

• 综 述 •

莪术醇及其衍生物的抗肿瘤活性研究进展

聂添情, 孟祥伟, 应宇晨, 张兴贤*

浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310014

摘 要: 莪术醇作为莪术 *Curcuma rhizoma* 的重要成分, 具有抗病毒、抗炎、抗肿瘤等药理活性, 在抗肿瘤研究领域受到了广泛关注。通过查阅近年来国内外相关文献, 综述了莪术醇的天然来源、抗肿瘤作用机制及其结构修饰、抗肿瘤活性评价等方面的研究进展, 为其进一步的结构优化策略提供新的研究思路。

关键词: 莪术; 莪术醇; 天然来源; 抗肿瘤机制; 结构修饰; 抗肿瘤活性

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)21-5613-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.21.027

Research progress on anti-tumor activity of curcumol and its derivatives

NIE Tian-qing, MENG Xiang-wei, YING Yu-chen, ZHANG Xing-xian

College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

Abstract: Curcumol, as an important component of *Curcuma Rhizoma*, has anti-virus, anti-inflammatory, anti-tumor and other pharmacological activities, which has attracted more and more attentions in anti-tumor research area. The progress on the natural source, anti-tumor mechanism, structural modification, and anti-tumor evaluation of curcumol are reviewed in this paper, which will provide a novel strategy for its further structural optimization.

Key words: *Curcuma Rhizoma*; curcumol; natural source; anti-tumor action mechanism; structural modification; anti-tumor activity

莪术醇是传统中药莪术挥发油的重要组成部分, 目前已从多种植物中分离获得, 这些植物大多分布在东南亚、中国、印度尼西亚、印度和秘鲁等地^[1]。莪术醇, 别称姜黄醇、姜黄环奥醇, 结构上属于愈创木烷倍半萜类天然产物, 由五元环和七元环稠合而成, 其中七元环经过半缩酮的氧桥形成了 1 个新的五元环和六元环, 从而使得 3 个环的张力变小, 形成了具有一定刚性结构的稳定化合物^[2]。莪术醇的分子式为 $C_{15}H_{24}O_2$, 相对分子质量为 236.24, 外观与性状呈无色针状结晶。在加热条件下可变为棒状, mp 141~142 °C, 有升华现象。易溶于乙醚、氯仿, 溶于乙醇等有机溶剂, 几乎不溶于水^[3]。其化学结构见图 1。

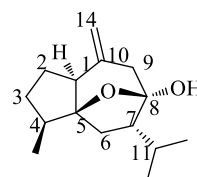


图 1 莪术醇的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of curcumol

据文献报道, 莪术醇具有抗病毒、抗炎、抗肿瘤等广泛的生物活性^[4]。尤其在抗肿瘤方面, 莪术醇表现出潜在的活性, 如肺癌^[5]、乳腺癌^[6]、鼻咽癌^[7]、肝癌^[8]、结直肠癌^[9]、卵巢癌^[10]等。但是, 由于莪术醇独特的化学结构, 其水溶性较差, 影响了其在体内的作用强度和药动学过程, 限制了对其作

收稿日期: 2020-03-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21372203); 浙江中医药大学省重点建设高校优势特色学科(中药学)开放基金资助项目(ZYAOXZD2019008); 浙江省新苗人才计划项目(2019R403044)

作者简介: 聂添情(1996—), 男, 江西宜春人, 本科在读。Tel: 15868833750 E-mail: 1204328825@qq.com

***通信作者** 张兴贤(1973—), 男, 浙江绍兴人, 教授, 博士生导师, 主要从事药物合成新工艺以及新药研究。

Tel: (0571)88320546 E-mail: zhangxx@zjut.edu.cn

用机制和构效关系的深入研究。本文主要对莪术醇的天然来源、抗肿瘤作用机制和结构修饰及其生物活性评价进行概述,进而为莪术醇的结构优化提供更多的研究思路。

1 莪术醇的天然来源

莪术醇作为一种传统中药莪术挥发油的重要活性成分,其天然来源主要为姜科植物,这些植物主要分布在热带和亚热带的混交落叶林和常绿阔叶林中,地理上主要分布于从印度到泰国、中国、马来西亚、印度尼西亚和澳大利亚北部的地域,日本、韩国也有部分种类分布^[11]。这些姜科植物的根茎部分,多含莪术醇,其中最为广知的就是温莪术(也叫温郁金) *C. wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling、蓬莪术 *C. phaeocaulis* Val.、广西莪术 *C. kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang。现代研究结果表明,温莪术作为地道药材与蓬莪术和广西莪术相比,其出油率和莪术醇含量均显著高于蓬莪术和广西莪术^[12-13]。此外,不同地区的同种植物,其莪术醇的含量也不尽相同,李爱群等^[14]分析浙江和福建等不同产地的莪术发现,莪术醇的质量分数分别为 11.4%、22.3%;而同产地的同种植物温莪术因年份不同,其莪术醇质量分数亦有较大差异,分别为 6.24%~16.20%、3.36%~10.00%^[15]。除了姜科植物外,也有研究人员从其他一些其他植物中分离得到了莪术醇,如梔子^[16]、黄芪^[17]。

2 莪术醇的抗肿瘤作用机制

莪术醇是莪术油中具有抗肿瘤活性的重要药效物质基础,已报道其抗肿瘤作用机制主要包括抑制原癌基因、激活抑癌基因;抑制肿瘤细胞核酸代谢;抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡;抑制肿瘤细胞的侵袭和转移等^[18],具体在不同肿瘤细胞中的作用机制如表 1 所示。

