

姜黄素抗肿瘤作用研究进展

李志国 王春江 崔洋

姜黄素 (curcumin) 是从姜黄属植物姜黄、莪术、郁金和石菖蒲等中药中提取的单体。大量研究发现姜黄素具有多种生物学活性, 是一种具有良好发展前景的药物。它具有抗癌广谱、不良反应小的优点, 最近被肿瘤学家们认为是一种潜在的第三代抗癌化疗药。体内外研究表明姜黄素对多种肿瘤细胞有抑制作用, 成为当前研究的热点。近年来, 姜黄素对肿瘤的研究主要集中在肝癌、肺癌、肾癌、胃癌及乳腺癌。本文就姜黄素的抗肿瘤作用作如下综述。

一、姜黄素的简介

姜黄素类化合物 (curcuminoids) 包括姜黄素 (curcumin)、脱甲氧基姜黄素 (demethoxycurcumin) 和双脱甲氧基姜黄素 (bisdemethoxycurcumin), 是从姜科姜黄属植物姜黄、莪术、郁金和石菖蒲等中药中提取的天然有效成分^[1-3]。姜黄素是姜黄类化合物中的主要的天然有效成分, 它是一种单体, 属于酚类物质, 主链为不饱和脂族及芳香族基团, 微溶于水, 易溶于甲醇、乙醇、醋酸、丙酮和氯仿等有机溶剂, 其分子量为 368.37, 化学分子结构式为 $C_{21}H_{20}O_6$, 结构见图 1^[3-5]。

二、姜黄素对肿瘤的作用

姜黄素涉及的研究领域非常广泛, 大量研究发现姜黄素具有多种生物学活性, 具有抗氧化、抗感染、抗炎、抗凝、抗动脉粥样硬化及抑制肿瘤生长等作用^[2,6]。自 1985 年 Kuitan 等^[7]首次提出姜黄素具有抗肿瘤的作用, 自此, 姜黄素抗肿瘤的相关研究及机制受到了广泛关注。作为一种潜在的第三代抗癌化疗药, 姜黄素可以明显抑制多种肿瘤细胞的增殖和促进其凋亡。其对肿瘤的主要作用及机制如下。

1. **抑制肿瘤细胞的增殖:** Chauhan 等^[8]的研究发现, 姜黄素可以将直肠癌的细胞周期阻滞于 G2/M 期, 抑制癌细胞的增殖。Guo 等^[9]的研究表明, 姜黄素可以将雄激素依赖性前列腺癌细胞系 LNCaP 细胞和雄激素非依赖性前列腺癌细胞系 PC-3 细胞的周期阻滞于 G2/M 期。Wang 等^[10]的研究显示, 姜黄素可以将人鼻咽癌细胞系 NPC1 和 NPC2 细胞的周期阻滞于 S 或 G2/M 期。Liu 等^[11]的研究发现, 姜黄素可以将胆囊癌细胞系 GBC-SD 细胞的周期阻滞于 S 期。Yu 等^[12]的研究报道, 姜黄素可以下调 DNA 甲基转移酶 1 的表达来将急性髓性白血病细胞的周期阻滞于细胞周期的 G1 期。2002 年, Mukhopadhyay 等^[13]的研究表明, 姜黄素可以抑制细胞周期素 D1 (cyclin D1) 的表达和细胞周期蛋白依赖激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4) 介导的氨基酸类物质的磷酸化, 从而来抑制前列腺癌、乳腺癌和口

