

【综述】

姜黄素逆转结直肠癌化疗耐药的药理作用机制研究进展

窦晓鑫¹, 杨玉莹¹, 卜志超¹, 孟静岩^{2*}

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617

2. 天津中医药大学 中医学学院, 天津 301617

摘要: 结直肠癌是世界上第3大常见癌症, 化疗贯穿整个治疗过程, 但其耐药的发生成为癌症死亡和复发的主要原因, 亟需寻找辅助化疗治疗的药物增加其疗效。姜黄素是美国国立肿瘤学会所承认的广谱抗癌药物, 其作用机制是通过调控相关蛋白表达、上皮间充质转化分子标志物、结直肠癌干细胞识别标志物、相关信号通路、自噬和相关因子。综述姜黄素逆转结直肠癌化疗耐药的机制, 旨在为科研探索和临床治疗、预防提供更好的研究思路和应用价值。

关键词: 姜黄素; 结直肠癌; 化疗耐药; 作用机制

中图分类号: R285.5, R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 09-1893-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.041

Research progress on pharmacological mechanism of curcumin reversing chemotherapy resistance of colorectal cancer

DOU Xiaoxin¹, YANG Yuying¹, BU Zhichao¹, MENG Jingyan²

1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Colorectal cancer is the third most common cancer in the world. Chemotherapy runs through the whole process of cancer treatment, but its drug resistance has become the main cause of cancer death and recurrence. Therefore, there is an urgent need to find adjuvant chemotherapeutic drugs to increase its efficacy. Curcumin is a broad-spectrum anticancer drug recognized by the American National Society of Oncology. its mechanism is through the regulation of related protein expression, epithelial mesenchymal transformation molecular markers, colorectal cancer stem cell recognition markers, related signal pathways, autophagy and related factors. Therefore, the mechanism of reversing chemotherapy resistance is reviewed in order to provide better research ideas and application value for scientific research, clinical treatment and prevention.

Key words: curcumin; colorectal cancer; chemotherapy resistance; mechanism

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种结肠黏膜上皮细胞增殖、分化和迁移失调而发生的常见消化道恶性肿瘤^[1], 属于中医的“盘肛痢”“锁肛痔”“脏毒”“肠蕈”等范畴^[2-3]。结直肠癌是全球仅次于肺癌和乳腺癌的第3大常见癌症, 在癌症死亡率中排名第2^[4], 在所有癌症中的发病率和死亡率中排名仅次于肺癌和胃癌^[5]。目前结直肠癌的治疗方法有化学治疗、放射治疗、免疫治疗、靶向治疗、中医

药治疗等^[6]。手术切除为主、辅以化疗是治疗结直肠癌的主流综合方法^[7], 但这些治疗并未降低结直肠癌患者的发病率、死亡率和复发率^[8], 而耐药导致的化疗失败是癌症复发和死亡的主要原因^[9]。

化疗耐药(chemotherapy resistance)是指癌细胞对化疗药物的敏感性降低, 产生了抵抗作用, 可分为先天性耐药和后天性耐药, 也可分为原药耐药(PDR)和多药耐药(MDR)^[10-11]。结直肠癌的耐药

收稿日期: 2020-02-10

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81973728); 天津市自然科学基金资助项目(18JCZDJC36600)

