

姜黄素药理作用及机制研究进展

张冬^{1*}, 闫军^{1,2#}, 康君³, 曹天⁴, 卫雅琪⁴

¹蚌埠医学院研究生院, 安徽 蚌埠

²北京清华长庚医院肝胆胰中心, 北京

³天津大学生命科学学院, 天津

⁴青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年8月5日; 录用日期: 2022年8月28日; 发布日期: 2022年9月6日

摘要

姜黄素(Curcumin)属于一类多酚类化合物, 其来源为姜黄(属于姜科)的根茎。此物质是姜黄释放自身药理活性的主要成分。药理实验已明确姜黄素可有效抗肿瘤、抗氧化与抗炎等, 且毒性小, 安全性高, 具有高度临床推广价值。现综述姜黄素药理研究进展, 希望为其临床应用及进一步研究提供新思路。

关键词

姜黄素, 药理作用, 研究进展

Research Progress on Pharmacological Action and Mechanism of Curcumin

Dong Zhang^{1*}, Jun Yan^{1,2#}, Jun Kang³, Tian Cao⁴, Yaqi Wei⁴

¹Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui

²Hepatobiliary and Pancreatic Center of Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Beijing

³School of Life Sciences, Tianjin University, Tianjin

⁴Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Aug. 5th, 2022; accepted: Aug. 28th, 2022; published: Sep. 6th, 2022

Abstract

Curcumin belongs to a class of polyphenol compounds, and its source is the rhizome of turmeric

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张冬, 闫军, 康君, 曹天, 卫雅琪. 姜黄素药理作用及机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(9): 8195-8201. DOI: 10.12677/acm.2022.1291181

(belonging to Zingiberaceae). This substance is the main component of turmeric releasing its own pharmacological activity. Pharmacological experiments have confirmed that it can effectively resist tumor, oxidation and anti-inflammatory, with low toxicity and high safety. It has high clinical promotion value. This paper reviews the pharmacological research progress of curcumin, hoping to provide new ideas for its clinical application and further research.

Keywords

Curcumin, Pharmacological Action, Research Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

姜黄素是姜黄(*Curcuma longa* L., 属于姜科)中提取的天然活性物质[1], 是一种脂溶性多酚类化合物, 其达 368.37 的分子量, 化学式为“ $C_{21}H_{20}O_6$ ”, 可被用在众多方面, 开发前景良好。这些年, 全球实验已明确姜黄素具备下述药理活性: 抗肿瘤、抗纤维化、抗氧化、抗凝、抗炎、调节血脂、抗微生物等[2] [3]。同时其不良反应小, 具良好安全性, 临床应用潜能非常大, 全球医药工作者对其关注日渐提升。然而由于其化学结构缺乏稳定性, 以及体内代谢与排泄迅速、口服生物利用度低, 极大降低了生物利用度, 对其应用于临床造成限制[4]。本文系统总结了姜黄素近些年的研究, 以期对姜黄素的药理研究与临床应用给予指导。

2. 姜黄素的药理作用

2.1. 抗肿瘤作用

研究表明, 姜黄素具备抗肿瘤效能, 该方面的相关机制涉及: 调控黏附分子表达使肿瘤细胞迁移受抑、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、调控肿瘤细胞的生长信号传导途径、提升肿瘤细胞对化疗的敏感度等[5] [6] [7]。学者谢等[8]经由治疗实验发现, 姜黄素对肝癌细胞 H22 小鼠移植瘤的生长具抑制效应, 判断机制为姜黄素可使肝癌组织血管内皮生长因子的表达下调, 由此使肿瘤微血管新生受抑。同时, 姜黄素联合 5-氟尿嘧啶对 H22 小鼠移植瘤的抑瘤作用明显好于对照组、姜黄素组和 5-氟尿嘧啶组, 提示姜黄素不仅能抑制 H22 的增殖, 而且与化疗药物 5-氟尿嘧啶有协同效果。H22 可对人结肠癌 LoVo 细胞的增殖施以显著抑制, 同时对其凋亡进行促进, 这种生物学效应可能与激活凋亡诱导基因 Bax 表达、抑制凋亡抑制基因 Bcl-2 和 Bcl-xL 表达而活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3)的信号通路有关[9]。魏等[10]学者证实, 姜黄素能够使肝癌细胞耐阿霉素耐药株 HepG2/ADM 的抗药性逆转, 使得其化疗的敏感性增强, 此逆转机制和抑制 PI3K/Akt/NF-kappa B 途径下调多药耐药基因 *mdr1* 的表达, 进而抑制 P-糖蛋白(permeability glycoprotein, P-gp)排出药物的能力, 提升细胞中药物浓度可能相关。

