

蓬莪术姜黄素类化学成分研究

陈金凤^{1,2}, 熊亮^{1,2}, 刘菲^{1,2*}, 彭成^{1*}

1. 成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 四川 成都 611137
2. 成都中医药大学, 西南特色药材创新药物成分研究所, 四川 成都 611137

摘要: 目的 研究蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis* 根茎的姜黄素类化学成分及其细胞毒活性。方法 将蓬莪术根茎的 95%乙醇提取物经石油醚、醋酸乙酯、正丁醇依次萃取, 对醋酸乙酯萃取部位采用硅胶和葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20 柱色谱、反相中压液相色谱、制备薄层色谱及半制备高效液相色谱等分离技术进行分离纯化, 利用现代波谱学手段对分离的化学成分进行结构鉴定; 采用 MTT 法对分离得到的化合物进行细胞毒活性筛选。结果 从蓬莪术根茎的醋酸乙酯萃取部位分离得到 4 个姜黄素类化合物, 分别鉴定为 1,7-双 (4-羟基苯基)-1*E*,6*E*-庚二烯-3-酮 (1)、1,7-双 (4-羟基苯基)-1,4,6-庚三烯-3-酮 (2)、1,7-双 (4-羟基苯基)-4*E*,6*E*-庚二烯-3-酮 (3) 和 (1*R*,5*S*,6*S*)-1,5-环氧-6-羟基-1,7-双 (3-甲氧基-4-羟基苯基)-庚烷 (4)。MTT 实验显示化合物 1~3 均可抑制人胃癌 HGC-27 细胞的增殖, 仅化合物 2 对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞有抑制作用; 化合物 2 和 3 还对正常肝细胞 L-02 表现出强烈的毒性作用。结论 从蓬莪术中分离得到 4 个姜黄素类成分, 其中化合物 1 为新化合物, 命名为姜黄素 P。化合物 1~3 均具有一定的抑制 HGC-27 细胞增殖作用, 其中化合物 1 可选择性抑制 HGC-27 细胞的增殖并对正常肝 L-02 细胞无明显毒性作用。

关键词: 蓬莪术; 姜黄素类; 姜黄素 P; 1,7-双 (4-羟基苯基)-1,4,6-庚三烯-3-酮; 细胞毒活性

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)01-0016-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.01.003

Study on curcumins from *Curcuma phaeocaulis*

CHEN Jin-Feng^{1,2}, XIONG Liang^{1,2}, LIU Fei^{1,2}, PENG Cheng¹

1. Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education, State Key Laboratory Development and Utilization of Chinese Medicine Resources, Pharmacy College, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China
2. Institute of Innovative Medicine Ingredients of Southwest Specialty Medicinal Materials, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents and the cytotoxic activity of curcumins from the rhizome of *Curcuma phaeocaulis*. **Methods** The 95% ethanol extract from the rhizome of *C. phaeocaulis* was extracted with petroleum ether, ethyl acetate, and *n*-butanol. The separation and purification of ethyl acetate fraction was carried out by silica gel column, sephadex LH-20 column, reversed-phase medium pressure chromatography, preparative thin-layer chromatography, and semi-preparative high performance liquid chromatography. The structures of the isolated components were identified by modern spectroscopy techniques. The isolated compounds were screened for cytotoxic activity by MTT assay. **Results** Four curcuminoids were isolated from the ethyl acetate extract of the rhizome of *C. phaeocaulis*, and identified as 1,7-bis (4-hydroxyphenyl)-1*E*,6*E*-heptadien-3-one (1), 1,7-bis (4-hydroxyphenyl)-1,4,6-heptatrien-3-one (2), 1,7-bis (4-hydroxyphenyl)-4*E*,6*E*-heptadien-3-one (3), and (1*R*,5*S*,6*S*)-1,5-epoxy-6-hydroxy-1,7-bis (3-methoxy-4-hydroxy-phenyl)-heptane (4). MTT experiments showed that compounds 1—3 inhibited HGC-27 cells proliferation, and only compound 2 inhibited MDA-MB-231 cells proliferation. Compounds 2 and 3 also showed strong toxic effects on human normal liver cells. **Conclusion** Four curcuminoids were isolated from *C. phaeocaulis*. Compound 1 was a new

