

# 姜黄素的功能特性及其毒理学研究进展

周阿容,葛胜晗,孔子浩,林少玲,曾绍校\*

(福建农林大学,福建福州 350000)

**摘要:**姜黄素是从姜科植物姜黄中所提取的一种多酚类活性物质,现被广泛用作食品添加剂,常用作天然色素、调味剂、香料及防腐剂。长期以来,科学者对姜黄素的生物活性与作用机制以及其体内、体外的毒性作用进行大量研究。该文对姜黄素的理化性质、功能特性与作用机制以及潜在的毒性进行综述,旨在为其进一步开发利用提供一定的参考依据。

**关键词:**姜黄素;理化性质;功能特性;作用机制;毒理学

## The Functional Properties of Curcumin and Its Toxicological Study

ZHOU A-rong, GE Sheng-han, KONG Zi-hao, LIN Shao-ling, ZENG Shao-xiao\*

(Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350000, Fujian, China)

**Abstract:** Curcumin, a polyphenol extract from *Zingiberaceae turmeric*, is widely used as a food additive, such as natural pigment, flavoring agent, spices and preservatives. For a long time, scientific have conducted extensive researches on the biological activity and mechanism of curcumin and the toxic effects of curcumin *in vitro* and *in vivo*. The physicochemical properties, functional properties, mechanism and potential toxicity of curcumin, aiming to provide a reference for further development and utilization were reviewed.

**Key words:** curcumin; physical and chemical properties; functional characteristics; mechanism; toxicology

引文格式:

周阿容,葛胜晗,孔子浩,等.姜黄素的功能特性及其毒理学研究进展[J].食品研究与开发,2019,40(16):219-224

ZHOU Arong, GE Shenghan, KONG Zihao, et al. The Functional Properties of Curcumin and Its Toxicological Study[J]. Food Research and Development, 2019, 40(16):219-224

姜黄素是从印度香料姜黄根茎中提取的一种多酚类化合物,具有良好的热稳定性与着色性,是世界上销量最大的天然食用色素之一。目前,姜黄素作为食品添加剂已被广泛应用于食品工业中。在我国的传统医药文化中,姜黄素常被用于驱蚊虫、祛风活血、行气血、通经止痛等,具有良好的医疗保健效果。姜黄素因深厚的药用价值与生物活性而备受关注,国内外研究发现,姜黄素具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗微生物作用等生物活性<sup>[1]</sup>,并且许多临床研究显示姜黄素在预防和治疗各种人类疾病中的有效性与安全性<sup>[2]</sup>。

近几十年来,使用营养保健品和功能性食品来预

防和治疗人类疾病已经日趋盛行。姜黄素拥有分布广、药用价值高和应用普遍的特点,国内外学者对姜黄素的生物活性和药理作用进行了广泛的研究。姜黄素不仅应用在食品工业中,还被广泛用于药用医学领域和日用化学品中。大量的研究表明姜黄素对多种疾病具有一定功效<sup>[3]</sup>,见图1。尽管姜黄素具有明显的药理作用和安全性,但尚未被批准用作药物。对于姜黄素的研究,不仅要关注其良好的功能活性,更需要了解其发挥活性作用的机制及可能潜在的毒性。本文就姜黄素的几种功能活性与作用机制的研究进展进行归纳,并对其毒性研究成果进行总结和探索。