2.2. 抗炎作用

炎症介质与转录因子互作可导致炎症的出现。临床领域一直将抗炎治疗视为主要研究内容。姜黄素的抗炎机制很可能为, 削弱环氧化酶-2 (COX-2)、脂氧合酶与诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的活性。这 3 类酶在介导炎症活动方面起着关键作用。COX-2 和/或 iNOS 的异常上调与某些类型的人类癌症和炎症性

疾病的病理生理有关[11]。姜黄素凭借自身强大的抗炎能力被大量用在诸如阿尔茨海默病、II型糖尿病等各类炎症相关性疾病的治疗中[12]。杨等[13]经过实验证实,慢性阻塞性肺疾病病人血清内存在转化生长因子- β 、白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与白细胞介素-6 (IL-6)水平上升表现,可能引起级联反应导致患者支气管上皮细胞炎性损伤。姜黄素则能够通过下调长链非编码 RNA 烟酰胺核苷酸转氢酶反义 RNA1 表达,抑制核因子激活的 B 细胞的 κ -轻链增强(NF- κ B)信号活性,缓解脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎症因子释放,保护支气管上皮细胞。炎症的出现是诸多不同因素导致的结果,在致炎因子中,最为常见的是细菌所含的脂多糖,其对体内单核巨噬细胞合成与释放诸如 IL-6、TNF- α 等诸多炎症介质具刺激效应,其能够启动瀑布式炎症级联反应,从而使炎症细胞活化,诱发炎症活动[14]。研究人员李等[15]以 LPS 诱导小鼠单核巨噬细胞建立体外炎症模型,分析不同浓度的姜黄素影响炎症细胞因子于基因、蛋白层面表达 TNF- α 、IL-6 的状况,发现姜黄素对炎症细胞模型施以干预后,不管在蛋白层面,还是基因层面,皆可使 TNF- α 与 IL-6 的表达大幅下调。

2.3. 抗氧化作用

现代医学实验证实,人类机体的大量病变的出现皆和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成相关,后者所含自由基能够经由使抑癌基因丧失活性,活化致癌物或致癌基因等方式,导致癌症的发生[16]。所以,提升捕获自由基的能力,削弱或消除自由基导致的氧化损伤,对于癌症的发展可起到有效预防与阻断作用[17]。姜黄素的诸多功能皆和自身抗氧化活性有关[18]。姜黄素的 ROS 清除活性可能源于其酚羟基或 β -二酮部分的 CH₂ 基团[19],研究报道姜黄素的酚羟基基团对 ROS 的清除活性至关重要,同时甲氧基使得其 ROS 的活性更强[20]。崔等[21]学者经由测定姜黄素影响肝癌细胞 HepG2 抗氧化功能的情况,证实姜黄素可使细胞总抗氧化能力提升,下调 ROS 水平;并提升抗氧化酶超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidases, GPXs)的表达与活性。上述发现皆表明姜黄素可能经由调控 SOD 与 GPXs 途径来增强细胞的抗氧化能力,由此避免 ROS 导致的伤害。

2.4. 抗纤维化作用

纤维化即由炎症造成器官、组织实质细胞坏死,细胞外基质于组织内大量积滞的病理活动。在特定的细胞因子和促氧化环境的影响下,大量细胞因子的失调导致组织内稳态受损,可导致广泛的组织纤维化、器官功能障碍,甚至危及生命[22]。姜黄素对于组织器官纤维化具抵抗作用,主要表现在抗肺纤维化和肝纤维化。李等发现[23]姜黄素能够使胶原沉积受抑,直接或间接地抑制博莱霉素诱导的肺纤维化大鼠体内转化生长因子 β 1 的过度表达,减轻其肺组织纤维化程度,对初期肺纤维化产生期间大鼠的肺脏可起到一定的保护功能。肝纤维化的原因在于胶原与其它细胞外基质的合成、降解紊乱,使得肝内积滞的细胞外基质过多。宋等[24]发现姜黄素可以改善肝纤维化时肝组织病理学结构,可以降低肝组织 I, III, IV 型胶原含量,由此可对肝中细胞外基质的降解施以有效促进作用,故在治疗肝纤维化方面,可获得确切疗效。

