SOURCE: http://www.science-truth.com

中药谱效关系是 2001 年由中医药界研究者提出的全新的,处于学术前沿的中药现代化研究思路。谱效关系研究是以中药指纹图谱研究为基础,同时又比指纹图谱更深入一层的科学研究方向[14]。中药指纹图谱中变量参数包括顺序变量、数值变量和名义变量。谱效关系研究将标示物质群特征峰的中药指纹图谱与药效结果相对应起来,将中药指纹图谱中各种变量的变化与中药药效指标变量结果联系起来,并进行变量之间的模式聚类,从而全面、系统地揭示中药已知和未知药理作用的物质成分,为中药质控、分类和成药处方解析与优化、寻找新的药源植物与药物设计等提供借鉴[15,16]。

3.4 药品不良反应评价:目前,我国药品不良反应报告数量逐年递增,但缺少对其科学、深入的分析与评价。药品不良反应是指药品在预防、诊断、治病或调节生理功能的正常用法、用量下,出现的有害的和意料之外的反应。药品不良反应评价是药品上市后再评价的最重要内容,是正确、全面认识药品安全性的重要手段。数据挖掘技术在不良反应研究领域的应用具有广阔的空间,数据挖掘技术使不良反应信息分析与筛选的自动化程度大大提高。许多方法如贝叶斯网络、决策树算法和 Apriori 算法等均可作为深入研究药品不良反应数据库信息的有力工具。

但目前,数据挖掘方法主要应用于不良反应信号的发现与筛选,其在不良反应发生规律方面的应用研究尚报道不多[17]。

3.5 开发新药:中药经过中国历代医药学家的医疗实践,具有明确的性味归经、功效主治,从中寻找新的活性成分或先导化合物是开发创新天然药物的有效途径。数据挖掘技术有助于增加在寻找新药过程中的主动性、避免盲目性,真正做到有的放矢[18]。利用数据挖掘技术从数百种、数千种药用植物中进行挖掘,可能对新药开发具有指导、启发作用。

4 结语

采用合理的数据挖掘模型及算法,可以有效地推动中医药信息化进程,具有深远意义。无论是在学术研究上,还是在实际应用领域中,该领域研究都有着十分重要的研究意义,有着广阔的研究与应用前景。当然,同其他任何一种研究方法一样,数据挖掘不是万能的。数据挖掘研究结果的准确性受数据库质量等多种因素影响,其研究结果也要在相关领域专家的指导下进行解释与评估,并需要在实践中予以验证。

参考文献:

[1] 苏新宁, 杨建林, 邓三鸿, 等. 数据挖掘理论与技术 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2003.
[2] 秦剑波, 李兆延. 数据挖掘技术研究 [J]. 商场现代化, 2008(552): 28.
[3] 莫 楠, 谢梦洲. 浅论中医住处资源特点和数据库建立 [J]. 湖南中医学院学报, 2005, 25(6): 52-53.
[4] 赖新梅, 林端宜, 杨雪梅, 等. 中药原植物物种数据规范化研究的思考 [J]. 中草药, 2009, 40(7): 1160-1162.
[5] 王 耘, 史新元, 乔延江. 中药复杂性研究的内容与方法 [J]. 中国天然药物, 2005, 3(5): 262-265.
[6] 姚美村, 袁月梅, 艾 路, 等. 数据挖掘及其在中医药现代化研究中的应用 [J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(3): 20-23.
[7] 李文林, 段金廒, 赵国平, 等. 方剂配伍规律数据挖掘的研究现状及思考 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(10): 92-94.
[8] 刘齐宏, 唐常杰, 李 川, 等. 基于属性归纳的中药方剂数据挖掘 [J]. 计算机应用, 2007, 27(2): 450-452.
[9] 陈学进. 数据挖制中聚类分析的研究 [J]. 计算机技术与发展, 2006, 16(9): 44-49.
[10] 李力恒, 张承江, 闫朝升. 中药复方配伍规律挖掘初探 [J]. 中医药信息, 2006, 23(4): 4-5.
[11] 叶 亮, 范欣生, 王崇骏, 等. 方剂数据挖掘研究常用方法探讨 [J]. 医学信息, 2008, 21(10): 1734-1737.
[12] 冯雪松, 董鸿晔. 中药指纹图谱的数据挖掘技术 [J]. 药学进展, 2002, 26(4): 198-201.
[13] 邵建强. 中药指纹图谱的研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(6): 994-998.
[14] 李 戎, 闫智勇, 李文军等. 创建中药谱效关系学 [J]. 中医教育, 2002, 21(2): 62.
[15] 李文林, 赵国平. 数据挖掘技术及其在中医药领域的应用 [J]. 中华医学图书情报杂志, 2004, 13(6): 4-6.
[16] 何毓敏, 张长城, 袁 丁. 探讨基于谱效关系的中药质量评价的物元分析新方法 [J]. 中草药, 2009, 40(8): 1182-1185.
[17] 吴嘉瑞, 张 冰. 试论数据挖掘技术在药品不良反应评价领域的应用 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(6): 485-487.
[18] 廖正根, 杨光华. 药物发现中的逻辑思维与非逻辑思维 [J]. 医学与哲学, 1997, 18(8): 438-439.

