

基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003856

姜黄素通过诱导巨噬细胞极化促进化疗所致周围神经损伤后神经功能修复

赖锡丹,尹慧玲

(广州中医药大学第九临床医学院,广州 510000)

【摘要】目的:探究姜黄素通过诱导巨噬细胞极化促进化疗所致周围神经损伤(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)后神经功能修复的机制。**方法:**30只小鼠随机分为对照组、紫杉醇(paclitaxel, PTX)组和PTX+姜黄素组,每组10只。腹腔注射PTX建立CIPN模型,通过机械性缩足阈值测试、冷异常痛敏测试,测定小鼠机械刺激及冷刺激的反应,检测血清、背根神经节炎症因子水平。免疫荧光检测后爪皮肤神经纤维密度、背根神经节巨噬细胞极化情况。收集小鼠腹腔巨噬细胞、新生小鼠背根神经节神经元。巨噬细胞分为对照组、PTX组、PTX+姜黄素组,与背根神经节神经元共培养。流式细胞检测巨噬细胞极化、细胞计数试剂盒-8(cell counting Kit-8, CCK-8)检测细胞活力、免疫荧光检测背根神经节神经元存活率与神经元形态。**结果:**在CIPN小鼠模型中,与对照组相比,PTX组50%缩足阈值、白细胞介素(interleukin, IL)-10水平、表皮神经纤维密度、M2型巨噬细胞比例降低($P<0.05$),痛觉反应时间、血清、背根神经节肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6水平、M1型巨噬细胞比例、M1/M2比值升高($P<0.05$);与PTX组相比,PTX+姜黄素组50%缩足阈值、IL-10水平、表皮神经纤维密度、M2型巨噬细胞比例升高($P<0.05$),痛觉反应时间、血清、背根神经节TNF- α 、IL-6水平、M1型巨噬细胞比例、M1/M2比值下降($P<0.05$)。在体外细胞实验中,与对照组相比,PTX组M1型巨噬细胞比例、M1/M2比值升高($P<0.05$),M2型巨噬细胞比例、背根神经节神经元存活率降低($P<0.05$),轴突长度缩短($P<0.05$);与PTX组相比,PTX+姜黄素组M1型巨噬细胞比例、M1/M2比值下降($P<0.05$),M2型巨噬细胞比例、背根神经节神经元存活率上升($P<0.05$),轴突长度增加($P<0.05$)。**结论:**姜黄素可能通过调节巨噬细胞极化促进CIPN神经功能修复。

【关键词】姜黄素;巨噬细胞极化;化疗致周围神经损伤;神经功能修复;紫杉醇

【中图分类号】R285.5

【文献标志码】A

Curcumin promotes neurological recovery after chemotherapy-induced peripheral neuropathy by inducing macrophage polarization

Lai Xidan, Yin Huiling

(The Ninth Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine)

【Abstract】Objective: To investigate the mechanism by which curcumin promotes neurological recovery after chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) by inducing macrophage polarization. **Methods:** A total of 30 mice were randomly divided into control group, paclitaxel (PTX) group, and PTX+curcumin group, with 10 mice in each group. Intraperitoneal injection of PTX was performed to establish a model of CIPN. The mechanical paw withdrawal threshold test and the cold allodynia test were used to measure the response of mice to mechanical and cold stimuli, and the levels of inflammatory cytokines in serum and the dorsal root ganglia were measured. Immunofluorescence assay was used to measure the density of nerve fibers in the hind paw skin and the polarization status of macrophages in dorsal root ganglia. Mouse peritoneal macrophages were collected, and dorsal root ganglion neurons were collected from neonatal mice. Macrophages were divided into control group, PTX group, and PTX+curcumin group and were co-cultured with dorsal root ganglion neurons. Flow cytometry was used to detect macrophage polarization, and CCK-8 assay and immunofluorescence assay were used to observe the viability and morphology of dorsal root ganglion neurons. **Results:** In the mouse model of CIPN, compared with the control group, the PTX group had significant reductions in 50% paw withdrawal threshold, interleukin-10 (IL-10), epidermal nerve fiber density, and the proportion of M2 macrophages ($P<0.05$), as well as significant increases in pain response time, the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in serum and dorsal root ganglia, the proportion of M1 macrophages, and M1/M2 ratio ($P<0.05$); compared with the PTX group, the PTX+

作者介绍:赖锡丹, Email: lxdou7053@163.com,
研究方向: 中医肿瘤。

通信作者:赖锡丹, Email: lxdou7053@163.com

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250516.0930.002>
(2025-05-16)

curcumin group had significant increases in 50% paw withdrawal threshold, IL-10, epidermal nerve fiber density, and the proportion of M2 macrophages ($P < 0.05$), as well as significant reductions in pain response time, the levels of TNF- α and IL-6 in serum and dorsal root ganglia, the proportion of M1 macrophages, and M1/M2 ratio ($P < 0.05$). *In vitro* cellular experiments showed that compared with the control group, the PTX group had significant increases in the proportion of M1 macrophages and M1/M2 ratio ($P < 0.05$) and significant reductions in the proportion of M2 macrophages and the viability of dorsal root ganglion neurons ($P < 0.05$), as well as a significant reduction in axon length ($P < 0.05$); compared with the PTX group, the PTX+curcumin group had significant reductions in the proportion of M1 macrophages and M1/M2 ratio ($P < 0.05$) and significant increases in the proportion of M2 macrophages and the viability of dorsal root ganglion neurons ($P < 0.05$), as well as a significant increase in axon length ($P < 0.05$). **Conclusion:** Curcumin may promote neurological recovery after CIPN by regulating macrophage polarization.