腔癌细胞的增殖。也有学者报道^[14], 姜黄素还可以通过抑制 p21、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 和 CDK1 蛋白的表达, 从而抑制肝癌细胞的增殖。Li 等^[15]的报道显示, 姜黄素可以通过上调周期依赖性激酶抑制因子 p27 和 p21 和下调周期素 D1 来抑制肺癌细胞的增殖。也有研究显示^[16], 姜黄素可以激活凋亡前体蛋白 p53 和其下游效应物 p21 和周期调节蛋白 p16 和其下游效应物视网膜母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, Rb) 来抑制乳腺癌细胞系 MCF-7 细胞的增殖。Choudhuri 等^[17]的研究表明, 姜黄素可以通过 p53 依赖性通路, 下调其下游的调控因子 Bax 来抑制乳腺癌细胞系 MCF-7 细胞的生长。Hidaka 等^[18]的报道显示, 白介素-8 (interleukin-8, IL-8) 可以增加肿瘤细胞的活性, 有利于肿瘤的生长。而姜黄素可以通过 NF- κ B 通道来抑制 IL-8 的生成, 从而抑制人胰腺癌细胞系 SUI-2 细胞的活性, 抑制其细胞的生长, 并促进 IL-8 受体, 如 CXC 趋化因子受体 1 (CXC chemokine receptor 1, CXCR1) 和 CXCR2 的表达, 从而阻止 IL-8 对胰腺癌细胞的促生长作用, 抑制细胞的增殖。此外, Chaudhary 等^[19]的研究显示, 姜黄素可以通过抑制表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 通路抑制前列腺癌细胞的生长。

2. **促进肿瘤细胞的凋亡:** 研究表明^[12], 姜黄素可以促进急性髓性白血病细胞系的凋亡。相关研究表明^[10,16,20], 姜黄素可以促进乳腺癌细胞系 MCF-7、MDA-MB-231 和 BT-474 细胞和鼻咽癌细胞系 NPC1 和 NPC2 细胞活性氧的产生, 促进肿瘤细胞的凋亡。也有研究显示^[11], 姜黄素可以通过上调断裂 caspase-3 和下调 Bcl-2/Bax 的比例来促进细胞的凋亡。Rashmi 等^[21]的报道显示, 姜黄素可以促进 caspase-9、caspase-3 和细胞色素 c (cytochrome c, Cyt-c) 的产生, 通过线粒体通路来诱导结肠癌细胞系 SW-480、SW620 细胞的凋亡, 但不能通过 caspase-8 通路 (外源性死亡受体通路) 和内质网通路来诱导肿瘤细胞的凋亡。Chang 等^[22]的研究表明, 姜黄素可以促进口腔癌细胞中活性氧的产生, 上调断裂 caspase-3、caspase-9、Cyt-c 和 Bax 蛋白, 下调 Bcl-2 蛋白, 说明姜黄素可以通过内源性线粒体途径促进细胞的凋亡。2011 年, 有学者报道^[23], 姜黄素可以通过抑制内质网上 Ca^{2+} -ATPase 2 (SERCA2) 的活性来激发内质网应急效应, 从而上调生长抑制 DNA 损伤基因 153 蛋白/CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白 (anti-growth arrest and DNA damage-inducible 153 protein/CHOP, Anti-GADD153/CHOP) 和其靶向死亡受体 5 转录子 (transcription target death receptor 5, TRAIL-R2) 的表达, 导致 caspase-8 及 caspase-3 级联反应, 从而抑制人脂肪肉瘤细胞系 SW872 细胞的生长, 诱导其凋亡。2012 年, Lee 等^[24]报道, 体外实验中, 姜黄素可以通过降低 p53 基因的表达来调控 Fas、FasL 和死亡受体 5 (death receptor 5, DR5) 的表达, 从而诱导

软骨肉瘤细胞系 JJ012 和 SW1353 细胞的凋亡。以上研究表明, 姜黄素既即可以通过线粒体通路, 也可以通过内质网通路和外源性死亡受体通路来诱导某些肿瘤细胞的凋亡。

