

## 姜黄素治疗泌尿生殖系统癌症的作用机制研究进展

韩伟<sup>1</sup>, 雷勇胜<sup>2</sup>

1. 天津市静海区医院 中药房, 天津 301600

2. 天津药物研究院, 天津 300193

**摘要:** 姜黄素是姜黄的主要活性成分, 应用于各种疾病领域。研究表明, 姜黄素对多个系统相关癌症都具有保护效应。其分子作用机制是通过抑制多个水平细胞的信号传导途径实现的。姜黄素通过与目标分子形成黏合物直接或间接地抑制其细胞的致癌性, 这些目标分子包括转录因子、生长因子、酶、激酶、活性细胞激素、浆液、抗性蛋白。主要阐明了姜黄素对泌尿生殖系统癌症的抗癌疗效, 以及其分子传导途径, 为在癌症治疗中更广泛的应用提供参考。

**关键词:** 姜黄素; 膀胱癌; 肾癌; 前列腺癌; 宫颈癌; 卵巢癌

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)02-0260-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.031

## Research progress on mechanism of curcumin in treatment of the urinary and reproductive system cancers

HAN Wei<sup>1</sup>, LEI Yong-sheng<sup>2</sup>

1. Dispensary of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Jinghai District Hospital, Tianjin 301600, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Curcumin is the main active component of *Curcuma longa* L., and has been used in treatment of various diseases. Studies have indicated that curcumin has protective effects on multiple organ systems. The molecular mechanism is achieved by inhibiting the signal transduction pathway of multiple levels of cells. Curcumin can inhibit the cell's activity directly or indirectly by the formation of the target molecules. These target molecules include transcription factors, growth factors, enzymes, proteins, enzymes, active cells, serum, and resistance proteins. In this paper, the effects of curcumin on the cancer of the urinary and reproductive systems, and their molecular pathways, which provide a reference for more extensive application in treatment of various carcinomas.

**Key words:** curcumin; bladder carcinoma; renal carcinoma; prostate carcinoma; cervical carcinoma; ovarian carcinoma

癌症是一种因细胞异常增殖引起的疾病, 癌症是世界上许多地方共同的严重健康负担。近年来, 医疗保健投入虽然快速增加, 但癌症治疗策略的单一性限制了癌症疗效的提高, 因此, 天然植物化学物质及其相关产物在癌症等疾病预防和治疗中的应用得到了不断的加强<sup>[1-3]</sup>。

姜黄素是一种从姜科姜黄属植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的干燥地下根茎中提取出来的活性物质。研究表明, 姜黄素具有较强的抗氧化和抗炎活性<sup>[4]</sup>, 对多种慢性疾病具有治疗作用, 尤其在抗肿瘤方面的作用备受瞩目<sup>[5-6]</sup>。姜黄素类化合物因甲氧基取代不同而导致其物理性质和药理活性不同。芳香环上

的甲氧基是姜黄素的亲核部位, 可通过“Michael 反应”与其他化合物反应。酚羟基和邻甲氧基之间的氧键可以通过自由基影响 O-H 键能和抽氢反应。因此, 姜黄素中的邻甲氧基在姜黄素抗氧化活性中起着重要作用<sup>[7]</sup>。姜黄素及其衍生物间的药理作用和分子机制不同。不同的衍生物在细胞、组织和特定的器官中具有不同的生物活性<sup>[8]</sup>。因此, 姜黄素具有潜在的抗消化系统癌症(食管、胃、肠、肝、胰腺、结肠)、泌尿道癌症(膀胱、肾、前列腺癌)、生殖系统癌症(子宫颈癌、卵巢、子宫)、血液系统癌症(白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤)、肺癌等广泛的应用价值。研究表明, 姜黄素对泌尿生殖系统

