

姜黄素的研究进展

余美荣, 蒋福升, 丁志山*

(浙江中医药大学生命科学院, 浙江 杭州 310053)

摘要: 姜黄素是从姜科植物姜黄中提取的多酚类物质, 常用于色素和多种食物的调味添加剂。姜黄素具有多种抗炎、抗肿瘤、抗氧化和抗微生物等作用。通过对近年姜黄素临床前和临床药理学, 以及其生物活性等方面的研究报道进行综述, 为姜黄素的开发利用提供基础。

关键词: 姜黄素; 药理学; 抗炎; 抗肿瘤; 抗氧化

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)05-0828-04

Advances in studies on curcumin

YU Meirong, JIANG Fusheng, DING Zhishan

(College of Life Sciences, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China)

Key words: curcumin; pharmacokinetics; antitumor; antioxidation

姜黄素(curcumin)是从姜科植物 *Curcuma longa* L. 中提取的一种相对分子质量小的多酚类物质, 通常认为它是姜黄中的最有效成分, 在大多数姜黄制剂中含有 2%~8%。大量的研究证明, 姜黄素具有抗氧化、抗炎、抗癌、清除自由基、抗微生物以及对心血管系统、消化系统等多方面药理作用。近年来姜黄素已成为国内外研究的热点, 涉及的研究领域也越来越广泛。本文对其药理学、相关的药理作用及作用机制的研究进展进行综述。

1 药理学研究

1.1 临床前的药理学研究: 研究啮齿类动物对姜黄素的吸收、代谢以及在组织中的分布至少经历了 10 年的时间。早期研究发现, 大鼠口服给予姜黄素 1 g/kg, 约有 75% 的药物随粪便排泄出去, 在尿液里也有微量存在。而与其相反, Ravindranath 等认为, 大鼠口服给予姜黄素, 其中约有 60% 的药物被吸收, 并且在大鼠尿液中检测到了姜黄素葡萄糖苷酸和硫酸盐等化合物的存在。此后, 研究者利用更为准确的³H放射性标记方法继续对姜黄素的生物利用度等进行了研究, 发现姜黄素口服给药绝大部分随粪便排泄掉, 而且其中只有三分之一是以姜黄素原型存在的。研究发现, 啮齿类动物 iv 及 ip 给予姜黄素在胆汁中有大量的姜黄素及其代谢产物, 其代谢产物主要是四氢姜黄素和六氢姜黄素葡萄糖苷酸; 且 iv 后, 5 h 内 50% 以上的药物从胆汁被排泄^[1]。

姜黄素体内代谢研究结果发现, 小鼠 ip 给予 0.1 g/kg 姜黄素, 其首先被转化为二氢姜黄素和四氢姜黄素, 然后再转化为姜黄素单葡萄糖苷酸化物。采用 HPLC 对姜黄素进行临床前研究, 结果表明大鼠口服姜黄素后在其血浆中能够检测到少量的原型姜黄素, 而姜黄素葡萄糖苷酸和姜黄素硫酸

盐量较高, 此外还检测到少量的六氢姜黄素、六氢香草环己酮(利胆药)和六氢姜黄素葡萄糖苷酸等衍生物。而另一项研究结果表明, 大鼠高剂量口服给药(饮食中含 2% 姜黄素, 相当于口服给予姜黄素 1.2 g/kg), 血浆中只含有纳摩尔级的姜黄素, 而肝脏和结肠黏膜组织中其浓度也只有 0.1~0.3 nmol/g, 生物利用度非常低。Ireson 等以人类肝细胞、肝组织或肠道的微粒体悬液对姜黄素进行了体外处理研究, 结果再一次证明姜黄素的代谢极其迅速, 只需几分钟即被完全转化。此外, Suresh 等^[2]将姜黄素与苯哌丙烷一起混合对大鼠进行口服给药处理, 却发现苯哌丙烷可以通过抑制大鼠体内外源化合物葡萄糖醛基转移酶活性, 而提高姜黄素口服生物利用度。崔晶等^[3]将姜黄素制备成自微乳化浓缩液, 采用大鼠在体小肠段回流试验, 考察其口服吸收情况。结果姜黄素自微乳化浓缩液在小鼠胃肠道的吸收率是姜黄素的 2.5 倍, 能有效提高姜黄素在动物体内的吸收。