2.1 抑制原癌基因、激活抑癌基因

原癌基因和抑癌基因是正常细胞基因组中发挥调节作用的基因,肿瘤的发生与原癌基因的激活、抑癌基因的失活密切相关。miR-21 是肿瘤细胞中表达量上调最普遍的微小 RNA,几乎涉及癌细胞增殖、浸润、转移等每一个领域,其大多数靶基因都是抑癌基因^[19-20],故 miR-21 的靶基因可能是莪术醇治疗结肠癌(CRC)的靶分子,这在 Liu 等^[21]研究中也得到了证实:莪术醇通过 PTEN/PI3K/Akt 途径有效抑制了 CRC 的增殖,并降低了 miR-21 在体内外的表达。EZH2 是表观遗传调控因子多梳抑制

复合体 2 (PRC2) 的催化亚基,可催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化并沉默靶基因转录,调控癌症进展等多种生命活动,异常激活的 EZH2 可抑制抑癌基因的正常表达^[22]。Zhou 等^[23]研究发现莪术醇能抑制 EZH2 的表达,而 EZH2 的强表达能抑制抑癌基因,发挥抗癌作用。异柠檬酸脱氢酶(IDH)是三羧酸循环的关键酶,IDH 基因突变会改变细胞代谢并可能与肿瘤发生发展相关。IDH1 是 IDH 的一种表达产物,存在于细胞质和过氧化物酶体中,能催化 NADPH 和 α -酮戊二酸的生成^[24]。臧诗蕾^[25]研究发现莪术醇能通过下调癌基因 IDH1、上调肿瘤细胞内活性氧(ROS),从而诱导胃癌细胞 MGC-803 凋亡。Zang 等^[26]也发现,莪术醇能下调 IDH1 的表达,阻滞 MGC-803 细胞周期于 G₂/M 期,诱导细胞凋亡。马希中^[27]发现莪术醇能抑制裸鼠皮下移植瘤细胞 BGC-823 的增殖,其机制可能与 PCNA 基因表达下调和抑癌基因 P27 表达上调有关,而两者同为调控细胞周期的相关基因。B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)家族蛋白是细胞凋亡的关键调节分子,可直接或间接作用于线粒体来发挥其相应功能,其表达与调控对肿瘤细胞凋亡也具有较大的影响^[28]。郭志朋^[29]研究发现奥沙利铂与莪术醇联用,通过上调 caspase-3 和下调癌基因 Bcl-2 的表达,增强对裸鼠胃癌移植瘤细胞的抑制作用。p53 作为一种广泛存在的肿瘤抑制基因,其家族成员直至 1997 年才被陆续发现,分别是 p73 和 p63,全长表达的蛋白可激活 p53 相关靶基因,诱发细胞周期停滞及细胞凋亡^[30]。Huang 等^[31]报道莪术醇通过上调癌基因 p73 的表达,激活抑癌基因 p53 表达,抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的生长。

2.2 抑制肿瘤细胞核酸代谢

核酸代谢是细胞增殖过程中的重要步骤,抑制核酸代谢,细胞增殖也将受到影响。莪术醇具有直接抗肿瘤作用,能影响核酸的合成。徐立春等^[32]研究发现,莪术醇在体外能抑制乳腺癌细胞 MCF-7、MM-231,卵巢癌细胞 OV-UL-2 和宫颈癌细胞 HeLa 的增殖,并能阻止 MCF-7、MM-231、HeLa 细胞 RNA 的合成,其作用机制可能是抑制细胞 RNA 的合成。

2.3 抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡

2.3.1 阻滞细胞周期 研究发现,莪术醇能够阻滞细胞周期,抑制肿瘤细胞增殖。Wang 等^[33]研究发现莪术醇通过诱导人结肠癌细胞 Lovo 中 ROS 的产

表 1 莪术醇在不同癌细胞中的分子靶点

Table 1 Molecular targets of curcumol in different cancer types

肿瘤类型	肿瘤细胞	分子靶点	阻滞细胞周期	文献
结肠癌	Lovo、SW480、HCT-116	miR-21↓, PTEN/PI3K/Akt↓	—	21
	Lovo、SW480	ROS↑, Akt↓, GSK-3β↑, cyclin D ₁ ↓	G ₀ /G ₁	33
	Lovo	IGF-1R↓, p38-MAPKs↑	—	42
膀胱癌	EJ、T24	EZ2H↓	—	23
黑色素瘤	B16-F10	ROS↑, △Ym↓	—	47
肝癌	HepG2	COX-2↓, VEGF↓	—	41
骨肉瘤	MG63	Caspase↑, Bcl-1↑	—	38-39
鼻咽癌	CNE-2	IGF-1R↓, p21↑, p27↑, CDK↓, cyclin s↓	G ₀ /G ₁	35
	5-8F	E-cadherin↑, N-cadherin↓	—	48
乳腺癌	MDA-MB-231	P73↑, p53↑	—	31
	MCF-7、MM-231	RNA↓	—	32
	MDA-MB-231、MDA-MB-468	MMP9↑	—	49
	MDA-MB-231	Eef1A1↓	—	51
卵巢癌	OV-UL-2	RNA↓	—	32
	SKOV3	ERS↑	—	40
宫颈癌	HeLa	RNA↓	—	32
	CASKI	—	G ₂ /M	36
肺癌	ASTC-a-1	△Ym↓	G ₂ /M	5
	A549、H1299	NF-κB↓, caspase-9/caspase-3↑, MAPK↓, PI3K/Akt↓	G ₀ /G ₁	34
	A549、NCI-H460	ROS/JNK↑	G ₂ /M	45
胃癌	MGC-803	IDH1↓, ROS↑	—	25
	MGC-803	MMP↓, IDH1↓, ROS↑	G ₂ /M	26
	BGC-823	PCNA↓, p27↑	—	27
	BGC-823	caspase-3↑, Bcl-2↓	—	29
	SGC-7901	AIF↑, Endo G↑	—	37
	SGC-7901	MMP2↓, Caspase↑	—	43
	SGC-7901	MAPK/ERK↑, PI3K/Akt↑	—	44
胆管癌	RBE	—	G ₁	46
	RBE、HCCC-9810	CDKL3↓	—	50