收稿日期: 2015-12-11

作者简介: 韩伟(1982—), 男, 主管中药师, 研究方向为中药类。Tel: (022)68924321 E-mail: 47895873@qq.com

癌症具有明显的治疗作用,其作用机制如何,是否具有特异性,都有待系统的研究和总结。本文总结了近年关于姜黄素对泌尿生殖系统癌症的分子作用机制,以及姜黄素介导的多重分子通道,以加强姜黄素对各种癌症介导的分子通道的理解。

## 1 泌尿系统癌症

### 1.1 膀胱癌

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,无论是早期的手术,还是随后的放疗和化疗对身体的伤害都较大,患者生存率低,对其发生机制研究及治疗新药物的发现是解决膀胱癌临床治疗的根本途径。研究表明,姜黄素诱导膀胱癌细胞凋亡,且将细胞周期阻滞于 G2/M 期。这与其通过下调 Bcl-2 和 survivin 基因,及增强 Bax 和 p53 的表达有关<sup>[9]</sup>。姜黄素能抑制膀胱癌模型大鼠的尿路上皮肿瘤的恶化。姜黄素可下调 survivin、血管内皮生长因子(VEGF)及其受体的表达,从而抑制 253JB-V 和 KU7 膀胱癌细胞生长<sup>[10]</sup>。此结果暗示姜黄素诱导 Sp1、Sp3 和 Sp4 的蛋白酶体相关性下调,从而抑制 NF- $\kappa$ B、BC12 和细胞周期蛋白 D1。姜黄素也能通过减少 Sp1、Sp3 和 Sp4 的表达,而抑制异种移植 KU7 细胞的荷瘤裸鼠的膀胱肿瘤生长<sup>[11]</sup>。此外,研究表明用于治疗膀胱癌的 miR-203 有抑瘤特性。姜黄素诱导膀胱癌细胞凋亡,抑制细胞增殖,通过启动子的甲基化上调 miR-203 的表达,并下调 miR-203 的靶基因如 AKT2 和 Src<sup>[12]</sup>。Watanabe 等<sup>[13]</sup>研究表明膀胱注射姜黄素能抑制雌性 C57BL/6 小鼠的 MB49 膀胱癌细胞生长。姜黄素能增加 EJ 细胞 PTEN 的表达,进而抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活,继之激活下游 GSK-3 $\beta$ 、caspase-9 和 Bad 等多种促凋亡分子的表达,诱导 EJ 细胞发生凋亡。该研究表明 PTEN/PI3K/Akt 信号通路在姜黄素诱导的 EJ 膀胱癌细胞凋亡中起了重要作用<sup>[14]</sup>。姜黄素可显著抑制膀胱癌 T24 细胞的增殖并通过激活细胞自噬促进肿瘤细胞凋亡,并且能增强顺铂的抗肿瘤效果<sup>[15-16]</sup>。

### 1.2 肾癌

肾癌又称肾细胞癌,通常发生于肾小管。5  $\mu$ mol/L 姜黄素可裂解 DNA,激活 caspase-3,裂解磷脂酶 C-g1,及诱导 ROS 产生而诱导 Caki 细胞凋亡。诱导细胞色素 C 的释放和下调 Bcl-2、Bcl-xL、L/P 和 Akt 途径可诱导活性氧簇(ROS)产生<sup>[17]</sup>。在同一细胞中,姜黄素可通过促进 ROS 的产生,加强死亡受体 5 的上调来介导肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配

