

姜黄素抗肿瘤的机制

魏妍婷, 马三梅*

(暨南大学生物工程学系, 广州 510632)

摘要: 姜黄素具有很显著的抗肿瘤作用。本文通过对几年来国内外对姜黄素抗肿瘤的研究进行总结, 介绍了姜黄素的抗肿瘤机制。在分子水平上, 肿瘤细胞摄取姜黄素, 增加药物作用的靶位点, 调节肿瘤细胞的信号传递, 从而调节肿瘤细胞中某些酶活性及蛋白质、基因的表达。在细胞水平上, 姜黄素能抑制肿瘤细胞的增殖、促进肿瘤细胞凋亡、逆转肿瘤细胞的多药耐药性、增强NK细胞杀伤力。在组织水平上抑制肿瘤血管生成等方面来发挥抗肿瘤作用。

关键词: 姜黄素; 抗肿瘤; 抑制; 机制

Mechanism of curcumin inhibiting tumor

WEI Yanting, MA Sanmei*

(Department of Biotechnology, Ji'nan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract: Curcumin can inhibit tumor obviously. Studies of curcumin anti-tumor are summarized in this paper. At the molecular level, tumor cell can absorb the curcumin, and increase the target locus of the drug, and change cell signal transmission, thereby inhibit the activity of enzyme, and the expression of tumor-associated proteins and gene. At the cell level, curcumin can inhibit proliferation of tumor cell, and promote apoptosis of tumor cell, and change the tolerance of tumor, and increase the lethality of NK cell. And at the organization level, curcumin can inhibit the growth of the vessel.

Key Words: curcumin; antitumor; inhibition; mechanism

姜黄素(Curcumin)是从姜科(Zingiberaceae)、天南星科(Araceae)一些植物的根茎中提取的一种黄色色素。它是酸性多酚类物质或二酮类化合物(图1)。姜黄素在传统药物起增效剂的作用。医学研究发现姜黄素具有抗氧化、抗癌等作用。姜黄素可以直接抑制肿瘤的增生, 也可以通过增加其他抗癌药物的抗癌效力而抑制肿瘤。

姜黄素为什么可以抗癌呢? 近年来从分子、细胞和组织水平对姜黄素抗癌作用的机制进行了大量的研究, 这些研究发现: 姜黄素可在药物作用的靶位点、肿瘤细胞的信号传递、肿瘤细胞中

某些基因、蛋白质的表达及酶活性、肿瘤细胞的增殖、凋亡、血管生成、多药耐药性、增强NK细胞杀伤力等方面发挥抗癌作用。

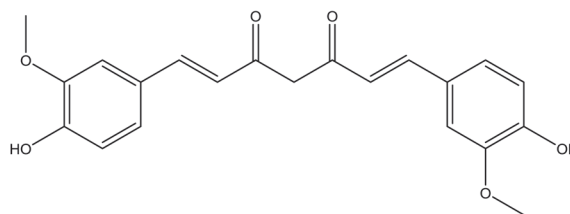


图1 姜黄素

收稿日期: 2016-04-13

基金项目: 广东省科技计划基金项目(2015B020202006); 广东省农业科学院作物研究所优质、耐阴雨寡照甜玉米资源创新与品种选育研究项目

*通信作者: E-mail: wyfmsm@163.com

1 姜黄素进入肿瘤细胞及其对靶位点和信号转导的作用

姜黄素发挥作用,首先要进入细胞。姜黄素进入细胞后,能增加药物的靶位点,调节细胞内的信号转导,从而调节肿瘤细胞的基因、酶和蛋白质表达。

1.1 肿瘤细胞摄取姜黄素

姜黄素能够通过细胞摄取进入细胞,然后起细胞毒效应的作用。Hsu等^[1]用高效液相色谱法(HPLC)测定姜黄素的扩散机制,定量研究细胞摄取姜黄素的功能。Chang等^[2]用HPLC定量测定人乳腺癌和导管癌分离出的三种人乳腺癌细胞系MDA-MB-231、MDA-MB-435S和MCF-7(Michigan Cancer Foundation-7)对姜黄素的摄取,结果发现:随着姜黄素剂量的增加,癌细胞摄取姜黄素显示出剂量依赖性,抑制增殖和促进凋亡与癌细胞摄取姜黄素相关。