生和影响 Akt/GSK3β/cyclin D₁ 途径的失活, 在 G₀/G₁ 期引起细胞周期停滞。Cai 等^[34]在用莪术醇处理肺癌细胞 A549 和 H1299 时发现, 其在 G₀/G₁ 阶段能抑制细胞周期。Li 等^[35]发现莪术醇能显著抑制鼻咽癌细胞 CNE-2 的生长, 在剂量相关模式下抑制 CDK 和 cyclins 表达, 导致细胞周期停滞在 G₀/G₁ 阶段。高艳娥等^[36]发现莪术醇对宫颈癌细胞 CASKI 有不同程度的增殖抑制作用, 可阻滞细胞周期于 G₂/M 期。Zang 等^[26]发现莪术醇能在 G₂/M 期抑制人胃癌细胞周期。综上可知, 莪术醇能通过阻滞细

胞周期于 G₀/G₁ 和 G₂/M 期, 抑制细胞增殖, 从而发挥抗肿瘤活性。

2.3.2 诱导细胞凋亡 Zhang 等^[5]首次证明莪术醇通过非 caspases 依赖的线粒体途径, 能诱导肺腺癌细胞 ASTC-a-1 凋亡。张弘等^[37]研究发现莪术醇能上调胃癌细胞 SGC-7901 AIF 和 Endo G 蛋白的表达, 通过非 caspase 依赖途径诱导凋亡。有研究也表明, 莪术醇还可以通过 caspase 依赖的信号途径诱导人骨肉瘤细胞 MG-63 凋亡^[38-39]。Wang 等^[40]实验表明, 莪术醇纳米复合物可以通过内质网途径

诱导卵巢癌细胞凋亡。唐渊等^[41]研究则表明, 莪术醇能抑制 COX-2 和 VEGF 基因表达, 诱导肝癌细胞 HepG2 凋亡。Wang 等^[42]发现莪术醇能抑制人结肠癌细胞 Lovo 的生长并诱导细胞凋亡, 且呈剂量-时间相关性, 其作用机制与抑制 IGF-1R 的表达和激活 p38-MAPKs 有关。与 5-氟尿嘧啶联用时, 还可调节凋亡蛋白 Bax/Bcl-2 的比例, 激活 caspase-3, 使促进凋亡的效果更明显^[43]。

此外, 许多研究表明, 莪术醇对细胞增殖与凋亡的影响并非单一的, 通常在影响细胞增殖的同时, 还会促进细胞凋亡。王耀霞^[44]研究发现, 莪术醇能抑制人胃癌细胞 SGC-7901 的增殖, 同时调节凋亡蛋白的表达, 诱导 SGC-7901 细胞的凋亡, 并呈现剂量相关作用。董芳蕊^[45]研究认为, 莪术醇能激活 ROS/JNK 通路促进细胞凋亡, 同时阻滞细胞周期于 G₂/M 期, 抑制细胞增殖, 从而抑制肺癌细胞 A549、NCI-H460。张金铎等^[46]研究发现莪术醇能阻滞胆管癌细胞 RBE 周期于 G₁ 期, 抑制其增殖, 并通过激活线粒体凋亡途径诱导其凋亡。孙平等^[47]研究发现, 莪术醇能抑制黑色素瘤细胞 B16-F10 增殖并促进细胞凋亡, 其机制可能与胞内 ROS 增高及线粒体膜电位变化有关。

2.4 抑制肿瘤细胞的侵袭和转移

Yan 等^[48]研究表明, 莪术醇通过调节 E-钙黏蛋

白和 N-钙黏蛋白, 诱导 TGF- β 1 介导的上皮间充质转化, 影响癌细胞的迁移。Li 等^[49]发现莪术醇通过上调 E-钙黏蛋白和下调 N-钙黏蛋白的表达, 抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231、MDA-MB-468 的生长和侵袭。Zhang 等^[50]研究发现莪术醇能抑制 CDKL3, 抑制胆管癌细胞 RBE、HCCC-9810 的生长和迁移。Qi 等^[51]研究发现莪术醇能降低乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中 eEF1A1 的表达, 抑制细胞侵袭。

3 莪术醇结构修饰

莪术醇在抗肿瘤领域具有确切的疗效和潜在的应用前景, 但是其临床应用还存在着一定的局限性, 主要表现在以下几个方面: (1) 莪术醇水溶性较差, 溶解度只有 0.003 mg/mL, 导致其制剂研究较为困难; (2) 生物利用度不高。为改善其作用强度, 提高其水溶性, 莪术醇的结构修饰位置主要集中在 8-位羟基和 10-位环外双键, 如图 2 所示。莪术醇的 8-位羟基活性相对较好, 可经酯化、醚化和糖苷化等反应, 引入极性较大的官能团, 改善水溶性, 提高其生物活性。另外, 莪术醇 10-位双键经环氧化、断裂氧化引入极性官能团, 实现莪术醇的结构改造。