体<sup>[18]</sup>。此外,姜黄素的抗转移功能已在 LEC 大鼠的肾癌中发现。此研究提示姜黄素降低了肿瘤的发生率,抑制了癌细胞的转移<sup>[19]</sup>。姜黄素对人肾癌 ACHN 细胞具有放射增敏作用,其作用机制可能与其抑制 ACHN 细胞 NF- $\kappa$ B 表达,下调 Bcl-2/Bax 比例,抑制 DNA 损伤修复,改变 ACHN 细胞周期分布有关<sup>[20]</sup>。姜黄素对体外培养的人肾癌 Caki-2 细胞有显著的生长抑制作用,其机制可能与通过抑制 H-ras 蛋白表达、直接或间接下调 ERK 信号通路蛋白表达相关;同时,姜黄素对 Caki-2 细胞有显著的凋亡诱导作用,其机制可能与上调促凋亡蛋白 Bax 表达、下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达相关<sup>[21]</sup>。姜黄素能够呈浓度相关性显著抑制肾癌 786-O 细胞生长活力;细胞周期分析表明姜黄素对 786-O 细胞具有 G2/M 期阻滞效应;免疫印迹结果证明姜黄素处理后 786-O 细胞 P53、P21 蛋白均上调表达,相应 cyclin B1 蛋白表达维持较低水平,因此姜黄素抑制 786-O 细胞生长的机制可能依赖于 p53 和 p21 蛋白信号通路<sup>[22]</sup>。姜黄素抑制人肾癌细胞增殖促进其凋亡,其机制涉及到 PPAR- $\gamma$  途径<sup>[23]</sup>。

### 1.3 前列腺癌

前列腺癌是男性癌症死亡率中排名第 2 位的癌症。研究表明,姜黄素可诱导雄激素相关性的 LNCaP 和非雄激素相关性的 DU15 前列腺癌细胞的凋亡。姜黄素可降低 LNCaP 前列腺癌细胞的微血管密度,并抑制其在体内增殖和血管生成<sup>[24-25]</sup>。姜黄素对 LNCaP 细胞的生长有明显的抑制作用,且呈时间和剂量相关性,同时姜黄素能够降低 LNCaP 细胞中 Bcl-2 的表达,上调 Bax、cytochrome C、cleaved caspase-3 的表达,其作用可能是通过线粒体途径诱导其凋亡<sup>[26]</sup>。姜黄素抑制热休克蛋白 27 mRNA 的表达和诱导 PC3 细胞凋亡,可能是其抗前列腺癌的机制之一<sup>[27]</sup>。姜黄素可减弱前列腺癌 PC3 细胞的迁移浸润能力,并下调金属基质蛋白酶 2 的表达且呈剂量相关性<sup>[28]</sup>。在同种细胞中,姜黄素可诱导细胞的凋亡,这是与下调抗凋亡基因如 Bcl-2、Bcl-xL 和 procaspase-3 以及和诱导酶原蛋白 3、8 相关<sup>[29]</sup>。雄激素相关的前列腺癌中,前列腺特异性抗原(PSA)被上调。姜黄素也能抑制 PSA,减少 AP-1、周期蛋白 D1、NF- $\kappa$ B 和 cAMP 反应元件结合(CREB)和 EGFR 酪氨酸激酶的活性。姜黄素以抑制雄激素受体相关的 NKX3.1 表达来调整雄激素受体<sup>[30-31]</sup>。最近研究表明姜黄素可通过蛋白激酶 D1 的激活来降

低前列腺癌细胞增殖、聚集和细胞活力, 增强细胞 - 细胞聚集, 这反过来又抑制核  $\beta$ -catenin 转录活动。相同的体内研究证实了肿瘤生长的抑制作用与核  $\beta$ -catenin 转录活性的抑制及其膜定位的增强效果相关<sup>[32]</sup>。临床研究显示, 姜黄素治疗 23 例晚期前列腺上皮内瘤 (HGPIN) 患者 18 个月后, 活检结果显示无 HGPIN 标志物, 并且 NF- $\kappa$ B 和 C-反应蛋白减少<sup>[33]</sup>。