【Key words】curcumin; macrophage polarization; chemotherapy-induced peripheral neuropathy; neurological recovery; paclitaxel

化疗致周围神经损伤 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 是癌症治疗中最常见的剂量限制性不良反应, 影响多达半数接受单药治疗的癌症患者, 而采用 2 种及以上的化疗药物进行联合治疗时, CIPN 发生率可高达 75%^[1-3]。随着长期癌症幸存者数量的增加, CIPN 已成为 1 个日益严重的临床问题。紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 是广泛用于治疗卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等实体瘤的最有效的化疗药物之一, 与 CIPN 的发生发展相关^[4-6]。尽管 PTX 诱导 CIPN 的具体机制尚不清楚, 但有多项证据表明, 先天免疫系统的激活在 CIPN 发病机制中起关键调控作用, 例如, 臭氧可通过上调单磷酸腺苷活化蛋白激酶/细胞因子信号转导抑制因子 3 信号通路抑制 RAW264.7 细胞 p38 丝裂原活化蛋白激酶/组织因子信号通路, 防止草酸铂诱导的坐骨神经脱髓鞘, 抑制小胶质细胞激活, 从而缓解 CIPN^[7]; 有研究显示, 通过中和高迁移率族蛋白 B1、耗竭巨噬细胞以及阻断嘌呤能受体 P2X7 或 P2X4, 可预防小鼠 PTX 诱导的 CIPN^[8]。姜黄素是 1 种从姜黄中提取的酚类化合物, 具有抗炎、抗氧化和神经保护作用, 能够缓解 CIPN 中观察到的神经结构和功能缺陷, 改善化疗引起的脱髓鞘现象^[9]。Caillaud M 等^[10]预先使用含有姜黄素磷脂复合物制剂饲养小鼠, 有效预防了 PTX 诱导的机械性超敏反应并改善了小鼠坐骨神经线粒体病变。姜黄素激活的嗅鞘细胞可通过载脂蛋白 E/髓样细胞触发受体 2/核因子- κ B 信号通路调节小胶质细胞极化, 促进脊髓损伤后的功能恢复^[11]。本次研究将通过体内外实验探究姜黄素是否通过诱导巨噬细胞极化促进 CIPN 后神经功能修复以及可能的作用机制, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 选用 34 只 SPF 级 6 周龄健康雄性 BALB/c 小鼠及 4 只 SPF 级 7 日龄雄性 BALB/c 新生小鼠购自广州中医药大学动物实验中心 [动物合格证号: SCXK (粤) 2023-0068]。所有小鼠于 SPF 级动物房内适应性饲养 1 周, 饲养期间自由摄食饮水。实验过程严格遵循动物实验 3R 原则 (替代、减少、优化)。

1.1.2 主要试剂 PTX (货号: 5.08227) 和姜黄素 (货号: C1386), 购自美国 Sigma 公司; 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α , 货号: ml002095)、白细胞介素 (interleukin, IL)-6 (货号: ml098430)、IL-10 (货号: ml037873) 检测试剂盒, 购自上海酶联生物科技有限公司; 蛋白基因产物 9.5 (Protein gene product 9.5, PGP9.5, 货号: ml23654)、IV 型胶原蛋白 (Collagen IV, 货号: ml54875)、离子钙结合适配器分子 1 (ionized calcium binding adaptor molecule-1, Iba-1, 货号: ab178846)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide, iNOS, 货号: ab178945)、CD206 (货号: ab64693)、 β III-微管蛋白 (β III-tubulin, 货号 ab18207) 购自英国 Abcam 公司; 牛血清白蛋白 (货号: 37520)、胎牛血清 (货号: 16140063)、DMEM 培养基 (货号: 11965092)、L15 培养基 (货号: 11415064), 购自美国 Thermo Fisher 公司; 神经元基础培养基 (货号: BR3000195), 购自上海百生跃生物科技有限公司; CD68 抗体 (货号: 562117)、CD86 抗体 (货号: 551396)、CD206 抗体 (货号: 550889), 购自美国 BD 公司; CCK-8 试剂盒 (货号: C0038), 购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组与造模 30 只小鼠随机分为对照组、PTX 组、PTX+姜黄素组, 每组 10 只。PTX+姜黄素组腹腔注射 2 mg/kg PTX, 给予 200 mg/kg 姜黄素灌胃, PTX 组腹腔注射 2 mg/kg PTX, 给予等体积生理盐水灌胃, 对照组腹腔注射等体积聚氧乙烯蓖麻油 EL 与 95% 无水乙醇 (1:1 混合) 制成的溶剂, 给予等体积生理盐水灌胃。以首次注射为第 1 天, 每

2 d 注射 1 次,共 4 次。灌胃给药每日 1 次,共 14 d。

1.2.2 机械性缩足阈值测试 在正式接受测试前,将小鼠每日置于透明有机玻璃箱内底部悬空的金属网上 30 min,连续 3 d 以习惯测试环境。于 0、2、4、6、8、10、12、14 d 进行测试,使用 von Frey 纤毛垂直刺激小鼠右后爪足底中部,使纤毛轻微弯曲并保持 3~5 s,观察是否出现缩足反射。若无反应,则换用更粗一级的纤毛进行刺激,按升序进行测量,每根纤毛重复测试 5 次,每次测试之间间隔 2 min,出现 3 次缩足反射记为阳性,通过 Dixon 法计算小鼠 50% 缩足阈值。

1.2.3 冷异常痛敏测试 于 0、2、4、6、8、10、12、14 d 进行测试,测试前,将小鼠放置在测试环境中适应 30 min。向每只小鼠的左后爪足底表面喷洒 50 μ L 丙酮,用录像机记录小鼠 60 s 内的行为,观察小鼠对冷刺激的反应,包括舔舐、收缩、抬起或拍打受刺激的后爪等,统计痛觉反应时间。

1.2.4 炎性因子水平检测 冷异常痛敏测试结束后处死所有小鼠,面静脉采血收集血清。打开胸腹腔,除去内脏器官,沿脊柱背侧中线两侧剪开椎管,暴露脊髓,提取 L5 背根神经节。取部分血清、背根神经节组织,按照 ELISA 检测试剂盒说明书完成样本的前处理,并严格按照其操作步骤进行实验,检测 TNF- α 、IL-6、IL-10 的水平。