姜黄素促进肿瘤细胞凋亡的过程中, 在具体的下游通路中, 有研究显示^[25], 姜黄素可以上调 FasL 的表达, 通过 p38 通道促进肝癌细胞系 Huh7 细胞的凋亡。也有研究报道^[26], 姜黄素通过 JNK 通道, 并不通过 p38 和 ERK 通道来诱导结肠癌细胞系 HCT116 细胞的凋亡。Wu 等^[27]的报道显示, 姜黄素可以通过下调 p210 (bcr/abl)、MEK-1 和 c-JUN 的表达, 激活 Ras 信号通路来抑制白血病细胞系 K562 细胞的增殖并诱导其凋亡。Singh 等^[28]的研究表明, 姜黄素可以抑制 Ewing's 肉瘤细胞系 SK-NEP-1 细胞的周期, 抑制肿瘤细胞的集落形成, 通过上调 caspase-3 和下调磷酸化的 AKt 的表达来诱导肿瘤细胞的凋亡。Dorai 等^[29]的研究显示, 姜黄素可以通过 PKB/Akt 通路抑制前列腺癌细胞系 PC-3 细胞的生长, 但对前列腺癌细胞系 LNCaP 细胞却无抑制作用。Guo 等^[9]的研究表明, 姜黄素可以上调核因子- κ B (nuclear factor kappaB, NF- κ B) 抑制因子 IB 蛋白的表达, 下调 c-jun 蛋白的表达, 从而促进前列腺癌细胞的凋亡。Zheng 等^[30]的研究显示, 姜黄素可以通过上调 caspase-3 和下调 NF- κ B 的表达来促进卵巢癌细胞系 A2780 细胞的凋亡。

3. 抑制肿瘤血管生成: 姜黄素的主要功能之一是抗血管生成。将姜黄素通过腹腔注射到小鼠体内, 可以在很大程度上抑制艾氏腹水癌细胞的生成。体外实验还发现, 姜黄素可以抑制艾氏腹水癌细胞中血管内皮生长因子 (VEGF)、血管生成素 1 (angiopoietin 1, AP1) 和 AP2 基因的表达。可以抑制永生不灭的成纤维细胞 NIH3T3 中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 AP1 的基因的表达。可以抑制人脐静脉内皮细胞中含激酶插入结构域的受体 (kinase insert domain-containing receptor, KDR) 基因的表达^[31]。Shao 等^[32]的研究发现, 姜黄素还可以抑制乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 细胞中 VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, b-FGF) 基因的表达, 发挥其抗血管生成的作用。Lin 等^[33]的研究表明, 姜黄素通过抑制 NF- κ B 活化从而抑制人卵巢癌 SK-OV3 细胞的血管生成。姜黄素还可从基因表达水平抑制血管生成。

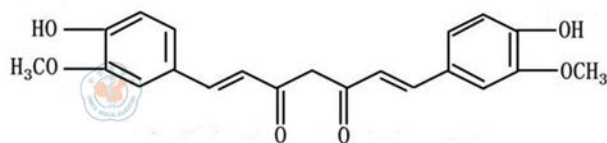
4. 抑制肿瘤迁移和侵袭: 将黑色素瘤细胞系 B16F10 细胞接种于小鼠, 姜黄素处理过的大鼠其黑色素瘤肺转移的发生率降低了 8 倍。在体外细胞黏附实验中, 姜黄素可以明显抑制细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蛋白, 包括纤连蛋白 (fibronectin)、玻连蛋白 (Vitronectin) 和 IV 胶原 (collagen IV) 的表达。姜黄素处理过的黑色素瘤肿瘤细胞, a5b 和 ab3 整合素受体的表达明显受到抑制; pp125 黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK), 络氨酸磷酸化, 胶原酶的活性等也受到抑制; 金属蛋白酶组织抑制剂 2 (tissue inhibitor metalloproteinase 2, TIMP-2)、非转移性基因 23 (nonmetastatic gene 23, Nm23) 和 E-钙黏素 (E-cadherin) 也被明显的抑制^[34]。Shao 等^[32]的研究表明, 姜黄素还可以通过下调金属基质蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase, MMP-2) 和上调金属蛋白酶组织抑制剂 1