第一作者: 窦晓鑫, 在读硕士, 研究方向为中医内科学。E-mail: douxiaoxin0925@163.com

*通信作者: 孟静岩, 博士生导师, 研究方向为中医药抗大肠癌的基础研究。Tel: (022)59596195 E-mail: mengjy@163.com

机制是现在的一个研究热点,主要从调控相关基因和蛋白表达、有关信号通路、自噬、上皮间充质转化等方面进行研究。王泉杰等^[12]从GEO数据库中下载了一组直肠癌患者的芯片数据(GSE35452),运用GCB平台GO分析发现差异表达基因CDKN1B、CDKN2A、RBL1、TFDP1、CCND2、CCNE2、CDC6和CDK6在细胞周期中通过阻滞G₁/S期细胞周期,减少肿瘤细胞凋亡,增加化疗耐药的S期比例,从而诱导化疗耐药。也有研究发现从结直肠癌患者的非侵入性样本中提取的HAGLROS、KCNQ10T1和H19等的lncRNAs是通过自噬途径而导致的化疗耐药^[13]。另有研究发现在HT29-Luc和DLD-1-Luc的结直肠癌干细胞中,细胞周期调节因子F-Box/WD重复结构域7(FBXW7)的过表达会产生化疗耐药^[14]。还有研究者发现HCT8(HCT8/5-Fu)细胞中的上皮间充质转化(EMT)控制因子Snail的过表达会对5-氟尿嘧啶(5-FU)有更强的耐药性^[15]。

中医药在逆转化疗耐药方面具有多靶点、多通路、成本低、毒性低等优点,常用于各种癌症的辅助治疗,现已证明姜黄素(curcumin)是一种广谱抗癌药物,是逆转结直肠癌耐药的有效化合物^[16]。姜黄素是姜科植物根茎的有效活性成分,来自于中药姜黄、郁金、莪术等,结构上属于二酮类化合物,分子式为C₂₁H₂₀O₆,化学名为[1,7-双(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮],相对分子质量为368.38,并具有广泛的生物学功能,包括肾脏保护、抗癌、抗氧化、抗炎、抗菌、神经保护、护肝、调节免疫等^[17-21]。姜黄素常用于治疗各种癌症,包括结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌和口腔癌^[22]。姜黄素的抗癌作用机制主要是通过调控相关蛋白表达、上皮间充质转化分子标志物、结直肠癌干细胞识别标志物、相关信号通路、自噬和相关因子,但仍有很多机制尚未明确。为了更系统、更全面地认识姜黄素逆转结直肠癌耐药的作用机制,现综述其逆转化疗耐药的药理机制,希望能为抗肿瘤新药研发和肿瘤的临床治疗提供新的思路和方案。

1 蛋白表达

P-糖蛋白(P-gp)是由mdr1基因编码的跨膜糖蛋白。热休克蛋白27(HSP-27)是与诱导癌细胞功能的ABC转运蛋白有关。He等^[23]用Western blotting检测P-gp和HSP-27,结果显示经姜黄素和5-FU联合用药后,HCT8/5-FU细胞P-gp和HSP-27的蛋白表达水平明显低于5-FU单独作用于HCT8/5-FU细胞,说明姜黄素通过下调P-gp和HSP-27的

蛋白表达来逆转HCT8/5-FU细胞对5-FU的耐药性。

B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)属于一种抗凋亡基因家族,存活蛋白基因(survivin)是另一种促进细胞增殖和抑制凋亡的抗凋亡基因。Fan等^[24]也用蛋白质印迹法(Western blotting)检测HCT8/5-FU细胞的bcl-2、survivin、P-gp和HSP-27的表达水平,与未经药物处理的对照组HCT8/5-FU细胞相比,姜黄素单独作用后细胞的bcl-2、P-gp和HSP-27表达显著下调,而survivin的表达无明显变化;5-FU和姜黄素联合用药的细胞中,bcl-2、survivin、P-gp和HSP-27的表达显著下调。结果表明姜黄素通过下调bcl-2、survivin、P-gp和HSP-27的表达来逆转人结直肠癌细胞HCT8/5-FU的耐药性。

2 上皮间充质转化

上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[25]是一个可逆的生物学过程,上皮细胞转化为间充质细胞,获得迁移和侵袭能力,这与上皮细胞中细胞极性的丧失和钙黏附素介导的细胞黏附有关。Toden等^[26]在异种移植模型中,将HCT116-5FUR细胞注射到裸鼠体内,用姜黄素和(或)5-FU治疗,产生了化疗耐药的异种移植瘤。在实验过程中,动物的体重没有受到任何处理的影响。与对照组相比,姜黄素治疗能抑制肿瘤生长,而5-FU与姜黄素联合治疗可进一步抑制肿瘤生长,这提示姜黄素逆转了5-FU的耐药作用。同时用PCR检测到姜黄素和5-FU联合治疗组在异种移植瘤中抑制EMT的miR-200C表达增加,证实经姜黄素治疗会导致miR-200C表达上调。