1.2.5 免疫荧光检测 组织:采集后爪皮肤,取部分皮肤、背根神经节组织,置于 4% 多聚甲醛中固定过夜。加入浓度为 20% 的蔗糖溶液,观察组织下沉至底部,更换为浓度为 30% 的蔗糖溶液浸泡过夜。将样本包埋在最佳切割温度复合物中,于 -80 $^{\circ}$ C 条件下制成 20 μ m 的冰冻切片,在 0.3% 过氧化氢中孵育 10 min,加入含 5% 驴血清、0.3% Triton-110 的 PBS 中封闭 1 h。皮肤切片加入 1:100 稀释的 PGP 9.5 抗体与 1:400 稀释的 Collagen IV 抗体,背根神经节切片分别加入 1:200 稀释的 Iba-1 抗体与 1:500 稀释的 iNOS 抗体、1:200 稀释的 Iba-1 抗体与 1:200 稀释的 CD206 抗体,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。加入 1:300 稀释的荧光二抗,室温孵育 1 h 后封片,于荧光显微镜下拍摄荧光图像。

细胞:各组背根神经节神经元接种于 6 孔板内无菌盖玻片上,每片滴加 500 μ L 细胞悬液,观察细胞贴壁后每孔加入 2 mL 培养基,继续培养 24 h。弃上清,加入 4% 多聚甲醛固定 20 min,加入 0.4% Triton X-100 通透 15 min,加入含 5% 牛血清白蛋白的封闭液室温封闭 1 h。加入 1:500 稀释的 β III-tubulin 抗体,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。加入 1:200 稀释的荧光二抗,室温孵育 1 h 后封片,于荧光显微镜下拍摄荧光图像。

1.2.6 细胞培养与分组 巨噬细胞:另取 4 只未纳入动物分组的 6 周龄小鼠处死,腹腔内注入 10 mL 含 1 mmol/L EDTA 的 37 $^{\circ}$ C PBS 进行灌洗,收集腹膜巨噬细胞。使用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 的培养箱中孵育 2 h,用 PBS 洗涤去除未贴壁细胞,贴壁细胞培养 3 d 后分为对照组、PTX 组、PTX+姜黄素组。对照组正常培养,PTX 组培养基加入 2 mg/mL PTX,PTX+姜黄素组培养基加入 2 mg/mL PTX 和 50 μ mol/L 姜黄素,培养 24 h 待用。

背根神经节神经元:取 4 只新生 7 日龄小鼠断头处死,分离背根神经节,移至 L15 培养基中离心,弃去上清液。加入 I 型胶原酶消化 50 min。用 L15 培养基洗涤沉淀,将背根神经节神经元悬浮于含有 10% 胎牛血清和 10 ng/mL 胶质细胞源性神经营养因子的神经元基础培养基中,培养 24 h 后与各组巨噬细胞共培养,分组同巨噬细胞。将巨噬细胞接种于孔径为 0.4 μ m 的 Transwell 小室上室中,下室接种背根神经节神经元,培养 4 d 后收集下室细胞用于后续检测。

1.2.7 流式细胞检测 取各组巨噬细胞制成悬液,分别加入 CD68 与 CD86、CD68 与 CD206 抗体,4 $^{\circ}$ C 避光孵育 40 min, PBS 洗涤后重悬于流式检测缓冲液中,上机检测。

1.2.8 细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 检测 各组共培养后的背根神经节神经元接种于 6 孔板上,正常培养 24 h 后进行 CCK-8 检测,每孔加入 10 μ L CCK-8 试剂,避光培养 2 h,于 450 nm 波长下检测吸光度,计算各组神经元存活率。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验 (2 组) 或单因素方差分析 (多组)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 姜黄素对 CIPN 小鼠机械性和冷异常痛敏反应的影响

与对照组相比,PTX 组 2、4、6、8、10、12、14 d 的 50% 缩足阈值显著降低 ($F=414.880, 477.173, 356.450, 1510.670, 419.462, 674.105, 242.001$, 均 $P<0.001$), 痛觉反应时间延长 ($F=94.445, 175.975, 110.518, 131.167, 257.897, 129.401, 146.021$, 均 $P<0.001$); 与 PTX 组相比,PTX+姜黄素组在 2、4、6、8、10、12、14 d 的 50% 缩足阈值显著升高 ($t=3.272, 5.769, 3.223, 9.007, 11.898, 17.203, 13.143$, 均 $P<0.05$), 且在 2、4、6、10、12、14 d 痛觉反应时间显著缩短 ($t=3.338, 4.897, 4.782, 5.038, 8.000, 7.556$, 均 $P<0.05$) (图 1)。

2.2 姜黄素对 CIPN 小鼠炎症反应的影响

与对照组相比,PTX 组血清和背根神经节中促炎因子 TNF- α 、IL-6 水平显著升高 (血清: $F=261.578, 501.432$; 背根神经节 $F=479.276, 103.456$, 均 $P<0.001$), 而抗炎因子 IL-10 水平显著降低 (血清: $F=684.531$; 背根神经节: $F=701.078$, 均 $P<0.001$); 与 PTX 组相比,PTX+姜黄素组血清和背根神经节中 TNF- α 、IL-6 水平显著下降 (血清: $t=8.374, 9.224$; 背根神经节: $t=12.388, 8.425$, 均 $P<0.001$), IL-10 水平显著上升 (血清: $t=14.186$; 背根神经节: $t=14.795$, 均 $P<0.001$)。见图 2。

2.3 姜黄素对 CIPN 小鼠表皮内神经纤维的影响

与对照组相比,PTX 组表皮神经纤维密度下降 ($F=17.831, P<0.001$); 与 PTX 组相比,PTX+姜黄素组表皮神经纤维密度上升 ($t=3.370, P=0.003$)。见图 3。