综上所述, 啮齿类动物口服姜黄素生物利用度低。姜黄素经胃肠道给药存在较为严重的首关效应, 并且经历了肠肝循环, 大部分被转化清除, 可通过适当的剂型改造来改善姜黄素口服生物利用度的问题。

1.2 临床药理学研究: 相对临床前研究而言, 可能限于取材、条件等问题目前对姜黄素的临床药理学研究报道还较少, 研究得不够深入。据报道, 自愿者空腹口服 2 g 姜黄素, 1 h 后检测, 血浆中原型姜黄素少于 10 ng/mL; 而自愿者同时服用含 20 mg 胡椒碱(2-piperoylpiperidine)的姜黄素混合物后, 检测发现姜黄素的生物利用度增加了 2 000%, 这与临床前的研究结果一致。另一项对存在原位癌或高风险癌(膀胱、皮肤、宫颈、胃以及口腔黏膜等组织)前恶性条件的患者

* 收稿日期: 20081024

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(Y206776); 浙江省中医药重点项目研究计划(2005Z001)

作者简介: 余美荣(1985), 女, 在读硕士, 主要从事中西医结合抗肿瘤研究。Tel: 13754311659 E-mail: yum.013@163.com

* 通讯作者: 丁志山 E-mail: zjtcmdzs@sohu.com

临床研究表明,患者连续3个月口服高剂量姜黄素(0.5~8 g/d),口服1~2 h血药浓度达到峰值,12 h内又逐渐下降;而口服剂量8 g/d的血药浓度峰值仅为(1.75±0.80) Lmol。对正常志愿者的临床研究发现,18位健康志愿者口服微粒化的姜黄素50~200 mg,结果在检测限约为0.63 ng/mL的条件下并未在任何志愿者血浆中检测到原型姜黄素的存在^[3]。

英国莱斯特大学主要针对姜黄素口服剂量问题进行了两项二期临床试验研究。在第1项研究中,研究者从药用姜黄属植物中提取姜黄素,并给晚期结直肠癌患者口服180 mg/d,持续服用4个月,结果表明该剂量姜黄素对患者几乎无不良反应,但生物利用度非常低^[4]。而在第2项研究中,研究小组选取了15位化疗耐受的晚期结直肠癌患者,口服给予姜黄素制剂(姜黄素0.45~3.6 g/d)长达4个月^[5],然后通过HPLC和质谱法对患者血浆、尿液以及粪便中原型姜黄素及其代谢产物的浓度进行监测。结果发现每天口服3.6 g姜黄素制剂的患者血浆中只有检测极限水平的原型姜黄素及其代谢产物,量非常低;但是值得注意的是,所有该剂量患者的尿液中均检测到原型姜黄素及其代谢产物,但低剂量口服患者尿液中未检测到。对6位每天口服3.6 g姜黄素的患者的尿液中各姜黄素衍生物的量分析表明,原型姜黄素为0.1~1.3 Lmol,姜黄素硫酸盐为19~45 nmol,姜黄素葡萄糖苷酸为210~510 nmol。上述研究结果表明,姜黄素口服安全范围广、患者依从性好,并无明显不良反应。因此,该剂量可作为姜黄素化学预防剂临床研究的推荐剂量进一步深入研究。采用尿液样本进行药物及其代谢产物分析,从而判断患者依从性方法具有取材方便、结果重现性好等优点。为此,对姜黄素该口服剂量进行大量尿样分析,确定其中姜黄素及其代谢产物的量,将有利于揭示个体自身及个体之间的差异性,并进一步实现指导性用药。

