

姜黄对酒精性肝病的保护机制研究

叶明华, 夏明*

浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州
Email: *43892940@qq.com

收稿日期: 2021年4月27日; 录用日期: 2021年5月11日; 发布日期: 2021年5月31日

摘要

姜黄(*Curcuma longa* Linn)来源于植物姜黄的干燥根茎, 有较多研究认为它具有防治酒精性肝病的功效。综合国内外与姜黄相关的研究成果, 发现姜黄中对酒精性肝病有防治作用的主要活性成分为姜黄素类化合物和挥发油, 姜黄对肝脏的保护机制可能是由多种生物活性成分协同作用的结果, 在酒精性肝病演进的各个阶段, 姜黄中的主要活性成分可依次提供保护作用, 这为将来利用姜黄防治酒精性肝病以及开发天然药物提供新思路。

关键词

姜黄, 姜黄素类化合物, 挥发油, 酒精性肝病

Study on Protective Mechanism of *Curcuma longa* Linn on Alcoholic Liver Disease

Minghua Ye, Ming Xia*

School of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang
Email: *43892940@qq.com

Received: Apr. 27th, 2021; accepted: May 11th, 2021; published: May 31st, 2021

Abstract

Curcuma longa Linn is derived from the dry rhizome of *Curcuma longa*. Combined with the research results related *Curcuma longa* at home and abroad, it is found that the main active components of *Curcuma longa* in the prevention and treatment of alcoholic liver disease are Curcuminoids and volatile oils. The protective mechanism of *Curcuma longa* on liver may be the result of synergistic action of many bioactive components. In each stage of alcoholic liver disease, the main bioactive components in *Curcuma longa* can successively provide protective effects, which provides a new idea for the future use of *Curcuma longa* to prevent and treat alcoholic liver disease and the development of natural medicine.

*通讯作者。

Keywords

Curcumin, Curcumin Compounds, Volatile Oil, Alcoholic Liver Disease

Copyright © 2021 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. 前言

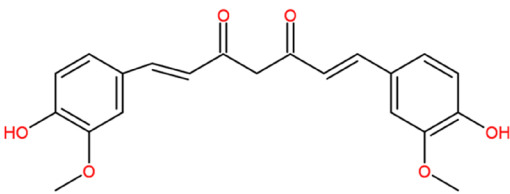
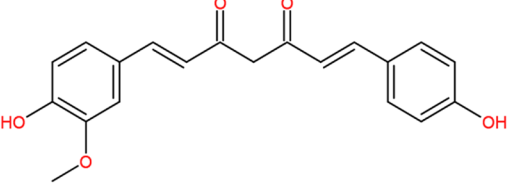
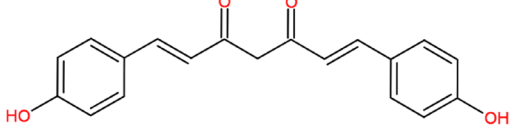
姜黄是姜科植物姜黄(*Curcuma longa* Linn)的干燥根茎, 最早记载于唐代的《新修本草》, 中医认为, 姜黄归脾、肝经, 能够破血行气, 通经止痛。目前, 姜黄已被列入既是食品又是药品的物品名单之列。现代研究认为, 姜黄具备抗炎、抗氧化、清除自由基、降血脂、护肝等作用[1], 尤其是姜黄护肝的作用, 备受保健品行业关注, 研发出了大量的相关保健品并通过了功能性评价, 然而, 对于姜黄的护肝作用机理, 还缺乏整体上的阐述。本文通过综合分析国内外关于姜黄对酒精性肝病的保护作用的研究进展, 阐明了姜黄的主要活性成分对酒精性肝病演进的各个阶段的保护机制。

