

## 姜黄素及细菌素对子宫内膜炎大鼠血清中抗炎活性的影响

张欣<sup>1,3</sup> 敖日格乐<sup>2</sup> 贾知锋<sup>1</sup> 王纯洁<sup>1\*</sup>

- (1. 内蒙古农业大学 兽医学院, 呼和浩特 010018;
2. 内蒙古农业大学 动物科学学院, 呼和浩特 010018;
3. 内蒙古医科大学 基础医学院, 呼和浩特 010110)

**摘要** 为研究姜黄素(Curcumin)及细菌素(nisin)对患大鼠子宫内膜炎血清中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶-1(TIMP-1)、环氧合酶-2(COX-2)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的作用,构建大鼠子宫内膜炎模型,将160只SD大鼠随机分为细菌素组、姜黄素组、阳性对照组及生理盐水组,建模前0h和试验后24、48、72h,用ELISA试剂盒检测各试验组中MMP-9、基质金属蛋白抑制物-1(TIMP-1)、环氧合酶-2(COX-2)及TNF- $\alpha$ 的变化情况来监测治疗效果。结果表明:1)在0~72h之间,建模0h前时,细菌素组和姜黄素组中MMP-9的浓度显著高于生理盐水组和阳性对照组( $P<0.05$ ),生理盐水组中MMP-9的浓度比其他各用药组显著降低( $P<0.05$ );在各药物组的作用下,MMP-9浓度的升高常伴随着TIMP-1的浓度的升高;2)各用药组均能降低血清中TNF- $\alpha$ 的浓度,而生理盐水组0~72h时间点时血清中TNF- $\alpha$ 的浓度持续升高,血清中TNF- $\alpha$ 的浓度随着COX-2的浓度的升高而降低。由此可见,细菌素和姜黄素能显著提高子宫内膜炎大鼠血清中TIMP-1和COX-2的表达,抑制MMP-9和TNF- $\alpha$ 的活性而发挥调控子宫内环境动态平衡,表明细菌素和姜黄素对MMP-9、TIMP-1、COX-2的浓度具有正调控作用,而对TNF- $\alpha$ 恰好相反。

**关键词** 大鼠; 细菌素; 姜黄素; 子宫内膜炎; 基质金属蛋白酶; 基质金属蛋白抑制物

**中图分类号** S853.51 **文章编号** 1007-4333(2017)11-0108-06 **文献标志码** A

## Influence of curcumin and nisin on the anti-inflammatory activity in the serum of endometritis rats

ZHANG Xin<sup>1,3</sup>, Aorigele<sup>2</sup>, JIA Zhifeng<sup>1</sup>, WANG Chunjie<sup>1\*</sup>

- (1. College of Veterinary Medicine, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China;
2. College of Animal Science, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China;
3. Basic Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

**Abstract** In order to study the influence of curcumin and nisin on matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), matrix metalloproteinase (TIMP-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) function in the endometritis of rats serum, the endometriosis model of rats was established. A total of 160 SD rats were randomly divided into bacteriocin group, curcumin group, positive control group, and normal saline group. Samples were taken at 0 h before the establishment of the model and 24, 28, and 72 h after the test, and ELISA kit was used to detect MMP-9 in each experimental group, (TIMP-1), cyclooxygenase-2 (COX-2) and TNF- $\alpha$  changes was used to monitor the effects of treatment. The results showed that: 1) Before modeling, establishment of the model, the concentrations of MMP-9 in bacteriocin group and curcumin group were significantly higher than that of saline group and positive control group ( $P<0.05$ ); The concentration of MMP-9 in saline group was significantly lower than other groups ( $P<0.05$ ); Under the influence of the curcumin and nisin groups, MMP-9 concentration was often associated with the increasing concentration

收稿日期: 2016-10-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(31260590); 国家科技支撑项目(2015BAD29B06)

第一作者: 张欣, 讲师, 博士研究生, 主要从事动物生理学调控研究, E-mail: zxcc\_aa@163.com

通讯作者: 王纯洁, 教授, 博士生导师, 主要从事动物生理调控机制研究, E-mail: chunjiewang200@sohu.com

of TIMP-1. 2) The concentration of TNF- $\alpha$  in serum was reduced in curcumin and nisin groups. And the concentration of saline group between 0 h and 72 h increased, and serum TNF- $\alpha$  concentration decreased with increasing COX-2 concentration. The results showed that nisin and curcumin significantly increased TIMP-1 in the serum of rats with endometriosis and the expression of COX-2, inhibited the activity of MMP-9 and TNF- $\alpha$  and regulatory pathways and environmental balance inside the uterus. In conclusion, nisin and curcumin displayed positive effect on the concentrations of MMP-9, TIMP-1, COX-2, and negative effect on that of TNF- $\alpha$ .