作者简介:周阿容(1993—),女(汉),硕士研究生,研究方向:食品科学。

\*通信作者:曾绍校(1980—),男(汉),教授,博士,主要从事食品科学的研究。

## 1 姜黄素的理化性质

姜黄素化学结构中包含两个邻甲基化的酚,以及一个β-二酮功能基团(化学结构式见图2),其结构特

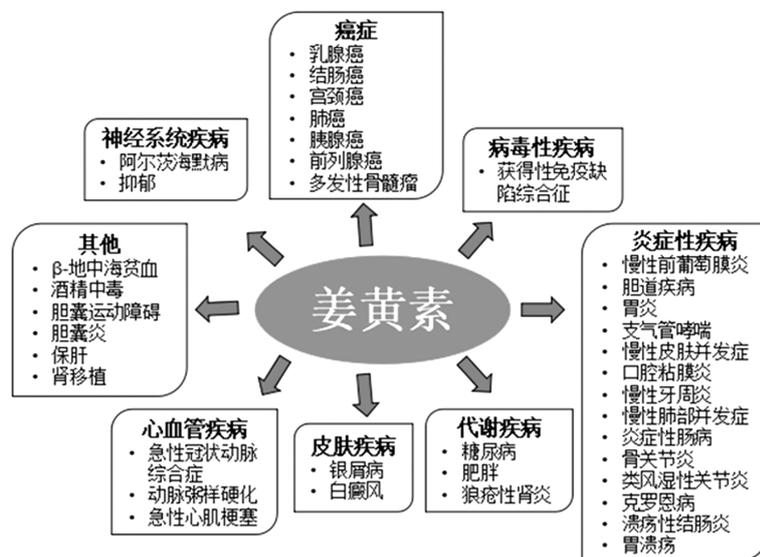


图1 姜黄素针对不同疾病的活性

Fig.1 The activity of curcumin against different diseases

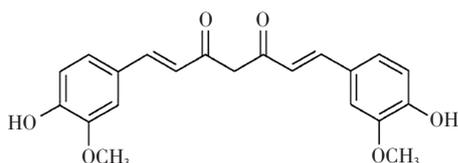


图2 姜黄素化学结构式

Fig.2 The chemical structural formula of curcumin

点与其生物活性及毒性大小具有相关性<sup>[4]</sup>。姜黄素熔点为 180 ℃~183 ℃,常温下呈橙黄色结晶性粉末,有特殊气味,易溶于有机溶剂,难溶于水和乙醚;对光不稳定,易分解;此外,溶液的 pH 值对姜黄素的稳定性有较大的影响,姜黄素在酸性(pH≤5)的溶液中稳定,随着溶液的 pH 值升高,姜黄素的降解速率明显加快,其降解反应为一级动力学过程<sup>[5]</sup>。

姜黄素具有显著的光化学反应特性并能诱导细胞凋亡,已成为一种高效、低毒的新型光敏剂<sup>[6]</sup>。姜黄素对溶剂敏感,在液体中具有光吸收最大值,并且在不同溶剂中的光谱不同:408 nm~434 nm 用于吸收,460 nm~560 nm 用于发射<sup>[7]</sup>。

姜黄素的口服生物利用度较低<sup>[8-9]</sup>,英国莱斯特大学研究者针对姜黄素口服剂量问题进行了临床试验研究,研究者将姜黄素提供给晚期结肠直肠癌患者口服(180 mg/d),连续服用 4 个月后,发现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。大鼠给予高剂量口服姜黄素后(饮食中含 2%姜黄素,相当于口服给予姜黄素 1.2 g/kg),却在血浆、肝脏和结肠黏膜组织中只检测到纳摩尔级含量的姜黄素<sup>[10]</sup>。

## 2 姜黄素的功能特性及作用机制

### 2.1 抗肿瘤作用及机制研究

1987 年, Kuttan 等首次进行了姜黄素的临床试验<sup>[11]</sup>。此后, 研究者们使用姜黄素进行了许多临床试验,发现姜黄素具有影响多个靶标的能力,使其能够针对不同癌症类型发挥显著的活性<sup>[12]</sup>。姜黄素具有广谱抗癌性,对乳腺癌、肺癌、胃癌、结肠癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤、胰腺癌和白血病等均能发挥显著的活性<sup>[13-14]</sup>,因其具有毒副作用小,药理效用高等优点在预防癌症和抗肿瘤方面有巨大的应用价值。据报道,高纯度的双脱甲氧基姜黄素能显著抑制肿瘤组织内血管生成,有望成为抗肿瘤或抗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)药物<sup>[15]</sup>。