与此同时, Garcea等^[6,7]对口服姜黄素在结直肠癌患者组织分布情况进行了研究。将12位结直肠癌患者分为3组,分别口服姜黄素0.45、1.8和3.6 g/d,并于7 d后进行外科手术,经患者同意后分别留取各患者瘤组织、部分正常结直肠组织及外周血样本进行姜黄素及其代谢产物的量分析。结果表明,口服3.6 g/d姜黄素的患者,其正常和病变组织中姜黄素的量分别为每克组织(12.7±5.7) nmol和(7.7±1.8) nmol;并且还含有少量姜黄素硫酸盐和姜黄素葡萄糖苷酸,而外周循环中则只有痕量姜黄素存在。上述研究结果表明,口服姜黄素3.6 g/d的患者结直肠组织可以检测到姜黄素及其代谢产物,而肠道外则几乎没有原型姜黄素存在,这与临床前的研究结果一致。

此外,为了确定口服姜黄素在肝脏组织中的分布情况, Garcea等^[6]另外对12位结直肠癌转移为肝癌的患者进行了研究。患者分别口服姜黄素0.45、1.8和3.6 g/d,连续口服7 d后进行肝手术。通过HPLC对各患者门静脉血、外周血、胆汁及肝组织中姜黄素的量进行了测定。结果表明,患者于末次服用姜黄素1 h后采集的外周血样及6~7 h后采

集的门静脉血样中都能检测到低于纳摩尔级的原型姜黄素及其葡萄糖苷酸和硫酸盐;而6~7 h后切取的肝脏组织中未检测到原型姜黄素,其代谢产物也非常的少。

综上所述,姜黄素口服给药生物利用度非常低,只有口服高剂量(3.6 g)才能在肠道组织中检测到纳摩尔级的姜黄素,而外周血及肝脏组织中几乎检测不到原型姜黄素。此外,在肠道、外周血及肝脏组织中也检测到了姜黄素硫酸化和葡萄糖苷酸化分解产物,表明姜黄素不仅口服吸收少,而且存在首关效应,致使其肝脏等组织中不能达到有效药物浓度。因此,姜黄素可能对肠道疾病适合进行口服给药治疗,而类似肝癌等则不适合口服给药。

2 药理作用及其作用机制研究

2.1 抗炎作用:在急慢性炎症中,姜黄素在体内能起到很好的防护作用^[8,9]。炎症发生时姜黄素可以抑制能够产生活性氧簇酶类的活性,如脂肪氧化酶(LOX)、环氧化酶(COX)、黄嘌呤脱氢酶和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)^[10]。姜黄素能够抑制巨噬细胞中脂多糖(LPS)和干扰素(INF)2C诱导的氮氧化物的产生,蛋白质激酶的活性和成纤维细胞中的 α jun基因的表达。姜黄素能抑制皮肤炎症和相关 α Fos、 α Jun基因的表达以及过氧化氢的形成。鉴于姜黄素的抗炎特性,可以用于治疗各种因炎症而引起的疾病,近年来其在自身免疫性疾病方面的治疗研究颇受关注。

2.1.1 治疗风湿性关节炎:风湿性关节炎(RA)是一种慢性全身性炎症,0.8%世界人口患有此病。RA治疗的主要目标是缓解疼痛、控制炎症、延缓或防止关节损伤,防止并发症的发生^[11,12]。早期研究表明姜黄素是一种人类抗风湿活性剂。近期研究发现,姜黄素可以抑制关节软骨细胞中MAPKs AP1、NF κ B信号通路来抑制炎症细胞因子和基质金属蛋白的活性,从而对风湿性关节炎起到一定的疗效。

姜黄素还通过IL2IB诱导抑制人 α 型胶原和B12 integrin的表达及caspas α 3的活化保护关节软骨细胞免遭损伤^[13]。同时对RA动物模型的研究也发现了姜黄素能够治疗风湿性关节炎^[14]。以上研究表明姜黄素能够有效地治疗风湿性关节炎,提高患者的生活质量。