2.5. 降血脂作用

高脂血症是临床中发生广泛的一类慢性代谢性病变,可见血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)与甘油三酯(triglycerides, TG)上调,或者高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)下调表现[25]。研究表明,姜黄素可使血浆 TC、TG、LDL-C 水平明显下调,使 HDL-C 水平上调。其机制主要包括加速胆固醇的代谢、影响脂蛋白相关代谢酶的活性、促进胆固醇的逆向转运[26]。沃等[27]学者发现,姜黄素可能经由增强肝与肾上腺代谢低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、脂蛋白(a)的能力,使胆囊排泄 LDL 能力提升,使脾摄取 LDL

受抑, 导致血内 LDL 与脂蛋白(a)水平下调, 由此发挥降血脂与抗动脉粥样硬化效能。

2.6. 在心血管疾病中的作用

在心血管疾病方面, 姜黄素在心肌缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化、心室重构、心力衰竭、以及糖尿病心血管并发症等方面均具有保护作用。心肌缺血再灌注后, SOD 含量明显下降, 血清心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)含量大幅增多, 说明再灌注后氧自由基生成较多, 消耗更多的 SOD, 自由基对心肌造成损害。然而姜黄素能有效减少 SOD 下降幅度, 使得 cTnI 含量减少, 改善心肌损害。可见, 对于心肌缺血再灌注, 姜黄素具备明显的保护效能, 可能的机制为: 姜黄素通过减少氧自由基产生、改善能量代谢, 降低心肌损伤[28]。姜黄素通过降低血脂和氧化低密度脂蛋白, 调节促炎细胞因子水平, 改变粘附分子和基质金属蛋白酶表达等, 由此发挥抗动脉粥样硬化的效能[29]。心肌梗死后, 因激活了神经内分泌系统, 梗死心肌会出现和分子的重塑行为, 纤维组织会慢慢取代已坏死心肌细胞, 如此会扩张心室, 出现心肌间质纤维化, 伤及心脏的收缩与舒张机能, 造成心力衰竭后果[30]。研究证实, 姜黄素不仅可调节成纤维细胞分化及胶原降解和合成之间的平衡, 还能通过丝裂原激活蛋白激酶/NF- κ B 通路抑制 TNF- α 、IL-6、结缔组织生长因子的表达来调节心肌梗死后的心室重构[31]。糖尿病患者死亡的主要原因是心脑血管(如糖尿病心肌病、心肌梗死、卒中等)导致的[32], 姜黄素在抗炎与抗氧化方面有着突出作用, 可逆转或减轻糖尿病心血管并发症[33]。

2.7. 抗抑郁和神经保护作用

抑郁症的发生率不断提升, 而当前的抗抑郁类西药存在较大毒副作用, 故医学领域的工作人员一直以来都致力于挖掘一类副作用小、售价低, 同时可实现理想疗效的中药来取代西药。很长时间以来, 姜黄素在我国被用在一些神经系统病变的治疗中, 包括精神紧张、抑郁症等, 例如逍遥散和解郁丸, 姜黄是前一类的关键组分, 已有相关实验证实其具备抗抑郁功能。潘等[34]进行的实验结果显示, 姜黄素复方可使抑郁症模型大鼠的焦虑、抑郁症状减轻, 同时效果接近于氟西汀, 其抗抑郁机制和上调脑源性神经营养因子与酪氨酸蛋白激酶受体 B 蛋白可能相关, 但和调控脑区神经肽 Y 含量功能无关。学者薄等[35]对姜黄素抗脂多糖所致小鼠抑郁的功能与相关机制进行研究的显示, 姜黄素能够减轻脂多糖诱导的小鼠抑郁表现, 使受损神经细胞得到改善, 其和对 c-Jun 氨基末端激酶磷酸化进行抑制, 下调 Caspase-3、Bax 这两类促凋亡蛋白, 上调 Bcl-2 此抑凋亡蛋白的表达可能有关。另外, 相关研究显示, 姜黄素具备神经保护效能, 可以通过血脑屏障, 对周围神经损伤的修复有明显效用。姜黄素可经由自身抗氧化功能, 提升细胞活力, 削弱细胞凋亡, 由此使得 6-羟基多巴胺氢溴酸盐所致的中脑原代细胞的损伤减轻[36]。