姜黄素主要是通过诱导肿瘤细胞凋亡和调节细胞存活通路来实现抗肿瘤作用,比如双脱甲氧基姜黄素可以通过抑制黑色素瘤 B16-F10 细胞的增殖,从而诱导黑色素瘤 B16-F10 细胞凋亡<sup>[16]</sup>。姜黄素可减少癌细胞中亚硝酸类化合物的形成,阻滞细胞周期,使多种肿瘤细胞聚集在 S 期(DNA 复制期),无法进入下一个增殖周期,并且呈剂量效应关系<sup>[17]</sup>。增殖期细胞对姜黄素杀伤作用较敏感,属于优势杀灭增殖期细胞从而诱导细胞凋亡,如通过线粒体激活 caspase 级联反应,诱导人白血病细胞株、淋巴瘤细胞株等凋亡<sup>[18]</sup>。此外,在治疗膀胱癌,口腔白斑,子宫颈上皮内瘤等恶性病变的临床试验中发现,姜黄素治疗可改善组织学上的癌前病变<sup>[19]</sup>。

血管生成对肿瘤的生长起着至关重要的作用,抗

血管生成已成为肿瘤治疗的研究热点,已有许多植物提取物被证实具有抗肿瘤血管生成作用<sup>[20-21]</sup>。研究表明姜黄素具有抗肿瘤血管生成和转移的作用<sup>[22]</sup>。

另外,姜黄素具有化学增敏和放射增敏性,姜黄素联合辐照作用能有效增强肿瘤细胞的凋亡,研究比较姜黄素、射线辐照以及姜黄素联合射线辐照对人视网膜神经胶质瘤 WERI-Rb-1 细胞的细胞周期阻滞、线粒体膜电位变化及对细胞凋亡的影响,结果显示与单独的姜黄素处理相比,姜黄素联合射线辐照能够显著降低细胞活性,并且低剂量的射线即可增强姜黄素诱导的细胞凋亡<sup>[23]</sup>。李刚等<sup>[24]</sup>以人肾癌细胞 ACHN 为研究对象,发现姜黄素对人肾癌细胞 ACHN 具有放射增敏作用,有利于改善肾癌的放射疗效。此外,低剂量的姜黄素即可使 U87 细胞的放射敏感时相 G2/M 期阻滞,从而起到放射增敏作用<sup>[25]</sup>。

## 2.2 抗纤维化作用及机制研究

纤维化是由多细胞、多因子、多途径参与的复杂的病理变化,是引发多种疾病致残、致死的主要原因。姜黄素具有抗多种器官纤维化的功效,其对抗纤维化发展的机制研究为临床药物开发提供了重要依据。姜黄素抗纤维化的过程可归纳为抑制细胞外基质的异常增生与积聚,以及通过姜黄素的抗炎作用保护相应的器官与组织<sup>[26]</sup>。

姜黄素潜在的抗纤维化作用已有报道,如赵珍东<sup>[27]</sup>使用二甲基亚硝胺诱导建立大鼠肝纤维化模型,采用姜黄素治疗后,观察肝组织的病理变化情况,检测大鼠肝组织的各项指标,并用逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测纤维化大鼠肝组织血小板衍生生长因子受体  $\beta$  (platelet derived growth factor receptor, PDGFR $\beta$ ) 重组蛋白,信号调节激酶 (extra cellular regulated protein kinases 1, ERK1) mRNA 的表达。结果显示姜黄素治疗可明显改善肝纤维化大鼠病理损害,其作用机理主要与抑制人血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF-BB) 以及受体 ERK1 表达有关。Sreedevi Avasarala 等<sup>[28]</sup>通过组织学和生物化学分析研究姜黄素在病毒性急性呼吸窘迫综合症小鼠模型中抑制纤维化效果,发现姜黄素通过抑制肌成纤维细胞活化的关键标志物  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和腱生蛋白-C 的表达,从而调节小鼠的肌成纤维细胞纤维化。Xu S 等<sup>[29]</sup>研究发现对于由 2,4,5-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的大鼠肠纤维化模型,通过口服姜黄素能增加过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ )和 E-钙粘蛋白的表达并减少

结肠组织中  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白,纤维连接蛋白和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 的表达,显著改善肠纤维化。