**Keywords** rat; nisin; curcumin; endometritis; matrix metalloproteinases; tissue inhibitor metalloproteinases

奶牛子宫内膜炎又被称为产后子宫内膜炎,通常指奶牛在产后期间,由于奶牛子宫内环境受到损伤和外环境病原微生物的入侵所诱导的仅局限于奶牛子宫内膜的病理过程<sup>[1]</sup>。家畜分娩后,子宫受到物理损伤易导致外界病原微生物入侵,从而使子宫和卵巢功能结构发生变化和破坏自身免疫系统导致不育<sup>[2]</sup>。抗生素被广泛运用于临床型奶牛子宫内膜炎的预防和治疗中,抗生素的过度使用会导致其在牛乳残留等诸多问题,因此已有研究寻找天然药物来替代抗生素<sup>[3]</sup>。细菌素(nisin)是乳发酵过程中,通过核糖体合成机制产生的一种多肽类抗菌物质<sup>[4]</sup>,而这类物质对被耐甲氧西林金黄色葡萄球菌所感染的大鼠模型治疗效果显著优于抗生素<sup>[5]</sup>。其对小鼠腹腔内的金黄色葡萄球菌( $1 \times 10^8$  cfu/ml)的代谢活动具有抑制作用<sup>[6]</sup>,细菌素肽聚糖前体分子在结合脂质时嵌入到细胞膜中,导致细菌膜快速去极化和导致细胞死亡<sup>[7]</sup>。

姜黄素具有诸多优点(如:毒性低等),因其经济价值高受到关注<sup>[8]</sup>。姜黄素是一种非甾体类抗炎药物,对动物炎症具有广泛的预防特性及化学预防特性<sup>[9]</sup>。现代医学研究发现,姜黄素抗炎的主要机制是通过抑制主要的炎症介质(如:环氧合酶-2、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 等)发挥作用,并且姜黄素也是环氧合酶-2的天然抑制剂<sup>[10-11]</sup>。Anand等<sup>[12]</sup>认为,姜黄素对卵巢癌和基质金属蛋白酶(MMPs)均具有显著的抑制效果。因此,姜黄素对治疗慢性炎症疾病具有潜在的抗炎作用<sup>[13]</sup>。

目前,由致病性金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)所引发的各类疾病普遍采用抗生素治疗,但是抗生素的滥用会引起多种问题<sup>[14]</sup>。研究人员开始研发替代抗生素的绿色环保型新药剂<sup>[15]</sup>。虽然不同的甾体类和非甾体抗炎药(如阿斯匹林等)的抗炎疗效显著,但多具有副作用,而姜黄素的抗炎活性优于甾体类和非甾体类药物,没有毒副作用<sup>[16]</sup>,对姜黄素参与抗氧化的研究较多,而抗炎反应的研究报道较少。本研究为寻找有效防治和预防奶牛子宫内膜炎的新药剂,对细菌素和姜黄素添加剂对大鼠

细菌性子宫内膜炎的作用效果进行体内抗菌研究,通过ELISA检测环氧合酶-2(Cox-2)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、MMPs和基质金属蛋白抑制物(TIMPS)来评估其对子宫内膜炎的治疗效果<sup>[17-18]</sup>,同时,也对姜黄素和细菌素体内抗菌机理做初步讨论,旨在为今后研究这类具有潜在的绿色环保型新药剂来替代抗生素提供理论依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 试验材料

#### 1.1.1 试验动物

6~8 wk龄分娩过的雌性SD大鼠((200 $\pm$ 20)g)160只,购于内蒙古医科大学动物中心。

#### 1.1.2 受试菌及药物

荷兰斯坦奶牛子宫内膜炎致病菌金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和细菌素(乳酸链球菌素)均由内蒙古农业大学牛生产学实验室分离、提取、保存;姜黄素购于天津市光复精细化工研究所(纯度 $\geq 98\%$ );盐酸环丙沙星购自广州白云山制药股份有限公司;COX-2、TNF- $\alpha$ 、TIMP-1、MMP-9 ELISA试剂盒,均购自北京诚林生物科技有限公司。

