

姜黄素抗肿瘤机制的研究进展卫佳丽¹, 邓述恺²

(1. 西南医科大学, 四川 泸州 646000;

2. 西南医科大学附属第一医院呼吸内一科, 四川 泸州 646000)

【摘要】 姜黄素具有抗氧化、抗炎、抗凝、降血脂、抗动脉粥样硬化等主要作用, 而其主要的抗癌作用现已被广泛的研究, 主要从调控肿瘤细胞周期、诱导肿瘤凋亡、抑制侵袭、转移和逆转肿瘤耐药并提高肿瘤对化疗的敏感性等几方面起作用。并且其毒副作用小, 安全性高, 俨然成为具有治疗前景的抗癌药物。

【关键词】 姜黄素; 肿瘤; 综述

【中图分类号】 R979.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2016)17-2828-04

姜黄素(curcumin)具有抗氧化、抗炎、抗凝、降脂、抗动脉粥样硬化、抗风湿、抗衰老、消除自由基及抗癌等广泛的药理作用。近几年的研究认为姜黄素对多种恶性肿瘤都具有一定的抑制作用, 现将近几年的姜黄素抗肿瘤的研究进展总结如下:

1 调控细胞周期

1.1 阻滞细胞于S期 蒋金等^[1]发现姜黄素可以使S期的非小细胞肺癌A549细胞呈时间-剂量依赖性增加, 逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)和蛋白印迹法(Western blot)显示p53和p21表达上调, 增殖细胞核抗原(PCNA)和真核起始因子4E(eIF4E)表达下调。姜黄素通过减少eIF4E下调细胞内的翻译过程, 使细胞

增殖所需的蛋白原料处于“先天不足”。因此, 姜黄素可能是通过p53/p21/PCNA/eIF4E通路作用于S期关卡点使肿瘤细胞阻滞于S期。此外, 姜黄素以时间-剂量依赖性的方式将急性单核细胞性白血病SHI-1细胞阻滞于S期, 其机制可能是姜黄素阻断了丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路^[2], MAPK通路参与生长因子和细胞因子的调控, 在细胞增殖中起着重要的作用。Debata等^[3]发现姜黄素通过恢复视网膜母细胞瘤易感因子(Rb)的活性抑制细胞周期蛋白D1(cyclinD1), 使肾癌786-O细胞阻滞于S期, 能减少舒尼替尼的用量以及其导致的副作用。

1.2 阻滞细胞于G2/M期 姜黄素处理后人甲状

通讯作者: 邓述恺。E-mail: dsk_lan@163.com

patibility complex class I chain-related gene A transmembrane (MICA-TM) polymorphism and susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis [J]. *Rheumatology International*, 2014, 34(1): 117-123.

[18] Zhou X, Wang J, Zou H, et al. MICA, a gene contributing strong susceptibility to ankylosing spondylitis [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014, 73(8): 1552-1557.

[19] Yoshida Y, Nakajima J, Wada H, et al. gammadelta T-cell immunotherapy for lung cancer [J]. *Surg Today*, 2011, 41(5): 606-611.

[20] Asada A, Shioya M, Osaki R, et al. MHC class I-related chain B gene polymorphism is associated with virological response to pegylated interferon plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C infection [J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(2): 247-253.

[21] Yang H, Lan P, Hou Z, et al. Histone deacetylase inhibitor SAHA epigenetically regulates miR-17-92 cluster and MCM7 to upregulate MICA expression in hepatoma [J]. *British Journal of Cancer*, 2014, 112(1): 112-121.

[22] Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006, 5(1): 37-50.

[23] Schilling D, Kühnel A, Tetzlaff F, et al. NZ28-induced inhibition of HSF1, SP1 and NF- κ B triggers the loss of the natural killer cell-acti-

vating ligands MICA/B on human tumor cells [J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2015, 64(5): 599-608.

[24] Chen Y, Lin G, Guo ZQ, et al. Effects of MICA expression on the prognosis of advanced non-small cell lung cancer and the efficacy of CIK therapy [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69044.

[25] Watson NF, Spendlove I, Madjid Z, et al. Expression of the stress-related MHC class I chain-related protein MICA is an indicator of good prognosis in colorectal cancer patients [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(6): 1445-1452.