高血糖引起的纤维化在肾脏疾病和心肌病中扮演着重要角色,肾纤维化通常被认为是间质区域的活化和增殖以及由纤维连接蛋白和胶原蛋白引起的细胞外基质成分的过度合成和聚集。一些姜黄素衍生物已被证实对高血糖诱发的炎症和纤维化具有抑制作用。Chen H 等<sup>[30]</sup>通过体内口服给药有效抑制了高血糖引起的炎症,肥大和纤维化,改善了糖尿病小鼠的肾和心脏组织中的纤维化和病理学改变,并认为姜黄素衍生物的抗纤维化活性与抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 信号途径有关。转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 与结缔组织生长因子 (CTGF) 是公认的纤维化关键因子,在对于糖尿病模型大鼠的研究中,姜黄素可通过减弱 TGF- $\beta$ 、CTGF 及其受体的表达,从而达到抗纤维化的作用。

另外,有研究者探究了姜黄素对心肌纤维化的作用效果,试验中用苏木精-伊红染色法 (hematoxylin-eosin staining, HE) 观察小鼠心肌病理损伤和纤维化情况,结果表明,高浓度姜黄素可显著降低小鼠心肌纤维化程度,并显著减少心肌组织 III 型胶原的表达。最后通过蛋白质印迹法 (western blot) 证实姜黄素能够通过激活心肌组织自噬活化有效抑制血管紧张素 (angiotensin II, ANG II) 诱导的小鼠心肌纤维化发生<sup>[31]</sup>。

## 2.3 肾脏保护作用及机制研究

流行病学资料显示,急性或慢性肾功能衰竭已成为全世界范围内严重的健康和经济问题。姜黄素在抗肾脏损伤,保护肾功能方面能发挥很好的作用。在糖尿病的应用研究中显示,姜黄素可以通过减弱促炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  和单核细胞趋化蛋白来减少炎性肾反应。此外,通过减弱肾巨噬细胞浸润,促纤维化细胞因子 TGF- $\beta$ , 诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthesis, iNOS) 和环氧合酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达可改善糖尿病<sup>[32]</sup>。

Nabavi S F 等<sup>[33]</sup>评估了姜黄素对氟化钠诱导大鼠的肾脏保护作用,在氟化物给药诱导前一周,对实验组大鼠给予姜黄素 (10 mg/kg 和 20 mg/kg, 腹腔内), 对照组大鼠接受维生素 C (10 mg/kg) 作为标准抗氧化剂。在 1 周后,测量肾匀浆中脂质过氧化水平,超氧化物歧化酶活性,过氧化氢酶和谷胱甘肽水平,并检查血清样品的肌酸酐,血清尿素和血尿素氮水平。结果表明,在给予氟化物之前,姜黄素和维生素 C 处理可使大鼠血清肌酸酐,血清尿素和血尿素氮的水平正常化。

此外,姜黄素和维生素 C 可防止抗氧化酶降低和脂质过氧化水平失衡,实验中姜黄素处理显示出显著的肾保护作用。

镉是一种肾脏毒性污染物,代谢率较低,进入机体后会积累在肾近端小管的上皮细胞,当达到 $150\ \mu\text{g/g}\sim 200\ \mu\text{g/g}$ 组织的阈值浓度时,会引起近端小管的广泛功能障碍<sup>[34]</sup>。镉进入机体后可通过产生活性氧自由基,从而导致机体的氧化损伤。姜黄素对镉诱导的肾脏损伤具有一定的保护作用。龚频等<sup>[35]</sup>通过镉诱导小鼠肾脏损伤,发现镉的毒性引起小鼠肾脏损伤及功能性障碍。姜黄素可有效降低镉诱导的氧化损伤,起到保护肾脏作用,这可能是由于姜黄素可以诱导抗氧化酶的生成和活化,部分起到超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase from micrococcus lysodeiktic, CAT)的作用。另外,Vladishv Eybl 等<sup>[36]</sup>研究发现姜黄素在不改变镉在肝脏、肾脏以及大脑组织分布的情况下,可以改善各组织的脂质过氧化状态,起到对肾脏的保护作用。