收稿日期: 2019-07-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81903777); 中国博士后科学基金 (2019M653362); 成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划 (BSH2018009); 四川省青年科技创新研究团队专项计划项目 (2017TD0001, 2016TD0006)

作者简介: 陈金凤 (1996—), 在读博士生, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: 3389779053@qq.com

*通信作者 刘菲 (1989—), 博士, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: feifeifly555@126.com

彭成 (1964—), 男, 研究员, 博士生导师, 从事中药药效与毒理研究。E-mail: pengchengchengdu@126.com

compound named curcumin P. Compounds 1—3 had a certain inhibitory effect on the proliferation of HGC-27 cells. Notably, compound 1 selectively inhibited the proliferation of HGC-27 cells and showed no obvious toxic effects on L-02 cells.

Key words: *Curcuma phaeocaulis* Val.; curcumins; curcumin P; 1,7-bis (4-hydroxyphenyl)-1,4,6-heptatrien-3-one; cytotoxic activity

蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis* Val. 是姜科 (Zingiberaceae) 姜黄属 *Curcuma* L. 多年生草本植物, 主产于四川、福建等地。其根茎是中药莪术的重要来源之一, 具有行气破血、消积止痛的功效, 常用于治疗癥瘕痞块、瘀血经闭、胸痹心痛、食积胀满等症^[1]。现代药理研究表明, 蓬莪术具有抗肿瘤、抗氧化、抗血栓、抗菌等多种活性^[2-5]; 现代化学研究表明蓬莪术的有效成分主要为挥发油和姜黄素类成分, 目前对蓬莪术挥发油中的倍半萜类成分如榄香烯、莪术酮、莪术醇、莪术烯、莪术二酮、吉马酮等研究较多^[6], 对其中的姜黄素类单体成分研究较少。近年研究显示^[7-9], 姜黄素类化合物具有良好的抗肿瘤作用。众所周知, 癌症是造成全球人口死亡的三大主要疾病之一, 同时位居我国死亡首

位, 严重威胁着人们的生命和健康^[10]。因此, 为进一步开发利用该植物, 挖掘其抗肿瘤活性成分, 本课题对川产道地药材蓬莪术进行了研究, 分离得到 4 个姜黄素类化合物, 分别鉴定为 1,7-双 (4-羟基苯基)-1E,6E-庚二烯-3-酮 [1,7-bis (4-hydroxyphenyl)-1E,6E-heptadien-3-one, 1]、1,7-双 (4-羟基苯基)-1,4,6-庚三烯-3-酮 [1,7-bis (4-hydroxyphenyl)-1,4,6-heptatrien-3-one, 2]、1,7-双 (4-羟基苯基)-4E,6E-庚二烯-3-酮 [1,7-bis (4-hydroxyphenyl)-4E,6E-heptadien-3-one, 3] 和 (1R,5S,6S)-1,5-环氧-6-羟基-1,7-双 (3-甲氧基-4-羟基苯基)-庚烷 [(1R,5S,6S)-1,5-epoxy-6-hydroxy-1,7-bis (3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-heptane, 4], 其中化合物 1 为新化合物, 命名为姜黄素 P。化合物 1~4 的结构见图 1。

