

【综述】

莪术主要单体成分抗炎、抗肿瘤作用研究进展

赵志梅¹, 张立杰², 夏天¹, 肖志²

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: 莪术来源于姜科姜黄属植物, 能破血祛瘀行气、消肿止痛, 用于治疗癥瘕积聚、经闭、跌打损伤、瘀肿疼痛等的治疗。现代研究表明莪术主要含有姜黄素类、莪术醇、 β -榄香烯、莪术二酮等单体成分, 具有很好的抗炎、抗肿瘤等药理作用。就莪术中的主要单体成分姜黄素、莪术醇、 β -榄香烯的抗炎、抗肿瘤的作用机制进行综述, 为进一步的新药研发及临床应用提供依据。

关键词: 莪术; 姜黄素; 莪术醇; β -榄香烯; 抗炎; 抗肿瘤; 作用机制

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)01-0119-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.01.024

Advances in anti-inflammatory and anti-tumor effects of the main components of *Curcuma Rhizoma*

ZHAO Zhi-mei¹, ZHANG Li-jie², XIA Tian¹, XIAO Zhi²

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: *Curcuma Rhizoma* comes from *Curcuma* genus, functional breaking blood stasis, detumescence and acesodyne for treatment of Zhengjia accumulation, amenorrhea, traumatic injury and bruising pain. Modern pharmacological studies have shown that the main monomer composition of zedoary turmeric has a good anti-inflammatory and anti-tumor effects. The main monomer composition of zedoary turmeric copies of curcumol, beta elemene, curcumin anti-inflammatory anti-tumor mechanism of review, provide the basis for the further research progress and clinical application of zedoary turmeric.

Key word: *Curcuma Rhizoma*; curcumin; curcumol; beta elemene; anti-inflammatory; anti-tumor; mechanism

2011年流行病学统计结果显示, 全国恶性肿瘤发病率为250.28/10万^[1]。恶性肿瘤威胁着人类的身心健康, 抗肿瘤药物的选择和应用越来越成为新药研究的热点。合成的抗肿瘤药如烷化剂、铂类、抗代谢类、抗肿瘤抗生素、激素类的应用, 大大提高了肿瘤患者的生存期限, 但其副作用及耐药性也更加明显。近年来越来越多的抗肿瘤疗法由临床路径转向有较低毒性和耐药性的天然产物的研究中。中药在治疗肿瘤方面发挥不可或缺的作用, 有广泛的应用价值。

莪术来源于姜科姜黄属多种植物, 其性味辛、苦、温, 归肝、脾经, 能破血祛瘀行气、消肿止痛,

用于治疗癥瘕积聚、经闭、跌打损伤、瘀肿疼痛等疾病的治疗。现代医家常用莪术治疗鼻咽癌^[2]、食管癌^[3]、肝癌^[4]、胃癌^[5]、肝纤维化^[6-7]、卵巢癌^[8]、黑色素瘤^[9]等肿瘤类疾病。且本团队前期的工作基础证明莪术亦可应用于子宫内膜异位症中, 妇科灌肠II号以莪术为君药, 其能通过干预阻断肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 减少对异位病灶局部雌激素的分泌, 起到治疗子宫内膜异位症的作用^[10-11]。现代化学和药理研究表明莪术根茎主要含有姜黄素类、挥发油以及多糖类、酚酸类、甾醇类、生物碱类等成分, 挥发油主要含有莪术醇、 β -榄香烯、莪术二酮、异莪术烯醇和吉马酮等^[12], 这些成分通过调节多种

收稿日期: 2016-10-10

作者简介: 赵志梅, 副主任医师, 研究方向为中医妇科疾病的诊断与治疗。Tel: 13682189799 E-mail: zhaozhim2003@aliyun.com

关键信号通路,发挥抗炎、抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡等作用^[13]。其中姜黄素、 β -榄香烯、莪术醇应用最为广泛,在抗炎、抗肿瘤中发挥主要作用^[14]。笔者就莪术的主要单体成分姜黄素、莪术醇、 β -榄香烯的抗炎、抗肿瘤作用及其机制进行综述,为进一步的新药研发及临床应用提供依据。

1 姜黄素

姜黄素为莪术的主要化学成分^[12],结构上属于二酮类化合物,其抗炎、抗肿瘤作用得到了比较广泛的应用。

1.1 抗炎

姜黄素通过直接或间接地影响核因子- κ B (NF- κ B)信号传导通路从而发挥抗炎作用。NF- κ B为一个转录因子蛋白家族,参与大多数宿主的免疫、炎症反应以及调控抗凋亡、肿瘤的形成和转化。