3.1 8-位羟基的结构修饰

3.1.1 8-位羟基成酯修饰 莪术醇的 8-位羟基进行结构修饰是最常用的改造方法之一。孙汉杰等^[52]通过羟基磷酸化, 将莪术醇转化为磷酸酯, 然后成盐,

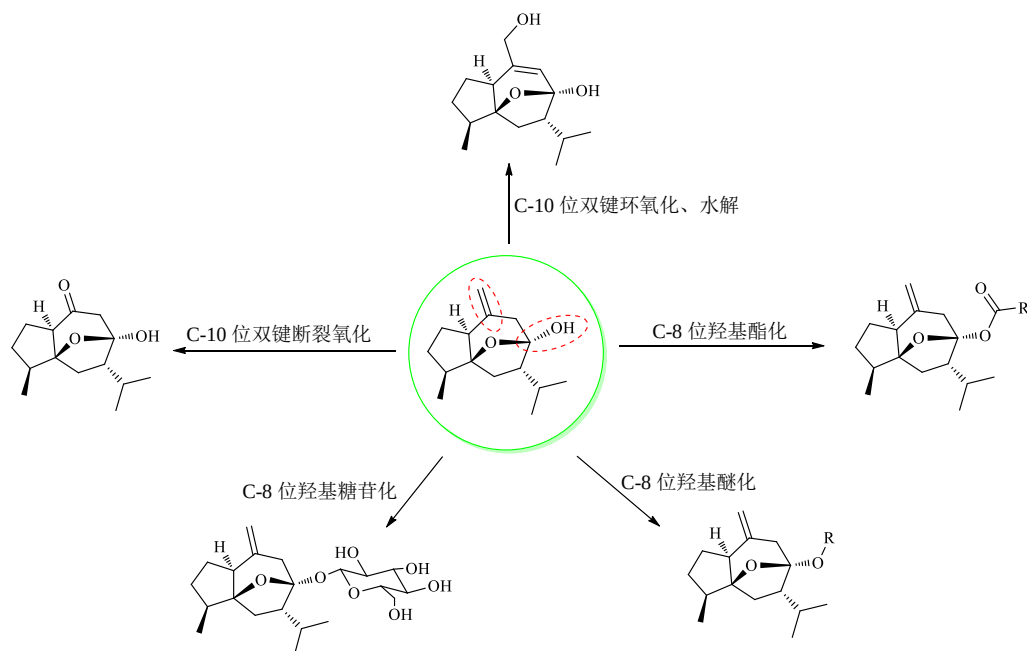


图 2 莪术醇的结构改造策略

Fig. 2 Strategy for structural modification of curcumol

得到莪术醇衍生物 **1** (图 3), 水溶性得到明显改善。同时, 化合物 **1** 的抗肿瘤活性好于莪术醇, 且不良反应少。另外, 通过邻苯二甲酸酐与 8-位羟基成酯修饰引入水溶性基团羧基, 合成化合物 **2**, 合成路线如图 4 所示^[53]。临床试验表明, 此莪术醇衍生物对宫颈癌瘤体的治疗有效率达 44.4%。通过 8-位羟基与各种取代的肉桂酰氯反应, 在莪术醇结构中引入肉桂酰基 α,β -不饱和双键, 合成了化合物 **3-01**~**3-04** (图 5)^[54], 其改变了莪术醇分子的空间构象和电子效应, 采用 MTT 法测试其对不同癌细胞的抑制效果, 发现其均具有较好的肿瘤抑制活性。

3.1.2 8-位羟基成醚修饰 为了提高莪术醇的水溶性和生物利用度, 同时降低其不良发应, 梁广等^[55]

用单糖、寡糖及多糖衍生物对莪术醇 8-位羟基进行结构修饰, 合成了莪术醇衍生物 **4-01**、**4-02** (图 6)。药理活性测试结果显示, 化合物 **4-01** 对人胰腺癌细胞 PC-3 有明显的抑制作用。化合物 **4-02** 则对人宫颈癌细胞 HeLa 和肺癌细胞 A549 有明显的抑制作用。梁大伟^[54]、赵京华^[56]分别通过引入芳杂环片段和含氮杂环片段, 对莪术醇 8-位羟基进行修饰, 合成了化合物 **5-01**~**5-05** (图 7), 其对人肝癌细胞 HepG2 的具有良好的抑制活性。

3.1.3 10-14 位双键结构修饰 利用莪术醇 10-14 位双键固有的反应活性, 容易通过经典的化学反应对其进行结构修饰, 制备系列莪术醇衍生物。文献报道莪术醇经过 *m*-CPBA 环氧化、水解开环、HIO₄

