

姜黄素对乳腺炎模型小鼠血清中抗炎因子的影响

徐进¹ 敖日格乐² 贾知锋¹ 王纯洁^{1*}

(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)

摘要 为研究姜黄素(Curcumin)对致病性金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)的总糖浓度、总磷浓度及乳腺炎模型小鼠血清中抗炎因子的影响,采用紫外分光法和酶标比浊法测定,同时构建小鼠乳腺炎模型,用ELISA试剂盒检测各试验组中白介素6(IL-6)、白介素8(IL-8)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的变化情况来检测姜黄素的抗炎效果。结果表明:1)1 MIC浓度的姜黄素对菌体中总糖浓度和总磷浓度的升高趋势明显优于0 MIC浓度的姜黄素,起到显著的抑菌效果。2)姜黄素、TRSDL和环丙沙星组能显著降低乳腺炎模型小鼠血清中的IL-6、IL-8和TNF- α 的浓度,而阴性对照组中这些炎性介质的浓度不断升高。本研究证实了姜黄素对*Staphylococcus aureus*具有明显抑制作用,且姜黄素能通过抑制乳腺炎模型小鼠血清中IL-6、IL-8和TNF- α 的表达来调控小鼠内环境动态平衡。

关键词 姜黄素; 小鼠; 金黄色葡萄球菌; 乳腺炎; 抑菌; 抗炎

中图分类号 S853.51

文章编号 1007-4333(2018)04-0069-06

文献标志码 A

Effect of curcumin on anti-inflammatory factors in the serum of mice mastitis model

XU Jin¹, Aorigele², JIA Zhifeng¹, WANG Chunjie^{1*}

(1. College of Veterinary Medicine, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China;

2. College of Animal Science, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China)

Abstract The aim of this study was to investigate the effects of curcumin on the total sugar, total phosphorus and anti-inflammatory factors in the serum of mice with mastitis caused by *Staphylococcus aureus*. By using ultraviolet spectrophotometry and turbidimetry, the effect of curcumin on the determination *Staphylococcus aureus* total sugar and total phosphorus release were tested. At the same time, a mastitis model was built and the ELISA kit was used to detect the changes of anti-inflammatory factors including interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). The results showed that: 1) The inhibitory effect of curcumin at 1 MIC concentration on the total sugar and total phosphorus in the cell was better than that of curcumin at 0 MIC concentration displaying bacteriostatic effect. 2) The concentrations of IL-6, IL-8 and TNF- α in the serum of the mastitis model mice were significantly decreased by curcumin, TRSDL and ciprofloxacin groups, while they were increased steadily in the negative control group. The curcumin showed inhibitory effect on *Staphylococcus aureus*, and it regulated the homeostasis of internal environment by inhibiting the expression of IL-6, IL-8 and TNF- α in the serum of mastitis model.

Keywords curcumin; mice; *Staphylococcus aureus*; mastitis; antibacterial; anti-inflammatory

病原微生物所诱导的奶牛乳房炎是奶牛养殖业中最常见的疾病之一^[1-2],可通过多种方式(挤奶设备、挤奶工的手和擦洗乳房的抹布等)侵染奶牛^[3]。

致病性金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)是引起奶牛乳房炎的重要病原菌之一,同时可引起多种人畜共患病的发生(子宫内膜炎、皮肤脓肿等)^[4]。

收稿日期: 2017-06-11

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: 徐进, 博士研究生, E-mail: jinxu@foxmail.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

近年来,由于滥用抗生素或者不恰当的使用,导致多重耐药菌株的产生^[5],尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的出现^[6],使得抗生素治疗效果无法满足养殖业的需求。抗生素大量应用于奶牛乳房炎的临床治疗,常会带来其在乳中药物残留等问题,于是研究人员开始寻求天然化合物来替代抗生素^[7]。

已有研究发现姜黄素对金黄色葡萄球菌具有较强的抗菌效果,同时具有良好的抗炎作用,并且能显著提高动物机体自身免疫力,达到防治疾病的目的^[8-10]。姜黄素在治疗人畜细菌性疾病方面应用前景广泛,为指导临床新药研究提供了新思路。

目前关于姜黄素对病原菌体外抑菌作用的研究较多,而关于姜黄素对乳腺炎小鼠模型体内抗炎方面的研究却甚少。因此,本研究拟通过ELISA试剂盒检测姜黄素治疗乳腺炎模型小鼠血清中白介素6(IL-6)、白介素8(IL-8)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等主要炎症因子浓度,研究姜黄素的抗菌、抗炎机制,为 *Staphylococcus aureus* 感染引发的奶牛乳房