2. 姜黄中的活性成分

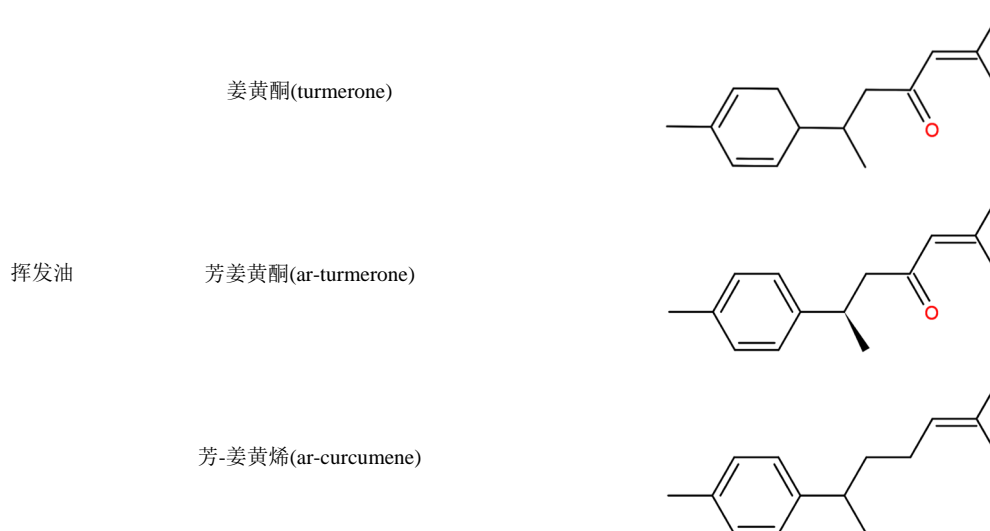
姜黄提取物已被美国 FDA 批准为“公认安全物质(GRAS)”, 其中的主要活性成分是姜黄素类化合物和挥发油(表 1) [2]。姜黄素类化合物包括姜黄素(约 70%)、去甲氧基姜黄素(约 10%~20%)、双去甲氧基姜黄素(约 10%)等。挥发油的主要成分为姜黄酮、芳姜黄酮、芳-姜黄烯等。不同文献报道中, 挥发油含量不太一致, 《中国药典》2020 版第一部中规定, 姜黄的挥发油含量不得小于 7% ($\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$)。此外, 姜黄中还有倍半萜类化合物、酸性多糖类、甾族化合物、长链脂肪酸、生物碱等。

Table 1. Main active components of *Curcuma longa*

表 1. 姜黄中的主要活性成分

姜黄 主要成分	名称	结构式示意图
姜黄素类 化合物	姜黄素(curcumin, Cur)	
	去甲氧基 姜黄素(demethoxycurcumin, DMC)	
	双去甲氧基 姜黄素(bisdemethoxycurcumin, BDMC)	

Continued



3. 酒精性肝病简介

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)的发展进程包括不同的阶段。短期内(3 天以上)连续大量(每天超过 200 g 酒精)酗酒会诱发急性酒精肝损伤。由酒精引起的肝损伤如果不能得到及时有效的治疗, 随着饮酒量和饮酒年限的增加, 会引起酒精性脂肪肝, 并逐渐沿着“酒精性脂肪肝-酒精性肝炎-酒精性肝纤维化/肝硬化-酒精性肝癌”的路径转变。大量研究表明[3] [4], 姜黄对酒精性肝病演进的各个阶段都有着较好的防治作用。

4. 姜黄对酒精性肝损伤的保护机理

4.1. 急性酒精性肝损伤

急性酒精中毒是短期内饮酒过量诱发的, 突出表现为肝功能指标的变化。胡光民等通过建立小鼠急性酒精性肝损伤模型, 发现经姜黄素治疗的各剂量组与乙醇损伤模型组相比, AST 及 ALT 均有显著下降, 同时姜黄素干预还能明显降低小鼠的肝脏指数, 整体表现为降低酒精对肝脏的损伤[5]。孟凡东等通过体外细胞实验, 以不同浓度姜黄素预处理 HepG2 细胞 24 h 后, 发现高浓度的姜黄素对酒精诱导的细胞毒性具有明显的减弱作用, 其中 4 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素的保护效果最为明显[6], 结合 Yoshiyuki Kimura 等的研究, 这种保护效果可能是通过增加肝脏酒精脱氢酶的活性来实现的[7]。