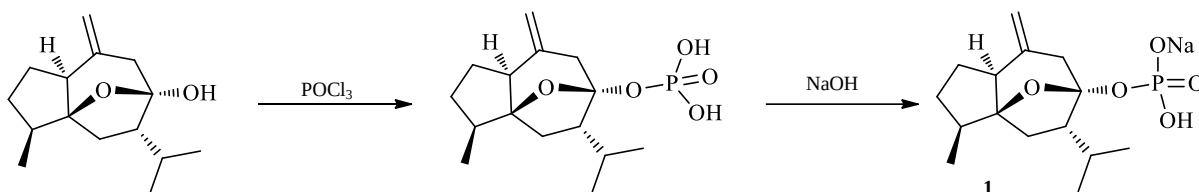


图 3 化合物 1 的合成路线

Fig. 3 Synthetic route of compound 1

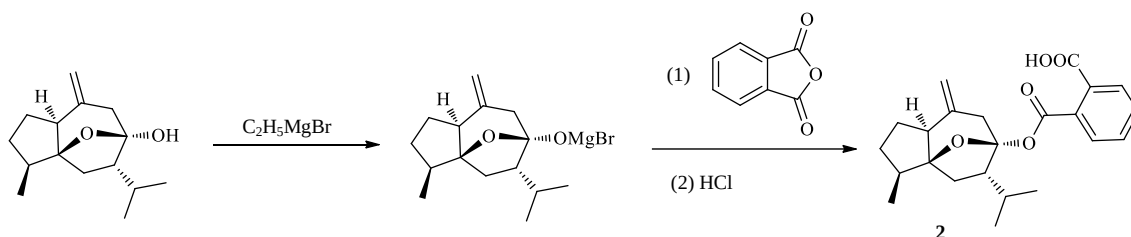


图 4 化合物 2 的合成路线

Fig. 4 Synthetic route of compound 2

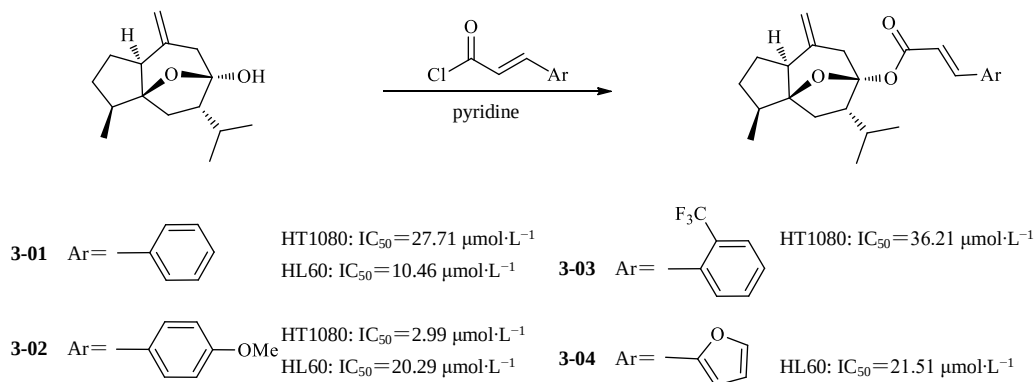


图 5 化合物 3-01~3-04 的合成路线

Fig. 5 Synthetic route of compounds 3-01—3-04

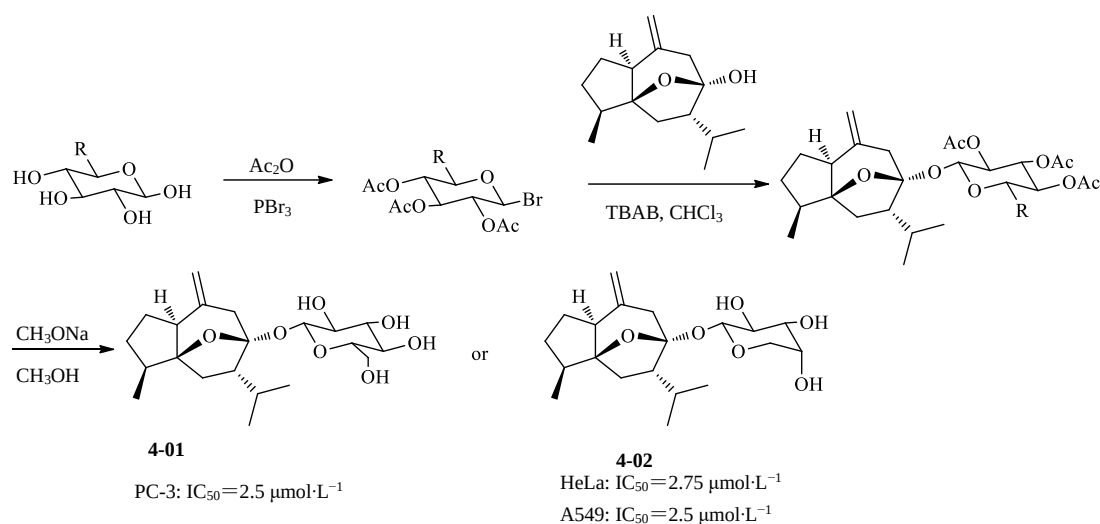


图 6 化合物 4-01、4-02 的合成路线

Fig. 6 Synthetic route of compounds 4-01 and 4-02

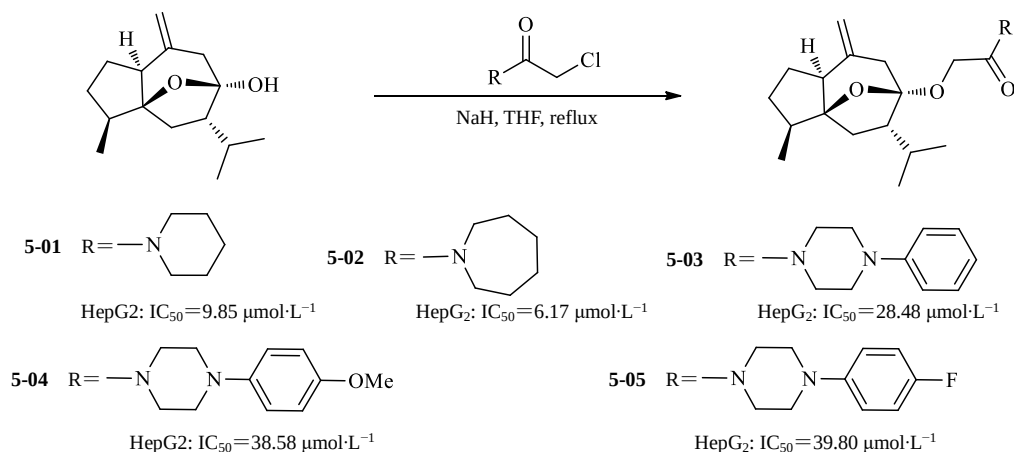


图 7 化合物 5-01~5-05 的合成路线

Fig. 7 Synthetic route of compounds 5-01—5-05

氧化邻位二醇得到莪术酮衍生物, 然后与氨基硫脲缩合得到化合物 6-01, 再在碱性条件下环合得到噻唑化合物 6-02, 其合成路线如图 8 所示^[54]。其中, 化合物 6-01 对人结肠癌细胞 HCT116 的 IC_{50} 为 $16.35 \mu\text{mol/L}$, 化合物 6-02 对人结肠癌细胞 HCT116 的 IC_{50} 为 $40.91 \mu\text{mol/L}$ 。

另外, 莪术醇经过 *m*-CPBA 环氧化、碱性开环、加热脱水得到 10-位羟甲基化合物 7, 然后经成酯修饰及氨化反应, 合成一系列莪术醇衍生物 7-01~7-04, 其合成路线如图 9 所示^[57]。并开展了人胃癌细胞 SGC-7901、人肺癌细胞 H460 的抑制活性研究, 发现莪术醇衍生物 7-01~7-04 对上述 2 种癌细胞具有良好的抑制活性。