炎的防治提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 供试菌株和受试药物

致病性 *Staphylococcus aureus* 由内蒙古农业大学动物科学学院动物生产实验室提供。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;TRSDL(特润舒都乐)的制备:按照组方称取胡黄连、大黄、冰片、栀子、姜黄、诃子、川楝子等,制备方法参见^[11]。蒙药复方组方药物均购自内蒙古呼和浩特市京远大药房。试验用昆明系小鼠购自内蒙古大学实验动物中心。

1.2 试验仪器

Multifuge X1R 离心机(Thermo Scientific Heraeus,美国);酶标仪(BioTek,美国)。

1.3 试验分组和给药方案

将造模后小鼠随机分为4组:生理盐水组、阳性对照组、TRSDL组、和姜黄素组,每组50只。每天8:00,16:00按照表1方案灌服给药。

表1 体内抗菌试验分组情况及给药方案

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

组别 Group	小鼠/只 Mice	给药方案 Dosage regimen
生理盐水组 Saline group	50	第4对乳腺100 μ L 灌注细菌 5.0×10^8 cfu/mL 造模,3 d 后灌服生理盐水,连续5 d,2次/d,每次0.3 mL
阳性对照组 Antibiotic group	50	造模同上,灌服环丙沙星0.13 g/kg,同上
TRSDL组 TRSDL group	50	造模同上,灌服TRSDL组50 mL/kg,同上
姜黄素组 Curcumin group	50	造模同上,灌服姜黄素100 mg/mL,同上
空白对照组 Control group	50	正常饲养

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

Note:Curcumin and ciprofloxacin are respectively gavaged with distilled water. Single dosage requires 0.3 mL per mouse of distilled water with gavage.

1.4 姜黄素对 *Staphylococcus aureus* 细胞膜完整性的影响

按照参考文献^[12]方法,将培养至对数期的菌液在4 500 r/min 离心12 min,弃上清,用0.9%的生理盐水洗涤3次后将其重悬,取100 mL 重悬液分别加入450 μ L 不同浓度的各试验药物(0 MIC 和

1 MIC),置于37 $^{\circ}$ C 培养3 h后,将菌悬液在8 000 r/min 离心4 min,取上清5倍稀释后,取50 μ L 上清液加入200 μ L 萘酮试剂处理,将萘酮试剂管迅速冷却5 min 后置于沸水浴中10 min,然后通过酶标仪630 nm 处测其总糖的吸光值;以葡萄糖作为标准曲线。参见文献^[13]方法测其总磷浓度,取上述

离心后的上清菌液 5 倍稀释,取 50 μL 上清液加入 200 μL 磷标准溶液和 200 μL 茶多酚(2 g/L)于离心管,培养至对数期后,取悬浮液 0.1 mL,用三氯乙酸-硫酸亚铁和钼酸铵处理后置于酶标仪 630 nm 处测其总磷的吸光值,以无菌水作为阴性对照组。

1.5 乳房炎致病菌的培养和姜黄素的制备

荷斯坦奶牛乳房炎致病菌 *S. aureus* 分别接种于肉汤中,37 $^{\circ}\text{C}$ 培养至对数期 18~24 h,调整指示菌为 5.0×10^8 cfu/mL;将 -4 $^{\circ}\text{C}$ 保存的姜黄素在使用前用生理盐水溶解,配成 0.1 和 100 mg/mL(现配现用,时间过长或隔夜影响试验效果)。

1.6 乳腺炎小鼠模型的制作

用戊巴比妥钠将分娩三天后的小鼠麻醉,用碘酊棉消毒乳头周围,并用自制的注射针,第四对乳腺注射试验菌液 100 μL (5.0×10^8 cfu/mL),注射完毕,将小鼠平躺放置,放在通风处让其自然苏醒,然后放进鼠笼单独饲养,防止交叉感染。以开始用药时间开始计时,分别在 24、48、72、96 和 120 h 时间点处死小鼠、眼球采血、离心分离血清(-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存),按 ELISA 试剂盒说明书测定其 IL-6、IL-8 及 TNF- α 的变化情况。

1.7 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 姜黄素对 *Staphylococcus aureus* 内容物释放的影响