## 2 生殖系统癌症

### 2.1 宫颈癌

宫颈癌发生于位于与阴道相连的子宫下部的子宫口细胞中。感染人乳头状瘤病毒 (HPV) 后, 宫颈癌的发病率较高, 可能与病毒性肿瘤蛋白、E6 和 E7 有关。姜黄素对宫颈癌细胞中的 E6、E7 表达有剂量和时间相关性抑制作用。姜黄素能通过抑制 JB- $\kappa$ B 的磷酸化而抑制 NF- $\kappa$ B 的活性。因此下调了宫颈癌细胞中 COX-2 和 AP-1 的表达<sup>[34]</sup>。姜黄素对 HPV 阳性的宫颈癌细胞 HeLa、SiHa 和 CaSki 的作用结果表明姜黄素上调了 Bax 和 AIF, 提高了细胞色素 C 的释放, 并下调了 Bcl-2 和 Bcl-xL。姜黄素激活了 HeLa、SiHa 和 CaSki 细胞系中的 caspase-3 和 9, 下调了 COX-2、iNOS 和细胞周期蛋白 D1。姜黄素抑制了 HeLa、SiHa、C33A 和 CaSki 宫颈癌细胞中的 HPV16 E6/E7, 增加了肿瘤抑制蛋白 p53 和 Rb、蛋白酪氨酸磷酸酶和非受体 13 型的表达, 并抑制了苯并芘诱导的 HPV E7 上调<sup>[35-40]</sup>。在 I 期临床试验中 4 例宫颈上皮内瘤样病变患者接受了 3 个月的姜黄素治疗, 0.5~1.2 g/d, 结果表明 1 例患者癌前病变的组织学明显改善<sup>[41]</sup>。宫颈癌组织骨桥蛋白 (OPN) 和基质金属蛋白酶 (MMPs) 在宫颈癌组织呈现高表达状况, 姜黄素可调节降低 OPN、MMP-9 的表达, 从而起到治疗宫颈癌的作用<sup>[42]</sup>。姜黄素能下调 HeLa 细胞中内质网应激相关蛋白葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)、C/EBP 同源蛋白质 mRNA 和蛋白表达, 因此内质网应激途径是姜黄素诱导 HeLa 细胞凋亡的重要机制之一<sup>[43]</sup>。

### 2.2 卵巢癌

姜黄素可通过 NF- $\kappa$ B 的 JB 和 STAT3 活性抑制人卵巢癌细胞系 SKOV3ipl、HeyAS 和 HeyA8-MDR, 以及荷瘤小鼠卵巢癌的增殖。在 SKOV3ipl 和 HeyAS 体内模型中, 姜黄素可使微血管密度降低, 促进血管生成及肿瘤细胞凋亡增加<sup>[44-45]</sup>。另一项研究采用人卵巢癌细胞株研究显示姜黄素可激活外在和内在

通路, 通过核凝结、DNA 碎片、PARP 的裂解和伴随着细胞色素 C 释放的 procaspase-3、8、9 活性来诱导 p53 独立的细胞凋亡。姜黄素可激活 p38 MAPK, 下调 Akt 信号, 抑制抗凋亡蛋白如 Bcl-2 和 survivin 的表达<sup>[41]</sup>。姜黄素能抑制人卵巢癌 A2780/Taxol 细胞的生长, 具有抗肿瘤作用, 姜黄素能通过抑制人卵巢癌 A2780/Taxol 中 MDR1 基因表达, 降低 P-gp 蛋白表达, 阻碍 P-gp 蛋白生物泵功能, 减少卵巢癌细胞对紫杉醇的泵除, 增加细胞对紫杉醇敏感性。姜黄素还可以降低人卵巢 A2780/Taxol 细胞中 PKC- $\alpha$  蛋白的表达, 降低 P-gp 的磷酸化速度, 抑制 P-gp 蛋白生物学功能, 逆转 P-gp 介导的卵巢癌耐药<sup>[46]</sup>。姜黄素不增加顺铂对 OVCAR-3 细胞毒性作用, 却能明显增加顺铂对 OVCAR-3/DDP 细胞株的细胞毒性。姜黄素明显抑制了 p-Akt 和 P-gp 蛋白的表达。姜黄素可能通过抑制 Akt 信号通路降低 P-gp 的表达进而逆转多药耐药<sup>[47]</sup>。