[26] Fielding CA, Aicheler R, Stanton RJ, et al. Two novel human cytomegalovirus NK cell evasion functions target MICA for lysosomal degradation [J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(5): e1004058.

[27] Jinushi M, Hodi FS, Dranoff G. Therapy-induced antibodies to MHC class I chain-related protein A antagonize immune suppression and stimulate antitumor cytotoxicity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(24): 9190-9195.

[28] Phumyen A, Jantasorn S, Jumnainsong A, et al. Doxorubicin-conjugated bacteriophages carrying anti-MHC class I chain-related A for targeted cancer therapy *in vitro* [J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 2183-2195.

(收稿日期: 2015-11-25)

腺乳头状癌BCPAP细胞受阻于G₂/M期,其细胞周期检控点激酶2(Chk2)、细胞分裂周期蛋白25同源蛋白c(Cdc25c)、细胞周期蛋白(Cdc2)、共济失调-毛细血管扩张突变蛋白(ATM)以及ATM and Rad-3相关蛋白(ATR)的磷酸化水平明显上调^[4]。DNA的损伤引起ATM及ATR激酶上调导致Chk2对Cdc25c的磷酸化水平增强,进而抑制Cdc25c的活性,同时使细胞跨过G₂-M期关卡的关键蛋白Cdc2磷酸化而失去活性。因此,姜黄素可能是通过对DNA损伤/ATR/ATM/Chk2/Cdc25c/Cdc2通路作用于肿瘤细胞通过G₂晚期关卡点,阻滞肿瘤细胞进入M期。在宫颈癌细胞HeLa和结肠癌细胞HCT116中,姜黄素也能通过诱导DNA的双链结构的损伤,阻断DNA的修复通路,将细胞阻滞于G₂/M期^[5]。研究发现姜黄素能通过抑制s期激酶相关蛋白2(Skp2)的表达使神经胶质瘤细胞阻滞于G₂/M期^[6]。

2 诱导肿瘤细胞的凋亡

2.1 下调Bcl-2/Bax的比率 在细胞凋亡中,BCL-2家族调控着线粒体的完整性和半胱天冬酶(Caspase)的激活。主要分为抗凋亡蛋白(Bcl-2、Bcl-xl等)和促凋亡蛋白(Bax、Bak等)^[7]。细胞中Bcl-2/Bax的比率扮演着细胞凋亡的“分子开关”的作用,姜黄素能抑制结肠癌RKO细胞磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3-K/Akt)和有丝分裂原活化蛋白激酶通路(MEK/ERK)信号通路的活化,下调Bcl-2/bax的比率,激活Caspase家族,抑制人结肠癌RKO细胞增殖并诱导其凋亡^[8]。姜黄素通过下调Bcl-2/Bax的比率,改变凋亡相关蛋白的平衡,促进肿瘤细胞凋亡。在胆囊癌GBC-SD细胞中,姜黄素下调Bcl-2/Bax的比率,降低了线粒体的膜电位,激活Caspase促凋亡蛋白,促进了肿瘤细胞的凋亡^[9]。另外,姜黄素联合丝裂霉素C(MMC)处理乳腺癌MCF-7细胞后,能协同降低Bcl-2/Bax的比率诱导细胞凋亡;同时姜黄素还能降低MMC所致的副作用,提高抗癌的疗效^[10]。

2.2 调节神经酰胺的生成和聚集 神经酰胺(ceramide)有两种途径:一种是从头合成,另一种是鞘磷脂酶对鞘磷脂的水解生成^[11]。研究证明神经酰胺的生成和聚集是姜黄素诱导肿瘤细胞凋亡的关键环节之一。在细胞凋亡途径中,当外源性凋亡途径激活时,质膜上的神经酰胺促进了死亡受体的聚集,进而级联激活Caspase-8、Caspase-3;而在线粒体凋亡途径中,神经酰胺能在线粒体外膜上形成通道,使细胞色素C等小分子从线粒体释放到胞浆。胞浆中的细胞色素C引发凋亡小体生成,激活Caspase-9,继而激活细胞凋亡的“执行者”-Caspase-3。在人白血病细胞HL-60细胞中,姜黄素直接上调神经酰胺的水平,并且通过激活中性鞘磷脂酶(nSMase)、抑制鞘磷脂合酶