姜黄素的抗氧化和抗炎作用研究进展

狄建彬[1,2], 顾振纶[1,2*], 赵 笑东[3], 钱 培刚[1,2], 蒋 小岗[1,2], 郭次 仪[4]

(1. 苏州大学医学部 药理学系, 江苏 苏州 215007; 2. 苏州中药研究所, 江苏 苏州 215007
3. 苏州市中医医院, 江苏 苏州 215003; 4. 香港保健协会, 香港)

摘 要: 姜黄素(curcumin)是从姜科姜黄属植物姜黄、郁金、莪术的干燥根茎中提取的一种天然有效成分,药理作用广泛,毒性低,耐受性好,由于其经济价值,已成为开发热点。现代医学研究发现人体众多疾病的形成与自由基的形成、炎症反应的参与有关,姜黄素的多种药理活性与其抗氧化、抗炎作用有关。姜黄素的抗氧化活性和抗炎作用已引起国内外学者的广泛关注,就近年来姜黄素在抗氧化、抗炎两方面的有关研究予以综述。

关键词: 姜黄素; 抗氧化; 抗炎

中图分类号: R282.71 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2010)05-附 18-04

①收稿日期: 2009-11-03
基金项目: 香港保健协会心血管疾病研究资助项目(HK20070908-1); 苏州市科技局应用基础研究计划(YJS0939)

作者简介: 狄建彬(1983—), 男, 江苏常州人, 硕士研究生, 研究方向: 心血管药理学。
Tel: (0512)65190599 E-mail: dijianbin83@126.com
* 通讯作者 顾振纶 Tel: (0512)65190599 E-mail: zhenlungu.2003@163.com

www.science-truth.com

SOURCE: http://www.science-truth.com

Advances in studies on antioxidant and anti-inflammation of curcumin

DI Jian-bin[1,2], GU Zhen-lun[1,2], ZHAO Xiao-dong[3], QIAN Pei-gang[1,2], JIANG Xiao-gang[1,2], GUO Ci-yi[4]

(1. Department of Pharmacology, Medical School of Soochow University, Suzhou 215007, China; 2 Suzhou Institute of Chinese Materia Medica, Suzhou 215007, China; 3 Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215003, China; 4 The HongKong Association for the Health Care, Hong Kong, China)

Key words: curcumin; antioxidant; anti-inflammation

姜黄素(curcumin)最早是在 1870 年从姜黄 *Curcuma longa* L. 中首次分离出来一种低相对分子质量多酚类化合物,1910 年阐明了其双阿魏酰甲烷的化学结构,随后有关其生理、药理作用的研究便取得了明显的进展。随着对姜黄素研究的日益深入,已发现其具有抗炎、抗氧化、调脂、抗病毒、抗感染、抗肿瘤、抗凝、抗肝纤维化、抗动脉粥样硬化等广泛的药理活性,且毒性低、不良反应小[1,2]。在东方医学体系中对姜黄素的使用有着悠久的历史,而目前西方医学对姜黄素也越来越关注,姜黄素目前是世界上销量最大的天然食用色素之一,是世界卫生组织和美国食品药品管理局以及多国准许使用的食品添加剂[3]。吸引研究人员的不仅是姜黄素作为一种非甾体类抗炎药物,而因为其所具有的化学预防特性,姜黄素对疾病具有广泛的预防特性[4]。鉴于现代医学研究发现人体众多疾病的发生与自由基形成、炎症反应的参与有关,姜黄素抗氧化活性和抗炎作用已引起国内外学者的广泛关注。本文就近年来姜黄素在抗氧化、抗炎两方面的有关研究予以综述。