1.2 增加药物作用的靶位点

抗癌药物通常通过识别肿瘤细胞表面特异性抗原而与之结合,消灭肿瘤细胞。姜黄素可以增加肿瘤细胞表面药物识别的靶位点,从而增加药物的抗癌效用。王家智^[3]发现伊立替康和姜黄素两种药物联合使用对人结肠癌细胞LoVo的抑制作用高于伊立替康单独使用,其作用机制可能是姜黄素使LoVo细胞拓扑异构酶I的mRNA及蛋白质的表达增加,增加伊立替康对LoVo细胞的作用靶位点。

1.3 调节肿瘤细胞的信号传递

转化生长因子- β /Smad蛋白是细胞信号传递的一种,即一旦受体与配体结合形成复合物后便被激活,受体激酶在细胞质内直接磷酸化并激活特殊类型的转录因子Smad,进入核内调节基因表达,促进甲状旁腺素相关肽(peptide parathyroid hormone-related protein, PTHrP)、转录调节因子(E-Twenty-Six-1, ETS-1)等蛋白质表达。姜黄素能抑制肿瘤细胞的转化生长因子TGF- β 刺激的PTHrP的分泌,磷酸化的Smad2/3对TGF- β 信号反应下降,ETS-1蛋白对p-38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)介导的TGF- β 信号无反应。Wright等^[4]用姜黄素处理接种人乳腺癌细胞MDA-MB-231的小鼠,发现姜黄素阻止TGF- β 刺激

的PTHrP的分泌,并且能阻断乳腺癌细胞的Smad信号。

另一方面,研究也发现姜黄素能够增强Nrf2(核转录因子)信号通路而起抑癌作用。Das等^[5]实验研究发现了姜黄素通过激活Nrf2信号预防癌症。研究发现,姜黄素协同其他化疗药物共同抗肿瘤的机制是通过增加原抗癌药物的磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide-3-kinase/protein-serine-threonine kinase, PI3K/AKT)信号通路调控作用而实现的。PI3K/AKT信号通路与细胞凋亡密切相关,肿瘤细胞的PI3K/AKT信号调控往往出现异常而使其有过强的生长增殖能力。表柔比星、5-氟尿嘧啶(5-FU)均是抗癌药物,姜黄素联合5-FU或表柔比星使用能大大增加其抗癌能力。金萌^[6]用HepG2肝癌细胞进行实验,用MTT[3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-diphenyl tetrazolium, 四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法],反转录PCR和Western-Blot分别检测细胞存活率。武博荣^[7]用也相同的方法进行实验,均发现了姜黄素是5-FU、表柔比星抑制癌细胞生长的增敏剂,姜黄素联合5-FU或表柔比星降低了AKT的表达水平,从而对HepG2细胞PI3K/AKT信号通路实现调控。武博荣^[7]还确定了降低细胞生存率的最有效浓度配比是姜黄素(20 $\mu\text{mol/L}$)联合表柔比星(2 $\mu\text{mol/ml}$)。当姜黄素进入肿瘤细胞,完成信号转导的作用,即可调节细胞中某些酶活性及蛋白质、基因的表达。

2 调节肿瘤细胞中某些酶活性、蛋白质、基因的表达

蛋白质是生命活动主要承担者,而酶是细胞内各种生化反应的催化剂。某些酶或其他蛋白质过度表达,能促进肿瘤细胞快速增殖。姜黄素能够抑制某些蛋白质的表达及酶的活性、增加抗氧化酶活性等。

2.1 抑制某些蛋白质的表达及酶的活性

组蛋白去甲基JMJD2A、JMJD2B和JMJD2C过表达是大多数结肠肿瘤生长的重要原因。姜黄素能够抑制JMJD2酶的活性。Kim等^[8]实验发现, JMJD2C的表达下调能够减少HCT-116结肠癌细胞的生长能力。姜黄素作为JMJD2酶的体外抑制剂的衍生物,可降低体内JMJD2酶的活性。李燕^[9]通

过实验发现, 姜黄素能抑制低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)的表达及其启动子的活性, 表明姜黄素能阻止某些蛋白质的转录过程而抑制该蛋白质的表达, 进而抑制肿瘤生长。

药物代谢酶可以影响机体对药物的吸收、药物代谢速度等。姜黄素与某些抗癌药物联合使用, 进入体内受到药物代谢酶代谢转化的同时, 也可调节或抑制某些药物代谢酶的表达水平和代谢活性, 从而增加治疗效果。Liu等^[10]在实验中将小鼠分成正常对照、苯并芘[benzo(a)pyrene, BP, 是一种致癌物]处理、BP+姜黄素处理、BP+白藜芦醇处理, 和BP+姜黄素+白藜芦醇处理五组。BP单剂量处理后观察到在小鼠的肺中药物代谢酶, 即细胞色素酶CYP及细胞色素b5酶活性显著增加。对BP处理过的小鼠施加姜黄素和白藜芦醇处理, 发现比其他组显著降低药物代谢酶活性。Liu等^[11]的实验结果也表明, 姜黄素和槲皮素组合能够显著减少药物代谢酶活性, 从而起抑癌作用。