### 1.2 试验方法

#### 1.2.1 试验分组及给药方案

将造模大鼠随机分为4组:生理盐水组、阳性对照组、细菌素组、姜黄素组。每组10只(表1)。每天上午8:00点,下午16:00进行灌服给药。给药4d后取10只鼠作为0h样品。再继续给药3d,分别取样作为24、48、72h处理样品。

#### 1.2.2 子宫内膜炎致病菌的培养和细菌素、姜黄素的制备

将荷兰斯坦奶牛子宫内膜炎致病菌*S. aureus*接种于肉汤中,37 $^{\circ}$ C培养至对数期18~24h,调整指示菌为 $1 \times 10^9$  cfu/mL;将-4 $^{\circ}$ C保存的细菌素和姜黄素在使用前用生理盐水溶解,分别配成终浓度0.1和100 mg/mL(现配现用,时间过长或隔夜会影响试验效果)。

表1 体内抗菌试验分组情况及给药方案

Table 1 Grouping and dosage regimen of *in vivo* antibacterial test

组别 Group	大鼠/只 No. of rats	给药方案 Dosage regimen
生理盐水组 Saline group	10	造模,灌服生理盐水 20 g/kg,连续 7 d,2次/d,每次 0.3 mL。
阳性对照组 Antibiotic group	10	造模,灌服环丙沙星 0.13 g/kg,后续步骤同上。
细菌素组 Nisin group	10	造模,灌服细菌素组 0.1 mg/mL <sup>[19-20]</sup> ,后续步骤同上。
姜黄素 Curcumin group	10	造模,灌服姜黄素 100 mg/mL,后续步骤同上。

注:姜黄素及环丙沙星每次配合蒸馏水灌服。单只动物单次所用剂量需用 0.3 mL 蒸馏水配合灌服。

Note:Curcumin and ciprofloxacin are gavaged with distilled water. Single dosage requires 0.3 mL distilled water.

### 1.2.3 试验动物模型的制作

用碘酊棉消毒分娩 1 周后的大鼠阴道周围,并用自制阴门开口器将阴门打开,用打磨光滑的 7 号灌胃针灌注试验菌液( $1 \times 10^9$  cfu/mL),立即倒立大鼠 15 s,并在注菌前 0 h 及注菌后 24、48 和 72 h 各试验组大鼠眼球采血、离心分离血清( $-20\text{ }^\circ\text{C}$  保存),最后参照 ELISA 试剂盒说明书测定基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶、环氧合酶-2 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的变化情况。

### 1.3 数据统计

用 Excel 2016 处理数据,所有数据用  $\bar{x} \pm s$  表示。并用 SAS 9.0 统计软件 ANOVA 对数据进行

方差分析, $P < 0.05$  为有显著性差异。

## 2 结果与分析

### 2.1 金黄色葡萄球菌对大鼠子宫的影响

以生理盐水为空白对照组,金黄色葡萄球菌菌液( $1.0 \times 10^9$  cfu/mL)为试验组。空白对照组在整个 0~72 h 中,子宫重和子宫长均无显著的变化。而实验组中,随着时间的延长,子宫长不断地增加,24~48 h 之间子宫长和子宫重差异无显著的变化( $P > 0.05$ )。同时,子宫重也随着时间的延长子宫逐渐增加,在 0~72 h 时,试验组的大鼠子宫重与对照组相比差异显著( $P < 0.05$ )(表 2)。

表2 不同时间控制点金黄色葡萄球菌对大鼠子宫的影响

Table 2 Effects of *Staphylococcus aureus* on rats uterus at different time points

项目 Item	组 Group	建模时间/h Modeling time			
		0	24	48	72
子宫长/cm	空白对照组	3.51±0.21 A	3.66±0.14 A	3.63±0.81 A	3.57±0.29 A
	试验组	3.12±0.23 A	4.52±0.26 B	5.50±0.39 BC	6.23±0.94 CD
子宫重/g	空白对照组	0.34±0.24 A	0.33±0.41 A	0.36±0.15 A	0.35±0.29 A
	试验组	0.35±0.14 B	0.57±0.24 C	0.67±0.44 CD	1.09±0.27 E

注:同列大写字母不同表示差异显著( $P < 0.05$ )。

Note:Different capital letters within same column mean significant differences ( $P < 0.05$ ).