1 姜黄素的抗氧化作用

1.1 抗氧自由基的作用:自由基是生物体新陈代谢过程中所产生的一类具有高度氧化活性的基团。生物体新陈代谢过程中产生大量的活性氧自由基簇(ROS),主要有超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$)和羟自由基(·OH),以及它们的活性衍生物,如 H_2O_2、RO·、ROO·、ROOH。此外,ROS 还有磷脂酶 A2、5-脂氧合酶(5-LOX)、环氧化酶 2(COX-2)诱导的诱导型 NO 合酶(iNOS)以及产生 ROS 的酶类。机体每时每刻都产生自由基,一般情况下,自由基的产生是人体必须的,它具有调节细胞生长和细胞间的信号传递、抑制细菌和病毒等有益作用。但如果体内自由基累积过多时,ROS 对细胞具有高度毒性,超氧化物和过氧化物与金属离子反应又能促进其他基团的产生,尤其羟基的产生。羟基能与细胞的所有成分反应,包括类脂膜、DNA 和蛋白[5]。

NO 由于其具有一未成对电子,所以也属于自由基。NO 是一氧化氮合酶(NOS)催化 *L*-精氨酸产生的。NO 在生理上涉及血管舒张、神经传递、血小板凝集、免疫防御和胞内信号转导。NO 和 $O_2^{\cdot-}$ 反应形成强烈氧化性物质过氧化亚硝酸盐($ONOO^-$)。NO 的生物活性与其活性中间体产物相关,活性氮自由基(RNS)能够损坏 DNA 或阻碍 DNA 修复。现在均认为氧化物的在体产生能对细胞造成显著的损伤。在正常状态下,生物体内的氧化物与抗氧化物防御系统是平衡的,从而保证机体代谢的正常运转。当氧化物与抗氧化物防御系统平衡遭到破坏时,就有利于氧化物、氧化应激的发生。细胞内氧化应激会造成严重的代谢障碍。由自由基介导的细胞膜脂质的过氧化反应,以及 DNA 和蛋白质的氧化损伤与诸如癌症、炎症、动脉粥样硬化、神经变性疾病和衰老等多种慢性病理状态都密切相关。姜黄素被认为在氧化应激介导的病理状态中发挥重要的作用。因此在过去的几十年中,对姜黄素的抗氧化活性进行了深入的研究。

1.2 姜黄素的抗氧化机制:印度食物中的黄色香料姜黄素长久以来作为治疗感染性疾病的有效药物。姜黄素对某些疾病有效的预防或相应的治疗潜力也被认为与其抗氧化作用有关。Benqmark[6]认为姜黄素抗氧化效应强于常规维生素。

姜黄素是含有许多功能基团的独特的抗氧化剂,从化学结构分析,姜黄素有 2 个如同肉桂醛的苯丙烯酰基骨架,两个苯环上各有一个酚羟基和一个甲氧基,丙烯基与一个 β-双酮/烯醇式结构连接。很多研究确认:具有 1,2-二羟基基团的酚类物质有很强的抗氧化活性,因为此类化合物在抗氧化过程中会产生稳定性很好的醌类物质。到底是酚基团还是中心的甲基氢对姜黄素的抗氧化功能起作用引起了人们的争论。Priyadarsini[7]指出酚基团对于姜黄素清除氧自由基是必要的,甲氧基的存在进一步的增加其抗氧化活性。而 Miriyala[8]认为姜黄素的抗氧化活性归因于酚基团和甲氧基团与 1,3-二酮结合的双烯系统连接起来。

现已报道姜黄素在体内外可以直接清除自由基(ROS 和 RNS),如超氧阴 $O_2^{\cdot-}$、H_2O_2 和 NO。与其他多酚类化合物(白藜芦醇和槲皮素)比较,发现姜黄素在清除 ROS 方面更快。姜黄素降低 ROS 产生的原因是其能够增加细胞内还原型谷胱甘肽水平,且与转录因子(Nrf2)有关。此外,姜黄素的抗氧化活性还与其能够抑制脂过氧化反应,维持各种抗氧化酶的活性,如超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化酶(GTP)有关。脂质过氧化反应是由自由基介导的链式反应,造成细胞膜结构的破坏,姜黄素抑制脂质过氧化反应主要是由于能清除那些参与过氧化反应的活性自由基。