Zhang等^[27]通过建立伊立替康(CPT-11)耐药结肠癌模型LoVo/CPT-11R,并将耐药细胞分为对照组、伊立替康组、姜黄素组和伊立替康+姜黄素组,采用反转录聚合酶链反应(RT-PCR)和Western blotting检测EMT分子标志物的表达,结果显示LoVo/CPT-11R细胞在含60 μg/mL CPT-11的培养基中能存活,耐药指数为5.69,E-钙黏附蛋白(E-cadherin)表达下调,波形蛋白和N-钙黏附蛋白(N-cadherin)表达上调。与对照组相比,伊立替康组与对照组差异无统计学意义;姜黄素组和姜黄素+伊立替康治疗组E-钙黏附蛋白表达上调,波形蛋白和N-钙黏附蛋白表达下调,差异有统计学意义。这表明姜黄素通过调控EMT途径逆转伊立替康耐药。

3 结直肠癌干细胞

癌症干细胞(cancer stem cells, CSCs)^[28]是具有

更强的自我更新能力、血管生成能力和特异性表面标志的表达能力的多潜能细胞,也是维持肿瘤特性、化疗耐药和远处转移的主要原因。Su等^[29]建立了LoVo/CPT-11细胞,通过PCR和Western blotting检测,与未处理细胞相比,姜黄素单独或与伊立替康联合处理后,CSCs识别标志物CD44、CD133、EpCAM和CD24的mRNA和蛋白表达水平受到显著抑制,表明姜黄素有效地降低了结肠CSCs的特性。与未处理对照组相比,姜黄素处理组抗凋亡蛋白Bcl-2的表达水平显著降低,促凋亡蛋白裂解胱天蛋白酶(caspase)-8、胱天蛋白酶-9、胱天蛋白酶-3和Bax的水平显著升高。姜黄素能通过诱导细胞凋亡来逆转对伊立替康的耐药。

4 信号通路

Wnt/ β -catenin信号通路是调节肿瘤化疗敏感性的机制之一。Wang等^[30]用Western blotting检测Wnt/ β -catenin信号通路蛋白表达,半数抑制浓度的姜黄素联合5-氟尿嘧啶/顺铂(5-FU/DDP)处理SW480和SW620细胞24、48 h,与单独用5-FU或DDP干预组相比,联合用药组细胞中的轴蛋白(Axin)的表达显著增加, β -连环蛋白(β -catenin)的表达显著下降。这表明姜黄素可能通过调控Wnt/ β -catenin信号通路来逆转化疗耐药。

Yin等^[31]采用抗奥沙利铂(OXA)的大肠癌细胞系HCT116/OXA的异种移植模型,观察到与单纯使用赋形剂、OXA或姜黄素相比,服用奥沙利铂和姜黄素的小鼠肿瘤体积和质量显著减少;与单独服用奥沙利铂的小鼠相比,服用奥沙利铂加姜黄素的小鼠肿瘤组织中p-Smad2和p-Smad3的水平降低。姜黄素在体内通过抑制Smad2/3通路逆转结直肠癌对奥沙利铂的耐药。

5 自噬

自噬(autophagy)是人类在进化时的一个生物学过程,包括一般自噬和选择性自噬,一般自噬是自噬的一部分细胞质被吞噬,并被运送到溶酶体,被溶酶体降解;自噬是形成双层膜泡的地方,它捕获细胞质中要降解的物质^[25]。而选择性自噬,是专门针对要降解的物质。

Zhang等^[32]为了研究AMPK/ULK1介导的自噬途径逆转5-FU耐药,经5-FU和(或)姜黄素处理HCT116和HT29细胞,显示单用5-FU可降低P-Akt和P-mTOR的表达,升高磷酸化自噬相关蛋白1(P-ULK1)的表达,但无明显的剂量相关性,对P-AMPK水平无明显影响;相反,姜黄素和5-FU联合

处理下调了P-Akt、P-mTOR、P-AMPK和P-ULK1的表达。为了进一步研究腺苷酸激酶(AMPK)在姜黄素介导的抑制自噬中的意义,并与AMPK激动剂A-769662联合处理后,结果发现姜黄素通过AMPK抑制调节的自噬途径来逆转5-FU耐药。