## 3 结语

姜黄素调节多种细胞信号通路, 且与众多的分子靶点包括转录调控因子、生长因子及其受体、细胞因子、酶、调控细胞增殖和凋亡的基因相互作用。表明姜黄素对各种癌症均有治疗效果, 揭示了其具有良好的应用前景。但是, 人体研究表明, 0.9~3.6 g/d 姜黄素使用 1~4 个月后会产生一些副作用, 包括恶心、腹泻、血清碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶的增加, 此外, 也有胃肠不适、胸闷、皮疹的报道。这些副作用都出现在高剂量条件下, 因此, 要将姜黄素研发为预防或治疗药物, 剂量水平是重要的考虑因素。

虽然姜黄素对人类的众多疾病具有良好的潜在应用性, 但因吸收效果差, 代谢和全身消除快, 生物利用度低, 这些限制了姜黄素的应用。目前, 研究者们对姜黄素进行了很多的结构改造, 尤其是对苯环上的取代基种类和位置、 $\beta$ -二酮部分、4 位亚甲基取代、中间连接链的伸缩和变化以及分子整体的平面性等药效团, 以及制备固体脂质纳米粒<sup>[46]</sup>, 可以用于指导姜黄素类新药的进一步研究开发。但是, 该类研究都是用的体外方法, 未触及姜黄素类化合物的药动学。而姜黄素在体内代谢过快和生物利用度低的问题是阻碍其进一步开发的绊脚石之一。因此, 在以后的姜黄素构效关系研究中, 考虑其药物代谢途径<sup>[49]</sup>, 引入定量构效关系会使得该类研究更加事半功倍。

