组:出生后 24 h 与母鼠分开,建立 NEC 模型后予以腹腔注射姜黄素(姜黄素溶于 10% 的 DMSO 配成 10 mg/mL 的悬液)(每日 8 mL/kg)。每组 10 只,连续 3 d。密切观察新生鼠的一般情况,每日定时称量体重,于第 4 天颈椎脱臼处死,取十二指肠下端至回盲部肠组织待检。

1.4 肠组织大体形态改变及组织病理评分

观察肠组织的色泽变化、是否有出血及积气发生。取上述近回盲部 1~2 cm 肠组织立即固定于 4% 多聚甲醛中,石蜡包埋、切片、苏木素-伊红染色做组织病理学检查。肠组织病理评分参考 Nadler 标准^[5]进行双盲法评分,根据肠组织血管扩张充血,间质水肿,固有层肿胀分离,绒毛变性脱落、坏死等,分为 4 级:0 分,肠绒毛及上皮完整,组织结构正常;1 分,轻微黏膜下和(或)固有层肿胀分离;2 分,中度黏膜下和(或)固有层肿胀分离,黏膜下和(或)肌肉层水肿;3 分,重度黏膜下和(或)固有层肿胀分离,黏膜下和(或)肌肉层水肿,局部绒毛脱落;4 分,肠绒毛消失伴肠坏死;组织学评分 ≥ 2 分确定为 NEC;每例新生鼠肠组织标本观察 3 个视野,取其平均值。

1.5 肠组织匀浆上清液中 TNF- α 和 IL-10 含量的测定

将肠组织其余部分放在冰冷的生理盐水中漂洗、滤纸拭干称取 10 mg,用生理盐水和匀浆器制成 1 mL 肠组织匀浆,在 4℃ 低温离心机 4 000 r/min、离心 15 min 后取上清液分装于 EP 管中,置于 -20℃ 冰箱中冷藏。ELISA 双抗夹心法检测肠组织匀浆中 TNF- α 和 IL-10 含量。

1.6 免疫组化法检测 COX-2 的表达

取上述肠组织石蜡切片,常规脱蜡脱水;置 10 mmol/L 柠檬酸缓冲液(pH 6.0)中加热修复抗原,冷却至室温,PBS 冲洗 5 min,3 次;3% 的 H_2O_2 室温孵育 10 min,PBS 冲洗 5 min,3 次;滴加正常山羊血清封闭非特异性抗原,37℃,30 min,倾去;滴加 1:500 稀释的兔抗大鼠 COX-2 多克隆抗体 4℃ 过夜,PBS 冲洗 5 min,3 次;滴加生物素标记山羊抗兔 IgG 抗体,37℃,30 min,PBS 冲洗 5 min,3 次。滴加辣根过氧化物酶标记的链酶卵白素工作液,37℃,30

min,PBS 冲洗 5 min,3 次;DAB 显色 3 min,苏木素复染后中性树脂封片。用 PBS 代替一抗作阴性对照,COX-2 以细胞质或核膜上出现棕黄色为阳性表达,每张切片在 400 倍光学显微镜下随机选定 6 个视野,应用 Image-pro plus 6.0 图像分析软件进行分析,测试每个视野内阳性表达区域的光密度值,取其平均值为该组大鼠的代表值。

1.7 统计学方法

用 SPSS 11.5 统计学软件分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;多组样本均数比较用单因素方差分析,组间两两比较用 LSD-*t* 检验;病理积分比较用 Kruskal-Wallis 检验;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及体重变化

正常对照组和溶剂对照组大鼠生长发育良好,体重稳定增长,活动度及对刺激反应良好,进食及排便正常;NEC 模型组大鼠相继出现倦怠嗜睡,体重下降,喂养困难,吐奶及胃潴留,腹胀、腹泻,肉眼可见黑红色血便。姜黄素干预组大鼠倦怠嗜睡、喂养困难、吐奶及胃潴留等症状出现较晚且较轻,体重缓慢增长,无腹胀、腹泻及血便。见表 1。

2.2 肠组织大体形态改变

正常对照组和溶剂对照组大鼠肠管色泽粉嫩,呈淡黄色,弹性佳,无积气出现;NEC 模型组大鼠回盲部近端肠管呈黑红色改变,肠腔可见不同程度积气,严重者呈串珠样,有少量的出血;姜黄素干预组大鼠回盲部近端肠管呈黄红色改变,肠腔可见少量积气,无出血。