2.1.2 治疗炎症性肠道疾病:炎症性肠道疾病(IBD)以肠道克隆病和溃疡型大肠炎最为典型。人们发现一些细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF)2A在IBD中具有正向调节,并且起着放大和永久性损伤的作用^[15]。这些炎症细胞因子的正向调节作用,为白细胞内流提供连续信号。临床上使用皮质类固醇和单克隆抗体等免疫抑制剂对抗TNF2A,证明有一定的疗效^[16]。但是这些药物价格昂贵且疗效并非特别明显,因此选择一种等价的或者更加有效的廉价的药物代替是当务之急。近期研究发现姜黄素对IBD模型的小鼠疗效显著^[17,18]。姜黄素的抗炎作用在于其能够抑制髓过氧化物酶的活性和IL2IB的表达,减少白细胞的数目^[19]。研究也发现了姜黄素能够减轻病人的IBD临床症状,而作用机制尚不明确^[20]。这些研究提示姜黄素可能是治疗人类IBD的一种廉价的耐受性好的有效药物。

2.1.3 治疗 1 型糖尿病: 1 型糖尿病是一种由于胰腺 B 细胞被破坏而导致胰岛素缺乏的自身免疫性疾病, 占各类糖尿病患病的 5%~10%。1 型糖尿病患者同时也易引发 Graves 病、艾迪生病、重症肌无力和白癜风等其他自身免疫性疾病^[21]。尽管合理的规划饮食和注射胰岛素能够控制糖尿病患者的病情, 但更需要寻找治疗糖尿病的新方法。早期研究表明姜黄素能够降低糖尿病人和模型动物的血糖浓度, 同时也能抑制并发症, 如肾性损伤、创伤愈合和白内障^[22]。胰岛 B 细胞易遭受氧自由基的损坏, 而姜黄素能够保护胰岛 B 细胞免受活性氧诱导的损坏, 通过抗自由基和降低血糖来治疗糖尿病^[23, 24]。目前, 缺乏系统性的研究姜黄素治疗人类和动物模型 1 型糖尿病的资料, 但是以上结果已经证明了姜黄素有望开发成为治疗 1 型糖尿病的新药。

综上所述, 姜黄素通过调节各种炎症细胞因子, 如 IL2、IL6、IL12、TNF2A、IFN2C 和 NF2B 等来改善风湿性关节炎、炎症性肠道疾病、1 型糖尿病、心肌炎、全身系统性红斑狼疮等疾病的症状。姜黄素的抗炎作用机制有待于进一步明确, 以便为在自身免疫性疾病中的研究应用提供新的思路。

2.2 抗肿瘤作用: 近 20 年大部分的研究证明姜黄素在抑制肿瘤细胞的转移、增生和浸润的过程中有多个作用靶点, 进一步阐明了其对肿瘤的治疗作用^[25]。

姜黄素能够抑制一些肿瘤细胞株包括耐药性的细胞株的生长; 能抑制多种分泌的细胞周期蛋白 D1 的表达。细胞周期蛋白 D1 包括细胞周期蛋白依赖性激酶 Cdk4 和 Cdk6, 能在细胞周期限制细胞的生长。姜黄素也可以通过激活 caspase8 来诱导肿瘤细胞的凋亡, 从而导致 Bid 裂解, 相继刺激线粒体释放细胞色素 C, 活化 caspase9 和 caspase3, 进一步激活聚 ADP 核糖聚合酶和诱导肿瘤细胞的凋亡。姜黄素还能抑制某些致癌转录因子的活化, 如 NF2B、AP21、信号转导物和活化转录蛋白 (STAT3、STAT5), 并能调节 Eg21、PPAR2C、B 连环蛋白和 Nr22 的表达。同时, 姜黄素能调节肿瘤细胞的增殖、侵入、转移、血管生成和抗化疗因子的表达, 降低 Bcl22、Bc1XL、环氧合酶 2 (COX22)、基质金属蛋白酶 (MMP29)、肿瘤坏死因子 (TNF)、细胞周期蛋白 D1 和黏附分子的表达。大量的动物实验证明姜黄素对多种肿瘤具有有效的化学预防效能^[26]。从体外、体内、临床前和临床的研究证明姜黄素能够有效的预防和治理癌症。