### 2.2 细菌素及姜黄素对大鼠血清中基质金属蛋白酶的影响

以造模后灌服生理盐水为阴性对照组,盐酸环丙沙星为阳性对照组(表 3)。造模 0 h 前时,细菌素组和姜黄素组中 MMP-9 的浓度显著高于生理盐水组和阳性对照组( $P < 0.05$ ),说明细菌素和姜黄素对 MMP-9 的浓度具有显著提高作用,阳性对照组与阴性对照组相当。造模 24 h 后,生理盐水组和阳

性对照组中 MMP-9 的浓度显著降低( $P < 0.05$ ),姜黄素和细菌素组无显著变化( $P > 0.05$ )。48 h 后,生理盐水组中 MMP-9 的浓度显著持续降低( $P < 0.05$ ),阳性对照组显著升高( $P < 0.05$ ),细菌素及姜黄素组无显著变化。72 h 时后,生理盐水组中 MMP-9 的浓度显著降低( $P < 0.05$ ),阳性对照组和姜黄素组相比于 0 h 显著升高( $P < 0.05$ ),细菌素组无显著变化。

表 3 细菌素及姜黄素对子宫内皮炎血清中 MMP-9/TIMP-1 的影响

Table 3 Effects of nisin and curcumin on expression of MMP-9/TIMP-1 in serum of endometritis

项目 Item	建模时间/h Modeling time	试验组 Experimental group			
		生理盐水 Control	阳性对照组 Antibiotic	细菌素组 Nisin	姜黄素组 Curcumin
MMP-9 (4~80 $\mu\text{g/L}$ )	0	15.11±0.65 Da	15.51±0.18 Ba	18.95±2.37 Bb	18.69±2.95 Ab
	24	12.41±0.65 Ca	12.91±0.11 Aa	18.48±1.80 Bb	18.82±0.12 Ab
	48	10.31±1.20 Ba	19.46±1.26 Cc	17.99±1.51 Ab	19.46±1.26 Ac
	72	7.70±0.16 Aa	19.73±0.07 Cb	18.00±1.02 ABb	21.37±1.96 Bc
TIMP-1 (300~8 000 $\text{pg/mL}$ )	0	2 230.00±1.06 Da	2 373.33±2.43 Ab	2 430.00±1.76 Bc	2 233.10±1.06Aa
	24	1 460.12±2.47 Ca	2 251.67±2.26 Ab	2 256.67±2.51 Ab	2 443.33±2.47Bc
	48	1 099.17±2.12 Ba	2 256.67±2.23 Ab	2 554.14±2.39 Cc	2 545.00±2.43Bc
	72	687.50±2.25 Aa	2 545.00±2.44 Bb	2 638.33±3.52 Cbc	2 754.17±2.12 Cc

注:同列大写字母不同表示不同时间点间差异显著( $P<0.05$ ),同行小写字母为同时间不同组间差异显著。下同。

Note: Different capital letters within same column mean significant differences ( $P<0.05$ ). Different small letters indicate significant differences among different groups at the same time point ( $P<0.05$ ). The same below.

在造模 0 h 前,细菌素、姜黄素组以及阳性对照组中 TIMP-1 的浓度显著高于生理盐水组 ( $P<0.05$ ),尤其以细菌素组中 TIMP-1 的浓度最高。在造模 24 h 后,生理盐水组显著降低 ( $P<0.05$ ),阳性对照组和细菌素组中 TIMP-1 的浓度略有下降且差异不显著 ( $P<0.05$ ),姜黄素中 TIMP-1 的浓度显著高于 0 h 时 TIMP-1 的浓度。造模 48 h 后,生理盐水组显著降低,阳性对照组和姜黄素组中 TIMP-1 的浓度无显著变化 ( $P>0.05$ )。造模 72 h 后,生理盐水组中 TIMP-1 的浓度显著低于其他各组 ( $P<0.05$ ),细菌素组、姜黄素组及阳性对照组均显著高于 0 h 时的浓度,尤其以姜黄素和细菌素组效果最佳,更进一步说明细菌素和姜黄素对 TIMP-1 的浓