(SMS)调节这两个鞘磷脂循环关键酶的活性,间接上调神经酰胺的水平;使神经酰胺大量的累积,促进细胞凋亡^[12]。Shakor等^[13]研究发现早期的神经酰胺的生成与姜黄素激活nSMase活性有关,而晚期的生成与姜黄素抑制了SMS的活性有关,同时发现姜黄素抑制SMS和葡糖神经酰胺合酶(GCS)的活性,逆转HL-60/耐长春新碱的白血病细胞(VCR)的耐药提高其敏感性。姜黄素通过活性氧(ROS)依赖的方式促进神经酰胺的生成并激活前列腺凋亡反应蛋白(Par-4),促进神经胶质瘤细胞的自我吞噬^[14]。

2.3 调控miR-215与miR-192的水平

微小RNA(miRNAs)是一类具有调控功能的非编码RNA,成熟的miRNA通过与靶基因mRNA的结合促进mRNA的降解,影响肿瘤的发生、发展和预后。其中较为重要的是miR-192和miR-215,通常在肾脏和胃肠道中显著表达,但在癌症中往往呈低表达状态^[15-16]。Ye等^[17]发现:姜黄素通过上调A549、H460和A427细胞中的miR-215和miR-192,促进p53的表达同时抑制XIAP(伴X染色体的细胞凋亡抑制剂)的活性,促进caspase-3的活化和PARP的裂解,阻滞细胞周期并诱导细胞凋亡。Jin等^[18]研究发现姜黄素上调miR-192-5p导致PI3-K/Akt信号通路抑制,诱导A549细胞凋亡,而抗miR-192-5p表达的药物能消除姜黄素的抗凋亡作用。因此,miR-192-5p和miR-215可能是姜黄素诱导凋亡的一个作用靶点。

3 抑制肿瘤的转移和侵袭

3.1 抑制PKC α 依赖的MMP-9的激活 肿瘤细胞的侵袭和转移是恶性肿瘤的重要特征,而基底膜的破坏在其中扮演着一个关键的“角色”。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)能降解基底膜的主要组成成分——IV型胶原,使基底膜破坏。在MCF-7细胞中,姜黄素通过抑制PKC α /MAPK信号通路下调NF- κ B和AP-1,导致MMP-9的表达下调和活性减弱,从而抑制细胞的侵袭性^[19]。此外,Fan等^[20]研究发现MMP-9的活化需要NADPH氧化酶催化亚基gp91phox(Nox-2)的表达和转录激活因子-2(ATF-2)的磷酸化。姜黄素以剂量依赖的方式降低PKC α 和Nox-2的表达,导致ROS的生成减少,下调ATF-2的磷酸化水平,最终减少MMP-9的产生及分泌,因此,姜黄素可能通过PKC α /Nox-2/ROS/ATF-2/MMP-9通路抑制A549细胞的侵袭和转移。

3.2 衰减GLUT1/MT1-MMP/MMP2通路 恶性细胞的增殖与侵袭是一个高度耗能的过程,正常细胞的能量主要来自有氧循环,而肿瘤细胞更多的是依赖于糖酵解。肿瘤中高表达的GLUT1促进糖的转运和利用,为肿瘤的侵袭和转移提供能量;而MMP-2能降解IV型胶原,促进肿瘤的侵袭和转移。MMP-2的活

化依赖于膜型基质金属蛋白酶(MT1-MMP)^[21]。在喉癌 Hep-2 细胞中,上调的 GLUT1 促进 MT1-MMP 和 MMP-2 的表达。在 pcDNA3.1-GLUT1 转染的 A549 细胞, GLUT 过表达使 MT1-MMP 和 MMP-2 的表达水平明显上调,而姜黄素以浓度依赖的方式减少 A549 细胞中的 GLUT1,下调 MT1-MMP 和 MMP-2 的表达,抑制 A549 的侵袭和转移^[22]。综上所述,姜黄素抗肿瘤侵袭和转移的机制可能涉及到减弱 GLUT1/MT1-MMP/MMP2 通路。