姜黄素虽能保护生物膜免受氧化应激的损伤,但姜黄素有时却表现出促氧化作用。姜黄素能够通过过氧化物酶-H_2O_2 系统产生苯氧基团,该系统可能是协同氧化细胞内谷胱苷肽或 NADH,伴随着通过摄入 O_2 形成 ROS。因此姜黄素在氧化应激形式下可能不是一个彻底的抗氧化剂[9]。Sandur 等[10]报道姜黄素这种双向作用是由浓度调控的,从而使姜黄素的效应能从抗氧化到促氧化之间相互转换。Hatcher 等[11]也指出姜黄素是一个自由基清除剂和氢供体,显示出了亲氧化剂和抗氧化剂双重活性。

www.science-truth.com

SOURCE: http://www.science-truth.com

2 姜黄素的抗炎作用

炎症是个复杂过程, 是由细胞感染和/或组织损伤引发的, 产生的一系列的连锁反应最终导致某些慢性疾病快速发展。鉴于炎症在大多数慢性疾病中起着重要的作用, 所以需要抗炎药物来预防。尽管一些不同的甾类和非甾体抗炎药(如塞米考昔、阿斯匹林、布洛芬、保泰松等)可以用来治疗炎症性疾病, 但它们大多数都具有副作用。研究发现, 姜黄素的抗炎活性可比拟甾体药物和非甾体类的药物, 如吲哚美辛和保泰松, 且在大多数情况下是安全的[12]。姜黄素的抗炎作用是通过抑制主要炎症介质如环氧合酶(COX-1、COX-2)、脂肪氧化酶(LOX)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、干扰素 γ(IFN-γ)、诱 iNOS, 以及转录因子如核转录因子 κB(NF-κB)和激活蛋白-1(AP-1)而发挥效应[13]。姜黄素类化合物与抗炎作用的构效关系研究表明, 苯环上 4-羟基、3, 5-供电子基、不饱和酮等是非常重要的[14]。

2.1 姜黄素对 COX 和 LOX 的效应: 前列腺素(PGs)在肿瘤生长和慢性炎症中起着重要的作用。姜黄素能够抑制 PGs 的合成。许多研究显示由 COXs 产生的 PG 对致癌原新陈代谢、肿瘤细胞增殖和迁移具有明确的作用[15]。在许多肿瘤上存在 COX-2 和微粒体的前列腺素 E_2(PGE$_2$)合酶-1 过表达, 它们在功能上是相关的, 因此在各种肿瘤上产生大量的 PGE$_2$。姜黄素通过直接抑制微粒体的 PGE$_2$ 合酶-1 阻断 PGE$_2$ 生物合成[16]。由花生四烯酸衍生的与炎症密切相关的脂质介质的生物合成, 依赖于 COX 和 LOX 途径。姜黄素在细胞和分子水平上能够调节许多信号途径, 其中就包括 COX 和 LOX 的途径。大量的研究证实姜黄素对 COX 和 LOX 途径的调控, 是姜黄素预防多种炎症性疾病包括肿瘤的一条重要机制[17]。COX 是负责把花生四烯酸转化成 PGs 的关键酶类。它有两个不同的亚型即 COX-1 和 COX-2。COX-2 的过表达与小肠、结肠、乳腺、胰腺疾病的发生相关。越来越多的证据显示: 抑制 COX-2 有益于预防或治疗肿瘤和炎症。进一步研究显示: 来源于 LOX 途径的花生四烯酸代谢物在生长相关的信号转导中起重要作用。LOX 和 COX 亚型尤其是 COX-2 在炎症中的作用已得到详细的阐述。姜黄素是天然的 COX-2 抑制剂。姜黄素对 5-LOX 和 COX-2 的调节作用还没有阐明。然而, 现有证据显示姜黄素主要在转录水平上调节 LOX 和 COX-2, 某种程度上在翻译水平上进行调节。因此, 姜黄素选择性调节 COX-2 活性以及对 COX/LOX 的双重抑制作用明显强于合成的 COX/LOX 抑制剂, 如非甾体类的抗炎药物。Anand 等[18] 发现姜黄素能够抑制白血病、淋巴癌、胃肠癌、泌尿生殖器癌、乳腺癌、卵巢癌、头与颈鳞状上皮细胞癌、肺癌、黑色素瘤、肉瘤, 这充分显示姜黄素的多靶点作用。