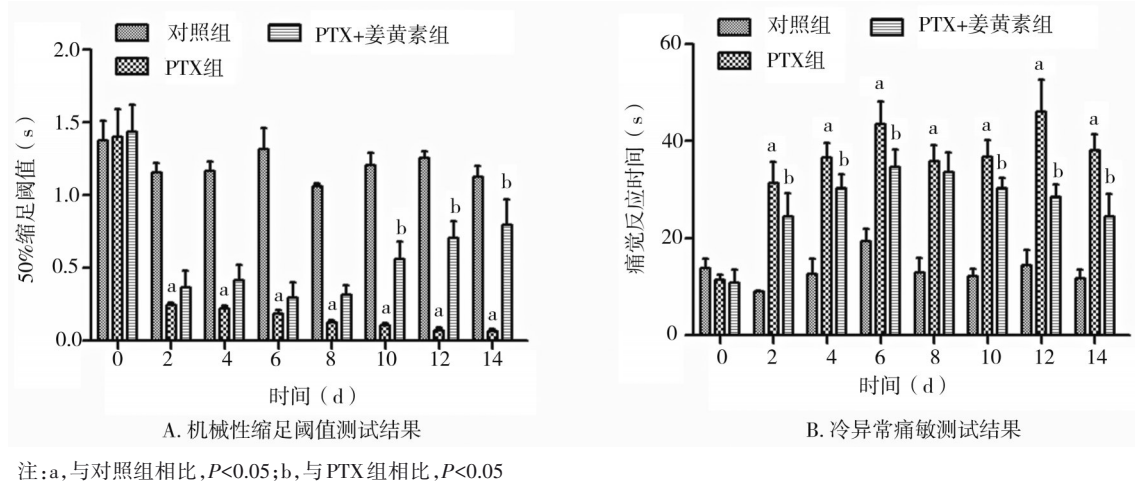


图1 姜黄素对CIPN小鼠机械性和冷异常痛敏反应的影响($n=10$)

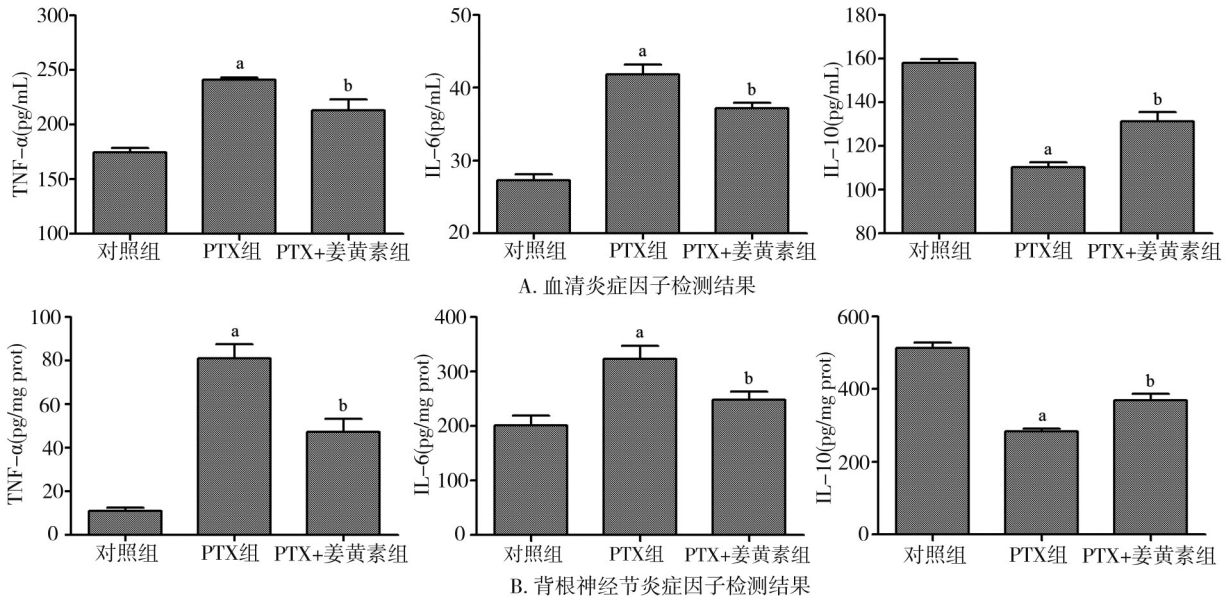


图2 姜黄素对CIPN小鼠炎症反应的影响($n=10$)