3.3 下调 Rho GTP 酶家族 Rho GTP 酶家族主要参与细胞与基质粘附和细胞骨架重组以及细胞形态改变的调控,促进细胞侵袭转移。多种恶性肿瘤中 Rho GTP 酶家族呈高表达状态,其中 RhoA、Rac1 和 Cdc42 是该家族中关键的成员。徐炜等^[23]的研究结果发现姜黄素以剂量依赖的方式抑制 RhoA、Rac1 和 Cdc42 蛋白的转录和表达,同时改变 A549 细胞内的微丝结构和分布,降低细胞动力,抑制细胞的侵袭和转移。Chen 等^[24]的研究中,姜黄素通过抑制肺癌 801D 细胞中 Rac1 的表达,下调 Rac1 介导的 MMP-2 和 MMP-9 的表达和抑制肌动蛋白的聚合与细胞骨架的重排以及抑制表皮生长因子(EGF)和转化生长因子(TGF- β)而降低 801D 细胞的侵袭和转移。

4 逆转细胞的多重耐药,提高放化疗的敏感性

4.1 抑制 p-gp 的表达和活性 p-糖蛋白(p-gp)类似一个“药物泵”,它将已进入细胞内的药物泵到细胞外,导致细胞内的有效浓度降低,从而使得细胞耐药,而这个过程是一个耗能的过程,需要消耗细胞产生的 ATP,主要来源于线粒体的作用。姜黄素能抑制肿瘤细胞的 P-gp 的表达,并且降低线粒体的膜电位,使 P-gp 的功能缺失,增加细胞对药物的敏感性^[25]。在长春新碱耐药的结肠癌细胞 HCT-8/VCR 中,也证实了姜黄素能抑制 p-gp 的表达,从而提高结肠癌细胞对长春新碱、顺铂和 5-氟尿嘧啶的敏感性^[26]。在原位单程结肠灌注实验中,经过姜黄素预处理的结肠癌小鼠对伊立替康的渗透性更高,伊立替康的生物利用度更高,Western blot 检测出结肠癌的 P-gp 的表达明显减少,由此可知姜黄素抑制了结肠癌细胞的 P-gp 的表达,减弱药物泵出的能力,提高伊立替康的抗癌疗效^[27]。

4.2 抑制 FA/BRCA 通路 DNA 交联后能阻止 DNA 复制,一些化疗药物的主要机制就是引起 DNA 的交联,如顺铂等,而 DNA 交联损伤修复通路 FA/BRCA (fanconi anemia/BRCA)的激活能导致肿瘤对这类药物的耐药。姜黄素通过抑制 FA/BRCA 通路激活过程中的关键事件(FANCD2)单泛素化逆转肿瘤耐药。Chen 等^[28]的实验中发现 A549/DDP 细胞(顺铂耐药肺癌细胞)较 DDP 敏感细胞的 FANCD2 单泛素化明

显增强,而姜黄素作用于 A549/DDP 细胞后, FANCD2 的单泛素化程度以剂量依赖的方式减少,肺癌 A549 细胞的耐药性得到逆转。在多发性骨髓瘤 MOLP-2 细胞系中,姜黄素能下调 FANCD2 单泛素化的表达,增加细胞内的美法仑的浓度,提高美法仑阻滞细胞周期的能力,逆转耐药^[29]。

4.3 促进缺氧诱导因子(HIF-1)的退化

HIF-1 由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 组成,而 HIF-1 α 是决定其活性的结构,在常氧的条件下, HIF-1 α 能迅速退化,而低氧条件下, HIF-1 α 大量累积导致多种与细胞生长、新陈代谢、血管生成等有关的转录因子的激活。研究证实低氧诱导的 HIF-1 α 导致肿瘤细胞对放疗和化疗耐药^[30]。Ye 等^[31]研究发现 A549/DDP 细胞中 HIF- α 过度表达,敲除 HIF- α 后能提高 DDP 敏感性,而 DDP 敏感细胞转染 HIF- α 后对 DDP 耐药。姜黄素能通过抑制 HIF-1 α 的表达及其活性逆转肿瘤细胞的耐药性。在以纳米材料为载体的实验中,姜黄素能明显抑制 HIF-1 α 的表达,降低 HIF-1 α 的 mRNA 和蛋白质的水平,逆转多柔比星耐药,提高其抗癌疗效^[32]。