近年来大量研究证实慢性炎症对肿瘤的发生发展起至关重要的作用。肿瘤炎症环境中的白介素-6 (IL-6)、TNF- α 等炎症因子激活NF- κ B等炎-癌转化通路,是连接炎-癌通路的重要分子。唐丹等^[15]研究发现,10 μ mol/L的姜黄素作用于油酸诱导的大鼠脂肪变性肝细胞后,姜黄素一方面可显著降低NF- κ B p50水平,直接影响促炎细胞因子(IL-1 α 、IL-6和TNF- α)的水平;另一方面通过增加过氧化物酶体增殖物活化受体- α (PPAR- α)的水平,间接减少NF- κ B p50的水平,从而影响NF- κ B信号通路传导。Deng等^[16]发现5 μ mol/L的姜黄素作用于小鼠神经母细胞瘤N2a细胞后,通过抑制I κ B磷酸化来下调NF- κ B信号通路传导,从而诱导细胞的凋亡,且与2.5 μ mol/L的姜黄素相比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

脑啡肽酶(NEP)是一种新兴的蛋白激酶B(PKB)的有效抑制剂。Tian等^[3]研究表明以50 μ mol/L的姜黄素作用于小鼠食管鳞癌细胞,姜黄素通过对其CpG二核苷酸去甲基化,诱导NEP基因表达上调,并以时间相关的方式抑制PKB、NF- κ B和其下游促炎因子,包括环氧化酶-2(COX-2)、一氧化氮合酶(iNOS)蛋白。

Toll样受体(TLR),特别是TLR-4能够识别内毒素脂多糖(LPS)和引发下游信号级联,包括有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPKs,其在调节细胞的生长、分化、对环境的应激适应、炎症反应等多种重要的细胞生理、病理过程起关键作用^[17])

的活化、NF- κ B以及随后上调的多种炎症介质的基因表达。Zhao等^[18]以质量浓度2.5、5、10 μ mol/L的姜黄素作用于体外培养的雄性小鼠巨噬细胞,发现姜黄素通过抑制LPS诱导的TNF- α 和IL-6的分泌,抑制MAPKs和NF- κ B的活化来抑制炎症细胞因子的过度表达,并发现2.5、5 μ mol/L的姜黄素较10 μ mol/L的抑制作用更为显著。

由此可见一定剂量的姜黄素可以通过直接抑制NF- κ B信号传导通路,进而影响IL-6、IL-1 α 、TNF α 、PPAR- α 、COX-2等促炎因子等来发挥抗炎作用;也可以通过抑制I κ B磷酸化,对CpG去甲基化以及抑制LPS诱导的TNF α 和IL-6的分泌等间接影响NF- κ B信号传导通路,最终发挥抗炎作用。

1.2 抗肿瘤

细胞侵袭及转移能力的强弱与其诱导产生的蛋白酶降解细胞外基质(ECM)以及基底膜的功能密切相关,基质金属蛋白酶(MMP)是其中最重要的一组蛋白酶,其在肿瘤侵袭和转移中起至关重要的作用^[19]。

逆转录富含半胱氨酸蛋白(reversion-inducing-cysteine-rich protein with kazal motifs, RECK)基因是近年来发现的新型MMP抑制剂,可在转录后抑制多种MMP的表达,从而抑制肿瘤的侵袭及转移。当RECK基因发生甲基化后会对其对MMP的负调控功能减弱或消失,从而有利于肿瘤细胞的侵袭并转移。Jacomasso等^[20]研究表明姜黄素通过抑制RECK基因启动子区域甲基化,上调RECK基因表达,降低细胞内甲基化水平而重新获得对MMP的调控作用,从而抑制肿瘤的侵袭和转移。

E-钙黏素蛋白(E-cadherin)是细胞黏附分子中的成员之一,参与形成和维护正常细胞间的连接。有研究证明E-钙黏素蛋白与抑制肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡、侵袭转移以及血管生成等密切相关^[19]。研究显示使用姜黄素处理鼻咽癌细胞后,能导致E-钙黏蛋白表达增高,从而促进癌细胞凋亡^[2]。