羧基还原酶1(carbonyl reductase 1, CBR1)能够还原代谢抗肿瘤药物如柔红霉素(Daunorubicin, DNR)、阿霉素(Doxorubicin, DOX)等, 降低抗肿瘤药物的效力, 且CBR1的表达量随着抗肿瘤药物剂量的增加而增加。研究发现, 姜黄素是一种CBR1抑制剂, 能与CBR1紧密结合。Hintzpeter等^[12]通过分子建模发现姜黄素占据CBR1的辅因子结合位点, 抑制CBR1还原裂解能力, 结果表明, 姜黄素与柔红霉素共同使用可以减少A549细胞中柔红霉素的还原裂解, 从而增加其在癌组织中的功效。

蛋白激酶(磷酸化酶b激酶, PKB)是一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 在细胞分裂旺盛的组织中高表达, 在肿瘤细胞中过表达。张生军^[13]体内外实验结果表明, 姜黄素可以结合PKB, 并抑制PKB的活性, 从而起到抗结直肠癌HCT116细胞增殖的作用。

2.2 增加抗氧化酶活性

核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是一种转录因子蛋白家族, 对细胞增殖、凋亡和恶性肿瘤有重要作用。活性氧(reactive oxygen species, ROS)

是NF- κ B最重要的调节因子之一。细胞内活性氧主要受内源性抗氧化防御系统调控。正常细胞中NF- κ B的活化和信号传递被抗氧化酶抑制并进一步诱导抗氧化酶的活性。在肿瘤细胞中代谢活动的增强导致了氧化应激, 其进一步增强内源性抗氧化防御系统的损耗, 且引起NF- κ B的活化进而促进转录的进行。Das等^[14]通过实验发现, 姜黄素经内源性抗氧化防御系统, 增强抗氧化酶活性而调节NF- κ B活性和氧化应激, 破坏ROS产生的恶性循环, 破坏肿瘤生长的高氧化性微环境。Das等^[5]也发现姜黄素预防癌症是通过增加二期抗氧化酶如谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)、NQO1(Quinone oxidoreductase, 醌氧化还原酶)的活性而实现的。Liu等^[10,11]发现姜黄素和白藜芦醇或和槲皮素组合使用时, 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、GST等抗氧化酶的活性增加, 细胞中ROS水平降低, 从而增加抗癌药物白藜芦醇和槲皮素的抗肿瘤效力。

2.3 恢复肿瘤抑制基因的功能

肿瘤抑制基因包括*Rb*基因、*p53*基因、*p14ARF*基因等。肿瘤抑制基因的功能丢失, 细胞周期则失去控制, 细胞过度增殖, 表现出细胞癌性。Das等^[5]实验研究发现了在T细胞淋巴瘤小鼠肝脏氧化肿瘤微环境中, 姜黄素能够恢复肿瘤抑制因子p53水平而达到抑癌效果的。王原等^[15]实验发现姜黄素可通过对皮肤鳞状细胞癌SCL-1细胞的*CDH1*基因(编码E-cadherin)和*p14ARF*基因的去甲基化作用而抑制SCL-1细胞增殖。

当姜黄素调节肿瘤细胞中某些基因、蛋白质的表达及酶活性后, 即可对肿瘤细胞和天然杀伤细胞发挥作用。

3 姜黄素对肿瘤细胞和天然杀伤细胞的作用

姜黄素可以抑制肿瘤细胞的增殖、促进肿瘤细胞的凋亡, 逆转肿瘤细胞的多药耐药性, 增强天然杀伤细胞的作用。

3.1 抑制肿瘤细胞的增殖

正常细胞的分裂与增殖受到严格调控, 恶性肿瘤细胞的分裂速度加快, 生长与增殖失控。姜黄素可以将肿瘤细胞的分裂增殖阻断在间期的G期, 从而抑制肿瘤细胞的增殖。Hsu等^[1]实验研究