(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP-1) 来抑制雌激素受体-阴性 (estrogen receptor-, ER-) 乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 细胞的侵袭性。Banerji 等^[35]的研究发现, 姜黄素可以明显抑制高转移性黑色素瘤细胞系 B16F10 细胞中 MMP-2 的活性, 降低信号通路中局部 FAK 的表达量。Chun 等^[36]的报道显示, 姜黄素可有效地抑制 NF- κ B 活化, 从而影响细胞表面黏附分子、趋化因子、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、MMP-9、环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX2) 和一氧化氮合酶 (nitric-oxide synthase, NOS) 的表达, 进而抑制肿瘤的转移和侵袭能力。也有研究报道^[15], 姜黄素也可以通过激活 ERK1/2 途径来诱导 FOXO1 蛋白的表达, 从而抑制肺癌细胞的转移。Kim 等^[37]的研究表明, 姜黄素可以通过抑制 Wnt 信号通路抑制肝癌细胞系 Hep3B 细胞的迁移能力。

5. 保护机体的免疫功能: 肿瘤患者通常伴随免疫功能的低下, 而姜黄素作为一种潜在的化疗药物, 它不仅具有抗肿瘤的作用, 同时也具有维护机体的免疫功能的作用。在发生腹水癌的小鼠模型中, 姜黄素不仅能明显地抑制肿瘤细胞的增殖, 还保护了因肿瘤引起的胸腺细胞和脾细胞的损伤, 从而保护了机体的免疫功能^[38]。姜黄素可以增加结肠直肠癌小鼠的肠黏膜中 CD4⁺T 细胞和 B 细胞的表达, 说明姜黄素可以促进淋巴细胞介导的免疫功能^[39]。CD8⁺ 细胞在对肿瘤的免疫应答中发挥重要的作用, 用 UVC 照射 CD8⁺ 细胞, 结果显示^[40]UVC 照射组的细胞发生了凋亡, 而 UVC 照射+姜黄素组其细胞凋亡率明显降低, 说明姜黄素可以增加 CD8⁺ 细胞的活力, 从而增强机体的免疫功能。

6. 增加肿瘤细胞化疗敏感性: 姜黄素可以通过抑制细胞表面 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, Pgp) 的表达, 抑制细胞多药耐药基因 (multidrug resistance1 mRNA, MDR1 mRNA) 的表达来增加宫颈癌细胞系 KB-V1 细胞对化疗的敏感性^[41]。Chan 等^[42]的研究发现, 联合应用姜黄素与顺铂, 姜黄素可以增加顺铂对卵巢癌细胞系 CAOV3 及 SKOV3 细胞化疗的敏感性。Patel 等^[43]的研究发现, 姜黄素可以通过下调 EGFR 和胰岛素样生长因子-1 受体 (IGF-1R) 的表达来增强氟尿嘧啶及奥沙利铂对结肠癌细胞化疗的敏感性。

7. 细胞光毒效应: 1994 年, Dahl 等^[44]首次报道了姜黄素对哺乳动物细胞具有光毒效应, 这种光毒效应需要在有氧条件下才能产生, 且所产生的光毒性与氧自由基和激化态的中心碳原子的产生有关。陈瑞川等^[45]也发现, 在光照条件下, 姜黄素诱导人胃腺癌细胞 MGC80-3 凋亡所需要的药物浓度较低, 即光照有促进姜黄素诱导细胞凋亡的效应。施文荣^[46]以低分化胃腺癌细胞株 BGC-823 为研究对象, 观察不同浓度的姜黄素在光照及非光照条件下对 BGC-823 细胞的抑制作用。结果显示, 姜黄素在光照条件下的抑制细胞生长的能力要高于非光照条件下抑制细胞生长的能力。Banerjee 等^[47]的研究表明, 在可见光条件下, 姜黄素对于人宫颈癌细胞系 HeLa 细胞具有明显的光毒性, 可以增加细胞的凋亡率。Wang 等^[10]的研究也发现, 紫色光的照射可以加强姜黄素促进鼻咽癌细胞系 NPC1 和 NPC2 细胞周期阻滞和凋亡的作用。



