

· 综 述 ·

姜黄素药代动力学及其抗乳腺癌作用的研究进展

李皓玥, 王晨林, 王玉欣, 齐学洁 (天津中医药大学中药学院, 天津 301617)

摘要: 姜黄素是中药姜黄、郁金、莪术等姜黄属植物的生物活性成分, 具有抗癌、抗氧化、抗病毒等多种药理活性。该文基于姜黄素具有多靶点抗乳腺癌活性, 体内安全性高等特点, 系统综述了姜黄素的药代动力学、抗乳腺癌作用及其分子机制, 为研究开发新型给药系统, 提高姜黄素的生物利用度和抗乳腺癌作用提供理论依据。

关键词: 姜黄素; 药代动力学; 分子机制; 乳腺癌

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)05-0744-07

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.05.022

Research Advances on Pharmacokinetics and Anti-breast Cancer Effect of Curcumin

LI Haoyue, WANG Chenlin, WANG Yuxin, QI Xuejie (Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

Abstract: Curcumin is the bioactive constituent of Curcuma such as Turmeric, Curcuma radix, Zedoary. Curcumin has anti-cancer, anti-oxidant, anti-viral and other pharmacological activities. In this paper, based on the multi-target anti-breast cancer activity of curcumin and its high safety *in vivo*, the pharmacokinetics, anti-breast cancer effect and the molecular mechanism of curcumin were reviewed, which provided theoretical basis for developing a new drug delivery system, improving the bioavailability and anti-breast cancer effect of curcumin.

Keywords: Curcumin; pharmacokinetics; molecular mechanism; breast cancer

姜黄素(Curcumin, 见图 1)是从姜科和天南星科植物中提取的一种二酮多酚类化合物, 是姜黄属中药姜黄、郁金、莪术的主要活性成分。姜黄素具有抗肿瘤^[1-4]、抗炎^[5-6]、抗氧化^[7]、抗病毒^[8]、抗动脉粥样硬化^[9]、降血脂^[10]、抑制血小板聚集^[11]等广泛的药理作用。自 1985 年, Kuttan^[12]首次报道姜黄素的抗癌活性以来, 姜黄素通过干扰多种细胞信号传导途径^[13], 抑制肿瘤细胞的增殖、转移与侵袭, 促进肿瘤细胞凋亡^[14], 抑制肿瘤细胞内酶的活性, 抑制血管生成^[15], 在乳腺癌^[16]、肝癌^[17]、胃癌^[18]、肺癌^[19]、结直肠癌^[20]等疾病的治疗中发挥重要作用。本文系统综述姜黄素的药代动力学、抗乳腺癌作用及其分子机制,

以为研究开发新型给药系统, 提高姜黄素的生物利用度和抗乳腺癌作用提供理论依据。

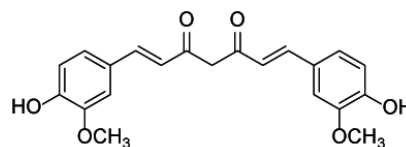


图 1 姜黄素的化学结构式

Figure 1 Structural formula of curcumin

1 姜黄素的药代动力学

众多研究^[21-34]描述了姜黄素在体内的吸收、分布、代谢和排泄等过程, 并给出了相似的结论: 姜

收稿日期: 2021-01-13

作者简介: 李皓玥, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药药剂学。Email: 1365015799@qq.com。通信作者: 齐学洁, 博士, 副教授, 研究方向: 中药新型靶向给药系统研究。Email: qixuejie@tjutcm.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81503461)。

黄素吸收率低和体内代谢速率快是导致其口服生物利用度低的 2 个主要因素。

1.1 姜黄素的吸收 Wahktrom 等^[21]给 SD 大鼠口服 $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的姜黄素, 在粪便中检测出约 75% 的姜黄素, 在尿液中仅检测出微量姜黄素。Ravindranath 等^[22]给 Wistar 大鼠口服 ^3H 放射标记的姜黄素 400、80、10 mg, 在粪便中检测到大量的放射性物质, 而在血浆和尿液中只检测到了微量的放射性物质。大鼠口服高剂量的姜黄素 ($340\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 在血和尿液中仅发现低水平的姜黄素(分别为 16.1 、 $2.0\text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[23]。大鼠口服 400 mg 姜黄素后 15 min 至 24 h 内, 在肝脏和肾脏中检测到的姜黄素含量都很低^[24]。Cheng 等^[25]给患者口服 3.6 g 姜黄素, 1 h 后血浆中的姜黄素浓度仅为 $11.1\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。这些实验结果均证实姜黄素的口服吸收率极低。