DNA甲基转移酶(DNMTs)1对维持甲基化起重要作用。Zheng等^[21]研究表明姜黄素可通过抑制DNMT1的阳性调节剂,如NF- κ B p65的表达,和(或)改变它们结合DNMT1启动子区的能力,在体外和体内均猛降低DNMT1 mRNA和

蛋白质的表达水平,同时活化 P15INK4B 抑癌基因 (P15INK4B 是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,能够在 G₁ 期抑制细胞周期进程从而诱导肿瘤细胞在体外凋亡);姜黄素急剧增加 P15INK4B mRNA 表达水平,对 P15INK4B 启动子甲基化作用降低约 40%。姜黄素的这种双向调节作用可作为甲基化抑制剂,连同其他抑制剂协同发挥去甲基化作用。另有研究表明某些因为超甲基化而沉默的抑癌基因,如 GSTP1 和 MGMT,也能被姜黄素等去甲基化药物诱导而重新激活,这一研究也进一步证明了姜黄素对 DNA 甲基化有抑制作用,并能够重新激活失活的抑癌基因^[22]。

综上,姜黄素可通过抑制 RECK 基因启动子区域甲基化,上调 RECK 基因表达,抑制多种 MMP 的表达,从而抑制肿瘤的侵袭及转移;可重新激活失活的抑癌基因发挥抗肿瘤作用;可提高 E-钙黏蛋白的表达,抑制肿瘤细胞的浸润和转移;还可以同时在体外和体内抑制 DNMT1 的阳性调节剂,如 NF- κ B p65 的表达来降低 DNMT1 mRNA 和蛋白质的表达水平,从而发挥抗肿瘤的作用。

2 莪术醇

莪术醇又名莪黄醇、姜黄环氧醇,2010 年版《中国药典》将其作为抗病毒和抗癌药收录,并以莪术醇的含量作为莪术油的质量控制指标^[23]。

细胞内膜蛋白 - B 细胞淋巴瘤/白血病 -2 (Bcl-2),在线粒体介导的 Apa-1/半胱天冬酶-9 (caspase-9) 凋亡途径中起重要作用,当 Bcl-2 高表达时,形成 Bax-Bcl-2 异源二聚体,从而抑制细胞凋亡,NF- κ B 可激活 Bcl-2 家族凋亡抑制蛋白的转录。刘健翔等^[24]研究证明莪术醇能下调人鼻咽癌细胞 NF- κ B 蛋白的表达,并且抑制 Bcl-2 的转录激活来实现抑制鼻咽癌细胞的增殖、诱导细胞凋亡,并发现随着莪术醇质量浓度的增加 (12.5、25、50、100 μ g/mL),血管内皮生长因子 (VEGF) 蛋白表达水平下降越明显。说明莪术醇在下调 NF- κ B 表达的同时抑制了 VEGF 蛋白表达,进而抑制肿瘤血管生成;且呈剂量相关,在 100 μ g/mL 时抑制作用最为明显。

磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K),在细胞生长、增殖、分化中起至关重要的作用。Chen 等^[6]研究结果表明莪术醇通过抑制 PI3K 及 I κ B 磷酸化来下调 NF- κ B 信号通路,从而起到对肝纤维化的治疗作用。景钊等^[25]研究表明以不同质量浓度的莪术醇

(25、50、100 mg/L) 体外作用于人鳞癌细胞,均可诱导人鳞癌细胞 G₀/G₁ 期与 G₂/M 期阻滞,并增加凋亡细胞的百分比,且以 100 mg/L 的阻滞作用最为显著。汤欣等^[8]将不同浓度 (12.5、25、50、100 μ g/mL) 的莪术醇体外作用于人卵巢癌 SKOV3 细胞,观察其 24、48、72 h 后的反应。发现不同浓度且不同作用时间的莪术醇均能特异性地抑制酪氨酸激酶的活性,阻滞卵巢癌细胞中异常活跃的 STAT3 信号转导通路 (STAT3 通路过度激活会导致细胞增殖和凋亡障碍,进一步促进肿瘤的形成和发展),从而起到抑制卵巢癌细胞的增殖,达到抗肿瘤作用,但以质量浓度在 100 μ g/mL、时间为 72 h 的阻滞作用最为显著,呈时间-剂量相关。王恒等^[26]将不同质量浓度 (6.25、12.5、25、50 μ g/mL) 的莪术醇作用于人外周血白血病 T 细胞 (Jurkat 细胞) 24 h,发现其以剂量相关方式阻滞 Jurkat 细胞 S 期向 G₂/M 期移行,并可通过抑制 JAK3 与 STAT5a 磷酸化蛋白的表达来抑制 Jurkat 细胞增殖。