菌体总糖浓度和总磷浓度的数值可以反映药物对菌体膜完整性的影响^[12]。当加入 1 MIC 的姜黄素、TRSDL 及环丙沙星后,金黄色葡萄球菌在 630 nm 下的吸光值逐渐增加,并且显著高于 0 MIC 浓度的姜黄素、TRSDL 及环丙沙星时的值($P < 0.05$);同时,总磷浓度升高的趋势和总糖浓度升高趋势一致,生理盐水组 0 MIC 和 1 MIC 无显著差异($P > 0.05$)(表 2)。姜黄素、TRSDL 及环丙沙星的加入,使菌体总糖浓度和总磷浓度含量与生理盐水组相比增加了 7 倍左右(表 2)。因此,姜黄素、TRSDL 及环丙沙星均能使菌体总糖浓度和总磷浓度显著升高($P < 0.05$),说明姜黄素、TRSDL 及环丙沙星对金黄色葡萄球菌具有明显的抑菌作用。

表 2 姜黄素对金黄色葡萄球菌内容物释放的影响

Table 2 Effect of curcumin on cellular constituent release from *Staphylococcus aureus*

K34W 组别 Group	药物浓度 Drug concentration	总糖浓度/ (1.0×10^8 cfu/mL) Total sugar	总磷浓度/ (1.0×10^8 cfu/mL) Total phosphorus
姜黄素组 Curcumin group	0 MIC 1 MIC	0.31 \pm 0.12 b 0.65 \pm 0.02 c	10.91 \pm 0.21 b 74.34 \pm 3.17 e
TRSDL TRSDL group	0 MIC 1 MIC	0.34 \pm 0.09 b 0.76 \pm 0.13 cd	11.32 \pm 0.15 b 69.23 \pm 0.18 d
阳性对照组 Antibiotic group	0 MIC 1 MIC	0.83 \pm 0.18 d 1.67 \pm 0.27 e	13.19 \pm 2.17 c 80.98 \pm 3.24 f
生理盐水组 Saline group	0 MIC 1 MIC	0.02 \pm 0.05 a 0.02 \pm 0.04 a	4.32 \pm 0.18 a 4.39 \pm 0.21 a

注:同列小写字母不同表示不同时间点间差异显著($P < 0.05$)。

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

2.2 姜黄素对乳腺炎模型小鼠血液中 IL-6 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,结果见表 3。造模给药 24 h 后,姜黄素组、阳性对照组、生理盐水组和空白对照

组中 IL-6 的浓度显著高于 TRSDL 组($P < 0.05$),尤其以阳性对照中 IL-6 的浓度最高;造模给药 48 h 后,阳性对照组中 IL-6 的浓度显著升高,姜黄素组和空白对照组中 IL-6 的浓度差异不显著($P >$

0.05);造模给药 72 h 后,TRSDL 组中 IL-6 的浓度显著低于其他各组($P < 0.05$),姜黄素组中 IL-6 的浓度显著低于阳性对照组、空白对照组以及阴性对照组($P < 0.05$);造模给药 96 h 后,TRSDL 组中 IL-6 的浓度显著低于其他各组($P < 0.05$),阴性对照组中 IL-6 的浓度持续升高,且显著高于其他各组,姜黄素组和阳性对照组中 IL-6 的浓度差异不显

著($P > 0.05$);造模给药 120 h 后,姜黄素组中 IL-6 的浓度显著低于阴性对照组和空白对照组($P < 0.05$),且与阳性对照组相比,没有统计学意义($P > 0.05$)(表 3)。总之,在 24~120 h 中,姜黄素组、TRSDL 组以及阳性对照组对 IL-6 的浓度具有显著调低作用,阴性对照组中 IL-6 的浓度持续上升,其中 TRSDL 组对 IL-6 的调低效果优于其他各组。

表 3 姜黄素对乳腺炎小鼠血清中 IL-6 的影响

Table 3 Effect of curcumin on IL-6 expression in the serum of mastitis mice

时间/h Time	生理盐水组 Saline group	空白对照组 Control group	阳性对照组 Antibiotic group	TRSDL 组 TRSDL group	姜黄素组 Curcumin group
24	134.69±6.20 Ab	137.41±0.74 Ac	145.90±3.36 Ce	106.02±0.71 Ba	141.30±10.60 Cd
48	144.72±6.76 Bc	136.97±0.43 Ab	154.43±8.42 Dd	115.46±8.38 Ba	137.88±1.28 Bb
72	146.14±9.59 Cd	137.05±0.79 Ac	154.75±9.43 De	105.55±6.35 Ba	130.92±14.91 Ab
96	149.09±1.66 De	137.10±0.12 Ac	140.36±1.28 Bd	102.25±1.43 Aa	129.74±10.43 Ab
120	151.21±9.75 Ed	137.09±1.11 Ac	131.15±1.84 Ab	106.14±1.75 Ba	130.80±2.76 Ab

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 mean significant differences ($P < 0.05$) at different time point, small letters indicate comparisons at the same time point ($P < 0.05$). The same below.