6 相关因子

活化B细胞的核因子- κ B(NF- κ B)是一种转录因子,通过调节多种靶基因的表达参与大肠癌的进展,这些靶基因包括炎症(TNF- α 、IL-1、CXC-趋化因子等)、细胞增殖(G1/S-特异性周期蛋白D-1、COX2、c-myc、IL-6等)、细胞凋亡[X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)、细胞凋亡抑制蛋白-1(IAP-1)、细胞凋亡抑制蛋白-2(IAP-2)、survivin、Bcl2、Bclx1等]、血管生成(VEGF、IL-8等)、细胞侵袭(ICAM1等)。Porras等^[33]在qRT-PCR实验中证实,与HT29细胞相比,CXCL8、CXCL1和CXCL2在HTOXAR3细胞中过表达。经奥沙利铂处理后,这3种趋化因子在HT29细胞表达上调,但在HTOXAR3细胞表达下调。在耐药细胞系中加入姜黄素显著下调了奥沙利铂诱导的CXCL8和CXCL1的表达,而在敏感细胞系中则没有。表明姜黄素通过下调NF- κ B的部分炎症因子逆转奥沙利铂耐药。

Shakibaei等^[34]在进行Western blotting检测时也发现,与亲本HCT-116细胞相比,MMP9、CXCR4和NF- κ B在5-FU耐药细胞中的表达明显增加;姜黄素单独作用后,HCT116细胞中MMP9、CXCR4和NF- κ B的表达呈剂量相关地下调,而姜黄素与5-FU联合作用时,MMP9、CXCR4和NF- κ B的抑制作用明显增强(最高达80%)。这表明姜黄素通过调控MMP9、CXCR4和NF- κ B因子逆转HCT116R细胞对5-FU为基础的化疗耐药性。

7 结语

结直肠癌是人类健康的一大威胁,近年来结直肠癌在我国的发病率不断上升,其复发率和死亡率也在逐渐升高^[35]。化疗药物用于结直肠癌的整个治疗过程,但耐药的发生是导致化疗失败的主要原因。中医药逆转耐药是增敏化疗药的重要策略,对其机制的研究正在进行。1937年已经有文献报道姜黄素用于治疗胆囊炎^[36],之后它的抗肿瘤作用被不断发现,包括肝癌、乳腺癌、结直肠癌等^[37]。姜黄素无论是作为单一成分还是与化疗药物联合用于结直肠癌的治疗^[38],都已经在研究中得到了验证。通过调控P-gp、HSP-27等蛋白表达、EMT相关分子标志物的表达、结直肠癌干细胞识别标志物的表

达、Wnt/ β -catenin等信号通路、自噬和NF- κ B等因子来逆转5-FU、奥沙利铂、CPT-11等化疗药物的耐药性。但姜黄素水溶性低、口服吸收差和代谢速度快^[22],这些使其生物利用率低,并限制了其临床治疗作用的发挥。为了克服姜黄素生物利用度低的这一实际限制,有研究表明姜黄素与佐剂、纳米颗粒、脂质体、胶束和磷脂复合物、金属配合物等新型的给药系统结合^[39-40],被认为是替代口服给药和肿瘤靶向给药的一种策略^[41],具有剂量和时间相关性,在结直肠癌中显示出较好的化疗效果。这些姜黄素的新型制剂能够更好的被人体吸收并改善临床的治疗效果。

到目前为止,还没有临床报告证实姜黄素可以增加化疗患者的存活率和缓解化疗过程中的不良反应,而且姜黄素总体上是安全的,但它还没有被批准用于癌症的辅助治疗^[38]。姜黄素逆转化疗耐药机制的研究主要集中于细胞实验和动物实验,而临床研究很少。有研究人员在临床II期开放随机对照试验中评价接受亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂化疗(FOLFOX)和FOLFOX+*po*姜黄素2 g/d(CUFOX)患者的安全性、有效性、生活质量和神经毒性等,结果表明姜黄素是转移性结直肠癌FOLFOX化疗的安全、耐受性好的辅助化疗药物^[42]。这一领域的临床和体内研究很少能提供人们生存益处的证据,因此还需要更多的临床研究来确认疗效,并确定姜黄素和化疗药物治疗的最有效组合剂量。