研究表明, 相比于口服给药, 注射给药可明显提高血浆中姜黄素的浓度。小鼠腹腔注射姜黄素 ($0.1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 后的 15 min, 血浆中出现高水平的姜黄素 ($2.25\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 并且在给药后 1 h 肠、脾、肝和肾脏中的姜黄素浓度分别为 177.04、26.06、26.90 和 $7.51\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ^[26]。雄性 SD 大鼠静脉注射姜黄素后, 在肝、心、脾、肺、肾、脑中均检测出一定量的姜黄素^[27]。因此, 可通过改变姜黄素的给药方式提高其生物利用度。

1.2 姜黄素的代谢 姜黄素在体内代谢速率很快。小鼠口服 $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 姜黄素 1 h 后, 血浆内姜黄素浓度迅速下降, 6 h 内降至检测限 ($5\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) 以下; 小鼠静脉注射姜黄素 ($0.1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), 其浓度在 1 h 内亦迅速下降^[26]。大鼠静脉注射姜黄素后, 姜黄素被主动转运至胆汁, 血浆中姜黄素的浓度在 60 min 后接近于零; 姜黄素加入到离体肝脏的灌流液中, 离体肝细胞或肝微粒体悬浮液中的姜黄素有 60%~90% 在 30 min 内被代谢。因此, 姜黄素主要在肝脏中代谢, 在胆汁中快速清除^[21]。大鼠单次静脉注射和口服姜黄素, 血浆内姜黄素浓度迅速下降, 并且姜黄素在自由活动大鼠体内的口服生物利用度约为 1%^[28]。小鼠尾静脉注射 ^{18}F 标记的姜黄素, 在 2、30、60 min 分批处死小鼠, 发现姜黄素在小鼠血液、心脏、肺、肝、脾、肾、肌肉、大脑和骨骼中代谢快速^[29-30]。

研究^[31-33]发现, 姜黄素口服后首先从肠道吸收代谢, 然后进入全身血液循环, 最后被带到肝脏广泛代谢。因此, 姜黄素主要在肠道和肝脏中代谢, 且姜黄素在通过肠道吸收的过程中发生了复杂的转

化。而且, 姜黄素的代谢产物与给药方式有关, 当口服给药时, 姜黄素被代谢成葡萄糖醛酸盐和葡萄糖醛酸盐/硫酸盐的结合物; 当静脉或腹腔注射给药时, 姜黄素被代谢成四氢姜黄素(THC)、六氢姜黄素(HHC)和八氢姜黄素(OHC)^[1,31,34]。也有研究人员认为姜黄素-葡萄糖醛酸、二氢姜黄素-葡萄糖醛酸、THC 和 THC-葡萄糖醛酸是姜黄素在体内的主要代谢产物^[26]。因此, 姜黄素在体内的代谢可能包括两个阶段: 还原、脱羟基和葡萄糖醛酸化、硫酸化^[31]。

2 姜黄素的安全性

姜黄素常用作天然食品添加剂, 如色素、调味剂、香料以及防腐剂等, 具有毒副作用小、不良反应少、安全性高等特点^[34]。姜黄素的安全性已在多项动物试验和人体研究中得到证实^[35-36]。早在 1978 年研究人员就发现, 姜黄素口服剂量高达 $5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时, 未发现明显的毒性作用, 并且对大鼠进行 3 代以上的长期研究, 结果没有发现任何致畸或致癌作用, 也没有损害生殖能力^[21]。给小鼠腹腔注射姜黄素 ($2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), 没有任何小鼠死亡^[37]。另有研究^[38-39]显示, 动物口服姜黄素没有显示出急性毒性、亚慢性毒性、妊娠生殖毒性、细胞毒性、致突变性、染色体畸变以及遗传毒性, 且姜黄素低于口服剂量的静脉给药是安全的。在临床研究中, 单次口服姜黄素剂量高达 12 g 的志愿者未发现明显的不良反应^[40]; 以每天 6 g 的剂量, 持续口服姜黄素 4~7 周没有显示毒性作用^[39]。美国食品药品监督管理局将姜黄素列为公认安全的物质, 作为食品领域的黄色着色剂和调味剂^[41]。

3 姜黄素的抗乳腺癌作用

乳腺癌是女性最常见的癌症, 也是世界上第 2 大发病率的癌症^[42]。姜黄素可以有效地降低乳腺癌的发生和发展, 促进乳腺癌细胞的自我凋亡, 改变乳腺癌细胞的细胞周期, 并抑制乳腺癌细胞增殖、侵袭和转移。乳腺癌细胞表面存在雌激素受体(Estrogen receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体 2(Human Epidermal growth factor receptor-2, HER-2)3 种受体。乳腺癌的受体表达不同, 对治疗的反应性以及预后均不同^[43]。临床最常见的乳腺癌分型是 Lumina 型(ER/PR 阳性)、HER-2 过表达型(HER-2 阳性)和 3 阴性型(ER、PR、HER-2 均阴性)^[44]。Lumina 型乳腺癌以内分泌治疗为主, 具有较好的预后。HER-2 过表达型