2.3 姜黄素对模型小鼠血清中 IL-8 的影响

造模给药 24 h 后,姜黄素组、阳性对照组以及 TRSDL 组中 IL-8 的浓度显著高于阴性对照组和空白对照组($P < 0.05$),尤其以阳性对照组中 IL-8 的浓度最高;造模 48 h 后,姜黄素组、TRSDL 组中 IL-8 的浓度显著降低($P < 0.05$),而阳性对照组和阴性对照组中 IL-8 的浓度显著升高($P < 0.05$),且各组均显著高于空白对照组($P < 0.05$);造模 72 h 后,姜黄素组、TRSDL 组和阳性对照组中 IL-8 的浓度显

著高于阴性对照组和空白对照组($P < 0.05$);造模 96 h 后,姜黄素组中 IL-8 的浓度显著低于阳性对照组;造模 120 h 后,阴性对照组中 IL-8 的浓度显著高于其他各组($P < 0.05$),TRSDL 组和阳性对照组中 IL-8 的浓度差异不显著(表 4)。此外,姜黄素组在整个试验过程中,对 IL-8 的浓度显著降低,说明姜黄素对 IL-8 的浓度具有调低作用;而阴性对照组中 IL-8 的浓度持续升高。因此,姜黄素可能是主要通过调低 IL-8 的浓度来达到治疗乳腺炎模型小鼠的作用。

表 4 姜黄素对乳腺炎小鼠血清中 IL-8 的影响

Table 4 Effect of curcumin on IL-8 expression in the serum of mastitis mice

时间/h Time	生理盐水组 Saline group	空白对照组 Control group	阳性对照组 Antibiotic group	TRSDL 组 TRSDL group	姜黄素组 Curcumin group
24	102.03±4.31 Aa	105.39±5.05 Ab	117.71±1.35 Ae	111.13±5.25 Bc	114.63±7.94 Bd
48	108.75±3.90 Bb	105.21±1.23 Aa	123.17±9.22 Cd	107.63±6.36 Ab	110.29±1.51 Ac
72	108.89±0.64 Bb	106.05±1.09 Aa	121.91±7.40 Bc	126.25±7.85 Ec	123.03±1.06 Cd
96	111.02±3.03 Cb	106.01±1.12 Aa	117.57±1.38 Ac	120.93±7.99 Dd	114.49±9.52 Bb
120	138.02±1.54 Db	105.37±0.21 Aa	118.69±5.36 Ac	119.67±2.97 Cc	110.98±7.15 Ab

2.4 姜黄素对模型小鼠血清中 TNF- α 的影响

造模给药 24 h 后,空白对照组中 TNF- α 的浓度显著低于其他各组($P < 0.05$),姜黄素组中 TNF- α 的浓度显著低于阳性对照组和 TRSDL 组($P < 0.05$);造模 48 h 后,阳性对照组中 TNF- α 的浓度比阴性对照组显著升高($P < 0.05$),姜黄素中 TNF- α 的浓度显著低于阳性对照组和 TRSDL 组($P < 0.05$);造模 72 h 后,姜黄素组、TRSDL 组比阳性对照组中 TNF- α 的浓度显著降低($P < 0.05$),而阴性

对照组显著升高;造模 96 h 后,阳性对照组中 TNF- α 的浓度显著降低,而姜黄素组和 TRSDL 组中 TNF- α 的浓度显著降低($P < 0.05$);造模 120 h 后,姜黄素组、TRSDL 组以及阳性对照组中 TNF- α 的浓度显著降低($P < 0.05$),而阴性对照组中 TNF- α 的浓度显著升高(表 5)。因此,姜黄素、TRSDL 以及环丙沙星对乳腺炎模型小鼠血液中 TNF- α 的浓度具有显著调低的作用,在整个造模过程中空白对照组中 TNF- α 的浓度显著低于其他各组。