范婷婷等^[27]采用 MTT 法检测不同浓度的姜黄至少对宫颈癌 Caski 细胞增殖的影响, 并通过免疫细胞化学染色和免疫印迹 Western blotting 技术检测姜黄素对 Caski 细胞中原癌基因 (PTN) 的影响。结果表明姜黄素能够抑制 Caski 细胞的增殖和 PTN 的表达, 而且这种抑制作用呈剂量依赖性。Aggarwal 等^[28]研究发现 10~20 Lmol 姜黄素处理人乳腺癌 MCF7 细胞 24~48 h, 细胞阻断于 M 期, DNA 合成受到抑制; 48 h 后细胞形成多个微核。Siwak 等^[29]报道姜黄素对 8 种人恶性黑色素瘤细胞株 (其中 4 种野生型, 4 种 p53 突变型) 有促进凋亡的作用。实验表明, 姜黄素诱导细胞凋亡

是通过激活 caspase3 和 8, 且与剂量和时间呈正相关。由于突变型恶性黑色素瘤细胞对传统的化疗有强烈的抵抗性, 因此姜黄素有望成为一种新的治疗药物。

研究者发现低浓度的姜黄素就可以抑制 BKS 细胞株 (未成熟的淋巴瘤细胞) 增殖, 比对普通的淋巴瘤细胞作用效果明显, 其作用与剂量和作用时间成正比, 而且可以下调早期生长反应基因 21、p53 基因等的表达, 但低浓度姜黄素抑制细胞增殖可被未甲基 CpG 寡聚核苷酸和抗跨膜蛋白阻断^[30]。姜黄素是通过下调生长基因和存活基因的表达, 而抵制 BKS2 细胞的增殖以及诱导其凋亡。Radhakrishna 等^[31]研究姜黄素对人肺癌细胞 A2549 和 H21299 的作用, 其中 H21299 是 p53 缺陷型, 两种细胞分别用 0~160 Lmol/L 的姜黄素处理 12~72 h, 对二者增殖的抑制率均与浓度呈正相关, 其中 H21299 还与作用时间有关, 但在这过程中并没有促进细胞凋亡。Sindhvani 等^[32]报道姜黄素对膀胱癌细胞 MBT22 的生长和移植有显著性的抑制作用, 给予姜黄素的小鼠膀胱癌细胞移植成功率为 16.7%, 而对照组 (只给予溶剂) 小鼠膀胱癌细胞移植成功率为 73.0%。

虽然姜黄素的抗癌作用早于 1985 年由印度学者 Kuttan 提出, 到 1995 年 Menon 发现其对黑色素瘤 B16F10 细胞肺转移具有抑制作用后, 姜黄素的抗肿瘤作用才被国内外学者逐渐重视。到目前为止, 关于姜黄素的抗肿瘤研究报道非常多, 但实验结果和作用机制相差很大, 甚至矛盾, 表明姜黄素抗肿瘤机制比较复杂, 有待进一步研究。

2.3 其他药理作用

2.3.1 抗氧化作用: 活性氧如超氧阴离子和羟基, 在动脉粥样硬化中发挥主要作用, 同时认为对癌症的发病也发挥作用。因此, 清除活性氧是预防心血管疾病和癌症的一种重要机制。有文献报道, 10 Lmol 姜黄素可引起大鼠腹腔巨噬细胞中活性氧减少, 相似浓度的姜黄素在红细胞中也可产生类似的作用。更加值得注意的是, 已有研究发现姜黄素具有清除过氧化物的作用。姜黄素的抗氧化作用与其独特的化学结构密切相关: 姜黄素是由两个邻甲基化的酚及一个 1,2-二酮组成, 其中酚性羟基可以捕获或清除自由基, 这种能力在甲氧基的存在下显得更为明显, 因此, 姜黄素被认为是一种天然的抗氧化剂。SOD 和 GSH2Px 是体内广泛存在的两种抗氧化酶, 均属于酶促自由基清除系统。杨开艳等^[33]研究姜黄素对脂多糖激活的小胶质细胞诱导型 iNOS 表达的影响, 结果表明 20 Lmol/L 姜黄素能够有效提高细胞 SOD 和 GSH2Px 的活性, 具有清除氧自由基、脂质过氧化物的能力。