2.3 肠组织镜下病理学改变及组织病理学评分

正常对照组和溶剂对照组肠绒毛及上皮完整,组织结构正常;NEC 模型组肠组织坏死严重,肠绒毛参差不齐,变性水肿,部分绒毛坏死、脱落消失,腺体排列紊乱、消失,重度黏膜下和固有层分离,黏膜下和肌肉层水肿,肌层变薄甚至断裂;姜黄素干预组肠绒毛轻度充血水肿,少数绒毛上皮细胞空泡变性。4 组大鼠双盲法病理评分及组间比较显示正常对照组和溶剂对照组差异无统计学意义;NEC 模型组与正常对照组和溶剂对照组比较差异有统计学意义(*P* < 0.01);姜黄素干预组与 NEC 模型组比较差异有统计学意义(*P* < 0.01),且姜黄素干预组病理评分显著低于 NEC 模型组。见表 1、图 1。

2.4 肠组织匀浆上清液中 TNF-α 和 IL-10 的含量

正常对照组和溶剂对照组 TNF-α、IL-10 的含量比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);NEC 模型组和姜黄素干预组 TNF-α、IL-10 的含量高于正常对照组和溶剂对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);姜黄素干预组 TNF-α 的含量低于 NEC 模型组,差异有统计学意义(*P* < 0.01),但姜黄素干预组 IL-10 的含量高于 NEC 模型组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.5 肠组织 COX-2 免疫组化检测

COX-2 在正常对照组和溶剂对照组大鼠肠组织表达量极少;在 NEC 模型鼠肠上皮的绒毛、腺体以及粘膜下层和肌层 COX-2 的表达明显增强,其光密度值明显高于正常对照组和溶剂对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);姜黄素干预组 COX-2 的表达呈弱阳性,其光密度值高于正常对照组和溶剂对照组,但显著低于 NEC 模型组(*P* < 0.05)。见表 2、图 2。

表 1 各组大鼠实验前后体重及病理评分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	实验前 体重(g)	实验后 体重(g)	肠组织 病理评分
正常对照组	10	6.90 ± 0.87	8.49 ± 0.99	0.33 ± 0.35
溶剂对照组	10	6.80 ± 0.54	8.33 ± 0.59	0.37 ± 0.43
NEC 模型组	10	6.95 ± 0.52	6.32 ± 0.52 ^a	3.20 ± 0.57 ^a
姜黄素干预组	10	6.84 ± 0.64	7.26 ± 0.71 ^{a,b}	1.60 ± 0.44 ^{a,b}
<i>F</i> 值		0.100	19.375	—
<i>H</i> 值		—	—	32.676
<i>P</i> 值		0.959	<0.01	<0.01

a:与正常对照组及溶剂对照组比较,*P* < 0.01;b:与 NEC 模型组比较,*P* < 0.01

表 2 各组大鼠肠组织 COX-2 表达及肠组织匀浆 TNF-α 和 IL-10 含量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	COX-2 光密度值	TNF-α (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)
正常对照组	10	5.5 ± 2.5	8.8 ± 2.1	21.6 ± 4.6
溶剂对照组	10	5.9 ± 2.3	8.9 ± 2.2	22.6 ± 5.0
NEC 模型组	10	35.3 ± 3.0 ^a	19.5 ± 2.9 ^a	28.7 ± 5.3 ^a
姜黄素干预组	10	17.6 ± 2.2 ^{a,b}	14.7 ± 1.7 ^{a,b}	33.3 ± 5.2 ^{a,b}
<i>F</i> 值		1 864.74	50.282	11.823
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01

a:与正常对照组和溶剂对照组比较,*P* < 0.05;b:与 NEC 模型组比较,*P* < 0.05

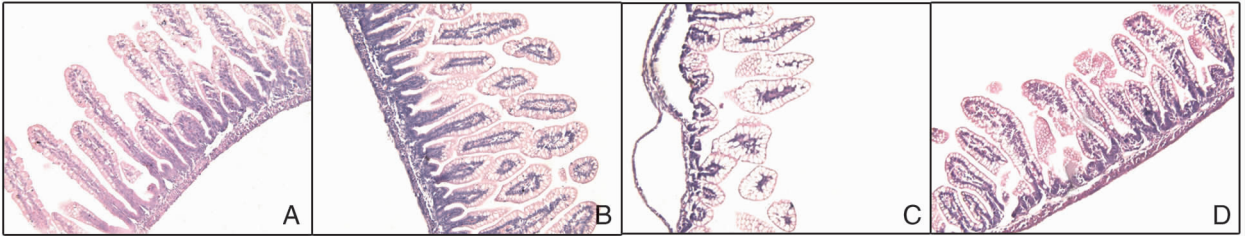


图1 回盲部肠段病理切片(苏木精-伊红染色,×200) A:正常对照组;B:溶剂对照组,A、B组肠绒毛及上皮完整,组织结构正常;C:NEC模型组,肠绒毛变性水肿,部分绒毛坏死、脱落消失,重度黏膜下和固有层分离,黏膜下和肌肉层重度水肿,肌层变薄甚至断裂;D:姜黄素干预组,肠绒毛轻度充血水肿,少数绒毛上皮细胞空泡变性。