2.8. 其他药理作用

除上述药理作用外, 姜黄素还具有抗血栓形成、抗肾损伤、抗糖尿病、抗胆结石、抗血管生成、抗菌、抗微生物、抗人类免疫缺陷病毒与抗阿尔兹海默病等作用[37] [38] [39] [40] [41] [42]。大量研究报道姜黄素对糖尿病及其并发症, 如视网膜病变、心肌病、肾病、神经性疼痛等具有良好的治疗效果。姜黄素可对诸多信号途径施以作用, 改善高血糖、胰岛素抵抗、炎症和氧化应激等造成的器官损伤。关于姜黄素抗菌能力的探究方面, 其最有希望的研究结果是可抑制幽门螺杆菌, 至少把姜黄素视为一类补充化合物, 与其他现有药物联合使用, 以降低胃炎症状[41]。姜黄素的抗真菌活性研究发现其对念珠菌和巴西副球孢子菌的作用最为显著。

3. 姜黄素的剂型研究

为提升姜黄素的生物利用度, 使其作用时间增加, 众多研究者对其开展了剂型优化方面的分析。经

由对姜黄素各类剂型开展研究发现, 这些剂型皆可使姜黄素的溶解度与生物利用度有所提升。目前有文献报道的剂型有: 固体分散体、脂质体、微乳、纳米粒、胶束、微球、微囊、环糊精包合物、前体药物等[43]。

4. 讨论

综上所述, 姜黄素具备诸多药理学效能, 包括抗氧化、抗肿瘤、抗纤维化、保护神经、抗微生物、抗炎等。但由于姜黄素溶解度差, 口服吸收不佳、结构缺乏稳定性、体内代谢迅速, 导致其生物利用度非常低[44], 对其临床应用造成限制。随着更深入全面的研究以及现代医药科技的不断发展, 研究人员开始日渐重视其制剂学的研究, 基于多种载体类型的靶向剂型的研发可明显提高姜黄素的疗效和生物利用度, 不管是应用价值, 还是开发趋势, 皆表现良好。但目前对其作用机制、吸收代谢过程了解尚不全面, 药物的治疗效果也缺乏临床试验资料, 仍有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Anand, P., Kunnumakkara, A.B., Newman, R.A. and Aggarwal, B.B. (2007) Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Molecular Pharmaceutics*, **4**, 807-818. <https://doi.org/10.1021/mp700113r>
- [2] 刘伟, 顾秀竹, 吴筱霓, 何玉华. 姜黄素药理作用的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2021, 36(3): 336-340.
- [3] Khopde, S.M., Priyadarsini, K.I., Palit, D.K. and Mukherjee, T. (2000) Effect of Solvent on the Excited-State Photochemical Properties of Curcumin. *Photochemistry and Photobiology*, **72**, 625-631. [https://doi.org/10.1562/0031-8655\(2000\)072<0625:EOSOTE>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2000)072<0625:EOSOTE>2.0.CO;2)
- [4] Selvam, C., Jachak, S.M., Thilagavathi, R. and Chakraborti, A.K. (2005) Design, Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking of Curcumin Analogues as Antioxidant, Cyclooxygenase Inhibitory and Anti-Inflammatory Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**, 1793-1797. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.02.039>
- [5] Menon, L.G., Kuttan, R. and Kuttan, G. (1995) Inhibition of Lung Metastasis in Mice Induced by B16F10 Melanoma Cells by Polyphenolic Compounds. *Cancer Letters*, **95**, 221-225. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(95\)03887-3](https://doi.org/10.1016/0304-3835(95)03887-3)
- [6] Nautiyal, J., Banerjee, S., Kanwar, S.S., et al. (2011) Curcumin Enhances Dasatinib-Induced Inhibition of Growth and Transformation of Colon Cancer Cells. *International Journal of Cancer*, **128**, 951-961. <https://doi.org/10.1002/ijc.25410>
- [7] Aggarwal, B.B. and Sung, B. (2009) Pharmacological Basis for the Role of Curcumin in Chronic Diseases: An Age-Old Spice with Modern Targets. *Trends in Pharmacological Sciences*, **30**, 85-94. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.11.002>
- [8] 谢永进, 魏斌, 陈跃达, 等. 姜黄素治疗小鼠肝癌移植瘤的实验研究[J]. 中医药通报, 2015, 14(2): 66-69+72.
- [9] 郭立达, 焦振霞, 宋瑛, 滕文华, 刘钊, 刘敬泽. 姜黄素诱导结肠癌 LoVo 细胞凋亡的作用及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(13): 2191-2196.
- [10] 魏民, 张阳德, 何翦太. 姜黄素逆转肝癌耐药性实验研究[J]. 中国现代医学杂志, 2008(17): 2441-2443+2448.
- [11] Menon, V.P. and Sudheer, A.R. (2007) Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Curcumin. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **595**, 105-125. https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_3
- [12] Ghosh, S., Banerjee, S. and Sil, P.C. (2015) The Beneficial Role of Curcumin on Inflammation, Diabetes and Neurodegenerative Disease: A Recent Update. *Food and Chemical Toxicology*, **83**, 111-124. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.05.022>
- [13] 杨丽敏, 魏巍, 刘璐, 陈志海, 张钰. 姜黄素通过长链非编码 RNA NNT-AS1 降低 LPS 诱导的支气管上皮细胞炎症因子表达[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2022, 51(1): 25-30.
- [14] Arulselvan, P., Fard, M.T., Tan, W.S., et al. (2016) Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2016**, Article ID: 5276130. <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>
- [15] 李超, 贾茜, 袁晓环, 李琳. 姜黄素及其类似物 H8 对 LPS 诱导的单核巨噬细胞中炎症因子表达的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2021, 42(4): 16-18+50.
- [16] Quiles, J.L., Mesa, M.D., Ramirez-Tortosa, C.L., et al. (2002) Curcuma Longa Extract Supplementation Reduces Oxidative Stress and Attenuates Aortic Fatty Streak Development in Rabbits. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **22**, 1225-1231. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000020676.11586.F2>

