

姜黄素的药理作用研究进展

许东晖, 王 胜, 金 晶, 梅雪婷, 许实波^X

(中山大学药学院 中药与海洋药物研究室, 广东 广州 510275)

摘要: 姜黄素是从姜黄中提取的活性成分, 具有广泛的药理作用。姜黄素利用酚羟基捕捉自由基, 对辐射药物性肝损伤、氧化损伤起保护作用; 通过调节细胞周期、诱导细胞凋亡、调控基因表达起抗肿瘤作用; 通过抑制 IL-2、IL-4、IL-8、TNF- α 等炎症因子表达起抗炎作用, 同时具有抗病毒、抗菌作用。开发姜黄素具有巨大的应用价值。

关键词: 姜黄素; 抗氧化活性; 抗肿瘤活性; 抗炎活性; 抗病毒活性

中图分类号: R282.710.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2005)11-1737-04

Advances in studies on pharmacological effect of curcumin

XU Dong-hui, WANG Sheng, JIN Jing, MEI Xue-ting, XU Shi-bo

(Laboratory of Traditional Chinese Medicine and Marine Drugs, School of Pharmaceutical Science, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Key words: curcumin; antioxidation; antitumor; anti-inflammation; antiviral activity

姜黄素 (curcumin) 是从姜黄 *Curcuma longa* L. 中提取的天然色素。姜黄是姜科姜黄属一种多年生的草本植物, 其粉末称为姜黄根粉, 可作药用。姜黄的研究历史悠久, 印度传统医学按现代医学术语认为, 姜黄根粉可治疗胆疾患、厌食、鼻炎、咳嗽、糖尿病、肝疾患、风湿病和鼻窦炎。我国传统医学认为, 姜黄可用于腹痛、黄疸等相关疾病的治疗。

姜黄素为姜黄的主要活性成分, 大量研究证明, 姜黄素具抗氧化、抗肿瘤、抗炎、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。近来姜黄素已成为国内外的研究热点, 涉及的研究领域也越来越广泛。本文对其近年国外有关药理作用的研究作如下归纳、综述。

1 姜黄素的抗氧化作用

氧化作用无时无刻不在影响着生物体内的生理病理过程, 不仅外源性氧化可以引起细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的堆积, 而且细胞本身的有氧代谢过程中亦有 ROS 的产生。ROS 具有很高的生物活性, 很容易与生物大分子反应, 直接损害或通过一系列过氧化应激反应而引起广泛的生物结构破坏。为了减少有氧代谢过程 ROS 对机体的损伤, 国内外学者设想用抗氧化药物抑制 ROS 的生物毒性。近年来的研究表明, 姜黄素是一种新型的抗氧化剂。

姜黄素经口服后, 在肠管的上皮细胞被吸收并转换成四氢姜黄素, Sugiyama 等^[1]经分子水平研究确证, 四氢姜黄素捕捉自由基后, 自身会降解成 2-甲氧基邻羟基苯丙酸类化合物, 此化合物和四氢姜黄素都具有比姜黄素更强的抗氧化能力。Priyadarsini 等^[2]证实, 姜黄素分子结构中的酚羟基在姜黄素的抗氧化活性中起决定性的作用。

1.1 对过氧化脂质的抑制作用: Sreejayan 等^[3]通过研究发现姜黄素可抑制辐射引起的肝微粒体脂质过氧化反应, 可通过超离心与微粒体合并, 其抑制脂质过氧化反应的能力具有时间和浓度依赖性。Akila 等^[4]通过体内实验发现, 姜黄素 ig (250 mg/kg) 能显著抑制 CCl₄ 诱导 Wistar 大鼠肝纤维化, 显著降低 CCl₄ 诱导的大鼠体内血清谷草转氨酶 (GOT)、谷丙转氨酶 (GPT) 和碱性磷酸酶 (ALP)。笔者认为, 姜黄素是通过抑制脂质过氧化从而对 CCl₄ 诱导的肝纤维化起到保护作用。Reddy 等^[5]体内实验发现, 姜黄素 ig (30 mg/kg) 能显著抑制 Fe²⁺ (30 mg/kg, ip) 诱导的 Wistar 大鼠肝细胞损伤, 降低 Fe²⁺ 诱导的肝匀浆和血清过氧化脂质, 提示姜黄素可通过抑制脂质过氧化反应发挥其抗细胞毒的作用。Grinberg 等^[6]通过姜黄素对人红血球细胞及细胞膜的抗氧化作用的研究发现, 4~100 Lmol 姜黄素抑制 H₂O₂ 诱导的脂质过氧化物。虽然姜黄素单独应用不能改变血红细胞的 Fe²⁺/Fe³⁺ 的比例, 但可抑制 Fe²⁺ 由于 H₂O₂ 引起的再次氧化, 因此姜黄素作为细胞膜抗氧化剂, 能保护地中海贫血红细胞由于铁刺激而引起的损伤。