## 参考文献

- [1] Salk J J, Fox E J, Loeb L A. Mutational heterogeneity in humancancers: origin and consequences [J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5: 51-75.
- [2] Jemal A, Bray F, Center M M, *et al.* Global cancer statistic [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 60-69.
- [3] Stig Bengmark, 刘青. 植物源保护剂姜黄素的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2009, 24(1): 22-31.
- [4] 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 [J]. *中草药*, 2010, 41(5): 853-856.
- [5] 罗廷顺, 李洪文, 刘正文, 等. 姜黄素的提取分离与药理作用研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(2): 102-107.
- [6] 李小江, 贾英杰, 张文治, 等. 姜黄素对 A549 细胞亚群 SP 及 NON-SP 细胞凋亡的诱导作用 [J]. *中草药*, 2013, 44(18): 2581-2584.
- [7] Sompam P, Phisalaphong C, Nakomchai S, *et al.* Comparative antioxidant activities of curcumin and its demethoxy and hydrogenated derivatives [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(1): 74-78.
- [8] Anand P, Thomas S G, Kunnmakkara A B, *et al.* Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and mother nature [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(11): 1590-1611.
- [9] Sahu R P, Batra S, Srivastava S K. Activation of ATM/Chk1 by curcumin causes cell cycle arrest and apoptosis in human pancreatic cancer cells [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(9): 1425-1433.
- [10] Tian B, Wang Z, Zhao Y, *et al.* Effects of curcumin on bladder cancer cells and development of urothelial tumors in a rat bladder carcinogenesis model [J]. *Cancer Lett*, 2008, 264(2): 299-308.
- [11] Chadalapaka G, Jutooru I, Chintharlapalli S, *et al.* Curcumin decreases specificity protein expression in bladder cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5345-5354.
- [12] Saini S, Arora S, Majid S, *et al.* Curcumin modulates microRNA-203 mediated regulation of the Src-Akt axis in bladder cancer [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(10): 1698-1709.
- [13] Watanabe F T, Chade D C, Reis S T, *et al.* Curcumin, but not Prima-1, decreased tumor cell proliferation in the syngeneic murine orthotopic bladder tumor model [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 66(12): 2121-2124.
- [14] 王晶宇, 王志平, 赵俊丽, 等. 姜黄素作用 PTEN/PI3K/AKT 通路诱导膀胱癌 EJ 细胞凋亡 [J]. *中药药理与临床*, 2011, 27(1): 26-28.
- [15] 李倩, 苏宇, 陈亚娟, 等. 姜黄素对人膀胱癌细胞系 T<sub>24</sub> 体外侵袭的作用 [J]. *北华大学学报: 自然科学版*, 2015, 16(2): 203-205.
- [16] 仇炜, 沈永青, 倪晓辰. 姜黄素激活人膀胱癌 T24 细胞自噬诱导细胞凋亡 [J]. *河北医药*, 2015, 37(20): 3054-3057.
- [17] Woo J H, Kim Y H, Choi Y J, *et al.* Molecular mechanisms of curcumin induced cytotoxicity: induction of apoptosis through generation of reactive oxygen species, down-regulation of Bcl-xL and IAP, the release of cytochrome c and inhibition of Akt [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24(7): 1199-1208.
- [18] Jung E M, Lim J H, Lee T J, *et al.* Curcumin sensitizes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis through reactive oxygen species-mediated upregulation of death receptor 5 (DR5) [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(11): 1905-1913.
- [19] Frank N, Knauft J, Amelung F, *et al.* No prevention of liver and kidney tumors in Long-Evans Cinnamon rats by dietary curcumin, but inhibition at other sites and of metastases [J]. *Mutat Res*, 2003, 523-524: 127-135.
- [20] 李刚, 王子明, 种铁. 姜黄素对人肾癌 ACHN 细胞放射的增敏作用及其机制 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2011, 32(3): 299-302.
- [21] 高晋生, 李圃松, 刘丽坤, 等. 姜黄素对人肾癌 Caki-2 细胞生长和凋亡的影响及其机制 [J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(9): 1730-1733.
- [22] 江燕妮, 邵红伟, 谭宇蕙, 等. 姜黄素诱导肾癌 786-O 细胞 G2/M 期阻滞及其分子机制的研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(4): 460-463.
- [23] 张涛, 周洁, 陈敏, 等. 姜黄素通过 PPAR- $\gamma$  途径促进人肾癌细胞的凋亡 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2013, 18(1): 13-18.
- [24] Dorai T, Cao Y C, Dorai B, *et al.* Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. III. Curcumin inhibits proliferation, induces apoptosis, and inhibits angiogenesis of LNCaP prostate cancer cells *in vivo* [J]. *Prostate*, 2001, 47(4): 293-303.
- [25] 阮兴举, 刘玉娥, 郑政隆. 姜黄素对前列腺癌 PC3 细胞的增殖和凋亡的研究 [J]. *成都中医药大学学报*, 2013, 36(1): 65-66.
- [26] 王相平, 郑磊, 管殿尧, 等. 姜黄素通过 caspase 依赖的凋亡途径抑制 LNCaP 细胞生长 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2014, 6(5): 297-300.
- [27] 徐雷, 刘朝选. 姜黄素对前列腺癌 PC-3 细胞热休克蛋白 27 表达的影响 [J]. *中国药物经济学*, 2015(1): 15-17.
- [28] 齐瑞芳, 于小玲, 赵辉. 姜黄素对前列腺癌 PC3 细胞迁移的抑制作用及对 MMP2 体内表达影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(11): 1398-1400.
- [29] Mukhopadhyay A, Bueso-Ramos C, Chatterjee D, *et al.*