- [17] Trush, M.A. and Kensler, T.W. (1991) An Overview of the Relationship between Oxidative Stress and Chemical Carcinogenesis. *Free Radical Biology & Medicine*, **10**, 201-209. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(91\)90077-G](https://doi.org/10.1016/0891-5849(91)90077-G)
- [18] 李瑞华. 姜黄素对牛乳腺上皮细胞的抗氧化作用及抑癌机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [19] Anand, P., Thomas, S., Kunnumakkara, A.B., *et al.* (2008) Biological Activities of Curcumin and Its Analogues (Congeners) Made by Man and Mother Nature. *Biochemical Pharmacology*, **76**, 1590-1611. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.08.008>
- [20] Ravindran, J., Subbaraju, G.V., Ramani, M.V., Sung, B. and Aggarwal, B.B. (2010) Bisdemethylcurcumin and Structurally Related Hispolon Analogues of Curcumin Exhibit Enhanced Prooxidant, Anti-Proliferative and Anti-Inflammatory Activities *In Vitro*. *Biochemical Pharmacology*, **79**, 1658-1666. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.01.033>
- [21] 崔冬月, 李媛媛, 肖宝平, 等. 姜黄素抗氧化的初步机理研究[J]. 食品安全导刊, 2019(20): 68-72.
- [22] Maria, A., Bourcier, C., Martinaud, C., *et al.* (2020) From Fibrogenesis towards Fibrosis: Pathophysiological Mechanisms and Clinical Presentations. *La Revue de Médecine Interne*, **41**, 325-329. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.01.002>
- [23] 李银生, 牛建昭, 王继峰, 周刚, 杨美娟. 姜黄素对肺纤维化大鼠肺组织胶原沉积及转化生长因子 $\beta 1$ 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2007(1): 55-57.
- [24] 宋健, 刘莉君, 孙守才. 姜黄素对肝纤维化大鼠肝组织 I, III, IV 型胶原的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(4): 933-935.
- [25] 丁秀娟, 刘百奇, 王灵君, 孟祥龙, 韩健. 姜黄素对冠状动脉粥样硬化危险因素的影响[J]. 中国医药指南, 2020, 18(17): 39-40.
- [26] Arafa, H.M. (2005) Curcumin Attenuates Diet-Induced Hypercholesterolemia in Rats. *Medical Science Monitor*, **11**, BR228-BR234.
- [27] 沃兴德, 洪行球, 赵革平, 唐利华. 姜黄素对低密度脂蛋白和脂蛋白(a)代谢的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 1999(4): 339-341.
- [28] 邱敏, 黄超龙. 姜黄素对兔心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 数理医药学杂志, 2011, 24(5): 578-579.
- [29] Um, M.Y., Hwang, K.H., Choi, W.H., Ahn, J., Jung, C.H. and Ha, T.Y. (2014) Curcumin Attenuates Adhesion Molecules and Matrix Metalloproteinase Expression in Hypercholesterolemic Rabbits. *Nutrition Research*, **34**, 886-893. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.09.001>
- [30] Pfeffer, M.A. and Braunwald, E. (1990) Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction. Experimental Observations and Clinical Implications. *Circulation*, **81**, 1161-1172. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.81.4.1161>