1.2 抑制亚硝酸盐诱导的氧化作用: Unnikrishnan 等^[7]研究表明姜黄素具有抗亚硝酸诱导氧化血红蛋白的作用, 保护血红蛋白不被氧化成为高铁血红蛋白, 其抗氧化活性具有浓度依赖性, 实验结果显示, 姜黄素酚羟基乙酰化后抗氧化活性明显减弱, 证实姜黄素是通过除去过氧化物、二氧化氮而发挥抗氧化作用。Brouet 等^[8]研究发现, 低浓度的姜黄素能抑制内毒素激活的巨噬细胞一氧化氮合成酶 (NOS) 的活性, 体外培养巨噬细胞并用内毒素激活 NOS, 经姜黄素处理后检测培养液上清液中

X 收稿日期: 2004-07-19

基金项目: 国家自然科学基金资助课题 (30170105); 教育部 2004 年度“新世纪优秀人才支持计划” (NCET-04-0808)

作者简介: 许东晖 (1968—), 男, 博士, 副教授, 中山大学药学院中药与海洋药物研究室主任, 从事中药与海洋药物研究与开发, 利用固相分散体技术开展姜黄素增溶研究。 Tel: (020) 84113651 E-mail: Lsdb@zsu.edu.cn

亚硝酸盐含量,结果显示,姜黄素抑制巨噬细胞释放一氧化氮 IC_{50} 为 6 mmol/L,一氧化氮合成酶 mRNA 和蛋白质含量降低。提示姜黄素能抑制诱导型一氧化氮的产生,具有清除过氧亚硝基阴离子的作用。Joe 等^[9]发现,用含姜黄素的培养液培养大鼠腹腔巨噬细胞,10 mmol/L 就能完全抑制巨噬细胞产生超氧阴离子、过氧化氢和亚硝酸;饲料中添加姜黄素喂养 8 周,继续 ig 2 周后取腹腔巨噬细胞体外培养并测定超氧阴离子、过氧化氢和亚硝酸盐含量,结果显示,与对照组比较,给药组腹腔巨噬细胞释放 ROS 减少。

1.3 对氧化损伤 DNA 的保护作用:Shalini 等研究证实姜黄素水提液 100 Lg/L 具有保护 DNA 免受过氧化损伤的作用,抑制率达到 80%。Shin 等^[10]研究发现 NIH3T3 细胞用乙酸肉豆蔻沸液醇处理 30 min 后黄嘌呤氧化酶活性升高 1.8 倍;黄嘌呤氧化酶催化反应生成 ROS,进而氧化脂质和核苷酸,使脱氧鸟苷酸转变为 8-羟基脱氧鸟苷酸,引起基因突变产生致癌作用;与单独给予诱变剂组比较,同时给予 2 mmol/L 姜黄素和诱变剂的黄嘌呤氧化酶活性降低 22.7%。另报道,诱变剂乙酸肉豆蔻沸液醇体外处理鼠成纤维细胞后,能使鼠成纤维细胞 DNA 中 8-羟基脱氧鸟苷酸含量升高,而姜黄素能抑制此过程,说明姜黄素具有抗氧化和抗诱变的作用。Rajakumar 等报道,75 mmol/L 姜黄素能抑制黄嘌呤氧化酶系统产生的超氧阴离子。