2.3.2 抗微生物的作用: 与其他的药理作用相比, 姜黄素抗微生物的作用报道较少。Araujo 等^[35]研究发现姜黄素能够抑制人类免疫缺陷病毒 (HIV) 长末端重复序列活性, 抑制病毒复制的相关酶及对细胞因子有影响。姜黄素对 HIV21 和 HIV22 均有抑制作用。刘妮等^[36]用狗肾细胞观察姜黄素体外对 A 型流感病毒 H1N1 亚型、H3N2 亚型病毒的作用。实验结果表明, 姜黄素具有抗流感病毒复制及直接杀灭病毒作用, 作用机制可能与其抑制流感病毒包膜功能、影响病毒对

敏感细胞的吸附和穿入密切相关, 不仅能直接灭活病毒, 对吸附于细胞表面及进入细胞内的病毒也有抑制作用。但其体内抗病毒作用尚需进一步证实。

3 结语

姜黄素的研究历史悠久, 药理作用广泛, 近年来大量的研究表明, 姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗癌、抗微生物等广泛的药理作用, 但姜黄素的作用机制复杂, 有待进一步深入研究。通过对姜黄素药动学的研究, 发现姜黄素不溶于水, 体内吸收差, 易代谢, 因此在进一步的研究中, 需要研制开发姜黄素新的剂型, 以提高其溶解度, 增强其药理作用及方便给药途径。姜黄素的毒性低、不良反应小、药源广、价廉、服用方便, 因此在临床上具有广阔的应用价值及发展前景。

参考文献:

[1] Anand P, Kunnumakara A B, Newman R A, et al Bio2 availability of curcumin: problems and promises [J] Mol Pharm, 2007, 4(6): 802-818

[2] Suresh D, Srinivasan K I Studies on the in vitro absorption of spice principle curcumin, capsaicin and piperine in rat intestines [J] Food Chem Toxicol, 2007, 45(8): 1432-1442

[3] 崔晶, 翟名喜, 赵宇, 等1 姜黄素微乳的体内吸收研究 [J] 中草药, 2007, 38(3): 362-372

[4] Sharma R A, Steward W P, Gescher A J Pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin [J] Adv Exp Med Biol, 2007, 595: 453-470

[5] Sharma R A, Euden S A, Platton S L, et al Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance [J] Clin Cancer Res, 2004, 10: 684-685

[6] Garcea G, Berry D P, Jones D J L, et al Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences [J] Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14: 120-125

[7] Garcea G, Jones D J L, Singh R, et al Detection of curcumin and its metabolites in hepatic tissue and portal blood of patients following oral administration [J] Br J Cancer, 2004, 90: 1012-1015

[8] Bengmark S L Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NF- κ B, cyclooxygenase-2, lipoxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases [J] J Parenter Sci Technol, 2006, 30(1): 42-51

[9] Mæzurek A, Hager K, Kenkies M, et al Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease [J] Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(13): 1463-1470

[10] Menon V P, Sudheer A R Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin [J] Adv Exp Med Biol, 2007, 595(8): 102-125

[11] Firestein G S Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J] J Clin Rheumatol, 2005, 11: S3-S4

[12] Edwards C J, Cooper C Early environmental factors and rheumatoid arthritis [J] Clin Exp Immunol, 2006, 143(1): 12-5

[13] Aggarwal B B, Shishodia S Suppression of the nuclear factor- κ B activation pathway by spice-derived phytochemicals: Reasoning for seasoning [J] Ann N Y Acad Sci, 2004, 1030: 43-44

[14] Shakibaei M, Schulz T, Anzil S, John T, et al Curcumin protects human chondrocytes from IL-1 β and TNF- α induced inhibition of collagen type II and beta-1 integrin expression and activation of caspase-3: An immunomorphological study [J] Ann Anat, 2005, 187: 48-7

[15] Shi D, Das J, Das G Inflammatory bowel disease requires the interplay between innate and adaptive immune signals [J] Cell Res, 2006, 16(1): 70-71

[16] Byrne F R, Viney J L Mouse models of inflammatory bowel disease [J] Curr Opin Drug Discov Devel, 2006, 9: 20-22