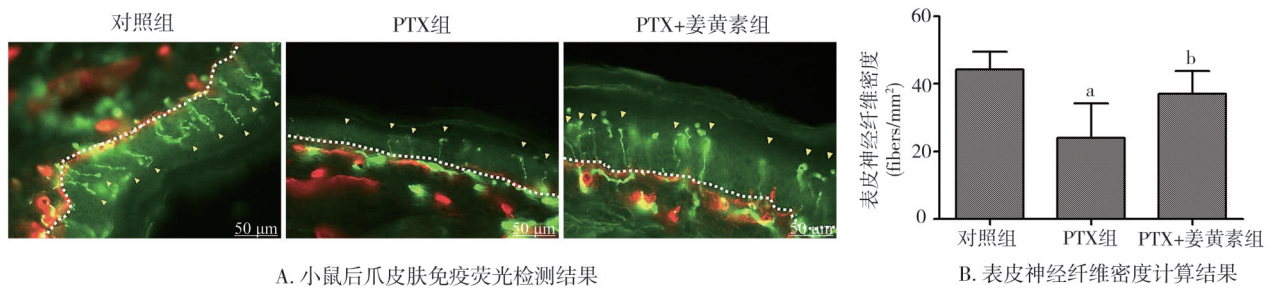
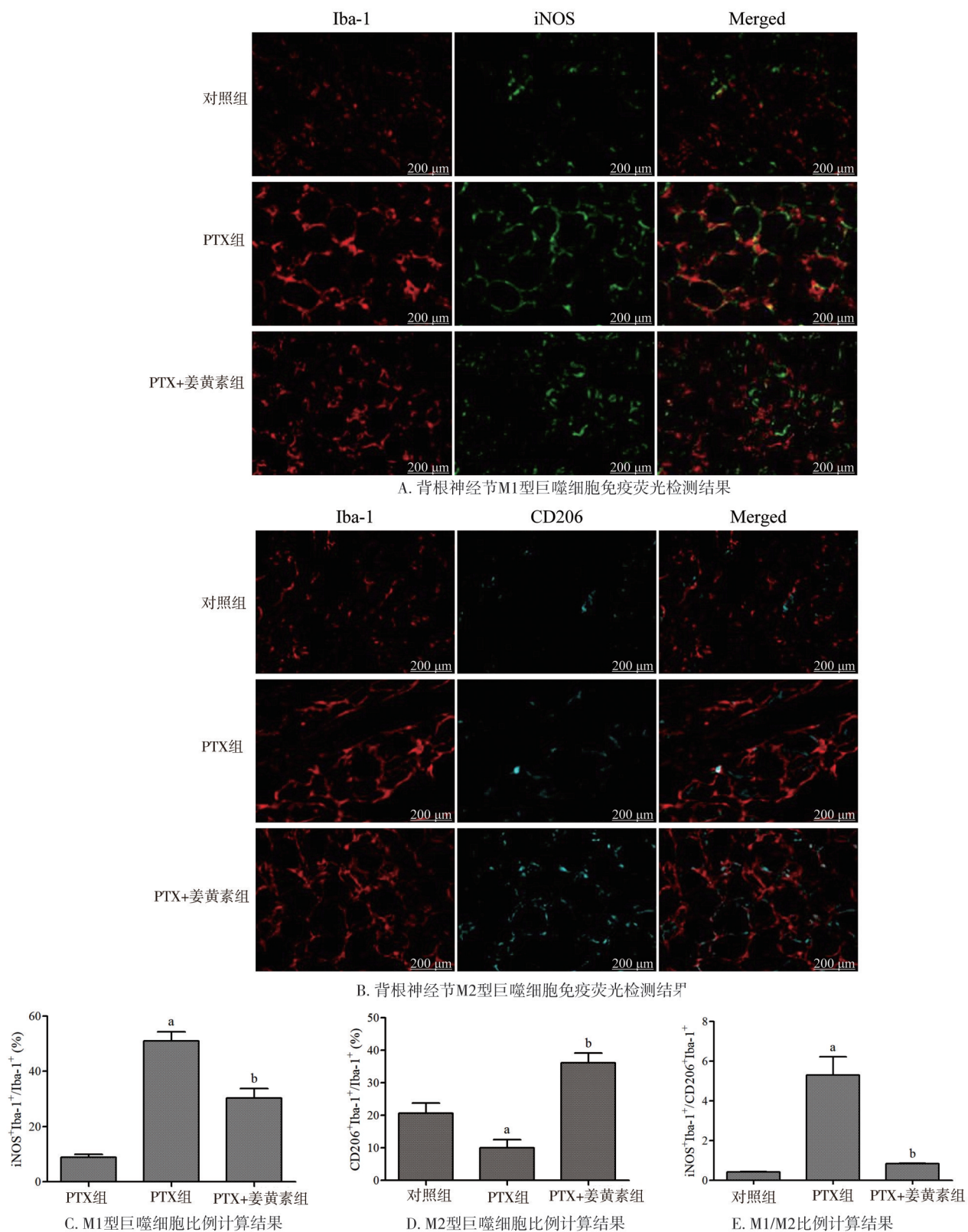


图3 姜黄素对CIPN小鼠表皮内神经纤维的影响($n=10$)

2.4 姜黄素对CIPN小鼠背根神经节巨噬细胞极化的影响

与对照组相比,PTX组M1型巨噬细胞比例($F=157.230$, $P<0.001$, $\eta^2=0.96$)和M1/M2比值($F=74.959$, $P<0.001$)显著下降,M2型巨噬细胞比例显著降低($F=52.570$, $P<$

0.001);与PTX组相比,PTX+姜黄素组M1型巨噬细胞比例($t=13.315$, $P<0.001$)和M1/M2比值($t=15.079$, $P<0.001$)显著下降,M2型巨噬细胞比例显著上升($t=21.175$, $P<0.001$),见图4。



注:a,与对照组相比, $P<0.05$;b,与PTX组相比, $P<0.05$

图4 姜黄素对CIPN小鼠背根神经节巨噬细胞极化的影响($n=10$)

2.5 姜黄素对PTX培养巨噬细胞极化的影响

与对照组相比,PTX组 M1 型巨噬细胞比例($F=22.623$, $P<0.001$)和 M1/M2 比值($F=98.091$, $P<0.001$)显著升高,同时

M2 型巨噬细胞比例显著降低($F=51.832$, $P<0.001$)。与 PTX 组相比,PTX+姜黄素干预后 M1 型巨噬细胞比例($t=6.847$, $P<0.001$)和 M1/M2 比值($t=17.182$, $P<0.001$)均显著下降,而