度具有提高作用。

### 2.3 细菌素及姜黄素对大鼠血清中炎症介质的影响

以生理盐水为阴性对照组,抗生素环丙沙星为阳性对照组见表 4。造模前 0 h,各用药组均使血清中 COX-2 的浓度显著比生理盐水组升高 ( $P<0.05$ ),尤以细菌素组效果最佳。造模 24 h 相比于 0 h,各组中 COX-2 的浓度均降低,尤其以生理盐水降低显著 ( $P<0.05$ )。造模 72 h 后,各用药组血清中 COX-2 的浓度显著高于生理盐水组 ( $P<0.05$ ),尤以姜黄素对大鼠血清中 COX-2 的浓度升高最为显著 ( $P<0.05$ )。总之,姜黄素、细菌素及盐酸环丙沙星通过提升 COX-2 的浓度来避免产后大鼠患子宫内皮炎。

表 4 细菌素及姜黄素对子宫内皮炎血清中 COX-2/TNF- $\alpha$  的影响Table 4 Effect of nisin and curcumin on expression of COX-2/TNF- $\alpha$  in serum of endometritis

项目 Item	建模时间/h Modeling time	试验组 Experimental groups			
		生理盐水 Control	阳性对照组 Antibiotic	细菌素组 Nisin	姜黄素组 Curcumin
COX-2 (15.60~500 $\text{Pg/mL}$ )	0	18.36±0.39 Ba	20.86±0.13 Ab	22.85±0.32 Bc	21.19±0.33 Abc
	24	17.38±0.59 ABa	20.95±0.14 Ab	20.86±0.13 Ab	22.25±1.05 ABc
	48	17.94±0.98 ABa	20.91±0.72 Ab	21.19±0.19 ABb	23.87±0.20 Bc
	72	15.44±0.58 Aa	21.09±1.37 Ab	24.93±0.13 Cc	27.53±1.83 Cd
TNF- $\alpha$ (15~300 $\text{ng/L}$ )	0	41.42±2.05 Aa	44.26±0.87 Cb	40.21±1.17 Ba	41.31±2.42 Ca
	24	50.69±1.62 Bc	46.42±2.05 Cb	43.82±1.57 Ca	44.97±2.93 Dab
	48	54.65±2.98 Cb	40.12±1.97 Ba	39.27±1.62 Ba	39.31±2.28 Ba
	72	65.48±1.49 Dc	37.81±0.15 Ab	35.05±2.21 Ab	32.21±1.11 Aa

造模前 0 h, 细菌素和姜黄素均与生理盐水组血清中 TNF- $\alpha$  的浓度差异不显著, 阳性对照组均显著高于其他各组 ( $P < 0.05$ )。造模 24 h 后, 细菌素、姜黄素以及阳性对照组均显著低于生理盐水组 ( $P < 0.05$ ), 尤以细菌素效果最佳。造模 48 h 后, 姜黄素和细菌素使血清中 TNF- $\alpha$  的浓度显著降低 ( $P < 0.05$ ), 生理盐水组持续升高。72 h 时, 细菌素、姜黄素以及阳性对照组均显著低于生理盐水组 ( $P < 0.05$ ), 尤以姜黄素和细菌素效果最佳。因此, 各用药组均能降低血清中 TNF- $\alpha$  的浓度, 而生理盐水组 0~72 h 血清中 TNF- $\alpha$  的浓度持续升高。