#### 2.4 防治肥胖作用及机制研究

姜黄素对脂肪细胞的血管生成、分化以及凋亡方面具有潜在作用,其对脂肪组织中血管生成以及脂肪细胞脂质代谢的抑制作用有助于降低体脂和体重增加。Jeong Y J 等<sup>[37]</sup>发现姜黄素中的一种提取物对脂肪细胞和肥胖小鼠具有抗肥胖效应。对于脂肪细胞的研究,采用分化诱导培养基在 3T3-L1 细胞中测定 CAE 对脂肪细胞分化和脂肪形成的抑制作用。对于肥胖小鼠的研究,则是以提取物外加含 60%脂肪的小鼠饲料喂养,连续喂养 7 周后,对小鼠的进行解剖,检测小鼠总胆固醇,低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯的含量,通过实验发现总胆固醇,低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯的增加在提取物的存在下被高度抑制,提取物具有抗肥胖作用,并且这种抗肥胖的机制与参与脂肪细胞分化和脂肪生成的基因的下调相关。

在进一步的研究中,Kuroda M 等<sup>[38]</sup>发现姜黄素的乙醇提取物可以促进人体脂肪细胞分化,通过过氧化物酶激活受体  $\gamma$ ,与脂肪细胞中的配体结合,从而实现脂肪细胞分化的抑制作用。在体外研究中证实姜黄素可以显著降低血清胆固醇,影响脂肪形成和生成中的 2 个关键转录因子的表达。姜黄素降低体重的原因是姜黄素可以抑制脂肪细胞分化,促进脂肪细胞凋亡<sup>[39]</sup>。

肥胖经常诱发心血管疾病的发生<sup>[40]</sup>,姜黄素具有抗氧化、抗炎、抗肥大和抗纤维化的功效,可以明显缓解由肥胖引起的相关心脏的损伤<sup>[41]</sup>。姜黄素也有可能用于肥胖相关的心脏疾病的治疗。

#### 2.5 抗炎作用及机制研究

姜黄素对动物和人体模型中的急性或慢性炎症均有良好的缓解效果。姜黄素可以通过抑制促炎细胞因子的分泌而改善炎症性肠道疾病、风湿性关节炎、心肌炎等炎症疾病。V Vetvicka 等<sup>[42]</sup>研究了姜黄素对体外和体内细胞因子如白细胞介素 4 (interleukin 4, IL-4)、白细胞介素 10 (interleukin 10, IL-10)、 $\gamma$ -干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis Factor, TNF- $\alpha$ )的影响, TNF- $\alpha$  是参与炎症的主要细胞因子,研究发现每日口服姜黄素有助于降低实验小鼠血清中的 TNF- $\alpha$ 、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平,显著降低肝脏毒性的炎症反应。

已经有许多临床试验表明姜黄素在治疗骨关节炎中的抗炎作用。Chin K Y<sup>[43]</sup>总结了来自临床研究的姜黄素的抗骨关节炎作用,服用姜黄素后可改善骨关节炎患者的疼痛,生理功能和生活质量,姜黄素对骨关节炎的作用可归因于其可以阻止由炎症引起的软骨细胞的凋亡,抑制蛋白多糖和金属蛋白酶的释放以及软骨细胞中环氧化酶,前列腺素 E-2 和炎性细胞因子的表达。

当机体出现炎症反应后,姜黄素可以降低产生活性氧簇酶类的活性,抑制巨噬细胞中氮氧化物的形成和蛋白激酶的表达<sup>[44]</sup>。姜黄素能够抑制机体细胞中信号通路的传导,减少炎症细胞因子的释放,从而减轻患者疼痛和不适感。赵芸等<sup>[45]</sup>以人血管内皮细胞为细胞模型,研究姜黄素对血管内皮细胞炎症的作用,发现姜黄素干预并显著抑制了炎症小体活化基因 NLRP3 的表达,从而干预了细胞炎症反应的发生。另外,姜黄素具有强烈的广谱抗真菌作用,对红色发癣菌,须癣毛癣菌,表皮癣菌、白色念珠菌、立枯丝核菌,致病疫霉和禾白粉菌等有强烈的抑制作用,可以用于治疗皮肤炎症<sup>[46]</sup>。