表 5 姜黄素对乳腺炎小鼠血清中 TNF- α 的影响

Table 5 Effect of curcumin on TNF- α expression in the serum of mastitis mice

时间/h Time	生理盐水组 Saline group	空白对照组 Control group	阳性对照组 Antibiotic group	TRSDL 组 TRSDL group	姜黄素组 Curcumin group
24	511.96 \pm 3.52 Ab	411.06 \pm 1.05 Aa	637.76 \pm 1.58 De	625.11 \pm 7.59 Ed	589.08 \pm 2.81 Dc
48	578.33 \pm 3.31 Bb	412.01 \pm 2.13 Aa	662.41 \pm 4.68 Ee	617.53 \pm 3.74 Db	587.82 \pm 7.10 Dc
72	615.63 \pm 4.27 Cd	411.96 \pm 2.03 Aa	620.06 \pm 4.65 Ce	572.01 \pm 2.47 Bc	566.32 \pm 3.22 Cb
96	615.00 \pm 3.58 Ce	411.56 \pm 0.92 Aa	612.47 \pm 2.72 Bd	602.36 \pm 2.15 Cc	558.10 \pm 2.71 Bb
120	620.06 \pm 1.16 De	412.14 \pm 2.11 Aa	597.93 \pm 5.27 Ad	516.38 \pm 1.22 Ab	546.72 \pm 1.95 Ac

3 讨论与结论

细菌细胞质膜可允许小分子物质通过,这些小分子物质除维持细胞膜的基本功能外,其渗透作用还受控于膜结构和膜的组成成分^[14]。姜黄素、TRSDL 及环丙沙星通过作用于菌体细胞膜,使其膜结构遭到破坏,大量的电解质外泄,从而破坏膜的结构稳定,抑制细菌的代谢活动。在胞膜和胞质中,总糖和总磷等大分子物质在整个代谢活动中扮演着重要的角色^[15]。姜黄素通过干扰菌体细胞壁中肽聚糖的合成,抑制菌体细胞的能量转换、物质运输、信息识别和传递等代谢活动;同时研究发现,姜黄素对金黄色葡萄球菌的细胞壁和细胞膜具有破坏作用以及降低细胞膜的流动性^[16]。本试验研究发现 0 MIC 浓度的姜黄素、TRSDL 及环丙沙星组总糖浓度和总磷浓度显著低于 1 MIC 浓度的姜黄素、TRSDL 及环丙沙星。随着姜黄素、TRSDL 及环丙沙星浓度的增加,总糖浓度和总磷浓度也显著增加。通过体外试验发现姜黄素、TRSDL 及环丙沙星,对致奶牛乳房炎病原菌具有抑制作用,但抑制机理尚不清楚。

动物机体对病原微生物具有先天性的免疫机

制,如 Toll 样受体(Toll-like receptors)能识别病原微生物,释放相应的细胞因子(Cytokines)和趋化因子(Chemokines)来激活中性粒细胞等^[17]。姜黄素能够通过抑制 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等主要的炎症介质释放,提高家畜自身免疫力,达到动物机体抗炎的目的^[18]。姜黄素通过抑制核因子(Nuclear factor κ B, NF- κ B)激活和阻止三硝基苯磺酸所诱导的动物肠炎模型卡巴 B 蛋白(1 κ B)的降解,达到缓解炎症细胞的浸润^[19]。Spisni 等^[20]通过静脉注射姜黄素后,发现组织损伤明显减轻,同时减少致炎基因的表达以及降低血浆蛋白水平和脂多糖诱导的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的浓度。本试验中,姜黄素通过对乳腺炎模型小鼠血清中 IL-6 和 IL-8 浓度显著的下调作用,表现出不同的抗炎效果;给药 120 h 后,姜黄素组、TRSDL 及阳性对照组能使 TNF- α 的浓度显著降低,其中姜黄素组对 TNF- α 浓度的稳定效果最佳。

总之,姜黄素对乳腺炎模型小鼠血清中的 IL-6、IL-8 和 TNF- α 具有显著的调低作用,能有效降低这些细胞因子的浓度,从而起到调控自身内环境稳态,但其机制尚不清楚。