4.2. 酒精性脂肪肝

若长期大量饮酒, 易诱发以肝脏异常脂肪沉积等一系列病理变化, 造成酒精性脂肪肝, 姜黄能够改善肝脏脂肪变性程度。徐容容等建立酒精性肝损伤模型, 发现经姜黄素治疗后实验组的 TG 水平与模型组相比显著下降, 以 40 mg/kg BW 低剂量组的效果最为显著[8]。这一下降可能是通过抑制乙醇诱导的不饱和脂肪酸、脂肪酸生物合成、戊糖和葡糖醛酸盐相互转化的途径来实现的[9]。Kobori M 等从腹部脂肪组织切片的观察中发现, 经姜黄素干预后, 研究对象腹部脂肪细胞体积减小, 显示脂肪代谢功能得到改善[10]。刘啸昂等以 HepG2 细胞为研究对象, 发现姜黄素干预能够使 SREBP1C、FAS、ACC α 的 mRNA 表达水平显著下调, 改善 HepG2 细胞的脂质沉积[11]。这种改善与脂肪合成相关基因的表达密切相关, Reyhaneh Taebi 等发现姜黄素处理组与对照组相比, 与脂肪生成相关的基因(如 PGC1A, CPT1A 和

ACOX1)的表达均显著增加,而脂肪合成相关基因如 SCD1, SREBF2 和 DGAT1 的表达下降了[12]。

4.3. 酒精性肝炎

伴随饮酒造成的肝细胞内脂质的过度堆积,易成酒精性肝炎,酒精性肝炎与多种炎症介质和趋化因子的释放、活性氧自由基的激活及线粒体或内质网损伤引起的肝细胞凋亡关系密切,而姜黄有显著的抗炎、抗氧化及抑制肝细胞凋亡的功能。

4.3.1. 抗炎

姜黄素的抗炎作用可能是通过降低 TNF- α 、MCP-1 表达来实现的[13],肝脏 kupffer 细胞经酒精刺激后,会激活 NF- κ B 信号通路,该信号通路对许多炎症因子的表达有调控作用。姜黄素可明显抑制抗炎信号核转录因子 NF- κ B p65 的活性,降低 NF- κ B p65 的表达,从而减轻炎症反应[14],其作用机制在于通过抑制 I κ B 激酶的活性进而抑制核炎症因子(NF- κ B)的活化。此外,双去甲氧基姜黄素(简称 BDMC)也有类似的功效,矫春丽等针对 BDMC 的实验显示,模型组血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平明显增高,炎症反应得到抑制[15]。

4.3.2. 抗氧化应激

酒精在氧化代谢过程中会产生大量自由基,自由基逐渐积累和扩散,会造成氧化应激,进而导致细胞内的结构破坏和功能异常。对于急性酒精性肝损伤模型而言,姜黄素干预能明显降低肝组织中的 MDA 含量,显著升高抗氧化酶 SOD 和 GSH-Px 的活性[16],提升肝脏细胞的抗氧化能力。抗氧化相关酶活性的提高,是由相关 mRNA 的表达水平提高造成的,姜黄素的使用能显著上调酒精诱导后 HepG2 细胞中 SOD1、SOD2、CAT mRNA 的表达[6],这三种基因转录的增加,可以加速活性氧的代谢,降低自由基对肝细胞膜上脂质和蛋白质的损伤,减少脂质过氧化物的产生,从而降低酒精对肝脏的损伤。进一步针对肝细胞内质网应激的标志伴侣分子葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)的蛋白表达水平及其下游的应激信号激酶如蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)和肌醇酶 1a (IRE1a)的磷酸化水平的研究表明,内质网的氧化应激有所减轻[17]。