### 3 姜黄素毒理学评价研究

随着食品工业的发展,视觉外观渐渐成为消费者选择产品的重要因素之一,食品着色剂已成为食品行业不可或缺的添加剂类别之一。尽管食品着色剂扮演着重要的角色,但人们越来越关注食品添加剂对人体健康的不良影响。姜黄素是一把“双刃剑”,抗肿瘤和抗氧化作用可能伴随着促氧化作用。另外,研究表明,姜黄素可能在特定条件下引起致癌作用<sup>[47]</sup>。根据粮农组织/世界卫生组织 (Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO/World Health Organization,

WHO)和欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)的报告,姜黄素的每日允许摄入量(acceptable daily intake, ADI)值为0~3 mg/kg。已有众多研究者对姜黄素的安全性和有效性进行评估。

在对姜黄素进行毒性试验后发现,其毒性作用的研究结果不尽相同、作用机制也还不能得出明确结论,且姜黄素在体内的吸收和代谢过程尚不完全明确。已有研究报道姜黄素经动物毒性实验,无明显亚慢性毒性损害作用,也无潜在的致突变、致畸作用<sup>[48]</sup>,如 Krishnaraju 等<sup>[49]</sup>对脱甲基姜黄素(DC)的安全性进行毒理学评价,通过急性口服,急性皮肤,原发性皮肤和眼睛刺激,以及剂量依赖性90 d亚慢性毒性研究,在雌性SD大鼠中发现DC的急性口服半数致死量(median lethal dose, LD<sub>50</sub>)>5 000 mg/kg,急性真皮LD<sub>50</sub>>2 000 mg/kg,并且尸检后没有观察到体重变化或不良影响,证明了脱甲基姜黄素的广谱安全性。Dandekar P 等<sup>[50]</sup>对姜黄素负载的纳米粒子进行毒理学评估,急性毒性研究发现剂量2 000 mg/kg是无毒的,亚急性毒性研究证明了常用治疗剂量100 mg/kg姜黄素和两倍治疗剂量下长期给药的安全性。

然而也有研究发现高剂量姜黄素对雌性大鼠和雌、雄小鼠上都有致癌性作用<sup>[51]</sup>。姜黄素脂质体在胰腺癌和结肠直肠癌细胞系中体外和异种移植小鼠模型中,在剂量高达40 mg/kg时未观察到毒性。然而,姜黄素脂质体在狗的临床前毒理学研究显示,剂量≥20 mg/kg后出现剂量依赖性溶血<sup>[52]</sup>。Sharma 等<sup>[53]</sup>在患有癌症的患者中观察到口服3.6 g姜黄素后的平均血浆浓度为11 nmol/L。在另一项临床试验中,给予4 g姜黄素后血浆水平达到45倍<sup>[54]</sup>,这些差异的原因是未知的。因此,姜黄素的潜在毒性作用和毒性发挥条件等问题上还有待进一步研究。

#### 4 展望

姜黄素是一种天然抗氧化剂和抗炎剂,因其来源广、价格低廉,具有良好的开发利用价值和前景。近几年,对姜黄素及其衍生物的研究日益增多,为姜黄素的开发利用打下了良好的基础。姜黄素的生物利用度一直被认为是限制其功能活性的潜在原因。迄今为止,已经研究了多种药物递送途径以改善姜黄素的生物利用度,包括固体分散体、脂质纳米颗粒、微乳液的络合等,有望进一步提高姜黄素的生物利用度以及功能性应用。另外,姜黄素在临床应用方面,使用的安全剂量以及人体对姜黄素的吸收率等问题,也需要更多的思考与研究。