一直以来, 天然产物结构修饰是新药开发的一个重要途径。以活性明确的天然药物为母体进行结构修饰, 往往可以得到许多具有不同活性的衍生物。就目前莪术醇的结构修饰来看, 8-位羟基和 10-14 位环外双键的改造能不同程度的提高莪术醇的抗肿瘤活性。8-位羟基为半缩酮结构, 其活性弱于游离羟基, 通过对 8-位羟基成酯和成醚修饰, 可以提高其抗肿瘤活性, 如引入肉桂酰基片段的化合物 3-01, 相比于莪术醇, 对人纤维肉瘤细胞 HT1080 表现出较好的生物活性。10-14 位环外双键经过结构修饰可以显著增强抗肿瘤活性, 如化合物 7-03, 对胃癌细胞 SGC-7903 具有较好的生物活性。因此, 在保留莪术醇核心骨架的基础上, 引入具有不同电性效

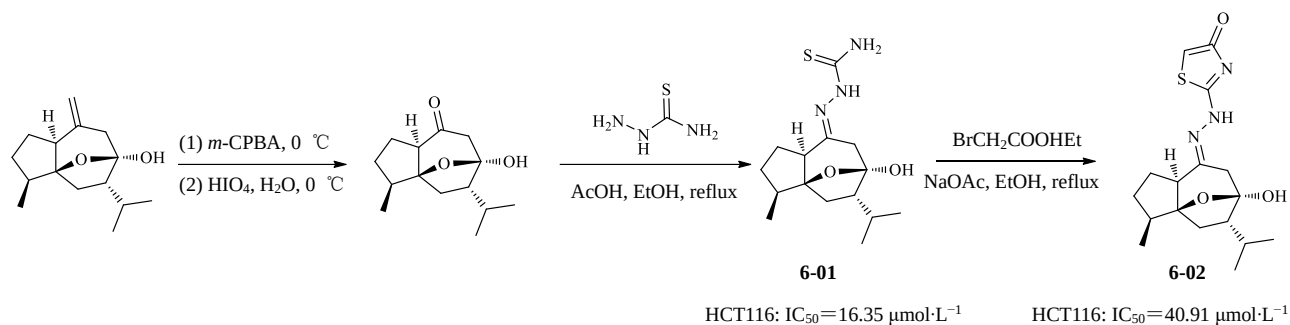


图 8 化合物 6-01、6-02 合成路线
Fig. 8 Synthetic route of compound 6-01 and 6-02

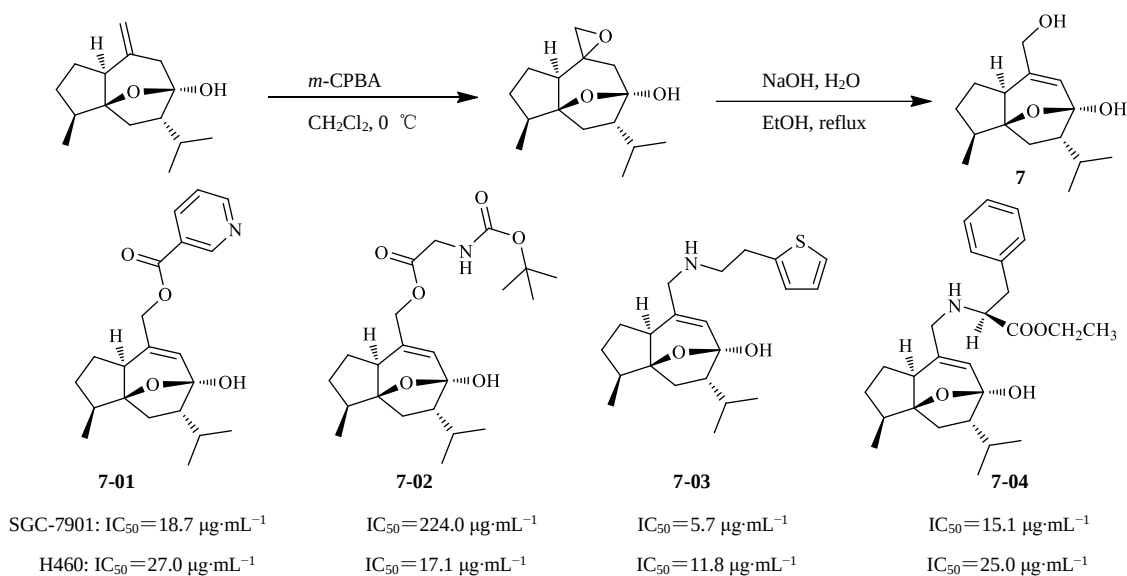


图 9 化合物 7-01~7-04 合成路线
Fig. 9 Synthetic route of compound 7-01—7-04

应的极性官能团可以改善其抗肿瘤活性。

4 结语

莪术醇作为一种愈创木烷型倍半萜类天然药物，在抗肿瘤研究方面表现出确切的疗效和潜在的应用前景，一直以来备受药物化学家们的青睐。针对莪术醇，目前的研究方向主要集中在其制剂、抗肿瘤机制及结构优化方面。目前已开发的制剂有莪术醇亚微乳^[58]、莪术醇脂质体^[59]、莪术醇固体分散剂^[60]和莪术醇软膏^[61]等。现有研究表明，莪术醇可通过调节细胞基因的表达、抑制核酸代谢、抑制细胞增殖、诱导细胞分化以及抑制肿瘤细胞的转移扩散、增强免疫等机制发挥作用，但具体的机制尚不明确，具体靶点也尚未发现，还有待深入研究。对其结构优化，目前主要针对其 8-位羟基和 10-14 位

环外双键展开，并得到了一些活性较强的衍生物。因此，深入开展莪术醇结构修饰研究，为获得抗肿瘤活性更好、毒副作用更低的莪术醇衍生物提供新的研究思路。

参考文献

- [1] Sun W, Wang S, Zhao W W, *et al.* Chemical constituents and biological research on plants in the genus *Curcuma* [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(7): 1451-1523.
- [2] Inayama S, Gao J, Harimaya K, *et al.* The absolute stereostructure of curcumol isolated from *Curcuma wenyujin* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32(9): 3783-3786.
- [3] Hiroshi H, Kanji M, Yojiro S, *et al.* Structure of curcumol [J]. *Chem Pharm Bull*, 1965, 13(12): 1484-1485.
- [4] 王 琰, 王慕邹. 莪术的质量研究 [J]. 药学报, 2019, 40(12): 1811-1816.