乳腺癌易发生转移,通常采用曲妥珠单抗抗体辅助靶向治疗,预后较差。3 阴性乳腺癌易复发或转移,通常以化疗为主,预后也较差。姜黄素对于 3 种不同分型的乳腺癌细胞均有一定的治疗效果。

3.1 姜黄素对 Lumina 型乳腺癌细胞的影响 人乳腺癌细胞 MCF-7 是 ER、PR 阳性的细胞株。姜黄素可以抑制 MCF-7 细胞的生长。Li 等^[45]证实姜黄素可以调控 miR-19/PTEN/AKT/p53 轴来抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖。孙永等^[46]研究发现,用姜黄素处理 MCF-7 细胞后 G0/G1 期及 S 期细胞比例减少,而 G2/M 期细胞比例显著增加,使细胞无法继续增殖,且其增殖抑制效应呈剂量、时间依赖性。Liu 等^[47]研究显示,姜黄素可能通过调节核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,抑制 MCF-7 细胞增殖,促进细胞凋亡。

3.2 姜黄素对三阴性乳腺癌细胞的影响 人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 是 ER、PR、HER-2 均为阴性的细胞株。姜黄素可以抑制 MDA-MB-231 细胞的生长。Kang 等^[48]证实姜黄素抑制紫杉醇诱导的 NF- κ B 活化,增强紫杉醇对 MDA-MB-231 细胞的生长抑制作用。Chiu 等^[49]研究表明,姜黄素能抑制 MDA-MB-231 细胞增殖,使 MDA-MB-231 细胞周期阻滞在 G2/M 期,且其增殖抑制效应呈剂量依赖性,可能通过上调 p21 蛋白的表达、上调 Bax/Bcl-2 蛋白的比值,进而诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡。Huang 等^[50]研究发现,姜黄素可以通过调节 NF- κ B-Snail 信号通路活性来抑制脂多糖(LPS)诱导的上皮细胞-间充质转化(EMT),从而使 MDA-MB-231 细胞运动和侵袭能力降低。Kim 等^[51]研究显示,姜黄素通过调节 PI3K/AKT 信号通路来抑制整合蛋白(α 6 β 4)依赖的乳腺癌 MDA-MB-231 的运动和侵袭。Chakraborty 等^[52]发现姜黄素可以抑制 MDA-MB-231 细胞骨桥蛋白对转录激活因子的激活作用,使血管内皮生长因子(VEGF)的表达降低,从而抑制肿瘤血管的形成。Fan 等^[53]研究显示,姜黄素可通过抑制细胞内脂肪酸合酶(FAS)活性,下调 FAS 表达和 mRNA 水平,诱导 MDA-MB-231 凋亡。

3.3 姜黄素对 HER-2 过表达型乳腺癌细胞的影响 人乳腺癌细胞 SKBR-3 是 HER-2 为阳性的细胞株。姜黄素可以抑制 SKBR-3 细胞的生长。应佳可^[54]研究发现,姜黄素能够呈时间和浓度依赖性地抑制 SKBR-3 细胞增殖,并且能够降低 SKBR-3 细胞端粒酶活性、提高 Caspase-3 蛋白酶表达水平,从而诱导细胞凋亡。Lai 等^[55]发现姜黄素可以抑制 SKBR-3 细

胞的生长,降低 HER-2 癌蛋白、蛋白激酶 B(Akt/PKB)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)磷酸化和 NF- κ B 的表达。

4 姜黄素抗乳腺癌作用的分子机制

姜黄素可通过调节各种信号分子以发挥抗乳腺癌作用,包括炎性细胞因子、转录因子、酶、蛋白激酶、受体以及生长因子等分子靶点。姜黄素还可以通过干扰多种细胞信号传导途径显示抗乳腺癌作用,这些途径包括细胞周期(cyclin D1 和 cyclin E)、凋亡(激活 caspases 和下调抗凋亡基因产物)、增殖(HER-2、EGFR、AP-1)、生存(PI3K/AKT 途径)、侵袭(MMPs)、血管生成(VEGF)、转移(CXCL)和炎症(NF- κ B、TNF、IL-6、IL-1、COX-2 和 5-LOX)等^[56]。