### 3 讨论

子宫内皮炎的发生使子宫上皮细胞增殖和细胞外基质沉积增加, 子宫内皮炎平滑肌产生大量的胶原蛋白, 纤维连接蛋白和蛋白聚糖等<sup>[21]</sup>。基质金属蛋白酶 MMPs 家族是一组锌依赖性内肽酶, 是由血管壁内皮细胞、成纤维细胞、中性粒细胞及巨噬细胞产生通常破坏基底膜和其他细胞外基质, 在子宫内皮炎细胞中均有表达<sup>[22]</sup>。基质金属蛋白酶具有组织修复和重塑的重要特征, 慢性子宫内皮炎患者子宫中 MMP-9 的变化可以反映出子宫内该类蛋白表达量失衡, 子宫内皮炎患者使 MMP-9 失调<sup>[23-24]</sup>。子宫管腔上皮细胞的重塑过程中, 基质金属蛋白酶和基质金属蛋白抑制物 TIMPs 起到重要效应因子的作用, TIMPs 与 MMPs 结合 (1:1) 形成复合物, 从而抑制酶的活性可终止 MMPs 的水解活性<sup>[24]</sup>。研究认为, 在不孕症患者中 MMP-9 的浓度显著降低。而慢性子宫内皮炎患者血清中 MMP-9 的浓度降低, 从而增加了流产的风险<sup>[25]</sup>。本试验表明, 造模前 0 h, 细菌素和姜黄素对 MMP-9 的浓度具有显著提高作用, 而阳性对照组与阴性对照组相当; 灌服生理盐水组 0~72 h 时间点 MMP-9 的浓度显著降低, 阳性对照组和姜黄素组 72 h 时显著高于 0 h, 而细菌素无显著变化。在细菌素、姜黄素以及盐酸环丙沙星的作用下, MMP-9 浓度的升高常伴随着 TIMP-1 的浓度的升高。尤其以姜黄素和细菌素组效果最佳。

姜黄素对多种炎症具有抑制作用, 其机制是通过抑制炎症介质 (如: 环氧合酶, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  等)<sup>[26]</sup>。姜黄素可降低炎症因子的含量, 因此能够减少炎症引起的损伤, 并且还能对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及减少脂质过氧化物和增加内

源性抗自由基物质的产生<sup>[27]</sup>。本试验表明, 姜黄素、细菌素及盐酸环丙沙星对 COX-2 的浓度均具有提升作用, 而生理盐水组随着金黄色葡萄球菌入侵子宫内部后 COX-2 的浓度逐渐的降低, 更加说明药物细菌素、姜黄素以及盐酸环丙沙星通过提高大鼠血清中 COX-2 的浓度来避免产后大鼠免患子宫内皮炎。各用药组均能降低血清中 TNF- $\alpha$  的浓度, 而生理盐水组 0~72 h 时间点血清中 TNF- $\alpha$  的浓度持续升高, 与各用药组呈相反的趋势。总之, 血清中 TNF- $\alpha$  的浓度随着 COX-2 的浓度的升高而降低。

### 4 结论

细菌素及姜黄素可通过正调控子宫内部 MMP-9/TIMP-1, COX-2/TNF- $\alpha$  的浓度、来维持其在子宫内部的动态平衡, 使造模大鼠子宫内部达到修复和重塑的效果。因此, 细菌素及姜黄素有望成为替代抗生素来治疗子宫内皮炎的新型药物。

### 参考文献 References

- [1] Sheldon I M, Cronin J, Goetze L, Donofrio G, Schuberth H J. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle[J]. *Biology Reproduction*, 2009, 81:1025-1032
- [2] Katila T. Post-mating inflammatory responses of the uterus [J]. *Reproduction in Domestic Animals*, 2012, 47:31-41
- [3] Eslami M, Bolourchi M, Seifi H A, Asadi R A. Treatment of clinical endometritis in dairy cows By previously used controlled internal drug release devices[J]. *Theriogenology*, 2015, 84(3):437-445
- [4] Herath S, LiLLy S T, Fischer D P, Williams E J, Dobson H, Bryant C E, Sheldon I M. Bacterial lipopo-lysaccharide induces an endocrine switch from prostaglandin F2 alpha to prostaglandin E2 in bovine endometrium[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(4):1912-1920
- [5] Piper C, Draper L A, Cotter P D, Ross R P, Hill C. A comparison of the activities of lacticin 3147 and nisin against drug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* species [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2009, 63: 546-551
- [6] Brand A M, Kwaadsteniet D M, Dicks L M T. The ability of nisin F to control *Staphylococcus aureus* in the periton cavity, as studied in mice [J]. *Letters in Applied Microbiology*, 2010, 51(6):645-649.
- [7] Hsu S T, Breukink E, Tischenko E, Lutters M A G, Kruijff B D, Kaptein R, Bonvin A M J J, Nuland N A J V. The nisin-lipid II complex reveals a pyrophosphate cage that provides a