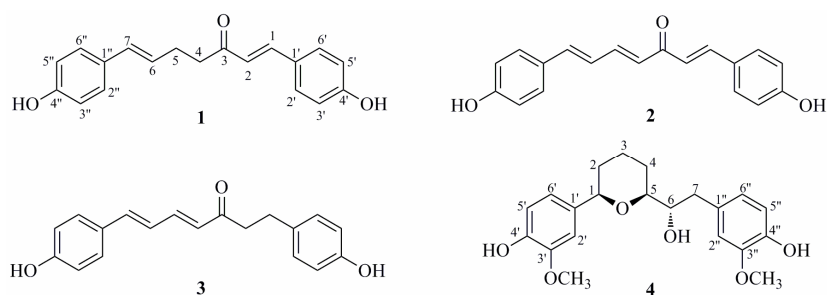


图 1 化合物 1~4 的结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1—4

1 仪器与材料

中压液相色谱仪 (Welch 公司, Büchi Gradient Former B-687, Rp C₁₈, 40~60 μm); C₁₈ 色谱柱 (Welch 公司, 250 mm×10 mm, 5 μm, 半制备型); Agilent Technologies 1100 Series 高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); Waters Synapt G2 高分辨质谱仪 (美国 Waters 公司); Bruker AVIII HD-600 核磁共振波谱仪 (德国 Bruker 公司); Anton Paar MCP 200 旋光测定仪 (美国 Anton Paar 公司); Agilent Cary 600 FT-IR (美国 Agilent 公司); Milli-Q 超纯水仪 (美国 Milli-pore 公司); SANYOMLS-3780 型实验用高压灭菌锅、MCO-15AC CO₂ 孵箱 (日本 SANYO 公司); SW-CJ-2F 型双人双面净化工作台 (苏州净化设备有限公司); Varioskan 高级多功能酶标仪 (美国 Thermo 公司)。

薄层色谱 GF₂₅₄ 硅胶、柱色谱硅胶 (200~300 目, H 硅胶), 青岛海洋化工厂; 葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20 (瑞典 Amersham Pharmacia 公司); 色谱甲醇 (美国 Sigma 公司); 其他常规试剂均为成都市科隆化学品有限公司的分析纯试剂; DMEM 高糖培养基、胰蛋白酶 (美国 Gibco 公司); RPMI 1640 培养基 (美国 Hyclone 公司); 胎牛血清 (杭州四季青生物工程有限公司); 噻唑蓝 (北京 Solarbio 公司)。实验用人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞、人胃癌 HGC-27 细胞和人正常肝细胞 L-02 均购自中国科学院细胞库。

蓬莪术药材采于四川省崇州市三江镇宋桥村, 经成都中医药大学高继海副教授鉴定为蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis* Val. 的干燥根茎, 植物标本 (CP-20180303) 保存于成都中医药大学西南特色药

材创新药物成分研究所。

2 提取与分离

蓬莪术药材 (50 kg) 粉碎后用 95%乙醇回流提取 3 次, 每次 3 h, 减压浓缩后将浸膏分散于水中, 依次用石油醚、醋酸乙酯、正丁醇萃取。将各部分萃取液浓缩, 得到石油醚浸膏 (1 kg)、醋酸乙酯浸膏 (300 g) 和正丁醇浸膏 (500 g)。将醋酸乙酯萃取物用硅胶柱色谱分离, 以石油醚-醋酸乙酯-甲醇 (5:1:0→0:0:1) 梯度洗脱得到 11 个洗脱部分 (A~K)。其中, F 组分经中压液相色谱 (30 cm×4 cm), 以甲醇-水 (5%~100%) 梯度洗脱, 洗脱液每 50 毫升收集 1 份, 以薄层色谱 (10 cm×20 cm) 检视 (二氯甲烷-醋酸乙酯 10:1), 合并相似流分并减压浓缩, 最后得到 19 个流分 (Fr. 1~19), 其中 Fr. 14 经过葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20 柱色谱 (石油醚-二氯甲烷-甲醇 5:5:1) 和反相半制备液相色谱, 以 50%甲醇水为流动相洗脱, 体积流量为 1.5 mL/min, 检测波长为 254 nm, 分离得到化合物 4 (2 mg, t_R =30 min), Fr. 17 经过硅胶柱色谱 (二氯甲烷-醋酸乙酯 30:1→0:1) 和反相半制备液相色谱, 以 55%甲醇水为流动相洗脱, 体积流量为 1.5 mL/min, 检测波长为 254 nm, 分离得到化合物 3 (6 mg, t_R =25 min)、1 (5 mg, t_R =30 min)、2 (9 mg, t_R =35 min)。

3 结构鉴定

化合物 1: 黄色粉末, HR-ESI-MS 给出准分子离子峰 m/z 317.115 1 $[M+Na]^+$ (计算值 $C_{19}H_{18}O_3Na$, 317.115 4), 推测其分子式为 $C_{19}H_{18}O_3$, 不饱和度为 11。UV(MeCN) λ_{max} (log ϵ): 193 (3.44) nm, 261 (3.06), 315 (3.17) nm; IR ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 352, 3 183, 2 971, 2 921, 1 630, 1 583, 1 510, 1 446, 1 377, 1 233, 1 169,