1.4 抗自由基作用:姜黄素及其结构类似物通过抗过氧化脂质达到保护生物膜的作用,而其抗过氧化脂质的主要机制是清除自由基。有研究报道,酚羟基有很强的去除自由基的能力,这种能力在甲氧基的存在下显得越发明显,而姜黄素的分子结构正好符合这种特性,因此具有较强的清除自由基的能力。Bonte 等^[29]通过氧嘌呤/黄嘌呤氧化酶(HX/XO)和硝基四唑蓝(NBT)还原局部产生超氧化物引起人角质化细胞发生应激反应研究姜黄素对角质化细胞的保护作用,MTT 实验观察到 HX/XO 引起人角质化细胞严重损伤,49%的细胞死亡,给予姜黄素 0.325、1.25、5 Lg/mL 可使细胞的存活率分别增加 13%、18%、22%,且无细胞毒作用;还发现姜黄素类化合物可抑制 NBT 的还原,1.25、5 Lg/mL 下抑制率高达 87%,0.325 Lg/mL 抑制率为 75%。提示姜黄素类化合物通过抑制 NBT 的还原,减少超氧化物的形成,降低过氧化氢浓度而对人角化细胞起到保护作用。Manikandan 等^[30]研究报道姜黄素对异丙肾上腺素引起的大鼠心肌缺血的保护作用;造成心肌缺血前或后 30 min po 给予 15 mg/kg 姜黄素,检测大鼠心肌中与氧化应激相关的生化指标。实验表明:姜黄素治疗后降低了大鼠心肌的黄嘌呤氧化酶、过氧化阴离子、脂质过氧化物以及过氧化物酶的水平;相反,其显著增加了超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化酶(GPx)以及谷胱甘肽 S 转移酶(GST)的活性;组织病理学以及透射电镜研究同样证实上述实验结果,作者认为,姜黄素的这种作用归功于其抗氧化性和抑制 XD/XO 的转化而产生的过氧化阴离子。

2 姜黄素的抗肿瘤作用

姜黄素可作为抗突变剂和抗癌剂,美国国立肿瘤研究所已将其列为第 3 代癌化学预防药,姜黄素的抗肿瘤作用已经成为国内外学者的研究热点。

2.1 对细胞周期的影响:Singh 等^[11]报道姜黄素可抑制成纤维细胞生长因子和内皮细胞生长因子诱导的人脐静脉内皮细胞增殖,并呈剂量相关,可抑制 DNA 的合成,经流式细胞检测发现,46% 以上的细胞阻断于 S 期,姜黄素是通过抑制胸苷激酶活性来阻断 DNA 的合成。提示姜黄素有望作为一种新型的用于癌症治疗。已有研究表明^[12,13],姜黄素引起细胞分裂停滞 G₂ 和 G₂/S 期,从而抑制部分乳腺细胞的增殖。Holy^[14]研究发现 10~20 Lmol 姜黄素处理人乳腺癌 MCF-7 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,提示姜黄素阻断细胞于 G₂/M 期与细胞核异常装配有关。Squires 等^[15]报道姜黄素通过对 S/G₂/M 细胞周期的影响而抑制 HBL100 和 MDA-MB-468 人乳腺癌细胞的增殖(IC₅₀=1~5 Lmol/L)。上述研究表明,姜黄素对不同组织的癌细胞周期的调控基于不同的作用机制,这些机制的研究有待进一步深入。