#### 参考文献:

- [1] Zhu J, Sanidad K Z, Sukamtoh E, et al. Potential roles of chemical degradation in the biological activities of curcumin[J]. Food and function, 2017, 8(3): 907-914
- [2] Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2017, 57(13): 2889-2895
- [3] Kunnumakkara A B, Bordoloi D, Padmavathi G, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases[J]. British Journal of Pharmacology, 2017, 174(11): 1325-1348
- [4] 胡静, 李立. 姜黄素药理作用研究现状[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(12): 1186-1187
- [5] 万红, 赵轶, 韩刚, 等. 不同条件下姜黄素稳定性的研究[J]. 中国医学创新, 2009, 6(16): 17-18
- [6] Crivello J V, Bulut U. Curcumin: A naturally occurring long-wave-length photosensitizer for diaryliodonium salts[J]. Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 2005, 43(21): 5217-5231
- [7] Pouliquen D L. Curcumin: Synthesis, Emerging Role in Pain Management and Health Implications[M]. US: Nova Science Publishers, 2014
- [8] 项铭华, 翟光喜. 姜黄素口服吸收制剂的研究进展[J]. 药学研究, 2017, 36(2): 104-107
- [9] Wahlström B, Blennow G. A study on the fate of curcumin in the rat[J]. Acta Pharmacologica Et Toxicologica, 2009, 43(2): 86-92
- [10] Sharma R A, Steward W P, Gescher A J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin[M]//The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease. Boston, MA: Springer, 2007: 453-470
- [11] Kuttan R, Sudheeran P C, Josph C D. Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy[J]. Tumori Journal, 1987, 73(1): 29-31
- [12] Gupta S C, Patchva S, Koh W, et al. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities[J]. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2012, 39(3): 283-299
- [13] 于俊, 魏杰. 天然药物化学研究与新药开发细节处理[J]. 医药, 2016(11): 19
- [14] 王佳佳, 许红霞. 姜黄素与肿瘤:从基础到临床[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2016, 3(2): 82-87
- [15] 卢锋, 周锐丽. 姜黄素的生物活性及应用综述[J]. 大观周刊, 2011(30): 29
- [16] 曾小飞, 马瑞东, 尚观胜, 等. 双脱甲基姜黄素对黑色素瘤B16-F10细胞增殖、凋亡的影响[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(1): 50-53
- [17] 孟秀香, 巩静, 孙宏丹, 等. 姜黄素在体外对白血病细胞及其时相性影响的观察[J]. 白血病·淋巴瘤, 2000, 9(3): 147-150
- [18] 李念, 邵淑丽. 姜黄素诱导肿瘤细胞凋亡机制的研究进展[J]. 高师理科学刊, 2007, 27(1): 27-30
- [19] Zhang W, Chen C, Shi H, et al. Curcumin is a biologically active copper chelator with antitumor activity[J]. Phytomedicine, 2016, 23(1): 1-8