胰岛素样因子-1 受体 (IGF-1R) 是参与调节肿瘤细胞生长和存活的主要组织,并被认为是恶性肿瘤细胞的一个独特的因子。IGF-1R 封锁可以抑制肿瘤生长、血管生成和提高化疗所致的细胞凋亡。多聚 ADP 核糖聚合酶-1 (PARP-1) 是真核细胞内具有多聚腺苷酸二磷酸核糖基 (PAR) 催化活性的蛋白酶,在 DNA 损伤断裂时被激活,参与 DNA 的修复,在 DNA 修复和细胞凋亡中发挥重要的作用。抑制 PARP-1 则可降低 DNA 修复功能,增强放疗和化疗的疗效。Wang 等^[27]研究结果表明莪术醇通过下调 IGF-1R 和上调 p38 MAPK 信号通路,导致级联反应抑制分子的生存途径,最终引发了 Bax/bcl-2 和聚 (ADP-ribose) 聚合酶 1 (PARP-1) 细胞凋亡信号。

由此可见莪术醇可通过阻滞细胞周期,增加凋亡细胞的百分比来发挥抗肿瘤作用;可通过抑制信号转导通路如 JAK3/STAT5、JAK2/STAT3 及 NF- κ B;下调 IGF-1R 和上调 p38 MAPK 信号通路等来抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞凋亡;还可以通过抑制 VEGF 来抑制肿瘤血管的生成,从而起到抗肿瘤作用。

3 β -榄香烯

β -榄香烯是中国自主开发的二类非细胞毒性抗肿瘤新药,于 1994 年上市;其疗效确切、副作

用轻微,能够抑制多种肿瘤的生长与增殖^[5, 28]、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡^[29]并可以逆转某些肿瘤细胞的化疗耐药,增加其化疗敏感性^[30],其抗肿瘤的作用机制得到了广泛研究。

谷胱甘肽转移酶 π (GST- π) 能促使细胞毒性药物代谢成无毒性物质而排出细胞外,从而降低抗肿瘤药物对肿瘤细胞的杀伤作用,增加细胞的耐药性。细胞外信号调节激酶 (ERK) 能够调控细胞的增殖、活化和凋亡,在人类肿瘤中(如肺癌)可以发现其过度活化。张晔等^[5]研究表明 β -榄香烯以时间-剂量相关的方式(50 mg/L 作用 72 h 效果最显著),通过抑制人胃癌细胞 SGC7901/Adr 中 ERK 信号转导通路的活化,进而下调 GST- π 蛋白的表达,从而使抗肿瘤药在人体内更好地发挥作用,使细胞耐药性降低,提高抗肿瘤功效。

Fas 受体是一种重要的细胞表面受体蛋白,也称 CD95、凋亡蛋白-1 (Apo-1),结合 Fas 配体 (FasL) 诱导细胞凋亡。Fas (CD95/Apo-1) /FasL 系统在调控细胞凋亡中发挥重要作用,能够维护细胞群,消除恶性转化细胞。FasL 与 Fas 结合表达于肿瘤细胞表面,以复杂形式最终激活半胱天冬酶-3 (caspases-3) 引起 DNA 断裂,导致细胞凋亡^[31]。Dai 等^[4]研究表明 β 榄香烯在体外以时间和剂量相关方式(40 μ g/mL 作用 96 h 效果最显著)抑制肝癌 HepG₂ 细胞增殖、诱导 HepG₂ 细胞阻滞在 G₂/M 期、并以时间剂量相关的方式增加 FasL mRNA 以及蛋白质的表达,逆转肿瘤细胞多药耐药性,诱导肿瘤细胞凋亡。顾喜喜等^[32]研究表明 β -榄香烯能够联合化学药协同降低增殖细胞核抗原 (Ki67) 和 Bcl-2 的表达,发挥抑制肿瘤增殖和转移的作用。刘俊松等^[33]研究表明 β -榄香烯通过引起人胃癌细胞多种蛋白质差异表达,可能是 β -榄香烯抗胃癌的作用机制。有研究证明, BTF 促细胞凋亡机制为控制 Bcl-2 家族蛋白的表达,或者直接与 Bcl-2 家族蛋白相互作用,从而增加促凋亡蛋白比例,诱导细胞凋亡^[34]。 β -榄香烯能够上调人胃癌细胞 BCL-2 相关转录因子 (BTF) 和类 BCL-2 蛋白 12 (Bcl-rambo, 也是 Bcl-2 家族的促细胞凋亡成员),从而促进肿瘤细胞凋亡^[33]。