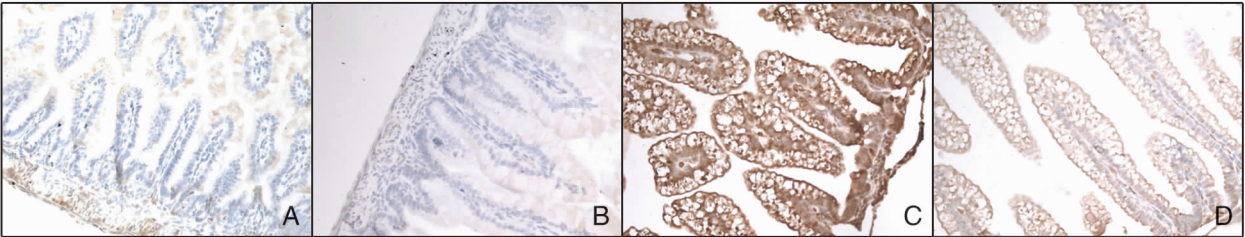


图2 肠组织 COX-2 的表达(免疫组化,×400) A:正常对照组,COX-2在肠粘膜各层几乎不表达;B:溶剂对照组,COX-2在肠粘膜各层表达量极少;C:NEC模型组,COX-2在肠粘膜各层表达明显增加,呈深棕黄色强阳性表达;D:姜黄素干预组,COX-2在肠粘膜各层表达较NEC模型组明显减弱。COX-2以细胞质或核膜上出现棕黄色为阳性表达。

3 讨论

虽然 NEC 的发病机制仍不清楚,但目前多认为由于肠粘膜的缺血、缺氧以及高渗液的接触导致肠粘膜的损伤。新生儿由于先天和后天的免疫防御能力不足,局部微生物可通过损伤的肠粘膜进入机体组织,导致炎性介质释放和激活各种细胞因子,引发炎症连锁反应,最终导致 NEC,甚至发生全身炎症反应综合征。致炎因子 TNF- α 是 NEC 发生的关键介质,在炎症级联反应中起重要作用^[6]。Edelson 等^[7]通过研究 NEC 患儿血浆中细胞因子水平发现,不仅促炎因子水平升高,抗炎因子 IL-10 的水平也是升高的。本研究表明,与对照组新生鼠比较, TNF- α 及 IL-10 在 NEC 模型鼠的肠组织中表达显著升高,与文献报道一致^[7]。其可能原因是在炎症急性期,不仅促炎因子水平升高,同时也启动机体的抗炎反应及自动修复机制。

近年研究发现姜黄素具有抑制多种炎症因子的作用,且对多种炎性疾病有治疗作用。Zhang 等^[8]发现姜黄素可通过减少结肠黏膜 Th1 细胞因子 (IFN- γ 、TNF- α) 的表达,增加 Th2 细胞因子 (IL-4、IL-10) 的表达,治疗由三硝基苯磺酸诱导的结肠炎。Siddiqui 等^[9]报道姜黄素可减轻组织损伤,减少致

炎基因表达和细胞因子的血浆蛋白水平,并可下调由脂多糖诱导的 TNF- α 的表达。也有报道姜黄素预处理对大鼠感染性脑水肿有保护作用^[10]。本研究结果表明用姜黄素处理后的 NEC 模型鼠一般情况明显改善,组织损伤明显减轻,并且姜黄素能明显抑制肠粘膜 TNF- α 的表达,增加 IL-10 表达。这些均表明姜黄素对 NEC 的保护作用伴随着促炎作用的减弱,抑炎作用的相对增强。

COX 是一种膜结合蛋白,它包括两种同功酶 COX-1 和 COX-2。COX-1 在胃肠黏膜中是结构性表达,催化保护胃肠黏膜的前列腺素的生成,其表达不受炎症因子诱导。COX-2 在正常人肠黏膜中不表达或处于低水平,而脂多糖、炎症介质及应急则能诱导其高表达^[11]。COX-2 的高表达与肠炎密切相关^[12]。Chung 等^[13]发现在非炎性疾病新生儿的肠上皮各层中没有发现 COX-2 的表达。炎性条件下 COX-2 的表达则明显升高^[14]。本实验的结果显示 NEC 模型鼠肠粘膜 COX-2 的表达量很高,而经姜黄素处理后的 NEC 模型鼠肠粘膜 COX-2 的表达量显著降低,这可能由于致炎细胞因子 TNF- α 是 COX-2 强诱导剂,高水平的 COX-2 将导致组织损伤,而低水平或适中水平将起到黏膜保护作用,姜黄素通过抑制致炎症细胞因子的释放、下调高表达的 COX-2 而起到黏膜保护作用。