参考文献

- [1] Veronika S, Vera K, Barbora V, et al. Selected aspects of chemoresistance mechanisms in colorectal carcinoma—A focus on epithelial-to-mesenchymal transition, autophagy, and apoptosis [J]. *Cells*, 2019, 8(3): 2-17.
- [2] 李蒙, 孙桂芝, 张培彤. 孙桂芝治疗直肠癌临床经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(12): 5736-5738.
- [3] 王燕, 陈思思, 江海丽, 等. 李平教授基于“毒生病络”理论治疗结直肠癌临证经验 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(76): 234-235.
- [4] Lim M A, Chong V H, Ong S K, et al. Colorectal cancer in brunei darussalam: an overview and rationale for national screening programme [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(12): 3571-3580.
- [5] Feng R M, Zong Y N, Cao S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 1-12.
- [6] 陈功. 2018年结直肠癌治疗进展盘点 [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5(1): 5-14.
- [7] 伍映鑫, 青廉. 耐药基因蛋白在大肠癌组织中的临床意义 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2019, 22(7): 569-572.
- [8] Ismail N I, Othman I, Abas F, et al. Mechanism of apoptosis induced by curcumin in colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 1-34.
- [9] Lu P, Xu M, Xiong Z, et al. Fusobacterium nucleatum prevents apoptosis in colorectal cancer cells via the ANO1 pathway [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 29(11): 9057-9066.
- [10] Jensen N F, Stenvang J, Beck M K, et al. Establishment and characterization of models of chemotherapy resistance in colorectal cancer: towards a predictive signature of chemoresistance [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(6): 1169-1185.
- [11] 姚怡, 杨柳, 吴凯. 结直肠癌多药耐药机制的研究进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(7): 624-630.
- [12] 王泉杰, 余倩, 池畔, 等. 直肠癌新辅助放化疗疗效预测的分子标记物筛选及下游核心信号通路分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(12): 1183-1187.
- [13] Bermúdez M, Aguilar-Medina M, Lizárraga-Verdugo E, et al. LncRNAs as regulators of autophagy and drug resistance in colorectal cancer [J]. *Front Oncol*, 2019, 2(9): 1-14.
- [14] Honma S, Hisamori S, Nishiuchi A, et al. F-Box/WD repeat domain-containing 7 induces chemotherapy resistance in colorectal cancer stem cells [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5): 1-17.
- [15] Wang H, Li J M, Wei W, et al. Regulation of ATP-binding cassette subfamily B member 1 by Snail contributes to chemoresistance in colorectal cancer [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(1): 84-97.
- [16] Zhang C, He L J, Ye H Z, et al. Nrf2 is a key factor in the reversal effect of curcumin on multidrug resistance in the HCT-8/5-Fu human colorectal cancer cell line [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5409-5416.
- [17] Fan H Y, Wang X K, Li X, et al. Curcumin, as a pleiotropic agent, improves doxorubicin-induced nephrotic syndrome in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 24(250): 112-502.
- [18] Wu R, Wang L, Yin R, et al. Epigenetics/epigenomics and prevention by curcumin of early stages of inflammatory-driven colon cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(2): 227-236.
- [19] Forouzanfar F, Read M I, Barreto G E, et al. Neuroprotective effects of curcumin through autophagy modulation [J]. *Int Union Biochem Mol Biol Life*, 2020, 72(4): 652-664.
- [20] Slika L, Patra D. A short review on chemical properties,