姜黄素的分子结构式

图1 姜黄素的分子结构式

8. **预防肿瘤的发生**: 流行病学调查显示^[8], 一些亚洲地区国家由于长期使用姜黄素, 其直肠癌发病率明显低于其他地区的国家。将膀胱癌细胞系 MBT 细胞注入受损伤的膀胱中, 槐耳组和对照组的成瘤率分别为 16.7% 和 73%, 说明槐耳可以抑制膀胱癌的发生^[48]。建立大鼠食管癌模型, 同时腹腔注射姜黄素于大鼠体内, 发现姜黄素可以体内抑制大鼠食管癌的发生率, 且可以抑制食管癌细胞的增殖^[49]。用二乙基亚硝胺建立小鼠肝癌模型后, 实验组腹腔注射姜黄素, 实验组和对照组的成瘤率分别为 38% 和 100%, 说明姜黄素可以预防肝癌的发生^[14]。

三、前景展望

综上所述, 姜黄素具有抗肿瘤的作用, 能影响肿瘤发生发展的多个环节与步骤, 其作用机制比较复杂。对于不同的肿瘤细胞类型, 姜黄素可以通过不同的信号通路发挥其抗肿瘤的作用。目前, 姜黄素抗肿瘤机制尚未为人们系统、明确地阐述。因此, 姜黄素抗肿瘤的分子生物学机制还需进一步的研究。此外, 姜黄素与化疗药物联合应用是目前化学预防和治疗肿瘤研究的热点之一, 在临床化疗中具有抗癌、增加化疗敏感性、减毒等多种功能。姜黄素具有低毒高效、来源广、价格低等优点, 美国国家癌症研究所已经将其列为第三代防癌药来进行研究。作为一种植物来源的癌化学预防新药和抗肿瘤新药, 姜黄素具有极为广泛的应用前景。