M2型巨噬细胞比例则显著升高($t=35.130, P<0.001$)(图5)。

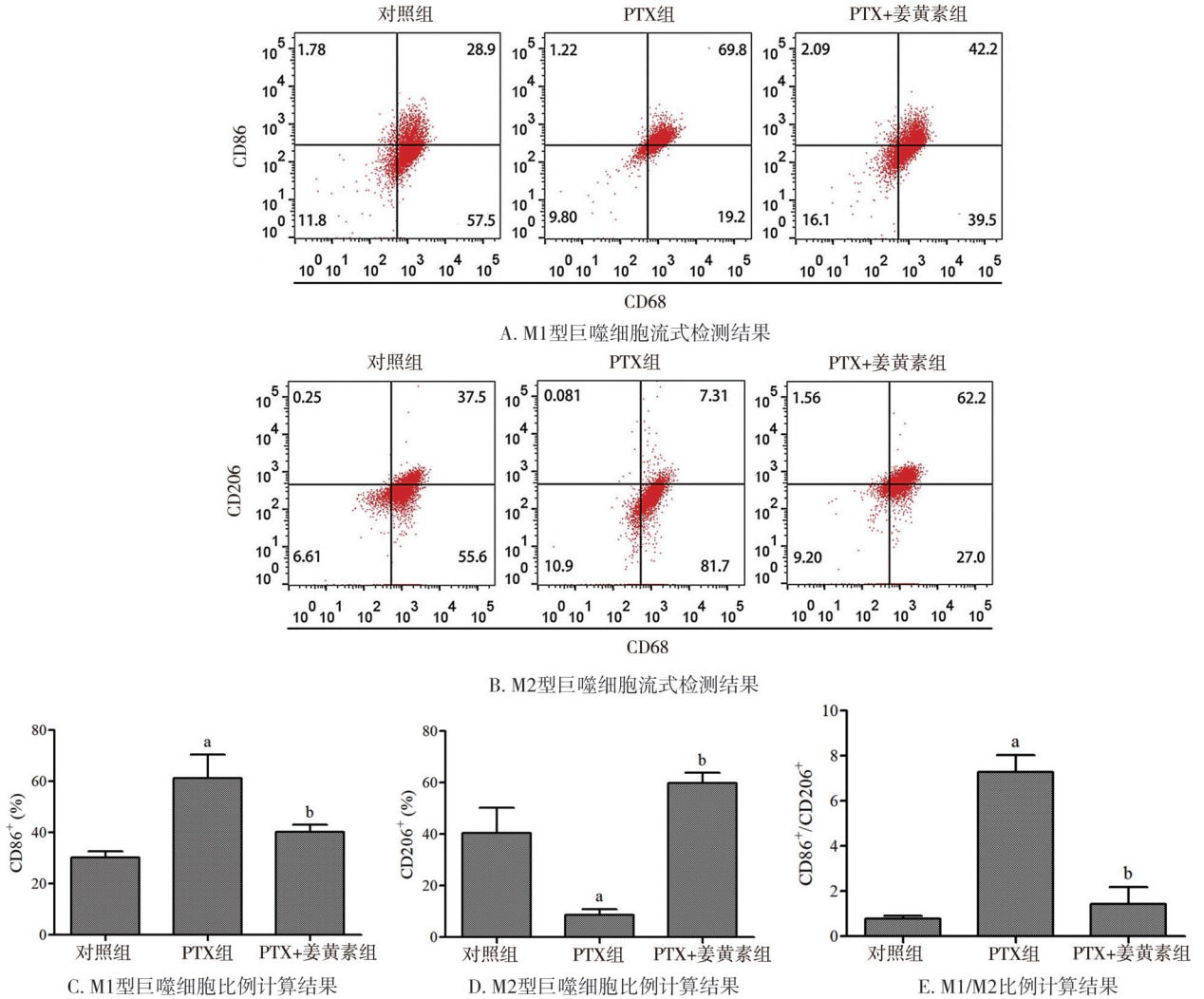
2.6 姜黄素对PTX培养巨噬细胞共培养背根神经节神经元的影
响

与对照组相比,PTX组背根神经节神经元存活率降低($F=86.981, P<0.001$),轴突长度缩短($F=36.025, P<0.001$);与PTX组相比,PTX+姜黄素组背根神经节神经元存活率提

升($t=11.203, P<0.001$),轴突长度增加($t=10.574, P<0.001$)。见图6。

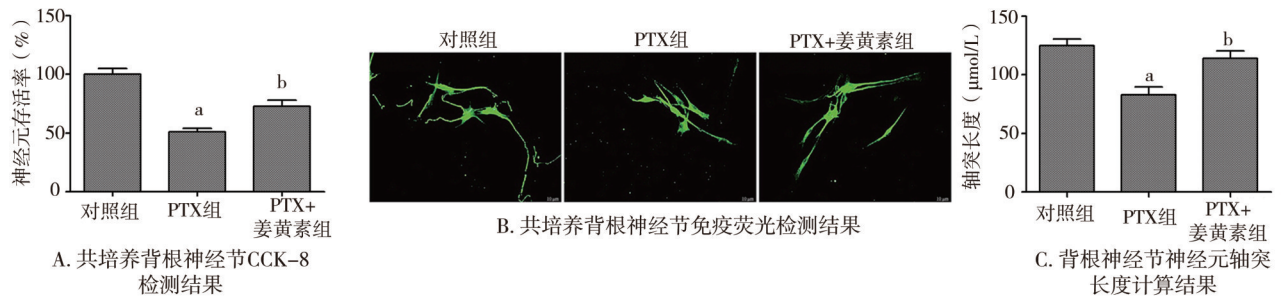
2.7 姜黄素通过诱导巨噬细胞极化促进CIPN后神经功能修
复的可能机制

综合本次研究结果发现,姜黄素能够改善PTX诱导CIPN小鼠的痛觉过敏症状,减轻神经炎症并促进表皮神经



注:a,与对照组相比, $P<0.05$;b,与PTX组相比, $P<0.05$

图5 姜黄素对PTX培养巨噬细胞极化的影响($n=3$)



注:a,与对照组相比, $P<0.05$;b,与PTX组相比, $P<0.05$

图6 姜黄素对PTX培养巨噬细胞共培养背根神经节神经元的影响($n=3$)