5 展望

姜黄素因其广泛的药理作用,在中国的传统医学中被广泛应用;而在现代医学中,姜黄素俨然成为研究的热点。因其诱导细胞凋亡、抑制肿瘤增殖、侵袭转移的抗癌作用和逆转耐药性,且毒副作用小、安全性高,因此姜黄素是一种具有前景的抗癌药物,但其抗癌作用的更具体的机制需进一步研究。

参考文献

- [1] 蒋金,曹友德,磨娜,等.姜黄素通过 P53/P21/PCNA/eIF4E 信号通路抑制 A549 细胞增殖[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(1): 49-53.
- [2] Zhu GH, Dai HP, Shen Q, et al. Curcumin induces apoptosis and suppresses invasion through MAPK and MMP signaling in human monocytic leukemia SHI-1 cells [J]. Pharm Biol, 2015, 1: 1-9.
- [3] Debata PR, Begum S, Mata A, et al. Curcumin potentiates the ability of sunitinib to eliminate the VHL-lacking renal cancer cells 786-O: rapid inhibition of Rb phosphorylation as a preamble to cyclin D1 inhibition [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2013, 13(10): 1508-1513.
- [4] Zhang L, Cheng X, Gao Y, et al. Induction of ROS-independent DNA damage by curcumin leads to G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells [J]. Food Funct, 2016, 7(1): 315-325.
- [5] Saleh EM, El-Awady RA, Eissa NA, et al. Antagonism between curcumin and the topoisomerase II inhibitor etoposide: a study of DNA damage, cell cycle regulation and death pathways [J]. Cancer Biol Ther, 2012, 13(11): 1058-1071.
- [6] Wang L, Ye X, Cai X, et al. Curcumin suppresses cell growth and invasion and induces apoptosis by down-regulation of Skp2 pathway in glioma cells [J]. Oncotarget, 2015, 6(20): 18027-18037.
- [7] Hashemi M. The study of pentoxifylline drug effects on renal apoptosis and BCL-2 gene expression changes following ischemic reperfusion injury in rat [J]. Iran J Pharm Res, 2014, 13(1): 181-189.
- [8] 金子,蔡颖,张晔,等.姜黄素对人结肠癌细胞 PI3-K/Akt 和 MEK/