4.1 通过调节转录因子的活性抗乳腺癌 转录因子是在特定的启动子区域或位点结合 DNA,并像基因开关一样调节各种基因表达的蛋白质^[38]。转录因子是乳腺癌治疗干预的重要靶点,包括 NF- κ B、激活蛋白-1(AP-1)、 β -连环蛋白(β -catenin)、缺氧诱导因子-1(HIF-1)、缺氧诱导因子-2(HIF-2)、信号传导及转录激活蛋白(STAT)、Notch-1 信号通路(Notch-1)、过氧化物酶体增殖剂激活受体- γ (PPAR- γ)等,这些转录因子与乳腺癌细胞增殖、侵袭、转移、血管生成等活动有关。Kim 等^[57]研究表明,姜黄素可通过抑制 NF- κ B 和 AP-1 的激活,来抑制基质金属蛋白酶(MMPs)在 MCF-7 细胞中的表达和细胞侵袭。乳腺癌与 Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活有关,姜黄素可通过调节 β -catenin 通路来抑制乳腺癌细胞增殖和诱导凋亡^[58]。Mareike 等^[59]研究表明,姜黄素通过降低 HIF-1 α 和 HIF-2 α 蛋白水平,对 MCF-7 乳腺癌细胞有抑制作用。STAT5 激活的肿瘤细胞毒性被肿瘤的外显体强烈抑制,而 Zhang 等^[60]研究证明姜黄素能够逆转乳腺癌的这一过程。龙丽等^[61]研究显示姜黄素可以剂量依赖性下调 MDA-MB-231 细胞 Notch-1 及 NF- κ B 的表达,通过降低 Notch-1 活性,进而阻断 NF- κ B 表达,抑制 MDA-MB-231 细胞增殖。Altenburg 等^[62]研究发现,姜黄素能增加 PPAR- γ 的蛋白,增加 p53 的磷酸化,从而抑制乳腺癌细胞的增殖作用。

4.2 通过调节与癌症有关酶的活性抗乳腺癌 MMPs、组织金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)、环氧合酶(COX)、5-脂氧合酶(5-LOX)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等与

乳腺癌密切相关。Lee 等^[63]研究表明,姜黄素在转录水平和转录后水平抑制十四烷酰佛波醋酸酯(TPA)诱导的 COX-2 表达,降低 COX-2 的主要产物前列腺素 E₂ 的合成;姜黄素通过抑制 MMP 的表达来减弱 TPA 刺激的 MCF10A 细胞的侵袭性和运动性。Hassan 等^[64]发现姜黄素通过抑制 MMP-2 和 MMP-9 的表达,增加 TIMP-1 和 TIMP-4 基因在乳腺癌细胞中的表达,从而抑制乳腺癌细胞的转移。Sun 等^[65]发现高剂量姜黄素能诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡,DNA 修复酶(PARP)被剪切,Caspase-3 激活。

4.3 通过调节生长因子的活性抗乳腺癌 生长因子在乳腺癌细胞的增殖、血管生成等活动中起着至关重要的作用。抑制这些生长因子如胰岛素样生长因子(IGF)、VEGF、转化生长因子- β (TGF- β)、成纤维细胞生长因子(FGF)、表皮细胞生长因子(EGF)、神经生长因子(NGF)等可以抑制肿瘤生长。Xia 等^[66]研究表明,姜黄素抑制 MCF-7 细胞生长和诱导凋亡可能是通过下调 IGF-1 实现的。Carroll 等^[67]发现姜黄素可以减弱醋酸甲羟孕酮(MPA)诱导的乳腺中 VEGF 水平的升高来降低乳腺癌细胞的增殖。姜黄素可以通过抑制 ER 下游基因 pS2 和 TGF- β 的表达来拮抗 MCF-7 乳腺癌细胞增殖^[15]。Shao 等^[68]研究表明,姜黄素抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中的 VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)的转录水平,从而抑制乳腺癌细胞增殖。

4.4 通过调节炎症细胞因子的活性抗乳腺癌 炎症细胞因子是由免疫细胞(如单核细胞、巨噬细胞)和某些非免疫细胞(如血管内皮细胞、成纤维细胞)产生和分泌^[69]。炎症细胞因子可以介导肿瘤的发生,与乳腺癌有关的炎症细胞因子包括白细胞介素(IL)、趋化因子(CXCL)、肿瘤坏死因子(TNF)等。姜黄素可通过调节各种炎症细胞因子来抑制乳腺癌。姜黄素可以通过抑制 IL-1、2、6、8、12 等各种炎症细胞因子的表达来降低乳腺癌细胞的活性^[43]。Bachmeier 等^[70]研究发现,姜黄素可以通过调节 NF- κ B 信号通路来下调 CXCL-1 和 CXCL-2 的表达,从而抑制癌细胞转移。

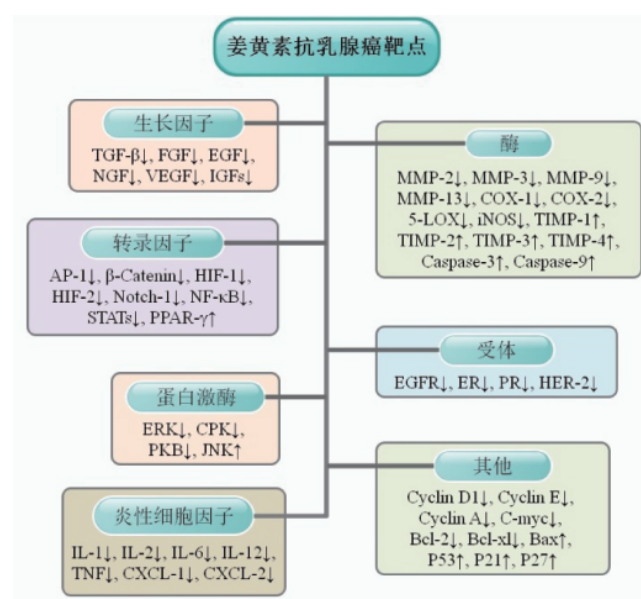
4.5 通过调节受体的活性抗乳腺癌 姜黄素可以通过调节 HER 家族、ER、PR 等的活性来抑制乳腺癌的生长。近 30%乳腺癌细胞的 HER-2/neu 原癌基因会过度表达,HER-2 和 EGFR(HER-1)都能刺激乳腺癌细胞的增殖,这两种受体的过度表达与人类乳腺癌的发展和预后不良有关^[71]。研究表明,姜黄素可以下调 EGFR 和 HER-2/neu 的活性,并消耗细胞中的