纤维再生,推测姜黄素可能通过诱导巨噬细胞 M2 型极化促进背根神经节神经元存活和轴突再生,进而修复 CIPN 小鼠神经功能,其可能的作用机制,见图 7。

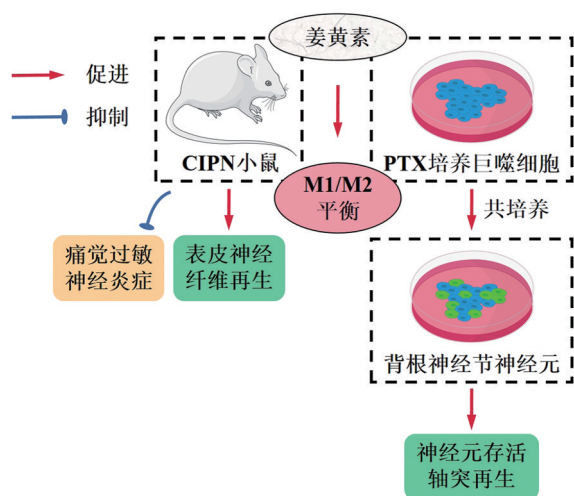


图 7 姜黄素通过诱导巨噬细胞极化促进 CIPN 后神经功能修复的可能机制

3 讨论

随着癌症治疗技术的进步,患者生存率逐步提高,癌症治疗的长期副作用也成为了研究的热点。CIPN 的常见症状包括在无外界有害刺激的情况下出现持续的刺痛、灼痛和感觉丧失,该病症通常呈现特征性的“袜套-手套”样分布模式(即四肢远端对称性感觉异常),可在治疗结束后持续数月甚至数年,不仅严重影响患者的生活质量,甚至会导致癌症治疗延迟或中止^[12-13]。尽管 CIPN 被视为一种神经病理性疼痛,但当前针对该病症的药物治疗疗效不甚理想,且存在头晕、恶心、嗜睡和呕吐等不良反应^[14]。因此,探索 CIPN 的病理机制、开发预防或治疗 CIPN 的方法是有效控制癌症、提高癌症幸存者生活质量的关键。已有多项研究表明,姜黄素在多种外周神经疾病模型中表现出一定的预防和逆转神经损伤的作用^[15-17],本次研究通过腹腔注射 PTX 建立小鼠 CIPN 模型,PTX 组小鼠机械性和冷异常痛敏反应明显增强,提示 CIPN 模型造模成功。联合使用 PTX 与姜黄素时,小鼠 50% 缩足阈值升高且痛觉反应时间缩短,痛敏反应得到了显著缓解,提示姜黄素具有潜在的镇痛作用,能够减轻 PTX 诱导的 CIPN 症状。炎症在 CIPN 中发挥重要作用,促炎细胞因子可对外周神经的兴奋性造成损伤^[18],而 PTX 诱导 CIPN 的小鼠脊髓中促炎细胞因子水平明显上调^[19]。本次研究同样观察到,PTX 组小鼠血清

和背根神经节中 TNF- α 、IL-6 水平均较对照组明显升高,抗炎因子 IL-10 水平则明显下降,经姜黄素干预后,小鼠血清和背根神经节炎症水平下降,提示姜黄素能够减轻 PTX 诱导的炎症反应。通过测定表皮内神经纤维密度评估无髓神经末梢的变性情况,PTX 明显降低了小鼠后爪表皮内神经纤维密度,而服用姜黄素一定程度改善了表皮内神经纤维丢失的情况,提示姜黄素具有促进神经纤维修复和再生的作用,有助于改善 CIPN 患者的神经功能。

越来越多的证据表明,巨噬细胞可通过神经-免疫相互作用在引发和维持神经性疼痛方面发挥重要作用^[20-21]。在神经或神经元损伤发生后,受损神经元和常驻巨噬细胞释放促炎介质,诱导巨噬细胞浸润至外周感觉系统^[22]。活化的巨噬细胞可分为 2 大类, M1 型巨噬细胞主要参与促炎过程,其释放的 TNF- α 、IL-6 等促炎介质可以激活或敏化感觉神经元,促成慢性疼痛,而 M2 型巨噬细胞主要发挥抗炎作用^[23]。本次研究观察到 CIPN 模型小鼠背根神经节 M1 型巨噬细胞标志物 iNOS 表达明显上调, M2 型巨噬细胞标志物 CD206 表达下降, M1/M2 比例下降,而 PTX+姜黄素组 iNOS 表达水平与 M1/M2 比例均下降, CD206 表达水平提高,提示姜黄素可能通过调节巨噬细胞的极化状态促进炎症消退和神经修复。为探究姜黄素是否直接影响 PTX 诱导巨噬细胞极化,本次研究模拟了 PTX 暴露的环境,对巨噬细胞进行体外培养。与体内实验结果一致, PTX+姜黄素组 M1 型巨噬细胞比例和 M1/M2 比值较 PTX 组显著降低,而 M2 型巨噬细胞比例显著升高,进一步证实了姜黄素在调节巨噬细胞极化方面的作用。此外,考虑到巨噬细胞与神经元的相互作用在神经炎症和疼痛调节中的重要性,本次研究设计了巨噬细胞与背根神经节神经元共培养的实验,通过 Transwell 小室系统模拟体内微环境,探究姜黄素对 PTX 诱导 CIPN 环境中巨噬细胞对神经元功能的影响。PTX 组背根神经节神经元存活率降低且轴突长度缩短,提示 PTX 处理的巨噬细胞对神经元具有损伤作用,而经 PTX 与姜黄素共同处理后,巨噬细胞对神经元的损伤减轻,推测姜黄素可能通过调节巨噬细胞极化减轻神经元损害,促进神经元生长发育。

综上所述,姜黄素可能通过调节巨噬细胞极化减轻炎症反应、促进神经纤维修复和再生、减轻背根神经节神经元损伤,从而缓解 PTX 诱导 CIPN 小鼠的临床症状。已知巨噬细胞的极化受到多种信号通路的调控,如核因子- κ B、信号传导与转录激活