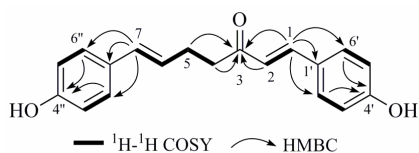
1 062, 974, 826, 711; 紫外提示该化合物具有强的共轭体系, 红外提示该化合物可能含有羟基。化合物 1 的 1H -NMR 谱 (600 MHz, acetone- d_6) 可见 2 个对位取代的苯环质子信号 δ_H 7.57 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-2', 6'), 6.90 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-3', 5'), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-2'', 6''), 6.77 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-3'', 5''); 2 个反式共轭双键质子信号 δ_H 7.58 (1H, d, J = 16.2 Hz, H-1), 6.71 (1H, d, J = 16.2 Hz, H-2), 6.13 (1H, dt, J = 15.8, 6.9 Hz, H-6), 6.38 (1H, d, J = 15.8 Hz, H-7); 2 个亚甲基信号 δ_H 2.82 (2H, dd, J = 7.8, 6.9 Hz, H-4), 2.49 (2H, m, H-5), 见表 1。 ^{13}C -NMR 谱除了给出与上述基团对应的碳信号外, 还显示了 1 个酮羰基信号 δ_C 199.2 (表 1)。经与已知化合物 2^[11]的波谱数据对比, 推测化合物 1 为 2 的双键还原产物。

为了进一步确证化合物 1 的结构, 进行了 2D NMR 实验 (图 2), 通过化合物 1 的 1H - 1H COSY 谱中相关信号 (图 2) 以及 HMBC 谱中 H-1 与 C-3、C-1'、C-2',6'相关, H-2',6'与 C-4'相关, H-2、H-4、H-5 与 C-3 相关, H-7 与 C-1''、C-2'',6''相关, H-2'',6''与 C-4''相关 (图 2), 从而确定了化合物 1 为 1,7-双 (4-羟基苯基)-1*E*,6*E*-庚二烯-3-酮。

化合物 2: 黄色粉末, ESI-MS m/z : 293 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, acetone- d_6) δ : 7.62 (1H, d, J = 15.8 Hz, H-1), 7.61 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2', 6'), 7.53 (1H, dd, J = 15.2, 10.7 Hz, H-5), 7.47 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-2'', 6''), 7.07 (1H, d, J = 15.8 Hz, H-2), 7.04 (1H, d, J = 15.3 Hz, H-7), 6.97 (1H, dd, J = 15.3, 10.7 Hz, H-6), 6.91 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-3', 5'), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-3'', 5''), 6.64 (1H, d, J = 15.2 Hz, H-4); ^{13}C -NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ : 188.7 (C-3),

表 1 化合物 1 的 1H -NMR 及 ^{13}C -NMR 数据 (600/150 MHz, acetone- d_6)
Table 1 1H -NMR and ^{13}C -NMR data for compound 1 (600/150 MHz, acetone- d_6)

碳位	δ_H	δ_C	碳位	δ_H	δ_C
1	7.58 (1H, d, J = 16.2 Hz)	142.9	2', 6'	7.57 (2H, d, J = 8.6 Hz)	131.1
2	6.71 (1H, d, J = 16.2 Hz)	124.4	3', 5'	6.90 (2H, d, J = 8.6 Hz)	116.7
3	—	199.2	4'	—	160.6
4	2.82 (2H, dd, J = 7.8, 6.9 Hz)	40.8	1''	—	130.3
5	2.49 (2H, m)	28.4	2'', 6''	7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz)	128.0
6	6.13 (1H, dt, J = 15.8, 6.9 Hz)	127.2	3'', 5''	6.77 (2H, d, J = 8.6 Hz)	116.1
7	6.38 (1H, d, J = 15.8 Hz)	130.9	4''	—	157.4
1'	—	127.3			

图2 化合物1的 ^1H - ^1H COSY和HMBC相关信号Fig. 2 ^1H - ^1H COSY and HMBC correlations of compound 1

160.6 (C-4''), 159.5 (C-4'), 143.9 (C-5), 142.9 (C-1), 142.0 (C-7), 131.2 (C-2', 6'), 129.8 (C-2'', 6''), 129.1 (C-4), 129.1 (C-1'), 127.7 (C-1''), 125.4 (C-6), 123.6 (C-2), 116.7 (C-3', 5'), 116.6 (C-3'', 5''). 以上数据与文献报道基本一致^[11], 故鉴定化合物2为1,7-双(4-羟基苯基)-1,4,6-庚三烯-3-酮。