发现姜黄素能抑制结肠直肠癌细胞增殖。张海燕^[16]研究发现姜黄素抑制宫颈癌细胞增殖具有剂量依赖性。Chang等^[2]通过对从人乳腺腺癌和导管癌中分离的三种细胞的研究,也发现姜黄素能够抑制肿瘤细胞增殖。李旭等^[17]发现姜黄素和吉西他滨均可抑制肝癌细胞HepG2增殖,且二者具有协同作用。邱伟等^[18]运用实时定量PCR(qRT-PCR)及Western blotting等方法发现姜黄素可以抑制肝癌HepG2细胞的增殖,可能是通过下调侵袭相关分子MMP-2(基质金属蛋白酶2)、MMP-9(基质金属蛋白酶9)及环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达而起抑制作用的。

3.2 促进肿瘤细胞凋亡

肿瘤细胞中有一系列的癌基因过量表达,其产物可以阻断肿瘤细胞凋亡,使其对凋亡诱导因子的敏感性降低,能够逃逸凋亡机制,成为“不死”细胞。Hsu等^[1]用结肠直肠癌细胞做实验研究,发现姜黄素诱导肿瘤细胞凋亡的作用表现出剂量依赖性,促进凋亡似乎与细胞摄取姜黄素相关。范双娜^[19]用流式细胞仪检测细胞周期及细胞凋亡,用免疫细胞化学及Western Blot技术检测细胞内中Bcl-2(B-cell lymphoma-2, B细胞淋巴瘤/白血病-2基因,是一种原癌基因)蛋白表达,结果表明,姜黄素可能通过下调Bcl-2蛋白表达而促进肿瘤细胞凋亡。张海燕^[16]通过对姜黄素对SiHa、Caski、HeLa-S3和HeLa229四种宫颈癌细胞核和SiHa小鼠体内移植瘤模型的细胞凋亡作用的研究,发现姜黄素能够促进癌细胞的死亡,但不影响正常宫颈上皮细胞的生存,且其可能是通过非caspase依赖的细胞死亡途径实现的。Chang等^[2]用HPLC定量测定姜黄素对细胞凋亡的活化作用,结果也表明姜黄素激活肿瘤细胞的凋亡程序,且凋亡似乎与癌细胞摄取姜黄素相关。丁志山等^[20]用鸡胚绒毛尿囊膜模型,用电子显微镜及荧光激活细胞分离仪(fluorescence activated cell sorter, FACS)观察SMMC-7721细胞的凋亡,结果表明20 $\mu\text{mol/L}$ 的姜黄素即可诱导SMMC-7721细胞凋亡。

目前有研究发现,姜黄素还可以增加其他抗肿瘤药物促进肿瘤细胞凋亡的能力,从而提高药物治疗效果。杜琴等^[21]实验中用MTT法检测细胞增殖, FACS监测细胞凋亡, Hoechst 33258染色观

察细胞形态变化,比色法测定细胞凋亡核心成员Ceaspase-3、Ceaspase-8、Ceaspase-9酶活性, Western blot法检测该蛋白酶切割底物——DNA修复酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)。结果表明,白藜芦醇联合姜黄素使用对SMMC-7721肝癌细胞的促凋亡作用比白藜芦醇单独使用要强。Sreenivasan等^[22]实验中用中值效应/等效线图解法和组合指数值来表征姜黄素与药物如卡铂或依托泊苷或长春新碱联合使用比药物单独使用增加人视网膜母细胞瘤(RB)癌细胞系凋亡的作用效果更强,表明姜黄素增加RB细胞对化疗药物的敏感度,与其他抗肿瘤药物在促进肿瘤细胞凋亡上具有协同作用。李旭等^[17]采用流式细胞仪检测发现姜黄素和吉西他滨协同促进肝癌细胞HepG2凋亡。刘小红^[23]实验发现姜黄素通过下调胃癌SGC-7901细胞中线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)诱导胃癌SGC-7901细胞的凋亡,也表明其诱导作用与位于线粒体上的ATP敏感性钾离子通道(ATP-sensitive potassium channel, KATP通道)的闭合状态有关。

3.3 逆转肿瘤细胞的多药耐药性

多药耐药性(multidrug resistance, MDR)是指肿瘤细胞对多种结构不同,作用靶点不同的抗肿瘤药物同时具有耐药性。研究发现,姜黄素可以逆转肿瘤药物的多药耐药性,有效地抑制肿瘤。李燕等^[9]用平板克隆形成和细胞周期分析胃癌细胞SGC7901-VCR的多药耐药性,用碱性磷酸酶免疫组织化学、反转录PCR等技术和Western blot实验,检测SGC7901-VCR细胞中有关蛋白质的表达。结果表明,低剂量姜黄素可以逆转SGC7901VCR的多药耐药性,提高化疗药物长春新碱的抗胃癌作用。