- [20] Lin S, Lai T C, Lam K, et al. Anti-angiogenic effect of water extract from the fruiting body of *Agrocybe aegerita*[J]. *LWT—Food Science and Technology*, 2017, 75: 155–163
- [21] Lin S, Hu J, Zhou X, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis by chlorogenic acid via, targeting the vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated signaling pathway[J]. *Journal of Functional Foods*, 2017, 32: 285–295
- [22] Gong C, Deng S, Wu Q, et al. Improving antiangiogenesis and anti-tumor activity of curcumin by biodegradable polymeric micelles[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(4): 1413–1432
- [23] 谢兵,李中文,周远忠. 中药提取物姜黄素对人视网膜神经胶质瘤细胞的放射增敏作用[J]. *眼科新进展*, 2016, 36(5): 431–434
- [24] 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, 3(3): 299–302
- [25] 马建芬. 姜黄素对胶质瘤细胞系 U87 的放疗增敏作用及其机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2013
- [26] 韩桂香, 李庆荣, 朱萱萱. 姜黄素抗纤维化作用的研究进展[J]. *西南国防医药*, 2016, 26(1): 102–104
- [27] 赵珍东. 姜黄素抗肝纤维化作用及机理研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(3): 122–125
- [28] Avasara S, Zhang F, Liu G, et al. Curcumin Modulates the Inflammatory Response and Inhibits Subsequent Fibrosis in a Mouse Model of Viral-induced Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *Plos One*, 2015, 10(8): 396
- [29] Xu S, Jiang B, Wang H, et al. Curcumin suppresses intestinal fibrosis by inhibition of PPAR $\gamma$ -mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 2017: 1–12
- [30] Chen H, Yang X, Lu K, et al. Inhibition of high glucose-induced inflammation and fibrosis by a novel curcumin derivative prevents renal and heart injury in diabetic mice[J]. *Toxicology letters*, 2017, 278: 48–58
- [31] 赵明, 陈锦铷, 韩秀敏, 等. 姜黄素激活自噬对抗 ANG II 诱导的心肌纤维化发生[J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(5): 474
- [32] Nasri H, Abedi-Gheshlaghi Z, Rafieian-Kopaei M. Curcumin and kidney protection; current findings and new concepts[J]. *Acta Persica Pathophysiologicala*, 2018, 1(1): 1–6
- [33] Nabavi S F, Moghaddam A H, Eslami S, et al. Protective effects of curcumin against sodium fluoride-induced toxicity in rat kidneys[J]. *Biological trace element research*, 2012, 145(3): 369–374
- [34] Edwards J R, Prozialeck W C. Cadmium, diabetes and chronic kidney disease[J]. *Toxicology and applied pharmacology*, 2009, 238(3): 289–293
- [35] 龚频, 白晓换, 陈福欣, 等. 镉致小鼠肾脏损伤及姜黄素的保护作用研究[J]. *时珍国医国药*, 2015(9): 2074–2076
- [36] Eybl V, Kotyzova D, Koutensky J. Comparative study of natural antioxidants—curcumin, resveratrol and melatonin—in cadmium-induced oxidative damage in mice[J]. *Toxicology*, 2006, 225(2/3): 150–156
- [37] Jeong Y J, Sohn E H, Jung Y H, et al. Anti-obesity effect of *Crinum asiaticum* var. *japonicum* Baker extract in high-fat diet-induced and monogenic obese mice[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 82: 35–43
- [38] Kuroda M, Mimaki Y, Nishiyama T, et al. Hypoglycemic effects of turmeric (*Curcuma longa* L. rhizomes) on genetically diabetic KK- $\alpha$  mice[J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2005, 28(5): 937–939
- [39] Ejaz A, Wu D Y, Kwan P, et al. Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice[J]. *The Journal of Nutrition*, 2009, 139(5): 919–925
- [40] Hu J M, Lin S L, Zheng B D, et al. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2018, 58(8): 1243–1249
- [41] 钟鹏. 姜黄素保护肥胖相关心肌损伤的机制研究[D]. 温州: 温州医科大学, 2015
- [42] Vetvicka V, Vetvickova J. Strong anti-inflammatory effects of curcumin[J]. *J Nutr Health Sci*, 2016, 3(2): 205
- [43] Chin K Y. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis[J]. *Drug design, development and therapy*, 2016, 10: 3029–3042
- [44] 余美荣, 蒋福升, 丁志山. 姜黄素的研究进展[J]. *中草药*, 2009, 40(5): 828–831
- [45] 赵芸, 韩秀敏, 赵明, 等. 姜黄素抑制 NLRP-3 表达对抗肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导的人血管内皮细胞炎症[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(38): 6165–6171
- [46] Zorofchian Moghadamtousi S, Abdul Kadir H, Hassandarvish P, et al. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin[J]. *BioMed Research International*, 2014: 1–12
- [47] JPMS. Toxicological impact of Amaranth, Sunset Yellow and Curcumin as food coloring agents in albino rats[J]. *Journal of Pioneering Medical Sciences*, 2011(2): 43–51
- [48] 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
- [49] Krishnaraju A V, Sundararaju D, Sengupta K, et al. Safety and toxicological evaluation of demethylatedcurcuminoids; a novel standardized curcumin product[J]. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 2009, 19(6/7): 447–460
- [50] Dandekar P, Dhumal R, Jain R, et al. Toxicological evaluation of pH-sensitive nanoparticles of curcumin: Acute, sub-acute and genotoxicity studies[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2010, 48(8/9): 2073–2089
- [51] 孙宇立, 仲伟鉴. 姜黄素潜在毒性作用的研究进展[J]. *环境与职业医学*, 2005, 22(6): 552–555
- [52] Storka A, Veclar B, Klikovic U, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of liposomal curcumin (Lipocure<sup>TM</sup>) in healthy humans[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(1): 54–65
- [53] Sharma R A. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance[J]. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10(20): 6847–6854
- [54] 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 research*, 2001, 21(4B): 2895–2900