2.2 对细胞凋亡的影响:细胞凋亡是多细胞生物体一种重要的自稳机制,姜黄素的抗肿瘤活性与其诱导细胞凋亡密切相关。Bush 等^[14]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。姜黄素诱导细胞凋亡与剂量和时间成正相关,实验表明,姜黄素诱导细胞凋亡是通过激活 caspases-3 和 8,但不是 caspase-9;姜黄素同时能不依赖于 FasL 而诱导 Fas 蛋白的聚集,并能够阻断 NF- κ B 细胞存活通道。由于 p53 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。Choudhuri 等^[17]研究发现姜黄素能诱导 p53 野生型 MCF-7 乳腺癌细胞的凋亡,凋亡伴随着 p53 表达水平的升高以及 Bax 蛋白表达水平升高引起的 DNA 结合活性增强。进一步实验应用 p53 基因缺陷型 MDAH041 细胞以及 p53 高表达和低表达 TR9-7 细胞(p53 表达水平由四环素严格控制),结果表明,姜黄素诱导的乳腺癌细胞凋亡依赖于 p53 基因相关途径,而 Bax 表达则是 p53 调控途径的下游因素。姜黄素这种特性有望在乳腺癌患者的治疗中得以应用。Bhaumik 等^[18]报道姜黄素通过激活 caspase 蛋白表达诱导 AK-5 肿瘤(一种鼠组织瘤)细胞的凋亡,姜黄素处理细胞后表现为细胞内 ROS 升高,线粒体膜电位消失,细胞色素 C 释放,说明姜黄素诱导的 AK-5 肿瘤细胞的凋亡是通过氧化还原信号传导和激活 caspase 蛋白表达。Han 等^[19]报道低浓度的姜黄素就可以抑制 BKS-细胞(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,其诱导细胞凋亡与剂量和作用时间呈正相关;而且可下调早期生长反应基因-1(egr-1)、管壁原癌基因(c-myc)、死亡拮抗蛋白(bcl-X₂)和 p53 基因的表达,TNF- κ B 结合活性几乎被姜黄素完全阻断,但低浓度姜黄素抑制的细胞增殖可被基鸟苷(CpG)寡聚核苷酸和抗跨膜蛋白(anti-CD40)阻断。结果提示,姜黄素是通过下调生长基因和存活基因的表达,从而抑制 BKS-2 细胞的增殖以及诱导其进行细胞凋亡。Pillai 等^[20]研

究姜黄素对人肺癌细胞A549和H1299的作用,其中H1299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,二者增殖的抑制率都与浓度成正相关,其中H1299还与作用时间有关;姜黄素还能诱导两种人肺癌细胞的凋亡,40 Lmol/L姜黄素作用12 h后观察到p53、bcl-2和bcl-X_L基因表达水平下降,80~160 Lmol/L可使Bak和caspase的表达水平降低,结果表明,姜黄素诱导的人肺癌细胞凋亡是p53非依赖性的。Duvoix等^[21]报道姜黄素通过抑制(谷胱甘肽转移酶)GST P1-1的mRNA表达来诱导K562白血病细胞的凋亡,GST P-1的表达与致癌作用以及癌细胞的化疗密切相关;姜黄素还能阻断肿瘤坏死因子TNF-A的表达,抑制佛波酯诱导的激活蛋白-1(AP-1)和NF- κ B结合形成的转录因子与GST P1-1基因的启动子相结合;通过基因的检测发现,姜黄素还能抑制TNF-A诱导的GST P1-1基因转录活性。因此认为,姜黄素是通过对GST P1-1基因转录水平的调控来诱导细胞凋亡的。线粒体在细胞凋亡中起关键作用。Morin等^[22]研究发现,姜黄素能使大鼠肝细胞线粒体膜通透性增加,线粒体肿胀,线粒体膜电位消失以及ATP合成受到抑制,这些结果都是因为线粒体通透性转换通道的开放。线粒体是姜黄素诱导肿瘤细胞凋亡的作用靶点。Busquets等^[23]对恶性Yoshida AH-130腹水肝细胞瘤处理过的大鼠整体给予姜黄素(20 mg/kg, 6 d),对肿瘤的抑制率达到31%;有趣的是在体外实验中,浓度为0.5 Lmol/L的姜黄素可抑制肿瘤细胞的生长,抑制率为24%,但在这个过程中并没有促进细胞凋亡。Sindhwan等^[24]报道姜黄素与UMUC人及MBT-2鼠膀胱癌细胞共孵育,发现在100 Lmol/L的浓度下,姜黄素可以完全抑制两种细胞的生长,电镜下可观察到凋亡细胞的存在;又将MBT-2细胞移植于膀胱损伤的C3H小鼠,然后观察姜黄素对膀胱癌细胞移植成功率的影响,实验结果显示,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%。因此认为,姜黄素对膀胱癌细胞的生长和移植有显著性的抑制作用。