HER-2/neu 蛋白^[72]。

4.6 通过调节蛋白激酶的活性抗乳腺癌 蛋白激酶与肿瘤的发生密切相关,与乳腺癌有关的蛋白激酶包括细胞外调节蛋白激酶(ERK)、应激活化蛋白激酶(JNK/c-Jun 氨基末端激酶)、PKB、肌酸磷酸激酶(CPK)等。Sun 等^[65]研究表明,姜黄素通过调控 ERK 途径来影响细胞周期,抑制 MDA-MB-231/HER-2 细胞 G1 期,并且这种抑制作用是双向的。Hua 等^[73]研究发现,姜黄素通过刺激 MAPK 通路的 3 个主要成员 JNK、ERK 和 p38 激酶,诱导 EZH2 癌基因的下调,从而抑制乳腺癌的增殖。Guan 等^[74]研究显示,姜黄素通过降低 PKB 的表达,激活自噬来抑制 MDA-MB-231 乳腺癌细胞的增殖和迁移。

4.7 通过调节其他靶点的活性抗乳腺癌 Zhou 等^[75]证实姜黄素与丝裂霉素联合治疗乳腺癌,是通过调节细胞周期蛋白(Cyclin)D1、Cyclin E、Cyclin A、周期蛋白依赖性激酶(CDK)2、CDK4、p21 基因、p27 基因的水平来增强 G1 期阻滞,抑制肿瘤生长。Choudhuri 等^[76]研究发现,姜黄素通过调控 p53 癌基因和 bax 凋亡蛋白的表达诱导乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡。

综上,姜黄素治疗乳腺癌的作用机制可总结如图 2 所示。



注: ↑: 上调分子靶点; ↓: 下调分子靶点

图 2 姜黄素抗乳腺癌的分子靶点

Figure 2 Molecular targets of curcumin in anti-breast cancer

5 讨论

姜黄素的毒副作用小、安全性高,可以逆转肿瘤多药耐药,能够针对不同分型的乳腺癌,通过影响

炎性细胞因子、转录因子、酶、蛋白激酶、受体以及生长因子等的表达水平或活性而发挥多靶点的抗乳腺癌作用,具有广泛的应用和开发前景。姜黄素水溶性差、肝脏首过效应强、吸收率低、代谢速度快,口服生物利用度低等因素成为其临床应用的一大挑战。如何提高姜黄素在体内的生物利用度成为现在亟待解决的问题。

随着纳米技术的发展和运用,脂质体、微乳、亲水性前药、固体纳米粒、聚合物胶束、纳米凝胶等制剂可改善姜黄素的水溶性及提高其生物利用度。此外,可以利用药对配伍来提高姜黄素的溶解度,如甘草酸能在醇溶液中形成胶束结构包裹姜黄素^[77];胡椒碱可提高细胞中姜黄素的吸收,减少代谢降解并提高姜黄素生物利用度^[78];中药配伍形成药物共晶(姜黄素-阿魏酸共晶^[79]、姜黄素-青蒿素共晶^[80]、姜黄素-参酮ⅡA共晶^[81])可提高姜黄素的生物利用度。

参考文献:

- [1] SHEHZAD A, LEE J, LEE Y S. Curcumin in various cancers[J]. *Biofactors*, 2013, 39(1): 56-68.
- [2] ANTO R J, GEORGE J, RAJASEKHARAN K N, et al. Antimutagenic and anticarcinogenic activity of natural and synthetic curcuminoids[J]. *Mutat Res*, 1996, 370: 127-131.
- [3] 郭婷婷, 胡晨霞, 黄炜平, 等. 姜黄素抗肿瘤复发和转移作用研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(2): 253-256.
- [4] 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.
- [5] JIN T R. Mechanisms underlying the metabolic beneficial effect of curcumin intervention: Beyond anti-inflammation and anti-oxidative stress[J]. *Obesity Med*, 2019, 13: 1-5.
- [6] LIU K, SHEN L, WANG J, et al. The preventative role of curcumin on the lung inflammatory response induced by cardiopulmonary bypass in rats[J]. *J Surg Res*, 2012, 174: 73-82.
- [7] JAYAPRAKASHA G K, JAGANMOHAN R L, SAKARIAH K K. Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin[J]. *Food Chem*, 2006, 98: 720-724.
- [8] 范世珍, 王文杰, 于波海. 姜黄素抗病毒作用研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(24): 2734-2736.
- [9] 刘承, 钟毅, 冯健, 等. 姜黄素抗动脉粥样硬化及其危险因素的作用与机制回顾[J]. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(2): 257-262.
- [10] MANZONI A G, PASSOS D F, LEITEMPERGER J W, et al. Hyperlipidemia-induced lipotoxicity and immune activation in rats are prevented by curcumin and rutin[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106217.
- [11] 张姐, 金城, 骆骄阳, 等. 姜黄素类化合物体外抗凝血与抗血栓作用研究[J]. *中草药*, 2011, 42(10): 2070-2073.
- [12] KUTTAN R, SUDHEERAN P C, JOSPH C D. Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy[J]. *Tumori*, 1987, 73(1): 29-31.
- [13] AGRAWAL D K, MISHRA P K. Curcumin and its analogues: potential anticancer agents[J]. *Med Res Rev*, 2010, 30(5): 818-860.
- [14] ZHANG Q, QIAO H W, WU D D, et al. Curcumin potentiates the galbanic acid-induced anti-tumor effect in non-small cell lung cancer cells through inhibiting Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 239: 117044.
- [15] AKHTAR M S, SWAMY M K. Anticancer plants: properties and application[M]. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2018: 349.
- [16] SINHA D, BISWAS J, SUNG B, et al. Chemopreventive and chemotherapeutic potential of curcumin in breast cancer[J]. *Curr Drug Targets*, 2012, 13(14): 1799-1819.
- [17] DARVESH A S, AGGARWAL B B, BISHAYEE A. Curcumin and liver cancer: a review[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13(1): 218-228.
- [18] CAI X Z, WANG J, LI X D, et al. Curcumin suppresses proliferation and invasion in human gastric cancer cells by downregulation of PAK1 activity and cyclin D1 expression[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(14): 1360-1368.
- [19] WANG A, WANG J, ZHANG S, et al. Curcumin inhibits the development of nonsmall cell lung cancer by inhibiting autophagy and apoptosis[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14: 5075-5080.
- [20] HE Z Y, SHI C B, WEN H, et al. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin[J]. *Cancer Invest*, 2011, 29(3): 208-213.
- [21] WAHLSTROM B, BLENNOW G. A study on the fate of curcumin in the rat[J]. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1978, 43(2): 86-92.
- [22] RAVINDRANATH V, CHANDRASEKHARA N. Metabolism of curcumin—studies with [³H] curcumin[J]. *Toxicology*, 1982, 22(4): 337-344.
- [23] MARCAYLO T H, STEWARD W P, GESCHER A J. Rapid analysis of curcumin and curcumin metabolites in rat biomatrices using a novel ultraperformance liquid chromatography (UPLC) method[J]. *Agric Food Chem*, 2009, 57(3): 797-803.
- [24] RAVINDRANATH V, CHANDRASEKHARA N. Absorption and tissue distribution of curcumin in rats[J]. *Toxicology*, 1980, 16(3): 259-265.
- [25] CHENG A L, HSU C H, LIN J K, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions[J]. *Anticancer Res*, 2001, 21(4): 2895-2900.
- [26] PAN M H, HUANG T M, LIN J K. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice[J]. *Drug Metab Dispos*, 1998, 27(4): 486-495.
- [27] TSAI Y M, CHIEN C F, LIN L C, et al. Curcumin and its nano-formulation: the kinetics of tissue distribution and blood-brain barrier penetration[J]. *Int J Pharm*, 2011, 416(1): 331-338.
- [28] YANG K Y, LIN L C, TSENG T Y, et al. Oral bioavailability of