3.4 增强NK细胞杀伤力

NK细胞是一种重要的免疫细胞,作用于肿瘤细胞、病毒感染细胞等靶细胞后启动其杀伤活力。姜黄素与其他抗癌药物联合使用,能够通过增加天然杀伤细胞的细胞毒效应而提高原抗癌药物的治疗效果。Halder等^[24]通过小鼠模型与人源化的免疫系统,得出姜黄素与 ω -3脂肪酸和抗氧化剂或与RvD1(resolvin D1,消退素)能显著增强NK细胞对胰腺导管腺癌(PDAC)细胞的杀伤效果,并且能

预防自身被降解。Fiala^[25]通过实验也得出了姜黄素增强NK细胞杀伤作用的结论。

姜黄素在抑制肿瘤细胞的增殖、促进肿瘤细胞的凋亡，逆转肿瘤细胞的多药耐药性，增强天然杀伤细胞的作用之后，即可在组织水平上，抑制肿瘤血管的形成。

4 抑制肿瘤血管生成

肿瘤组织中包含的血管，主要起营养、支持肿瘤细胞的作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)能促进血管生成，抑制内皮细胞的凋亡等。姜黄素可以通过抑制VEGF的表达而抑制肿瘤血管的生成。李剑明等^[26]用荷瘤BALB/c鼠动物模型进行实验，用光学显微镜、荧光显微镜及透射电子显微镜观察小鼠体内新生血管的形态，用异硫氰酸荧光素-葡聚糖示踪技术观测血管生成情况。丁志山等^[20]建立鸡胚绒毛尿囊膜实验模型，李小江^[27]建立肺腺癌A549 SP细胞亚群荷瘤模型和肺腺癌A549 NON-SP细胞亚群荷瘤模型。汪丛丛等^[28]观察姜黄素对肺癌细胞A549血管拟态生成，结果均表明，姜黄素通过抑制肿瘤血管生成而抑制肿瘤生长。

5 展望

姜黄素的抗肿瘤是近几年的研究热点。多数研究表明，姜黄素具有很好的抗肿瘤作用，能够多途径、多方向地抑制肿瘤。关于姜黄素抗肿瘤的实验中，有的实验证明姜黄素对正常细胞无毒，但有部分实验并未证明其对肿瘤细胞的抑制有选择性。人们对其一些潜在的功能特性及安全性问题还尚未完全了解，故姜黄素的安全性问题还需要进一步的研究。随着科学技术的发展，姜黄素的抗肿瘤机制将会被进一步揭示，其安全性问题也能得到进一步解决。姜黄素将可能代替杀伤癌细胞同时对人体具有很大伤害的化疗、放射的治疗方法。

参考文献

[1] Hsu YC, Weng HC, Lin S, et al. Curcuminoids-cellular uptake by human primary colon cancer cells as quantitated by a sensitive HPLC assay and its relation with the inhibition of proliferation and apoptosis. *J Agric Food*