2.2 姜黄素对于 iNOS 的效应: iNOS 是介导炎症反应的重要的酶, iNOS 催化 L-精氨酸氧化成 NO。大量证据显示通过维持和提高特定酶类的活化, 就导致许多炎症性疾病如大肠炎、胃炎以及一种肿瘤的发生[19]。Nishino 等[20] 在肿瘤组织中探测出大量的 NO, 说明 iNOS 的表达与肿瘤的生长和迁移密切相关。姜黄素能选择性抑制 iNOS 的异常表达, 说明 iNOS 也是姜黄素抗炎效应的重要靶点之一。

致炎细胞因子的产物如 IFN-γ 和 IL-12 以自分泌的形式诱导 iNOS。同时, 脂多糖(LPS)刺激的 p38 MAPK 途径在稳定 iNOS mRNA 上起着重要的作用。据报道, 姜黄素能抑制由 LPSs 或 INF-γ 诱导的 RAW264.7 细胞中 NO 产生的 iNOS 蛋白的表达。

Kim 等[21] 发现姜黄素抑制 RAW264.7 巨噬细胞中 iNOS 的表达与血红素加氧酶-1(HO-1)有关。低浓度姜黄素长期治疗可降低巨噬细胞中 LPS 诱导的 NF-κB 水平, 但 HO-1 抑制剂可以抵消姜黄素对 LPS 诱导的 NF-κB 的活化。Moon 等[20] 报道对卵清蛋白(OVA)致敏小鼠 ip 姜黄素, 可以抑制 OVA 致炎作用。姜黄素可通过诱导 INF-γ 降低肺上皮细胞 A549 中 iNOS 表达和 NO 的产生。

2.3 姜黄素对 NF-κB 的效应: NF-κB 是细胞中的重要转录因子, 通常情况下主要是 p50/p65 组成的异二聚体, 与抑制性蛋白 IκB 结合成为非活化状态。NF-κB 通过调控基因转录, 在机体的免疫应答、炎症反应及细胞生长等方面发挥重要作用。研究发现, 姜黄素抑制家兔主动脉壁粥样斑块中 NF-κB 表达, 可能是通过抑制 IκB 的降解及 p65 亚单位的异位, 从而抑制 NF-κB 的激活。

针对外来刺激, NF-κB 的转录是经一系列精细的细胞内信号转导来调节的。越来越多证据显示, 该转录因子的组成型激活与某些肿瘤细胞模型的增殖和生存相关, 引起抗凋亡的作用。在不同的 NF-κB 信号途径中, 姜黄素能调节大量的 NF-κB 基因, 从而抑制 NF-κB 的活化, 因此可用于治疗受 NF-κB 调节的各种疾病[23]。

姜黄素通过调节激活蛋白(AP1)和 NF-κB 的基因表达, 从而发挥强的抗氧化和抗肿瘤活性。另外, 姜黄素能抑制 TNF-α 诱导的 NF-κB 依赖性报告基因的表达, 也能抑制由肿瘤坏死因子受体(TNFR-1 和 TNFR-2)、NF-κB 诱导激酶(NIK)以及 I-κB 激酶(IKK)诱导产生的 NF-κB 报告基因活性[24]。

NF-κB 能调控多种参与炎症反应的基因表达, 因此姜黄素在调控涉及 NF-κB 信号途径的慢性炎症上可能具有远大的应用前景。

2.4 姜黄素对 TNF 的效应: TNF 具有介导肿瘤诱发、启动和迁移的作用。由 TNF 诱导的促炎基因与大多数疾病有关。TNF 的促炎效应主要是由于它对 NF-κB 的活化。姜黄素能抑制套细胞淋巴瘤(MCL)细胞系 TNFmRNA 和 TNF 蛋白的表达, 其对 TNF 的抑制可导致对 NF-κB 和细胞增殖的抑制。