- curcumin in rat and the herbal analysis is from curcuma longa by LC-MS/MS[J]. J Chromatogr, 2007, 853(1): 183-189.
- [29] RYU E K, CHOE Y S, LEE K H, et al. Curcumin and dehydrozingerone derivatives: synthesis, radiolabeling, and evaluation for beta-amyloid plaque imaging[J]. J Med Chem, 2006, 49(20): 6111-6119.
- [30] GOEL A, KUNNUMAKKARA A B, AGGARWAL B B. Curcumin as "curecumin": from kitchen to clinic[J]. Biochem Pharmacol, 2008, 75(4): 787-809.
- [31] ASAI A, MIYAZAWA T. Occurrence of orally administered curcuminoid as glucuronide and glucuronide/sulfate conjugates in rat plasma[J]. Life Sci, 2000, 67(23): 2785-2793.
- [32] WANG K, QIU F. Curcuminoid metabolism and its contribution to the pharmacological effects[J]. Curr Drug Metab, 2013, 14: 791-806.
- [33] RAVINDRANATH V, CHANDRASEKHARA N. In vitro studies on the intestinal absorption of curcumin in rats[J]. Toxicology, 1981, 20: 251-257.
- [34] AGGARWAL B B, SURH Y J, SHISHODIA S. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease[M]. NY: Springer Science B M, 2007: 1.
- [35] SIVIERO A, GALLO E, MAGGINI V, et al. Curcumin, a golden spice with a low bioavailability[J]. J Herb Med, 2015, 5(2): 57-70.
- [36] LAO C D, DEMIERRE M F, SONDAK V K. Targeting events in melanoma carcinogenesis for the prevention of melanoma[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2006, 6(11): 1559-1568.
- [37] SRIMAL R C, DHAWAN B N. Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent[J]. J Pharm Pharmacol, 1973, 25(6), 447-452.
- [38] 李然, 刘晓红, 孔天, 等. 姜黄素的安全性毒理学评价[J]. 卫生研究, 2011, 40(6): 747-749.
- [39] SOLEIMANI V, SAHEBKAR A, HOSSEINZADEH H. Turmeric (Curcuma longa) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: review[J]. Phytother Res, 2018, 32(6): 1-11.
- [40] LAO C D, RUFFIN M T, NORMOLLE D, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation[J]. BMC Complement Altern Med, 2006, 6: 10-13.
- [41] ALQAHTANI M S, ALQAHTANI A, THABIT A, et al. Novel lignin nanoparticles for oral drug delivery[J]. J Mater Chem B, 2019, 7: 4461-4473.
- [42] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA cancer J Clin, 2018, 68: 394-424.
- [43] 陈健, 张华, 张颂文, 等. 姜黄素治疗乳腺癌的研究进展[J]. 中华乳腺病杂志, 2013, 7(2): 117-122.
- [44] 李惠平. 不同分子类型乳腺癌的治疗策略和治疗后管理[J]. 癌症进展, 2016, 14(12): 1166.
- [45] LI X, XIN W, XIE C, et al. Curcumin modulates miR-19/PTEN/AKT/p53 axis to suppress bisphenol a-induced MCF-7 breast cancer cell proliferation[J]. Phytother Res, 2015, 28(10): 1553-1560.
- [46] 孙永, 方泰惠, 周静, 等. 姜黄素对乳腺癌MCF-7、MDAMB-231细胞增殖、侵袭的影响及其机制探讨[J]. 山东医药, 2011, 51(14): 66-67.
- [47] LIU J L, PAN Y Y, CHEN O, et al. Curcumin inhibits MCF-7 cells by modulating the NF- κ B signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2017, 14(5): 5581-5584.
- [48] KANG H J, LEE S H, PRICE J E, et al. Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor- κ B in breast cancer cells and potentiates the growth inhibitory effect of paclitaxel in a breast cancer nude mice model[J]. Breast J, 2009, 15(3): 223-229.
- [49] CHIU T L, SU C C. Curcumin inhibits proliferation and migration by increasing the Bax to Bcl-2 ratio and decreasing NF- κ Bp65 expression in breast cancer MDA-MB-231 cells[J]. Int J Mol Med, 2009, 23(4): 469-475.
- [50] HUANG T, CHEN Z J, FANG L P. Curcumin inhibits LPS-induced EMT through downregulation of NF- κ B-snail signaling in breast cancer cells[J]. Oncol Rep, 2013, 29(1): 117-124.
- [51] KIM H I, HUANG H, CHEEPALA S, et al. Curcumin inhibition of integrin(alpha6beta4)-dependent breast cancer cell motility and invasion[J]. Cancer Prev Res, 2008, 1(5): 385-391.
- [52] CHAKRABORTY G, JAIN S, KUNDU G C. Osteopontin promotes vascular endothelial growth factor-dependent breast tumor growth and angiogenesis via autocrine and paracrine mechanisms[J]. Cancer Res, 2008, 68(1): 152-161.
- [53] FAN H, LIANG Y, JIANG B, et al. Curcumin inhibits intracellular fatty acid synthase and induces apoptosis in human breast cancer MDA-MB-231 cells[J]. Oncol Rep, 2016, 35(5): 2651-2656.
- [54] 应佳可, 叶宇, 方迪龙. 姜黄素对人乳腺癌SKBR3细胞株的抑制作用及机制研究[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(10): 15-17.
- [55] LAI H W, CHIEN S Y, KUO S J, et al. The potential utility of curcumin in the treatment of HER-2-overexpressed breast cancer: an in vitro and in vivo comparison study with herceptin[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 486-568.
- [56] 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): 133-64.
- [57] KIM J M, NOH E M, KWON K B, et al. Curcumin suppresses the TPA-induced invasion through inhibition of PKC α -dependent MMP-expression in MCF-7 human breast cancer cells[J]. Phytomedicine, 2012, 19(12): 1085-1092.
- [58] NAGARAJU G P, ALIYA S, ZAFAR S F, et al. The impact of curcumin on breast cancer[J]. Integr Biol, 2012, 4(9): 996-1007.
- [59] STRÖFER M, JELKMANN W, DEPPING R. Curcumin decreases survival of Hep3B liver and MCF-7 breast cancer cells: the role of HIF[J]. Strahlenther Onkol, 2011, 187(7): 393-400.
- [60] ZHANG H G, KIM H, LIU C R, et al. Curcumin reverses breast tumor exosomes mediated immune suppression of NK cell tumor