Chem, 2007, 55: 8213-8222

- [2] Chang CC, Fu CF, Yang WT, et al. The cellular uptake and cytotoxic effect of curcuminoids on breast cancer cells. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2012, 51: 368-374
- [3] 王家智. 姜黄素联合伊立替康对大肠癌Iovo细胞体外生长的影响及作用机制的初步研究. 南方医科大学硕士学位论文, 2013: 1-78
- [4] Wright LE, Frye JB, Lukefahr AL, et al. Curcuminoids block TGF- β signaling in human breast cancer cells and limit osteolysis in a murine model of breast cancer bone metastasis. *J Nat Prod*, 2013, 76: 316-321
- [5] Das L, Vinayak M. Long term effect of curcumin in restoration of tumour suppressor p53 and phase-II antioxidant enzymes via activation of Nrf2 signalling and modulation of inflammation in prevention of cancer. *PLoS One*, 2015, 10: 0124000
- [6] 金萌. 姜黄素联合5-氟尿嘧啶对HepG2细胞PI3K/AKT信号通路及相关调控分子的影响. 河北医科大学硕士学位论文, 2013: 1-51
- [7] 武博荣. 姜黄素联合表柔比星对HepG2细胞中PI3K/AKT信号通路和FOXP3及TIPE2的影响. 河北医科大学硕士学位论文, 2013: 1-52
- [8] Kim TD, Fuchs JR, Schwartz E, et al. Pro-growth role of the JMJD2C histone demethylase in HCT-116 colon cancer cells and identification of curcuminoids as JMJD2 inhibitors. *Am J Transl Res*, 2014, 6: 236-247
- [9] 李燕. 姜黄素体外逆转人胃癌细胞SGC7901/VCR多药耐药性. 第四军医大学硕士学位论文, 2006: 1-90
- [10] Liu Y, Wu YM, Yu Y, et al. Curcumin and resveratrol in combination modulate drug-metabolizing enzymes as well as antioxidant indices during lung carcinogenesis in mice. *Hum Exp Toxicol*, 2015, 34: 620-627
- [11] Liu Y, Wu YM, Zhang PY. Protective effects of curcumin and quercetin during benzo(a)pyrene induced lung carcinogenesis in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19: 1736-1743
- [12] Hintz peter J, Hornung J, Bettina Ebert, et al. Curcumin is a tight-binding inhibitor of the most efficient human daunorubicin reductase-Carbonyl reductase 1. *Chem-Bio Interact*, 2015, 234: 162-168
- [13] 张生军, 刘敏丽, 常琦, 等. 姜黄素通过靶向PBK对结直肠癌HCT116细胞增殖的抑制作用. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36: 980-985
- [14] Das L, Vinayak M. Anti-carcinogenic action of curcumin by activation of antioxidant defence system and inhibition of NF- κ B signalling in lymphoma-bearing mice. *Biosci Rep*, 2012, 32: 161-170
- [15] 王原, 许江燕, 陶茂灿, 等. 姜黄素对皮肤鳞状细胞癌SCL-1细胞的去甲基化作用研究. *中国卫生检验杂志*, 2016, 26: 360-363
- [16] 张海燕. 姜黄素抗宫颈癌作用及其机制的实验研究.

- 中南大学博士学位论文, 2014: 1-97
- [17] 李旭, 安改丽, 王玉珍, 等. 姜黄素联合吉西他滨对肝癌细胞HepG2增殖、凋亡的影响. 陕西医学杂志, 2016, 45: 785-791
- [18] 邱伟, 刘阳, 曹卫, 等. 姜黄素抑制肝癌细胞系HepG2的增殖、侵袭及其机制. 现代肿瘤医学, 2015, 23: 3221-3225
- [19] 范双娜, 卢洁. 姜黄素与顺铂联合应用对胃癌SGC-7901的体外抑制作用. 实用药物与临床, 2016, 19: 135-139
- [20] 丁志山, 高承贤, 陈铤铤, 等. 姜黄素具有抑制血管生成与诱导肿瘤细胞凋亡双重作用. 中国药理学通报, 2003, 19: 171-173
- [21] 杜琴, 胡兵, 沈克平, 等. 白藜芦醇联合姜黄素对SMMC-7721肝癌细胞作用. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18: 262-266
- [22] Sreenivasan S, Krishnakumar S. Synergistic effect of curcumin in combination with anticancer agents in human retinoblastoma cancer cell lines. *Curr Eye Res*, 2015, 40: 1153-1165
- [23] 刘小红. 姜黄素通过ATP敏感性钾通道抑制胃癌细胞增殖的机制研究. 兰州大学博士学位论文, 2016: 1-93
- [24] Halder RC, Almasi A, Sagong B, et al. Curcuminoids and w-3 fatty acids with anti-oxidants potentiate cytotoxicity of natural killer cells against pancreatic ductal adenocarcinoma cells and inhibit interferon production. *Front Physiol*, 2015, 22: 129
- [25] Fiala M. Curcumin and ω -3 fatty acids enhance NK cell-induced apoptosis of pancreatic cancer cells but curcumin inhibits interferon- γ production: benefits of ω -3 with curcumin against cancer. *Molecules*, 2015, 20: 3020-3026
- [26] 李剑明, 杨和平, 白中红, 等. 姜黄素可溶性制剂对小鼠结肠癌C26细胞在体诱导血管生成的抑制作用. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2008, 15: 56-59
- [27] 李小江. 姜黄素对肿瘤血管生成的影响. 发挥中医优势, 注重转化医学——2013年全国中医肿瘤学术年会论文汇编, 2013, 494-498
- [28] 汪丛丛, 庄静, 冯福彬, 等. 姜黄素抑制肺癌细胞血管拟态形成机制探讨. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 224: 243-246

WWW.Science-TRUTH.COM