2.5 调控皮质类固醇的活性: 炎症是以受促炎反应转录因子(如 NF-κB 和 AP-1)调控的多种炎症基因的表达增加为特征的。这些转录因子结合并激活协同活化物分子, 使核心组蛋白乙酰化, 接通基因转录[25]。皮质激素类是各种慢性呼吸性疾病, 如急性哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)重要治疗方法之一。但皮质激素类不能完全改善症状, 主要不能募集脱乙酰基酶-2(HDAC-2)或不能表达氧化性修饰的 HDAC-2。由于其 HDAC-2 是皮质类固醇抗炎的一个关键

SOURCE: http://www.science-truth.com

成分。COPD 一种对皮质类固醇不敏感的疾病, HDAC 活性和 HDAG-2 表达都降低, 这是由于对皮质类固醇的抵抗和炎症的放大效应造成的。在 COPD 病人中和吸烟的哮喘病人中, 由于氧化应激/硝酸基应激作用, HDAG-2 被显著削弱, 所以对皮质激素的抗炎作用产生抵抗[26]。

在氧化应激的反应中, NF-κB 依赖性促炎症基因的表达是通过组氨酸乙酰化-去乙酰作用与 DNA 结合来调控的。据报道在急性哮喘和 COPD 中, 氧化应激不仅能激活 NF-κB 途径, 而且经 HDACs 的翻译后改变了组氨酸乙酰化和去乙酰作用之间的平衡。多酚类物质能下调基质金属蛋白酶类(MMPS)、黏附分子、生长因子受体基因的表达, 并可上调肺 HDAG-2 的表达。姜黄素是一类天然多酚类物质, 能直接清除氧自由基和 NO, 并调控重要的信号转导途径, 主要经 NF-κB 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径介导的。因此, 姜黄素对治疗慢性炎症肺疾病具有潜在的抗氧化、抗炎作用[27]。

姜黄素在体外恢复吸烟提取物(CSE)或氧化应激对 HDAG-2 活性和皮质类固醇效率的半数有效浓度(EC_{50})分别是 30 nmol/L 和 200 nmol/L。CSE 造成的 HDAG-2 蛋白表达的减少, 在蛋白合成抑制剂放线菌酮存在时, 也可被姜黄素逆转。生物化学和基因片段分析显示姜黄素的这种作用与磷酸化-泛素-蛋白酶体途径相关。姜黄素可能具有逆转类固醇抵抗的作用, 说明其可用于对类固醇不敏感性疾病如 COPD 和哮喘的治疗[28]。

3 结语

姜黄素目前是世界上销量最大的天然食用色素之一, 具有显著的抗炎和抗氧化作用。它的抗氧化活性与其结构上存在不同的功能基团, 包括甲氧基、苯氧基以及 C=C 双键有关。但也有些观点认为姜黄素在氧化应激反应下可能不是一个彻底的抗氧化剂, 而是一个促氧化剂。

数十年来, 姜黄素在治疗炎症介导的疾病, 如肿瘤、动脉粥样硬化、糖尿病、类风湿性关节炎等中扮演着重要的角色, 它显示的抗炎作用一直是学者们关注的焦点。姜黄素抗炎作用可能是通过对 COX-2、LOX、iNOS、细胞因子产物(如 INF-γ、TNF)和其他一些转录因子(如 NF-κB)的抑制产生的。最近发现姜黄素能够调控炎症反应中皮质类固醇的活性, 成为其抗炎作用的一个新靶点。

为了全面研究姜黄素的构效关系, 近年来国内外科学家以姜黄素为先导, 设计、合成和表征了大量姜黄素结构衍生物和类似物[13], 并希望开发现更高效的姜黄素类新药物, 更好的为人类健康服务。

参考文献:

[1] 余美荣, 蒋福升, 于志山. 姜黄素的研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(5): 828-831.

[2] 谌 辉, 张景辉, 刘文琪. 姜黄素抗血吸虫病肝纤维化及其机制的实验研究 [J]. 中草药, 2009, 40(8): 1274-1277.

[3] Stig B, 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] Menon V P, Sudheer A R. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 595: 105-125.

[5] Sharma R A, Gescher A J, Steward W P. Curcumin: The story so far [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(13): 1955-1968.