- cytotoxicity[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773 (7): 1116-1123.
- [61] 龙丽, 曹友德. 姜黄素对乳腺癌MDA-MB-231细胞NOTCH1和NF- κ B表达的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2010, 37(2): 158-161.
- [62] ALTENBURG J D, BIEBERICH A A, TERRY C, et al. A synergistic antiproliferation effect of curcumin and docosahexaenoic acid in SK-BR-3 breast cancer cells: unique signaling not explained by the effects of either compound alone[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11 (1): 1-16.
- [63] LEE K W, KIM J H, LEE H J, et al. Curcumin inhibits phorbol ester-induced up-regulation of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 by blocking ERK1/2 phosphorylation and NF- κ B transcriptional activity in MCF10A human breast epithelial cells[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(11/12): 1612-1620.
- [64] HASSAN Z K, DAGHESTANI M H. Curcumin effect on MMPs and TIMPs genes in a breast cancer cell line[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(7): 3259-3264.
- [65] SUN S H, HUANG H C, HUANG C, et al. Cycle arrest and apoptosis in MDA-MB-231/Her2 cells induced by curcumin[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 690: 22-30.
- [66] XIA Y, JIN L, ZHANG B, et al. The potentiation of curcumin on insulin-like growth factor-1 action in MCF-7 human breast carcinoma cells[J]. *Life Sci*, 2007, 80(23): 2161-2169.
- [67] CARROLL C E, BENAKANAKERE I, BESCH-WILLIFORD C, et al. Curcumin delays development of medroxyprogesterone acetate-accelerated 7, 12-dimethylbenz[a] anthracene-induced mammary tumors[J]. *Menopause*, 2010, 17(1): 178-184.
- [68] SHAO Z M, SHEN Z Z, LIU C H, et al. Curcumin exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells[J]. *Int J Cancer*, 2002, 98(2): 234-240.
- [69] 季也, 蔡虎志, 陈青扬, 等. 炎症细胞因子与原发性高血压发病机制关系的探究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15 (21): 2712-2715.
- [70] BACHMEIER B E, MOHRENZ I V, MIRISOLA V. Curcumin down-regulates the inflammatory cytokines CXCL1 and -2 in breast cancer cells via NF κ B[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29 (4): 779-789.
- [71] SLAMON D J, CLARK G M, WONG S G, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene[J]. *Science*, 1987, 235: 177-182.
- [72] SHISHODIA S, CHATURVEDI M M, AGGARWAL B B. Role of Curcumin in Cancer Therapy[J]. *Curr Probl Cancer*, 2007, 31(4): 243-305.
- [73] HUA W F, FU Y S, LIAO Y J, et al. Curcumin induces down-regulation of EZH2 expression through the MAPK pathway in MDA-MB-435 human breast cancer cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 637: 16-21.
- [74] GUAN F, DING Y, ZHANG Y, et al. Curcumin suppresses proliferation and migration of MDA-MB-231 breast cancer cells through autophagy-dependent Akt degradation[J]. *Plos One*, 2016, 11(1): 1-18.
- [75] ZHOU Q M, WANG X F, LIU X J, et al. Curcumin enhanced antiproliferative effect of mitomycin C in human breast cancer MCF-7 cells in vitro and in vivo[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2011, 32(11): 1402-1410.
- [76] 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): 334-340.
- [77] 欧小群, 黄勤挽, 黄攀, 等. 姜黄配伍甘草影响姜黄素类化合物提取效果的研究[J]. *中成药*, 2014, 36(10): 2218-2220.
- [78] 付建武, 涂瑶生, 孙冬梅, 等. 复方姜黄素脂质体方液晶纳米粒中姜黄素和胡椒碱的包封率测定[J]. *中药新药与临床药理*, 2013, 24(2): 200-205.
- [79] GOUD N R, SURESH K, SANPHUI P, et al. Fast dissolving eutectic compositions of curcumin[J]. *Int J Pharm*, 2012, 439: 63-72.
- [80] 左希敏. 新型纳米药物组合法制备及其制剂研究[D]. 青岛: 青岛科技大学, 2019.
- [81] 梁咏诗. 抗中耳炎的超声敏感型丹参酮-姜黄素共晶复合物的构建与评价[D]. 广州: 广东药科大学, 2020.

(编辑: 梁进权)