因子等^[24-25]。这些信号通路在响应外界刺激时的活性变化可影响巨噬细胞的极化方向与功能,由此可以推测姜黄素可能通过这些信号通路来调节巨噬细胞的极化状态。然而关于姜黄素通过何种机制影响巨噬细胞极化并实现对 CIPN 的缓解效果,这一过程中涉及的关键信号通路和调控因子仍待进一步深入探索。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 赖锡丹:设计、实施、文章撰写修改;尹慧玲:实验实施,数据收集

参 考 文 献

- Misawa S, Denda T, Kodama S, et al. Efficacy and safety of mirogabalin for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a prospective single-arm trial (MiroCIP study)[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1098.
- Michalová Z, Székiová E, Blaško J, et al. Prevention and therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review of recent findings[J]. *Neoplasma*, 2023, 70(1): 15-35.
- Lee KT, Bulls HW, Hoogland AI, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a narrative review and proposed theoretical model[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(14): 2571.
- 张永健,徐冶,于茜,等.白蛋白结合型紫杉醇与溶剂型紫杉醇在卵巢癌新辅助化疗中的疗效分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(3): 346-349.
- Zhang YJ, Xu Y, Yu Q, et al. Analysis of the curative effect of albumin-bound paclitaxel and solvent paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer[J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2022, 38(3): 346-349.
- Shi HX, Tao HT, He JJ, et al. Targeting DKK1 enhances the antitumor activity of paclitaxel and alleviates chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 152.
- Cho K, Saikawa H, Hashimoto T, et al. A randomized trial to evaluate the preventive effect of lafutidine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with carboplatin and paclitaxel for lung cancer[J]. *Ann Palliat Med*, 2023, 12(6): 1136-1145.
- Zhang XT, Zong LJ, Jia RM, et al. Ozone attenuates chemotherapy-induced peripheral neuropathy *via* upregulating the AMPK-SOCS3 axis[J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(4): 1031-1039.
- Domoto R, Sekiguchi F, Kamaguchi R, et al. Role of neuron-derived ATP in paclitaxel-induced HMGB1 release from macrophages and peripheral neuropathy[J]. *J Pharmacol Sci*, 2022, 148(1): 156-161.
- Zhou L, Yang H, Wang J, et al. The therapeutic potential of antioxidants in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: evidence from preclinical and clinical studies[J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(2): 339-358.
- Caillaud M, Thompson D, Toma W, et al. Formulated curcumin prevents paclitaxel-induced peripheral neuropathy through reduction in neuroinflammation by modulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6): 1296.
- Jiang C, Chen Z, Wang XH, et al. Curcumin-activated olfactory ensheathing cells improve functional recovery after spinal cord injury by modulating microglia polarization through APOE/TREM2/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2023, 18(3): 476-494.
- Xu M, Wang F, Zhu X, et al. Efficacy of cryotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer: a propensity score-matched study[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2023, 85(6): 2695-2703.
- Mattar M, Umutohi F, Hassan MA, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a recent update on pathophysiology and treatment[J]. *Life (Basel)*, 2024, 14(8): 991.
- Mezzanotte JN, Grimm M, Shinde NV, et al. Updates in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(1): 29-42.
- 王婕,何敏媚,武佳敏,等.姜黄素衍生物减缓大鼠糖尿病周围神经病变进展的作用及其机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(22): 4230-4234.
- Wang J, He MM, Wu JM, et al. Study on the effect and mechanism of curcumin derivatives on slowing the progression of diabetic peripheral neuropathy in rats[J]. *Prog Mod Biomed*, 2023, 23(22): 4230-4234.
- Sabouni N, Marzouni HZ, Palizban S, et al. Role of curcumin and its nanoformulations in the treatment of neurological diseases through the effects on stem cells[J]. *J Drug Target*, 2023, 31(3): 243-260.
- Santos JM, Wang R, Bhakta V, et al. Turmeric bioactive compounds alleviate spinal nerve ligation-induced neuropathic pain by suppressing glial activation and improving mitochondrial function in spinal cord and amygdala[J]. *Nutrients*, 2023, 15(20): 4403.
- Soltani Khaboushan A, Yazdanpanah N, Rezaei N. Neuroinflammation and proinflammatory cytokines in epileptogenesis[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1724-1743.
- Li H, Ward SJ. Paclitaxel-associated mechanical sensitivity and neuroinflammation are sex-, time-, and site-specific and prevented through cannabigerol administration in C57Bl/6 mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4277.
- Ye Y, Cheng H, Wang Y, et al. Macrophage: a key player in neuropathic pain[J]. *Int Rev Immunol*, 2024, 43(5): 326-339.
- Fiore NT, Debs SR, Hayes JP, et al. Pain-resolving immune mechanisms in neuropathic pain[J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19: 199-220.
- Sakai S, Shichita T. Role of alarmins in poststroke inflammation and neuronal repair[J]. *Semin Immunopathol*, 2023, 45(3): 427-435.
- Gheorghie RO, Grosu AV, Magercu M, et al. Switching rat resident macrophages from M1 to M2 phenotype by Iba1 silencing has analgesic effects in SNL-induced neuropathic pain[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15831.
- Lee MK, Kim HD, Lee SH, et al. Curcumin ameliorates particulate matter-induced pulmonary injury through bimodal regulation of macrophage inflammation *via* NF- κ B and Nrf2[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1858.
- Deswal B, Bagchi U, Kapoor S. Curcumin suppresses M2 macrophage-derived paclitaxel chemoresistance through inhibition of PI3K-AKT/STAT3 signaling[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2024, 24(2): 146-156.

(收稿:2024-12-18;修回:2025-02-21;录用:2025-02-28)

(责任编辑:周一青)

本文引用格式:

赖锡丹,尹慧玲.姜黄素通过诱导巨噬细胞极化促进化疗所致周围神经损伤后神经功能修复[J]. *重庆医科大学学报*, 2026, 51(2): 249-256.