- 2001, 36(11): 849-853.
- [5] Zhang W W, Wang Z P, Chen T S. Curcumol induces apoptosis via caspases independent mitochondrial pathway in human lung adenocarcinoma ASTC-a-1 cells [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(1): 307-314.
- [6] Ning L, Ma H, Jiang Z Y, et al. Curcumol suppresses breast cancer cell metastasis by inhibiting MMP-9 via JNK1/2 and Akt-dependent NF-kappaB signaling pathways [J]. *Integr Cancer Ther*, 2016, 15(2): 216-225.
- [7] He J N, Yao D F, Li J E. Effect of curcumol on proliferation, apoptosis and cell cycle of nasopharyngeal carcinoma CNE2 cells [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2011, 17(3): 171-174.
- [8] Shi H L, Tan B, Ji G, et al. Zedoary oil (Ezhu You) inhibits proliferation of AGS cells [J]. *Chin Med*, 2013, 8(1): 13-23.
- [9] Guo P, Wang Y W, Weng B X, et al. Synthesis, anti-mor activity, and structure-activity relationships of curcumol derivatives [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(1): 53-58.
- [10] 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.
- [11] 霍光华, 杨树林, 刘明广. 莪术基源及其活性成分开发利用 [J]. 天然产物研究与开发, 2007, 19(3): 535-540.
- [12] 李 勇, 孙秀燕, 林翠英, 等. 3 个品种莪术挥发油化学成分的比较 [J]. 中草药, 2005, 36(12): 1785-1787.
- [13] 姜国非, 陆兔林, 毛春芹, 等. 不同产地醋莪术饮片中莪术二酮、莪术醇、吉马酮和 β -榄香烯含量的比较 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(21): 2834-2837.
- [14] 李爱群, 姚崇舜, 胡学军, 等. 不同产地莪术挥发油的有效成分 [J]. 分析测试学报, 2002, 21(6): 67-69.
- [15] 李爱群, 胡学军, 邓远辉, 等. 温莪术挥发油的成分 [J]. 中草药, 2001, 32(9): 782-783.
- [16] Fang J, Yang B, Ge Z, et al. Single standard substance for the determination of nine volatile components in the distillate of *Fructus Gardeniae* and *Radix Curcumae* (an intermediate of Xingnaojing Injection) [J]. *J Sep Sci*, 2017, 40: 3946-3957.
- [17] Yin G, Cheng X L, Tao W W, et al. Comparative analysis of multiple representative components in the herb pair *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* and its single herbs by UPLC-QQQ-MS [J]. *J Pharm Biomed*, 2018, 148: 224-229.
- [18] 黄臣虎, 陆 茵, 孙志广, 等. 莪术抗癌作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1745-1747.
- [19] Özgün A, Karagoz B, Bilgi O, et al. MicroRNA-21 as an indicator of aggressive phenotype in breast cancer [J]. *Onkologie*, 2013, 36(3): 115-118.
- [20] Wang Z Y, Han J X, Cui Y Z, et al. miRNA-21 inhibition enhances RANTES and IP-10 release in MCF-7 via PIAS3 and STAT3 signalling and causes increased lymphocyte migration [J]. *Biochem Bioph Res Commu*, 2013, 439(3): 384-389.
- [21] Liu H W, Wang J, Tao Y M, et al. Curcumol inhibits colorectal cancer proliferation by targeting miR-21 and modulated PTEN/PI3K/Akt pathways [J]. *Life Sci*, 2019, 221: 354-361.
- [22] 冯 浩, 高兴春, 沙保勇, 等. EZH2: 调节癌症发展的多重表观遗传因子 [J]. 生命科学, 2015, 27(7): 876-882.
- [23] Zhou L, Wei E D, Zhou B T, et al. Anti-proliferative benefit of curcumol on human bladder cancer cells via inactivating EZH2 effector [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 798-805.
- [24] 刘 翔, 凌志强. IDH1、IDH2 基因突变在肿瘤中的作用 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(5): 351-354.
- [25] 臧诗蕾. 莪术醇的抗胃癌作用及其机制研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [26] Zang S L, Tang Q L, Dong F R, et al. Curcumol inhibits the proliferation of gastric adenocarcinoma MGC-803 cells via downregulation of IDH1 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(6): 3583-3591.
- [27] 马希中. 莪术醇联合氟尿嘧啶对裸鼠胃癌移植瘤生长及 PCNA 和 P27 表达影响的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [28] 任玉伟, 宿华威. Bcl-2 基因家族研究进展 [J]. 大连医科大学学报, 2015, 37(2): 202-205.
- [29] 郭志朋. 莪术醇联合奥沙利铂对裸鼠胃癌移植瘤生长及 Bcl-2 和 Caspase-3 表达影响的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [30] 孙传海, 韩 壮, 王 敏, 等. P53 基因家族的新成员 p73 和 p63 [J]. 中国肿瘤, 2001, 10(7): 403-406.
- [31] Huang L Z, Li A, Liao G Z, et al. Curcumol triggers apoptosis of p53 mutant triple-negative human breast cancer MDA-MB 231 cells via activation of p73 and PUMA [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1): 1080-1088.
- [32] 徐立春, 边可君, 刘志敏, 等. 天然药物莪术醇抑制肿瘤细胞生长及 RNA 合成影响的初步研究 [J]. 肿瘤, 2005, 25(6): 570-572.
- [33] Wang J, Li X M, Bai Z, et al. Curcumol induces cell cycle arrest in colon cancer cells via reactive oxygen species and Akt/GSK3 β /cyclin D1 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 210: 1-9.
- [34] Cai F F, Chen M H, Zhang D L, et al. Curcumol potentiates celecoxib-induced growth inhibition and apoptosis in human non-small cell lung cancer [J].