参考文献 References

- [1] Halasa T, Huijps K, Østerås O, Hogeveen H. Economic effects of bovine mastitis and mastitis management: A review [J]. *Veterinary Quarterly*, 2007, 29(1): 18-31
- [2] 吴金梅. 甘草总黄酮抗金黄色葡萄球菌作用及其治疗奶牛乳房炎的应用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2012
- Wu J M. The effect of glycyrrhiza flavonoid on *Staphylococcus aureus* and its therapeutic effect on dairy cow mastitis [D]. Changchun: Jilin University, 2012 (in Chinese)
- [3] Tong S Y C, Chen L F, Jr V G F. Colonization, pathogenicity, host susceptibility, and therapeutics for *Staphylococcus aureus*; What is the clinical relevance? [J]. *Seminars Immunopathology*, 2012, 34(2): 185-200
- [4] 李静. 我国南方地区奶牛子宫内膜炎致病菌的分离鉴定及地区分布特征的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2013
- Li J. Isolation and identification of pathogenic bacteria of dairy cows endometritis in southern china and study on its distribution characteristics [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2013 (in Chinese)
- [5] Schukken Y H, Zurakowski M J, Rauch B J, Gross B, Tikofsky L L, Welcome F L. Noninferiority trial comparing a first-generation cephalosporin with a third-generation cephalosporin in the treatment of nonsevere clinical mastitis in dairy [J]. *Journal of Dairy Science*, 2013, 96(10): 6763-6774
- [6] Liu Q Z, Wu Q, Zhang Y B, Liu M N, Hu F P, Xu X G, Zhu D M, Ni Y X. Prevalence of clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) with high-level mupirocin resistance in Shanghai and Wenzhou, China [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2010, 35(2): 114-8
- [7] 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
- [8] 狄建彬, 顾振纶, 赵笑东, 钱培刚, 蒋小岗, 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): 854-857
- 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): 854-857 (in Chinese)
- [9] Singh U, Barik A, Singh B G, Priyadarsini K I. Reactions of reactive oxygen species (ROS) with curcumin analogues: Structure-activity relationship [J]. *Free Radical Research*, 2011, 45(3): 317-325
- [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] 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)
- [12] 钱丽红, 陶妍, 谢晶. 茶多酚对金黄色葡萄球菌铜绿假单胞菌的抑菌机理 [J]. *微生物学通报*, 2010, 37(11): 1628-1633
- Qian L H, Tao Y, Xie J. Antimicrobial mechanisms of tea polyphenol against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Microbiology China*, 2010, 37(11): 1628-1633 (in Chinese)
- [13] 翟培, 韩晋辉, 侯丽霞, 乐伟国, 施用晖. 家蝇抗菌肽的抑菌动力学研究及其机理初探 [J]. *中国生物工程杂志*, 2006, 26(11): 33-39
- Zhai P, Han J H, Hou L X, Yue W G, Shi Y H. Investigate antibiosis dynamics and antibacterial mechanisms of antibacterial peptides from musca domestica larvae [J]. *China Biotechnology*, 2006, 26(11): 33-39 (in Chinese)
- [14] Cox S D, Mann C M, Markham J L, Gustafson J E, Warmington J R, Wyllie G. Determining the antimicrobial actions of tea tree oil [J]. *Molecules*, 2001, 6(2): 87-91
- [15] Sharma A, Vivek K, Bajpai, Baek K H. Determination of antibacterial mode of action of allium sativum essential oil against foodborne pathogens using membrane permeability and surface characteristic parameters [J]. *Journal of Food Safety*, 2013, 33(2): 197-208
- [16] 王鑫. 白藜芦醇对金黄色葡萄球菌标准株的抑菌作用及机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015
- Wang X. Antibacterial effect and mechanism of resveratrol on *Staphylococcus aureus* standard strains [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015 (in Chinese)
- [17] Dimitriadis E, White C A, Jones R L, Salamonsen L A. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation [J]. *Human Reproduction Update*, 2005, 11(6): 613-630(18)
- [18] Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFkappaB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: A shield against acute and chronic diseases [J]. *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition*, 2006, 30(1): 45-51
- [19] 麦国丰, 简燕婷, 杨玉捷, 崔海宏, 张亚历. 姜黄素对肠炎大鼠肠黏膜基质金属蛋白酶-9 的调控 [J]. *第四军医大学学报*, 2005(14): 1257-1260
- Mai G F, Jian Y T, Yang Y J, Cui H H, Zhang Y L. Curcumin controls matrix metalloproteinase expression in colonic mucosa of rats with trinitrobenzene sulfonic acid induced colitis [J]. *Journal Fourth Mimed University*, 2005(14): 1257-1260 (in Chinese)
- [20] Spisn R, Failli A, Orsini G, Kastsuchenka O, Natale G, Castagna M, Legitimo A, Aghasbalyan A, Ambrosini C E, Consolini R, Miccoli P. Colorectal cancer: tissutal explantation and primary cell culture [J]. *Annali Italiani Di Chirurgia*, 2009, 80(3): 211-217