蛋白激酶 A (PAK) 1 及其他 PAK 激酶家族成员在多种肿瘤细胞中存在过表达或过度活化,能促进肿瘤细胞的生长、侵袭和转移。抑制 PAK1

信号通路是研究治疗肿瘤的热点之一,PAK1IP1 是 PAK1 的负性调节蛋白,能够特异性结合到 PAK1 的 N 端调节序列,从而抑制 PAK1 及其信号通路的活化,进一步抑制肿瘤细胞的进展。已有研究表明 β -榄香烯上调 PAK1IP1 表达,抑制 PAK1 信号通路的活化,抑制 SGC7901 胃癌细胞增殖^[5]。

Chen 等^[8]研究表明 β -榄香烯能通过抑制 VEGF 介导的血管生成来抑制黑色素瘤的生长和转移,是来自于天然产物、潜在的抗血管生成剂。Zou 等^[35]研究表明 90 μ g/mL β -榄香烯和紫杉烷类药物作用于人卵巢癌 A2780 细胞 48 h,能够协同诱导 caspase-9 和人卵巢癌 A2780 细胞肿瘤抑制基因 p53 蛋白水平升高,将细胞周期阻滞在 G₂/M 期,辅助其他化疗药提高化疗效果。Li 等^[36]研究结果表明 β -榄香烯通过降低抗凋亡基因 bcl-2 和 Bcl-x1 A,同时增加 P53 的表达,来抑制人肺癌细胞生长和诱导癌细胞凋亡。

活性氧簇 (ROS) 是参与触发细胞凋亡的生理和病理基础^[37],高水平的 ROS 可促进 Ca²⁺ 内流,线粒体通透性转运膜孔开放,线粒体中细胞色素 C (Cyt C) 释放,激活 caspase-3 凋亡信号转导通路,下调抗凋亡因子 Bcl-2 的表达,导致细胞凋亡^[38]; ROS 诱导细胞凋亡与激活细胞凋亡与增殖蛋白激酶 (MAPKs) 有关^[39],它们包括构成细胞外调节激酶 (erk), p38 和 c-Jun N 端激酶。Zou 等^[40]将不同质量浓度 (10~200 μ g/mL) β -榄香烯作用于人类风湿关节炎滑膜成纤维细胞 72 h 后,发现 β -榄香烯可通过引起 p38 MAPK 磷酸化和提高 ROS 水平来诱导细胞凋亡,且呈剂量相关。

综上, β -榄香烯可通过抑制 ERK 信号转导通路活化,下调 GST- π 蛋白的表达,并以时间、剂量相关的方式增加 Fas 和 FasL mRNA 以及蛋白质的表达,逆转肿瘤细胞多药耐药,诱导肿瘤细胞凋亡;引起 p38 MAPK 磷酸化和提高 ROS 水平来诱导细胞凋亡,可协同其他药物降低 Bcl-2,抑制肿瘤的增殖及转移;可通过抑制 VEGF 来抑制肿瘤血管的生成;可通过细胞周期阻滞在 G₂/M 期诱导细胞凋亡;还可以辅助其他化疗药物,提高化疗效果。

4 结语

莪术作为传统的活血消癥中药以其破血不留瘀、活血不伤正的特点在治疗癥瘕积聚方面普遍

应用于中药方剂里。莪术的主要单体成分姜黄素、莪术醇、 β -榄香烯等可通过对肿瘤细胞的生长、增殖、凋亡以及转移等多个环节、多个靶点来阻断肿瘤的发生、发展。目前的研究显示,姜黄素兼具抗炎、抗肿瘤作用,而对莪术醇、 β -榄香烯的药理作用研究则侧重抗肿瘤活性。