4.3.3. 抑制肝细胞凋亡

肝脏细胞凋亡是酒精性脂肪肝向肝炎发展的关键节点。线粒体凋亡体系中, bcl-2 (抗凋亡蛋白)、bax (促凋亡蛋白)是 bcl-2 家族与凋亡关系最密切的蛋白,姜黄通过保护线粒体功能来抑制肝细胞凋亡。细胞实验中,姜黄素能降低 ROS 的生成,减弱线粒体膜电位的损伤[18]经过姜黄素干预后的细胞, Bax、mCytc 和 Caspase-3/9 等蛋白的表达明显减少,而 Bcl-2 明显增加[19],提示姜黄素通过调节线粒体凋亡途径,发挥抑制细胞凋亡的作用。对于酒精暴露的模型组小鼠,采用差速离心法制备的肝脏线粒体,经姜黄素干预后 Na⁺/K⁺-ATPase、Ca²⁺-ATPase 和 Ca²⁺Mg²⁺-ATPase 的活力均明显降低,说明姜黄素可能调控 MAPK-Nrf2-ARE 抗氧化通路,上调 PGC-1 α 、NRF-1 和 Mn-SOD 蛋白表达从而改善线粒体功能。BDMC 也有类似的功能,可上调肝细胞中 bcl-2 的表达,下调 cleaved caspase-3 和 bax 的表达,减少 bax/bcl-2 的比值[14] [20],调节线粒体凋亡途径,进而抑制肝细胞凋亡。

4.4. 酒精性肝纤维化

酒精性肝纤维化是酒精导致肝脏慢性损伤后的一种修复反应,其特征是以胶原为主的细胞外基质(ECM)在肝内过多沉积。肝星状细胞(HSC)的脂肪细胞表型丢失是酒精性肝炎向酒精性肝纤维化演进的关键。姜黄素具有诱导 HSC 凋亡的作用[21],它通过增加促凋亡基因 Fas、P53 表达、减少抑凋亡基因 Bcl-2 表达而起到诱导 HSC 凋亡的作用。经姜黄素处理后的 HSC 中, IL-6/STAT3 信号通路相关蛋白 IL-6、p-STAT3 的表达均显著降低, IL-6 含量显著减少,提示姜黄素可抑制 IL-6/STAT3 信号通路激活[22],如果加入 IL-6/STAT3 信号通路激活剂,这一过程就会逆转。说明姜黄素可能通过抑制 IL-6/STAT3 信号通

路进而抑制 HSC 增殖并诱导凋亡细胞凋亡。陆春风建立 Nrf2 基因敲减小鼠酒精性肝病模型并给予姜黄素治疗, 发现姜黄素能显著削弱酒精诱导的野生小鼠的肝细胞坏死性凋亡, 而对 Nrf2 基因敲减小鼠则无明显改善作用[23], 说明姜黄素能促进 HSC 内 Nrf2 的转录活性, 使 HSC 脂肪细胞的表型恢复。针对人 HSC 的体外研究发现, 姜黄素可以有效抑制 TGF- β 1 并激活 LX-2 细胞的增殖, 同时显著抑制 Collagen I、Collagen III 和 α -SMA 以及免疫炎性因子 IL-10 和 IFN- γ 的表达[24]。由此可见, 姜黄素抑制肝纤维化的作用, 其机制是通过阻滞 p-smad2 介导的 p-65/NF- κ B 信号通路抑制了肝纤维化的作用。BDMC 对肝纤维化的作用机制可能与姜黄素似性, 现有研究显示是通过抑制 TGF-p1, a-SMA 和 PI3K/Akt 蛋白表达来实现相关炎症因子的调节[25]。

4.5. 酒精性肝癌

持续的酒精性肝纤维化会诱发肝癌, 而姜黄提取物可以诱导肿瘤细胞细胞凋亡及抑制肝癌细胞增殖、侵袭、转移[26]。在体内外实验中, 姜黄素抗肿瘤作用的机制可能是通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路介导的内源性线粒体通路诱导 HepG2 细胞凋亡[27]。伴随姜黄素浓度升高, 肝癌细胞存活率呈逐步下降趋势, MFI 值呈逐步升高趋势[28]。徐卓等采用 Western 印迹检测, 发现去甲氧基姜黄素可抑制肝癌细胞活力、侵袭和迁移能力, 机制可能与 DMC 下调 PCNA、MMP-2 和 MMP-9 及 PI3K/PTEN/AKT 信号通路有关[29], 去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素均可使 HepG2 细胞的增殖及侵袭转移受到抑制, 作用效果优于姜黄素[30], 其机制可能与下调 HepG2 细胞中 ICAM-1 和 VCAM-1 (黏附分子) 的表达有关。此外, 哈斯毕力格等发现姜黄的挥发性成分芳姜黄酮对 HL-60 细胞也具有明显的增殖抑制活性[31]。