- Oncotarget*, 2017, 8(70): 115526-115545.
- [35] Li X M, Liu H W, Wang J, *et al.* Curcuminol induces cell cycle arrest and apoptosis by inhibiting IGF-1R/PI3K/Akt signaling pathway in human nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(11): 2214-2225.
- [36] 高艳娥, 郭金珠, 惠 慧, 等. 莪术醇对人宫颈癌 CASKI 细胞增殖抑制及促凋亡作用的研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(10): 1836-1839.
- [37] 张 弘, 张连荣, 姜海军, 等. 莪术醇对胃癌 SGC7901 细胞凋亡及 AIF、Endo G 表达的影响 [J]. *肿瘤学杂志*, 2015, 21(9): 703-707.
- [38] Zhang C, Wang L M. Inhibition of autophagy attenuated curcuminol induced apoptosis in MG-63 human osteosarcoma cells via Janus kinase signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 6387-6394.
- [39] 马 琨, 胡国强. 莪术醇诱导人骨肉瘤 MG63 细胞自噬的实验研究 [J]. *中成药*, 2015, 37(2): 268-272.
- [40] Wang J, Song Y, Zhang M, *et al.* A liposomal Curcuminol nanocomposite for magnetic resonance imaging and endoplasmic reticulum stress mediated chemotherapy of human primary ovarian cancer [J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(8): 2938-2947.
- [41] 唐 渊, 李晓辉. 莪术提取物对肝癌细胞系 HepG2 的抗癌作用及机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2007, 23(6): 790-794.
- [42] Wang J, Huang F X, Bai Z, *et al.* Curcuminol inhibits growth and induces apoptosis of colorectal cancer lovo cell line via IGF-1R and p38 MAPK Pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 19851-19867.
- [43] 陶亚玲. 莪术醇联合 5-氟尿嘧啶对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖、凋亡的影响 [D]. 扬州: 扬州大学, 2015.
- [44] 王耀霞. 莪术醇对人胃癌细胞增殖、凋亡的影响及其机制的初步研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2011.
- [45] 董芳蕊. 莪术醇通过 ROS/JNK 信号通路诱导肺癌细胞凋亡 [D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [46] 张金铎, 苏 刚, 逯娅雯, 等. 莪术醇诱导胆管癌细胞凋亡和调控细胞周期的体外研究 [J]. *兰州大学学报: 医学版*, 2018, 44(1): 65-70.
- [47] 孙 平, 张春辉, 邱 静, 等. 莪术醇诱导小鼠黑色素瘤 B16-F10 细胞凋亡作用研究 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(4): 12-16.
- [48] Yan D Z, Deng S S, Gan W G, *et al.* Curcuminol attenuates epithelial-mesenchymal transition of nasopharyngeal carcinoma cells via TGF- β 1 [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 7513-7520.
- [49] Li Z Y, Sun X H, Liu X M, *et al.* Antitumor effects of ruyiping on cell growth and metastasis in breast cancer [J]. *Cancer Biother Radio*, 2019, 34(5): 1-9.
- [50] Zhang J D, Su G, Tang Z W, *et al.* Curcuminol exerts anticancer effect in cholangiocarcinoma cells via down-regulating CDKL3 [J]. *Front Physiol*, 2018, 9(3): 234-245.
- [51] Qi H Y, Ning L, Yu Z Y, *et al.* Proteomic identification of eEF1A1 as a molecular target of curcuminol for suppressing metastasis of MDA-MB-231 cells [J]. *J Agr Food Chem*, 2017, 65(14): 3074-3082.
- [52] 孙汉杰, 邹亚平, 聂秀范, 等. 温莪术抗肿瘤作用研究-莪术醇磷酸酯单钠的合成 [J]. *中国医药工业杂志*, 1983, (8): 12-13.
- [53] 于润海, 程 衡, 张普民, 等. 温莪术抗肿瘤的研究 6. 莪术醇的结构改造 (I) 莪术醇邻苯二甲酸酸性酯的合成 [J]. *沈阳药科大学学报*, 1978(10): 25-27.
- [54] 梁大伟. 榄香烯型分子母核的构建与莪术醇的结构修饰及活性研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2014.
- [55] 梁 广, 李校堃, 姚崇舜, 等. 新的莪术醇糖苷类化合物及其制备与应用: 中国, CN1995056A [P]. 2007-07-11.
- [56] 赵京华. 莪术醇衍生物的合成、生物活性及纳米给药系统的研究 [D]. 沈阳: 辽宁大学, 2017.
- [57] 郭 平. 温莪术活性成分莪术醇的结构修饰及其活性研究 [D]. 南京: 南京理工大学, 2015.
- [58] 刘玉玲, 曲敬来, 温纯青, 等. 莪术醇亚微乳及其制备方法 and 制剂: 中国, CN101147727 [P]. 2008-03-26.
- [59] 刘 宇, 肖 晗, 金 鑫, 等. 莪术醇脂质体的制备及表征 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(15): 1819-1824.
- [60] 王朝勃, 赵京华, 张金凤, 等. 莪术醇固体分散体的制备及体外评价 [J]. *中草药*, 2017, 48(22): 4655-4660.
- [61] 周 洁, 朱雁林, 董建勇, 等. 莪术醇软膏对糖尿病溃疡创面愈合的作用 [J]. *温州医科大学学报*, 2014, 44(6): 411-416.