单味莪术又具有中药复方的特点,各单体间可能存在复杂的相互作用和内在联系。近年来越来越多的研究证实慢性炎症对肿瘤的发生、发展起至关重要的作用。炎性环境中多种炎性因子通过激活多条炎-癌转化通路导致肿瘤的发生。肿瘤病因学研究推动着莪术药物作用机制研究,莪术的临床有效性也有助于阐明肿瘤病因、病理机制,同时对于肿瘤的临床治疗、新药研发也有指导价值和借鉴作用。现阶段对于炎-癌具体转化的机制以及莪术抗炎、肿瘤细胞信号通路的具体作用靶点及全面连续的作用机制有待于更深入研究,各主要组分之间的单独作用或协同作用情况仍需设计合理、思路严谨的实验去探索。莪术有效成分间的构效关系研究对于今后新的活性先导化合物的开发具有实际参考价值。因此,莪术作为一种有良好开发前景的抗炎、抗肿瘤药物,为临床治疗炎症、肿瘤性疾病提供更广阔的选择空间,具有更加广泛的应用价值。

参考文献

- [1] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2015, 24(1): 1-10.
- [2] 韦强. E-cadherin/catenin 复合体和 LMP1 在鼻咽癌中的表达及其意义 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2005: 38.
- [3] Tian F, Fan T L, Zhang Y, et al. Curcumin potentiates the antitumor effects of 5-FU in treatment of esophageal squamous carcinoma cells through downregulating the activation of NF- κ B signaling pathway in vitro and in vivo [J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2012, 44(10): 847-855.
- [4] Dai Z J, Tang W, Lu W F, et al. Antiproliferative and Apoptotic effects of beta-elemene on human HepG₂ cells [J]. Cancer Cell Int, 2013, 13(1): 27.
- [5] 张晔,曲秀娟,刘云鹏,等. β -榄香烯对人胃癌 SGC7901/Adr 细胞 ERK 通路的活化和 GST- π 表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(13): 1394-1397.
- [6] Chen G, Wang Y, Li M, et al. Curcumol induces

HSC-T6 cell death through suppression of Bcl-2: Involvement of PI3K and NF- κ B pathways [J]. Eur J Pharm Sci, 2014, 65: 21-28.

- [7] 李金慈,陆兔林,毛春芹,等. 莪术醋制前后抗复合因素致大鼠肝纤维化作用的比较研究 [J]. 中草药, 2013, 44(19): 2710-2716.
- [8] 汤欣,韩凤娟,李威,等. 莪术醇对人卵巢癌 SKOV3 细胞株 JAK2/STAT3 信号通路影响的研究 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2013, 14(1): 43-46.
- [9] Chen W, Lu Y, Wu J, et al. Beta-elemene inhibits melanoma growth and metastasis via suppressing vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 67(4): 799-808.
- [10] 李沛霖,赵志梅,王建玲,等. 中医外导法在子宫内膜异位症治疗中应用现状 [J]. 天津中医药, 2012, 29(6): 617-619.
- [11] 赵志梅,李沛霖,代志蓉,等. 妇科灌肠 II 号对离体培养的异位内膜间质细胞雌激素及前列腺素 E₂ 分泌影响 [J]. 天津中医药, 2015, 32(1): 34-37.
- [12] Zhu J J, An Y W, Hu G, et al. Simultaneous determination of Multiple sesquiterpenes in Curcuma wenyujin herbal Medicines and related products with one single reference standard [J]. Molecules, 2013, 18(2): 2110-2121.
- [13] 李宝石,夏宁俊,朱超林. 中药莪术对肿瘤相关信号通路影响研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(2): 188-191.
- [14] 王宏虹,刘华钢,刘丽敏. β -榄香烯抗肿瘤作用机制研究概况 [J]. 药物评价研究, 2010, 32(2): 140-143.
- [15] 唐丹,周永健,李瑜元,等. 姜黄素对脂肪变性肝细胞过氧化物酶体增殖物活化受体- α 的去甲基化作用 [J]. 广东医学, 2014, 35(2): 175-179.
- [16] Deng Y, Lu X, Wang L, et al. Curcumin inhibits the AKT/NF-KB signaling via CpG demethylation of the Promoter and Restoration of NEP in the N2a Cell Line [J]. AAPS J, 2014, 16(4): 649-657.
- [17] Wagner E F, Nebreda A R. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(8): 537-549.
- [18] Zhao C, He W, Wang Z, et al. Discovery and evaluation of asymmetrical monocarbonyl analogs of curcumin as anti-inflammatory agents [J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8: 373-382.
- [19] 霍西茜,王宁. 钙粘素蛋白-E 与肿瘤发生及生物学行为相关性的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(8): 1879-1882.
- [20] Jacomasso T, Trombetta L M, Sogayar M C, et al.