姜黄提取物中各类活性物质对于酒精性肝病发展进程中各个阶段的作用如图 1 所示。

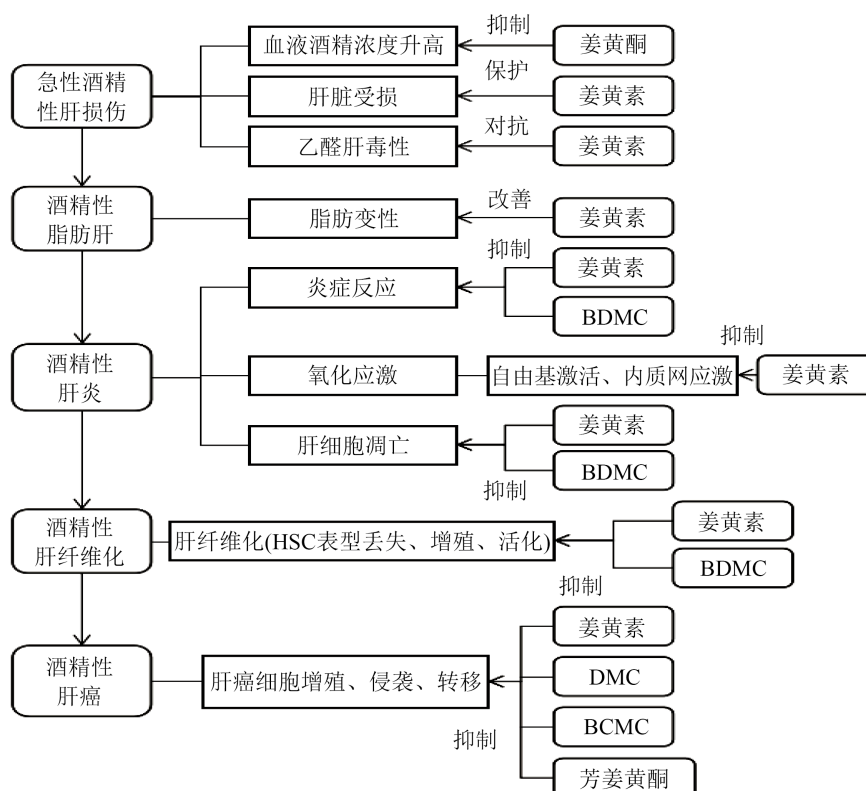


Figure 1. Protective mechanism of *Curcuma longa* Linn on Alcoholic Liver Disease

图 1. 姜黄中活性物质在酒精性肝病发展进程中的作用

5. 展望

总的说来, 姜黄在酒精引起的相关肝脏疾病上起防治作用的主要活性成分是姜黄素, 它的抗氧化、促进肿瘤细胞凋亡、抗肝细胞凋亡、抗炎症等功能已得到一些实验证实[32] [33]。但是, Nelson Kathryn M 等将姜黄素分类为 PAINS (泛测定干扰化合物)和 IMPS (无效的代谢灵丹妙药)候选物[34], 即姜黄素在体外和体内可能存在的假活性, 本身可能没有治疗酒精性肝病的功能。甚至有学者认为姜黄素易造成药物性肝损, 对肝脏反而有损害作用。当然, 更多的证据还是认同姜黄对酒精性肝病的防治具有正面作用, 这种作用不仅仅是姜黄素造成的, 可能是多种生物活性成分协同作用导致的结果, 其中 BDMC、DMC 等姜黄素类化合物, 姜黄酮、芳姜黄酮等挥发油组分, 也被证明能治疗酒精性肝病, 其中 BDMC、DMC 在治疗酒精性肝癌的作用上, 要优于姜黄素。未来应针对姜黄提取物中各化学成分进行全面研究, 为治疗酒精性肝病的化学药物的研发提供新思路。