核因子-κB (NF-κB) 作为促炎基因表达的枢纽之一,其激活后可诱导大量炎症介质的合成和释放,造成过度的炎症反应。姜黄素能阻碍肠上皮细胞 NF-κB 的活化^[15]。Chung 等^[13]研究发现在 NEC 模型大鼠肠组织中 NF-κB 和 COX-2 的表达具有协同诱导作用,NF-κB 调节 COX-2 可能是通过前炎细胞因子 TNF-α 等诱导实现的。因此 NF-κB/ 炎症因子/COX-2 途径可能在 NEC 的发病机制中具有重要作用,姜黄素可能通过抑制 NF-κB 调控致炎因子进而下调了 COX-2 的表达,从而降低了新生大鼠 NEC 的危险性。但由于 NEC 的病因及发病机制复杂,姜黄素对炎症因子以及 COX-2 的调控机制有待进一步研究。

综上所述,姜黄素可以改善 NEC 大鼠的一般情况,减轻肠组织损伤,降低促炎因子 TNF-α 及炎性介质 COX-2 的表达,相对增加抑炎因子 IL-10 的表达,从而对 NEC 大鼠具有保护作用,这一发现可能为新生儿 NEC 的防治工作开辟了一个新的途径。

[参 考 文 献]

[1] Buch NA, Ahmad SM, Ali SW, Hassan HM. An epidemiological study of neonatal necrotizing enterocolitis [J]. Saudi Med J, 2001, 22(3):231-237.

[2] 李建新,刘晓城. 姜黄素调节小鼠免疫功能的实验研究[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2005,14(2):132-135.

[3] 李金纯,韦红,贾盛华,魏小娣. 新生儿坏死性小肠结肠炎动物模型建立方法改进与比较[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(3):313-317.

[4] Auestad N, Korsak RA, Bergstrom JD, Edmond J. Milk-substitutes comparable to rat's milk; their preparation, composition and impact on development and metabolism in the artificially reared rat [J]. Br J Nutr, 1989, 61(3):495-518.

[5] Nadler EP, Dickinson E, Knisely A, Zhang XR, Boyle P, Beer-Stolz D, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and

interleukin-12 in experimental necrotizing enterocolitis[J]. J Surg Res, 2000, 92(1):71-77.

[6] Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plan IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts[J]. Pediatr Dev Pathol, 2003, 6(1): 6-23.

[7] Edelson MB, Bagwell CE, Rozycki HJ. Circulating pro- and counterinflammatory cytokine levels and severity in necrotizing enterocolitis[J]. Pediatrics, 1999, 103(4):766-771.

[8] Zhang M, Deng CS, Zheng JJ, Xia J. Curcumin regulated shift from Th1 to Th2 in trinitrobenzene sulphonic acid-induced chronic colitis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27(8):1071-1077.

[9] Siddiqui AM, Cui X, Wu R, Dong W, Zhou M, Hu M, et al. The anti-inflammatory effect of curcumin in an experimental model of sepsis is mediated by up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma[J]. Crit Care Med, 2006, 34(7):1874-1882.

[10] 黄榕,罗芳,余小河,杨于嘉. 姜黄素诱导 HSP70 及对大鼠感染性脑水肿保护作用的研究[J]. 中国当代儿科杂志,2003,5(2):109-112.

[11] Ramsay RG, Ciznadija D, Vanevski M, Mantamadiotis T. Transcriptional regulation of cyclo-oxygenase expression: three pillars of control[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2003, 16(2 Suppl): 59-67.

[12] D'Halluin PN, Turlin B, Polard E, Dinasquet M, Pagenault M, Rioux N, et al. Selective COX-2 inhibitor-associated colitis: two case reports[J]. Gastroenterol Clin Biol, 2003, 27(10):932-935.

[13] Chung DH, Ethridge RT, Kim S, Owens-Stovall S, Hernandez A, Kelly DR, et al. Molecular mechanisms contributing to necrotizing enterocolitis[J]. Ann Surg, 2001, 233(6):835-842.

[14] Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States [J]. J Perinatol, 2003, 23(4):278-285.

[15] Jobin C, Bradham CA, Russo MP, Jurna B, Narula AS, Brenner DA, et al. Curcumin blocks cytokine-mediated NF-kappa B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I-kappa B kinase activity[J]. J Immunol, 1999, 163(6): 3474-3483.

(本文编辑:黄 榕)

· 消息 ·

中国当代儿科杂志网站页面更新通知

自 2010 年 1 月 21 日起,我刊网站的页面进行了较大的更新,新的页面更美观,使用更方便。如果您更新前收藏了本刊网址,而现在打开网页出错,请您直接在浏览器的地址栏中重新输入 www. ejcp. org 打开网页,然后再点“收藏”并添加到收藏夹,下次从收藏夹打开就很方便了。感谢各位读者、作者、审稿专家多年来对本刊网站的关注和支持。

中国当代儿科杂志编辑部
2010 年 1 月 23 日