- Downregulation of breversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs in malignant melanoma: inverse correlation with membrane-type 1-matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase 2 [J]. *Melanoma Res*, 2014, 24(1): 32-39.
- [21] Zheng Y G, Wu J, Chen Z, et al. Chemical regulation of epigenetic modifications: opportunities for new cancer therapy [J]. *Med Res Rev*, 2008, 28(5): 645-687.
- [22] 王柏琦, 陈艳华, 蒋丽琴, 等. 姜黄素对鼻咽癌细胞 RECK 基因甲基化以及 MMP-9 表达与活性的影响 [J]. *中南医学科学杂志*, 2014, 42(2): 116-119, 138.
- [23] 中国药典 [M]. 2010: 257-258.
- [24] 刘健翔, 王娟, 蒋晓山, 等. 莪术醇诱导鼻咽癌 CNE-2 细胞凋亡作用及其抗肿瘤机制探讨 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(6): 1339-1341.
- [25] 景钊, 谢聪颖, 吴志勤, 等. 莪术醇 β -环糊精包合物对食管癌 TE-1 细胞增殖、凋亡的影响及其机制研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(1): 85-89.
- [26] 王恒, 王勇, 江晓霁, 等. 莪术醇通过 JAK3/STAT 信号途径抑制 Jurkat 细胞增殖 [J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(5): 408-411.
- [27] Wang J, Huang F, Bai Z, et al. Curcumol inhibits growth and induces apoptosis of colorectal cancer LoVo cell line via IGF-1R and p38 MAPK pathway [J]. *Mol Sci*, 2015, 16(8): 19851-19867.
- [28] Zhang J, Zhang H, Chen L, et al. Beta-elemene reverses chemoresistance of breast cancer via regulating MDR-related microRNA expression [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(6): 2027-2037.
- [29] Zhao Y S, Zhu T Z, Chen Y W, et al. β -elemene inhibits Hsp90/Raf-1 molecular complex inducing apoptosis of glioblastoma cells [J]. *J Neurooncol*, 2012, 107(2): 307-314.
- [30] Li Q Q, Lee R X, Liang H, et al. Enhancement of cisplatin-induced apoptosis by β -elemene in resistant human ovarian cancer cells [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 1-13.
- [31] Dai Z J, Gao J, Ji Z Z, et al. Matrine induces apoptosis in gastric carcinoma cells via alteration of Fas/FasL and activation of caspase-3 [J]. *Ethnopharmacol*, 2009, 123(1): 91-96.
- [32] 顾喜喜, 锁涛, 杨云柯, 等. 榄香烯预防胃癌 HGC-27 裸鼠腹腔转移的研究 [J]. *中国临床医学*, 2011, 18(5): 603-605.
- [33] 刘俊松, 车向明, 仇广林, 等. β -榄香烯对人胃癌细胞 SGC7901 作用的蛋白质组学研究 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2015, 36(6): 840-844, 861.
- [34] Lee Y Y, Yu Y, Gunawardena H P, et al. BCLAF1 is a radiation induced γ H2AX-interacting partner involved in γ H2AX-mediated regulation of apoptosis and DNA repair [J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(7): e359.
- [35] Zou B, Li Q, Zhao J, et al. β -Elemene and taxanes synergistically induce cytotoxicity and inhibit proliferation in ovarian cancer and other tumor cells [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(3): 929-940.
- [36] Li J, Yu J, Liu A, et al. β -Elemene against human lung cancer via up-regulation of P53 protein expression to promote the release of exosome [J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(2): 144-50.
- [37] Oyinloye B E, Adenowo A F, Kappo A P. Reactive oxygen species, apoptosis, antimicrobial peptides and human inflammatory diseases [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2015, 8(2): 151-175.
- [38] Caroppi P, Sinibaldi F, Fiorucci L, et al. Apoptosis and human diseases: mitochondrion damage and lethal role of released cytochrome C as proapoptotic protein [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(31): 4058-4065.
- [39] Olavarria V H, Recabarre P, Fredericksen F, et al. ISAV infection promotes apoptosis of SHK-1 cells through a ROS/p38 MAPK/Bad signaling pathway [J]. *Mol Immunol*, 2015, 64(1): 1-8.
- [40] Zou S, Wang C, Cui Z, et al. β -Elemene induces apoptosis of human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes via reactive oxygen species-dependent activation of p38 mitogen-activated protein kinase [J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(1): 7-11.