基金项目

浙江中医药大学 2020 年大学生创新创业训练计划立项项目“基于多目标规划求解的姜菊露酒的生产工艺优化”; 2020 年度学生发展性资助项目“姜菊露酒的质量标准研究”; 2020 年学生科研基金项目“姜菊露酒的配方优化及对小鼠酒精性肝损伤的保护作用研究”。

参考文献

- [1] 孙林林, 乔利, 田振华, 赵盼, 蒋海强, 杨雯晴, 李运伦. 姜黄化学成分及药理作用研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(2): 207-212.
- [2] 邹俊波, 张小飞, 史亚军, 郭东艳, 程江雪, 崔春利, 邵佳, 梁玉琳, 王瑜, 王媚. 水蒸气蒸馏法提取姜黄挥发性成分的提取动力学考察[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1175-1180.
- [3] Hoseyn, F., Ali, A.M., Maghsoud, P. and Matinhomaei, H. (2020) The Effect of Curcumin and Exercise Rehabilitation on Liver Paraoxonase-1 and NF- κ B Gene Expression in the Rat Induced by Forced Drinking of Ethanol. *Clinical and Experimental Hepatology*, **6**, 49-54. <https://doi.org/10.5114/ceh.2020.93057>
- [4] Liu, J. (2018) The Regulatory Effects of Curcumin on Oxidation and Antioxidation in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *China Medical Abstracts (Internal Medicine)*, **35**, 144-145.
- [5] 胡光民, 张磊, 刘向国, 许浩. 新型姜黄素对小鼠急性酒精性肝损伤预防和保护作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(11): 29-31.
- [6] 孟凡东, 隋承光, 蒋涛, 王扬. 姜黄素对酒精诱导的 HepG2 细胞氧化损伤的保护作用[J]. 解剖科学进展, 2016, 22(2): 165-168.
- [7] Kimura, Y., Sumiyoshi, M. and Tamaki, T. (2013) Effects of the Extracts and an Active Compound Curcumenone Isolated from *Curcuma zedoaria* Rhizomes on Alcohol-Induced Drunkenness in Mice. *Fitoterapia*, **84**, 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.11.007>
- [8] 徐容容, 王华, 舒志成, 陶文初, 周小悦. 姜黄素对小鼠急性酒精肝损伤的保护作用[J]. 饮料工业, 2018, 21(5): 10-12.
- [9] Guo, C., Ma, J., Zhong, Q., Zhao, M., Hu, T., Chen, T., et al. (2017) Curcumin Improves Alcoholic Fatty Liver by Inhibiting Fatty Acid Biosynthesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **328**: 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.001>
- [10] Masuko, K., Yumiko, T., Hiroaki, T., Takahashi, M., Izumi, Y., Akimoto, Y., et al. (2018) Dietary Intake of Curcumin Improves eIF2 Signaling and Reduces Lipid Levels in the White Adipose Tissue of Obese Mice. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 9081. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27105-w>
- [11] 刘啸昂, 唐辉, 刘盼盼, 卢志雄, 陈文. 姜黄素对 HepG2 细胞脂质沉积的改善作用及机制研究[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(1): 50-54.
- [12] Taebi, R., Mirzaiey, M.R., Mahmoodi, M., Khoshdel, A., Ali Fahmidehkar, M., Mohammad-Sadeghipour, M., et al. (2020) The Effect of *Curcuma longa* Extract and Its Active Component (Curcumin) on Gene Expression Profiles of Lipid Metabolism Pathway in Liver Cancer Cell Line (HepG2). *Gene Reports*, **18**, Article ID: 100581. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2019.100581>