姜黄素的抗肿瘤作用于1985年由印度学者Kuttan首次提出,到1995年Menon发现其对黑色素瘤B16-F10细胞肺转移具有抑制作用后,姜黄素的抗肿瘤作用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。

3 姜黄素的抗炎作用

Abe等^[25]将姜黄素作用于佛波酯(PMA)或脂多糖(LPS)刺激的单核细胞以及肺泡巨噬细胞,并检测其中的白介素IL-8、单核细胞炎症因子MIP-1A、单核细胞趋化因子MCP-1、白介素IL-1b以及肿瘤坏死因子TNF-A的水平。结果表明,姜黄素对IL-8、MIP-1A、MCP-1、IL-1b及TNF-A有抑制作用,并且与作用剂量和作用时间成正相关,姜黄素正是通过对这些细胞因子的抑制作用而达到抗炎效果的。Literat等^[26]报道阻断炎症前期细胞因子的表达可以降低慢性肺病在婴儿中的发病率,新生儿前期的肺炎细胞通过支气管

-肺泡灌洗以及LPS 10ng/mL刺激形成慢性肺病,成人外周血单核细胞相同条件处理作为对照,LPS处理后两种细胞都产生高水平的炎症前期细胞因子;分别加入浓度为0、0.5和20 Lmol/L的姜黄素,12 h后检测炎症前期细胞因子TNFA、IL-1B和IL-8的含量;20 Lmol/L的姜黄素能显著抑制前期肺炎细胞的IL-1B和IL-8的表达,但对TNFA的抑制能力很弱,对于成人外周血单核细胞,20 Lmol/L的姜黄素能显著抑制IL-8的表达。因此,姜黄素有望成为慢性肺病的一种有效治疗手段。Fuller等^[27]在研究肝脏移植过程中发现:在10例肝脏中,温和的细胞洗脱液可以上调细胞间黏附分子和内皮细胞白细胞黏附分子的表达,这些分子的表达能促进炎症的发生,但加入姜黄素后可以降低细胞间黏附分子的过量表达(10例中的8例),而对内皮细胞白细胞黏附分子的过量表达则完全抑制。Kobayashi等^[28]报道姜黄素可抑制遗传性哮喘病人的淋巴细胞的增殖,其抑制IL-2、IL-4以及巨噬细胞集落刺激因子GM-CSF表达的效果与作用浓度成正比。由此推断,姜黄素对免疫疾病的治疗有潜在价值。

4 姜黄素的抗病毒作用

与其他药理作用相比,姜黄素的抗病毒作用相对报道较少,1995年Mazumder等^[31]研究发现了姜黄素对人类免疫缺陷病毒HIV-1的抑制作用,是通过抑制HIV-1整合酶发挥其抗病毒作用的,这种作用可能是姜黄素分子内部的苯环堆积导致其与HIV-1整合酶作用核心相结合,从而抑制整合酶的活性。Ranjan等^[32]报道,环孢菌素是器官移植中常用的免疫抑制剂,但它能增强EB病毒引起的器官移植后淋巴细胞增长的紊乱,产生永生型B细胞,姜黄素能阻断环孢菌素A和过氧化氢产生永生型B细胞,并呈现剂量依赖性,20 Lmol/L浓度时能抑制永生型B细胞产生。同时,Hergenahn等^[33]报道姜黄素是通过抑制BZLF1基因的转录而达到抑制EB病毒的效果。

5 其他药理作用

姜黄素除上述药理作用外,尚有对肝脏保护作用的广泛报道,Nanji等^[34]研究发现姜黄素通过抑制NF- κ B基因的表达对酒精性肝疾病起到保护作用。Park等^[35]研究姜黄素对CCl₄造成的大鼠急性或亚急性肝损伤的保护作用时发现其能显著降低血清中丙氨酸转氨酶和天门冬氨酸转氨酶含量。Soni等研究报道了姜黄素对黄曲霉毒素诱导的肝损伤具有保护作用。此外,姜黄素保护肾脏及抗真菌等作用也有报道。