- Curcumin downregulates cell survival mechanisms in human prostate cancer cell lines [J]. *Oncogene*, 2001, 20(52): 7597-7609.
- [30] Cimino S, Sortino G, Favilla V, *et al.* Polyphenols: key issues involved in chemoprevention of prostate cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012: 632959.
- [31] 王康静, 刘 丽, 朱清毅, 等. 姜黄素对雄激素非依赖性前列腺癌 PC-3 细胞抑制效应 [J]. *江苏医药*, 2014, 40(5): 508-510.
- [32] Sundram V, Chauhan S C, Ebeling M, *et al.* Curcumin attenuates  $\beta$ -catenin signaling in prostate cancer cells through activation of protein kinase D1 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35368.
- [33] Capodice J L, Gorroochurn P, Cammack A S, *et al.* Zylflamend in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a phase I clinical trial [J]. *J Soc Integr Oncol*, 2009, 7(2): 43-51.
- [34] Divya C S, Pillai M R. Antitumor action of curcumin in human papillomavirus associated cells involves downregulation of viral oncogenes, prevention of NF $\kappa$ B and AP-1 translocation, and modulation of apoptosis [J]. *Mol Carcinog*, 2006, 45(5): 320-332.
- [35] Singh M, Singh N. Molecular mechanism of curcumin induced cytotoxicity in human cervical carcinoma cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 325(1/2): 107-119.
- [36] 李 牧, 王 丽, 刘海莉, 等. 姜黄素通过降低一氧化氮合酶水平抑制宫颈癌 HeLa 细胞的侵袭和转移 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(12): 1752-1756.
- [37] 刘冬菊, 姚 宇, 黄文革. 姜黄素抑制人宫颈癌 CaSki 细胞裸鼠移植瘤的生长 [J]. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(2): 7-10.
- [38] 周 曙, 田 芳, 金海蓉, 等. 姜黄素调节 Bcl-2、Bax 蛋白表达诱导增生性瘢痕成纤维细胞凋亡 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2015, 35(4): 6-9.
- [39] 冯冰霜, 雷张涛, 张春华, 等. 姜黄素联合顺铂对宫颈癌 HeLa 细胞化疗敏感性的影响及机制探讨 [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2015, 7(3): 148-151.
- [40] 邓晰月, 洪文旭, 吴运妙, 等. 姜黄素对 HeLa 细胞增殖、迁移及 miRNA 表达谱的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(26): 4554-4558.
- [41] Maher D M, Bell M C, O'Donnell E A, *et al.* Curcumin suppresses human papillomavirus oncoproteins, restores p53, Rb, and PTPN13 proteins and inhibits benzo [a]pyrene-induced upregulation of HPV E7 [J]. *Mol Carcinog*, 2011, 50(1): 47-57.
- [42] 万双艳, 万义增, 郭莲怡. 姜黄素对宫颈癌组织 OPN 及 MMP-9 表达的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(33): 5490-5492.
- [43] 胡庆华, 贺建文, 赵小军. 姜黄素通过内质网应激途径诱导宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的实验研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2013, 42(10): 1279-1281.
- [44] 丁 娇. 姜黄素对人卵巢癌 Skov3 细胞增殖、凋亡及 Hes-1 基因表达的影响 [D]. 南昌: 南昌大学医学院, 2013.
- [45] 李 帆, 马向东, 陈必良, 等. 姜黄素阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制人卵巢癌细胞株 3AO 增殖 [J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(6): 1077-1080.
- [46] 彭 姐, 吕庆杰, 齐亚飞, 等. 姜黄素抑制鼠转基因卵巢癌细胞系增殖及其与 p21/BRCA1 信号通路关系的研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(10): 2022-2027.
- [47] 梁若筋, 蒋学禄, 姚庆华, 等. 姜黄素逆转 P-gp 介导卵巢癌多药耐药机制的研究 [J]. *中华全科医学*, 2014, 12(6): 932-934.
- [48] 琚 辉, 郝存江, 尹 飞, 等. 姜黄素固体脂质纳米粒的制备及表征 [J]. *药物评价研究*, 2010, 33(6): 420-426.
- [49] 刘 佳, 黄宇虹, 王保和, 等. 姜黄素类化合物体内代谢途径及其代谢产物的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(12): 1553-1557.