- [31] Wang, N.P., Wang, Z.F., Tootle, S., Philip, T. and Zhao, Z.Q. (2012) Curcumin Promotes Cardiac Repair and Ameliorates Cardiac Dysfunction Following Myocardial Infarction. *British Journal of Pharmacology*, **167**, 1550-1562. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02109.x>
- [32] Assis, R.P., Arcaro, C.A., Gutierrez, V.O., *et al.* (2017) Combined Effects of Curcumin and Lycopene or Bixin in Yoghurt on Inhibition of LDL Oxidation and Increases in HDL and Paraoxonase Levels in Streptozotocin-Diabetic Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 332. <https://doi.org/10.3390/ijms18040332>
- [33] Karuppagounder, V., Arumugam, S., Giridharan, V.V., *et al.* (2017) Tiny Molecule, Big Power: Multi-Target Approach for Curcumin in Diabetic Cardiomyopathy. *Nutrition*, **34**, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.09.005>
- [34] 潘建萍, 何春明, 钟禹霖, 黄丽芸. 姜黄素和胡椒碱复方改善大鼠抑郁症的机制[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(7): 45-48.
- [35] 薄秀梅, 贺玲, 张荣丽, 杜赛君, 徐洲. 姜黄素对脂多糖诱导的小鼠抑郁样行为的影响及机制[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(7): 1064-1068.
- [36] 吕慧君. 姜黄素通过激活 Wnt/ β -catenin 通路对 6-OHDA 诱导的中脑原代细胞损伤的保护作用[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [37] Singh, U., Barik, A., Singh, B.G. and Priyadarsini, K.I. (2011) Reactions of Reactive Oxygen Species (ROS) with Curcumin Analogues: Structure-Activity Relationship. *Free Radical Research*, **45**, 317-325. <https://doi.org/10.3109/10715762.2010.532493>
- [38] 倪琦, 林化. 姜黄素预处理对缺血-再灌注所致急性肾损伤大鼠肾组织血管内皮修复和内皮祖细胞归巢的影响[J]. 广西医学, 2021, 43(22): 2699-2703.
- [39] 许传俊, 明艳林, 陈良华, 黄雯. 姜黄素在 2 型糖尿病及其慢性并发症中作用及机制的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2021, 49(6): 30-34+38.
- [40] 李建波, 张静, 罗永锋, 李小珩. 姜黄素对高浓度葡萄糖诱导的 RF/6A 细胞血管生成的抑制作用[J]. 中国中医眼科杂志, 2020, 30(6): 396-401.

-
- [41] Moghadamtousi, S.Z., Kadir, H.A., Hassandarvish, P., Tajik, H., Abubakar, S. and Zandi, K. (2014) A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 186864. <https://doi.org/10.1155/2014/186864>
- [42] Vajragupta, O., Boonchoong, P., Morris, G.M. and Olson, A.J. (2005) Active Site Binding Modes of Curcumin in HIV-1 Protease and Integrase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**, 3364-3368. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.05.032>
- [43] 李丽, 陈鹤, 匡艳青, 周旖璇, 张纯刚. 姜黄素制剂研究进展[J]. 广州化工, 2021, 49(16): 1-3+23.
- [44] 刘佳, 黄宇虹, 王保和, 刘昌孝. 姜黄素类化合物体内代谢途径及其代谢产物的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(12): 1553-1557.