6 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,姜黄素具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗病毒等广泛的药理作用,但姜黄素的作用机制复杂,有待进一步深入研究。

由于姜黄素本身不溶于水,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、副作用小、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。

References:

- [1] Sugiyama Y, Kawakishi S, Qsawa T, et al. Involvement of the beta-diketone moiety in the antioxidative mechanism of tetrahydrocurcumin [J]. *Biochem Pharmacol*, 1996, 52: 519-525.
- [2] Priyadarsini K I, Maity D K, Naik G H, et al. Role of phenolic O-H and methylene hydrogen on the free radical reactions and antioxidant activity of curcumin [J]. *Free Rad Biol Med*, 2003, 35(5): 475-784.
- [3] Sreejayan, Rao M N. Curcuminoids as potent inhibitors of lipid peroxidation [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1994, 46(12): 1013-1016.
- [4] Akila G, Rajakrishnan V, Viswanathan P, et al. Effects of curcumin on lipid profile and lipid peroxidation status in experimental hepatic fibrosis [J]. *Hepatol Res*, 1998, 11(3): 147-157.
- [5] Reddy A C, Lokesh B R. Effect of curcumin and eugenol on iron-induced hepatic toxicity in rats [J]. *Toxicology*, 1996, 107(1): 39-45.
- [6] Leonid G N, Oded S, Hanne T H, et al. Study on curcumin and curcuminoids: XXVI. Antioxidant effects of curcumin on the red blood cell membrane [J]. *Pharmaceutics*, 1996, 132(1-2): 251-257.
- [7] Unnikrishnan M K, Rao M N. Inhibition of nitrite induced oxidation of hemoglobin by curcuminoids [J]. *Pharmazie*, 1995, 50(7): 490-492.
- [8] Brouet I, Ohshima H. Curcumin, an anti-tumor promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 1995, 206(2): 533-540.
- [9] Joe B, Lokesh B R. Role of capsaicin, curcumin and dietary n-3 fatty acids in lowering the generation of reactive oxygen species in rat peritoneal macrophages [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1994, 1224(2): 255-263.
- [10] Shin C A, Lin J K. Inhibition of 8-hydroxydeoxyguanosine formation by curcumin in mouse fibroblast cells [J]. *Carcinogenesis*, 1993, 14(4): 709-712.
- [11] Singh A K, Sidhu G S, Deepa T, et al. Curcumin inhibits the proliferation and cell cycle progression of human umbilical vein endothelial cell [J]. *Cancer Lett*, 1996, 107(1): 109-115.
- [12] Hong R L, Spohn W H, Hung M C. Curcumin inhibits tyrosine kinase activity of p185^{neu} and also depletes p185^{neu} [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(7): 1884-1891.
- [13] Chen H, Zhang Z S, Zhang Y L, et al. Curcumin inhibits cell proliferation by interfering with the cell cycle and inducing apoptosis in colon carcinoma cells [J]. *Anticancer Res*, 1991, 19(5A): 3675-3680.
- [14] Jon M, Holy J M. Curcumin disrupts mitotic spindle structure and induces micronucleation in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Mut Res*, 2002, 518(1): 71-84.
- [15] Squires M S, Hudson E A, Howells L, et al. Relevance of mitogen activated protein kinase (MAPK) and phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B (PI3K/PKB) pathways to induction of apoptosis by curcumin in breast cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 65(3): 361-376.
- [16] Bush J A, K-John J, Cheung J. Curcumin induces apoptosis in human melanoma cells through a fas receptor/caspase-8 pathway independent of p53 [J]. *Exper Cell Res*, 2001, 271(2): 305-314.
- [17] Choudhuri T, Pal S, Agwarwal M L, et al. Curcumin induces apoptosis in human breast cancer cells through p53-dependent Bax induction [J]. *FEBS Lett*, 2002, 512(1-3): 334-340.