化合物3: 黄色粉末, ESI-MS m/z : 317 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. ^1H -NMR (600 MHz, acetone- d_6) δ : 7.44 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-2', 6'), 7.38 (1H, dd, $J = 15.5, 10.8$ Hz, H-5), 7.07 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-2'', 6''), 7.01 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, H-7), 6.89 (1H, dd, $J = 15.3, 10.8$ Hz, H-6), 6.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-3'', 5''), 6.74 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-3', 5'), 6.25 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, H-4), 2.90~2.78 (4H, m, H-1, 2); ^{13}C -NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ : 199.3 (C-3), 159.4 (C-4''), 156.4 (C-4'), 143.9 (C-5), 142.0 (C-7), 133.2 (C-1'), 130.1 (C-2', 6'), 129.8 (C-2'', 6''), 129.3 (C-4), 129.0 (C-1''), 125.0 (C-6), 116.6 (C-3'', 5''), 115.9 (C-3', 5'), 42.9 (C-2), 30.1 (C-1)。以上数据与文献报道基本一致^[12], 故鉴定化合物3为1,7-双(4-羟基苯基)-4E,6E-庚二烯-3-酮。

化合物4: 黄色粉末, ESI-MS m/z : 397 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. ^1H -NMR (600 MHz, acetone- d_6) δ : 7.04 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-2'), 6.85 (1H, dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, H-6'), 6.85 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-2''), 6.78 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 6.71 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5''), 6.68 (1H, dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, H-6''), 4.29 (1H, dd, $J = 11.3, 2.2$ Hz, H-1), 3.85 (3H, s, 3'-OMe), 3.76 (3H, s, 3''-OMe), 3.65 (1H, dt, $J = 7.6, 6.1$ Hz, H-6), 3.37 (1H, m, H-5), 2.87 (1H, dd, $J = 13.5, 6.1$ Hz, H-7a), 2.68 (1H, dd, $J = 13.5, 7.6$ Hz, H-7b), 1.95~1.40 (6H, m, H-2~4); ^{13}C -NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ : 148.1 (C-3''), 148.0 (C-3'), 146.5 (C-4'), 145.7 (C-4''), 136.3 (C-1'), 131.7 (C-1''), 122.7 (C-6''), 119.3 (C-6'), 115.4 (C-5''), 115.3 (C-5'), 113.9 (C-2''), 110.5 (C-2'), 80.4 (C-1), 80.3 (C-5), 75.8 (C-6), 56.3 (3'-OMe), 56.1 (3''-OMe), 39.9 (C-7), 34.8 (C-2), 27.4 (C-3), 24.5 (C-4)。以上数

据与文献报道基本一致^[13], 故鉴定化合物4为(1R,5S,6S)-1,5-环氧-6-羟基-1,7-双(3-甲氧基-4-羟基苯基)-庚烷。

4 细胞毒活性筛选

采用MTT法^[14], 以紫杉醇为阳性对照, 测定分离得到的4个姜黄素类化合物对MDA-MB-231细胞和HGC-27细胞的体外细胞增殖抑制活性。取对数生长期的MDA-MB-231/HGC-27细胞, 以5000个/孔铺于96孔的细胞培养板上, 待细胞贴壁后, 空白组培养液替换为含1%胎牛血清的培养基, 给药组替换为用含1%胎牛血清的培养基稀释成终浓度为50、25、12.5、6.25、3.12、1.56 $\mu\text{mol/L}$ 的药物, 在37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 饱和湿度条件下培育48 h, 每孔加入20 μL 质量浓度为5 mg/mL的MTT溶液, 再培养4 h, 吸掉上清液, 每孔加入二甲基亚砜(DMSO)150 μL , 振荡10 min, 在酶标仪490 nm处测定各孔吸光度(A)值, 计算抑制率。