[17] Ardizzone S, Porro G B Biologic therapy for inflammatory bowel disease [J] Drugs, 2005, 65(16): 2252-2260

[18] Domenech E Inflammatory bowel disease: Current therapeutic options [J] Digestion, 2006, 73(1): 6-7

[19] Jian Y T, Mai G F, Wang J D, et al Preventive and therapeutic effects of NF- κ B inhibitor curcumin in rats colitis induced by trinitrobenzene sulfonic acid [J] World J Gastroenterol, 2005, 12(11): 1742-1752

[20] Holt P R, Katz S, Kirshoff R Curcumin therapy in inflammatory bowel disease, a pilot study [J] Dig Dis Sci, 2005, 50: 2192-2193

[21] Devendra D, Liu E, Eisenbarth G S Type I diabetes: Recent developments [J] Br Med J, 2004, 328(7454): 75-76

[22] Babu P S, Srinivasan K I Influence of dietary curcumin and cholesterol on the progression of experimentally induced diabetes in albino rat [J] Mol Cell Biochem, 1995, 152(1): 13-21

[23] Kumar P A, Suryanarayana P, Reddy P Y, et al Modulation of alphasynuclein chaperone activity in diabetic rat lens by curcumin [J] Mol Vis, 2005, 11: 562-568

[24] Suryanarayana P, Saraswat M, Mrudula T, et al Curcumin and turmeric delay streptozotocin induced diabetic cataract in rats [J] Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46: 2092-2099

[25] Kuttan G, Hari Kumar K B, Guruvayoorappan C, et al Anti-tumor, anti-invasion, and anti-metastatic effects of curcumin [J] Adv Exp Med Biol, 2007, 595(8): 173-184

[26] Shishodia S, Amin H M, Lai R, et al Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive NF- κ B activation, induces G1/S arrest, suppresses proliferation, and induces apoptosis in mantle cell lymphoma [J] Biochem Pharmacol, 2005, 70(5): 700-713

[27] 范婷婷, 赵纯全, 杨蕾1 姜黄素对宫颈癌 Caski 细胞中 Pleiotrophin 蛋白表达的影响 [J] 重庆医科大学学报, 2008, 33(7): 822-827

[28] Aggarwal B B, Shishodia S, Takada Y, et al Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor- κ B pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice [J] Clin Cancer Res, 2005, 11(20): 7492-7498

[29] Siwak D R, Shishodia S, Aggarwal B B, et al Curcumin induced anti-proliferative and pro-apoptotic effects in melanoma cells are associated with suppression of I κ B kinase and nuclear factor- κ B activity and are independent of the Raf/mitogen-activated/extracellular signal-regulated protein kinase pathway and the akt pathway [J] Cancer, 2005, 104(4): 879-890

[30] Choudhuri B, Pal S, Das T, et al Curcumin selectively induces apoptosis in deregulated cyclin D2 expressed cells at G2 phase of cell cycle in a p53 dependent manner [J] J Biol Chem, 2005, 280(20): 20052-20068

[31] Radhakrishna P G, Srivastava A S, Hassanein T I, et al Induction of apoptosis in human lung cancer cells by curcumin [J] Cancer Lett, 2004, 208(2): 163-170

[32] Sindhvani P, Hampton J A, Baig M M, et al Curcumin prevents intravesical tumor implantation of the MBT22 tumor cell line in C3H mice [J] J Urol, 2001, 166(4): 1498-1501

[33] 杨开艳, 顾建兰, 殷冬梅, 等1 姜黄素对脂多糖激活的小胶质细胞 iNOS 表达的抑制及抗氧化作用 [J] 中国生物化学与分子生物学报, 2007, 23(11): 932-945

[34] Araujo A C, Leon L L Biological activities of Curcuma longa L [J] Men Inst Oswaldo Cruz, 2001, 96(5): 723-728

[35] 刘妮, 孟以蓉, 张俊丽, 等1 姜黄素体外抗流感病毒 H1N1, H3N2 实验研究 [J] 浙江中西医结合杂志, 2008, 9(18): 534-535