- ERK 信号通路的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(12): 1629-1631.
- [9] Liu TY, Tan ZJ, Jiang L, et al. Curcumin induces apoptosis in gallbladder carcinoma cell line GBC-SD cells [J]. Cancer Cell Int, 2013, 13(1): 64.
- [10] Zhou QM, Wang XF, Liu XJ, et al. Curcumin improves MMC-based chemotherapy by simultaneously sensitising cancer cells to MMC and reducing MMC-associated side-effects [J]. Eur J Cancer, 2011, 47(14): 2240-2247.
- [11] Gault CR, Obeid LM, Hannun YA. An overview of sphingolipid metabolism: from synthesis to breakdown [J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 688: 1-23.
- [12] Abdel Shakor AB, Atia M, Alshehri AS, et al. Ceramide generation during curcumin-induced apoptosis is controlled by crosstalk among Bcl-2, Bcl-xL, caspases and glutathione [J]. Cell Signal, 2015, 27(11): 2220-2230.
- [13] Shakor AB, Atia M, Ismail IA, et al. Curcumin induces apoptosis of multidrug-resistant human leukemia HL60 cells by complex pathways leading to ceramide accumulation [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1841(12): 1672-1682.
- [14] Thayyullathil F, Rahman A, Pallichankandy S, et al. ROS-dependent prostate apoptosis response-4 (Par-4) up-regulation and ceramide generation are the prime signaling events associated with curcumin-induced autophagic cell death in human malignant glioma [J]. FEBS Open Bio, 2014, 4: 763-776.
- [15] Khella HW, Bakhet M, Allo G, et al. miR-192, miR-194 and miR-215: a convergent microRNA network suppressing tumor progression in renal cell carcinoma [J]. Carcinogenesis, 2013, 34(10): 2231-2239.
- [16] White NM, Khella HW, Grigull J, et al. miRNA profiling in metastatic renal cell carcinoma reveals a tumour-suppressor effect for miR-215 [J]. Br J Cancer, 2011, 105(11): 1741-1749.
- [17] Ye M, Zhang J, Zhang J, et al. Curcumin promotes apoptosis by activating the p53-miR-192-5p/215-XIAP pathway in non-small cell lung cancer [J]. Cancer Lett, 2015, 357(1): 196-205.
- [18] Jin H, Qiao F, Wang Y, et al. Curcumin inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human non-small cell lung cancer cells through the upregulation of miR-192-5p and suppression of PI3K/Akt signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2015, 34(5): 2782-2789.
- [19] Kim JM, Noh EM, Kwon KB, et al. Curcumin suppresses the TPA-induced invasion through inhibition of PKCalpha-dependent MMP-expression in MCF-7 human breast cancer cells [J]. Phytomedicine, 2012, 19(12): 1085-1092.
- [20] Fan Z, Duan X, Cai H, et al. Curcumin inhibits the invasion of lung cancer cells by modulating the PKCalpha/Nox-2/ROS/ATF-2/MMP-9 signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2015, 34(2): 691-698.
- [21] Xu YY, Bao YY, Zhou SH, et al. Effect on the expression of MMP-2, MT-MMP in laryngeal carcinoma Hep-2 cell line by antisense glucose transporter-1 [J]. Arch Med Res, 2012, 43(5): 395-401.
- [22] Liao H, Wang Z, Deng Z, et al. Curcumin inhibits lung cancer invasion and metastasis by attenuating GLUT1/MT1-MMP/MMP2 pathway [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6): 8948-8957.
- [23] 徐炜, 陈清勇. Rho GTP 酶在姜黄素抑制人肺癌细胞增殖和转移中的作用[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(5): 475-480.
- [24] Chen QY, Zheng Y, Jiao DM, et al. Curcumin inhibits lung cancer cell migration and invasion through Rac1-dependent signaling pathway [J]. J Nutr Biochem, 2014, 25(2): 177-185.
- [25] Sun Y, Zhang J, Zhou J, et al. Synergistic effect of cucurbitacin B in combination with curcumin via Enhancing apoptosis induction and reversing multidrug resistance in Human hepatoma cells [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 768: 28-40.
- [26] Lu WD, Qin Y, Yang C, et al. Effect of curcumin on human colon cancer multidrug resistance *in vitro* and *in vivo* [J]. Clinics (Sao Paulo), 2013, 68(5): 694-701.
- [27] Neerati P, Sudhakar YA, Kanwar JR. Curcumin regulates colon cancer by inhibiting P-glycoprotein in cancerous colon perfusion rat model [J]. J Cancer Sci Ther, 2013, 5: 313-319.
- [28] Chen P, Li J, Jiang HG, et al. Curcumin reverses cisplatin resistance in cisplatin-resistant lung cancer cells by inhibiting FA/BRCA pathway [J]. Tumour Biol, 2015, 36(5): 3591-3599.
- [29] Xiao H, Xiao Q, Zhang K, et al. Reversal of multidrug resistance by curcumin through FA/BRCA pathway in multiple myeloma cell line MOLP-2/R [J]. Ann Hematol, 2010, 89(4): 399-404.
- [30] Lee JK, Shim JH, Lee HC, et al. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology [J]. Hepatology, 2010, 51(5): 1577-1583.
- [31] Ye MX, Zhao YL, Li Y, et al. Curcumin reverses cis-platin resistance and promotes human lung adenocarcinoma A549/DDP cell apoptosis through HIF-1alpha and caspase-3 mechanisms [J]. Phytomedicine, 2012, 19(8-9): 779-787.
- [32] Zhao X, Chen Q, Li Y, et al. Doxorubicin and curcumin co-delivery by lipid nanoparticles for enhanced treatment of diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in mice [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2015, 93: 27-36.

(收稿日期:2015-12-04)