- blueprint for novel antibiotics [J]. *Nature Structural and Molecular Biology*, 2004, 11(10):963-970
- [8] 狄建彬, 顾振纶, 赵笑东, 郭次仪. 姜黄素的抗氧化和抗炎作用研究进展[J]. *中草药*, 2010, 41(5):19-21.  
Di J B, Gu Z L, Zhao X D, Qian P G, Jiang X G, Guo C Y. Advances in studies on antioxidant and anti-inflammation of curcumin[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2010, 41(5):19-21 (in Chinese)
- [9] Aggarwal B B, Harikumar K B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases [J]. *The International Journal of Biochemistry by Cell Biology*, 2009, 41(1):40-59
- [10] Hanai H, Sugimoto K. Curcumin has bright prospects for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2009, 15(18):2087-2094
- [11] Rao C V. Regulation of COX and LOX by curcumin [J]. *Advances Experimental Medicine & Biology*, 2007, 595:213-226
- [12] Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara A B, Aggarwal B B. Curcumin and cancer: An "old-age" disease with an "age-old" solution[J]. *Cancer Letter*, 2008, 267(1):133-164
- [13] Barnes P J. Corticosteroids: The drugs to beat [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2006, 27(2):413-426
- [14] Bicalho M L S, Machado V S, Oikonomou G, Gilbert R O, Bicalho R C. Association between virulence factors of *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum*, and *Arcanobacterium pyogenes* and uterine diseases of dairy cows [J]. *Veterinary Microbiology*, 2012, 157(1/2):125-131
- [15] 贾知锋, 王纯洁, 敖日格乐, 贺美玲, 徐进, 高瑞娟, 阿琪玛. nisin 及大黄复方对子宫内膜炎大鼠血清中 MMP-2 和 MMP-9 活性的影响 [J]. *中国农业大学学报*, 2017, 22(6):109-115  
Jia Z F, Wang C J, Aorigele, He M L, Xu J, Gao R J, A Q M. Effects of nisin and rhubarb compound on the activity of serum MMP-2 and MMP-9 in the endometritis of rats [J]. *Journal of China Agricultural University*, 2017, 22(6):109-115 (in Chinese)
- [16] Menon V P, Sudheer A R. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin [J]. *Advances in Experimental Medicine & Biology*, 2007, 595(1):105-125
- [17] Hanai H, Sugimoto K. Curcumin has bright prospects for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2009, 15(18):2087-2094
- [18] Zhang X, Healy C, Nothnick W B. Estrogen suppresses expression of the matrix metalloproteinase inhibitor reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) within the mouse uterus [J]. *Endocrine*, 2012, 42(1):97-106
- [19] Singh A P, Prabha V, Rishi P. Value addition in the efficacy of conventional antibiotics by nisin against *Salmonella* [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e76844
- [20] 贾知锋, 王纯洁, 敖日格乐, 高瑞娟, 巴森胡. 乳酸链球菌素对大肠杆菌所致腹泻小鼠的脑-肠轴中单胺类神经递质的影响 [J]. *畜牧兽医学报*, 2016, 47(9):1931-1939  
Jia Z F, Wang C J, Aorigele, Gao R J, Ba S H. Effect of nisin on monoamine neurotransmitters of mice with diarrhea induced by *Escherichia coli* [J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2016, 47(9):1931-1939 (in Chinese)
- [21] Islam M S, Protic O, Stortoni P, Grechi G, Lamanna P, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma [J]. *Fertility and Sterility*, 2013;100(1):178-193
- [22] Zhang X, Healy C, Nothnick W B. Estrogen suppresses expression of the matrix metallo proteinase inhibitor reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) within the mouse uterus [J]. *Endocrine*, 2012, 42(1):97-106
- [23] Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs [J]. *Cardiovascular Research*, 2006, 69(3):562-573
- [24] Pal S, Schmidt A P, Peterson E M, Wilson C L, de la Maza L M. Role of matrix metalloproteinase-7 in the modulation of a chlamydia trachomatis infection [J]. *Immunology*, 2006, 117(2):213-219
- [25] Soboleva G M, Shurshalina A V, Sukhikh G T. Serum activity of matrix metalloproteinases-2 and -9 [J]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2006, 141(2):247-249
- [26] Shehzad A, Wahid F, Lee Y S. Curcumin in cancer chemoprevention: Molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials [J]. *Archiv der Pharmazie*, 2010, 343(9):489-499
- [27] Balasubramanian S, Eckert R L. Keratinocyte proliferation, differentiation, and apoptosis differential mechanisms of regulation by curcumin, EGCG and apigenin [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2007, 224(3):214-219

责任编辑: 杨爱东