$$\text{抑制率} = (A_{\text{空白}} - A_{\text{给药}}) / A_{\text{空白}}$$

实验结果显示, 阳性药紫杉醇对HGC-27细胞和MDA-MB-231细胞的半数抑制浓度(IC_{50})值分别为(24.75 $\pm$ 3.16)、(4.12 $\pm$ 0.25) nmol/L, 化合物1~3均对HGC-27细胞表现出不同程度的增殖抑制作用, IC_{50} 分别为(34.06 $\pm$ 3.53)、(5.80 $\pm$ 1.92)、(16.54 $\pm$ 3.79) $\mu\text{mol/L}$, 化合物2对MDA-MB-231细胞也有一定的杀伤作用, IC_{50} 为(16.59 $\pm$ 1.70) $\mu\text{mol/L}$ 。值得注意的是, 为探讨有肿瘤细胞毒活性的化合物对人正常肝细胞的损伤作用, 采用同样方法测定了其对人正常肝L-02细胞的细胞毒作用, 结果显示, 化合物1无明显毒性作用, 而化合物2和3毒性作用明显, IC_{50} 分别为(10.44 $\pm$ 0.35) $\mu\text{mol/L}$ 和(28.47 $\pm$ 1.66) $\mu\text{mol/L}$ 。

5 讨论

本实验研究了蓬莪术的姜黄素类成分及其细胞毒活性, 经硅胶、凝胶柱色谱和反相中压柱色谱等方法分离及其波谱数据分析鉴定出4个姜黄素类化合物, 其中化合物1为新化合物。随后采用MTT法筛选了分离所得化合物对MDA-MB-231细胞、HGC-27细胞和L-02细胞增殖的抑制活性, 结果表明化合物1~3对HGC-27细胞增殖均具有一定的抑制作用, 其中化合物2的作用最强, 且化合物2对MDA-MB-231细胞增殖也具有一定的抑制作用, 但是, 结合化合物1~3对L-02细胞的细胞毒性结果来看, 化合物2和3对正常细胞和癌细胞均有较强

的毒性作用, 而化合物 **1** 的细胞毒作用表现出一定的选择性, 对 MDA-MB-231 细胞和 L-02 细胞未表现出杀伤作用, 表明化合物 **1** 对肿瘤细胞的毒性作用具有一定的选择性, 可进一步研究。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 尹定聪, 杨华升. 莪术油抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 中医药导报, 2018, 24(3): 62-63.
- [3] 李洋益, 高 刚, 张 艳, 等. 蓬莪术根茎总黄酮的提取及体外抗氧化分析 [J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(4): 1614-1620.
- [4] 王 秀, 夏 泉, 许杜娟, 等. 莪术中莪术二酮抗凝血和抗血栓作用的实验研究 [J]. 中成药, 2012, 34(3): 550-553.
- [5] 黄辉锋, 郑彩娟, 陈光英, 等. 莪术油与药渣残油的化学成分和抗菌活性比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(20): 67-71.
- [6] 余成浩, 彭 成, 余葱葱. 川产道地中药材蓬莪术的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2008(2): 388-389.
- [7] Panahi Y, Darvishi B, Ghanei M, *et al.* Molecular mechanisms of curcumins suppressing effects on tumorigenesis, angiogenesis and metastasis, focusing on NF- κ B pathway [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 28: 21-29.
- [8] Hassanlilou T, Ghavamzadeh S, Khalili L. Curcumin and gastric cancer: A review on mechanisms of action [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2019, 50(2): 185-192.
- [9] Banik U, Parasuraman S, Adhikary A K, *et al.* Curcumin: The spicy modulator of breast carcinogenesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 98.
- [10] 曾 磊, 王国平. 中国癌症流行病学与防治研究现状 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(87): 36-37.
- [11] Jang M K, Lee H J, Kim J S, *et al.* A curcuminoid and two sesquiterpenoids from *Curcuma zedoaria* as inhibitors of nitric oxide synthesis in activated macrophages [J]. *Arch Pharm Res*, 2004, 27(12): 1220-1225.
- [12] Burmaoğlu S, Çelik H, Göksu S, *et al.* Synthesis of two alnustone-like natural diarylheptanoids via 4 + 3 strategy [J]. *Synthetic Commun*, 2009, 39(9): 1549-1562.
- [13] Yin H, Luo J G, Kong L Y. Diarylheptanoids from the fruits of *Amomum kravanh* and their inhibitory activities of nitric oxide production [J]. *Phytochem Lett*, 2013, 6(3): 403-406.
- [14] Zhou J, Feng J H, Fang L. A novel monoterpenoid indole alkaloid with anticancer activity from *Melodinus khasianus* [J]. *Chem Lett*, 2017, 27(4): 893-896.