[6] Benqmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NF-KappaB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases [J]. *J Parent Enter Nutr*, 2006, 30(1): 45-51.

[7] Priyadarsini K I, Maity D K, Naik G H, *et al*. Role of phenolic O: H and methylene hydrogen on the free radical reaction and antioxidant activity of curcumin [J]. *Free Rad Biol Med*, 2003, 35(5): 475-484.

[8] Miriyala S, Panchatcharam M, Rengarajulu P. Cardioproteetive effects of curcumin [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 595: 359-377.

[9] Galati G, Sabzevari O, Wilson J X, *et al*. Prooxidant activity and cellular effects of the phenoxyl radicals of dietary flavonoids and other polyphenolics [J]. *Toxicology*, 2002, 177(1): 91-104.

[10] Sandur S K, Ichikawa H, Pandey M K, *et al*. Role of pro-oxidants and antioxidants in the anti-inflammatory and apoptotic effects of curcumin (diferuloylmethane) [J]. *Free Rad Biol Med*, 2007, 43(4): 568-580.

[11] Hatcher H, Planalp R, Cho J, *et al*. Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials cell [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65: 1631-1652.

[12] Aqqarwal B B, Harikumar K B. Potential therapeutic effect of curucmin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(1): 40-59.

[13] Hanai H, Sugimoto K. Curcumin has bright prospects for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Curr Pharm Design*, 2009, 15(18): 2087-2094.

[14] 赵承光, 梁 广, 邵丽丽, 等. 姜黄素类化合物抗炎和细胞保护作用的构效关系研究进展 [J]. 中草药, 2008, 39(4): 619-622.

[15] Cuendet M, Pezzuto J M. The role of cyclooxygenase and lipoxygenase in cancer chemoprevention [J]. *Drug Metab Drug Interact*, 2000, 17(1-4): 109-157.

[16] Koeberle A, Northoff H, Werz O. Curcumin blocks prostaglandin E2 biosynthesis through direct inhibition of the microsomal prostaglandin E2 synthase-1 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(8): 2348-2355.

[17] Rao C V. Regulation of COX and LOX by curcumin [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 595: 213-226.

[18] Anand P, Sundaram C, Jhurani S, *et al*. Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution [J]. *Cancer Lett*, 2008, 267(1): 133-164.

[19] Murakami A. Chemoprevention with phytochemicals targeting inducible nitric oxide synthase [J]. *Forum Nutt*, 2009, 61: 193-203.

[20] Nishino H, Tokuda H, Satomi Y, *et al*. Cancer prevention by antioxidants [J]. *Biofactors*, 2004, 22(1-4): 57-61.

[21] Kim K M, Pae H O, Zhung M, *et al*. Involvement of anti-inflammatory heme oxygenase-1 in the inhibitory effect of curcumin on the expression of pro-inflammatory inducible nitric oxide synthase in RAW264.7 macrophages [J]. *Biomed Pharmacother*, 2008, 62(9): 630-636.

[22] Moon D O, Kim M O, Lee H J, *et al*. Curcumin attenuates ovalbumin-induced airway inflammation by regulating nitric oxide [J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 2008, 375(2): 275-279.

[23] Reuter S, Charlet J, Juncker T, *et al*. Effect of curcumin on nuclear factor kappaB signlaing pathways in human chronic myelogenous K562 leukemia cells [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1171: 436-447.

[24] Nanji A A, Jokelainen K, Tipoe G L, *et al*. Curcumin prevents alcohol-induced liver disease in rats by inhibiting the expression of NF-kappa B-dependent genes [J]. *J Physiol Gastr Liver Physiol*, 2003, 284(2): 321-327.

[25] Barnes P J. Corticosteroids: the drugs to beat [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 533(1-3): 2-14.

[26] Barnes P J. Corticosteroid effects on cell signalling [J]. *Eur Resp J*, 2006, 27(2): 413-426.

[27] Biswas S, Rahman I. Modulation of steroid activity in chronic inflammation: a novel anti-inflammatory role for curcumin [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52(9): 987-994.

[28] Meja K K. Rajendrasozhan S, Adenuga D, *et al*. Curcumin restores corticosteroid function in monocytes exposed to oxidants by maintaining HDAC2 [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39(3): 312-323.