参考文献

- [1] 盛柳青, 颜继忠, 梁万根. 姜黄素的研究进展及应用概况. 西部科技, 2006, 4: 14-15.
- [2] Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric(*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med*, 2003, 9: 161-168.
- [3] 郑珺, 陈红. 姜黄素的药理作用及临床应用. 海峡药学, 2011, 23: 84-87.
- [4] 崔晶, 翟光喜, 娄红祥. 姜黄素的研究进展. 中南药学, 2005, 3: 108-111.
- [5] 苏旬, 贺秀丽, 刘秀菊, 等. 食品与药品. 2012, 14: 193-198.
- [6] 狄建彬, 顾振纶, 赵笑东, 等. 姜黄素的抗氧化和抗炎作用研究进展. 中草药, 2010, 41: 18-21.
- [7] Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K, et al. Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer Lett*, 1985, 29: 197-202.
- [8] Chauhan DP. Chemotherapeutic potential of curcumin for colorectal cancer. *Curr Pharm Des*, 2002, 8: 1695-1706.
- [9] Guo H, Xu YM, Ye ZQ, et al. Curcumin induces cell cycle arrest and apoptosis of prostate cancer cells by regulating the expression of I κ B α , c-Jun and androgen receptor. *Pharmazie*, 2013, 68: 431-434.
- [10] Wang D, Hu J, Lv L, et al. Enhanced inhibitory effect of curcumin via reactive oxygen species generation in human nasopharyngeal carcinoma cells following purple-light irradiation. *Oncol Lett*, 2013, 6: 81-85.
- [11] Liu TY, Tan ZJ, Jiang L, et al. Curcumin induces apoptosis in gallbladder carcinoma cell line GBC-SD cells. *Cancer Cell Int*, 2013, 13: 64.
- [12] Yu J, Peng Y, Wu LC, et al. Curcumin down-regulates DNA methyltransferase 1 and plays an anti-leukemic role in acute myeloid leukemia. *PLoS One*, 2013, 8: e55934.
- [13] Mukhopadhyay A, Banerjee S, Stafford LJ, et al. Curcumin-induced suppression of cell proliferation correlates with down-regulation of cyclin D1 expression and CDK4-mediated retinoblastoma protein phosphorylation. *Oncogene*, 2002, 21: 8852-8861.
- [14] Chuang SE, Kuo ML, Hsu CH, et al. Curcumin-containing diet inhibits diethylnitrosamine-induced murine hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis*, 2000, 21: 331-335.
- [15] Li ZC, Zhang LM, Wang HB, et al. Curcumin inhibits lung cancer progression and metastasis through induction of FOXO1. *Tumour Biol*, 2013.
- [16] Li YB, Gao JL, Zhong ZF, et al. Bisdemethoxycurcumin suppresses MCF-7 cells proliferation by inducing ROS accumulation and modulating senescence-related pathways. *Pharmacol Rep*, 2013, 65: 700-709.
- [17] Choudhuri T, Pal S, Agwarwal ML, et al. Curcumin induces apoptosis in human breast cancer cells through p53-dependent Bax induction. *FEBS Lett*, 2002, 512: 334-340.
- [18] Hidaka H, Ishiko T, Furuhashi T, et al. Curcumin inhibits interleukin 8 production and enhances interleukin 8 receptor expression on the cell surface: impact on human pancreatic carcinoma cell growth by autocrine regulation. *Cancer*, 2002, 95: 1206-1214.
- [19] Chaudhary LR, Hruska KA. Inhibition of cell survival signal protein kinase B/Akt by curcumin in human prostate cancer cells. *J Cell Biochem*, 2003, 89: 1-5.
- [20] Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, et al. Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer. *Cancer Res*, 2002, 62: 3868-3875.
- [21] Rashmi R, Santhosh Kumar TR, Karunakaran D. Human colon cancer cells differ in their sensitivity to curcumin-induced apoptosis and heat shock protects them by inhibiting the release of apoptosis-inducing factor and caspases. *FEBS Lett*, 2003, 538: 19-24.
- [22] Chang PY, Peng SF, Lee CY, et al. Curcumin-loaded nanoparticles induce apoptotic cell death through regulation of the function of MDR1 and reactive oxygen species in cisplatin-resistant CAR human oral cancer cells. *Int J Oncol*, 2013, 43: 1141-1150.
- [23] Wang L, Song R, Shen Y, et al. Targeting sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca(2)+-ATPase 2 by curcumin induces ER stress-associated apoptosis for treating human liposarcoma. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10: 461-471.
- [24] Lee HP, Li TM, Tsao JY, et al. Curcumin induces cell apoptosis in human chondrosarcoma through extrinsic death receptor pathway. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13: 163-169.
- [25] Wang WZ, Li L, Liu MY, et al. Curcumin induces FasL-related apoptosis through p38 activation in human hepatocellular carcinoma Huh7 cells. *Life Sci*, 2013, 92: 352-358.