- [18] Bhaumik S, Anjum R, Rangaraj N, et al. Curcumin mediated apoptosis in AK-5 tumor cells involves the production of reactive oxygen intermediates [J]. *FEBS Lett*, 1999, 456(2): 311-314.
- [19] Han S S, Chung S T, Robertson D A, et al. Curcumin causes the growth arrest and apoptosis of B cell lymphoma by downregulation of *egr-1*, *C-myc*, *Bcl-XL*, *NF- κ B*, and *p53* [J]. *Clin Immunol*, 1999, 93(2): 152-161.
- [20] Radhakrishna P G, Srivastava A S, Hassanain T I, et al. Induction of apoptosis in human lung cancer cells by curcumin [J]. *Cancer Lett*, 2004, 208(2): 163-170.
- [21] Dauvix A, Morceau F, Delhalle S, et al. Induction of apoptosis by curcumin: mediation by glutathione S-transferase P1-1 inhibition [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 66(8): 1475-1483.
- [22] Morin D, Barthelemy S, Zini R, et al. Curcumin induces the mitochondrial permeability transition pore mediated by membrane protein thiol oxidation [J]. *FEBS Lett*, 2001, 495(1-2): 131-136.
- [23] Busquets S, Carbo N, Almendro V, et al. Curcumin, a natural product present in turmeric, decreases tumor growth but does not behave as an anticachectic compound in a rat model [J]. *Cancer Lett*, 2001, 167(1): 33-38.
- [24] Sindhvani P, Hampton J A, Baig M M, et al. Curcumin prevents intravesical tumor implantation of the MBT-2 tumor cell line in C3H mice [J]. *J Urol*, 2001, 166(4): 1498-1501.
- [25] Abe Y, Hashimoto S, Horie T. Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages [J]. *Pharmacol Res*, 1999, 39(1): 41-47.
- [26] Literat A, Su F, Norwicki M, et al. Regulation of pro-inflammatory cytokine expression by curcumin in hyaline membrane disease (HMD) [J]. *Life Sci*, 2001, 70(3): 253-267.
- [27] Fuller B, Dijk S, Butler P, et al. Pro-inflammatory agents accumulate during donor liver cold preservation: a study on increased adhesion molecule expression and abrogation by curcumin in cultured endothelial cells [J]. *Cryobiology*, 2003, 46(3): 284-288.
- [28] Kobayashi T, Hashimoto S, Horie T. Curcumin inhibition of dermatophagoides farinae-induced interleukin-5 (IL-5) and granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) production by lymphocytes from bronchial asthmatics [J]. *Biochem Pharmacol*, 1997, 54(7): 819-824.
- [29] Bonte F, Noel-Hudson M S, Wepierre J, et al. Protective effect of curcuminoids on epidermal skin cells under free oxygen radical stress [J]. *Planta Med*, 1997, 63(3): 265-266.
- [30] Panchatcharam M, Miriyala S, Srinivasan A, et al. Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats [J]. *Inter J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(10): 1977-1990.
- [31] Mazumder A, Raghavan K, Weinstein J, et al. Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin [J]. *Biochem Pharmacol*, 1995, 49(8): 1165-1170.
- [32] Ranjan D, Siquijar A, Johnston T D, et al. The effect of curcumin on human B-cell immortalization by Epstein-Barr virus [J]. *Am Surg*, 1998, 64(1): 47-51.
- [33] Hergenahn M, Soto U, Weninger A, et al. The chemopreventive compound curcumin is an efficient inhibitor of Epstein-Barr virus BZLF1 transcription in Raji DR-LUC cells [J]. *Mol Carcinog*, 2002, 33(3): 137-145.
- [34] Nanji A A, Jokelainen K, Tipoe G L, et al. Curcumin prevents alcohol-induced liver disease in rats by inhibiting the expression of NF- κ B-dependent genes [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 284(2): G321-327.
- [35] Park E J, Jeon C H, Ko G, et al. Protective effect of curcumin in rat liver injury induced by carbon tetrachloride [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52(4): 437-440.