- [13] 董雪娜, 徐力力. 姜黄素对 ALD 小鼠的肝保护作用及机制[J]. 山东医药, 2017, 57(8): 41-43, 后插 2.
- [14] 王子超, 赵丽娟. 姜黄素对 NAFLD 大鼠肝组织 PPAR- γ 和 NF- κ B p65mRNA 及蛋白表达的影响[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(2): 120-126, 130.
- [15] 矫春丽, 宋艳芹, 杜源, 卢永颖, 张雷明. 双去甲氧基姜黄素对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用及机制[J]. 药学研究, 2019, 38(5): 253-256, 294.
- [16] 曾瑜, 刘婧, 黄真真, 潘兴昌, 张立实. 姜黄素对急性酒精性肝损伤小鼠抗氧化功能的影响[J]. 卫生研究, 2014, 43(2): 282-285.
- [17] 熊章鄂. 姜黄素通过内质网应激途径减轻小鼠慢性酒精性肝损伤的作用研究[C]//中国中西医结合学会. 第三十一届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集. 2019: 256-257.
- [18] 李兵兵, 陆其明, 杨志宏, 季霞, 阙扬铭, 周雪峰. 姜黄素对非酒精性脂肪性肝炎肝细胞凋亡的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(5): 366-368.
- [19] 吴鹏波, 宋琪, 俞媛洁, 郭一天, 饶倩, 柴红, 等. 姜黄素对非酒精性脂肪肝细胞模型保护作用以及机制研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(3): 324-327.
- [20] 熊章鄂. 姜黄素对小鼠慢性酒精性肝损伤的保护作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2016.
- [21] 叶国荣, 舒建昌, 吕霞, 杨小红. 姜黄素治疗肝纤维化与肝星状细胞的关系[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(10): 1227-1231.
- [22] 张威, 王帅, 王喜梅, 张帆. 姜黄素对肝星状细胞增殖和凋亡的影响及其机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(5): 532-535.
- [23] 陆春风. 姜黄素逆转酒精性肝纤维化的作用及机理研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [24] 王国泰, 李京涛, 魏海梁, 闫曙光, 李宁. 姜黄素通过抑制 TGF- β /smad2 信号通路抑制人肝星状细胞纤维化作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(4): 422-427.
- [25] 何丽明. 双去甲氧基姜黄素对 CCl₄ 诱导急性肝损伤及 TAA 诱导肝纤维化的保护作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林农业大学, 2019.
- [26] 李航, 王悦, 李腾越. 姜黄素治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2018, 39(2): 135-137.
- [27] 赵冀安, 崔丽敏, 董梁, 聂文佳, 刘文聪, 李增宁. 姜黄素和姜黄素联氨基抗肝癌作用比较及机制研究[J]. 中国药房, 2020, 31(22): 2741-2750.
- [28] 李岩岩, 陆淼炯. 姜黄素通过内质网应激信号通路诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡的作用及对细胞活性影响分析[J]. 中国现代医生, 2020, 58(22): 41-44.
- [29] 徐卓, 张萌, 张志磊, 等. ADAMTS9 基因联合去甲氧基姜黄素对肝癌细胞侵袭迁移及 PI3K/PTEN/AKT 信号的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(11): 2731-2735.
- [30] 齐东东. 去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素对肝细胞癌 HepG2 细胞中 ICAM-1 和 VCAM-1 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [31] 哈斯毕力格, 阿拉腾其木格, 敖登其木格. 姜黄挥发油有效成分提取分离及其抗肿瘤活性[J]. 医药导报, 2016, 35(z1):4-5.
- [32] Yanagisawa, D., Taguchi, H., Morikawa, S., Kato, T., Hirao, K., Shirai, N., *et al.* (2015) Novel Curcumin Derivatives as Potent Inhibitors of Amyloid β Aggregation. *Biochemistry and Biophysics Reports*, **4**, 357-368. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2015.10.009>
- [33] Rahimi, H.R., Jaafari, M.R., Mohammadpour, A.H., Abnous, K., Mobarhan, M.G., Ramezanzadeh, E., *et al.* (2015) Curcumin: Reintroduced Therapeutic Agent from Traditional Medicine for Alcoholic Liver Disease. *Asia Pacific Journal of Medical Toxicology*, **4**, 25-30.
- [34] Nelson Kathryn, M., Dahlin Jayme, L., Bisson, J., Graham, J., Pauli Guido, F. and Walters, M.A. (2017) The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *Journal of Medicinal Chemistry*, **60**, 1620-1637. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00975>