- [26] Collett GP, Campbell FC. Curcumin induces c-jun N-terminal kinase-dependent apoptosis in HCT116 human colon cancer cells. *Carcinogenesis*, 2004, 25: 2183-2189.
- [27] Wu LX, Xu JH, Wu GH, et al. Inhibitory effect of curcumin on proliferation of K562 cells involves down-regulation of p210(bcr/abl) initiated Ras signal transduction pathway. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24: 1155-1160.
- [28] Singh M, Pandey A, Karikari CA, et al. Cell cycle inhibition and apoptosis induced by curcumin in Ewing sarcoma cell line SK-NEP-1. *Med Oncol*, 2010, 27: 1096-1101.
- [29] Dorai T, Gehani N, Katz A. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. II. Curcumin inhibits tyrosine kinase activity of epidermal growth factor receptor and depletes the protein. *Mol Urol*, 2000, 4: 1-6.
- [30] Zheng LD, Tong QS, Wu CH. Inhibitory effects of curcumin on apoptosis of human ovary cancer cell line A2780 and its molecular mechanism. *Ai Zheng*, 2002, 21: 1296-1300.
- [31] Gururaj AE, Belakavadi M, Venkatesh DA, et al. Molecular mechanisms of anti-angiogenic effect of curcumin. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 297: 934-942.
- [32] Shao ZM, Shen ZZ, Liu CH, et al. Curcumin exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells. *Int J Cancer*, 2002, 98: 234-240.
- [33] Lin YG, Kunnumakkara AB, Nair A, et al. Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor-kappaB pathway. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 3423-3430.
- [34] Ray S, Chattopadhyay N, Mitra A, et al. Curcumin exhibits antimetastatic properties by modulating integrin receptors, collagenase activity, and expression of Nm23 and E-cadherin. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2003, 22: 49-58.
- [35] Banerji A, Chakrabarti J, Mitra A, et al. Effect of curcumin on gelatinase A (MMP-2) activity in B16F10 melanoma cells. *Cancer Lett*, 2004, 211: 235-242.
- [36] Chun KS, Keum YS, Han SS, et al. Curcumin inhibits phorbol ester-induced expression of cyclooxygenase-2 in mouse skin through suppression of extracellular signal-regulated kinase activity and NF-kappaB activation. *Carcinogenesis*, 2003, 24: 1515-1524.
- [37] Kim HJ, Park SY, Park OJ, et al. Curcumin suppresses migration and proliferation of Hep3B hepatocarcinoma cells through inhibition of the Wnt signaling pathway. *Mol Med Rep*, 2013, 8: 282-286.
- [38] Pal S, Bhattacharyya S, Choudhuri T, et al. Amelioration of immune cell number depletion and potentiation of depressed detoxification system of tumor-bearing mice by curcumin. *Cancer Detect Prev*, 2005, 29: 470-478.
- [39] Churchill M, Chadburn A, Bilinski RT, et al. Inhibition of intestinal tumors by curcumin is associated with changes in the intestinal immune cell profile. *J Surg Res*, 2000, 89: 169-175.
- [40] Magalska A, Brzezinska A, Bielak-Zmijewska A, et al. Curcumin induces cell death without oligonucleosomal DNA fragmentation in quiescent and proliferating human CD8+ cells. *Acta Biochim Pol*, 2006, 53: 531-538.
- [41] Anuchapreeda S, Leechanachai P, Smith MM, et al. Modulation of P-glycoprotein expression and function by curcumin in multidrug-resistant human KB cells. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64: 573-582.
- [42] Chan MM, Fong D, Soprano KJ, et al. Inhibition of growth and sensitization to cisplatin-mediated killing of ovarian cancer cells by polyphenolic chemopreventive agents. *J Cell Physiol*, 2003, 194: 63-70.
- [43] Patel BB, Sengupta R, Qazi S, et al. Curcumin enhances the effects of 5-fluorouracil and oxaliplatin in mediating growth inhibition of colon cancer cells by modulating EGFR and IGF-1R. *Int J Cancer*, 2008, 122: 267-273.
- [44] Dahl TA, Bilski P, Reszka, KJ, et al. Photocytotoxicity of curcumin. *Photochem Photobiol*, 1994, 59: 290-294.
- [45] 陈瑞川, 苏金华, 马胜平, 等. 光敏化姜黄素诱导胃癌细胞凋亡. *癌症*, 2000, 19: 321.
- [46] 施文荣, 刘艳. 姜黄素合光照对人胃癌 BGC-823 细胞的抑制作用. *福建中医学院报*, 2008, 18: 23-25.
- [47] Banerjee S, Prasad P, Hussain A, et al. Remarkable photocytotoxicity of curcumin in HeLa cells in visible light and arresting its degradation on oxovanadium(IV) complex formation. *Chem Commun (Camb)*, 2012, 48: 7702-7704.
- [48] Sindhvani P, Hampton JA, Baig MM, et al. Curcumin prevents intravesical tumor implantation of the MBT-2 tumor cell line in C3H mice. *J Urol*, 2001, 16: 1498-1501.
- [49] Ushida J, Sugie S, Kawabata K, et al. Chemopreventive effect of curcumin on N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal carcinogenesis in rats. *Jpn J Cancer Res*, 2000, 9: 893-898.

(收稿日期: 2013-07-31)

(本文编辑: 梁雷)

李志国, 王春江, 崔洋. 姜黄素抗肿瘤作用研究进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7 (19): 8878-8881.