- stability and nano-technological advances for curcumin delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(1): 61-75.
- [21] Gupta M K, Vadde R, Sarojamma V. Curcumin - A novel therapeutic agent in the prevention of colorectal cancer [J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(12): 977-987.
- [22] Wong K E, Ngai S C, Chan K G, et al. Curcumin nanoformulations for colorectal cancer: A review [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 152.
- [23] He W T, Zhu Y H, Zhang T, et al. Curcumin reverses 5-fluorouracil resistance by promoting human colon cancer HCT-8/5-FU cell apoptosis and down-regulating heat shock protein 27 and P-glycoprotein [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(6): 416-424.
- [24] Fan Y X, Abulimiti P, Zhang H L, et al. Mechanism of reversal of multidrug resistance by curcumin in human colorectal cancer cell line HCT-8/5-FU [J]. *Genet Mol Res*, 2017, 16(2): 1-13.
- [25] Hill C, Wang Y. The importance of epithelial-mesenchymal transition and autophagy in cancer drug resistance [J]. *Cancer Drug Resist*, 2020, 3(1): 38-47.
- [26] Toden S, Okugawa Y, Jascur T, et al. Curcumin mediates chemosensitization to 5-fluorouracil through miRNA-induced suppression of epithelial-to-mesenchymal transition in chemoresistant colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(3): 355-367.
- [27] Zhang C, Xu Y, Wang H, et al. Curcumin reverses irinotecan resistance in colon cancer cell by regulation of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Anticancer Drugs*, 2018, 29(4): 334-340.
- [28] Shirmohamadi M, Eghbali E, Najjary S, et al. Regulatory mechanisms of microRNAs in colorectal cancer and colorectal cancer stem cells [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2): 776-789.
- [29] Su P, Yang Y, Wang G, et al. Curcumin attenuates resistance to irinotecan via induction of apoptosis of cancer stem cells in chemoresistant colon cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(3): 1343-1353.
- [30] 王秋爽. 姜黄素促进结肠癌细胞对5-氟尿嘧啶/顺铂化疗敏感性的机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2018.
- [31] Yin J H, Wang L, Wang Y, et al. Curcumin reverses oxaliplatin resistance in human colorectal cancer via regulation of TGF- β /Smad2/3 signaling pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3893-3903.
- [32] Zhang P, Lai Z L, Chen H F, et al. Curcumin synergizes with 5-fluorouracil by impairing AMPK/ULK1-dependent autophagy, AKT activity and enhancing apoptosis in colon cancer cells with tumor growth inhibition in xenograft mice [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 1-12.
- [33] Ruiz P V, Bystrup S, Martínez-Cardús A, et al. Curcumin mediates oxaliplatin-acquired resistance reversion in colorectal cancer cell lines through modulation of CXCL12/Chemokine/NF- κ B signalling pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24675.
- [34] Shakibaei M, Kraehe P, Popper B, et al. Curcumin potentiates antitumor activity of 5-fluorouracil in a 3D alginate tumor microenvironment of colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 250.
- [35] Wang M Y, Qiu Y H, Cai M L, et al. Role and molecular mechanism of stem cells in colorectal cancer initiation [J]. *J Drug Target*, 2020, 28: 1-10.
- [36] Albert Oppenheimer M D. Turmeric(curcumin) in biliary diseases [J]. *Am J Surgery*, 1940, 47(3): 642-650.
- [37] 赵志梅, 张立杰, 夏 天, 等. 莪术主要单体成分抗炎、抗肿瘤作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2017, 39(1): 119-124.
- [38] Zangui M, Atkin S L, Majeed M, et al. Current evidence and future perspectives for curcumin and its analogues as promising adjuncts to oxaliplatin: state-of-the-art [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 141: 343-356.
- [39] Selvam C, Prabu S L, Jordan B C, et al. Molecular mechanisms of curcumin and its analogs in colon cancer prevention and treatment [J]. *Life Sci*, 2019, 239: 117032.
- [40] Slika L, Patra D. A short review on chemical properties, stability and nano-technological advances for curcumin delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 12(10): 1-15.
- [41] Selvam C, Prabu S L, Jordan B C, et al. Molecular mechanisms of curcumin and its analogs in colon cancer prevention and treatment [J]. *Life Sci*, 2019, 239: 117032.
- [42] Lynne M H, Chinenye I, Glen R B I, et al. Curcumin combined with FOLFOX chemotherapy is safe and tolerable in patients with metastatic colorectal cancer in a randomized phase IIa trial [J]. *Nutr*, 2019, 149: 1133-1139.